NEVİN KALKANLI	**DİCLE ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.**	**DOKTORA TEZİ**	**DİYARBAKIR-2021**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN MAYA MANTARLARININ ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARI

Nevin KALKANLI

DOKTORA TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Selahattin ATMACA

DİYARBAKIR - 2021

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN MAYA MANTARLARININ ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARI

Nevin KALKANLI

DOKTORA TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Selahattin ATMACA

DİYARBAKIR – 2021

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Nevin KALKANLI'nın hazırladığı "Klinik Örneklerden İzole Edilen Maya Mantarlarının Antifungal Duyarlılıkları" başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 08/01/2021

Danışman	Prof. Dr. Selahattin ATMACA	

Jüri Üyeleri		İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Mahmut METE	
Üye	Prof. Dr. Selahattin ATMACA	
Üye	Doç. Dr. Selahattin TEKEŞ	
Üye	Prof. Dr. Tuncer ÖZEKİNCİ	
Üye	Prof.Dr.Muttalip ÇİÇEK	

Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun …./…./20.. tarih ve …….. sayılı kararıyla onaylanmıştır.

…../…../……

Prof. Dr. Hakkı Murat BİLGİN
Dicle Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda 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 olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

07/01/2020

Nevin KALKANLI

İTHAF

Her zaman yanımda olan, desteklerini ve sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili anneme ve babama ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca ve tez hazırlama sürecimin her aşamasında büyük bir özveri ile bana her konuda destek olan, bilgi ve deneyimlerini asla esirgemeyen ve bana yol gösteren, çok değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Selahattin ATMACA'ya,

Doktora sürecinde desteklerini esirgemeyen ve her ihtiyacımda yanımda yer alan çok değerli hocalarım Prof. Dr. Kadri GÜL, Prof. Dr. Mahmut METE, Prof. Dr. Nezahat AKPOLAT, Prof. Dr. Tuncer ÖZEKİNCİ, Prof. Dr. Mutalip ÇİÇEK, Doç. Dr. Erdal ÖZBEK, Doç. Dr. Hakan TEMİZ ve Dr. Öğr. Üyesi Nida ÖZCAN'a,

Dicle Üniversite Mikrobiyoloji AD tüm personeline ve Merkez Laboratuvarı çalışanlarına,

Öncelikle annem Emine KALKANLI, babam Mustafa KALKANLI, Doç. Dr. Sevgi KALKANLI TAŞ ve Uzm. Dr. Arif KALKANLI olmak üzere ailemin diğer üyelerine en içten duygularımla teşekkür eder saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY…….... IV

BEYAN…… V

İTHAF…….. VI

TEŞEKKÜR…… VII

İÇİNDEKİLER……... VIII

ŞEKİLLER DİZİNİ……..... XI

RESİMLER DİZİNİ ……..…… XII

TABLOLAR DİZİNİ……..... XIII

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ…… XIV

1. ÖZETLER……..……..….. 1

1.1. Özet……...……..……. 1

1.2. Abstract……..……..…..…… 2

2. GİRİŞ……...……..…..... 3

2.1. Amaç ve Kapsam……..……..……..….. 3

3. GENEL BİLGİLER…….……..... 5

3.1. Kandidaların Tarihçesi…….. 5

3.2. Mantarların Benzer Özellikleri…….……... 5

3.3. Mantar Enfeksiyonları ve Virülansı……..……... 7

3.4. Kandidaların Genel Özellikleri……... 10

3.4.1. *Candida albicans*……. 12

3.4.2. *Candida glabrata*……. 14

3.4.3. *Candida parapsilosis*…… 15
3.4.4. *Candida tropicalis*…….. 17
3.4.5. *Candida krusei*…… 18
3.4.6. *Candida kefyr* ……. 19
3.4.7. *Candida lusitaniae* …….. 19
3.4.8. *Candida guilliermondii* …….. 20
3.5. Teşhis ve Tarama……. 20
3.6. Antifungal İlaçlar ve Duyarlılık……..... 21
3.6.1. Ergosterole Etkili Antifungal Ajanlar…….. 21
3.6.1.1. Poliyenler ve Direnç Mekanizmaları…..…… 23
3.6.1.1.1. Amfoterisin B……..... 23
3.6.1.2. Azoller ve Direnç Mekanizmaları …….. 24
3.6.1.1.1. Flukonazol…….. 26
3.6.1.1.2. Vorikanazol…… 26
3.6.2. Hücre Duvarına Etkili Antifungal Ajanlar: Glukan Sentez İnhibitörleri……... 27
3.6.2.1. Ekinokandinler ve Direnç Mekanizmaları…… 28
3.6.2.1.1. Anidulafungin…… 29
3.8. Antifungal Duyarlılık Testleri…….. 30
3.8.1. E-test Yöntemi ile Antifungal Duyarlılık Ölçümü…… 32
4. GEREÇ VE YÖNTEM…… 33
4.1. GEREÇ……. 33
4.1.1. Kullanılan Malzemeler……. 33
4.2. YÖNTEM……. 34
4.2.1. Hasta Örneklerinin Toplanması…… 34

4.2.2. Örneklerin Ekimi……...…… 34

4.2.2.1. SDA Besiyerinin Hazırlanması…… 35

4.2.2.2. Gram Boyama…….. 35

4.2.3. MALTI-TOFF MS İle Mantar Türlerinin İdentifikasyonu….. 36

4.2.4. Gradient Test Yöntemi İle Antifungal Duyarlılık Tespiti……. 37

4.2.4.1. RPMI Besiyerinin Hazırlanması…….. 40

5. BULGULAR…….…… 43

5.1. İdentifikasyon Sonuçları…….…….. 43

5.2. Antifungal Duyarlılık Testi Sonuçları…….. 45

6. TARTIŞMA…….. 55

7. KAYNAKLAR…….. 69

8. ÖZGEÇMİŞ…….…..... 80

9. EKLER…….. 81

9.1. Etik Kurul Onayı…….. 81

10. ORJİNALLİK RAPORU…… 82

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa
Şekil 3.1.	Mukozal yüzeylerdeki kandida türleri……..	8
Şekil 3.2.	*Candida albicans*'ın hayatta kalma stratejileri…….	13
Şekil 3.3.	*C. parapsilosis*'in bulaşma yolları ve patogenezi……..	16
Şekil 3.4.	Ergosterol biyosentetik yolu……..	22
Şekil 3.5.	Kandidemi tedavisi için tercih edilen antifungal kullanım yolu. ……..……	28

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa

Resim 4.1. Işık mikroskobu incelemesinde Gram pozitif boyanan maya mantarları…… 36

Resim 4.2. MALDI-TOF MS Cihazı…… 37

Resim 4.3. Antifungal ajan gradient test düzenlemesi…… 38

Resim 4.4. İzolatların saklanması, vortekslenmesi ve bulanıklık düzeyinin ölçülmesi…… 39

Resim 4.5. Farklı antifungal ajan içeren gradient test şeritlerinin plaklara yerleştirilmesi……. 40

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 3.1. Mantarların sınıflandırılması…….…….. 6

Tablo 4.1. Çalışmada kullanılan cihazlar ve malzemeler ……... 33

Tablo 4.2. Çalışmada kullanılan antifungal ilaçlar ve özelikleri..…… 42

Tablo 5.1. *Candida* spp. üremesi saptanan hastalardan toplanan örneklerin kliniklere göre dağılımı…...…… 43

Tablo 5.2. Kan, idrar ve vajen kültürlerinden izole edilen *Candida spp*. tür dağılımı…….. 44

Tablo 5.3. Antifungal duyarlılık testi çalışılan *Candida spp* izolatlarının tür dağılımı…….. 46

Tablo 5.4. Antifungal duyarlılık testi çalışılan Candida türlerinin izole edildiği klinik örneklere göre dağılımı…… 47

Tablo 5.5. *Candida spp*. üremesi saptanarak antifungal duyarlılık testi çalışılan vajen kültür örneklerinin kliniklere göre dağılımı…… 48

Tablo 5.6. *Candida spp*. üremesi saptanarak antifungal duyarlılık testi çalışılan kan kültür örneklerinin kliniklere göre dağılımı……... 48

Tablo 5.7. *Candida* spp. üremesi saptanarak antifungal duyarlılık testi çalışılan idrar kültür örneklerinin kliniklere göre dağılımı…..… 48

Tablo 5.8. Çalışmaya dahil edilen *Candida spp*. izolatlarının klinik, yoğun bakım ve polikliniklere göre dağılımı…….. 49

Tablo 5.9. Gradient test sonuçlarına göre *Candida spp.* izolatlarının antifungal ajan MİK değerleri ve direnç profilleri…….. 52

Tablo 5.10. Çalışmaya dahil edilen *Candida spp.* izolatlarının antifungal ajanlara direnç göstermesi durumunun klinik, yoğun bakım ve polikliniklere göre dağılımı……. 54

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AmB:	Amfoterisin B
AND:	Anidulafungin
Asetil-CoA	Asetil-koenzim A
BOS:	Beyin ve omurilik sıvısı
CLSI:	Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü
EUCAST:	Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi
ERG:	Ergosterol
ESCMID:	Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
FDA:	Food and Drug Administration
FLC	Flukonazol
FPP:	Farnesil pirofosfatı
GI:	Gastrointestinal
HIV:	İnsan immün yetmezlik virüsü
IDSA:	Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği
ITS:	Dahili transkripsiyonlu ayırıcı bölgesi
KİT	Kemik iliği transplantasyon
MALDI-TOF MS:	Matris destekli lazer desorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi
MİK:	Minimum inhibe edici konsantrasyon
MVK:	Merkezi venöz kateter
NMR:	Nükleer manyetik rezonans
PZR	Polimeraz zincir reaksiyonu
ROS:	Reaktif oksijen türleri
RPN:	Reaktif nitrojen türleri
SAP:	Salgılanan aspartil proteazlar
SDA:	Sabouroud Dekstroz Agarda
SVK:	Santral venöz kateter
VRC:	Vorikonazol

1. ÖZETLER

1.1. ÖZET

Amaç: Kandidiyaz, kandida cinsi maya mantarlarının neden olduğu kutanöz, mukozal veya derin yerleşimli organ enfeksiyonlarını ifade eden geniş bir terimdir ve her yaşta ortaya çıkabilir. Dünya genelinde, *Candida albicans (C. albicans),* kandidiyazın en yaygın nedenidir, bunu diğer kandida türlerinden *C. parapsilosis, C. tropicalis* ve *C. glabrata* izlemektedir. Kandida türlerinin neden olduğu invaziv enfeksiyonlar yüksek morbidite ve mortalite oranına sahip olduklarından hızlı tanımlama ve duyarlılık tayini önem kazanır. Bu çalışma ile, kandida türlerinin izolasyonu, identifikasyonu ve antifungal direnç profilleri ile ilgili bilgi ve beceriyi artırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Aralık 2019-Kasım 2020 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen *Candida spp.* izolatlarının tür tayini ve antifungal duyarlılık profilleri araştırıldı. Toplam 86 izolat kütle spektrometre yöntemi ile cins ve tür düzeyinde tanımlandıktan sonra amfoterisin B (AmB), anidulafungin (AND), flukonazol (FLC) ve vorikonazol (VRC) duyarlılık profil tayini için gradient test yöntemi kullanıldı.

Bulgular: Bir yıllık süre içinde kandida üremesi saptanan hasta sayısı: 736 (477'si kadın, 269'u erkek), kandida üremesi saptanan örnek sayısı: 1254 olarak saptandı. Antifungal test çalışılan 86 izolat *C. albicans (45), C. glabrata (20), C. tropicalis (9), C. parapsilosis (6), C. kefyr (4), C. guilliermondi (1) ve C. krusei* (1) izolatlarından oluştu. *C. albicans* izolatlarında AmB ve FLC direnç oranları sırasıyla %2,2, %13,3 olarak bulundu. İzolatların hiçbirinde AND direnci saptanmadı.

Sonuç: *C. albicans* en sık izole edilen kandida türü olmakla beraber diğer kandida türlerine bağlı enfeksiyonlarda artış mevcuttur. İzolatlarda AND direnci saptanmazken diğer antifungallere karşı tür bazlı dirençler saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: *Candida spp,* antifungal duyarlılık, flukonazol, vorikonazol, anidulafungin

1.2. ABSTRACT

Aim: Candidiasis is a broad range term that refers to cutaneous, mucosal, and deep-rooted organ infections caused by fungi of the genus *Candida*, and can occur at any age and may occur with identifiable risks for the associated risks. Worldwide, *C. albicans i*s the most common cause of candidiasis, followed by *C. parapsilosis, C. tropicalis and C. glabrata* among candida species. Invasive infections caused by these fungi have a high morbidity and mortality rate, new approaches for rapid identification and characterization are of great importance for diagnosis and customization of candidas' virulence and pathogenic properties. Therefore, it was aimed to increase the knowledge and skills about the isolation, identification, and antifungal resistance profiles of candida species.

Materials and Methods: Candida species isolated from various clinical samples of patients who applied to Dicle University Hospital between December 2019 and November 2020 were included. A total of 86 isolates were identified at genus and species level by mass spectrometry method, gradient test method was used for susceptibility profile determination of amphotericin B (AmB), anidulafungin (AND), fluconazole (FLC) and voriconazole (VRC).

Results: *Candida spp* growth was detected in a total of 1254 clinical samples obtained from 736 (477 women, 269 men) patients. Antifungal test was studied in 86 isolates consisted of C. albicans (45), C. glabrata (20), C. tropicalis (9), C. parapsilosis (6), C. kefyr (4), C. guilliermondi (1) and C. krusei (1). AmB and FLC resistance rates in C. albicans isolates were 2,2% and 13.3% respectively. AND resistance was not detected in any of the isolates.

Conclusion: *C. albicans* was the most frequently (46.8%) isolated candida species, however there was an increase in infections due to other candida species. While no AND resistance was found among the isolates, species-based resistance was detected against other antifungals.

Key Words: *Candida spp,* antifungal susceptibility, fluconazole, voriconazole, anidulafungin

2. GİRİŞ

2.1. Amaç ve Kapsam

Günümüzde bağışıklık sistemi baskılanmış vakaların, kronik ağır hastalıkları olan geriatrik hastaların sayıca artması ve bu gibi hastaların yoğun bakım servislerinde uzun süreli takibi, geniş spekturumlu antibiyotiklerin , bilinçsiz ve/veya yaygın kullanımı, operasyonların sayısının artması, kapsamının genişlemesi ve protez kullanımın yaygınlaşması sonucunda mantar enfeksiyonlarında artış gözlenmektedir (1).

Maya mantarlarının önemli bir bölümünü oluşturan kandida türleri gerek deri gerekse mukozalarda mevcut flora elemanlarıdır. Yüzeysel olarak deri, tırnak ve mukozalarda seyreden enfeksiyonların yanı sıra daha derin yerleşimli, iç organları da kapsayan enfeksiyonlara da neden olabilirler (2).

Antibiyotiklerde olduğu gibi antifungal ilaçların da kullanımının yaygınlaşması kandida türlerinin antifungal ajanlara karşı duyarlılık paterlerinin değişmesine, bununla birlikte direnç oranlarında anlamlı bir artışa yol açmaktadır. Bu nedenle, uygun ve etkin antifungal tedavinin belirlenmesinde ve prognozun tahmininde, tür düzeyinde idantifikasyon ve antifungal duyarlılık testlerini uygulamak büyük önem kazanmaktadır (3).

Mantar enfeksiyonlarının sıklığının ve buna bağlı ölüm hızının artması, proflaktik antifungal kullanımının yaygınlaşması, dirençli mantar enfeksiyonlarının ortaya çıkması ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle uygun ve etkin antifungal tedavi seçiminde antifungal duyarlılık testlerine olan ihtiyaç artmaktadır (4).

Maya mantarları, insan mikrobiyata elemanı olmalarına rağmen, ciddi enfeksiyonlara neden olabilir. Farklı direnç profillerine sahip kandida türlerinin yol açtığı ciddi sistemik enfeksiyonlarda uygun antifungal tedavinin en kısa sürede başlanması hayati önem taşır. Bakterilerde olduğu gibi maya mantarlarında da antifungal direnç paternleri bölgelere göre farklılık arzedebilir.

Bu amaçla, gerek ilimiz gerekse Güneydoğu Anadolu bölgesindeki çevre illere üçüncü basamak sağlık hizmeti sunan Dicle Üniversitesi Hastanesi‘nde Aralık 2019-Kasım 2020 tarihleri arasındaki bir yıllık süre içinde klinik örneklerden izole edilen kandida türlerinin dağılımı incelenmiş, ayrıca 86 *Candida spp.* izolatının antifungal direnç profili agar bazlı gradient test yöntemiyle araştırılmıştır.

3. GENEL BİLGİLER

3.1. Kandidaların Tarihçesi

Kandidaların tarihi Hippocrates'e kadar uzanır. M.Ö. 4. Yüzyılda Hippocrates' in "Epidemics" adlı eserinde, ağır hastalığı olan kişilerde aft ve ağızda pamukçuk tanımlanmıştır. Galen ve Peppy ise 1665'te oral kandidiyazisi tanımlamış, 1771'de Rosen ve Rosenstein yenidoğanda oral kandidiyazisin olduğunu bildirmiş, 1784 yılında ise Underwood tarafından aynı tanımlama yapılmıştır. 1835'te Veron hastalığın doğum kanalından bulaştığını açıklamış, ilk kez özofagus Kandidiyazini tarif etmiştir (5–7).

Langenbeck 1839 yılında oral kandidiyazisli bir hastadan ilk defa maya hücrelerini izole etmiş, 1841'de ise Berg, 1844'te Bennet tarafından oral kandidiyazisin mantar niteliğinde bir etyolojiye bağlı olduğu ortaya konulmuştur. 1843'te Robin ağız içinde oluşmuş kandidiyazisin vücudun birçok organını etkileyebileceğini tespit etmiş ve bu durumu *Oidium albicans* olarak adlandırmıştır. Wilkinson ise 1849'da ilk olarak vaginal kandidiyazisi tarif etmiştir. Robin tarafından ilk adlandırmanın ardından 1851 senesinde Bonor bu mantar için *Monilia albicans* ismininden bahsetmiştir. 1875 yılında ise Hausman vaginal kandidiyazis ile oral kandidiyazis ilişkisine dikkat çekmiş ikisinin de etkeninin aynı olduğunu belirlemiştir. Sonrasında ise pek çok araştırıcı farklı isimler kullandığından bu karışıklığın önüne geçmek için 1923 senesinde Berghout tarafından kandida cinsi yeniden oluşturulmuş ve 1954'te ağız kandidiyazisi sebebinin *Candida albicans* olduğu söylenmiştir. 1940 yılında ise ilk defa sistemik kandida enfeksiyonundan bahsedilmiş, yine bu yıllarda antibiyotik kullanımının yaygınlaşması sebebiyle kandida infeksiyonlarında büyük oranda artış gözlenmiş, bu nedenle kandidaların fırsatçı patojenliği gündeme gelmiştir (7,8).

3.2. Mantarların Benzer Özellikleri

Mantarlar, çok hücreli ve tek hücreli ökaryotik canlıları kapsayan biyolojik bir alemdir. Ek olarak hücre duvarına sahip olmaları, onları diğer ökaryotik hücrelerden

ayırır. Mantarlar morfolojik yapılarına göre de gruplandırılırlar. Bunlar genel anlamda küf ve maya olmak üzere iki büyük gruptur. Ayrıca bazı fizyolojik özellikleri de mantarların birbirinden ayrılmasını sağlar. Bu özellikler; eşeyli-eşeysiz çoğalma gibi üreme şekillleri, yapıları, hayat siklusları gibi birtakım mekanik, fiziksel ve biyokimyasal farklardır. Ortamın pH değeri, besiyeri, oksijene olan ihtiyaçları, ısı gibi bir takım özellikler canlı organizma içinde ve/veya laboratuar ortamındaki üreme hızlarını belirleyen başlıca etmenlerdir (9).

Tablo 3.1. Mantarların sınıflandırılması (9).

	Eşeysiz çoğalma	**Eşeyli çoğalma**	**Örnek**
Zygomycetes	Sporanjiospor oluşumu	Zigospor	*Rhizopus, mucor, absidia*
Ascomycetes	Konidya oluşumu	Askospor	*Saccharomyces, Trichophyton, Histoplazma,* bazı *Aspergillus* türleri
Archiascomycetes	Doğrudan ikiye bölünme	Eşeyli hücrelerin üremeleri sırasında sporları kapsayan kist	*Pneumocystis jiroveci*
Basidiomycetes	Bilinmiyor	Bazidyospor	*Cryptococcus*
Deuteromycetes	Konidya oluşumu	Tanımlanmamış	*Candida, Aspergillus*

Mantarlar, eşeysiz ve eşeyli olmak üzere iki şekilde bölünebilir ve çoğalabilir ve bu nedenle, ayrı ayrı adlandırılan anamorf (eşeysiz) ve teleomorf (eşeyli) olmak üzere iki şekilde görünebilir. Taksonomik olarak, mantarlar üreme şekillerine göre dört gruba ayrılır: *Zygomycota* (zigosporları oluşturan), *Ascomycota* (askosporlar) ve *Basidiomycota* (bazidyosporlar) ve bir grup üreme durumu tanımlanmayan/bilinmeyen mantarlar: *Deuteromycota* veya fungi imperfecta (10).

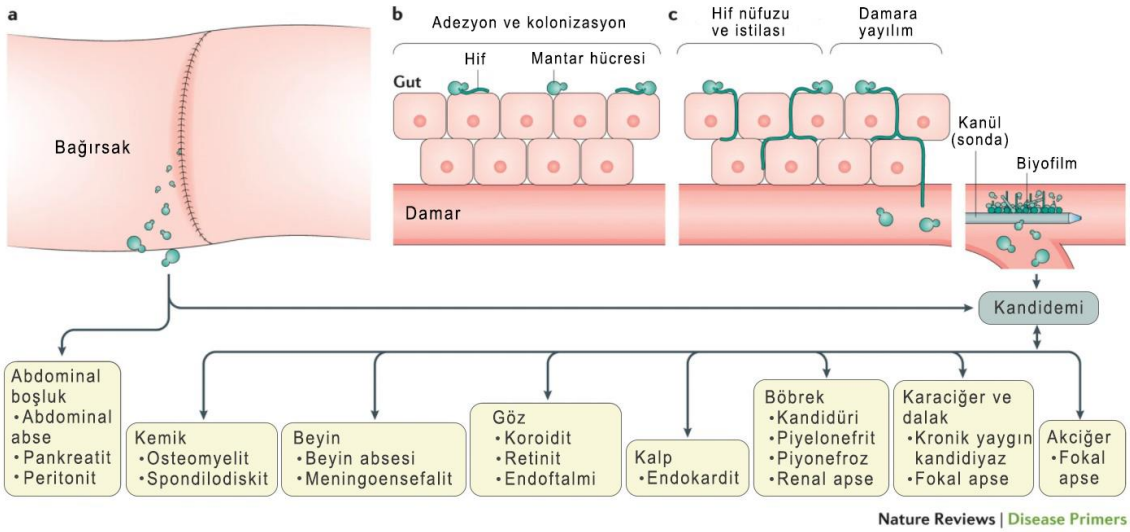
3.3. Mantar Enfeksiyonları ve Virülansı

Yaşamları boyunca çoğu insan, genellikle tedavisi kolay olan yüzeysel mantar enfeksiyonlarından muzdarip olacaktır, ancak dünya çapında milyonlarca kişi, teşhis ve tedavisi çok daha zor olan, yaşamı tehdit eden invaziv enfeksiyonlara yakalanacaktır (11).

Mantarlar, normalde mukozal yüzeylerde ve cild üzerinde kolonize olabilen ortak organizmalardır. Bununla birlikte, potansiyel olarak konakçı organizmanın enfeksiyonuna neden olabilecek çeşitli hastalık oluşturma faktörleri sergilerler. Konak dokulara mantar yapışması, doku kolonizasyonu için birincil öneme sahiptir. Mantarlar, farklı doku tiplerine ve cansız yüzeylere yapışmak için spesifik (ligand-reseptör etkileşimleri) veya spesifik olmayan mekanizmalardan yararlanır. Spesifik olmayan mekanizmalar elektrostatik yük ve van der Waals kuvvetlerini içerirken, hücre dışı matrisin molekülleri ile spesifik olarak etkileşime girebilen proteinler olan "adhezinlerin" üretimi, mantar yapışması için gereklidir. Hasar görmüş epitel dokuda, daha yüksek miktarlarda hücre dışı matris proteinleri açığa çıkar, bu durum daha kolay bir mantar yapışmasına olanak sağlar. Diğer bir virülans faktörü, salgılanan aspartil proteazlar (SAP), fosfolipazlar, lipazlar ve hidrolitik enzimler gibi, hücre zarının parçalanmasına ve dolayısıyla konakçı hücrelere girişine izin veren enzimlerin üretimidir. Mantarın lümen içi kateter biyofilmleri oluşturma yeteneği, epitel yüzeylerinin kolonizasyonunda ve ardından yayılmasında da birincil bir rol oynar. Dahası, kandidanın hif oluşturma yeteneği, virülansı ve yayılması için çok önemlidir (12).

Mukozal mikrobiyotada bozulmalar veya konakçı bağışıklığında zayıflama meydana geldiğinde, kandida türleri komensalizmden oportünizme geçiş yapar ve bu da önemli virülans faktörlerinin indüksiyonu ile ilişkilidir. Spesifik olarak, insan invaziv enfeksiyona yatkınlık oluşturan üç ana durum vardır. Birincisi, kandida türlerinin bağırsak kolonizasyonunu artıran uzun süreli veya tekrarlanan geniş spektrumlu antibiyotik kullanımıdır. Aslında antibiyotikler, kandida türlerine bakterilere göre seçici bir avantaj sağlar, çünkü kommensal bağırsak mikrobiyota türleri, mukozadan anti-kandida türleri koruyucu faktörlerin salınmasını indüklemede

önemlidir; bu nedenle bu mikrobiyota türlerinin antibiyotiklerle tükenmesi, bu koruyucu faktörleri ortadan kaldırır ve kandida türlerinin aşırı büyümesini sağlar. Bir başka predispozan faktör, sitotoksik kemoterapinin neden olduğu mukozit, gastrointestinal cerrahi veya perforasyon yoluyla gastrointestinal ve kutanöz bariyerlerin veya komensal kandida türlerinin mukokutanöz bölgelerden kan dolaşımına toplu olarak yer değiştirmesini sağlayan merkezi venöz kateterler tarafından ihlal edilmesidir (13).



