

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İNHALE STEROİD İLAÇ KULLANAN
HASTALARIN AĞIZ SÜRÜNTÜSÜ
ÖRNEKLERİNDE MAYA MANTARLARIN
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Hatice KÖSE

Enstitü Anabilim Dalı: Tıbbi Mikrobiyoloji

Enstitü Bilim Dalı: Tıbbi Mikrobiyoloji

Tez Danışmanı: Doç.Dr. İhsan Hakkı ÇİFTÇİ

Haziran:2024

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İNHALE STEROİD İLAÇ KULLANAN
HASTALARIN AĞIZ SÜRÜNTÜSÜ
ÖRNEKLERİNDE MAYA MANTARLARIN
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Hatice KÖSE

Enstitü Anabilim Dalı: Tıbbi Mikrobiyoloji

Enstitü Bilim Dalı: Tıbbi Mikrobiyoloji

Tez Danışmanı: Doç.Dr. İhsan Hakkı ÇİFTÇİ

Haziran:2024

“Bu tez .././201.. tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

JÜRİ ÜYESİ	KAANATI	İMZA

BEYAN

Çalışmanın etik kurul onayı Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11.09.2023 tarihli toplantısında alınmıştır (Evrak Tarih ve Sayısı: E-16214662-050.01.04-280689-104). Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar herhangi bir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilemeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakların tamamını kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim sürecinin her aşamasında desteğini esirgemeyen, yol gösteren ve ilgilenen kıymetli danışman hocam Doç. Dr. İhsan Hakkı ÇİFTÇİ'ye, Anabilim Dalı hocalarım Prof.Dr. Mehmet KÖROĞLU ve Doç.Dr. Özlem AYDEMİR'e içten dileklerimle teşekkür ederim. Ayrıca Prof.Dr. Yusuf AYDEMİR'e ve bölümdeki diğer saygı değer hocalarıma da üzerimde ki emekleri için teşekkür ederim. Doğduğum andan beri benden sevgisini esirgemeyen her anımda yanımda olup beni destekleyen anneme teşekkür ederim. İnanılmaz derecede destekleyici olan arkadaşım Havva ÜNAL'a teşekkür ederim.

6 Şubat'ta yaşanan depreme hayatını kaybeden, kardeşim kadar sevdiğim beni her zaman destekleyen çok sevgili arkadaşım Saadet Merve İLÇİN'i saygı, rahmet ve özlemle anıyorum.

İÇİNDEKİLER

BEYAN	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
ŞEKİLLER.....	ix
TABLolar	x
KISALTMALAR	xi
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.MANTARLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ.....	3
2.2.CANDİDA TÜRLERİNİN GENEL ÖZELLİKLERİ.....	4
2.2.1.Tarihçe	4
2.2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.2.3.Candida Türlerinin Özellikleri.....	5
2.3. CANDİDA TÜRLERİNİN MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ.....	5
2.4. CANDİDA TÜRLERİNİN BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ	7
2.5. CANDİDA TÜRLERİNİN VİRÜLANS FAKTÖRLERİ.....	8
2.5.1. İnvazinler	8

2.5.2. Adezinler.....	8
2.5.3. Biyofilm Oluşumu	9
2.5.4. Hidrolazlar	11
2.5.5. Isı Şok Proteinleri	13
2.5.6. Pigment Üretimi.....	13
2.5.7. Sideroforlar	13
2.6. CANDIDA TÜRLERİ.....	14
2.6.1. <i>Candida Albicans</i>	14
2.6.2. <i>Candida Tropicalis</i>	16
2.6.3. <i>Candida Glabrata</i>	16
2.6.4. <i>Candida Kefyr</i>	17
2.6.5. <i>Candida Dubliniensis</i>	17
2.7. TEDAVİ	18
2.8. CANDIDA ve STEROİDLERİN İLİŞKİSİ	20
2.9. STEROİD KULLANIMI GEREKTİREN HASTALIKLAR	21
2.10. İNHALE STEROİDLER.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	23
3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL ETME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ	23
3.2. NUMUNELERİN TOPLANMASI.....	23
3.3. KÜLTÜR İÇİN KULLANILAN BESİYERLERİ	23
3.3.1. Sabouraud Dekstroz Agar (SDA)	23

3.3.2. Kanlı Agar.....	23
3.3.3. Çikolata Agar.....	24
3.3.4. Örneklerin Kültürü ve Boyanması.....	24
3.4. ÖRNEKLERİN İDENTİFİKASYONU VE ANTİFUNGAL DUYARLILIK TESPİTİ.....	25
3.5. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
7. KAYNAKLAR.....	43
8. EKLER.....	53
ÖZGEÇMİŞ.....	54

ÖZET

Giriş ve Amaç: Ağız boşluğu dış ortam ile sürekli temas durumundadır ve bebeklikten itibaren enfeksiyon etkenleriyle kolonize olmaktadır. Candida türleri insan mikrobiyotasında bulunan mikroorganizmalardır, fakat uygun koşullar oluştuğunda fırsatçı patojenler haline dönüşerek enfeksiyonlara sebep olabilmektedirler. Bu çalışmanın amacı; inhale steroid kullanan hastalarda maya kaynaklı enfeksiyon oranlarının, bu kişilerde izole edilen maya türlerinin çeşitliliğinin ve antifungal direnç oranlarının saptanmasıdır.

Yöntem: İn hale steroid kullanan 51 hasta ve kontrol grubu olarak inhale steroid kullanmayan 30 sağlıklı kişi çalışmaya dahil edildi. Bakterilerin üretilmesi amacıyla Sabouraud Dekstrozu Agar, Kanlı agar ve çikolata agar kullanıldı. İzole edilen maya mantarlarının tanımlanması amacıyla VITEK MS System (bioMérieux, Inc.), antifungal duyarlılık tespiti amacıyla VITEK 2 Compact System (bioMérieux, Inc.) kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılan bireylerin %54,9 KOAH, %21,6 astım, %15,17) akciğer dışı hastalıklar, %3,9 dispne, birer tanesinin bronşektazi ve plörezi hastası olduğu saptandı. Çalışmada en sık izole edilen tür %75,8 ile *C. albicans* olarak saptandı. Diğer türler için oranlar %9,1 ile *C. kefyr*, %6,1 ile *C. tropicalis* ve *C. glabrata* saptanırken en az izole edilen türün ise %3 ile *C. dubliniensis* olduğu gözlemlendi. *C. albicans* suşlarının %28'inin, flukonazole ve vorikonazole dirençli olduğu saptandı. *C. albicans* suşlarının tamamı flusitozine karşı duyarlı olarak saptandı. *C. glabrata* suşlarının tamamı flukonazole orta duyarlı, diğer antifungallere duyarlı bulundu. *C. kefyr*, *C. dubliniensis* ve *C. tropicalis* suşlarının antifungallere duyarlı olarak belirlendi.

Sonuç: Çalışmamızda oral kandidiyazdan sorumlu en sık etkenin *C. albicans* olduğu görüldü. En yüksek direnç oranı flukonazol ve vorikonazole karşı tespit edildi. Genel olarak antifungallere karşı anlamlı bir direnç paterni tespit edilmedi. Belirli hasta gruplarında uygun ve etkili antifungal tedaviyi seçmek ve direnç gelişimini izlemek amacıyla in vitro antifungal duyarlılık çalışmaları yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Candida albicans, Candida türleri, İn hale steroid, Ağız sürüntüsü, antifungal direnç

ABSTRACT

Introduction and Aim: The oral cavity is in constant contact with the external environment and is colonized with infectious agents since infancy. *Candida* species are microorganisms found in the human microbiota, but when suitable conditions occur, they can turn into opportunistic pathogens and cause infections. The purpose of this study; is to determine the rates of yeast-related infections in patients using inhaled steroids, the diversity of yeast species isolated from these samples, and antifungal resistance rates.

Method: 51 patients using inhaled steroids and 30 healthy individuals who did not use inhaled steroids as a control group were included in the study. Sabouraud Dextrose Agar, Blood agar and chocolate agar were used to grow bacteria. VITEK MS System (bioMérieux, Inc.) was used to identify the isolated yeasts and VITEK 2 Compact System (bioMérieux, Inc.) was used to determine antifungal susceptibility.

Results: It was determined that 54.9% of the individuals participating in the study had COPD, 21.6% had asthma, 15.17% had extrapulmonary diseases, 3.9% had dyspnea, and one each had bronchiectasis and pleurisy. The most frequently isolated species in the study was *C. albicans* with 75.8%. While the other species were *C. kefyr* with 9.1%, *C. tropicalis* and *C. glabrata* with 6.1%, the least isolated species was *C. dubliniensis* with 3%. It was determined that 28% of *C. albicans* strains were resistant to fluconazole and voriconazole. All *C. albicans* strains were detected to be sensitive to flucytosine. All *C. glabrata* strains were found to be moderately sensitive to fluconazole and sensitive to other antifungals. *C. kefyr*, *C. dubliniensis* and *C. tropicalis* strains were determined to be sensitive to antifungals.

Conclusion: The most frequently isolated agent responsible for oral candidiasis in patients was *C. albicans* in this study. The highest resistance rate was detected against fluconazole and voriconazole. Overall, no significant resistance pattern to antifungals was detected. In vitro antifungal susceptibility studies should be performed to select appropriate and effective antifungal therapy in specific patient groups and to monitor the development of resistance.

Keywords: *Candida albicans*, *Candida* species, Inhaled steroid, Mouth swap, antifungal resistance

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Candida türlerinin CHROMagar'daki görünümü.....	6
Şekil 2.2. Germ tüp testinde görülen çimlenme borusu.....	7
Şekil 2.3. Tıbbi açıdan önemli Candida türlerinde biyofilm oluşum süreci	11
Şekil 2.4. <i>C. albicans</i> 'ın SDA besiyerindeki görünümü.....	15
Şekil 2.5. <i>C. albicans</i> (A), ve <i>C. dubliniensis</i> (B) hif şekilleri	18
Şekil 4.1.Çalışmaya katılan hastaların cinsiyet durumu	27
Şekil 4.2. Kontrol grubu cinsiyet durumu.....	27
Şekil 4.3. Hastaların aldıkları tanıya göre üreyen mantar türlerinin dağılım grafiği. 37	

TABLÖLAR

Tablo 2.1: Candida türlerinin bazı biyokimyasal özellikleri).....	8
Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri	28
Tablo 4.2. Hastalarda candida türlerinin prevalansı.....	29
Tablo 4.3. C. albicans suşlarının antifungallere duyarlılık durumu	30
Tablo 4.5. Kontrol grubunda üreyen C. albicans suşlarının antifungal duyarlılık durumları.....	31
Tablo:4.6. Hasta ve kontrol grubundan izole edilen suşların MİK değerleri.....	30
Tablo 4.7. Ki-kare testi ile hastalarda mantar üremesi ile hastaların tıbbi özellikleri arasındaki farkın analizi.	33
Tablo 4.8. Ki-kare testi ile hastalarda mantar üremesinin hasta ve kontrol grupları arasındaki farkın analizi.	343
Tablo 4.9. Ki-kare testi ile hastalarda mantar üremesi ile cinsiyet özellikleri arasındaki farkın analizi.....	343
Tablo 4.10. Ki-kare testi ile hasta ve kontrol gruplarında üreyen C. albicans suşlarında antifungal duyarlılıkların karşılaştırılması	3534
4.12: Hastaların aldıkları tanıya göre üreyen mantar türlerinin dağılımı.....	34

KISALTMALAR

<i>C. albicans:</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>C.tropicalis:</i>	<i>Candida tropicalis</i>
<i>C.glabrata:</i>	<i>Candida glabrata</i>
<i>C.kefir:</i>	<i>Candida kefir</i>
<i>C.dubliniensis:</i>	<i>Candida dubliniensis</i>
Non-albicans:	Albicans dışı candida türleri
SDA:	Sabouraud dekstroz agar
CHROMagar:	Kromojenik agar
PDA:	Patatesli dekstroz agar
KOAH:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

1.GİRİŞ

Ağız boşluğu dış ortam ile sürekli temas durumundadır ve bebeklikten itibaren enfeksiyon etkenleriyle kolonize olmaktadır. Ağız temizliğinin yapılmaması, ağzın kuruması, travma ve antibiyotik kullanımı gibi şartlar altında oral enfeksiyonlar oluşabilmekte ve mikrobiyal ajanlar çevre dokulara yayılarak sistemik enfeksiyonlara sebep olabilmektedir (Coll et al 2020).

Ağız boşluğu, fizyoloji ve mikrobiyal gelişim için iki önemli canlılık kaynağı olan nişasta ve diyet lipidlerini metabolize eden ilk sindirim organıdır. Oral mikrobiyota, insan mikrobiyotasının önemli ve benzersiz bir bileşeni olup insan ağız boşluğunda bulunan mikroorganizmaları içermektedir. Ağız boşluğunun insan vücudundaki ikinci en karmaşık mikrobiyotaya sahip olduğu ve yaşamın tüm alanlarından son derece çeşitli organizmaları içerdiği belirtilmektedir (Deo and Deshmukh 2019). Ağız mikrobiyotası ağız homeostazisini sağlar. Her insanın ağız mikrobiyotası çeşitli ve çeşitli mikroorganizma gruplarından oluşmaktadır. Konumu nedeniyle, ağız boşluğundaki mikrobiyal üreme, kişisel hijyen, beslenme, sigara içmenin yanı sıra, genetik etkenler etkilenir. Ağız boşluğunun nemli ortamı nispeten tutarlı bir sıcaklıkta (34–36°C) tutulur, ancak dalgalanan pH seviyeleri ve yukarıda listelenen faktörler de mikrobiyom değişkenliğini etkilemektedir (Hameed, Hans, Monasky, Thangamani and Fatima 2021).

Candida türleri yeryüzünde yaygın olarak karşımıza çıkmaktadır ve insan mikrobiyotasında bulunan mikroorganizmalardır, fakat uygun koşullar oluştuğunda fırsatçı patojenler haline dönüşerek enfeksiyonlara sebep olabilmektedirler (Calderone and Clancy 2011). *Candida albicans*, herhangi bir disbiyotik hastalık nedeniyle ağız boşluğunda yaygın olarak bulunan mantardır. Homeostatik dengedeki değişiklikler dış çürüğü, endodontik enfeksiyonlar, gingivit ve periodontit gibi hastalıklara yol açmaktadır. Oral kandidiyaz, oral mukozal yüzeyde hasara neden olur ve yüzeysel doku katmanlarının *Candida* türleri tarafından kolonileştirilmesi, aşırı üremesi ve istila edilmesi sonucu ortaya çıkar (Zhang et al 2018).

Ağızda oluşan mantar enfeksiyonlarında kandidiyaz ile beraber histoplazmoz, mukormikoz, blastomikoz, kriptokokoz, aspergilloz ve koksidiyoidomikoz gibi farklı mantar enfeksiyonlarına da rastlanmaktadır (Telles, Karki and Marshal 2017).

Solunum hava yolu hastalıklarının (astım ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) gibi tedavi edilmesinde inhaler tedavi metodlarının daha etkin şekilde kullanıldığı bilinmektedir. İnhalasyon yoluyla uygulanan tedavi edici ilacın ya da kullanılan ajanın solunum yollarına doğrudan ulaşmasını ve tesirinin daha kısa sürede başlamasını sağlar. Fakat inhalasyon cihazı uygulaması esnasında yapılan yanlışlar ya da inhalasyon sonrası ağız bakımını yapılmaması ilacın/ajanın oral kavitede birikerek oral mikrobiyotayı bozmasına, sıklıkla maya türleri gibi fırsatçı patojen etkenlerin oral kavitede çoğalıp hastalık oluşturmaya sebep olabilmektedir.

Bu çalışmanın amacı; inhale steroid kullanan hastalarda maya kaynaklı enfeksiyon oranlarının, bu örneklerden izole edilen maya türlerinin çeşitliliğinin ve antifungal direnç oranlarının saptanmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.MANTARLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Mantar türleri, diğer mikroorganizmalarla kıyaslandığında daha çok türe olup, dünya genelinde oldukça önemli bir ekolojik role sahiptir. Mantarlar alemi yaklaşık 2 milyon tür içerirken, bunlardan yalnızca 100.000 kadarı küf ve mayalardan oluşmaktadır (Maharshi and Thaker 2012).

Mantarlar klorofil bulundurmamaları nedeniyle yüksek yapılı bitkilerden ayrılmaktadır. Diğer taraftan mantar hücre duvarında kitin tabakası içermeleri nedeniyle diğer ökaryotik oluşumlardan farklılık göstermektedirler. Mantarların hücre duvarında peptidoglikan, lipopolisakkarit ve gliserol bulunmamaktadır. Bunların yerine hücre duvarlarında kitin, galaktomannan, 1,3- β -D-glukan olmak üzere daha karmaşık bulundurulur (Romo and Kumamoto 2020).

Mantarlar, aerop ya da fakültatif ortamlarda canlılıklarını sürdürebilen mikroorganizmalardır. Beslenmek için su, organik karbon, oksijen, bazı mineraller, organik ve inorganik nitrojene gereksinim duymaktadırlar. 25°C ile 35°C arasındaki sıcaklıklarda ve asidik ortamlarda iyi üreme gösterirler (İçke Sarıçam 2023).

