



T. C

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *CANDIDA*
TÜRLERİNİN ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARININ DİSK
DİFÜZYON YÖNTEMİYLE ARAŞTIRILMASI**

Hatice ERDEM

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Şükrü ÖKSÜZ

Düzce 2017

KABUL VE ONAY

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan
"Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Candida* Türlerinin Antifungal Duyarlılıklarının Disk
Difüzyon Yöntemiyle Araştırılması"
adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarihi: 28 /02/2017

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Şakir ÖKSÜZ
Düzce Üniversitesi
Başkan

Prof. Dr. Cihadiye Elif ÖZTÜRK
Düzce Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. Erol AYAZ
Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun 10 / 03 / 2017 tarih ve 2017 / sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

01.03.2017

Hatice ERDEM

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteği ve hoşgörüsünü her zaman hissettiğim ve tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Şükrü ÖKSÜZ'e;

Bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum Prof. Dr. C. Elif ÖZTÜRK'e, Prof. Dr. İdris ŞAHİN'e ve Yard. Doç. Dr. Emel ÇALIŞKAN'a;

Düzce Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda çalışan ve tez çalışmamda bana yardımcı olan biyolog arkadaşlarıma ve asistan doktorlarımıza;

Hayatım boyunca desteğini ve sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen canım aileme; özellikle anneme;

Tanıdığım günden beri her konuda bana destek olup sevgiyle yaklaşan ve tez çalışmamın her aşamasında bana yardımcı olan sevgili eşim Sabri Sefa ERDEM'e ve yakın zamanda bize dünyanın en güzel mutluluğunu yaşatacak olan canım kızıma teşekkürlerimi sunarım.

Hatice ERDEM

2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİL, RESİM VE TABLOLAR LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET.....	1
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Mantarlar	5
2.1.1. Mantarların tarihçesi	5
2.1.2. Mantarların genel özellikleri	6
2.2. <i>Candida</i> Türleri	7
2.2.1. Sınıflandırma	7
2.2.2. Genel özellikler	7
2.2.3. Hücre yapısı	7
2.2.3.1. Hücre sitoplazması	7
2.2.3.2. Hücre iskeleti	7
2.2.3.3. Hücre membranı	8
2.2.3.4. Hücre duvarı ve antijenik yapı	8
2.2.4. Virulans faktörleri	10
2.2.4.1. Konak hücre yüzeyine tutunma (Adezyon).....	10
2.2.4.2. Maya-hif dimorfizmi	10
2.2.4.3.Fenotipik değişim	11
2.2.4.4. Salgısal aspartil proteinazlar (Sap)	12
2.2.4.5. Fosfolipazlar	12
2.2.4.6. Sideroforları kullanabilme yeteneği.....	12

2.2.4.7. Biyofilm	13
2.2.4.8. Toksinler	13
2.2.5. <i>Candida</i> türlerinin üreme özellikleri	13
2.2.6. Antijenik yapı	14
2.2.7. Epidemiyoloji	14
2.2.8. Patogenez	15
2.2.9. <i>Candida</i> türleri ile oluşan infeksiyonlar	16
2.2.9.1. Yüzeysel kandidozlar	16
2.2.9.2. Sistemik kandidozlar	17
2.2.10. Tıbbi öneme sahip bazı <i>Candida</i> türleri.....	19
2.2.11. Antifungal ilaçlar ve etki mekanizmaları	23
2.2.11.1. Polyenler.....	23
2.2.11.2. Azoller	24
2.2.11.3. Antimetabolitler	26
2.2.11.4. Alilaminler.....	26
2.2.11.5. Ekinokandinler	26
2.2.11.6. Sistemik olarak kullanılan diğer antifungal ilaçlar	27
2.2.12. <i>Candida</i> türlerinin laboratuvar tanısı	27
2.2.12.1. Direkt mikroskopik inceleme	27
2.2.12.2. <i>Candida</i> türlerinin identifikasyonu	27
2.2.12.3. Deri testleri	30
2.2.12.4. Serolojik testler	30
2.2.12.5. Moleküler tanı yöntemleri	31
2.2.13. <i>Candida</i> türlerinde antifungal duyarlılık testleri	31
2.2.13.1. Sıvı makrodilüsyon yöntemi	32
2.2.13.2. Sıvı mikrodilüsyon yöntemi	32

2.2.13.3. Kolorimetrik mikrodilüsyon yöntemi	32
2.2.13.4. Disk difüzyon yöntemi	33
2.2.13.5. Agar gradient yöntemi (E test)	33
2.2.13.6. Diğer yöntemler	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Suşların Seçimi, İzolasyonu ve Saklanması	34
3.2. İdentifikasyon	34
3.2.1. Germ tüp (Çimlenme borusu) testi	35
3.2.2. Lam kültür testi	35
3.2.3. Otomatize sistem ile identifikasyon	37
3.3. Antifungal Duyarlılık İşlemi	38
3.3.1. İnokulum hazırlanması	38
3.3.2. Besiyeri ve inokülasyon	38
3.3.3. İnkübasyon	38
3.4. Antifungal Duyarlılıklarının Belirlenmesi	38
3.5. İstatistiksel Analiz	39
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR	55
7. KAYNAKLAR	56
8. ÖZGEÇMİŞ	68

ŞEKİL, RESİM VE TABLOLAR LİSTESİ

Resim 1: <i>C. albicans</i> 'ın germ tüp yapısı	35
Resim 2: Lam kültür testi için hazırlanan düzenek	36
Resim 3: Bazı <i>Candida</i> türlerinin mısır unu-tween 80 agarda morfolojik görünümleri	37
Resim 4: İnkübasyon sonrası zon çaplarının petrideki görünümü	42
Şekil 1: Mantar hücre duvarının yapısı	9
Tablo 1: Klinik örneklerde üretilen <i>Candida</i> türlerinin kültür, mikroskopi ve biyokimyasal özellikleri	22
Tablo 2: Klinik kullanımda olan bazı antifungal ilaçlar ve etki mekanizmaları	23
Tablo 3: Antifungal zon çapı değerlendirme kriterleri	39
Tablo 4: <i>Candida</i> türlerinin izole edildiği bölgeye göre dağılımı	40
Tablo 5: İzole edilen <i>C. albicans</i> ve non- <i>albicans Candida</i> türlerinin gönderildiği birime göre dağılımı	41
Tablo 6: İzole edilen <i>Candida</i> türlerinin gönderildiği birime göre dağılımı	41
Tablo 7: <i>Candida</i> türlerinin Amfoterisin B ve flusitozin için oluşturduğu ortalama zon çapları (mm) (\pm SD)	43
Tablo 8: İzole edilen tüm <i>Candida</i> türlerinin antifungal duyarlılıkları	43
Tablo 9: İzole edilen <i>Candida</i> türlerinin antifungal duyarlılıkları	45

KISALTMALAR

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
BAL	Bronkoalveoler lavaj
BHIA	Brain-Heart Infusion Agar
BHIB	Brain Heart Infusion Broth
BOS	Beyin omurilik sıvısı
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
DBD	Doza bağımlı duyarlı
DD	Disk difüzyon
DTA	Derin trakeal aspirat
EIA	Enzimimmünoassay
ET	E test
EUCAST	European Confederation of Antifungal Susceptibility Testing
GİS	Gastrointestinal sistem
HIV	Human Immunodeficiency Virus
ID	İmmünodifüzyon
KF	Kompleman fiksasyon
LA	Lateks aglütinasyon
MHA	Mueller-Hinton Agar
MİK	Minimum inhibitör konsantrasyon
n	Olgu sayısı
PAS	Periyodik asit-schiff
RAI	Radyoimmünoassay
RD	Rosco Diagnostica
RPMI	Roswell Park Memorial Institute
Rt-PCR	Real time-polymerase chain reaction
SAP	Salgısal aspartil proteinaz
SDA	Sabouraud Dextrose Agar
SDB	Sabouraud Dextroz Broth
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
YBÜ	Yoğun bakım ünitesi
5FC	Flusitozin

ÖZET

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *CANDIDA* TÜRLERİNİN ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARININ DİSK DİFÜZYON YÖNTEMİYLE ARAŞTIRILMASI

Hatice ERDEM

Yüksek Lisans Tezi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Şükrü ÖKSÜZ

Mart 2017, 75 sayfa

Son yıllarda *Candida* türlerine bağlı infeksiyonların sıklığının giderek artması ve ampirik antifungal kullanımının yaygınlaşması, dirençli *Candida* suşlarının ortaya çıkmasına ve direnç oranlarının artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle uygun ve etkin antifungal tedavinin seçiminde in vitro antifungal duyarlılık testlerine gereksinim artmaktadır. Bu çalışmada, Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gelen çeşitli klinik örneklerden soyutlanan *Candida* suşları tiplendirilerek antifungal ajanlara karşı duyarlılıkları araştırıldı. Suşların, tiplendirilmesi koloni morfolojisi, germ tüp testi ve Mısır unu-tween 80 agarda üreme özellikleri değerlendirilerek yapıldı. Suşların antifungal duyarlılıklarını belirlemede ise disk difüzyon yöntemi kullanıldı. Zon çapları ölçümünde CLSI kriterleri baz alındı. Çalışmaya dahil edilen 156 *Candida* suşunun 89'u (% 57.1) *C. albicans*, 48'i (% 30.8) *C. glabrata*, 11'i (% 7.1) *C. tropicalis*, 2'si (% 1.5) *C. lusitaniae*, 2'si (% 1.3) *C. kefyr*, 2'si (% 1.3) *C. parapsilosis* ve 2'si (% 1.3) *C. guilliermondii* olarak saptanmıştır. Suşların antifungal duyarlılıkları incelendiğinde en fazla direnç saptanan antifungal; itrakonazol (% 64.1); en fazla duyarlılık saptanan antifungaller sırasıyla; kaspofungin (% 98.7), vorikonazol (% 94.2), flukonazol (% 85.3); en fazla doza bağlı duyarlılık saptanan antifungaller ise sırasıyla itrakonazol (% 34.6) ve posakanazol (% 11.5) olarak saptanmıştır. Suşlar tür düzeyinde incelendiğinde ise en fazla direnç görülen türler *C. albicans* ve *C. glabrata* olarak bulunmuştur. Amfoterisin B ve flusitozin için belirlenen ortalama zon çapları sırasıyla 15.29 (± 3) mm, 17.06 (± 9.8) mm olarak ölçülmüştür. Sonuç olarak, *Candida* türlerinin uygun tedavisi için etkenlerin tür tanımlaması ve *Candida* türlerinde; özellikle *C. albicans* ve *C. glabrata* izolatlarında antifungal duyarlılık testlerinin yapılmasının gerekli olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Maya mantarları, *Candida*, antifungal duyarlılık, disk difüzyon.

ABSTRACT

INVESTIGATION of ANTIFUNGAL SUSCEPTIBILITY of *CANDIDA* SPECIES ISOLATED from VARIOUS CLINICAL SAMPLES with DISC DIFFUSION METHOD

Hatice ERDEM

Master of Science, Department of Microbiology

Supervisor: Prof. Dr. Şükrü ÖKSÜZ

March 2017, 75 pages

Increasing frequency of infections due to *Candida* species in recent years and widespread use of empirical antifungal cause the development of resistant *Candida* strains and increased resistance rates. Therefore, the need for in vitro antifungal susceptibility tests is increasing in selecting appropriate and effective antifungal treatments. In this study, *Candida* strains isolated from various clinical specimens from Düzce University Research and Practice Hospital Microbiology Laboratory were typed and their susceptibility to antifungal agents were investigated. Typing of the strains were done by germ tube test and morphological evaluation on corn meal-tween 80 agar. Disc diffusion method was used to determine antifungal susceptibilities of strains. The diameters of the zones were based on the CLSI criteria. According to this study 156 *Candida* strains were found as 89 (57.1%) *C. albicans*, 48 (30.8%) *C. glabrata*, 11 (7.1%) *C. tropicalis*, 2 (1.5%) *C. lusitaniae*, 2 (1.3%) *C. kefyr*, 2 (1.3%) *C. parapsilosis* and 2 (1.3%) *C. guilliermondii*. When the antifungal susceptibilities of strains were examined, antifungals with the greatest resistance were detected as itraconazole (64.1%); the antifungals with the highest susceptibilities were as caspofungin (98.7%), voriconazole (94.2%), fluconazole (85.3%) and the highest dose dependent susceptibilities were determined as itraconazole (34.6%) and posaconazole (11.5%) respectively. When strains examined at species level, the most resistant species were *C. albicans* and *C. glabrata*. The determined mean zone diameters for amphotericin B and flucytosine were 15.29 (± 3) mm, 17.06 (± 9.8) mm respectively. In conclusion, it has been suggested that identification of *Candida* species for appropriate treatment and antifungal susceptibility testing in *Candida* species, especially *C. albicans* and *C. glabrata* isolates are required.

Key words: Yeast fungus, *Candida*, antifungal susceptibility, disc diffusion.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Candida türleri insanları etkileyen en yaygın fungal patojenlerdir. İnsan deri ve mukozasında normal flora elemanı olarak bulunurlar. Doğum sırasında veya doğumdan kısa bir süre sonra yenidoğana bulaşarak söz konusu flora içerisindeki yerlerini alırlar. Bu organizmalar, bazı hazırlayıcı faktörlerin varlığında yüzeysel veya derin dokuları tutan infeksiyonlara neden olurlar. *Candida* türleri bağışıklık savunması bozulmuş hastalarda, dokuları istila ederek yaşamı tehdit eden patolojilere yol açabilirler¹.

Günümüzde *Candida* türleri, sistemik infeksiyon etkenleri arasında dördüncü sırada yer almaktadır². *C. albicans* ise tüm kandidozlarda en sık görülen etkindir; Ancak son yıllarda non-albicans türler sistemik kandidoz olgularında daha sık görülmeye başlamıştır. Non-albicans *Candida*'lar 1990 yılı öncesinde diğer *Candida* türleri arasında % 10-40 oranında saptanırken, 1990 sonrasında bu oran % 35-63'e ulaşmıştır³. Fungal infeksiyonların daha fazla olasılıkla düşünülür olması ve daha iyi tanı yöntemlerinin kullanılmaya başlanması da tanı konulan hasta sıklığını artırmıştır⁴. Bu artış; geniş etki alanlı antibiyotik ve antineoplastik ilaçların kullanımı, damariçi kataterizasyon, nötropenik ve immunosuprese hastaların sayıca artması, flukonazolün yaygın kullanımı ve hastane ortamında personelden bulaşmaya bağlanmaktadır^{5,6}.

Azol türevi antifungallerin yoğun kullanımı *C. albicans* türlerinde dirençli suşların ortaya çıkmasına yol açarken, intrinsik olarak azollere daha az duyarlı *C. glabrata* veya dirençli *C. krusei* suşlarının artışına da yol açmaktadır⁷.

İnvaziv *Candida* infeksiyonlarının tedavisinde yeni antifungal ajanlara gereksinim duyulmasının en önemli nedeni, mevcut ajanlarla ilgili yetersiz etkinlik, direnç gelişimi ve toksisite sorunudur. İlk geliştirilen antifungal flukonazoldür. Amfoterisin B'nin ise toksik etkilerini ortadan kaldırmak amacıyla lipid formülasyonları klinik kullanıma girmiştir. Daha sonraki yıllarda ekinokandinler (kaspofungin, mikafungin, anidulafungin) ve yeni azol türevleri (vorikonazol, posakonazol) geliştirilmiştir⁴.

İnvaziv *Candida* infeksiyonlarına neden olan mantarların çeşitliliği ve değişken tipte olmaları, tedavide kullanılan antifungal ilaçlar, konakla ilgili değişen faktörler; infeksiyon etkeni mantarların tür düzeyinde dağılımının belirlenmesini ve tedavide kullanılacak antifungal ilaçlara duyarlılığı saptayabilecek standart bir antifungal

duyarlılık testinin geliştirilmesini gerekli kılmıştır. Antifungal duyarlılık testi sonuçları ile esas ulaşılmak istenen hedef, infeksiyonun tedavisi için kullanılan ilacın klinik başarı sağlayabilme oranını önceden tahmin edebilmektir⁸.

Günümüzde *Candida* türlerinin antifungal ilaçlara in vitro duyarlılığının saptanması amacıyla Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) tarafından geliştirilmiş olan M27-A3 sıvı mikrodilüsyon referans yöntemi kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemin rutinde uygulanabilirliği teknik olarak zor ve zaman alıcıdır^{9,10}.

Standart yöntemlerin ortaya çıkışı, hem bu yöntemlerin kliniğe yansması ile ilgili çalışmaların yoğunlaşmasına, hem de rutin laboratuvarlarda kullanılacak disk difüzyon, E test gibi daha pratik alternatif yöntemlerin araştırılmasına olanak sağlamıştır¹⁰.

Bu çalışmada, Düzce Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi (Merkezi) Mikrobiyoloji Laboratuvarına gelen çeşitli klinik örneklerden soyutlanan *Candida*'ların tür düzeyinde dağılımının belirlenmesi ve tanımlanan *Candida*'ların çeşitli antifungal ajanlara karşı in vitro duyarlılıklarının disk difüzyon yöntemi ile saptanması ile hem hastanemizde uygulanacak antifungal tedavilere hem de epidemiyolojik çalışmalara katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mantarlar

2.1.1. Mantarların tarihçesi

Mantar infeksiyonlarına ilişkin bilinen en eski belge MÖ 2000-1000 arasına tarihlenen Hindu kutsal yazıtında (Samhita) bulunmaktadır ve ayakta misetomadan söz eder¹¹.

Hippocrates ve Galen'in yaşadığı M.Ö. dördüncü yüzyıldan beri ağızdaki pamukçuk lezyonları bilinmektedir¹².

17. Yüzyılın sonlarında Sabouraud, mantarların morfolojilerini belirlemeye olanak sağlayan besiyerini geliştirmiş ve bunların üreme özellikleri üzerine çalışmalar yapmıştır.

1771'de Rosen von Rosenstein mantar etkeninin akciğerlerde invaziv olarak yerleşebildiğini bildirmiştir.

1842'de Gruby, Langenbeck'in tifolu bir hastanın ağızdaki afttan soyutladığı organizmanın *Sporotrichum* türü olduğunu bildirmiştir. 1842'de deneysel olarak Berg oral aft modeli, 1862'de ise Mayer genital aft modeli oluşturmuştur.

Robin 1847'de mantarı *Oidium albicans* olarak sınıflandırmış, Roth Berkhout 1923'te pamukçuk etkeni olan mikroorganizmanın bir *Monilia* türü olmadığını bildirerek jenerik isim olarak *Candida*'yı önermiştir.

1895 yılında *Candida* türlerinin neden olduğu beyin apsesi ilk kez bildirilmiş fakat 1943 yılına kadar *Candida*, serebral bir lezyondan soyutlanamamıştır. Antibiyotiklerin kullanımının büyük oranda yaygınlaştığı 1940'lı yıllardan itibaren ise *Candida* infeksiyonlarının sıklığı ve konuyla ilgili çalışmalar artmıştır¹³.

Mantarlar, 1969'da Whittaker tarafından yeniden açıklanıp birçoklarınınca benimsendikten sonra, hücre yapıları, beslenme tipleri ile sindirim şekilleri göz önüne alınarak yapılan beş alemlik sınıflandırmada hayvanlar, bitkiler, monera ve protistalarla birlikte yerini almıştır^{11,14,15}.

2.1.2. Mantarların genel özellikleri

Mayalar, küfler, makromantarlar ve mantara benzer mikroorganizmalarla uğraşan bilim dalına mikoloji denilmektedir¹⁶. Mikoloji terimi eski Yunan dilinde mantar anlamında kullanılan 'mykes' sözcüğünden türetilmiştir¹².

Doğada yaklaşık 250000 tür mantar saptanmasına karşılık yaklaşık 150-200 tür insan ve hayvanlar için patojendir¹⁶.

Mantarlar, klorofilsiz, fotosentez yapmayan, absorpsiyonla beslenen tek veya çok hücreli ökaryotik mikroorganizmalardır¹⁴.

Mantarların eşeyli ve eşeysiz üreme özellikleri, tanınmaları ve sınıflandırılmaları açısından önemlidir. Mantarlar sporlar/konidiyumlar oluştururlar. Klinik mikoloji laboratuvarında mantarların tanınması için sporların incelenmesi temeldir¹⁶.

Tıbbi önemi olan mantarlar, morfolojik yapılarına göre küf ve maya olmak üzere iki grupta incelenir. Bazı mantarlar ise doğal ortamlarda küf, insan vücut ısısında (37°C) maya şeklindedir. Isıya bağlı olarak yapı değiştiren bu mantarlara dimorfik mantarlar denir^{15,16}. Küf mantarlarının filamentöz yapılar oluşturmaları in vivo tanıda da önemlidir.

Hücre duvarı olması mantarları esas olarak gerçek bir hücre duvarı olmayan hayvan hücrelerinden ayırır. Mantar hücre duvarı yapısında bulunan kitin ise, mantarın bakteri ve yüksek bitkilerden ayrılmasını sağlar. Bakteri hücresindeki peptidoglikana karşılık, mantar hücre duvarında kitin, mannanlar, glukanlar ve diğer kompleks yapılar vardır. Bu yapılar mantarların serolojik tanısında ve yeni antijenik tanı testlerinin geliştirilmesinde önemlidir¹⁶.

Mantarlar taksonomik olarak dört şubeden (Phylum) oluşmaktadır. Bunlar;

1. Phylum Glomeromycota (Mucormycetes)
2. Phylum Basidiomycota (Basidiomycetes)
3. Phylum Ascomycota (Ascomycetes)
4. Phylum Microspora (Microsporidia) ¹⁷

2.2. Candida Türleri

2.2.1. Sınıflandırma

Tüm *Candida* türleri, Fungi aleminin Ascomycota şubesi içinde Hemiascomycetes sınıfında Saccharomycetales takımında Candidaceae ailesinde sınıflandırılmaktadır¹⁷.