Şekil 3.1. Mukozal yüzeylerdeki kandida türleri. Kandida türleri sağlıklı insanların ~%50-70'inde mukozal yüzeylerde tespit edilebilir. **a**) Örneğin gastrointestinal cerrahiden sonra bağırsak bariyerlerinde bozulmalar meydana geldiğinde, kandida türleri doğrudan karın boşluğuna yayılabilir ve kan dolaşımını istila edebilir (kandidemi). **b)** Normal koşullar altında mantar, hastalığa neden olmadan kommensal bir organizma gibi davranır. **c)** Bağışıklık tepkisinin bozulması, diğer faktörlerin yanı sıra, bağırsakta mantar büyümesini ve kandidemiyi artırabilir, bu da çeşitli organlarda (invaziv kandidiyaz) derin yerleşimli fırsatçı enfeksiyonlara yol açabilir (13).

İnvazif mantar enfeksiyonları, yüzeysel enfeksiyonlardan çok daha düşük bir insidansa sahiptir, ancak invaziv hastalıklar, kabul edilemeyecek kadar yüksek ölüm oranları ile ilişkili oldukları için daha büyük endişe kaynağıdır. Her yıl yaklaşık bir buçuk milyon insanı öldüren bu invazif enfeksiyonlardan birçok mantar türü sorumludur. Fungemi veya mantar kan dolaşımı enfeksiyonu ise invazif mantar

enfeksiyonlarının en yaygın şeklidir. Rapor edilen tüm fungal ölümlerin %90'ından fazlası, dört cinse ait türlerden kaynaklanmaktadır: *Cryptococcus, Candida, Aspergillus* ve *Pneumocystis*. Büyük çoğunluk *Candida* (kandidemi) kaynaklıdır (10,11,13).

Bazı mantarlar normalde çoğu sağlıklı insanın konakçı epitel yüzeylerinde baş edilebilir sayılarda yaşar, ancak bağışıklığı zayıflamış olanlarda yaşamı tehdit eden sistemik enfeksiyonları başlatabilir. Kandida türleri; ciddi şekilde immün sistemi baskılanmış, invaziv klinik prosedürler geçirmiş veya majör travma geçirmiş ve yoğun bakımda uzun süre kalmayı gerektiren tedavi görmüş hastalarda yaşamı tehdit eden invaziv enfeksiyonların en yaygın mantar etiyolojik ajanıdır. Kandida türleri, nozokomiyal (hastaneden edinilmiş) kan dolaşımı enfeksiyonlarının dördüncü en yaygın nedenidir ve kateter kullanımı, yenidoğan yoğun bakımı, majör bağırsak cerrahisi veya karaciğer nakli gibi gelişmiş tıbbi prosedürler, kandidanın yayılması için yatkın faktörlerdir (11,13).

Kandida enfeksiyonlarının sıklığı, çoğunlukla transplant alıcıları, kanser hastaları ve immünosüpresif tedavi alan diğer hastaları içeren risk altındaki popülasyonun artan boyutuna bağlı olarak son yıllarda oldukça yükselmiştir (14). İnvazif kandidiyazis (kandidemi, yaygın kandidiyazis, endokardit, menenjit ve hepatosplenik enfeksiyon dahil olmak üzere diğer derin yerleşimli enfeksiyonlar) günümüzde önemli bir morbidite, mortalite ve bunlarla ilişkili olarak artan sağlık bakım maliyetleriyle birlikte önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir (15,16). Kandideminin ana risk faktörlerinden biri için önceden geçirilmiş cerrahi opreasyonlar gösterilmiştir. Son yıllarda, kandidemi hastalarının yaklaşık %50-55'inin kandidemi gelişmeden önce yakın zamanda ameliyat geçirdiği bildirilmektedir (10,15,17,18). Cerrahi işlem uygulanan veya santral venöz kateter (SVK) uygılanan hastalarda kandidemi görülme riski, cerrahi prosedür veya SVK uygulanmayanlara göre 11 kat daha yüksek olduğu görülmüştür (15,19).

C. albicans, klinik ortamların çoğunda invaziv kandidiyazisin baskın nedenidir ve vakaların %50 ila %70'ini oluşturur; ancak, kandida enfeksiyonunun epidemiyolojisi son yıllarda değişmeye başlamıştır ve ayrıntılı çalışmalar, hastaların

önemli bir kısmının artık *albicans*-dışı *Candida spp.* ile enfekte olduğunu bildirmiştir. Klinik önemi olan *albicans*-dışı *Candida spp.* arasında *C. glabrata* bulunmaktadır. *C. tropicalis, C. parapsilosis* ve *C. krusei, C. albicans* ile birlikte invaziv kandidiyazis vakalarının %90'ından fazlasını oluşturur. Daha az rapor edilen diğer kandida türleri arasında *C. guilliermondii, C. lusitaniae, C. kefyr, C. famata, C. inconspicua, C. rugosa, C. dubliniensis* ve *C. norvegensis* bulunmaktadır (14).

Dünyanın çeşitli yerlerinde yatan hastalardan alınan kan örneklerinde *C. albicans* ve *albicans*-dışı *Candida spp.* dağılımının coğrafi dağılımını değerlendiren bir sistematik derlemede, *C. albicans*'ın Kuzey ve Orta Avrupa ile ABD'de en sık izole edilen patojen olduğu, *albicans*-dışı kandida türlerinin ise Asya, Güney Avrupa ve Güney Amerika'da baskın olduğu bildirilmiştir (14,20). *C. glabrata* izolatlarının en yüksek oranı Kuzey ve Orta Avrupa'da bulunurken ve *C. parapsilosis* en yaygın olarak Slovakya, Güney Avrupa, Güney Amerika ve Asya'da bulunurken, *C. tropicalis* ise Doğu Asya ve Arjantin'de baskındır. Buna karşılık, *C. krusei* sıklığının tüm coğrafi bölgelerde nispeten düşük olduğu bulunmuştur. Coğrafi varyasyona ek olarak, kandida türlerinin sıklığı, hastaların temelindeki tıbbi durumlardan ve alınan antifungal ajanlardan ve ayrıca hastaneyle ilgili yerel faktörlerden etkilenebilir (13,14).

3.4. Kandidaların Genel Özellikleri

Kandidalar, *Fungi* alemine ait eşeyli üreme ile çoğalan ökaryotik diploit mayalardır. Kandida cinsinin üyeleri çok heterojendir, mayalar (blastospor) olarak büyürler ve çoğu üyesi aynı zamanda filamentli büyüme (psödohif, psödomiselyum) gösterir. Kandida türleri insan mikrobiyolojik florasında cilt, mide-bağırsak, ve genitoüriner sistemlerinin normal elemanıdır. Solunum yollarında da görülebilir. Şimdiye kadar açıklanan yaklaşık 200 kandida türünden sadece 15'i insan enfeksiyonlarından izole edilmiştir. Makroskopik olarak *Candida spp*. kolonileri krem rengi, sarımsı renkte gözlenir. Türlere göre değişen yapıları macun kıvamında, pürüzsüz, parlak veya kuru, buruşuk ve donuk olabilir. Mikroskopik özellikleri türlere göre önemli değişimler gösterir. Tüm türler yuvarlak veya uzun olabilen

blastokonidyaya sahiptirler. Çoğu uzun, dallı veya kavisli psödohif oluşturur. Bazı kandida türleri ise gerçek hif ve klamidospor üretir (21–23).

Candida spp., Sabouroud Dekstroz Agar (SDA) besiyerinde ve kanlı agarda; 22-26℃ ve 37℃'de oldukça hızlı ve kolay bir şekilde çoğalırlar. 26℃ ve 37℃'de ayrı ayrı ekilen mikroorganizmaların 26℃'de üreyip 37℃'de üremememesi, saprofitliği belirler. Patojen kandidaların çoğu hem 26℃ hem de 37℃'de ürerler. Üretildikleri ortamda %30-40 oranında neme ihtiyaç duyarlar, yine en uygun ortam pH'si bunlar için 3 ille 7.5 arasındadır (24).

En az 15 farklı *Candida spp.* insanlarda hastalığa neden olabilir, ancak invaziv kandida enfeksiyonlarının büyük çoğunluğu ise yalnızca beş patojenden kaynaklanır. Bu türler *C. albicans, C. glabrata, C. parapsilosis, C. tropicalis* ve *C. krusei*'dir. Bu durum özellikle bu türlerin konakçı olarak insanda yaşamaya iyi bir şekilde uyum sağladığını gösterir. Hem komensal hem de insan patojeni olarak en yaygın ve en iyi çalışılmış *Candida* türü olan *C. albicans*'ın, çok çeşitli konakçı nişlere adaptasyonunu kolaylaştıran genetik, biyokimyasal ve morfolojik esnekliğe sahip olduğu görülmektedir (12,13,21,22).

Bazı kandida türlerinin kolonizasyonu ve hayatta kalma stratejilerindeki farklılıkların, kandida türlerinin enfeksiyonları yalnızca farklı ön koşullar altında teşvik ettiğini öne süren belirli risk gruplarıyla ilişkilendirilmiştir. Örneğin, *C. glabrata* ve *C. tropicalis*, hematolojik veya solid organ maligniteleri ve nötropenisi olan hastalarda daha yaygın olarak görülmektedir. *C. krusei* enfeksiyonları özellikle hematopoietik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda ortaya çıkar. *C. parapsilosis*, yetişkinlerden çok yeni doğanlarda görülen enfeksiyonlarla ilişkilidir ve muhtemelen cilt mikrobiyotasının bir üyesi olarak rolünden dolayı kateterle ilişkili enfeksiyonların ortak bir patojeni olarak bilinir. Bununla birlikte, kandida türleri, kolonize veya enfekte konakçı nişi ne olursa olsun, kandida türleri mekanik engellerle (örn. epitel), biyokimyasal, kimyasal ve fiziksel antagonistlerle (örn. safra, mukus, pH ve antimikrobiyal peptitler), mikrobiyal rekabetçilerle (normal insan mikrobiyotası) ve doğal ve edinsel bağışıklık sistemi ile başa çıkmak zorundadırlar. Özellikle yalnızca *C. albicans* ve *C. glabrata* gibi sıcakkanlı konakçılarla bağlantılı

olarak bulunan *Candida* türleri için, ideal olarak konakçıya zarar vermeden seçilen konakçı nişinde korunma, hayatta kalmak için çok önemlidir. Bu nedenle, farklı *Candida* türleri farklı stratejiler geliştirmiştir (21,22,25,26).

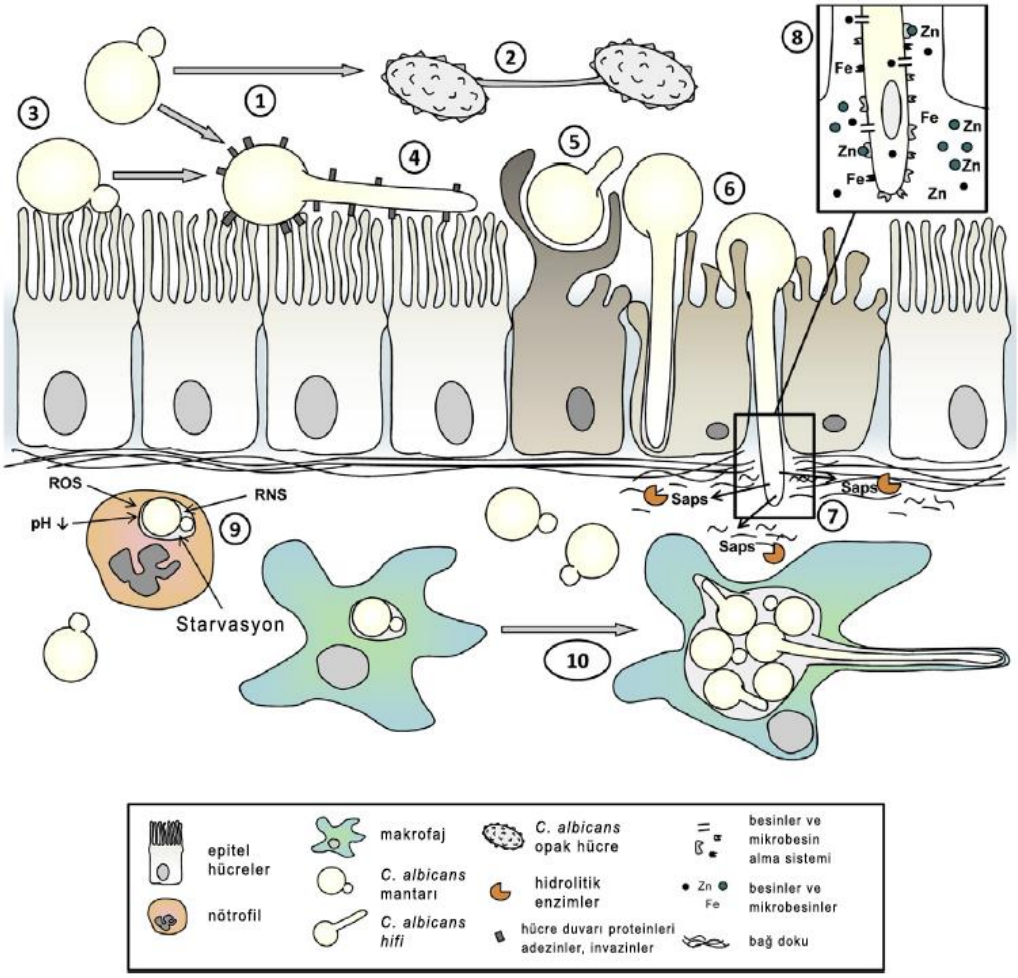
3.4.1. *Candida albicans*

C. albicans, gastrointestinal (GI) sistem, kadın üreme sistemi, ağız boşluğu ve deri dahil olmak üzere vücuttaki çeşitli nişlere asemptomatik olarak kolonize olan sağlıklı insan mikrobiyotasının üyelerinden biridir. Sağlıklı bağışıklık sistemine sahip olan çoğu kişide *C. albicans*, mikrobiyotanın diğer üyeleriyle uyum içinde yaşayan zararsız bir topluluğu oluşturur. Ancak, yerel ortamda meydan gelen değişikliklerin (pH değişimleri veya beslenme değişiklikleri), antibiyotik kullanımının veya bağışıklık sistemindeki değişikliklerin (bir enfeksiyon veya immünosupresan tedavinin neden olduğu) insan vücudunda var olan hassas dengeyi bozmasıyla, *C. albicans* hızlı bir şekilde çoğalır ve enfeksiyon oluşturur. Bu enfeksiyonlar pamukçuk, çocuk bezi döküntüsü ve vajinal maya enfeksiyonları gibi yüzeysel mukozal ve dermal enfeksiyonlar olabileceği gibi (kadınların ortalama %75'inde yaşamları boyunca en az bir kez maya enfeksiyonu görülür), %47'ye yaklaşan daha büyük ölüm oranlarına sahip daha ciddi hematojen olarak yayılan enfeksiyonlar olabilir. *C. albicans*, hastane kaynaklı enfeksiyonlardan biridir, tüm sepsis vakalarının %15'ini oluşturur ve klinik ortamlarda kan dolaşımı enfeksiyonlarının %40'ını oluşturan organizmalardır. *C. albicans* hem bağışıklığı yeterli hem de bağışıklığı baskılanmış bireyleri enfekte edebilirken, bu enfeksiyonlar özellikle AIDS hastaları, kanser kemoterapi tedavileri veya immünosupresyon tedavileri gören hastaları ve implante edilmiş bireyleri içeren grupta ciddi seyredebilir (22,27,28).

C. albicans bağırsaklardan kan dolaşımına yayılabilir ve neredeyse her iç organda kolonileşerek derin yerleşimli, yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara neden olabilir. *C. albicans*, diğer yüzlerce mikrobiyal taksonla birlikte gastrointestinal kanalda bulunduğundan, bağırsak florasının *C. albicans* proliferasyonunu kommensal veya patojen olarak doğrudan etkilediği görülmektedir. Bu düşünceyle

tutarlı olarak, insanlarda antibiyotik tedavisinin *Candida*'nın aşırı büyümesine neden olduğu gözlemlenmiştir (27).

C. albicans, yuvarlak tomurcuklanan maya hücreleri, septalarında daralmış elipsoid hücreler olan psödohiflar veya gerçek hif denilen görünür daralmaları olmayan paralel duvarlı hücreler gibi çeşitli morfolojik formlarda büyüyebilen polimorfik mantardır. *C. albicans* mayalarının önemli hayatta kalma mekanizmalarının bir özeti Şekil 3.2'de bulunabilir (21,22).



Şekil 3.2. *C. albicans*'ın hayatta kalma stratejileri. 1) morfolojik esneklik; 2) beyaz-opak geçiş ve çiftleşme; 3) temasla indüklenen filamentleşme; 4) adhezinlerin hif ile ilişkili ekspresyonu; indüklenmiş endositoz 5) veya aktif penetrasyon 6) ile konakçı hücrelere istila; 7) doku materyalinin penetrasyonunu ve parçalanmasını destekleyen hidrolitik enzimlerin (örneğin salgılanan aspartik proteazlar (Saps)) salınması; 8) besinlerin ve mikro besinlerin konakçı hücrelerden (örneğin çinko ve demir alım sistemlerinden) alınması; 9) olumsuz çevresel koşullara direnci

kolaylaştıran stres yanıt yolları, örneğin reaktif oksijen türleri (ROS), reaktif nitrojen türleri (RNS), düşük pH ve açlık; 10) hif büyümesini desteklemek, makrofaj hasarını ve kaçışını kolaylaştırmak için fagozomun aktif modifikasyonu (22).

Morfolojik ve fenotipik adaptasyonlar ve çok çeşitli stres koşullarıyla başa çıkma yeteneği *C. albicans*'ın olumsuz büyüme koşullarına yanıt olarak morfolojisini ve küresel transkripsiyonel profilini değiştirmesi ile gerçekleşmektedir. Bu fenotipik çeşitlilik, genomik seviyede *C. albicans'ın* yüksek değişkenliği ile artmaktadır. Doğal diploid mayanın genomu kararsızdır. Bazı laboratuar türlerinin anöploidler olduğu bulunmuştur ve rastgele kromozom değişikliklerinin oluşumu da *in vivo* meydana gelir. Anöploidiler ve gen duplikasyonları, gen dozajı etkilerini tetikleyerek adaptasyon üzerinde doğrudan etkilere sahip olabilir. *C. albicans*, çiftleşme sırasında tetraploid hücreler oluşturur ve sonraki kapsamlı kromozom kaybı, hücreyi diploid bir duruma geri döndürür. Potansiyel olarak ölümcül olan ortamlarda, *C. albicans,* büyük ölçüde belirli kromozomların kopya sayısındaki tersine çevrilebilir bir değişikliğe dayanan hızlı bir adaptasyon nedeniyle hayatta kalır. Oldukça yaygın bir fenomen olan, *C. albicans*'ın hücre duvarının bileşimlerini değiştiren ve örneğin L-sorboz, flukonazol ve amfoterisin B gibi çeşitli streslere karşı artan direnç kazandıran faktör 5. kromozom monozomisidir (22,27).

3.4.2. *Candida glabrata*

Candida glabrata, kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olan kandida türlerinin %29'unu oluşturan fırsatçı bir insan mantar patojenidir. Yaygınlığı coğrafi bölgelere göre değişir. *C. glabrata,* Kuzey Avrupa ve ABD'de *C. albicans*'tan sonra en yaygın ikinci kanda dolaşan kandida türü iken, Asya'da üçüncü veya dördüncü en yaygın invaziv kandida patojeni olarak yer almaktadır. Son epidemiyolojik araştırmalar, *C. albicans* sıklığında bir azalma ve *albicans*-dışı *Candida spp.* prevalansında artış olduğunu göstermiştir. *C. glabrata* kan dolaşımı enfeksiyonları genellikle yaşlı bireylerde, diyabetik hastalarda ve solid organ nakli alıcılarında görülür. *C. glabrata* aynı zamanda idrar yolu ve vajinal enfeksiyonlara neden olan bir ajandır (15,29,30).

Tarihsel olarak, *C. glabrata, Cryptococcus glabrata* olarak adlandırılmıştı ve bu ad önce *Torulopsis glabrata* ve daha sonra *Candida glabrata* olarak değiştirildi. Psödohif oluşumu, mayaları cins düzeyinde sınıflandırmak için güvenilir bir kriter olmadığından, *Torulopsis* ve *Candida* cinsleri, *Candida* cins adı altında birleştirildi. Bununla birlikte, moleküler evrim çalışmalarına dayanarak, *C. glabrata* daha sonra *Nakaseomyces* cinsine kaydedildi. *C. glabrata*'nın mevcut taksonomisi Fungi Alemi, *Dikarya* Altalemi, *Ascomycota* Şubesi, *Saccharomycotina* Altşubesi, *Saccharomycetes* Sınıfı, *Saccharomycetales* Takımı, *Saccharomycetaceae* Ailesi, *Nakaseomyces* Cinsi, *Nakaseomyces*/*Candida* Soyu ve *glabrata* Türüdür (30).

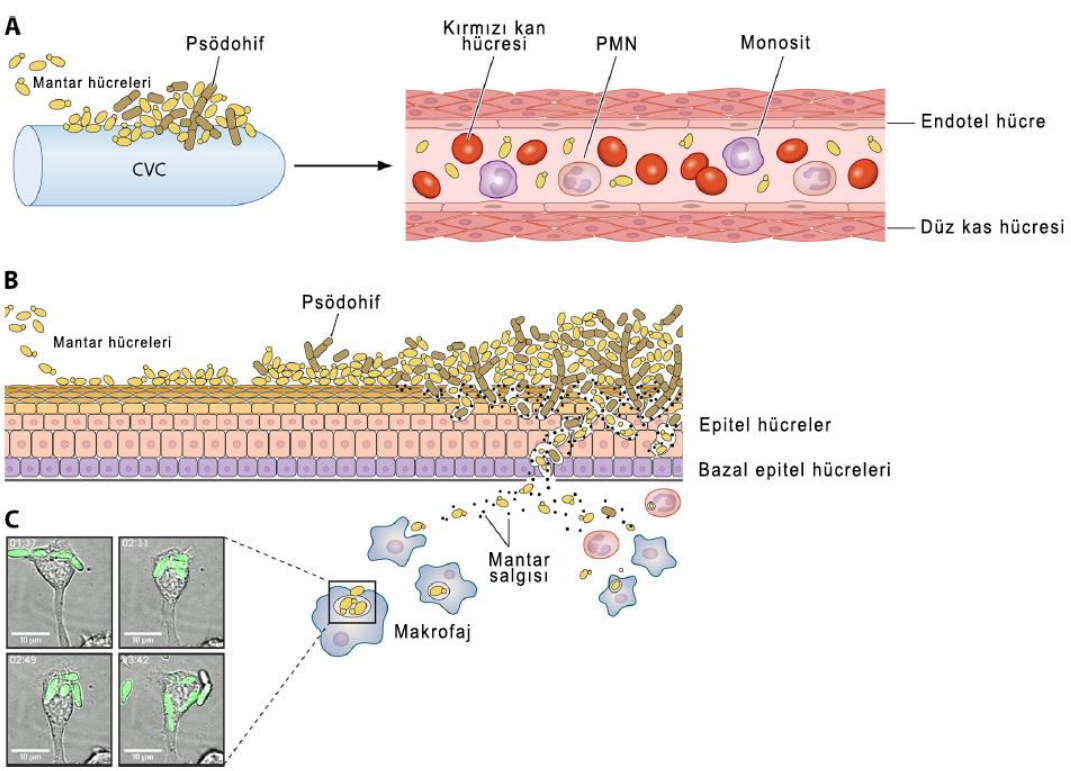
Klinik olarak *C. glabrata* teşhisi öncelikle kültüre dayalı testlerle, yani CHROMagar *Candida* besiyerinde koloni rengini inceleyerek (beyaz/pembe/mor) ve mikroskobik inceleme yaparak (küçük boyutlu (1-4 m) maya hücrelerinin varlığı ve hif yapıları) ve biyokimyasal yöntemler, yani glikoz ve trehaloz şekerlerinin asimilasyonu inceleyerek gerçekleştirilir (30,31). Ek olarak, kandida türlerinden olan, *C. albicans, C. glabrata, C. tropicalis, C. parapsilosis* ve *C. krusei*'yi tanımlayabilen FDA (Food and Drug Administration, ABD) onaylı T2 *Candida* paneli, giderek daha fazla hastane ortamlarında hızlı kandida türlerinin tespitin yapılmasına olanak vermektedir (30).

3.4.3. *Candida parapsilosis*

Farklı *Candida* türleri arasında, *C. parapsilosis* insanlarda önemli bir kandidiyaz ajanı olarak ortaya çıkmıştır. ABD, Latin Amerika, Avrupa, Türkiye ve İsrail'de kandida kan dolaşımı enfeksiyonlarının sık bir etkenidir (32).

C. parapsilosis, merkezi venöz kateterlerde (MVK) ve tıbbi olarak implante edilmiş diğer cihazlarda kuvvetli biyofilmler oluşturabilmesinden ve dolayısıyla invazif tıbbi müdahaleler geçirmiş hastaları tehdit edebilmesinden dolayı özellikle büyük önem arz etmektedir. *C. parapsilosis* benzer şekilde, yoğun bakım üniteleri hastalarına uygulanan parenteral beslenmede hızla büyür, böylece yetersiz beslenen çocuklar ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda risk artar. Ek olarak, kanser hastaları gibi merkezi venöz kateterin veya kalıcı cihazların uzun süre kullanılmasını

gerektiren hastalar, *C. parapsilosis* enfeksiyonu açısından yüksek risk altındadır. Kandida türlerinin oluşturduğu biyofilmlerin yapısı ve bileşimi büyük ölçüde türe bağlıdır. *C. albicans* ile karşılaştırıldığında, *C. parapsilosis* daha az kompleks ve ince biyofilmler oluşturur. Bununla birlikte, tıbbi olarak implante edilmiş plastik cihazlarda *C. parapsilosis* biyofilmlerinin varlığı halen enfeksiyonların başlıca kaynağıdır. Yapı açısından, bu türün oluşturduğu biyofilmler temelde kümelenmiş blastosporlar, psödohifler ve düşük protein seviyelerine sahip büyük miktarlarda hücre dışı karbonhidratlardan oluşur. Ancak, yüksek glikozlu veya lipid açısından zengin ortamın varlığında, *C. parapsilosis* biyofilmleri kolayca oluşur, bu da parenteral beslenme alan hastalarda *C. parapsilosis* kaynaklı kandidemi insidansının artmasıyla ilişkilidir (32,33). *C. parapsilosis* enfeksiyonları genellikle *C. albicans* enfeksiyonlarından daha düşük morbidite ve mortalite oranlarına yol açsa da bu türün birkaç klinik izolatının ekinokandinlere daha az duyarlı olduğu bildirilmiştir. Bazı bölgelerde azol tedavisine direnç kaydedilmiştir ve bu durum ampirik antifungal ilaç tedavisi seçimini zorlaştırmaktadır (32,33).