Mantarlar morfolojik şekillerine göre ikiye ayrılırlar: Mayalar ve küfler. Küfler temel olarak hifa adı verilen ipliksi uzantılardan oluşmaktadır. Hifalar duvarları birbirine paralel şekilde dizilmiş hücre uzantıdır. Hifa topluluklarına miselyum adı verilmektedir (İçke Sarıçam 2023).

Fırsatçı patojenler veya gerçek patojenler olarak hemen hemen 600 mantar türü insanlarda hastalıklara sebep olabilmektedir. Maya türleri, tomurcuklanma ya da füzyon yolu ile eşeysiz üreyebilen tek hücreli mikroskobik mantarlardır (Watkinson Boddy and Money 2015). Patojenik mantarların en önemli türleri Candida türleri olup, 150'den daha fazla mevcuttur. Bu türler içerisinde en yaygın rastlanan tür *C. albicans*'tır. Candidalar çoğunlukla insan vücudunun çeşitli bölgelerinde kolonize olmaktadır (Achkar and Fries 2010).

2.2.CANDIDA TÜRLERİNİN GENEL ÖZELLİKLERİ

2.2.1.Tarihçe

Milattan önce ilk defa Hipokrat, ağızda oluşan pamukçukları tanımlamıştır ve böylece Candida türleriyle alakalı ilk bilgileri vermiştir. 1771’de Rosenstein ve Rosen oral kandidiyazis ile ilişkili araştırmalarında bilhassa yenidoğanlarda görülen lezyonların olduğunu ve bu lezyonları oluşturan organizmanın ayrıca solunum sisteminde de lokalize olduğunu rapor etmişlerdir (Calderone and Clancy 2011). 1784 yılında ise Underwood özofagus kandidiyazisini bildirmiştir. Langenbeck ilk defa ağız içi lezyonlardan alınan örnekte mayaları 1839 yılında izole etmiştir. 1844 yılında balgam, vajinal sürüntü ve kan numunelerinde maya türlerinin izole edildiği bildirilmiştir. Candida ismi 1954 senesinde Paris’te gerçekleştirilen 8. Botanik Kongresi’nde kabul edilmiştir (Yücel ve Kantarcıoğlu 1999).

Tıbbi mikoloji alanındaki önemli çalışmalar Sabouraud tarafından gerçekleştirilmiştir. İcat ettiği besiyeri sayesinde mantar konusundaki araştırmalar oldukça çoğalmıştır. Mantarların tedavisi ve kültür yöntemleri üzerinde önemli araştırmalar yapan Sabouraud’un onuruna mayaların üretilmesi amacıyla kullanılan besiyerine Sabouraud dekstroza agar adı verilmiştir (Yücel ve Kantarcıoğlu 1999).

2.2.2. Epidemiyoloji

Son yıllarda insanlarda mantar enfeksiyonları daha sık görülmeye başlanmıştır. Bu enfeksiyonlar deriyi, saç, tırnakları ve mukozal membranları etkileyecek şekilde yüzeysel olabileceği gibi vücudun ana organlarını da kapsayacak şekilde sistemik de olabilmektedir. Mantar enfeksiyonluklarının bu denli artmasında birtakım etkenler rol oynamaktadır. Genellikle bağışıklık baskılayıcı tedaviler, invaziv cerrahi prosedürler ve gerekmeyen durumlarda antibiyotik kullanılması gibi farklı uygulamaların enfeksiyonların artmasında oldukça önemli rol oynamaktadır (Silva et al 2012). İnsan patojenleri olarak kabul edilen mantarlar arasında Candida cinsinin üyeleri, insan mantar enfeksiyonundan en sık tanımlanan mantar türleridir. Candida cinsi içerisinde 150’den daha fazla tür içermektedir, ancak yalnızca birkaç türü insanlarda ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır (Calderone 2002).

C. albicans insanlarda en sık izole edilen Candida türü olup, sağlıklı ya da hastalıklı bireylerde gözlenen türdür (Calderone 2002). Bununla birlikte, mikolojik çalışmalar

C. albicans'ın son yirmi yıldaki tüm insan kandidoz formlarından izole edilen türlerin %80'inden fazlasını temsil ettiğini göstermiş olsada, *C. albicans* dışı nedenlerden kaynaklanan enfeksiyonların sayısı da artmaktadır. Non-*albicans* türleri içerisinde sıklıkla; *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. glabrata* rapor edilmektedir (Tan et al 2015). *Candida* türlerinin göreceli dağılımları ülkeler arasında farklılık gösterse de ülkelerde, kandan izole edilen türler arasında *C. tropicalis* sıklığının tropik bölgelerde (Hindistan, Tayland ve Singapur) diğer coğrafi bölgelere göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Gonçalves, Souza, Chowdhary, Meis and Colombo 2016, Tan et al 2015).

2.2.3. *Candida* Türlerinin Özellikleri

Candida türleri yeryüzünde yaygın olarak karşımıza çıkmaktadır ve insan vücudunun mikrobiyotasında bulunan mikroorganizmalardır. Fakat, uygun koşullar oluştuğunda fırsatçı patojenler haline dönüşerek enfeksiyonlara sebep olabilmektedirler (Calderone 2011).

Candida türleri ökaryotik organizmalardır. Oval ya da yuvarlak şekilli, hemen hemen 4-6 µm büyüklüğünde mayalar şeklinde tanımlanırlar (McCullough, Ross and Reade 1996). Tomurcuklanarak üremektedirler ve oluşan bu tomurcuklu yapıya blastokonidyum/blastospor denilmektedir. Hifler blastokonidyumların büyümesi sonucu oluşmaktadır. Blastokonidyumlar birbirlerinden ayrılmadan uzayan hücre zincirleri oluşturmaktadır. Bu şekilde uzayarak oluşan yapıya pseudohif adı verilmektedir. Gerçek hiflerde boğumlanma söz konusu değildir. *C. glabrata* haricindeki bütün *Candida* türleri uygun şartlarda pseudohif oluşturabilmektedir (Seneviratne, Jin and Samaranayake 2008).

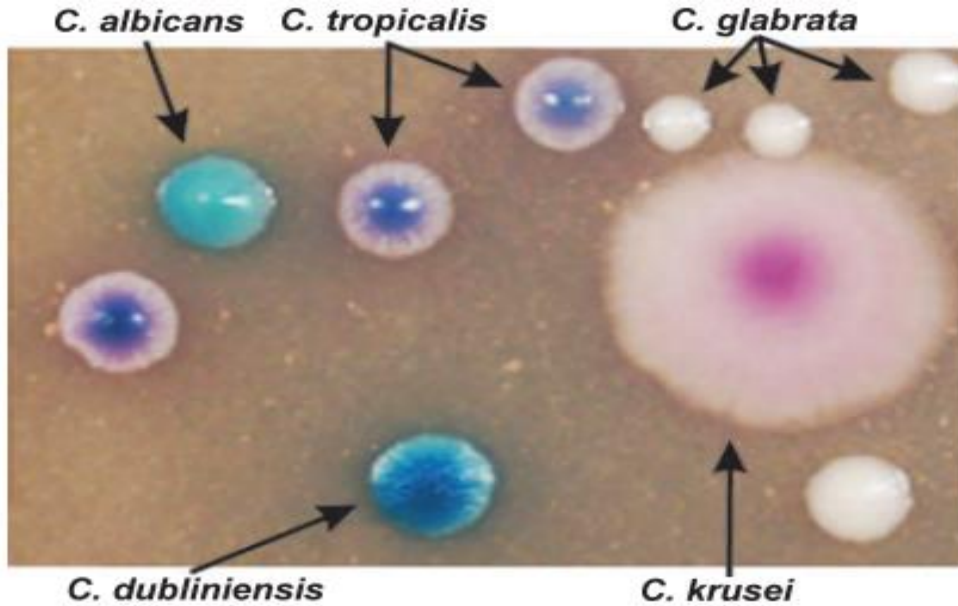
2.3. CANDIDA TÜRLERİNİN MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Candida türleri bir hücreli mikroorganizmalar olup, maya formundadır. Mikroskopta incelendiğinde yuvarlak, oval ya da elips biçiminde tek hücreler şeklinde görülürler. SDA'da 25°C-37°C'de 24 ila 48 saat inkübe edildikten sonra kremi ve pürüzsüz koloniler oluşurlar. Kanlı agarda koloniler beyaz ve kremi renkte görülürler (Kayser, Bienz, Eckert and Zinkernagel 2005).

Candida türlerinin oluşturduğu koloniler genellikle krem ve sarımsı renktedir ve 24 ila 48 saat inkübasyondan sonra gözlenir 3 gün içerisinde olgun hale gelirler. Koloninin

dokusu türe göre değişmekle birlikte macunsu, pürüzsüz, nemli, parlak ya da kuru, buruşuk (R tipi) ve donuk şekillerde olabilmektedir (Kayser, Bienz, Eckert and Zinkernagel 2005). R tipi kolonilerin oluşması miselyumun çok fazla büyümesiyle bağlantılıdır. *C. albicans*'ın SDA besiyerinde ilk üremede R tipi koloniler oluşturduğu, Alt kültürlerde ise S tipindeki kolonilere dönüştüğü bildirilmiştir. Kanlı agarda, pek çok *C. albicans* kültürü kısa ve düzensiz uzantılar içermektedirler. (Criseo, Scordino and Romeo 2015).

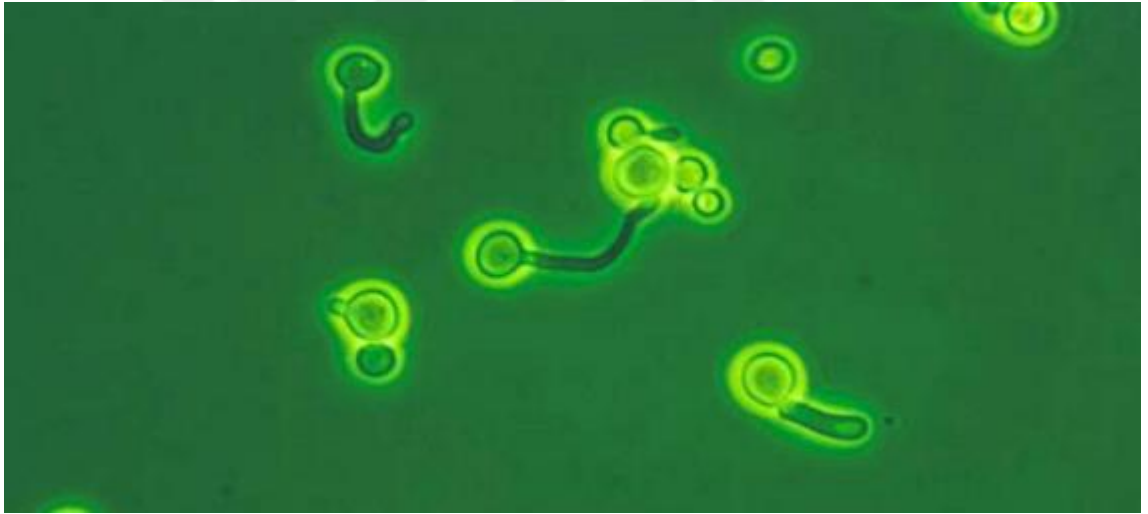
Candida türlerinin kültürleri, bakteri ya da istenmeyen diğer mikroorganizmaların üremesini engelleyen çeşitli seçici ve ayırt edici besiyerleri bulunmaktadır. Bu amaçla gentamisin, sikloheksimid, penisilin, kloramfenikol, streptomisin gibi çeşitli antibiyotikler besiyeri ortamına eklenmektedir. Genellikle birtakım antibiyotiklerin ilave edildiği Sabouraud Dekstroz Agar (SDA), patates dekstroz agar (PDA), Staib agar (SA), Müeller Hinton Agar (MHA) benzeri besiyerleri rutinde sıkça kullanılmaktadır. Bunlardan en önemlisi ise CHROMagar'dır. Bu besiyeri Candida türlerinin tanımlanması ve bilhassa *C. albicans* ve sıkça görülen non albicans türlerinin hızlıca tanımlanması için oldukça önem arz etmektedir. CHROMagar besiyerinde candida türleri farklı renklerde görülmektedir. (Şekil 2.1) (Sahand et al 2005).



Şekil 2.1. Candida türlerinin CHROMagar'daki görünümü

Candida türleri germ tüpü oluşturma özellikleriyle birbirinden ayırt edilebilirler. Blastokonidyumdan gelişen ve uç kısımdan uzama gösteren hiflere "çimlenme borusu" ya da "germ tüpü" adı verilmektedir. Candida türlerinde yalnızca *C. albicans* ve *C. dubliniensis* germ tüpü oluşturabilmektedir. Bundan dolayı germ tüp testiyle öteki Candida türlerinden rahatlıkla ayırt edilmektedirler. Bu iki türü diğer Candida türlerinden ayıran diğer önemli bir özelliklerden bir tanesi de mısır unlu jeloz agarda klamidyospor oluşturmalarıdır (Poulain 2015). Şekil 2.2’de çimlenme borusu gösterilmektedir.

Klamidospor oluşumu da *C. albicans* ve *C. dubliniensis*’in tanımlanması için rutinde sıkça kullanılan bir diğer morfolojik tanı yöntemidir. Klamidosporlar, oluşan hiflerdeki maya hücrelerinin yavrulanmasıyla meydana gelen, terminal sporlardır. Maya ve hif büyümesi arasındaki evreye dimorfizm adı verilmektedir. Her iki formunun da patojenite ilişkili olduğu düşünülmektedir (Pfaller and Diekema 2007).



Şekil 2.2. Germ tüp testinde görülen çimlenme borusu

2.4. CANDİDA TÜRLERİNİN BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Candida türleri, fakültatif anaerop olmakla beraber aerop ortamlarda son derece iyi ürerler ve pH: 2-8 ila 20-40°C’de optimum üreme gösterirler. Yüksek CO₂’li ortamlarda yavaş üremektedirler. Candida türlerinin tamamı glikozu fermente edebilmektedir, fakat nitratları asimile edemezler. Kültürlerinde süksinik asit, formik asit, etanol, asetik asit, laktik asit, propionik ve asit aseton gibi son ürünler oluşturmaktadırlar (Pires et al 2016). *C. krusei* haricindeki türler üreaz negatiftir. Bu

özellikleri identifikasyon işlemlerinde kullanılmaktadır. *Candida* türlerinin birtakım biyokimyasal özellikleri Tablo 2.1’de gösterilmektedir.

Tablo 2.1: *Candida* türlerinin bazı biyokimyasal özellikleri (Pires et al 2016).

Türler	Glukoz	Maltoz	Sükroz	Trehaloz	Galaktoz	Ksiloz	Laktoz	Üreaz
<i>C. albicans</i>	+	+	+	+	+	+	-	-
<i>C. parapsilosis</i>	+	+	+	+	+	+	-	-
<i>C. glabrata</i>	+	-	-	+	-	-	-	-
<i>C. krusei</i>	+	+	-	-	-	-	+	+
<i>C. tropicalis</i>	+	+	+	+	+	+	-	-

2.5. CANDIDA TÜRLERİNİN VİRÜLANS FAKTÖRLERİ

2.5.1. İnvazinler

Adezyonla beraber Als3 proteinleri *C. albicans*'ın konakçı epitel ve endotel hücreleri istila etmesine yardım invazinler olarak görev alırlar. Bir diğer invazin gen, ısı şok proteinlerini kodlayan SSA1'dir. Esas olarak, patojen mikroorganizmanın yüzeyinde yer alan bu proteinler, epitel hücreleri üzerinde bulunan E-kadherin ve endotel hücreleri üzerinde yer alan N-kadherin gibi konakçı ligandlara yapışmaya aracılık ederek mantarların hücre içerisine alınmasını sağlar. Başka diğer istila şekli ise, *C. albicans*'ın hipleri bulunduran mekanizmayla konakçı hücrelerine aktif şekilde penetrasyondur (Wachtler, Wilson, Haedicke, Dalle and Hube 2011).

2.5.2. Adezinler

Adezinler, hücre duvarının yüzeyinde bulunan glikoproteinler olup, konak hücreye yapışmaya aracılık etmektedir. Adezinlerin ekspresyonu maya hücresi büyümesi ve gelişiminin farklı aşamalarında meydana gelen farklı genler tarafından kodlanmaktadır. Mantar adezinleri, hücreler arasında (topaklanma, filamentasyon), bir hücre ile inert bir yüzey arasında (örneğin agar, plastik malzeme) ve konakçı dokularla etkileşimleri sağlar (Dranginis, Rauceo, Coronado and Lipke 2007, Malinovská, Conková and Váczi 2023).