Bugün için kabul edilmiş 200 kadar *Candida* türü bulunmaktadır. Bu cins içerisinde en sık karşılaşılan patojen tür *Candida albicans*'tır. Diğer sık karşılaşılan türler *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei* ve *Candida guilliermondii*'dir. Hastalık etkeni olabilecek diğer türler; *Candida catenulata*, *Candida cifererii*, *Candida haemulonii*, *Candida intermedia*, *Candida kefyr*, *Candida lambica*, *Candida lipolytica*, *Candida lusitaniae*, *Candida norvegensis*, *Candida pelliculosa*, *Candida pulcherrima*, *Candida rugosa*, *Candida utilis*, *Candida viswanathii* ve *Candida zeylanoides*'tir. Bu listedeki türlerin sayısı ve sıralaması zamanla değişebilmektedir^{1,6,18}.

2.2.2. Genel özellikler

Candida türleri tek hücreli, hücre duvarında kitin veya selüloz içeren ökaryotik kemoheteretrof organizmalardır. Tomurcuklanma veya ortadan ikiye bölünme ile çoğalırlar. *Candida* türleri genellikle çapları 2-6 µm arasında değişen yuvarlak veya yuvarlağımsı maya mantarlarıdır¹⁸.

2.2.3. Hücre yapısı

2.2.3.1. Hücre Sitoplazması

Ökaryot hücre yapısında olduklarından membranla çevrili bir çekirdek içerirler. Çekirdek içinde ise, bir çekirdekçik ve lineer kromozomlar bulunur. Sitoplazmada; mitokondri (anaerobik mantarlarda yoktur), golgi aygıtı, vakuoller, çeşitli veziküller ve 80 S ribozomlar da yer almaktadır¹⁹.

2.2.3.2. Hücre iskeleti

Fungal iskelet, turgor basıncına karşı koyan, dinamik bir sistemdir. İskelet, hücre duvarı ve hücre membranı ile bağlantılıdır. Hücre iskeleti mikrotübüller, aktin ve miyozinden oluşur²⁰.

Mikrotübüller, alfa ve beta peptid polimerlerinden oluşurlar ve membranın hareketliğinde rol alırlar.

Aktin ise protein yapıda kablolardan oluşur. Sitoplazmik akışkanlığı sağlar.

Miyozin, aktinle bağlantılı olup, organellerin hareketliliğinde rol alır. Bu komponentler kalmodulin gibi bazı proteinlerin ve Ca^{++} gibi bazı iyonların varlığında işlevsellik kazanırlar.

2.2.3.3. Hücre Membranı

2.2.3.3.A. Membran proteinleri: Moleküllerin membrandan transferini sağlayan ozmoenzimleri içerir. Duvar sentezinde rolü olan kitin sentetaz ve sinyal transdüksiyonunda rol olan fosfolipaz C, adenil siklaz, proteinaz gibi enzimler de membranda bulunan proteinlerdendir.

2.2.3.3.B. Membran fosfolipitleri: Bunlar; fosfotidil kolin, fosfotidil etanolamin, fosfotidil serin ve fosfotidil inositoldür. Bazı toksik fungusitler, özellikle fosfotidil kolin sentezini inhibe ederek membran bütünlüğünü bozarlar.

2.2.3.3.C. Membran steroidleri: Sterol, membran lipidlerinin % 22'sini oluşturur. Zimo ve ergosterol formunda bulunur. Ergosterol % 95 oranında olup ana steroldür ve membrana dinamizm sağlar. Ergosterol aynı zamanda antifungal ilaçlar için en önemli hedeftir¹⁹.

2.2.3.4. Hücre duvarı ve antijenik yapı

Sert bir yapıda olup hücreye şeklini verir. Komponentlerinin; % 80-90'ı karbonhidratlardan, % 5-15'i proteinden ve % 2-5'i lipitlerden oluşur. Karbonhidratların ise % 20-30'u mannoptein, % 50-60'ı β -glukan ve % 0.6-9'u kitin yapısındadır²⁰.

Duvar bileşenleri hücrelerin birbirine ve alt tabakaya tutunmalarında rol almakta ve hücre içindeki sinyal transdüksiyon yollarını aktive ederek bir sinyal merkezi olarak hizmet vermektedir. Hücre duvar yapısındaki bozulma hücrenin üremesi ve morfolojisi üzerinde olumsuz etki yaparak mantar hücresinin parçalanmasına ve ölüme duyarlı hale gelmesine neden olmaktadır. Bu nedenle antifungal maddeler için iyi bir hedeftir²¹.

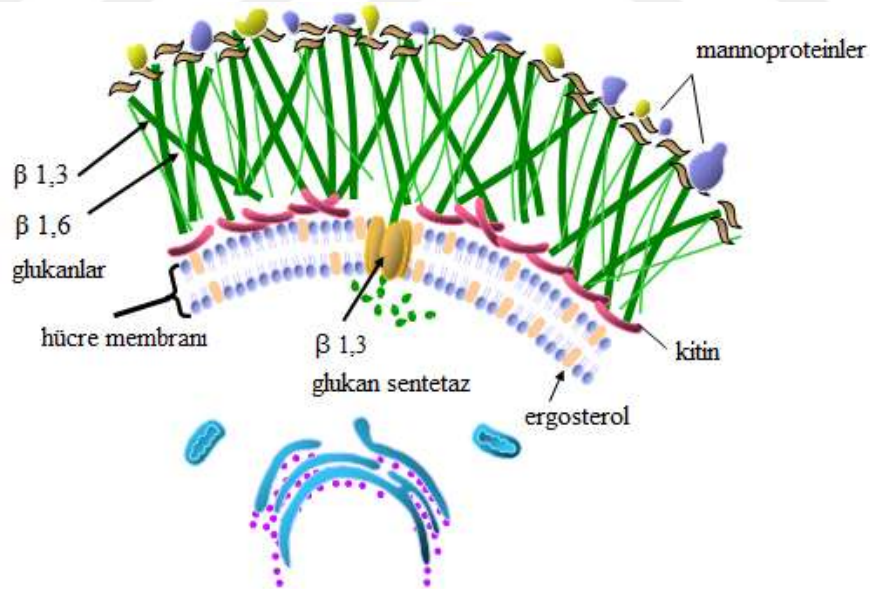
C. albicans'ta mannopteinler duvarın en dışında veya duvarın farklı kısımlarında yaygın olarak bulunur¹⁹. Mannoproteini; 40 kDA moleküler ağırlığında olup, % 7'si protein ve % 93'ünün çoğu mannoz ve çok düşük miktarda glikozdan oluşur²². *C. albicans*'ta dallanmış ve birbirine α -1,6 ile bağlı mannoz ünitelerinden oluşan bir

polisakkarit gövdeye bağlayan ve N-asetil-glukoz-amin, asparajin, treonin gibi aminoasit rezidülleri ile birbirine tutunmuş olan bir protein de vardır¹⁹. Yapıya α -1,2 ya da α -1,3 bağlarıyla bağlanmış mannoz üniteleri de bağlanarak yan zincirleri oluştururlar. *C. albicans* kökenlerindeki A ve B serotipleri arasındaki farklılık bu yan zincirlerin kompozisyonu ile ilgilidir²².

C. albicans'ta β -glukanlar, hücre duvarının bütünlüğünden sorumludurlar. Maya ve hifal formlarda asitte çözünebilir β -1,6 ve β -1,3 glukan fraksiyonları birlikte bulunurlar. Germ tüp ise β -1,3'ten zengindir; bu komponentin sentezinde rol alan β -1,3 glukan sentetaz enzimi, ekinokandin ve benzeri antifungal ilaçlar tarafından inaktive edilir.

Kitin *C. albicans*'ta, tomurcuklanma skarlarında ve daha yüksek miktarlarda olmak üzere mantarın hifal formunda bulunur¹⁹.

Kitin, N-asetil-glukozaminin β -1,4 polimerlerinden oluşur. Kitin, plazma membranında bulunan kitin sentetaz tarafından sentezlenir. Kitin ve glukan mikrofibrilleri birbirleri ile sıkı bağlantılar yaparak, duvarın katılığını güçlendirir^{19,22}.



Şekil 1. Mantar hücre duvarının yapısı²³

2.2.4. Virulans faktörleri

Candida infeksiyonlarının patogenezi açıklamak ve yeni kandidoz tedavisini geliştirmek amacı ile yapılan çalışmalarda konak savunma sisteminin rolünün yanında *Candida*'lara ait virulans faktörlerinin de önemi belirtilmektedir. Yapılan araştırmalar infeksiyonlarda tek bir virulans faktörünün rol oynamadığını göstermiştir. Özellikle adezyon, germ tüp oluşturma, proteinaz, fosfolipaz major virulans faktörleridir²⁴.

2.2.4.1. Konak hücre yüzeyine tutunma (Adezyon)

Adezyon, mayanın konak ile ilişki kurmasında ilk basamağı oluşturur. Maya hücresinin konak hücre yüzeyine tutunmasında konağın hormonal ve immünolojik koşullarının yanı sıra, mantarın yüzey özelliklerinin de önemi vardır²⁰.

Candida'ların oral ve vajinal epitel hücrelerine, fibronektine, endotele, trombosit fibrin pıhtılarına ve plastik materyale adezyonu patogenezi de önemlidir. *Candida*'ların mukoza epitel ve endotel hücrelerine yapışması kolonizasyonun da ilk aşamasıdır. Adezyon karmaşık bir işlem olup birden fazla adezinin ve birden fazla bağlanma mekanizmasının etkisi ile gerçekleşir. *Candida*'ların adezinleri arasında integrin analogları, fibronektin reseptörü, adeziv mannopteinler, N-asetilglukozamin ve sialik asit gibi bağlayıcı yapılar bulunmaktadır. Ayrıca mantarlar konakta bulunan serum proteinleri ve hücre dışı matris proteinlerini de tanır²⁵. Karbon kaynağı olarak yüksek konsantrasyonda şeker, özellikle galaktoz içeren ortamlarda üreyen *C. albicans* kökenlerinin epitelyum hücrelerine daha iyi bağlandığı ve bu kökenlerin daha virulan olduğu da gösterilmiştir²⁶.

2.2.4.2. Maya-hif dimorfizmi

Özellikle *C. albicans* kökenlerinde kromozomal düzeyde önemli değişiklikler olabilmektedir. Bu değişikliklerden dimorfizm; maya-hif dönüşümünü belirleyen bir süreç olup, önemli bir virulans faktörüdür. Bu süreci etkileyen dış faktörlerden CO₂, pH (7.5-8.0), ısı (37°C); N-asetil glukoz, prolin ve aminoasitler, maya hücresinin membranındaki reseptörler tarafından algılanan sinyaller olup, hücre içine iletilirler. Oluşan iyon akımı sonucunda hifal uzama gerçekleşir. Hifal forma dönüşümün ilk basamağı germ tüptür. Sinyalizasyon zayıf, ısı ve pH düşük ise septum yapımı gecikir, iyon akımı olmaz ve daha plastik bir duvar oluşur ve buradan dışarı doğru balonlaşma

sonucu küresel hücre (tomurcuk) şekillenir. Hif formu maya formuna göre dokuya ve plastik yüzeylere daha fazla yapışır ve fagosite edilemez^{20,27}.

Maya hücreleri makrofajlar tarafından fagosite edildiğinde, hif üretilir ve oluşan hifal proteazlar makrofajların ölümüne yol açar. Aynı faktörler, hiflerin nötrofiller tarafından öldürülmesini de engeller. Ek olarak hifal hücreler endoteller tarafından fagositozu indükleyerek, *Candida* hücrelerinin kan dolaşımından kaçmasını sağlarlar²⁷.

2.2.4.3. Fenotipik değişim

C. albicans'taki fenotipik dönüşüm, çeşitli fenotipik ve metabolik parametreleri ve salgısal aspartil proteinaz (SAP) geni regülasyonu gibi bir seri virulans özelliklerini de etkiler. Fenotipik dönüşüm, *Candida*'ların konaktaki çevresel koşullara uyumunu kolaylaştırır²⁷.

Bu değişim başlıca iki kategoride gerçekleşmektedir;

1) Kolonilerdeki beyaz-opak renk değişimi, 10^{-4} sıklıkta oluşur ve koloni düzeyinde olduğu kadar, mikroskopik olarak da hücrelerin küresel ya da uzamış şekilde farklı görüntülerine yol açar.

2) Koloni morfolojisinde 10^{-2} - 10^{-3} sıklıkta oluşan değişim sonucu 'Smooth' tipinden miçelyal forma; yıldız tipi, halka tipi gibi değişik formlara değişim olabilir. İn vivo koşullarda da gerçekleşen bu fenomenin, antifungal ilaçlara karşı direnç gelişiminde etkili olduğu belirtilmektedir²⁰.

Fenotipik değişim olayı, geriye dönebilen özelliكتedir ve en çok incelenmiş olan beyaz-opak renk değişimidir. Bu durumda beyaz koloni, düz gri bir koloniye dönüşür, opaklaşır. Vajinit etkeni *C. albicans* suşlarında ve sistemik infeksiyon etkeni suşlarda bu olaya daha sık rastlanmaktadır².

Farelerle yapılan deneysel infeksiyon çalışmalarında, beyaz hücrelerin lökositler için kemoatraktan madde ürettikleri, opak hücrelerin ise böyle bir davranış göstermedikleri gözlenmiştir. Çalışmada, opak hücrelerin doğal bağışık yanıt tarafından daha zayıf tanınmalara karşın, lökositlerce oluşturulan oksidatif strese karşı daha duyarlı oldukları da saptanmıştır²⁸.

2.2.4.4. Salgısal aspartil proteinazlar (Sap)

Kimyasal özelliklerinden dolayı karboksil proteinaz, asit proteinaz isimlerini de alan salgısal aspartil proteinaz, asit pH'da ve tek nitrojen kaynağı olarak bir proteinin bulunduğu ortamda salgılanır. SAP 1-10 genlerince kodlanırlar; işlevleri benzer olmakla beraber moleküler kitleleri, izoelektrik noktaları ve etkinlik gösterebildikleri pH değerleri farklıdır^{20,27}.

Enzim, *C. albicans* kökenlerinin çoğu tarafından ve daha az oranda *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* kökenlerince üretilir. *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii* ise nadiren salgılar. Proteinaz; serum albumini, ovalbumin, hemoglobin, keratin, kollajen, laminin, fibronektin, Ig A, Ig G'nin Fc kısmı ve komplemanın C3 komponentini hidrolize ederek, başta *C. albicans* olmak üzere *Candida* kökenlerinin virulansını ve dokularda invazyon oluşturma yeteneklerini artırıcı etki göstermektedir²⁰.

2.2.4.5. Fosfolipazlar

Fosfolipazlar, insan hücre membranında bulunan gliserofosfolipidlerin ester bağlarını hidrolize ederler ve epitel hücrelerine tutunmada ve invazyonda önemli role sahiptirler.

Bu enzimler, hidrolize ettikleri ester bağlarına özgül olarak A, B, C ve D olarak sınıflandırılırlar. Bu dört çeşit fosfolipaz enzimi ile birlikte daha ileri bir basamak olan lizofosfolipidleri de parçalayan lizofosfolipaz enzimi, günümüzde farklı oranlarda farklı işlevlerde bulunmak üzere çeşitli hücrelerde bulunmaktadır. Maya ve hifal formdaki *C. albicans* kökenlerinin % 79'unda fosfolipaz aktivitesi saptanmıştır^{20,27}. *C. albicans*'ta görülen bu fosfolipaz aktivitesinde ise en önemli rolü fosfolipaz B'nin oynadığı düşünülmektedir²⁹.

2.2.4.6. Sideroforları kullanabilme yeteneği

Mantarlar üremeleri için demire ihtiyaç duyarlar. Demir eksikliği durumunda, demir şelatörü olarak bilinen düşük molekül ağırlıklı sideroforları üretirler³⁰. Sideroforlar, bağlı veya serbest haldeki demire yüksek afinitesi olan mikroorganizmalar tarafından sentezlenen ve salınan düşük molekül ağırlıklı bileşiklerdir. *C. albicans*'ın bu molekülleri sentez etme yeteneği olmadığı için ve üreme fonksiyonları için de demire ihtiyaçları olduğundan gerekli olan demiri diğer *Candida*'lara ait sideroforlardan veya *Enterobacteriaceae* ailesinin sideroforlarından sağlayabilmektedir³¹.

2.2.4.7. Biyofilm

Biyofilm, mikroorganizma topluluklarının dış polimerik matriks tarafından çevrelendiği; su kanallarına benzer kanalların yer aldığı ve bir yüzeye tutunmuş halde organize bir oluşumdur. Biyofilmin taban kısımlarında mayaların, üst kısımlarında ise hifal formların yer aldığı saptanmıştır.

İlk adım olarak dokulara adezyonu gerçekleştiren biyofilm, konak savunma sistemini kıran kateter gibi biyomateriyallerde de oluşturulur. Özellikle bağışıklık sistemi zayıflamış hastalarda, biyofilmden çıkan planktonik hücrelerin hematojen yayılımı sonucu derin doku infeksiyonları, kandidemi ve septisemi ortaya çıkabilir. Dış plakları da aslında biyofilm olup, çürüklerin ve oral kandidiyazın gelişiminden sorumludurlar. Bu dokulardaki yüksek glukoz konsantrasyonu, serum ve diğer proteinler de biyofilm oluşumunu teşvik eder.

Biyofilm; dimorfizm, fenotipik dönüşüm gibi virulans faktörlerinin ve konak savunma sistemlerine ve antifungal ilaçlara karşı duyarlılıkta azalma gibi olumsuz fenotiplerin ortaya çıkışında çok önemli kaynak oluşturur²⁷.

2.2.4.8. Toksinler

C. albicans'ın maya fazında endotoksin benzeri maddeler ve hemolizin ürettiği gösterilmiştir. Glikoprotein toksinler ve kandidoksin yüksek molekül ağırlıklı toksinlerdendir. Glikoprotein toksinler, toksik bileşik olarak karbonhidratlar ve protein içeren maddelerdir. *C. albicans* glikoproteinleri, özellikle mannoproteinler toksik rollerine ek olarak, vücut yüzeylerinde kolonileşmede adezyona yardımcı olarak görev yaparlar. Kandidoksinin ise hücre öldürücü ve infeksiyon arttırıcı etkisinin olduğu çalışmalar sonucu gösterilmiştir³².

2.2.5. *Candida* türlerinin üreme özellikleri

Candida türleri oda ısısında (22-26 °C'de) ve 37 °C'de 24-48 saatte, Sabouraud Dextrose Agar (SDA), Brain-Heart Infusion Agar (BHIA), % 5 koyun kanlı agar, triptik soy agar veya kromojenik agar gibi besiyerlerinde kolaylıkla üreyebilirler. Kültür için alınan örnekler hem 26 °C'de hem de 37 °C'de ayrı ayrı inkübe edildiğinde 37 °C'de ürememe, saprofitliği ortaya koyan bir özelliktir. Patojen *Candida* türlerinin çoğu hem 26 °C'de hem de 37 °C'de ürer. Üretildikleri ortamda neme ihtiyaç duyarlar. Üreyebilmeleri için en iyi pH 4,5-5 arasında olmakla birlikte pH 3-7,5 aralığında da

üreyebilirler. *Candida* türleri en iyi aerobik ortamda ürerler, yüksek karbondioksitli ortamda da zayıf olarak üreyebilirler. Türler arası morfolojik farklılıklar ancak, mısır unu-tween 80 agar gibi özel besiyerlerinde saptanabilir. Ayrıca mayaların üreyebilmesi için besiyeri ortamında glukoz, amonyum tuzu, fosfat, biotin ve serbest metallerin bulunması gerekmektedir²⁰. Üreme genellikle 24 saatte görülmesine rağmen, belirgin üreme genellikle 48-72 saat arasında oluşur. *Candida* türleri genellikle kirli beyaz veya krem renginde, 2-6 µm çapta, buruşuk veya düzgün kenarlı, nemli, yumuşak kıvamlı, maya kokan koloni oluştururlar⁵.

Bir maya hücresinin bir veya birkaç noktasında tomurcuklanma oluşur ve olgunlaşan yapı ana hücreden koparak yavru hücre oluşur¹⁶. Oluşan tomurcuk ayrılabilir veya bağlı kalmaya devam ederek kendisi üzerinde başka bir tomurcuk oluşturabilir. Belli şartlar altında, mayanın tomurcuklanmadan önce ana hücrenin uzamaya devam etmesi sonucunda hücre zincirleri oluşur, buna yalancı hif (psödohif) denir. Gerçek hiften farklı olarak, birbirine komşu yalancı hifler arasında belirgin bir daralma görülür^{16,33,34}.

2.2.6. Antijenik yapı

C. albicans, hücre duvarında bulunan ve potent immünojen olan mannanın yapısal farklılıklarına göre A ve B olmak üzere iki serotipe ayrılır ve bunlar bağışıklığı sağlam bireylerde yaklaşık eşit dağılım gösterirler. Ancak bağışıklığı bozulmuş hastalarda serotip B'nin prevalansı daha yüksektir. Serotip B kökenleri, daha fazla karyotip varyabilitesi göstermeleri ve 5-florositozine karşı direnç geliştirmeye daha eğilimli olmaları ile serotip A kökenlerinden fizyolojik olarak farklılık gösteriler.

C. tropicalis mannanı, serotip A'ya yakındır. *C. albicans*'ta mannan dışında başka antijenler de saptanmıştır; bunlar arasında önemli olanları, salgısal proteazlar, enolaz ve ısı şok proteinleridir. Yaşam boyu *Candida* ile temastan ötürü, bireylerin çoğunluğunda, mantara karşı, hem serumda özgül antikorlar, hem de hücresele bağışıklık vardır⁵.

