

164817

T.C.

FIRAT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM

DALI

DEĞİŞİK KLİNİK ÖRNEKLERDEN SOYUTLANAN KANDİDA
TÜRLERİNDE VİRULANS FAKTÖRLERİNDEN PROTEİNAZ,
FOSFOLİPAZ VE ESTERAZ AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR.SEVDA SOYDAN

TEZ DANIŞMANI: PROF.DR.ZÜLAL AŞÇI TORAMAN

ELAZIĞ-2005

DEKANLIK ONAYI

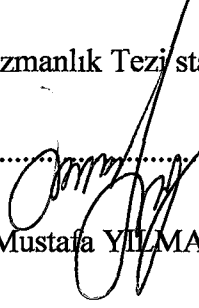
Prof.Dr.....**Prof. Dr. Özge ARDIÇOĞLU**
Dekan



DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....
Prof.Dr.Mustafa YILMAZ



Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Zühtü A. Sarı...Toraman



Danışman

Uzmanlık Sınav Jüri Üyeleri

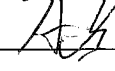
Prof.Dr. Mustafa Yılmaz



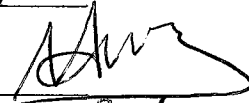
Prof.Dr.Zühtü A. Sarı...Toraman



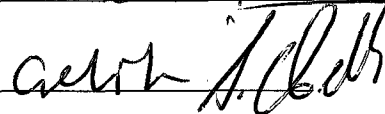
Prof.Dr. Adnan Seyrek



Yrd. Doç. Dr. Tuncel Arsal BALCI



Yrd. Doç. Dr. İlhami Çelikkaleli



.....

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime olan katkılarından dolayı Prof.Dr. Mustafa YILMAZ, Doç.Dr.Adnan SEYREK, Yrd.Doç.Dr.Ahmet KİZİRGİL, Yrd.Doç.Dr.Yasemin BULUT ve Uz.Dr.Yusuf YAKUPOĞULLARI' na, ayrıca eğitimim süresince ve tezimin yürütülmesinde katkılarını ve desteğini esirgemeyen Danışman Hocam Prof.Dr.Zülal AŞÇI TORAMAN' a, asistan arkadaşlarıma, Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına ve eşim Şenol SOYDAN'a sonsuz teşekkürlerimi borç bilirim.



İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1.Kandidaların Tarihçesi	5
3.2.Kandidaların Sınıflandırılması	7
3.3.Kandidaların Yapıları, Üreme ve Biyokimyasal Özellikleri	9
3.4.Bazı Önemli Kandida Türleri	13
3.5.Kandida Enfeksiyonlarının Patogenezi	19
3.6.Kandidaların Patojenite Faktörleri	21
3.6.1. Adezinler ve Yüzey Hidrofobisitesi	21
3.6.2. Hücre Duvar Yapısı	22
3.6.3. Moleküler Taklitçilik	23
3.6.4. Dimorfizm	23
3.6.5. Fenotipik Değişim	244
3.6.6. Toksinler	25
3.6.7. Enzimler	26
3.6.7.a. Proteinaz	27
3.6.7.b. Fosfolipaz ve lizofosfolipazlar	29
3.6.7.c.Esteraz	33
3.7.Kandidaların Yaptıkları Hastalıklar	34
3.8.Kandidaların Laboratuvar tanısı	41
3.9.Kandida Enfeksiyonlarının Tedavisi	44

4. GEREÇ VE YÖNTEM	46
4.1.Örneklerin Seçimi	46
4.2.Kullanılan Malzemeler	46
4.2.1. Boyalar ve Kimyasal Çözeltiler	46
4.2.2.Besiyerleri	48
4.3.Kullanılan Diğer Araç ve Gereçler	52
4.4.Kullanılan Diğer Kimyasal Maddeler	52
4.5.Yöntem	53
4.5.1.Direkt İnceleme ((% 10' luk KOH).	53
4.5.2.Kültür ve Gram Boyama	53
4.5.3.Germ Tüp Testi	54
4.5.4.Tween-80'li Corn Meal Agar Testi	55
4.5.5.Biyokimyasal Testler	56
4.5.6. Proteinaz Aktivitesinin Saptanması	56
4.5.7. Fosfolipaz Aktivitesinin Saptanması	57
4.5.8. Esteraz Aktivitesinin Saptanması	58
5. BULGULAR	59
6. TARTIŞMA	67
7. KAYNAKLAR	83
8. ÖZGEÇMİŞ	95

TABLÖLAR LİSTESİ

BÖLÜM ADI	SAYFA NO
GİRİŞ	
Tablo 1. Mantarların Seksüel Oluşumlarına Göre Sınıflandırılması.	8
Tablo 2. Kandida Türlerinin Ayırımında Kullanılan Morfolojik Özellikler.	11
Tablo 3. Kandida Türlerinin Ayırımında Kullanılan Asimilasyon Ve Fermantasyon Testleri.	12
Tablo 4. Kandida Türlerinin Makroskobik ve Mikroskobik Özellikleri	19
Tablo 5. Kandida Enfeksiyonları İçin Genel Risk Faktörleri	20
BULGULAR	
Tablo 6. İzole Edilen Kandida Türlerinin Klinik Örneklerle Göre Dağılımları.	60
Tablo 7. Proteinaz Aktivitesinin Kandida Türlerine Göre Dağılımı.	61
Tablo 8. Proteinaz Aktivitesinin Klinik Örneklerle Göre Dağılımları.	62
Tablo 9. Fosfolipaz Aktivitesinin Kandida Türlerine Göre Dağılımı.	63
Tablo 10. Fosfolipaz Aktivitesinin Klinik Örneklerle Göre Dağılımları.	64
Tablo 11. Esteraz Aktivitesinin Kandida Türlerine Göre Dağılımı.	65
Tablo 12. Esteraz Aktivitesinin Klinik Örneklerle Göre Dağılımları.	66

ŞEKİLLER LİSTESİ

ŞEKİL

SAYFA NO

- Şekil 1. Sığır Serum Albümin Agar Besiyerinde Proteinaz Aktivitesi Olumlu ve Olumsuz Olan Suşların Görünümü. 62
- Şekil 2. Yumurta Sarılı Agar Besiyerinde Fosfolipaz Aktivitesi Olumlu ve Olumsuz Olan Suşların Görünümü. 64
- Şekil 3. Tween-80 Agar Besiyerinde Esteraz Aktivitesi Olumlu ve Olumsuz Olan Suşların Görünümü. 66

1. ÖZET

Kandidalar doğada, insan ve hayvanların florasında bulunan maya morfolojisinde mikroorganizmalardır. Son yıllarda kanser, transplant ve immünsüpresif hastaların yaşam süreleri, gelişmiş tedavi protokolleri nedeniyle uzamış ve dolayısıyla bu hastalarda mantar enfeksiyonu görülme sıklığı artmıştır. Mantar enfeksiyonlarında *Candida albicans* dışında diğer kandida türlerinin izolasyonundaki artış, bu türlerin virülans faktörlerinin önemini arttırmıştır. Enfeksiyon oluşumunda konak faktörleri kadar kandidaların virülans faktörleri de önemli bir yer tutmaktadır.

Bu çalışmada, çeşitli klinik örneklerden izole edilen 100 kandida suşunun türleri belirlenmiş ve türlere göre proteinaz, fosfolipaz ve esteraz aktiviteleri araştırılmıştır. 100 kandida suşunun; 58' i *C. albicans*, 14' ü *C. glabrata*, 11' i *C. tropicalis*, 52' i *C. famata*, 4' ü *C. sake*, 3' ü *C. krusei*, 2' si *C. guilliermondii*, 1' i *C. lusitanae*, 1' i *C. pelliculose*, 1' i *C. curvata* olarak adlandırılmıştır.

Proteinaz enzim aktivitesi, Sığır Serum Albumin Agar'da, protein lizisine bağlı olarak şeffaf zonların oluşup oluşmamasına göre değerlendirilmiştir. Proteinaz oranı türlere göre; % 82.7 *C. albicans*, % 72.7 *C. tropicalis*, % 40 *C. famata*, % 50 *C. guilliermondii*, % 100 *C. lusitanae*, % 100 *C. curvata* olarak tespit edilmiştir. *C. sake*, *C. krusei* ve *C. pelliculose*'de proteinaz aktivitesi görülmemiştir. Proteinaz aktivitesinin klinik örneklerle göre dağılımı ise, dışkı, boğaz, balgam, yara % 100, kan % 83.3, vaginal akıntı % 57.9, idrar % 46.6 olarak değerlendirilmiştir.

Fosfolipaz enzim aktivitesi, Yumurta Sarılı Agar besiyerinde değerlendirilmiştir. Koloni çapının, koloni ve presipitasyon zonunun uzunluğuna oranlanarak, 1' e eşit olanlar olumsuz, 1'den küçük olanlar olumlu olarak

değerlendirilmiş ve türlere göre *C. albicans* % 89.6, *C.tropicalis* % 72.7 olarak bulunmuştur. Diğer türlerde fosfolipaz aktivitesi görülmemiştir. Klinik örneklerle göre ise, boğaz % 100, kan ve idrar % 66.6, vaginal akıntı % 59.4 oranında fosfolipaz aktivitesi tespit edilmiştir.

Esteraz aktivitesi Tween 80 Agarda, inokülasyon bölgesinin etrafında ışığı geçiren opak kristaller veya opak alan oluşumu gözlenenler olumlu, gözlenmeyenler olumsuz olarak değerlendirilmiştir. Türlerle göre *C. albicans* %93.1, *C. tropicalis* % 100, *C. glabrata* % 7.1, *C. famata* %60, *C. guillermundii* %50, *C. curvata* % 100, olarak tespit edilmiştir. Diğer türlerde esteraz aktivitesi gözlenmemiştir. Klinik örneklerle göre esteraz aktivitesi, dışkı, boğaz, balgam ve yarada % 100, vaginal akıntıda % 73.9, kanda % 66.6, idrarda % 53.3 oranında tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, kandidalarda virülans faktörlerinden olan proteinaz, fosfolipaz ve esteraz üretimi sıklığı, çalışmamızda izole edilen suşlar arasında orta ve üst düzeyde saptanmış olup, kandida enfeksiyonlarında bu enzimlerin araştırılması, tedavinin planlanmasında yararlı olacaktır.

Anahtar kelimeler : Kandida türleri, proteinaz, fosfolipaz, esteraz..

2. ABSTRACT

Determination of the Proteinase, Phospholipase and Esterase Activity Among the Candida Strains Isolated From Various Clinic Samples

Candidas are the yeast which can be found free in nature or in the various microbial flora of human and mammalian animals. In recent years, the patients', with cancer, transplant and receiving immunosuppressive therapy, life expectancy has been increased due to developed therapy protocols. The increasing isolation rates of non-albicans strains from the yeast infections, caused to augment of the medical importance of the virulence factors of these strains. Virulence factors of candida contribute to develop infection as much as the host's factors.

In this study, species determinations were performed of a total of 100 candida strains and proteinase, phospholipase and esterase activity according to species were investigated. Of the total 100 candida strains, 58 were found as *Candida albicans*, 14 were *C. glabrata*, 11 were *C. tropicalis*, five were *C. tropicalis*, four were *C. famata*, four were *C. sake*, three were *C. krusei*, two were *C. guilliermondii*, one was *C. lusitaniae*, one was *C. pelliculosa* and one was *C. curvata*.

Proteinase activity was investigated in bovine serum albumin agar according to visualize translucent area due to protein lysis. Proteinase rate according to species were; 82.7 % for *C. albicans*, 72.7 % for *C. tropicalis*, 40 % for *C. famata*, 50 % for *C. guilliermondii*, 100 % *C. lusitaniae* and for *C. curvata*. No proteinase activity detected in *C. sake*, *C. krusei* and *C. pelliculosa* strains. The distribution of the proteinase activity according to clinic samples were; 100% for stool, nasopharynx,

sputum and wound; 83.3 % for blood, 57.9 % for vaginal discharge and 46.6 % for urine.

The phospholipase activity was investigated in agar with egg's allontois media. The radius of the candida's colony was divided to length of the colony plus precipitation zone diameter. In the case of the rate was 1, it was commenced as negative; smaller than 1 ones were accepted as positive reaction. According to species rates were found as; 89.6 % for *C. albicans*, 72.7 for *C. tropicalis*. There was no phospholipase activity in the other species. The distribution of the phospholipase activity according to clinic samples were; 100 % for nasopharynx, 66.6 % for blood and urine sputum and 59.4 % for vaginal discharge.

The esterase activity was investigated in Tween-80 agar. In the inoculation area; collection of the translucent opaque crystals or emerging opaque zones were indicated that the esterase production. Esterase production rate according to species were; 93.1 % for *C. albicans*, 100 % for *C. tropicalis*, 7.1 % for *C. glabrata*, 60 % for *C. famata*, 50 % *C. guilliermondii* and 100 % *C. cruvata*. There was no esterase activity in the other species. The distribution of the esterase activity according to clinic samples were; 100 % for stool, nasopharynx, sputum and wound; 73.9 for vaginal discharge, 66.6 % for blood and 53.3 % for urine.

Among the candida strains that were included in to the study, proteinase, phospholipase and esterase production rates, as the virulence factors of candida species, were found in moderate to high levels and in the case of candida infections, investigation of the production of these factors will contribute to planning the therapy.

Keywords: candida strains, proteinase, phospholipase, esterase.

3. GİRİŞ

3.1. Kandidaların Tarihçesi

İlk çağlardan beri mantarların, deri, saç ve tırnağı hastalandırdığı, eski hekimlerin dikkatini çekmiş olsa bile, bunlar hakkındaki esas bilgiler, diğer bir çok bilim dalında olduğu gibi 19.yüzyılda toplanmaya başlamıştır (1).

Diğer yandan bir çok hastalıkta olduğu gibi; mikozların ve bu arada da kandidiyazisin tarihine bakıldığında; önce bazı belirtileriyle hastalığın tanımlanmaya çalışıldığı, etkenine ise çok daha sonraları ulaşıldığı görülmektedir. Gerçekten de kandidiyazisin tarihçesi M.Ö. 4. yüzyılda İstanköylü (Kos). *Hipokrat'a* (*Hippokrates*, MÖ 460-337). kadar uzandığı halde etkenin keşfi bundan asırlar sonra gerçekleşmiştir. Etkenin keşfi tifüslü bir hastanın ağzındaki pamukçuk lezyonundaki kazıntıda mantarı gözlemleyen *Langenbeck* tarafından 19. yüzyılda gerçekleşmiştir. Ancak, bu mantarı yanlışlıkla tifüsün etkeni olarak açıklamıştır. 1835 yılında, *Veron* ilk kez bir olguda özefagus kandidiyazisini tarif etmiş ve yeni doğanların bu enfeksiyonu doğum yolundan geçtiği sırada aldıklarını açıklamıştır (2, 3).

17. yüzyılda mikroskobun bulunmasıyla mantar sistematigi çalışmaları başlamış, *Tournefort* çeşitli mantarlar ve likenler üzerinde incelemeler yaparak bunları morfoloji ve diğer karakterlerine göre, 6 gruba (*Fungus*, *Boletus*, *Agaricus*, *Lycoperdan*, *Coralloides* ve *Tubra*). ayırmış ve “*Element de Botanigue*” adlı eserinde yayınlamıştır (4).

1842 de *Gruby* ve *J. L. Schönlein* birbirinden bağımsız olarak favusu incelemiş ve bu hastalığa bu gün *Trichophyton schönleini* adı verilen mantarın sebep

olduğunu bulmuşlardır. *Gruby* favusun etkenini tam olarak izole etmiş ve sağlam bir insana bulaştırmıştır. Enfeksiyona yol açan mikroorganizmanın, o enfeksiyonun etkeni olarak kabul edilebilmesi için ileri sürülen şartları çok önceden *Gruby* ortaya koyabilmiştir. Bu alandaki çalışmalarından dolayı tıp mikolojisinin başlangıcı daima *Gruby* ile başlatılmıştır (5).

1842 yılında pamukçuk etkeni ile ilgili çalışmalar yine *Gruby* tarafından yapılmıştır. Bundan iki yıl sonra *Bennett*, tüberkülozlu bir hastanın balgamında *Candida albicans* gibi görünen bir mantarın mikroskopik karakteristiklerini resimlerle görüntülemiştir. 1849'da *Wilkinson* ilk vaginal kandidiyazisi ve onun bir mantar olan kaynağını tarif etmiştir. *Robin*, pamukçuk mantarının bir başka hastalığın son döneminde sistematik enfeksiyona sebep olduğunu fark etmiş, bu mantarı 1853 de ilk olarak *Oidium albicans* olarak adlandırmış ve basitçe üretmeyi başarmıştır (2, 3, 6).

Kandida türlerinin başka organların hastalıklarına da sebep olduğu 20. yüzyılın başlarında tarif edilmiştir. Bu mantarın yol açtığı kandidiyazislerle ilgili olarak 1904 de *Dubendorfer*, onikomikoz; 1907 de *Jacobi*, dermatit; 1910 da *Rafin*, sistit; 1912 de *Castellani*, bronkoalveoler kandidiyazis; 1923 de *Forbes*, kronik mukokutanöz kandidiyazis; 1928 de *Conner*, osteomiyelit olgularını bildirmişlerdir (7).

1943 de *Suthin* ve arkadaşları mukokutanöz kandidiyazisin endokrin fonksiyon bozuklukları ile olan ilgisine dikkat çekmişlerdir (7).

1954 de Paris'te toplanan 8.Botanik Kongresi'nde *Berkhout*'un kullandığı *Candida* adı kabul edilmiş ve etkenin adı *Candida albicans* (*C.albicans*). olarak belirlenmiştir (2, 3, 6).

Önceleri kandida cinsi içinde yalnızca *C. albicans*'ın patojen olduğu düşünülmüştür. 1960 dan sonra klinik deneyim ve çeşitli deney modellerinin sonuçlarına dayanarak, *C. albicans* (*C. stellatoidea dahil*), *C. catenulata*, *C. dattila*, *C. famata*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. inconspicua*, *C. kefir*, *C. krusei*, *C. lusitanaeae*, *C. parapsilosis*, *C. pulcherrima*, *C. tropicalis* ve *C. zeylanoides* olmak üzere 15 türün patojen olduğu kabul edilmiştir (8).

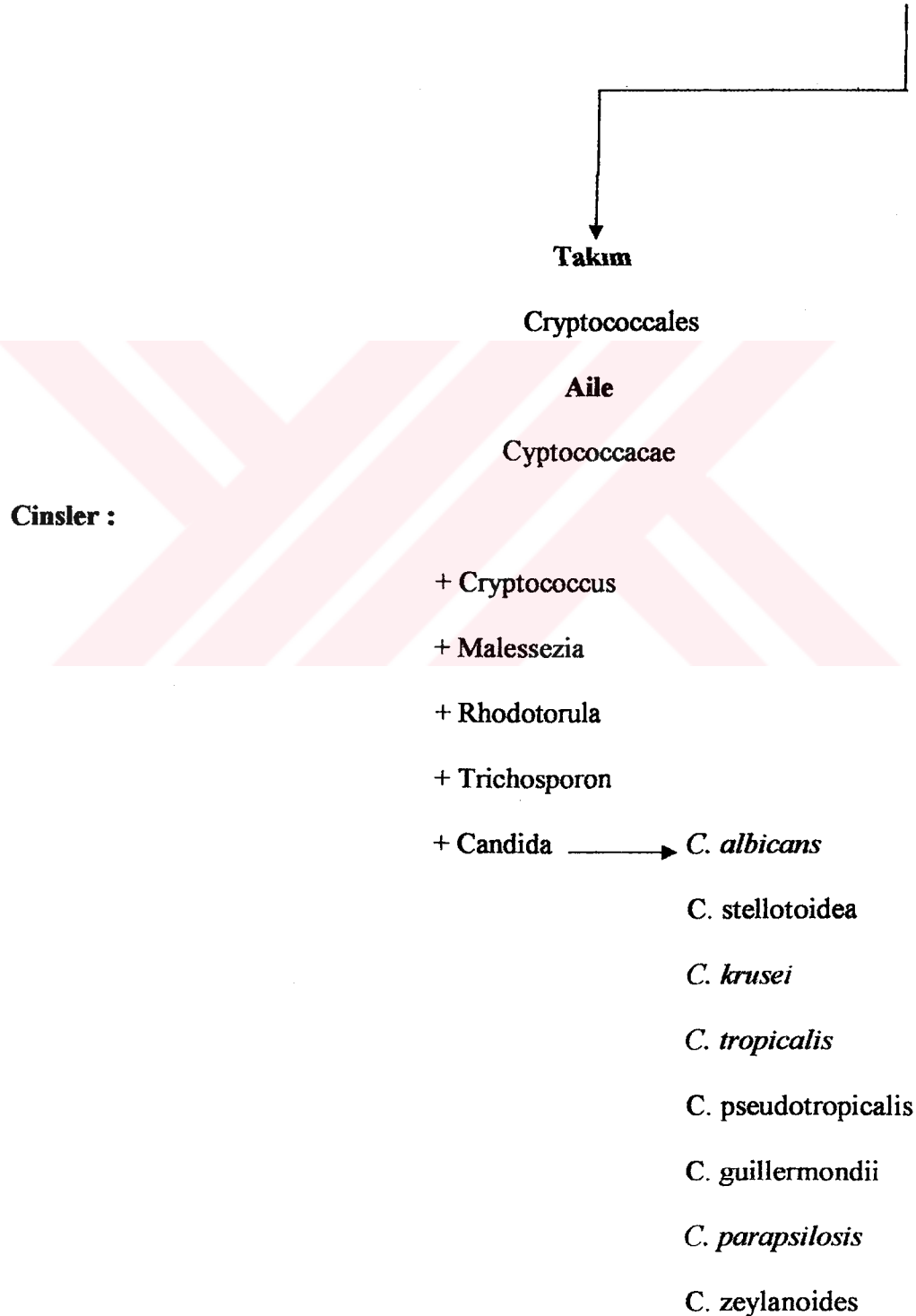
Ancak, daha sonraları artan ilaç kullanımı, cerrahi girişimler, organ nakilleri ve bireyin bağışıklığını baskılayan çeşitli sebepler ile diğer kandida türlerinin de patojen olabileceği yolunda bir yaklaşıma yön verilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarla, *C. albicans* kökenleri arasında da konağı hastalandırabilme derecesinde farklılıkların olabileceği ve yeni virülans farklılıklarının varlığı ortaya konulmuştur (8).