Şekil 3.3. *C. parapsilosis*'in bulaşma yolları ve patogenezi. (A) enfeksiyon kaynağı olarak *C. parapsilosis* hücreleri tarafından kolonize edilen merkezi venöz

kateteri. Kontamine olmuş cihazın implantasyonu sistemik yayılımla sonuçlanır. (B) Konak epitel yüzeylerinin kolonizasyonu ve istilası. İstila, morfoloji geçişi ve hidrolitik enzimler gibi mantar salgılarının salınması dahil olmak üzere çeşitli hastalık oluşturma faktörleri tarafından desteklenir. (C) Fagositozu takiben, mantar hücreleri sadece hayatta kalmakla kalmaz, aynı zamanda ekzositozu indükleyebilir veya konakçı hücreler içinde çoğalabilir. (Mikroskobik görüntü serileri Csaba Papp tarafından alınmıştır.)(33)

Abiyotik yüzeylerin lokal kolonizasyonunu takiben, *C. parapsilosis* etkili bir şekilde biyofilmler oluşturur ve daha sonra enfeksiyon kaynağı olarak görev yapacak planktonik hücreler için koruma sağlar (Şekil 3A). Biyotik yüzeylerin hızlı kolonizasyonunu takiben, mantar hücreleri, hücre duvarı yeniden düzenlemeleri, konakçı hücre/doku bozucu enzimlerin salgılanması ve diğer konakçı immünomodülatör bileşiklerin salımı ile birlikte morfoloji geçişi ile desteklenen bozulmuş bir bariyeri istila edebilir (Şekil 3B). Mantar hücre duvarı yeniden düzenlemeleri ayrıca tanımanın bozulmasına ve konakçı tepkisine katkıda bulunabilir. Özellikle, *C. parapsilosis* hücreleri fagositozda hayatta kalmanın yanında, aynı zamanda ekzositoza neden olabilir ve konakçı hücreler içinde aktif olarak çoğalabilir (Şekil 3C) (33).

3.4.4. *Candida tropicalis*

Candida tropicalis, epidemiyoloji ve virülans açısından en önemli kandida türlerinden biri olarak ortaya çıkmaktadır. Yaygın olarak, *C. albicans*'dan sonra en virülant ikinci kandida türü olarak bilinmektedir. *C. tropicalis*, diğer kandida türlerine göre *C. albicans* ile daha büyük genetik benzerliğe sahiptir. Bu yakın evrimsel ilişki, her iki türün fenotipik ve biyokimyasal özelliklerinde de belirgindir. SDA'daki *C. tropicalis* kolonileri, kremsi bir dokuya ve pürüzsüz bir görünüme sahip beyaz ila krem rengindedir ve hafif kırışık kenarlara sahip olabilir (34).

C. tropicalis normal insan mikrobiyotasının bir üyesidir ve insanların cilt, gastrointestinal, genitoüriner ve solunum yollarında bulunur. Bu maya, tüm dünyada, özellikle nötropenik hastalarda veya antimikrobiyal kullanımla mikrobiyotada azalma olan veya gastrintestinal mukozada hasar oluşturan kişilerde yüzeysel ve sistemik enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca bu tür, çalışmaların çoğunda *C. albicans*'ı geride bırakarak çok güçlü bir biyofilm üreticisi olarak kabul edilmiştir.

Bunların yanında *C. tropicalis* çok çeşitli başka hastalık oluşturma faktörleri oluşturur. Bukkal epitel ve endotelyal hücrelere yapışma faktörü; proteinazlar, fosfolipazlar ve hemolizinler gibi litik enzimlerin salgılanması, tomurcuktan hife geçiş (morfogenez olarak da adlandırılır) ve fenotipik değişim denen fenomen bu kapsamda gerçekleştirilir (34,35).

Azolle, polien ve ekinokandine karşı antifungal direnç gösterdiği bilinmektedir. Tüm bu özelliklerin yanı sıra, *C. tropicalis* ozmotolerant bir mikroorganizmadır ve bu yüksek tuz konsantrasyonunda hayatta kalma yeteneği, tuzlu ortamlarda mantar kalıcılığı için önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir. Sahip olduğu bu fizyolojik özellik, bu türü biyoteknolojide kullanıma uygun hale getirir (34,35).

3.4.5. *Candida krusei*

Maya türleri arasında *Candida krusei*, farklı habitatlardan izole edilmiş ve son yıllarda çeşitli biyoteknolojik rolü nedeniyle artan ilgi görmüştür. Pek çok fermente gıda maddesinde ve ayrıca biyokimyasal ve enzimlerin üretimi için kullanılmıştır. Fırsatçı patojenik yapısı nedeniyle, endüstriyel kullanımına bağlı olarak güvenlik konusunda bilimsel çalışmaların odağı olmuştur. *C. krusei* genellikle, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) sebebiyle edinilmiş immün yetmezlik sendromundan muzdarip olanlar gibi immün sistemi baskılanmış hastalarda ve ayrıca kanser hastalarında enfeksiyonlara neden olur. Bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçların kullanımındaki artış, *C. krusei* enfeksiyonlarının olasılığını artırmıştır. *C. krusei,* birçok triazol antifungal ilaca, özellikle antifungal tedavide kullanılan ana ilaç olan flukonazole içsel bir dirence sahiptir; bu nedenle, güvenli endüstriyel kullanımıyla ilgili ciddi endişeler vardır (35–37).

C. krusei, 25 μm uzunluğa sahip olabilen silindirik maya hücreleri üretir. Genellikle uzun taneli pirince benzerler, bu da diğer kandida türlerinin küresel veya oval şekline zıttır. *C. albicans* gibi, *C. krusei* de 37°C'de büyürken hif üreten termodimorfizm gösterir ve daha düşük sıcaklıklarda inkübe edildiğinde blastokonidi ve psödohif üretir. Koloni morfolojisi, diğer kandida türlerinin tipik bir örneğidir ve türler hakkında bir ipucu sağlayabilecek hiçbir belirgin özelliği yoktur: 25–28°C'de

malt maya ekstresi glikoz agarı, maya ekstraktı pepton glikoz agarı veya Sabouraud agarı gibi zengin kültür ortamında büyütüldüğünde yaklaşık 5–8 mm çapında yuvarlak, kremsi ve pürüzsüz beyazımsı koloniler oluşturur (35,37).

Çeşitli çalışmalar, *C. krusei*'nin, diğer kandida türleri gibi, konakçı makromolekülleri degrade edebilen hidrolitik enzimleri salgılayabildiğini, besin alımına katkıda bulunduğunu, immün efektörleri indirgeyebileceğini veya konak dokulardaki yayılmayı sağladığını göstermiştir. *C. krusei,* polietilen, polivinil klorür ve cam üzerinde biyofilm oluşturabilir (37).

3.4.6. *Candida kefyr*

C. kefyr nadir görülen bir *Candida spp.* olarak yeni ortaya çıkan klinik öneme sahiptir. Başlangıçta *Candida pseudotropicalis* olarak tanımlanan homotallik bir hemiascomycete olan *C. kefyr*, özellikle süt ürünlerinde çeşitli alt tabakalarda görülür. Türler bazen klinik örneklerden izole edilebilir ve ayrıca mukozal ve sistemik enfeksiyonlara neden olduğu bilinmektedir. *C. kefyr,* kandida türleri arasında klinik örneklerden yaklaşık <%1'lik kandida izolatını temsil eder. Ağız boşluklarında, gastrointestinal sistemde ve idrar yolunda kolonize olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, literatürde yayınlanmış invaziv *C. kefyr* enfeksiyonu vakaları azdır. Tüm hastalar bağışıklığı baskılanmıştı ve altta yatan birkaç risk faktörü bulunduğu görülmüştür (38,39).

3.4.7. *Candida lusitaniae*

Candida lusitaniae, kanser ve HIV/AIDS gibi komorbidite durumları olan bağışıklığı baskılanmış hastaları enfekte eden ve eşeyli üreyen, haploid bir maya patojenidir. *C. lusitaniae* ile enfeksiyon için risk faktörleri arasında hematolojik ve solid organ maligniteleri, kemik iliği transplantasyonu, kemoterapi veya kortikosteroidler gibi immünosupresif tedaviler ve *in situ* merkezi venöz kateterin bulundurulması yer alır. İlk kez 1979 yılında akut lösemili bir hastadan fırsatçı bir enfeksiyon olarak belgelendiğinden beri, *C. lusitaniae,* idrar, bronkoalveolar lavaj sıvısı, kan ve periton sıvısı dahil olmak üzere böbrek, vajina ve cilt gibi insan vücudunun çeşitli bölgelerinden izole edilmiştir. *C. lusitaniae*, tüm kandidemi

vakalarının yaklaşık %1'ine neden olması açısından diğer kandida türlerinden daha az yaygın olsa da tedavisinde büyük bir engel oluşturan amfoterisin B, flusiyotin ve flukonazole gibi çeşitli antifungal ajanlara karşı kolayca direnç geliştirmeye yönelik benzersiz bir tercih sergilemektedir (40,41).

3.4.8. *Candida guilliermondii*

C. guilliermondii, bir çevresel mantar, bir insan saprofiti ve ciddi enfeksiyonların bir ajanı olarak davranışları yıllar boyunca vurgulanan dünyanın çoğu yerinde nadir görülen bir izolattır. *C. guilliermondii*, tüm kandidemi vakalarının %1-3'ünü oluşturan fırsatçı bir mayadır ve en sık onkolojik hastalıkları olan hastalarda görülür. *C. guilliermondii,* yıllar boyunca en çok kanser ve hematoloji servislerinden ve dermatoloji servislerinden izole edilmiştir. Bu organizma tıbbi açıdan ilişkili olmasına rağmen, hala düşük virülanslı bir tür olarak kabul edilmektedir; bu nedenle, *C. guilliermondii* ile yapılan çalışmalar, patojenite mekanizmalarındaki farklılıklar, virülans ve konakçı hücreler ile etkileşim hakkında bilgi sağlayabilir. Kan, deri, tırnaklar, yumuşak dokular ve (daha az sıklıkla) idrar ve genital sistem örnekleri, mantarın sıklıkla varsayılan bir patojen olarak yetiştirildiği örneklerdendir (42–44). *C. guilliermondii* hücre duvarı, kaspofunginin ölümcül olmayan konsantrasyonlarına maruz kalmaya yanıt olarak miktarı artan kitin içerir. *C. guilliermondii*, kan dolaşımı enfeksiyonlarıyla yüksek oranda ilişkilidir (42,44).

3.5. Teşhis ve Tarama

İnvaziv kandidiyazis için spesifik klinik belirti veya semptom yoktur. Bu nedenle, antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen, açıklanamayan ateşi olan bilinen risk faktörleri olan hastalarda invaziv kandidiyazdan şüphelenilmelidir. İnvaziv kandidiyazın zamanında teşhisi, olumlu bir sonuç elde etmenin anahtarıdır. Etkili antifungal tedavinin başlamasında 1-2 günlük bir gecikme, mortalitenin iki katına çıkmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, invaziv kandidiyazis teşhisi zor olabilir. Klasik mikrobiyolojik yöntemler (ışık mikroskobu ve kültür) genel olarak kandida türlerinin saptanmasına olanak sağlasa da, klinik örneklerde eşzamanlı bakteri varlığı mantar gelişimini geride bırakabilir. Eğer invazif kandidiyazdan

şüpheleniliyorsa, teşhis laboratuvarı seçici ortam (bakteri büyümesinin inhibitörlerini içeren) ve antijen tespiti ve PCR testleri gibi ek spesifik teşhis seçenekleri kullanması konusunda bilgilendirilmelidir. Farklı teşhis seçeneklerinin kombinasyonları, daha erken ve daha hassas teşhisi kolaylaştırabilir. (13).

3.6. Antifungal İlaçlar ve Duyarlılık

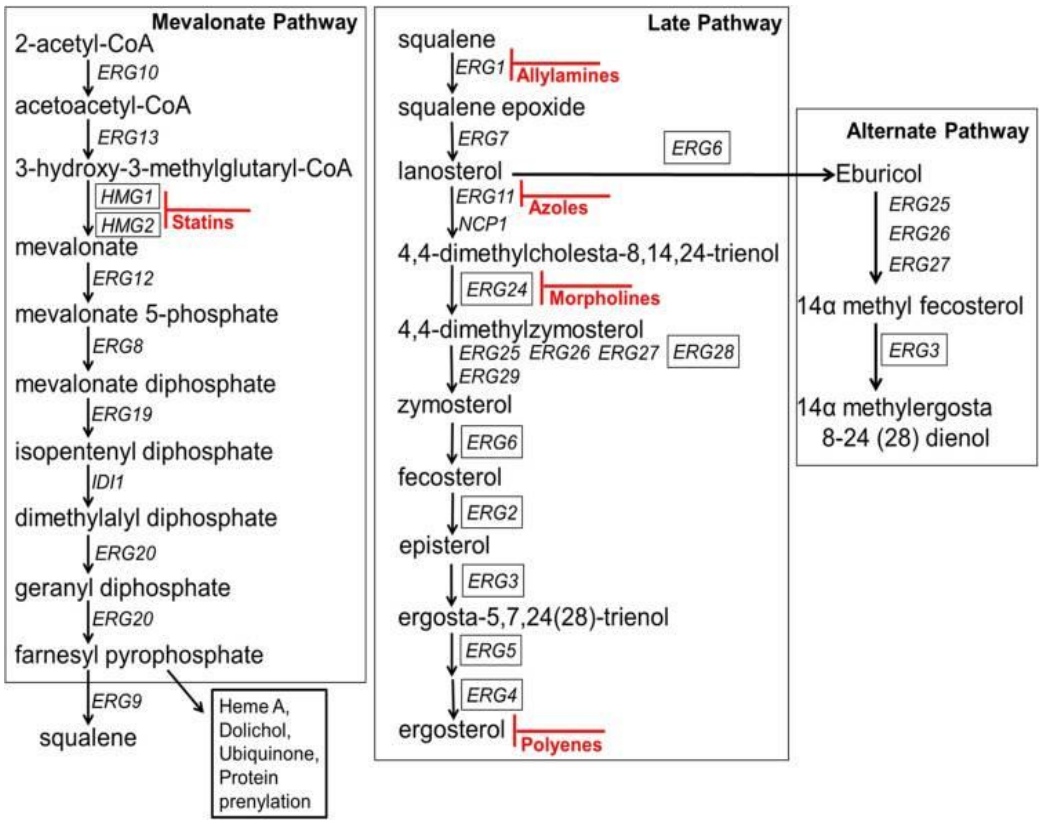
Mantarların insan sağlığı üzerindeki etkisi, sistemik mantar enfeksiyonlarını tedavi etmek için yalnızca üç sınıf antifungal ilacın mevcut olması gerçeğiyle daha da güçlenmektedir. Bunlar, ergosterol biyosentezini hedefleyen azolleri, fungal hücre duvarı biyosentezini inhibe eden ekinokandinleri ve hücre lizizine yol açan mantar hücre zarında ergosterole bağlanan poliyenleri içerir. Sınırlı antifungal ilaç kaynakları, çoklu ilaca dirençli mantar türlerinin gelişmesi ve doğal olarak dirençli patojenlerin ortaya çıkması nedeniyle daha da tehdit altındadır (45).

Antifungal ilaç direnci, mikrobiyolojik veya klinik olarak karakterize edilebilir. Mikrobiyolojik direnç, *in vitro* duyarlılık testi ile belirlenen ve aynı türün diğer izolatları ile karşılaştırıldığı haliyle bir mantar patojenin bir mantar önleyici maddeye duyarlı olmaması olarak tanımlanır ve ayrıca intrinsik (yani, *C. krusei*'deki flukonazol direnci gibi bir tür içindeki tüm izolatlarda bulunur) veya edinilmiş (yani, *C. glabrata*'daki ekinokandin direnci gibi normalde duyarlı olan bir türün bir izolatında bulunur) olarak kategorize edilebilir. Önceden ilaçlara maruz kalmadan bazı mantar türleri arasında intrinsik direnç doğal olarak bulunsa da, edinilmiş direnç, ilaca maruz kalmanın ardından önceden duyarlı mantar suşlarında gelişir ve sıklıkla değişen gen ekspresyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Aksine, klinik direnç, yeterli tedavi ile tedaviye rağmen bir mantar enfeksiyonunun devam etmesi anlamına gelir (13,14,46).

3.6.1. Ergosterole Etkili Antifungal Ajanlar

Ergosterol (ERG), mantarların plazma ve mitokondriyal zarlarında bulunan önemli bir steroldür ve zar akışkanlığını, geçirgenliğini ve yapısını koruma işlevi görür. Ergosterol biyosentezi, ERG üretim yolu boyunca bilinen 25 enzim tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir. Antifungal ilaç tedavisinin ortak hedeflerinden biri,

fungal ergosterol biyosentez yoludur (47,48). Sterol biyosentetik yolu üç bölüme ayrılabilir. Bunlar mevalonat yolu, geç yol ve alternatif yoldur. Mevalonat yolu, farnesil pirofosfatı (FPP) asetil-koenzim A'dan (asetil-CoA) sentezler. FPP, ubikinon, dolikol, heme, steroller ve prenile proteinlerin biyosentezinde önemli bir ara maddedir. Bu ürünler, diğer birçok hücresel yola kanalize edilebilir. Paraloglar Hmg1p ve Hmg2p (sentetik letaller), mevalonat yolağındaki üçüncü adımı (hız sınırlayıcı adım) katalize eder. Yolun mevalonat bölümünde kalan enzimler temel genlerdir (Şekil 3.4) (47,48).



Şekil 3.4. Ergosterol biyosentetik yolu. Soldaki kutu, ürünleri farklı biyosentetik yollara kanalize edebilen mevalonat yolunu göstermektedir. Ortadaki kutu ergosterolde sonlanan geç ergosterol yolunu temsil eder. Sağdaki kutu, toksik fungistatik sterole [14α methylergosta 8-24-28 dienol] giden alternatif bir yolu temsil eder. Kutulu gen isimleri, gerekli olmayan genleri belirtir. Kırmızı isimler antifungal ilaçları ve bunların inhibisyon hedeflerini temsil eder (47).

Ergosterol, memeli hücrelerinde bulunmaz, ergosterol yerine memeli hücreleri kolestrol üretir. Bu ayrım, fungal ergosterol ve ergosterol biyosentez yolunu,

insanlarda, hayvanlarda ve bitkilerde mantar enfeksiyonlarının tedavisi için antifungal ilaçların başarılı hedefleri haline getirir. Ergosterol biyosentez yolunu hedefleyen ilaç sınıfları Şekil 3.4'de listelenmiştir ve üç hız sınırlayıcı enzim Hmg1p, Erg1p ve Erg11p'yi hedefleyen ilaçlar gösterilmiştir. Azoller ve poliyenler ergosterolün biyosentez yoluna etki eden antifungal ajanlardır (47).

3.6.1.1. Poliyenler ve Direnç Mekanizmaları

Poliyenler, en az üç alternatif çift ve tek karbon-karbon bağı içeren poli-doymamış organik bileşiklerdir. Antimikotik etkilerine, mantar hücre zarında bulunan ergosterolün doğrudan bağlanması ve uzaklaştırılmasına aracılık etmektedir. Bu, zar geçirgenliğinin kaybına, ardından zar sızıntısına ve nihayetinde hücre ölümüne neden olur. 1950'lerde, poliyen amfoterisin B deoksikolat, onaylanmış ilk başarılı antifungal ilaçtır. Günümüzde amfoterisin B, ergosterol ve insan kolesterolü arasındaki yapısal benzerliklerden kaynaklanan yüksek toksisitesine rağmen yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir. Bu toksisite nedeniyle, amfoterisin B'nin yüksek konsantrasyonlarda kullanılması zararlı olabilir ve böbrekler gibi insan dokularına zarar verebilir (49). Kandidada amfoterisin B'ye direnç hala nadirdir. Oluştuğunda, genellikle hücre zarındaki ergosterol seviyelerinde bir azalma ile bağlantılıdır. Enzim bolluğu, ergosterol sentezinde rol oynayan enzimleri kodlayan ERG2, ERG3, ERG5, ERG6 ve ERG11 genlerindeki mutasyonlara bağlı olan poliyene dirençli türlerde gözlenmiştir. Flusitozine karşı azalan duyarlılık, FCY1, FCY2 ve FUR1 genlerindeki nokta mutasyonları ve FPS1 ve FPS2 genlerinin silinmesi ile ilişkilendirilmiştir. FCY2'deki değişiklikler ilaç alımına müdahale eder ve FCY1 ve FUR1'deki değişiklikler pirimidin yolunda yer alan enzimleri inaktive ederken, FPS1 ve FPS2'nin yokluğu hücrede ilacın birikmesini azaltır. Bu tür direnç mekanizmaları *C. albicans, C. lusitaniae* ve *C. glabrata*'da gözlemlenmiştir (13,49).

3.6.1.1.1. Amfoterisin B

Keşfedildiği günden bu yana, amfoterisin B (AmB), akciğer mikozlarının tedavisinde en yaygın kullanılan ilk seçeneklerden biridir. Poliyen grubuna ait olan AmB, mantar ve parazitlere karşı *in vitro* ve *in vivo* olarak geniş bir antimikrobiyal

aktiviteye sahip olup, yoğun kullanıma rağmen AmB'ye direnç nadir olarak görülür. AmB, ergosterole yüksek afinitesi olduğundan ergosterole kolesterolden daha çok bağlanarak *Leishmania spp*. gibi tek hücreli protozoaları ve mantarları yok eder. AmB'nin bir başka mekanizması, mantarların içinde oksijen tükenmesine neden olan serbest radikallerin üretilmesidir. AmB, immünomodülatör etkilere sahip olduğundan, proinflamatuar aracıları indükleyebilir. Düşük mantar direnci ve geniş spektrumlu antifungal aktiviteler, AmB'nin sürekli kullanımını teşvik eden en değerli farmasötik özelliklerdir (50–52).

Edinilmiş AmB direncinin en yaygın mekanizması, mantar hücre zarının sterol bileşimindeki değişikliklere atfedilir. Ergosterol biyosentez yolunun (ERG genleri) genlerindeki çeşitli mutasyonlar, bu mekanizma ile ilişkilendirilmiştir. *C. albicans*'ta, ERG11 ve ERG3 genlerinin (sırasıyla lanosterol 14α-demetilaz ve C-5 sterol desatüraz) işlev kaybı, membranda lanosterol, eburicol ve 4,14-dimetil-zimosterol gibi alternatif steroller için ergosterol değişimine yol açar. Diğer raporlarda, *C. albicans*'taki AmB direnci, yine alternatif bir membran sterol bileşimi ile ilişkili olan ERG11'deki bir yerdeğiştirme ve ERG5'in (C-22 sterol desatüraz) işlev kaybı ile ilişkilidir. Diğer kandida türlerinde, ERG6 (C-24 sterol metil-transferaz) ve ERG2 (C-8 sterol izomeraz) inaktivasyonunun benzer bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur. *C. glabrata, C. parapsilosis, C. guilliermondii, C. kefyr* ve *C. dubliensis*'in genellikle AmB'ye duyarlı olduğu düşünülmektedir ve çoğu sürveyans çalışması %100'e yakın bir AmB duyarlılık oranı bildirmiştir. *C. tropicalis* ve *C. krusei*'nin genellikle AmB'ye duyarlı olduğu bulunmuştur, ancak bazı raporlar, *C. tropicalis*'e kıyasla *C. krusei'*de daha yüksek oranlarla AmB direnci göstermektedir (50–52).

3.6.1.2. Azoller ve Direnç Mekanizmaları

Azoller, çoğu kandida türüne karşı geniş aktiviteye sahip bir grup antifungal bileşiklerdir. Genellikle iyi tolere edilirler, öngörülebilir ilaç-ilaç etkileşimlerine sahiptirler ve sistemik ajanlar olarak intravenöz veya oral olarak verilebilirler. Azol antifungaller, fungal hücre zarının ana bileşeni olan ergosterol oluşumunda anahtar bir enzim olan lanosterol 14α-demetilazı inhibe eder. Flukonazol, 2003 yılında ekinokandinler genel olarak mevcut hale gelene kadar kandidemi için tercih edilen

ilaçlardan biriydi ve şimdi çoğu durumda ilk tedavi için ikinci basamak kullanılan bir ajandır. Dikkate değer olarak, ekinokandinlerin kan-beyin bariyerini yeterince geçmemesi ve idrarla atılmaması nedeniyle ekinokandinlerin yeterli konsantrasyonlara ulaşmadığı endoftalmi, menenjit ve idrar yolu kandidiyazı gibi spesifik klinik durumlarda azol tedavisi tercih edilir. Vorikonazol, invaziv kandidiyaz için etkili bir alternatiftir, ancak çoğu durumda flukonazol ile tedaviye göre çok az önemli avantaj sunar (12,13,49,53).

Dünyanın sınırlı kaynaklara ve düşük azol direnci prevalansına sahip bölgelerinde flukonazol, invazif kandidiyazisi olan hastalar için standart başlangıç tedavisi olmaya devam etmektedir. Daha önce azollere maruz kalmamış ve yüksek *C. glabrata* enfeksiyonu riski taşıyan bir gruba ait olmayan hemodinamik olarak stabil hastalar (yaşlı hastalar veya diabetes mellitus veya kanserli hastalar gibi), ekinokandinlere erişimin olduğu ortamlarda sınırlı veya parenteral tedavi pratik değildir, oral flukonazol birinci basamak tedavisi için uygun adaylardır (12,13,54).

Azol antifungaller, lanosterolün fungal hücre zarının önemli bir bileşeni olan ergosterole dönüşümünde rol oynayan sitokrom P450'ye bağlı enzim lanosterol 14-a-demetilazı hedefleyerek ergosterol biyosentetik yolunu inhibe eder ve toksik 14-α-metil-3,6-diol ürünün birikmesine yol açar. Sonuç olarak, mantar hücre zarındaki ergosterol içeriği azalır, bu da hücre zarı yapısının ve işlevinin değişmesine yol açar ve nihayetinde mantar büyümesini inhibe eder. Azol direncinin en yaygın mekanizmalarından biri, ilaç hedef geni ERG11/cyp51A/cyp51B'nin değiştirilmesi veya aşırı ekspresyonunu içerir; kandida dirençli izolatları, genellikle enzimin heme bağlanma sahasına yakın bölgelerde amino asit ilavelerine sahiptir. Ayrıca, transkripsiyonel aktivatör Upc2'deki işlev kazanımı mutasyonları yoluyla ERG11'in yapısal aşırı ekspresyonu, genellikle *C. albicans*'ın dirençli izolatlarında bulunur. Bununla birlikte, herhangi bir suşta birden fazla direnç mekanizması çalışabilir ve dirençle sonuçlanan değişiklikler ilave etkilere sahip olabilir veya çapraz direnç gelişmesine yol açabilir (14,45).