2.2.7. Epidemiyoloji

Candida türlerinin insan florasındaki yerleşimi ve dağılımı değişik özellikler gösterir. Deri florasında *C. albicans* sık bulunmaz (% 2). Daha çok nemli kat yerlerinde olmak üzere *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* ve daha az sıklıkta *C. tropicalis* ve *C. krusei*'ye rastlanır. Sıkı giyim ve lokal antibiyotik kullanımı *Candida* kolonizasyonunu artırır. *C. albicans*'ın deride bulunabildiği yerler daha çok ağız çevresi, anorektal bölge gibi

mukokutanöz birleşme yerleri ve parmak aralarıdır. *Candida* türlerinin en önemli kaynağı sindirim sistemi olup sağlıklı bireylerin ağzında % 30, jejunum ve ileumda % 55, dışkılarında ise % 60 oranında rastlanır. Ağız florasında en çok bulunan tür *C. albicans* (% 75) olup bunu *C. tropicalis* (% 8), *C. krusei* (% 3-6) ve *C. glabrata* (% 2-6) izler. Oral *Candida* kolonizasyonu, ağız hijyeninin bozulması, diabetik hastalarda, takma diş kullananlarda, sigara içilmesi durumlarında, kanser hastalarında ve HIV pozitif olgularda artış gösterir³⁵. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süre kullanılması da gastrointestinal kolonizasyonu artırır³⁶.

Candida kolonizasyonunun infeksiyonun belirlenmesinde bir gösterge olarak kullanılabileceği unutulmamalıdır. *Candida* kolonizasyonu ile ilgili yapılan birçok çalışmada kandidemi gelişmesi için bağımsız bir risk faktörünün de olduğu tespit edilmiştir³⁷.

Kandidemiler invaziv *Candida* infeksiyonlarının % 50-70'ini oluşturur. Amerika'da hastane kökenli kan dolaşımı infeksiyonlarının % 8-10'una sebep olan *Candida* türleri, koagülaz negatif stafilkoklar, *Staphylococcus aureus* ve enterokoklardan sonra dördüncü sırayı almakta ve önemli oranda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Kandidemi ve invaziv kandidiyaza atfedilen mortalite oranları % 10-49 arasında değişmektedir³⁸.

1990'lı yılların başlarında invaziv *Candida* infeksiyonlarının üçte ikisinden *C. albicans* sorumluyken, 1990'lı yılların sonlarında bu oran % 50'lere gerilemiştir. Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) suşlarında da, *C. albicans*'ta diğer türlere göre azalma eğiliminden söz edilmektedir³⁹.

2.2.8. Patogenez

Candida'lar normal koşullarda, florada bulunduğundan infeksiyonları çoğu kez endojen kaynaklıdır. Genellikle infeksiyondan önce florada bulunan mantar sayıca bir artış gösterir ve kolonizasyonu infeksiyon izler⁵. Diğer etkenlerde olduğu gibi mantarlar için de önce uygun yapıya tutunması, burada kolonize olması ve immün yanıtta korunarak kendisi için uygun doku ve organlarda yerleşmesi gereklidir. Konağa ekzojen yolla bulaşan ya da endojen olarak mukozalarda bulunan çeşitli mantarlar özellikle hücre duvar yapılarını değiştirebilme yetenekleriyle asemptomatik nitelikten ciddi invaziv klinik tablolara kadar değişebilen hastalıklara yol açabilirler²¹.

2.2.9. *Candida* türleri ile oluşan infeksiyonlar

2.2.9.1. Yüzeyel kandidozlar

2.2.9.1.A. Ağız kandidozu: Dudaklar, dil, damak, diş etleri, yanak mukozası olmak üzere ağızın her yerinde gelişebilir. Genellikle lezyonlar ayrı ayrı küçük veya bir katman oluşturmuş pamukçuk şeklindedir. Daha çok antibiyotik veya kortikosteroid kullanan hastalar, diyabetikler veya hücresel bağışıklık bozukluğu gösteren hastalarda gelişir. AIDS hastalarının büyük bir bölümünde görülür. Yenidoğanda görülen ağız kandidozunda infeksiyon kaynağı genellikle infekte anne vajinasıdır.

2.2.9.1.B. Genital kandidoz: Vulvovajinitlerin en sık etkenlerinden biri *Candida*'dır. Daha çok doğurganlık çağındaki kadınlarda görülür. Geniş etki alanlı antibiyotik kullanımı, doğum kontrol hapı kullanımı, diyabet ve gebelik önemli predispozan faktörleridir. Hastalarda irritasyon, kaşıntı ve beyaz bir vajinal akıntı vardır. Rekürrens önemli bir sorundur.

Genital kandidoz bazen cinsel ilişki ile de bulaşabilir. Erkeklerde balanit, balanoprosstatit ve üretrit görülebilir. İnfekte cinsel eşlerin birlikte tedavi görmeleri önemlidir⁵.

2.2.9.1.C. Deri kandidozu: Derinin daha çok aksilla, meme altı, anus çevresi, el ve ayak parmak araları gibi sıcak ve nemli kat yerlerinde görülür. Şişmanlık, diyabet, travma veya maserasyon predispozan faktörlerdir. Lezyonlar, yüzeyel erozyonlar şeklinde kızarıklık ve nemli olup bazılarında veziküller gelişebilir. El parmak aralarında görülen kandidoz daha çok bir meslek hastalığıdır. Elleri sürekli nemli kalan ev hanımları, bulaşık yıkayıcılar, çamaşırhane işçileri, aşçılar, konserve işçileri ve balıkçılarda sık görülür. Bebeklerde de bez dermatitlerinin en sık nedeni *Candida* infeksiyonlarıdır. Histopatolojik olarak dokularda hücre içi maya hücreleri ve hif yapıları gösterilebilmektedir.

2.2.9.1.D. Onikomikoz: *Candida*'ya bağlı tırnak infeksiyonu ellerde daha sık görülür. Tırnak ile birlikte tırnak çevresindeki yumuşak dokunun da infekte olması karakteristikdir. Yumuşak doku kızarıklık, ödemli olup piyojenik bir infeksiyon görünümünü verir. Tırnak zamanla düşebilir. Tırnak kandidozunda da nem önemli bir predispozan faktördür.

2.2.9.1.E. Kronik muko-kütanöz kandidoz: Genellikle erken çocukluk döneminde başlayan, hücrel immun yetmezlik ve endokrinopatilerle ilişkili bir hastalıktır. Deri ve mukozaların bir bölgesinde veya her yerinde görülen yüzeysel kandidoz lezyonları ile karakterizedir. Antifungal tedavi etkisizdir⁵.

2.2.9.2. Sistemik kandidozlar

2.2.9.2.A. Kandidemi: Kanıtlanmış organ tutulumu olmaksızın bir ya da daha fazla kan kültüründe *Candida* üremesi demektir²⁰. Sistemik kandidoz, kandidemiye izler. Kandidemiye neden olan faktörler; santral damar kateterleri, cerrahi girişimler, aspirasyon, deri veya gastrointestinal mukozadaki hassasiyet ve damar içi narkotik madde kullanımıdır. Sistemik kandidoz en sık kortikosteroid veya başka immunsupresif ilaç kullanan, lösemi, lenfoma ve aplastik anemi gibi hematolojik hastalıkları olan ve kronik granülomatöz hastalıklı kişilerde görülür⁵.

2.2.9.2.B. Akut dissemine kandidiyazis: Ani gelişen bir infeksiyondur ve genellikle antibakteriyel tedaviye direnç gösteren bir ateş vardır. Nötropenik olan ve olmayan hastalarda görülebilir. En sık rastlanan komplikasyonlar; menenjit, beyin apsesi, renal apse, miyokardit, endokardit, endoftalmit, kütanöz apselerdir.

2.2.9.2.C. Kronik dissemine kandidiyazis: Çoğunlukla lösemili hastaların nötropenik döneminde ortaya çıkar. Herhangi bir organ tutulumu belirtisi olmayabilir; ancak ısrarcı ateş vardır. Nötrofil sayısı normale dönse de ateş ve kilo kaybı devam eder. Karaciğer ve dalak büyüyebilir; alkalen fosfataz genellikle çok yüksek olup, tomografide çoklu lezyonlar görülebilir.

2.2.9.2.D. Gastrointestinal kandidiyaz: Ender bir klinik tablodur. En çok ağır durumdaki kanser hastalarında, AIDS'lilerde görülür. Mukozada ülserler oluşur.

2.2.9.2.E. Pulmoner kandidiyaz: Ender görülen bir tablodur. Nötropenik hastalarda mikroorganizmanın hematojen yayılımı sonucu; düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ise ağız salgısının aspirasyonu sonucu ortaya çıkar.

2.2.9.2.F. Merkezi sinir sistemi infeksiyonları: Menenjit, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde veya ventriküloperitoneal şanti bulunan hastalarda, hematojen yayılım sonucu ya da bir travma ile ortaya çıkar. Antibiyotiklere yanıt vermeyen menenjitlilerde ya da nörolojik belirtiler ortaya çıkan dissemine kandidiyazlılarda mutlaka akla getirilmelidir.

Beyin apsesi ve metastatik ensefaliti ise nadir görülür. Büyük beyin apseleri fokal nörolojik belirtiler verir; hematojen yayılım sonucu oluşan mikroapseler ise nörolojik bozukluklara yol açmayabilirler²⁰.

2.2.9.2.G. Endokardit: Çoğu kez kalp kapağı protezlerinde veya doğal kapaktan alınan örneklerde mantar elemanlarının üremesi ile ortaya çıkar. Diğer risk faktörleri intravenöz uyuşturucu kullanımı ve santral venöz kateterizasyondur⁴⁰.

2.2.9.2.H. Miyokardit: Endokarditin bir komplikasyonu olarak apse gelişebilir ya da genellikle hematojen yayılım sonucu gelişen dissemine infeksiyonun bir belirtisi olarak ortaya çıkabilir. Kandida miyokarditli hastaların % 50'si dissemine infeksiyondan ölür.

2.2.9.2.I. Tromboflebit: Damar içi araçların varlığı ile bağlantılıdır. Büyük ve çevresel damarlarda kısmi ya da tam tıkanmalar oluşur²⁰.

2.2.9.2.J. Üriner sistem infeksiyonları: Sistit gibi idrar yolu infeksiyonları Foley kateteri kullananlarda, diyabetiklerde, gebelikte ve antibiyotik kullanan hastalarda görülür.

Böbrek kandidozu, genellikle sistemik kandidozun bir belirtisidir⁵. Yaygın kandidozlu hastaların en az % 80'inde hematojen yayılma sonucu ortaya çıkar. Bu nedenle kandidürisi bulunan ateşli nütropenik hastalarda yaygın kandidozdan kuşulanılmalıdır. İnfeksiyon sıklıkla böbrekte mikroapseler yapar. Az sayıda hastada da mantar topu oluşturarak pelvis veya üreteri tıkayıp hidronefroz veya anüriye yol açar⁴¹.

2.2.9.2.K. Osteomyelit: Genellikle hematojen yayılım sonucu ortaya çıkar. Bazen aspirasyon ya da kortizon injeksiyonu sırasında ve daha seyrek olarak bir travma sonrası gelişebilir.

2.2.9.2.L. Artrit: Hematojen yayılım ya da infekte kemikten yayılım sonucu veya travmayı takiben mikroorganizmanın direkt inokülasyonu sonucu oluşur. Genellikle omuz, diz gibi büyük eklemler tutulur ve özgül olmayan pek çok semptomlar da belirir²⁰.

2.2.9.2.M. Endoftalmit: Endoftalmi ekzojen ya da endojen yolla mikroorganizmanın bulaşmasıyla oluşur. Ekzojen yolla bulaşmaya travma ve göz cerrahisi neden olurken, endojen yolla bulaşmaya mikroorganizmanın göze kan yoluyla ulaşması neden olur⁴².

2.2.10. Tıbbi öneme sahip bazı *Candida* türleri

2.2.10.1. *Candida albicans*

C. albicans, insan florasının en önemli bir üyesidir ve tüm vücut bölgelerinde kommensal olarak sürekli bulunabilmekte ve belirli koşullarda hastalık etkeni olabilmektedir. *C. albicans*'ın bağışıklık durumu normal kadınlarda da vajina mukozasında hastalık oluşturabildiği bilinmektedir. Belirli genleri *C. albicans*'a hem kommensal hem de patojen özellik kazandırabilir. Mantar, bu amaçla pH'sı nötr olan kanda ve pH'sı asit olan vajinada, özgül genleri vasıtasıyla, uyum sağlama yeteneğinden yararlanır².

Hücre duvarında bulunan potent immunojen olan mannanın yapısal farklarına göre A ve B olmak üzere iki serotipe ayrılır⁵.

Krem renginde, yumuşak krem gibi veya tereyağı kıvamında S tipi düzgün koloni oluştururlar. Ayrıca kanlı agarda yıldız şeklinde çıkıntılar oluşturabilirler. Yalancı hif, bazen de gerçek hif oluşturur ve bunun yanında kümeler yapan blastokonidyumlar ve yalancı hiflerin üzerinde geniş duvarlı ve kesif refle veren klamidospore oluştururlar¹⁸.

2.2.10.2. *Candida tropicalis*

C. albicans'tan sonra en sık karşılaşılan fırsatçı patojen türlerindedir. Endojen infeksiyonların yanısıra; yeni doğan yoğun bakım ünitelerinde görevli personelin elindeki kontaminasyon ile ilişkilendirilen fungemi olguları da bildirilmiştir²⁰.

Vücudun her yerinde akut, subakut ve kronik infeksiyon yapabilirler. Krem renginde, yumuşak krem gibi ve çevresinde miçelin çıktığı koloniler yaparlar.

Yalancı hif, bunun etrafında tek tek bazen kümeler yapan blastokonidyumlar ve bazen yalancı hiflerin ucunda ince duvarlı yuvarlak klamidospore benzer yapılar oluşturabilirler. Bazen de gerçek hif oluşturabilirler¹⁸.

2.2.10.3. *Candida glabrata*

Ağız boşluğundan ve takma diş stomatitli olgulardan en fazla izole edilen türdür. Kandidal infeksiyonlarda, etken olarak insidansı giderek artmaktadır. Flukonazole karşı direnç eğilimi, ileride de bu artışın süreceğini göstermektedir²⁰.

İdrar yolu infeksiyonlarında, yenidoğanlarda, fungemilerde, immunsuprese hastalarda önemli etkenlerdendir. Krem renginde, yumuşak krem gibi veya tereyağı kıvamında S

tipi düzgün koloni oluşturur. Küçük oval tek tomurcuklu kapsülsüz mayalardır. Yalancı ve gerçek hif oluşturmazlar.

Azollere karşı doza bağlı duyarlı veya dirençli olmaları önemli özelliğidir¹⁸.

2.2.10.4. *Candida parapsilosis*

C. parapsilosis, özellikle kandidemi olgularında sıklığı gittikçe artarak öne geçmiş bulunmaktadır. Bu türün virulansı, plastik yüzeylere adezyon yeteneği ile ilgilidir ve sağlıklı insanlarda ellerde yerleşen mayalar arasında da ilk sıradadır⁴³.

Nozokomiyal infeksiyonlarda; hastane pesonelinin ellerindeki ve hastane çevresinde bulunan güvercin pisliklerindeki *C. parapsilosis* kontaminasyonu kaynak oluşturabilmektedir. Yüksek konsantrasyonda glukoz içeren çözeltilerde ve protezlerde kontaminant olarak varlığı dikkat çekmektedir²⁰.

Kateter ilişkili infeksiyonlarda ve fungemilerde önemli etkenler arasındadırlar. Krem renginde, yumuşak krem gibi ve bazen çevresinde dantele şeklinde koloni yaparlar. Yalancı hif, bunun etrafında tek tek bazen kümeler yapan blastokonidiyumlar ve en önemli özelliği de arada iri hiflerin (dev hücre) bulunmasıdır¹⁸.

2.2.10.5. *Candida kefyr*

Vajen, kulak, tırnak, gastrointestinal sistem (GİS), üriner sistem, ve akciğer infeksiyonlarından izole edilebilir. Tıbbi öneme sahip mantarlar arasında prevalans açısından son sıralarda yer almaktadır²⁰.

Vücudun her yerinde akut, subakut ve kronik infeksiyon yapabilirler. Krem renginde, yumuşak krem gibi S biçiminde koloniler oluştururlar.

Yalancı hif, bunun etrafında uzun blastokonidiyumlar oluşturur. Dizilim gösteren blastokonidiyumlar bazen hiften ayrılıp birbirine karşıt bir dizilim gösterir, ırmakta yüzen kütük görüntüsünü andırır¹⁸.

2.2.10.6. *Candida dubliniensis*

Patojen potansiyeli, en çok HIV(+) hastaların ağız lezyonlarından ve HIV(-) hastaların seyrek de olsa kanlarından izole edilmesiyle ortaya çıkmıştır²⁰.

Fenotipik olarak *C. albicans* ile çok yakın ilişkisi olan türdür. Özellikle HIV'li hastalarda oral kandidozda flukanozol direnci ile kendini gösteren türdür. Krem

renginde, yumuşak krem gibi veya tereyağı kıvamında S tipi düzgün koloni oluşturur. Ayrıca kanlı agarda yıldız şeklinde çıkıntılar oluşturabilir. Germ tüp ve klamidospore oluşturabilir. Klamidospore çok fazla küme yapmış şekilde olabilmektedir.

C. albicans'tan 45 °C'de üreyememesi, ksiloz kullanımı ve methyl-D glukozidaz aktivitesi olumsuz olmasıyla ayrılırlar¹⁸.

2.2.10.7. *Candida guilliermondii*

Yüzme havuzu, toprak, deniz suyu gibi değişik çevrelerden, kurbağalardan, vahşi ve evcil kuşlardan ayrıca insan derisi dahil memelilerden izole edilir²⁰.

S biçiminde, yassı, kıyıları düzgün, krem renginde koloniler oluşturur, ancak yaşlandıkça koloni renginde pembeleşme görülür. Küçük maya hücreleri ve az sayıda küçük yalancı hif, bunun etrafında küçük küme yapmış blastokonidyumlar oluştururlar¹⁸.

2.2.10.8. *Candida lusitanae*

Tıbbi açıdan son yıllarda önem kazanan bir türdür. Bağışıklık sistemi çökmüş hastalarda kandidiyaza yol açar. Amfoterisin B'ye karşı doğal direnç göstermesi, önemini artırmıştır²⁰.

S biçiminde, krem renginde, yumuşak krem gibi parlak koloni yapar. Yalancı hif az sayıda dallanmış ve uzun blastokonidyumların kısa zinciri ile eğilmiştir. Morfolojik olarak *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* suşlarına benzer.

Ayrıca amfoterisin B'ye dirençli olma olasılığı yüksektir¹⁸.

2.2.10.9. *Candida krusei*

Fırsatçı patojen olarak önemi giderek artan bir mayadır. Azollere karşı doğal direnç göstermesi bu artışın nedenleri arasındadır^{18,20}. Flukonazol profilaksisi alan immünyüpres hastalarda önemli etkidir. Krem renginde, yassı kuru donuk ve çevresinde miçelin çıktığı koloniler yapar. Yalancı hif, bunun etrafında uzun ağaca benzer dizilim gösteren blastokonidyumlar oluşturur¹.

Tablo 1. Klinik örneklerde üretilen bazı *Candida* türlerinin kültür, mikroskopi ve biyokimyasal özellikleri¹⁸

TÜRLER	370C'de üreme	Pseudo/gerçek hif	Klamido-spor	Germ tüp	ASİMİLASYON												FERMANTASYON					Üreaz	KNO3	Asko-spor
					D	M	S	L	G	M	S	İ	K	R	T	D	D	M	S	L	G			
<i>C.albicans</i>	+	+	+	+	+	+	+d	-	+	-	-	-	+	-	+	-	F	F	-	-	F	-	-	-
<i>C.dubliniensis</i>	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-					+	-	-	-
<i>C.guilliermondii</i>	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	F	-	-	-	-	-	-	-
<i>C.glabrata</i>	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	F	-	-	-	-	-	-	-
<i>C.krusei</i>	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	F	-	-	-	-	+d	-	-d
<i>C.tropicalis</i>	+	+	-*	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	F	F	F	-	F	-	-	-
<i>C.parapsilosis</i>	+	+	-	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	F	-	-	-	-	-	-	-
<i>C.lusitaniae</i>	+	+	-	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	F	-	F	-	F	-	-	-d
<i>C.kefyr</i>	+	+	-	-	+	-	+	+	+	-	+d	-	+d	+	-	-	F	-	F	Fd	F	-	-	-

+: olumlu, -: olumsuz, d: değişken, F: Fermantatif, *: *C.tropicalis* nadir olarak klamidospora benzer yapılar oluşturabilir. D:dekstroz, M:maltoz, S:sukroz, L:laktoz, G:galaktoz, M:mellobiyoz, S:sellebiyoz, İ:inositol, K:ksiloz, R:rafinoz, T:trehaloz, D:dulsitol

2.2.11. Antifungal ilaçlar ve etki mekanizmaları

Tablo 2. Klinik kullanımda olan bazı antifungal ilaçlar ve etki mekanizmaları⁴⁴

Kimyasal Sınıf	Antifungal İlaç	Mekanizma
Alilamin	Naftifin Terbinafin	Skualen epoksidaz enzimini inhibe ederek ergosterol sentezini engeller
Antimetabolit	Flusitozin	DNA, RNA ve protein sentezini engeller
Azol(İmidazol) (Triazol)	Ketokonazol Flukonazol İtrakonazol Vorikonazol Posakonazol	Ergosterol biosentezinde görev alan lanosterol demetilaz enzimini inhibe eder
Ekinokandin	Kasprofungin Mikafungin	β (1,3) gluklan sentaz enzimini inhibe ederek hücre duvarı sentezini durdurur
Polyen	Amfoterisin B Lipozomal amfoterisin B Nistatin	Mantar hücre duvarı geçirgenliğini bozar
Diğer	Griseofulvin	Fungal mitozu inhibe eder

2.2.11.1. Polyenler

2.2.11.1.A. Amfoterisin B ve Lipit Formülasyonları: Amfoterik bir bileşik olup bir *Streptomyces nodosus* suşundan elde edilmiştir. Suda iyi çözünmez⁴⁴. Hayatı tehdit edici, progresif sistemik mantar infeksiyonlarında en çok kullanılan ilaçtır. Fakat toksisitesi klinik kullanımını sınırlandırıcı en önemli faktördür⁴⁵. Amfoterisin B'nin nefrotoksik bir bileşik olması nedeniyle, lipid formülasyonları geliştirilmiştir.