3.2.Kandidaların Sınıflandırılması

Mantarlar seksüel oluşumlarının durumlarına göre dört sınıfa ayrılırlar. Mantarların seksüel oluşumlarının durumlarına göre sınıflandırılması Tablo 1' de gösterilmiştir(9).

Tablo 1. Mantarların Seksüel Oluşumlarına Göre Sınıflandırılması (9).

Sınıf I	Sınıf II	Sınıf III	Sınıf IV
Zygomycotina	Ascomycotina	Basidiomycotina	Deuteromycotina
(Phycomycetes)	(Ascomycetes)	(Basidiomycetes)	(Fungi imperfecti)



Kandidalar, *Deuteromycota* sınıfında, *Cryptococcoles* takımında, *Cryptococcoceae* ailesinde ve *Candida* cinsinde sınıflandırılan, blastosporlarla çoğalan, yalancı miçel yapan, gerçek miçel yapmaları istisna olan ve eşeyli şekilleri *Ascomycetes*, sınıfında bulunan bir grup amorf olmayan mayalardır (8, 10).

3.3.Kandidaların Yapıları, Üreme ve Biyokimyasal Özellikleri

Kandidalar yuvarlak veya oval şeklinde, 2-8 x 3-15 µm boyutlarında ökaryot, fakültatif anaerop ve Gram olumlu mikroorganizmalardır. Hücre duvarında karbonhidratlar (% 8.90), proteinler (% 5.25), glukoz, monnoz, protein, lipid ve kitin (% 2.5) bulunur . Sitoplazmada ökaryotik bir çekirdekten başka, yağ, protein ve karbonhidratlar, olgun hücrelerde vakuol bulunur (11, 12).

Kandidalar maya hücreleri, yalancı hifler ve seyrek olarak gerçek hif oluşturabilirler. Yalancı hif, arka arkaya tomurcuklanan blastosporların birbirlerinden ayrılmayıp uzayarak ve aralarında boğumlar oluşturarak yaptıkları bir hücreler zinciridir. Tomurcuklanan hücreler (blastospor veya blastokonidiyum) halinde ürerler ve organizmada genellikle tek hücreli olarak bulunurlar

Candida türlerinin optimum üreme ısısı 20-30 °C arasındadır. En iyi üreme, pH=4,5-5 arasındadır; ancak, pH=3-7,5 arasında üreyebilen türleri de bulunmaktadır. Kandidalar karbon, hidrojen, oksijen, nitrojen, potasyum, fosfor, kükürt, magnezyum, demir, çinko, mangan, bakır gibi kimyasal maddeler ile bazı vitaminlere ihtiyaç gösterirler. Karbonu çoğu kez şekerler, organik asitler, aldehitler veya gliserinden sağlayabilirler. Sabouraud Dekstroza Agar (SDA) gibi rutin besiyerlerinde 24 saatte bazende 48-72 saatte kirli beyaz, krem yada açık

kahverengi, yumuşak, maya kokusunda,yaklaşık olarak 0,5 – 1 mm’lik koloniler meydana getirirler. Koloninin besiyeri yüzeyindeki bölümünde blastosporlardan, besiyeri yüzeyinin altında ise yalancı hifler bulunur (12-16).

Kandida türlerinin ayırımında karbonhidrat asimilasyon ve fermantasyon testlerinden yararlanılmaktadır. Bu testlerin uygulanmasında klasik yöntemlerin yanında, ticari kitlerden de yararlanılmaktadır. Bunun dışında SDA gibi rutin besiyerlerinde oluşturdukları kolonileri Corn Meal Agar-Tween 80 gibi besince fakir besiyerlerinde oluşturulan morfolojilerine (Blastospor, klamidospore veya yalancı hif yapıları) göre de tiplendirme yapılabilmektedir. Özellikle *C. albicans*’ ın diğer türlerden ayırt edilmesinde germ tüp testinden yararlanılmaktadır. *C. albicans* 2 saat içinde blastospordan gelişen gerçek hif veya germ tüp oluşturur. Kandida türlerinin ayırımında kullanılan bazı morfolojik özellikleri ile türlerin ayırımında kullanılan asimilasyon ve fermantasyon testleri Tablo 2 ve 3’de gösterilmiştir (17, 18).

Tablo 2. Kandida Türlerinin Ayırımında Kullanılan Morfolojik Özellikler (17).

Organizma	Germ Tüp	Klamidospor	Gerçek Hif	Yalancı Hif	Corn Meal Tween 80 Agar'da Mikroskopik Yapı
<i>C. albicans</i>	Sıklıkla Var	Sıklıkla Var	Değişken	+	Hücreler arasında birleşmeli büyük blastospor grupları olan uzun yalancı hifli hücreler
<i>C. glabrata</i>	-	-	-	-	Nadiren kısa dallı hücrelerden oluşan küresel veya oval hücreler
<i>C. kefyr</i>	-	-	-	+	Yüzen kütükleri andıran, uzun, ince yalancı hifli hücreler
<i>C. krusei</i>	-	-	-	+	Görünümü, birbirine çapraz yerleştirilmiş kibrit çöplerini andıran blastospor zincirleri ve ağaca benzer dallanmalar çıkan uzun, ince ve düz hücreler
<i>C. parapsilosis</i>	-	-	-	+	Kısa, ince, belirgin kıvrımlı hücreler ve nadiren dev hücreler
<i>C. tropicalis</i>	-	-	Değişken	+	Yalancı hif üzerinde her yerde bulunan blastospor, uzun ve dallanan yalancı hifler

Tablo 3. Kandida Türlerinin Ayırımında Kullanılan Asimilasyon Ve Fermentasyon Testleri (18).

ASİMİLASYON													FERMENTASYON						
TÜRLER	Glukoz	Maltoz	Sükroz	Laktoz	Galaktoz	Melibioz	Sellobioz	İnositol	Ksiloz	Rafinoz	Trehaloz	Dulsitol	Glukoz	Maltoz	Sukroz	Laktoz	Galaktoz	Trehaloz	Üreaz
<i>C. albicans</i>	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	F	F	-	-	F	F	-
<i>C. catenulata</i>	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	F	-	-	-	-	-	-
<i>C. guilliermondii</i>	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	F	-	F	-	F	F	-
<i>C. kefir</i>	+	-	+	+	+	-	+	-	+	+	-	-	F	-	F	F	F	-	-
<i>C. krusei</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	F	-	-	-	-	-	+
<i>C. lambica</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	F	-	-	-	-	-	-
<i>C. lipolytica</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
<i>C. lusitanaeae</i>	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	F	-	F	-	F	F	-
<i>C. parapsilosis</i>	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	F	-	-	-	-	-	-
<i>C. rugosa</i>	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. tropicalis</i>	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	F	F	F	-	F	F	-
<i>C. zeylanoides</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. glabrata</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	F	-	-	-	-	F	-

3.4. Bazı Önemli Kandida Türleri

Kandidalar doğada yaygın olarak bulunabilen mantarlardır. Bunlardan bir bölümü insan ve hayvanlarda kommensal olarak bulundukları gibi bitkilerde ve nemli toprakta da yaşamlarını sürdürebilir, hatta çoğalabilirler (*C. guilliermondii*, *C. parapsilosis* ve *C. krusei*). Ancak *C. albicans*, tüm memelilerin ve kuşların sindirim sistemi florasında bulunduğu halde bunlardan uzak olarak doğada uzun süre yaşayamaz (7, 19, 20).

Kandidalar, vücut, deri yüzeyi, ağız ve solunum mukozası, bağırsak lümeni ve vajen mukozasının sürekli ve yaygın flora elemanlarıdır. Kandida türlerinin insan florasındaki yerleşim ve dağılımı değişik özellikler gösterir.

Deri florasında daha çok nemli kat yerlerinde olmak üzere en çok rastlanan türler; *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* ve daha az sıklıkta *C. krusei* ve *C. tropicalis*' tir.

C. albicans, normal deri florasında sürekli olarak bulunmaz. Deride bulunabildiği yerler daha çok deri ile mukozaların birleşme yerleri olan ağız çevresi, anorektal ve genital bölge ile parmak aralarıdır.

Ağız florasında en çok bulunan tür, *C. albicans* (% 75) dir. *C. albicans* normal sağlıklı ağızda az sayıda bulunur. Ağız hijyeni düşüklüğü ve az miktarda bile olsa, antibiyotik kullanımı sayılarını hızla arttırır. Normal insanların sindirim sisteminde az sayıda olmak üzere her zaman *C. albicans* bulunur. Anorektal bölge ve dışkıdaki kandida florasının %50 sini *C. albicans*, % 20 sini de *C. tropicalis* ve *C. glabrata* oluşturur. Sindirim sistemi bakteri florasının bu mantarlar üzerinde

önemli bir denetimi vardır. Ağızdan alınan antibiyotiklerin bakteri florasını değiştirmesi ile kandidalar hızla artış gösterir. Bunun sonucunda, hastanın savunma durumuna da bağlı olarak bağırsak kandidiyazisinden ağır ve öldürücü sistemik enfeksiyonlara kadar ulaşabilen hastalıklar gelişebilir.

Gebe olmayan kadınların % 5-11 inin vaginasında *C. albicans* ve daha az olarak *C. glabrata*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* bulunur. Normal gebelerde ve kontraseptif kullanan sağlıklı kadınlarda vaginadaki kandida kolonizasyonu yaklaşık %30 dur (20-26).

***Candida albicans* :**

Yalancı hifler ve yalancı hifler boyunca tomurcuklanan hücreler (blastospor veya blastokonidiyum). oluştururlar. Yalancı hifler, arka arkaya tomurcuklanan, blastosporların birbirinden ayrılmayıp uzayarak ve aralarında boğumlar oluşturarak yaptıkları bir hücreler zinciridir. Kandida türleri arasında *C. albicans*, blastospor + yalancı hif yanında gerçek hifler de oluşturarak dimorfik özellikler gösterir. Yalancı hiflerin terminal uçlarında kalın duvarlı, bir veya birkaç tane ve bu tür için tanıyı sağlayan klamidosporlar görülmektedir. Klamidosporlar, *C. albicans*'ın en belirgin özelliğidir. Herhangi başka bir kandida türü tarafından seyrek olarak oluşturulur. Bu bakımdan *C. albicans* ile diğer kandidaların ayırt edilmesinde yararlanılmaktadır (27, 28).

Corn Meal-Tween 80 agarda *C. albicans* 'ın 4 dört değişik şekil oluşturarak geliştiği görülür. Bunlar:

- 1.Yalancı hif
- 2.Blastosporlar veya blastokonidyumlar
- 3.Klamidosporlar veya klamidokonidyumlar
- 4.Çok seyrek olarak gerçek hif

Corn Meal -Tween 80 gibi besince fakir bir ortam, maya hücrelerinin, iyi yedek besin depolayan klamidosporlar oluşturmaya yol açar. Büyük (8-12 µm) yuvarlak ve kalın duvarlı bu oluşumlar, açlığa ve diğer değişik koşullara karşı canlılığı koruyabilecek bir uyum sağlarlar. Kalın hücre duvarının polisakkaritten (beta 1:13 glukan) yapılı bir dış tabakası, protein ve çok miktarda lipit taşıyan bir de iç tabakası vardır.

C. albicans 'ın maya hücreleri serumda asıntı halinde 37°C de bırakıldığı zaman 2 saatte fasulye filizini andıran “çimlenme borusu” adı verilen kısa uzantılar oluşturur. Çimlenme boruları çok çabuk (2 saatte) oluştuğundan *C.albicans* 'ın çabuk tanısında hızla işleyen bir deney olarak kullanılır. *C.albicans* suşlarında olumlu olan bu deneyin diğer sık rastlanan hiçbir kandida türünde bu koşullarda görülmemesi erken tanıda son derece önemlidir. Glukoz, maltoz, sükroz ve galaktozu fermente ve asimile eder. Akciğer enfeksiyonları, vaginit, üriner enfeksiyonlar, menenjit, peritonit, miyokardit, endokardit, pamukçuk ve hastane enfeksiyonlarına yol açmaktadır (27, 29, 30).

***Candida stellatoidea* :**

C. albicans 'ın bazı yapı özellikleri, yalancı hif, blastospor, çimlenme borusu ve seyrek olarak klamidospor yapabilen *C. stellatoidea*'da da bazen görülebilir. Antijen yapıları bakımından da benzerlik gösterdiğinden, *C. stellatoidea* bazı

araştırmacılar tarafından *C. albicans* 'ın virulan olmayan bir alt türü olarak da kabul edilir. *C. stellatoidea* SDA'da 25⁰C' de, 3 günde yavaş üreyerek, küçük, krem renginde üstü düz S kolonileri oluşturur. Kanlı agarda (adına uygun biçimde) küçük yıldız şeklinde koloniler yapar. *C. albicans* ise kanlı agarda yıldız şeklinde koloniler oluşturmazlar (27, 29, 30).

***Candida tropicalis* :**

Yalancı hifler ve yalancı hifler boyunca tek tek veya ufak kümeler yapacak biçimde dizilmiş blastosporlar görülür. Gerçek miçel de oluştururlar. *C. tropicalis* 'in bazı kökenleri, özellikle de ilk ayrıldıkları sırada, klamidosporlar yapar. Ancak, bunlar *C. albicans*'a ait klamidosporlardan destek bir hücrenin bulunmamasıyla ayrılık gösterir. Bunlar, daha sonra yapılan pasajlarda kaybolur. Buna karşılık klamidospor oluşumu *C. albicans* 'da sabit bir bulgudur. *C. tropicalis* 'e ait klamidosporların biçimi göz damlasına benzer ve bunlar daha ufak çaplarda oluşur. Akciğer enfeksiyonları, vaginit, fungemiye neden olur (29, 30).

***Candida guilliermondii* :**

Az sayıda yalancı hif ve yalancı hif boyunca küçük blastospor kümeleri gözlenmektedir. Glukoz, maltoz, sükroz ve galaktozu asilime eder.

SDA'da 25⁰C' de, 3 günde oluşan kolonileri ince, yassı, parlak, krem renginde veya pembemsi görünümündedir. Bir ay sonra yeşilimsi, krem-pembe renk alan koloniler parlak, düz kalabildikleri gibi donuk, buruşuk bir şekil de bulunabilirler (29, 30).

Candida krusei :

Yalancı hif ve uzun blastosporlar oluşturur. Blastosporlar “ağaca benzer” görünümündedir. Sadece glukozu asilime ve fermente ederler. Endokardit, vaginit, fungemiye neden olurlar (27-30).

Candida glabrata (Torulopsis glabrata) :

C. glabrata yalancı hif ve gerçek hif oluşturmaz. Hücrelerin çevresinde bir kapsül bulunmaz. SDA'da 25°C' de, bir ay sonraki koloniler krem renğinde, yumuşak, parlak ve düzgündür. İdrar yolu enfeksiyonlarında, yeni doğanlarda, fungemilerde, bağışıklığı baskılanmış hastalarda önemli etkindir (27, 30).

Candida parapsilosis:

Yalancı hif ve yalancı hifler boyunca tek tek veya ufak kümeler halinde blastosporlar oluşturur. Önemli bir özelliği, arada iri hiflerin görülmesidir. Bunlara, “dev gözeler” denir. Glukoz ve fruktozu fermente ederler. Glukoz, maltoz, sükroz ve galaktozu asilime eder. Endokardit, vaginit, fungemiye ve katater enfeksiyonlarına neden olur (27, 30).

Candida lusitanae:

Vücudun her yerinde akut , subakut ve kronik enfeksiyon yapabilir. S biçiminde, krem renğinde, yumuşak, parıltılı koloni yapar. Morfolojik olarak *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis*’e benzer (29).

Candida Famata:

İnsanlarda nadir enfeksiyon etkenidir. İnsanlarda deri ve sistemik enfeksiyonlarda etken olarak izole edildiği bildirilmektedir. Krem renginde, buruşuk, pürtüklü, kuru koloniler oluşturur (27, 30).

Candida pelliculosa:

İnsanda nadir enfeksiyon etkenidir. Geçici olarak ağız, boğaz ve deride bulunabilir. Bağışıklığı baskılanmış olan konakta, yenidoğanda, özellikle fungemi, endokardit gibi sistemik enfeksiyonlardan izole edilebilir. Krem renginde, yumuşak, krem gibi veya tereyağı kıvamında koloni oluşturur (27, 30).

Bazı kandida türlerinin makroskopik ve mikroskopik özellikleri Tablo 4' de gösterilmiştir (31).

Tablo 4.Kandida Türlerinin Makroskopik ve Mikroskopik Özellikleri (31).

Tür	SDA'da Koloni (a)	Sıvı SD Buyyonunda Zar (b)	Maya Hücresinin Şekli	Çimlenme Borusu	Klamidospor
<i>C.albicans</i>	Krem gibi	-	Oval	+	+
<i>C.stellatoidea</i>	Krem gibi	-	Oval	+/-	Seyrek
<i>C.tropicalis</i>	Krem gibi	İnce Zar	Oval	-	-
<i>C.krusei</i>	Yassı, Mat, Kuru	Kalın ve tüpe tırmanan zar	Silindirik çapraz kibrit gibi dizilmiş uzamış hücreler	-	-
<i>C.pseudotropicalis</i>	Yumuşak, düz, beyaz	-	Kalaslar gibi paralel uzanan uzamış hücreler	-	-
<i>C.guillermundii</i>	İnce, yassı, düzgün ve parlak	-	Oval veya silindirik	-	-
<i>C.parapsilosis</i>	Krem gibi	-	Oval bazen dev hücreler	-	-

a: 25° C' de Sabouraud Dekstroz Agar' da üç günlük gelişme

b: 25° C' de Sabouraud Dekstroz Buyyonunda gelişme

3.5.Kandida Enfeksiyonlarının Patogenezi

Üst solunum yolu, sindirim sistemi ve kadın genital sistem mukozalarında, normal florada az sayıda bulunan kandida türleri ile konak arasında dinamik bir ilişki söz konusudur. Normal koşullarda diğer flora elemanları tarafından baskılanan kandidalar, konak savunmasının herhangi bir nedenden dolayı zayıflaması sonucu, lokal veya sistemik, fırsatçı enfeksiyonlar oluşturur. Enfeksiyonların oluşmasında bazı risk faktörlerinin önemli rolü vardır. Bu faktörler Tablo 5' de gösterilmiştir (31, 33).

Table 5: Kandida Enfeksiyonları için genel risk faktörleri (33).

Faktörler	Açıklamalar	Örnekler
1.İmmünolojik faktörler - Nötrofil hasarı	Kan dolaşımında anormal, düşük sayıda nötrofil bulunması, miyeloperoksidaz hasarı	Akut lösemi, kemoterapi
-T-lenfosit Tek çekirdekli fagosit	Bazı hastalıkların T-lenfositte hasara neden olması	AIDS, Hodgkin hastalığı, kemoterapi
-Retiküloendoteliyal sistem (RES).	RES' deki hasarın kandan enfeksiyöz partiküllerin temizlenmesinde konjenital veya cerrahi sebeplere bağlı olarak bozukluk yaratması	Dalağın konjenital eksikliği veya hasarı, splenektomi
2.Kemoterapi ve radyoterapi	Endojen mikrobiyal floranın kompozisyonunu değiştiren veya vücudun enfeksiyona karşı direncini baskılayan ilaç ve/veya ışın tedavisi	İmmunosupresif ajanlar, antineoplastik ajanlar, antibiyotikler, kortikosteroidler
3.Yüzeyel hasar	1.Membran travması, yanıklar 2.Dokuların lokal oklüzyonu veya maserasyonu	1.Gastro İntestinal ülserler, kateterler, İV.İğneler 2.Bulaşık yıkama
4.Cerrahi işlemler	Mekanik aletlerin ve protezlerin dokuların içine girmesi	Kalpkapakçığı replasmanı, trakeostomi, endoskopi, renal transplantasyon, kan nakli vs.
5.Fizyolojik faktörler	1.Enfeksiyöz. idiyopatik veya konjenital hastalıklar 2.Normal fizyolojik durumdan sapmalar	Mikrobiyal enfeksiyonlar, endokrin disfonksiyonları, hamilelik

3.6.Kandidaların Patojenite Faktörleri

Kandida enfeksiyonlarının oluşmasında genel risk faktörlerinin yanında etkene ait patojenite faktörleri de bulunmaktadır. Bunlar:

1.Konak hücre yüzeyine bağlanma özelliği,

a.Adezinler, adherens

b.Yüzey hidrofobisitesi

2.Hücre duvar yapısı,

3.Moleküler taklitçilik,

4.Dimorfizm

5.Fenotip değişimi,

6.Toksinler (Kandidotoksin vb.).

7.Enzimler (Fosfolipaz, proteinaz, esteraz) (34).

3.6.1.Adezinler ve Yüzey Hidrofobisitesi

Kandidaların hücre duvarındaki adezinleri bağlanmada esas rolü teşkil eder.

Mayanın hücre duvarındaki mannoprotein ise bağlanmadan sorumludur (34, 35).

Yapışma, hücrelerin yüzey özellikleri ile ilişkilidir ve mukokutanöz kandidiyazisin bu yapışma ile başladığı kabul edilmektedir (36, 37).