Candida'da yapışma yeteneği çeşitli gen aileleri tarafından kodlanır. Genlerdeki ve bunların düzenlenmesindeki büyük farklılıklar dikkat çekmektedir; ayrıca gen değişkenliği maya türüne bağlıdır. Aynı gen için boyut açısından suşa özgü ve alele özgü farklılıklar, gen regülasyonunda suşa özgü farklılıklar ve belirli izolatlarda spesifik genlerin veya gen bölgelerinin bulunmaması da dahil olmak üzere çeşitli değişkenlik düzeyleri mevcuttur. *C. albicans* için en tipik olanı, konakçı yüzeylere yapışma sürecinde yer alan büyük hücre yüzeyi glikoproteinlerini kodlayan ALS gen ailesidir. ALS genleri bunun haricinde *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, ve *C. auris* gibi diğer Candida türlerinde de bulunmaktadır (Gómez-Gaviria and Mora-Montes 2020, Bing et al 2023, Malinovská, Conková and Váczi 2023). Adezyon için ALS geni, oral ve vajinal epitel hücrelerinin enfeksiyonu esnasında yukarı yönlü düzenlendiğinde son derece önemlidir. Hücrelerin birbirine ve yüzeye yapışmasını sağlayarak biyofilm oluşumuna katkı sağlamaktadır (Murciano et al 2012). *C. glabrata*'da ana adezin grubu, EPA (epitelyal adezin) gen ailesi tarafından kodlanır (Modrezewka and Kurnatowski 2015)

2.5.3. Biyofilm Oluşumu

Çeşitli mikroorganizmalar tarafından oluşturulan biyofilm, son yıllarda hem insan hem de veteriner hekimliğinde giderek artan bir şekilde ortaya çıkan kritik bir sorundur. Biyofilm, koruyucu bir hücre dışı matris ile birbirine kenetlenen ve biyotik veya abiyotik bir yüzeye bağlanan yapılandırılmış bir mikrobiyal topluluk olarak tanımlanır. Biyofilm tek bir tür veya karışık bakteri ve maya kültürü tarafından oluşturulabilir. Biyofilmler, tedaviye dirençli ve hücrelerin yerel dokuyu istila edip aynı anda yeni enfeksiyon bölgeleri oluşturabileceği güvenli bir sığınak sağlayarak enfeksiyonları başlatabilir veya uzatabilir. Ayrıca implante edilen tıbbi cihazların arızalanmasına da yol açabilirler (Lohse, Gulati, Johnson and Nobile 2018).

Biyofilm oluşumu, maya ve konakçı organizma tarafındaki çeşitli faktör ve mekanizmalardan etkilenir. *Candida spp.* 38-72 saat içinde biyofilm oluşturabilmektedir. Biyofilm süreci, birkaç aşamadan oluşan karmaşık bir süreçtir. Bunlardan ilki, mayanın canlı veya cansız bir yüzeye yapışmasıdır. Biyofilm gelişiminin bir sonraki aşaması, hücre proliferasyonu ve yapışan hücre filamentasyonunun erken aşamasından oluşmaktadır. Bunu, biyofilmin olgunlaşması takip eder. Biyofilm gelişiminin son adımı, bazı maya hücrelerinin biyofilmden

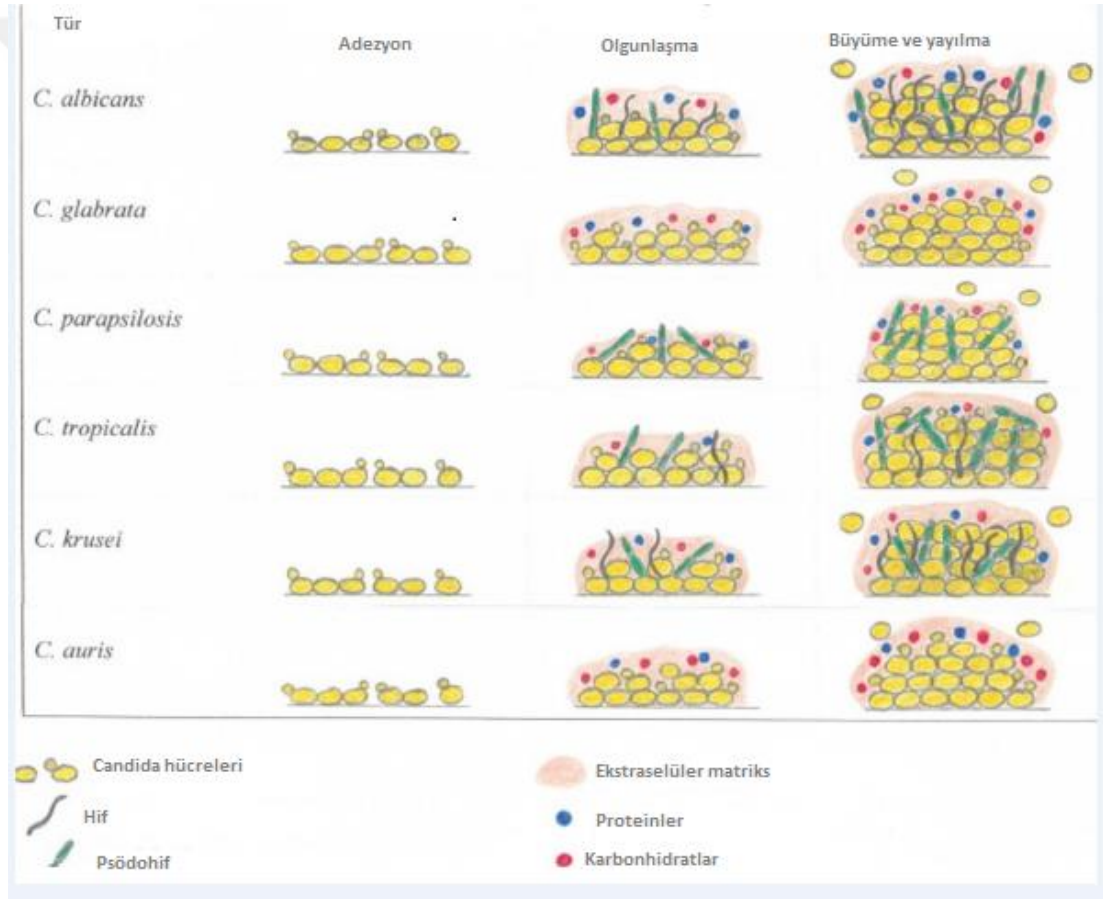
çevreye dağıldığı aşamadır. Biyofilm oluşum süreci *Candida* türlerine bağlı olarak değişebilmektedir (Lohse et al 2018).

Yapışma aşamasında, serbest hücreler uygun bir yüzeye yapışarak mikro koloniler halinde toplanır ve bazal tek tabaka oluşturur. Yapışma süreci yaklaşık 11 saat (in vitro) sürer (Malinovská et al 2023). Her *Candida* türünün kendine ait özellikleri vardır. *C. albicans*, gastrointestinal sistem, ürogenital sistem ve kan damarlarının endotelinde bulunan epitel hücrelerine, *C. glabrata* ile kıyaslandığında daha etkili bir şekilde yapışabilmektedir. *C. glabrata*'nın trombositlere daha iyi yapışma yeteneği vardır, bu da özellikle yaygın enfeksiyonda kan dolaşımında iyi dağılmasına olanak tanır (Las Pencz et al 2023). *C. tropicalis* nötrojenik konakçılarda daha öldürücüdür ve genellikle periferik organlara hematojen yayılım göstermektedir. *C. tropicalis* bununla beraber üst solunum yollarında da sıklıkla kolonize olur ve trakeal tüpler üzerinde biyofilmler oluşturur (Wang et al 2021). *C. parapsilosis* santral venöz kateterler üzerinde dayanıklı biyofilmler oluşturabilir ve sıklıkla yetersiz beslenen çocuklarda ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda sorun oluşturmaktadır (Yamin, Husin and Harun 2021).

Biyofilmlerin çoğalması sırasında (ara faz) morfolojik değişiklikler gözlenir. Hücre sayısı artar ve hücre filamentasyonu meydana gelir. Bir biyofilmin oluşumu, mayanın polisakkaritler, glikoz, heksozamin, lipidler, proteinler, fosforik asit, üronik asit ve diğerleri gibi hücre dışı polimerik maddeler (EPS'ler) üretme yeteneğine bağlıdır. Proliferatif süreç yaklaşık 12-30 saat sürebilir. Yeni oluşan tek tabaka üzerinde mikrokoloniler oluşur ve ardından maya hücreleri, germ tüpleri ve genç hifleri içeren makrokolonilerin farklılaşması gerçekleşir. Olgunlaşma aşaması, biyofilm oluşumunun başlamasından itibaren yaklaşık 72 saat içinde tamamlanır. Olgunlaşma, hif hücreleri (silindirik hücre zincirleri), psödohifal hücreler (uçtan uca birleştirilmiş elipsoidal hücreler) ve hücre dışı bir matrisle kaplanmış yuvarlak maya hücreleri birtakım polimorfik hücre katmanlarından oluşan karmaşık bir ağ ile sonuçlanır. Bölünen hücrelerin organizasyonu sırasında çok sayıda gözenek ve su kanalı oluşmakta ve bu sayede biyofilmdeki hücreler ile çevre ortam arasındaki moleküllerin düzgün dolaşımı sağlanmaktadır (Atencia-Carrera, Cabezas-Mera, Tejera and Machado 2022, Las Pencz et al 2023). Ortaya çıkan üç boyutlu yapı, ekzopolimerik bir malzeme tarafından oluşturulan hücre dışı bir matrise (ECM) gömülü yoğun bir

maya ve filamentli hücreler ağı tarafından oluşturulur. EPS üretimi karbon kaynağına bağlı olup, biyofilmin bütünlüğünü sağlar ve diğer fonksiyonların yanı sıra hücreleri fagositoz ve ilaç difüzyonundan korur (Las Pencz et al 2023).

Tam bir biyofilmin oluşmasından sonra, bazı yavru hücrelerin biyofilmden çevreye dağıldığı ve burada diğer yüzeyleri kolonize ettiği bir dağılma aşaması gelir. Biyofilm kalıcı bir enfeksiyon kaynağı olması bakımından önemli bir tehdit oluşturmaktadır (Blankenship and Mitchell 2006). Tıbbi açıdan önemli *Candida* türlerinde biyofilm oluşum süreci Şekil 2.2’de gösterilmektedir (Las Pencz et al 2023).



Şekil 2.3. Tıbbi açıdan önemli *Candida* türlerinde biyofilm oluşum süreci.

2.5.4. Hidrolazlar

Konakçı dokuların *Candida* türleri tarafından tahrip edilmesi, hidrolitik enzimlerin dokulara salınmasıyla meydana gelmektedir. Salgılanan aspartil proteinazlar,

fosfolipazlar, lipazlar (LIP'ler) ve hemolizinler *Candida* türlerinin patojenitesinde en sık rol oynayan enzimlerdir (Silva et al 2012).

Aspartil proteinazlar, konakçı mukoza zarlarını ve mühim immünolojik ve yapısal savunma proteinlerini parçalara ayırarak konakçı dokuların istilasını ve kolonizasyonunu kolaylaştırmaktadır. *C. glabrata*'nın proteinaz üretimi yapabildiği gösterilmiştir, ancak proteinazın türü belirtilmemiştir. *C. parapsilosis* için üç aspartil proteinaz geni tanımlanmıştır (Aspartil proteinaz 1-3), bunlardan ikisi büyük ölçüde karakterize edilmemiştir (Merkerova, Dostal, Hradilek, Pichova and Heidingsfeldova 2006). Ancak aspartil proteinaz-1 izoenzimi biyokimyasal olarak karakterize edilmiştir. Aspartil proteinaz 1-3 gen ekspresyonunun, oral epitel ile temas halinde geliştiğine ve hatta planktonik büyüme formlarında bile *C. parapsilosis*'in farklı klinik izolatlarına göre değiştiği bildirilmiştir (Silva et al 2009). Bununla birlikte, aspartil proteinaz üretimi ve suş izolasyonunun yeri ile ilgili bir eğilim vardır, çünkü *C. parapsilosis*'in hem vajinal hem de deri izolatları, kan izolatlarından daha yüksek in vitro aspartil proteinaz aktivitesi sergilediği ortaya konulmuştur (Silva et al 2012). Laboratuvar çalışmaları, *C. albicans*'ta olduğu gibi *C. tropicalis*'in tek nitrojen kaynağı olarak sıgır serum albümini bulunduran bir ortamda yüksek düzeyde aspartil proteinaz salgıladığını ortaya koymaktadır (Negri et al 2010). *C. tropicalis* tarafından salgılanan aspartil proteinaz varlığı, yaygın enfeksiyon sırasında dokulara nüfuz eden ve maya hücrelerinin fagositozundan sonra makrofajlardan kaçan mantar hücre ve hücresel yapılarının yüzeyinde saptandığı bildirilmiştir (Silva et al 2012).

Aspartil proteinazlara ek olarak fosfolipazlar olarak sınıflandırılan enzimlerin de *Candida* patojenitesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Fosfolipazlar, fosfolipitleri yağ asitlerine hidrolize eden enzimlerdir. *Candida* türleri için tüm fosfolipaz sınıflarının üretimi tanımlanmış olup, konakçı hücre zarı hasarına katkıda bulundukları, bunun da tutunmayı kolaylaştıracak reseptörleri açığa çıkarabileceği öne sürülmüştür (Kantarciolu ve Yücel 2002).

Lipazlar triasilgliserollerin hidrolizinde rol oynamaktadır. *C. albicans*'ta 10 adet lipaz geni tanımlanmış ve *C. albicans* CaLIP8 mutantlarının bir fare intravenöz enfeksiyon modelinde kayda değer ölçüde daha az virülan ortaya konulmuştur (Gacser, Trofa, Schafer and Nosanchuk 2007). *C. parapsilosis* için CpLIP1 ve CpLIP2 rapor

edilmiştir; ikincisinin aktif bir proteini kodladığı bilinmektedir. *C. albicans*'a (LIP1-10) benzer diziler *C. tropicalis*'te de tanımlanmıştır (Silva et al 2012).

Patojenik mikroorganizmalar, demir kaynağı olarak hemin veya hemoglobini kullanarak konakçıda yaşayabilmektedir. Candida türleri tarafından hemoglobini küçük parçalara ayırmak ve elementel demirin konakçı hücrelerden geri kazanılmasını kolaylaştırmak için içi hemolizini kullanılmaktadır. Bu nedenle hemoliziner, Candidaların hayatta kalmasını ve konakçıda kalıcılığını sağlayan temel virülans faktörleri olarak kabul edilmektedir (Silva et al., 2012).

2.5.5. Isı Şok Proteinleri

Isı şok proteinleri, organizmaların yüksek ısılar, açlık ve oksidatif stres benzeri stresli şartlarda meydana getirdiği proteinlerdir (Lindquist 1992). Isı şok proteinleri organizmaların çoğunda bulunmaktadır ve termal strese cevap olarak ortaya çıkmaktadır. *C. albicans*'ta ısı şok proteinleri hücresel sinyal yollarının farklı düzenleyicileriyle etkileşim aracılığıyla esas bedensel aktiviteleri ya da virülansı kontrol altında tutmaktadır (Gong, Li, Yu and Sun 2017).

2.5.6. Pigment Üretimi

Pek çok patojenik mantar türü virülansında rol oynayan çeşitli pigmentler üretebilmektedir. Bu pigmentlerin, işgalci patojenleri ortadan kaldırmak için konağın bağışıklık sisteminde meydana getirilen reaktif oksijeni nötralize eden anti-oksidatif hareketler benzeri farklı görevleri olduğu varsayılmaktadır. İlk zamanlarda *C. glabrata*'nın pigment oluşturmadığı düşünülüyordu. Bu düşünce 2007'de yapılan bir araştırmayla ortadan kaldırıldı. Çalışmada *C. glabrata*'nın indol türevi pigmentler oluşturabilme kabiliyetine sahip olduğu gösterildi. (Tscherner, Schwarzmüller and Kuchler 2011). Ayrıca *C. glabrata*, nötrofil fagozomları içerisinde meydana gelen oksidatif patlamaya karşı kendisini muhafaza bir pigment üretmektedir (Brunke et al 2010).

2.5.7. Sideroforlar

Siderofor; mantar ve öteki mikroorganizmalar için demir, oksijen transportu, DNA eşlenmesi gibi hayati işlevlerin yerine getirilmesi için yardımcı elementtir. Bu sebeple patojen mikroorganizmaların enfeksiyon oluşturma aşamasında, demirin elde

edilebilmesi oldukça önem taşımaktadır. Candida türlerinin sideroforları bir virülans özelliğidir (Oberegger, Schoeser, Zadra, Abt and Haas 2001).

2.6. CANDIDA TÜRLERİ

Bir zamanlar nadir görülen ve tanımlanıp tiplendirilmesi oldukça zor olan bir enfeksiyon etkeni olan Candida türleri son 30 yılda karşımıza oldukça sık çıkmaktadır. Candida türleri kan dolaşımında en çok görülen 10 patojen arasında yer almaktadır. Hem yüzeysel hem de derin enfeksiyonlara neden olabildikleri için mantar enfeksiyonlarının bir numaralı etkeni olarak bildirilmektedir (Codreanu and Ciurea 2023, Eggimann, Bille and Marchetti 2011).

Yüzeysel enfeksiyonlar (mukokutanöz kandidiyaz); genital olmayan (örn., orofaringeal hastalık) veya genitoüriner (vulvovajinal kandidiyaz, balanit, balanopostit) hastalıklar, immün sistemi yetersiz olan ve immün sistemi yeterli olan bireylerde ortaya çıkabilmektedir (Codreanu et al 2023). Öte yandan, invaziv kandidiyaz uzamış hastane yatışı ya da kateter kullanımıyla ilişkilidir ve ciddi septik şok vakalarında %60'ın üzerinde mortaliteye sahip olduğu belirtilmektedir (Chow et al 2019).