Diğer polyenler gibi amfoterisin B de, fungisidal etkisini mantar hücre membranında bulunan başlıca sterol olan ergosterole bağlanarak gösterir. Bu bağlanma, membranın ozmotik bütünlüğünü bozar ve ardından bu olay intraseluler potasyum, magnezyum, şeker ve metabolitlerin hücre dışına kaçıışı ve mantar hücresinin ölümü ile sonuçlanır.

Lipid amfoterisin B bileşiklerinin, konvansiyonel amfoterisin B'ye göre in vivo aktivitesinin daha iyi olduğu bilinmektedir. Bunun nedeni, sadece bu bileşiklerin daha iyi tolere edilmeleri değil, aynı zamanda ilacın hedefinde olası bir değişiklik olması ve lipidli amfoterisin B'nin infeksiyon bölgesine konvansiyonel formülasyona göre daha yüksek düzeylerde ulaşmasıdır⁴⁴.

2.2.11.2. Azoller

Bu grup içerisinde imidazoller ve triazoller bulunur. Bu iki alt grubun kimyasal yapıları birbirinden farklıdır. Azoller genel anlamda fungistatik etki gösteren ve kısmen üreme inhibisyonu yapan bileşiklerdir.

Tüm azol bileşikleri, sitokrom P450 14a-demetilaz enzimini inhibe ederek antifungal etki gösterir. Bu enzim, lanosterolden ergosterol sentezinde rol alan bir enzimdir. Ergosterol sentezinin inhibisyonu, mantar hücre membranının sentezinin sonlanmasıyla sonuçlanır⁴⁴.

Yan etkileri diğer antifungal ajanlara göre daha azdır, fakat fazla kullanımları direnç oluşumuna yol açmıştır. *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* infeksiyonlarında kazanılmış direnç gelişebilir⁴⁵.

2.2.11.2.A. Flukonazol: Özellikle kandidoz tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir antifungaldir. Hem oral hem de intravenöz formunun mevcut olması, hepatik, gastrik ve endokrinolojik yan etkilere düşük oranlarda yol açması ve beyin omurilik sıvısına (BOS) iyi geçmesi başlıca avantajlarıdır.

Flukonazol, birçok *Candida* türüne ve *C. neoformans*'a karşı etkilidir. *Candida* türlerinden *C. krusei*, flukonazole doğal dirençlidir. *C. glabrata* suşlarının flukonazole duyarlılığı ise önemli ölçüde değişkenlikler gösterir. Bu türlerin dışında da, her *Candida* türü içinde flukonazole dirençli suşların var olması mümkündür⁴⁴. Son yıllarda özellikle flukonazolün tedavi ve profilakside yaygın şekilde kullanımı maya mantarlarının direnç geliştirmesine neden olmuştur.

Flukonazol immunsupresif hastalarda orofarinks ve özefagus kandidiyazisi tedavisinde oldukça etkindir. Amfoterisin B tedavisine cevap vermeyen dissemine veya hepatosplenik kandidiyazisi olan bazı nötropenik hastalarda da bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır⁴⁵.

2.2.11.2.B. Vorikonazol: Vorikonazol, geniş bir antifungal etki spektrumuna sahiptir. Bu spektrum içinde, *Candida* türleri, *C. neoformans* gibi birçok mantar türü bulunmaktadır. Azoller arası çapraz direncin görülebilmesi nedeniyle, flukonazole dirençli *Candida* izolatlarının önemli bir kısmı, ketokonazol ve itrakonazole olduğu gibi vorikonazole de dirençlidir. Vorikonazolün *C. krusei*'ye fungisidal etki gösterdiği saptanmış, *C. albicans* ve *C. tropicalis*'e karşı ise bu etkinin minimal düzeyde olduğu ya da hiç gözlenmediği bildirilmiştir^{44,46}.

En önemli yan etkisi doz bağımlı görme bozukluklarıdır. Bunun yanı sıra karaciğer enzimlerinde artış ve gastrointestinal yan etkiler de gözlemlenmiştir⁴⁵.

2.2.11.2.C. Posakonazol: Geniş spektrumlu antifungal bir ilaçtır. Diğer azollere karşı dirençli *Candida spp.*, *C. neoformans*, *Aspergillus spp.* ile diğer birçok fırsatçı filamentöz ve dimorfik mantarlara etkilidir. Posakonazol, orofaringiyal kandidiyaziste ilk tercih ilaç olarak ve diğer antifungal ilaçlara direnç gösteren yetişkin hastalardaki invaziv aspergillosis, fusariosis, kromoblastomikozis, mycetoma ve koksidiodomikozis infeksiyonlarının tedavisi için onaylanmış bir antifungaldir. Posakonazol, orofaringiyal kandidiyaz tedavisinde flukonazol kadar etkilidir⁴⁷.

2.2.11.2.D. İtrakonazol: *Candida* türleri, *C. neoformans*, *Aspergillus* türleri, dermatofitler ve endemik dimorfik patojen mantarları içine alan geniş bir antifungal aktiviteye sahiptir. İtrakonazolün, midenin asit ortamında absorpsiyonu artar. Lipofilik olduğundan dolayı pürülan eksudalara ve yağ dokusunda yüksek konsantrasyonlara ulaşırken, BOS'a geçişi zayıftır⁴⁸.

İtrakonazole bağlı yan etkiler flukonazolle benzerdir ancak itrakonazole bağlı gelişen gastrointestinal yan etkiler, flukonazol ile gözlenenlere göre daha fazladır. Yüksek dozlarda hipokalemi, ödem ve hipertansiyon yapabilir. Hepatotoksik etkisi nadirdir⁴⁴.

2.2.11.3. Antimetabolitler

2.2.11.3.A. Flusitozin (5-florositozin; 4-amino-5-floro-2-pirimidin): Florlanmış bir pirimidin olup antimetabolit olarak etki gösteren tek antifungal ilaçtır⁴⁴. Flusitozin fungal bir enzim olan sitozin permeaz tarafından hücre içine alınarak deaminasyona uğrar ve yeni oluşan bu bileşik (5- fluorouracil) RNA sentezinde inhibitör rol oynar. Ayrıca flusitozin DNA sentezinde pürin ve pirimidin ile yarışarak DNA sentezini de inhibe eder. Tek başına kullanımında hızla gelişen direnç sorunu nedeniyle klinik kullanımı kombinasyon tedavisi ile sınırlıdır. *Candida* türlerinin bir kısmı daha tedavi başında flusitozine dirençlidir, bir kısmı ise kullanım sırasında direnç geliştirir. Sıklıkla klinikte yaygın *Cryptococcus* ve *Candida* infeksiyonu olan hastalarda amfoterisin B ile kombinasyon tedavisinde kullanılır⁴⁵.

2.2.11.4. Alilaminler

Alilaminler, skualen epoksidaz enzimini inhibe ederek ergosterol sentezini engellerler. Bu etki sonucunda, ergosterol eksikliğinden ziyade, skualenin yüksek konsantrasyonlarda birikmesine bağlı olarak ortaya çıkan, membran permeabilitesindeki artış sonucunda mantar hücresinin ölümü gerçekleşir⁴⁴.

2.2.11.5. Ekinokandinler

Ekinokandinler, geniş bir antifungal etki spektrumuna sahip lipopeptit yapısındaki bileşiklerdir. İlk geliştirilen formları ciddi toksik reaksiyonlara yol açmış, sonrasında yeni ekinokandin türevleri geliştirilmiştir. Bu yeni ekinokandinler, anidulafungin, kaspofungin ve mikafungindir. Ekinokandinler, glukon sentezini inhibe ederek mantarın hücre duvarı sentezini bozarlar.

Genel olarak çeşitli *Candida* ve *Aspergillus* türlerine karşı antifungal etki gösterir. Azollere ve amfoterisin B'ye duyarlı *Candida* kökenlerinin yanı sıra, bu ilaçlara dirençli kökenlere de etkili olmaları, klinikte ekinokandin kullanımına ilişkin en önemli avantajlardan birisidir. Ekinokandinlerin çeşitli *Candida* türlerine karşı fungisidal etki gösterdiği saptanmıştır⁴⁴.

2.2.11.6. Sistemik olarak kullanılan diğer antifungal ilaçlar

2.2.11.6.A. Griseofulvin: *Penicillium*'dan izole edildiğinden bu yana çok uzun süredir kullanımda olan bir antifungal ilaçtır. Griseofulvin, antifungal etkisini fungal mitozu inhibe ederek gösterir. Polimerize mikrotübüller ile etkileşerek mitotik iğ ipliklerini bozar⁴⁴.

2.2.12. *Candida* türlerinin laboratuvar tanısı

2.2.12.1. Direkt mikroskopik inceleme

Tanı için alınan klinik örnekler uygulanacak ilk işlem direkt mikroskopik incelemedir. Bu işlem için yaş preparat veya Gram, Giemsa, Wright, metilen mavisi, kalkoflor beyazı, periyodik asit-schiff (PAS) ve methenamin gümüş boyası gibi boyalar ile hazırlanan preparatlar kullanılabilir. *Candida* türleri dokuda en iyi PAS ve methenamin gümüş boyası ile gösterilmektedir⁴⁹.

Deri ve tırnak kazıntısı gibi sert örneklerden % 15'lik potasyum hidroksit ve kalkoflor beyazı preparasyonu yapılır. Sıvı olan BOS, idrar gibi sıvı örnekler 1500 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra sedimentlerinden ve diğer yumuşak örneklerden direkt olarak Gram boyalı preparasyonlar hazırlanır.

Preparasyonlarda tomurcuklanan hücreler ve yalancı hifler aranır. *Candida*'lar tüm mantarlar gibi Gram olumludur⁵.

2.2.12.2. *Candida* türlerinin identifikasyonu

Mayaların birçoğunun deri yüzeyinde, yanak mukozasında, sindirim kanalında ve vajina mukozasında normal flora olarak bulunmalarından dolayı, birçok laboratuvar örnek kültürlerinde izole ettikleri her mayayı tanıya etmenin pratik değerinin olmadığını düşünmektedirler. Ancak bazı tip maya kültürlerinde türler mutlaka tanıya edilmelidirler. Bunlar; biyopsi dokusu, kan, BOS ve normal olarak steril olan diğer vücut sıvılarından izole edilen mayalar, bir klinik örnekten yoğun miktarda izole edilen mayalar, immunsupresif hastalarda tekrar tekrar izole edilen mayalar veya bu hasta grupları içinde mantar enfeksiyonu şüphesi olanlardan izole edilenlerdir^{5,50}.

2.2.12.2.A. Kültür: *Candida* türleri genellikle SDA, BHIA, koyun kanlı agar, Mycosel veya Mycobiotic agar gibi rutinde kullanılan mikolojik ve bakteriyolojik

besiyerlerinde iyi ürerler. Ayrıca kromojenik maddeler içeren besiyerleri de kullanılabilir. Besiyerlerinin içeriğine konulan antimikotik maddeler kontaminant saprofit mantarların üremesini, antimikrobiyal ajanlar ise bakterilerin üremesini engellemektedirler¹⁴. Tüm örnekler primer izolasyon besiyeri olan SDA'ya ekilerek oda ısısında (22-26°C) ve 37°C'de inkübe edilirler. *Candida* türleri genellikle 24 saat içinde koloni oluştururlar, ancak 48 saatte kolonileri daha da belirginleşir^{5,14}.

Candida kolonileri beyazdan krem rengine, mat veya parlak, S tipinden buruşuk yapılı kolonilere kadar değişen renk ve yapıda olabilirler. Sabouraud Dextroz Broth (SDB) besiyerinin yüzeyinde zar oluşturarak üreyebilme özelliği *C. tropicalis* ve *C. krusei*'nin tanımlanmasında yardımcı bir test olarak kabul edilebilir. Kültürde üreyen kolonilerden hazırlanan boyalı preparatlar, hif ve spor varlığı açısından değerlendirilir. Primer besiyerinde üreyen kolonilerden germ tüp testi yapılarak *C. albicans* tanımlanabilir¹⁴.

2.2.12.2.B. Germ tüp testi: *C. albicans*'ın hızlı ön identifikasyonu için kullanılan en değerli ve basit yöntemlerden biridir. Klinik örneklerden saptanan *C. albicans* izolatlarının % 90'ından fazlası insan serumunda 37°C'de 2-3 saat inkübe edildiklerinde germ tüp oluşturmaktadır. Maya hücrelerinden direkt olarak oluşan ve kısa bir hif başlangıcı olan germ tüpler, septumlarında boğumlanmanın olmamasıyla yalancı hiflerden ayrılırlar⁵⁰.

C. dubliniensis izolatları *C. albicans*'ta olduğu gibi germ tüp pozitifdir. *C. albicans* blastokonidyumunun germ tüp oluşturduğu ve inkübasyonun 3 saatten fazla sürdüğü durumlarda, germ tüplerin birbirine dolanarak kümeler oluşturduğu görülür¹.

Bakteri ile kontaminasyon germ tüp oluşumunu bozduğu için bu test saf olmayan kültürlerde yapılmamalıdır. Diğer testlerde olduğu gibi, inokulum miktarı, kullanılan besiyeri ve ısı da sonuçları etkilemektedir. Germ tüp oluşma derecesi inokulumun ml'sinde 10^{-10} maya hücresi bulunduğunda en yüksek düzeyde gerçekleşmekte; hücre konsantrasyonu arttıkça da germ tüp formasyonu azalmaktadır^{1,50}.

2.2.12.2.C. Lam kültür testi: Mısır unu-tween 80 agar ya da dekstroz-patates agar kullanılarak yapılan lam kültür tekniği konidiyumların ve spor oluşturan hücrelerin gerçek düzenlerinin bozulmadan gözlenebilmesinde oldukça yararlıdır^{1,50}.

Besince fakir bir ortam, maya hücrelerinin iyi yedek besin depolayan klamidosporeler oluşturmasına yol açar. Bunlar oluşurken hifin veya yalancı hifin bir yerinde, sitoplazma yoğunlaşır. Burası hifin çapından daha geniş olacak tarzda şişer ve duvarı kalınlaşır. Hiflerin aralarında, kenarlarında veya uçlarında gelişebilen, büyük, yuvarlak ve kalın duvarlı bu oluşumlar, açlığa ve diğer değişik şartlara karşı *Candida*'ların canlılığını korumasını sağlarlar¹¹.

2.2.12.2.D. Biyokimyasal testler:

Karbonhidrat asimilasyon testi, mayaların oksijen varlığında karbon kaynağı olarak spesifik bir karbonhidratı kullanma yeteneklerini ortaya çıkarır.

Nitrat asimilasyon testi, karbonhidrat asimilasyon testine benzer bir testtir. Mayaların nitrojen kaynağı olarak nitrati kullanma yeteneklerini ortaya çıkarmaktadır.

Karbonhidrat fermantasyon testi, karbonhidratların karbondioksit ve etanol üretimiyle sonuçlanan anaerobik kullanımınıdır. Bu test değişik *Candida* türlerini, *Cryptococcus* ve *Rhodotorula* gibi nonfermantatif türlerden ayırmada yararlıdır.

Üreaz testi, üreyi hidrolize edebilme yeteneği, bazidiyomisetöz mayaların ortak biyokimyasal özelliklerinden birisidir. *Cryptococcus*, *Rhodotorula* ve *Trichosporon* türleri üreaz oluştururlar ve bu enzimin varlığı Christensen'in üre agarı kullanılarak hızla saptanabilir. Bu test klinik önemi olan *Candida* türlerini diğer mayalardan ayırmaktadır.

Fenoloksidaz testi, *C. neoformans*'ın kafeik asit içeren ortamlarda fenol oksidaz oluşturma yeteneğini saptar¹.

2.2.12.2.E. Hızlı tanımlama yöntemleri: Tıbbi öneme sahip maya türlerinin doğru ve hızlı tanımlanması, erken ve uygun antifungal tedavinin seçimi, mayalara bağlı infeksiyonların sonuçlarının iyileştirilmesi ve epidemiyolojik açıdan önemlidir. Mayaların geleneksel yöntemlerle tanımlanması, zaman alıcı ve yoğun emek gerektirdiği için son zamanlarda birçok klinik mikrobiyoloji laboratuvarı, hızlı tanımlama sağlayan ticari sistemleri yaygın olarak kullanmaktadır⁵².

Daha kısa sürede sonuç veren, biyokimyasal ve enzimatik reaksiyonların değerlendirilmesine dayalı manuel ya da otomatize olarak kullanılabilen API 20C,

APICandida, RapID Yeast Plus, MicroScan Yeast Identification Panel, VITEK Yeast Biochemical Card gibi sistemler rutin kullanıma girmiştir⁵¹.

2.2.12.2.F. Kromojenik besiyerinde üreme: *Candida* türleri kromojenik besiyerlerinde de soyutlanabilmekte ve aynı zamanda tanımlanabilmektedir. Bu besiyerlerinin çalışma prensibi ekzoenzim aktivitesi ile parçalanan çeşitli substratlardan farklı kromojenik yıkım ürünlerinin ortaya çıkmasına bağlı olarak farklı morfoloji ve değişik renkte koloni oluşumu temeline dayanmaktadır⁵³.

İnfeksiyon etkeni olarak sık karşılaşılan *Candida* suşlarının tür düzeyinde tanımlanmasında ve karışık kültürlerin ayırt edilmesinde kromojenik besiyerinin duyarlılığının yüksek olmasına rağmen nadir karşılaşılan maya türleri için daha fazla çalışmalara gereksinim vardır⁵⁴.

2.2.12.3. Deri testleri

Candida türlerinin insan vücudunda kommensal olarak bulunması nedeniyle, bu organizmalara karşı geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarına ve antikor varlığına sıklıkla rastlanır. *Candida* ekstrelerinin (örneğin, kandidin) deri içi injeksiyonu ile gerçekleştirilir. Normal sağlıklı kişilerin % 94'ünde, 48 saat sonra 10 mm çapında bir endürasyon ortaya çıkar. Bu tip reaksiyonlar geçirilmiş ya da subklinik infeksiyonları gösterir. Reaksiyon yokluğu hücrel bağışıklık sisteminde bozukluğu veya mantar ile karşılaşmamış olmayı düşündürür⁵⁵.

2.2.12.4. Serolojik testler

Hasta sonuçlarında, hızlı tanı anahtar noktadır. Kültür testleri dışında, konaktaki özgül antikor yanıtının ölçülmesine dayalı serolojik testlerin, hızlı uygulanabilmesi ve invaziv örnek alım yöntemleri gerektirmemesi bu testleri çekici kılmaktadır. Ancak özellikle immüno-supressif durumlar nedeniyle, özgül antikor yanıtı oluşturamayan hastalarda bu testler her zaman invaziv hastalık göstergesi olmamaktadır. Mantar infeksiyonlarının tanısında kullanılan serolojik yöntemler arasında immünodifüzyon (ID), lateks aglütinasyon (LA), kompleman fiksasyon (KF), enzimimmünoassay (EIA) ve radyoimmünoassay (RAI) yer almaktadır^{5,56}.

Mantar infeksiyonlarının serolojik tanısında kullanılan antijenler arasında; maya hücre duvarında bulunan galaktomannan, (1-3)- β -D-glukan, mannan ve glukuronoksilomannan yer almaktadır⁵⁶.

2.2.12.5. Moleküler tanı yöntemleri

Mikolojide moleküler yöntemler; mantarın klinik örneklerde varlığını saptamada veya tanımlama çalışmalarında, epidemiyolojik amaçlarla izolatlar arasındaki genotipik farklılıkların ortaya konmasında ve antifungal dirençliliğin saptanmasında kullanılmaktadır⁵⁷.

Candida türlerinin daha kısa sürede saptanabilmesi için geliştirilen moleküler yöntemlerden birisi de gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonudur (Rt-PCR). Bu tanımlama süresi yaklaşık olarak dört saattir. Ayrıca elde edilen sonuçların, geleneksel yöntemler ve dizi analizi sonuçları ile tam uyumlu olduğu gösterilmiş ve geliştirilen testin duyarlılık ve özgüllüğü % 100 olarak hesaplanmıştır⁵⁸.

2.2.13. *Candida* türlerinde antifungal duyarlılık testleri

İnvaziv fungal infeksiyonlar, son yıllarda bağışıklık sistemi baskılanmış olgularda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak önem kazanmıştır. Bu infeksiyonlarda etken olan mantarlar, tedavide kullanılan antifungal ilaçlar ve konakla ilgili değişen faktörler, infeksiyon etkeni mantarların, tedavide kullanılacak antifungal ilaçlara duyarlılığını saptayabilecek standart bir antifungal duyarlılık testinin geliştirilmesini gerekli kılmıştır. Antifungal duyarlılık testlerinin esas amacı, infeksiyonun tedavisi için kullanılan ilacın klinik başarı sağlayabilme oranını önceden tahmin edebilmektir⁵⁹.

İnfeksiyonlarda etken olarak saptanan mantarların antifungal ilaçlara duyarlılıklarını belirlemek amacıyla standart yöntemlerin geliştirilmesi, mikoloji alanındaki önemli ilerlemelerden biri olmuştur. Halen mevcut olan referans yöntemler, CLSI tarafından maya (CLSI, M27-A2) ve küfler (CLSI, M38-A) için geliştirilen mikrodilüsyon yöntemi, CLSI tarafından *Candida* (flukonazol, vorikonazol) için geliştirilen disk difüzyon yöntemi (CLSI, M44-A) ile European Confederation of Antifungal Susceptibility Testing (EUCAST) tarafından CLSI yöntemi modifiye edilerek mayalar için geliştirilen mikrodilüsyon yöntemidir (EUCAST E.Dis 7.1). Referans mikrodilüsyon yöntemlerinin, uzun sürede sonuç verme ve bazı *Candida* suşları ve azoller için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK, µg/ml) sonuçlarının okunmasının zor olması gibi bazı dezavantajları bulunmaktadır⁶⁰.

2.2.13.1. Sıvı makrodilüsyon yöntemi

Antifungal sıvı makrodilüsyon yöntemi, CLSI alt komitesi tarafından önerilen ilk yöntem olmasına rağmen, bu testin klinik laboratuvarlarda uygulanması yüksek maliyetli olmaktadır.