Kandidaların mukoza epitel ve endotel hücrelerine yapışması kolonizasyonun da ilk aşamasıdır. Kandidaların konak yüzeyine bağlanması yüzeydeki itici ve çekici güçlerle ilişkilidir. Mikroorganizmalar da insan ve hayvan hücreleri gibi olumsuz yüzey potansiyeline sahiptirler. Dolayısıyla, birbirine yaklaşan iki hücre aynı yüzey potansiyeline sahip olduklarından birbirlerini iterler. Yakınlaşan iki hücre arasında, mayaların yüzeylerinde bulunan adezinler ile epitel hücre yüzeyinde bulunan

reseptörler arasında anahtar-kilit uyumu benzeri bir bağlanma gerçekleşir. Bunun yanı sıra, yüksek şeker konsantrasyonunda fibriler bir dış tabaka oluşumu gibi yüzeysel değişimler de aderensi artırır. Örneğin, diyabetli kadınlarda vaginal kandida enfeksiyonuna karşı duyarlılıktaki artış da bu şekilde açıklanmaktadır (35, 38).

Yüzey hidrofobik özelliğin patojen mikroorganizmaların konak hücre yüzeyine bağlanmasında önemli olduğu düşünülmektedir. Hidrofobik yapıların hücre yüzeyi ile sıkı bir ilişkide olduğu, buna karşılık hidrofilik yapıların yüzeye gevşek şekilde bağlandığı ve hücre büyümesi sırasında da döküldüğü gözlenmiştir (39).

3.6.2.Hücre Duvar yapısı

Hücre duvar ve zarlarının hücreye şeklini vermesi, dış ortamlardan koruması ve madde alışverişini sağlaması gibi bilinen çok önemli işlevleri vardır. Bunun yanı sıra “maya formundan hif formuna geçmede” “adezyonda” ve “immunmoderatör etkide” rol oynaması ise virulansı artıran esas özelliklerdir (40, 41).

Hücre duvarı ve zarının virulans ile ilgili en önemli işlevi adezyonda oynadığı roldür. Hücre duvarının en dış tabakası adezyonda rol oynayan tabakadır ve fibriler yapıdadır. Kandidaların epitel ve endotel hücrelerinin dışında trombosit, fibrinojen, kompleman gibi yapılara da adezyonunun olabileceği, ancak bu ilişkilerde mannoproteinlerin dışında farklı moleküllerin ligand olarak işlev görebileceği anlaşılmıştır (40-42).

3.6.3.Moleküler Taklitçilik

Kandidalar konak yapısına benzer kılıflar oluşturarak, konak savunmasından kaçabilirler. *C.albicans* dolaşım sisteminde fibrinojen bağlayan adezinler yardımıyla trombositlere bağlanır ve konak tarafından yabancı olarak değerlendirilmez (40).

3.6.4.Dimorfizm

Mantarlar oluşturdukları morfolojik tiplerinin (morfotip) sayısına göre de sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflamaya göre, iki farklı morfotip oluşturan mantarlar dimorfik olarak adlandırılır. Dimorfik mantarlar çevrede patojen olmayan morfotip şeklinde bulunurken, çevreden insan vücuduna girdikten sonra patojen morfotipe dönüşürler. *C. albicans*, deride ve mukozalarda kommensal olarak bulunur. Patojen olmayan, morfotipi tomurcuklanan maya hücreleridir. Patojen morfotipe değişimine neden olan en önemli faktörler, konağa özgül bazı faktörlerdir (Antibiyotik, oral kontroseptif kullanımı, (AIDS vs.) *C. albicans* maya formundan invaziv hif formuna geçerek hastalık oluşturur. Mukozadaki koşullara benzerlik gösteren 37°C' nin altındaki sıcaklık, asit pH ve serumun olmadığı bir ortam, maya şeklinde üremeyi indüklerken, 37°C sıcaklık, nötral pH ve serumun ortamda bulunmasının hif formunun gelişmesini indüklediği gösterilmiştir. Ancak, enfeksiyon sırasında, hifin yanı sıra maya hücrelerinin de mevcut oluşu, hiflerin lokal invazyon yapma yeteneğinin, maya hücrelerinin ise hife göre kana ve vücut sıvılarına daha kolay yayılma kapasitesinin oluşu, konunun anlaşılmasını daha da güçleştirmektedir (43).

C. albicans suşlarında bazı genlerin morfogenezi ve virulansı etkilediği, bu genlerin genellikle sinyal ileti yollarında görev aldığı gösterilmiştir. Hif oluşumunu düzenleyen virulans faktörleri olan CPP1, EFG1 ve SSK genleri, mayadan hife

geçişte rol oynamakta ve bu genlerden yoksun mutantların hif oluşumu için uygun ortam varlığında bile maya-hif dönüşümünü gerçekleştiremediği ve fare enfeksiyon modelinde virulansların azaldığı gösterilmiştir (44, 45).

Morfogenez ve virulans ilişkisinin en çok çalışıldığı mantarlardan biri *C. albicans*' dır. *C. albicans*' ın hif oluşturabilme yeteneği bir virulans faktörü olarak kabul edilmektedir. Hif, mantara, dokulara penetrasyon ve fagositozdan kaçma özelliklerini kazandıran bir yapıdır. *C. albicans* hifleri uzarken, ortamdaki topografik değişikliklere bağlı olarak yön değiştirebilmektedir. “*Tigmotropizm*” adı verilen bu olay, *C. albicans*' ın yapay membranlar üzerinde üremesi sırasında in vitro koşullarda gözlenmiştir. Membranların üzerinde minör bir açılma veya por oluşumu gerçekleştiğinde, hifin uzadığı yönü değiştirerek bu porlara doğru yöneldiği gösterilmiştir (45, 46, 47, 48).

3.6.5.Fenotipik Değişim

Kandidaların virülansını etkileyen bir başka faktör, koloni morfolojisinde farklılaşmanın gözlemlendiği fenotipik değişim olayıdır. Fenotipik değişim, geri dönüşümlü olan, *C. albicans* ve bazı diğer kandida türlerinde spontan olarak sıklıkla gözlenen bir olaydır. Bu değişim sonucunda düzgün (“smooth”), tüylü (“fuzzy”), düzensiz (“irregular”), yıldız (“star”), halka (“ring”), noktalı (“stippled”) ve şapka (“hat”) koloni fenotiplerinin ortaya çıktığı saptanmıştır. Düşük doz UV ve sıcaklık değişimi gibi bazı dış faktörlerin beyaz-opak dönüşümünü indüklediği bilinmektedir. Fenotipik değişimle ilgili klinik açıdan önem taşıyan en önemli özellikler, bu değişimin antifungal ilaçlara duyarlılığı, konak hücreye adezyonu, antijenisiteyi,

aspartil proteniat aktivitesinin düzeyini, nötrofil ve oksidanlara duyarlılığı ve hayvan deneyleri verilerine göre virülansı etkiliyor olmasıdır (49, 50).

3.6.6. Toksinler

Kandidalar tarafından üretilen toksinler iki grupta incelebilir; yüksek molekül ağırlıklı toksinler ve düşük molekül ağırlıklı toksinler.

a. Yüksek molekül ağırlıklı toksinler: Bunlar glukoprotein toksinler ve kandidotoksindir. Gukoprotein toksinler toksik bileşikler olarak karbonhidratlar (mannoz, glukoz) ve protein içeren maddelerdir. *C. albicans* glukoproteinleri, özellikle mannoproteinler toksik rollerine ek olarak vücut yüzeylerindeki kolonileşmede adezin olarak görev yaparlar. Bu bileşikler toksik olmasa da yayılmayı ve enfeksiyonu kolaylaştırırlar.

Kandidotoksin denilen yüksek molekül ağırlıklı toksin de *Iwata* ve arkadaşlarının yoğun araştırmaları sonunda virülanslı bir *C. albicans* kökeninden elde edilmiştir. Farelere damar içine enjekte edildiğinde öldürücüdür (36, 51).

b. Düşük molekül ağırlıklı toksinler: Bu toksinler, şok uyandıran veya ölümcül etkinlikle yakından ilgilidir *Iwata* ve arkadaşları bir kandidotoksin üreten *C. albicans* kökeninden altı farklı toksin elde etmişlerdir.

Toksinlerin patojenik belirtgeni olarak rol oynadığı hem hayvan deneylerinden hem de klinik gözlemlerden çıkarılmıştır. *Iwata* ve arkadaşları, yüksek molekül ağırlıklı mantar toksinlerinin olası rolünü belirlerken şu özellikleri dikkate almışlardır:

- a.Ayrılan toksinin enfeksiyon artırıcı etkinliği,
- b.Antiserumların enfeksiyon baskılayıcı etkinliği,
- c.Toksin yapan bir kökenle enfeksiyonun seyri sırasında in vivo toksin üretiminin gösterilmesi,
- d.Toksinin antikorlarla etkileşimi.

Bu araştırmaların sonuçları glukoproteinlerin ve kandid toksinin patojenlikteki rolünü doğrulamıştır. Sistemik kandidiyazisli hastalardan elde edilen veriler de bu hastalığın Gram olumsuz sepsisinden ayırt edilemediğini göstermiş ve bu olgular; kandida toksinlerinin bu hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynadığının insandaki en önemli delillerini oluşturmuştur (51).

3.6.7.Enzimler

Mantarlar, konağın hücre zarlarında işlev bozukluğuna sebep olarak, dokuda ilerlemelerine (invazyon) yardımcı olan enzimler oluşturma yeteneğine sahiptirler. Zarlar, lipit ve proteinlerden yapılmış olduklarından bu enzimlerin hedefini oluştururlar. Patojen mantarlar tarafından üretilen böyle enzimler hemen hemen yalnızca *C. albicans* ile ilgili olarak bildirilmiştir.

Bu enzimler;

- a. Peptid bağlarını hidrolizleyen proteinazlar,
- b.Fosfoglisidleri hidrolizleyen fosfolipazlar,
- c.Esterazlar (36).

3.6.7.a. Proteinaz

Virlansta önemli olduğu düşünülen ekstrasellüler bir enzim olan proteinaz, ilk kez 1964 yılında *Staib* tarafından tanımlanmıştır. Amonyum içermeyen, azot kaynağı olarak sadece protein bulunduran besiyerlerinde üretilen *C.albicans* ve diğer bazı kandida türlerinin (*C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. kefir*) bu enzimi salgıladıkları tespit edilmiştir.

Çeşitli kromatografik yöntemlerle saflaştırılan enzim, asit pH'da (pH:2,5-4). aktivasyon göstermesi nedeniyle "asit proteinaz"; çok miktarda aspartik asit rezidlleri içerdiğinden "aspartat proteniaz"; pepsitatin A ile inhibe olduğu için "karboksil proteinaz" gibi adlarla anılmakla beraber, en yaygın kullanılanı asit proteinazdır (52-54).

Glikoprotein yapısında olan enzimin N ucunda triptofan, C ucunda lösin bulunur. Önceleri tek bir yapıda olduğu düşünülen enzimin daha detaylı incelemelerle farklı biyokimyasal özelliklere sahip olduğu, molekül ağırlıklarının 42-49 kDa arasında değişmesinden, primer dizilimlerinin ve izoelektrik noktalarının değişik olmasından anlaşılmış ve en az üç-dört izoenzim tanımlanmıştır. Bunların immunolojik olarak çapraz reaksiyon vermekle beraber virlans patogeneizde değişik işlevlere sahip olabilecekleri dşnlmektedir (55).

Proteinaz enzimi nötr pH'da (7,0) aktivite göstermez. 7,5 ve daha yüksek pH'larda denatüre olur. Sabouraud buyyonlu ortamda düşük molekül ağırlıklı azot kaynağı bulunduğunda enzim üretimi olmaz veya çok düşük düzeydedir.

İyonik olmayan deterjanlara ve dondurulmaya karşı dayanıklıdır. Sütü pH: 5.5' de pıhtılaştırır. Tripsinojenkinaz aktivitesine sahiptir (56, 57).

Azot kaynağı olarak yüksek molekül ağırlıklı bir protein bulunan ortamda enzim üretimi artar (57, 58).

Moleküler düzeyde yapılan çalışmalarla, izoenzimlerin farklı genlerle kodlandığı anlaşılmıştır. SAP 1, SAP 2, SAP 3 ve APRA genleri proteinaz salınımını kontrol eden genlerdir. APRA geninin diğer enzimlerin proteolitik aktivitelerini düzenlemede, SAP 1 geninin *C.albicans*' ın bazı fenotipik değişikliklerini ayarlamada, SAP 2 ve SAP 3' ün virülansı arttırmada önemi olan özgül proteinaz enzim yapımını sağladığı ileri sürülmektedir. Bu genlerin hepsinin aynı köken genomunda bulunabildiği, ancak proteinaz yapımının hücrenin fenotipik değişimine uygunluk gösterdiği savunulmaktadır. Örneğin; *C.albicans* Wo-1 kökeninin opak hücreleri SAP 1, SAP 3 enzim aktivitesi gösterirken, aynı kökenden beyaz hücrelerin SAP 2 enzim aktivitesi gösterdiği saptanmıştır. Bu durum da, virülansta çok önemlidir (55, 59).

İnvitro çalışmalarda proteinaz enziminin fizyolojik önemi olan albümin, laktoferrin, laktoperoksidaz, müsin, sığır albümini, sığır keratini, kollojen, IgA alfa zincirini parçalayabildiği tespit edilmiştir (52, 60).

Diğer bazı çalışmalarda ise, epidermisin üst tabakasında yer alan, eksojen patojenlere karşı savunma işlevi gören ve sistatin A olarak isimlendirilen epidermal sistein proteinaz inhibitörünün, kandida proteinazı tarafından yıkıldığı tespit edilmiştir. Enzim, bunlara ek olarak insan stratum korneumunu da parçalayabilmektedir. Bu çalışmalar, proteinaz enzimi salgılayan kandida türlerinin, vücutta bulunan pek çok koruyucu proteini parçalayarak daha kolay yayılabildiğini göstermektedir (52, 56).

Proteinaz enzimi salgılayan kandida türlerinin, konak fagositleri tarafından öldürülmeye daha dirençli oldukları da gösterilmiştir. Örneğin; periton makrofajları ve splenositler, yüksek düzeyde enzim salgılayan *C. albicans*, *C. tropicalis* türlerine karşı etkisiz kalabilirken, enzim salınımı düşük yada hiç olmayan diğer türler için böyle bir etkisizlik söz konusu değildir (55).

Kandidalar tarafından salgılanan proteinazların virülansa etkisi birkaç olası mekanizma ile gerçekleşmektedir. Bunlar:

- a.Konak yüzey proteinlerinin sindirilmesi ile oluşan konak doku zedelenmesi ile adezyonun kolaylaşması,
- b.Konak proteinlerinin yıkılması ile konak bağışık yanıtının bozulması,
- c.Peptid yıkım ürünleri ile hücre nitrojen kaynaklarının artırılması,
- d.Entodel hücre hasarı,
- e.Konakta preteolitik mekanizmaları uyarmak.

Yapılan çalışmalarda, proteinaz enzim üretiminin en çok *C. albicans* suşlarında olmak üzere *C. stellatoidea*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. pseudotropicalis* de olduğu gösterilmiştir. Diğer kandida türlerinde ise enzim üretimi ya çok zayıf düzeydedir yada hiç yoktur (48, 58).

3.6.7.b.Fosfolipaz ve lizofosfolipazlar;

Hücre zarlarındaki fosfolipitlerin yıkımında rol oynayan fosfolipaz enzimleri, birçok canlıda zara bağlı veziküllerde bulunan enzimlerdir. Fosfolipaz enzimi *C. albicans*, *C. glabrata*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus* gibi mantarlarda, bakteri ve parazitlerde de bulunur. Bu enzimlerin aktivasyonu ile yıkılan fosfolipitlerden, lizofosfolipitler meydana gelir ve bunlar biyolojik zarların

bütünlüğünün bozulmasına neden olur. A, B, C ve D olmak üzere dört çeşit fosfolipaz enzimi, ayrıca daha ileri bir basamak olan lizofosfolipitleri de parçalayan lizofosfolipaz enzimi farklı oranlarda, farklı işlevleri görmek üzere çeşitli hücrelerde bulunmaktadır (61).

Ekstrasellüler fosfolipaz aktivasyonu yılan ve çeşitli artropod zehirlerinde olduğu gibi, *Rickettsia prowazekii*, *Rickettsia rickettsii*, *Toxoplasma gondii*, *Entamoeba histolytica*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* gibi bazı bakteri ve protozoa enfeksiyonlarında da patojenite faktörü olarak gösterilmiştir.

C. albicans' ın ekstrasellüler fosfolipaz salgıladığı ilk kez *Werner* tarafından (1966), daha sonra *Costa* ve arkadaşları tarafından (1967) yumurta sarısı içeren besiyerinde belirlenmiş, daha sonra aynı ekip tarafından lesitinli ve koyun kanlı besiyerlerinde de bu aktivasyon tespit edilmiş, ancak diğer türlerde böyle bir etki gösterilmemiştir.

Daha sonraki yıllarda yapılan diğer çalışmalarda ise (1975, 1977) bu aktivitenin fosfolipaz A ve lizofosfolipaz enzimleri ile olduğu ve bu enzimlerin tomurcuklanan hücrelerde hücre zarına yakın yerleştiği, çevreye salgılandığı ve böylece tomurcuğun ana hücreden ayrılmasında rol oynayabileceği tahmin edilmiştir. Bunun dışında, hızlı gelişen kültürlerde enzim etkinliğinin tomurcuk oluşturma ile ilgili olduğu, daha yaşlı kültürlerde ise hücre çeperinde bulunduğu ve besiyerine salgılandığı; lizofosfolipazın da fosfolipaz A ile hücrenin aynı kısmında bulunduğu gösterilmiştir. Bu etkinliğin blastosporlardan gelişen hiflerde ve epitel hücrelerine giren hücrelerdeki varlığı da araştırılmış; tek tek blastosporlarda miktar olarak çok değişiklik gösterdiği, enzim salgılanmasının hiflerin büyüme noktalarıyla sınırlı

olduğu anlaşılmıştır. Hiflerin yaşlı kısımlarında fosfolipaz etkinliği hücre içine yöneliktir ve otoliz yaparlar (62)..

C. albicans'ın ve diğer kandida türlerinin ürettiği fosfolipazın iki önemi vardır. Bir taraftan mayanın gelişmesinin kontrolü ve parazit hücre zarının biçimlendirilmesi, diğer yandan kandidiyazis lezyonlarında konak dokusuna yayılma ile ilgilidir ve konak dokusuna yayılmanın daha önemli olduğu, ileri çalışmalar yapılmasının gerekliliği vurgulanmaktadır (36, 37).

Lipazlar belli özellikteki ester bağlarına etki ederler. Bu nedenle, lipaz reaksiyonları kontrol altında tutulabilir, istenmeyen yan ürün oluşumu engellenebilir.

Lipazlar üç grupta toplanabilir:

a. Spesifik olmayan lipazlar: Trigliseritlerin tüm açıl gruplarını koparırlar. Trigliseritler, gliserin ve yağ asitlerine parçalanır. Yan ürün olarak diaçil ve monoaçil gliseritler oluşur. *C. zeylanoides* ve *Corynebacterium acnes* tarafından üretilen lipazlar bu gruptadır.

b. 1, 3 spesifik lipazlar: Trigliseritlerin 1 ve 3 pozisyonlarını seçicilikle hidrolizlerler. Sonuçta yağ asitleri, 1,2-diaçilgliseritler ve monoaçilgliseritler oluşur. Hayvansal pankreatik lipaz, *Mucor* ve *Rhizopus* türlerinden elde edilen lipazlar bu grupta yer alır.

c. Yağ asidine spesifik lipazlar: Açıl gliseritlerdeki bazı yağ asitlerine spesifiktir. Bu yağ asitlerinin ester bağlarını parçalarlar.

Maya lipazlarının aktivitesi için pH değişkendir Birçok kandida türü için pH: 4.5-5 iken, *C. rugosa* için pH = 8, *C. deformans* için pH = 7, *C. curvata* için pH = 6 dır (63).

Fosfolipaz aktivitesinin *C. albicans*' ın virölansı ile ilgili ilk çalışmalar 1977 yılında, *Pugh* ve *Cawson* tarafından yapılmıştır. Tavuk embriyosu koriyoallentoik zarını enfekte eden *C. albicans*, blastospor ve hiflerinde diğer araştırmacılar gibi hücre zarına yakın lokalizasyonda fosfolipaz A ve lizofosfolipaz enzimlerini tespit etmişler ve bu enzimlerin çevreye salgılanmasıyla maya hücrelerinin invazyon yaptıklarını göstermişlerdir. Daha sonra *Barret – Bee* ve arkadaşlarının (1985) yüksek fosfolipaz aktivitesine sahip *C. albicans* suşlarının yanak epitel hücrelerine daha iyi bağlandığını ve farelere daha patojen olduğunu göstermesi, enzimin virölansla ilişkisini pekiştirmiştir (64).

1985 yılına kadar olan çalışmalarda sadece fosfolipaz A ve lizofosfolipaz aktivitesinden bahsedilmiştir. 1985 yılında *Banno* ve arkadaşları fosfolipaz B'yi elde etmişlerdir. Bugün *C. albicans* fosfolipaz aktivitesinde en önemli rolü fosfolipaz B' nin oynadığı düşünülmektedir (61)

İnvitro fosfolipaz aktivitesini ölçmeye yönelik çalışmaların çoğunda Radio Immune Assay (RIA) başta olmak üzere çeşitli yöntemler denenmiş, ancak bu yöntemlerin çoğunun uygulanması zor, deneyimli eleman gerektirmesi nedeniyle değişik çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Bunun üzerine, 1982 yılında *Price* ve arkadaşları yumurta sarısı içeren katı bir besiyerinde fosfolipaz aktivitesini göstermeyi başarmışlar, daha sonra ise bu yöntemin modifiye şekli birçok çalışmada başarıyla uygulanmıştır (62)

3.6.7.c.Esteraz

Lipazlar yağları parçalayan enzimlerdir. Sulu ortamda katı ve sıvı yağların hidrolizlerini gerçekleştirerek monoasil gliserin, diaçil gliserin ve yağ asitlerini oluştururlar. Lipazlar belli özellikteki ester bağlarına etki ederler (63).