2.6.1. Candida Albicans

C. albicans, farklı ortam şartlarında hem hif hem de maya formunda bulunabilen dimorfik bir mayadır. *C. albicans*, tek hücreli olup, tomurcuklanarak çoğalmaktadır. SDA besiyerinde, 25°C 37°C'de ve 24 ila 48 saat içerisinde, krem, beyaz, kirli beyaz renklerde koloniler oluşturmaktadır. Koloniler düz, pürüzsüz, kıvrımlı, mat şekillerde görülebilmektedir. En iyi aerob koşullarda üreme göstermektedir (Kiraz 2011). SDA besiyerindeki görünümü Şekil 2.3'te gösterilmektedir.



Şekil 2.1. *C. albicans*'ın SDA besiyerindeki görünümü

Mısır unlu agarda *C. albicans* klamidyospor oluşturmaktadır ve bu mantarın tanısında kullanılmaktadır. *C. albicans*'ın diğer bir önemli özelliği ise germ tüp oluşumu göstermesidir. Germ tüp deneyinde serum etüvde 37°C'de 2 saat bekletilip çimlenme borusu oluşumu takip edilmektedir (Kiraz 2011).

C. albicans yüzeysel vajinal veya mukozal ağız enfeksiyonlarında en yaygın neden olup aynı zamanda uygun koşullar altında kan dolaşımına girerek derin doku enfeksiyonlarına yol açabilmektedir. *C. albicans*, mukozal yüzeylerin diploid polimorfik mayası olarak insan mikroflorasının bir üyesidir ve yaygın olarak insanın gastrointestinal, solunum ve genitoüriner yollarında bulunmaktadır. Genellikle bağışıklığı baskılanmış veya bağışıklık sistemi yetersiz bireylerde fırsatçı bir organizmaya dönüşebilen bir mikroorganizmadır (Dadar et al 2018).

C. albicans enfeksiyonları için risk etkenleri içerisinde antibiyotik tedavisi, santral venöz erişim, cerrahi işlemler, nötrofil yasının düşmesi, parenteral beslenme, idrar sondası, hematolojik malignite, prematürite, travma, nörolojik hastalıklar, organ nakli, HIV, genetik hastalık/konjenital malformasyon, diyabet, böbrek, kalp, akciğer, karaciğer ve pankreas hastalıkları gösterilmektedir (Canela et al 2018).

2.6.2. *Candida Tropicalis*

C. tropicalis ilk defa 1900 yılların başında mantar bronşiti tanısı konulan bir kişide tanımlanmış ve *Oidium tropicale* olarak adlandırılmıştır (Castellani 1912). Hemiascomycetes sınıfından Ascomycota filumuna ait bir mayadır (Blandin, Ozier-Kalogeropoulos, Wincker, Artiguenave and Dujon 2000). 1960 yılında Kudrjavzev tarafından Saccharomycetales adı verilen tek bir takım içerisine alınmıştır (Zuza-Alves, Silva-Rocha and Chaves 2017).

SDA'da *C. tropicalis* kolonileri beyaz ile krem renginde, pürüzsüz görünüme sahiptir ve hafif kırışık kenarlara sahip olabilmektedirler. Bu nedenle diğer *Candida* türlerinden morfolojik olarak ayırt edilemez. Tween 80 içeren mısır unlu agarda 25°C'de 7 günlük inkübasyondan sonra, çiftler şeklinde ya da yalnız başına gruplandırılabilen, dallanmış zincirlerde psöдохif ve hatta gerçek olan küresel veya oval blastokonidler hifler görülebilir (Silva et al 2012). Biyokimyasal özelliklerine göre, *C. tropicalis*'in galaktoz, sükroz, maltoz ve trehalozu fermente etmektedir, bununla beraber bunları ve öteki karbonhidratları oksidatif yol yoluyla asimile edebildiği bilinmektedir (Zuza-Alves et al 2017).

C. tropicalis en güçlü biyofilm üreten *Candida* türü olarak kabul edilmekte olup, epitelyal ve endotelyal hücrelere oldukça iyi yapışmaktadır (Marcos-Zambrano, Escribano, Bouza and Guinea 2014). *C. tropicalis* ozmotik basınca dayanıklı bir mikroorganizmadır. Yüksek tuz konsantrasyonlarında canlılığını sürdürebilme kabiliyeti, mantarın tuzlu ortamlardaki kalıcılığı için önemli oldukça önem taşımaktadır. Bu özelliğinin in vitro virülans faktörlerinin ekspresyonuna ve antifungal ilaçlara karşı dirençte katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Zuza-Alves et al 2017).

2.6.3. *Candida Glabrata*

C. glabrata, Nakaseomyces soyunun aseksüel, haploid bir mayadır. Başlangıçta *Cryptococcus glabrata* olarak adlandırılmaktaydı. Fakat 1894'te *Torulopsis glabrata* olarak isimlendirilmeye başlandı ve 1913'te *Candida* cinsi içerisinde sınıflandırıldı (Kounatidis et al 2018). *C. glabrata*, her yaş grubunda, sağlıklı mikrobiyotada bulunan ve epitelyal yüzeyleri kolonize eden başarılı bir patojendir. *C. glabrata* çevrede, özellikle çiçek, yaprak, yüzeyler, su ve toprakta bolca bulunmaktadır. *C. albicans*'tan

sonra kandidiyaza neden olan ve en sık saptanan ikinci patojendir (Hassan, Chew and Than 2021)

C. glabrata kateter kullanımı, travma veya ameliyat gibi durumlarda kan dolaşımına geçebilmektedir (Galocha et al 2019). Ancak, AIDS, tüberküloz, kanser ilaçları, uzun süren antibiyotik tedavileri ve hastanede uzun süreli yatış benzeri durumlar nedeniyle *C. glabrata* enfeksiyonlarına duyarlılık artmaktadır (Pérez-Torrado and Querol 2017). Mikrobiyotada bulunmakta olup immünsüpresif durumlarda yüzeysel (mukozal ve deri) ve sistemik enfeksiyonlara sebep olabilmektedir (Hassan et al 2021).

2.6.4. *Candida Kefyr*

Başlangıçta *Candida psödotropicalis* olarak tanımlanan *C. kefir*, özellikle süt ürünlerinde olmak üzere çeşitli substratlarda ortaya çıkmaktadır (Khan, Ahmad, Al-Obaid, Joseph and Chandy 2015). *C. kefir*, son yıllarda daha sık görülen ve nadir rastlanan bir non albicanstır. Bu mantar patojeni histoloji, PCR ve DNA dizilimi ile teşhis edilir ve hem yüzeysel hem de sistemik enfeksiyonlarda rapor edilmiştir (Kumar et al 2022). Türler zaman zaman klinik örneklerden izole edilebilmektedir ve aynı zamanda mukozal ve sistemik enfeksiyonlara da sebep olmaktadır (Direkze et al 2012).

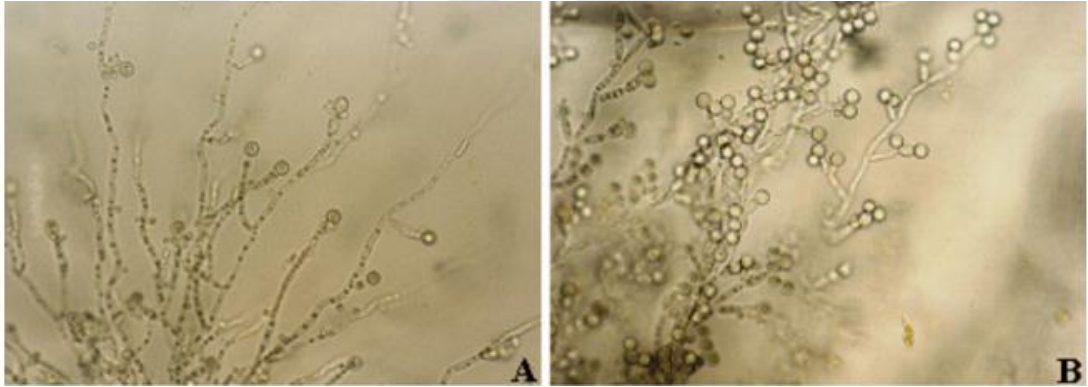
Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda oluşturduğu enfeksiyonlar büyük endişe kaynağıdır. Son çalışmalar birçok *C. kefir* izolatının antifungallere duyarlı olduğunu, ancak bazılarının çeşitli antifungallere (amfoterisin B, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, flukonazol, kaspofungin mikafungin) karşı daha yüksek direnç oranlarına sahip olduğunu bildirmiştir. Bu nadir görülen enfeksiyon etkenini teşhis ve tedavi oldukça zordur (Dos Santos Abrantes, McArthur and Africa 2014, Arastehfar et al 2019).

2.6.5. *Candida Dubliniensis*

C. dubliniensis ilk defa HIV pozitif hastalarda oral kandidiyaz ile ilişkili olarak tanımlanmıştır. Bu organizma patojenik insan mayası olan *C. albicans* ile çok yakından ilişkilidir ve fenotipik/genotipik özellikleri bakımından benzerdir. Bu büyük benzerlik, iki tür arasındaki ayrımı oldukça sınırlamaktadır (Khlif, Sellami, Sellami, Makni and Ayadi 2011).

C. dubliniensis genellikle *C. albicans* ve/veya diğer mayalarla karışık kültürlerde izole edilmektedir. 30-37°C'de SDA'da iyi bir gelişim gösterir ve *C. albicans*'inkine benzer kremi beyaz koloniler oluşturur. Ancak *C. albicans*'tan farklı olarak 42 °C 45°C sıcaklıkta üreyememesi ile ayrılmaktadır (Loreto et al 2010).

C. albicans'ta olduğu gibi, *C. dubliniensis* germ tüp, psödohif ve klamidyaspor üretmektedir. Bu özellikler, *C. dubliniensis* izolatlarının yanlışlıkla *C. albicans* olarak tanımlanmasına sebep olabilmektedir. *C. dubliniensis*, mısır unu veya pirinç agarında bol miktarda klamidospore üretmektedir ve hiflerin uçlarında çiftler/üçlüler oluşturmaktadır. *C. albicans* ise üniteli klamidosporeler oluşturmaktadır (Melkusova, Lisalova, Pavlı and Bujda'kova 2005, Loreto et al 2010). (Şekil 2.5) İki tür arasında ayırım yapabilmek amacıyla en çok başvurulan yöntem ise CHROMagar besiyerinde kültürasyondur. CHROMagar besiyerinde, *C. dubliniensis* mavimsi yeşil ve pürüzlü koloniler oluştururken, *C. albicans* açık yeşil ve pürüzsüz koloniler oluşturmaktadır (Sahand et al 2005).



Şekil 2.5. *C. albicans* (A), ve *C. dubliniensis* (B) hif şekilleri.

2.7. TEDAVİ

Azoller, Candida enfeksiyonlarının tedavisinde açık ara en yaygın kullanılan antifungal ilaçlardır. Geniş spektrumlu aktiviteleri nedeniyle mikozların tedavisinde ve önlenmesinde oldukça fazla kullanılırlar. Azoller, hücre zarında lanosterolü ergosterole dönüştüren ERG11 geni tarafından kodlanan sitokrom P450'ye bağımlı enzim 14a-lanosterol demetilazı (CYP51) bloke ederek mantar üremesini ve replikasyonunu inhibe ederler. Azoller, porfirinin demirine bağlanır ve fungal

ergosterol biyosentez yolunun blokajına neden olarak 14-metillenmiş sterollerin birikmesine neden olur (Campoy and Adrio 2017).

Temsili bir antifungal azol olarak flukonazol, geniş bir antifungal spektrum, düşük toksik etkiler ve yüksek biyoyararlanım gibi yararlı özelliklere sahiptir ve *C. albicans* enfeksiyonlarının klinik tedavisinde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bununla birlikte flukonazol, üremeyi engelleyen ancak patojen mantarı öldürmeyen fungistatik bir ilaçtır, dolayısıyla flukonazol direncinin gelişmesine fırsat sağlar (Berman and Krysan 2020). Flukonazol, *Candida* türleri, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma*, *Blastomyces* ve *Coccidioides* türlerine karşı aktiftir ancak küflere karşı aktivitesi yoktur (Campoy and Adrio 2017).

Vorikonazol, lanosterolün hücre zarı sentezini bloke eden ergosterole dönüştürülmesinden sorumlu olan fungal 14a-ergosterol demetilazın inhibisyonu yoluyla etki ettiğine inanılan sentetik bir triazol ve flukonazol türevidir. Özellikle *Candida* ve *Aspergillus* türlerine karşı oldukça etkili olan vorikonazol, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2002 yılında kullanım için onaylanmıştır. Mevcut endikasyonlar arasında invazif aspergilloz, özofagus kandidiyazı ve ciddi *Candida* enfeksiyonlarının tedavisi yer almaktadır. Nötropeni ve inatçı ateşi olan hastalarda ampirik antifungal tedavi olarak ve yüksek riskli bireylerde koruyucu antifungal tedavi olarak da kullanılır. Ciddi mantar enfeksiyonları tipik olarak başlangıçta 3 ila 10 gün süreyle intravenöz vorikonazol (12 saat ara ile 4 mg/kg ya da 6 mg/kg) ile tedavi edilir, ardından oral formlarla daha uzun süreli tedavi (12 saat ara ile 20 mg) uygulanır. En sık görülen yan etkiler arasında baş ağrısı, mide bulantısı, görme bozuklukları, ışığa duyarlılık, halüsinasyonlar ve döküntü yer alır (Bethesda 2017).

Ekinokandinler son yıllarda kullanılmaya giren yeni bir antifungal ajan sınıfıdır. Bu lipopeptit ajanların etki mekanizması, mantar hücre duvarı bileşenleri olan 1,3- β -glukanların sentezinin inhibisyonu yoluyla gerçekleşir. Bu sınıftaki tüm ajanlar yalnızca intravenöz formülasyonda mevcuttur. Bu sınıfın ilk onaylı ajanı kaspofungindir. Kaspofungin, kandidal özofajit ve derin yerleşimli kandidal enfeksiyonları olan hastalar için terapötik bir seçenektir ve özellikle kurtarma ortamında *Aspergillus* enfeksiyonları için alternatif bir tedavidir (Morrison 2005).

Mikafungin ilk olarak Japonya'da 2002 sonlarında ve Mart 2005'te ABD FDA tarafından onaylandı, ardından 2005-2007 yılları arasında birkaç Asya ülkesi kullanılmaya başlanmıştır. Ekinokandin grubu antifungal olan mikafungin, mantar hücre duvarı sentezinde yer alan β -(1,3)-D-glukan sentazı inhibe etmektedir. Azole dirençli suşlar ve *Aspergillus* türleri ve *Candida* türlerine karşı kullanılmaktadır (Wasmann et al 2018).

Amfoterisin B, ilk kez 1959 yılında *Streptomyces nodosus*'un fermenter kültürlerinden izole edilen bir polien antibiyotiktir. Bu ilaç mantar hücrelerinin membran sterollerine bağlanarak bariyer fonksiyonlarının bozulmasına ve hücre bileşenlerinin kaybına neden olmaktadır. Ergosterole bağlanma mantar zarı geçirgenliğinde artışa, elektrolit sızıntısına ve sonuçta hücre ölümü meydana gelir. AmB, *C. albicans* veya *Aspergillus fumigatus* gibi mantarların sebep olduğu hayatı tehdit eden sistemik enfeksiyonlara karşı hala tercih edilen ilaçtır. Ancak böbrek yetmezliğine yol açabilecek şiddetli nefrotoksisite nedeniyle fazla kullanılmaması önerilmektedir (Lemke, Kiderlen and Kayser 2005).

Flusitozin (5-FC), ilk olarak 1957'de sentezlenen sentetik bir antimikotik bileşiktir. Kendine özgü bir antifungal kapasitesi yoktur, ancak duyarlı mantar hücreleri tarafından alındıktan sonra 5-florourasil'e (5-FU) dönüştürülür ve mantarda RNA ve DNA sentezini inhibe eden metabolitlere dönüştürülür. Sık sık direnç gelişmesi nedeniyle 5-FC ile monoterapi sınırlıdır. Amfoterisin B ile kombinasyon halinde 5-FC, kriptokokoz, kandidoz, kromoblastomikoz ve aspergilloz gibi ciddi sistemik mikozları tedavi etmek için kullanılabilir (Vermes, Guchelaar and Dankert 2000).

2.8. CANDİDA ve STEROİDLERİN İLİŞKİSİ

Astım ve KOAH gibi devamlı biçimde inhale steroid kullanmak zorunda olan hastalarda, organ nakli geçiren veya radyoterapi ve kemoterapi benzeri bağışıklık sistemini baskılayabilen tedaviler alan hastalarda, oral kandidiyazis görülme oranı oldukça yüksektir. Tedavi amacıyla kullanılan ilaçlar gastrointestinal mikrobiyota ve oral mikrobiyotanın bozulmasına neden olduğundan florada yer alan *Candida* varlığı giderek çoğalır ve kandidiyazise neden olabilir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin sıkça kullanılması, uzun süreli kortikosteroid kullanımı, inhalasyon kanalıyla ya da

ağız içi bölgesel steroid uygulamaları, Candida enfeksiyonları bakımından yatkınlık oluşturan etkenlerdir.