CLSI tarafından testte kullanılması önerilen besiyeri, L-glutamin ile bir pH indikatörü içeren ve sodyum bikarbonatsız olan RPMI 1640 sıvı besiyeridir. RPMI besiyeri, çoğu mantar için uygun olmasına karşın amfoterisin B için MİK değerlerinin saptanmasında yetersiz kalabilir. Değerlendirme 35°C'de çalkalamadan 48 saat inkübe edildikten sonra yapılır. Her bir tüpte oluşan bulanıklık ya da üreme, görsel olarak derecelendirilir^{9,61}.

2.2.13.2. Sıvı mikrodilüsyon yöntemi

CLSI M27-A3 dokümanında antifungal duyarlılık testlerinde standart sıvı dilüsyon yöntemi önerilmektedir. Ancak bu yöntemin zaman alıcı ve zor olması nedeniyle pratik kantitatif antifungal duyarlılık yöntemleri cazip hale gelmektedir⁶². Mikrodilüsyon yöntemi, makrodilüsyon yöntemine benzer ve antifungal duyarlılık testleri içinde en yaygın kullanılan yöntemdir.

Mikrodilüsyon yöntemiyle tutarlı MİK sonuçları elde edilebilmektedir ve bazı ilaçlar için elde edilen MİK değerlerinin laboratuvarlar arası uyumu, makrodilüsyon ile elde edilen değerlerinkine göre daha yüksek olabilmektedir.

Mikrodilüsyon testi, steril, tek kullanımlık ve 96 kuyucuklu U tabanlı mikrodilüsyon plaklarında uygulanır. RPMI 1640 besiyeri, iki kat yoğunlukta hazırlanmış ilaç çözeltisi ve maya süspansiyonları kullanılır. Buna göre amfoterisin B için; üremenin tam inhibe olduğu yani bulanıklığın izlenmediği kuyucuktaki konsantrasyon, flusitozin ve azoller için ise gözle okumada üreme kontrole göre bulanıklığın belirgin olarak azaldığı kuyucuktaki konsantrasyon ve de spektrofotometrik olarak üremeye göre bulanıklığın % 50 oranında azaldığı kuyucuktaki değer MİK değeri olarak kabul edilmektedir^{61,63}.

2.2.13.3. Kolorimetrik mikrodilüsyon yöntemi

Kolorimetrik indikatörlerin veya floresan boya kullanılması ile MİK değerlerinin daha kolay okunmasını ve daha objektif son nokta elde edilmesini

sağlayan bir yöntemdir. Bu yöntemin diğer yöntemlerle elde edilen değerlerle uyumlu olduğu görülmüştür⁶¹.

2.2.13.4. Disk difüzyon yöntemi

CLSI, *Candida* türlerinin flukonazol ve vorikonazol duyarlılığının araştırılabilmesi için bir disk difüzyon test rehberi M44-A dökümanını geliştirmiştir. Bu yöntem % 2 dekstroz ve 0,5 µg/ml metilen mavisi eklenmiş Mueller-Hinton agara (MHA) 25 µg'lık flukonazol ve 1µg'lık vorikonazol diskleri kullanılarak uygulanır. Dilüsyon testlerine göre uygulaması kolay, maliyeti düşük olup, bu test ile kalitatif bir sonuç ve kantitatif bir değerlendirme yapmak mümkündür ve sonuçlar inkübasyondan 20-24 saat sonra elde edilebilir⁶³.

2.2.13.5. Agar gradient yöntemi (E test)

Antifungal bir ilacın, dengeli bir şekilde giderek artan konsantrasyonda yerleştirildiği plastik bir şeritten, agar bazlı besiyerine difüzyonu temeline dayanan bir difüzyon yöntemidir. Besiyeri olarak % 2 glikoz eklenmiş RPMI 1640 agar ve Casitone agar kullanılır. Şerit çevresinde oluşan elips şeklindeki inhibisyon zonunun şerit ile birleştiği nokta MİK olarak değerlendirilir⁶⁴.

Candida türlerinin duyarlıklarının saptanmasında agar gradient yönteminin güvenilir bir yöntem olduğu belirtilmektedir. Özcan ve arkadaşları agar gradient yöntemi ile elde ettikleri MİK değerlerini, standart buyyon dilüsyon yöntemiyle karşılaştırdıkları çalışmalarında, amfoterisin B için % 84.7, flukonazol için % 80.4 oranında uyum olduğunu bildirmişlerdir⁶⁵.

2.2.13.6. Diğer yöntemler

2.2.13.6.A. Flow sitometrik yöntem: Akım sitometri yöntemlerinin antifungal duyarlılık testlerine uyarlanmasıyla elde edilir. Bu yöntemde, antifungal bir ilaca maruz bırakıldıktan sonra, mantar hücrelerinde oluşan hasarı saptamak için, kültüre DNA'ya bağlanan canlı boyalar konulur. Bu yöntemle 4-6 saat gibi kısa sürede sonuç vermek mümkündür⁶⁶.

2.2.13.6.B. Ergosterol kantitasyonu: Azol grubu ilaçların etkinliğini ölçmek için ergosterol sentezinin kantitatif olarak ölçülmesi esasına dayanan bir yöntemdir⁶⁶.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenen 2015.04.01.353 protokol numaralı projedir. Çalışmanın etik kurul onayı 2014/119 karar no ile 17.02.2015 tarihli kararında alınmıştır.

3.1. Suşların seçimi, izolasyonu ve saklanması

Düzce Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi (Merkezi) Mikrobiyoloji Laboratuvarına Ocak 2016 ile Nisan 2016 tarihleri arasında çeşitli poliklinik, servis ve YBÜ'den gönderilen klinik örneklerden izole edilen 156 *Candida* suşu çalışmaya alınmıştır. Aynı hastanın farklı zamanlarda gönderilen birden fazla aynı örneğinden elde edilen aynı tür suşların yalnızca bir tanesi çalışmaya dahil edilmiştir. Aynı hastanın farklı örneklerinde üreyen aynı tür *Candida* suşları işleme alınmıştır.

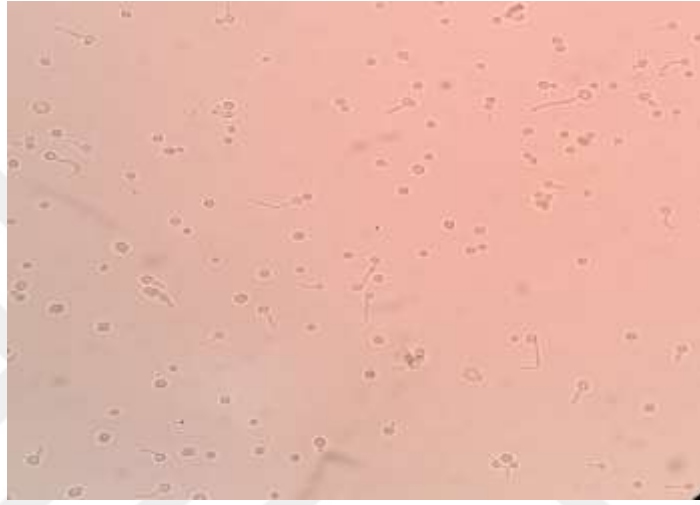
Mikrobiyolojik inceleme amacıyla laboratuvarımıza gönderilen örnekler, rutin besiyerlerine ekildikten sonra etüvde 24-48 saat inkübe edildi. 24-48 saat inkübasyon sonunda krem-sarı renkli, hamurumsu-mukoid yapıdaki, kendine özgü maya kokusu veren ya da besiyeri üzerinde yıldız şeklinde çıkıntılı üremesi olan ve saf olduğundan emin olunan kolonilerden Gram boyama yapılarak, maya hücreleri saptananlar identifikasyon için SDA (BD Difco, France) besiyerine, saklamak için ise Brain-Heart Infusion Broth (BHIB) (HiMedia, Mumbai, India) besiyerine inoküle edilip etüvde 24-48 saat inkübe edildi. BHIB besiyerine ekimi yapılan suşlar inkübasyon sonunda -20 °C'de dondurucuda saklanmıştır. Saklanan suşların çalışma yapılacağı zaman tekrar önce oda ısısında çözülmeleri sağlanmış, suşlar daha sonra SDA'ya pasajlanarak etüvde inkübe edilmiş ve saf olan koloniler işleme alınmıştır⁶⁷. Çalışmada kontrol suşu olarak *C. parapsilosis* ATCC 22019 kullanıldı.

3.2. İdentifikasyon

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida*'ların tür düzeyinde tanımlanması; çimlenme borusu testi, mısır unu-tween 80 agarda (HiMedia, Mumbai, India) klamidospore, blastospore, gerçek ya da yalancı hif oluşumları gibi morfolojik görünimleri ve otomatik biyokimyasal testlerle yapılmıştır.

3.2.1. Germ tüp (imlenme borusu) testi

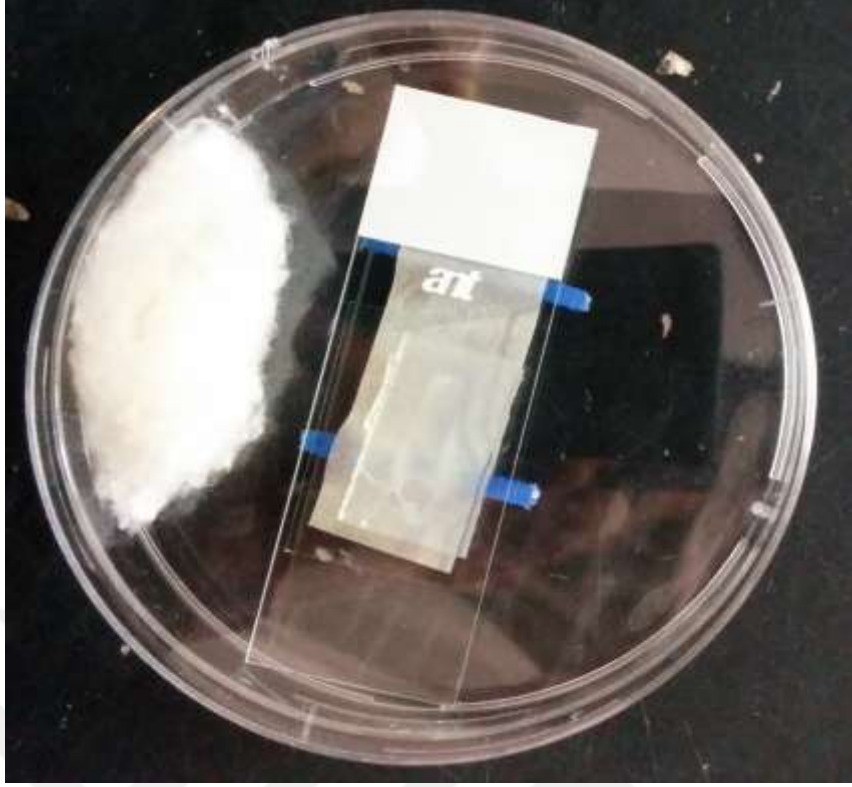
Test günü elde edilen, steril şartlarda alınan kandan hazırlanan taze insan serumuna (0.5 ml) saf maya kolonisi inoküle edilip 37°C’de inkübe edildi. Serumlardan üç saatlik inkübasyon sonrası örnek alınarak lam lamel arası 40x’lık objektif ile germ tüp oluşumu incelendi. Blastospordan boğum yapmadan uzayan ve uzunluğu blastosporun 2-3 katı olan boru Şeklinde yapıların varlığı germ tüp olarak değerlendirildi. Germ tüp oluşturan maya suşları *C. albicans* olarak tanımlandı⁶⁸.(Resim 1)



Resim 1. *C. albicans*’ın germ tüp yapısı (alıŐmamızdan)

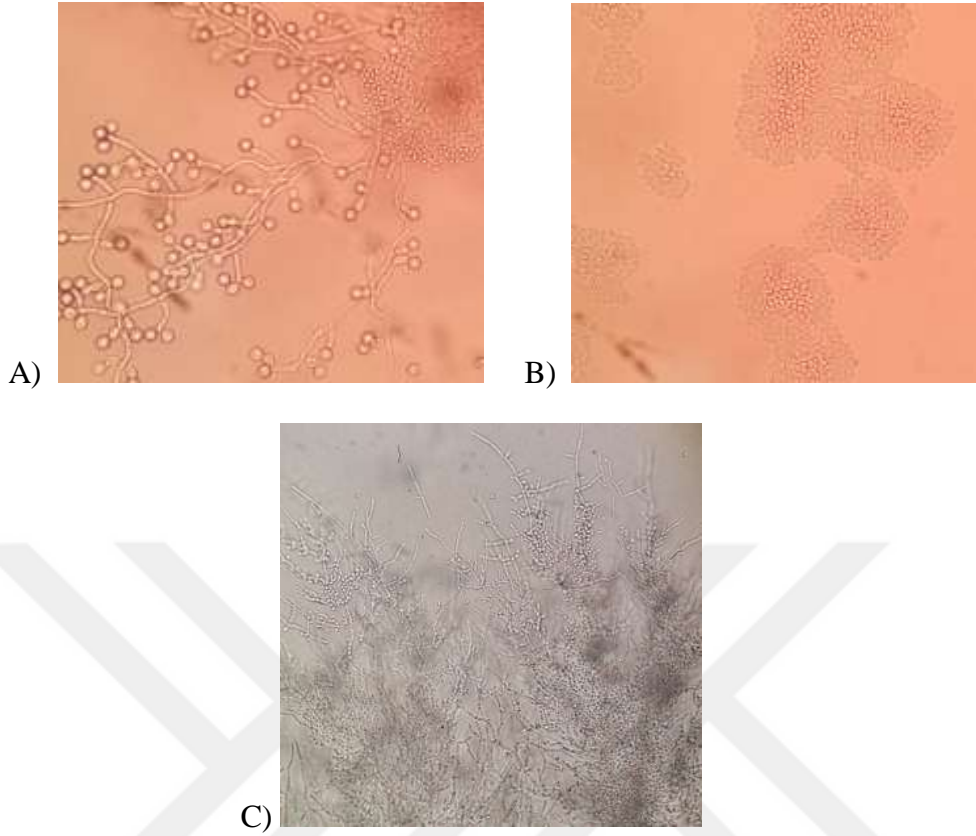
3.2.2. Lam kültür testi

Mısır unu-tween 80 agar bulunan petriden lam üzerine sığabilecek boyutlarda steril bistüri ucuyla besiyeri kesilerek alevden geçirilen lam üzerine yerleştirildi. Agar içeren lam, steril boŐ bir petri kutusunda bulunan (U) veya (V) Şeklindeki bir boru sisteminin üzerine yerleştirildi. Lam  zerindeki besiyerine, SDA besiyerinde üreyen maya kolonilerinden alınarak çizgi ekimi yapıldı ve üzerine alevden geçirilen lamel kapatıldı. Petri kutusunun yanlarına steril distile suya batırılmıŐ pamuk yerleştirildi. (Resim 2) Petri kutusunun kapağı kapatılarak uygun ısıda (25°-27°C) ve 3-5 gün inkubasyonda tutuldu. Inkübasyon sonrası lam, petri kutusundan çıkarılarak, 40x büyütmede mikroskop altında incelendi.



Resim 2. Lam kültür testi için hazırlanan düzenek (çalışmamızdan)

Psödohiflerin uçlarında ve yan dallarında görülen büyük, kalın duvarlı, yuvarlak klamidosporeler ile hif birleşim yerlerindeki blastospor kümeleri *C. albicans*; psödohif ve hif boyunca tek tek veya ufak kümeler yapacak şekilde dizilim gösteren blastosporlar *C. tropicalis*; hif ve psödohif yapısı olmadan ucunda tomurcuklanmalar görülen küçük oval blastosporlar *C. glabrata*; dev hif ve gözyaşı damlası şeklinde blastosporlar *C. parapsilosis*; psödohif boyunca ırmakta yüzen kütükler görünümünde uzun blastosporlar *C. kefyr*; az sayıda kısa ve ince psödohifler ve bunların boğumları üzerinde küçük blastokonidyumların oluşturduğu kümeler *C. guilliermondii*; ağaca benzer şekilde dizilmiş uzun blastosporlar ve psödohif *C. krusei*; zayıf, kıvrık, dallanmış psödohif ve uzamış blastosporlar *C. lusitaniae* olarak değerlendirildi⁶⁷.(Resim 3)



A) Klamidospor oluşturmuş *C. albicans*. B) Küçük oval blastospor oluşturmuş *C. glabrata*. C) Psödohif ve blastospor oluşturmuş *C. tropicalis*

Resim 3. Bazı *Candida* türlerinin mısır unu-tween 80 agarda morfolojik görünüşleri (çalışmamızdan)

3.2.3. Otomatize sistem ile identifikasyon

Konvansiyonel yöntemlerle tanımlanamayan veya tanımlanan suşların doğrulanması için Vitek 2 (bioMerieux, France) otomatize sistem kullanıldı. Vitek 2, kolorimetrik reaktif kartların kullanıldığı otomatize identifikasyon sistemidir. Bu amaçla Vitek 2 ID-YST kartları kullanıldı. Vitek 2 ID-YST kartları klinik öneme sahip *Candida* türlerinin büyük bir çoğunluğunu doğru şekilde tanımlayabilmektedir⁶⁹.

Süspansiyonun hazırlanması amacıyla, üretici firmanın önerileri doğrultusunda, 24 saatlik taze kültürden steril öze yardımıyla yeterli miktarda şüpheli *Candida* kolonisi alınarak 2,0 McFarland bulanıklığında olacak şekilde 3 ml steril % 0,45'lik sodyum klorür (NaCl) ile 12 x 75 mm'lik temiz 65 plastik polistiren test tüpleri içerisinde sulandırıldı. *Candida* süspansiyonu içeren test tüpleri özel kasetlere, Vitek 2 ID-YST

kartları ise komşu yuvaya yerleştirildi. Bu kartlara karşılık gelen süspansiyon tüplerinden kartlara yeterli sıvı Emilimi olduktan sonra, kart üzerindeki barkotlar okutularak cihaza yerleştirildi. Yaklaşık 15-18,5 saat içerisinde cihazdan identifikasyon sonuçları alındı.

3.3. Antifungal Duyarlılık İşlemi

3.3.1. İnokulum hazırlanması

SDA'da çoğaltılmış *Candida* türlerinin 24 saatlik kültüründen steril öze ile alınan koloniler 5 ml steril % 0,9 izotonik sodyum klorür solüsyonu içerisine vortekslenerek karıştırıldı. 0,5 McFarland standartına ayarlandı⁶¹.

3.3.2. Besiyeri ve inokülasyon

Steril eküvyon çubuğu ayarlanmış inokulum içerisine daldırılıp fazla sıvının akması için tüpün iç üst duvarına bastırarak birkaç kez döndürüldü. Daha sonra izolatlar % 2 glukoz ve 0,5µg/ml metilen mavisi eklenmiş MHA besiyerine (Himedia, Mumbai, India) yayılarak ekim yapıldı. Ekim yapıldıktan sonra antifungal içerikli diskler besiyerine homojen bir şekilde yerleştirildi⁶¹.

3.3.3. İnkübasyon

Ekimi yapılan üzerine antifungal disklerin yerleştiği plaklar 37 °C'de 20-24 saat süre ile inkübe edildi. İnkübasyonun ardından yetersiz gelişme görüldüğünde plaklar 48 saatte okundu. Üremenin belirgin bir şekilde azalma gösterdiği noktadan ölçüm yapıldı ve bulunan milimetrik değer en yakın tam sayıya tamamlandı. Zon çapları ölçüldü. Zon sınırındaki mikrokoloniler ve zon içindeki iri koloniler göz ardı edildi⁷⁰.

3.4. Antifungal Duyarlılıklarının Belirlenmesi

Araştırmamızda izole edilen kökenlerin antifungal duyarlılık testleri CLSI M44-A dokümanına göre yapıldı⁶³. Zon çaplarının yorumlanması vorikonazol 1mcg (VOR) (Bioanalyse, Ankara, Türkiye) ve flukonazol 25 mcg (FLU) (Bioanalyse, Ankara, Türkiye) için CLSI M44-S3 dokümanında belirtilen kriterler baz alınarak yapılmıştır⁷¹. Posakonazol 5 mcg (POS) (Bioanalyse, Ankara, Türkiye), kaspofungin 5 mcg (CAS) (Bioanalyse, Ankara, Türkiye) ve itrakonazol 10 mcg (ITR) (Bioanalyse, Ankara, Türkiye) için ise NeoSensitabs tabletlerinin üretici firmasının

(Rosco Diagnostica, Danimarka) önerileri dikkate alınarak yapılmıştır. Çalışmamızda kullanılan antifungaller için sınır değerler tablo 3'te gösterilmiştir. Amfoterisin B 100 U (AMB) (Bioanalyse, Ankara, Türkiye) ve flusitozin 1mcg (5FC) (Bioanalyse, Ankara, Türkiye) için ise kabul edilmiş sınır değerler literatürde saptanamadığından bu iki antifungal için sadece ölçülen zon çapları verilmiştir.

Tablo 3. Antifungal zon çapı değerlendirme kriterleri

Antifungal	S (Duyarlı)	DBD*	R (Dirençli)
Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)			
Flukonazol (25 mcg)	≥ 19	18-15 (DBD)	≤ 14
Vorikonazol (1 mcg)	≥ 17	16-14 (DBD)	≤ 13
Rosco Diagnostica (RD)			
Posakonazol (5 mcg)	≥ 17	16-14 (DBD)	≤ 13
İtrakonazol (10 mcg)	≥ 23	22-14(DBD)	≤ 13
Kasprofungin (5 mcg)	≥ 16	15-13	≤ 12

*DBD: Doza bağlı duyarlı

3.5. İstatistiksel Analiz

Araştırma verileri Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22,0 paket programı ile değerlendirilmiştir. Örnek gönderilen hastaların yaşlarının hesaplanmasında ortalama, minimum, maksimum ve standart sapma; antifungal disklerin oluşturduğu zon çaplarının hesaplanmasında, ortalama; *Candida* türlerinin gönderildiği birime ve antifungallerin açtığı ortalama zon çaplarına göre değerlendirilmesinde Pearson Ki-kare ve Fisher's exact testi yapılmış ve istatistiki açıdan anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ değeri baz alınmıştır.

