

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE YATAN HASTALARDAN  
CANDIDA ALBİCANS İZOLASYONU VE İZOLATLARIN  
FLUKONAZOLA DUYARLILIĞININ MİKRODİLÜSYON  
YÖNTEMİYLE BELİRLENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Biyolog Aylin TAN

Danışman

Prof. Dr. Salih OTLU

2014

KARS

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Biyolog Aylin TAN tarafından hazırlanmış olan **Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastalardan *Candida Albicans* İzolasyonu ve İzolatların Flukonazola Duyarlılığının Mikrodilüsyon Yöntemiyle Belirlenmesi** adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sonucunda jüri üyeleri tarafından Lisansüstü Eğitim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi :20 /06 /2014

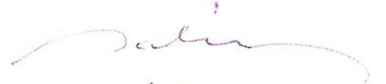
**Adı ve Soyadı**

**imza**

**Başkan :** Prof. Dr. Mitat ŞAHİN



**Üye :** Prof. Dr. Salih OTLU

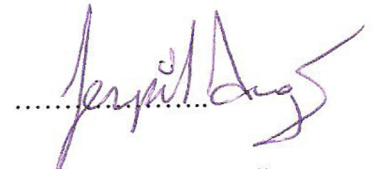


**Üye :** Yrd. Doç. Dr. Emsal AYDIN



Bu tezin kabulü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 25.10.2014 gün ve .../...

.....39/184..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.




Prof. Dr. Serpil DAĞ

Enstitü 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 içerisinde 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 olmadığını beyan ederim. 20.06.2014

  
Aylin TAN

## ÖNSÖZ

Erken tanı ve tedavi olanaklarındaki gelişmeler ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin yaygın kullanımına rağmen sağlık bakımı ile ilgili enfeksiyonlar önemli bir problem olmaya devam etmektedir. Hastane enfeksiyonları açısından en riskli hastane bölümleri; başta yoğun bakım üniteleri olmak üzere, cerrahi bölümlerdir. İmmun sistemi baskılanan hastalarda konak savunmasında meydana gelen değişiklikler enfeksiyonlara karşı duyarlılığı artırırken, bir yandan da tanı ve tedavi amacı ile daha sık ve ağır invaziv girişimler hastane enfeksiyonlarının gelişimini kolaylaştırmakla birlikte fırsatçı mantar enfeksiyonları yönünden de bir risk oluşturmaktadır. Son yıllarda özellikle Yoğun Bakım Ünitelerinde mortalite ve morbiditesi yüksek olan fungal enfeksiyonlar giderek artan oranlarda saptanmaları nedeniyle önem kazanmaktadır. Maya grubu mantarlardan olan *Candida* türleri, özellikle *C.albicans* Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastalarda gelişen kandidiyoz olgularında dominant bir etken olarak izole edilmektedir. Kandidiyoz olgularının tedavisinde çeşitli antifungal ajanlar ( Flukonazole, Vorikonazole, Amfoterisin B, Flusitozin gibi ) kullanılmakta, ancak *Candida* türlerinin bu ajanlara karşı farklı duyarlılıklar gösterdiği araştırmalarla ortaya konmaktadır.

Yürütülen bu araştırmada Yoğun Bakım Ünitelerinde yatan hastalardan *Candida albicans* izolasyonu ve bu izolatların Flukonazole duyarlılığının mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmesi amaçlanmıştır.

## TEŞEKKÜR

Bu tezin yürütülmesinde beni yönlendiren, yardım ve desteklerini esirgemyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Salih OTLU 'ya, ayrıca ilgileri ve hoşgörülerini için Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mitat ŞAHİN' e, laboratuvar tecrübelerini paylaştıkları için Yrd. Doç. Dr. Özgür ÇELEBİ, Yrd. Doç. Dr. Fatih BÜYÜK, Yrd. Doç. Dr. Aliye GÜLMEZ ve Arş. Gör. Elif TAZEGÜL 'e laboratuvar çalışmalarında sürveyans verilerini, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Kenan HİZEL ve Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümünden Sayın Prof. Dr. Ayşe KALKANCI' ya, yardım ve katkılarından dolayı laboratuvar ekibine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamım ve eğitimim boyunca her zaman yanımda olup bana güç veren an-neme ve kardeşime, desteklerini benden hiç esirgemeyen yakın çevreme sonsuz sev-gilerimi ve şükranlarımı sunarım.

**İÇİNDEKİLER**

<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>I</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>II</b>
<b>Tablolar Dizini</b> .....	<b>V</b>
<b>Şekiller ve Resimler Dizini</b> .....	<b>VI</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>VII</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>VIII</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>IX</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>5</b>
2.1. Genel Bilgiler .....	5
2.2. Kandidiyazis ve candidaların genel özellikleri .....	5
2.3. Candida Taksonomisi .....	7
2.4. Candida Tarihçesi .....	9
2.5. Candida Morfolojisi .....	9
2.5.1. <i>Candida albicans</i> Morfolojisi .....	11
2.6. Candida Epidemiyolojisi .....	15
2.7. Candida Patogenezi .....	16
2.8. Candidaya Karşı Humoral Yanıt.....	19
2.9. Tedavide Flukonazol.....	20
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b> .....	<b>22</b>
3.1. Hastalar ve Örnekler.....	22

3.2. Candida albicans izolasyon ve identifikasyonu.....	22
3.3. Antifungal duyarlılık testi.....	23
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>24</b>
4.1 İzolasyon sonuçları.....	24
4.2 Antifungal duyarlılık testi sonuçları.....	24
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>26</b>
<b>6. KAYNAKLAR.....</b>	<b>31</b>
<b>7. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>40</b>

**Tablolar Dizini**

**Tablo 1.** Candida türlerinin neden olduğu hastalıklar

**Tablo 2.** ABD’ de 2000 – 2005 Yıllarında Candidemi İlişkili Hastaneye Yatışın Epidemik Eğrisi

**Tablo 3.** Mayaların Sınıflandırılması

**Tablo 4.** *Candida* Türlerinin Biyokimyasal Özellikleri

**Tablo 5.** Kandidemi Gelişmesindeki Risk Faktörleri

**Tablo 6.** İnsanlar İçin Patojen Candidalar

**Tablo 7.** Etken İlişkili Mortalite

**Tablo 8.** İzole edilen 100 *C.albicans* suşunun örneklerle göre dağılımı

**Tablo 9.** İzole edilen 100 *C.albicans* suşunun yoğun bakım ünitelerine dağılımı

**Tablo 10.** Flukonazolün konsantrasyonlarına karşılık gelen MİK değerleri ve *C.albicans* sayısı dağılımı



## **Şekiller ve Resimler Dizini**

**Şekil 1.** Tomurcuklanma

**Şekil 2.** Psödohif ve tomurcuklanma

**Şekil 3.** Çalışılan mikropleypte inkübasyon sonrası üremeler

**Şekil 4.** Mayaların Gram boyama yöntemiyle mikroskobik morfolojisi

**Resim 1.** Mayaların Gram boyama yöntemi sonucu görülen mikroskobik morfolojisi

**KISALTMALAR**

SDA : Sabouraud Dextrose Agar

YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi

VİP : Ventilatör İlişkili Pnömoni

ÜSE : Üriner Sistem Enfeksiyonu

KİKDE : Katater İlişkili Kan Dolaşım Enfeksiyonu

NCPF : British National Collection of Pathogenic Fungi

NCCLS : National Committee for Clinical Laboratory Standards

CLSI : Clinical and Laboratory Standards Institute

NNIS : National Nosocomial Infection Surveillance

NHSN : National Healthcare Safety Network

INICC : Uluslararası Nozokomiyal Enfeksiyon Kontrol Kurulu ( International Nosocomial Infection Control Consortium )

NCPF : British National Collection of Pathogenic Fungi

**ÖZET**

Bu çalışmada, yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden *Candida albicans* izolasyonu ve bu izolatların broth mikrodilüsyon yöntemi ile flukonazole duyarlılıklarının saptanması amaçlanmıştır. Bunun için izole ve identifiye edilen 100 *Candida albicans* suşu Flukonazol duyarlılığının belirlenmesi için teste tabi tutulmuş, 72'si (%72) duyarlı, 19'u (%19) dirençli ve 9'u (%9) doza bağlı duyarlı bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar candida türleri ile meydana gelen enfeksiyonlarda tür tanımlanması yapılmasının önemi ile birlikte izolatların antifungallere karşı duyarlılığının belirlenmesinin gerekliliğini de ortaya koymaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Yoğun bakım üniteleri, Kandidiyozis, *Candida albicans*, Antifungal duyarlılık, Flukonazol

## SUMMARY

### **Isolation of *Candida albicans* from patients in intensive care unit and determination of Fluconazole Susceptibility of the isolates by microdilution method**

In this study, we aimed at determining the isolation of *Candida albicans* from various clinical specimens from patients in the intensive care unit and fluconazole sensitivity of these isolates by microdilution method. For this, the isolated and identified 100 *Candida albicans* strains were tested Fluconazole susceptibility and 72 of them (%72) sensitive, 19 (%19) resistant and nine (%9) were susceptible dose-dependent. The results implicated that in infections caused by *Candida* species, it is important to identified type of isolates and the necessity of determining sensitivity to antifungal agents.

**Key words:** Intensive care unit, Candidosis, *Candida albicans*, Antifungal susceptibility, Fluconazole.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yoğun Bakım Üniteleri (YBÜ); yaşamsal fonksiyon bozuklukları bulunan kritik hastaların kabul edilerek izlendiği birimler olup ayrıca yetersizlik içindeki vital fonksiyonların monitörize edildiği ve desteklendiği multidisipliner olarak da adlandırılır ( Palabıyıkoglu 2006 ). Yapılanmaları tüm dünya ülkelerinde farklılık gösteren bu üniteler, temel olarak yaş, ilgili tıp disiplini ve hastalıklar ya da işleyişlerine göre tanımlanmaktadır. Bu değişik yapılanmalara karşın, hemen tüm YBÜ' lerde ortak olan ve enfeksiyon başta olmak üzere tıbbi sorunlarla yakından ilişkili özellikler vardır. Bunlardan ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları (KİKDE) ve üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyonlarının % 80'inden fazlasını oluşturmaktadır. Bu üç enfeksiyon da invaziv gereç kullanımı ile ilişkilidir ( Jarvis 1995).

Nozokomiyal enfeksiyonlar; herhangi bir nedenle hastaneye başvuran hastalarda, kuluçka döneminde olan enfeksiyonlar dışında en az 48 saat, yatış sonrası ortaya çıkan nadiren de taburculuk akabinde oluşan enfeksiyonlardır. Bunun nedenlerini değerlendirecek olursak hastanın yaşı, altta yatan hastalıklar ( diabet, kanser, kronik böbrek hastalıkları, malign neoplazmları, sepsis, epidural kanama, solunum yetmezliği vs.), beslenme durumu ve kullanılan ilaçlar sayılabilir ( Simru 2004 ).

Nozokomiyal kökenli yoğun bakımlarda en sık görülen enfeksiyon ventilatör ilişkili pnömonilerdir. Hastaların entübe olmaları VİP olgularında nozokomiyal enfeksiyonların yaklaşık % 10-20' sini oluşturmaktadır. Yoğun bakımlarda yatan hastalarda, yatışın ilk dört gününde gelişen pnömonilerde bakteriler oldukça duyarlıdır. Fakat dördüncü günden sonra VİP olgularında bakteriler oldukça dirençlidir. Genel olarak % 60-80 civarında Gram negatif bakteri üremesi görülmektedir. En sık Pseudomonans, Klebsiella, *E.coli* etkindir. Gram pozitiflerden en sık izole edilen ise *S.aureus*' tur ( Finegold 1991 ). 1990-1999 yılları arasında ABD' de 'National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) izleminde pnömonilerden en sık izole edilen *Paeruginosa* ve *S.aureus*' tur (Bakır ve ark. 1999). Gerald ve ark. 2004, nozokomiyal enfeksiyonlardan olan bakteriyel pnömoni

nedenlerini araştırdıkları bir çalışmada, vakaların çoğunda Gram negatif basilleri (%52) ve *S.aureus* (% 19) tespit etmişlerdir, ayrıca yoğun bakım ünitesi değerlendirilmesine ilişkin olarak ise Gram negatiflerden *P.aeruginosa* (% 17.4), *K. pneumoniae* ve *Enterobacter spp.* (% 18.1) izole ederlerken olarak sonuçlarında % 17.4 *S.aureus* belirlemişlerdir. Edward (2003) ise nozokomiyal enfeksiyonlarının yaklaşık % 10–20 kadarının influenza ve solunum sistemi kaynaklı olduğunu öne sürmüştür.