3.6.1.2.1. Flukonazol

Kandida enfeksiyonları için en sık reçete edilen antifungal ilaçlarından biri, triazol bir antifungal olan flukonazoldür. Azol halkasının serbest nitrojen atomu, enzimin hem grubu içindeki bir demir atomunu bağlar. Bu, oksijenin aktivasyonunu ve dolayısıyla ergosterol biyosentezi sürecini engelleyen lanosterolün demetilasyonunu önler. Ergosterol, mantar hücre zarlarının temel bir bileşeni olduğundan, meydana gelen bu inhibisyon toksik bir sonuç oluşturur; metillenmiş steroller, mantar hücresel zarında birikir ve hücre büyümesi durdurulur (55–57).

Flukonazol, fungisidal (mantarlarda öldürücü etki yapan madde) olmaktan çok fungistatiktir (mantarlarda üremeyi durdurucu etki yapan madde), bu nedenle tedavi, bu antifungal varlığında edinilmiş direncin gelişmesi için fırsat sağlar. Flukonazol, kandida türlerinin çoğuna karşı iyi bir antifungal aktiviteye sahiptir. *C. albicans,* C. *parapsilosis* ve C. *tropicalis*'in klinik izolatları için in vitro duyarlılık sınır noktası 2 µg/ml'dir. ABD'de *C. albicans*, yaklaşık %0,5-2 gibi düşük bir flukonazol direnci insidansına sahiptir. *C. tropicalis, C. parapsilosis* ve *C. glabrata* ise sırasıyla %4-9, %2-6 ve %11-13 ile daha yüksek oranlarda flukonazol direnci insidansına sahiptir. Ortaya çıkan maya *C. auris*, flukonazole karşı %93'e varan yüksek bir direnç oranı sergileyebilir. Alternatif olarak *C. krusei*'de görüldüğü gibi, flukonazol direnci önceden antifungal eklenmesi yapılmadan doğuştan meydana gelebilir. Flukonazol direncinin altında yatan mekanizmaları anlamak, sınırlı antifungal repertuarımızı yönetmenin ve flukonazolü birçok kandida enfeksiyonunu tedavi etmek için olası bir seçenek olarak tutmanın çok önemli bir parçasıdır (55–57).

3.6.1.2.2. Vorikonazole

Vorikonazol, antifungal araçlarında önemli bir ajandır. İnvaziv aspergillozis, diğer hiyalin küfleri ve birçok kahverengi-siyah küf için tercih edilen tedavidir. Flukonazole dirençli olanlar da dahil olmak üzere kandida türlerinin neden olduğu enfeksiyonlarda ve merkezi sinir sisteminde meydana gelenler dahil olmak üzere endemik mikozların neden olduğu enfeksiyonlarda etkilidir. İyi emilen hem intravenöz hem de oral formülasyonda bulunma avantajına sahiptir (57,58).

Vorikonazol, flukonazolden geliştirilmiş, aynı zamanda geniş bir antifungal spektruma sahip, flukonazole dirençli oral kandidiyazisin tedavisinde alternatif olarak kullanılabilen ikinci nesil bir triazoldür. *C. albicans, C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*'in klinik izolatları için *in vitro* duyarlılık sınır noktası 0,125 μg/ml'dir. Ancak, *C. krusei* için 0,5 μg/ml olduğu tespit edilmiştir. Vorikonazol, mantarlar tarafından hücre zarı ergosterol sentezinde önemli bir adım olan sitokrom P450 (CYP 450)-bağımlı 14α-lanosterol demetilasyonunu inhibe ederek etki eder. Vorikonazol, çoğu küflere karşı fungisidal etki yaparken tüm azollerde olduğu gibi *Candida spp*.'ye karşı fungistatiktir. *C. krusei* gibi doğal olarak flukonazole dirençli türler, vorikonazole duyarlıdır. Flukonazole dirençli bazı *C. glabrata*'lar, vorikonazole duyarlıdır, ancak flukonazole direnç geliştiren birçok *C. glabrata* suşu da voriconazole dirençli hale gelir. Vorikonazol e karşı direnç, özellikle *C. glabrata* arasında artıyor gibi görünmektedir. Kısmen, bunun nedeni direnç sınır değerlerinin CLSI tarafından düşürülmesi ve ayrıca artan sayıda kandida türünün azollere direnç kazanmasıdır. Duyarlı ve dirençli olma durumu için yeni değerler her ilaç ve her *Candida spp.* için belirlenir. Bu değişiklikler, duyarlılık testinin tedaviye yanıtı tahmin etmesine ve ayrıca dirençli mutantları daha kolay tanımlamasına izin vermeyi amaçlamaktadır (57–59).

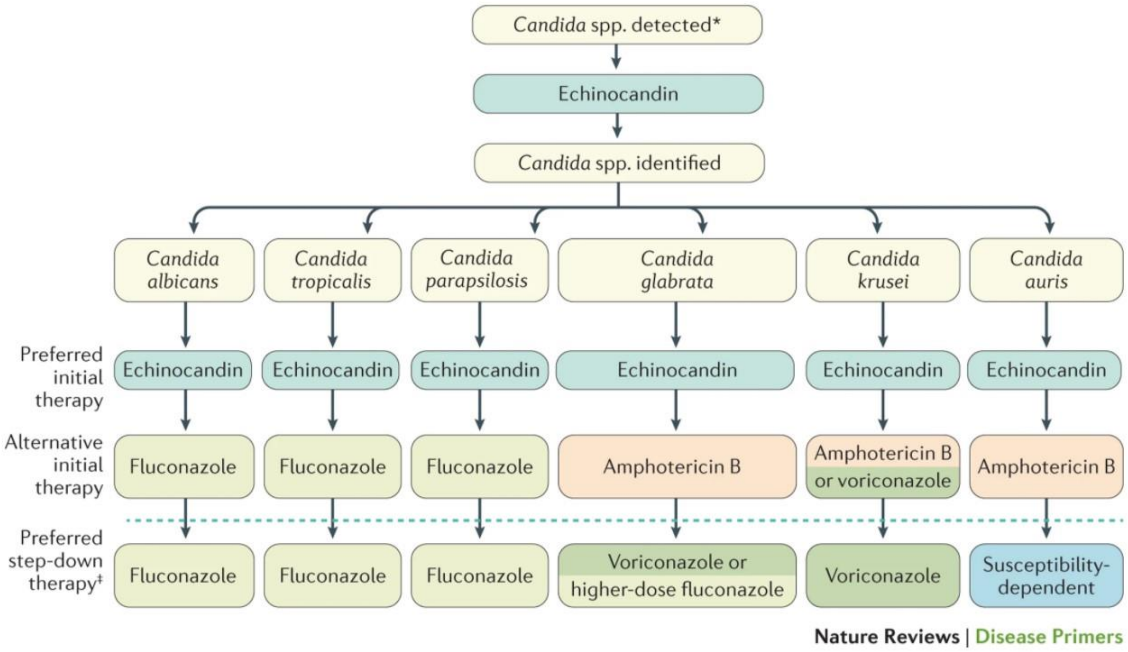
3.6.2. Hücre Duvarına Etkili Antifungal Ajanlar: Glukan Sentez İnhibitörleri

Hücre duvarı, mantar homeostazının önemli bir bileşendir. İnsan hücrelerinde bir hücre duvarının olmaması, bu bileşeni antifungal gelişim için önemli bir hedef haline getirir. Çoğu hücre duvarının iki katmanı vardır. İlk katman, nispeten korunmuş bir yapısal iskeleti içeren iç katman ve ikinci katman, daha heterojen ve türe özgü özelliklere sahip olan dış katmandır. İç hücre duvarı, duvarın sitoplazma ve zar tarafından duvara uygulanan önemli iç hidrostatik basınca direnen yük taşıyan yapısal bileşenini temsil eder. Bu katman kitin ve glukan içerir ve hücre duvarının kuru ağırlığının %50-60'ı β- (1-3) -glukandan oluşur. Dış katmanın yapısı, modifiye edilmiş N- ve O-bağlı oligosakaritlere sahip, ağır mannosile edilmiş glikoproteinlerden oluşur. Bu oligosakkarit yan zincirlerinin yapısı mantar türleri arasında farklılık gösterir. Bu ilaçların çoğu, β-D-glukan sentazı inhibe ederek etki gösterir. β-D-glukan sentazın inhibisyonu, *Candida spp.*'nin hücre ölümüyle

sonuçlanır. Hücre duvarına etki eden antifungal ajanlardan ekinokandinler, glukan üretimini bozarak hücre duvarını hedef alan ilk sistemik antifungallerdir (60,61).

3.6.2.1. Ekinokandinler ve Direnç Mekanizmaları

Çoğu klinisyen, yetişkin hastalar için birinci basamak tedavi olarak bir ekinokandin seçmektedir. Ekinokandinler, hücre duvarının oluşumu için gerekli bir enzim olan β-D-glukan sentazı inhibe eder ve çoğu kandida türlerine karşı mükemmel fungisidal aktiviteye sahiptir. Ekinokandinler etkilidir, güvenlidir ve çok sınırlı ilaç-ilaç etkileşimlerine sahiptir; ancak intravenöz uygulama gerektirirler. Bu sınıftaki her ajan, randomize, karşılaştırmalı klinik çalışmalarda hastaların ~%70-75'inde etkili olduğu görülmüştür (12,13,49,53).



Şekil 3.5. Kandidemi tedavisi için tercih edilen antifungal kullanım yolu. Kandidemi için toplam tedavi süresi, ilk negatif kan kültüründen itibaren 14 gündür. * Henüz bilinmeyen türler. ‡ Flukonazole kademeli tedavi genellikle flukonazole karşı belgelenmiş duyarlı minimum inhibitör konsantrasyonlara (*C. albicans, C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* için <2 µg/ml ve *C. glabrata* için <32 µg/ml) ve hastanın klinik stabilizasyonuna dayanır. Daha yüksek doz flukonazol, günde 12 mg/kg'dan oluşur. Sunulan şekildeki bilgiler kısmen Infectious Diseases Society of America (IDSA) ve European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) kılavuzlarına dayanmaktadır (13).

Şu anda mevcut olan üç Ekinokandin; kaspofungin, anidulafungin ve mikafungindir ve sadece parenteral preparatlar olarak mevcuttur. Hepsi çeşitli kandida türlerine karşı optimal bir spektrum aktivitesine sahiptir. Kaspofungin, D-AMPH-B veya flukonazol gibi diğer antifungal ajanlara yanıt, direnç veya toksisite eksikliği olduğunda preterm yenidoğanlarda sistemik kandidiyazisin tedavisi için uygun bir alternatiftir. Kandida türlerine karşı fungisidal etki gösterir. Yenidoğanlardaki plazma konsantrasyonları, yaşlı pediyatrik hastalar ve yetişkinlere kıyasla biraz daha yüksektir ve herhangi bir olumsuz güvenlik sonucu gözlenmez. Ekinokandinler 2002 yılında tıbbi kullanım için onaylanmış ve flukonazol ile birlikte ilk basamak antifungal ilaç olarak uygulanmaktadır (Şekil 3.5). Güvenlik profilleri, daha iyi sonuçlar ve azol dirençli türlerin ortaya çıkması nedeniyle, ekinokandinler merkezi sinir sistemini, gözü ve üriner sistemi etkileyenler hariç şu anda çoğu kandidemi ve invaziv kandidiyazis vakaları için tercih edilen ajanlardır (12,49).

3.6.2.1.1. Anidulafungin

Anidulafungin *in vivo* ve *in vitro* olarak triazole (*C. glabrata*, *C. krusei*) veya amfoterisin B (AmB) (*C. lusitaniae*)'ye doğal olarak dirençli olduğu bilinen kandida türlerine karşı fungisidal özellik gösterir. Küresel olarak, anidulafunginin bir mikroorganizmasının %50'sinin kandida türlerine karşı büyümesini engellemek için gereken minimum inhibe edici konsantrasyon 0,5 μg/ml'dir ve bir mikroorganizmanın %90'ının büyümesini engellemek için gereken minimum inhibe edici konsantrasyon (MIC90) <2 μg/ml'dir. *C. lusitaniae* ve *C. parapsilosis* için MIC değerleri, *C. albicans* için olanlardan daha yüksek olarak bulunmuştur (62,63).

Anidulafungin, *A. nidulans*'ın bir fermantasyon ürünü olarak ortaya çıkan ekinokandin B'nin yarı sentetik bir türevidir. Genellikle özofagus kandidiyazı, kandidemi ve derin organ enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Etkisi ve güvenlik çalışmaları net olmasa da FDA bu antifungalı kandida ile ilişkili enfeksiyonlar için Şubat 2006'da onaylamıştır. Bu ilacın klinik etkinliğinin, kandidemi veya invazif kandidemisi olan hastaların tedavisi açısından flukonazole benzerlik gösterdiği ve ayrıca flukonazole dirençli mukozaya kandidiyaza karşı etkinlik avantajının daha fazla olduğu bulunmuştur. Anidulafungin tedavisi, nispeten düşük mortalite oranı

(%23) ile kandidemi hastalarının %75,6'sında başarılı olurken, flukonazol %60,1 ve daha yüksek mortalite oranı (%31) göstermiştir (63,64).

3.7. Antifungal Duyarlılık Testleri

İnvaziv kandidiyazis teşhisi doğrulandıktan sonra, tanımlanan türlerin duyarlılık profilinin oluşturulması önemlidir. İntrinsik direnç, doğru tür tanımlamasıyla teşhis edilirken, spesifik izolatın edinilmiş direncinin belirlenmesi, doğru duyarlılık testini ve klinik sınır değerlerinin uygulanmasını gerektirir. Duyarlılık testi sonucunu duyarlı, orta veya dirençli olarak kategorize etmek için ve klinik laboratuvarda hasta tedavisi konusunda tavsiyede bulunmak amacıyla günlük kullanım için klinik sınır değerleri kullanılır (13).

Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) ve Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST), en yaygın türlerin antifungal duyarlılık testleriyle ilgili klinik standartları geliştirmiştir. Hem CLSI hem de EUCAST maya veya küf mantarları için in vitro antifungal duyarlılık testi yapmak için sıvı mikrodilüsyon yöntemini standart yöntem olarak kabul eder. Sıvı mikrodilüsyon tesleri etken maddenin seri dilüsyonlarının mikro kuyucuklardaki mikroorganizma üremesini durdurmasına göre antifungal aktiviteyi ölçen testlerdir. Bu testlerde minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) olarak ifade edilen değer, mantar büyümesini engelleyen minimum ilaç konsantrasyonuna karşılık gelir ve antifungal aktiviteyi gösterir. Test sonucunda üremenin önlenmediği kontrole kıyasla %90 veya en az %50 üreme inhibisyonuna neden olan en düşük konsantrasyonlar MİK 90 ve MİK 50 olarak rapor edilir. CLSI ve EUCAST arasındaki bazı metodolojik farklılıklara rağmen (örneğin, glukoz konsantrasyonu, inokülum boyutu, okuma son noktası, vb.), testin tamamlanmasının ardından tüm antifungal ajan sınıfları için karşılaştırılabilir MİK verileri sağlar (13).

Bunlar dirençli izolatları tanımlamak için mükemmel metodolojilerdir, ancak rutin klinik mikrobiyoloji laboratuvarı bağlamında kullanıcı dostu değildir. Bir dizi başka ticari duyarlılık testi mevcuttur ve hiçbiri tüm organizma-antifungal kombinasyonlarda üstün değildir, bu da yerel doğrulama ve deneyimin önemli

olduğunu vurgulamaktadır. En yaygın olanları agar difüzyon testleri (disk ve gradyan şeritleri), ticari mikro sıvı dilüsyon testleri (örneğin, SensititreTM YeastOneTM (SYO; Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA USA))veya yarı otomatik sistem VITEK'tir. Büyüme ortamına yayılan antifungallerin konsantrasyon gradyanlarını kullanan agar bazlı yöntemler (örneğin, E-test®; AB Biodisk, Solna, Sweden), CLSI / EUCAST referans yöntemlerinin bir çeşit modifikasyonlarıdır (13,65).

Bu fenotipik yöntemler, testten önce enfekte eden organizmanın saf bir kültürünün elde edilmesini gerektirmektedir. Bununla birlikte, SYO, E-test ve VITEK 2, kandida türlerinin *in vitro* antifungal duyarlılık testi için yaygın olarak kullanılan ticari yöntemlerdir ve kullanım, uygunluk ve esneklik açısından referans yöntemlerden üstün olduğu düşünülmektedir (65).

Birçok klinik mikrobiyoloji laboratuvarında, matris destekli lazer desorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometrisinin (MALDI-TOF MS) ortaya çıkışı, rutin teşhis iş akışını büyük ölçüde değiştirmiştir. Sonuç olarak, MALDI-TOF MS, neredeyse tüm mikrobiyal cinsleri ve türleri, benzeri görülmemiş güvenilirlik, hız ve maliyet etkinliğiyle tanımlama şansı sunar. Mantar hücresinin karmaşıklığıyla bağlantılı zorluklar, numune analitik prosedürlerinin erken optimizasyonunu ve sonuç olarak MALDI-TOF MS'nin tıbbi mikolojide büyük ölçekli benimsenmesini engellemiştir. Bugüne kadar MALDI-TOF MS analizi, birincil örneklerden veya pozitif kan kültürlerinden kültürlenen mikrobiyal izolatlar için uygundur ve DNA sekanslama gibi biyokimyasal veya nükleik asit bazlı tekniklere kıyasla geri dönüş süresini önemli ölçüde azaltır. Bununla birlikte, özellikle kandida tür kompleksleri içindeki çok iyi bilinmeyen türler için yüksek MALDI-TOF MS performansı, yalnızca pazarlanan bazı MALDI-TOF MS sistemleri tarafından sağlanan uygun veri tabanları ile elde edilebilir. Duyarlılık testi yöntemleri, birincil örnekler için doğrudan uygulanamazken, bazı son çalışmalar, antifungal duyarlılık testi için fenotip merkezli (veya yarı moleküler) MALDI-TOF MS yöntemlerinin başarılı olduğunu bildirmiştir (65).

3.8.1. E-test Yöntemi ile Antifungal Duyarlılık Ölçümü

E-test, kantitatif antifungal duyarlılık testi (AFST) için yapılan agar bazlı bir gradyan tekniğidir. Sistem, tanımlanan test koşulları altında test organizmasının büyümesini inhibe eden, µg/ml cinsinden Minimum İnhibitör Konsantrasyonunu (MİK) belirlemek için kullanılan spesifik bir antifungal ajanın önceden tanımlanmış bir konsantrasyon gradyanından oluşur (66).

Antifungal ilacın önceden tanımlanmış bir üstel gradyanı, bir plastik üzerine sabitlenir veya bir kağıt (MTS) şeridi üzerine emdirilir. İnokülasyan yapılan bir agar yüzeyine bir E-test gradyan şeridi uygulandığında, plastik taşıyıcı yüzey üzerinde önceden oluşturulmuş antifungal gradyan, agar matriksine anında ve etkili bir şekilde aktarılır. Stabil, sürekli ve üstel bir antifungal madde konsantrasyonları gradyanı doğrudan şeridin altında oluşturulur. İnkübasyondan sonra, mantar büyümesinin görünür hale geldiği, şerit boyunca ortalanmış simetrik bir inhibisyon elipsi görülür. MIC değeri, elipsin sivri ucunun şeritle kesiştiği noktada µg/mL cinsinden ölçekten okunur. %2 glikoz ile desteklenen RPMI 1640 MOPS test için kullanılan besiyeridir ve inkübasyon süresi, test edilen türlere bağlı olarak değişkendir (66,67).

E-test ince, reaksiyona girmeyen ve gözeneksiz bir plastik şerittir. Şeridin bir tarafında, antifungal ajanın kimliğini belirtmek için µg/ml cinsinden MİK okuma ölçeği ve sap üzerinde iki veya üç harfli bir kod bulunur. Kurutulmuş ve stabilize edilmiş antifungal ajanın maksimum konsantrasyon ve minimum konsantrasyon olacak şekilde önceden tanımlanmış üstel bir gradyanı şeridin diğer tarafına immobilize edilir (66,67).

Gradyan bazlı bir sistemden tekrarlanabilir MİK'ler elde etmek için, belirli bir mantar/antifungal ajan kombinasyonu için büyüme/inhibisyon kenarının pozisyonu belirlendiğinde, gradyanın stabilitesi kritik periyot boyunca muhafaza edilmelidir. Önceden tanımlanmış E-test gradyanının kararlılığı ve kesinliği nedeniyle, MİK değerlerinin tekrar üretilebilir olmalı ve CLSI® referans seyreltme prosedürlerine eşdeğer olmalıdır (67).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. GEREÇ

4.1.1. Kullanılan Malzemeler

Tablo 4.1. Çalışmada kullanılan cihazlar ve malzemeler aşağıda listelenmiştir.

Cihaz veya Malzeme

MALDI-TOF MS: Bruker Daltonics, Bremen, Germany

Etüv: Thermo Heratherm IGS60, Almanya

McFarland cihazı: BD PhoenixSpec™ nephelometer

Otoklav: Thermo Scientific

Su banyosu: Benmari

Flukonazol E-test: Bioanalyse Turkey

Voriconazol E-test: Bioanalyse Turkey

Anidulafungin E-test: Bioanalyse Turkey

Amfotericin-B E-test: Bioanalyse Turkey

Vortex Karıştırıcı: SCILOGEX MX-S

Mikropipet: Thermo Scientific

Steril pipet uçları

Soğutucu Dolaplar (4℃, -20℃ ve -80℃)

Ependorf tüpleri

Mikroskop: Olympus CX 31

Lam ve lamel

Petri kapları

SDA Besiyeri

RPMI 1640 Agar MOPS ve %2 glikoz ilaveli

Steril distile su

160 mm steril polistren petri kabı

4.2. YÖNTEM

4.2.1. Hasta Örneklerinin Toplanması

Çalışmamıza Dicle Üniversitesi Hastanesi klinik ve polikliniklerinden Merkez Laboratuvarı bakteriyoloji birimine 22.12.2019 − 22.10.2020 tarihleri arasında gönderilen çeşitli klinik örneklerden üreyen Candida cinsi maya mantar izolatları dahil edilmiştir. Aynı hastadan izole edilmiş mükerrer maya mantarlarından sadece ilki çalışmaya dahil edilmiş ve izolatlar %16 gliserol içeren buyyon içerisinde çalışma zamanına kadar -80℃'de bekletilmiştir.

Bu çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26.06.2019 tarihli ve 157 no'lu kararıyla onay alınmıştır.

4.2.2. Örneklerin Ekimi

Erişkin ve çocuk hastalardan alınan beyin omurilik sıvısı (BOS), plevra ve eklem sıvısı, periferik ve kateter kan örnekleri Bactec Plus aerobic/F veya BD Bactec Peds Plus/F şişelerine alınarak BACTEC FX (Becton Dickinson, A.B.D) sisteminde inkübasyona bırakıldı, üreme olan şişelerden katı besiyerlerine - %5 Koyun Kanlı Agar (KKA) (RTA, Türkiye), Eozin Methylen Blue Agar (EMB) (RTA, Türkiye) ve Sabouraud Dextroz Agar (SDA) (Oxoid, İngiltere) - subkültürler yapıldı. Trakeal aspirat, bronkoalveolar lavaj (BAL), idrar ve nefrostomi örnekleri kantitatif yöntemle, diğer örnekler seyreltme yöntemiyle besiyerlerine ekildi. Solunum yolu örneklerinde üreyen maya mantarları kolonizasyon olarak kabul edildi ancak diğer vücut örneklerinde eş zamanlı üreme varlığında etken sayıldı. Yara kültürü örneklerinde Gram boyama için Q skorlama sistemi kullanıldı ve Q skoru sıfırdan büyük olan örnekler değerlendirmeye alındı. Vajen örnekleri Gram yöntemi ile boyanarak Nugent skorlama sistemi ile değerlendirildi. Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları için eş zamanlı olarak kateter ucu ve/veya kateter kan kültürü ile periferik bir venden kan kültürü alındı. Hem kateter ucu ve/veya katater kan kültüründe hem de periferik venden alınan kan kültürü örneğinde üreme olması

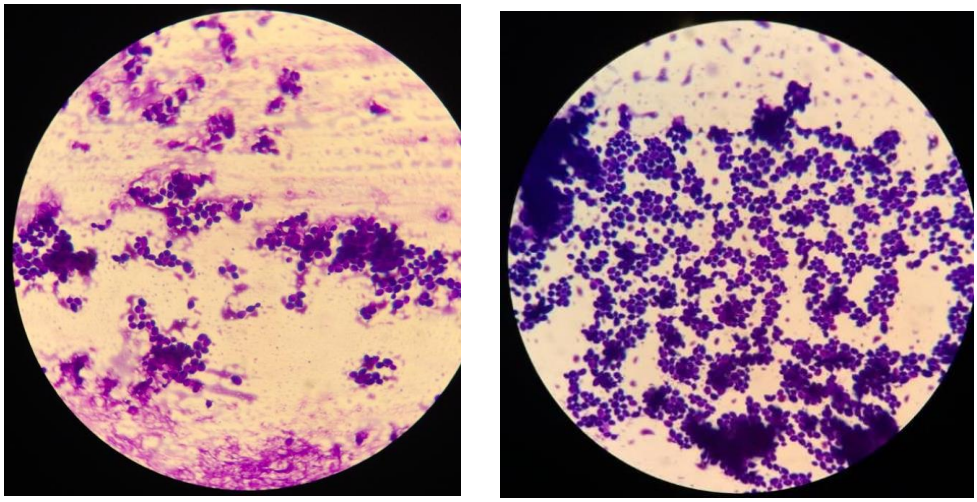
durumunda üreyen izolat kateter ilişkili bakteriyemi etkeni kabul edildi. Enfeksiyon etkeni olduğu düşünülen kolonilerin morfolojik görünümleri değerlendirildi, boyasız direkt mikroskobi ve Gram boyama işlemleri gerçekleştirildikten sonra tanımlama aşamasına geçildi. Maya mantarı olduğu tespit edilen kolonilerin Sabouroud Dekstroz Agar (SDA) besiyerine subkültürleri yapıldı.