4. BULGULAR

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'nin farklı klinik, poliklinik ve YBÜ'den Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 156 *Candida* suşu çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya alınan örneklerin gönderildiği hastaların yaş ortalaması 57.6 ± 22.9 olarak tespit edilmiştir. Örneklerden izole edilen 156 *Candida* suşunun 52'si (% 33.3) erkek hastalardan, 104'ü (% 66.7) kadın hastalardan gönderilen örneklerden izole edilmiştir. Örneklerin gönderildiği yere göre dağılımı incelendiğinde ise suşların sırasıyla; idrar (% 38.5), derin trakeal aspirat (DTA) (% 20.5), vajen-serviks (% 19.2), balgam (% 12.2), yara (% 2.6), bronkoalveoler lavaj (BAL) (% 2.6), kan (% 1.9), vulva (% 1.3), katater (% 0.6) ve apse örneklerinden (% 0.6) olduğu görülmüştür. Suşların izole edildiği bölgeye göre dağılımı tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. *Candida* türlerinin izole edildiği bölgeye göre dağılımı

Bölge	Sayı	%
İdrar	60	38.5
DTA	32	20.5
Vajen-serviks	30	19.2
Balgam	19	12.2
Yara	4	2.6
BAL	4	2.6
Kan	3	1.9
Vulva	2	1.3
Katater	1	0.6
Apse	1	0.6

DTA: Derin trakeal aspirat, BAL: Bronkoalveoler lavaj

Değerlendirilen ve *Candida* üremesi saptanan örneklerin 52'si (% 33.3) polikliniklerden, 50'si (% 32.1) servislerden ve 54'ü (% 34.6) YBÜ'nden gönderilmiştir. İzole edilen *C. albicans* ve non-*albicans Candida* türlerinin gönderildiği birime göre dağılımı tablo 5'te gösterilmiştir.

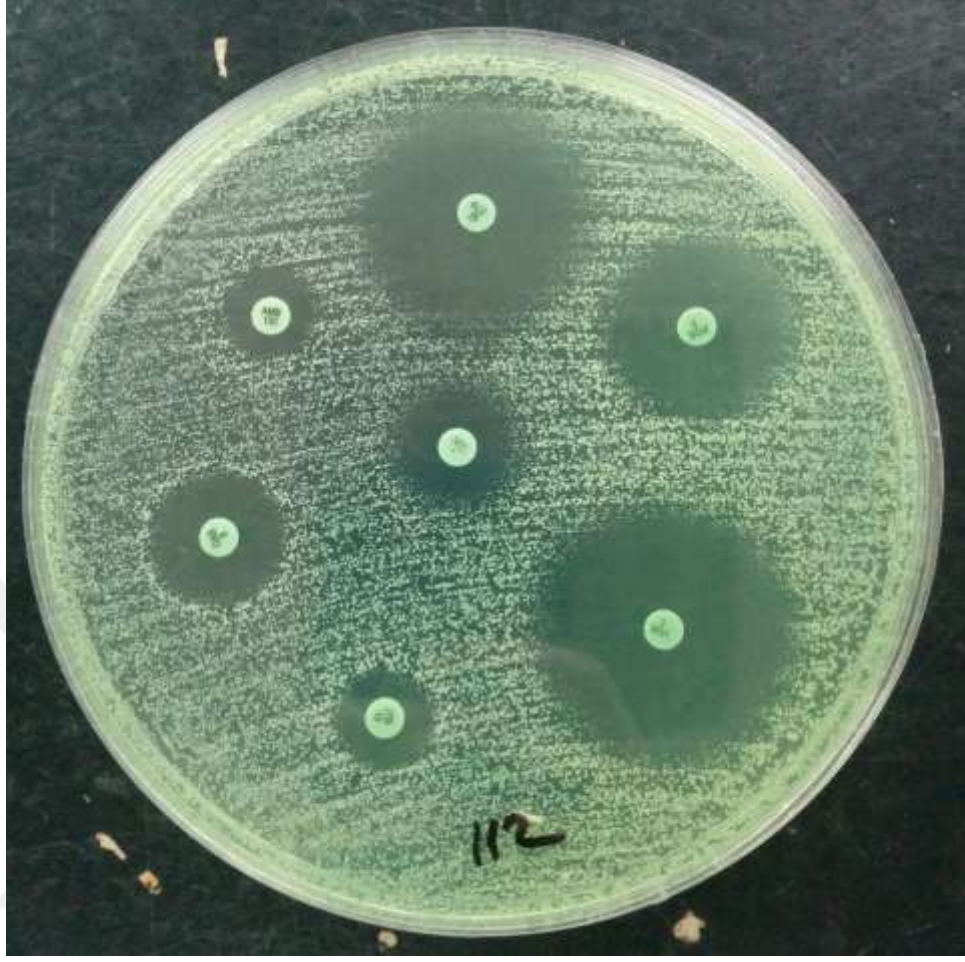
Tablo 5. İzole edilen *C. albicans* ve non-*albicans Candida* türlerinin gönderildiği birime göre dağılımı

Tür	Poliklinik	Servis	YBÜ	Toplam
	%	%	%	%
<i>C. albicans</i> (n:89)	25.8	39.3	34.8	57.1
Non- <i>albicans Candida</i> (n:67)	43.3	22.4	34.3	42.9
Toplam (n:156)	33.3	32.1	34.6	100.0

İzole edilen 156 *Candida* suşununun 89'u (% 57.1) *C. albicans*, 48'i (% 30.8) *C. glabrata*, 11'i (% 7.1) *C. tropicalis*, 2'si (% 1.5) *C. lusitaniae*, 2'si (% 1.3) *C. kefir*, 2'si (% 1.3) *C. parapsilosis*, 2'si (% 1.3) *C. guilliermondii* olarak saptanmıştır. İzolatların gönderildiği birimlere göre değerlendirilmesinde; *C. albicans* (% 39.3) daha çok servislerden, *C. glabrata* (% 45.8) ve *C. kefir* (% 100) daha çok polikliniklerden; *C. tropicalis* (% 54,5), *C. lusitaniae* (% 100) ve *C. parapsilosis* (% 100) ise daha çok YBÜ'den gönderilen örneklerden saptandığı görülmüştür. İzole edilen *Candida* türlerinin örneğin gönderildiği birime göre dağılımı tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. İzole edilen *Candida* türlerinin gönderildiği birime göre dağılımı

<i>Candida</i> türleri	Poliklinik (n:52)	Servis (n:50)	YBÜ (n:54)
	%	%	%
<i>C. albicans</i> (n:89)	25.8	39.3	34.8
<i>C. glabrata</i> (n:48)	45.8	29.2	25
<i>C. tropicalis</i> (n:11)	36.4	9.1	54.5
<i>C. lusitaniae</i> (n:2)	0	0	100
<i>C. parapsilosis</i> (n:2)	0	0	100
<i>C. kefir</i> (n:2)	100	0	0
<i>C. guilliermondii</i> (n:2)	50	0	50
Toplam (n:156)	33.3	32.1	34.6



Resim 4. İnkübasyon sonrası zon çaplarının petrideki görünümü (çalışmamızdan)

Çalışmamızda flusitozin için ortalama zon çapı $17.06 (\pm 9.8)$ mm, amfoterisin B için ortalama zon çapı $15.29 (\pm 3)$ mm olarak saptanmıştır. Tür düzeyinde baktığımızda ise flusitozin için *C. albicans* 12 ± 9 mm, *C. glabrata* 6.8 ± 10 mm, *C. tropicalis* 11.7 ± 11.6 mm, *C. lusitaniae* 6 ± 5.7 , *C. parapsilosis* 11.5 ± 14.1 , *C. kefyr* 12 ± 21.2 , *C. guilliermondii* 14.5 ± 0.7 ; amfoterisin B için *C. albicans* 16 ± 2.7 mm, *C. glabrata* 14.6 ± 3.2 mm, *C. tropicalis* 14.2 ± 3 mm, *C. lusitaniae* 12 ± 2.8 mm, *C. parapsilosis* 15 ± 4.2 mm, *C. kefyr* 12 ± 2.8 mm ve *C. guilliermondii* 13 ± 0 mm olarak ölçülmüştür. *Candida* türlerine göre antifungallerin oluşturduğu ortalama zon çapları tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. *Candida* türlerinin Amfoterisin B ve flusitozin için oluşturduğu ortalama zon çapları (mm) (\pm SD)

<i>Candida</i> Türü	Amfoterisin-B	Flusitozin
<i>C. albicans</i> (n:89)	15.99 (\pm 2.67)	12.03 (\pm 8.98)
<i>C. glabrata</i> (n:48)	14.65 (\pm 3.23)	6.79 (\pm 10.04)
<i>C. tropicalis</i> (n:11)	14.18 (\pm 3.03)	11.73 (\pm 11.64)
<i>C. lusitaniae</i> (n:2)	12.00 (\pm 2.83)	6.00 (\pm 5.66)
<i>C. parapsilosis</i> (n:2)	15.00 (\pm 4.24)	11.50 (\pm 14.14)
<i>C. kefyr</i> (n:2)	12.00 (\pm 2.83)	12.00 (\pm 21,21)
<i>C. guilliermondii</i> (n:2)	13.00 (\pm 0.00)	14.50 (\pm 0.71)
Toplam (n:156)		

Çalışmamızda kullanılan Amfoterisin B ve Flusitozin dışındaki diğer diğer antifungallere karşı en fazla duyarlılık sırasıyla; kaspofungin (% 98.7), vorikonazol (% 94.2), flukonazol (% 85.3); doza bağlı duyarlılık saptanan antifungaller ise sırasıyla itrakonazol (% 34.6) ve posakanazol (% 11.5) olarak saptanmış; en fazla direnç görülen antifungal ise itrakonazol (% 64.1) olarak belirlenmiştir. Kullanılan antifungal ajanlara karşı suşların duyarlılık durumu tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. İzole edilen tüm *Candida* türlerinin antifungal duyarlılıkları

Antifungal	Dirençli %	DBD %	Duyarlı %
Flukonazol*	6.4	8.3	85.3
Vorikonazol*	4.5	1.3	94.2
Posakonazol**	5.8	11.5	82.7
İtrakonazol**	64.1	34.6	1.3
Kaspofungin**	1.3	-	98.7

* Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ‘e göre değerlendirilmiştir.

** Rosco Diognastica (RD) ‘ya göre değerlendirilmiştir. DBD: Doza Bağlı Duyarlı

Tür düzeyinde antifungal duyarlılıklar değerlendirildiğinde; flukonazol için direnç oranları sırasıyla *C. kefyr* (% 50), *C. tropicalis* (%18.2), *C. glabrata* (% 8.3), *C. albicans* (% 3.4) olarak; Vorikonazol için sırasıyla *C. tropicalis* (% 9.1), *C. glabrata* (% 6.3), *C. albicans* (% 3.4) olarak; Posakonazol için sırasıyla *C. tropicalis* (% 9.1), *C. glabrata* (% 8.3), *C. albicans* (% 4.5) olarak; itrakonazol için sırasıyla *C. glabrata* (% 72.9), *C. tropicalis* (% 72.7), *C. albicans* (% 58.4) olarak; kaspofungin için ise sırasıyla *C. guilliermondii* (% 50) ve *C. glabrata* (% 4.2) olarak bulunmuştur. *Candida* türlerine göre izolatların antifungal duyarlılıkları tablo 9’da gösterilmiştir.



Tablo 9. İzole edilen *Candida* türlerinin antifungal duyarlılıkları

Antifungal		<i>C.albicans</i> (n:89)	<i>C.glabrata</i> (n:48)	<i>C.tropicalis</i> (n:11)	<i>C.lusitaniae</i> (n:2)	<i>C.parapsilosis</i> (n:2)	<i>C.kefyr</i> (n:2)	<i>C.guilliermondii</i> (n:2)
		%	%	%	%	%	%	%
Flukonazol	Dirençli	3.4	8.3	18.2	0	0	50.0	0
	DBD	2.2	20.8	9.1	0	0	0	0
	Duyarlı	94.4	70.8	72.7	100.0	100.0	50.0	100.0
Vorikonazol	Dirençli	3.4	6.3	9.1	0	0	0	0
	DBD	1.1	2.1	0	0	0	0	0
	Duyarlı	95.5	91.7	90.9	100.0	100.0	100.0	100.0
Posakonazol	Dirençli	4.5	8.3	9.1	0	0	0	0
	DBD	2.2	31.3	0	50.0	0	0	0
	Duyarlı	93.3	60.4	90.9	50.0	100.0	100.0	100.0
İtrakonazol	Dirençli	58.4	72.9	72.7	100.0	50.0	50.0	50.0
	DBD	41.6	22.9	27.3	0	50.0	50.0	50.0
	Duyarlı	0	4.2	0	0	0	0	0
Kaspofungin	Dirençli	0	4.2	0	0	0	0	50.0
	Duyarlı	100.0	95.8	100.0	100.0	100.0	100.0	50.0

DBD: Doza bağlı duyarlı

5. TARTIŞMA

Mantar infeksiyonlarının sıklığı son yıllarda kanser, AIDS, organ transplantasyonu, kemoterapi ve radyoterapi gibi çeşitli nedenlere bağlı immunsuprese hasta sayısının çoğalmasına, invaziv girişimlerin yaygınlaşmasına ve klinik mikrobiyolojideki gelişmelere paralel olarak artış göstermektedir⁷². Günümüzde patojen olduğu düşünülen *Candida* türlerinin sayısı giderek artmaktadır⁷³. *Candida*'lar; nozokomiyal infeksiyon etkenleri arasında altıncı, hematojen infeksiyon etkenleri arasında ise dördüncü sırada yer almaktadır⁷⁴. Tür düzeyinde ise endojen kaynaklı olması nedeniyle hala nozokomiyal fungal infeksiyonlarda ilk sırayı *C. albicans* almakla birlikte antifungal tedaviye daha zor yanıt verdiği bilinen *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* gibi non-albicans türlerle karşılaşma oranı da giderek artmaktadır. Bu nedenle türlerin identifikasyonu ve direnç profillerinin belirlenmesi de oldukça önemlidir⁷⁵. *Candida* türlerinin tiplendirilmesi, fenotipik identifikasyona dayalı mikroskopik morfoloji, germ tüp oluşturma, klamidyospor oluşumu, kromojenik besiyerlerinde koloni rengi değerlendirilmesi gibi metodlar ile başlamıştır. Daha sonra kısa sürede sonuç veren biyokimyasal ve enzimatik reaksiyonların değerlendirilmesine dayalı manuel ya da otomatize sistemler de rutin kullanıma girmeye başlamıştır. Son yıllarda, PCR temelli moleküler tanı yöntemleri de *Candida*'ların tür düzeyinde tanımlanmasında önem kazanmaktadır⁷³.

Ülkemizde yapılan araştırmalarda; Tümer'in Şanlıurfa'da 2011 yılında çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida*'ların antifungal duyarlılığını incelediği çalışmada izolatların % 53.7'sini YBÜ'nden, % 27'sini dahili servislerden, % 14.7'sini cerrahi servislerden, % 4.6'sını polikliniklerden gönderilen örneklerden izole etmiştir⁷⁶. Gürbüz'ün Denizli'de 2008 yılında, yatan hastalarda *C. albicans* kökenlerinin moleküler analizini araştırdığı çalışmada ise örneklerin % 37.5'inin YBÜ'den, % 62.5'inin servislerden gönderildiğini bildirmiştir⁷⁷.

Çalışmamızda ise örneklerin; % 34.6'sının YBÜ, % 33.3'ünün poliklinik, % 32.1'inin servislerden gönderildiği saptanmıştır. Çalışmamızda da YBÜ'nden gönderilen örnekler ilk sırada yer almakla birlikte diğer tüm her üç birimden gönderilen örneklerin oranları birbirine yakın bulunmuştur. Bizim çalışmamızla

diğer çalışmalar arasındaki farklılığın nedeninin, bizim çalışmamızda poliklinikten gönderilen örneklerin çok sayıda olmasına ve diğer çalışmalarda bu grup hastalara ait örneklerin gözardı edilmesine bağlı olabileceğini düşündürmüştür.

Candida türlerinin sıklık sıralaması, çalışmanın yapıldığı hasta grubunun özelliklerine ve coğrafi lokalizasyona göre değişiklik göstermektedir. Yurt içi ve yurt dışında yapılan farklı çalışmalarda, çalışılan örneklerin çoğunluğunu idrar, kan ve solunum yolu oluşturduğu bildirilmektedir⁷⁸.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda; Temiz ve arkadaşları yaptığı benzer bir çalışmada 69 *Candida* suşunun % 54'ünü yara, % 33'ünü idrar, % 7'sini kan, % 6'sını ise balgam örneğinden izole etmişlerdir⁷⁹. Yiğit ve arkadaşlarının *Candida* suşlarının identifikasyonunda farklı yöntemleri karşılaştırdıkları çalışmalarında ise izole ettikleri 118 *Candida* suşunun % 33.9'u kan, % 29.7'si idrar, % 13.6'sı yara, % 8.5'i boğaz salgısı, % 14.4'ü vajen örneğinden saptanmıştır⁷³.

Çalışmamızda izole edilen 156 *Candida* kökeninin % 38.5'i idrar, % 20.5'i DTA, % 19.2'si vajen-serviks, % 12.2'si balgam, % 2.6'sı yara, % 2.6'sı BAL, % 1.9'u kan, % 1.3'ü vulva, % 0.6'sı katater ve % 0.6'sı apse örneğinden izole edilmiştir. Diğer çalışmalarda kan ve idrardan izole edilen *Candida* türlerinin çoğunlukta olduğu görülmektedir. Verilerimizin diğer çalışmalarla benzerliği değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenliğin sebebinin ise polikliniklerden gönderilen örneklerin de çalışmaya dahil edilmesi olabileceğini düşündürmüştür.

Son yıllarda *Candida* türlerinin neden olduğu infeksiyonlardaki artışla birlikte, bu infeksiyonlara neden olan türlerin çeşitliliğinde de değişiklikler görülmeye başlanmıştır⁷⁹. Bununla birlikte bazı *Candida* türlerinin antifungallere dirençli olması nedeniyle üreyen *Candida* türünün bilinmesi, tedavide kullanılacak antifungalın seçilmesinde önem taşımaktadır^{58,80}.

Yurt dışında yapılan çalışmalardan; Pfaller ve arkadaşlarının 1997-2007 yılları arasında 256882 suшта yaptığı çalışmada en fazla izole ettikleri tür *C. albicans* olmuştur. Aynı çalışmanın ilk üç yılında izole edilen *C. albicans* kökenlerinin son üç yılında izole edilen kökenlere göre sayısının azaldığını tesbit etmişler ve non-albicans *Candida* kökenlerinde artış gözlemlendiğini bildirmişlerdir⁸¹. Sims ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kan dolaşımı örneklerinden izole ettiği 124 suşun %

46.3'ü *C. albicans*, % 15.9'u *C. parapsilosis*, % 15.2'si *C. tropicalis*, % 13.3'ü *C. glabrata*, % 7.4'ü *C. krusei*, % 1.1'i *C. lusitaniae* ve % 0.8'i *C. dubliniensis* olarak tanımlanmıştır⁸². Rementeria ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada koleksiyonlarından rastgele seçilen 282 maya izolatının % 40.1'i *C. albicans*, % 24.5'i *C. glabrata*, % 23.7'si *C. dubliniensis*, % 6.4'ü *C. krusei*, % 2.5'i *C. tropicalis*, % 1.1'i *C. parapsilosis*, % 0.7'si *C. guilliermondii* olarak saptanmıştır⁸³.

Ülkemizde yapılan çalışmalardan; Bayram ve arkadaşlarının çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 112 *Candida* türünün % 50'sinin *C. albicans*, % 24'ünün *C. parapsilosis*, % 6'sının *C. glabrata*, % 6'sının *C. tropicalis*, % 2'sinin *C. guilliermondii*, % 11'inin *C. kefyf*'den oluştuğunu bildirmiştir⁸⁴. Tümer'in yaptığı çalışmada klinik örneklerden izole edilen *Candida* suşları arasında en sık saptanan tür % 58.2 oranıyla *C. albicans* olup bunu sırasıyla sırasıyla % 17.6 *C. tropicalis*, % 9.6 *C. parapsilosis*, % 7.4 *C. glabrata*, % 1.8 *C. kefyf*, % 1.8 *C. krusei*, % 1.2 *C. lusitaniae* ve % 0.6 oranıyla *C. famata* izlemiştir⁷⁶. Satılmış ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada izole ettikleri 172 *Candida* kökeninin % 79.6'sı *C. albicans*, % 8.1'i *C. parapsilosis*, % 4.6'sı *C. tropicalis*, % 3.4'ü *C. kefyf*, % 1.7'si *C. glabrata*, % 1.1'i *C. krusei*, % 0.5'i *C. dubliniensis*, % 0.5'i *C. famata* olarak tanımlanmıştır⁸⁵. Sav ve arkadaşlarının klinik örneklerden izole edilen *Candida* türlerini değerlendirdikleri çalışmalarında 848 örnekten % 75.6'sı *C. albicans*, % 12.8'i *C. glabrata*, % 3.6'sı *C. parapsilosis*, % 2.9'u *C. krusei*, % 2.9'u *C. kefyf*, % 1.7'si *C. tropicalis* ve diğer türler olarak saptanmıştır⁸⁶. Pelit ve arkadaşlarının YBÜ'nde yatan hastalardan izole ettikleri 121 *Candida* suşundan % 49,6'sı *C. albicans*, % 17.3'ü *C. tropicalis*, % 14'ü *C. parapsilosis*, % 12.4'ü *C. glabrata*, % 2.5'i *C. keyfr*, % 1.7'si *C. krusei* ve diğerleri olarak tanımlanmıştır⁸⁷. Atalay ve arkadaşlarının kan kültürlerinden izole edilen *Candida* suşlarıyla yaptıkları çalışmalarında, toplam 97 suşun % 6.8'i *C. albicans*, % 14.5'i *C. parapsilosis*, % 9.3'ü *C. glabrata*, % 4.1'i *C. krusei*, % 3.1'i *C. tropicalis* ve % 1'i *C. pelliculosa* olarak tanımlanmıştır⁸⁸.