Lipaz enzimleri içinde fosfolipaz enzimleri ve esteraz enzimleri yer alır. Ekstrasellüler esterazın fosfolipazlardan farklı bir enzim olduğu sadece karbon kaynağı olarak Tween içeren bir ortamda bu enzimin indüklendiği bildirilmiştir (65, 66).

Mayaların lipolitik aktivite gösteren esteraz enzimini salgıladığı ilk kez 1978 yılında *Rudek* tarafından Tween 80 opasite testi ile gösterilmiştir (66).

Kandida esteraz enzimi 5.7 kDa ağırlığındadır ve 56 aminoasit içerir. Özellikle asidik pH' da aktivite gösterirler (66).

Patojenik kandida türlerinin biyotiplendirilmesinde daha ileri tanımlanmasında esteraz enzimi yol göstermektedir. Esteraz enziminin tespitinde özellikle son yıllarda Tween 80 opasite testinden yararlanılmaktadır (67).

Besiyerinin içerdiği Tween miktarı değiştirilerek çeşitli kandida tiplerinin isimlendirilmeleri yapılmıştır. *C. parapsilosis* Tween 20 içeren ortamlarda hidrolizi yaparken, diğer kandida türlerinde bu hidroliz görülmemektedir. *C. parapsilosis* Tween 20 içeren besiyerinde tek hidroliz yapan kandida türüdür. *C. tropicalis* ise Tween 60 içeren ortamda çift zon oluşturur. *C. pseudotropicalis* Tween 60' da hidroliz yapmayan tek türdür (66, 67).

Kandidalar dışındaki bakteri,küf, dermatofit ve mikobakterilerde de gösterilmiştir (68).

Ekstrasellüler esteraz aktivitesi ile hücre büyümesi arasında doğru bir korelasyon vardır. Esteraz aktivitesi logaritmik fazda daha yüksektir. Duragan üreme fazında ise esteraz aktivitesi plato çizer veya azalır. Esteraz aktivitesi ve hücre büyümesi Tween 20 veya Tween 40 içeren ortamların dışında Tween 60, Tween 80, Tween 85 içeren besiyerlerinde test edilebilmektedir. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda, esteraz aktivitesinin ölçülmesinde en ideal besiyerinin Tween 80 içeren ortamların olduğu belirtilmiştir (69, 70).

3.7.Kandidaların Yaptıkları Hastalıklar

Kandida normal koşullarda, özellikle başta gastrointestinal sistem olmak üzere, florada bulunduğundan enfeksiyonları çoğu kez endojen kaynaklıdır. Genellikle enfeksiyondan önce florada bulunan mantar sayıca bir artış göstererek kolonizasyon oluşturur, kolonizasyonu enfeksiyon izler (71).

Kandidiyazis yada kandidoz, kandida cinsi mikroorganizmalar tarafından oluşturulan enfeksiyon için kullanılan bir tanımlamadır. Kandidiyazis, klinik görünümleri açısından, enfektif ve allerjik olarak iki bölümde incelenirler:

A.Enfektif olanlar:

1.Mukoza kandidiyazisi:

- a.Ağız içinde görülenler (glossit, stomatit, kronik hiperplastik kandidiyazis),
- b.Vagina ve glans peniste görülenler,
- c.Bronşları tutanlar,
- d.Gastrointestinal sistem mukozalarını enfekte edenler.

2.Deri kandidiyazisi:

- a.Pili yerlerinde intertrigolar,
- b.Tırnak ve çevrelerinde paronişi,
- c.“Napkin kandidozu” da denilen genitokr ral enfeksiyonlar,
- d.Kandida gran lamaları.

3.Kalp, akciğerler, meninksler ve ürogenital sistemi tutan kandidiyazisler

B.Allerjik olanlar:

- 1.“Id” reaksiyonları,
- 2.Ekzema şeklinde görülenler,
- 3.Astma şeklinde görülenler,
- 4. rritabl kolon sendromu şeklinde görülenler,
- 5.Eritema ann lare sentrifiguma neden olanlar (72).

Kandidiyazis genel olarak ise    ana bölüm altında sınıflandırılmaktadır (73):

A.Yüzeyel Kandidiyazis

1. A ız Kandidiyazisi
2. Genital Kandidiyazis (Vaginit ve balanit)
3. Deri Kandidiyazisi
4. Onikomikoz (Tırnak kandidiyazisi

B.Kronik Mukokütanöz Kandidiyazis

C.Derin Ve Sistemik Kandidiyazlar

Yüzeyel kandidiyaziste kandida deri veya mukozadaki bir çatlaktan yalancı hifleri ile doku içine girer. Yalancı hifler ve bunlardan tomurcuklanma ile oluşan blastosporları ile dokuya yayılır. Derin veya sistemik kandidiyaziste çoğu kez önce gastrointestinal kanalda bir kolonizasyon vardır. Gastrointestinal mukozayı geçerek veya başka bir yolla kana ulaşan mantar, fagositik etkinliği yetersiz olan hastalarda kanda çoğalıp hemen her organ veya sisteme yerleşebilir (71).

Kandidiyazis etkeni çoğu kez *C. albicans*' dır. Seyrek olarak diğer türler de enfeksiyonlara neden olabilirler.

C. stellatoidea, *C. albicans*' dan zor ayrılabilen bir tür olup, en fazla vaginada bulunarak vaginitlere neden olur.

C. guilliermondii bazen endokardite neden olmakla birlikte çoğu kez tinea pedis ve tırnak hastalıkları gibi dermatozlara katılır. Çok seyrek olarak vagina ve kulak enfeksiyonlarından izole edilir.

C. krusei, bazen genel bir deri enfeksiyonu oluşmakla birlikte bu mantar en fazla pnömokonyoz, endokardit, vaginit ve paronişiye neden olur.

C. parapsilosis, endokarditin ana nedenidir.

C. tropicalis, bronkopulmoner ve sistemik kandidozlara neden olmaktadır.

C. pseudotropicalis, mikotik vaginitisin başlıca nedenidir.

C. zeylanoides, blastomikotik tırnak enfeksiyonlarına eşlik eden tek türdür.

A.Yüzeyel Kandidiyazis

1. Ağız Kandidiyazisi: Dudaklar, dil, damak, diş etleri, yanak mukozası olmak üzere ağzın her yerinde gelişebilir. Genellikle lezyonlar ayrı ayrı küçük veya bir katman oluşturmuş pamukçuk şeklindedir. Daha çok antibiyotik veya kortikosteroid kullanan hastalar, diyabetikler veya hücrel bağışıklık bozukluğu gösteren hastalarda gelişir. AIDS hastalarının büyük bir bölümünde görülür.

Yeni doğanda görülen ağız kandidozunda enfeksiyon kaynağı genellikle enfekte annenin vaginasıdır.

Ağız kandidiyazisi dört farklı klinik şekilde görülmektedir:

- a. Akut pseudomembranöz kandidiyazis (Trush),
- b. Akut atrofik kandidiyazis (Glassodynia),
- c. Kronik atrofik kandidiyazis (Deturestomatit),
- d. Kronik hiperplastik kandidiyazis (Leukoplaki).

2.Genital Kandidiyazis (Vaginit ve balanit): Vulvovaginitlerin en sık etkenlerinden biri kandidadır. Vulvovaginal kandidoz daha çok doğurganlık çağındaki kadınlarda görülür. Doğum kontrol hapi kullanımı, gebelik, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, diabetes mellitus, sıkı sentetik çamaşır kullanımı önemli risk faktörleridir. Ancak, vakaların %50 sinden fazlasında bilinen bir risk faktörü saptanamamaktadır (71).

3.Deri Kandidiyazisi: 1907'de *Vacobi*'nin ilk kez tanımladığı bu klinik formda en sık etken *C. albicans* 'dır.

Derinin daha çok aksilla, memealtı, anüs çevresi, el ve ayak parmak araları gibi sıcak ve nemli kat yerlerinde görülür. Deri kandidozları iki tip hasta gurubu ile ilişkilidir. Birinci grupta; kandida kolonizasyonuna yol açan diabetes mellitus, obezite gibi metabolik bozukluklar, ikinci grupta ise; çevresel koşullar, nem, sürekli su ile temas önemli risk faktörleridir.

Lezyonlar veziküler, püstüller ve düzensiz sınırlı eritematöz alanlar şeklinde görülmektedir.

Bebeklerde bez dermatitlerinin en sık nedeni kandida enfeksiyonlarıdır (71, 74).

4.Onikomikoz (Tırnak kandidiyazisi): Kandidaya bağlı tırnak enfeksiyonu ellerde daha sık görülür. Tırnak ile birlikte çevresindeki yumuşak dokunun da enfekte olması karakteristiktir.

Onikomikoz vakalarının %5-10 nedeni, kandida enfeksiyonlarıdır. En sık görülen etken *C. albicans* olup, *C. krusei* ve *C. guilliermondii* diğer sık görülen türlerdir.

El tırnakları, ayak tırnaklarına göre daha fazla tutulmaktadır. Zedelenen tırnak zamanla düşebilir.

Tırnak kandidiyazisinde nem önemli bir risk faktördür (71, 74).

B.Kronik Mukokütanöz Kandidiyazis

Genellikle konjenital, immunolojik ve endokrinolojik bozukluklar ile birlikte bulunan tekrarlayıcı mukoza, deri ve tırnak enfeksiyonları için kullanılan bir tanımlamadır.

Sıklıkla yaşamın ilk üç yılında görülmektedir. Hücrel immun yetmezlik ve endokrinopatilerle ilişkili bir hastalıktır. Deri ve/veya mukozaların bir bölgesinde veya bir yerinde süregen yüzeyel kandidiyaz lezyonları ile karakterizedir. Tedavide kullanılan antifungal azdır ve çoğu zaman etkisiz kalmaktadır (71, 74).

C.Derin Ve Sistemik Kandidiyazisler:

Kandidemiye neden olan faktörler; santral damar kataterleri, cerrahi girişimler, aspirasyon, deri veya gastrointestinal mukozadaki harabiyet ve damar içi narkotik madde kullanımıdır. Derin ve sistemik kandidiyazis kandidemi sonrasında ortaya çıkar. Fakat konak savunmasının normal olduğu durumlarda, kandidemi geçici olup, vücut kısa sürede mantarı kandan uzaklaştırır. Buna karşılık, yetersiz fagositik etkinlik durumlarında kandida kandan uzaklaştırılmaz. Mantar kanda çoğalıp, herhangi bir organ veya sisteme yerleşerek enfeksiyon odakları oluşturur.

En sık tutulan organlar; böbrekler, deri, göz, kalp, karaciğer, dalak ve beyin zarlarıdır.

Genel durumu düşkün, üremik veya yüksek doz steroid tedavisi alan hastalarda klinik belirti ve bulgu olmadan da kandida izole edilmesi anlamlı kabul edilmelidir. Sistemik kandidiyazis en sık süregen kortikostereoid veya başka

immunosupresif ilaç kullanan; lösemi, lenfoma ve aplastik anemi gibi hematolojik hastalıkları olan veya kronik granülomatöz hastalıklı kişilerde görülür.

Böbrek kandidiyazı, genellikle sistemik kandidiyazisin bir belirtisidir. Sistemik kandidiyaza aday hastalarda, karaciğer-dalak büyüklüğü, karın ağrısı ve alkalin fosfatazda yükselme hepatosplenik kandidiyazis düşündürmelidir. Kandida endokarditi çoğu kez kalp kapağı protezlerinde mantar elemanlarının üremesi ile ortaya çıkar. Sistit gibi idrar yolu enfeksiyonları, Foley katateri kullananlarda, diyabetiklerde, gebelikte ve antibiyotik kullanan hastalarda görülür. Son yıllarda katatere bağlı kandidemi olguları hızla artmaktadır (71, 74).

Sağlam gönüllülere ağızdan çok sayıda kandida verilmesi, mantarın kana ve idrara geçmesine ve toksemiye yol açmakta, ancak kısa bir süre sonra kandida kandan uzaklaştırılmaktadır. Bu bulgular bağırsaklarda artan kandidanın bağırsaklardan kana geçebileceğini göstermektedir.

Kan kültürlerinde kandida saptanması, hastanın yaşamı açısından çok önemlidir. Bağırsaklardan kana karışan kandida hücreleri, karaciğerde süzöldüklerinden, venöz kanda genellikle az sayıda mantar hücresi bulunur. Bu nedenle venöz kan kültürlerinde septisemiye karşın kandida saptanmayabilir.

Kandida septesemisi kuşkusunda, arter kanından kültür yapılmalıdır.

Iatrojenik kandidiyazis, sürekli olarak damar kateteri taşıyan ve bu yoldan beslenen çocuklarda ve erişkinlerde görülen kandida septisemisidir. Bağışıklık bozukluğu göstermeyen ve immunosupresif ilaç kullanmayan hastalarda saptanmaktadır. Damar yoluyla beslenmenin kesilmesi veya düşük dozda amfoterisin B verilmesi ile enfeksiyon ortadan kalkmaktadır (75).

3.8. Kandidaların Laboratuvar Tanısı :

Çeşitli kandida türlerinin yapmış olduğu yüzeysel veya sistemik kandidiyazisde, klinik örnek alınacak uygun bölge seçilerek, eküvyon, bistürü, makas, enjektör gibi steril araçlarla alınır. Deri ve mukozada belirlenen kandidiyazis olgularında örnek almak için o bölgeye antiseptik ve antifungal madde uygulanmamış olması gereklidir (76).

Yüzeysel kandidiyazis tanısı için incelenecek klinik örnekler; deri kazıntısı, tırnak kazıntısı ve mukozalardan alınan sürüntü örnekleridir.

Sistemik kandidiyazis kuşkusunda kan, BOS, balgam, idrar, eksudalar, doku biyopsileri, ameliyatla çıkarılan doku parçaları, damar içi katater uçları gibi örnekler incelenir (71).

Kandidiyazis tanısında önemli olan direkt tanıdır. Serolojik testlerin ise duyarlılık ve özgüllükleri sınırlıdır (77).

Deri ve tırnak kazıntısı gibi sert örnekler %10 luk KOH çözeltisi damlatılır. Yumuşak olan BOS, idrar gibi sıvı örnekler 1500 devirde 10 dakika sentrifüldikten sonra çöktellerinden ve diğer yumuşak örneklerden direk olarak Gram boyalı preparatları hazırlanır. Gram boyamada 2-7µm büyüklükte, oval, yuvarlak, tomurcuklu, Gr (+) boyanan kandida hücreleri ve kısa hifler görülebilir. Hiflerin görülmesi, kandidanın dokuya girdiğinin, başka bir deyişle enfeksiyonun işareti olarak kabul edilir (71, 76).

Kandidalarda kültür için Sabouraud Dextroz Agar (SDA) veya Sabouraud Dekstroz Buyyon besiyeri kullanılır. Ekimi yapılan örnekler ortalama 28°C de üremeye bırakılır. Özellikle sıvı besiyerinde üreyen kandida (Ör. *C. krusei*)

suşlarının tüp kenarından itibaren tırmanan kalın bir zar oluşturup oluşturmadıkları araştırılır. SDA besiyerinde üreyen kandidaların 2-3 gün içinde hamur kıvamında, maya kokusunda, kirli beyaz, krem renginde, “S” şekline uyan koloniler oluşturduğu gözlenir.

SDA besiyerinde üreyip maya şeklinde koloni oluşturan kandidaların klamidospor yapıp yapmadıkları Tween 80’li Corn Meal Agar (mısır unu agar), safralı agar, arap sabunlu agar gibi çeşitli besiyerinde saptanır. Standart kontrol *C. albicans* suşu ile birlikte denenecek suşun hafifçe batırılarak çizgi şeklinde ekilmesi ve ekim yerine lamel kapatılarak hazırlanan kültürlerinin mikroskopta incelenmesi ile klamidospor oluşturup oluşturmadığı araştırılır (76).

Kandida türlerinin geleneksel identifikasyonu morfolojik ve biyokimyasal özellikleri temel alınarak yapılır. Bu temel morfolojik ve biyokimyasal özellikleri;

1. Kolonilerin ilk üretilme besiyerindeki görünümü ve rengi,
2. Hücrelerin büyüklüğü ve şekli,
3. Hif ve yalancı hif oluşumu,
4. Germ tüp oluşturma yeteneği,
5. Karbonhidrat asimilasyonu,
6. Nitrat testi,
7. Şeker fermantasyonu.

Geleneksel yöntemlerin bazıları, özellikle biyokimyasal testler zor ve zaman alıcıdır. Bu nedenle, son yıllarda bir çok hızlı otonomik identifikasyon tanı sistemleri geliştirilmiştir.

Kandida normal koşullarda ağız ve gastrointestinal sistem florasında bulunduğu için, balgam veya dışkı gibi örneklerden izolasyonu enfeksiyon tanısı için

yeterli değildir. Kandidanın bulunduğu florayı içeren örneklerden yapılan kültürler dikkatlice yorumlanmalıdır.

Kan, BOS gibi kapalı boşluklardan ve makronodüler deri lezyonlarından kandidanın izole edilmesi, derin kandidoz tanısı sağlar.

Kan kültürlerinde kandidaların üremesi, sistemik kandidiyaz veya enfekte damar içi kataterlere bağlı geçici bir kandidemiye gösterir. Derin kandidiyaz kuşkuyla her olgudan hem periferik damardan hem de damar içi kataterden kan alınarak kan kültürleri tekrar edilmelidir.

Steril şartlarda alınan BOS örneklerinin direkt incelenmelerinde veya kültürlerinde kandidaların saptanması menenjit için kesin tanıdır .

İdrar katateri taşımayan hastaların idrarından kandidanın izolasyonu çoğu kez yaygın enfeksiyonun varlığını gösterir. Ancak, bu gibi hastalardan idrar örnekleri alınırken vagina veya perineden kontaminasyon olmamasına dikkat edilmelidir. İdrardan *C. tropicalis* izole edilmesi *C. albicans* izolasyonundan daha anlamlıdır.

Kandida enfeksiyonlarının serolojik tanısında immunodiffüzyon, çapraz elektroforez, lateks aglütinasyonu, Counter Immun Elektroforez, ELISA deneyleri uygulanmaktadır. Bu deneylerde antijen olarak *C. albicans*' ın hücre duvarının dış tabakasında yer alan mannanlar kullanılmaktadır.

Derin kandidiyazis kuşkusunda, kandida antikor ve antijenini aramaya yönelik serolojik testler kullanılmaktadır. Ancak bu testler, özgüllük ve duyarlılıkları sınırlı olduğundan dikkatle yorumlanmalıdır (71, 76).

Sistemik kandidiyazisde yeterli klinik bulguların azlığı, konvansiyonel yöntemlerin hem yavaş olması, hem de her zaman tanımlayıcı olmaması,

immunolojik tekniklerde istenilen başarıya ulaşamaması nedeniyle, tanıda moleküler yöntemlerle ilgili çalışmalar başlamıştır.

Bu amaçla birçok çalışma yapılmakta, Random Amplified Polymerase Chain Reaction (RA-PCR), Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP), Southern Hibridizasyon, Pulse Field Jel Elektforezi gibi yöntemler kullanılmaktadır (59, 78, 79).

3.9. Kandida Enfeksiyonlarının Tedavisi

Geniş spektrumlu antibiyotikler, birçok bakteri enfeksiyonlarında yaşam kurtarıcı olmalarına karşılık, bazı durumlarda ikincil mantar enfeksiyonlarına da yol açmaktadır. Böylece, son yıllarda insan yaşam süresinin çeşitli sağıltım yöntemleri ile uzamış olmasına, organ protezlerinin ve nakillerinin yaygınlaşmasına bağılı olarak da mantar enfeksiyonlarına ve bunlar arasında özellikle kandidiyazis olgularına, eskiye göre oldukça sık rastlanır olmuştur. Bu durum karşısında, mantar enfeksiyonlarına etkili antifungal ilaçların önemi de artmıştır.

Mantar hücrelerine öldürücü etkili olan ve günümüzde kullanılmakta olan antifungal maddelerin insan hücrelerine de toksik etkili olması nedeniyle, insana zararsız yeni mantar ilaçları bulmak üzere araştırmalar sürdürölmektedir.

Antifungal ilaçlardan griseofulvin, tolnaftat gibi bazıları kandida enfeksiyonlarının tedavisinde etkisiz olduklarından kullanılmazlar (80).

Mukoza ve deri kandidiyazislerinde genellikle topikal nistatin veya ketakonazol, flukanazol veya itrakanazol gibi bir azol türevi uygulanmaktadır. Yüzeyel kandidozların tedavisinde ayrıca önemli olan; nem, antibakteriyel

antibiyotikler, Diabetes mellitus gibi faktörlerin ortadan kaldırılması veya kontrol edilmesidir (71).

Kronik mukokütanöz kandidiyazis, deri, mukozalar ve tırnağın tedaviye dirençli ve kronik seyirli tutulumu olarak ortaya çıkan bir tablo olup, bu klinik tabloya çeşitli immün bozukluklar da eşlik eder. Tedavi için oral azol türevleri uzun süreli olarak kullanılması gerekmektedir (81).

Sistemik kandidiyazisin standart ilacı Amfoterisin B'dir. Amfoterisin B (1.0 mg/kg/gün) tek başına veya oral flusitozin (150 mg/kg/gün) ile birlikte uygulanmaktadır. Klasik amfoterisin B'nin etkili olmadığı veya yan etkilerinin tolere edilemeyeceği durumlarda lipozomal amfoterisin B (3-5 mg/kg/gün) önerilmektedir. Sistemik kandidiyazisin tedavisinde flukanazol ve itrakanazol de kullanılmaktadır. Ancak, *C. krusei* gibi bazı türlerde azol direnci olabileceği unutulmamalıdır (71).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Örneklerin Seçimi :

Bu çalışmada, Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi'nin değişik kliniklerinden Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen örneklerden izole edilen 100 kandida suşu; proteinaz, fosfolipaz ve esteraz aktiviteleri incelenmek üzere çalışmaya alındı.

