

T.C.
Dicle Ünivesitesi Tıp Fakóltesi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**Mikrobiyoloji Laboratuvarında İzole Edilen
Maya Mantarlarının VITEK 2 Compact System
İle İdentifikasyonu ve Antifungal
Duyarlılıklarının Tespiti**

UZMANLIK TEZİ

Arzu RAHMANALI ONUR

Danışman

Prof. Dr. Mahmut METE

DİYARBAKIR-2009

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitim ve öğrenimim süresince her konuda destek ve anlayış gösteren, yetişmemde büyük emekleri olan hocam Prof. Dr. Kadri GÜL'e, hocalığının yanında manevi desteğıyle her zaman yanımda olan hocam Doç. Dr. Nezahat AKPOLAT'a, tez hocam Prof. Dr. Mahmut METE'ye, Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Eralp ARIKAN başta olmak üzere bölüm hocalarıma teşekkür ederim.

Ayrıca Dr. Sevim MEŐE , Dr. Heval BİLEK ve tüm asistan arkadaşlarıma, tüm mikrobiyoloji laboratuvarı teknisyenleri, sekreterleri ve tüm personeliimize, çalışmamda emeğini esirgemeyen, bana destek olan eşim Dr. Hakan ONUR'a, tez çalışmam sırasında ilgilenmem gereken zamanından aldığıım oğlum Yiğit Kerim ONUR'a ve her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen anneme ve babama teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ŞEKİL, RESİM LİSTESİ	ii
TABLO LİSTESİ	iii
ÖZET	iv
SUMMARY	v
	SAYFA
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TARİHÇE	3
2.2. MANTARLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ	3
2.3. TIBBİ ÖNEMİ OLAN MAYALAR (<i>CANDİDA</i> 'LAR)	4
2.3.1. GENEL ÖZELLİKLER	5
2.3.2. HÜCRE VE HÜCRE DUVAR YAPISI	6
2.3.3. VİRÜLANS FAKTÖRLERİ VE İNFEKSİYON PATOGENEZİ	7
2.3.4. <i>CANDİDA</i> 'LARIN LABORATUVAR TANISI	11
Primer İzolasyon	12
İdentifikasyon	13
Candida Türlerinde Biyokimyasal Testler	14
Serolojik Testler	16
Antikoarların Gösterildiği Testler	16
Antijenlerin Gösterildiği Testler	16
Moleküler Tanı Yöntemleri	16
2.4. ANTİFUNGAL İLAÇLAR	17
2.4.1. KLİNİKTE SIK KULLANILAN ANTİFUNGALLER	18
1- Poliyen antifungaller	18
2- Pirimidin sentez inhibitörleri	19
3- Azoller	19
4- Glukan sentez inhibitörleri	20
2.5. ANTİFUNGAL DİRENÇ	20
2.5.1. ANTİFUNGAL DUYARLILIK TESTLERİ	22
3. MATERYAL VE METOD	25
3.1. ÇALIŞMA ÖRNEKLERİ	25
3.2. MAYA TÜRLERİNİN TANIMLANMASI VE ANTİFUNGAL DUYARLILIK TESPİTİ	25
4. BULGULAR	27
4.1. İDENTİFİKASYON SONUÇLARI	27
4.2. ANTİFUNGAL DUYARLILIK SONUÇLARI	33
5. TARTIŞMA	35
KAYNAKLAR	45- 53

ŞEKİL, RESİM LİSTESİ

SAYFA

Şekil 1: Mayaların tanısında izlenecek yol

13

Resim 1 : Germ tüp pozitif

13

Resim 2: Germ tüp negatif

13

TABLO LİSTESİ**SAYFA**

Tablo 1. <i>Candida</i> türlerini diğer mayalardan ayıran mikroskopik özellikler	6
Tablo 2. Kandidozlarda predispozan faktörler	8
Tablo 3. Maya mantarlarının mikroskopik morfoloji ve biyokimyasal özellikleri	15
Tablo 4. Antifungal ilaçların yıllara göre gelişimi	17
Tablo 5. Antifungal ajanlar ve etki mekanizmaları	18
Tablo 6. Antifungal duyarlılık testleri	23
Tablo 7. NCCLS M27- A2 mayalar için standart mikrodilüsyon yöntem prensipleri	23
Tablo 8. CLSI antifungal ilaç MIK değerleri	24
Tablo 9. İzole edilen maya suşlarının klinik örneklerle göre dağılımı	27
Tablo 10. İdentifiye edilen <i>Candida</i> türlerinin dağılımı	27
Tablo 11. Klinik örneklerin türlere göre dağılımı	28
Tablo 12. İdrar örneklerinin kliniklere göre dağılımı	29
Tablo 13. Kan kültürlerinden izole edilen <i>Candida</i> suşlarının kliniklere göre dağılımı	29
Tablo 14. İzole edilen <i>Candida</i> suşlarının klinik örnek, cinsiyet, gönderildiği klinik ve altta yatan hastalığa göre dağılımı .	30-32
Tablo 15. Saptanan antifungal ilaç duyarlılık durumları	33
Tablo 16. <i>Candida</i> türlerinin direnç dağılımı	34

ÖZET

Maya mantarları doğada yaygın olarak bulunurlar. İnsanlarda fırsatçı patojen olarak karşımıza çıkan maya mantarları arasından *Candida* türlerine sıklıkla rastlanmaktadır. *Cryptococcaceae* ailesi içinde yer alan *Candida* türleri vücutta gastrointestinal sistem başta olmak üzere mukokutanöz membranlarda bulunurlar. İmmün sistemi ya da anatomik engelleri yetersiz kılan durumlar, invaziv girişimler, sitotoksik kemoterapi gibi durumlar fırsatçı mikozların sıklığını arttırmıştır. Buna bağlı olarak ampirik antifungal tedavi uygulamalarının artmasıyla dijenli Non-*albicans* türleri ortaya çıkmıştır. Bütün bunlar mayaların identifikasyon ve duyarlılık testlerinin önemini ortaya çıkarmıştır.

İdentifikasyon ve duyarlılık tespitini otomatize olarak yapan VITEK 2 compact system konvansiyonel yöntemlere göre kullanım kolaylığı olan, kısa zamanda sonuç veren ve daha az ekipman gerektiren bir sistemdir. Çalışmamızda kullandığımız VITEK 2 compact system ile izole ettiğimiz 129 maya mantarının identifikasyon sonuçlarına göre türlerin %48.06 'sı *C. albicans* idi. En sık olarak tespit edilen *C. albicans* dışındaki türlerin %17.82'si *C. glabrata*, %11.62'si *C. tropicalis*, %7.75'i *C. parapsilosis*, %6.20'si *C. kefry*, %3.10'u *C. lipolytica*, %3.10'u *C. dupliniensis* ve %2.32'si *C. krusei* olarak tespit edildi. Tespit edilen antifungal duyarlılık durumlarına göre, Flukonazol' e %3.87 direnç, Vorikonazol'e %0.775 ve Amfoterisin B'ye %0.775 direnç tespit edilmiştir. Flusitozin %100 duyarlı bulunmuştur.

Çalışma sonuçları literatürlerle uyumlu olup hastanemizdeki tür dağılımı ve direnç oranları konusunda fikir vermiştir. İdentifikasyon ve antifungal duyarlılık sonuçlarının tespiti sayesinde ülke ekonomisi ve üniversite kaynaklarının etkin ve sağlıklı kullanılmasına yardımcı olabileceği öngörülmektedir.

Anahtar kelimeler: Maya, *Candida*, antifungal duyarlılık

SUMMARY

Yeast fungi are widely distributed in nature. *Candida* is frequently recovered as an opportunistic yeast fungi pathogen in humans. *Candida* species belonging to the family *Cryptococcaceae* are usually found in mucocutaneous membrane and gastrointestinal tract. The frequency of opportunistic fungal infections has increased because of immune deficiency or anatomic defects, invasive essays and cytotoxic chemothreapy. Increasing application of empirical antifungal treatments have emerged resistant Non- *albicans* species. All these factors have arised the importance of identification and the susceptibility tests of yeast fungi.

VITEK 2 Compact System is an automated system for identification and susceptibility testing and it is easy to use, rapid and. also easy for laboratory staff to prepare. Out of 129 yeast like fungi isolated from samples 48.06% of them were *C. albicans*. The most frequently isolated non-albicans *Candida* species were 17.82% *C. glabrata* , 11,62% *C. tropicalis*, 7.75% *C. parapsilosis*, 6.20% *C. kefry*, 3.10% *C. lipolytica* , 3.10% *C. dupliniensis* , 2.32% *C. krusei* respectively.. The rates of antifungal resistance were 3,87% for Fluconazole, 0,775% for Voriconazole and 0,775% for Amphotericin B. All starins were susceptible to Flucitozine.

The study outcomes were consisted with previous studies and have suggested about the type distrubution and resistance rates in our hospital. In this study we aimed to identify and detect the antifungal susceptibility rates so that the outcomes will provide for effective utilization of resources both for university and state economy.

Key Words: Yeast, *Candida*, antifungal susceptibility

1. GİRİŞ VE AMAC

Mantarlar doğada yaygın olarak bulunurlar. Son yıllarda immün yetmezlikli hasta sayısındaki artış ile birlikte invaziv fungal infeksiyon insidansında belirgin yükselme görülmeye başlanmıştır (1). Bu artışa paralel olarak infeksiyon nedeni olan mantar türü ve sayısı yükselmiştir. Risk grubunda bulunan hastalarda görülen mantar infeksiyonları sıklıkla fırsatçı patojenlerle meydana gelmektedir (2).

Doku ve organ transplantasyonu gibi cerrahi girişimlerin sayısındaki artış, uzun süreli ve fazla antibiyotik kullanımı, bağışıklığı baskılayıcı tedaviler, santral venöz kateter uygulanması, total parenteral beslenme gibi kolaylaştırıcı faktörlerin varlığında mantar infeksiyonları önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olarak görülmektedir (3).

Center for Disease Control and Prevention (CDC), National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) sistem verilerine göre 1980- 1990 yılları arasında fungal hastane infeksiyonlarının görülme sıklığı 2 /1000'den 3,8 /1000'e yükselmiştir (4). Günümüzde *Candida* türlerinin klinik örneklerden sıklıkla izole edilen en önemli fırsatçı patojenlerden birisi olduğu bilinmektedir ve bu türler içinde en sık izole edilen tür olarak *C.albicans* bildirilmektedir (5).

Candida türleri, Amerika ve Avrupa'da nozokomiyal kan dolaşımı etkenleri arasında dördüncü sıraya yükselmiştir (7). Kandidemi olguları içinde Non-*albicans Candida*'ların oranı gittikçe artmıştır. Non-*albicans Candida*'lar diğer *Candida* türleri arasında 1990 yılı öncesinde %10- 40 oranında saptanırken, 1990 sonrasında bu oran %35- 63'e ulaşmıştır (6). Özellikle azol grubu antifungal ajanların profilaktik ve ampirik kullanımının artması ve immunsuprese hastaların yaşam sürelerinin uzaması tür dağılımının değişmesine rol oynamıştır. (8).

Kullanılan antifungallerin sayısının az olması, gelişen direnç sorunu ve invaziv mantar infeksiyonlarında görülen yüksek morbidite ve mortalite, uygun ve etkin antifungal tedavinin seçiminde in vitro antifungal duyarlılık testlerine gereksinimi artırmaktadır.

Her merkezin yatmakta olan hastalarından izole ettiği suşlar için periyodik olarak duyarlılık paternlerini ve direnç oranlarını saptaması önerilmektedir (9). Böyle bir yaklaşımın epidemiyolojik çalışmalara yön verebileceği ve ampirik sağaltım seçiminin daha uygun olacağı öngörülmüştür (10).

Candida türleri, fenotipik identifikasyona dayalı mikroskopik morfoloji, germ tüp oluşturma, klamidyospor oluşumu, kromojenik besiyerlerinde koloni rengi değerlendirilmesi,

biyokimyasal asimilasyon ve fermantasyon testleri ile tiplendirilir. Maya mantarlarının tiplendirilmesinde, daha kısa sürede sonuç veren biyokimyasal ve enzimatik reaksiyonların değerlendirilmesine dayalı manuel ya da otomotize olarak kullanılabilen API 20C, API Candida, RapID Yeast Plus, MicroScan Yeast Identification Panel, VITEK Yeast Biochemical Card gibi sistemler günümüzde rutin kullanıma girmeye başlamıştır (11).

Çalışmamızın amacı, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarına gelen çeşitli klinik örneklerden izole edilen maya mantarlarının identifikasyon ve antifungal duyarlılık paternlerinin belirlenerek hem hastanemizde uygulanacak antifungal tedavilere hem de epidemiyolojik çalışmalara katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Yunanca ‘mykes’ kelimesinden türetilen mikoloji ile ilgili ilk veriler Vedas (M.Ö.) metinlerine dayanmıştır (2). Kandidiyazisin tarihçesi M.Ö. dördüncü yüzyılda yaşayan Hipokrat zamanına kadar uzanmaktadır. Roma İmparatorluğu döneminde de (M.S. 23- 79) depolarda bulunan tahıllarda mantar ürediği bildirilmiştir. Mantarlar üzerinde araştırmalar yapan Gaspard Bauhin (1560- 1624) 100 kadar mantarın özelliklerini tanımlamıştır. Marcella Malpighi (1624- 1694), Rhizopus, Mucor ve Penicillium mantarları üzerinde çalışmalar yapmıştır. 1771 yılında Rosen Von Rosenstein ağızdaki pamukçuğun tanımını yapmış ve pamukçuğun akciğerlere yerleşebildiğini bildirmiş, 1839’da Langenbek oral lezyonlu bir hastadan maya mantarı izole etmiştir. 1841’de Berg aftöz membran materyaliyle sağlıklı bebekleri aşılayarak pamukçuğun fungal etyolojisini tespit etmiştir. Bu organizmaya Rubin (1843) *Oidium albicans*, Zopf (1890) *Monilia albicans* ve en son Berkhaut (1923) *Candida albicans* adını vermiştir. Bugünkü mantar sistematığının esası Eras Fries tarafından kurulmuştur (12, 13).

1940’lı yıllarda antibiyotik kullanımının başlamasıyla birlikte daha önce rastlanmayan çeşitli klinik formlarda *Candida* enfeksiyonları görülmeye başlanmıştır (14). Bu enfeksiyonların önlenmesi gerekliliği 1950’lerde anlaşılmıştır. 1970’de CDC, verileri prospektif olarak toplamak ve analiz etmek amacıyla ‘‘National Nosocomial Infection Surveillance’’ (NNIS) sistemini kurmuştur (4). ABD’de yapılan bir çalışmada 10 yıllık periyotta hematogen enfeksiyonlar tanımlanmış 25.000’den fazla hastada stafilokoklardan sonra en büyük oranda artışı *candida* türleri göstermiştir (14).

2.2. MANTARLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Mantarlar gerçek bir çekirdeğe sahip ökaryotik canlılardır. Klorofil içermezler. Hücre duvarında kitin ve selüloz vardır. Bu özelliğiyle bakteri ve yüksek bitkilerden ayrılır. Mantarların doğal olarak bulunduğu ortamlar su, toprak ve çürümekte olan organik artıklardır. Çoğu zorunlu veya fakültatif anaeroptur. Bazı mantarlarda hücrenin dış yüzünü kaplayan kapsül bulunabilir. Kapsül temel olarak amorfik polisakkaritlerden oluşur. Hücre duvarı mantarın temel yapılarındandır. Kuru ağırlığının %15-30’unu oluşturur. Hücreye dayanıklılık sağlar. Hücre duvarının %80’inden fazlasını N-asetilglukozamin polimerlerinden oluşan kitin,

glukanlar, mannan ve kompleks polisakkaritler olan karbonhidratlar oluşturur. Farklı mantar türlerinde birkaç çeşit polisakkarittin değişik kombinasyonları görülür. Mantar hücre zarı ergosterol ve zimosterol içerir. Bu iki tabakalı zar sitoplazmayı korur, sıvıların alımını ve atılımını düzenler, hücre duvarı ve kapsül sentezini kolaylaştırır.