Nozokomiyal enfeksiyonların sıklık açısından birinci sırada olan ve % 50-60 oranında görölen üriner sistem enfeksiyonudur. Büyük çoğunlukta görölme sebebi ise üretral katater kullanımından dolayı ve ürolojik girişimlerden kaynaklıdır. Nozokomiyal enfeksiyona yol açan risk faktörleri; kataterizasyonun süresi, drenaj torbasının kolonizasyonu, antibiyotik kullanımı, diabetes mellitus, cinsiyet faktörü, cerrahi girişim, kreatinin yüksekliği sıralanabilir ( Korten ve ark. 1996 )

Hastaneye yatırılan hastalarda genellikle infüzyon tedavi uygulanmaktadır. Ayrıca bu hasta grubu yoğun bakım ünitesinde tedavi alıyorsa bu oran daha da artmaktadır. YBÜ'lerde gelişen bakteriyemilerin % 40 civarı katater kaynaklıdır. VIP olguları gibi bakteriyemi ve katater enfeksiyonlarının da mortalitesi yüksek olup nozokomiyal enfeksiyonlara bağlı ölümlerin en önemli nedenleridir (Bakır ve ark. 2003). İntravasküler katatere bağlı bakteriyemiler primer bakteriyemi olarak sınıflandırılırlar. Postoperatif yara enfeksiyonları, intraabdominal enfeksiyonlar, üriner enfeksiyonlar ve pnömoniye bağlı bakteriyemiler sekonder bakteriyemidir. Vasküler katater enfeksiyonlarına sıklıkla *S. aureus*, koagulaz-negatif Stafilokoklar ve Enterokoklar neden olmaktadır. Ayrıca Klebsiella, *Enterobacter* ve *Pseudomonas* enfeksiyonları da sık görülür.

Son yıllarda *Candida* türleri ilk on patojen arasında görölmeye başlanmıştır (Mandell ve ark. 1995). Yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda kandidemi olguları arasında en sık izole edilen % 40-59 oranında *Candida albicans*'tır (Leleu ve ark. 2002, Pfaller ve Diekema 2010). Ancak son yıllarda yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda *Candida glabrata* ve *Candida parapsilosis* gibi *C.albicans* dışı etkenlere bağlı enfeksiyonların arttığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Barchiesi ve ark.

1994, Sims ve ark. 2005). Yoğun bakım ünitelerindeki kandidemi olgularının incelendiği National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) sistemi verilerine göre, en sık etken *C. albicans* (% 40-59) tespit edilirken, ikinci sırada *C. glabrata* (% 12-15), üçüncü sırada *C. Parapsilosis* (% 11-23) yer almaktadır (Trick ve ark. 2002). Birçok ülkede azol kullanımındaki artışa bağlı olarak *C. glabrata* enfeksiyonlarında %15-20 oranında artma olmuştur. Pfaller ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği, Türkiye'den de bazı merkezlerin dahil olduğu çalışmada 1999-2001 yılları arasında kan kültürlerinde elde edilen izolatlar incelenmiş ve en sık *C. albicans* (% 55.9), sonra sırası ile; *C. glabrata* (% 16.2) ve *C. parapsilosis* etken olarak tespit edilmiştir (Pfaller ve Diekema 2010). Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarda da en sık *C. albicans* ( % 37-60 ) saptanırken, *Candida tropicalis* ve *C. glabrata* ikinci sırada saptanmıştır ( Hazen 1995, Diezmann ve ark. 2004, Kalkancı ve Kuştimur 1999 ). Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 2001-2005 yılları arasında YBÜ'de yatan hastalardan izole edilen maya türlerinin %53-54'ünün *C. albicans*, % 15.8'inin *C. tropicalis*, % 12-14'ünün *C. glabrata* olduğu belirlenmiştir ( Göller 1999 ). Aynı araştırmacılar yine aynı hastanede 2002-2007 yılları arasında kan kültür örneklerinden elde edilen *Candida* spp.'nin % 53'ünü *C. albicans*, % 18'ini *C. parapsilosis*, % 12'sini *C. tropicalis*' in oluşturduğunu bildirmektedirler.

Leblebicioğlu ve ark. 2007'de Türkiye'de yoğun bakım ünitelerinde cihaz ilişkili nozokomiyal enfeksiyon oranlarını araştırdıkları çok merkezli çalışmada, enfeksiyon oranlarını 38.84/1000 hasta 33.93/1000 hasta günü, katatere bağlı kan dolaşım enfeksiyonu % 30. 2, ventilatör ilişkili pnömoni % 47.6 ve katater ilişkili üriner sistem enfeksiyonu ise % 22.2 oranında ve katatere bağlı kan dolaşım enfeksiyonu hızı 17.58/1000 katater günü, vantilatör ilişkili pnömoni hızı 26.49 / 1000 vantilatör günü ve katater ilişkili üriner sistem enfeksiyonu hızı 8.26/1000 sonda günü olarak bildirilmişlerdir. Yoloğlu ve ark 2003 yılında yayınlanan 6 aylık süre periyodunda medikal ve cerrahi yoğun bakım ünitelerinde toplam 454 hastada gerçekleştirdikleri prospektif çalışmada nozokomiyal enfeksiyon insidansını Leblebicioğlu ve arkadaşlarının çalışmasına benzer bir şekilde % 33 olarak bulmuşlardır.

National Healthcare Safety Network ( NHSN ) 2010 verilerine göre ise üniversite hastaneleri cerrahi yoğun bakım ünitelerinde katetere bağlı kan dolaşım enfeksiyonu hızı 1.38/1000 kateter günü, ventilatör ilişkili pnömoni hızı 3.50/1000 ventilatör günü ve katater ilişkili üriner sistem enfeksiyonu hızı ise 2.99/1000 sonda günüdür. NNIS 2004 verilerine göre katetere bağlı kan dolaşım enfeksiyonu hızı 4.6/1000 katater günü, ventilatör ilişkili pnömoni hızı 9.3/1000 ventilatör günü ve katater ilişkili üriner sistem enfeksiyonu hızı ise 4.4/1000 sonda günüdür . Uluslararası Nozokomiyal Enfeksiyon Kontrol Kurulu (International Nosocomial Infection Control Consortium, INICC) tarafından yapılan, 2008'de ülkemizin de içinde bulunduğu, kaynakları sınırlı 14 ülkede 77 yoğun bakım ünitelerinin dahil olduğu araştırmada, katetere bağlı kan dolaşım enfeksiyonu hızı 8.92/1000 kateter günü, ventilatör ilişkili pnömoni hızı 19.8/1000 ventilatör günü ve katater ilişkili üriner sistem enfeksiyonu hızı 6.49/1000 sonda günü olarak bildirilmiştir.

İnvaziv fungal enfeksiyonlara insanda en sık neden olan etkenler *Candida* türleri olup, bunların doğru identifikasyonu, özellikle azol dirençli türlerin belirlenmesinde önemlidir. *Candida nonalbicans*' lara bağlı kandidemilerdeki artışın en önemli nedeni profilaktik ve ampirik olarak antifungallerin, özellikle Azol türevi ilaçların verilmesidir (Antenus ve ark. 2004). 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 artmasına yol açmaktadır (Erturan 2002). Yapılan birçok çalışmada kandidemi etkenleri ülkeden ülkeye, aynı ülkede yıllar arasında, hastaneler arasında gerek insidansı gerek ise etken spektrumunun değiştiği bildirilmiştir (Sandven 2000). Bu nedenle bu enfeksiyonların iyi yönetilmesi için hastanelerde mantar enfeksiyonları açısından sürveyans çalışmalarının belirli aralıklarla yapılmasını zorunlu kılmaktadır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Genel Bilgiler

Doku ve organ transplantasyonu gibi cerrahi girişimlerin sayısındaki artış, geniş spektrumlu antibiyotiklerin ve bağışıklık sistemini baskılayıcı ajanların kullanımı, santral venöz katater ve mekanik ventilatör uygulanması gibi kolaylaştırıcı faktörlerin varlığında mantar enfeksiyonları önemli morbidite ve mortalite sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır ( Pfaller ve Diekema 2010 ). Bu etkenler tarafından oluşturulan enfeksiyonların spektrumu yüzeysel enfeksiyondan, katater ilişkili fungemi, peritonit ve yaygın hematogen enfeksiyona kadar değişmektedir .

Mantarları oluşturduğu mikozlar yüzeysel ve derin olmak üzere iki grupta incelenebilir. Önemli morbidite ve mortaliteye sahip olan derin mikozlar sadece hematolojik maligniteli hastalarda görülmeyip, nozokomiyal enfeksiyonlar arasında da önemli yere ulaşmaya başlamıştır (Willke ve ark 2002 ).

İmmünespresif hastalarda en sık rastlanan fungal patojenlerin mayalar olduğu; bunlar arasında en sık *Candida*'ların saptandığı bilinmektedir (Hazen 1995). *Candida*'lara ek olarak son yıllarda *Trichosporon*, *Geotrichum*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces* gibi maya benzeri mantarlara bağlı enfeksiyonlarda artış görüldüğü belirtilmektedir (Pfaller ve Diekema 2010). Ayrıca *Cryptococcus* türleri, *Aspergillus* türleri, *Mucorales* ailesi, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fusarium*' lar, bazı *Trichosporon* türleri, *Geotrichum candidum* ve *Rhodotorula rubra* da enfeksiyona yol açan diğer funguslar olarak sıralanabilir.

### 2.2. *Kandidiyazis ve candidaların genel özellikleri*

Ökaryot aseksüel ve seksüel üreyebilen mantarlar, koloni şekillerine göre mayalar ve küfler olarak iki gruba ayrılır (Beck ve Jarvis 1993). *Candida*'lar maya şeklinde üreyen mantarların önemli bir grubudur. Doğal kaynağı insandır. Toprak ve bitkilerden de üretilebilir. *Candida* cinsi mantarlar bifaziktir. Maya fazındayken tek hücreli, konağa girdiklerinde basit tomurcuklanma ile oluşan blastosporlar ile ürerler.

Candida türleri fırsatçı mantar patojenlerinin en yaygın olanıdır. Candidaların gastrointestinal mukozada kolonizasyon oluşturduğu ve kan dolaşımına gastrointestinal sistemden translokasyonla veya kontamine vasküler kataterler aracılığıyla ulaştığı bilinmekte, konak savunması ile etkileşime geçmekte karaciğer, dalak, böbrekler, kalp ve beyin gibi hedef organların derin dokularını istila etmek üzere damar dışına çıktığı saptanmıştır (Saraçlı 2010). 200'den fazla Candida türü tanımlanmıştır ve % 10'u insan hastalıklarıyla ilişkilendirilmiştir. Yaptığı hastalıklar genel olarak kandidiyaz (kandidiyoz) veya monilyaz olarak adlandırılır. İnsanlarda hastalık yapan kandidaların başında *C.albicans* gelir. *C.albicans*'lar içerisinde GDH18, GDH3339, CA1957, ATCC 28366 ve ATCC 10321 suşları daha virüldür. Diğer kandidalar insanda seyrek olarak hastalık yapar veya avirüldür. Mantarların neden olduğu hastalıklar genel olarak;

1. Allerji (Penicillium türleri, Aspergillus türleri),
2. Toksemi (miçetizm; besin zehirlenmesi),
3. İnvaziv - noninvaziv enfeksiyonlar olarak gruplanabilir.

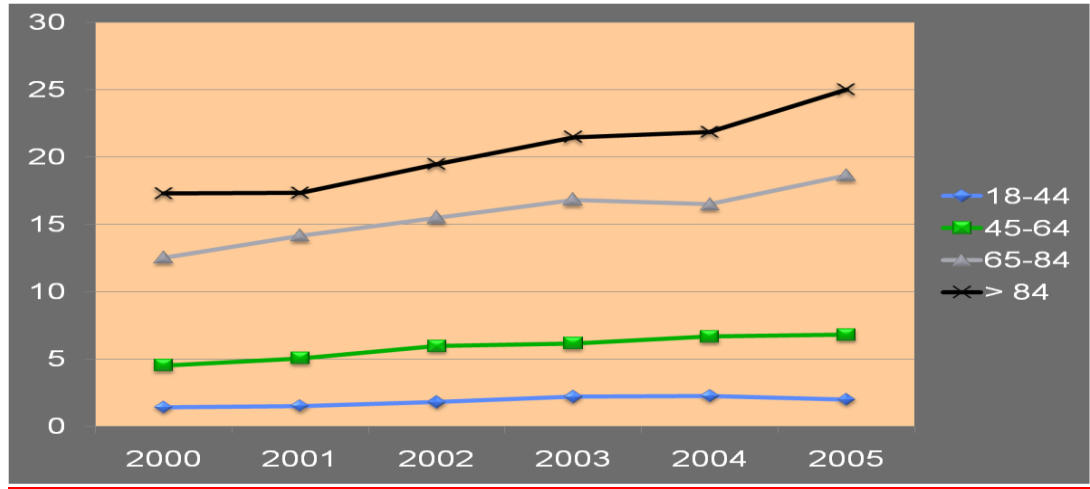
Candida türlerinin neden olduğu hastalıklar Tablo 1'de sunulmuştur.