Çalışmamızda ise izole edilen 156 *Candida* suşunun % 57.1'i *C. albicans*, % 30.8'i *C. glabrata*, % 7.1'i *C. tropicalis*, % 1.5'i *C. lusitaniae*, % 1.3'ü *C. kefyf*, % 1.3'ü *C. parapsilosis*, % 1.3'ü *C. guilliermondii* olarak saptanmıştır. Araştırmamızda diğer çalışmalarla benzer şekilde *C. albicans* en çok izole edilen tür olarak ilk sıradadır. Çalışmamızda non-albicans *Candida* türleri ise % 42.9 oranında saptanmıştır. Non-

albicans *Candida* türlerinden de en fazla *C. glabrata* izole edilmiştir. Bununla birlikte non-albicans *Candida* türlerinin oranının fazlalığı dikkat çekmektedir. Yukarıda ifade edilen benzer çalışmalarda da non-albicans *Candida* türlerin oranının yüksek olması çalışmamızın diğer çalışmalarla uyumlu olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızla diğer çalışmalar arasında izole edilen non-albicans *Candida* türlerinin sıklıkları arasındaki farklılıkların sebebinin ise hastanelerin büyüklüğü, hizmet verdiği hasta grubu, antifungalleri kullanım politikaları, örneklerin izole edildiği yer ve hastaların tedavi gördüğü klinik ya da servise bağlı olabileceğini düşündürmüştür.

Mantar infeksiyonlarının sıklığının artması, ampirik antifungal kullanımının yaygınlaşmasına ve direnç oranlarının yükselmesine neden olmaktadır. Dolayısıyla uygun ve etkili tedavinin planlanmasında in-vitro antifungal duyarlılık testlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu konuda CLSI ve EUCAST sıvı mikrodilüsyon yöntemini referans yöntem olarak önermektedir. Ancak bu yöntem zaman alıcı ve çalışılması zahmetli olduğu için pratik yöntemler ön plana çıkmaktadır⁸⁹. Yapılan birçok çalışmada disk difüzyon yönteminin otomatize sistemlerle ve referans yöntem olan sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle uyumu incelenmektedir. Ayrıca bu çalışmalarda uygulanabilirlik açısından kolay ve maliyet olarak ucuz olan disk difüzyon yöntemiyle antifungal maddelere karşı duyarlılık sınır değerleri araştırılmaktadır^{90,91,92}.

Jaruvongvanich ve arkadaşları Tayland'da yaptıkları çalışmada, kan örneklerinden izole edilen 63 *Candida* kökeninin antifungal duyarlılığını sıvı mikrodilüsyon (SMD), E test (ET) ve disk difüzyon (DD) yöntemiyle araştırıp, yöntemler arasındaki uyumu test etmişlerdir. Flukonazol için SMD ve ET arasındaki uyum % 98, SMD ve DD arasındaki uyum % 92, vorikonazol için SMD ve ET arasındaki uyum % 92, SMD ve DD arasındaki uyum % 98 olarak bulunmuştur⁹¹. Giri ve arkadaşlarının Candifast otomatize sistemi ve disk difüzyon yöntemini kullanarak 39 *Candida* izolatında yaptıkları çalışmada, her iki yöntem arasında % 100 uyum saptamışlardır⁹². Diekema ve arkadaşlarının *Candida* kökenlerinde posakonazol duyarlılığı için E test ve disk difüzyon yöntemini, sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle karşılaştırdıkları ve 2171 hasta ile yaptıkları çalışmada E test için % 93, disk difüzyon için % 98 uyum saptamışlardır⁹⁰. Espinel İngrof ve arkadaşlarının maya

izolatlarında sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile disk difüzyon yöntemini karşılaştırdıkları çalışmalarında ise yöntemler arasındaki uyum flukonazol için % 96.4, vorikonazol için % 95.5, itrakonazol için % 95.5 olarak saptanmıştır⁹³. Kumar ve arkadaşları sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle E test ve DD yöntemi arasındaki uyumu araştırdıkları çalışmada ise, amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol, ve kaspofungin için uyum oranlarını E test ve DD yöntemi için sırasıyla % 65.2 ve % 67.4; % 100 ve % 82.6; % 100 ve % 100; % 100 ve % 97.8 olarak saptamışlardır⁹⁴.

Disk difüzyon yöntemi uygulaması kolay ve maliyeti düşük bir duyarlılık yöntemi olduğu için tercih edilebilir. Fakat CLSI ve EUCAST tarafından sadece flukonazol ve vorikonazol için referans sınır değerler bildirilmektedir. Diğer antifungaller için ticari diskler üretilmiş, fakat CLSI ve EUCAST tarafından duyarlılık sınırları bildirilmemiştir. Referans yöntemler kullanılarak karşılaştırma yapılan çalışmalarda ise uyum oranlarının yüksek olduğu gözlenmektedir⁸⁹.

Ülkemizde yapılan ve *Candida*'ların antifungal duyarlılıklarını araştıran çalışmalarda; Altuncu ve arkadaşları yenidoğanlardan izole edilen *Candida* kökenlerinde makrodilüsyon yöntemiyle antifungal duyarlılık ve risk faktörlerini değerlendirmişler ve *Candida*'lara karşı flukonazole direnç oranını % 5.5 olarak bulmuşlardır; direncin türlere göre dağılımı, *C. albicans* için % 2.8, non-albicans *Candida* türleri için ise % 11 olarak saptanmıştır⁹⁵. 103 Non-albicans *Candida* suşunda yapılan bir başka çalışmada E test yöntemi ile antifungal duyarlılıklar incelenmiş ve *C. glabrata* izolatlarının tamamı flukonazole dirençli, vorikonazol ve posakonazole duyarlı bulunmuştur. Kaspofungin ve amfoterisin B direnci ise sadece *C. kefyr* izolatlarında gözlenmiştir⁹⁶. Aslan ve arkadaşlarının idrar yolu infeksiyonu etkeni *Candida* suşlarının sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle antifungal duyarlılıklarını araştırdıkları çalışmada, test edilen *C. glabrata* dışındaki türlere ait tüm suşların flukonazole duyarlı, *C. glabrata*'nın ise ise doza bağlı duyarlı olduğu bulunmuştur⁹⁷.

Çalışkan ve arkadaşlarının kan kültürlerinden izole edilen 58 *Candida* suşuyla yaptıkları çalışmada örnek gönderilen hastaların % 78'inin YBÜ'nde yatmakta olduğu görülmüştür. VITEK 2 otomatize sistemle tiplendirme ve antifungal duyarlılık testi yapılan bu örneklerden izole edilen *Candida* kökenlerinde, amfoterisin B ve flukonazole dirençli birer adet *C. guilliermondii* suşu, amfoterisin

B'ye orta derecede duyarlı iki adet *C. albicans* suşu, flusitozin ve flukonazole orta derecede duyarlı bir adet *C. glabrata* suşu ve flukonazole orta derecede duyarlı bir *C. tropicalis* suşu tespit edilmiştir. Tüm türler vorikonazole duyarlı olarak bulunmuştur⁹⁸. Çıkman ve arkadaşları ATB Fungus 3 otomatize sistemle antifungal duyarlılık inceledikleri çalışmalarında *C. albicans* türlerinde itrakonazole % 80, vorikonazole % 66, flukonazole % 59 ve amfoterisin B'ye % 4 oranında direnç saptarken, flusitozine karşı direnç saptamamışlardır. Adı geçen çalışmada *C. parapsilosis* suşlarının amfoterisin B'ye karşı direnç oranı % 17 olarak belirlenirken, *C. glabrata*'nın antifungallere karşı direnç oranları sırasıyla; vorikonazol için % 10, amfoterisin B için % 20, flukonazol için % 20 ve itrakonazol için % 100 olarak bildirilmiştir. *C. tropicalis* suşlarının tamamı flukonazol, itrakonazol ve vorikonazole dirençli, amfoterisin B'ye duyarlı saptanmış, flusitozine direnç oranı ise % 17 olarak belirlenmiştir⁹⁹.

Yine ülkemizde yapılan çalışmalardan; Yiğit ve Aktaş'ın kan kültürlerinden izole ettikleri *Candida* türlerinde disk difüzyon ve sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle antifungal duyarlılık inceledikleri çalışmada *Candida* izolatları sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile % 87,7 oranında, disk difüzyon yöntemi ile % 82.2 oranında flukonazole duyarlı bulunmuştur. Sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile bu izolatların % 6.6'sı flukonazole karşı doza bağlı duyarlı iken % 5.5 ise dirençli olarak belirlenmiştir. Dirençli suşların ise dördü *C. krusei*, biri ise *C. albicans* olarak saptanmıştır. Disk difüzyon yöntemi ile ise *Candida* suşlarının % 12.2'si flukonazole doza bağlı duyarlı olarak, % 5.5'i ise dirençli olarak belirlenmiştir. Bütün suşlar amfoterisin B ve vorikonazole duyarlı olarak bulunmuştur¹⁰⁰. Atalay ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında ise kan kültürlerinden izole edilen 97 *Candida* kökeninin tamamını amfoterisin B'ye duyarlı bulurken, flukonazole karşı % 66.7'sinin doza bağlı duyarlı, %11.1'inin dirençli ve *C. glabrata* suşu dışında tüm suşların ise duyarlı olduğu saptanmış, *C. krusei* suşlarını ise flukonazole doğal dirençli kabul etmişlerdir⁸⁸.

Kubiak ve arkadaşlarının 2006 ve 2012 yılları arasında 302 kandidemili hastada yaptıkları çalışmada flukonazole duyarlılık durumunu disk difüzyon yöntemiyle araştırmışlardır. Adı geçen çalışmada *C. albicans* % 98.5, *C. parapsilosis* % 97.4, *C. glabrata* % 94.1, *C. tropicalis* % 95.5, *C. guilliermondii* % 60 oranında duyarlı

bulunmuştur¹⁰¹. Azevedo ve arkadaşlarının Brezilya'da 1999-2003 yılları arasında disk difüzyon yöntemini kullanarak yaptıkları çalışmada flukonazole karşı direnç durumunu incelemiştir. Flukonazole duyarlılık oranlarını, *C. albicans* için % 98, *C. tropicalis* için % 98.3, *C. glabrata* için % 92.2, *C. guilliermondii*, % 89.7, *C. parapsilosis* için % 97.2 *C. krusei*, % 32.1 ve *C. rugosa* için % 34.9 olarak saptamışlardır¹⁰².

Pfaller ve arkadaşları ARTEMIS küresel antifungal gözlem programı içerisinde 41 ülkenin dahil edildiği on buçuk yıllık bir çalışmada, flukonazol ve vorikonazol için disk difüzyon yöntemiyle 256882 suşta duyarlılık incelemiştir. Bu çalışmada flukonazol direnç oranları 1997-2000, 2001-2004, 2005-2007 yılları aralığında değerlendirildiğinde sırasıyla *C. albicans* için % 0.9, % 1.4, % 1.4, *C. glabrata* için % 19.2, % 15.9, % 15.4, *C. tropicalis* için % 3.6, % 4.5, % 3.6 olarak bulunmuştur. Vorikonazol direnç oranları ise 2001-2004, 2005, 2006, 2007 yılları olarak değerlendirildiğinde *C. albicans* için % 1.2, % 1.5, % 1, % 1, *C. glabrata* için % 10.3, % 9.5, % 10.2, % 9.4, *C. tropicalis* için % 6.1, % 4.5, % 3.8, % 5.1 olarak bulunmuştur⁸¹.

Çalışmamızda flukonazole % 6.4, vorikonazole % 4.5, posakonazole % 5.8, itraconazole % 64.1, kaspofungine ise % 1.3 oranında direnç saptanmıştır (Tablo 8). Tür düzeyinde baktığımızda ise flukonazole direnç oranları sırasıyla *C. kefyr*'de % 50, *C. tropicalis*'te % 18.2, *C. glabrata*'da % 8.3, *C. albicans*'ta % 3.4 olarak saptanmıştır. *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*'de ise flukonazole direnç saptanmamıştır (Tablo 9). Çalışmamızda *C. kefyr*'de saptanan % 50 oranındaki direnç suş sayısının az olmasına bağlı olarak oluştuğu düşünülmüş olup bu da çalışmamızın kısıtlılığı olarak yorumlanmıştır. Flukonazol direnci çoğu çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da diğer antifungallere göre nisbeten yüksek bulunmuştur. Bu yüksekliğin flukonazolün kullanımına bağlı gelişen bir durum olabileceği düşünülmüştür.

Vorikonazol, flukonazolden türetilmiş sentetik bir triazoldür. Flukonazole dirençli *Candida* izolatlarının önemli bir kısmı, çapraz direnç sonucu, ketokonazol ve itraconazolün yanı sıra vorikonazole de dirençli hale gelmektedir⁴⁴.

Çalışmamızda vorikonazole direnç ise *C. tropicalis*'te % 9.1, *C. glabrata*'da % 6.3 ve *C. albicans*'ta % 3.4 olarak saptanmıştır (Tablo 9). İzole ettiğimiz *C. lusitaniae*,

C. parapsilosis, *C. kefyr*, *C. guilliermondii*'de ise vorikonazole karşı direnç saptanmamıştır. Çalışmamızda non-albicans *Candida* türlerinde vorikonazol direncinin *C.albicans*'a göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum söz konusu diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

İtrakonazol, ergosterol sentez inhibisyonu ile etki gösteren triazol türevi antifungal ajandır. Geniş spektrumludur ve *Candida* infeksiyonlarında yaygın kullanım alanına sahiptir. Diğer azol türevi ilaçlar gibi yaygın kullanılması, bu antifungale karşı direnç gelişimine sebep olmaktadır⁴⁶. Çalışmamızda itrakonazol için tür düzeyinde direnç oranlarını incelediğimizde *C. lusitaniae*'de % 100, *C. glabrata*'da % 72.9, *C. tropicalis*'te % 72.7, *C. albicans*'ta % 58.4, *C. kefyr*'de % 50, *C. parapsilosis*'te % 50, *C. guilliermondii*'de % 50 olarak saptanmıştır (Tablo 9). Çalışmamızda da kullanılan antifungaller içinde en yüksek direnç itrakonazol de saptanmıştır. İtrakonazol direncinde saptanan yüksekliğin yoğun bakım kaynaklı suşlardan olabileceğini bunun da antifungal duyarlılık sonuçlarının beklenmeden ampirik olarak antifungal ilaç tedavisine başlanılmasına bağlı olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda posakonazole dirençli türler *C. tropicalis*'te % 9.1, *C. glabrata*'da % 8.3, *C. albicans*'ta % 4.5 olarak saptanmıştır. *C. lusitaniae*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis* ve *C. guilliermondii*'de direnç görülmemiştir (Tablo 9). Sadece bir *C. lusitaniae* suşunda doza bağlı duyarlılık saptanmıştır. Non-albicans türler çoğunlukta olmakla birlikte çalışmamızda diğer azol türevlerine yakın oranda posakonazol direnci saptanmıştır.

Çalışmamızda kullanılan antifungal ajan olan kaspofungin için türlerin direnç oranlarına bakıldığında ise *C. guilliermondii*'de % 50, *C. glabrata*'da ise % 4.2 olarak saptanmıştır (Tablo 9). Diğer türlerin tamamı kaspofungine duyarlı bulunmuştur. Bulgularımız diğer çalışmalara benzer şekilde duyarlılığın yüksek olduğu göstermektedir.

Tür düzeyinde baktığımızda ise birçok antifungale *C. glabrata*'nın en fazla direnç gösteren izolat olduğu saptanmıştır (Tablo 9). Bunu *C. tropicalis* ve *C. albicans* değişken olarak izlemiştir. İzole ettiğimiz *C. lusitaniae*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis* ve *C. guilliermondii* izolatlarının sayısı az olarak saptandığından, direnç oranlarındaki yüksekliğin yeni yapılacak ve çok sayıda suş içeren kökenlerle desteklenmesi gerektiğini düşündürmüştür.

Araştırmamızda kullandığımız anfungalleden flusitozin ve amfoterisin B için disk difüzyon yönteminde bildirilmiş sınır değerler bulunamamıştır. Çalışmamızda flusitozin için ortalama zon çapı 17.06 (± 9.8) mm, amfoterisin B için ortalama zon çapı 15.29(± 3) mm olarak saptanmıştır. Tür düzeyinde ise ortalama zon çapları amfoterisin B için *C. albicans* 15 \pm 2.7 mm, *C. glabrata* 14.7 \pm 3.2 mm, *C. tropicalis* 14.2 \pm 3 mm olarak ölçülmüştür. Aynı değerler flusitozin için sırasıyla 12 \pm 8.9 mm, 6.7 \pm 10 mm, 11.7 \pm 11.6 mm olarak ölçülmüştür (Tablo 7). Zon çaplarının değerlendirildiği çalışmalarda; Pathak ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada amfoterisin B için *C. albicans* 13.7 \pm 3.5 mm, *C. glabrata* 14.9 \pm 1.4 mm, *C. tropicalis* 11.6 \pm 4.3 mm, ortalama zon çaplarına sahip olduğu tesbit edilmiştir¹⁰³. Çalışmamızda amfoterisin B için ölçülen zon çapları diğer çalışmalarla benzer bulunmuştur. Flusitozin için farklı yöntemlerle direnç araştırması yapılan çalışmalara baktığımızda direnç oranlarında farklılıklar görülmektedir^{86,99,100}. Bizim çalışmamızda flusitozin için direnç durumu belirtilememiş, ortalama zon çapları saptanmış, aynı şekilde farklı çalışmalar bulunamadığı için karşılaştırma yapılamamıştır. Bu durum araştırmamızın kısıtlılığı olarak kabul edilmiştir. Yine de ölçülen zon çaplarının ileride yapılacak olan çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Sonuç olarak, başta *Candida* türleri olmak üzere maya mantarlarının uygun tedavisi için etkenlerin tür tanımlamasının yapılmasının önemi bir kez daha teyit edilmiştir. Çünkü yıllar içinde bölgesel olarak izolatların sıklık oranları değişmektedir. Ayrıca yoğun bakım hasta sayılarının artması, antifungal tedavi protokollerindeki farklı uygulamalar gibi çeşitli nedenler *Candida* türlerindeki antifungal duyarlılık oranlarında değişikliklere neden olmaktadır. Etkin bir tedavi uygulaması için özellikle *C. albicans* ve *C. glabrata* izolatlarında antifungal duyarlılık testlerinin araştırılması, bu imkan yoksa bölgesel çalışmalardaki duyarlılık oranları dikkate alınarak tedavi planlaması yapılması gerekmektedir. Yine çalışmamızda literatürde sınır değerlerini saptayamadığımız amfoterisin B ve flusitozin için farklı *Candida* kökenlerine karşı ortalama zon çapları saptanmış olup, bu durumun ileride yapılacak çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda en sık *Candida* türü izole edilen dört klinik örnek sırasıyla idrar (% 38,5), DTA (% 20.5), vajen-serviks (% 19.2) ve balgam (% 12.2) örneğidir.
2. Çalışmaya dahil edilen örneklerin gönderildiği birimler sırasıyla YBÜ (% 34.6), poliklinik (% 33.3), servis (% 32.1) olarak belirlenmiştir.
3. Klinik örneklerden en sık izole edilen üç tür sırasıyla *C. albicans* (% 57.1) , *C. glabrata* (% 30.8), *C. tropicalis* (% 7.1) olarak bulunmuştur.
4. Çalışma sonucuna göre en çok direnç gelişen antifungal itrakonazol; en az direnç gelişen ise kaspofungin olarak bulunmuştur.
5. Ortalama duyarlılık zon çapı en fazla bulunan antifungal vorikonazol (32 ± 10.5 mm), en az bulunan ise itakonazol (10.35 ± 6.4 mm)'dür. Duyarlılık zon çapları duyarlılık durumu hakkında bilgi vermemektedir.
6. *Candida* suşların antifungal duyarlılıkları incelendiğinde en fazla direnç görülen antifungal itrakonazol (% 64.1), en az görülen ise kaspofungin(% 1.3)'dir.
7. Tür düzeyinde duyarlılıklara baktığımızda *C. albicans* ve *C. glabrata* en fazla direnç görülen türlerdir. Sayıca az izole edilen türlerde direnç oranlarının yüksek olması dikkate alınmamıştır.
8. Çalışmamızda kullanılan disk difüzyon yöntemi antifungal duyarlılık incelemelerinde kullanılan ucuz ve hızlı sonuç veren bir yöntem olmuştur. Fakat flukonazol ve vorikonazol dışındaki antifungallerde CLSI referansı bulunmamaktadır. Bu da sonuçların diğer yöntemlerle ve çalışmalarla karşılaştırılmasının gerekliliğini göstermiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Hazen KC, Howell SA. *Candida, Cryptococcus* and other yeasts of medical importance. İn: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds), *Manual of clinical microbiology* Volume 1. 8th edition. Washington: ASM press; 2003: p. 1693-1712.
2. Anđ Ö. Hastalık etkeni mayalarda patojenliğin evrimi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2014;44(1):1-9.
3. Şahin E, Ersöz G, Otağ F, Kandemir Ö, Tiftik N, Kaya A, Yalçın A. Hematolojik maligniteli nötropenik ateşli hastalardan izole edilen *Candida* türlerinin değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi*. 2006;20(2):121-4.
4. Halit Ö. İnvaziv Fungal İnfeksiyonlar. İnvaziv fungal infeksiyonların güncel önemi. *Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara*, 2006;1:9-15.
5. Tümbay E. *Candida* türleri. İçinde: Ustaçelebi Ş (Editör). *Temel ve klinik mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi; 1999: s.1081-86.
6. Erturan Z. *Candida*'ların bugünü. İçinde: Kiraz N, Kiremitçi A, Akgün Y (Editörler). *Candida mikrobiyobiyolojisi ve infeksiyonları simpozyumu bildiri kitabı*. Eskişehir: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, No:43.OĞÜ Basımevi; 21-22 Haziran 2002: s.29-36.
7. Erturan Z. Başlıca hastane infeksiyonu etkeni mantarlar. *Aktüel Tıp Derg* 2002;7:14-8.
8. Pfaller MA, Rex JH, Rinaldi MG. Antifungal susceptibility testing: Technical advances and potential clinical applications. *Clin Infect Dis* 1997;24:776-84.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved Standard-3rd Ed Document M27-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania, USA, 2008.
10. Yücesoy M, Mutlu E, Yuluğ N. Antifungal duyarlılığının saptanmasında E-test yönteminin değerlendirilmesi. *Ankem* 2001;15(4):670-7.