Mantarlar maya veya küf gelişirken, dimorfik mantarlar çevre koşullarına göre her iki formda da gelişirler. Mayalar mantarların tek hücreli formudur, yuvarlak veya elipsoit şekilli olup 3- 5 µm çaptadır. Tomurcuklanma (blast formasyonu) veya füzyon (ikiye bölünme) ile çoğalırlar. Katı besiyerinde opak yumuşak kıvamlı ve sıklıkla krem renkli koloniler oluştururlar. Küf formu kalın, paralel duvarlı tüp benzeri hücre uzantıları olan hiflerden oluşur. Hif topluluğuna miçel denir. Mantarlar eşeyli veya eşeysiz ürerler. Eşeyli üreme biçimleri; askospor, bazidiyospor ve zigospordur. Eşeysiz üreme biçimleri; sporangiosporlar ve konidyumlar olmak üzere iki tiptedir.

Mantarlar birbirinden üreme biçimleri, yapıları, yaşam döngüleri ve bazı fizyolojik özelliklerine göre ayrılırlar. Eşeyli üremesi saptanmayan mantarların çoğu *Deuteromycetes* (fungi İmperfecti) sınıfında incelenirken eşeyli üreme biçimi saptanan mantarlar *Zygomycetes*, *Ascomycetes* ve *Basidiomycetes* sınıfında incelenir (15- 19).

2.3. TIBBİ ÖNEMİ OLAN MAYALAR (*CANDIDA*'LAR)

Candida türleri insanları etkileyen en yaygın fungal patojenlerdir. İnsan deri ve mukozanın normal florasında bulunurlar. *Candida*'lar hazırlayıcı faktörlerin varlığında invaziv olmayan yüzeysel veya derin dokuları tutan infeksiyonlara neden olurlar (20- 22). *Candida*'lardan; eşeyli üreme göstermeyen türler *Deuteromycota* bölümünde *Blastomycetes* sınıfının *Cryptococcales* takımında *Cryptococcaceae* ailesi içinde yer alırken, eşeyli üreme gösteren türler *Ascomycotina* bölümü, *Ascomycetes* sınıfı, *Saccharomycetales* takımı içinde sınıflandırılmaktadır (20, 23). *Candida* cinsi içinde yaklaşık 200 tür olmasına rağmen tıbbi önemi olan *candida* türlerinin sayısı azdır. Bu durumun nedeni %65'nin insan vücut ısısında üreyememesidir. Bunlar: *C. albicans* (en sık saptanan tür), *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. pseudotropicalis* (*C. kefyr*), *C. glabrata*, *C. lusitaniae*, *C. rugosa*, *C. haemulonii*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. utilis*, *C. ciferrii*, *C. zeylanoides*, *C. pulcherrima* ve *C. stellatoidea*'dır. Bu listedeki üyelerin sayıları gün geçtikçe artma eğilimindedir (20).

2.3.1.GENEL ÖZELLİKLER

Candida türleri 3- 6 µm büyüklüğünde ince duvarlı, kapsülsüz, tomurcuklanarak üreyen mantarlardır. Morfolojik olarak ana kök hücrenin bir bölümünün uzaması ile oluşan bu yapılar blastokonidya olarak adlandırılır. Tomurcuklanma esnasında hücre duvarının bir noktası lizise uğrar. Lizise uğrayan noktadan dışarıya doğru balonlaşan kısım şişerek genişler. Ana hücrede mitoz yoluyla çoğalan kromozomlar ve diğer hücre elemanları yeni hücreye taşınır. İki hücre arasında septa gelişerek hücre çoğalması gerçekleşir. *Candida* türleri klinik örneklerde blastokonidya, yalancı hif veya hif formunda bulunabilirler (24).

Yalancı hif; blastokonidyaların ana hücreden kopmadan uzayarak oluşturdukları hücre zinciridir. Duvarları birbirine paralel olmayıp, hücreler arasında daralmalar nedeniyle boğumlu olarak görülen yapılardır. Yalancı hif maya hücresinin çoğalma sırasında oluşturduğu bir ara formdur. *C. glabrata* hariç, tümü uygun koşullar altında yalancı hif üretir. Gerçek hif boğumlanma göstermez, duvarları birbirine paraleldir ve septa oluşturur. *Candida* türleri arasında sadece *C. albicans* ve *C. dubliniensis*'in gerçek hif oluşturduğu bildirilmiştir (23, 25, 26).

C. albicans 37°C'de in vitro olarak birkaç saat içinde çimlenme borusu üretimi ile maya formundan derin dokulara geçebilen agresif bir form olan hif fazına dönüşebilir (27). Çimlenme borusu (germ tüp); bir blastokonidyanın kenarından başlayarak büyüyen, blastokonidyaya bağlanan bölgelerinde boğumlanma görülmeyen, silindirik filamentöz yapılardır (28). *Candida* türlerinde blastokonidyumlar, yalancı hif, klamidospor, germ tüp oluşumu ve askopor oluşumu tür tanımında önemlidir (2).

Candida türleri Sabouraud Dekstrozu Agar (SDA) gibi rutin besiyerlerinde oda ısısında veya 37 C'de 24 saat içinde genellikle kirli beyaz veya krem rengi, nemli, düzgün veya buruşuk kenarlı, düzgün yüzeyli veya göbekli; uzayan inkübasyonla birlikte kıvrımlı hale gelen, mat ya da parlak, maya kokulu yumuşak koloniler oluştururlar. *C. krusei*'nin ise pürtüklü ve kuru kolonileri vardır (24). Tween 80 agarda 25°C'da 72 saatte psödohif (bazen gerçek hif), septalarında yuvarlak blastokonidyalar ve geniş kalın duvarlı terminal klamidosporlar oluştururlar. Klamidospor oluşumu 37°C'da inhibe olur (29). Gram ile boyandıklarında tüm *Candida* türleri Gram olumludur (2, 21). Maya elemanlarının örnekler içinde aranmasında Potassium Hydroxide (KOH) – Kalkoflor beyazı boyaması kullanılır. Maya hücre duvarındaki kitin ve selülozla nonspesifik bağlanan kalkoflor beyazı boyası yeşilden maviye değişen renklerde floresan verir.

Candida türlerini diğer mayalardan ayıran mikroskopik özellikleri **Tablo 1**'de özetlenmiştir (21).

Tablo 1. *Candida* türlerini diğer mayalardan ayıran mikroskopik özellikler

Organizma	Yalancı hif	Gerçek hif	Blasto-konidiyum	Artro-konidiyum	Anello-konidiyum	Klamidospor	Askospor
<i>B. capitatus</i>	+	+	+		+		
<i>C. albicans</i>	+	+	+			+	
<i>Candida spp.</i>	+	+	+				+
<i>Cryptococcus spp.</i>			+				
<i>Geotrichum spp.</i>		+		+			
<i>Hansenula spp.</i>	+		+				+
<i>Rhodotorula spp.</i>			+				
<i>Saccharomyc. spp.</i>	+		+				+
<i>Trichosporon spp.</i>	+	+	+	+			

2.3.2. HÜCRE VE HÜCRE DUVAR YAPISI

Ökaryotik *Candida* hücrelerinde; hücre duvarı, sitoplazmik membran, sitoplazma, mitokondri, ribozom, endoplazmik retikulum, golgi cisimciği ve membran ile çevrili nükleus bulunmaktadır (23). *Candida*'larda plazma membranının dışına yerleşen, hücreyi ozmotik değişikliklere karşı koruyan, besin alımında rol oynayan ve konak hücreyle ilişkileri düzenleyen bir hücre duvarı vardır. Hücre duvarı; mantar hücresinin biçimini, morfogenezini, virulansını, mantar-konak etkileşimini ve antifungallere duyarlılığını belirleyen dinamik ve

kompleks çok tabakalı bir yapıdadır ve maya, hif gibi büyüme formlarındaki tipik şekillerini korumasından sorumludur. Ayrıca mikroorganizma ile konak arasındaki etkileşimin başlangıç aşamasında aracılık eder. Maya veya hif şekilleri esasen kitin ve selüloz içeren sert yapılı bu dış tabakada büyüme formlarının çeşitli aşamalarında hücrenin gereksinimlerine uygun bileşim ve oranlarında glukanlar, peptidomannanlar, polisakkaritler ve glikoproteinler bulundurulur.

Elektron mikroskopik çalışmalara göre *Candida*'ların hücre duvarı en az 5 katmanlıdır. Maya-hif dönüşümü sürecinde bu sayı ve kalınlık değişir. Ayrıca ortamda yüksek yoğunlukta şeker varlığında en dıştaki mannoprotein kalınlaşır ve fibriler oluşumlar artar. Hücre duvarı %80- 90 oranında karbonhidratlardan oluşur. Proteinler %6- 25, lipidler %1- 7 ve kitin %8.5- 9 oranındadır. Hücre duvarında polisakkarit olarak mannan, glukan ve kitin bulunmakta olup, polisakkaritlerin %40- 85'ini mannan oluşturur. Bunların göreceli miktarları morfolojiye göre değişir. Mannoz polimerleri, yapısal polimerler olan β -glukanlar ve kitinin içine gömüldüğü hücre duvarının amorf matriksini oluşturur (31, 32).

β -glukan dallanmış β -1,3 ve β -1,6 glukoz polimerlerinden, kitin ise dallanmamış β -1,4 N-asetil glukozamin polimerlerinden oluşur. Hücre duvarının en önemli bileşeni mannoproteinlerdir ve proteinlerle kovalan bağlar yapan mannoz polimerlerinden meydana gelir. Mannan, hücre duvarı kuru ağırlığının yaklaşık %30'unu oluşturmakta, hücre duvarının ana antijenik yapısı olarak serolojik testlerde sıklıkla kullanılmaktadır. β -1,6 glukan hücre duvar yapısının diğer bileşenleri için aracı rol oynarken, β -1,3 hücreye şeklini vererek rijiditeyi sağlar. Kitin ise hücre duvarının en az, ancak önemli bir bileşenidir. Şekerler arasında yer alan hidrojen bağları ile bağlanmış uzunlamasına yapılı kitin molekülleri mikrofibrilleri oluşturur. Maya hücrelerinde kısa zincirler olarak görülen bu mikrofibriller, hif duvarlarında uzun karmaşık zincirler olarak yer alırlar. Glikolipidler hücre duvar sentezi, sinyal ileti yolları ve hücre antijenleri olarak önemli işlevlere sahiptir (31, 32, 33). Hücre membranı, sterol olarak ergosterol ve zimosterol içermektedir. Bunlardan ergosterol diğer biyolojik membranlarda bulunmadığı için antifungal ilaçların bağlanabileceği iyi bir hedeftir. Ergosterol hücre membranının geçirgenliği, akışkanlığı, bütünlüğü için düzenleyici olarak işlev görmektedir (20).

2.3.3. VİRÜLANS FATÖRLERİ VE İNFEKSİYON PATOGENEZİ

Candida'lar, gastrointestinal sistemde yaygın olarak bulunan fırsatçı mikroorganizmalardır. Konak savunma mekanizmaları ve mikroorganizmanın virulansı

Candida infeksiyonlarının gelişiminde rol oynar. *Candida* türleri genellikle genel durumu bozuk, birden fazla predispoze faktörü olan hastalarda hastalık oluşturlar ve hastalığın oluşması için konak faktörleri son derece önemlidir (22, 34).

Kandidozun gelişmesinde söz konusu predispozan faktörlerden bazıları **Tablo 2**'de görülmektedir (22).

Tablo 2. Kandidozlarda predispozan faktörler

Derinin maserasyonu
Diabetes mellitus
Hücrel immün yetmezlikler
Geniş etki alanlı antibiyotikler
Kortikosteroidler ve başka immünosupresif ilaçlar
Nötropeni (malignite ve malignitenin tedavisi nedeniyle)
Bazı ameliyatlar (organ transplantasyonları, kalp veya gastrointestinal kanal operasyonları)
Ciddi yanıklar
Damar kataterleri, damardan narkotik kullanımı
AIDS
Kronik yatağa bağlayıcı hastalıklar

İnfeksiyona karşı dirençte deri önemli olup, deri bütünlüğünün bozulması deriyi invazyona duyarlı hale getirmektedir. Yüzeyel kandidozlarda, kandida deri veya mukozanın bütünlüğünün bozulduğu bölgeden yalancı hifleri ile doku içerisine girer ve tomurcuklanma ile oluşan blastokonidyumları ile dokuya yayılır (22).

Yerleşik floradaki bakteriler, besin maddelerini hızla tüketerek, çevre koşullarını *Candida*'lar için uygun olmayacak şekilde değiştirir veya toksik maddeler üreterek *Candida*'ların çoğalmasını engeller (35). Derin veya sistemik kandidozlarda çoğu kez önce gastrointestinal sistemde kolonizasyon meydana gelir ve buradaki mukozayı geçerek kana ulaşan mantar, fagositik etkinliği yetersiz olan hastalarda hemen hemen her organ ve sisteme yerleşebilir (36).

Dermisi invaze ederek sistemik dolaşıma katılan *Candida*'lar; ilk olarak blastokonidyaları öldürebilme ve yalancı hif formlarını hasara uğratarak fagosite etme

yeteneğine sahip olan nötrofiller ile ardından da monosit ve eozinofiller ile karşılaşılır (14). Özellikle myeloperoksidaz ve hidrojen peroksit gibi moleküller, nötrofillerin *Candida*'ları fagosit edebilmesi için gereklidir. Nötrofillerin azürofil granüllerinde bulunan *defensin* ve *katepsin G*'nin antifungal aktivitesi mevcuttur. Eozinofillerin de *Candida* üzerinde nötrofillere benzer etkileri söz konusudur. Monositlerin myeloperoksidaz bağımlı ya da bağımsız oksidatif mekanizmalarla *Candida*'ya karşı savunma işlevini yerine getirdiği bildirilmektedir. Lenfositlerin *Candida* infeksiyonlarındaki rolü tam olarak bilinmese de lenfokin benzeri maddelerin *Candida*'lar üzerine toksik etkili olduğu düşünülmektedir (24). Mantarlara karşı konak savunmasında trombositlerde önemli rol oynamaktadır. İnfeksiyonun hematojen yayılımında ilk aşamada mantarların trombositlere bağlandığı gösterilmiştir (37). *Candida*'lar fagositik hücreler tarafından, mannoz reseptörü, kompleman reseptörü (CR) ve Fc reseptörü ile tanınmaktadır. Oponizasyon, ısıya dayanıklı ve duyarlı serum opsoninleri, IgG ve kompleman sistemiyle gerçekleştirilmektedir (24).

Fagositik hücrelerin fungisidal aktiviteleri için interferon γ (IFN γ) ve tümör nekroz faktör α (TNF α) gibi sitokinlere gereksinim vardır. *Candida* hücre duvarında bulunan mannan T hücrelerinin duyarlanmasında başta gelen antijendir. T lenfositler, *Candida* infeksiyonlarında, IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 gibi sitokinleri salgılayarak etki ederler. Th1, IFN- γ ve TNF- α salgılayarak hücresel bağışık yanıtı aktive ederken; Th2, IL-4 ve IL-10 salgılayarak antifungal yanıtı inhibe eder. Bu nedenle *Candida* infeksiyonlarında, Th1 ile Th2 arasındaki denge önem kazanmaktadır (24).

Candida'ların mukoza epitel ve endotel hücrelerine yapışması kolonizasyonun da ilk aşamasıdır (38). *Candida* türlerinin epitel ve endotel hücrelerine aderansında; C3d, iC3b, fibronektin ve östrojen reseptörleri, mannoprotein, salgısal aspartik proteinaz, faktör 6 (antijen 6), laminin reseptörü ve fibrinojen bağlayan proteinler gibi ligantların rolü bulunmaktadır (39).