4.2.2.1. SDA Besiyerinin Hazırlanması

1 litre distile su içinde 65 g SDA tozu süspanse edildi ve balon joje içinde hafif hareketlerle karıştırıldı. Balon joje içindeki toz tamamen çözünene kadar 100°C'de su banyosunda bekletildikten sonra otoklavda 1 atm basınç, 121°C'de 15 dakika steril edildi. Sterilizasyon sonrası oda sıcaklığında 45-50°C'ye kadar soğuması beklenen besiyeri steril bir şekilde, kalınlıkları 2-4 mm olacak şekilde petri kaplarına dağıtıldı.

4.2.2.2. Gram Boyama

Kandida türleri Gram yöntemi ile boyanan yaymalarda gram pozitif tomurcuklanan maya hücreleri veya düzenli daralma noktaları gösteren psödohifalar olarak görünür. Direkt klinik örnekler veya besiyerinden alınan koloni süspansiyonları lam üzerine yayıldıktan sonra kurutuldu ve bek alevinde tespit edildi. Tespit edilen preparatlar kristal viyole ile 1.5-2 dakika boyandı ve ardından su ile yıkandı. Preparatlar daha sonra 1-2 dakika lugol solüsyonu ile muamele edildi, su ile yıkandı ve %95'lik etil alkol ile dekolorizasyon işlemi uygulandı. Preparatlar su ile yıkandıktan sonra bazik fuksin ile 30-40 saniye boyunca boyandı, tekrar su ile yıkandı ve kurumaya bırakıldı. Kuruyan preparatlar immersiyon yağı damlatılarak ışık mikroskobu ile tarandı. Maya mantarları koyu/açık mor renkte boyandı (Şekil 4.1).



Resim 4.1. Işık mikroskobu incelemesinde Gram pozitif boyanan maya mantarları

4.2.3. MALTI-TOF MS İle Mantar Türlerinin İdentifikasyonu

Pasajlanmış plaklar 24-48 saat inkübe edildikten sonra üreyen mantar türlerinin tanımlanması işlemi kütle spektrometre yöntemi ile yapıldı. Örnekler MALDI Biotyper standart protokolüne göre hazırlandı. Matris destekli lazer desorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometrisi (MALDI-TOF MS) (Şekil 4.2) ile maya tanımlama işleminde ilk olarak temiz bir kürdan ile bir koloniden alınan örnek hedef plakasındaki daire şeklindeki alana aktarıldı. MALDI-TOF MS hedef plakası, her biri farklı kolonileri test etmek için kullanılabilen 96 adet dairesel alana sahip yeniden kullanılabilir çelik bir plakadır. Maya uygulamaları için hücreler hedef plakada %70'lik formik asit ile işleme tabi tutuldu ve ardından kurutuldu. Leke üzerine 1–2 µL matris çözeltisi konularak ve tekrar kurutuldu. Ardından plaka, kütle spektrometresinin iyonlaşma bölmesine yerleştirildi.



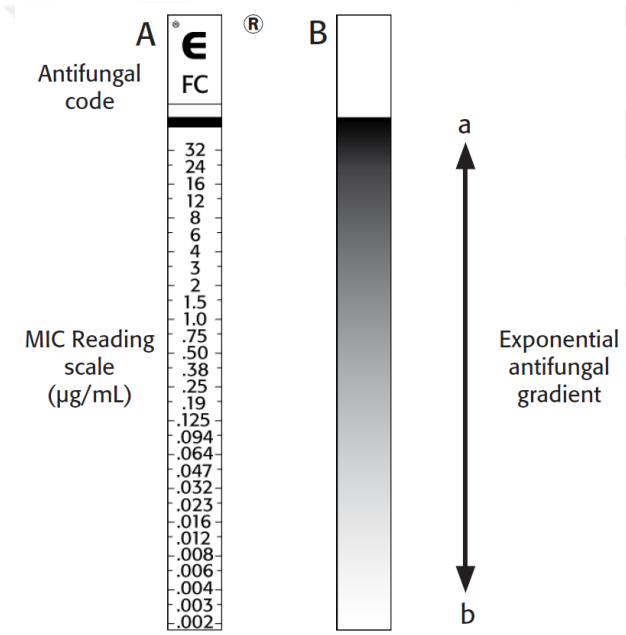
Resim 4.2. MALDI-TOF MS Cihazı.

Kandida türlerinin tanımlaması için 2-20 kDa kütle aralığında, pozitif lineer modda ve 337 nm nitrojen lazer iyonize ışınlar göndererek elde ettiği veri spektrumlarını Bruker Biotyper 3.1 yazılımı (Bruker Daltonics, Bremen, Germany) ile analiz eden MALDI-TOF MS sistemi kullanıldı.

4.2.4. Gradient Test Yöntemi İle Antifungal Duyarlılık Tespiti

Tanımlanması yapılan maya mantarı türlerinin antifungal duyarlılıkları gradient test (E-test) yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Agar bazlı gradient test sistemi, kandida türlerinin büyümesini inhibe eden antifungal ajanların µg/mL cinsinden Minimum İnhibitör Konsantrasyonunu (MİK) belirlemek için kullanılan kantitatif bir yöntemdir.

E-testler ince ve gözeneksiz plastik bir şerit olmak üzere; Şekil 4.3'de gösterildiği gibi; (A) şeridin bir tarafında antifungal ajanın kimliğini belirtmek için µg/ml cinsinden MİK okuma ölçeği ve üzerinde iki veya üç harfli bir kod bulunur. Çalışmamıza dahil edilen 4 adet antifungal ajan (flukonazol, varikonazol, amfoterisin B, anidulafungin) ve E-test kodları Tablo 4.2'de gösterilmiştir. Kurutulmuş ve stabilize edilmiş antifungal ajanın önceden tanımlanmış artan bir gradyanı, maksimum konsantrasyon a'da ve minimum b'de olacak şekilde şeridin diğer tarafında (B) sabitlenmiştir (Şekil 4.3).



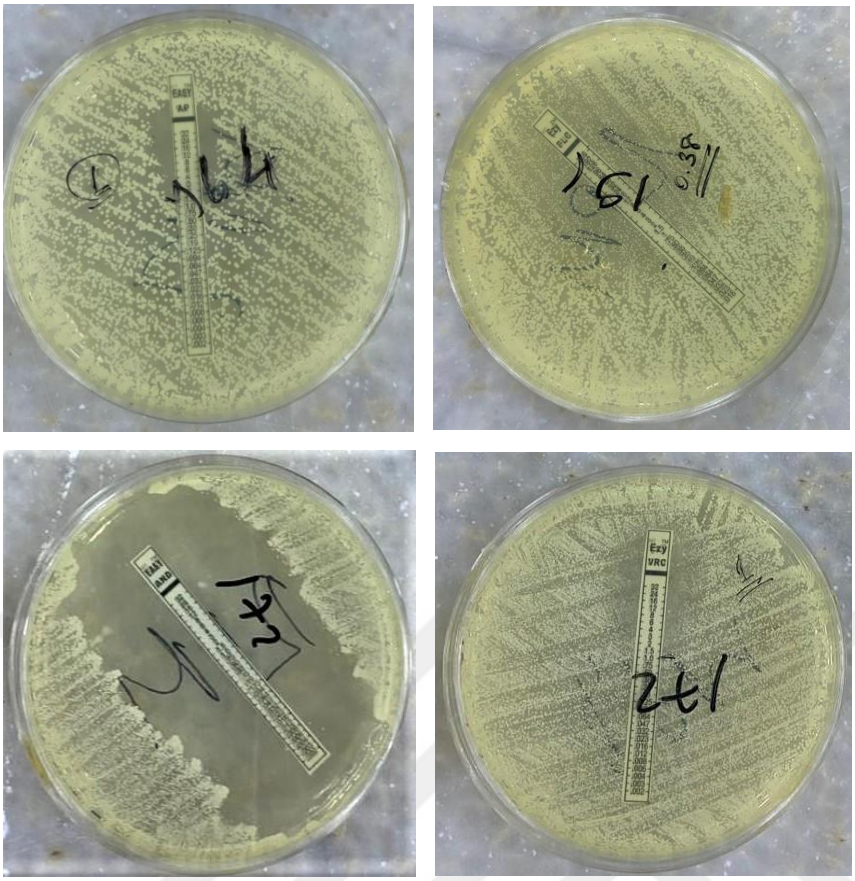
Resim 4.3. Antifungal ajan gradient test düzenlemesi.

4 adet antifungal ajan bu çalışmada kullanıldı ve identifikasyonu yapılan *Candida spp*. için MİK değerleri belirlendi. Çalışma öncesi her izolatın Sabouroud Dekstroz Agar besiyerine subkültürü yapıldı. Saflaştırılan izolatların serum fizyolojik içerisinde süspansiyonları hazırlandı, vorteksli karıştırıcıda homojen hale getirildi ve bulanıklık düzeyi McFarland nefelometre ile ölçülerek 0.5 McFarland bulanıklığında süspansiyon elde edildi (Şekil 4.4).



Resim 4.4. İzolatların saklanması, vortekslenmesi ve bulanıklık düzeyinin ölçülmesi. Besiyerlerindeki saflaştırılmış kolonilerden %16 gliserollü buyyon içerisinde saklamaya alınan örnekler (sol), çözünmüş örneklerin vorteks ile homojen hale getirilmesi (orta) ve nefelometre ile bulanıklık düzeyinin ölçülmesi(sağ).

Hazırlanan süspansiyonlar 90 mm çapındaki RPMI 1640 besiyerine dökülerek tüm besiyeri yüzeyine yayılması sağlandıktan sonra kalan sıvı dökülerek besiyerinin kuruması beklendi. Bu süre içinde çalışma için kullanılacak gradient test şeritleri (flukonazol, varikonazol, amfoterisin B, anidulafungin) oda ısısına gelinceye kadar bekletildi. Kullanıcı manuelinde belirtildiği üzere paket açılımı steril bir pens yardımıyla, anfifungal gradient bulunan bölümüne dokunulmadan yapıldı. Besiyeri yüzeyi kuruduktan sonra gradient test şeritleri besiyerinin ortasından perifere doğru artan konsantrasyonda olacak şekilde yerleştirildi. Test şeritleri, her bir plağa 1 adet gelecek şekilde yerleştirildi (Şekil 4.5) ve yerleştirildikten sonra hareket ettirilmemeye dikkat edildi. Ardından besiyerleri 37°C'lik etüvde 24 saat süreyle inkübe edildi.



Resim 4.5. Farklı antifungal ajan içeren gradient test şeritlerinin plaklara yerleştirilmesi.

4.2.4.1. RPMI Besiyerinin Hazırlanması

RPMI besiyeri hazırlanması 2 aşamada gerçekleştirildi. Öncelikle, 42,91 gram Part A 500 ml saflaştırılmış su içinde süspanse edildi. Karışım tamamen çözülene kadar yavaşça karıştırıldı. Çözeltinin pH'ı NaOH ile 7.0'a ayarlandı. Otoklavlama veya ısıtma yapılmadı. Daha sonra Part B çözeltisi (RPMI 1640 Agar + MOPS + %2 Glukoz ve Sodyum Bikarbonatsız) hazırlandı. 500 ml distile su içinde 35 gram Part B bileşeni süspanse edildi. İyice karıştırıldı ve tamamen çözünene kadar su banyosunda bekletildi. Otoklavda 1 atm basınç, 121°C sıcaklıkta 15 dakika boyunca sterilizasyonu sağlandı. 45-50°C'ye soğutulduktan sonra Part A, 0.22 mikron porlu steril membran filtreden geçirilerek Part B'ye aseptik olarak eklendi. Balon jojenin hafifçe çalkalanmasından sonra 2-4 mm kalınlıkta olmak üzere steril petri plakalarına döküldü.

Testin değerlendirilmesi üretici talimatları gereğince yapıldı. Gerekli inkübasyon süresinden sonra ve yalnızca eşit bir büyüme alanı belirgin bir şekilde göründüğünde, gradient test şeritlerinin etrafında oluşan inhibisyon alanları değerlendirilerek, üremenin %80 inhibe olduğu alanların şerit ile kesiştiği yer izolatın o antifungal için minimal inhibitör konsantrasyonu olarak belirlendi. Kültür karışık görünüyorsa veya büyüme alanı çok hafif veya çok ağırsa plak değerlendirilmeyip testi tekrarlandı. En son olarak elde edilen MİK değerleri EUCAST standartlarına göre değerlendirilerek kandida türlerinin antifungal ilaçlara duyarlılık durumu belirlendi. Besiyeri üreme kontrolü ve antifungal direnç testlerinin kalite kontrolü için *C. albicans ATCC 10231* standart suşu kullanıldı. Tablo 4.2'de çalışmada kullanılan antifungal ilaçların EUCAST standartlarına göre MİK değerleri gösterilmiştir.

İzolatların elde edildiği hastaların yaş, cinsiyet, klinik bilgileri, izolatların ürediği klinik örnekler, maya mantarının türü ve antifungal duyarlılık sonuçları kaydedildi. Verilerin değerlendirilmesi için test edilen 4 antifungal ilaca karşı duyarlılık durumları; izolatların elde edildiği örnek tipleri, hastaların başvurduğu klinik (poliklinik, klinik, yoğun bakım) ve izole edilen mantar türüne göre karşılaştırıldı. Grupların karşılaştırmasında normal dağılım gösteren veriler için tek yönlü varyans analizi ANOVA; normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskall-Wallis varyans analizi testi uygulandı. Ayrıca verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiki hesaplamalar (oran, orantı, ortalama ve standart sapma vb) da kullanıldı.

Tablo 4.2. Çalışmada kullanılan antifungal ilaçlar ve özellikleri. Antifungal ilaçların belirtilen kandida türlerine duyarlılık (S) ve dirençlilik (R) için EUCAST MİK sınır değerleri mg/L olarak ifade edilmiştir (69).

Kandida Türü	**Antigungal Ajanlar ve EUCAST MİK Sınır Değerleri (mg/L)**				
		Amfoterisin B (AmB)	**Anidulafungin (AND)**	**Flukonazol (FLC)**	**Vorikonazol (VRC)**
Candida albicans	**S ≤**	1	0,03	2	0,06
	I			4	0,125-0,25
	R >	1	0,03	4	0,25
Candida glabrata	**S ≤**	1	0,06	0,001	-
	I			≤16	-
	R >	1	0,06	16	-
Candida kefyr	**S ≤**	-	-	-	-
	I	-	-	-	-
	R >	-	-	-	-
Candida krusei	**S ≤**	1	0,06	-	-
	I			-	-
	R >	1	0,06	-	-
Candida parapsilosis	**S ≤**	1	4	2	0,125
	I			4	0,25
	R >	1	4	4	0,25
Candida tropicalis	**S ≤**	1	0,06	2	0,125
	I			4	0,25
	R >	1	0,06	4	0,25
Candida gulliermondii	**S ≤**	1	0,03	2	0,06
	I				
	R >	1	4	4	0,25

5. BULGULAR

5.1. İdentifikasyon Sonuçları

Aralık 2019-Kasım 2020 tarihleri arasında, Dicle Üniversitesi Hastanesi klinik ve polikliniklerinden 736 hastaya (477 Kadın, 269 Erkek) ait çeşitli klinik örneklerden 1254 *Candida spp*. izole edildi. *Candida spp.* izole edilen klinik örneklerin büyük kısmını idrar (669 örnek, %53,35), kan (270 örnek, %21,53) ve vajen (227 örnek, %18,10) örnekleri oluşturdu. Solunum yolu (35 örnek, %2,79), kateter (19 örnek, %1,52), yara (11 örnek, %0,88), apse (8 örnek, %0,64), kulak (5 örnek, %0,4), periton (4 örnek, %0,32), plevra (3 örnek, %0,24) ve BOS (3 örnek, %0,24) örnekleri daha az sıklıkta *Candida spp.* üreyen örneklerdi. İzole edilen kandida türlerinin klinik örneklere göre dağılımı Tablo 5.1'de gösterilmiştir.

Tablo 5.1. *Candida spp*. üremesi saptanan hastalardan toplanan örneklerin kliniklere göre dağılımı.

Klinik Örnek Türü	İzolat Sayısı	%
İdrar	669	59,77
Kan	270	18,57
Vajen	227	15,61
Solunum yolu	35	2,41
Katater	19	1,31
Yara	11	0,76
Apse	8	0,55
Kulak	5	0,34
Periton	4	0,28
Plevra	3	0,21
BOS	3	0,24
Toplam	1254	100

Candida spp. üremesi tespit edilen toplamda 1254 adet örneğin 756'sı (%60,29) yoğun bakımlarda yatan hastalardan, 269'u (%21,45)kliniklerde yatan hastalardan, 229'u (%18,26) ise poliklinik hastalarından izole edilmiştir. *Candida spp.* izolatlarının büyük kısmını idrar, vajen ve kan örnekleri oluşturmuştur. Kan, idrar ve vajen örneklerinden izole edilen kandida türleri Tablo 5.2'de özetlenmiştir.

Tablo 5.2. Kan, idrar ve vajen kültürlerinden izole edilen *Candida spp* izolatlarının tür dağılımı

Candida spp.	**Kan**		**İdrar**		**Vajen**		**Toplam**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
C. albicans	101	37,41	324	48,43	144	63,44	569	46,8
C. glabrata	22	8,15	32	3,78	68	29,96	122	10,57
C. tropicalis	38	14,07	192	28,7	3	1,32	233	20
C. parapsilosis	87	32,22	48	7,17	1	0,44	136	11,66
C. kefyr	14	5,18	38	5,68	3	1,32	55	4,72
C. lusitaniae	4	1,48	4	0,6	-	-	8	0,69
C. krusei	3	1,11	8	1,2	4	1,76	15	1,29
C. guilliermondi	1	0,37	-	-	-	-	1	0,09
Cyberlindhera fabiani	-	-	10	1,5	-	-	10	0,86
C. dubliniensis	-	-	4	0,6	-	-	4	0,34
Tiplendirilmeyen	-	-	9	1,35	4	1,76	13	1,11
Toplam	270	100	669	100	227	100	1166	100

Candida spp. üremesi saptanan klinik örneklerden 270'i kan kültüründen izole edilmiştir. Aralık 2019-Kasım 2020 tarihleri arasında Merkez Laboratuvarı bakteriyoloji birimine gönderilen kan kültür şişe sayısı 13.213, kan kültürlerinde etken olduğu düşünülen üreme sayısı 2094 olarak saptanmıştır. Etken olduğu

düşünülen üremelerin %12.9'u Candida spp. olarak tanımlanmıştır. *C. albicans* %37,41 ile kan kültüründen en sık izole edilen kandida türü olurken onu %32,22 ile *C. parapsilosis* izlemiştir. Kan örneklerinden izole edilen diğer kandida türleri *C. tropicalis* (%14,07), *C. glabrata* (%8,15), *C. kefyr* (%5,18), *C. lusitaniae* (%1,48), *C. krusei* (%1,11) ve *C. guilliermondi* (%0,37) olarak bulunmuştur.

Aralık 2019-Kasım 2020 tarihleri arasında Merkez Laboratuvarı bakteriyoloji birimine gönderilen idrar örnek sayısı 11391 olup idrar kültüründe etken kabul edilen üreme sayısı 3037(%26,7) olarak saptanmıştır. Etken veya kolonizasyon ayrımı yapılmaksızın idrardan izole edilen toplam 669 örneğin 324'ünde *C. albicans* (%48,43) ürerken, 192 örnekte üreyen *C. tropicalis* %28,7 oranıyla idrar örneklerinde ikinci en sık saptanan kandida türü olmuştur. *C. parapsilosis* 48 (%7,17), *C. kefyr* 38 (%5,68), *C. glabrata* 32 (%3,78), *Cyberlindhera fabiani* 10 (%1,5), *C. krusei* 8 (%1,2), *C. lusitaniae* 4 (%0,6), *C. dubliniensis* 4 (%0,6) idrar örneğinde üremiş, 9 örnekteki maya mantarı ise tiplendirilememiştir.

Aralık 2019-Kasım 2020 arasında Merkez Laboratuvarı bakteriyoloji biriminde üreme saptanan toplam 352 vajinal sürüntü kültürünün 227 (%64.5)'sinde kandida türleri izole edilmiştir. Vajen kültüründe üreyen kandida türlerinin%90'dan fazlasını *C. albicans* ve *C. glabrata* oluşturmuştur. *C. albicans* örneklerin yarısından fazlasında (144 örnek, %63,44) izole edilirken onu *C. glabrata* (68 örnek, %29,96) izlemiştir. Vajen örneklerinde nadiren izole edilen türler *C. krusei* (4 örnek, %1,76) *C. tropicalis* (3 örnek, %1,32), *C. kefyr* (3 örnek, %1,32) ve *C. parapsilosis* (1 örnek, %0,44), olarak tiplendirilmiş,4 örnek ise tiplendirilememiştir.

5.2. Antifungal Duyarlılık Testi Sonuçları

Antifungal duyarlılık testi uygulanan 86 adet *Candida spp*. izolatının 40'ı vajen (%46,51), 33'ü kan (%38,37), 8'i idrar (%9,30), 2'si apse (%2,33), 2'si yara (%2,33) ve 1'i BOS (%1,16) örneğinden izole edilmiştir (Tablo 5.3.).

İzole edilen klinik örneklerden antifungal duyarlılık testi uygulanan *Candida spp.* izolatlarının tür dağılımı Tablo 5.4'te gösterilmiştir. Bu izolatların 45'i *C. albicans* (%52,33), 20'si *C. glabrata* (%23,26), 9'u *C. tropicalis* (%10,47), 6'sı *C. parapsilosis* (%6,98), 4'ü *C. kefyr* (%4,65), 1'i *C. guilliermondi* (%1,16), 1'i *C. krusei* (%1,16) olarak tiplendirilmiştir.

Antifungal duyarlılık testi uygulanan klinik örneklerin *Candida* türlerine göre dağılımı incelendi. Vajenden elde edilen örneklerin %62,5'i *C. albicans,* %32,5'i ise *C. glabrata* olarak bulundu. Kandan izole edilerek tiplendirilen türlerin %42,43'ü *C. albicans,* %9,1'i *C. glabrata,* %21,21'i *C. tropicalis,* %18,2'si *C. parapsilosis,* %3,03'ü *C. kefyr,* %3,03'ü *C. guilliermondi ve* %3,03'ü *C. krusei* olarak tanımlandı. İdrar örneklerinin %37,5'i *C. albicans,* %12,5'i *C. glabrata,* %12,5'i *C. tropicalis* ve %37,5'i *C. kefyr* türleri olduğu bulundu. Apse örnekleri %50'sinin *C. albicans* ve %50'sinin de *C. glabrata* olarak tanımlandı. Yara örneklerinin %50'si *C. albicans* ve %50'si de *C. tropicalis* olarak tanımlandı ve BOS örneklerinin %100'ünün *C. albicans* olduğu bulundu. Antifungal duyarlılık testi çalışılan klinik örneklerin tür dağılımları Tablo 5.3'te, klinik örnek dağılımları Tablo 5.4'de gösterilmiştir.

Tablo 5.3. Antifungal duyarlılık testi çalışılan *Candida spp* izolatlarının tür dağılımı.

***Candida spp*.türü**	**Sayısı**	**%**
C. albicans	45	52,33
C. glabrata	20	23,26
C. tropicalis	9	10,47
C. parapsilosis	6	6,98
C. kefyr	4	4,65
C. guilliermondi	1	1,16
C. krusei	1	1,16
Toplam	86	100

Tablo 5.4. Antifungal duyarlılık testi çalışılan Candida türlerinin izole edildiği klinik örneklere göre dağılımı.

Etken	Vajen	Kan	İdrar	Apse	Yara	BOS	Toplam
C. albicans	25	14	3	1	1	1	45
C. glabrata	15	3	1	1	-	-	20
C. tropicalis	-	7	1	-	1	-	9
C. parapsilosis	-	6	-	-	-	-	6
C. kefyr	-	1	3	-	-	-	4
C. guilliermondi	-	1	-	-	-	-	1
C. krusei	-	1	-	-	-	-	1
Toplam	40	33	8	2	2	1	**86**

Klinik örneklerin 59'u kadın 27'si ise erkek hastalardan izole edilmiş olup hastaların yaş ortalaması 44,82 olarak bulunmuştur. Candida türleri arasında hasta yaşları ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,05$).

Örneklerin gönderildiği klinikler; dahiliye yoğun bakım, kadın doğum polikliniği, kardiyoloji yoğun bakım, kadın doğum gebe polikliniği, kemik iliği transplantasyon (KİT) yoğun bakım, kardiyoloji kliniği, enfeksiyon hastalıkları kliniği, göğüs T.B.C. yoğun bakım, tıbbi onkoloji kliniği, genel cerrahi yoğun bakımı, tıbbi onkoloji yoğun bakım, gastroenteroloji kliniği, kadın hastalıkları-jinekoloji kliniği, nefroloji kliniği, çocuk hematoloji ve onkoloji kliniği, üroloji kliniği, çocuk göğüs hastalıkları kliniği, acil servis polikliniği, çocuk yenidoğan yoğun bakım, çocuk göğüs-kalp yoğun bakım, genel cerrahi kliniği, endokrin kliniği, nöroşirurji yoğun bakım, yanık yoğun bakım, çocuk yoğun bakım olduğu görülmüştür. Kandida türleri arasında klinik örnekler açısından anlamlı bir fark bulınmuştur ($p<0,05$). Antifungal duyarlılık testi çalışılan hastalardan vajen, kan ve idrar örneklerinin gönderildiği kliniklere göre dağılımları Tablo 5.5, 5.6 ve 5.7'de özetlenmiştir.

Tablo 5.5. *Candida spp*. üremesi saptanarak antifungal duyarlılık testi çalışılan vajen kültür örneklerinin kliniklere göre dağılımı.

Etken	Kadın Doğum	Enfeksiyon Hast.	Acil Servis	Genel cerrahi
C. albicans	23	1	1	-
C. glabrata	14	1	-	1

Tablo 5.6. *Candida spp*. üremesi saptanarak antifungal duyarlılık testi çalışılan kan kültür örneklerinin kliniklere göre dağılımı.

Etken	Dah.	Kard.	KİT	Göğüs TBC.	Tıbbi Onk	Genel Cer.	Çocuk Kl.	Nörşrj	Yanık
C. albicans	4	2		1	3	1	3		1
C. glabrata	2				1				
C. tropicalis	3		1		2	1			
C. parapsilosis	1			2			2	1	
C. kefyr				1					
C. guilliermondi							1		
C. krusei								1	

Dah: Dahiliye, Kard: Kardiyoloji, KİT: Kemik İliği Transplantasyon, Göğüs TBC: Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz, Tıbbi Onk: Tıbbi Onkoloji, Genel Cer: Genel Cerrahi, Çocuk Kl: Çocuk Kliniği, Nöroşrj: Nöroşirürji

Tablo 5.7. *Candida spp*. üremesi saptanarak antifungal duyarlılık testi çalışılan idrar kültür örneklerinin kliniklere göre dağılımı.