4.2. Kullanılan Malzemeler

4.2.1. Boyalar ve Kimyasal Çözeltiler:

a. Potasyum Hidroksit Eriği (%10' luk KOH):

Potasyum Hidroksit	10 gr.
Gliserol	10 ml
Saf Su	80 ml

Potasyum hidroksit üzerine saf su ilave edilerek yavaş yavaş eritildi.

b.Kristal Viyole Eriği:

Kristal Viyole	1 gr
Asit Fenik Kristal	2 gr
%96'lık etil alkol	10 ml
Saf Su	100 ml

Bir havanda kristal viyole ezilerek üzerine yavaş yavaş alkol ve asit fenik kristalleri eklendi. Karıştırılarak eritildi. Karıştırılırken suyun 2/3'ü eklendi. Eriyik dereceli bir mezure konuldu ve artan su ile havan çalkalanarak mezure aktarıldı. Bu

şekilde hacim 100 ml'ye tamamlandı. Eriyik 24 saat oda sıcaklığında bekletildikten sonra süzgeç kağıdından süzülerek renkli damlalıklı kullanma şişesine aktarıldı.

c.İyot Eriği:

İyot Kristalleri	1 gr
Potasyum İyodür	2 gr
Saf Su	300 ml

Bir havanda iyot ve potasyum iyodür kristalleri ezilerek karıştırıldıktan sonra, üzerine 300 ml saf su eklenerek eritildi. Renkli damlalıklı kullanıma şişesine aktarıldı.

d.Sulu Fuksin Eriği:

Fenollü Karbol Fuksin	20 ml
Saf Su	180 ml

Fenollü karbol fuksin ve saf su belirtilen oranlarda karıştırıldı ve renkli damlalıklı kullanma şişesine konuldu.

e.Protein Boyama Çözeltisi:

Metanol	45 ml
Asetik Asit	10 ml
Saf Su	45 ml
Amido Black	0,006 gr

Amido Black boyası ve metanol belirtilen oranlarda karıştırıldı. Üzerine saf su, daha sonrada asetik asit ilave edildi ve taze olarak kullanıldı.

f.Yıkama Çözeltisi:

Metanol	45 ml
Asetik Asit	10 ml
Saf Su	45 ml

Saf su ve metanol karıştırıldı. Üzerine asetik asit ilave edildi.

g.Tampon çözeltisi :

Sitrik asit ($C_6H_8O_7 \cdot H_2O$) 0.1 M	21.01gr/1000 ml
Di sodyum hidrojen fosfat ($Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$)	35.6 gr/1000 ml

Kimyasallar belirtilen miktarlarda karıştırıldı.

h.Sığır Serum Albümin Çözeltisi:

Sığır serum albümin	1 gr
Saf su	100 ml

Kimyasallar belirtilen miktarlarda karıştırıldı. 0.20 µm çapındaki membran filtre ile steril edildi.

I.Triklor asetik asit çözeltisi:

Triklor asetik asit	20 gr
Saf su	100 ml

Kimyasallar belirtilen oranlarda karıştırıldı.

4.2.2. Besiyerleri :**a.Koyun Kanlı Agar besiyeri (Blood Agar, Oxoid):**

Lab Lemco Powder	10 gr
Peptone Neutralised	10 gr
Sodium Ohloride	5 gr
Agar	15 gr

Saf Su	1000 ml
Defibrine Koyun Kanı	%7

Besiyeri prosedüre uygun şekilde hazırlandıktan sonra, pH = 7,3' e ayarlanarak, 121°C' de 15 dakika steril edildikten sonra 45-50°C' ye soğutuldu. Yoğunluğu %7 olacak şekilde defibrine koyun kanı ilave edildi. Daha sonra 8 cm çaplı petri kutularına dökülerek kullanılıncaya kadar + 4°C' de saklandı.

b.Sabouraud Dextrose Agar Besiyeri (SDA, Oxoid):

Mycological Pepton	10 gr
Glucose	40 gr
Agar	15 gr
Saf Su	1000 ml

Besiyeri prosedüre uygun şekilde hazırlandıktan sonra pH = 5,6'ya ayarlanarak otoklavda 15 dakika 121°C' de steril edildikten sonra 45-50°C' ye kadar soğutuldu ve 8 cm çaplı petri kutularına dökülerek kullanılıncaya kadar + 4°C' de saklandı.

c.Sabouraud Dextrose Broth Besiyeri (Oxoid):

Pancreatic Digest Of Casein	5 gr
Peptic Digest Of Fresh Meat	5 gr
Glucose	20 gr
Saf Su	1000 ml

Besiyeri prosedüre uygun şekilde hazırlandıktan sonra, pH = 5,7'ye ayarlanarak karıştırıldı. 16 cm'lik tüplere 5'er ml konularak ağızları tıkaçla kapatıldı. Otoklavda 121°C' de 15 dakika steril edildikten sonra kullanılıncaya kadar +4 °C' de bekletildi.

d. Tween 80'li Corn Meal Agar Besiyeri (Oxoid):

Corn Meal Extract	2 gr
Agar	15 gr
Tween 80	10 ml
Saf Su	1000 ml

Besiyeri prosedüre uygun şekilde hazırlandıktan sonra, otoklavda 121° C'de 15 dakika steril edildi, 45-50°C' ye soğutulup 8 cm çaplı petri kutularına döküldü. Kullanılincaya kadar + 4°C' de saklandı

e. Yumurta Sarılı SDA Besiyeri:

Sabouraud Dextrose Agar (Oxoid)	65 gr
NaCl (1 M)	58,44 gr
CaCl ₂ ·2H ₂ O (0,005 M)	0,735 gr
Saf Su	1000 ml
%8 Yumurta Sarısı	80 ml

SDA besiyerine sodyum klorür ve kalsiyum klorür belirtilen oranlarda karıştırılarak 121°C'de 15 dakika steril edildi. %8 oranında yumurtanın sarısı alındı, steril bir tüpe konularak 1000 rpm'de 15 dakika santifuj edildi. Üstteki su atıldı ve üzerine ilk volümüne gelinceye dek steril saf su eklendi. 45-50°C'ye soğumuş olan steril SDA besiyeri içerisine yumurta sarısı eklendi. Sitrik asit ve di sodyum hidrojen fosfat tamponu ile steril koşullarda besiyeri pH = 4,3 olacak şekilde ayarlandı.

f. Tween 80 Agar:

Pepton (Oxoid)	10 gr
NaCl	5 gr
CaCl ₂ H ₂ O	0,132 gr
Tween 80	5 ml
Agar (Oxoid)	15 gr
Saf Su	1000 ml

Tween 80'de 100 ml'lik saf su içine eklenerek 0,45 µm'lik çaplı membran filtre ile steril edildi. 121°C'de 15 dakika steril edilen besiyeri 45-50°C'ye soğuyunca içine Tween 80 ilave edildi. Eşit miktarda sitrik asit ve disodyum hidrojen fosfat tampon kullanılarak besiyeri pH = 6,8 olacak şekilde ayarlandı.

g. Sığır Serum Albumin Agar (BSAA):

Glukoz	20 gr
KH ₂ PO ₄	1 gr
MgSO ₄	0,5 gr
Agar (Oxoid)	20 gr
Saf Su	1000 ml

121°C'de 15 dakika bekletilerek steril edildi ve pH=4,5' e ayarlandı. Diğer taraftan %1'lik sığır serum Albümin çözeltisi hazırlandı ve 0,20 µm çapındaki membran filtre ile bu çözelti steril edildi. Otoklavdan çıkartılan besiyeri 45-50°C' ye soğutuldu ve %20 oranında steril sığır serum albümin ilave edilerek 9 cm'lik petri kutularına 15 ml döküldü.

4.3. Kullanılan Diğer Araç ve Gereçler:

a.Steril silgiçler (eküvyonlar)

b.Steril cam tüpler

c.Petri kutusu

d.Hassas terazi

e.Etüv

f.Otoklav

g.0,45 µm membran filtre

h. 0,20 µm membran filtre

ı.Otomatik pipetler

j.pH indikatörü

k.Mikroskop

l.Mini api cihazı

m.API ID 32 C tanımlama kiti

4.4.Kullanılan Diğer Kimyasal Maddeler :

a.Glukoz

b.CaCl₂ 2H₂O

c.NaCl

d.MgSO₄

e.KH₂PO₄

f.Metanol

g.Asetik Asit

h.Bovine Serum Albumin

ı.Triklor Asetik Asit

i.Amidoblack boyası (α-Naphthol Blue)

4. 5. Yöntem

Kandidaların ekstrasellüler enzimleri olan proteinaz, fosfolipaz ve esteraz enzimlerinin araştırılmasını amaçlayan bu çalışmada 100 kandida suşu kullanıldı. 100 kandida suşu vagen, idrar, kan, dışkı, boğaz, balgam ve yara yara örneklerinden izole edildi.

4.5.1. Direkt İnceleme (%10' luk KOH):

Temiz bir lamin üzerine bir damla %10' luk KOH çözeltisinden damlatıldı.İncelenecek örnekten bir miktar alınarak KOH ile karıştırıldı. Üzerine lamel kapatıldı. Preparat oda sıcaklığında 5-10 dakika bekletildikten sonra, ışık mikroskopunda önce küçük, daha sonra büyük büyütme objektif ile mikroskopta incelendi. Mikroskopta mantarlara ait spor, yalancı veya gerçek hifler arandı.

4.5.2. Kültür ve Gram Boyama :

Mikrobiyolojik inceleme amacıyla laboratuvarımıza gönderilen klinik örnekler, örneğin cinsine göre göre kanlı, EMB, Çikolatamsı agar, ve/veya SDA besiyerlerine ekildi. Etüvde 24-48 saat inkübe edilen örneklerden saf maya kolonisi izole edilen kültürler incelenmeye alındı. Kültürlerden öncelikle Gram boyama yapıldı. Gram boyamada Gram (+) maya hücreleri saptanan kültürlerden SDA'ya pasajlar yapılarak 30°C'de 24-48 saat bekletildi.

Kan örneklerinden kültür yapmak için kan kültür şişeleri (Organon veya Becton Dickenson kan kültür şişeleri) kullanıldı. Üreme saptanan şişelerden kanlı,EMB ve SDA besiyerlerine pasajları ve direkt Gram boyamaları yapıldı.Daha sonra yukarıda belirtilen işlemlere devam edildi.

Gram Boyama: Alevden geçirilmiş lam üzerine bir damla serum fizyolojik damlatıldı. Steril öze yardımıyla besiyerinde üreyen şüpheli kolonilerden alınarak, lam üzerindeki serum fizyolojik ile homojenize edildi. Preparatın kuruduktan sonra, alevde tespit edilip, boyama işlemine geçildi.

a.Lam üzerine kristal viyole çözeltisi dökülüp iki dakika bekletildi ve daha sonra boya dökülüp saf su ile yıkandı.

b.Lam üzerine lügol eriyiği döküldü. Bir dakika bekletilip daha sonra saf su ile yıkandı.

c.%96' lık etil alkol lam üzerine dökülüp sağa sola çevirmek suretiyle dekolere edilip saf su ile yıkandı. Alkol aşamasında birkaç saniye bekletildi.

d.Sulu fuksin lama döküldü, 30 saniye sonra boya dökülüp saf su ile yıkandı.Preparat kurutuldu ve immersiyon ile 100x büyütmede mikroskopta incelendi.

Kültürlerde üreyen maya kolonilerinin; koloni morfolojisi, Gram boyamadaki tipik maya hücrelerinin görünümü, germ tüp oluşumu, Tween 80'li Corn Meal Agar'da yalancı veya gerçek hiflerin varlığı, klamidospor oluşumu ve API ID 32 C kitleri gibi çeşitli yöntemler kullanılarak tür tayinleri yapıldı (82).

4.5.3. Germ Tüp Testi

a.1 ml steril insan serumu içine bir öze dolusu saf maya kolonisi inoküle edildi.

b.37⁰C'de 2-3 saat inkübasyona bırakıldı.

c.Inkübasyon sonrası süspansiyonun bir damlası lam üzerine alındı ve üzerine lamel kapatıldı.

d.Mikroskopik olarak 40x büyütme ile germ tüp oluşumu araştırıldı.

Maya hücrelerinden direkt olarak oluşan gerçek hif, germ tüp testi olumlu olarak değerlendirildi. Germ tüp olumlu olan suşlar *C.albicans* olarak adlandırıldı.

4.5.4. Tween 80'li Corn Meal Agar Testi

Tween 80' li Corn Meal Agar'a, maya kolonisinden öze yardımı ile alınarak çizgi ekimi yapıldı. Ekimin orta kısmına bir lamel yerleştirilip 24 saat oda ısısında bekletildi. Mikroskopta petri kutusunun kapağı kaldırılarak küçük büyütme ile gerçek ve yalancı hifler, klamidospor, blastosporlar incelendi.

Tween 80 gibi besince fakir ortam, maya hücrelerinin bol yedek besin depolayan klamidospor oluşturmaya yol açtığından, klamidospor oluşturan mikroorganizmalar *C.albicans* olarak adlandırıldı .

4.5.5. Biyokimyasal Testler

Biyokimyasal değerlendirme için ID 32 C (BioMerieux,France) stripleri kullanıldı. ID 32 C stripleri, her biri dehidrate karbonhidrat maddesi içeren 32 kuyucuktan oluşmuştur. SDA'da üreyen maya kolonilerinden alınarak 2 Mc farland olacak şekilde Suspension Medium içine eklendi. Bir ampül C Medium açılarak içine 250 µl süspansiyondan aktarıldı.

Bu karışım, her kuyucukta 135 µl olacak şekilde ID 32 C stripine dağıtıldı. Stripin kapağı kapatılarak 37°C'de 24 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda mini API cihazında değerlendirildi (17, 26, 27).

ID 32 C Strip Kuyucuklarında Yer Alan Maddeler

SOR	Sorbitol	GAL	Galactose
XYL	D.Xylose	ACT	Actidione
RIB	Ribose	SAC	Sucrose
Gly	Glycerol	NAG	N.Acetyl-Glucosomine
RHA	Rhamnose	LAT	D2-lactate
PLE	Palatinose	ARA	L.Arabinose
ERY	Erythritol	CEL	Cellobiase
MEL	Melibiose	RAF	Raffinose
GRT	Glucuronate	MAL	Maltose
MLZ	Melesitose	TRF	Trehalose
GNT	Gluconate	2KG	2Keto-Gluconate
LVT	Levulinate	MOG	α -Methyl-O-Glucoside
GLU	Glucose	MAN	Mannitol
SBE	Sorbase	LAC	Lactose
GLN	Glucosomine	INA	Inositol
Esc	Esculin	O	Kontrol

4.5.6. Proteinaz Aktivitesinin Saptanması

Kandida türlerinin proteinaz aktivitelerinin saptanmasında Sığır Serum Albumin Agar kullanıldı. SDA'da üreyen maya hücreleri 3 ml steril Sabouroud Dekstrozu buyyon içeren tüplere alındı ve oda ısısında 48 saat bekletildi. Besiyerinde üreyen kandida suşları santrifüj edildi. Dipte kalan çökelti steril fosfat tamponu ile 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek üç kez yıkandı. Yıkama sonrası çökelti,

steril saf su ile 2 Mc Farland olacak şekilde ayarlandı. Bu süspansiyondan steril öze yardımıyla alınan örneklerin, Sığır Serum Albumin Agar besiyerine tek koloni yöntemiyle ekimleri yapıldı. Plaklar, oda ısısında 96-120 saat bekletildi. İnkübasyonun sonunda plak yüzeyini örtecek şekilde %20'lik Triklor Asetik Asit çözeltisinden eklendi, 15-20 dakika bekletildikten sonra Triklor Asetik Asit döküldü ve pH = 6 olan steril fosfat tamponu ile yıkandı. Plaklar amidoblack boyası ile 10 dakika bekletilerek boyandı. Ardından yıkama çözeltisi ile yıkanarak boyanın çıkartılması sağlandı.

Steril fosfat tamponu ile plaklar tekrar iki kez yıkandı ve oda ısısında kurumaya bırakıldı.

Proteinaz aktivitesinin ölçülmesinde, koloninin etrafında oluşan belirgin presipitasyon zonu dikkate alındı. Koloni etrafında şeffaf zonu olmayanlar olumsuz kabul edildi.

Koloni köşesinden itibaren 1-2 mm'lik şeffaf zon oluşturanlar bir (+) olumlu, 3-5 mm'lik şeffaf zon oluşturanlar ise iki (++) olumlu olarak kabul edildi (54).

4.5.7.Fosfolipaz Aktivitesinin Saptanması

Kandidaların fosfolipaz aktivitelerinin belirlenmesinde yumurta sarılı SDA agar besiyeri kullanıldı. SDA'da üreyen maya kolonilerinden, steril saf su ile Mc Farland 1'e uygun bulanıklıkta süspansiyonları hazırlandı. Bu süspansiyondan steril öze ile örnek alınarak tek koloni ekimleri yapıldı. Plaklar, 30°C'de etüvde inkübe edildi.

Ekimden 4 gün sonra koloni çapının uzunluğu, koloni ile çevresinde oluşmuş presipitasyon zonunun uzunluğuna oranlanarak Pz değerleri belirlendi.

$$\text{Pz Değeri} = \frac{\text{Koloni Çapı (a)}}{\text{Koloni çapı+presipitasyon zonu (a+b)}}$$

Pz değerleri 1.00'e eşit ise suş fosfolipaz olumsuz olarak değerlendirilirken, 1.00'den küçük suşlar fosfolipaz olumlu olarak kabul edildi (64).

4.5.8. Esteraz Aktivitesinin Saptanması

Kandidaların esteraz aktivitelerinin belirlenmesi için Tween 80 Agar kullanıldı. Sabouroud Dekstroz Agar' da üretilen suşların kolonilerinden, eküvyon ile alınan örneklerin, Tween 80 Agar'a 10 mm çapında bir daire şeklinde ekimleri yapıldı. 30°C'de 10 gün süre ile inkübe edilen plaklar, 3, 7 ve 10. günlerde esteraz aktivitesi açısından değerlendirildi. Tween 80 agarda inoküle edilen bölgenin etrafında ışığı geçiren opak kristaller veya opak alan oluşturan mayalar esteraz olumlu, oluşturmayanlar esteraz olumsuz olarak değerlendirildi (70).

5. BULGULAR

Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezinin değişik kliniklerinden Mikrobiyoloji laboratuvarına incelenmek üzere gönderilen çeşitli örneklerden izole edilen 100 kandida suşu proteinaz, fosfolipaz ve esteraz aktivitelerinin tespiti amacıyla çalışmaya alındı.

100 kandida suşunun 69'u vagen, 15'i idrar, 12'si kan, 1'i dışkı, 1'i boğaz, 1'i balgam ve 1'i de yara kültürlerinden izole edildi.

Suşların %58'i *C. albicans*, % 14'ü *C. glabrata*, % 11'i *C. tropicalis*, % 5'i *C. famata*, % 4'ü *C. sake*, % 3'ü *C. krusei*, % 2'si *C. guilliermondii*, % 1'i *C. lusitanaeae*, % 1'i *C. pelliculose*, % 1'i *C. curvata* olarak adlandırıldı.

İzole edilen suşların klinik örneklerle göre dağılımları Tablo 6'da gösterildi.

Tablo 6. İzole Edilen Kandida Türlerinin Klinik Örneklere Göre Dağılımları.

	<i>C.albicans</i>		<i>C.glabrata</i>		<i>C.tropicalis</i>		<i>C.famata</i>		<i>C.sake</i>		<i>C.krusei</i>		<i>C.guillermonti</i>		<i>C.hispaniae</i>		<i>C.pelticulase</i>		<i>C.curvata</i>	
	SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%
Klinik Örnek																				
Vaginal Akıntı	37	63,8	12	85,7	9	81,8	3	60	3	75	3	100	1	100	--	--	--	--	1	100
İdrar	10	17,2	2	14,3	2	18,2	--	--	1	25	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Kan	8	13,8	--	--	--	--	2	40	--	--	--	--	--	--	1	100	1	100	--	--
Dışkı	1	1,7	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Boğaz	1	1,7	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Balgam	1	1,7	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Yara	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
TOPLAM	58	100	14	100	11	100	5	100	4	100	3	100	1	100	1	100	1	100	1	100

Proteinaz enzim aktivitesi yönünden incelenen 100 kandida suşunun % 61'i proteinaz olumlu olarak değerlendirildi. Proteinaz aktivitesinin kandida türlerine göre dağılımları ve proteinaz aktivitesinin klinik örneklerle göre dağılımları, Tablo 7 ve 8' de gösterildi.

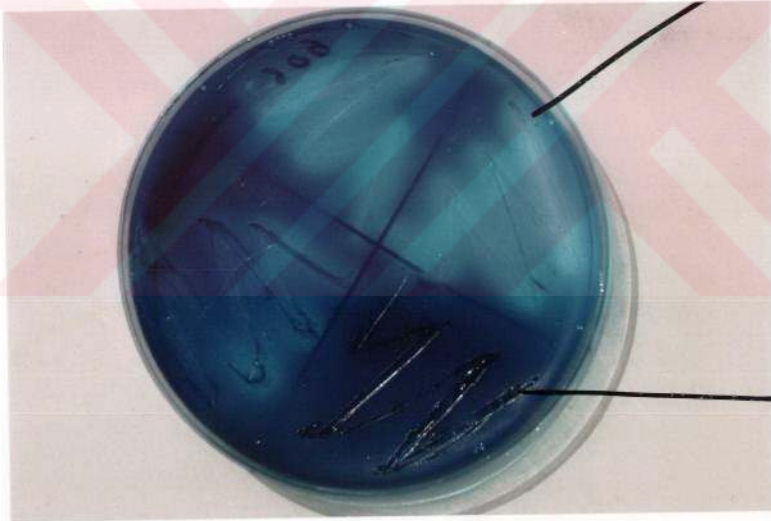
Sığır serum albümin agar besiyerinde proteinaz aktivitesi olumlu ve olumsuz olan suşların görünümü şekil 1'de gösterildi.