C. albicans adezinleri glikoprotein yapıda olup, aderans mikroorganizmanın yüzeyine eksprese edilen "Agglutinin-Like Sequence" (ALS) gen ailesi aracılığı ile gerçekleştirilir. ALS gen ailesi Ala 1 ("agglutinin-like adhesin") ve Hwp 1'i içermekte ve 8 gen ile kodlanmaktadır. ALS genleri, üreme durumlarına bağlı olarak farklı şekillerde eksprese edilmektedir (40, 41).

Virulansta rol alan diğer faktör olan biyofilmler, organik bir polimer matriks içine gömülü ve hareketsiz olarak birbirine ve bir katı yüzeye veya bir ara yüzeye tutunmuş halde yaşayan mikroorganizma toplulukları olup, adheran hücrelerin su kanalları ile bağlandığı bir ağ şeklindedir (42, 43). *Candida*'ların biyofilm maddesi aracılığı ile protezler ve kateterlere kolay tutunarak kolonizasyon ve invazif infeksiyonlara yol açtığı bilinmektedir (44). Diğer

tarafından antimikrobiyal ajanlara direnç gelişiminin sağlanması ve fagositoz, kemotaksis gibi immün mekanizmalardan korunma, lenfositlerin ve lökositlerin etkinliğinde azalmaya sebep olması açısından öneme sahiptir. *C. albicans* dışındaki *Candida* kökenlerinin de biyofilm oluşturabildiği bilinmektedir. *C. parapsilosis*, *C. pseudotropicalis*, *C. tropicalis* ve *C. glabrata* türlerinin biyofilm oluşturduğu ancak bu biyofilm üretiminin *C. albicans* 'a oranla daha az olduğu bildirilmiştir. Özellikle *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* türlerinin %8 glukoz içeren invitro ortamlarda önemli miktarda biyofilm ürettiği gösterilmiştir (45, 46).

Candida türleri dokulara yayılmalarını kolaylaştıran enzimler salgırlar. Bu enzimlerden proteinaz ve fosfolipazın patojenitede önemi fazladır. İlk olarak Staib tarafından saptanan hücre dışı proteazı, moleküler yöntemlerin kullanılmaya başlanması ile araştırılmış ve Sekretuar Aspartik Proteinazı (SAP) salgılanmasının bir gen ailesi tarafından kontrol edildiği ortaya konmuştur (47). Günümüzde, *C. albicans* türünde 10 farklı SAP geni (SAP1-10), diğer *Candida* türlerinde de homolog genler tanımlanmıştır (48, 49, 50). SAP'lar konak hücre yüzey moleküllerinin parçalanmasına neden olmakta, hücre membranlarında hasar oluşturarak *Candida*'ların dokulara invazyonunda doğrudan rol oynamaktadır. Aynı zamanda SAP'lar konak immün sistem molekülleri ve hücreleri üzerine etki ederek antimikrobiyal aktiviteyi ortadan kaldırmaktadır (51).

Candida enfeksiyonu boyunca, hastaların serumlarında anti-SAP antikorları yüksek titlerde saptanmaktadır (52). SAP'ların yüksek virulans özelliğinden dolayı gelecekte antimikobiklerin yeni tipleri için en önemli hedef durumuna gelmiştir. Proteinaz inhibitörü olan pepstatin A kullanımının *C. albicans*'ın öldürücü enfeksiyonunu önleyebilecek, kuvvetli bir profilaktik ajan olabileceğine yönelik invivo hayvan modeli çalışmalar yapılmaktadır (53). Dokulara yayılmayı kolaylaştıran bir diğer enzim olan fosfolipaz, konak hücre zarındaki fosfolipitleri hidrolize ederek hücreye zarar verir. Fosfolipaz aktivitesi en çok *C. albicans*'ta görülmekle birlikte, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* ve *C. krusei* türlerinde de saptanmıştır (54).

Candida'lar tarafından üretilen lipazlar mono-di-triaçilgliserol ve diğer fosfolipidlerin ester bağlarının hidrolizini katalize etme yeteneğine sahip olup, on üyeli bir gen ailesi (*LIP* - 10) tarafından kodlanırlar (51).

C. albicans'ın maya fazında endotoksin benzeri maddeler ve hemolizin ürettiği gösterilmiştir. Yüksek molekül ağırlıklı toksinler; glikoprotein toksinler ve kandidotoksindir. Glikoprotein toksinler, toksik bileşik olarak glikoz, mannoz gibi karbonhidratlar ve protein içeren maddelerdir. Kandidotoksin ise, Iwata ve arkadaşları tarafından virulan bir *C. albicans*

kökeninden izole edilmiş, hücre öldürücü ve infeksiyon arttırıcı yeteneği olduğu gösterilmiştir (56).

Candida türleri maya ve hif formları arasında geri dönüşümlü geçiş yeteneğine sahiptir. Bu formlar arasındaki morfolojik geçişin, konakta *Candida*'ların üremesini uyarıp, konak hücreye invazyonu ile korelasyon gösterdiği düşünülmektedir. Fenotip değişimi, geri dönüşümlü olan, *C. albicans* suşlarında spontan olarak sıklıkla gerçekleşen bir olaydır. Fenotipik değişimine uğramış izolatların antifungallere daha yüksek düzeyde direnç gösterdiği ve fenotipik değişimin; antijenik yapıyı, adezyonu, hif oluşumunu, nötrofillere ve oksidanlara duyarlılığı ve de antifungallere duyarlılığı etkilediği bildirilmektedir (24).

Candida türlerinde bir diğer virülans faktörü sideroforları kullanma yeteneğidir. Mantarlar üremeleri için demire ihtiyaç duyarlar. Demir eksikliği durumunda, demir şelatörü olarak bilinen düşük molekül ağırlıklı sideroforları üretirler. Böylece patojenik özelliklerini arttırmış olurlar (57).

2.3.4. *CANDIDA*'LARIN LABORATUVAR TANISI

Yüzeyel kandidoz tanısı için incelenecek klinik örnekler; deri kazıntısı, tırnak kazıntısı ve mukozalardan alınan sürüntü ve/veya kazıntı örnekleridir. Derin/sistemik kandidoz kuskusunda kan, beyin-omurilik sıvısı (BOS), balgam, idrar, eksüdalar, doku biyopsileri, ameliyatla çıkarılan doku parçaları, damar içi kateter uçları gibi örnekler incelenir (22).

Klinik örneklerle uygulanacak ilk işlem direkt bakıdır. Bu amaçla yaş preparat hazırlanabildiği gibi %10-20'lik KOH, Gram, metilen mavisi, Wright, Giemsa, kalkoflor beyazı, periyodik asit-schiff (PAS) ve methenamin gümüş boyası ile hazırlanan preparatlar kullanılabilir. *Candida* türleri dokuda en iyi PAS ve methenamin gümüş boyası ile gösterilmektedir. KOH, kalın mukoit ve saç, deri, tırnak gibi keratinize örneklerden *Candida* türlerinin ayrıştırılmasını sağlamaktadır. Hazırlanan KOH preparatında tomurcuklanan blastosporların yanında yalancı hiflerin görülmesi, tanıda kültürden daha değerlidir. Direkt incelemede KOH veya KOH ile birlikte *Candida* hücre duvarındaki kitine bağlanma özelliği gösteren kalkoflor beyazının kullanılması duyarlılığı arttırmaktadır (24). Hazırlanan boyalı direkt preparatlarda tomurcuklanan maya hücreleri, yalancı ve gerçek hif yapıları aranır. Yalancı ve gerçek hif yapılarının görülmesi dokuya invazyonun yani infeksiyonun göstergesi olarak kabul edilir (22, 26).

Primer izolasyon

Primer izolasyon için laboratuvarlarda en sık kullanılan besiyeri SDA'dır. Primer izolasyon besiyerlerinin bileşimine bakterilerin ve hızlı üreyen küflerin üremesini baskılayarak seçicilik sağlamak üzere antimikrobikler (sikloheksimid, gentamisin, kloromfenikol gibi) eklenebilir. Ayrıca ticari olarak hazırlanmış Mycobiotic Agar (Difco) gibi seçici besiyerleri de kullanılabilir (22).

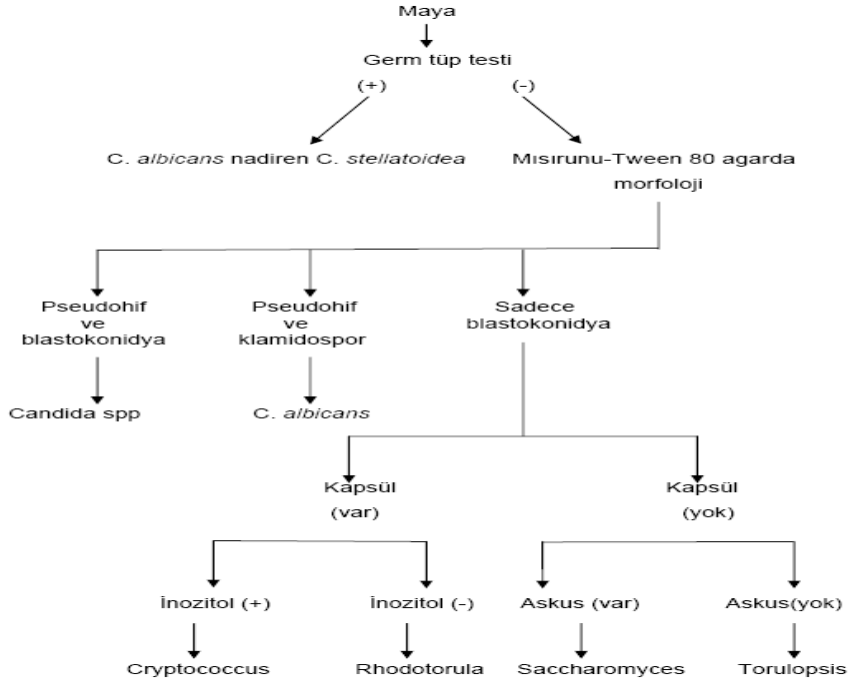
Kültür için alınan örnekler uygun besiyerine ekildikten sonra 26°C ve 37°C'de ayrı ayrı inkübe edilirler. Patojen *Candida*'ların çoğu 26°C ve 37°C'de birkaç günde ürerler. 37°C'de üreyememe saprofitliği ortaya koyan bir özelliktir (24).

Kandidemi, en az bir kan kültüründe bir *Candida* türünün izole edilmesi olarak tanımlanır (58). Kan kültürü için *Candida*'ların iyi üreyebildiği çeşitli besiyerleri kullanılmaktadır. Bunların içinde mantarların iyi üreyebildiği litik sentrifugal ya da bifazik özellikteki BACTEC ve benzeri kan kültürü sistemleri kandan izolasyonda çok daha iyi başarı sağlamaktadır (59).

İdentifikasyon

Laboratuvarlarda *Candida* türlerinin belirlenmesinde genel yaklaşım; koloni morfolojisi, germ tüp testi, klamidyospor oluşumu, mısır unlu agarda morfoloji, karbonhidrat asimilasyonu ve fermentasyonu ile daha pek çok biyokimyasal analizi kapsar (60).

Mayaların tanısında izlenecek yol **Şekil 1**'de gösterilmiştir.

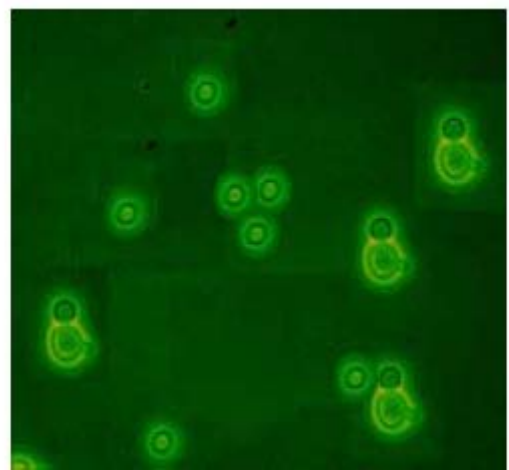


Şekil 1: Mayaların tanısında kısaca izlenecek yol (60)

Kültürde üreyen maya kolonilerinin tanımlamasında uygulanacak ilk yöntem germ tüp testidir. Bu test; klinik örneklerden soyutlanan mayaların yaklaşık olarak %75'ini oluşturan *C. albicans*'ın, diğer *Candida* türlerinden ayrılmasını sağlayan hızlı ve kolay bir testtir. *C. albicans* ve *C. dubliniensis*'lerin %95- 97'sinde olumludur. *C. tropicalis*, *C. kefir*, *C. krusei*'de pseudo germ tüp oluşumu görülebilir (61).



Resim 1: Germ tüp pozitif



Resim 2: Germ tüp negatif

Test için az bir miktar koloni ile 0.5 ml insan serumu veya tavşan plazması bir tüp içerisinde karıştırılıp, 35°C’de süreyi aşmamak üzere 3 saat inkübe edilir. Süre sonunda mayaserum süspansiyonundan lama bir damla damlatılır ve lamel ile kapatılıp, çimlenme borusuvarlığı açısından mikroskobik olarak incelenir. Resim 1 ve resim 2’de mikroskobik olarak pozitif ve negatif test gösterilmiştir (60). Mısır unu- tween 80 agar, pirinç özütü tween 80 agar gibi besin açısından fakir ortamlar, lam kültürü yöntemi ile *Candida* türlerinin morfolojik özelliklerinin değerlendirilmesini ve bu yolla da türlerin birbirinden ayırt edilmesini sağlar. Bu yöntemle mayaların oluşturdukları gerçek ve yalancı hifler, blastokonidyalar, klamidosporelerin yapı ve yerleşimlerine göre tür düzeyinde tanımlamaya gidilir (22).

***Candida* Türlerinde Biyokimyasal Testler**

A-Karbonhidrat asimilasyon testi: Mayaların karbon kaynağı olarak spesifik bir karbonhidratı oksijen varlığında kullanma yeteneklerini ortaya çıkarır. Bu test Wickerman ve Burton gibi rutinde pek kullanılmayan metodlarla yapılabileceği gibi, çeşitli otomatize ve yarı otomatize ticari sistemler kullanılarak da uygulanabilir (20).

B-Nitrat asimilasyon testi: Karbonhidrat asimilasyon testine benzer ve mayaların nitrojen kaynağı olarak nitratı kullanma yeteneklerini ortaya koyar (20).

C-Karbonhidrat fermentasyon testi: Fermentatif mantarlar karbondioksit ve alkol oluştururlar. Gaz oluşumu ve pH’da değişiklik olmaması fermentasyonu gösterir. Bu test değişik *Candida* türlerini, *Cryptococcus* ve *Rhodotorula* türlerinden ayırmada yararlıdır (20).

D-Üreaz testi: Bu test *Candida*’ların üreaz enzimi üretebilme kapasitelerini gösterir. Uygun substrat varlığında üre üreazla parçalanarak amonyağı oluşturur. Oluşan amonyak pH’yı yükseltir ve fenol red indikatöründe renk değişimine bağlı olarak kehribar renginden pembemsi bir renge dönüşür (20).

Maya mantarlarının mikroskobik morfoloji ve biyokimyasal özellikleri **Tablo 3**’te gösterilmiştir(20).