Etken	Kard.	Gastr.	Nefroloji	Tıbbi Onk	Üroloji	KİT
C. albicans	1			1	1	
C. glabrata		1				
C. tropicalis				1		
C. kefyr		1	1			1

Kard: Kardiyoloji, Gastr: Gastroenteroloji, Tıbbi Onk: Tıbbi Onkoloji, KİT: Kemik İliği Transplantasyon

Çalışmaya dahil edilen *Candida spp*. izolatları klinik, yoğun bakım ve poliklinik olmak üzere çeşitli ünitelerden elde edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen tüm *Candida spp*. izolatları, toplamda 20 adet klinik (%23,26), 28 adet yoğun bakım

(%32,56) ve 38 adet poliklinik (%44,19) örneklerinden elde edilmiştir. *C. albicans* izolatlarında klinik, yoğun bakım ve poliklinik açısından anlamlı fark bulunmazken, *C. glabrata'*nın poliklinik hastalarında, *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis'*in yoğun bakım ve klinik hastalarında daha fazla izole edilmesi istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Çalışmamızda 45 *C. albicans* izolatının 7'si klinik, 13'ü yoğun bakım ve 25'i poliklinik kaynaklıdır. *C. galabrata* izolatlarının 5'i klinik, 2'si yoğun bakım, 13'ü poliklinik hastalarından elde edilen örneklerdir. *C. tropicalis* izolatlarının 4'ü klinik, 5'i yoğun bakım hastalarından elde edilmiştir. *C. parapsilosis* izolatlarının 1'i klinik, 5'i yoğun bakım kaynaklıdır. *C. kefyr* için 2 klinik ve 2 yoğun bakım kaynaklı olmak üzere 4 izolat incelenmiştir. *C. guilliermondi* izolatının 1 örneği klinik iken *C. krusei* izolatının 1 örneği yoğun bakımdan alınmıştır. Tablo 5.8, *Candida spp*. izolatlarının klinik, yoğun bakım ve polikliniklere göre dağılımını göstermektedir

Tablo 5.8. Çalışmaya dahil edilen *Candida spp*. izolatlarının klinik, yoğun bakım ve polikliniklere göre dağılımı.

Candida spp.	**Klinik**	**Yoğun bakım**	**Poliklinik**
C. albicans	7	13	25
C. glabrata	5	2	13
C. tropicalis	4	5	-
C. parapsilosis	1	5	-
C. kefyr	2	2	-
C. guilliermondi	1	-	-
C. krusei	-	1	-
Toplam	20 (%23,26)	28 (%32,56)	38 (%44,19)

C. albicans izolatları için EUCAST yedi antifungale -Amb, AND, FLC, VRC, itrakonazol, posakonazol, mikafungin – karşı sınır değerleri bildirmiştir. Çalışmamızda kullanılan AmB, AND, FLC ve VRC için sırasıyla 1, 0.03, 4 ve 0.25 üzerindeki MİK değerlerine sahip izolatlar dirençli kabul edilir. AmB için 1 ve altı, AND için 0.03 ve altındaki MİK değerleri duyarlılığı belirtirken FLC ve VRC için

duyarlılık sınırları sırasıyla 2 ile 0.06'dır. FLC için 2-4, VRC için 0.06-0.25 arasındaki MİK değerleri "I" yani –doza bağımlı duyarlı- olarak tanımlanır (75).

Çalışmaya dahil edilen 45 *C. albicans* izolatının AmB için MİK değer aralığı < 0,002 – 1,5 olarak bulunmuş, sınır değeri 1'in üzerinde saptanan 1 izolat dirençli olarak raporlanmıştır. C. *albicans* izolatlarında FLC MİK aralığı <0,016 - >256 olarak saptanmış, 39 izolatta ≤ 2 (duyarlı), 6 izolatta ise > 4 (dirençli) MİK değeri bulunmuştur. VRC MİK değerleri C. *albicans* izolatlarının 39'unda (%86,7) ≤0.06, 6'sında (%13,3) 0.06 – 0.25 aralığında bulunarak doza bağımlı duyarlı (0.06-0.25 arasında) bulunmuştur. Çalışmamızda incelenen 45 *C. albicans* izolatının tamamı AND'ye duyarlı saptanmış, MİK aralıkları <0,002 - 0,125 olarak bulunmuştur.

İncelenen 20 adet *C. glabrata* izolatlarının tamamı AmB ve AND için duyarlı olarak bulunmuş, saptanan MİK aralıkları sırasıyla < 0,002 – 1 ve < 0,002 - 0,064 olarak bulunmuştur. *C. glabrata* flukonazole doğal dirençli olduğundan EUCAST, duyarlılık sınır değerini ≤0.001 gibi çok düşük bir değer olarak belirlemiştir. Bu duyarlılık kategorisi basitçe I (doza bağımlı duyarlı) suşların S (duyarlı) suşları olarak yanlış sınıflandırılmasından kaçınmak içindir. MİK değeri 16'nın üzerindeki izolatlar dirençli sayılırken 0.001 ile 16 arasındaki MİK değerleri "doza bağımlı duyarlı" olarak sınıflandırılır. Doza bağımlı duyarlı bulunan izolatlar için EUCAST günde 2 kez 4mg/kg intravenöz tedavi önermektedir(75).

Çalışmadaki 20 adet *C. glabrata* izolatının FLC MİK değerleri 1-32 aralığında bulunmuş, 8 izolatın (%40) MİK değerleri 16'nın üzerinde bulunarak dirençli, 12 izolat (%60) orta duyarlı olarak tespit edilmiştir. EUCAST VRC için sınır değerleri bildirmemiş, ilgili ajanın *C. glabrata*'ya bağlı enfeksiyonların tedavisinde kullanılmak için yeterli kanıt olmadığını eklemiştir (75). Çalışmamızdaki *C. glabrata* izolatlarının VRC MİK değer aralığı 0.5 – 8 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda incelediğimiz 9 adet *C. tropicalis* izolatının AmB, AND, FLC ve VRC için MİK aralıkları sırasıyla 0.25 – 3, < 0,002, <0,016 – 4 ve 0.032 -0.38 olarak bulunmuş, izolatlardan 1'inde AmB, FLC ve VRC direnci saptanmıştır. İzolatın dahiliye yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan 81 yaşındaki hastanın kan

kültüründen izole edildiği öğrenilmiştir. Diğer izolatlarda direnç saptanmamış, ayrıca tüm *C. tropicalis* izolatları AND'ye duyarlı bulunmuştur.

Antifungal test çalışılan 6 adet *C. parapsilosis* izolatının sadece birinde (%16,67) FLC'a direnç ve VRC'ye karşı doza bağımlı duyarlılık saptanmıştır. İzolatın elde edildiği hasta bilgisi araştırıldığında hastanın 2 ay önce yanık ünitesine, ardından dahiliye yoğun bakım ünitesine yatırılan 61 yaşında erkek hasta olduğu belirlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 4 *C. kefyr* izolatı da FLC'a duyarlı saptanmış, tedavide kullanılmak için yeterli kanıt olmadığından sınır değerleri bulunmayan antifungaller için yorum yapılamamamıştır. AmB, AND ve VRC MİK değer aralıkları sırasıyla 0,12 – 1,5, <0,002-1 ve 0,032 - 0,125 olarak bulunmuştur.

C. krusei enfeksiyonlarının tedavisinde FLC önerilmediğinden, VRC için de tedavide kullanılmak üzere yeterli kanıt olmadığından MİK sınır değerleri belirtilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen 1 *C. krusei* izolatı AmB ve AND'ye duyarlı bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen 1 *C. guilliermondi* izolatında FLC direnci saptanmamış, diğer antifungaller için tedavide kullanılmak üzere yeterli kanıt olmadığından MİK sınır değerleri belirtilmemiştir. AmB, AND ve VRC için MİK aralıkları sırasıyla 1, 0,5 ve 0,125 olarak saptanmıştır. Gradient test sonuçlarına göre *Candida spp.* izolatlarının antifungal ajan MİK değerleri ve direnç profilleri dağılımı Tablo 5.9'da gösterilmiştir.

Tablo 5.9. Gradient test sonuçlarına göre *Candida spp.* izolatlarının antifungal ajan MİK değerleri ve direnç profilleri.

Candida spp. (n)	Antifungal İlaçlar	MİK Aralığı (mg/L)	Duyarlı (S) n / %	Orta Duyarlı (I) n / %	Dirençli (R) n / %
C. albicans (45)	AmB	< 0,002 – 1,5	44 (%97,8)	-	1 (%2,2)
	AND	<0,002 - 0,125	45 (%100)	-	-
	FLC	<0,016 - >256	39 (%86,7)	-	6 (%13,3)
	VRC	<0,002 – 0,25	39 (%86,7)	6 (%13,3)	-
C. glabrata (20)	AmB	< 0,002 - 1	20 (%100)	-	-
	AND	< 0,002 - 0,064	20 (%100)	-	-
	FLC	1 - 32	-	12 (%60)	8 (%40)
	VRC	0.5 - 8	-	-	-
C. tropicalis (9)	AmB	0.25 - 3	8 (%88,9)	-	1 (%11,1))
	AND	< 0,002	9 (%100)	-	-
	FLC	<0,016 - 8	8 (%88,9)	-	1 (%11,1)
	VRC	0.032 -0.38	8 (%88,9)	-	1 (%11,1)
C. parapsilosis (6)	AmB	< 0,002 - 1	6 (%100)	-	-
	AND	< 0,002 – 0,5	6 (%100)	-	-
	FLC	0,016-256	5 (%83,3)	-	1 (%16,7)
	VRC	< 0,002 -0,75	5 (%83,3)	1 (%16,7)	-
C. kefyr (4)	AmB	0,12 – 1,5	-	-	-
	AND	<0,002-1	-	-	-
	FLC	0,125 - 1	4 (%100)	-	-
	VRC	0,032 - 0,125	-	-	-
C. guilliermondi (1)	AmB	1	-	-	-
	AND	0,5	-	-	-
	FLC	2	1 (%100)	-	-
	VRC	0.125	-	-	-
C. krusei (1)	AmB	0,5	1 (%100)	-	-
	AND	0,064	1 (%100)	-	-
	FLC	>256	-	-	1 (%100)
	VRC	0,094	-	-	-

MİK: Minimal İnhibitör Konsantrasyon, AmB: Amphotericin B, AND: Anidulafungin, FLC: Flukonazol, VRC: Vorikonazol

Çalışmamızda toplamda 45 adet *C. albicans* türünden AmB için direnç gösteren 1 izolat yanık yoğun bakım ünitesinden yatmakta olan 14 yaşındaki erkek hastadan izole edilmiştir. FLC direnci saptanan 6 izolatın 4'ünün yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan 2'sinin ise poliklinik hastalarından izole edildiği saptanmıştır.

Antifungal duyarlılık testi çalışılan toplam 8 adet *C. glabrata* izolatının 8'inde FLC için MİK değeri 16'nın üzerinde saptanmıştır. Bu izolatların 3'ü klinik, 1'i yoğun bakım, 4'ü poliklinik hastalarından alınan örneklerden izole edildiği bulunmuştur. AmP ajanı için direnç gösteren 1 adet *C. tropicalis* izolatının dahiliye yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan 81 yaşındaki erkek hastadan izole edildiği görülmüştür. Bu izolatın aynı zamanda ve VRC ajanlarına karşı da direnç gösterdiği saptanmıştır.

Antifungal duyarlılık testinde dirençli olduğu görülen *C. parapsilosis* ve *C. krusei* izolatlarının da yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan alınan örneklerden izole edildiği saptanmıştır. Yoğun bakım üniteleri hem mantar enfeksiyonlarının görüldüğü hem de dirençli izolatların saptandığı birimler olarak dikkat çekmektedir. *Candida spp.* izolatlarının antifungal ajanlara direnç göstermesi durumunun klinik, yoğun bakım ve polikliniklere göre dağılımı Tablo 5.10'da gösterilmiştir.

Tablo 5.10. Çalışmaya dahil edilen *Candida spp.* izolatlarının antifungal ajanlara direnç göstermesi durumunun klinik, yoğun bakım ve polikliniklere göre dağılımı.

Candida Türü (n)	Antifungal İlaçlar	Dirençli (R)	Klinik	Yoğun bakım	Pol
C. albicans (45)	AmB	1 (%2,2)	-	1	-
	AND	-	-	-	-
	FLC	6 (%13,3)		4	2
	VRC	6 (%13,3)*		4	2
C. glabrata (20)	AmB				
	AND				
	FLC	8 (%40)	3	1	4
	VRC				
C. tropicalis (9)	AmB	1 (%11,1))	-	1	
	AND			-	
	FLC	1 (%11,1)		1	
	VRC	1 (%11,11)		1	
C. parapsilosis (6)	AmB				
	AND				
	FLC	1 (%16,67)		1	
	VRC	1 (%16,67)*		1	
C. kefyr (4)	AmB				
	AND				
	FLC				
	VRC				
C. guilliermondi (1)	AmB				
	AND				
	FLC				
	VRC				
C. krusei (1)	AmB				
	AND				
	FLC	1 (%100)		1	
	VRC				

AmB: Amphotericin B, AND: Anidulafungin, FLC: Flukonazol, VRC: Vorikonazol

*: Doza bağımlı duyarlı

6. TARTIŞMA

Kandida türleri, özellikle bağışıklığı baskılanmış kişilerde fırsatçı mantar enfeksiyonlarının en yaygın nedenlerinden bir olarak kabul edilir. Kandidiyaz, Kandida cinsinin mantarlarının neden olduğu kutanöz, mukozal ve derin yerleşimli organ enfeksiyonlarını ifade eden geniş bir terimdir ve her yaşta ortaya çıkabilir ve genellikle enfeksiyon için kolayca tanımlanabilen risk faktörleri varlığında meydana gelir. Son zamanlarda, diyaliz, cerrahi ve immünosupresanlar gibi tıptaki ilerlemeler nedeniyle, invazif kandidiyaz oranları artmaktadır. Kandida türleri orofaringeal veya vajinal kandidiyazis gibi mukokutanöz lezyonlara ve yüksek mortalite ile ilişkili sistemik olarak invaziv enfeksiyonlara neden olabilir. *Candida albicans* hala en yaygın izole edilen türdür, ancak albicans olmayan kandida türleri de hastalardan izole edilmeye devam edilmekte ve antifungallere dirençleri nedeniyle dikkat çekmektedir (13,70,71). Antifungal direnç dünya çapında ortaya çıkan bir sorundur ve bu durum uygun antifungal tedavinin seçimini daha da karmaşık hale getirmektedir. Birinci basamak antifungal (ekinokandinler ve flukonazol gibi) tedavilerine dirençli olan kandida suşları giderek daha fazla tanınmaktadır ve bunların görünümleri genellikle hastanelerde veya belirli hastane birimlerinde yüksek azol ve/veya ekinokandin kullanımı ile ilişkilidir (13).

Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerden üreyen kandida cinsi maya mantar izolatları incelenmiştir. SDA agar üzerinde üretilen kolonilerin morfolojik incelemeleri, gram boyamaları ve pasajlamalarının yapılmasının ardından MALDI-TOFF MS ile mantar türlerinin kandida türleri olarak identifikasyonu tamamlanmıştır. Tüm kandida suşları, EUCAST yönergeleri (sürüm 7.3.2, şu adreste mevcuttur: https://www.eucast.org/astoffungi/) izlenerek E-test yöntemi ile antifungal duyarlılık açısından test edilmiştir (69). Tanımlanması yapılan kandida türlerinin antifungal duyarlılıkları E-test® Antifungal Susceptibility Testing (Bioanalyse, Turkey) kullanılarak flukonazol, varikonazol, amfoterisin B ve anidulafungin antifungal ajanları için gerçekleştirilmiştir. Antifungal ilaçların belirtilen kandida türlerine duyarlılık (S) ve dirençlilikleri (R) EUCAST MİK sınır

değerleri kullanılarak yorumlanmıştır ve E-test uygulanan tüm örneklerin 4 antifungal ajana karşı direnç ve duyarlılık değerleri bulunmuştur.

Farklı kandida türlerinin çok farklı antifungal duyarlılık profilleri olabilir. Bu bağlamda, uygun tedavileri uygulamak için doğru taksonomik tanımlama elde etmek önemlidir. Geleneksel olarak mantarlar, kromojenik kültür ortamında morfoloji, koloni görünümü ve pigmentasyon dahil olmak üzere fenotipik özelliklerle tanımlanır. Son zamanlarda, matris destekli lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometrisi (MALDI-TOF MS) gibi proteomik araçlar ve nükleer manyetik rezonans (NMR) gibi metabolomik araçlar ile çalışılarak mikroorganizmaların hızlı tanımlanması için alternatif yöntemlerin kullanım sıklığı artmıştır. MALDI-TOF MS, kısa analiz süresine, düşük hata oranına ve mikroorganizma tanımlama için yüksek hassasiyete sahiptir. Çünkü yakından ilişkili ve kritik türleri ayırt edebilir ve bu da onu klinik rutin alanında uygulamaya uygun hale getirir (70,72).

Çalışmamızda farklı klinik örneklerden izole edilen kandida tür dağılımları farklılık göstermektedir. Kandan izole edilen toplam 270 örnekte kandida türünün 101'i *C. albicans* (%37,41), 87'si *C. parapsilosis* (%32,22), 38'i *C. tropicalis* (%14,07), 22'si *C. glabrata* (%8,15), 14'ü *C. kefyr* (%5,18), 4'ü *C. lusitaniae* (%1,48), 3'ü *C. krusei* (%1,11), 1'i *C. guilliermondi* (%0,37) olarak tiplendirilmiştir.

İdrardan izole edilen toplam 669 örnekte kandida türünün 324'ü *C. albicans* (%48,43), 32'si *C. glabrata* (%4,78), 192'si *C. tropicalis* (%28,7), 48'i *C. parapsilosis* (%7,17), 38'i *C. kefyr* (%5,68), 4'ü *C. lusitaniae* (%0,6), 8'i *C. krusei* (%1,2), 4'ü *C. dubliniensis* (%0,6), ve 10'u *Cyberlindhera fabiani* (%1,5) olarak identifiye edilmiştir, 9 örnek ise tiplendirilememiştir.

Vajenden izole edilen toplam 227 örnekte kandida türünün 144'ü *C. albicans* (%63,44), 68'i *C. glabrata* (%29,96), 3'ü *C. tropicalis* (%1,32), 1'i *C. parapsilosis* (%0,44), 3'ü *C. kefyr* (%1,32), 4'ü *C. krusei* (%1,76) olarak tanımlanmış, 4 örnek ise tiplendirilememiştir.

Dünya genelinde ve Türkiye'de, *C. albicans*, kandidiyazın en yaygın nedenidir, bunu kandida türleri arasında genellikle *C. parapsilosis, C. tropicalis* ve *C. glabrata* izlemektedir (70,71,73). Klinik örneklere göre farklı oranlarda olmakla birlikte bizim çalışmamızda da *C. albicans* en sık izole edilen kandida türü olarak saptanmıştır.

Kandida üremesi tespit edilen tüm örneklerin 756'sı yoğun bakımlarda yatan hastalardan (%60,29), 269'u kliniklerde yatan hastalardan (%21,45), 229'u ise poliklinik hastalarından (%16,26) izole edilmiştir. Çalışmamızda toplam 1166 kan, idrar ve vajen klinik örneklerinin 569'u *C. albicans* (%46,80), 122'si *C. glabrata* (%10,46), 233'ü *C. tropicalis* (%20,0), 136'sı *C. parapsilosis* (%11,66), 55'i *C. kefyr* (%4,72), 15'i *C. krusei* (%1,29), 8'i *C. lusitaniae* (%0,69), 4'ü *C. dubliniensis* (%0,34), 1'i *C. guilliermondi* (%0,09) ve 10'u *Cyberlindhera fabiani* (%0,86) olarak identifiye edilmiş ve toplam 13 örnek (%1,11) tiplendirilememiştir. *Albicans* olmayan kandida türlerinin neden olduğu kandidemi oranı (%53,2), *C. albicans*'ın (%46,80) neden olduğundan daha yüksek bulunmuştur. *C. albicans*'ın daha sık olarak vajen örneklerinden izole edildiği (%63,44) görülmüş, *albicans* olmayan kandida türlerinin daha yüksek sıklıkla (%62,59) kan izolatlarından elde edildiği bulunmuştur ($p<0.05$).

Çalışmamızda izole edilen klinik örneklerde, *C. albicans* baskın (n = 569, %46,80) tür olarak bulundu, ancak klinik örnek türlerinde *C. albicans* izolatlarının oranının önemli ölçüde değiştiği görüldü. Kanda %37,41 oranında *C. albicans* görülürken idrarda %48,43, vajende %63,44 oranında bulundu. Ayrıca az sayıda idrar kültür izolatlarında, kandida enfeksiyonu dışında bir invaziv mantar enfeksiyonuna bağlı, *Cyberlindnera fabianii* türünün sebep olduğu (10 hasta) invaziv mantar enfeksiyonu görüldü.

Hancı ve ark. tarafından yapılan, geriatrik olguların kan ve idrar örneklerinden izole edilen maya mantarlarının incelendiği çalışmada kan örneklerinde en çok izole edilen tür *C. parapsilosis* (%51) olurken idrar örneklerinde en çok saptanan tür *C. albicans* (%52) olmuştur. Toplamda izole edilen 681 adet kandida türünün %47'si *C. albicans,* %16'sı *C. parapsilosis,* %15,9'u *C. tropicalis*, %12,2'si ise *C. glabrata* olarak tespit edilmiştir (1).

Öncü ve ark. tarafından Samsun'da yapılan bir çalışmada toplamda 94 kandidiyazis olgusunda izolatların %29,8'i *C. albicans*, %70,2'i *albicans*-dışı *Candida* olarak bulunmuştur. *C. parapsilosis* tüm izolatların %34'ünü oluştururken izolatların %22,3'ü *C. tropicalis*, %4,3'ü *C. glabrata*, %2,1'i *C. krusei*, %3,2'si *C. guillermondii,* %1,1'i *C. kefyr* olarak bulunduğu bildirilmiştir (74).

Sütçü ve ark. tarafından İstanbul'da yapılan bir çalışmada incelenen 134 izolat arasında en yaygın tür *C. albicans* (%47) olarak bulunurken diğer izolatların sırasıyla *C. parapsilosis* (%13,4), *C. tropicalis* (%8,2), *C. glabrata* (%4,5), *C. lusitaniae* (%3,7), *C. kefyr* (%2,2), *C. guilliermondii* (%1,5), *C. dubliniensis* (%0,7) ve *C. krusei* (%0,7) olarak tespit edildiği bildirilmiştir (75).

Toka Özer ve ark. tarafından Osmaniye'de yapılan çalışmada toplam 53 kandida izolatı arasında kandida türlerinin görülme oranının sırasıyla *C. albicans* (%56,9), *C. glabrata* (%20,6), *C. tropicalis* (%10,3), *C. parapsilosis* (%7), *C. krusei* (%3,4), *C. kefyr* (%1,8) olduğu bulunmuştur (76).

Dağı ve ark. tarafından Konya'da yapılan çalışmada 200 izolatın tür dağılımı sırasıyla *C. albicans*, (%47,5) *C. glabrata* (%18,0), *C. parapsilosis* (%14,0), *C. tropicalis* (%2,0), *C. kefyr* (%5,0) ve *C. lusitaniae* (%3,5) olarak tespit edilmiştir (77).

Eksi ve ark. Tarafından arasında Gaziantep'te yapılan çalışmada kan kültürlerinden izole edilen 111 kandida suşunun %47,7'si *C. albicans*, %36,9'u *C. parapsilosis*, %5,4'ü *C. krusei,* %2,7'si *C. tropicalis*, %2,7'si *C. glabrata*, %1,8'i *C. kefyr* ve %1,8'i *C. lusitaniae*, %0,9'u *C. famata* olarak belirlenmiştir (78).

Aydın ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kan kültürlerinden izole edilen 166 kandida suşu arasında *C. albicans* en yaygın tür olarak bulunmuştur (%34,3). En yaygın *albicans*-dışı *Candida spp. C. parapsilosis* (%28,9), ardından *C. tropicalis* (%8,4), *C. guilliermondii* (%7,2), *C. glabrata* (%6,6), *C. krusei* (%7,2) ve %12,0 oranında diğerler *Candida spp.* olarak tespit edildiği bildirilmiştir (79).

Ozhak-Baysan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada idrar kültürlerinden elde edilen 100 izolatta kandida türlerinin %44'ünün *C. albicans* olduğu, ardından *C. tropicalis* (%20), *C. glabrata* (%18), *C. krusei* (%6), *C. famata* (%5), *C parapsilosis* (%4), *C. kefyr* (%2) ve *C. guilliermondii* (%1) olarak bulunduğu bildirilmiştir (80).

Arikan-Akdagli ve ark. tarafından 1997-2017 yılları arasında Türkiye'de 12 farklı merkezden elde edilen 1991 kandida izolatı ile yapılan çalışmada izolatların 851'i *C. albicans*, 575'i *C. parapsilosis*, 216'sı *C. glabrata*, 203'ü *C. tropicalis*, 52'si *C. krusei*, 33'ü *C. kefyr*, 23'ü *C. lusitaniae*, 16'ı *C. guilliermondii* ve 22'i diğer kandida türlerine ait izolatı içerdiği bildirilmiştir (81).

Kazak ve ark. tarafından 1996-2012 yılları arasında Bursa'da yapılan bir çalışmada kan kültürlerinden elde edilen toplam 1062 suşlar sırasıyla *C. albicans* (%43,8), *C. parapsilosis* (%26,5), *C. tropicalis* (%8,4), *C.krusei* (%5,8), *C. glabrata* (%5,5) ve diğer kandida türleri (%10,1) olarak tespit edilmiştir. Çocuklarda *C. parapsilosis*, ve *C. krusei*, yetişkinlerde ise *C. tropicalis*, *C. glabrata* ve *C. kefyr* anlamlı olarak daha fazla görülmüştür (82).

Horasan ve ark. tarafından Türkiye'de yapılan çalışmada 118 izolatın kandida türleri için dağılımının %18,6'sının *C. albicans* ve %81,4'ünün *albicans*-dışı *Candida spp*. olduğu bulunmuştur. Diğer çalışmalardan farklı olarak en sık izole edilen tür *C. parapsilosis* (%66,1) olarak bildirilmiştir. Diğer kandida türlerinin dağılımı *C. tropicalis* (%12,7) ve *C. glabrata* (%2,5) olarak bulunmuştur (83).