**Tablo 1.** Candida türlerinin neden olduğu hastalıklar

Yüzeysel kandidiyoz	İnvaziv kandidiyoz
Dermatit	Endokardit
Özefajit	Menenjit
Kronik kandidoz	Peritonit
Pamukçuk	Pnömoni
Paronişi	Septik artrit
Vulvovagina kandidozu	Kandidemi

Candidaların virulansı kompleks şeker molekülleri ile mukoza yüzeylerine adezyonuna bağlıdır. Bu reseptörlerin blokajı veya yarışma ile inhibasyonu da tedavi amacıyla kullanılabilir. Bu yöntem hücre kültürlerinde veya hayvan modellerinde test edilmiştir. Laktobasillerin bazı doğal suşları reseptörler için yarışmalar ve candida suşlarının adezyonunu engellerler (Eggimann ve ark. 2003). Candida türleri, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) hastanelerinde pozitif kan kültürlerinde 4.sırada izole edilen mikroorganizmalardır (Benerjee ve ark. 1991). Ayrıca ABD' de kandidemi ilişkili hastaneye yatışın yaşa bağlı olarak arttığı belirlenmiş olup bu durum Tablo 2' de gösterilmiştir (Zilberberg 2008)

**Tablo 2.** ABD' de 2000 – 2005 yıllarında kandidemi ilişkili hastaneye yatışın epidemik eğrisi.



### 2.3. Candida Taksonomisi

Candida cinsi mayalar, Acomycota bölümünde, Saccharomycotina alt bölümünde, Saccahromycetes sınıfında, Saccharomycetales takımında, Saccharomyceraceae ailesinde yer almaktadır. Mayaların sınıflandırılması Tablo 3'te verilmiştir. Candidalar yapılan birden fazla gen analizi ile filogenetik olarak 3 klada ayrılmaktadır:

Klad1: *Candida albicans* kladı, *C.tropicalis* ve *C.parapsilosis*

Klad2: *Clavispora-Metschnikowia* kladı, *C.guilliermondii*, *C.lusitaniae* ve *Debaryomyces hansenii*

Klad3: *Saccharomycetaceae* kaldı, *Saccharomyces cerevisiae*, *C.glabrata* ve *C.krusei* yer almaktadır ( Diezmann ve ark. 2004 ).

**Tablo 3.** Mayaların sınıflandırılması

	Çoğalma		Örnekler
	Eşeysiz	Eşeyli	
<i>Zygomycetes</i>	Sporanjiospor oluşumu	Zigospor	<i>Rhizopus, mucor, Absidia</i>
<i>Ascomycetes</i>	Konidya oluşumu	Askospor	<i>Saccharomyces, Trichophyton, Histoplazma, bazı Aspergillus türleri</i>
<i>Archiascomycetes</i>	“Binary Fission”(ikiye bölünme)	Eşeyli hücrelerin çiftleşmesi sonucunda, içinde sporlar bulunan kistler oluşur.	<i>Pneumocystis jiroveci</i>
<i>Basidiomycetes</i>	Bilinmiyor	Bazidyospor	<i>Cryptococcus</i>
<i>Deuteromycetes</i>	Konidya oluşumu	Tanımlanmamış	<i>Candida, Aspergillus</i>

Son yıllarda klamidospore ve çimlenme borusu geliştirebilen atipik *C.albicans* kökenleri HIV enfeksiyonlu yani HIV pozitif hastaların ağız içi lezyonlarından, daha az sayıda vagina mikozlarından ve diğer mantar enfeksiyonlarından ayrıldığı görülmüştür. Filogenetik olarak *C.albicans* ile yakından ilgili fakat genom organizasyonu olarak belirgin farklılıklardan dolayı ayrı bir taksonomik grup bulunmuştur. Çimlenme borusu ve klamidospore oluşturan bu candida grubunun ayrı bir tür olarak tanımlanması 1995'te İrlanda'da olup, British National Collection of Pathogenic Fungi (NCPF) 'de saklanmıştır (Coleman ve ark. 1997).

## 2.4. Candida Tarihçesi

Milattan önce 4.yüzyılda yaşayan Hippocrates ve Galen dönemlerinden beri ağızdaki pamukçuk lezyonları bilinmektedir. 1839 yılında Almanya’da Bernard Langenbeck, tifüslü bir hastanın oral lezyonlarından izole ettiği organizmayı ‘*Typhus-Leichen*’ olarak tanımlamıştır. 1841’de Emil Berg, pamukçuğun mantara bağlı geliştiğini ortaya koymuştur. 1842’de Berg tarafından deneysel olarak oral aft modeli oluşturulup, bu konudaki ilk ve en önemli adım atılmıştır (Barnett 2008). 1853’de Charles-Phillipe Robin, mantar *Oidium albicans* olarak adlandırılmış, blastokonidya’ da ana hücreden tomurcuklanarak ayrılan maya hücreleri ve hif yapılarını çizerek yayınlamıştır. 1868’de Charles Quinquaud, mantarı *Syringospora robinii* olarak isimlendirmiştir (Barnett 2008). Wilhelm Zopf 1890’da *Monilia albicans* olarak tanımlamıştır. 1923’te Christine Marie Berkhout *C.albicans* olarak isimlendirmiştir. 1930’ların başlarında Rhoda Williams Benham, *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.parapsilosis* ve *C.krusei*’yi hücrelerin farklı koşullarda görünüşü, fermantasyon reaksiyonları, serolojik özellikleri ve tavşanlardaki patojenitesine göre ayırmıştır. 1940’lı yıllardan itibaren antibiyotiklerin kullanımının yaygınlaşması ile candida enfeksiyonlarının sıklığı ve konuyla ilgili çalışmalar artmıştır.

## 2.5. Candida Morfolojisi

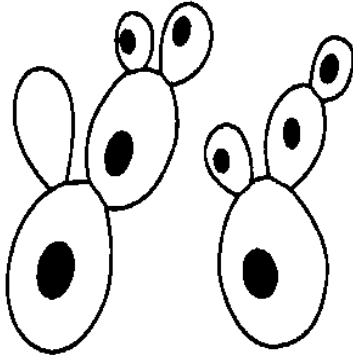
Candida cinsi ortalama 4-6 µm çapında, tek hücreli, tomurcuklanarak çoğalan, gerçek/yalancı hifler oluşturabilen maya morfolojisinde mantarlar olup, yaklaşık 200 civarında tür barındırmaktadır.

Mayalar yuvarlak ve elipsoidal biçimde olup büyüklükleri 2-60 µm arasında değişmektedir. Mikroskopik olarak morfolojik özellikleri farklı türlere benzer olduğu için ayrımlarında çok faydalı değildir. Mayalar, aseksüel yolla tomurcuklanarak (blastokonidya) veya seksüel olarak bazidiospor vasıtasıyla, çok az bir kısmı da ikiye bölünerek çoğalırlar (Hazen ve Howell 2007) (Şekil 1).

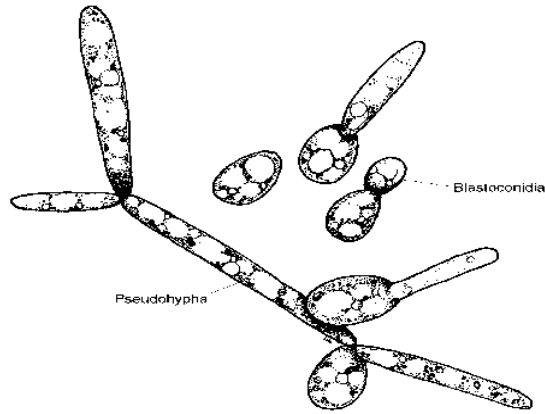
Maya hücreleri gerçek veya yalancı misel oluştururlar ve tomurcuklanarak çoğalırlar. Tomurcuklanarak meydana gelen yavru hücre, ana hücrenin aynısıdır. Ana hücreden bazen ayrılır bazen de ayrılmazlar. Ayrılmayı başaramayan hücre tomur-

cukları yalan misel şeklinde zincirler oluştururlar. Bu cins içerisinde en sık karşılaşılan patojen tür *C.albicans*; Sabouraud'nun glikozlu buyyonunda küremsi, hafif koni biçimde bazen uzamış mayalar şeklinde görülürler. *Candida* türleri, Sabouraud-Dekstroz-Agar (SDA) gibi rutin besiyerlerinde, oda sıcaklığında ve 37°C'de 24 saatte üreyip genellikle kirli-beyaz veya krem rengi, yumuşak kıvamlı ve tipik olarak mayamsı, kokulu koloniler yaparlar. Koloninin besiyeri yüzeyinde kalan bölümü blastokonidyumlardan oluşmuştur; besiyeri yüzeyinin altında ise yalancı hifler bulunur. Tween 80 agarda, 25°C'da 72 saatte, psöдохif, (bazen gerçek hif), septalarında yuvarlak blastokonidyalar ve geniş, kalın-duvarlı terminal klamidosporeler oluşturur. Klamidospor formasyonu, 30-37°C'da inhibe olur. Agarda 2 ya da 3 gün bekledikten sonra koloniler hamur kıvamında ve krem renginde görülürler. Mısırunlu jelöz gibi besince fakir bir ortam klamidosporelerin oluşmasına yol açar (Tümbay 1986, 1991). Bunlar oluşurken gerçek hif ya da yalancı hifin bir yerinde sitoplazma yoğunlaşır ve şişmeden dolayı duvar kalınlaşır. Kalın duvarlı bu oluşumlar açlığa ve diğer değişik şartlara karşı canlılığını korumaktadırlar.

Alternatif olarak bazı mayalarda gerçek hif yapılaşması da vardır. Mayalardaki gerçek hif yapılaşmasındaki başlangıç şekli germ tüpüdür. Maya hücresinin kontraksiyon oluşturmaksızın oluşturduğu uzantıya 'germ tüp' denir. Psöдохif, ana hücreden ayrılmayan uzayan tomurcuklardır (Şekil 2). Psöдохifler , hücre ara bölmelerinin bulunmayışı, hücre duvarının her noktasının birbirine paralel olmaması ve boğumlar şeklinde bir yapı göstermesi ile gerçek hiflerden ayrılırlar (Forbes ve ark. 2003).



Şekil 1: Tomurcuklanma



Şekil 2: Psöдохif ve tomurcuklanma

### 2.5.1. *Candida albicans* Morfolojisi

Klinik olarak önemli bir mayadır ve gerek insan vücudunda gerekse kültür ortamında değişik formlarda görülebilir. Maya, tomurcuklanmış blastokonidya, kısa veya uzun psöдохif, gerçek hif şeklinde olabilir. Bu değişim yaygın olarak dimorfizm olarak isimlendirilir ancak doğru yaklaşım pleomorfizm şeklinde isimlendirmek olacaktır. Bu formların oluşumunda ortamın pH'sı, kimyasal bileşimi gibi birtakım ortam şartları etkilidir (Collier ve ark. 1998, Anaissie ve ark. 2003).

*C.albicans* diğer candida'lar gibi konağa girmeden önce maya fazındadır, buna Y fazı (saprofit faz) denir. Konak dokuya temas ettikten bir süre sonra pseudomiselyumlar geliştirerek hastalık yapan fazına yani M fazına (mycelial faz) geçerler. Y fazındaki candida sitoplazmalarını bir hücre membranı ve kalın bir hücre duvarı sarar. Bu fazdaki *C.albicans* hücresinin görüntüsü limona benzemektedir. Hücre duvarı çok tabakalıdır ve yapısında 7-50 nm çapında mikrofibriler demetler bulunmaktadır. Bu mikrofibriler sayesinde yapısında beta glukan bulunduğu düşünülen fibriler ağ oluşmaktadır (Aydın 2004).

Direk inceleme candida türlerinin tespitinde en basit ve ekonomik yaklaşımdır. Dokuda 2-4 µm çapında tomurcuklu maya hücreleri, yalancı hif ve hiflerin taze hazırlanan prepatlarda gösterilmesi mümkündür. Özellikle steril vücut bölgelerinde direkt bakıda görülmesi tanı açısından önemlidir (Forbes ve ark. 2003).

*C.albicans*'ı kısa sürede tanımak için serumda 37 °C'de 2 saat çimlenme borusu oluşumu ve mısırunlu tween 80'li besiyerinde klamidospore oluşumu incelenir. Klinik olarak anlamlı Candida kökenlerinin tanımı için en hızlı ve güvenilir yöntem çimlenme borusu yani germ tüp testini pozitif olması ve klamidosporelerin görülmesidir. *C.albicans* için hiçbir deney germ tüp deneyi kadar özgün değildir (Kwon 1992).