Tablo 3. Maya mantarlarının mikrokobik morfoloji ve biyokimyasal özellikleri

	Pseudo/ Gerçek hif	Klami- dospor	Germ tüp	Kapsül	ASİMİLASYON												FERMANTASYON					Üreaz	KNO	Asko- spor
					D	M	S	L	G	M*	S*	İ	K	R	T	D*	D	M	S	L	G			
<i>Candida albicans</i>	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	F	F	-	-	F	-	-	-
<i>Candida guilliermondii</i>	+	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	F	-	F	-	F	-	-	-
<i>Candida kefyr</i>	+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	+	-	+	+	-	-	F	-	F	F	F	-	-	-
<i>Candida krusei</i>	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	F	-	-	-	-	+	-	-
<i>Candida lambica</i>	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	F	-	-	-	-	-	-	-
<i>Candida lipolitica</i>	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
<i>Candida lusitana</i>	+	-	-	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	F	-	F	-	F	-	-	-
<i>Candida parapsilosis</i>	+	-	-	-	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	F	-	-	-	-	-	-	-
<i>Candida rugosa</i>	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Candida tropicalis</i>	+	-	-	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	F	F	F	-	F	-	-	-
<i>Candida zeylanoides</i>	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Torulopsis glabrata</i>	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	F	-	-	-	-	-	-	-
<i>Cryptococcus neoformans</i>	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-
<i>Cryptococcus albidus</i>	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-
<i>Cryptococcus laurentii</i>	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-
<i>Cryptococcus luteolus</i>	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-
<i>Cryptococcus terreus</i>	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-
<i>Rhodotorula glutini</i>	-	-	-	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-
<i>Rhodotorula rubra</i>	-	-	-	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	-	-	-	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-	+	+	-	F	F	F	-	F	-	-	+
<i>Hansenula anomala</i>	-	-	-	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	F	F	F	-	F	-	+	+
<i>Trichosporon beigeli</i>	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-
<i>Geotrichum candidum</i>	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

D: Dekstroz, M: Maltoz, S: Sukroz, L: Laktoz, G: Galaktoz, M*: Melibiyoz, S*: Selobiyoz, İ: inozitol, K: Ksiloz, R: Rafinoz, T: Trehaloz, D*: Dulsitol

Serolojik Testler

İnvaziv mantar infeksiyonlarında ayırt edici klinik bulguların özgül olmayışı, mevcut yöntemlerin etken mantar izolasyonundaki başarı oranının çok yüksek olmayışı, serolojik testlere olan ilginin artmasına neden olmuştur. Mantarlar; zayıf antijenik yapıya sahip olsalar da serumda sirküle olan antijen ve antikorların saptanması, uygulanan deri testleri ile mikolojik tanıya yardımcı olurlar veya çeşitli mikotik infeksiyonlarda tedaviye yanıtın belirlenmesi için hastalık prognozunun izlenmesi gibi önemli işlevleri üstlenirler (61).

Antikorların Gösterildiği Testler

İmmun sistemi baskılanmış kişilerde antikor oluşmaması, pozitif antikor varlığının kolonizasyon ve infeksiyonu ayıramaması, nötralizan antikorların bulunabilmesi, antijen ile antikorların uzaklaştırılabilmesi, mannan antikorumun dalak ve karaciğer tarafından hızla kandan uzaklaştırılması nedeniyle antikor aranması testlerinin duyarlılığı düşüktür (62).

Antijenlerin Gösterildiği Testler

Vücut sıvılarında veya serumda mantar antijenlerinin veya metabolitlerinin aranmasına yönelik testler daha değerlidir (61). İnvaziv kandidozda tanı göstergeleri ısıya duyarlı antijen, mannan, D- arabinitol ve enolazdır. Mannan kandan hızla temizlenir, sık örnekleme gerekir. Duyarlılığı %31- 90 arasındadır. Isıya duyarlı antijen duyarlılığı %6- 71 arasındadır. D-arabinitol bir metabolittir, serumda dolaşır ve idrarda toplanır. Duyarlılığı %50'dir. Enolaz duyarlılığı %54- 75 arasındadır (62).

Moleküler Tanı Yöntemleri

Fungal DNA'nın belirlenmesi, antikor belirleyen testlere göre immunsistem fonksiyonundan bağımsızdır ve antikor yanıtı oluşmadan önce erken tanıyı sağlayabilir. Moleküler biyolojik testlerin diğer bir avantajı, birden fazla etkenin neden olduğu infeksiyonlarda organizmaları tür düzeyinde tanıma yetenekleridir (63). Polimeraz zincir reaksiyonunun (PCR) kan örneklerinde 1CFU/ml'ye kadar mantarları belirlemede duyarlı olduğu bildirilmektedir (64).

Ayrıca epidemiyolojik amaçlarla izolatlar arasındaki genotipik farklılıkların ortaya konmasında, antifungal direnç gibi virulans faktörlerinin varlığının genotipik olarak saptanmasında, genom baz dizisi ve mutasyon analizinde ve taksonomik incelemelerde kullanılmaktadır (65). Fungal yükün çok az olması sebebiyle kültür ve serolojik tanının henüz

yetersiz olduğu evrede, PCR temelli tanı yöntemlerinin çok daha etkin olacağı görülmektedir (60).

2.4.ANTİFUNGAL İLAÇLAR

Antifungal ajanlar deri, mukoza ve organların lokal veya sistemik mantar infeksiyonlarına karşı etkili, topik, oral veya parenteral yoldan uygulanan bileşiklerdir. Antifungal terapide tedavinin zaman alması, sabır istemesi yanında tedavinin planlanmasında etkenin ve hastanın immün durumunun iyi bilinmesi gerekir. Antifungal ilaç tedavisi toksik etkilerinden dolayı 1950'lere kadar potasyum iyodür ve metilen mavisi ile sınırlı kalmıştır (66). 1951 yılında hem oral hem de topikal etkili bir poliyen antibiyotik olan nistatinin bulunması ve 1956'da poliyen bir antibiyotik olan Amfoterisin B'nin bulunması sistemik antifungal tedavide dönüm noktası olmuştur (67).

Antifungal ilaçların yıllara göre gelişimi **Tablo 4** (68), antifungal ajanlar ve etki mekanizmaları **Tablo 5**'de (60) gösterilmiştir.

Tablo 4. Antifungal ilaçların yıllara göre gelişimi

1950'ler Amfoterisin B, Nistatin
1960'lar Griseofulvin
1970'ler Flusitozin, Klotrimazol, Mikonazol
1980'ler Ketokonazol, Flukonazol, Itrakonazol
1990'lar Lipid Amfoterisin B, Terbinafin
2000'ler Ekinokandinlerden; Mikafungin (FK 463), Kaspofungin Azollerden; Vorikonazol, Posakonazol, Ravukonazol Polienlerden; Lipozomal Nistatin, Nanosferik Amfoterisin B ve Sordarinler, Nikomisinler, Pradimisinler

Tablo 5. Antifungal ajanlar ve Etki mekanizmaları

Antifungal ajanlar	Etki mekanizması
Poliyenler (Nistatin, amfoterisin B, Am B Lipit Kompleks (ABLC), Am B colloidal dispersion(ABCD), Lipozomal Am B)	Mantar hücre duvarı ergosterolüne bağlanarak hücre duvarı geçirgenliğini artırır. Özellikle hücre içi K ⁺ kaybı hücre canlılığını yitirmesine neden olur
Azoller (ketokonazol,flukonazol,itrakonazol, vorikonazol**)	Lanosterol 14 α demetilaz inhibisyonu, **24 metilen dihidro lanosterol demetilaz inhibisyonu
Allilamin ve tiyokarbamatlar (naltifin, terbinafin, tolnaftat)	Oksidoskualen siklaz inhibisyonu
Morfolin, amorolfın	Sterol 14 redüktaz ve 7- 8 izomeraz inhibisyonu
Pirimidin (Flusitozin)	5 florourasile dönüşerek RNA, timine dönüşerek DNA yapısını bozar.
Ekinokandinler	1- 3 beta D-glukan sentetaz inhibitörü
Polyoxinler	Hücre duvarında kitin sentez inhibitörü
Pradimisinler	Mannan sentez inhibitörleri

2.4.1. KLİNİKTE SIK KULLANILAN ANTİFUNGALLER

1-Poliyen Antifungaller

Hücre membranındaki ergosterolü hedef alan ajanlardır. Bu ajanların hidrofobik ve hidrofilik kısımları vardır. En önemli iki üyesi Amfoterin B ve nistatindir.

Amfoterisin B

Streptomyces nodosus cinsi mikroorganizmadan elde edilen Amfoterisin B halen en geniş spektrumlu poliyen grubu bir antifungaldir. Dolayısıyla klinikte pek çok sistemik fungal enfeksiyonda ilk kullanılacak ilaçtır (69). Hücre membranında ergosterole irreversibl bağlanarak hücre permeabilitesini bozar, sitoplazmik içerik dışarı sızarak hücre ölümü meydana gelir (fungisidal) (60). Ayrıca lipid peroksidasyonu, membran enzimlerinin inhibisyonu, endositoz ve immün situmulasyonun bloke edilmesi öne sürülen diğer etki mekanizmalarıdır. Oral kullanımı gastrointestinal absorpsiyonu iyi olmadığı için yoktur. Topikal ve intravenöz olarak kullanılır. Serum proteinlerine %90 oranında bağlanır.

Karaciğer, dalak ve böbreklerde yüksek konsantrasyonlara erişir. Amfotrisin B'nin normal veya inflamasyonlu meninkslere, beyin, tükürük, bronşial sekresyonlar, pankreas, kas, kemik, vitröz sıvı ve amniyotik sıvıya geçişi zayıftır (69). BOS'a geçişi zayıf olmasına rağmen *Candida* ve *Kriptokok* menenjitinin tedavisinde tek başına veya 5- florositozin ile birlikte kullanılmaktadır (66).

Terapotik ve toksik dozları birbirine çok yakındır bu yüzden yan etkileri fazladır. Nefrotoksite en ciddi yan etkisidir. AmB'nin lipit formülasyonları, konvansiyonel sağaltıma yanıt alınamamış hastalarda ilacın etkinliğini artırmak ve toksitesini düşürmek amacıyla geliştirilmiştir (69).

2-Pirimidin Sentez İnhibitörleri

Flusitozin (5-florositozin, 5FC)

Sitozin permeaz aracılığıyla fungal hücreye girer ve burada sitozin deaminaz ile 5-florourasile dönüşerek RNA ile etkileşir Aynı zamanda 5-florourasilin metaboliti DNA sentezinde rol oynayan timidilat sentetazı inhibe eder. Sitozin permeazın eksik olduğu memeli hücreindeki flusitozin, 5-florourasile dönüşemeyeceğinden ilaç seçici olarak mantarlara toksik etki gösterir (8). Antifungal etki spektrumu *Candida* türleri, *C. neoformans*, *Saccharomyces cerevisiae* gibi mantarlarla sınırlıdır. En önemli kullanımı *Kriptokok* menejitinde Amfoterisin B ile kombinasyondur. Flusitozin'in suda çözünürlüğü iyi olduğundan oral biyoyararlanımı yüksektir. Yan etkileri doza bağımlıdır, yüksek kan düzeylerinde belirgin kemik iliği toksisitesi gösterir (60).

3-Azoller

Azollerin etki mekanizması lanosterolün ergosterole dönüşümünden sorumlu olan sitokrom P450'ye bağımlı olan C14 α -demetilazı inhibe etmek yoluyla olur. Ergosterol yerine metillenmiş sterollerin birikimi hücre zarına bağlı hücre işlevlerini bozar. Azollerin diğer antifungal etkileri; endojen respirasyonun inhibisyonu, membran fosfolipitleri ile toksik etkileşim ve mayaların miçel forma dönüşümünün inhibisyonudur.

Klinik kullanımdaki azoller, azol halkasında iki ya da üç nitrojen bulunmasına göre imidazoller (ketokonazol, mikonazol, klotrimazol, ekonazol) ve triazoller (flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, ravukonazol) olarak sınıflandırılır (70).

Triazollerin imidazollerden üç noktada üstünlükleri vardır:

- 1) Daha yavaş metabolize edilirler ve daha uzun süre etkilidirler,
- 2) İnsan hücresindeki sterollere daha az etkilidirler, direk toksik etkileri zayıftır,
- 3) Endokrin yan etkileri yoktur (60).

Flukonazol

Flukonazol, oral ve intravenöz formları bulunan ve GİS'den emilimi iyi olan triazol türevidir. BOS, beyin, tükürük, idrar ve diğer sıvılara geçişi iyidir. Serum yarılanma ömrü uzundur ve günlük tek dozla yüksek plazma seviyesine ulaşılır. *Candida* türleri ve *Cryptococcus neoformans*'a etkilidir insanlarda en sık görülen yan etkileri bulantı, baş ağrısı, karın ağrısı olmakla birlikte karaciger fonksiyonlarında klinik bakımdan anlamlı bir değişiklik yapmaz (67).

Vorikonazol

Vorikonazol, flukonazol çekirdeğinde yapılan değişikliklerin sonucunda daha güçlü, daha geniş spektrumlu oral ve parenteral kullanıma uygun yeni bir ikinci kuşak triazol antifungaldir. (71, 72) *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Fusarium* spp. ve *Penicillium marneffeii*'ye karşı etkilidir (60). Vorikonazol, oral formülasyonunun bulunması nedeniyle uzamış, ardışık tedavide uygun bir seçenek olacaktır. Ayrıca itrakonazol ve flukonazolün aksine emilimi mide içi pH değişikliklerinden etkilenmemektedir. Vorikonazol tedavisi sırasında en sık gözlenen yan etki geçici, dozla ilişkili görme bozukluğudur (71, 72).

4. Glukan sentez inhibitörleri

Siklik lipopeptid yapıda olup fungusitik antifungal ajanlardır ve memelilerde bulunmayan 1- 3 beta D-glukan sentetaz enzimini nonkompetatif olarak inhibe edip hücre duvar sentezini önler (8, 60). Flukonazol ve itrakonazole dirençli mayalar dahil birçok maya türüne ve küf mantarlarına etkilidir. *T. beigelii* ve *C. neoformans*'a karşı etkileri yoktur. Aculasinler, ekinokandinler ve papulocandinler bu gruba ait ilaçlardır. Ekinokandinler içerisinde lisans alan tek ilaç caspofungindir. Caspofungin invaziv kandidiazis ve aspergilloz tedavisinde kullanılır (73).

2.5. ANTİFUNGAL DİRENÇ

Mantar infeksiyonlarının sıklığının artması. buna bağlı olarak antifungallerin sıklıkla kullanılması, tedavisi sırasında dirençlerin görülmesine neden olmuştur. Gözlenen direnç sorunu, bu ilaçlara direnç mekanizmasının araştırıldığı çalışmalara hız kazandırmıştır. Antifungal direnç multifaktöryel özelliklere bağlıdır. Direnç *in vitro*– moleküler– klinik direnç olarak ayrılabilir (74).

Son yıllarda özellikle azol grubu antifungal ajanların profilaktik ve ampirik kullanımının artması ve immunsuprese hastaların yaşam sürelerinin uzaması tür dağılımının değişmesine yol açmış ve eskiden non patojen olan *C.albicans* dışı *Candida* türleri hastalık etkeni olarak görülmeye başlanmıştır bu da Amfoterisin B ye karşı direçli suşların ortaya çıkmasına neden olmuştur.

Amfoterisin B'ye karşı *C. lusitania*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* türlerinde direnç bildirilmiştir (8, 60). Direnç genellikle tedavi sırasında ortaya çıkar. Direnç sebebi olarak sterol sentezini bloke eden azol grubu ilaçların, sitotoksik kemoterapi veya radroterapinin, Amfoterisin B'nin hedef yapısını ortadan kaldırdıkları ileri sürülmektedir (75). Amfoterisin B direnci, ergosterol sentezinde rol alan iki enzimin gen kodundaki mutasyonlar olmasıyla ilişkili bulunmuştur. Moleküler yöntemler kullanılarak; amfoterisin B direnci olan *C. Albicans* suşlarında ERG2 ve ERG3 genlerinde defekt olduğu ve bunun sonucunda ergosterol yapımında azalma olduğu rapor edilmiştir (76).