2.9. STEROİD KULLANIMI GEREKTİREN HASTALIKLAR

Steroidler, astım hastalarında oluşan inflamasyon üzerindeki yararlı etkileri sebebiyle astım tedavisinde kullanılan ana ilaçtır. Steroidlerin KOAH hastalarındaki kronik inflamasyon ve KOAH hastalığının astım ile olan benzerliği sebebiyle bu hastalıkta da kullanılabileceği düşünülmüş ve bu konu hakkında çok sayıda araştırma mevcuttur. İlk başta sistemik steroidler ile gerçekleştirilen araştırmaların yerine daha sonra inhale steroid araştırmaları yapılmıştır. Fakat yakın zamanda gerçekleştirilen araştırmalar, steroidlerin astım hastalığındaki pozitif tesirlerinin KOAH'lı hastalar için ortaya konulamamıştır. Bu sebeple steroidlerin KOAH tedavisindeki yeri halen tartışma konusudur. Kimi araştırmacılar steroidin KOAH tedavisinde faydalı olduğunu ileri sürerken, kimileri de herhangi yararının olmadığı ve çeşitli yan etkileri sebebiyle çeşitli sorunlar oluşturduğunu iddia etmektedir (Kıyan 2007)

2.10. İNHİLE STEROİDLER

İnhaler steroidler persistan astımın tedavi edilmesi amacıyla kullanılan en etkili antiinflamatuvar ilaçlardır. Araştırmalar bu ilaçların astım belirtilerinin azalttığı ve astımın kontrol altında tutulmasındaki etkinliğini ortaya koymuşlardır. Bu ilaçların astım hastalığı olan bireylerce sürekli kullanılması gerekmektedir. Tedavinin durdurulması durumunda klinik kontrolde bozulma ortaya çıkmaktadır (Toraks detavi rehberi).

Formoterol ve salmeterol gibi uzun süreli etki gösteren inhale beta2-agonistler hava yolundaki iltihaplanmayı etkilemediğinden dolayı tedavide tek başına kullanılmaması gerektiği belirtilmektedir. İnhaler steroidlerle beraber kullanıldığında ise oldukça yüksek etki göstermektedir. Budesonid ve formoterol kombinasyonunun hem belirtileri azaltmasının yanında daha düşük oranlarda steroid dozu kullanarak alevlenme azaltılabilir ve astım kontrolünde düzelme sağlanabilmektedir (Toraks detavi rehberi).

Teofilin çok düşük dozlarda bile hafif iltihaplanmayı giderici tesiri bulunan bir bronkodilatördür. Astım hastalığında yavaş salınımlı ağız formlarda günde bir veya iki doz kullanılsa da kontrol edici ilaç olarak ilk alternatif olarak görülmemektedir. İnhaler

steroidlerle kontrol sađlanamaz ise teofilin eklenmesi fayda sađlayabilir fakat, uzun tesirli inhaler beta2-agonist eklenmesine kıyasla daha az etki göstermektedir (Toraks detavi rehberi).

Budesonid sadece bölgesel olarak uygulanmalıdır. Astımda ölçülü aerosolle dermatolojik lezyon oluştuğunda bölgesel olarak, alerjik rinitte oluşması durumunda ise burun spreyi olarak kullanılmaktadır. Yüksek miktarda karaciğerden en başta geçiş yolu ile atıldığından bölgesel uygulama bölgesinde emilse dahi sistemik yan etki olasılığı düşük olduğu belirtilmektedir. (Kayaalp 2000).

Prednizolon kimyasal olarak Δ^1 -hidrokortizondur. Çoğunlukla tablet biçimindedir ve ağız yoluyla kullanılmaktadır. Prednizolon bölgesel uygulanması için preperatları da mevcuttur. Plazma yarı ömrü 3,2 saattir. Ağız yoluyla maksimum doz günde 60-80 mg ve intravenöz olarak ise maksimum doz günde 1 gramı geçmemelidir (Kayaalp 2000).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Etik kurul onayı Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11.09.2023 tarihli toplantısında alınmıştır (Evrak Tarih ve Sayısı: E-16214662-050.01.04-280689-104).

3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL ETME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesini Göğüs Hastalıkları Servisi ve Polikliniği'ne gelen inhalatör steroid ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Ayrıca inhale steroid kullanmayan sağlıklı bireyler kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Ancak antibiyotik veya antifungal tedavi alan hastalar yanlış negatif sonuç verebilmesi nedeniyle çalışmadan dışlanmıştır.

3.2. NUMUNELERİN TOPLANMASI

Çalışmaya Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Poliklinik ve Servisi'ne başvuran inhale steroid kullanan 51 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak inhale steroid kullanmayan 30 sağlıklı kişi çalışmaya dahil edildi. Örnekler steril eküvyon çubukla hastanın ağzındaki lezyona direk lezyona sürülerek, lezyon bulunmayan hastalarda ağız içerisine sürülerek alındı.

3.3. KÜLTÜR İÇİN KULLANILAN BESİYERLERİ

3.3.1. Sabouraud Dekstroz Agar (SDA)

Maya mantarlarının üretilmesi amacıyla çalışmamızda SDA besiyeri kullanıldı. Besiyeri için 65 gram SDA ve 0,4 gr kloramfenikol 1000 ml distile su içerisinde çözdürüldü daha sonra otoklavda 121°C de 15 dakika sterilizasyonu sağlandı. Daha sonra otoklavdan çıkartılarak SDA besiyeri steril petri kaplarına 15-20 ml döküldükten sonra oda sıcaklığında soğuması için bekletildi. Artan besiyerleri daha sonra kullanılmak amacıyla Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarında -20 °C derecedeki buzdolabına depolandı.

3.3.2. Kanlı Agar

40 gr toz besiyeri 1000 ml distile su içinde çözdürüldü ve otoklavda 121°C'de 15 dakika sterilizasyonu sağlandı. Daha sonra otoklavdan çıkartılarak besiyeri yaklaşık 50°C'ye geldikten sonra içerisine %5 koyun kanı eklendi. Hazırlanan besiyeri steril tek kullanımlık petri kaplarına 15-20 ml dökülüp soğumaya bırakıldı (Baron and

Simon 1994). Kontamine olmadığından emin olmak için dökülen besiyerlerinden %2 oranında rastgele yöntemle 37°C'de 24 saat inkübe edildi. Besi yerleri kullanılıncaya kadar Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarında -20°C'de depolandı.

3.3.3. Çikolata Agar

45 gram çikolata agar, 1000 mL damıtılmış su içerisinde süspanse edildikten sonra besiyerinin tamamen çözünmesi için kaynayana kadar ısıtıldı. Ardından otoklavda 121°C'de 15 dakika sterilizasyonu sağlandı ve besiyeri otoklavdan çıkartılarak 50°C dereceye kadar soğutuldu. Daha sonra sterilize edilmiş besiyerine %2 hemoglobin, büyüme için vitamin takviyesi ve maya otoliz takviyesi eklendikten sonra steril tek kullanımlık petri kaplarına 15-20 ml döküldü. Kontamine kontrolü için %2 rastgele örneklem yöntemi ile 37°C'de 24 saat inkübe edildi. Çalışmalar yapılana kadar hazırlanan besiyerleri Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarında -20°C'de depolandı. (Lehmann 1999)

3.3.4. Örneklerin Kültürü ve Boyanması

Örnekler sırasıyla SDA, kanlı agar (%5 koyun kanlı) ve çikolata agar, besiyerlerine ekildi. Üremeyi takip amacıyla mikroskopta incelemelerinde kullanılacak preparatlar hazırlandı. Besiyerlerine ekilen örnekler dört sahaya tek koloni düşürme yöntemi ile ekildi ve 37°C'de etüvde 24 ila 48 saat inkübe edildi. İnkübasyon süresinden besiyerlerinde üreme görülen örnekler pozitif kabul edildi.

Preparat hazırlanırken lama sürülen örnekler tespit amacıyla 45 derecelik açıyla ateşten geçirildi. Ardından Gram boyama yöntemiyle boyandı. Gram boyama aşağıdaki gibi yapıldı;

- Lamin üzerine kristal viyole döküldü ve 1 dakika beklendikten sonra yıkandı.
- Lamin üzerine lugol döküldü ve 1 dakika beklendikten sonra yıkandı.
- Lamin üzerine alkol döküldü ve 15 saniye beklendikten sonra yıkandı.
- Lamin üzerine sulu fuksin döküldü ve 30 dakika beklendikten sonra yıkandı.
- Lamin altı alkolle temizlendikten sonra örnekler kurumaya bırakıldı. Kuruyan örnekler daha sonra mikroskopta 100'lük objektifte immersiyon yağı damlatılarak incelendi.

3.4. ÖRNEKLERİN İDENTİFİKASYONU VE ANTİFUNGAL DUYARLILIK TESPİTİ

İzole edilen maya mantarlarının identifikasyonu için VITEK MS System (bioMérieux, Inc.) kullanıldı. İzole edilen saf kültürden eküvyon çubuk ile alınan örnekler cihaz için kullanılan metal plaka kuyucuklarına sürüldü. Kuyucukların üzerine matrix solüsyonu eklenerek oda ısısında kurumaya bırakıldı. Kucuklardaki maya mantarları kristalize olduktan sonra meral plakalar cihaza yerleştirildi. Cihaz maya mantarlarını tanımlamak için maya mantarlarının sahip olduğu biyomolekülleri lazer ışınları sayesinde iyonize eder. İyonize haldeki biyomoleküller yüklü vakum borusu içerisinde sistemdeki dedektöre ulaşırlar. Dedektör, biyomoleküllerin ağırlıklarına göre varış hızlarını ölçüp, maya mantarlarının biyomolekül profillerini çıkarır. Sonuç olarak maya mantarları sistemin veri ağındaki referanslara göre cins/tür bazında tanımlanır. (Neppelenbroek et al 2014).

Hastalardan soyutlanan mantarlarının antifungal duyarlılık testi için VITEK 2 Compact System (bioMérieux, Inc.) kullanıldı. İzole edilen saf kültürlerden polistrene tüplerde 3 µl steril serum fizyolojik içerisinde 2.0 McFarland (1.80- 2.20 aralığı) inokulum süspansiyonları hazırlandı. Antifungal duyarlılık tespiti işlemi için hazırlanan inokulum süspansiyonlarından 280 µl inokulum süspansiyonu alındı öteki tüpteki 3 µl sterile serum fizyolojik içerisine konuldu. Bu tüpe de VITEK 2 AST-YST antifungal duyarlılık kartları yerleştirildi. Barkodları okutulduktan sonra cihaza konuldu.

VITEK 2 Compact System antifungal duyarlılık kartları (AST-YST01); bir dizi çift dilusyonda Fluconazole 1, 4, 8, 16 µg/ml kuyularına sahip olarak, MİK 1 - 64 µg/ml raporlanabilir aralığı, Amphotericin B 1, 4, 16, 32 µg/ml kuyularına sahip olarak, MİK 0.25 - 16 µg/ml raporlanabilir aralığı, Flucytosine 4, 8, 16, 64 µg/ml kuyularına sahip olarak, MİK 1 - 64 µg/ml raporlanabilir aralığı ve Vorikonazol 0.5, 1, 4, 8 µg/ml kuyularına sahip olarak, MİK 0.12 - 8 µg/ml raporlanabilir aralığı içerir. VITEK 2 okuyucusu, 0 ile 15 saat arasında çeyrek dönemlik zamanlarda her bir kuyudan geçen ışık miktarını ölçer. Kuyulardaki üreme ışığının daha az geçmesine sebep olur, her bir değişiklik hafızaya alınarak 18 saatlik inkubasyon sonunda MİK sonuçları saplandı. VITEK 2 sistemi MİK değerini EUCAST kriterlerine göre yorumlandı.

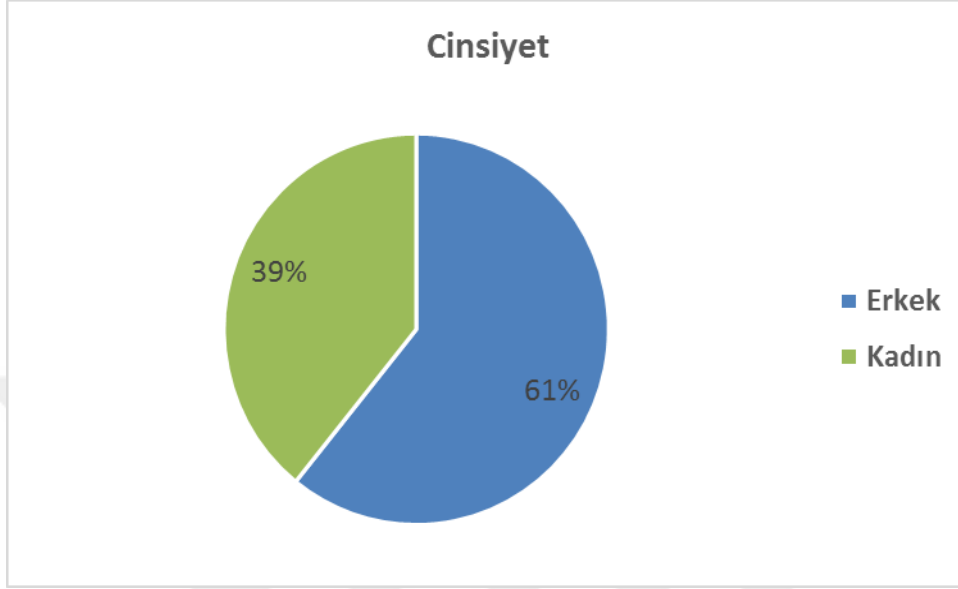
3.5. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Hastaların demografik verileri için tanımlayıcı istatistikler; sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Değişkenler arasında fark olup olmadığını saptamak için Ki-kare (Chi square) testi kullanıldı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alındı ve hesaplamalar için SPSS (Statistical Package for Social Science for Windows, ver: 25) istatistik paket programı kullanıldı.



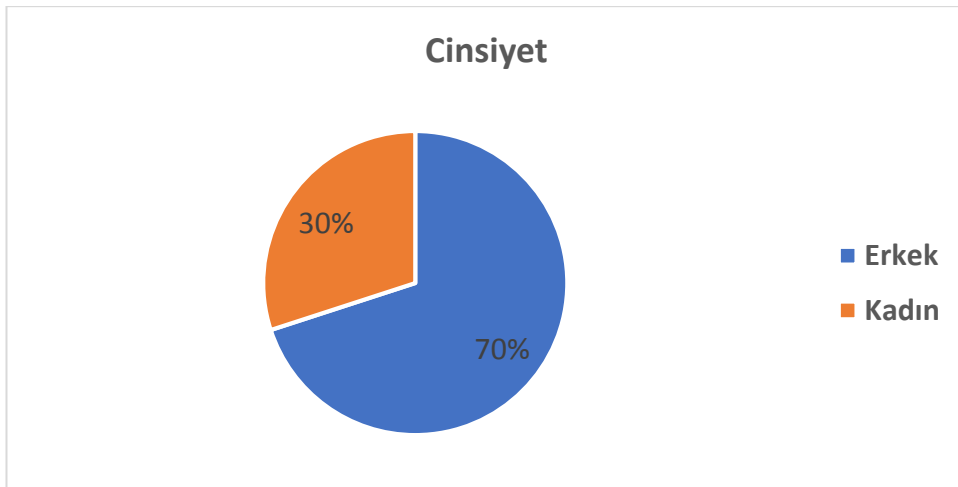
4. BULGULAR

Çalışmaya 51 hasta dahil edildi ve hastaların 29'u(%61) erkek, 21'i (%39) kadındı. (Şekil 4.1) Hastaların yaşlarının ortalaması $64,23 \pm 12,52$ olarak saptandı.



Şekil 4.1. Çalışmaya katılan hastaların cinsiyet durumu

Kontrol grubundaki katılımcılar 30 kişiden oluşmaktaydı ve bunların %30 erkek, %70 kadından oluştuğu saptandı. Kontrol grubunun yaş ortalaması $42 \pm 15,56$ olarak saptandı. (Şekil 4.2)



Şekil 4.2. Kontrol grubu cinsiyet durumu

Tablo 2.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri

Özellikler		N	%
Tanı	KOAH	28	54,9
	Astım	11	21,6
	Bronşektazi	1	2
	Dispne	2	3,9
	Plörezi	1	2
	Akciğer dışı hastalık	8	15,7
	Toplam	51	100
Lezyon	Var	19	37,3
	Yok	32	62,7
	Toplam	51	100
İlaç kullanma süresi	0-1 yıl	11	21,6
	2-5 yıl	19	37,3
	6-10 yıl	12	23,5
	11-20 yıl	6	11,8
	21-40 yıl	3	5,9
	Toplam	51	98,1
İlaç kullanma şekli	İnhale	29	56,9
	Nebül	15	29,4
	Her ikisi de	7	13,7
	Toplam	51	100
Başka hastalık varlığı	Var	22	43,1
	Yok	29	56,9
	Toplam	51	100
Ağız çalkalama alışkanlığı	Evet	18	35,3
	Hayır	27	52,9
	Bazen	6	11,8
	Toplam	51	100
Su içme sıklığı	Evet	15	29,54
	Hayır	29	56,9
	Bazen	7	13,7
	Toplam	51	100
Hasta türü	Yatan	48	94,1
	Poliklinik	3	5,9
	Toplam	51	100

Çalışmaya katılan bireylerin 28'i (%54,9) KOAH, 11'i (%21,6) astım, 8'i (15,17) akciğer dışı hastalıklar, 2'si (%3,9) dispne, birer tanesinin bronşektazi ve plörezi hastası olduğu saptandı. Hastaların 32'sinde (%62,7) lezyon saptanmazken, 19'unda (%37,3) lezyon saptandı. Hastaların 11'inin (%21,6) bir yıldan daha kısa sürede ilaç kullanıldığı, 19'nun (%37,3) 2-5 yıl arasında kullandığı, 12'sinin (%23,5) 6-10 yıldır ilaç kullandığı, 6'sının (%11,8) 11-20 yıldır ilaç kullandığı, 3'nün (%5,9) 21-40 yıldır ilaç kullandığı saptandı. Hastaların 29'nun (%56,9) inhale ilaç kullandığı, 15'nin (%29,4) nebül şeklinde kullandığı ve 7'sinin (%13,7) her ikisini de kullandığı saptandı.