Klamidosporeler *C.albicans*'ın en belirgin özelliğidir ve diğer candida türleri tarafından nadiren oluşmaktadır. Bu bakımdan *C.albicans* ile diğerleri türlerin ayrımında faydalı olurlar. *C.tropicalis*'in de bazı kökenleri özellikle de ilk ayrıldıkları sırada klamidospore yaparlar. Ancak bunlar *C.albicans*'a ait

klamidosporlardan farklı olarak hücre bulundurmazlar ve daha sonra yapılan pasajlarda kaybolurlar. *C.tropicalis*'e ait klamidosporlar gözyaşı damlasına benzer ve daha küçük çaptadırlar.

*C.albicans*'ı diğer candidalardan ayırt etmek için serumda kısa zamanda boru oluşmasına dayanan yöntem ilk defa 1954 yılında Johnson tarafından izlenmiş, daha sonra ayırt edici çalışma olarak ortaya çıkmış ve yurt içi - yurt dışında birçok çalışmaya konu olmuştur (Yücel 1973). *C.albicans* kökenlerinde pozitif olan bu deneyin diğer sık rastlanan hiçbir candida türünde bu koşullarda görülmemesi son derece önemlidir. *C.albicans* glukoz, galaktoz ve maltozu fermente eder. Laktoz, mellibiyoz, rafinoz, melisitoz ve inülini fermente etmez (Aydın 2004). Glukoz, galaktoz, maltoz, sukroz trehaloz, D-ksiloz ve D-mannit'i asimile eder. Laktoz rafinozu ve sellobiyozu asimile etmez. Sikloheksidine duyarlıdır. Sukrozdan gaz yapmaz. *C.albicans*'ı diğer candidalardan ayıran en önemli özelliği germ tüp testinin pozitif olmasıdır. Candida türleri, besiyerlerinde saptanan blastokonidyumların özellikleri ve blastokonidyumların yalancı hif boyunca dizilimlerine göre farklar gösterirler. Türlerin kesin tanısı, daha sonra yapılan şeker fermentasyonu ve biyokimyasal deneyler ile kesin olarak tanımlanırlar (Tablo 4).

**Tablo 4.** *Candida* Türlerinin Biyokimyasal Özellikleri

	glukoz	maltoz	sukroz	trehaloz	galaktoz	ksiloz	rafinoz	laktoz	dulsiitol	melibiyoz	üreeaz
<i>C.albicans</i>	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
<i>C.guilliermondii</i>	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-
<i>C.parapsilosis</i>	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
<i>C.tropicalis</i>	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
<i>C.kefyr</i>	+	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-
<i>C.krusei</i>	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+
<i>C.glabrata</i>	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-



*C. tropicalis* gerçek hif oluşturabilir, nadiren klamidospore yapar, sukrozu asimile eder ve bu özelliği ile, kendisine çok benzeyen ancak sukrozu asimile etmeyen *C. paratropicalis*'ten ayrılır (Tümbay 1999).

*C. glabrata*, en önemli karakteristik özelliği mısır unlu agarda hif veya psödohif görülmemesidir.

*C. parapsilosis* eğri ve göreceli olarak kısa psödohif ve nadiren dev hücreleri benzeyen geniş hifli elementlere sahip bir türdür.

*C. lusitaniae* morfolojik olarak *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis*'e benzer, sellobiyozu fermente etme ve ramnozu asimile etme özelliği ile bunlardan ayrılır.

*C. krusei* sikloheksimide duyarlıdır, dekstrozu fermente eder ve galaktozu asimile etmez.

*C. guilliermondi* kolonileri bekledikçe pembeleşme özelliğine sahiptir göreceli olarak kısa psödohiflere sahiptir.

Mantarlar heterojen mikroorganizmalardır. In vivo / in vitro üreme hızını etkileyen başlıca etmenler oksijen, sıcaklık, pH, besiyeri bileşimi gibi faktörlerdir. Maya mantarları, besiyerinde 24 saatte gözle görülür koloni oluşturacak şekilde hızlı ürer. Üremeleri için organik bir azot ve karbon kaynağına gereksinimleri vardır. Çoğu mantar basit bir karbonhidrat olan glukozu kolaylıkla parçalayabilir. Bu nedenle mantarların üretilmesinde kullanılan primer besiyerlerinde hep glukoz vardır.

*Candida* türleri 35-37 °C'de standart mantar izolasyon ortamlarında üretilir. Antibiyotikli (kloramfenikol ve gentamisin) SDA'da pH 5.6'da üretilirler. Birçok izolasyon ortamında da çoğaltılabilirler (Anaissie ve ark. 2003). Kan gibi bazı örneklerde, maya sayısı az olduğu için lizis-santrifüj işlemi yapılmalı veya bifazik kan kültür şişelerine pasajlanıp otomatik BACTEC sistemleri kullanılmalıdır.

Bütün bunların dışında moleküler yöntemler de tanı amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. *C.albicans*'ın hücre duvarının % 80-90'nını karbonhidratlar oluşturur. Polisakarit olarak mannan, glukan ve kitin içerir. Mannan ve bunun polimeri mannoz'un proteinlerle kovalent bağlı şekilleri olan glikoproteinlerdir. Protein ve lipidler hücre duvar yapısında çok az miktarda bulunmaktadır. Glukan ve kitin sert bir ağ oluşturarak duvarın yapısal bileşenini oluşturur. Proteinler ve gluko (mannan)

proteinler bu iskelete bağlanırlar (Lopez ve ark. 2004). Duvar kuru ağırlığının %30'unu ya da polisakkarit içeriğinin % 40'nı mannan oluşturur. Glukan da kuru ağırlığın % 47-60'ını oluşturur. Proteinler % 6-25, lipidler % 1-7 ve kitin % 0.5-9 arasında bulunur. Hücre duvarındaki immünodominant yapı mannandır. Sonuçta konak immün sisteminde cevaba yol açan protein ve mannoprotein bileşenleridir (Kalkancı ve Kuştimur 1999).

Mannan'ların antijenik açıdan spesifik olması bunlarda mevcut glikosidik zincirlerin ve polisakkarit yarı dallarının uzunluğuna bağlıdır. Hücresel ve humoral cevabı stimule edip ya da baskılanmasından dolayı mannanın candida virulansında önemli bir yeri vardır (Willke ve ark. 2002).

Katater, eklem ve kalp protezleri gibi kalıcı ya da kalıcı olmayan yabancı cisimleri kolonize eden mikroorganizmalar ve hücre dışı polimerlerinden oluşan yapıya biyofilm denir. Fırçalanmayan dişlerin yüzeyi, su kanal borularının iç yüzeyi ve durgun su birikintisi yüzeyi gibi çok değişken manzaralarda karşımıza çıkar. Mikroorganizmalar genellikle çıplak cismin yüzeyine değil, bu film tabakasına tutunurlar. İlk adezyon geri dönüşümlü gevşek bir tutunma tarzındadır. Bu ekzopolimer üretimi ile sıkı bir tutunmaya dönüşebilir. Ekzopolimerler, makromoleküllerin oluşturduğu film tabakasını sararak glikokaliks (slime) denen tabakayı oluşturur. Stafilokoklar ve bazı *Candida* türleri de slime benzeri yapılar oluşturmaktadır (Pascual 2002). Mikroorganizmalar bu slime tabakası içinde çoğalarak kalın bir film tabakasına yol açarlar. *Candida* türlerinin yabancı cisimlere slime faktör aracılığı ile tutunması sonucunda hem sürekli bir enfeksiyon odağı gibi rol oynamasında hem de vücudun savunma mekanizmalarından ve antifungal tedavinin etkisinden kurtulabilmesi için nozokomiyal mantar enfeksiyonları açısından önemli bir durumdur (Pittet ve ark. 1997). *Candida* biyofilminin antifungal direnç gelişimine katkıları olduğu öngörülmektedir. Bunlar ekstraselüler matriks miktarı, yavaş üreme hızı ve besin kısıtlaması, membran lokalize efluks pompalarının fazla ekspresyonu (MDR1, CDR1 ve CDR2 genleri) ve biyofilmdeki sterol miktarı olarak belirlenmiştir. *Candida* biyofilminin saptandığı ve enfeksiyonlara yol açabildiği başlıca yabancı cisimler: santral venöz kataterler, üriner kataterler, eklem protezleri, arteriyovenöz fistül veya greftler, periton diyalizi kataterleri, yapay kalp kapakçıkları, pacemaker, ventriküloperitoneal santlar vs.

## 2.6. *Candida* Epidemiyolojisi

*Candida* türleri normal floranın bir parçasıdır. İnsanların % 40-50'sinin gastrointestinal kanalında, geçici ya da kalıcı olarak bulunurlar. Ayrıca ekspektore edilen balgamda, kadın genital yolunda ve foley katateri yerleştirilmiş hastaların idrarında bulunur. Ayrıca sağlık çalışanlarının cildinde, göreceli olarak yüksek oranda taşınır (Odds 1988).

*Candida*, normalde yenidoğan döneminde ve doğumdan kısa bir süre sonra ağız, boğaz, barsaklar ve genitoüriner bölgeye kolonize olur. 36 Altı aylık bebeklerin % 90'ında *Candida* antikor testi pozitifdir. Normal durumlarda, mukokütanöz yüzeyin kolonizasyonu nadirdir (Jarwis 1995). Endojen floranın ekolojisinde değişiklikler sonucu, *Candida* türleri, cilt ve mukoza yüzeylerinde çoğalırlar (Samonis ve ark. 1993), *Candida* türleri aynı zamanda, bütünlüğü bozulduğunda, barsak duvarını geçebilirler.

HIV enfeksiyonlu kişilerde ağız kandidiyazının klinik belirtileri çoğunlukla mukoza yüzeyleri ile ilgilidir ve enfeksiyon sıklıkla görülmektedir (Yücel 1999). *Candida*' lar sağlıklı bireylerde ağız başta olmak üzere gastrointestinal sistemin florasında bulunmaktadır. Ağızda *Candida* kolonizasyonuna karşı konağın salgılarına bağışıklık sisteminin cevabı, salgı IgA molekülleri aracılığıyla kandidaların epitel hücrelerine tutunmasının baskılanması şeklinde olmaktadır (Coleman ve ark. 1997). *Candida* enfeksiyonlu AIDS hastalarında hücre aracılığıyla bağışıklık özüllülüğü humoral immün cevaptan daha fazla sorumlu görülmektedir. Dolayısıyla HIV negatif enfeksiyonlu hastalarda çoğunlukla endojen kaynaklıdır. Ancak son 7 – 8 yıl içerisinde HIV negatif enfeksiyonlu olan ve olmayan bireylerin ağızlarından ayrılan *C.albicans* kökenlerinin ayrıntılı çalışmalar sonucunda AIDS' lilerde bu mantarın özel tiplerinin baskın olduğu görülmüştür.

## 2.7. Candida Patogenezi

Kanıtlanmış organ tutulumu olmaksızın bir ya da daha fazla kan kültüründe herhangi bir candida türünün izole edilmesine kandidemi denilmektedir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalara yapılan girişimler ve konak duyarlılığının gelişmesi nedeniyle invaziv kandidozun klinikte çoğunlukla karşılaşılan formudur. Yapılan çalışmalarda kan kültüründe izole edilen *Candida*'lar ciddi önem taşımakta ve oranları giderek artmaktadır (Kennedy ve Volz 1985, Alexander ve Boyce 1990).

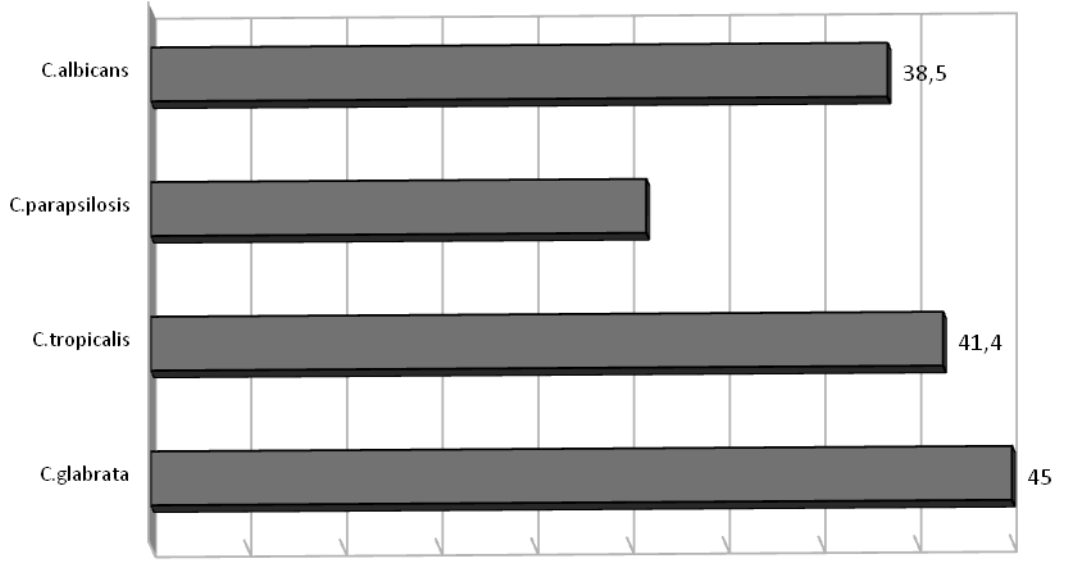
**Tablo 5.** Kandidemi gelişmesindeki risk faktörleri

Kemoterapi	Nötropeni
Radyoterapi	Böbrek yetmezliği / diyaliz
Üriner katater	Özellikle abdominal cerrahi işlemler
Malign hastalıklar	Diabetes mellitus
Santral venöz katater	İmmünesupresif tedavi
Enteral veya parenteral beslenme	Ybü'de 7 günden fazla kalma
Yaş	Yanıklar

Yirminci yüzyılın başlarında yalnızca *C.albicans*'ın patojen olduğuna inanılıyordu. 1950-60' lı yıllarda dikkatli yapılan gözlemler, patojenitenin diğer candida türlerine de yayıldığını ortaya çıkardı (Joshı ve Hamory 1991). Patojeniteleri bilinmeyen diğer türlerle ilgili yapılan çalışmalar haricinde bugün klinik çalışmalara ve deneysel modellere dayanarak Candidaların bugün 12 patojen türü bilinmektedir (Tablo 6).