Yukarıda bahsedildiği gibi azollerin ampirik ve profilaktik olarak sık kullanılması artan azol direncini ortaya çıkarmıştır. Direnç çeşitli mekanizmalarla gelişmektedir. Bunlar;

- 1) Klinik faktörler: Düşük doz, aralıklı kullanım ve profilaksi nedeniyle uzun süre kullanım, direncin ortaya çıkmasında önemli yer tutar.
- 2) Hücrel faktörler: Kişinin doğal dirençli endojen suşlar ile kolonize veya infekte olması, azol tedavisi duyarlı suşun dirençli suş ile yer değiştirmesine veya sušta mutasyon oluşturarak ya da geçici gen ekspresyonuna neden olarak direnç gelişimine yol açmaktadır. Sušta hücrel direnç tanımı, izolata karşı ilaç MİK (Minimal inhibitör konsantrasyon değerinin tedavi süresince gittikçe artıyor olması ile yapılır.
- 3) Dirençli suşlar; a) Membranın sterol komponentinde değişiklik yaparak ilaç girişini azaltırlar. Bu şekilde amfoterisin B'ye de direnç gelişmiş olur.
- b) 14 α -demetilaz enzimini kodlayan ERG 11 geninde spesifik nokta mutasyonları oluşturarak enzimin yapısını değiştirirler ve ilaç enzimi tanıyamaz ya da gende amplifikasyon ve ekspresyon artmasına yol açarak, aşırı miktarda enzim oluşumuna ve ilacın bu miktardaki enzimi inhibe edememesine sebep olurlar.
- c) İlaç atımındaki artış: Çoklu ilaç atım pompaları ilaçların ve küçük moleküllerin hücre içi konsantrasyonlarını azaltmaya yönelik çalışırlar. Dirençte majör rol oynayanbu atım pompaları iki tiptir: ABC (ATP-binding Cassette) transporter'lar, bir transmembran poru ile iki adet ATP bağlayan kasetten oluşur. Hem azollerin hemde diğer ilaçların transportunda rol

alır. Diğeri ise tek bir transmembran porundan oluşur ve sadece flukonazol atımında rol oynar. Bu sistemlere ait gen ekspresyonunun artışı sonucunda ilacın dışarı atılma hızı ve miktarı artmakta, direnç gelişimi izlenmektedir (60).

Moleküler çalışmalarla, ERG11’de nokta mutasyonun azol direnci ile ilişkili olduğu bildirilmiştir, özellikle *C. albicans*, *Saccharomyces cerevisiae* ve *C. glabrata*, *Aspergillus fumigatus* ve *Pneumocystis jirovecii* suşlarında azol direnci ile ilişkili farklı nokta mutasyonları (Y132H,G464S, R467K, F126L, G129A, T229A,G307S, S405F, I1471T, D116E, E266D, T315A, G54,M220 gibi) tanımlanmıştır (77). *C. krusei* invitro ve hayvan deneylerinde flukonazol’e daima, ıtrakonazol’e bazen dirençlidir. *C. glabrata* sıklıkla flukonazol ve ketokonazol’e dirençli ıtrakonazol’e duyarlıdır. *C. tropicalis* artan oranda flukonazol’e karşı dirençli (>%50) ketokonazol ve ıtrakonazol’e çapraz dirençlidir (78).

Primer direncin en yoğun görüldüğü ilaç flusitozindir. *C. albicans* ve *C. glabrata*’da %7- 10 diğer kandida türlerinde %21 oranında dirence rastlanmaktadır. En önemli nedeni ilacın tek başına kullanımıdır (60). Flusitozin’e iki türlü direnç bilinmektedir. Birincisi, ilacın hücre içine alınmasında görevli olan sitozin permeaz enziminin aktivitesinde azalma olmasıdır. İkinci mekanizma ise flusitozin’in 5- florourasile dönüşümünü katalizleyen sitozin deaminaz enziminin aktivitesindeki azalmadır (73).

2. 5. 1. ANTİFUNGAL DUYARLILIK TESTLERİ

Antifungal direnç mekanizmalarının ortaya konulmasından sonra dirençli suşların in vitro belirlenmesi ihiyacı doğmuştur (79). Antifungal duyarlılık testleri;

- 1) Etken mikroorganizmaya etkili olduğu bilinen antifungal ilaç ile tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda,
- 2) Alternatif ilaçların araştırılmasının gerektiği ve özellikle seçilen ilaca karşı mantarın direnci olduğu bilinen durumlarda (örn: *C. lusitaniae* ile Amfoterisin B gibi),
- 3) Flusitozin ile tedavi yapılıyorsa (direnç sıklıkla görülmektedir),
- 4) Yeni ilaçların kullanıldığı durumlarda,
- 5) Ağır immun sistem yetmezliği bulunan hastalarda (nötropeni v.b.) sistemik infeksiyon geliştiği zaman,
- 6) İn vitro ve in vivo uyumun belirlenmesini amaçlayan durumlarda uygulanmalıdır (80).

Antifungal duyarlılık testleri **Tablo 6**’da özetlenmiştir (60).

Tablo 6. Antifungal duyarlılık testleri

Yöntemler	MİK değerlerinin ölçülmesi
Buyyon makrodilüsyon	Görsel (1:5 kontrol üreme bulanıklığı ile karşılaştırma), ATP fotometre, bulanıklığı ölçme (turbidometre), kolorimetre, radyometre
Buyyon mikrodilüsyon	Görsel (kontrol üreme bulanıklığı ile karşılaştırma), ATP fotometre, bulanıklığı ölçme (turbidometre), kolorimetre, radyometre
Kolorimetrik buyyon mikrodilüsyon	Renk değişiminin görsel izlenmesi
Agar dilüsyon	Görsel
Agar difüzyon	
Disk	Görsel (zon çapı ölçümü)
E-test	Görsel (inhibisyon zonu)

2002 yılında NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) antifungal duyarlılık yöntemleri için M27-A2 kodu ile yöntem standardizasyonuna gitmiştir. NCCLS M27- A2 mayalar için standart mikrodilüsyon yöntem prensipleri **Tablo 7**'de gösterilmiştir (81).

Tablo 7. NCCLS M27- A2 mayalar için standart mikrodilüsyon yöntem prensipleri

Besiyeri	RPMI 1640 (L-glutaminli, sodyum bikarbonatsız, fenol kırmızılı, MOPS ile tamponlanmış, pH 7
İnokulum	$0.5-2.5 \times 10^3$
İnkübasyon ısısı	35°C
İnkübasyon süresi	48 saat (<i>Candida</i>), 72 saat (<i>Cryptococcus neoformans</i>)
MİK değeri	Amfoterisin B için "0" (üremenin tam inhibisyonu) Azoller ve flusitozin için skor "2" (üremenin %50 inhibisyonu)
Öneri	Mikroplağın okunmadan önce çalkalanması

MİK direnç sınırları flukonazol, itrakonazol ve 5-flusitozin için kesin olarak belirlenmiştir. Buna göre flukonazol için $MİK \leq 8 \mu\text{g/ml}$ duyarlı, 16-32 arası doza bağımlı duyarlı, ≥ 64 dirençli olarak bildirilmiştir. Itrakonazol için $MİK \leq 0.125 \mu\text{g/ml}$ duyarlı, 0.25 - 0.5 arası doza bağımlı duyarlı, ≥ 1 ise dirençli olarak bildirilmiştir. 5 - flusitozin içinse $MİK \leq 4 \mu\text{g/ml}$ duyarlı, ≥ 32 dirençli olarak bildirilmiştir (87). Amfoterisin B, kaspofungin ve yeni azoller için kesin olarak bir MİK direnç sınır değeri belirlenememiştir (60). CLSI (Clinical and Laboratory Standarts Institute) ilaç MİK değerleri **Tablo 8**'de gösterilmiştir.

Tablo 8. CLSI Antifungal ilaç MİK değerleri

	S	I	R
Flusitozin	≤ 4	8- 16	≥ 32
Amfoterisin B	BELİRSİZ	BELİRSİZ	BELİRSİZ
Flukonazol	≤ 8	16- 32	≥ 64
Itrakonazol	≤ 0.125	0.25- 0.5	≥ 1

3. MATERYAL VE METOD

3.1. ÇALIŞMA ÖRNEKLERİ

Çalışmamızda Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına 01.01.2008- 31.12.2008 tarihlerinde gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 129 maya mantarı kullanıldı. Klinik suşların yanında standart suş olarak *C. Utilis* ATCC 9950 kullanıldı.

3.2. MAYA TÜRLERİNİN TANIMLANMASI VE ANTİFUNGAL DUYARLILIK TESPİTİ

Kliniklerden laboratuvarımıza gönderilmiş olan çeşitli materyallerden; SDA besiyerinde 37°C’de 24 saat içinde genellikle kirli beyaz veya krem rengi, nemli, düzgün veya buruşuk kenarlı, düzgün yüzeyli veya göbekli; maya kokulu yumuşak koloni oluşturanlar ve % 5 koyun kanlı agar (bioMérieux, Fransa), EMB (bioMérieux, Fransa)’de üreyen kolonilerden yapılan Gram boyama incelemesinde maya mantarı olduğu saptanan kolonilerden SDA’a pasaj yapıldıktan sonra plaklar 37°C’de 24- 48 saat inkübe edilerek saf kültürleri elde edilen örnekler değerlendirilmeye alındı.

İzole edilen maya mantarlarının tanımlanması ve antifungal duyarlılık tespiti amacıyla VITEK 2 Compact System (bioMérieux, Inc.) kullanıldı.

Sistem, identifikasyon amacıyla 64 kuyucuk içeren identifikasyon kartlarında (YST) kontroller dahil olmak üzere 46 biyokimyasal testi barındırır. Biyokimyasal testler 20 adet karbonhidrat asimilasyon testidir; L-Malate, Erythritol, Glycerol, Arbutine, Amygdaline, D-Galactose, Gentiobiose, D-Glucose, Lactose, D-Cellobiose, D-Maltose, D-Raffinose, D-Mannose, D-Melibiose, D-Melezitose, D-Sorbose, L-Rhamnose, Xyliol, D-Sorbitol, Saccharose/Sucrose, . Diğer bir test nitrojen kaynağı kullanım ve enzimatik testidir: N-acetyl-glucosamine, Methyl-a-D-glucopyranoside, Tyrosine Arylamidase, L-Lysine – Arylamidase, Leucine Arylamidase, B-N-Acetyl-Glucosaminidase, Gama Glutamyl-Transferase, PNP-N-Acetyl-BD-Galactosaminidase1, Alpha-Glucosidase, Urease, Arginine GP. Cihaz identifikasyon kartlarında, her kuyu için her 15 dakikada bir optik okuma gerçekleştirir. Bu ham değerler (test kuyularının ışık yansımaya orantısı) cihazın ilk kartı okumasına (temel okuma) oranlanarak yüzde değişimi bulunur. Her kuyu için bu değişim oranı, o kuyuya ait eşik değerle karşılaştırılarak testin pozitif olup olmadığını ortaya çıkarır. Yüzde değişim oranı eşik değere eşit veya daha büyük ise test pozitifdir. Pozitif ve negatif

sonuçlar biyolojik sayıya çevrilir. Organizma identifikasyonu, test edilen kimyasalların cihazın veritabanında yer alan biyolojik sayıya yaklaşma olasılığına çevirmesi ile gerçekleştirilir.

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 gecen ışık miktarını ler. Kuyulardaki reme ışığın daha az geçmesine sebep olur, her bir değişiklik hafızaya alınarak 16-18 saatlik inkubasyon sonunda MİK sonuçları saptanır. VITEK 2 sistemi MİK değerini CLSI'e göre yorumlar.

Bu çalışmada izole ettiğimiz saf kültürlerden inokulum süspansiyonu hazırlandı. VITEK 2 Compact System için inokulum süspansiyonu, polistrene tüplerde 3 µl steril serum fizyolojik içinde 2.0 McFarland (1.80- 2.20 aralığı), olacak şekilde bioMrieux DensiChek ile ölçülerek hazırlandı. Daha sonra tüplere VITEK YST kartları yerleştirildi. Antifungal duyarlılık tespti için identifikasyon için hazırlanan inokulum süspansiyonundan alınan 280 µl inokulum süspansiyonu diğer tüpteki 3 µl sterile serum fizyolojik içine aktarıldı. Bu tüpe de VITEK 2 AST-YST antifungal duyarlılık kartları yerleştirildi. Barkodları okutulduktan sonra cihaza yerleştirildi. Cihaz otomatik olarak kartlara vakum yaparak dolum yaptırır ve kartları inkubatre transfer eder. İnkubasyon süresi 18 saattir.

4. BULGULAR

4.1. İDENTİFİKASYON SONUÇLARI

Çalışmamızda çeşitli klinik materyallerden 129 maya mantarı izole edildi. Bu klinik örneklerin 38'i vajen (%29.4), 30'u idrar (%23.25), 28'i kan (%21.70), 18'i balgam (%13.95), 7'si kulak akıntısı (%5.42), 5'i yara (%3.87), 3'ü kateter materyallerinden (%2.32) elde edildi. Klinik örneklerle göre dağılım **Tablo 9'**da gösterilmiştir.

Tablo 9. İzole edilen maya suşlarının klinik örneklerle göre dağılımı

Klinik örnek türü	İzolat sayısı	%
vajen	38	29.45
idrар	30	23.25
kan	28	21.70
balgam	18	13.95
Kulak akıntısı	7	5.42
yara	5	3.87
kateter	3	2.32

İzole edilen mayalar VITEK 2 Compact System (bioMe'rieux, Inc.) tarafından hepsi *Candida spp.* olarak identifiye edildi. Bu suşların %48.06'sı *C. albicans* idi. Kalan suşların %17.82'si *C. glabrata*, %11.62'si *C. tropicalis*, %7.75'i *C. parapsilosis*, %6.20'si *C. kefry*, %3.10'u *C. lipolytica*, %3.10'u *C. dupliniensis* ve %2.32'si *C. krusei* idi. Bu türlerin sayıları ve yüzdeleri **Tablo 10'**da gösterilmiştir.

Tablo 10. İdentifiye edilen candida türlerinin dağılımı

<i>C.albicans</i>	62	% 48.06
<i>C.glabrata</i>	23	% 17.82
<i>C.tropicalis</i>	15	% 11.62
<i>C.parapsilosis</i>	10	% 7.75
<i>C.kefry</i>	8	% 6.20
<i>C.lipolytica</i>	4	% 3.10
<i>C.dupliniensis</i>	4	% 3.10
<i>C.krusei</i>	3	% 2.32
toplam	129	

Vajenden elde edilen örnekler %50 *C.albicans*, %31.5 *C. glabrata*, %10.5 *C. kefir*, %52 *C. krusei*, % 26 *C. tropicalis* olarak tanımlandı. İdrar örnekleri %33.3 *C. albicans*, %20 *C. tropicalis*, %13.3 *C. glabrata*, %13.3 *C. dupliniensis*, %6.6 *C. parapsilosis*, %6.6 *C. kefir*, %6.6 *C. lipolytica* olarak tanımlandı. Kan örnekleri %39.28 *C. albicans*, %25.00 *C. Parapsilosis*, %14.28 *C. glabrata*, %14.28 *C. tropicalis*, %7.14 *C. lipolytica* olarak tanımlandı. Balgam örnekleri %77.77 *C. albicans*, %11.11 *C. tropicalis* , %5.55 *C. glabrata*, %5.55 *C. kefir* olarak tanımlandı. Kulak akıntı örnekleri %57.14 *C. albicans*, %14.28 *C. glabrata*, %14.28 *C. tropicalis*, %14.28 *C. krusei* olarak tanımlandı. Yara örnekleri %60 *C. albicans*, %20 *C. glabrata*, %20 *C. parapsilosis* olarak tanımlandı. Kateter örnekleri %33.33 *C. albicans*, %33.33 *C. tropicalis*, %33.33 *C. kefir* olarak tanımlandı. Klinik örneklerinin türlere göre dağılımı **Tablo 11**'de gösterilmiştir. **Tablo 12** idrar örneklerinin kliniklere göre dağılımını **Tablo 13** kan örneklerinin kliniklere göre dağılımını göstermektedir. **Tablo 14** izole edilen Candida suşlarının klinik örnek, cinsiyet, gönderildiği klinik ve altta yatan hastalığa göre dağılımı .