Hastaların 22'sinde (43,1) başka hastalıklar saptanırken, 29'unun(56,9) başka bir hastalığı olmadığı saptandı. Hastaların 18'nin (%35,3) ağız çalkama alışkanlığının olduğu 27'sinin (%52,9) ağız çalkalama alışkanlığının olmadığı ve altsının (%13,7) bazen ağızını çalkaladığı saptandı. Hastaların 15'nin (%29,54) ihaleasyon sonrası su içtiği, 29'nun (%56,9) su içmediği ve yedisinin (%13,7) bazen su içtiği saptandı. Çalışmaya katılanların 48'nin (%94,1) yatan hasta olduğu ve üçünün (%5,9) ise poliklinik hastası olduğu saptandı. (Tablo 4.1)

Tablo 3.2. Hastalarda candida türlerinin prevalansı

Tür	N	%
<i>C. albicans</i>	25	75,8
<i>C. dubliniensis</i>	1	3
<i>C. glabrata</i>	2	6,1
<i>C. kefyr</i>	3	9,1
<i>C. tropicalis</i>	2	6,1
Toplam	33	100

Çalışmada en çok izole edilen tür %75,8 ile *C. albicans* olarak saptandı. Diğer türler ise %9,1 ile *C. kefyr*, %6,1 ile *C. tropicalis* ve *C. glabrata* saptanırken en nadir izole edilen türünse %3 ile *C. dubliniensis* olduğu gözlemlendi. (Tablo 4.2)

Tablo 4.3. *C. albicans* suşlarının antifungallere duyarlılık durumu

Antifungaller	Karakteristik	N	%	P
Flukonazol	I	1	4	<0.05
	R	7	28	
	S	17	68	
	Toplam	25	100	
Vorikonazol	I	1	4	
	R	7	28	
	S	17	68	
	Toplam	25	100	
Kaspofungin	R	1	4	
	S	24	96	
	Toplam	25	100	
Mikafungin	R	1	4	
	S	24	96	
	Toplam	25	100	
Amfoterisin B	I	1	4	
	S	24	96	
	Toplam	25	100	
Flusitozin	S	25	100	

C. albicans suşlarının %28'i, flukonazole dirençli, %4 ünün orta dirençli ve %68'nin ise duyarlı olduğu saptandı. *C. albicans* suşlarının vorikonazole %28'i, vorikonazole dirençli, %4 ünün orta dirençli ve %68'nin ise duyarlı olduğu saptandı. *C. albicans* suşlarının %4 ünün kaspofungine dirençli ve %96'sının duyarlı olduğu saptandı. *C. albicans* suşlarının %4 ünün mikafungine dirençli ve %96'sının duyarlı olduğu saptandı. *C. albicans* suşlarının %4' ünün Amfoterisin B'ye orta dirençli ve %96'sının duyarlı olduğu saptandı. *C. albicans* suşlarının tamamı flusitozine karşı duyarlı olarak saptandı. Antifungallere duyarlılık oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık ($p<0.05$) bulundu (Tablo 4.3).

C. glabrata suşlarının tamamı flukonazole orta duyarlı, vorikonazol, kaspofungin, mikafungin, amfoterisin B ve flusitozine duyarlı olarak saptandı. *C. kefyr* suşlarının tamamı flukonazol, vorikonazol, kaspofungin, mikafungin ve flusitozine duyarlı, bir tanesi amfoterisin B'ye orta duyarlı olarak saptandı. *C. dubliniensis* ve *C. tropicalis* suşlarının tamamı flukonazol, vorikonazol, kaspofungin, mikafungin, amfoterisin B ve flusitozine duyarlı olarak belirlendi.

Tablo 4.5. Kontrol grubunda üreyen *C. albicans* suşlarının antifungal duyarlılık durumları

Antifungaller	Karakteristik	N	%	P
Flukonazol	R	1	16,66	<0.05
	S	5	83,34	
	Toplam	6	100	
Vorikonazol	R	1	16,66	
	S	5	83,34	
	Toplam	6	100	
Kaspofungin	R	0	0	
	S	6	100	
	Toplam	6	100	
Mikafungin	R	0	0	
	S	6	100	
	Toplam	6	100	
Amfoterisin B	R	0	0	
	S	6	100	
	Toplam	6	100	
Flusitozin	R	0	0	
	S	6	100	
	Toplam	6	100	

Kontrol numunelerinin birinde *C. kefyr*, altı tanesinde *C. albicans* üremesi saptandı. *C. kefyr* suşlarının tamamı flukonazole, vorikonazol, kaspofungin, mikafungin, amfoterisin B ve flusitozine duyarlı olarak saptandı. Kontrol grubundaki deneklerin antifungal duyarlılıkları arasında istatistiksel fark vardı (Tablo 4.5).

Kontrol grubunda saptanan *C. albicans* suşlarının %16,66'sının flukonazole dirençli olduğu ve %83,34'nün flukonazole duyarlı olduğu saptandı. Suşların %16,66'sının vorikonazole dirençli olduğu ve %83,34'nün vorikonazole duyarlı olduğu saptandı. *C. albicans* suşlarının tamamının kaspofungin, mikafungin, amfoterisin B ve flusitozin'e karşı duyarlı olduğu saptandı. (Tablo 4.5)

Tablo:4.6. Hasta ve kontrol grubundan izole edilen suşların MİK değerleri

Suş	Flukonazol MİK		Vorikonazol MİK		Kaspofungin MİK		Mikafungin MİK		Amfoterisin B MİK		Flusitozin MİK	
	H	K	H	K	H	K	H	K	H	K	H	K
<i>C.albicans</i>	≤1	32	≤0,12	≤0,12	≤0,25	≤0,25	≤0,06	≤0,06	0,5	0,5	≤1	≤1
<i>C.albicans</i>	≤1	≤1	≤0,12	≤0,12	≤0,25	≤0,25	≤0,06	≤0,06	≤0,25	0,5	≤1	≤1
<i>C.albicans</i>	≤1	≤1	≤0,12	4	≤0,25	≤0,25	≤0,06	≤0,06	≤0,25	0,5	≤1	≤1
<i>C.albicans</i>	16	≤1	1	≤0,12	≤0,25	≤0,25	≤0,06	≤0,06	≤0,25	0,5	≤1	≤1
<i>C.albicans</i>	4	≤1	0,25	≤0,12	≤0,25	≤0,25	≤0,06	≤0,06	0,5	0,5	≤1	≤1
<i>C.albicans</i>	≤1	≤1	≤0,12	≤0,12	≤0,25	≤0,25	≤0,06	≤0,06	0,5	0,5	≤1	≤1
<i>C.albicans</i>	≤1	-	≤0,12	-	≤0,25	-	≤0,06	-	0,5	-	≤1	-
<i>C.albicans</i>	≤1	-	≤0,12	-	≤0,25	-	≤0,06	-	1	-	≤1	-
<i>C.albicans</i>	16	-	≤0,12	-	≥4	-	≥4	-	2	-	≤1	-
<i>C.albicans</i>	≥64	-	1	-	≤0,25	-	≤0,06	-	0,5	-	≤1	-
<i>C.albicans</i>	≤1	-	≤0,12	-	≤0,25	-	≤0,06	-	0,5	-	≤1	-
<i>C.albicans</i>	≤1	-	≤0,12	-	≤0,25	-	≤0,06	-	0,5	-	≤1	-
<i>C.albicans</i>	32	-	1	-	≤0,25	-	≤0,06	-	≤0,25	-	≤1	-
<i>C.albicans</i>	≤1	-	≤0,12	-	≤0,25	-	≤0,06	-	0,5	-	≤1	-
<i>C.albicans</i>	16	-	1	-	≤0,25	-	≤0,06	-	≤0,25	-	≤1	-
<i>C.albicans</i>	≤1	-	≤0,12	-	≤0,25	-	≤0,06	-	0,5	-	≤1	-
<i>C.albicans</i>	32	-	4	-	≤0,25	-	≤0,06	-	1	-	≤1	-
<i>C.albicans</i>	≤1	-	≤0,12	-	≤0,25	-	≤0,06	-	0,5	-	≤1	-
<i>C.albicans</i>	≤1	-	≤0,12	-	≤0,25	-	≤0,06	-	0,5	-	≤1	-
<i>C.albicans</i>	≤1	-	1	-	≤0,25	-	≤0,06	-	0,5	-	≤1	-
<i>C.albicans</i>	≤1	-	≤0,12	-	≤0,25	-	≤0,06	-	0,5	-	≤1	-
<i>C.albicans</i>	≤1	-	≤0,12	-	≤0,25	-	≤0,06	-	≤0,25	-	≤1	-
<i>C.albicans</i>	≤1	-	≤0,12	-	≤0,25	-	≤0,06	-	≤0,25	-	≤1	-
<i>C.albicans</i>	≤1	-	≤0,12	-	≤0,25	-	≤0,06	-	≤0,25	-	≤1	-
<i>C.albicans</i>	≤1	-	≤0,12	-	≤0,25	-	≤0,06	-	≤0,25	-	≤1	-
<i>C.albicans</i>	16	-	≥8	-	≤0,25	-	≤0,06	-	≤0,25	-	≤1	-
<i>C.dubliniensis</i>	≤1	-	≤0,12	-	≤0,25	-	≤0,06	-	≤0,25	-	≤1	-
<i>C.glabrata</i>	4	-	≤0,12	-	≤0,25	-	≤0,06	-	1	-	≤1	-
<i>C.glabrata</i>	4	-	≤0,12	-	≤0,25	-	≤0,06	-	0,5	-	≤1	-
<i>C.kefyr</i>	≤1	≤1	1	≤0,12	≤0,25	≤0,25	0,12	0,12	1	0,5	≤1	≤1
<i>C.kefyr</i>	≤1	-	≤0,12	-	≤0,25	-	0,12	-	2	-	2	-
<i>C.kefyr</i>	≤1	-	≤0,12	-	≤0,25	-	≤0,06	-	≤0,25	-	≤1	-
<i>C.tropicalis</i>	≤1	-	≤0,12	-	≤0,25	-	≤0,06	-	≤0,25	-	≤1	-
<i>C.tropicalis</i>	≤1	-	≤0,12	-	≤0,25	-	≤0,06	-	≤0,25	-	≤1	-

H: hasta, K: kontrol

Çalışmada hasta grubunda izole edilen *C. albicans* için en yüksek MİK değeri ≥64 olarak flukonazolde saptanırken, *C. glabrata* için en yüksek MİK değeri 4 olarak flukonazolde saptandı. (Tablo 4.6)

Tablo 4.7. Ki-kare testi ile hastalarda mantar üremesi ile hastaların tıbbi özellikleri arasındaki farkın analizi.

Özellikler		Üreme		Toplam	P
		Pozitif	Negatif		
Tanı	KOAH	17 (51,5)	11 (61,1)	28	0,54
	Astım	7 (21,2)	4 (22,2)	11	
	Bronşektazi	0 (0)	1 (5,6)	1	
	Dispne	2 (6,1)	0 (0)	2	
	Plörezi	1 (3)	0 (0)	1	
	Akciğer dışı hastalık	6 (18,2)	2 (11,1)	8	
Toplam		33	18	51	
Lezyon	Var	13 (39,4)	6 (33,3)	19 (37,3)	0,9
	Yok	20 (60,6)	12 (66,7)	32 (62,7)	
Toplam		33	18	51	
İlaç kullanma süresi	0-1 yıl	6 (18,2)	5 (27,8)	11	0,24
	2-5 yıl	13 (39,4)	6 (33,3)	19	
	6-10 yıl	7 (21,2)	5 (27,8)	12	
	11-20 yıl	6 (18,2)	0 (0)	6	
	21-40 yıl	1 (3)	2 (11,1)	3	
Toplam		33	18	51	
İlaç kullanma şekli	İnhale	19 (57,6)	10 (55,6)	29	0,9
	Nebül	10 (30,3)	5 (27,8)	15	
	Her ikisi de	4 (12,1)	3 (16,7)	7	
Toplam		33	18	51	
Başka hastalık	Var	15 (45,5)	7 (38,9)	22	0,87
	Yok	18 (54,5)	11 (61,1)	29	
Toplam		33	18	51	
Ağız çalkalama	Evet	12 (36,4)	6 (33,3)	18	0,96
	Hayır	17 (51,5)	10 (55,6)	27	
	Bazen	4 (12,1)	2 (11,1)	6	
Toplam		33	18	51	
Su içme durumu	Evet	9 (27,3)	6 (33,3)	15	0,45
	Hayır	18 (54,5)	11 (61,1)	29	
	Bazen	6 (18,2)	1 (5,6)	7	
Toplam		33	18	51	
Hasta türü	Yatan	31 (93,9)	17 (94,4)	48	0,94
	Poliklinik	2 (6,1)	1 (5,6)	3	
Toplam		33	18	51	

Mantar üremesi pozitif bulunan 33 hastanın %51,5'inin KOAH, %21,2'sinin astım tanısı aldığı saptandı. Mantar üremesi ve hastalık tanısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı. ($p>0,05$; $p=0,54$) (Tablo 4.7)

Mantar üremesi pozitif bulunan 33 hastanın %39,4'ünde lezyon saptanırken, %60,6'sında ise lezyon saptandı. Mantar üremesi ve lezyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı. ($p>0,05$; $p=0,9$) Mantar üremesi ile ilaç kullanma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı. ($p>0,05$; $p=0,24$). Mantar üremesi ile ilaç kullanma şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı. ($p>0,05$; $p=0,9$). (Tablo 4.7)

Mantar üremesi ile hastalarda başka bir hastalık daha bulunması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. ($p>0,05$; $p=0,87$). Mantar üremesi ile ağız çalkalama durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. ($p>0,05$; $p=0,96$). Mantar üremesi ile su içme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. ($p>0,05$; $p=0,45$). Mantar üremesi ile hasta türü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. ($p>0,05$; $p=0,94$). (Tablo 4.7)

Tablo 4.8. Ki-kare testi ile hastalarda mantar üremesinin hasta ve kontrol grupları arasındaki farkın analizi.

Gruplar	Üreme		Toplam	P
	Pozitif	Negatif		
Hasta	33 (64,7)	18 (35,3)	51	0,000*
Kontrol	7 (23,3)	23 (76,7)	30	
Toplam	40	41	81	

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında üreme durumu için yapılan istatistiksel analizlerde anlamlı fark bulundu ($p=0,00$). (Tablo 4.8)

Tablo 4.9. Ki-kare testi ile hastalarda mantar üremesi ile cinsiyet özellikleri arasındaki farkın analizi.

Gruplar	Üreme		Toplam	P
	Pozitif	Negatif		
Erkek	18 (45)	20 (48,8)	38	0,73
Kadın	22 (55)	21 (51,2)	43	
Toplam	40	41	81	

Hasta ve kontrol gruplarında mantar üremesi ile cinsiyet arasında ilişkinin irdelendiği istatistiksel analizlerde anlamlı bir farklılık saptanmadı. ($p>0,05$). (Tablo 4. 9)

Tablo 4.10. Ki-kare testi ile hasta ve kontrol gruplarında üreyen *C. albicans* suşlarında antifungal duyarlılıkların karşılaştırılması

Antifungaller		Gruplar		Toplam	P
		Hasta	Kontrol		
Flukonazol	Duyarlı	17 (68)	5 (83,3)	22	0,72
	Orta duyarlı	1 (4)	0 (0)	1	
	Dirençli	7 (28)	1 (16,7)	8	
Toplam		25	6	31	
Vorikonazol	Duyarlı	24 (96)	5 (83,3)	29	0,25
	Dirençli	1	1 (16,7)	2	
Toplam		25	6	31	

Hasta ve kontrol gruplarında *C. albicans*'ın flukonazole duyarlılık durumu arasındaki ilişkinin istatistiksel analizlerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı. ($p>0,05$). Hasta ve kontrol gruplarında *C. albicans*'ın vorikonazole duyarlılık durumu arasındaki ilişkinin istatistiksel analizlerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı. ($p>0,05$) (Tablo 4.10)

Tablo 4.11. Hastaların kullandığı ilaçlara göre mantar üremesinin karşılaştırılması

Gruplar	Üreme	Toplam	P
---------	-------	--------	---

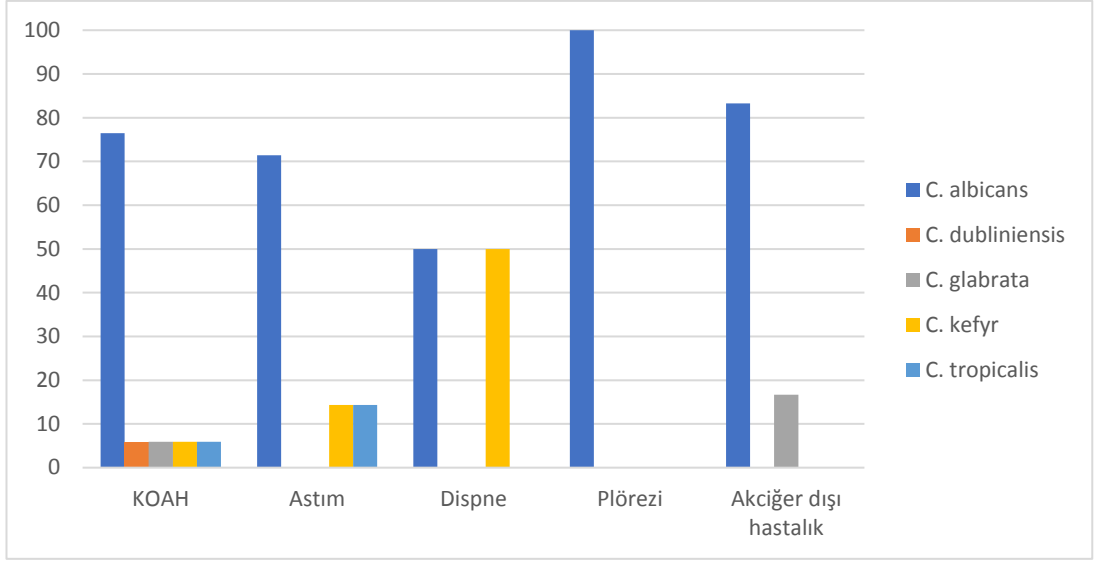
	Pozitif	Negatif		
Budecort	3 (20)	3 (25)	6	0,61
Budecort+combivent	9 (60)	5 (41,7)	14	
Combivent	3 (20)	4 (33,3)	7	
Toplam	15	12	27	

Hastaların kullandığı ilaçlara göre mantar üremesinin karşılaştırılması ile ilişkili istatistiksel analizlerde anlamlı bir farklılık saptanmadı. ($p>0,05$) (Tablo 4.11)

Tablo 4.12: Hastaların aldıkları tanıya göre üreyen mantar türlerinin dağılımı.