**Tablo 6.** İnsanlar için patojen kandidalar

<i>C.albicans</i>	<i>C.tropicalis</i>
<i>C.parapsilosis</i>	<i>C.krusei</i>
<i>C.glabrata</i>	<i>C.kefyr</i>
<i>C.guilliermondii</i>	<i>C.lusitaniae</i>
<i>C.lipolytica</i>	<i>C.haemulonii</i>
<i>C.norvegensis</i>	<i>C.visvvanathii</i>

**Tablo 7.** Etken ilişkili mortalite

Özellikle bu mortalite göz önünde bulundurulduğunda antifungal duyarlılık testinin hangi durumlarda çalışılacağı önemlidir. Antifungal duyarlılık testinin rutinde yapılması şart değildir. *Candida* enfeksiyonlarında duyarlılık testi endikasyonları kapsamında, ünitedeki duyarlılık paternlerini belirleme veya araştırma amaçlı çalışılmaktadır. İnvaziv fungal enfeksiyonu durumunda streil bölgeden izole edilmesi şartıyla çalışılır. *C.glabrata* üremesinde durumunda ve beklenmeyen klinik başarısızlık halinde kesinlikle bakılması gerekmektedir. Küf mantarlarında bu konu tartışılmalı ve klinik durum doğrultusunda karar verilmelidir.

*Candida* enfeksiyonlarının patojenite mekanizmaları tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Ancak son yıllarda patojenite de konakçı savunması sisteminin rolünün yanısıra kandidaya ait virulans faktörlerinin önemi de göz önüne alınmaktadır.

Patojenite’de rol oynayan faktörler:

- Toksinler

İlk defa Henrici tarafından *C.albicans* 'da endotoksin benzeri toksin bulunduğu gösterilmiştir. Toksin üretimi, yüksek moleküler ağırlıklı toksinler ve düşük moleküler ağırlıklı toksinler olarak 2 grupta incelenir. Sistemik kandidozlu hastalarda görülen klinik belirtilerin çoğu zaman Gram negatif bakteri sepsislerinden ayırt edilememesi, kandida toksinlerinin patogenezdaki rolüne kanıt olabilir. Ancak bakteri toksinleri ile potens açısından yarışamazlar. Bunun başlıca sebebi de mayanın konakçı ile kommensal ilişki kurmasıdır (Ghannoum ve Abu 1990).

- Enzimler

Konakçı dokuya yayılmak için mikroorganizmalar hidrolitik enzimler üretirler. Lipid ve proteinden oluşan konakçı hücre membranı bu enzimin hedefidir. *C.albicans* için 14 tanımlı enzimden 2 tanesi patojenite de rol oynamaktadır. Bunlar proteinaz ve Fosfolipaz enzimleridir (Odds 1988).

- Fenotip Değişimi

Fenotip farklılığı, mayaların epitel hücrelerine tutunmasında, nötrofillerin kandidasidal aktivitelere duyarlılıklarında, hidrofobisitelerinde, proteinaz salgılamalarında değişikliğe neden olmaktadır. Fenotip değişiminin patogenezdaki önemi in-vitro şartlarda da araştırılmış ve vajinitli hastalardan elde edilen *C.albicans* suşlarında % 80 oranında görülmüştür (Dutton ve Penn 1989).

- Dimorfizm

*C.albicans'* in enfekte dokuda hem maya hem hif formu bulunmasına rağmen, aktif semptomatik enfeksiyonu ile hif formu ilişkilidir. Hif formu daha fazla yapışkan, fagositlerce sindirilememesi, klinik örneklerden sıklıkla izole edilmesi patogeneze ve virulansdaki rolünü kanıtlayan bulgulardır. Ancak, hif yapma özelliği önemli olsa dahi enfeksiyon oluşturma için çok gerekli değildir (Olsen 1990).

- Hücre Yüzeyi (duvarı)

Besiyerindeki yüksek şeker konsantrasyonuna bağlı olarak hücre yüzey kompozisyonlarını değiştirebilen suşlar: Bu değişimler mayanın çeşitli hücre ve yüzeylere bağlanmasını ve virulansını arttırmaktadır (Ghannoum ve Abu 1990). Yüzey değiştirme özelliğini tamamen kaybetmiş suşlar: Bunlar çok düşük patojenik potansiyele sahiptirler.

- Adhezyonlar ve Adherens (bağlanma)

Kandidaların mukozal epitel hücrelerine veya endotel hücrelerine bağlanması, kandidozun ortaya çıkmasından önemli bir adımdır. Bu bağlanma fungus yüzeyindeki adesinler tarafından kontrol edilmektedir.

## 2.8. Candidaya Karşı Humoral Yanıt

Antikorların candida enfeksiyonlarına karşı koruyucu rolleri tam olarak bilinmemektedir. Fakat adezyonun engellenmesi, opsonizasyon, salınan enzimlerin nötralizasyonu ve direkt kandidasidal aktivitelerinin etkili olması muhtemeldir (Lopez ve ark. 2004). Klinik gözlemler yaygın kandidozda antikorların önemli rol oynadığını göstermektedir. Uzamış antikor yanıtı saptanan yaygın kandidozlu hastalarda prognozun daha iyi olduğu gösterilmiştir. Yine sistematik kandidoz geçirmiş kişilerden alınan serumlar intravenöz olarak farelere verildiğinde *C.albicans* ile enfeksiyona karşı direnç geliştiği ortaya konmuştur. Ancak sonuçlar çelişkilidir. Örneğin; pür-B hücre anormalliği olan kişilerde kandidoz gelişme oranında anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır (Oral 2003).

Yüksek molekül ağırlıklı mannopteinin (daha çok *C.albicans* germ tüp duvarında eksprese edilir) polipeptid epitoplarına karşı oluşan monoklonal antikorların antikandidal etki gösterdikleri tespit edilmiştir. Birkaç çalışmada, önemli virulans faktörlerinden olan Sap'a karşı antikor oluşumu gösterilmiş ancak kandidoza karşı koruyucu etkileri halen bilinmiyor ( Lopez ve ark. 2003 ). *C.albicans* hücre duvarında ısı şok proteinleri de bulunmaktadır. Kandidozlu hastalarda Hsp90'ın ürünü olan 47 kD'luk immünodominant bir antijen tespit edilmiştir. Kronik mukokutanöz ve AIDS'li hastaların çoğunda bu antijene karşı antikor pozitif bulunmuştur. Ölümcül seyreden vakalarda antikor düzeyi düşük olarak tespit edilmiştir. *C.albicans* ısı şok proteinine karşı geliştirilen insan rekombinant antikorları antifungal aktivite göstermekte ve amfoterisin B ile sinerji göstermektedir (Eggimann ve ark. 2003).

## 2.9. Tedavide Flukonazol

Kandidemi olgularının tedavisi çok sayıda değişik, çözümü güç problemleri içermektedir. Son yıllarda kullanıma giren antifungal ajanlar morbidite ve mortalitesi yüksek fungal enfeksiyonların tedavisinde önemli katkılar sağlamaktadır (Harris ve Castro 1999).

Kandidiyazın ilaç kullanmadan, geleneksel yöntemlerle tedavisi hafif vakalarda fayda gösterebilirse de hasta enfeksiyonun ciddiyetini her zaman kendi değerlendiremediği için tıbbî muayene gerekli olabilir. Çoğu zaman reçeteli ilaçlar enfeksiyon tedavisinin tek yoludur. Kandidiyaz eğer ağızda, vajinada veya deride ise yüzeysel (topikal) antimantar ilaçlar (örneğin klotrimazol veya nistatin) veya ağızdan flukonazol kullanılır (Groll ve Piscitelli 1998, Sheehan ve Hitchcock 1999). Antimantar ilaçlar daha sık rastlanan bakteriyel vajinozlara karşı etkin değildir. Sistemik kandidiyoz olgularında durum daha ciddi olup potansiyel olarak ölümcüldür. Bu gibi durumlarda Amfoterisin B, flukonazol, caspofungin veya vorikonazol kullanımı gereklidir.

İstenilen farmakolojik özelliklere sahip olma yönünden ilk tercih edilen azoldür. İyi tolere edilebilir. Oral alınan doz tamamen absorbe olur, besinlerden veya mide asiditesinden etkilenmez. En yüksek plazma konsantrasyonu doza bağlı olarak



değişir. Ağızdan tek doz ilaç verildikten 2-4 saat sonra en yüksek plazma düzeyine ulaşır. Flukonazol nötral pH'da suda yüksek oranda çözünebilirliği ve plazma proteinlerine çok az bağlanması nedeniyle vücutta dağılım hacmi iyidir. Bu yönüyle flukonazol, azol olmayan flusitazine benzer. Diğer azol bileşikleriyle arasındaki en önemli fark, flukonazolün serebrospinal sıvıya nüfuz etmesidir. Serebrospinal sıvı konsantrasyonu menenjitteki iltihap durumuna bağlı olarak serum seviyesinin % 60-80'i kadardır.

Flukonazol en az düzeyde metabolize edilir, yaklaşık %80'i idrarla değişmeden atılırken %11'i metabolize edilir. Normal fonksiyonlu bireylerde yarılanma ömrü 31 saattir (Eggimann ve ark. 2003, Willke ve ark. 2002). Böbrek yetmezliği olanlarda atılım süresi uzayabilir, bu durumda doz azaltılmalıdır. Flukonazol hemodiyaliz ile elimine edilebilir ancak periton diyalizi ile daha az elimine edilir (Collier ve ark. 1998).

Flukonazolün etkinliği nötropenik olmayan hastalarda amfoterisin B'ye eşittir. İyi tolere edilebilir ve az sayıda ilaç etkileşimi vardır. İmmün sistemi sağlam tüm kritik hastalarda birinci seçenek antifungal ajandır. Nötropenik olmayan ve HIV ile infekte hastalarda yapılan çalışmalarda meydana gelen cevabın doza bağlı olduğu görülmüştür. Doz artışı ile birlikte klinik cevap oranında da artış görülmüştür. Doz 1600 mg/gün üzerine çıkarsa yan etkilerde artış görülmüştür (Eggimann ve ark. 2003).

Flukonazol ile tedavi edilmiş hastalarda yapılan anket sonucunda; kullananlarda kusma ve diğer minör gastrointestinal semptomların ve hepatik enzimlerin asemptomatik değerlerinin % 5 den az olduğu rapor edilmiştir. Testosteron ve steroid sentezlerinde bu ilacın inhibasyonu ile ilgili yan etkiler gözlenmemiştir.