Tablo 11. Klinik örneklerin türlere göre dağılımı

ETKEN	vajen	idrar	kan	balgam	kulak	yara	kateter
<i>C.albicans</i>	19	10	11	14	4	3	1
<i>C.glabrata</i>	12	4	4	1	1	1	-
<i>C.tropicalis</i>	1	6	4	2	1	-	1
<i>C.parapsilosis</i>	-	2	7	-	-	1	-
<i>C.kefir</i>	4	2	-	1	-		1
<i>C.lipolytica</i>	-	2	2	-	-	-	-
<i>C.dupliniensis</i>	-	4	-	-	-	-	-
<i>C.krusei</i>	2	-	-	-	1	-	-

Tablo 12. İdrar örneklerinin kliniklere göre dağılımı

	Yb	Ç. yb	Yd.	Ç. Cer.	G.cerr	End.	Nefro.	k.d	Polk.
<i>C.albicans</i>	2		3		1	2			2
<i>C. glabrata</i>	2							1(neopl)	1(dm)
<i>C. tropicalis</i>	2			1(valv)		1	2		
<i>C. dupliniensis</i>	3								1
<i>C. parapsilosis</i>		2							
<i>C. kefry</i>	1			1(taş)					
<i>C. lipolytica</i>				1					1

Tablo 13. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* suşlarının kliniklere göre dağılımı

	Yoğun bakım	Nefroloji	Göğüs hast.	Çocuk inf.	Çocuk cer.	Çocuk yb	<i>K.doğum</i>
<i>C. albicans</i>	7	2				1	1
<i>C. glabrata</i>	1	1			2		
<i>C. tropicalis</i>		4					
<i>C. parapsilosis</i>	1		1	1	1	3	
<i>C. kefry</i>							
<i>C. lipolytica</i>	2						

Tablo 14. İzole edilen *Candida* suşlarının klinik örnek, cinsiyet, gönderildiği klinik ve altta yatan hastalığa göre dağılımı

Kateter	E	G öğüs Cer. yb	<i>C. kefyr</i>	Batın cerr.
Kateter	Ç	Çocuk Cer. kl.	<i>C. tropicalis</i>	Hidronefroz
Kateter	Ç	Çocuk Cer. kl.	<i>C. albicans</i>	Üreter atrezisi
Yara	E	Plastik cerr kl.	<i>C. glabrata</i>	Penil yara
Yara	E	Hematoloji kl.	<i>C. albicans</i>	AML
Yara	E	Yanık Ünitesi	<i>C. albicans</i>	Yanık
Yara	E	Yanık Ünitesi	<i>C. albicans</i>	Yanık
Yara	K	Göğüs. Cer. yb	<i>C. parapsilosis</i>	Batın cerr.
Kulak akıntısı	E	Kbb kl.	<i>C. glabrata</i>	Süpüratif otit
Kulak akıntısı	E	Kbb kl.	<i>C. tropicalis</i>	Süpüratif otit
Kulak akıntısı	K	Kbb kl.	<i>C. krusei</i>	Süpüratif otit
Kulak akıntısı	K	Kbb kl.	<i>C. albicans</i>	Süpüratif otit
Kulak akıntısı	E	Kbb kl.	<i>C. albicans</i>	Süpüratif otit
Kulak akıntısı	K	Kbb kl.	<i>C. albicans</i>	Süpüratif otit
Kulak akıntısı	K	Kbb kl.	<i>C. albicans</i>	Süpüratif otit
Balgam	E	Göğüs hast. kl.	<i>C. tropicalis</i>	Koah
Balgam	E	Hematoloji kl.	<i>C. glabrata</i>	Malignensi
Balgam	K	Göğüs hast. kl.	<i>C. tropicalis</i>	Pnömoni
Balgam	E	Göğüs hast. kl.	<i>C. kefyr</i>	Malignensi
Balgam	E	Göğüs hast. kl.	<i>C. albicans</i>	Tbc
Balgam	E	Göğüs hast. kl.	<i>C. albicans</i>	Koah
Balgam	E	Göğüs hast. kl.	<i>C. albicans</i>	Koah
Balgam	E	Göğüs Cer. kl.	<i>C. albicans</i>	Travmatik pnömotoraks
Balgam	K	Genel Cer. kl.	<i>C. albicans</i>	Batın cerr
Balgam	E	Göğüs hast. kl.	<i>C. albicans</i>	Malignensi
Balgam	E	Göğüs Cer. kl.	<i>C. albicans</i>	Koah
Balgam	E	Göğüs hast. kl.	<i>C. albicans</i>	Tbc
Balgam	E	Göğüs hast. kl.	<i>C. albicans</i>	Tbc
Balgam	E	Göğüs Cer. kl.	<i>C. albicans</i>	Koah
Balgam	E	Göğüs Cer. kl.	<i>C. albicans</i>	Malignensi
Balgam	K	Göğüs Cer. kl.	<i>C. albicans</i>	Malignensi
Balgam	K	Hematoloji	<i>C. albicans</i>	Lenfoma
Balgam	E	Göğüs hast. kl.	<i>C. albicans</i>	Malignensi
İdrar	E	Göğüs. Cer. kl.	<i>C. albicans</i>	Batın cerr
İdrar	Ç	Yeni Doğan kl.	<i>C. albicans</i>	Met boz.
İdrar	Ç	Yeni Doğan kl.	<i>C. albicans</i>	Prematürite
İdrar	Ç	Yeni Doğan kl.	<i>C. albicans</i>	Prematürite
İdrar	E	Endokrin kl.	<i>C. albicans</i>	D mellitus
İdrar	K	Endokrin kl.	<i>C. albicans</i>	D mellitus
İdrar	E	Göğüs. Cer. kl.	<i>C. albicans</i>	Batın cerr
İdrar	E	Nöroloji yb	<i>C. albicans</i>	İntra kraiyal kanama
İdrar	K	Üroloji polk	<i>C. albicans</i>	İnfeksiyon
İdrar	K	Üroloji polk	<i>C. albicans</i>	İnfeksiyon
İdrar	K	Çocuk Cer. kl.	<i>C. kefyr</i>	ürolitiazis

İdrar	K	Nöroşirurji yb	<i>C. kefyra</i>	Neoplazm
İdrar	Ç	Çocuk yb kl.	<i>C. parapsilosis</i>	Nörolojik boz.
İdrar	Ç	Çocuk yb kl.	<i>C. parapsilosis</i>	Sepsis
İdrar	Ç	Çocuk polk	<i>C. duplinensis</i>	Üriner inf
İdrar	K	Göğüs Cer. kl.	<i>C. duplinensis</i>	Batın cerr
İdrar	E	Nöroloji yb kl.	<i>C. duplinensis</i>	Pleji
İdrar	E	Gastroenteroloji yb.	<i>C. duplinensis</i>	ÖVK
İdrar	K	Göğüs hast. yb	<i>C. glabrata</i>	Pnömoni
İdrar	K	Göğüs hast. kl.	<i>C. glabrata</i>	Pnömoni
İdrar	K	K. Doğum kl.	<i>C. glabrata</i>	Malignensi
İdrar	Ç	Ç endokrin polk	<i>C. glabrata</i>	D.mellitus
İdrar	K	Nefroloji kl.	<i>C. tropicalis</i>	KBY
İdrar	E	Nefroloji kl.	<i>C. tropicalis</i>	KBY
İdrar	E	Endokrin kl.	<i>C. tropicalis</i>	D.mellitus
İdrar	Ç	Çocuk cer. polk	<i>C. tropicalis</i>	Üretral valv
İdrar	E	Göğüs hast yb	<i>C. tropicalis</i>	Pnömoni
İdrar	E	Nöroloji yb kl.	<i>C. tropicalis</i>	Hemipleji
İdrar	K	Üroloji polk	<i>C. lypolitica</i>	Sistit
İdrar	Ç	Çocuk Cer. kl.	<i>C. lypolitica</i>	Karın ağrısı ety
Kan	K	Göğüs. Cer.yb	<i>C. albicans</i>	Pankreatit
Kan	K	Göğüs. Cer.yb	<i>C. albicans</i>	Akut batın
Kan	E	Kardiyoloji yb	<i>C. albicans</i>	İskemik kalp
Kan	K	Endokrin yb kl.	<i>C. albicans</i>	D.mellitus
Kan	Ç	Çocuk Cer. kl.	<i>C. parapsilosis</i>	İmperfore anüs
Kan	Ç	Çocuk Cer. kl.	<i>C. glabrata</i>	Akut batın
Kan	Ç	Çocuk Cer. kl.	<i>C. glabrata</i>	Özofajit
Kan	E	Nefroloji kl.	<i>C. tropicalis</i>	ABY
Kan	K	Nefroloji kl.	<i>C. tropicalis</i>	KBY
Kan	K	Nefroloji kl.	<i>C. tropicalis</i>	KBY
Kan	K	Nefroloji kl.	<i>C. tropicalis</i>	KBY
Kan	E	Nefroloji kl.	<i>C. glabrata</i>	KBY
Kan	E	Nefroloji kl.	<i>C. albicans</i>	KBY
Kan	E	Nefroloji kl.	<i>C. albicans</i>	KBY
Kan	E	Kardiyo yb. kl.	<i>C. lipolytica</i>	M I
Kan	E	Anestezi yb kl.	<i>C. albicans</i>	Koma
Kan	K	K. doğum kl.	<i>C. albicans</i>	D.mellitus
Kan	Ç	Çocuk yb kl.	<i>C. parapsilosis</i>	İntoksikasyon
Kan	Ç	Çocuk yb kl.	<i>C. parapsilosis</i>	Sepsis
Kan	E	Göğüs cer. yb	<i>C. albicans</i>	Malignensi
Kan	E	Göğüs hast. yb	<i>C. albicans</i>	Pnömoni
Kan	K	Göğüs hast. yb	<i>C. glabrata</i>	Pnömoni
Kan	E	Göğüs hast. yb	<i>C. lipolytica</i>	Pnömoni
Kan	E	Göğüs hast yb	<i>C. parapsilosis</i>	Malignensi
Kan	Ç	Çocuk yb kl.	<i>C parapsilosis</i>	Sepsis
Kan	Ç	Y. Doğan kl.	<i>C albicans</i>	Prematürite

Kan	Ç	Ç. İntaniye kl.	<i>C parapsilosis</i>	Sepsis
Kan	E	Göğüs hast. kl.	<i>C paapsilosis</i>	Pnomoni
Vajen	K	K. Doğum kl.	<i>C albicans</i>	Gebelık
Vajen	K	K. Doğum kl.	<i>C albicans</i>	Vulvovajinal ülserasyon
Vajen	K	Nefroloji kl.	<i>C albicans</i>	Üreter darlığı
Vajen	K	K. Doğum kl.	<i>C albicans</i>	Vajinit
Vajen	K	K. Doğum kl.	<i>C albicans</i>	Anormal uterin kanama(AUK), vajinit
Vajen	K	FTR kliniği	<i>C albicans</i>	Anklozan spondilit
Vajen	K	K. Doğum kl.	<i>C albicans</i>	Gebelık
Vajen	K	K. Doğum kl.	<i>C kefy</i>	Pubertel AUK
Vajen	K	K. Doğum kl.	<i>C kefy</i>	Vajinit
Vajen	K	K. Doğum polk.	<i>C kefy</i>	Vajinit
Vajen	K	K. Doğum polk.	<i>C glabrata</i>	Vajinit
Vajen	K	Hematoloji	<i>C glabrata</i>	Behçet hast.
Vajen	K	K. Doğum polk.	<i>C glabrata</i>	Vajinit
Vajen	K	K. Doğum polk.	<i>C glabrata</i>	Vajinit
Vajen	K	K. Doğum polk.	<i>C glabrata</i>	Vajinit
Vajen	K	K. Doğum polk.	<i>C glabrata</i>	Vajinit
Vajen	K	K. Doğum polk.	<i>C glabrata</i>	Vajinit
Vajen	K	K. Doğum polk.	<i>C tropicalis</i>	Vajinit
Vajen	K	K. Doğum polk.	<i>C glabrata</i>	Vajinit
Vajen	K	K. Doğum polk.	<i>C glabrata</i>	Vajinit
Vajen	K	K. Doğum polk.	<i>C glabrata</i>	Vajinit
Vajen	K	K. Doğum polk.	<i>C glabrata</i>	Vajinit
Vajen	K	K. Doğum polk.	<i>C glabrata</i>	Vajinit
Vajen	K	K. Doğum polk.	<i>C kefy</i>	Vajinit
Vajen	K	K. Doğum polk.	<i>C krusei</i>	Vajinit
Vajen	K	K. Doğum polk.	<i>C krusei</i>	Vajinit
Vajen	K	K. Doğum polk.	<i>C albicans</i>	Vajinit
Vajen	K	K. Doğum polk.	<i>C albicans</i>	Vajinit
Vajen	K	K. Doğum kl.	<i>C albicans</i>	Gebelık
Vajen	K	K. Doğum kl.	<i>C albicans</i>	Servikal erozyon
Vajen	K	K. Doğum polk.	<i>C albicans</i>	Vajinit
Vajen	K	K. Doğum polk.	<i>C albicans</i>	Vajinit
Vajen	K	K. Doğum polk.	<i>C albicans</i>	Vajinit
Vajen	K	K. Doğum polk.	<i>C albicans</i>	Vajinit
Vajen	K	K. Doğum polk.	<i>C albicans</i>	Vajinit
Vajen	K	K. Doğum polk.	<i>C albicans</i>	Vajinit
Vajen	K	K. Doğum polk.	<i>C albicans</i>	Vajinit
Vajen	K	K. Doğum polk.	<i>C albicans</i>	Vajinit

4.2. ANTİFUNGAL DUYARLILIK SONUÇLARI

VITEK 2 Compact System tarafından belirlenen duyarlılık sonuçlarına göre izole edilen 129 *Candida* spp. suşu;

Flukonazol' e %91.47 duyarlı, %4.65 orta duyarlı ve %3.87 dirençli

Vorikonazol'e %99.22 duyarlı, %0.775 dirençli

Amfoterisin B'ye %86.04 duyarlı, %13.17 orta duyarlı, %0.775 dirençli

Flusitozin' e %95.34 duyarlı, %4.659 orta duyarlı olarak tespit edilmiştir. 129 suşun genel direnç durumları **Tablo 15**'de, *Candida* türlerinin direnç dağılımı **Tablo 16**'da gösterilmiştir.