	Mantar türü						p
Tanı	<i>C. albicans</i>	<i>C. dubliniensis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. kefyr</i>	<i>C. tropicalis</i>	Toplam	
KOAH	13 (76,5)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	17 (100)	0,91
Astım	5 (71,4)	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)	1 (14,3)	7 (100)	
Dispne	1 (50)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	2 (100)	
Plörezi	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	
Akciğer dışı hastalık	5 (83,3)	0 (0)	1 (16,7)	0 (0)	0 (0)	6 (100)	

KOAH tanısı alan hastaların %76,5'inde, astım hastalarının %71,4'ünde *C. albicans* üremesi saptandı. Dispne, plörezi ve akciğer dışı hastalığı olan hasta sayısı azdı. Hastaların aldıkları tanıya göre üreyen mantar türlerinin karşılaştırılması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. ($p>0,05$) (Tablo 4.12, Şekil 4.3)



Şekil 4.3: Hastaların aldıkları tanıya göre üreyen mantar türlerinin dağılım grafiği.

5. TARTIŞMA

Candida türleri sağlıklı kişilerin ağız florasında bulunmaktadır. Çeşitli sistemik ve lokal etkenler oral mukozada Candida türlerinin fazla çoğalmasına sebep olabilmektedir. İnsanlarda, sağlıklı oral mukozada en fazla görülen Candida türü, yapışma özellikleri ve yüksek seviyede patojenitesi sebebiyle *C. albicans*'tır. *C. albicans* oral lezyonların %80'inden fazlasında izole edilmektedir. İlgili olduğu düşünülen diğer türler arasında *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* bulunmaktadır (Millsop and Fazel 2016). Bu çalışmada inhale steroid kullanan ve kullanmayan hastalarda oral maya mantarlarının çeşitliliğinin irdelenmesi amaçlandı.

Çalışmamıza 51 inhale steroid kullanan hasta dahil edilmiştir. Hastaların %61'i erkek, %39'u kadın olup, yaş ortalamaları $64,23 \pm 12,52$ olarak saptandı. İn hale steroid ilaç kullanan 33 hastada Candida türlerinin ürediği görüldü. Patel et al. (2021) inhale steroid kullanan 50 astım hastasının dahil edildiği çalışmada hastaların %64'ünün kadın, %36'sının erkek olduğunu, hastaların yaş ortalamasını ise $40,2 \pm 11,28$ olarak bildirmişlerdir. İçke Sarıçam (2023) yaptığı çalışmada 82 inhale steroid kullanan hastanın 53'ünün (%64,5) kadın, 61'inin (%53,5) erkek olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda inhale steroid kullanan hastalarda en fazla izole edilen tür %75,8 ile *C. albicans* olarak saptandı. Diğer türler ise %9,1 ile *C. kefyr*, %6,1 ile *C. tropicalis* ve *C. glabrata* saptanırken en az izole edilen türün ise %3 ile *C. dubliniensis* olduğu saptandı. Patel et al. (2021) yılında inhale steroid kullanan astım hastalarında yaptıkları çalışmaya 50 hasta dahil etmiş ve hastaların %20'sinde candida türlerinin izole edildiğini bildirmiştir. Xiao et al. (2020) inhale steroid kullanan oral kandidiyaz semptomları olan hastalarda *C. albicans* sıklığını %45,45 ve kullanmayan hastalarda %66,67 olarak saptamışlardır. Dikmen ve ark., (2021) yılında Astım hastalığı için bir yıldan fazla süredir inhale steroid kullanan 133 hasta dahil edilmiştir. Çalışmada en sık izole edilen türün %44,2 ile *C. albicans* olduğunu bildirmişlerdir. Bunu sırasıyla %17,04 ile *C. tropicalis*, %13,77 ile *C. glabrata*, ve %5,26 ile *C. parapsilosis* takip etmiştir. İçke Sarıçam (2023) yaptığı çalışmada çalışmada en sık izole edilen Candida türlerini sırasıyla; *C. albicans* %47, *C. tropicalis* %12,5, *Candida krusei* %8,5, *C.*

parapsilosis %1,0 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızın sonuçlarının literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada, kontrol grubundaki katılımcıların yedisinde maya üremesi görüldü. Tür dağılımına bakıldığında; *C. albicans* %85,72, *C. kefyr* %14,28 oranında izole edildi. Dikmen ve ark.'nın, (2021) yılında bir yıldan fazla süredir inhale steroid kullanan astımlı hastaların katıldığı çalışmaya, 133 hasta ve 88 kontrol grubu dahil edilmiştir. Kontrol grubundan izole edilen türler sırasıyla; *C. albicans* %30,8, *C. glabrata* %15,90, *C. tropicalis* %13,63 ve *C. parapsilosis* %6,81 olarak bildirilmiştir. İçke Sarıçam (2023) yaptığı çalışmada inhale steroid kullanmayan kontrol grubunda en sık izole edilen türün *C. albicans* %28,12 olduğunu ve onu sırasıyla *C. parapsilosis* (%12,5), *C. tropicalis* (%6,25) ve *C. krusei*'nin (%6,25) takip ettiğini bildirmiştir.

Çalışmamızda *C. albicans* suşlarının %28'inin flukonazol ve vorikonazole dirençli olduğu saptandı. Kontrol grubundan izole edilen *C. albicans* suşlarının ise %16,66'sının flukonazole ve vorikonazole dirençli olduğu saptandı. Kontrol grubundan izole edilen *C. albicans* tamamının kaspofungin, mikafungin, amfoterisin B ve flusitozin'e karşı duyarlı olduğu saptandı. Çalışmamızda *C. albicans* suşlarının %4'ünde amfoterisin B, kaspofungin ve mikafungine karşı direnç saptandı. Ek olarak, *C. albicans* suşlarının tamamı flusitozine duyarlı bulundu. Çalışmamızda kontrol grubundan izole edilen tüm *C. albicans* suşları bu ilaçlara karşı duyarlı bulundu. Nweze and Ogbonnaya (2011), *C. albicans* suşlarında flukonazol direnç oranını %16,7 olarak tespit etmişlerdir. Kermani et al. (2021), ağız örneklerinden izole edilen *C. albicans* suşlarında vorikonazol direncini %32 olarak bildirmişlerdir. Xiao ve ark. (2020) inhale steroid kullanan oral kandidiyaz semptomları olan hastalarda *C. albicans* suşlarında vorikonazol ve kaspofungin direncini %10 olarak saptamışlardır. Dikmen ve ark., (2021) hastalardan izole edilen *C. albicans* suşlarında flukonazol direncini %19,7, kontrol grubunda %3,7 olarak bildirmişlerdir. Amfoterisin B, kaspofungin ve mikafungin direnci ise sırasıyla %6,6, %4,9 ve %1,6 saptamışlardır. Kontrol grubundan izole edilen tüm *C. albicans* suşları bu antifungallere karşı duyarlı bulunmuştur. Flukonazolün kandidiyazis tedavisinde veya profilaksisinde yaygın kullanımı nedeniyle bu suşlarda flukonazol direnç oranları artmaktadır.

Çalışmamızda hastalardan izole edilen *C. glabrata* suşlarının tamamı flukonazole orta duyarlı, vorikonazol, kaspofungin, mikafungin, amfoterisin B ve flusitozine duyarlı olarak saptandı. Dikmen ve ark., (2021) çalışmasında hasta izolatlarından soyutlanan *C. glabrata* izolatlarında amfoterisin B direnci %21,1, mikafungin direnci %26,3 ve flustosin direnci %15,8 olarak bildirilmiştir. Sav, Altınbas ve Dursun (2020), oral kandidiyaz hastalarından elde ettikleri *C. glabrata* suşlarının yarısında flukonazol direnci saptarken, tüm suşların vorikonazole duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Asya-Pasifik bölgesindeki çeşitli ülkelerde *C. glabrata* suşlarında flukonazole karşı %5,2, ekinokandinlere karşı ise düşük oranda (%1,7) direnç rapor edilmiştir (Tan et al 2016). Literatürdeki veriler farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar, çalışmalarda flukonazol için cut-off değerlerinin farklılıklarından kaynaklanabilir. Örneğin bir çalışmada flukonazol için cut-off değeri MIC 32 mg/L kullanılırken, çoğu çalışmada >64 mg/L kullanılmıştır. Bu tutarsızlıklar, doza bağlı bir duyarlılık olarak kabul edilebildiğinden direnç tanımında yanlış yoruma yol açabilmektedir. Benzer şekilde, antifungallere duyarlılığı belirlemek için kullanılan yöntem direnç tanımını etkilemektedir. Örneğin; Sensititre Yeast, flukonazol direnci MİK değerini ≥ 4 mg/L olarak kabul ederken, sıvı mikrodilüsyon yöntemi flukonazol duyarlılığını ≤ 8 mg/L olarak tanımlamaktadır.

Çalışmamızda hastalardan izole edilen *C. tropicalis* suşlarının tamamı flukonazol, vorikonazol, kaspofungin, mikafungin, amfoterisin B ve flusitozine duyarlı olarak belirlendi. Dikmen ve ark., (2021) çalışmasında hastalardan *C. tropicalis* izolatlarında varikanazol direnci %20,8 olarak bildirilirken, amfoterisin B direnci %21,1 olarak bildirilmiştir. Tan et al. (2016), birçok ülkenin verilerinin dahil edildiği çalışmasında, *C. tropicalis* suşlarının tamamının mikafungin ve kaspofungine karşı duyarlı olduğunu ifade etmişlerdir.

Çalışmamıza katılan hastalardan ve kontrol grubundan izole edilen *C. kefyr* suşlarının tamamı flukonazol, vorikonazol, kaspofungin, mikafungin ve flusitozine duyarlı, bir tanesi amfoterisin B'ye orta duyarlı olarak belirlendi. Dikmen ve ark., (2021) çalışmasında kontrol grubundan izole edilen albicans dışı izolatlarda ilaca dirençli izolat saptanmadığını bildirmiştir. Ahmad et al. (2020) 69 *C. kefyr* izolatının dördünde izolat amfoterisin B'ye karşı azalmış duyarlılık ve bir izolatta amfoterisin B,

flukonazol, vorikonazol ve kaspofungin/mikafungine karşı duyarlılık gösterdiğini bildirmişlerdir.

Fukushima et al. (2003), inhale steroid kullanan 143 astım hastası (96 hasta flutikazon propionat ile ve 47 hasta beklometazon dipropiyonat ile tedavi ediliyordu), inhale steroid kullanmayan 11 astım tanısı almış hasta ve 86 kişilik kontrol grubu ile çalışmışlardır. İn hale kortikosteroid kullanan astımlı hastalarında Candida türlerinin daha fazla bulunduğunu bildirmişlerdir. Flutikazon kullanan hastaların %26'sında ve beklometazon kullananların %10'unda Candida üremesi saptanmıştır. Mullaoğlu ve ark. (2007), en az bir ay süre inhale steroid (budesonid/flutikazon) kullanan 40 astım hastasının %5'inde orofaringeal kandidiyaz saptamışlardır. Astım hastaları ve kontrol grubu arasında saptanan Candida üremesinde anlamlı bir farklılık saptanmadığını bildirmiştir. Çalışma sonucunda inhale steroidlere bağlı kandidiyaz riskinin düşük olduğu ve bu ilaçların güvenle kullanılabileceği ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda maya üremesi en fazla (%60) budesonid, ipratropium bromür ve salbutamol kombinasyonu kullananlarda görüldü. Ayrıca, flutikazon kullanan hastaların %66,6'sında Candida üremesi saptandı. İn hale steroid kullanımı ve Candida üremesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak Candida enfeksiyonları ülke genelinde mortalite, morbidite ve yüksek maliyet gibi pek çok faktör nedeniyle ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Dirençli suşların giderek artması tedavi verimliliğini azaltmakta ve maliyetleri artırmaktadır. Yerel ve ulusal raporlarda Candida türlerinin dağılımının ve antifungal duyarlılıkların bilinmesi özellikle profilaktik ve ampirik antifungal seçimi açısından yol gösterici olacaktır. Bu durum KOAH, astım, AIDS gibi hasta gruplarında özellikle önem arz etmektedir. Ülkemiz genelinde daha aydınlatıcı veriler elde edebilmek için çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak hastalarda oral kandidiyazdan sorumlu en sık izole edilen etkenin *C. albicans* olduğu görüldü. En fazla direnç oranı flukonazol ve vorikonazole karşı tespit edildi. Genel olarak antifungallere karşı önemli bir direnç paterni tespit edilmedi. Özellikle hasta gruplarında uygun ve etkin antifungal tedaviyi seçmek ve direnç gelişimini izlemek için in vitro antifungal duyarlılık testleri yapılması önemlidir. Tedavide mevcut antifungallere direncin artması nedeniyle yeni ve etkin antifungal ajanların araştırılması cesaretlendirilmelidir.

7. KAYNAKLAR

- Achkar JM, Fries BC, (2010). Candida infections of the genitourinary tract, Clin Microbiol Rev, 23(2):253-273.
- Ahmad S, Khan Z, Al-Sweih N, Alfouzan W, Joseph L, Asadzadeh M, (2020). Candida kefyr in Kuwait: Prevalence, antifungal drug susceptibility and genotypic heterogeneity, PLoS One, 15(10):e0240426.
- Arastehfar A, Daneshnia F, Farahyar S, Fang W, Salimi M, Salehi M, Hagen F, Weihua P, Roudbary M, Boekhout T, (2019). Incidence and spectrum of yeast species isolated from the oral cavity of Iranian patients suffering from hematological malignancies, J Oral Microbiol, 11:1601061.
- Atiencia-Carrera MB, Cabezas-Mera FS, Tejera E, Machado A, (2022). Prevalence of biofilms in Candida spp. bloodstream infections: A meta-analysis, PLoS One, 17:e0263522.
- Baron K, Simon A, (1994). On approximate solutions of an iterative functional equation, RE-BUS, 8(1994):79-84.
- Berman J, Krysan DJ, (2020). Drug resistance and tolerance in fungi, Nat Rev Microbiol, 18(6):319–331.
- Bing J, Guan Z, Zheng T, Zhang Z, Fan S, Ennis CL, Nobile CJ, Huang G, (2023). Clinical isolates of Candida auris with enhanced adherence and biofilm formation due to genomic amplification of ALS4, PLoS Pathog, 19:e1011239.
- Blandin G, Ozier-Kalogeropoulos O, Wincker P, Artiguenave F, Dujon B, (2000). Genomic exploration of the hemiascomycetous yeasts: 16. Candida tropicalis, FEBS Lett, 487:91–94.
- Blankenship JR, Mitchell AP, (2006). How to build a biofilm: A fungal perspective, Curr Opin Microbiol, 9:588–594.