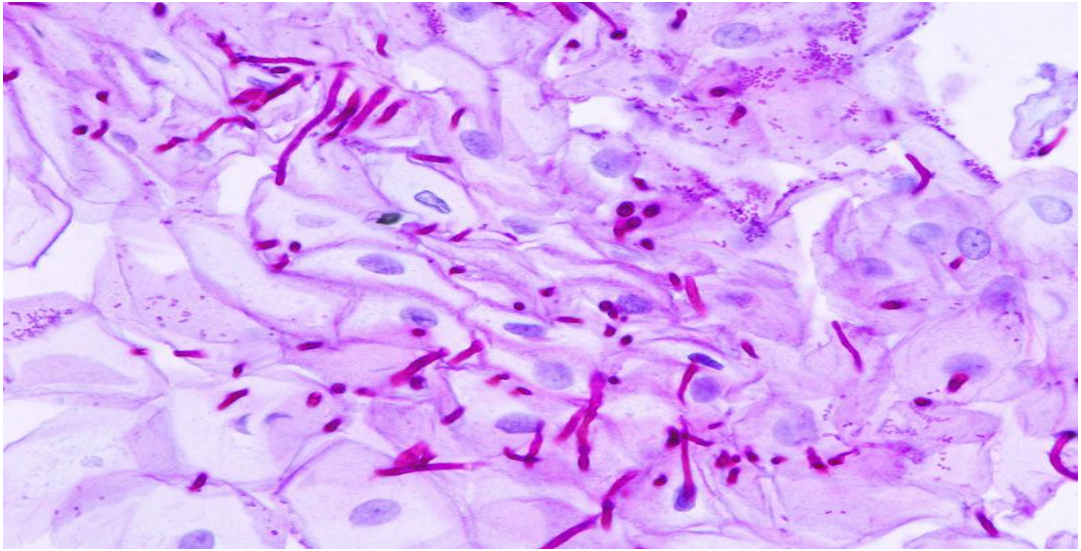
### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Hastalar ve Örnekler

Ocak 2013 - Mayıs 2014 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinin çeşitli yoğun bakım ünitelerinde (Anestezi ve Reanimasyon, Nöroloji, Çocuk, Beyin Cerrahi, Koroner, Kalp ve Damar Cerrahi, Genel Cerrahi, Göğüs Hastalıkları ve Dahiliye) yedi gün ve daha uzun süreli yatmakta olan ve kandidiyoz gelişimi şüphesi belirlenen hastalardan alınan kan, idrar, bronkoalveolar lavaj, endotrakeal aspirasyon, periton ve plevra, katater örnekleri değerlendirilmeye alındı.

#### 3.2. *Candida albicans* izolasyon ve identifikasyonu

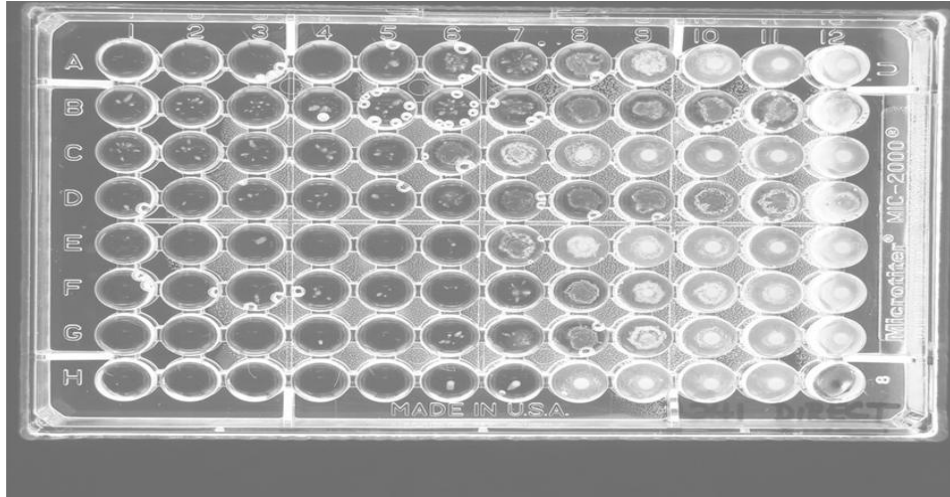
Laboratuvarda değerlendirilmeye alınan örnekler standart ekim yöntemi ve BACTEC sistemi ile çalışıldı. BacT/Alert 3D otomasyon sisteminde üreme sinyali olan örneklerden *Candida* izolasyonu amacıyla SDA' ya pasajları yapılarak 35-37 °C' de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Üreyen kolonilerin Gram boyama ve mantar tespiti için metilen mavisi ile boyanmasını takiben tür düzeyinde tanımlanması amacıyla germ tüp testi, mikroskopik morfoloji ve ID 32 C (BioMeriux, Fransa) maya tanımlama sistemiyle yapılmıştır (Koç ve ark. 2000). Gram boyama sonucu örneklerden belirlenen *Candida albicans* suşu Resim 1'de görülmektedir.



**Resim 1.** Mayaların Gram boyama yöntemi sonucu görülen mikroskopik morfolojisi

### 3.3. Antifungal duyarlılık testi

Çeşitli örneklerden tanımlanan 100 *C.albicans* izolatının flukonazole karşı duyarlılığının belirlenmesi amacıyla Broth mikrodilüsyon yönteminde besiyeri olarak L-glutaminli ve bikarbonatlı 1640 RPMI kullanıldı (NCLSI 2002). MOPS ile tamponlanıp 1640 RPMI besiyerinin pH'sı oda sıcaklığında 6.5 – 6.8 olacak şekilde ayarlandı. Sterilizasyon için 0.45 µm çaplı membran filtrelerden süzüldü ve +4 °C de saklandı. Hazırlanan bu besiyeri doksan altı kuyucuklu U tabanlı mikropeytlerin tüm kuyucuklarına 100'er µl dağıtıldı. Flukonazolün steril distile su ile hazırlanan solüsyonundan 100 µl alınarak konsantrasyonları 128-0,125 µg/µl olacak şekilde kuyucuklarda seri dilüsyonları yapıldı. İzolatlardan hazırlanan inokulum süspansiyonun bulanıklığı spektrofotometrede 0.5 McFarlanda göre ayarlanarak kuyucuklara 10'ar µl eklendi. Her plakta sterilite ve üreme kontrolü için iki sıra ilaçsız kontrol kuyucuğu kullanıldı. Mikrodilüsyon plakları 36 °C' de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası gözle değerlendirilerek her kuyucuktaki üreme kontrol kuyucuğuyla kıyaslandı (Şekil 3). Sonuçlar CLSI'nın M27 A2'de flukonazol için belirlediği MİK değerleri dikkate alınarak yorumlandı ( $\leq 8$  µg/µl ise duyarlı, 16-32 µg/µl ise doza bağlı duyarlı,  $\geq 128$  µg/µl ise dirençli olarak kabul edilmiştir).



Şekil 3: Çalışılan mikropeytle inkübasyon sonrası üremeler.

## 4. BULGULAR

### 4.1 İzolasyon sonuçları

Ocak 2013 - Mayıs 2014 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinin çeşitli yoğun bakım ünitelerinde (Anestezi ve Reanimasyon, Noroloji, Çocuk, Beyin Cerrahi, Koroner, Kalp ve Damar Cerrahi, Genel Cerrahi, Göğüs Hastalıkları ve Dahiliye) yedi gün ve daha uzun süreli yatmakta olan ve kandidiyoz gelişimi şüphesi belirlenen hastalardan alınan kan, idrar, bronkalveolar lavaj, endotrekeal aspirasyon, periton ve plevra, katater örneklerinden izole edilen 100 *C. albicans* izolatının örneklere ve yoğun bakım ünitelerine göre sunumu Tablo 8 ve Tablo 9 'da yapılmıştır.

**Tablo 8.** İzole edilen 100 *C.albicans* suşunun örneklere göre dağılımı

Örnekler	Kan	İdrar	Bal <sup>2</sup>	Eta <sup>1</sup>	Balgam	Diğer
Suş sayısı	19	31	21	14	5	10

1: Endotrakeal Aspirat 2: Bronkoalveolar Lavaj

**Tablo 9.** İzole edilen 100 *C.albicans* suşunun yoğun bakım ünitelerine göre dağılımı

YBÜ	ARYB	NRYB	PYB	BCYB	KVCYB	KRONER	GCYB	GHYB	ICYB
Suş sayısı	12	4	11	5	7	2	6	28	25

ARYB: Anestezi ve reanimasyon YB, NRYB: Noroloji YB, BCYB: Beyin Cerrahisi YB, GCYB: Genel Cerrahi YB, GHYB: Göğüs Hastalıkları YB, ICYB: Dahiliye YB, PYB: Pediatri YB.

### 4.2 Antifungal duyarlılık testi sonuçları

Yukarıda belirtilen çeşitli örneklerden izole edilen 100 *C.albicans* suşunun Flukonazole olan duyarlılığının mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmesi sonucu 72'sinin (% 72) duyarlı, 19'unun dirençli (% 19) ve 9'unun (% 9) ise doza bağlı duyarlı olduğu belirlenmiştir (Tablo 10).

**Tablo 10.** Flukonazolün konsantrasyonlarına karşılık gelen MİK değerleri ve *C.albicans* sayısı dağılımı.

MİK Değeri	0.125	0.250	0.50	1	2	4	8	16	32	64	128
<i>C.albicans</i> sayısı (n:100)	3	9	26	10	6	10	8	6	3	5	14

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Son dönemlerde önemli patojenler haline gelen *Candida* türleri, hem yüzeysel hem de derin enfeksiyonlara sebep olabilirler. Yüzeysel enfeksiyonlar çoğunlukla toplumda görülürken, derin sistemik enfeksiyonlar nozokomiyal orijindir. Nozokomiyal özelliği yanı sıra *Candida* enfeksiyonlarının fırsatçı özelliği de belirgindir (Ener 2008). Candideminin yaygınlığı ve tür dağılımları çeşitli araştırmalarla belirlenmeye çalışılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 180 hastanenin dahil olduğu National Nosocomial Infections Surveillance Systemi (NNIS) toplam candidemi oranını 1980 yılında % 5.4, 1990'da ise % 9.9 olarak belirlemiştir (Sandven 2000). Ulusal Tayvan Üniversitesi Hastanesi ise candidemi oranının 1981 yılından 2000 yılına kadar tam 36 kat arttığını saptamıştır (Chen ve ark. 2005). Hindistan'da yapılan bir çalışmada ise, 1991 yılında 15 candidemi olgusu belirlenirken 1996'da bu sayı 275 olmuştur (Chakrabarti ve ark. 1996). Danimarka da yapılan bir çalışmada ise araştırmacılar 1989'da 19 candidemi epizodu saptarlarken 1994'te bu sayının 57'ye çıktığını bulmuşlardır (Bruun ve ark. 1989, 1994, 1996). Türkiye'nin de içinde bulunduğu bir sürveyans çalışmasında, candidemi yönünden nozokomiyal fungal kümülatif insidansı 10.000 olguda 4.3 saptanmıştır (Beck-Saqueve Jarvis 1980-1990, 1993). Genel olarak ABD'deki hastanelerde candidemi oranı % 5'in üstünde, Avrupa ülkelerinde ise % 2-3 olarak bulunmuştur.

Günümüzde özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda fırsatçı mantar enfeksiyonlarının daha fazla görülmesi, mantarlarla gelişen hastane enfeksiyonlarında mortalitenin daha yüksek olması ve antifungal ilaçların terapötik ve toksik sınırlarının yakın olması bu grup hasta örneklerinden izole edilen maya mantarlarında bazı antifungallere karşı intrinsek direnç bulunması, tedavide kullanılacak olan ilacın seçimi için tür tanımlamasının önemini ortaya koymakta ve bu tür suşların antifungal duyarlılık testlerinin çalışılması gerektirmektedir (Graybill 1993, Weinstein 1998, Rex ve ark. 1993, 2001). Bu nedenle uygun ve etkin antifungal seçimlerinde in vitro antifungal duyarlılık testlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M27-A3 dokümanında antifungal duyarlılık testlerinde standart sıvı dilüsyon yöntemi (Broth Microdilution) önerilmektedir. Bu yöntem daha basit pratik ve daha çabuk sonuç verecek testler aranmaktadır. Fakat şu an ki durum-

lar değerlendirildiği zaman alternatif olarak e test kullanılmakta, bunlar da bütçe olarak daha pahalı bulunmaktadır. Bu nedenle halen en yaygın olarak kullanılan yöntem mikrodilüsyon yöntemidir.

Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan alınan çeşitli örneklerden izole edilen Candidaların bazı antifungallere duyarlılığına ilişkin birçok çalışma yapılmıştır (Bayram ve ark 2002, Özbek ve ark 2012, Atalay ve ark. 2012, Coşkun ve ark 2001). Candida' larda tür dağılımı ile ilgili yapılan çeşitli çalışmalarda bulunan sonuçlar; (Adiloğlu ve ark 2004), çeşitli klinik örneklerden candida izolasyonu ile bunların antifungallere duyarlılığı başlıklı çalışmalarında 18 (% 47.4)' i idrar, 8 (%21.1)' i kan, 8 (% 21.1)'i balgam, 2 (% 5.2)'si abse, 1 (% 2.6 )'i vajen ve 1(% 2.6)'i de mide içeriğinden izole edilen suşları değerlendirmişlerdir. Zer ve ark 2002, yoğun bakım ünitesinden gelen %54'ü idrar, %11'i kan ve %28'i trakeal aspirat olan örneklerden izole ettikleri candida suşlarıyla yaptıkları çalışmada tür dağılımını; %56.09 *C.albicans*, %11.21 *C.tropicalis*, %10.24 *C.parapsilosis*, %5.83 *C.glabrata*, %4.39 *C.kefyr*, %3.41 *C.lusitaniae*, %2.92 *C.famata*, %2.92 *C.krusei* ve %2.92 *C.guilliermondii* olarak belirlemişlerdir. Yürütülen bu çalışmada ise Candida albicans izolatlarının % 19' u kan, % 31' i idrar, % 21'i bronkoalveoler lavaj sıvısı, % 14' ü endotrakeal aspirasyon sıvısı, % 5' i balgam ve kalan % 10' luk kısımda diğer diye ayırdığımız yara yeri, periton vs. örneklerinden izole edilmiştir.