Tablo 7. Proteinaz Aktivitesinin Kandida Türlerine Göre Dağılımı.

TÜR	SAYI	PROTEİNAZ OLUMLU	
		SAYI	%
<i>C.albicans</i>	58	48	82.7
<i>C.tropicalis</i>	11	8	72.7
<i>C.glabrata</i>	14	-	-
<i>C.famata</i>	5	2	40
<i>C.sake</i>	4	-	-
<i>C.krusei</i>	3	-	-
<i>C.guilliermondii</i>	2	1	50
<i>C.lusitaniae</i>	1	1	100
<i>C.pelliculose</i>	1	-	-
<i>C.curvata</i>	1	1	100
TOPLAM	100	61	61

Tablo 8. Proteinaz Aktivitesinin Klinik Örneklerle Göre Dağılımları.

ÖRNEK	SAYI	PROTEİNAZ OLUMLU	
		SAYI	%
Vaginal Akıntı	69	40	57.9
İdrar	15	7	46.6
Kan	12	10	83.3
Dışkı	1	1	100
Boğaz	1	1	100
Balgam	1	1	100
Yara	1	1	100
TOPLAM	100	61	61



Şekil 1. Sığır Serum Albümin Agar Besiyerinde Proteinaz Aktivitesi Olumlu ve Olumsuz Olan Suşların Görünümü.

Fosfolipaz enzim aktivitesi yönünden incelenen 100 kandida suşunun % 60' ı fosfolipaz olumlu olarak değerlendirildi. Fosfolipaz aktivitesinin kandida türlerine göre dağılımları ve fosfolipaz aktivitesinin klinik örneklerle göre dağılımları Tablo 9 ve 10 ' da gösterildi.

Yumurta sarılı agar besiyerinde fosfolipaz aktivitesi olumlu ve olumsuz olan suşların görünümü şekil 2'de gösterildi.

Tablo 9. Fosfolipaz Aktivitesinin Kandida Türlerine Göre Dağılımı.

TÜR	SAYI	FOSFOLİPAZ OLUMLU	
		SAYI	%
<i>C.albicans</i>	58	52	89.6
<i>C.tropicalis</i>	11	8	72.7
<i>C.glabrata</i>	14	-	-
<i>C.famata</i>	5	-	-
<i>C.sake</i>	4	-	-
<i>C.krusei</i>	3	-	-
<i>C.guillermoidii</i>	2	-	-
<i>C.lusitaniae</i>	1	-	-
<i>C.pelliculose</i>	1	-	-
<i>C.curvata</i>	1	-	-
TOPLAM	100	60	60

Tablo 10. Fosfolipaz Aktivitesinin Klinik Örneklerle Göre Dağılımları.

ÖRNEK	SAYI	PROTEİNAZ OLUMLU	
		SAYI	%
Vaginal Akıntı	69	41	59.4
İdrar	15	10	66.6
Kan	12	8	66.6
Dışkı	1	-	-
Boğaz	1	1	100
Balgam	1	-	-
Yara	1	-	-
TOPLAM	100	60	60



Şekil 2. Yumurta Sarılı Agar Besiyerinde Fosfolipaz Aktivitesi Olumlu ve Olumsuz

Olan Suşların Görünümü.

Esteraz enzim aktivitesi yönünden incelenen 100 kandida suşunun % 71' i esteraz olumlu olarak değerlendirildi. Esteraz aktivitesinin kandida türlerine göre dağılımları ve esteraz aktivitesinin klinik örneklerle göre dağılımları Tablo 11 ve 12' de gösterildi.

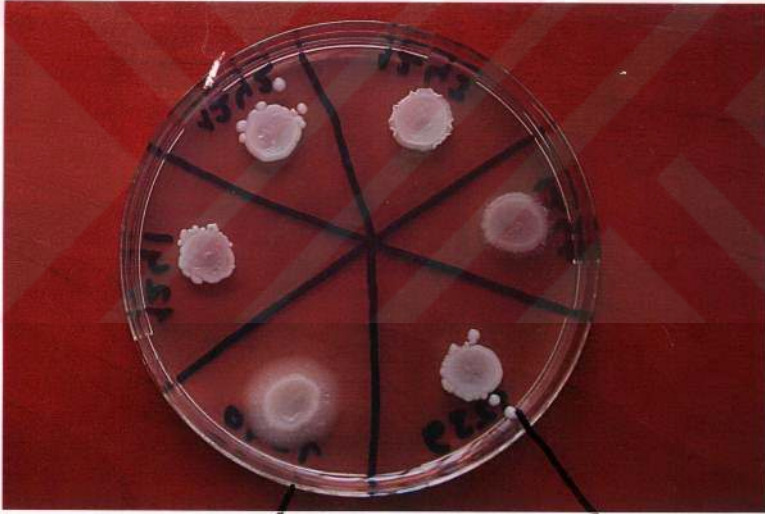
Tween-80 agar besiyerinde esteraz aktivitesi olumlu ve olumsuz olan suşların görünümü şekil 2'de gösterildi.

Tablo 11. Esteraz Aktivitesinin Kandida Türlerine Göre Dağılımı.

TÜR	SAYI	ESTERAZ OLUMLU	
		SAYI	%
<i>C.albicans</i>	58	54	93.1
<i>C.tropicalis</i>	11	11	100
<i>C.glabrata</i>	14	1	7.1
<i>C.famata</i>	5	3	60
<i>C.sake</i>	4	-	-
<i>C.krusei</i>	3	-	-
<i>C.guillermundii</i>	2	1	50
<i>C.lusitaniae</i>	1	-	-
<i>C.pelliculose</i>	1	-	-
<i>C.curvata</i>	1	1	100
TOPLAM	100	71	71

Tablo 12. Esteraz Aktivitesinin Klinik Örneklerle Göre Dağılımları.

ÖRNEK	SAYI	ESTERAZ OLUMLU	
		SAYI	%
Vaginal Akıntı	69	51	73.9
İdrar	15	8	53.3
Kan	12	8	66.6
Dışkı	1	1	100
Boğaz	1	1	100
Balgam	1	1	100
Yara	1	1	100
TOPLAM	100	71	71



(olumlu +)

(olumsuz -)

Şekil 3. Tween-80 Agar Besiyerinde Esteraz Aktivitesi Olumlu ve Olumsuz Olan Suşların Görünümü.

5.TARTIŞMA

Patojenlik, bir organizmanın hastalık oluşturma yeteneği olarak belirlenir. Mikroorganizmaların hastalık oluşturma özellikleri ise, esasen aralarında kesin bir sınır olmayan iki terimle açıklanır; hastalık yapıcı karakterdeki “patojen” mikroorganizmalar ve hastalık oluşturma özelliği bulunmayan “apatojen” olanlar.

Hastalık yapıcı karakterdeki bir mantarın vücuda girmesi, enfeksiyonun oluşmasındaki ilk aşamadır. Ancak, enfeksiyonun meydana gelmesi için yeterli değildir. Konakta üreyebilme ve çoğalma özelliği, etkenin enfeksiyon oluşturabilmesi için bir ön koşuldur. Eğer etken vücuda yerleşemiyor, üreyemiyor veya yayılma eğilimi gösteremiyorsa enfeksiyon oluşmaz. Bu sebeple, vücutta patojen bir mantarın bulunması enfeksiyonun başlaması için ön koşul olmasına rağmen, enfeksiyonun gelişmesinde yeterli değildir.

Mantarla konak arasındaki karşılıklı etkileşim sonucuna bağlı olarak ya subklinik düzeydeki enfeksiyonlar (latent veya gizli enfeksiyonlar) ve/veya klinik bulguların (görülebilir belirtiler) ortaya çıkması şeklinde hastalık meydana gelir veya meydana gelmesi önlenir.

Etkenin hastalık yapıcı bir çok özelliği ile konağın duyarlılığı tarafından belirlenen bu olay özellikle insanlarda sıradan bir kommensal olarak bulunan fakat konağın savunması zedelendiğinde dokulara yayılarak ona zarar verebilen kandidaların yaptıkları enfeksiyonların altındaki gerçeği oluşturur (36).

Doğada, insan ve hayvanların gastrointestinal sistemlerinde yaygın olarak bulunan kandida türleri maya grubu mantarlardan patolojik potansiyeli olan fırsatçı

mikroorganizmalardır. İnsanlarda en fazla hastalık etkeni olarak saptanmış türler; *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. glabrata*, *C. kefyr*, *C. lusitanae*'dir. Kandidalar, invaziv olmayan yüzeysel enfeksiyonlardan, derin dokuları tutan enfeksiyonlara kadar geniş hastalık spektrumuna sahiptirler.

Kandidiyazisin temel özelliği fırsatçı nitelikte olmalarıdır. Gelişmelerinde ise uygunsuz konak faktörleri en önemli unsurlardan biridir. Uygunsuz koşullar düzelmediği sürece gerekli tedavilere rağmen hastaların iyileşmeleri oldukça güçtür.

Konak faktörlerinin yanı sıra patojene ait bir takım virülans faktörlerinin de kandidaların patogeneğinde önemli bir yeri bulunmaktadır. Her ne kadar kandida türleri düşük virülanslı mikroorganizmalar olarak değerlendirilse de, modern tıptaki gelişmelere paralel olarak özellikle eğitim veren büyük hastanelerde (>500 yatak) patojen olarak izolasyonları hızla artmaktadır. Bununla beraber geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, intravasküler aletler ve immünsüpresif hastaların popülasyonundaki artışlar hem hastane dışında hem de nazokomiyal kandida enfeksiyonlarındaki sıklığını arttırmaktadır (62, 83, 84).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS), yaklaşık 180 hastanenin katıldığı bir sistem oluşturarak 1980-1990 yılları arasında bu hastanelerde nozokomiyal enfeksiyonlar araştırılmıştır. *E. coli*, *S. aureus* ve *P. aeruginosa*, enterokoklar, koagülaz olumsuz stafilokokların önde geldiği, Enterobacter türleri ile eskisinden daha sık karşılaştığının gözlemlendiği bu araştırmada en sık karşılaşılan etkenler arasında altıncı sırada kandida türlerinin yer aldığı bildirilmiştir (36).

Hastane enfeksiyonuna sebep olan 27.200 mantar kökeni elde edilmiş; 19.621'inde (%72,1) kandida türlerinin etken olduğu, *C. albicans*'ın tüm

kökenlerinin % 76 sını oluşturduğu, *C. tropicalis*'in % 7, *C. parapsilosis*'in % 2.5, *C. stellatoidea*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* ve *C. pseudotropicalis*'in her birinin % 1' den daha az oranlarda ve tanımlanamayan kandida türlerinin % 13 olduğu gözlemlenmiştir (36).

Bir başka çalışmada, hastane kaynaklı sepsis/bakteriyemi olguları içinde kandida türleri dördüncü sırada gösterilmiş ve hematojen kandidoz olgularının sıklığı %10-15 oranlarında bulunmuştur (36).

Son 10 yılda kandida türlerinin oluşturduğu enfeksiyonlar özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde, yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda, prematüre ve yeni doğanlarda hızla artmaktadır. Bunun yanı sıra antibiyotik kullanımı, hormonal bozukluklar, çeşitli nedenlerle hücrel bağışıklığın azalması, kemoterapi ve radyoterapi gibi nedenler kandida türlerinin kolonizasyonunu artırarak yüzeysel ve sistemik kandidiyazise neden olmaktadır (85, 86).

CDC verilerine göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde olumlu kan kültürlerinin % 8 ini hastane kaynaklı kandideminin oluşturduğu, mortalite oranının % 38-50 arasında değiştiği bildirilmiştir (87).

Kandida enfeksiyonlarının son zamanlardaki bu artışına paralel olarak, hayatı tehdit eden enfeksiyonların ortaya çıkması, patojenik mantarların hızla tanımlanmasını zorunlu hale getirmektedir (88).

Kandidaların enfeksiyon oluşturmada konak faktörlerinin yanı sıra, sahip oldukları virülans faktörlerinin önemi yapılan çeşitli çalışmalarla belirtilmekte ve çalışmaların çoğunda enfeksiyon etkeni olarak izole edilen kökenlerin daha virülan olduğu bildirilmektedir (89, 90).

Kandidaların salgıladığı bazı hidrolitik enzimlerin patogeneze katkı sağladığı bugün artık kesinlik kazanmıştır. Hidrolitik enzimlerden biri olan proteinaz enzimi, bir gen ailesi tarafından kodlanmaktadır (SAP 1-10). Belirli proteinaz genleri, belirli enfeksiyon tipleri için önemli olabilmektedir. SAP (Sekretuar Aspartil Proteinaz) gen ekspresyonu organizmanın mayadan hife geçişi ve fenotipik değişim ile ilişkilidir. SAP 1, SAP 2, SAP 3 genleri sadece maya hücrelerinde, SAP 4, SAP 5, SAP 6 ise hif hücrelerinde eksprese olur. SAP 1, 2 ve 3' ün aminoasit dizilimlerine göre benzer olduğu yine SAP 4, 5 ve 6' nın da birbirine benzer olduğu bildirilmiştir. Mukozalarda sınırlı enfeksiyonlar ile sistemik enfeksiyonların oluşumunda farklı SAP' ların etkili olduğu düşünülmektedir (91-93).

Yapılan bir çalışmada kan ve vagen kültürlerinden izole edilen 40 *C. albicans*'ın DNA' sı elde edilmiş ve SAP 1, 2, 3, 4, 5 ve 6' nın dağılımı PCR ile incelenmiştir. Çalışma sonucunda vagen örneklerinde SAP 1, 2 ve 3 varlığının baskın olduğu, kan örneklerinde ise SAP 4, 5 ve 6 varlığının baskın olduğu bildirilmiştir (94).

Kandidaların önemli virülans faktörlerinden olan proteinaz enzimi asit pH' da aktivite gösterir ve fizyolojik önemi olan albümin, kollojen, IgA alfa zincirini parçalayabilir. Proteinaz enziminin konağın dokularına tutunma, kolonizasyon, invazyon ve immün sistem hücrelerinden kaçmada rol oynadığı, böylece hücre dışı proteinazların kandidaların patogeneğinde önemli rol oynadığı belirtilmiştir (52, 60).

Asit pH' da kandidalar tarafından salgılanan proteinazların vaginal kandidiyazis patogeneğinde rolü olduğu düşünülmüştür (95).

Vulvovaginal kandidiyazisli kadınlardan izole edilen ve in vitro koşullarda yüksek düzeyde salgısal proteinaz ürettiği gözlenen *C. parapsilosis* suşlarının

farelere verildiği bir çalışmada vaginal kolonizasyona yol açtıkları bildirilmiştir. Bu suşların germ tüp ve gerçek hif oluşturmamalarına karşın, fare vagenindeki epitellere yapışabilmeleri, proteolitik aktivitelerine bağlanmıştır (96).

Bir başka çalışmada vaginal kandidiyazisli kadınlardan izole edilen *C. albicans* suşlarının taşıyıcılardan izole edilenlere oranla daha fazla proteolitik oldukları saptanmıştır (97).

Erdeniz ve Güler *C. albicans* suşlarının proteinaz aktivitesi ile vulvovaginal kandidiyazis arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında; diyabet ve gebelik öyküsü olmayan hastalardan 31 *C. albicans* izole etmişler, 31 suşun 7' sinin bir (+), 24' ünün iki (++) proteinaz enzimi ürettiğini tespit etmişlerdir. Buna karşılık kontrol grubu olarak çalışmalarına dahil ettikleri 25 suşun 17' sinin bir (+), 2 suşun iki (++) proteinaz ürettiğini göstermişler ve vaginit etkeni olarak izole ettikleri kandidaların patogeneğinde proteinaz enziminin rolü olduğunu belirtmişlerdir (98).

Suudi Arabistan kadınlarında, vaginit etkeni kandidalarla yapılan çalışmada, *C. albicans* ve *C. parapsilosis* izolatlarının tümünün (% 100), *C. tropicalis* türlerinin % 95' inin asit proteinaz ürettiği bildirilmiştir (99).

Kandidalar, diş çürüğü lezyonlarından da sıklıkla izole edilmektedir. Çürük durumunda dentinin enzimleri tarafından yıkımı esastır. Kandida asit proteinazının bu yıkımda rolü olup, olmadığı araştırılmıştır. Hagihara ve arkadaşları bu amaçla yaptıkları çalışmalarında, insan dentin kollajeni içeren ortamda hazırlanan *C. albicans* kültüründen proteinaz izole etmişlerdir. Enzim ile inkübe edilen pulpa-kavite yüzeyi örneklerinin elektron mikroskopta incelenmesi sonucu kollajen liflerin zedelandığını saptamışlardır (100).

C. albicans proteinazının adezyon ve invazyon ile bağlantısını gösteren başka çalışmalar da vardır. Bir çalışmada, yüksek düzeyde enzim üreten suşun, düşük düzeyde üretenlere oranla yanak epitellerine daha fazla yapıştığı gözlenmiştir. Aynı suşun, diğerlerine göre fare karaciğeri, dalak ve böbrek dokularındaki kolonizasyon oranının da daha yüksek olduğu belirtilmiştir (101).

Proteinaz enziminin virülansa katkısı adezyon ve invazyon dışında kandidaların fagositoza direnciyle de ilişkili olabilmektedir. Proteinaz enzimi üreten suşların, üretmeyenlere oranla daha zor fagosit olduğu gözlenmiş ve böylece invaziv kandidiyazisin oluşmasına yol açabileceği vurgulanmıştır (102, 52).

C. albicans kökenlerinde proteinaz aktivitelerinin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmalarda, *Çerikçioğlu ve Alaçam*, 75 kökenin % 30.6'sında 1 (+), % 56'sında 2 (++) değerinde olmak üzere toplam % 86.6 oranında proteinaz aktivitesi belirlediklerini ve pepstatin A ile proteolitik aktivitenin kaybolduğunu tespit etmişlerdir (103).

C. albicans ile yapılan değişik çalışmalarda: *Ergin ve Kuştimur*, 51 suşun %49'unda (104); *Ener* ve arkadaşları, 28 suşun %82,1'inde yüksek düzeyde, % 7,1'inde ise düşük düzeyde olmak üzere toplam % 89,2'inde (105); *Karagöz* ve arkadaşları, 83 suşun % 89'unda (106); *Aktaş* ve arkadaşları, 92 suşun 59'unda %64,1 (107), proteinaz aktivitesi saptamışlardır.

Rüchel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 103 *C. albicans* suşunun 74'ünde (108), *Chakrabarti* ve arkadaşları 227 *C. albicans* suşunun %60'ında proteinaz aktivitesini göstermişlerdir (109).

C. albicans dışında diğer kandida türlerinde proteinaz aktivitesini araştıran çalışmalar da yapılmıştır. *Karagöz* ve arkadaşları, Sığır Serum Albümin Agar

kullanarak yaptıkları çalışmalarında proteinaz aktivitesini türlere göre; *C. albicans* %85,6, *C. tropicalis* %100, *C. kefir* %100, *C. glabrata* %100 bulmuşlardır (106).

Çerikcioğlu ve Alaçam, proteinaz aktivitesini 75 *C. albicans*' in 65' inde, 15 *C. tropicalis*' in 5' inde, 2 *C. glabrata* ve 3 *C. stellatoidea* da olumlu bulmuşlar, 7 *C. krusei*, 7 *C. parapsilosis* ve 6 *C. guilliermondii* suşunun hiçbirinin proteinaz aktivitesi göstermediğini bildirmişlerdir (103).

Gülenç ve arkadaşları ise, 113 *C. Albicans*' in 57' inde (%50,4). ve diğer kandidalardan oluşan 27 suşun 15' inde (%55,5). proteinaz aktivitesini olumlu bulmuşlardır (110).

Somansu ve arkadaşları, 5 farklı klinikten 85 kandida izole etmişler, vaginal örnekler ve deriden izole ettikleri kandidalarda, üriner sistem ve respiratuar sistemden izole ettiklerine göre daha fazla proteinaz aktivitesi tespit ettiklerini bildirmişlerdir (111).

Yücel ve Kantarcioğlu, çalışmalarında proteinaz aktivitesini izole ettikleri ağız, solunum ürogenital örneklerde birbirlerine benzer oranda bulmuşlardır (112).

Vidotta ve arkadaşları, en fazla proteinaz aktivitesini ağız boşluğundan izole edilen *C. albicans*'larda göstermişlerdir (113).

Arslan ve Fındık, en fazla proteinaz aktivitesini vaginal örneklerden izole ettikleri *C. albicans*'larda, en düşük enzim aktivitesini ise oral örneklerde göstermişlerdir (114).

Çalışmamızda proteinaz aktivitesi % 61 oranında tespit edilmiştir. Proteinaz aktivitesinin türlere göre dağılımı ise, % 27.6 bir (+) ve % 55.1 iki (++) olmak üzere toplam % 82.7 oranı ile en fazla *C. albicans*'da bulunmuştur. Sonuçlarımız

C. albicans' in proteinaz aktivitesi ile ilgili yapılan diğerk çalışmalarla uyumluluk göstermektedir (103, 105, 106).

Çalışmamızda *C. tropicalis*'de %18.2 bir (+), %54.5 iki (++) olmak üzere toplam %72.7 oranında proteinaz aktivitesi tespit edilmiş ve diğerk çalışmalara benzer sonuçlar alınmıştır (108, 109)

Rüchel çalışmasında 17 *C. glabrata* ve 12 *C. krusei* suşunun hiçbirinde proteolitik aktivite saptamamıştır. Çalışmamızda da, *C. glabrata* ve *C. krusei* suşlarının hiçbirinde proteinaz aktivitesi görülmemiştir (108).

Gülenç ve arkadaşları 2 *C. famata*'nın 2'sinde de proteinaz aktivitesi tespit etmişlerdir (110). Çalışmamızda ise, 5 *C. famata*'nın 2'sinde proteinaz aktivitesi tespit edilmiştir.