Tablo 15. Saptanan antifungal ilaç duyarlılık durumları

	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
Flukonazol	118 (% 91.47)	6 (% 4.65)	5 (% 3.87)
Vorikonazol	128 (% 99.22)		1 (% 0.775)
Amfoterisin B	111 (% 86.04)	17 (% 13.17)	1 (% 0.775)
Flusitozin	123 (% 95.34)	6 (% 4.659)	

Tablo 16. *Candida* türlerinin direnç dağılımı

Candida türü (n)	Antifungal ilaçlar	duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
<i>C. albicans</i> (62)	Flukonazol	62 (% 100)		
	Vorikonazol	62 (% 100)		
	Amfoterisin B	60 (% 96.7)	2 (% 3.22)	
	Flusitozin	62 (% 100)		
<i>C. glabrata</i> (23)	Flukonazol	17 (% 3.9)	6 (% 26.08)	
	Vorikonazol	23 (% 100)		
	Amfoterisin B	17 (% 73.9)	6 (% 26.08)	
	Flusitozin	23 (% 100)		
<i>C. tropicalis</i> (15)	Flukonazol	15 (% 100)		
	Vorikonazol	15 (% 100)		
	Amfoterisin B	15 (% 100)		
	Flusitozin	15 (% 100)		
<i>C. parapsilosis</i> (10)	Flukonazol	9 (% 90)		1 (% 10)
	Vorikonazol	10 (% 100)		
	Amfoterisin B	10 (% 100)		
	Flusitozin	10 (% 100)		
<i>C. kefry</i> (8)	Flukonazol	8 (% 100)		
	Vorikonazol	8 (% 100)		
	Amfoterisin B	3 (% 37.5)	5 (% 62.5)	
	Flusitozin	6 (% 75)	2 (% 25)	
<i>C. lipolytica</i> (4)	Flukonazol	3 (% 75)		1 (% 25)
	Vorikonazol	3 (% 75)		1 (% 25)
	Amfoterisin B	3 (% 75)		1 (% 25)
	Flusitozin	4 (% 100)		
<i>C. dupliniensis</i> (4)	Flukonazol	4 (% 100)		
	Vorikonazol	4 (% 100)		
	Amfoterisin B	2 (% 50)	2 (% 50)	
	Flusitozin	3 (% 75)	1 (% 25)	
<i>C. krusei</i> (3)	Flukonazol			3 (% 100)
	Vorikonazol	3 (% 100)		
	Amfoterisin B	1 (% 33.3)	2 (% 66.6)	
	Flusitozin		3 (% 100)	

5. TARTIŞMA

Fırsatçı fungal etkenlere bağlı son yıllarda invaziv mikozlar artmıştır. Artan invaziv fungal infeksiyonlar artmış morbidite ve mortaliteyi de beraberinde getirmiştir (82). 1990'lardan sonra infeksiyon, malignite, hematolojik hastalıkların tedavi olanakları artmış bununla birlikte fungal infeksiyon epidemiyolojisi de değişmiştir (83). İnsan vücudunun normal flora elemanı olan *Candida*'lar fırsatçı mikozlar içinde en sık soyutlanan mikroorganizmalardır. *Candida*'lara bağlı insan infeksiyonları; mukokütanöz kandidiyozdan invazif kandidiyozu kadar değişen klinik şekillerde seyredebilir. Muköz membran kolonizasyonunun ilk şart olduğu *Candida* infeksiyonları özellikle geniş spektrumlu antibiyotik, intravasküler kateter, parenteral nutrisyon kullanan, nötropenik olan, cerrahi prosedürler gören, steroid kullanan, kemoterapi alan, böbrek yetmezliği olan, yoğun bakımda uzun süre kalan hastalarda daha fazla görülmektedir (84, 85).

Çalışmamızda laboratuvarımıza gelen çeşitli klinik örneklerde üreyen maya mantarı suşları çalışmaya alındı. Tiplendirilmesi yapılan 129 *Candida* suşunun %29.45 vajen, %23.25 idrar, %21.70 kan, % 13.95 balgam, %5.42 kulak akıntı, %3.87 yara ve %2.32'si kateter örneklerinden elde edilmiştir. Vajinal örneklerinin % 31.5'i yatan, % 68.5'i poliklinik, idrar örneklerinin % 80'i yatan hastalardan, % 20'si poliklinik hastalarından izole edilmiştir. Diğer örneklerin % 100'ü yatan hastalardan izole edilmiştir.

İzole edilen örneklerden *C. albicans* %48.06 oranla en sık tanımlanan tür olmuştur. Bunu *C. glabrata* (%17.82), *C. tropicalis*(%11.62), *C. parapsilosis* (%7.75), *C. kefry* (%6.20), *C. lipolytica* (%3.10), *C. dubliniensis* (%3.10), *C. krusei* (%2.32) izlemektedir.

Candida infeksiyonlarının standart laboratuvar tanısında; etkenin klinik örnekten direkt mikroskopik olarak belirlenmesi, histopatolojik olarak dokuda belirlenmesi, kültürden soyutlanması ve identifikasyonu kullanılmaktadır (89). Karşılaşılan mayaların identifikasyonunda kullanılan konvansiyonel yöntemler zaman alan, yoğun emek gerektiren ve pahalı yöntemlerdir. Bu nedenle azol tedavisi kullanırken invaziv kandidiyazis gelişmesi halinde hekimler duyarlılık sonuçlarını beklemek yerine başka sınıf antifungallere geçmeyi tercih ederler (113). Ticari karbonhidrat asimilasyon temeline dayalı sistemler genellikle *Candida* türlerinin identifikasyonunda kullanılmaktadır.

Kullandığımız yöntem olan VITEK 2 Compact System identifikasyon ve antifungal duyarlılık tespitinin eş zamanlı yapılmasına olanak sağlamakta ve yaklaşık 18 saate sonuç verebilmektedir. MIK değerlerinin spektrofotometrik değerlendirilmesi vizuel değerlendirmeye göre subjektiviteyi ekarte etmektedir. Ayrıca VITEK kurulumu basit, uygulaması kolay, daha az zaman gerektiren ve daha az teknik hata veren bir sistemdir. Sistem MIK değerlerini belirlemede referans sistem olan BMD ile %90'dan fazla uyum göstermekle beraber 48 saate sonuç veren BMD methoduyla karşılaştırıldığında yaklaşık 18 saate sonuç vermesiyle daha avantajlı görülmektedir (115).

Çalışmamızda VITEK 2 Compact System'i kullanarak izole ettiğimiz *Candida*'ların identifikasyonu ve antifungal duyarlılıklarını tespit ettik.

Artemis Global antifungal duyarlılık izlem çalışmasında 1997-2005 yılları arasında 8.5 yıllık süreçte 134 mekezden 205,329 maya örneği toplanmıştır. İzole edilen maya mantarlarının yaklaşık %95.7'si *Candida spp.* olarak tanımlanmıştır. *C. albicans* yaklaşık %65.6 oranda tespit edilmiştir. 1997- 2000 ve 2001- 2005 yılları karşılaştırıldığında *C. albicans* sıklığının %70.9 'den %63.5'e düşüş gösterdiği, *C. glabrata* (%10.2'den %11.4'e), *C. tropicalis* (%5.4 'den %7.5 'a) ve *C. parapsilosis*'te (%4.8'den %6.6'ya) de anlamlı yükselmeler kaydedilmiştir. Bu veriler Non- *albicans* suşlarındaki artışı desteklemektedir (90).

Zepelin ve ark. Almanya'da yaptıkları bir çalışmada da çeşitli örneklerden izole edilen 561 *Candida* suşunu *C. albicans* %58.5, *C. glabrata* %19.1, *C. parapsilosis* %8.0, *C. tropicalis* %7.5 olarak tespit edilmiştir. *C. parapsilosis* suşlarının %89 'u kan kültürlerinden izole edilmiştir (88).

Kanada'da da yapılan iki yıllık çok merkezli bir süveyans çalışmasında, hastane infeksiyonu olduğu bilinen olgulara ait çeşitli klinik örneklerden izole edilen 442 *Candida* suşu sıklık sırasına göre %54 *C. albicans*, %15 *C. glabrata*, %12 *C. parapsilosis*, %9 *C. tropicalis*, %3 *C. lusitaniae*, %3 *C. krusei* ve %3 diğer *Candida spp.* olarak saptanmıştır. Daha önce azol tedavisi gören hastalarda Non- *albicans* suşlarının daha fazla olduğunu belirlemişlerdir (91).

Cömert ve ark Zonguldak'ta yaptıkları 3 yıllık bir çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 320 suşun dağılımını *C. albicans* %65.6, *C. parapsilosis* %11.3, *C. glabrata* %8.8, *C. tropicalis* %7.8 ve diğer *Candida* türleri %4.4 olarak belirlemişlerdir. Bu çalışmada da kan kültürlerinde de 2.sıklıkta *C. parapsilosis* (%21.7) tespit edilmiştir (92).

Otağ ve ark. 2003- 2005 yılları arasında yoğun bakım ünitesinden gelen çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 872 maya suşunu, %40.3 *C. albicans*, %22 *C. tropicalis*, %17 *C. glabrata*, %10 *C. parapsilosis*, %5 *C. kefry* olarak tiplendirmişlerdir (93).

Adiloğlu ve ark. çeşitli klinik örneklerden elde ettikleri *Candida*'ları tiplendirmiş ve dağılımlarını %81.6 *C. albicans*, %13.2 *C. glabrata* %2.6 *C. tropicalis*, %2.6 *C. parapsilosis* olarak bulmuşlardır (5).

İris ve ark yaptığı çalışmada yoğun bakım örneklerinden izole ettikleri 37 *Candida* suşunu %43 *C. albicans*, *C. tropicalis* %22 ve *C. parapsilosis* %22 olarak tespit etmişlerdir (94).

Literatürlere baktığımızda elde ettiğimiz verilerin diğer çalışmalarla uyumlu olduğu belirlenmiştir. *C. albicans* türünün en sık görülmesiyle birlikte Non- *albicans* türlerinin sıklığı ve dağılımı coğrafik bölge, yıl, hasta profilleri gibi faktörlere bağlı olarak değiştiği görülmektedir. Non- *albicans* türlerinin sıklık sırası *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* arasında değişmektedir.

Klinik örneklerin sıklığına göre değerlendirdiğimizde çalışmamızda en sık vajinal örneklerde üreme tespit edilmiştir. Bu örneklerle baktığımızda %50'si *C. albicans* %31.57'si *C. glabrata*, %10.5'i *C. kefyr*, %5.26'sı *C. krusei* ve %2.6'sı *C. tropicalis* olarak tespit edilmiştir. Vulvovajinal kandidoz bütün vajinitlerin %20- 30'unu oluşturmaktadır. *C. albicans* *Candida* vajinitlerinin %75'ini oluşturmaktadır (95).

Kalkancı ve ark. yaptığı çalışmada vulvovajinal kandidoz olgularının tiplendirilme sonuçlarını %60 *C. albicans*, %15 *C. glabrata*, %15 *C. krusei* ve %10 diğer *Candida spp.* olarak belirlemişlerdir (95).

Çalışmamızda izolatlar %23.25 oranla 2.sıklıkta idrar örneklerinden elde edilmiştir. Tür dağılımı %33.3 *C. albicans* , %20, *C. tropicalis*, %13.3 *C. glabrata*, % 13.3 *C. dupliniensis*, %6.6 *C. parapsilosis*, %6.6 *C. kefyr*, %6.6 *C. lipolytica* olarak belirlendi. Yine en sık *C. albicans* olmakla birlikte *C. tropicalis* 2. sıklıkta idi. Hastada uzun süreli antibiyotik kullanımı, üriner kateter varlığı, üriner darlık, yoğun bakım gerektiren durumlar, hastanede uzun süreli yatış gibi durumlar üriner sistem kolonizasyonunu arttırmaktadır. Üriner sistem ya fungemi ve hematogen yayılım ile ya da üriner obstrüksiyon varlığında gerçekleşen asendan infeksiyon yolu ile infekte olmaktadır. İzole ettiğimiz türler %80 yatan hastalardan elde edilmiştir. Hastalarda muhtemel risk faktörleri olduğu düşünülmektedir.

Kaya ve ark yaptığı çalışmada idrar örneklerinde *C. albicans* %68.9, *C. glabrata* % 11.1, *C. kefyr* %8.9, *C. tropicalis* % 6.7 oranında tespit etmişlerdir (96).

Candida'lara bağlı infeksiyonlar içinde kan dolaşımı infeksiyonlarında anlamlı artışlar kaydedilmiştir. Kuzey Amerika ve Avrupa surveyans programları verileri *Candida*'ların nazokomial kan dolaşımı infeksiyonlarında 4. sıraya yükseldiğini belirlemiştir. (86). (87). Nazokomial kan infeksiyonlarının %8- 15'inden *Candida* türleri izole edilmektedir. Kültürlerden izole edilen *Candida*'ların büyük çoğunluğunu *C. albicans* oluşturmakla beraber *C. glabrata*, *C. krusei* ve *C. parapsilosis* gibi Non- *albicans* şuşlarında da artış görülmeye başlanmıştır (88). Bu artışla birlikte direnç sorunları da ortaya çıkmıştır. Direnç gelişiminde azol grubu antifungallerin ampirik kullanımının önemli etkisi olmuştur. Bu açıdan *Candida*'ların tür düzeyinde identifikasyonu ve antifungal duyarlılıkları belirlenmelidir.

Çalışmamızda *Candida*'lar 3. sıklıkta %21.70 oranla kan kültürlerinden izole edilmiştir. Bunlarda da en sık *C. albicans* olmakla birlikte 2. sıklıkta *C. parapsilosis* tespit edilmiştir. *C. parapsilosis* şuşlarının %70 'i kandan izole edilmiştir. *C. parapsilosis*'in kateter kullanımı ve total parenteral beslenme ile ilişkili dolaşım sistemi infeksiyonlarından sorumlu tür olarak ortaya çıkmaktadır (97, 107). İzole ettiğimiz bu şuşların %44.4 'ü çocuk hastalardan izole edilmiştir. European Confederation of Medical Mycology (ECMM) verilerine göre *C. parapsilosis* türleri yaşla birlikte azalmakta, *C. glabrata* türleri ise artmaktadır (84). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da *C. parapsilosis*'in çocuk yaş grubunda non- *albicans* şuşları arasında ilk sırada olduğu gözlenmiştir (107, 117, 118).

Amerika’da 934 kandideminin değerlendirildiği bir çalışmada, %46.8 *C. albicans* tespit etmişlerdir. Non-*albicans Candida* türlerini %42.3 *C. glabrata*, %26.1 *C. tropicalis*, %21.1 *C. parapsilosis* olarak saptamışlardır (98).

Iowa’da Diekema ve ark.1998- 2001 yıllarında yaptığı çalışmada kan kültürlerinden izole ettiği *Candida* türlerinin tiplendirilmesinde *C. albicans*’sı %58, *C. glabrata*’yı %20, *C. tropicalis*’i %11, *C. parapsilosis*’i %7, *C. krusei*’yi %2 ve diğer *Candida spp.*’yi %2 olarak belirlemişlerdir (99).

2002-2005 yıllarında Amerika’da 4 bölgeyi kapsayan ayrı bir çalışmada yine kan kültürlerinde 228 *Candida* suşunun dağılımı *C. albicans* %56, *C. glabrata* %17, *C. parapsilosis* %11, *C. tropicalis* %7, *C. krusei* %3 ve diğer *Candida spp.* %3 olarak tespit edilmiştir (100).

Yine Brezilya’da yapılan başka bir çalışmada 1995- 2003 yıllarında 1000 kandidemiden izole edilen türler *C. albicans* %40, *C. tropicalis* %24, *C. parapsilosis* %23, *C. glabrata* %4.4, *C. guilliermondii* %3, *C. rugosa* % 5.25, *C. krusei* ve *C. pelliculosa* %0.6 olarak tespit edilmiştir. (101).

Godoy ve arkadaşları Latin Amerika hastanelerindeki kan kültürlerinden izole ettikleri 103 *Candida* suşunun %42’sini *C. albicans*, %24.2 sini *C. tropicalis*, %21.3’ünü *C. parapsilosis*, diğerlerini sırasıyla *C. glabrata*, *C. guilliermondii* ve *C. lusitaniae* olarak belirlemişlerdir (85).

Avrupada yapılmış çalışmalara baktığımızda İsviçre’de 1991- 2000 yılları arasında kandidemi epidemiyolojisi ile ilgili bir çalışmada *C.albicans* %68- %64 (1991- 1993 ve 2000’e kadar) oranıyla sık saptanan tür olmuştur. Diğerleri sırasıyla *C. glabrata* %14- %15, *C. tropicalis* %2- %9 ve *C. parapsilosis* %6- %1 olarak tespit edilmiştir (102).

Estrella ve arkadaşları İspanya’da yaptıkları çalışmada çalışmada kan kültürlerinden izole ettikleri 351 *Candida* suşunun % 51’ini *C. albicans*, % 23’ünü *C. parapsilosis*, %10’unu *C. tropicalis*, diğerlerini sırasıyla *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefir*, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. inconspicua*, *C. norvegensis* ve *C. dublinensis* olarak belirlemişlerdir (103).