Gürcüoğlu ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada 743 kandida izolatı incelenmiş ve tanımlanan en yaygın türlerin *C. albicans* (%45), ardından *C. parapsilosis* (%26), *C. tropicalis* (%7), *C. krusei* (%7) ve *C. glabrata* (%3,5) olduğu bildirilmiştir (84).

Dünya genelinde yapılan çalışmalar kandida türlerinin görülme sıklığının bölgelere göre değiştiğini göstermiştir. *C. albicans*, Kuzey ve Orta Avrupa ve ABD'de en sık izole edilen patojen olarak bulunurken, albicans olmayan kandida türlerinin Asya, Güney Avrupa ve Güney Amerika'da baskın olduğu bulunmuştur. *C. glabrata* izolatlarının en yüksek oranı Kuzey ve Orta Avrupa'da bulunurken, *C.*

parapsilosis en yaygın olarak Slovakya, Güney Avrupa, Güney Amerika ve Asya'da bulunduğu bildirilmiştir. *C. tropicalis* ise Doğu Asya ve Arjantin'de baskındır. Aksine, *C. krusei* sıklığının tüm coğrafi bölgelerde nispeten düşük olduğu bulunmuştur. Coğrafi varyasyona ek olarak, kandida türlerinin sıklığı, hastaların altında yatan tıbbi durumlardan ve alınan antifungal ajanlardan ve ayrıca hastaneyle ilgili yerel faktörlerden etkilenebilir (14).

Pfaller ve ark. tarafından ABD ve Canada'da belirlenen 25 farklı sağlık merkezinden toplanan 3342 hastadan izole edilen 4067 örnekle yapılan çalışmada kandidemiye neden olan kandida türlerinin azalan sıklık sırasındaki eğilimlerinin *C. albicans* (%42,1), *C. glabrata* (%26,7), *C. parapsilosis* (%15,9), *C. tropicalis* (%8,7), *C. krusei* (%3,4), *C. lusitaniae* (%11), *C. dubliniensis* (%0,9) ve *C. guilliermondii* (%0,4) olduğunu bildirmiştir (71,73).

Horn ve ark. tarafından 2009'da yayınlanan ABD'de yapılan çalışmada 2019 hastatan elde edilen kandida izolatlarının arasında *C. albicans* (%45,6) en yaygın kandida türü olarak tanımlandığı bildirilmiştir. Toplu olarak, *C. albicans* dışı *Candida* türleri daha sık olarak kan kültürlerinden izole edildiği görülmüştür (%54,4). Tanımlanan diğer türlerin arasında *C. glabrata* (%26,0), *C. parapsilosis* (%15,7), *C. tropicalis* (%8,1) ve *C. krusei* (%2,5) yer aldığı bulunmuştur (85).

Bu iki çalışma ile karşılaştırıldığında Amerika popülasyonunda genellikle kandida türlerinin azalan sıklık sırasının *C. albicans, C. glabrata, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. krusei, C. lusitaniae, C. dubliniensis* ve *C. guilliermondii* şeklinde olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise en sık görülen *Candida* türünün yine *C. albicans* (%46,80) olduğu bulunmuştur. *Albicans*-dışı *Candida* türleri arasında *C. tropicalis, C. parapsilosis, C. glabrata, C. kefyr, C. krusei, C. lusitaniae, C. dubliniensis* ve *C. guilliermondii* şeklinde azalan bir sıralama olduğu görülmektedir. Çalışmamızda, diğer yapılan çalışmalarda olduğu gibi *C. glabrata* en sık görülen *albicans*-dışı *Candida* türü olarak tespit edilmemiştir. *C. tropicalis, C. parapsilosis* görülme sıklığı *C. glabrata*'dan daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda *görülen C. glabrata, C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* arasında görülen sıralama farklılığının popülasyon farklılığı ile ilgili olduğu söylenebilir. Kandideminin epidemiyolojisinin

bölgelere göre değiştiği yapılan çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. 2009'da Horn ve ark. tarafından yayınlanan çalışmada da olduğu gibi, çalışmamızda *C. albicans* dışı kandida türlerinin daha sık olarak kan kültürlerinden izole edildiği görülmüştür (%62,59).

Teo ve ark. tarafından Singapur'da yapılan bir çalışmada toplam 261 örnek arasında *C. glabrata* (%31,4) en sık görülen *Candida* türü olarak bulunmuştur. Bunu *C. tropicalis* (%29,9), *C. albicans* (%23,8) ve *C. parapsilosis* (%13,8) türlerinin takip ettiği görülmüştür. *C. dubliniensis, C. krusei, C. guilliermondii* ve *C. kefyr* azalan sırayla az sıklıkta görülen *Candida* türleri olarak bildirilmiştir (86).

Görüldüğü gibi farklı popülasyonlar kandida türlerinin görülme sıklığını etkilemektedir. Singapur'da yapılan çalışmada, en sık görülen kandida türünün çalışmamızdan farlı olarak *C. albicans* olmadığı bulunmuştur. *C. albicans* dışı *Candida* türlerinin görülme sıklığının –özellikle *C. tropicalis ve C. parapsilosis* türleri için - çalışmamızla uyumlu olduğu görülmektedir.

Leroy ve ark. tarafından Fransa'da toplanan 271 invazif kandidiyaza sahip hastadan toplam 305 izolat tanımlanmıştır. En yaygın *patojen C. albicans* (%57,0), ardından *C. glabrata* (%16,7), *C. parapsilosis* (%7,5), *C. krusei* (%5,2), *C. tropicalis* (%4,9) ve *C. kefyr* (%3,6) olarak tespit edildiği bildirilmiştir (87).

Tiraboschi ve ark. tarafından 1998-2013 yılları arasında Arjantin'de elde edilen izolatlarla yapılan çalışmada görülen kandida türlerinin azalan sırasıyla *C. albicans* (%40,9), *C. parapsilosis* (%21,7), *C. tropicalis* (%15,5), *C. glabrata* (%13,9) ve diğer *Candida* türleri (%5,1) olduğu bildirilmiştir (88).

Peman ve ark. tarafından İspanya'da elde edilen 1377 izolat ile yapılan çalışmada tanımlanan başlıca kandida türleri *C. albicans* (%44,66), *C. parapsilosis* (%26,58), *C. glabrata* (%11,47), *C. tropicalis* (%8,21), *C. krusei* (%1,96) *C. lusitaniae* (%0,94), *C. guilliermondii* (%0,65), *C. dubliniensis* (%0,29), *C. kefyr* (%0,15) olarak bildirilmiştir (89).

Badiee ve ark. tarafından İran'da yapılan 5 yıllık bir çalışmada *C. albicans* (%48) en sık izole edilen tür olarak bulunmuştur, bunu *C. krusei* (%16,1), *C. glabrata* (%13,5), *C. kefyr* (%7,4), *C. parapsilosis* (%4,8), *C. tropicalis* (%1,7) ve diğer türleri (%8,5) takip ettiği bildirilmiştir (90).

Hemen hemen tüm çalışmalarla uyumlu olarak değişebilen sıralarla *C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis ve C. glabrata* en sık görülen kandida türleri olarak çalışmamızda da ilk dört sırada yer almaktadır. *C. albicans*'ın en sık görülen kandida türü olduğunu çalışmamızın yapıldığı popülasyonda da görmekteyiz. Türkiye'de yapılan bazı çalışmalarda *C. krusei*'in yer yer en sık izole edilen 4 kandida türü arasına girdiği gösterilmiştir. Ancak bunun aksine, çalışmamızda *C. krusei* (%1,29) en az sıklıkla izole edilen türler arasında bulunmuştur.

Pfaller ve ark. yaptıkları çalışmada, *C. albicans* enfeksiyonlarının en çok yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (invazif fungal enfeksiyonlarının %54,8'i) ve transplant yapılmayan cerrahi hizmetlerinde (cerrahi invazif fungal enfeksiyonlarının %44,5'i) ve en az hematopoietik kök hücre transplantasyonu alıcılarında (%17,6) ve hematolojik malignitesi olanlarda (%22,0) görüldüğünü saptamışlardır (73). Aynı çalışmada, *C. glabrata* ile ilişkili kandidemili hastaların genellikle daha yaşlı olduğu (ortalama yaş; 58) ve bu hastaların %51,9'unun daha önce antifungal tedavi görmüş olduğu saptanmıştır. *C. glabrata*, solid organ nakli (SON enfeksiyonlarının %38,4'ü) ve hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT enfeksiyonlarının %32,7'si) alıcılarında kandidemi nedeni olarak en belirgin tür olduğu bulunmuştur (73). *C. parapsilosis*, en sık izole edilen üçüncü tür olarak bulunmuştur. *C. parapsilosis* ile ilişkili fungemisi olan hastaların çoğunlukla yakın zamanda cerrahi operasyon geçirdikleri (%34,8) ve periferik olarak yerleştirilmiş bir merkezi vasküler kateter (%418) bulundurmuş oldukları saptanmıştır. Bu türün, genç bireylerdeki enfeksiyonlardan (ortalama yaş, 47,8 yıl) ve yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki hastalarda kandidemilerin %30,6'sından sorumlu olduğu görülmüştür (73). Aynı çalışmada genel olarak, *C. tropicalis*'in tüm kandidemi izolatlarının %8,7'sini kapsadığı görülmüştür ve en sık izole edilen dördüncü tür olarak bulunmuştur. *C. tropicalis,* hematolojik malignitesi olan hastalarda (%15,4) yaygın bir invazif fungal enfeksiyonu nedeni olarak saptanmış, ancak yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki

hastalardan izole edilmediği görülmüştür. *C. krusei* ise, yapılan çalışmada en sık izole edilen beşinci tür olarak belirlenmiştir ve tüm *Candida* izolatlarının %3,4'ünü oluşturduğu bulunmuştur. *C. krusei* ile enfekte hastalar sıklıkla nötropenik (%51,3), HKH alıcısı (%19,4) ve hematolojik maligniteden (%16,0) muzdarip olduğu görülmüşütür. *C. krusei* enfeksiyonu olan hastaların%79,6'sı önceden antifungal tedavi aldığı saptanmıştır (73).

Son olarak Pfaller ve ark. yaptıkları çalışmada, kalan türlerin toplu olarak tüm kandidemi izolatlarının <%3'ünü oluşturduğunu birkaçının spesifik hasta nişleri için eğilim gösterdiği bulmuştur. *C. dubliniensis*, diyaliz hastalarında, HIV enfeksiyonu veya AIDS hastalarında ve hematolojik maligniteleri olanlarda enfeksiyonlara neden olmuştur. *C. guilliermondii* ile enfekte olmuş hastalar daha önce sıklıkla antifungal maruziyeti yaşamıştır ve *C. lusitaniae* ile enfekte olmuş hastaların yaklaşık üçte biri katı bir tümörden muzdarip ve/veya hastanede yatışı sırasında bir cerrahi prosedür geçirdiği bildirilmiştir (73).

Çalışmamızda *Candida spp.* üremesi tespit edilen tüm izolatların 756'sı yoğun bakımlarda yatan hastalardan (%60,29) elde edilmiştir. Bu yoğun bakım üniteleri dahiliye, kardiyoloji, kemik iliği transplantasyon (KİT), göğüs T.B.C., genel cerrahi, tıbbi onkoloji, çocuk yenidoğan, çocuk göğüs-kalp, nöroşirurji, yanık ve çocuk yoğun bakım ünitelerinden oluşmuştur. Çalışmamızda kullanılan izolatların 269'u kliniklerde yatan hastalardan (%21,45) elde edilmiştir. Bu klinikler ise kardiyoloji kliniği, enfeksiyon hastalıkları kliniği, tıbbi onkoloji kliniği, gastroenteroloji kliniği, kadın hastalıkları-jinekoloji kliniği, nefroloji kliniği, çocuk hematoloji ve onkoloji kliniği, üroloji kliniği, çocuk göğüs hastalıkları kliniği, genel cerrahi kliniği, endokrin kliniğidir. Toplam 229 izolat poliklinik hastalarından (%16,26) -kadın doğum polikliniği ve acil servis polikliniği- izole edilmiştir.

Çalışmamızda önceki çalışmalarla uyumlu olarak *C. parapsilosis* en sık izole edilen üçüncü tür olarak bulunmuştur *C. parapsilosis*, Kuzey Amerika'da kan kültürlerinden elde edilen en yaygın üçüncü Candida türü olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ise *C. parapsilosis*, genel sıralamada üçüncü sırada yer alsa da kan izolatlarından tespit edilen en yaygın ikinci tür olarak bulunmuştur. %90 oranla

yoğun bakım hastalarının kan kültürlerinden elde edilen izolatlarda *C. parapsilosis* üremesi görülmüştür. Bu durumun kateter kullanımına bağlı olarak yüksek olduğu düşünülmektedir (73).

İzole edilen klinik örneklerden çalışmamızda saptanan kandida türlerinin E-test ile antifungal duyarlılık durumları test edildi. E-test uygulanan toplam 86 klinik örneğin 40'ı vajen (%46,51), 33'ü kan (%38,37), 8'i idrar (%9,30), 2'si apse (%2,33), 2'si yara (%2,33), ve 1'i BOS (%1,16) olduğu gösterildi. Bu 86 örneğin identifikasyonu sonucunda tespit edilen kandida türlerinin 45'i *C. albicans* (%52,33), 20'si *C. glabrata* (%23,26), 9'u *C. tropicalis* (%10,47), 6'sı *C. parapsilosis* (%6,98), 4'ü *C. kefry* (%4,65), 1'i *C. guilliermondi* (%1,16), 1'i *C. krusei* (%1.16) olduğu bulundu.

Antifungal ilaç direnci, mikrobiyolojik veya klinik olarak karakterize edilebilir. Mikrobiyolojik direnç, in vitro duyarlılık testi ile belirlenen ve aynı türün diğer izolatları ile karşılaştırıldığı haliyle bir mantar patojenin bir mantar önleyici maddeye duyarlı olmaması olarak tanımlanır (14). İzolatlar için duyarlılık testi agar bazlı E-test yöntemi ile amphoterisin B (poliyen), anidulafungin (ekinokandin), flukonazol (azol), vorikonazol (azol) antifungal ajanları için uygulandı ve çalışmamızda 86 izolat için kandida türlerinde duyarlılık ve direnç durumları değerlendirildi. Minimum inhibisyon konsantrasyonları (MIK), 37° C'de 48 saat inkübasyondan sonra belirlendi.

IDSA kılavuzları, halihazırda orta ila şiddetli enfeksiyonu olan hastalarda ve azollere önceden maruz kalanlarda sistemik kandidiyazis için birinci basamak tedavi olarak ekinokandinleri tercih etmektedir ve flukonazol, daha az şiddetli enfeksiyonu olan hastaların tedavisi için kullanılmaktadır. Daha yeni verilere dayanarak, Avrupa'da ESCMID sistemik kandidiyazisi olan tüm hastalar için birinci basamak tedavi olarak ekinokandinleri önermektedir. Polien antifungallere (örn. Amfoterisin B) direnç, kandida izolatları arasında nispeten yaygın değildir (14).

Kandida türleri, en yaygın olarak kullanılan antifungal ajanlara değişen derecelerde duyarlılık sergiler. Örneğin, *C. krusei* %78,3 küresel direnç oranı ile

flukonazole doğal olarak dirençli iken, *C. glabrata*, diğer *Candida* türlerine kıyasla %15,7 küresel direnç oranıyla doza bağlı düşük duyarlılık sergilemektedir (14). Çalışmamızdaki *C. krusei* izolatının flukonazol MİK değeri >256 olarak ölçülmüş, *C. glabrata* izolatlarında ise flukonazol MİK aralığı 1-32 arasında bulunmuştur. Toplam yirmi *C. glabrata* izolatının sekizi (%40) dirençli, on ikisi (%60) –doza bağımlı duyarlı- olarak değerlendirilmiştir.

Flukonazole birincil direncin, *C. albicans* (%1,4), *C. parapsilosis* (%3,6) ve *C. tropicalis* (%4,1) için nadir olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda *C. albicans, C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* izolatlarında flukonazol direnç oranları sırasıyla %13,3, %16,7 ve %11,1 olarak bulunmuştur. Bu direnç profili özellikle hastanede yatan hastalarda proflaktik tedavilerde flukonazolün sıklıkla kullanılmasına bağlı gelişmiş olabilir.

Ekinokandinler, daha yüksek MİK değerlerinin bildirildiği *C. parapsilosis* haricinde, çoğu kandida türüne karşı güçlü antifungal aktivite sergiler (14). Çalışmamızda test edilen izolatların hiçbirinde ekinokandin direnci saptanmamıştır. Bu durum literatürdeki verilerle uyumludur.

Çalışmamızda 86 örneğin antifungal duyarlılık testi klinik, yoğun bakım ve poliklinik hastalarından elde edilen izolatlarla gerçekleştirilmiştir. 45 adet *C. albicans* izolatının 7'si klinik, 13'ü yoğun bakım ve 25'i poliklinik olarak bulunmuştur. 20 adet *C. galabrata* izolatının 5'i klinik, 2'si yoğun bakım, 13'ü poliklinik hastalarından elde edilen örneklerdir. 9 adet *C. tropicalis* izolatının 4'ü klinik ve 5'i yoğun bakım hastalarından elde edilmiştir. 6 adet *C. parapsilosis* izolatlarının 1'i kilinik ve 5'i yoğun bakım olarak bulunmuştur. Aynı şekilde *C. kefyr* için 2 klinik ve 2 yoğun bakım olmak üzere 4 izolat incelenmiştir. *C. guilliermondi* izolatının 1 örneği klinik iken *C. krusei* izolatının 1 örneği yoğun bakımdan alınmıştır.

Çalışmamızda test edilen *C. albicans* izolatlarının AmB'ye %2,2 (1/45), FLC'ye %13,3 (6/45) oranında direnç gösterdiği VRC'ye karşı doza bağımlı duyarlı izolat oranının ise %13,3 (6/45) olduğu saptanmıştır. Ekinokandinlerden AND'ye hiçbir

izolat için direnç saptanmamıştır. Çalışmamızda incelenen 45 *C. albicans* izolatının tamamı AND için duyarlılık göstermiştir.

İncelenen 20 adet *C. galabrata* izolatlarının tamamı AmB ve AND için duyarlı olarak bulunmuştur. İzolatlar sadece FLC antifungal ajanı için direnç göstermiş (%40) ve kalan tüm izolatlar (%60) orta duyarlı olarak tespit edilmiştir. VRC antifungal ajanı için tüm *C. galabrata* izolatlarının orta duyarlı olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda incelediğimiz 9 adet *C. tropicalis* izolatının 1'inde (%11,11) AmB, FLC ve VRC direnci saptanmıştır. *C. tropicalis* için kalan tüm izolatların antifungallara duyarlı olduğu saptanmıştır.

E-test çalışılan 6 adet *C. parapsilosis* izolatının birinde (%16,7) FLC direnci, VRC için de doza bağlı duyarlılık saptanmış, diğer *C. parapsilosis* izolatlarının antifungal ajanlar için duyarlı olduğu bulunmuştur.

Arikan-Akdagli ve ark. tarafından 1997-2017 yılları arasında Türkiye'de 12 farklı merkezden elde edilen 1991 kandida izolatı ile yapılan çalışmada izolatların amfoterisin B, flukonazol, ve vorikonazol dahil olmak üzere çeşitli antifungal ajanlara karşı duyarlılık ve direnç durumu değerlendirilmiştir. Spesifik olarak, *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* izolatlarında flukonazole genel direnç sırasıyla %7,7 ve %0,9 olarak bulunmuştur. *C. parapsilosis* için direnç oranları, bir merkezden diğerine büyük ölçüde değişiklik göstermiştir (%0-47,1). Önemlisi, çalışmada ekinokandin direnci tespit edilmemiştir. Diğer kandida izolatların oranları da genellikle düşük olarak bulunmuştur. Bunlar, *C. lusitaniae* izolatlarında flukonazole %4,3 ve *C. glabrata* izolatlarında vorikonazole %0,5 oranlarında direnç saptandığı bildirilmiştir (81).

Kazak ve ark. tarafından 1996-2012 yılları arasında Bursa'da yapılan bir çalışmada kan kültürlerinden elde edilen toplam 453 izolatın duyarlılık durumları test edilmiş ve CLSI sınır değerlerine göre, bu çalışmada *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis* ve *C. glabrata* türlerinde flukonazol direnci olduğu saptanmıştır (sırasıyla %1,4, %18,2, %2,6 ve %14,3). Bir *C. glabrata* (%7,1) izolatı dışında neredeyse tüm kandida türleri vorikonazole duyarlı bulunduğu bildirilmiştir. Flukonazole en yüksek

direnç oranı *C. parapsilosis*'te görülmüş, bir *C. glabrata* izolatı dışında tüm izolatların vorikonazole duyarlı olduğu bulunduğu gösterilmiştir (82).

Dagi ve ark. tarafından Türkiye'de yapılan bir çalışmada 200 kandida suşunun en yaygın türleri *C. albicans* (%47,5), *C. glabrata* (%18,0) ve *C. parapsilosis* kompleksi (%14,0) olarak tespit edilmiştir. Kandida türlerinin antifungal ajanlara in vitro duyarlılıkları, sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiş olan bu çalışmada üç (%1,5) *C. kefyr* suşu dışındaki tüm kandida türleri, amfoterisin B'ye duyarlı olarak bulunmuştur. Sadece bir (%2,8) *C. glabrata* flukonazole dirençli ve diğerleri (%97,2) doz bağımlı duyarlılık gösterdiği tespit edilmiştir. *C. glabrata* suşları dışında tüm türler flukonazole duyarlı olarak bulunmuştur. Hiçbir suşta vorikonazol ve anidulafungine direnç saptanmadığı gösterilmiştir (91).

Eksi ve ark. tarafıdan Türkiye'de yapılan bir çalışmada izole edilen 111 *Candida spp*. suşunun %47,7'sini *C. albicans* ve %52,3'ünü *albicans*-dışı *Candida* suşları olarak tanımlamışlardır. Antifungal ajanlarla yapılan testte tüm *Candida spp.* suşlarının amfoterisin B için duyarlı olduğu bulunduğu belirtilmiştir. İzolatların %10,8'i flukonazole dirençli ve %8,1'i doza bağımlı duyarlı olduğu bulunmuştur. %0,9 izolat vorikonazole dirençli iken %0,9 izolat doza bağımlı duyarlı olduğu gösterilmiştir. Çalışmada *C. albicans* ve *C. parapsilosis* en sık karşılaşılan kandideminin etkeni olarak bulunmuş ve düşük direnç oranına sahip vorikonazolün, başta amfoterisin B olmak üzere bu ilaçlarla oluşan enfeksiyonların tedavisinde de güvenle kullanılabileceği tespit edildiği bildirilmiştir (78).

Hancı ve ark. tarafından yapılan çalışmada kan ve idrar örneklerinden izole edilen kandida izolatlarından *C. albicans, C. glabrata, C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* türlerinin hepsi AmB için duyarlı olduğu bildirilmiştir. Öte yandan FLC için *C. albicans, C. glabrata, C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* suşlarında direnç saptanmıştır (sırasıyla %3,%8, %25 ve %10). Benzer şekilde VRC'ye karşı *C. albicans, C. glabrata, C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* türlerinde direnç saptanmıştır (sırasıyla %10,%50, 0 ve %17) (1).

Diğer çalışmalarda da olduğu gibi, bizim çalışmamızda da ekinokandin direnci görülmemiştir. Gerek *C. albicans* gerekse albicans dışı kandida türlerinde en sık direnç flukonazole karşı saptanmıştır.

Çalışmamızda toplamda 45 adet *C. albicans* türünden AmB için direnç gösteren 1 izolatın yoğun bakım ünitesinde yatan hastadan izole edildiği, yine FLC dirençli 6 izolatın 4ünün yoğun bakım, 2'sinin poliklinik kaynaklı olduğu saptanmıştır. Antifungal duyarlılık testi için kullanılan toplam 20 adet *C. glabrata* izolatının FLC için yüksek MİK değeri (>16) saptanan 8 izolatın 3'ünün klinik, 1'inin yoğun bakım, 4'ünün poliklinik hastalarından alınan örneklerden izole edildiği bulunmuştur. Keza antifungal duyarlılık testinde dirençli olduğu görülen *C. parapsilosis* ve *C. krusei* izolatlarının da yoğun bakım hastalarından alınan örneklerden elde edildiği görülmüştür.

Sonuç olarak, hastanemizde klinik örneklerden en sık izole edilen maya mantarı *C. albicans* olmakla birlikte, *albicans*-dışı kandida türlerinin belirli klinik örnekler ve hasta grubunda artması dikkat çekmektedir. Özellikle yoğun bakım hastalarının kan kültürü örneklerinde *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* türlerinin, kadın doğum hastalarının vajen örneklerinde ise *C. glabrata*'nın izolasyon sıklığı artmıştır. İnvaziv girişimlerin artması, hastaların hastanede ve yoğun bakım ünitelerinde kalış sürelerinin uzaması ve uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı mantar enfeksiyonlarını arttırmaktadır. Proflaktik antifungal kullanımı ise antifungal direnç gelişimine zemin hazırlayabilir. Antifungal direnç profillerinin bölgesel ve periyodik takibi mantar enfeksiyonlarının ampirik tedavilerinde yol gösterici olacaktır.

Bu tez çalışması 19021 numaralı, "Klinik Örneklerden İzole Edilen Maya Mantarlarının Antifungal Duyarlılıkları" adlı proje ile DÜBAP tarafından desteklenmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Hancı Yılmaz S, Derici Karaca Y, Şirin MC, Şamlıoğlu P, Bayram A, Ağuş N, et al. Üçüncü basamak bir hastanede, geriatrik olgularda izole edilen candida türlerinin tiplendirilmesi ve kanda üreyen mayalarda antifungal duyarlılık. Dicle Tıp Derg. 2015;42(4):438–44.

2. Gültekin B, Yazıcı V, Aydın N. Vajinal örneklerden izole edilen Candida suşlarının dağılımı ve CHROMagar Candida besiyerinin değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul. 2005;39(3):319–24.

3. Etiz P, Kibar F, Ekenoğlu Y, Yaman A. A Kan kültürlerinde izole edilen candida türlerinin dağılımının ve antifungal duyarlılıklarının retrospektif olarak değerlendirilmesi. ANKEM Derg. 2015;29(3):105–13.

4. Temiz H, Temiz S, Kaya Ş. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Kandida Türlerinin Dağılımı ve Antifungal Duyarlılıkları | TR Dizin. Okmeydanı Tıp Derg. 2015;31(1):13–7.

5. Arslan A. Candida türlerinde subinhibitör konsantrasyonda antifungal ilaç uygulamalarının slime faktör oluşumuna etkileri - Tez Arşivi. [Afyonkarahisar]: Afyon Kocatepe Üniversitesi / Sağlık Bilimleri Enstitüsü / ; 2007.