1970'li yılların sonlarında o zamana kadar tedavide kullanılan amfoterisin B ve flusitazine ek olarak intravenöz mikonazol ve oral ketokonazol tedaviye girmiştir. 1980'lerde triazollerin kullanılmaya başlanması ile sistemik antifungal seçenekleri artmış, günümüzde bu ajanlara ek olarak yeni triazol, amfoterisin B'nin lipozomal türevleri, ekinokandinler, nikkomisinler, pradimisin ve analogları gibi yeni antifungaller de geliştirilmiştir. Tedavi seçeneklerinin bu denli genişlemiş olmasına karşın, antifungal ajanların yaygın kullanımı ile, bir veya birkaç ajana dirençli fungal patojenler ortaya çıkmıştır (Yuluğ 1997, Doğruman 2000). Azollerin etki mekanizması lanosterolün ergosterole dönüşümünden sorumlu olan sitokrom P450'ye bağımlı olan C14  $\alpha$ -demetilazı inhibe etmek yoluyla olur. Bu süreç fungal organizmalar için gerekli ergosterolü azaltır. Sterol birikmesine fungal hücre metabolizması dayanmadığında etkisini fungostatik olarak gösterir (Yuluğ 1997,

Andriole 1998, Kuştimur 1994). Azollere; tedavi sırasında, duyarlı suşun dirençli suş ile yer değiştirmesine veya sušta mutasyon oluşturarak ya da geçici gen ekspresyonuna neden olması sonucu membranın sterol komponentinde değişikliğe bağlı ilaç girişinin azalması, 14  $\alpha$ -demetilaz enzimini kodlayan ERG 16 geninde spesifik nokta mutasyonları, çoklu ilaç atım pompaları ile ilaçların hücre içi konsantrasyonlarının azalması ve uygun olmayan klinik kullanım nedeniyle direnç gelişebilmektedir (Kuştimur 1994, Sanglard ve ark. 1995). Flukonazol, 1981 yılında imidazol çekirdeğinin değiştirilmesiyle elde edilmiştir. *C. krusei* flukonazole karşı intrinsik dirençli olup *C. glabrata*' da genellikle yüksek MİK değerlerine sahiptir (Bodey 1992, Pfaller ve ark. 1999). Vorikonazol ise sentetik flukonazol türevidir. 14 alfa demetilaz ve 24 metilen dihidro lanosterol demetilazı inhibe eder. Vorikonazol *Candida* spp. karşı fungostatik etki göstermektedir (Clancy ve ark. 1998).

Sandven ve ark. 2000, Norveç'te 5 yıllık süre içinde izole ettikleri *Candida* suşlarının antifungal duyarlılıklarını mikrodilüsyon yöntemiyle araştırdıklarında, flukonazol için 16 $\mu$ g/ml'den yüksek MİK değerlerine sahip suş oranının beş yıl sonunda yüzde 9.6'dan yüzde 18.6'ya yükseldiğine ve bu durumun son yıllarda *C. glabrata* ve *C. krusei* suşlarındaki artıştan kaynaklandığına dikkat çekmişlerdir. Cuenca-Estrella ve ark. 2000, kan kültüründen izole ettikleri 351 kandida suşundan sadece 24 tanesinde flukonazol için MİK değeri  $\geq$ 16mg/L olarak belirlemişlerdir. Bunlardan 18 tanesi doza bağımlı duyarlı, 6 tanesi ise dirençli olarak tespit edilmiştir. Bu 24 suş için vorikonazol MİK değerleri de tespit edilmiştir. Vorikonazol için; sadece 3 sušta MİK değeri  $\geq$  1mg/L olarak tespit edilmiştir. Bu 3 suş *C. albicans*, *C. tropicalis* ve *C. glabrata* olarak bildirilmiştir. Antunes ve ark. 2004, Brezilya'da yaptıkları bir çalışmada kan kültürlerinden izole edilen kandida suşlarının hiçbirinde flukonazole direnç saptamamışlardır. Nawrot ve ark. 2005, yaptıkları çalışmada hematolojik rahatsızlığı bulunan çocuk ve erişkin hastaların steril vücut sıvıları ve kan örneklerinden izole ettikleri kandida suşlarının antifungal duyarlılıklarını araştırmış Flukonazol için en düşük direnç % 4 ile *C. albicans*' ta, en yüksek direnç ise % 44 oranı ile *C. krusei*' de saptanmıştır. Aynı çalışmada *C. krusei*' lerin hiçbirinde flukonazol duyarlılığı saptanmamış, suşların % 56'sında ise orta derecede duyarlılık (MIC 16-32  $\mu$ g/ml) saptanmıştır. Karakoç ve ark. 2007, mikrodilüsyon yöntemiyle flukonazol için doza bağımlı duyarlı 8 *Candida* suşu (3 *C. albicans*, 3 *C. tropicalis*, 2 *C. glabrata*),



dirençli 1 *C. albicans* suşu tespit etmişlerdir. Coşkun ve ark 2001, kandidemili hastalardan izole edilen kandida türlerinin Amfotersin B ve Flukonazole invitro duyarlılıklarını belirlemeye yönelik olarak yaptıkları araştırmada, dirençlilik oranını *C.albicans* için % 75, tüm candida türleri için bu oranı % 40.3 olarak belirlemişlerdir. Kuzucu ve ark. 2007, sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile tüm Candida izolatlarında amfoterisin B MİK değerlerini oldukça düşük, flukonazol duyarlılığını ise %96 oranında bulmuşlardır. Bayram ve ark. 2012, çeşitli klinik örneklerden izole edilen candida kökenlerinin identifikasyonu ile bu izolatların antifungallere duyarlılığına ilişkin yaptıkları araştırma sonucunda % 38 oranında dirençli olduklarını bildirmişlerdir. Pfaller ve ark. (24) 12 yıllık çalışmalarında kandan izole edilen 6082 Candida türünde flukonazol duyarlılığını % 90, doza bağlı duyarlılığı % 7 olarak bulmuşlardır. Asya/Pasifik bölgelerinde *C. glabrata* için flukonazole duyarlılığın (izolatların % 80.5'i flukonazole duyarlı, % 3.9'u dirençli) en yüksek, Kuzey Amerika (izolatların % 64'ü flukonazole duyarlı, % 10.3'ü dirençli) ve Latin Amerika'da (izolatların % 62.1'i flukonazole duyarlı, % 3.4'ü dirençli) ise en düşük olduğu bildirilmektedir (Pfaller ve ark. 2004).

Gerçekleştirilen bu çalışmada flukonazolun seçilmesinin en önemli sebepleri; besinlerden ve mide asiditesinden etkilenmemesi, suda çözünebilmesi, alınan dozun tamamen absorbe olması sayılabilir. Ayrıca Flukonazolun etkinliğinin nötropenik olmayan hastalarda amfoterisin B'ye eşit olduğu, iyi tolere edilebildiği ve az sayıda ilaç etkileşimi olduğu bilinmektedir. İmmün sistemi sağlam tüm kritik hastalarda birinci seçenek antifungal ajandır. Bu araştırmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinin çeşitli yoğun bakım ünitelerinde (Anestezi ve Reanimasyon, Noroloji, Çocuk, Beyin Cerrahi, Koroner, Kalp ve Damar Cerrahi, Genel Cerrahi, Göğüs Hastalıkları ve Dahiliye) yedi gün ve daha uzun süreli yatmakta olan ve kandidiyoz gelişimi şüphesi belirlenen hastalardan alınan kan, idrar, bronkalveolar lavaj, endotrekeal aspirasyon, periton ve plevra, katater örneklerinden izole edilen 100 *C.albicans* suşunun Flukonazole olan duyarlılığı mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiş, test sonucu izolatların 72'sinin (% 72) duyarlı, 19' unun dirençli (% 19) ve 9' unun (% 9) ise doza bağlı duyarlı olduğu belirlenmiştir. *Candida* türlerinin ve bunlar içerisinde *C.albicans'* in flukonazole ve diğer antifungallere karşı dirençliliğine ilişkin olarak farklı oranlar ortaya konmaktadır(Coşkun ve ar 2001,

Kuzucu ve ark. 2004, Antunes ve ark. 2004, Nawrot ve ark. 2005, Bayram ve ark. 2012) Bu çalışmada 100 *C.albicans* suşunun Flukonazole karşı % 19'unun dirençli, % 9'unun doza bağlı duyarlı olduğu görülmüştür. Bu değişen dirençlilik ve doza bağlı duyarlılık oranlarının izolatların kökenine, antifungallerin uygun olmayan kullanımına ve duyarlılık testlerinin standardizasyonu ve uyumu gibi problemlerden kaynaklandığı düşünülebilir..

Sonuç olarak, hastanelerde profilaktik ve tedavi amacıyla antibiyotik ve antifungallerin kullanımının giderek artması mantar enfeksiyonlarının günümüzde daha sıklıkla görülmesine neden olmaktadır. Bunlar içerisinde özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda Candidalar ile gelişen enfeksiyonlar dikkat çekicidir. *Candida* enfeksiyonları için risk teşkil eden hasta popülasyonunun artmasına paralel olarak, türlerin tanımlanması için epidemiyolojik çalışmaların ve yeni antifungal ajanları da içeren antifungal duyarlılık testlerinin akılcı tedavi ve direnç oranlarının kontrol altında tutulması için candida türlerinde özellikle *C.albicans* ve *C.glabrata* izolatlarında antifungal duyarlılık testlerinin yapılması gereklidir.

## 6. KAYNAKLAR

Altuncu E, Bilgen H, Çerikçioğlu N ve ark. Neonatal kandida enfeksiyonları ve etkenlerinin antifungal duyarlılıkları. Mikrobiyol Bul. 2010; 44: 593-603.

Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA: Clinical Mycology, Chuchill Livingstone, Philadephia, 2003; S: 1-19, 46-65.

Andriole VT. İnvaziv fungal enfeksiyonlarda güncel ve gelecekteki tedavi. In Remington JS, Swartz MN, eds. İnfeksiyon hastalıklarında güncel ve klinik yaklaşımlar. Ünal S. Blackwell Science 1998; 20-40

Antenus AGV, Pasqualotto AC, Diaz MC, Azevedo PA, Severo LC. Candidemia in a Brazilian tertiary care hospital: species distribution and antifungal susceptibility patterns. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2004; 46: 239-41.

Antunes AGV, Pasqualotto AC, Diaz MC, d'Azevedo PA, Severo LC. Candidemia in a Brazilian tertiary care hospital: species distribution and antifungal susceptibility patterns. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2004; 46: 239-41.

Aydın M. Candida cinsi mantarlar (*Candida albicans*). Ed. Cengiz, Mısırlıgil , Aydın. Tıp ve diş hekimliğinde genel ve özel Mikrobiyoloji. Konu 133. Sa: 1109-1118. Güneş yayınevi, Ankara, 2004.

Bakır M. Nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonları. Doğanay M, Ünal S ed. Hastane İnfeksiyonları. Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003;531-555.

Barchiesi F, Colombo AL, McGough DA, Rinaldi MG: Comparative study of broth macrodilution and microdilution techniques for in vitro antifungal susceptibility tetsing of yeasts by using the National Committee for Clinical Laboratory Standards proposed standard, *J Clin Microbiol*, 1994; 32: 2494-2500 .

Barnett JA. A history of research on yeasts 12: medical yeasts part 1, *Candida albicans*. *Yeasts* 2008; 25: 385-417.

Beck-Saque CM, Jarvis WR: National nosocomial infections surveillance system. Secular trend in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. *J Infect Dis* i 993; 167: 1247-51, 1993

Benerjee SN, Emori TG, Culver DDH et al. Secular trends in nosocomial primary blood stream infections in the United States, 1980-1990. *Am J Med* 1991; 3B(Suppl): 86-9.

Bodey GP. Azole antifungal agents. *Clin Infect Dis* 1992;14: 161-9.

Bruun B, Westh H, Stenderup J. Fungemia: An increasing problem in a Danish university hospital 1989 to 1994. *J Clin Microbiol Infect* 1995; 1: 124-6.

Chakrabarti A, Ghosh A, Batra R, Kaushal A, Roy P, Singh H. Antifungal susceptibility of non-albicans *Candida* species and distribution of species isolated from candidaemia cases over a 5 year period. *Indian J Med Res* 1996; 104: 171-6.

Chen TC, Chen YH, Tsai JJ, et al. Epidemiologic analysis and antifungal susceptibility of *Candida* blood isolates in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2005; 38: 200-10.