Çalışmamızda kandan izole edilen ve iki (++) proteinaz aktivitesi tespit edilen *C. lusitaniae* ve vaginal akıntıdan izole edilen, iki (++) protienaz aktivitesi gösteren *C. curvata*'yı karşılaştırabilecek bir çalışmaya rastlanmamıştır

Kandidaların virölans faktörlerinden olan fosfolipaz enzimi ilk kez 1966 yılında *Werner* tarafından bulunmuştur. Bu enzim, konak hücreyi lizise uğratmakta veya hücrenin yüzey özelliklerini değıştirmektedir. Bu değışiklikler sonucu mantarın dokuya adezyonuna ve penetrasyonuna yardımcı olduğu düşünölmektedir. Ortaya çıkan bu etkiler nedeniyle fosfolipaz enzimi enfeksiyonun patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır (62, 115).

Fosfolipaz enzimi sadece kandidalar tarafından değıl, bir çok patojen bakteri ve parazitler tarafından da salgılanmaktadır. *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*,

C. neoformans ve *A. fumigatus*'ta da virölans faktörü olarak kabul edilmektedir (116).

Fosfolipaz aktivitesi literatürde daha çok *C.albicans*' ta araştırılmıştır. *Ener* ve arkadaşları *C. albicans*' lardaki çalışmalarında fosfolipaz enziminin oranını % 57.1 bulmuşlardır (105).

Yücel ve *Kantarcıoğlu* farklı klinik örneklerden izole ettikleri *C. albicans*' lardaki virölans faktörlerini araştırdıkları çalışmalarında, fosfolipaz aktivitesini % 94.4 olarak en fazla ürogenital örneklerde göstermişler, en düşük fosfolipaz aktivitelerini ise ağız boşluğundan izole ettikleri *C.albicans*' larda göstermişlerdir (112).

Yücesoy ve *Yuluğ* fosfolipaz aktivitesini, çalışmaya dahil ettikleri *C.albicans* kökenlerinin % 68.6 sında olumlu bulmuşlardır (117).

Değişik klinik örneklerden izole edilen kandidalarda fosfolipaz aktivitelerine ait bir çok çalışma yapılmıştır. *Arıkan* ve arkadaşları idrar, ağız, vaginal akıntı ve kandan izole ettikleri kandidalarda fosfolipaz enzim aktivitesini sırayla % 76, % 77, % 82, % 71 olarak bulmuşlardır (118).

Yücesoy ve *Yuluğ* ise fosfolipaz aktivitelerin oral sürüntü örneklerinde % 78.6, kanda % 68.4, idrarda % 66.7, vaginal akıntıda % 72.7 olarak bildirmişlerdir (117).

Doğruman ve arkadaşları 92 *C. albicans* suşunu çeşitli klinik örneklerden izole etmişler ve 92 *C. albicans* suşundan 82 tanesinin (% 89.1) fosfolipaz ürettiğini göstermişlerdir. İdrar, boğaz, kan, vagen, yara, balgam ve dışkıdan izole edilen

C. albicans' larda fosfolipaz üretiminin vücut bölgelerine oranı sırasıyla % 88, % 90.9, % 88.8, % 100, % 85.7, % 80, % 100 ve % 83.3 olarak bildirmişlerdir(119).

Vidotta ve arkadaşları ise en fazla fosfolipaz aktivitesini ağız boşluğundan izole ettikleri *C.albicans* kökenlerinde göstermişlerdir(113).

Fosfolipaz enziminin virülansta oynadığı rolü ispat etmek için sağlıklı ve hasta insanlardan izole edilen kandidalarla ilgili çalışmalar yapılmış ve hastalardan izole edilen kandidalarda fosfolipaz enzimi anlamlı olarak daha fazla oranda tespit edilmiştir. *İbrahim* ve arkadaşları hasta insanların kanından izole ettikleri kandidalarla, sağlıklı gönüllülerin ağız boşluğundan izole ettikleri kandidalar arasında fosfolipaz enziminin hasta insanlardan izole edilen kandidalarda daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (115).

Yücesoy ve arkadaşları ise sağlıklı ve kandida enfeksiyonu olan bireylerden soyutlanan *C. albicans* suşlarında yaptıkları çalışmalarında fosfolipaz aktivitesini sırasıyla % 55. 5 ve % 76.9 olarak bildirmişlerdir (120).

Yücesoy, oral kandidiyazisli hastalardan soyutladığı 25 *C. albicans*'tan 22' sinde (% 88) ve sağlıklı bireylerden soyutladığı 29 *C. albicans*' tan 15' inde (% 51.7) fosfolipaz aktivitesini göstermiştir (121).

İbrahim ve arkadaşları üç aşamada yaptıkları çalışmalarında ilk olarak kandan izole ettikleri kökenlerin, sağlıklı insanların oral kavitelerinden izole ettikleri kökenlerden daha çok yüksek düzeyde enzim salgıladıklarını belirlemişlerdir. İkinci olarak, iki farklı örnekten izole edilen *C. albicans* suşları, yeni doğmuş farelere verilmiş, invaziv kökeninin daha patojenik olduğu ve daha yüksek düzeyde enzim salgıladığı tespit edilmiştir. Son olarak, kandan izole edilen ve diğer virülans faktörleri yönünden incelenen 9 köken farelere verilerek hematogen dissemine

kandidiyazis oluşturulmuş, yüksek fosfolipaz salgılayan kökenlerle infekte olan farelerde mortalite oranının 5-6 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (115).

Somansu ve arkadaşları Hindistan'da 5 farklı klinikten topladıkları 300 örnekten 85'inde kandida izole etmişler ve fosfolipaz aktivitesini vaginal ve üriner sistem örneklerinde, deri ve respiratuar sisteme göre daha fazla bulmuşlardır (111).

Literatürlerde *C.albicans* dışındaki kandida türlerinde fosfolipaz aktivitesini gösteren çalışmalar sınırlı sayıdadır.

Fotedar ve *Hedaithy*, *C. albicans* ve *C. dubliniensis*'in fosfolipaz aktivitesini karşılaştırdıkları çalışmalarında *C.albicans*'ların tüm suşlarının fosfolipaz ürettiğini, *C. dubliniensis*'in ise hiçbirinin fosfolipaz üretmediğini tespit etmişlerdir (122).

Kandida türlerindeki fosfolipaz oranları ile ilgili yapılan bir çalışmada da 95 klinik örnekten *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. kefir*, *C. krusei*, *C. lipolytica*, *C. usitania*, *C. parapsilosis*, *C. rugosa*, *C. tropicalis* türleri izole edilmiş ve fosfolipaz oranı % 59 olarak bulunmuştur. En fazla oran ile *C. albicans*'ın (% 93.3) fosfolipaz ürettiği, *C. glabrata* ve *C. kefir*'de fosfolipaz üretiminin daha az olduğu bulunmuştur (123).

Kandida türlerinde fosfolipaz aktivitesini araştıran bir başka çalışmada, *Şahin* ve arkadaşları izole ettikleri 85 kandidayı, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. kefir*, *C. famata*, *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae*, *C. maris*, *C. sphaerica*, *C. krusei* olarak isimlendirmişler ve 58 *C. albicans*'tan 29' unda, 4 *C. kefir*'den 1'inde, 3 *C. famata*'dan 2'sinde, 3 *C. parapsilosis*'den 1'inde fosfolipaz aktivitesini tespit etmişlerdir (124).

Keçeli ve arkadaşları ise çalışmalarında 73 kandida suşunun 50'sinde fosfolipaz aktivitesini göstermişler, bunun 45'i *C. albicans* (% 81.8) ve 5'i diğer kandida türleridir (125).

Çalışmamızda toplam 100 kandida suşunun 60'ında (% 60) fosfolipaz aktivitesi tespit edilmiş ve en fazla fosfolipaz aktivitesi % 89.6 ile *C. albicans*'ta bulunmuştur.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz diğer türlerden sadece *C. tropicalis*'te % 72 oranında fosfolipaz aktivitesi bulunurken diğer kandida türlerinin hiçbirinde fosfolipaz aktivitesi tespit edilememiştir.

Fosfolipaz aktivitesi saptanan suşların klinik örneklerle göre dağılımı ise; vaginal akıntı % 59, idrar ve kan % 66, boğaz sürüntü örneklerinde % 100 olarak bulunmuştur.

Yapılan birçok çalışmada fosfolipaz enzimi saptanamayan *C. tropicalis* suşu, çalışmamızda olumlu olarak bulunmuştur. *Anıl* ve *Samaronayake*, nistatin ve amfoterisin B uygulaması ile kandida türlerinde fosfolipaz aktivitesinin azaldığını gösteren çalışmalarında, *C.albicans* ve *C.tropicalis*'teki fosfolipaz enziminin durumunu karşılaştırırken, *C.tropicalis*'in de bu enzimi ürettiğini belirtmişlerdir (126).

Patojenik kandidaların birçoğu fosfolipaz ve esteraz gibi lipolitik enzimleri salgırlar (127). Kullanılan tween 80 besiyesinde kandida suşları tarafından salgılanan yağ asitleri, ortamdaki kalsiyuma bağlanmakta ve kalsiyum kompleksi inokülasyon noktasının etrafında çözünmeyen kristaller olarak izlenmektedir (67).

Esteraz ile yapılan çalışmalarda esteraz aktivitesinin, kandidaların tiplendirilmesinde kullanılabilecek bir parametre olduğundan bahsedilmiştir. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarında mayaların tanımlanması için kullanılan morfolojik ve biyokimyasal işlemlerin çok pratik olmaması, otomatize sistemlerin maliyetinin yüksek olması, kandida türlerinin basit, ucuz ve hızlı yöntemlerle tanımlanmasının gerekliliği tanıda kullanılabilecek yeni testlerin denenmesine yol açmıştır. Bu bağlamda lipolitik enzimlerden esteraz aktivitesinin incelenmesinin kandida türlerinin tanımlanmasında yararlı olabileceği gündeme gelmiştir (67, 128).

Keçeli ve Budak, esteraz aktivitesi ile ilgili yaptıkları çalışmalarında tween 80 opasite testinin bir tanımlama metodu olarak kullanılabilişliğini araştırmışlardır. Çalışmalarında 118 kandida suşunda kullanmışlar ve bunları 86 *C. albicans*, 12 *C. tropicalis*, 5 *C. kefyr*, 3 *C. parapsilosis*, 1 *C. famata*, 1 *C. dubliniensis* olarak adlandırmışlardır. *C. albicans* suşlarının 83' ünde (% 96.5), *C. tropicalis* ve *C. guilliermondii* suşlarının ise tamamında (% 100) inokülasyon bölgesinin etrafında hale oluşumu saptamışlardır. Diğer suşlarda ise esteraz aktivitesi gözlemlemişler ve tween 80 opasite testinin kandida türlerini ayırmada ek bir tanımlama yöntemi olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (129).

Esteraz aktivitesinin ortaya çıkış zamanı da isimlendirmede yardımcı olmaktadır. *Keçeli ve Budak* çalışmalarında *C. albicans* ve *C. tropicalis* suşlarının çoğunluğunda esteraz aktivitesini 1. veya 3. günde belirlemişlerdir. Yapılan diğer çalışmalarda *C. albicans* ve *C. tropicalis* türlerinin daha yüksek oranlarda ve 1. veya 3. günde ortaya çıkan esteraz aktivitesine sahip olduğu, *C. guilliermondii* ve *C. rugosa* türlerinde ise daha geç ortaya çıkan esteraz aktivitesinin olduğu bildirilmektedir (129, 67).

Aktaş ve arkadaşları 59 *C. albicans*' ın 58' inde, 38 *C. tropicalis*' in 38' inde ve 3 *C. guilliermondii*' nin 3' ünde esteraz aktivitesi tespit etmişlerdir (130).

Slifkin, 11 kandida türünün tween 80 opasite testine yanıtını araştırmış, inokülasyondan 2-3 gün sonra *C. tropicalis* ve *C. albicans*' in etrafında opasite tespit etmiştir. 2. ve 3.günlerde 15 *C. albicans*' ın 15' inde, yine 10 *C. tropicalis*' in 10' unda esteraz aktivitesini olumlu bulmuş, *C. guilliermondii* ve *C. rugosa* 4. ve 7. günlerde esteraz aktivitesi göstermişlerdir. Slifkin çalışmasında, *C. dubliniensis*, *C. famata* *C. glabrata*, *C. kefir*, *C. krusei*, *C. lusitanae*, *C. parapsilosis*' de esteraz aktivitesinin görülmediğini belirtmiştir (70).

Dolapçı ve arkadaşları çalışmalarında, 182 *C. albicans*' ın 174' ü, 21 *C. tropicalis*' in 21' inde, 5 *C. famata*' ın 2'sinde ve 1 *C. rugosa*' da esteraz aktivitesini saptarken, *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, *C. kefir*, *C. guilliermondii*, *C. sphenica*' da esteraz aktivitesi saptamamışlardır (131).

Susever ve arkadaşları, esteraz aktivitesini lepralı hastaların ağızlarından izole ettikleri kandidalarda araştırmışlar, 12 *C. albicans*' ın 12' sinde esteraz aktivitesini olumlu bulmuşlar, buna karşılık izole ettikleri diğer kandidalarda (*C. norvegensis*, *C. cerevisiae*, *C. glabrata*) esteraz aktivitesini olumsuz bulmuşlardır (132).

Susever ve arkadaşları, lösemili çocuklardan soyutlanan *C. albicans*' lardaki çalışmalarında ise esteraz aktivitesini % 91. 6 oranında tespit etmişlerdir (133).

Yücesoy ve Karaman, oral kandidiyazisli ve sağlıklı bireylerle yaptıkları çalışmalarında hastaların % 76' sı, sağlıklı bireylerin ise % 89.7' sinin üç günlük inkübasyon sonunda esteraz aktivitesinin olumlu olduğunu tespit etmişler ve enfeksiyonlar açısından esteraz aktivitesinin virülans faktörü olarak görülmediğini belirtmişlerdir (121).

Buna karşın Susever ve arkadaşları lepralı ve lösemili hastalarda esteraz aktivitesinin yüksekliğini virülansı etkileyen bir faktör olarak açıklamışlardır (132, 133).

Çalışmamızda esteraz aktivitesini türlere göre *C. albicans* % 93.1 *C. tropicalis* % 100, *C. glabrata* % 7.1, *C. famata* %6 0, *C. guilliermondii* % 50, *C. curvata* % 100 olarak bulunmuştur. Esteraz aktivitesi gösteren suşların klinik örneklerle göre dağılımını ise, vaginal akıntı % 73.4, idrar % 53.3, kan % 66.6, dışkı, boğaz, balgam ve yara ise % 100 bulunmuştur. *C. albicans*, *C. tropicalis* ve *C. famata*'nın esteraz aktivitesi 3. günde olumlu iken, *C. guilliermondii* ve *C. curvata*'da 6. günde esteraz aktivitesi saptanmıştır. Çalışmamızda 5 *C. famata*'nın 3'ünde esteraz aktivitesi saptanmıştır.

Dolapcı ve arkadaşları ise çalışmalarında, 5 *C. famata*'nın 2 sinde esteraz aktivitesi saptamışlardır. Yapılan çalışmalarında *C. glabrata*'da esteraz aktivitesi saptanmadığı bildirilmiştir (131). Bizim çalışmamızda ise, 14 *C. glabrata*'nın 1 tanesinde esteraz aktivitesi olumlu bulunmuştur.

Yücesoy ve Marol çalışmalarında, 10 *C. glabrata*'nın 1 tanesinde esteraz aktivitesini olumlu bulmuşlardır (134). Bu sonuçlar bizim çalışmamızın sonucu ile paralellik göstermektedir. *C. curvata* ile ilgili literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanılmadığından karşılaştırma yapılamamıştır.

Kandidaların virülans faktörleri olarak değerleri her geçen gün artmakta ve bu enzimlerden faydalanılarak tanı ve tedavi hedeflerinin belirlenmesi konusunda yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda, çeşitli klinik örneklerden saf olarak izole edilen kandida türlerinde, virülans enzimlerinden olan proteinaz, fosfolipaz ve esteraz aktivitelerinin

tespit edilmesi amaçlanmıştır. Bu konuda yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında, kandida türlerinde bu enzimlerin araştırılması ile ilgili çalışmaların yetersiz olduğu dikkati çekmektedir. Son yıllarda artan kandida enfeksiyonlarının sayısı ve çeşitliliği göz önünde tutularak, *C. albicans* dışında diğer kandida türlerinde de enzimlerin araştırılması gerektiği ve bu çalışmaların hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılarak yapılması, kandida enfeksiyonlarında yeni tanı ve tedavi hedeflerinin belirlenmesine katkı sağlayacağı açıktır.

Sonuç olarak; son yıllarda yapılan çalışmalar kandida türlerinin patogenevizinden sorumlu virulans faktörleri arasında proteinaz, fosfolipaz ve esterazın önemli bir yer tuttuğu görüşü kesinlik kazanmaktadır. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarda bu görüşü desteklemektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Yücel A. Tıp Mikolojisi. Dünya'da ve Türkiye'de (1850 yılından sonra) Tıp dallarındaki ilerlemelerin tarihi. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Vakfı Yayınları, No:4, İstanbul, Cem Yayınları 1988: 424-434.
2. Kwon Chung KJ, Bennet JE. Candidiasis: Medical Mycology, Philadelphia, Lea and Fabirgen, 1992: 280-336.
3. Segal E, Elad D. Candida species and Blastoschizomyces capitatus. Medical Mycology. 9 Ed London, 1998: 423-460.
4. Arda M. Mikoloji. Ankara Üniversitesi Veteriner Fak. Ankara Ünivers. Basımevi, Ankara, 1980: 11-14
5. Yücel A. Tıp mikolojisinde son on yıldaki ilerlemeler. Türk Parazitoloji Dergisi, 1989; 13 (2): 169.
6. Unat EK. Tıbbi Mikoloji. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 2. baskı, Kutulmuş Matbaası, İstanbul, 1962: 147-162.
7. Yücel A. Candida'ların dünü. Candida Mikrobiyolojisi ve Enfeksiyonları Simpozyumu. Eskişehir, Tutanaklar, 21-22 Haziran 2002: 3-28.
8. Ghannoun MA, Abu Elteen KH. Pathogenicity determinants of Candida. Mycoses, 1990; 33: 265-282.
9. Bilgehan H. Candidaların tarihçesi, ekoloji ve dağılımı. Tümbay E: Candida ve Enfeksiyonları. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları. No:6, İzmir, Bilgehan Basımevi, 1986: 1-8.
10. Warren N.G, and Shadomy, H.J, Yeast of medical importans: Manual of Clinical Microbiology, In: Balows A, Husler W.J, Hermann K.L, Isenberg H.D, and Shadomy H.J, eds. American Society for Microbiology, Washington, 1991: 617-629.
11. Erbakan N. Saprofit Mantar Hastalıkları. Türkiye Klinikleri Yayınevi, Ankara, 1989: 1-90.
12. Brooks GF, Butel JS, Ornston LN, Jawelz E, Melnick JL, Adelberg EA. Medical Microbiology. 19 th Ed, Hall International Inc, 1991: 309.

13. Edwards JE. *Candida Species. Principles and Practise of Infectious Diseases*, In: Mandell G.L, Douglas R.G, and Bennet JE, eds. Churchill Livingston, London, 1990: 1943-1958.
14. Buckley HR. *Indentifications of Yeasts. Medical Mycology, A Practical Approach*, In: Evans, E.G.V, Richardson M.D, eds. Oxfort University Pres, 1989: 97-109.
15. Gurnett K. *The Yeast Like Fungi*. In: *Laboratory Manual For Medical Mycology*, C.D.C.E1-E2, U.S. Department For Health, Education and Welfare, U.S. Government Printing Office, 1963.
16. Tümbay E. *Maya ve Maya Benzeri Mantarlar. Pratik Tıp Mikolojisi*, Bilgehan Basımevi, 1. Baskı, İzmir, 1983: 45-61.
17. Dawise HL. *Medically Important Fungi, A Gvitato Identification*. Third Edition, New York, 1994: 66.
18. Larone DH: *Medically Important Fungi a Guide to Identification*. American Society for Microbiology, Washington DC, 1993: 498-508.
19. Akova M. Yoğun bakım ünitelerinde fungal enfeksiyonlar. *ANKEM Dergisi*, 1992; 6 (2): 331-334.
20. Erturan Z. *Candida'ların bugünü. Candida Mikrobiyolojisi ve İnfeksiyonları Simpozyumu*. Eskişehir, Tutanaklar, 21-22 Haziran 2002: 29-36.
21. Fox, BC, Mobley LT, Wade JC. The use of a DNA probe for epidemiological studies of candidiasis in immunocompromised hosts. *J Infect Dis*, 1989; 159 (3): 488-491.
22. Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Lindenman, J. *Tıbbi Mikrobiyoloji*. Nobel Tıp Kitabevi, 8. Baskı, 1997; 290-292.
23. Mercure S, Poirier S, Lemay G, Auger. P, Montplaisir S, Respentigny L. Application of biotyping and DNA typing of *C.albicans* to the epidemiology of recurrent vulvo-vaginal candidiasis. *J Infect. Dis*, 1993; 168: 502-507.
24. Schmid J, Reed B, Pierson CL, Soll. DR. Genetic similarity, of *C.albicans* strains from vaginitis patients and their partners. *J Clin Microbiol*, 1993; 31 (1): 39-46.