6. Taşyürek O. Sistemik mikoz etkeni candida türlerinin izolasyon ve identifikasyonunda kromojenik besiyerlerinin değeri. [İstanbul]: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi; 2009.

7. Kaya Bozkurt F. Nozokomiyal infeksiyon etkeni olan ve steril vücut sıvılarından izole edilen kandida türlerinin tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılıklarının E test yöntemi ile belirlenmesi. [İstanbul]: Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2008.

8. Çağır Ü. Yoğun bakım hastalarında Candida albicans ve Non-albicans kandida türlerine bağlı gelişen kandidemilerde risk faktörlerinin belirlenmesi. 2009;

9. Akçam Aysan E. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde izlenen kandidemi olgularının epidemiyolojik, klinik ve antifungal duyarlılık yönünden incelenmesi - Sayfa 7 - Ulusal Tez ve Araştırma Merkezi - Akademik Tezler ve Araştırmalar. [Adana]: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009.

10. Arendrup MC. Candida and candidaemia. Susceptibility and epidemiology - PubMed. Dan Med J. 2013 Nov;60(11).

11. Brown GD, Denning DW, Gow NAR, Levitz SM, Netea MG, White TC. Hidden killers: Human fungal infections. Vol. 4, Science Translational Medicine. American Association for the Advancement of Science; 2012. p. 165rv13-165rv13.

12. Bersani I, Piersigilli F, Goffredo BM, Santisi A, Cairoli S, Ronchetti MP, et al. Antifungal drugs for invasive candida infections (ICI) in neonates: Future perspectives. Vol. 7, Frontiers in Pediatrics. Frontiers Media S.A.; 2019. p. 375.

13. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. Nat Rev Dis Prim. 2018 May 11;4(1):1–20.

14. Sanguinetti M, Posteraro B, Lass-Flörl C. Antifungal drug resistance among Candida species: Mechanisms and clinical impact. Mycoses. 2015 Jun 1;58(S2):2–13.

15. Zhang W, Song X, Wu H, Zheng R. Epidemiology, species distribution, and predictive factors for mortality of candidemia in adult surgical patients. BMC Infect Dis. 2020 Jul 13;20(1):506.

16. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. Candida bloodstream infections: Comparison of species distributions and antifungal resistance patterns in community-onset and nosocomial isolates in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2008-2009. Antimicrob

Agents Chemother. 2011 Feb 1;55(2):561–6.

17. Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in Candida bloodstream infections: A population-based surveillance in Spain. Clin Microbiol Infect. 2014;20(4).

18. Das I, Nightingale P, Patel M, Jumaa P. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia: Experience in a tertiary referral center in the UK. Int J Infect Dis. 2011 Nov 1;15(11):e759–63.

19. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: The NEMIS prospective multicenter study. Clin Infect Dis. 2001 Jul 15;33(2):177–86.

20. Falagas ME, Roussos N, Vardakas KZ. Relative frequency of albicans and the various non-albicans Candida spp among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: A systematic review. Vol. 14, International Journal of Infectious Diseases. Elsevier; 2010. p. e954–66.

21. Lim CS-Y, Rosli R, Seow HF, Chong PP. Candida and invasive candidiasis: back to basics. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Jan;31(1):21–31.

22. Polke M, Hube B, Jacobsen ID. Candida survival strategies. Adv Appl Microbiol. 2015;91:139–235.

23. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. Vol. 3, Lancet Infectious Diseases. Lancet Publishing Group; 2003. p. 685–702.

24. Özcan M. İmmün süprese hastalardan soyutlanan kandida suşlarının tiplendirilmesi ve antifungal ilaçlara karşı duyarlılıklarının e-test yöntemi ile araştırılması - Ulusal Tez ve Araştırma Merkezi - Akademik Tezler ve Araştırmalar. [Elazığ]: Fırat Üniversitesi; 2005.

25. Gil T de A, Oropesa YH, Castillo ME, Moreno JBC. Invasive fungal infection. Rev Cuba Med Mil. 2019 Jul 1;48(3):630–8.

26. Campbell CY, Fang BF, Guo X, Peralta CA, Psaty BM, Rich SS, et al. Associations between genetic variants in the ace, agt, agtr1 and agtr2 genes and renal function in the multi-ethnic study of atherosclerosis. Am J Nephrol. 2010;32(2):156–62.

27. Pérez JC. Candida albicans dwelling in the mammalian gut. Curr Opin Microbiol. 2019;52:41–6.

28. Gulati M, Nobile CJ. Candida albicans biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms. Microbes Infect. 2016 May;18(5):310–21.

29. Bolotin-Fukuhara M, Fairhead C. Candida glabrata: a deadly companion? Yeast. 2014 Aug;31(8):279–88.

30. Kumar K, Askari F, Sahu MS, Kaur R. Candida glabrata: A Lot More Than Meets the Eye. Microorganisms. 2019 Jan 30;7(2).

31. Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. Candida glabrata, Candida parapsilosis and Candida tropicalis: Biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. Vol. 36, FEMS Microbiology Reviews. FEMS Microbiol Rev; 2012. p. 288–305.

32. Cordeiro R de A, Sales JA, Castelo-Branco D de SCM, Brilhante RSN, Ponte YB de, Dos Santos Araújo G, et al. Candida parapsilosis complex in veterinary practice: A historical overview, biology, virulence attributes and antifungal susceptibility traits. Vet Microbiol. 2017 Dec;212:22–30.

33. Tóth R, Nosek J, Mora-Montes HM, Gabaldon T, Bliss JM, Nosanchuk JD, et al. Candida parapsilosis: from Genes to the Bedside. Clin Microbiol Rev. 2019;32(2).

34. Zuza-Alves DL, Silva-Rocha WP, Chaves GM. An update on Candida

tropicalis based on basic and clinical approaches. Front Microbiol. 2017 Oct 13;8(OCT).

35. Guinea J. Global trends in the distribution of Candida species causing candidemia. Vol. 20, Clinical Microbiology and Infection. Elsevier B.V.; 2014. p. 5–10.

36. Gómez-Gaviria M, Mora-Montes HM. Current aspects in the biology, pathogeny, and treatment of candida krusei, a neglected fungal pathogen. Infect Drug Resist. 2020;13:1673–89.

37. Yadav JSS, Bezawada J, Yan S, Tyagi RD, Surampalli RY. Candida krusei: Biotechnological potentials and concerns about its safety. Vol. 58, Canadian Journal of Microbiology. Can J Microbiol; 2012. p. 937–52.

38. Farmakiotis D, Kontoyiannis DP. Epidemiology of antifungal resistance in human pathogenic yeasts: current viewpoint and practical recommendations for management. Int J Antimicrob Agents. 2017 Sep 1;50(3):318–24.

39. Khan Z, Ahmad S, Al-Obaid K, Joseph L, Chandy R. Candida kefyr as a cause of bloodstream infection and adjunctive role of biomarkers in its diagnosis. J Mycol Med. 2015 Mar 1;25(1):71–5.

40. Yamamoto S, Ikeda M, Fujimoto F, Okamoto K, Wakabayashi Y, Sato T, et al. Bilateral Candida endophthalmitis accompanying Candida lusitaniae bloodstream infection: A case report. J Infect Chemother. 2018 Feb 1;24(2):147–9.

41. Zhang J, Silao FGS, Bigol UG, Bungay AAC, Nicolas MG, Heitman J, et al. Calcineurin Is Required for Pseudohyphal Growth, Virulence, and Drug Resistance in Candida lusitaniae. Bahn Y-S, editor. PLoS One. 2012 Aug 31;7(8):e44192.

42. Hirayama T, Miyazaki T, Yamagishi Y, Mikamo H, Ueda T, Nakajima K, et al. Clinical and microbiological characteristics of candida guilliermondii and

candida fermentati. Antimicrob Agents Chemother. 2018 Jun 1;62(6).

43. Navarro-Arias MJ, Defosse TA, Dementhon K, Csonka K, Mellado-Mojica E, Dias Valério A, et al. Disruption of Protein Mannosylation Affects Candida guilliermondii Cell Wall, Immune Sensing, and Virulence. Front Microbiol. 2016 Dec 2;7(DEC):1951.

44. Savini V, Catavitello C, Onofrillo D, Masciarelli G, Astolfi D, Balbinot A, et al. What do we know about Candida guilliermondii? A voyage throughout past and current literature about this emerging yeast. Mycoses. 2011 Sep 1;54(5):434–41.

45. Revie NM, Iyer KR, Robbins N, Cowen LE. Antifungal drug resistance: evolution, mechanisms and impact. Vol. 45, Current Opinion in Microbiology. Elsevier Ltd; 2018. p. 70–6.

46. Arendrup MC, Patterson TF. Multidrug-resistant candida: Epidemiology, molecular mechanisms, and treatment. J Infect Dis. 2017 Jan 15;216(S3):S445–51.

47. Bhattacharya S, Esquivel BD, White TC. Overexpression or deletion of ergosterol biosynthesis genes alters doubling time, response to stress agents, and drug susceptibility in Saccharomyces cerevisiae. MBio. 2018 Jul 1;9(4).

48. Moore D, Robson GD, Trinci APJ. 21st Century Guidebook to Fungi. 21st Century Guidebook to Fungi. Cambridge University Press; 2000.

49. Ksiezopolska E, Gabaldón T. Evolutionary emergence of drug resistance in candida opportunistic pathogens. Vol. 9, Genes. MDPI AG; 2018.

50. Lombardi A, Ouanounou A. Fungal infections in dentistry: Clinical presentations, diagnosis, and treatment alternatives. Vol. 130, Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology. Mosby Inc.; 2020. p. 533–46.

51. Al-Khikani FHO. Amphotericin B as antiviral drug: Possible efficacy against COVID-19. Ann Thorac Med. 2020 Jul 1;15(3):118–24.

52. Carolus H, Pierson S, Lagrou K, Van Dijck P. Amphotericin B and Other Polyenes—Discovery, Clinical Use, Mode of Action and Drug Resistance. J Fungi. 2020 Nov 27;6(4):321.

53. Pristov KE, Ghannoum MA. Resistance of Candida to azoles and echinocandins worldwide. Vol. 25, Clinical Microbiology and Infection. Elsevier B.V.; 2019. p. 792–8.

54. Hendrickson JA, Hu C, Aitken SL, Beyda N. Antifungal Resistance: a Concerning Trend for the Present and Future. Vol. 21, Current Infectious Disease Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2019. p. 1–8.

55. Berkow E, Lockhart S. Fluconazole resistance in Candida species: a current perspective. Infect Drug Resist. 2017 Jul 31;Volume 10:237–45.

56. Chen SCA, Sorrell TC. Fluconazole. In: Kucers the Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic, and Antiviral Drugs, Seventh Edition. CRC Press; 2017. p. 2756–85.

57. Quindos G, Gil-Alonso S, Eraso E. Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2019 Mar;24(2):172–80.

58. Malani AN, Kerr LE, Kauffman CA. Voriconazole: How to Use This Antifungal Agent and What to Expect. Semin Respir Crit Care Med. 2015 Oct 25;36(5):786–95.

59. Schulz J, Kluwe F, Mikus G, Michelet R, Kloft C. Novel insights into the complex pharmacokinetics of voriconazole: a review of its metabolism. Vol. 51, Drug Metabolism Reviews. Taylor and Francis Ltd; 2019. p. 247–65.

60. Lima SL, Colombo AL, de Almeida Junior JN. Fungal Cell Wall: Emerging

Antifungals and Drug Resistance. Vol. 10, Frontiers in Microbiology. Frontiers Media S.A.; 2019. p. 2573.

61. Perlin DS. Cell wall-modifying antifungal drugs. In: Current Topics in Microbiology and Immunology. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020. p. 255–75.

62. Aguilar-Zapata D, Petraitiene R, Petraitis V. Echinocandins: The Expanding Antifungal Armamentarium. Clin Infect Dis. 2015 Dec 1;61(suppl_6):S604–11.

63. Cândido E de S, Affonseca F, Cardoso MH, Franco OL. Echinocandins as Biotechnological Tools for Treating Candida auris Infections. J Fungi. 2020 Sep 22;6(3):185.

64. Swaminathan S, Kamat S, Pinto NA. Echinocandins: Their role in the management of Candida biofilms. Indian J Med Microbiol. 2018 Jan 1;36(1):87–92.

65. Sanguinetti M, Posteraro B. Susceptibility testing of fungi to antifungal drugs. J Fungi. 2018 Sep 1;4(3).

66. Dannaoui E, Espinel-Ingroff A. Antifungal susceptibly testing by concentration gradient strip E-test method for fungal isolates: A review. Vol. 5, Journal of Fungi. MDPI AG; 2019.

67. Sanguinetti M, Posteraro B. Susceptibility testing of fungi to antifungal drugs. Vol. 4, Journal of Fungi. MDPI AG; 2018.

68. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği. Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanları için Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberi-Deri, Deri Ekleri, Yumuşak Doku Örnekleri-Göz Örnekleri. Ankara; 2015.

69. Arendrup MC, Friberg N, Mares M, Kahlmeter G, Meletiadis J, Guinea J, et al. How to interpret MICs of antifungal compounds according to the revised

clinical breakpoints v. 10.0 European committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST). Vol. 26, Clinical Microbiology and Infection. Elsevier B.V.; 2020. p. 1464–72.

70. Oliver JC, Laghi L, Parolin C, Foschi C, Marangoni A, Liberatore A, et al. Metabolic profiling of Candida clinical isolates of different species and infection sources. Sci Rep. 2020 Dec 1;10(1).

71. Higashi Y, Niimi H, Sakamaki I, Yamamoto Y, Kitajima I. Rapid Identification of Candida Species in Candidemia Directly from Blood Samples Using Imperfect Match Probes. Sci Rep. 2020 Dec 1;10(1).

72. Hendrickx M. MALDI-TOF MS and Filamentous Fungal Identification: A Success Story? Vol. 11, Current Fungal Infection Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2017. p. 60–5.

73. Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, Azie N, Meier-Kriesche HU, Quan SP, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: Data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004-2008. Diagn Microbiol Infect Dis. 2012 Dec;74(4):323–31.

74. Öncü B, Belet N, Emecen AN, Birinci A. Health care-associated invasive Candida infections in children. Med Mycol. 2019;57(8):929–36.

75. Sutcu M, Salman N, Akturk H, Dalgıc N, Turel O, Kuzdan C, et al. Epidemiologic and microbiologic evaluation of nosocomial infections associated with Candida spp in children: A multicenter study from Istanbul, Turkey. Am J Infect Control. 2016;44(10):1139–43.

76. Toka Özer T, Durmaz S, Yula E. Antifungal susceptibilities of Candida species isolated from urine culture. J Infect Chemother. 2016;22(9):629–32.

77. Dagi HT, Findik D, Senkeles C, Arslan U. Identification and antifungal susceptibility of Candida species isolated from bloodstream infections in Konya, Turkey. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2016;15(1):36.

78. Eksi F, Gayyurhan ED, Balci I. In vitro susceptibility of Candida species to four antifungal agents assessed by the reference broth microdilution method. Sci World J. 2013;2013.

79. Aydin F, Bayramoglu G, Guler NC, Kaklikkaya N, Tosun I. Bloodstream yeast infections in a university hospital in Northeast Turkey: A 4-year survey. Med Mycol. 2011;49(3):316–9.

80. Ozhak-Baysan B, Ogunc D, Colak D, Ongut G, Donmez L, Vural T, et al. Distribution and antifungal susceptibility of Candida species causing nosocomial candiduria. Med Mycol. 2012;50(5):529–32.

81. Arikan-Akdagli S, Gülmez D, Doğan Ö, Çerikçioğlu N, Doluca Dereli M, Birinci A, et al. First multicentre report of in vitro resistance rates in candidaemia isolates in Turkey. J Glob Antimicrob Resist. 2019;18:230–4.

82. Kazak E, Akın H, Ener B, Sığırlı D, Özkan, Gürcüoğlu E, et al. An investigation of Candida species isolated from blood cultures during 17 years in a university hospital. Mycoses. 2014;57(10):623–9.

83. Horasan EŞ, Ersöz G, Göksu M, Otag F, Oner Kurt A, Karaçorlu S, et al. Increase in Candida parapsilosis Fungemia in Critical Care Units: A 6-Years Study. Mycopathologia. 2010;170(4):263–8.

84. Gürcüoğlu E, Ener B, Akalin H, Sinirtaş M, Evci C, Akçağlar S, et al. Epidemiology of nosocomial candidaemia in a university hospital: A 12-year study. Epidemiol Infect. 2010 Sep;138(9):1328–35.

85. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: Data from the prospective antifungal therapy alliance registry. Clin Infect Dis. 2009 Jun 15;48(12):1695–703.

86. Teo JQM, Candra SR, Lee SJY, Chia SYH, Leck H, Tan AL, et al. Candidemia in a major regional tertiary referral hospital - epidemiology,

practice patterns and outcomes. Antimicrob Resist Infect Control. 2017 Mar 11;6(1).

87. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive Candida infections in critical care: A multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). Crit Care Med. 2009;37(5):1612–8.

88. Tiraboschi IN, Pozzi NC, Farías L, García S, Fernández NB. Epidemiología, especies, resistencia antifúngica y evolución de las candidemias en un hospital universitario de Buenos Aires, Argentina, durante 16 años. Rev Chil Infectol. 2017 Oct 1;34(5):431–40.

89. Pemán J, Cantón E, Quindós G, Eraso E, Alcoba J, Guinea J, et al. Epidemiology, species distribution and in vitro antifungal susceptibility of fungaemia in a Spanish multicentre prospective survey. J Antimicrob Chemother. 2012 May;67(5):1181–7.

90. Badiee P, Alborzi A. Susceptibility of clinical Candida species isolates to antifungal agents by E-test, Southern Iran: A five year study. Iran J Microbiol. 2011;3(4):183–8.

91. Dagi HT, Findik D, Senkeles C, Arslan U. Identification and antifungal susceptibility of Candida species isolated from bloodstream infections in Konya, Turkey. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2016 May 31;15(1):36.

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

8. ÖZGEÇMİŞ

EĞİTİM DÜZEYİ

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Tıp Fakültesi	Ankara Üniversitesi	1995
Tıpta Uzmanlık İhtisası	Deri ve Zührevi Hastalıklar	Dicle Üniversitesi	2003
Doktora	Tıbbi Mikrobiyoloji	Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü	2015-

GÖREVLER:

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yılı
Pratisyen Hekim	Bingöl Genç Sağlık Ocağı	1995-1996
Pratisyen Hekim	Diyarbakır Devlet Hastanesi Acil Servisi	1996-1999
Araştırma Görevlisi	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı	1999-2003
Uzman Doktor	Bilim Tıp Sağlık Merkezi	2004-2006
Uzman Doktor	Özel Diyarlife Dağkapı Hastanesi	2006-

9. EKLER

9.1. Etik Kurul Onayı

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR NONINTERVENTIONAL STUDIES

157

KARAR

Prof. Dr. Selahattin ATMACA, Dokt. Öğr. Nevin KALKANLI, Öğr. Gör. Dr. Nida ÖZCAN isimli araştırmacılar tarafından planlanan "Klinik örneklerden izole edilen maya mantarlarının antifungal duyarlılıkları" başlıklı araştırmaya *Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u* tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir.

Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.

DECISION

The project titled as "Antifungal susceptibility of yeasts isolated from clinical specimens" planned by Selahattin ATMACA, Nevin KALKANLI, Nida ÖZCAN has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.

Oturum No (Meeting number) :	Tarih (Date): 20.06.2019	Saat (Hour): 14:00-15:00
KURUL BAŞKANI (CHIEF)	Prof. Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM	

KURUL ÜYELERİ / MEMBERS

	ÜNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Hüseyin BÜYÜKBAYRAM	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Patoloji	
2	Prof. Dr.	Levent ERDİNÇ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya	Katılmadı
3	Prof. Dr.	Aziz KARABULUT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Kardiyoloji	
4	Prof. Dr.	Cihan AKGÜL ÖZMEN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Radyoloji	
5	Prof. Dr.	Haktan KARAMAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	
6	Prof. Dr.	Ezeli AZARKAN	Dicle Üniversitesi Hukuk Fakültesi	Öğretim Üyesi	
7	Doç. Dr.	İlker KELLE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
8	Doç. Dr.	Zülfükar YILMAZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	İç Hastalıkları	
9	Doç. Dr.	M. Veysi BAHADIR	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
10	Dr. Öğretim Üyesi	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyoistatistik	
11	Dr. Öğretim Üyesi	Dicleban ORAL	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyoloji	

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası Zemin Kat 21280 Kampüs/DİYARBAKIR
Telefon:+90.412 . 248 80 01-16/4631 Faks:+90.412. 248 84 40 kuruletikdiyar@gmail.com

10. ORJİNALLİK RAPORU

Turnitin Originality Report

Processed on: 14-Jan-2021 21:41 +03
ID: 1487596120
Word Count: 19493
Submitted: 1

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN MAYA MANTARLARININ ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARI
By Nevin Kalkanlı

Similarity Index	Similarity by Source
9%	Internet Sources: 7% Publications: 6% Student Papers: 3%

< 1% match (Internet from 04-Nov-2020)
http://acikerisim.dicle.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11468/5073/566173.pdf?isAllowed=y&sequence=1

< 1% match (Internet from 27-Dec-2013)
http://istanbulsaglik.gov.tr/w/haz/pdf/enfeksiyon/dr_fatma_kaya_bozkurt.pdf

< 1% match (Internet from 30-Nov-2020)
https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/463136

< 1% match (student papers from 18-Jun-2019)
Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) on 2019-06-18

< 1% match (student papers from 19-Dec-2017)
Submitted to Gaziantep Aniversitesi on 2017-12-19

< 1% match (publications)
Yoshitsugu Higashi, Hideki Nilmi, Ippei Sakamaki, Yoshihiro Yamamoto, Isao Kitajima. "Rapid Identification of Candida Species in Candidemia Directly from Blood Samples Using Imperfect Match Probes", Scientific Reports, 2020

< 1% match (publications)
ÖZBEK, Erdal, TEKAY, Fikret and PİRİNÇOĞLU ÇOLAK, Habibe. "Yoğun bakım hastalarına ait çeşitli örneklerden izole edilen Candida izolatlarında antifungal direnç", Dicle Üniversitesi, 2012.

< 1% match (Internet from 12-Dec-2015)
http://www.blackwellpublishing.com/eccmid15/abstract.asp?id=38005

< 1% match (Internet from 05-Apr-2018)
https://espid2015.kenes.com/Documents/ESPID%202015%20Abstracts.pdf

< 1% match (publications)
Peter G. Pappas, Michail S. Lionakis, Mailon Cavling Arendrup, Luis Ostrosky-Zeichner, Bart Jan Kullberg. "Invasive candidiasis", Nature Reviews Disease Primers, 2018

< 1% match (Internet from 04-Jan-2019)
https://www.journalagent.com/turkhijyen/pdfs/THDBD_75_1_21_28.pdf

< 1% match (Internet from 24-Mar-2016)
http://acikerisim.pau.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11499/539/10050032.pdf?sequence=1

< 1% match (Internet from 14-May-2016)
http://www.ankemdernegi.org.tr/ANKEMJOURNALPDF/ANKEM_29_3_105_113.pdf

< 1% match (Internet from 09-Jan-2019)
http://halksagliguvu.org/anasayfa/components/com_booklibrary/ebooks/2018_HALK_SAGLIGI_KONGRE_KITABI.pdf

< 1% match (Internet from 07-May-2020)
http://www.dicle.edu.tr/tr/akademik/fakulteler/tip-fakultesi/dutf-mikrobiyoloji-anabilim-dali

< 1% match (Internet from 06-Aug-2018)
https://academic.oup.com/mmy/article/51/6/657/974694

< 1% match (Internet from 29-Oct-2020)
https://ann-clinmicrob.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12941-016-0153-1

< 1% match (Internet from 06-Jul-2015)
http://www.journalagent.com/turkhijyen/pdfs/THDBD-37267-RESEARCH_ARTICLE-SAV.pdf

< 1% match (Internet from 11-Oct-2018)
http://archcld.com/en/articles/21016.html

< 1% match (Internet from 13-Jan-2021)
https://app.trdizin.gov.tr/makale/TWpRd09UazROQT09/cesitli-orneklerden-izole-edilen-candidalarin-tur-dagilimi-ve-antifungal-direnc-oranlari

< 1% match ()
http://hdl.handle.net/10486/11724

< 1% match (publications)
KABABIÇAK, Nilgün and ALEM, Nihal. "Candida Türlerinin Triazol Antifungal Duyarlılık Profilleri: Antifungal Direncin Belirlenmesinde Yeni CLSI Türe Özgü Klinik Direnç Sınır Değerleri ve Epidemiyolojik Eşik Değerlerinin Uygulanması", Mikrobiyoloji Dernəği, 2016.

ORJİNALLİK RAPORU

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TEZ SAVUNABİLİRLİK VE ORJİNALLİK BEYAN FORMU

ÖĞRENCİ BİLGİLERİ	
ADI VE SOYADI	Nevin KALKANLI
ÖĞRENCİ NO	15860301
EĞİTİM – ÖĞRETİM YILI	2020-2021
YARIYIL	☒ Güz ☐ Bahar
ANABİLİM DALI/BİLİM DALI	
PROGRAM	☐ Yüksek Lisans ☒ Doktora
TEZ BAŞLIĞI	Klinik örneklerden izole edilen maya mantarlarının antifungal duyarlılıkları
İNTİHAL RAPORU BİLGİLERİ	
RAPOR TÜRÜ	Tez Savunma Sınavı Sonrası
SAYFA SAYISI	97
BENZERLİK ORANI	% 9
RAPORLAMA TARİHİ	14/01/2021

Yukarıda başlığı gösterilen tez çalışmamın kapak sayfası, giriş, ana bölümler, sonuç ve tartışma kısımlarından oluşan toplam 95 sayfalık kısmına ilişkin, 14/01/2021 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından *Turnitin* adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan intihal raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 9 'dur.

Uygulanan filtrelemeler:

- ☐ Kabul/Onay sayfaları hariç,
- ☒ Kaynakça hariç
- ☐ Alıntılar hariç/dâhil
- ☐ Diğer

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Programlarda Tez Çalışması İntihal Raporu Uygulama Esaslarını inceledim ve bu Uygulama Esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edilmesi durumunda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Nevin KALKANLI
15.01.2021

Yukarıda bilgileri verilen tezi bilimsel, şekilsel ve etik kurallar çerçevesinde inceledim. Tezin Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği ve Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olduğunu onaylarım. Jüri karşısında savunabilir olduğunu bilgilerinize arz ederim.

Prof. Dr. Selahattin ATMACA
15.01.2021