- Brunke S, Seider K, Almeida RS, Heyken A, Fleck CB, Brock M, Hube B, (2010). *Candida glabrata* tryptophan- based pigment production via the Ehrlich pathway, *Mol Microbiol*, 76(1):25-47.
- Calderone R, Clancy C, (2011). *Candida and candidiasis*, American Society for Microbiology.
- Calderone RA, (2002). Introduction and historical perspectives, *Candida and Candidiasis*, ASM Press, Washington, DC.
- Campoy S, Adrio JL, (2017). Antifungals, *Biochem Pharmacol*, 133:86-96.
- Canela HMS, Cardoso B, Vitali LH, Coelho HC, Martinez R, Ferreira MEDS, (2018). Prevalence, virulence factors and antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from bloodstream infections in a tertiary care hospital in Brazil, *Mycoses*, 61(1):11-21.
- Castellani A, (1912). Observations on the fungi found in tropical bronchomycosis, *Lancet*, 179:13–15.
- Chow NA, de Groot T, Badali H, Abastabar M, Chiller TM, Meis JF, (2019). Potential Fifth Clade of *Candida Auris*, Iran, 2018, *Emerg Infect Dis*, 25:1780–1781.
- Codreanu SI, Ciurea CN, (2023). *Candida* spp. DNA Extraction in the Age of Molecular Diagnosis, *Microorganisms*, 11(4):818.
- Coll P, Lindsay A, Meng J, Gopalakrishna A, Raghavendra S, Bysani P, O'Brien D, (2020). Enfeksiyonların Önlenmesi: Ağız Sağlığı, *Journal of the American Geriatrics Society*, 68:411–416.
- Criseo G, Scordino F, Romeo O, (2015). Current methods for identifying clinically important cryptic *Candida* species, *J Microbiol Methods*, 111:50-56.
- Dadar M, Tiwari R, Karthik K, Chakraborty S, Shahali Y, Dhama K, (2018). *Candida albicans* Biology, molecular characterization, pathogenicity, and advances in diagnosis and control- An update, *Microb Pathog*, 117:128-138.
- Deo PN, Deshmukh R. (2019). Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol*, 23:122–128.

- Direkze S, Mansour M, Rodriguez-Justo M, Kibbler C, Gant V, Pegg KS. (2012). *Candida kefyr* fungal enteritis following autologous BMT. *Bone Marrow Transplant*, 47:465–6.
- Dos Santos Abrantes PM, McArthur CP, Africa CW. (2014). Multi-drug resistant oral *Candida* species isolated from HIV-positive patients in South Africa and Cameroon. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 79(2):222-7.
- Dranginis AM, Rauceo JM, Coronado JE, Lipke PN. (2007). A biochemical guide to yeast adhesins: Glycoproteins for social and antisocial occasions. *Microbiol Mol Biol Rev*, 71:282–294.
- Eggimann P, Bille J, Marchetti O. (2011). Diagnosis of Invasive Candidiasis in the ICU. *Ann Intensive Care*, 1:37.
- Fukushima C, Matsuse H, Tomari S, Obase Y, Miyazaki Y, Shimoda T. (2003). Oral candidiasis associated with inhaled corticosteroid use: comparison of fluticasone and beclomethasone. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 90(6):646–651.
- Gacser A, Trofa D, Schafer W, Nosanchuk JD. (2007). Targeted gene deletion in *Candida parapsilosis* demonstrates the role of secreted lipase in virulence. *J Clin Invest*, 117:3049–3058.
- Galocha M, Pais P, Cavaleiro M, Pereira D, Viana R, Teixeira MC. (2019). Divergent approaches to virulence in *C. albicans* and *C. glabrata*: Two sides of the same coin. *Int J Mol Sci*, 20:2345.
- Gómez-Gaviria M, Mora-Montes HM. (2020). Current aspects in the biology, pathogeny, and treatment of *Candida krusei*, a neglected fungal pathogen. *Infect Drug Resist*, 13:1673–1689.
- Gonçalves SS, Souza ACR, Chowdhary A, Meis JF, Colombo AL. (2016). Epidemiology and molecular mechanisms of antifungal resistance in *Candida* and *Aspergillus*. *Mycoses*, 59(4):198–219.
- Gong Y, Li T, Yu C, Sun S. (2017). *Candida albicans* Heat Shock Proteins and Hsps-Associated Signaling Pathways as Potential Antifungal Targets, s. 1-13.

- Hameed S, Hans S, Monasky R, Thangamani S, Fatima Z. (2021). Understanding Human Microbiota Offers Novel and Promising Therapeutic Options against Candida Infections. *Pathogens*, 10(2):183.
- Hassan Y, Chew SY, Than LTL. (2021). *Candida glabrata*: Pathogenicity and Resistance Mechanisms for Adaptation and Survival. *J Fungi (Basel)*, 7(8):667.
- İçke Sarıçam N. (2023). Steroid Kullanan Hastalarda Maya Mantarı Kolonizasyonu, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Tıbbi Mikrobiyoloji Yüksek Lisans Programı Yüksek Lisans Tezi, Denizli, (Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ŞENGÜL).
- Kantarcioğlu AS, Yücel A. (2002). Phospholipase and protease activities in clinical *Candida* isolates with reference to the sources of strains. *Mycoses*, 45:160–165.
- Kayaalp S. (2000). Glukokortikoidler. *Tıbbi farmakoloji*, 2:1301-1316.
- Kayser F, Bienz K, Eckert J, Zinkernagel R. (2005). *Medical Microbiology*. New York.
- Kermani F, Sadeghian M, Shokohi T, Hashemi S, Moslemi D, Davodian S, Abastabar M, Bandalizadeh Z, Faeli L, Seifi Z, Fami Zaghrani M, Haghani I. (2021). Molecular identification and antifungal susceptibility testing of *Candida* species isolated from oral lesions in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Curr Med Mycol*, 7(1):44-50.
- Khan Z, Ahmad S, Al-Obaid K, Joseph L, Chandy R, (2015). *Candida kefyr* as a cause of bloodstream infection and adjunctive role of biomarkers in its diagnosis, *J Mycol Med*, 25(1):71–75.
- Khelif M, Sellami A, Sellami H, Makni F, Ayadi A, (2011). *Candida dubliniensis*: méthodes d'identification et implications épidémiologiques [Candida dubliniensis: Identification methods and epidemiologic implication], *Pathol Biol (Paris)*. 59(3):166-72. French.

- Kıyan E, (2007). KOAH'da Steroid Tedavisi, (S. Saryal, T. Acıcan, & A. Kaya, Eds.). Güncel Bilgilerle KOAH'da Farmakolojik Tedavi, 143-152.
- Kiraz N, (2011). İnsanda Hastalık Yapan Mantarlar, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Ders Kitabı, 2. Cilt, İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayınevi, 1367-1373.
- Kounatidis I, Ames L, Mistry R, Ho HL, Haynes K, Ligoxygakis P, (2018). A Host-Pathogen Interaction Screen Identifies *ada2* as a Mediator of *Candida glabrata* Defenses against Reactive Oxygen Species, *G3 Genes Genomes Genet*, 8:1637–1647.
- Kumar S, Kumar A, Roudbary M, Mohammadi R, Černáková L, Rodrigues CF, (2022). Overview on the Infections Related to Rare *Candida* Species, *Pathogens*, 11(9):963.
- Las Pencz de A, Pan SJ, Castaño I, Alder J, Cregg R, Cormack BP, (2003). Virulence-related surface glycoproteins in the yeast pathogen *Candida glabrata* are encoded in subtelomeric clusters and subject to RAP-1 and SIR-dependent transcriptional silencing, *Genes Dev*, 17:2245–2258.
- Lehmann PF. (1999). Microbiology. *Mycopathologia*, 146(2):107.
- Lemke A, Kiderlen AF, Kayser O. (2005). Amphotericin B. *Appl Microbiol Biotechnol*, 68(2):151-62.
- Lindquist S. (1992). Heat-shock proteins and stress tolerance in microorganisms. *Curr Opin Genet Dev*, 1992(2):748-755.
- LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Voriconazole. 2017 May 17.
- Lohse MB, Gulati M, Johnson AD, Nobile CJ. (2018). Development and regulation of single-and multi-species *Candida albicans* biofilms. *Nat Rev Microbiol*, 16:19–31.

- Loreto ÉS, Scheid LA, Nogueira CW, Zeni G, Santurio JM, Alves SH. (2010). *Candida dubliniensis*: Epidemiology and Phenotypic Methods for Identification. *Mycopathologia*, 169(6):431–443.
- Maharshi AR, Thaker VS. (2012). Growth and development of plant pathogenic fungi in defined media. *European Journal of Experimental Biology*, 2(1):44-54.
- Malinovská Z, Conková E, Váczi P. (2023). Biofilm Formation in Medically Important *Candida* Species. *J Fungi*, 9:955.
- Marcos-Zambrano LJ, Escribano P, Bouza E, Guinea J. (2014). Production of biofilm by *Candida* and non-*Candida* spp. isolates causing fungemia: comparison of biomass production and metabolic activity and development of cut-off points. *Int J Med Microbiol*, 304:1192–1198.
- McCullough M, Ross B, Reade P. (1996). *Candida albicans*: a review of its history, taxonomy, epidemiology, virulence attributes, and methods of strain differentiation. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 25(2):136-144.
- Melkusová S, Lisalová M, Pavlík P, Bujda'kova' L. (2005). The first clinical isolates of *Candida dubliniensis* in Slovakia. *Mycopathologia*, 159:369–71.
- Merkerova M, Dostal J, Hradilek M, Pichova I, Hruskova-Heidingsfeldova O. (2006). Cloning and characterization of Sapp2p, the second aspartic proteinase isoenzyme from *Candida parapsilosis*. *FEMS Yeast Res*, 6:1018–1026.
- Millsop JW, Fazel N. (2016). Oral candidiasis. *Clin Dermatol*, 34(4):487-94.
- Modrezewka B, Kurnatowski P. (2015). Adherence of *Candida* sp. to host tissues and cells as one of its pathogenicity features. *Ann Parasitol*, 61(3):3-9.
- Morrison VA. (2005). Caspofungin: an overview. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 3(5):697-705.
- Mullaoglu S, Türkteş H, Köktürk N, Tuncer C, Kalkancı A, Kuştımur S. (2007). İnhal steroid kullanan astım hastalarında özofagus kandidiyazı ve *Candida* kolonizasyonu. *Alerji Astım Proc*, 28(5): 544–549.

- Murciano C, Moyes D, Runglall M, Tobouti P, Islam A, Hoyer L, Naglik J. (2012). Evaluation of the Role of *Candida albicans* Agglutinin-Like Sequence (Als) Proteins in Human Oral Epithelial Cell Interactions. *PLoS One*, 7(3):e33362.
- Negri M, Martins M, Henriques M, Svidzinski T, Azeredo J, Oliveira R. (2010). Examination of potential virulence factors of *Candida tropicalis* clinical isolates from hospitalized patients. *Mycopathologia*, 169:175-182.
- Neppelenbroek KH, Sevil RS, Urban VM, Silva S, Dovigo LN, Jorge JH, Campanha NH. (2014). Identification of *Candida* species in the clinical laboratory: a review of conventional, commercial, and molecular techniques. *Oral Dis*, 20(4):329-344.
- Nursel Dikmen, Nizami Duran, Emrah Ay, Funda Cimen, Erhan Tek. (2021). Genotyping, drug resistance and virulence factors of *Candida* species isolated from patients using long-term inhaled steroids. *Int J Clin Pract*, 00:e14820.
- Nweze EI, Ogbonnaya UL. (2011). Oral *Candida* isolates among HIV-infected subjects in Nigeria. *J Microbiol Immunol Infect*, 44(3):172-7.
- Oberegger H, Schoeser M, Zadra I, Abt B, Haas H. (2001). SREA is involved in regulation of siderophore biosynthesis, utilization and uptake in *Aspergillus nidulans*. *Mol Microbiol*, 41(5):1077-89.
- Patel PM, Gohil PR, Parmar DH, Solanki SJ, Gabhawala YR, Patel JN. (2021). Occurrence of oral candidiasis among bronchial asthma patients on inhaled corticosteroids. *Nat J Med Res*. 11(01):1-3.
- Pérez-Torrado R, Querol A. (2017). *Saccharomyces cerevisiae* show low levels of traversal across the human blood brain barrier in vitro. *F1000Research*, 6:944.
- Pfaller M, Diekema D. (2007). Epidemiology of Invasive Candidiasis: a Persistent Public Health Problem. *Virulence*, 2:119-128.
- Pires R, Cataldi T, Franceschini L, Labate M, Fusco-Almeida A, Labate C, Soares Mendes-Giannini M. (2016). Metabolic profiles of planktonic and biofilm cells of *Candida orthopsilosis*. *Future Microbiol*, 11:1299-1313.

- Poulain D. (2015). *Candida albicans*, plasticity and pathogenesis. *Crit Rev Microbiol*. 41(2):208-217.
- Romo, J. A., & Kumamoto, C. A. (2020). On Commensalism of *Candida*. *Journal of Fungi*, 6(1):16.
- Sahand IH, Moragues MD, Eraso E, Villar-Vidal M, Quindo's, Ponto'n J. (2005). Supplementation of CHROMagar *Candida* medium with Pal's medium for rapid identification of *Candida dubliniensis*. *J Clin Microbiol*. 43:5768-70.
- Sav H, Altinbas R, Dursun ZB. (2020). Fungal profile and antifungal susceptibility pattern in patients with oral candidiasis. *Infez Med*. 28(3):392-396.
- Seneviratne C, Jin L, Samaranayake L. (2008). Biofilm lifestyle of *Candida*: a mini review. *Oral Dis*. 14(7):582-590.
- Silva S, Henriques M, Oliveira R, Azeredo J, Malic S, Hooper SJ, Williams DW. (2009). Characterization of *Candida parapsilosis* infection of an in vitro reconstituted human oral epithelium. *Eur J Oral Sci*. 117:669-675.
- Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. (2012). *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiol Rev*. 36(2):288-305.
- Tan BH, Chakrabarti A, Li RY, Patel AK, Watcharananan SP, Liu Z, Chindamporn A, Tan AL, Sun PL, Wu UI, Chen YC; Asia Fungal Working Group (AFWG). (2015). Incidence and species distribution of candidaemia in Asia: a laboratory-based surveillance study. *Clin Microbiol Infect*. 21(10):946-953.
- Tan TY, Hsu LY, Alejandria MM, Chaiwarith R, Chinniah T, Chayakulkeeree M, Choudhury S, Chen YH, Shin JH, Kiratisin P, et al. (2016). Antifungal susceptibility of invasive *Candida* bloodstream isolates from the Asia-Pacific region. *Med Mycol*. 54:471-477.
- Telles D, Karki N, Marshal M. (2017). Oral Fungal Infections: Diagnosis and Management. *Dent Clin North Am*. 61(2):319-349.

- Tscherner M, Schwarzmüller T, Kuchler K. (2011). Pathogenesis and antifungal drug resistance of the human fungal pathogen *Candida glabrata*. *Pharmaceuticals*. 4(1):169-186. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. [Erişim tarihi: 22.02.2024]. https://toraks.org.tr/site/sf/books/pre_migration/fc6c1c819ba0d2269d5f6ad699068a6cb65679da18bc04d8cf2bbf3aa4b92d4a.pdf (Erişim tarihi: 22.02.2024)
- Ustaçelebi Ş. (1999). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti.
- Vermes A, Guchelaar HJ, Dankert J. (2000). Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J Antimicrob Chemother*, 46(2):171-9.
- Wachtler B, Wilson D, Haedicke K, Dalle F, Hube B. (2011). From Attachment to Damage: Defined Genes of *Candida albicans* Mediate Adhesion, Invasion and Damage during Interaction with Oral Epithelial Cells. *PLoS One*, 6(2):e17046.
- Wang D, An N, Yang Y, Yang X, Fan Y, Feng J. (2021). *Candida tropicalis* distribution and drug resistance is correlated with ERG11 and UPC2 expression. *Antimicrob Resist Infect Control*, 10:54.
- Wasmann RE, Muilwijk EW, Burger DM, Verweij PE, Knibbe CA, Brüggemann RJ. (2018). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Micafungin. *Clin Pharmacokinet*, 57(3):267-286.
- Watkinson SC, Boddy L, Money N. (2015). *The fungi*. Academic Press.
- Xiao JL, Xu GC, de Hoog S, Qiao JJ, Fang H, Li YL. (2020). Oral Prevalence of *Candida* Species in Patients Undergoing Systemic Glucocorticoid Therapy and the Antifungal Sensitivity of the Isolates. *Infect Drug Resist*, 13:2601-2607.
- Yamin DH, Husin A, Harun A. (2021). Risk factors of *Candida parapsilosis* catheter-related bloodstream infection. *Front Public Health*, 9:631865.
- Yücel A, Kantarcıoğlu S. (1999). Some important changes in taxonomy of *Candida albicans*. *Cerrahpaşa J Med*, 30(3):236-46.

Zhang Y, Wang X, Li H, Ni C, Du Z, Yan F. (2018). Human oral microbiota and its modulation for oral health. *Biomed Pharmacother*, 99:883–893.

Zuza-Alves DL, Silva-Rocha WP, Chaves GM. (2017). An Update on *Candida tropicalis* Based on Basic and Clinical Approaches. *Front Microbiol*, 8:1927.



8. EKLER



ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Hatice KÖSE

Doğum Yeri ve Tarihi: XXXXX / XXXXX

Uyruğu: TC

Medeni Durumu: XXXX

İletişim Adresi: XXXXXXXX@gmail.com

Yabancı Dil: İngilizce

II- Eğitimi

2021- Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Programı

2007-2013 Gazi üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü

2003-2006 Çamlıca Kız Lisesi

III-Mesleki Deneyim

2022-Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Araştırma Görevlisi

IV-Bilimsel dergilerde yayımlanan makaleler

Köse H, Ciftci İH, Gündüz, A. (2022). X'e bağlı agamaglobulinemi hastalarında uygulanan COVID-19 tedavi prosedürleri. Journal of Medical Topics and Updates, 1(3), 181-188.