25. Sobel JD, Mler G, Buckley HR. Critical role of germ tube formation in the pathogenesis of Candidal vaginitis. *Infect and Immun*, 1984; 44 (3): 576-580.
26. Tümbay E. Pratik Mikrobiyolojisi, 1.Baskı, Bilgehan Basımevi, İzmir, 1983; 45-46.
27. Tümbay E. Candida Türleri Ustaçelebi Ő, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, GüneŐ Kitapevi, Eylül 1999: 1081-1082
28. Yücel A. Tıp Bakımından nemli Candida türlerinin mikolojisi. Tümbay E: Candida ve İnfeksiyonları.Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları. No:6, İzmir, Bilgehan Basımevi, 1986: 11-20.
29. Cooper S, Hunter S. Yeasts of Medical Importance Manual of Clinical Microbiology. Lenette A, Balows W, Hausler H, Shadomy: Manual of Clinical Microbiology, 4 th ed. American Society for Microbiology, Washington, 1985: 526-541
30. Ko N. Tıp bakımından nemi olan kandida türlerinin mikolojik zellikleri. Candida Mikrobiyolojisi ve İnfeksiyonları Simpozyumu, Eskişehir, Tutanaklar, 21-22 Haziran 2002: 37-46.
31. Lodder J, Kreger VR. The Yeast a Taxonomic Study. North Holland Publishing Company, Second Ed, Amsterdam, 1967: 34-107.
32. Sobel JD. Pathogenesis and treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clin Infect. Dis*, 1992; 14 (1): 148-153.
33. Ghannoum MA. Mechanisms potentiating Candida infections. A Review *Mycoses*, 1988; 31 (11): 543-557.
34. Kuştimur S. Candida'da virlans faktörleri. 1. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi, İzmir, 4-6 Mayıs 1999: 145-150.
35. Douglas LJ. Surface structure of microorganisms and their interactions with the mammalian host. Ed: Shrinner S, Richmond MH, Seibert G, Schwarz U, Proc. 18 th. Workshop Conference. Hoeschst, Schlo B Ringer. 1998: 155.
36. Kantarcioğlu S, Yücel A. Candidaların Patojenlik Belirtgenleri. *Cerrahpaşa J Med* 2000; 31 (3): 172-186.

37. King RD, Lee Jc, Morris AL. Adherence of *Candida albicans* and other *Candida* species to mucosal epithelial cells. *Infect Immun*, 1980; 27: 667-674.
38. Mc Courtie J, Douglas J. Relationship between cell surface composition, adherence and virulence of *Candida albicans*. *Infect. Immun*. 1984; 45 (1): 6-12.
39. Ener B, Douglas LJ. Correlation between cell surface hydrophobicity of *Candida albicans* and adhesion to buccal epithelial cells. *FEMS Microbial. Letts*, 1992; 99: 37-42.
40. Odds FC. *Candida* species and virulence . *Featureus*, 1994; 60: 313-318.
41. Chaffin WL, Lopez, Ribot JL, Casanova M, Gozalbo D, Martinez JM. Cell wall and secreted proteins of *Candida albicans*; Identification, function and expression. *Microbiol Mol Biol Rev*, 1998; 62: 130-180.
42. Çerikcioğlu N. *Kandida enfeksiyonlarının patogenezi*. 7. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre Tutanakları, Willke A, Ünal S ve Doğanay M, eds. Kent Matbaacılık, 1994; 103-110.
43. Woods JP. Dimorphism in human pathogens. In: Calderone RA, Cihlar RL, eds. *Fungal Pathogenesis Principles and Clinical Applications*. New York: 2002; 99-113.
44. Calera JA, Zhao XJ, Calderone R. Defective hyphal development and a virulence caused by a deletion of the SSK 1 response regulator gene in *Candida albicans*. *Infect Immun*, 2000; 68: 518-525.
45. Arıkan S. Mantarlarda pleomorfizm. 3. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi, Bodrum, 27-30 Mayıs 2003: 77-86.
46. Gow NAR. Germ tube growth in *Candida albicans*. *Curr Top Med Mycol*, 1997; 8: 43-55.
47. Cutler JE. Putative Virulence Factors for *Candida albicans*. *Annu Rev Microbial*, 1991; 45: 187-218.
48. Watts H, Very AA, Perera THS, Davies J, Gow NAR. Thigmotropism and stretch-activated channels in the pathogenic fungus *C.albicans*. *Microbiology*, 1998; 144: 689-695.

49. Kiraz N, Akgün Y, Erturan Z. Phenotypic variation and antifungal susceptibility patterns of *Candida albicans* strains isolated from neutropenic patients. *Mycoses*, 2000; 43: 119-123.
50. Soll DR. *Candida* commensalism and virulence: the evolution of phenotypic plasticity. *Acta Tropica* 2002; 81: 101-110
51. Ghannoum MA, Abu Elteen KH. Pathogenicity determinants of *Candida*. *Mycoses*, 1990; 33: 265-282.
52. Borg M, Ruchel R. Expression of extracellular acid proteinase by proteolytic *Candida* species during experimental infection of oral mucosa. *Infect Immun*, 1998; 56: 626-31
53. Hamal P, Dostal J, Raclavsky V, Krylova M, Pichova I, Hruskova, Heidinger S, Feldova O. Secreted aspartate proteinases: a virulence factor of *Candida* spp. *Folia Microbiol*, 2004; 49 (4): 491-6.
54. Julian R, Naglik, Stephan J, Chalcoconbe J. *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2003; Sep; 67 (3): 428.
55. Tsushima H, Mine H, Kawahami Y, Hyodok F, Ueki A. *Candida albicans* aspartic proteinase cleaves and inactivates human epidermal cysteine proteinase inhibitor cystatin A. *Microbiology*, 1994; 140: 167-71.
56. Hattori M, Yeshiura K, Negi, M, Ogawa H. Keratinolytic proteinase produced by *Candida albicans*. *J Med Vet Mycol*, 1984; 22: 175-183.
57. Tsuboi R, Matsuda K, Ko I.J, Ogawa H. Correlation between culture medium pH, extracellular proteinase activity and cell growth of *Candida albicans* in insoluble stratum corneum-supplemented media. *Archives Dermatological Research*, 1989; 281: 342-345.
58. Ross IK, Bernardis F, Emerson GW, Cassone A, Sullivan P. The secreted aspartate proteinase of *Candida albicans*, physiology of a proteinase deficient mutant, *J Gen Microbiol*, 1991; 136: 163-168.
59. Hube B, Naglik J. *Candida albicans* proteinases: resolving the mystery of a gene family. *Microbiology*, 2001; 147: 1997-2005.

60. Ray LT, Payne CD. Comparative production and rapid purification of Candida acid proteinase from protein supplemented cultures. *Infect Immun*, 1990; 58 (2): 508-514.
61. Ghannoum MA. Extracellular phospholipase as universal virulence faktor in pathogenic fungi. *Jpn Med Mycol*, 1998; 39: 59-9.
62. Ener B. Candida Enfeksiyonlarının Patogenezi: Etkenin Rolü. *Candida Mikrobiyolojisi ve Enfeksiyonları Simpozyumu Eskişehir, Tutanaklar*, 21-22 Haziran 2002; 65-70.
63. Telefoncu A. Enzimlerin endüstriyel uygulamaları. *Enzimoloji*, E. Ü. Fen Fak. Yay. İzmir 1997: 446.
64. Barrett-Bee K, Hayes Y, Wilson RG, Ryley JF. A comparision of phospholipase activity, cellular adherence and pathogenicity of yeasts. *J Gen Microbiol*, 1985; 131: 1217-21.
65. Tsuboi R, Komat suzaki H, Ogwa H. Induction of extracellüler esterase from *Candida albicans* and some of its properties. *Infect Immun*, 1996; 64: 2936-40.
66. Rudek W. Esterase activity in *Candida* species. *J Clin Microbial*, 1978; 8: 756-759.
67. Slifkin M, Cumbie R. Evaluation of the Tween opacity test for the identification of dermatophytes. *Med Microbiol*, 1996; 5: 401-407.
68. Sierra G. A simple method for the detection of lipolytc activity of microorganisms and some observations on the influence of the contact between cells and fatty substrates. *Antonie Leevwenhook*, 1957: 71:15-22.
69. Bier M. Lipases Methods. *Enzymol*, 1955; 627-642.
70. Slifkin M, Tween 80 opacity test responses of various candida species. *J Clinical Microbiol*, 2000; 38 (12): 4626-4628.
71. Kuştimur S. Hastane enfeksiyonlarına neden olan mantarların dünyada ve Türkiye’de dağılımı. 3. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi, Bodrum, Tutanaklar, 27-30 Mayıs 2003: 47-58.

72. Gezen C. Deri ve Mukozaların Candida Enfeksiyonları. Tümbay E: Candida ve İnfeksiyonları.Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları. No:6, İzmir, Bilgehan Basımevi, 1986: 29-34.
73. Aktan G, Çetin ET. Hastane enfeksiyonu etkeni olarak Candida. Tümbay E: Candida ve İnfeksiyonları.Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları. No:6, İzmir, Bilgehan Basımevi, 1986: 23-28.
74. Öztürk A. Yüzeyel candidozlar. Candida Mikrobiyolojisi ve Enfeksiyonları Simpozyumu. Eskişehir, Tutanaklar, 21-22 Haziran 2002; 111-115.
75. Tümbay E, Karakartal G. Sistemik Candida enfeksiyonları. Tümbay E: Candida ve İnfeksiyonları.Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları. No:6, İzmir, Bilgehan Basımevi, 1986: 35-39.
76. Kasımoğlu Ö. Candida enfeksiyonlarının laboratuvar Tanısı. Tümbay E: Candida ve İnfeksiyonları.Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları. No:6, İzmir, Bilgehan Basımevi, 1986: 61-64.
77. Konemon EW, Allen SD, Dowell VR, Jonda WM. Color atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 3rd Edition, Lippincott, Philadelphia. 1992; 620-634.
78. Saraçlı MA. Candida enfeksiyonlarının laboratuvar tanısında moleküler ve genetik tanı yöntemleri. Candida Mikrobiyolojisi ve Enfeksiyonları Simpozyumu, Eskişehir, Tutanaklar, 21-22 Haziran 2002: 133-143.
79. Chang HC, Leaw SN, Huang AH, et al. Rapid identification of yeasts in positive blood cultures by a multiplex PCR method. J Clin Microbiol ,2001; 39 (10): 34, 66-71.
80. Anđ Ö, Güvener Z. Candida enfeksiyonlarının sağaltımı. Tümbay E: Candida ve İnfeksiyonları.Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları. No:6, İzmir, Bilgehan Basımevi, 1986: 65-75.
81. Ulutan F. Fırsatçı mantar enfeksiyonlarının tedavisi. 3. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi. Bodrum, 27-30 Mayıs 2003: 245-254.
82. Roberts GD. Laboratory methods in basic mycology. In: Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM, eds. Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology. 9th ed. St Louis: Mosby 1994: 752-8.

83. Uzun Ö. Nazokomial hemotojen kandidiazis. *Candida Mikrobiyolojisi ve Enfeksiyonları Simpozyumu*, Eskişehir, Tutanaklar, 21-22 Haziran 2002: 117-124.
84. Yong YL. Virulence factors of *Candida* species. *J Microbiol Immunol Infect* , 2003; 36 (4): 223-8.
85. Pfaller MA. Epidemiology and control of fungal infections. *Clin Infect Dis*. 1994; 8-13.
86. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, et al. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. *Arch Intern Med*, 1989; 149: 2349-53.
87. Edwards JE, Filler SG. Current strategies for treating invasive candidiasis. Emphasis on infection in nonneutropenic patients. *Clin Infect Dis*, 1992: 106-115.
88. Willinger B, Halloworth C, Seltsch B, Manafi M. Performance of *Candida* ID, a new Chromogenic Medium for presumptive identification of *Candida* species ,in comparasion to *CHROMagar Candida*. *J Clin Microbiol*, 2001; 39 (10): 3793-3795.
89. Louie A, Dixon DM, el-Magrabi EA, Burner JW, Baltch AL, Smith RP. Relationship between *Candida albicans* epidermolytic proteinase activity and virulance. *J Med Vet Mycol*, 1994; 32: 59-64.
90. Calderone RA, Fonzi WA. Virulence factors of *Candida albicans*. *Trends. Microbiol* , 2001; 9: 327-35.
91. Newport G, Agabian N. KEX2 influences *Candida albicans* proteinase secretion and hyphal formation. *J Biol Chem* , 1997; 272: 28954-61.
92. Datta A. Pathogenicity of *Candida albicans* quest for a molecular switch. *Brazilian. J Med Biol Res*, 1994; 27: 2721-32.
93. Naglik JR, Greenspon D, et al. The expression of *C. albicans* secreted aspartyl proteinases during mucosal infection. *Mycoses*, 2001: 53-54
94. Kalkancı A, Bozdayı G, Biri A, Kuştimur S. Kan ve vagen örneklerinden izole edilen *Candida albicans* türü mayalarda salgısal aspartil proteinaz dağılımının PCR ile incelenmesi. 3. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi, Bodrum, 27-30 Mayıs 2003: 157.

95. Binder A, Biessemier A, Sehngl M. Profile of *Candida albicans* secreted aspartic proteinase elicited during vaginal infection. *Infect Immun*, 2005; 1828-1835.
96. Bernardis F, Lorenzini R, Verrichio R, Agatensi L, Cassone A. Isolation, acid proteinase secretion, and experimental pathogenicity of *Candida parapsilosis* from out patients with vaginitis. *J Clin Microbiol*, 1989; 27 (11): 2598-2603.
97. Cassone A, Bernardis F, Mondello F, Ceddia T, Agatensi L. Evidence for a correlation between proteinase secretion and vulvovaginal candidosis. *J Infect Dis*, 1987; 156 (5): 777-783.
98. Erdeniz H, Gürlü B. *Candida albicans* suşlarının proteinaz aktivitesi ile vulvovaginal kandidoz arasındaki ilişkinin araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi*, 1998; 12: 389-392.
99. Hedaihty SS. Spectrum and proteinase production of yeasts causing vaginitis in Saudi Arabian women. *Med Sci Monit*, 2002; 8: 498-501.
100. Hagiwara Y, Kaminishi H, Chot, Tanaka M, Kaita H. Degradation of human dentin collagen by an enzyme produced by the yeast *Candida albicans*. *Arch Oral Biol*, 1988; 33 (8): 617-619.
101. Ghannoum M, Elteen K. Correlative relationship between production, adherence and pathogenicity of various strains of *Candida albicans*. *J Med Vet Mycol*, 1986; 24: 407-413..
102. Macdonald F, Odds CC. Virulence factor formice of a proteinase deficient mutant. *J Gen Microbiol*, 1983; 129: 433-438.
103. Çerikcioğlu N, Alaçam R. *Candida* suşlarında salgısal asit proteinaz enzim varlığının proteinli agar besiyerinde gösterilmesi. *Mikrobioloji Bülteni*, 1993; 27 (4): 344-351.
104. Ergin M, Kuştımur S. Klinik örneklerden izole edilen *Candida albicans* suşlarında proteinaz aktivitesinin kazein agar yöntemi ile gösterilmesi. *Mikrobioloji Bülteni*, 1994; 28 (4): 338-344.

105. Ener B, Eskiürk A, Aydın Ö, Delialioğlu N, Bekiroğlu N, Quint W. Çeşitli *Candida albicans* izolatlarını suş düzeyinde tiplendirmede virülans faktörlerinin rolü. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 1996; 30: 391-398.
106. Karagöz S, Koç AN, Çetinkaya F. Hastane enfeksiyon etkeni olarak düşünülen maya izolatlarının slime ve proteinaz aktiviteleri. 1. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi, İzmir, Tutanaklar, 1999: 277.
107. Aktaş E, Doğruman F, Yiğit N, Yazgı H, Tuncel E. *Candida albicans* kökenlerinde proteinaz enzim aktivitesinin saptanması. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 2001; 25 (4): 402-404.
108. Ruchel R, Bernardis F, Ray TL, Sullivan PA, Cole GT. *Candida acid* proteinases. *Sabouraudia*, 1992; 30: 123-32.
109. Chakrabarti A, Nayak N, Talwar D. Invitro proteinase production by *Candida* spscies. *Mycopathologia*, 1991; 114: 163-8.
110. Gülenç S, Karadenizli A, Kolaylı F, Bingöl R. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen maya türlerinde slime faktörü ve proteinaz aktivitelerinin araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cemiyeti Dergisi* , 2002; 32: 235-238.
111. Somansu B, Harish C, Gugnani, Songeeta J. Distribution of *Candida* species in different clinical sources in Delhi, India and proteinase and phospholipase activity of *C. albicans* isolates. *Rev Ibercem Micol*, 2003; 20: 137-140.
112. Yücel A, Kantarcıoğlu SA. *Candida albicans* kökenlerinde bazı virülans faktörlerinin (fosfolipaz, proteaz, çimlenme borusu, aderans) ve aralarındaki korelasyonun belirlenmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 2001; 15: 517-525.
113. Vidotto V, Koga ito CY, Garamone A, Pontond, Quindov G, Aoki S. Virulence factors serotype distribution and adherence in *Candida albicans*. *Mycoses*, 1999; 42: 219.
114. Aslan U, Fındık D. Klinik örneklerden izole edilen *Candida albicans* türü maya mantarlarında virülans faktörlerinin (proteinaz, slime, fosfolipaz) invitro araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi*, 2003; 17 (4): 471-481.
115. Ibrahim AS, Mirbod F, Filler SG, et al. Evidence implicating phospholipase as a virulence factor of *C. Albicans*. *Infect Immun* , 1995; 63: 1993-1998.

116. Mahmoud A, Ghannoum M. Potential role of phospholipases in virulence and fungal pathogenesis. Clin Microbiol Rev, 2000; 13 (1): 122-143.
117. Yücesoy M, Yuluğ N. Candida türlerinde fosfolipaz aktivitesinin araştırılması. Enfeksiyon Dergisi, 1999; 4: 569-74.
118. Arıkan S, Sancak B, Haşcelik G, Günalp A. Candida albicans izolatlarında fosfolipaz aktivitesinin saptanması. Flora, 1998; 3: 240-243.
119. Doğruman F, Aktaş E, Yiğit N, Ayyıldız A. Candida albicans kökenlerinde fosfolipaz aktivitesinin araştırılması. Türkiye Parazitoloji Dergisi, 2001;25 (4): 398-401.
120. Yücesoy M, Karaman M, Yuluğ N. Sağlıklı ve candida enfeksiyonu olan bireylerden soyutlanan c.albicans suşlarında fosfolipaz aktivitesinin araştırılması. Enfeksiyon Dergisi, 2000; 14: 405-408.
121. Yücesoy M, Karaman M. Oral kandidozlu ve sağlıklı bireylerden soyutlanan Candida albicans suşlarında fosfolipaz ve esteraz aktivitesinin değerlendirilmesi. Enfeksiyon Dergisi,2003; 17 (4): 483-486.
122. Fotadar R, Al-Hedaithy SS. Comparison of phospholipase and proteinase activity in Candida albicans and Candida dubliniensis. Mycoses, 2005; 48 (1): 62-67.
123. Yücel A, Kantarcıoğlu AS. Phospholipase and protease activities in clinical Candida isolates with reference to the sources of strains. Mycoses, 2002; 45 (5-6):160-165.
124. Şahin İ, Kaya D, Öksüz Ş, Okay A, Öztürk E, Koç A.N. Candida türlerinde fosfolipaz aktivitesinin araştırılması. Candida Mikrobiyolojisi ve Enfeksiyonları Simpozyumu. Eskişehir, Tutanaklar, 21-22 Haziran 2002: 182.
125. Keçeli S, Budak F, Sönmez G, Willke A. Candida türlerinin bazı antifungallere duyarlılıklarının ve fosfolipaz aktivitelerinin araştırılması. Enfeksiyon Dergisi,2003; 17 (3): 321-324.
126. Anıl S, LIP. Samaranayake B. Exposure to antimycotics reduces the extracellular phospholipase activity of Candida albicans and Candida tropicalis. Chemotherapy, 2003; 49: 243-247.

127. Ghannoum MA. Potential role of phospholypase in virulance and fungal pathogenesis. Clin Microbiol Rev, 2000; 13: 12-143.
128. Koehler AP, Chu K, Hovong ETS, Cheng AFB. Simple, reliable and cost effective yeast identification scheme for the clinical laboratory. J Clin Microbiol, 1999; 37: 422-426.
129. Keçeli SA, Budak F. Esterase activities of Candida species. Microbioloji Bülteni, 2004; 38 (1-2): 99-103.
130. Aktaş E, Yiğit Y, Ayyıldız A. Esterase activity in Candida species. J Int Med Rev, 2002; 30 (3): 322-324.
131. Dolapcı I, Tekeli A, Arıkan S. Evaluation of the Tween 80 opacity test for detection of the lipolytic activity of various Candida species and its utility in differentiation of C.albicans and C.dubliniensis. Mikrobioloji Bülteni, 2004; 38 (4) 429-33
132. Susever S, Yeğenoğlu Y, Sütlaş M. Lepralı hastaların ağızlarından izole edilen Candidaların esteraz ve hemolitik aktiviteleri. 3. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi. Bodrum, Tutanaklar, 27-30 Mayıs 2003: 362.
133. Susever S, Ağırbaşı H, Erturan Z, Yeğenoğlu Y. Lösemili çocuklardan soyutlanan Candida albicans suşlarında esteraz ve hemolitik aktivitenin araştırılması. 3. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi. Bodrum, Tutanaklar, 27-30 Mayıs 2003; 363.
134. Yücesoy M, Marol S. Determination of esterase activity of Candida varieties. Microbioloji Bülteni, 2003; 37 (1): 59-63.

8. ÖZGEÇMİŞ

19 Nisan 1974 tarihinde Konya’da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Ankara Yenimahalle’de tamamladım.

1991 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde öğrenim görmeye hak kazandım. Gazi Üniversitesinden Mart 1999 yılında Tıp Doktoru olarak mezun olduktan sonra, Kasım 2000’ de Pratisyen Hekim olarak Elazığ’a atandım.

Yaklaşık bir yıl Aksaray Sağlık Ocağında görev yaptım.

2001 Yılı Eylül dönemindeki Tıpta Uzmanlık Sınavını kazanarak Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’nda Araştırma Görevlisi unvanı ile göreve başladım. Halen bu görevime devam etmekteyim.

Evli ve bir çocuk annesiyim.