11. Yücel A, Kantarcıoğlu S. Some important changes in taxonomy of *Candida albicans*. Cerrahpaşa J Med 1999; 30(3):236-46.
12. John E, Edwards JR. *Candida* species. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 5th Ed. Pennsylvania, Churchill Livingstone; 2000:2656-2674.
13. Calderone RA. Introduction and historical perspectives. In: Calderone RA (ed). *Candida* and candidiasis. 1st Ed. Washington DC, ASM Press; 2002:3-13.
14. Kiraz N. İnsanda hastalık yapan mantarlar. İçinde: Kiraz N (Editör). Mikrobiyoloji ve klinik mikrobiyoloji ders kitabı, Cilt 2. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları; 4891.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları;283; 2011: s. 1367-1420.
15. Yuluğ N. Mantarlar hakkında genel bilgiler. İçinde: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi Cilt 2. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002: s.1777-85.
16. İnci R. Mantarların yapıları, üreme özellikleri ve sınıflanması. İçinde: Ustaçelebi Ş (editör). Temel ve klinik mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi;1999: s.1015-21.
17. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Fungal classification structure, and replication. İn: Medical Microbiology 8th Edition. Philadelphia, 2016 p:568-73.
18. Koç N. Tıbbi bakımdan önemi olan *Candida* türlerinin mikolojik özellikleri. İçinde: Kiraz N, Kiremitçi A, Akgün Y (Editörler) *Candida* mikrobiyobiyolojisi ve infeksiyonları simpozyumu bildiri kitabı. Eskişehir: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, No:43.OGÜ Basımevi; 21-22 Haziran 2002: s.40.
19. Çerikçioğlu N. *Candida*'ların ince yapısı. İçinde: Kiraz N, Kiremitçi A, Akgün Y (Editörler) *Candida* mikrobiyobiyolojisi ve infeksiyonları simpozyumu bildiri kitabı. Eskişehir: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, No:43.OGÜ Basımevi; 21-22 Haziran 2002: s.47-53.
20. Willke-Topçu A, Çerikçioğlu N. *Candida* türleri. İçinde: Willke-Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi Cilt 2. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002: s.1797-1809.

21. Özkütük A. Mantarlarda konak ile etkileşim: Virulans yönünden hücre duvarı bileşenleri ve kapsül. İçinde: Badur S, Abacıoğlu H, Öngen B (Editörler). İnfeksiyon patogenezi ve bağışıklık. 1.baskı.1. cilt. İstanbul: Akademi Yayınevi; 2015:s.827.
22. Kiraz N. *Candida* türlerinde fenotipik ve genotipik tiplendirme. İçinde: Kiraz N, Kiremitçi A, Akgün Y (Editörler) *Candida* mikrobiyobiyolojisi ve infeksiyonları simpozyumu bildiri kitabı. Eskişehir: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, No:43.OGÜ Basımevi; 21-22 Haziran 2002: s. 125-135.
23. An introduction to anti-fungal pharmacology, <http://slideplayer.com/slide/774256/>, Erişim tarihi: 21 Şubat 2017.
24. Yıldırım M, Mumcuoğlu İ, Kurşun Ş, Koldaş K, Yetener V, Balaban N. İnfeksiyon etkeni olarak izole edilen *Candida albicans* ve non-*albicans Candida* suşlarındaki bazı virulans faktörlerinin karşılaştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2009;39(3-4):62-68.
25. İnci R. *Candida* infeksiyonlarının patogenezi konasının rolü. İçinde: Kiraz N, Kiremitçi A, Akgün Y (Editörler) *Candida* mikrobiyobiyolojisi ve infeksiyonları simpozyumu bildiri kitabı. Eskişehir: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, No:43.OGÜ Basımevi; 21-22 Haziran 2002: s. 71- 85.
26. Kantarcıoğlu AS, Yücel A. *Candida albicans*'ta mannan: Çeşitli özellikleri ve önemi. Cerrahpaşa J Med 2004;35:42-45.
27. Çerikçioğlu N. Mantarlarda virulans faktörleri. Ankem Derg 2012;26(Ek 2):261-269.
28. Matthew BL, Alexander DJ. Differential phagocytosis of white versus opaque *Candida albicans* by *Drosophila* and mouse phagocytes, PloS One 2008;3(1):1473.
29. Ener B. *Candida* infeksiyonlarının patogenezi: Etkenin rolü. İçinde: Kiraz N, Kiremitçi A, Akgün Y (Editörler) *Candida* mikrobiyobiyolojisi ve infeksiyonları simpozyumu bildiri kitabı. Eskişehir: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, No:43.OGÜ Basımevi; 21-22 Haziran 2002: s.65-70.

30. Howard DH. Acquisition, transport and storage of iron by pathojenik fungi, Clin Microbiol Rev 1999; 12(3):394-404.
31. Knight SA, Vilaire G, Lesuisse E, Dancis A. Iron acquisition from transferrin by *Candida albicans* depends on the reductive pathway. Infect Immun 2005;73:5482-92.
32. Yücel A, Kantarcıoğlu AS. *Candida*'ların patojenlik belirtgenleri. Cerrahpaşa J Med 2000;31 (3):172-86.
33. Fromtling RA, Rhodes JC, Dixon DM. Taxonomy, classification and morphology of the fungi. İn: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenenbaum BC, Tenenbaum BC (eds), Manual of clinical microbiology Volume 1. 8th edition. Washington: ASM press; 2003: p. 1653-59.
34. Miksits K, Hahn H. Basiswissen medizinische mikrobiologie und infektiologie. Tıbbi mikrobiyoloji ve infeksiyoloji-Temel bilgiler, 3. Baskı, Anđ Ö (Çeviri editörü), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2013: s.212-18.
35. Puzniak L, Teutsch S, Powderly W, Polish L. Has the epidemiology of nosocomial candidemia changed?. Infect Control Hospital Epidemiol 2004;25:628-33.
36. Pittet D, Monod M, Suter PM. *Candida* colonisation and subsequent infections in critically ill surgical patients. Ann Surg, 1994;220:751-58.
37. Ergüt Sezer B, Arman D. Yoğun bakım ünitesinde gelişenfungal infeksiyonlar. Yoğun Bakım Dergisi 2010;9(3):121-8.
38. Koçak BY, Kuloğlu, F, Çelik, AD, Akata, F. Bir üçüncü basamak hastanesinde erişkin kandidemi olgularının epidemiyolojik özellikleri ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul, 2011;45(3):489-503.
39. Arıkan Akdağlı S. İnvazif mantar infeksiyonlarının epidemiyolojisi: Nereden nereye?. ANKEM Derg 2010;24(Ek 2):132-4.
40. Uzun Ö. Nozokomiyal hematojen kandidiyazis. İçinde: Kiraz N, Kiremitçi A, Akgün Y (Editörler) *Candida* mikrobiyobiyolojisi ve infeksiyonları simpozyumu bildiri kitabı. Eskişehir: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, No:43. OGÜ Basımevi; 21-22 Haziran 2002: s.117-123.

41. Tümbay E, Metin D Y. Üro-genital kandidozlar. İçinde: Kiraz N, Kiremitçi A, Akgün Y (Editörler) *Candida* mikrobiyobiyolojisi ve infeksiyonları simpozyumu bildiri kitabı. Eskişehir: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, No:43. OGÜ Basımevi; 21-22 Haziran 2002: s.101-7.
42. Turgut-Çoban D, Erol MK, Çoban AY. Türkiye'deki endoftalmi etkenlerine genel bakış. *Klinik Dergisi* 2013;26(2):44-8.
43. Bonassoli LA, Bertoli M, Svidzinski TI. High frequency of *Candida parapsilosis* on the hands of healthy hosts. *J Hosp Infect* 2005;9:159-62.
44. Arıkan S, Rex JH. Antifungal agents. İn: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds), *Manual of clinical microbiology* Volume 1. 8th edition. Washington: ASM press; 2003: p.1859-69.
45. Dalgıç N, İnce E. Sistemik etkili antifungal ilaçlar. *Klinik Pediatri*, 2005;4(3):90-8.
46. İnci R. Antifungal ilaçlar. İçinde: Ustaçelebi Ş (Editör). *Temel ve klinik mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi; 1999: s. 1115-1158.
47. Küçüköğlü K. Antifungal tedavide son gelişmeler. *Ankara Ecz. Fak. Derg.* 2008;37(1): 63-90.
48. Kayaalp O. Antifungal antibiyotikler ve diğer antifungal ilaçlar. Kayaalp O, ed. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Feryal Matbaası, Ankara, 1998;1: 293-302.
49. LaRocco MT. Reagents, stains, and media: Mycolgy. İn: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds), *Manual of clinical microbiology* Volume 1. 8th edition. Washington: ASM press; 2003: p.1686-92.
50. Yıldırım ŞT. Mantar infeksiyonlarında laboratuvar tanı. İçinde: Ustaçelebi Ş (Editör). *Temel ve klinik mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi; 1999: s.1129-44.
51. Pincus DH, Orena S, Chatellier S. Yeast identification past, present and future methods. *Med Mycol* 2007; 45:97-121.

52. Çetinkol Y, Atalay MA, Altunçekiç Yıldırım A, Çalgın MK, Koç AN. Mayaların tanımlanmasında kullanılan ticari sistemler tek başına yeterli mi?: Bir olgu sunumu. *Klimik Dergisi* 2016;29(2):95-8.
53. Horvath LL, Hospenthal DR, Murray CK, Dooley DP. Direct isolation of *Candida spp.* from blood cultures on the chromogenic medium CHROMagar *Candida*. *J Clin Microbiol* 2003; 41:2629-32.
54. Çopur Çiçek A, Koç NA, Ertürk A, Demir G, Bahçeci İ. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* türlerinin tanımlanmasında kromojenik besiyerinin değerlendirilmesi. *Abant Medical Journal* 2014;3(3):248-52.
55. Çerikcioğlu N. Mantar infeksiyonlarında seroloji ve deri testleri. İçinde: Ustaçelebi Ş (Editör). *Temel ve klinik mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi; 1999: s.1145-48,51.
56. Birinci A, Tanrıverdi-Çaycı Y. Mantar infeksiyonlarının serolojik tanısı. *Turk Hij Den Biyol Derg*, 2016;73(2):175-82.
57. Merz WG, Roberts GD. Algorithms for detection and identification of fungi. İn: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds), *Manual of clinical microbiology Volume 1*. 8th edition. Washington: ASM press; 2003: p.1668-86.
58. Ağca H, Dalyan-Cilo B, Özmerdiven GE, Sağlam S, Ener B. *Candida* türlerini tanımlayan bir gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yönteminin geliştirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2015;49(1):56-65.
59. Arıkan S. Antifungal duyarlılık testleri ve klinik önemi. İçinde: Akova M, Akan H (Editörler). *İmmün sistemi baskılanmış hastalarda invaziv fungal infeksiyonlar*, 1. Baskı, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2006: s.39-50.
60. Arıkan S. Antifungal duyarlılık testleri: neredeyiz. *İnfeksiyon Dergisi* 2007; Cilt 21, Ek Konferanslar:69-70.
61. Espinel-Ingroff AV, Pfaller MA. Susceptibility test methods: Yeasts and filamentous fungi. İn: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds), *Manual of clinical microbiology Volume 1*. 8th edition. Washington: ASM press; 2003: p.1880-95.

62. Atalay MA, Demir G, Sav H, Koç AN. Kan kültürlerinden direkt olarak çimlenme borusu (germ tüp) testinin değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2012;42(3):106-9.
63. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts. Approved guideline-second edition, M44-A2. Wayne, PA; 2009.
64. Kuştimur S. Antifungal duyarlılık testleri. İçinde: Ustaçelebi Ş (editör). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi;1999:s.1160-65.
65. Özcan SK, Mutlu B, DüNDAR D, Willke A. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida spp.* suşlarının antifungal ilaçlara karşı duyarlılıklarının belirlenmesinde buyyon mikrodilüsyon ile E-test yöntemlerinin karşılaştırılması. Mikrobiyol Bul 2010; 44:263-71.
66. Rex JH, Pfaller MA, Walsh TJ, Chaturvedi V, Espinel-Ingroff A, Ghannoum MA, Gosey L, Odds F, Rinaldi M, Sheehan DJ, Warnock DW. Antifungal susceptibility testing: practical aspects and current challenges. Clin Microbiol Rev 2001; 14:643-58.
67. Larone DH. Yeasts and yeast like organisms. In: Larone DH (ed). Medically important fungi a guide to identification. 35th Ed. Washington: ASM Press; 2011: p. 117-54.
68. Mycology. İn:Winn WJ, Allen SD, Janda WM, Koneman EW, Procop GW, Schreckenberger PC, Woods GL (eds), Koneman"s color atlas and textbook of diagnostic microbiology. 6th Ed. Philadelphia, USA, Lippincott Williams and Wilkins, 2006: p. 1151-1243.
69. Valenza, G, Strasen J, Schäfer F, Frosch M, Kurzai O, Abele-Horn M. Evaluation of new colorimetric Vitek 2 yeast identification card by use of different source media. J Clin Microbiol 2008;46(11):3784-87.
70. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts. Approved standard, M44-A. Wayne, PA; 2004.

71. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). 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, M44-S3. Wayne, PA; 2009.
72. Ener B. Hastane infeksiyonu etkeni olarak mantarlar. Ustaçelebi S (editör). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, 1. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi. 1999; 1123-28.
73. Yiğit N, Aktaş A. E, Uslu H. *Candida* suşlarının identifikasyonunda farklı yöntemlerin karşılaştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2008;38 (2):83-86.
74. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA, Candidemia in allogeneic blood and bone marrow transplant recipients: Evolution of risk factors after adoption of prophylactic fluconazole. J Infect Dis 2000; 181:309-16.
75. Ener B. İnvitro antifungal duyarlılık testleri: standardizasyon ve klinik önemi. Mikrobiyoloji Bülteni 1996;30:419-25
76. Tümer S. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. 2011, Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 167 sayfa, Şanlıurfa, (Prof. Dr. Mehmet BAYRAKTAR).
77. Gürbüz M. Klinik örneklerden izole edilen *Candida albicans* kökenlerinin moleküler analizi. 2008, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 73 sayfa, Denizli, (Prof. Dr. İlknur KALELİ).
78. Acar A, Öncül O, Küçükardalı Y, Özyurt M, Haznedaroğlu T, Çavuşlu Ş. Yoğun bakım ünitelerinde saptanan *Candida* enfeksiyonlarının epidemiyolojik özellikleri ve mortaliteye etki eden risk faktörleri. Mikrobiyol Bul 2008; 42: 451-61
79. Temiz H, Temiz S, Kaya Ş. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. Okmeydanı Tıp Dergisi 2015;31(1):13-17.

80. Öztürk T, Özseven A. G, Sesli Çetin E, Kaya S. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* suşlarının tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. Kocatepe Tıp Dergisi 2013;14:17-22.
81. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Ellis D, Tullio V, Rodloff A, Fu W, Ling TA, Global Antifungal Surveillance Group. Results from the ARTEMIS DISK global antifungal surveillance study, 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. Journal Of Clinical Microbiology 2010;48(4):1366-77.
82. Sims CR, Paetznick VL, Rodriguez JR, Chen E, Ostrosky-Zeichner L. Correlation between microdilution, E-test, and disk diffusion methods for antifungal susceptibility testing of posaconazole against *Candida* spp. Journal of Clinical Microbiology 2006;44(6):2105-08.
83. Rementeria A, Sánchez-Vargas LO, Villar M, Casals JB, Carrillo-Munoz AJ, Rodríguez-Andrés C, Eraso E, Quindós G. Comparison of tablet and disk diffusion methods for fluconazole and voriconazole in vitro activity testing against clinical yeast isolates. Journal of Chemotherapy 2007;19(2):172-77.
84. Bayram Y, Gültepe B, Özlük S, Güdücüoğlu H. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* kökenlerinin identifikasyonu ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. Van Tıp Dergisi 2012;19(4):177-81.
85. Kiriş-Satılmış Ö, Akkaya Y, Ergin Ç, Kaleli İ. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* sp. kökenlerinde slime faktör üretimi. Pam Tıp Derg 2011;4(1):25-9.
86. Sav H, Demir G, Atalay MA, Koç AN. Klinik örneklerden izole edilen *Candida* türlerinin değerlendirilmesi. Turk Hij Den Biyol Derg 2013;70(4):175-80.
87. Pelit S, Uzun M. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalara ait çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* suşlarında tür dağılımının ve antifungal duyarlılıkların araştırılması. Yoğun Bakım Derg 2016;7:49-52.

88. Atalay MA, Sav H, Demir G, Koç AN. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve amfoterisin B ve flukonazole in vitro duyarlılıkları. Selçuk Tıp Derg 2012;28(3):149-51.
89. Özkaya E, Çalışkan A, Kirişçi Ö, Tüme S. Son üç yılda Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesinde kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2016;46(2):63-68.
90. Diekema DJ, Messer SA, Hollis RJ, Boyken LB, Tendolkar S, Kroeger J, Pfaller MA. Evaluation of E test and disk diffusion methods compared with broth microdilution antifungal susceptibility testing of clinical isolates of *Candida* spp. against posaconazole. Journal of Clinical Microbiology 2007; 45(6):1974-77.
91. Jaruvongvanicha V, Worasilchaic N, Kongnatthasateb K, Jaruvongvanichb S, Damkerngsuntornb W, Atikarnbodeec D, Thammahongd A, Lerdlitruangsine S, Chindampornc A. Correlation between broth microdilution, E-test and disk diffusion methods for testing antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from Thai blood samples. Asian Biomedicine February 2016;10(1):75-80.
92. Giri S, Kindo AJ. Evaluation of antifungal susceptibility testing in *Candida* isolates by Candifast and disk-diffusion method. Indian J Pathol Microbiol 2014;57:595-7.
93. Espinel-Ingroff A, Canton E, Gibbs D, Wang A. Correlation of neo-sensitabs tablet diffusion assay results on three different agar media with CLSI broth microdilution M27-A2 and disk diffusion M44-A results for testing susceptibilities of *Candida* spp. and *Cryptococcus neoformans* to amphotericin B, caspofungin, fluconazole, itraconazole, and voriconazole. Journal of Clinical Microbiology 2007;45(3):858-64.
94. Kumar D, Bhattacharyya S, Gupta P, Banerjee G. Comparative analysis of disc diffusion and E-test with broth micro-dilution for susceptibility testing of clinical *Candida* isolates against amphotericin B, fluconazole, voriconazole and caspofungin. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2015;9(11):1-4.

95. Altuncu E, Bilgen H, Çerikcioğlu N, İlki A, Ülger N, Bakır M, Akman İ, Özek E. Neonatal *Candida* infeksiyonları ve etkenlerinin antifungal duyarlılıkları. Mikrobiyol Bul 2010;44:593-603.
96. Özveren G, Yenişehirli G, Yenişehirli A, Bulut Y, Coşkun USŞ, Non-albicans *Candida* suşlarının antifungal duyarlılık durumlarının E-test yöntemi ile belirlenmesi. 30. ANKEM Kongre kitabı. 30. ANKEM Kongresi, Girne-K.K.T.C, 06-10 Mayıs 2015;s:108.
97. Aslan H, Gülmez D. Üriner *Candida* izolatlarının biyofilm yapabilme özelliğinin üriner kateter kullanımı ile ilişkisinin araştırılması ve biyofilm varlığında antifungal duyarlılık durumunun değişimi. Mikrobiyol Bul 2016;50(2):256-65.
98. Çalışkan E, Dede A, Biten-Güven G. Kan kültürlerinde saptanan *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. ANKEM Derg. 2013;27(1):25-30.
99. Çıkman A, Parlak M, Ceylan MR, Güdücüoğlu H, Berktaş M. Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan kandidaların tür dağılımı ve antifungal direnci. Van Tıp Dergisi 2014;21(1):1-5.
100. Yiğit N, Aktaş E. Activities of amphotericin B, fluconazole and voriconazole against *Candida* bloodstream isolates determined by broth microdilution and disk diffusion methods. Turk Hij Den Biyol Derg 2014;71(3):131-40.
101. Kubiak DW, Farmakiotis D, Arons V, Hollins RM, Rostas SE, Weiser LM, Baden LR, Marty FM, Koo S. Utility of in-house fluconazole disk diffusion susceptibility testing in the treatment of candidemia. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2016;84:223-6.
102. Azevedo AC, Bizerra FC, da Matta DA, de Almeida LP, Rosas R, Colombo AL. In vitro susceptibility of a large collection of *Candida* strains against fluconazole and voriconazole by using the CLSI disk diffusion assay. Mycopathologia 2011;171(6):411-6.
103. Pathak AK, Jain NR, Joshi R. Antibioqram of *Candida* species isolated from mono and multi-species oral candidal carriage using disk diffusion method. Saudi Journal for Health Sciences 2012;1(3):132-38.

8. ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Düzce’de doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Düzce’de tamamladım. 2008 yılında Gazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü’nde başladığım eğitimimi 2012 yılında tamamladım. 2013 yılında Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimime başladım. 2017 Şubat ayında tez savunmamla birlikte yüksek lisans eğitimimi tamamladım. 2012-2013 yılları arasında Soyamed AR-GE şirketinde danışman olarak, 2014-2016 yılları arasında ise Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Mikrobiyoloji Labratuvarında biyolog olarak çalıştım.