Clancy CJ, Nguyen MH. In vitro efficacy and fungicidal activity of voriconazole against *Aspergillus* and *Fusarium* species. *Eur J Clin Microbiol Infect. Dis* 1998; 17: 573-5.

Coleman DC, Sullivan DJ, Bennet DE, Moran GP, Barry HJ, Shanley DB. Candidiasis : the emergence of a novel species, *Candida dubliniensis*. *AIDS* 1997; 11: 557-567.

Collier L, Balows A, Sussman M: Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. Dokuzuncu baskı. Ajello L, Hay RJ, Volume 4 Medical Mycology, Oxford University, New York, 1998, S: 423-451, 163-187.

Cuenca-Estrella M, Rodriguez D, Almirante B ve ark. Barcelona Candidemia Project Study Group. In vitro susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* species to six antifungal agents: results from a population-based active surveillance programme, Barcelona, Spain, 2002-2003. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 194-9.

Diezmann S, Cox CJ, Schönian G, Vilgalys RJ, Mitchell TG. Phylogeny and evolution of medical species of *Candida* and related taxa: a multigenic analysis. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5624-35.

Doğruman Al F. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen kandida türlerinin tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılığının belirlenmesinde standart makrodilüsyon ile E-test yöntemlerinin karşılaştırılması. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Erzurum, 2000.

Dutton S, Penn WC: Biological attributes of colony-type variants of *Candida albicans*. *J Gen Microbiol*, 135: 3363-72, 1989 .

Eggimann P, Garbino J, Pittet D: Management of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis*. 3(12) : 772-85, 2003.

Ener B. *Candida* enfeksiyonlarında epidemiyoloji ve laboratuvar tanı, *ANKEM Derg* 2008; 22:264-269.

Zer Y, Balci I, Meriç G. Identification and antifungal susceptibility of *Candida* isolated from intensive care unit patients. *New Microbiol* 2002; 25(4):489-494.

Adiloğlu AK, Şirin MC, Cicioğlu Arıdoğan B, Can R, Demirci M. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* kökenlerinin identifikasyonu ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması, *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 5(3):33-36.

Alexander JW, Boyce ST. The process of microbial translocation. *Ann Surg*, 1990; 212: 496-512.

Erturan Z. Başlıca hastane enfeksiyonu etkeni mantarlar. *Aktüel Tıp Derg* 2002; 7: 14-8.

Finegold SM. Aspiration pneumonia. *Reviews of Infectious Diseases*, 1991;13: 737-742.

Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. Laboratory Methods in Basic Mycology. In : Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS, editors. *Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology*. 12 th ed. Missouri: Mosby Elsevier Press; 2007. p . 703.

Forbes BA, Sham DF, Weissfeld AS: *Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology*. Onbirinci baskı. Mosby (ed), Philadelphia, S: 711-797.

Georgopapadakou NH, Walsh TJ: Human mycoses: Drugs and targets for emerging pathogens, *Science* 1994;264: 371.

Ghannoum MA, Abu Elteen KH: Pathogenicity determinants of *Candida*. *Mycoses*, 1990;33 (6) : 265-282.

Göller S, Klinik örneklerden izole edilen *Candidaların* tiplendirilmesi ve antifungal ajanlara duyarlılıkları Uzmanlık Tezi, 1999, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir .

Graybill JR: Overview of management of fungal infections, *Clin Infect Dis* 1993;17 (Suppl 2):513-4.

Groll AH, Piscitelli SC. Clinical pharmacology of systemic antifungal agents: a comprehensive review of agents in clinical use, current investigational compounds, and putative targets for antifungal drug development. *Adv Pharmacol*, 1998; 44: 343-500.

Harris AD, Castro J. Risk factors for nosocomial candiduria due to *Candida glabrata* and *Candida albicans*: *Clin Infect Dis*, 1999;29:926-8.

Hazen KC, Howell SA. *Candida*, *Cryptococcus* and other yeasts of medical importance, 'Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Phaller MA: Manual of Clinical Microbiology, 9<sup>th</sup> edition' kitabında s.1762-1788, ASM Press, Washington D.C. (2007) .

Hazen. KC. New and emerging yeast patogen. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 462-78.

Henderson DK. Bacteremia due to percutaneous intravascular devices. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases* 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995;2587-2599.

Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis* 20: 1526-30, 1995

Joshi N, Hamory BH, Endophthalmitis caused by non-albicans species of *Candida*. *Rev Infect Dis*, 1991;13: 281-287.

Kalkancı A, Kuştimur S: *Candida albicans* hücre duvar yapıları. *İnfeksiyon Dergisi* (Turkish Journal Of Infection). 1999;13(3): 467-471.

Karakoç E, Yazgı H, Aktaş AE, Uyanık MH. Çeşitli *Candida* türlerinin iki farklı triazole duyarlılıklarının mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması. *Eurasian J Med* 2007; 39: 173-7.

Kennedy MJ, Volz PA. Ecology of *Candida albicans* gut colonisation: Inhibition of *Candida* adhesion, colonisation, and dissemination from the gastrointestinal tract by bactericidal antagonism. *Infect Immun*, 1985; 49: 654-63.

Koç AN, Gökahmetoğlu S, Oğuzkaya M, Comparison of E test with microdilution method in susceptibility testing of yeast isolates against four antifungals. *Mycoses* 2000; 43:293-7.

Korten V. Hastane enfeksiyonları. Willke A,Doğanay M,ed. İnfeksiyon Hastalıkları. Nobel Kitabevi. 1996;281-288.

Leleu G, Aegerter P, Guidet B. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter, matched-cohort study. *J Crit Care* 2002;17:168-75.

Kuştimur S. Kandida patogeneğinde rol oynayan faktörler. *Mikrobiyol Bül* 1994; 28: 175-81.

Kuzucu Ç, Yetkin G, Çalışkan A. Bir yıl içerisinde kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *Erciyes Med J* 2007;29:115-9.

Kwon – Chung KJ, Bennett JE. *Medical Mycology*. Philadelphia, Lea and Febinger, 1992; 280-226.

Leblebicioglu H, Rosenthal VD, Arıkan OA, et al, the Turkish Branch of INICC. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *Journal of Hospital Infection* 2007;65:251-7.

Lopez-Ribot JL, Casanova M, Murgui A, Martinez JP: Antibody response to *Candida albicans* cell Wall antigens . *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1;41(3): 187-96, 2004.

National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved Standard M 27-A, 2002 NCCLS, Villanova.

National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. A report from the NNIS system. *Am J Infect Control* 1999;27:520-32.

Nawrot U, Nowicka J, Juszczak K, Gusin B. Susceptibility to antifungal agents of *Candida* species isolated from paediatric and adult patients with haematological diseases. *Mycoses* 2005; 48: 385-90.

Odds FC: *Candida* and Candidosis : A Review and Bibliography, 1988, Bailliere-Tindall, U.K .

Olsen I: Oral adhesion of yeasts. *Acta Odontol Scand*, 1990;48: 45-53.

Oral HB, Mantarlara karşı immün yanıt, KLİMİK 2003 kongre kitabı, 2003, S: 62-64.

Özkan M. Hastane Kökenli Pnömoniler: Epidemiyoloji ve Önemi. Güncel Akciğer Hastalıkları Serisi:8 Hasaten Kökenli Pnömoniler. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2004.

Palabıyıkoglu İ. Yoğun Bakım Ünitesi infeksiyonlarında patogenez. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(46):11-22.

Palabıyıkoglu I, Tekeli E, Cokca F et al: Nosocomial meningitis in a university hospital between 1993 and 2002, *Hosp Infect* 2006;62(1):94-7.

Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive mycoses in North America. *Crit Rev Microbiol* 2010; 36: 1-53.

Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Tendolkar S, Hollis RJ, Diekema DJ. Geographic variation in the susceptibilities of invasive isolates of *Candida glabrata* to seven systemically active antifungal agents: a global assessment from the ARTEMIS



antifungal surveillance program conducted in 2001 and 2002. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3142-6.

Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ ve ark. Trends in species distribution and susceptibility to fluconazole among blood stream isolates of *Candida* species in the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 33: 217-22.

Rex JH, Pfaller MA, Rinaldi MG, Polak A, Galgiani JN. Antifungal susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 1993 6(4): 367-81.

Rex JH, Pfaller MA, Walsh TJ, Chaturvedi V, Espinel-Ingroff A. Antifungal susceptibility testing: Practical aspects and current challenges, *Clin Microbiol Rev* 2001;14 (4): 643-58.

Rex JH, Rinaldi MG, Pfaller MA. Resistance of *Candida* species to fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1-8.

Sandven P, Bevanger L, Digranes A, Gausted P, Haukland HH, Steinbakk M. Constant low rate of fungemia in Norway, 1991 to 1996. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3455-9.

Sandven P. Epidemiology of candidemia. *Rev Iberoam Micol* 2000; 4: 129-34.

Sanglard D, Kuchler K, Ischer F, Pagani JL, Monod M, Bille J. Mechanisms of resistance to azole antifungal agents in *Candida albicans* isolates from AIDS patients involve specific multidrug transporters. *Antimicrob Agents Chemother* 1995: 2378-86.

Saraçlı MA. Mantar Hastalıklarının Patogenezi, Murray PR, Rosenthal K.S, Pfaller MA, *Tıbbi Mikrobiyoloji (Çeviri editörü: Ahmet Başustaoğlu)*, s.679-688, Atlas Kitapçılık, Ankara, 2010 .

Sheehan DJ, Hitchcock CA. Current and emerging azole antifungal agents. *Clin Microbiol Rev*, 1999; 12: 40-79.

Simru Tuğrul, Perihan E. Özcan, İ. Özkan Akıncı, Murat İsmailov, Atahan Çağatay, Nahit Çakar, Figen Esen. The effects of immunonutrition on the development of nosocomial infections and on clinical outcome in critically ill patients. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2004; 10(2): 89-96.

Sims CR, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH. Invasive candidiasis in immunocompromised hospitalized patients. *Arch Med Res* 2005;36:660-7.

Tortorano A, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23(4):317-22 .

Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP. The National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. Clin Infect Dis 2002;35:627-30.

Tümbay E. *Candida* ve \_nfeksiyonları. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No 6. izmir: Bilgehan Basımevi. 1986.

Tümbay E.. *Candida* türleri. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, ed Ustaçelebi S, 1999.

Uzun Ö. Sistemik etkili antifungal ilaçlar. Akalın E, eds. Klinik Uygulamada Antibiyotikler ve Diğer Antimikrobiyal İlaçlar. Güneş Kitabevi, Ankara, 1994: pp. 273-98.

Weinstein RA. Nosocomial infection update, Emerg Infect Dis 1998;4(3): 416-20.

White TC. antifungal drug resistance in *Candida albicans*. ASM News 1997; 63: 427-433.

Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M: İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2002, S: 296-316, 1797-1808.

Wingard JR. Infections due to resistant *Candida* species in patients with cancer who are receiving chemotherapy. Clinical Infectious Diseases 1994; 19: 49-53.

Yologlu S, Durmaz B, Bayindir Y. Nosocomial infections and risk factors in intensive care units. New Microbiol 2003;26:299-303.

Yuluğ N. Antifungal duyarlılık testleri ve antifungal ajanların önemi. III. Antimikrobik Kemoterapi Günleri: Klinik Laboratuar Uygulamaları ve Yenilikler. İzmir, Kongre Kitabı, 1997: pp. 115-7.

Yücel A. *Candida albicans*'da boru oluşumu üzerine araştırmalar. Doçentlik tezi. İÜ Cerr. Tıp Fak. Mikrobiyoloji, Tropikal Hastalıklar ve Parazitoloji Kürsüsü. 1973.

Yücesoy M, Yiş R, Ergon C. Yoğun bakımlar ile diğer servislerde yatan hastalardan soyutlanan maya suşlarının karşılaştırılması. Mikrobiyol Bul 2006;40:141-2.

Yücesoy M: Sistemik mantar infeksiyonlarında kullanılan antifungal ilaçlar, Ankem Dergisi, 2000, 14: 286-297.

Zer Y, Balci I, Meriç G. Identification and antifungal susceptibility of *Candida* isolated from invasive care unit patients. *New Microbiol* 2002; 25 (4): 489 -494.

Zilberberg MD, et al. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:978 .

## 7. ÖZGEÇMİŞ

Aylin TAN, 1990 yılı Ağustos ayında, Ankara Altındağ ilçesinde doğdu. İlköğretim, ortaöğretim ve lise öğrenimini Ankara'da tamamladıktan sonra 2007 yılında Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji bölümüne kayıt yaptırdı. İlgili bölümden 2011 yılında mezun oldu. Hastanelerde laboratuvar bölümünde çalıştı. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde çalıştığı dönemde yüksek lisans eğitiminin tez aşamasına geldiğinden dolayı görevinden ayrıldı.