Mokaddes ve ark. Kuveyt'te yaptıkları 10 yıllık çalışmada kan kültürlerinden elde ettikleri 607 izolatı *C. albicans* %39.5, *C. parapsilosis* %30.6, *C. tropicalis* %12.4, *C. glabrata* %5.6, *C. krusei* %1.6 ve diğerleri %10.2 olarak tespit edilmiştir. 1996- 2000 ve 2001- 2005 yıllarını karşılaştırdıklarında *C. tropicalis* suşlarında 3.4 katlık bir artış belirlemişlerdir. *C. parapsilosis* türlerinin 2. sıklıkta görülmesini küçük bir salgın yaşanan pediatri servisinden daha fazla örneğin gelmesine bağlamışlardır (87).

Bukharie ve ark Suudi Arabistanda yaptıkları çalışmada ise kan kültürlerinden izole ettikleri türleri, *C. parapsilosis* %44.0, *C. albicans* % 19.0, *C. tropicalis* %25.0, *C. krusei* %6.0, *C. glabrata* %3.0 olarak bulunmuştur (104).

Uzakdoğu da Takakura ve ark. yaptığı çalışmada kan kültürlerinden izole ettikleri 535 şuşta yine en sık *C. albicans* %40.7 olarak tespit edilmiştir. Bunu *C. parapsilosis* %23.0, *C. glabrata* %17.9, *C. tropicalis* %11.6 oranlarıyla izlemiştir (105).

Taiwan'da yapılmış çok merkezli çalışmada 535 izolat %41 *C. albicans*, %23 *C. parapsilosis*, %18 *C. glabrata*, %12 *C. tropicalis* ve %2 *C. krusei* tespit edilmiştir (106).

Bakır ve ark.1994- 2000 yılları arasında çalışmada kan kültürlerinden, *C. albicans* %37.2, *C. parapsilosis* %32.2 *C. tropicalis* %12.2, *C. glabrata* %5 olarak tespit etmişlerdir (107).

Arslan ve ark. Konya'da yaptığı çalışmada kan kültürlerinden izole ettikleri 136 *Candida* suşunun 70'ini *C. albicans* (%51.5), 17'sini *C. sake* (%12.5), 12'sini *C. inconspicua/norvegensis* (%8.8), 9'unu *C. tropicalis* (%6.6), 7'sini *C. parapsilosis* (%5.1), 4'ü *C. dubliniensis* (%2.9) ve 17'sini (%12.5) diğer *Candida spp.*olarak tespit etmişlerdir (108).

Çelebi ve ark. yaptığı çalışmada 1997- 2005 yılları arasında 102 kandidemi olgusundan izole edilen türlerin yıllar içindeki dağılımları değişmekle birlikte genele bakıldığında *C. albicans* %39.2, *C. parapsilosis* %21.6, *C. tropicalis* %15.7, *C. glabrata* %6.9, *C. krusei* %4.9, *C. lusitaniae* %3.9 ve diğerleri %7.8 olarak tespit edilmiştir (109).

Bütün bu çalışmalarda da görüldüğü gibi kan kültürlerinde de en sık tespit edilen *Candida* türü *C. albicans* olmuştur. Bununla birlikte Non-*albicans* suşlarında *C. parapsilosis* genelde ilk sırada yer almaktadır. Bizim çalışmamızda bu çalışmalarla uyum göstermektedir. *C. parapsilosis*, *C.albicans*'la beraber deri florasında bulunur. Uygun el hijyeni ve katater bakımı *C.parapsilosis* ile gelişen olguları azaltacaktır(119).

Tespit edilen türlerde ve oranlarda görülen farklılıklar; hasta populasyonu, çalışma süresi, örnek boyutu, yapılan girişimsel tedaviler, alta yatan hastalık, intra vasküler kateter varlığı gibi nedenlere göre değişebilir (87).

Farklı etkenlerin neden olduğu *Candida* infeksiyonları klinik açıdan fark göstermez, ancak her etken antifungal duyarlılık açısından farklılık göstermektedir. Özellikle Non-*albicans* suşlarda mevcut antifungal ilaçlara karşı görülen direnç, ampirik ve profilaktik ilaç stratejilerinde en önemli sorunu oluşturmaktadır (85). Azollere intrinsik dirençli veya daha az duyarlı *C. krusei* ve *C. glabrata* türleri ile oluşan infeksiyon sıklığında artış veya bazı suşlarda görülen Amfoterisin B'ye karşı tedavi sırasında gelişen direnç, *C. glabrata*'da mortalite oranının diğer Non-*albicans* suşlarına göre daha yüksek olması gibi sebepler etkenlerin tespit edilip duyarlılık tespiti yapılması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır.

Çalışmamızda Vitek 2 Compact System ile tespit edilen antifungal direnç dağılımına göre Flukonazol 'e %3.87, Vorikonazol'e %0.775, Amfoterisin B'ye %0.775 oranlarında direnç tespit edilmiştir. Flusitozin'de direnç görülmemiştir.

Flusitozin MİK aralığı $\leq 1 - 8$ µg/ml olarak tespit edilmiştir. %4.65'i 8 µg/ml'de orta duyarlı bulunmuştur. Bunlar *C. krusei* %100 (3), *C. kefry* %25 (2), *C. dupliniensis* %25 (1) olarak tespit edilmiştir.

Flukonazol'de MİK aralığı 1- 64 µg/ml olarak bulunmuştur. Flukonazol direnci, *C. krusei*'de %100 (3) MİK ≥ 64 µg/ml, *C. lipolytica*'da %25 (1) MİK ≥ 64 µg/ml, *C. parapsilosis*'te %10 (1) MİK ≥ 64 µg/ml olarak belirlenmiştir. *C. glabrata*'nın 5 suşu MİK 16 µg/ml, 1 suşu da MİK 32 µg/ml'de orta duyarlı tespit edilmiştir.

Vorikonazol MİK aralığı 0.125- 8 µg/ml olarak tespit edilmiştir. Direnç *C. lipolytica* %25 (1) MİK 4 µg/ml'de belirlenmiştir.

Amfoterisin B MİK aralığı 0.25- 16 µg/ml olarak bulunmuştur. Amfoterisin B'ye karşı direnç yine *C. lipolytica*'da %25 (1) MİK 16 µg/ml olarak tespit edilmiştir. MİK 2 µg/ml 'de *C. glabrata* %26.08 (6), *C. kefyr* %62.5 (5) ve *C. dupliniensis* %50 (2) oranlarında orta duyarlı bulunmuştur.

Brezilya'da yapılmış bir çalışmada 1000 izolatın %97.5'i flusitozin'e, %97.9'u flukonazol'e, %99.7'si vorikonazol'e ve %100'ü Amfoterisin B'ye duyarlı bulunmuştur. MİK aralıkları Amfoterisin B için 0.06- 1 µg/ml, flusitozin ve flukonazol için 0.125- 64 µg/ml, vorikonazol için 0.03- 4 µg/ml olarak tespit edilmiştir (101).

Artemis Global antifungal duyarlılık izlem çalışmasında fukonazol duyarlılığı %86.8 vorikonazol duyarlılığı %92.9 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada Kuzey Amerika'da diğer bölgelere nazaran dirençli suşlar daha fazla tespit edilmiştir. *C. glabrata*'ya karşı direnç durumu bölgelere göre değişmektedir. En düşük oran Asya-Pasifik bölgesinde tespit edilmiştir (90).

Diekema ve ark çalışmalarında 254 *Candida* suşunun %100'ünü Amfoterisin B ve vorikonazol'e duyarlı tespit etmişlerdir. Flusitozin'e %3.6, flukonazol'a %2.8 oranlarında direnç tespit etmişlerdir. İzole edilen *C. glabrata* türlerinde %9.8 oranında flukonazol direnci görülmüştür (99).

Kuveyt' te yapılmış bir çalışmada izole edilen 607 suшта Amfoterisin B direnci *C. parapsilosis*'de %2.2, diğerleri duyarlı ve vorikonazol'e hepsi duyarlı bulunmuştur. Flusitozin direnci *C. albicans*'da %0.8, *C. tropicalis*'te %9.3, *C. parapsilosis*'de %1.6 ve *C. krusei*'de %100, flukonazol direnci de *C. albicans*' da %3.8 *C. glabrata*'da %5.8 olarak tespit edilmiştir (87).

Zepelin ve ark yaptığı çalışmada 561 suшта flusitozin için %4.5 direnç %1.8 doz bağımlı direnç, flukonazol için %3.7 direnç, %5.9 doz bağımlı direnç, vorikonazol için %0.4 direnç, %0.5 doz bağımlı dirençli, Amfoterisin B için %0.5 direnç tespit etmişlerdir (88).

Boschman ve ark. kanser hastalarında izole ettikleri 101 *Candida* türünü *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* ve *C. parapsilosis* olarak tanılamışlardır. Bu suşlarda

Amfoterisin B'ye %0.99 oranında direnç bulunmuştur. Bu direnç *C. krusei*'de ve %12 oranındadır. Flusitozin'e %7.5 oranında direnç bulunmuştur. Bu direnç *C. albicans*'ta ve %10 oranındadır. Flukonazol'e %8.6 oranında direnç bulunmuştur. Bu direnç *C. albicans*'ta %10 ve *C. tropicalis*'te %14 oranlarındadır (110).

Bakır ve ark yaptığı çalışmada izole edilen 140 *Candida* türünde Amfoterisin B'de direnç görülmemiştir. 1 tane izole edilen *C. krusei* suşunda Flukonazol direnci %0.7 oranında saptanmıştır. İzole edilen 2 *C. tropicalis* ve 1 *C. albicans* suşunda Flusitozin direnci %2.14 oranında tespit edilmiştir (107).

Cömert ve ark yaptığı çalışmada flukonazol'e %2.5 direnç saptanmıştır (92).

Adiloğlu ve ark. flusitozin ve Amfoterisin B direncini %2.63 oranında *C. glabrata*'da tespit etmişlerdir (5).

İris ve ark yaptığı çalışmada tespit edilen türlerde Amfoterisin B ve vorikonazol'e %100 duyarlılık saptanmıştır. Flusitozin'e %5 direnç tespit edilmiştir. Flukonazol' e %19 direnç saptanmıştır (94).

Koçoğlu ve ark yaptığı çalışmada flusitozin direncini %1.19 olarak saptamışlardır. Amfoterisin B 'de direnç görülmemiştir (111).

Candida'larda flukonazol direnci %5- 56 arasında oranlarda bildirilmektedir (112). Literatürde, farmakodinamik analizler sonucu, MIK, flukonazol dozu ve klinik sonuçla arasında güçlü bir ilişki olduğu söylenmiştir (113).

Çalışmamızda VITEK 2 Compact System kullanarak elde ettiğimiz veriler, çeşitli tekniklerin kullanıldığı çalışmalarla uyum göstermektedir. Tespit ettiğimiz flukonazol direnci diğer çalışmalara yakındır. Kan kültürlerinden izole ettiğimiz *C.parapsilosis* ve *C.lipolytica* suşlarında vorikonazole de direnç saptanmıştır. Bazı çalışmalarda izole ettikleri Non-*albicans* suşlarında flukonazol ve vorikonazol direnci arasında anlamlı ilişki tespit etmişlerdir (113). Çapraz dirençte görülen artma eğilimleri in vitro duyarlılık testleri sonuçlanıncaya kadar Amphoterisin B veya caspofungin'in tercih edilebileceğini akla getirmiştir (101). Ancak Amphoterisin B'de *C. lusitanae* ve *C. guilliermondii* gibi türlerde primer direnç

görülebilmektedir (114). Flusitozin’de direnç görülmemesi etki spektrumunun dar olması ve yan etkilerinin fazla olması nedeniyle kısıtlı kullanılması sebep olarak düşünülebilir.

Genel olarak düşünüldüğünde elde ettiğimiz verilere göre duyarlılık oranlarının %96-100 arasında değişmesi hastanemizde henüz direnç gelişmediğini göstermektedir. Bu durum ampirik tedavilere katkı sağlayacaktır. Ancak epidemiyolojik çalışmaların ve belli bölgedeki direnç durumunun diğer bölgelere uyarlanamaması, artan Non- *albicans* suşları ve bunlarda görülen direnç artışı, invaziv kandidozlarda görülen artmış mortalite gibi nedenlerle, saptanan maya mantarlarının identifikasyon ve antifungal duyarlılık belirleme gerekliliği fikrini oluşturmuştur. Bu nedenle yaptığımız çalışma, *Candida* identifikasyon ve antifungal duyarlılık tespitinin rutin uygulamada kullanılmasının epidemiyolojik çalışmalar yanında optimal antifungal kullanımına katkıda bulunacaktır. Ayrıca ülke ekonomisi ve üniversite kaynaklarının etkin ve sağlıklı kullanılmasına yardımcı olabileceği öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Jarvis, W.R. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. Clin Infect Dis, 1995; 20 (6), 1526-1530.
2. Dixon DM, Rhodes JC, Fromtling RA. Taxonomy, classification and morfology of the fungi, In “Manual of Clinical Microbiology”, Ed. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH, 8th Ed, 1653- 1659, DC, ASM pres, Washington, 2003.
3. Yücel A, Kantarcıoğlu AS. Hastane kaynaklı mikozlarda epidemiyoloji. Cerrahpaşa Tıp Dergisi, 2001; 32 (4): 259-269
4. Ener B: Hastane infeksiyonu etkeni olarak mantarlar, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Ustaçelebi Ş, 1123- 1127, Güneş Kitabevi, Ankara, 1999.
5. Adiloğlu AK, Şirin MC, Cicioğlu-Ardoğan B, Can R, Demirci M. Çeşitli klinik örneklerden izole elden *Candida* kökenlerinin identifikasyonu ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 20004; 5 (3):33- 36.
6. Şahin E, Ersöz G, Otağ F, Kandemir Ö, Tiftik N, Kaya A, Yalçın A. Hematolojik maligniteli nötropenik ateşli hastalardan izole edilen *Candida* türlerinin değerlendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi. 2006; 20 (2): 121- 124.
7. Jensen J, Munoz P, Guinea J, Rodriguez-Creixems M, Pelaez T, Bouza E. Mixed fungemia: Incidence, risk factors and mortality in general hospital. CID. 2007; 44 (15): 109- 114.
8. Sugar AM, Lyman CA. A pratical guide to medically important fungi and the diseases they cause. Lippincott-Raven Publishers, 95- 119. New York 1998:
9. Pfaller MA, Rex JH, Rinaldi MG. Antifungal susceptibility testing: Technical advances and potential clinical applications. Clin Infect Dis. 1997; 24: 776- 784.
10. Arıkan S. Antifungal duyarlılık testlerini nasıl ve ne zaman yapalım. XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongre Kitabı. 2000; Antalya, 243- 246.
11. Pincus DH, Orega S, Chatellier S. Yeast identification past, present and future methods. Med Mycol. 2007; 45 (2): 97- 121.
12. Yücel A: *Candida*’ların dünü, *Candida* mikrobiyolojisi ve infeksiyonları simpozyumu kitabı; 3- 28, Eskişehir, 2002.
13. Arda M. Mikolojinin kısa tarihçesi. Mikoloji (Genel ve Özel). Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları.1979; 11- 14.

14. Edwards JE: *Candida* species, In: "Principles and Practice of Infectious Diseases", Ed. Mandell GL, Benett JE, Dolin R, 5th Ed, 2656- 2674, Churchill Livingstone, Pennsylvania, 2000
15. Banejere SN, Emori TG, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Horan T et al. Seculer trends in nasocomial primary bloodstream infections in the United States. Am J Med. 1991; 16: 86- 89.
16. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Lippincott Philadelphia New York 1997: 983- 1069.
17. Hoog GS, Bowman B, Graser Y et al. Molecular phylogeni and taxonomy of medically important fungi. Med Mycol 1998; 36 (1): 52- 56.
18. Mc Ginnis MR, Rinaldi MG. Selected medically important fungi and some common synonyms and absolute names. Clin Infect Dis, 1995; 21: 777- 778.
19. Joklik WK, Willett HP, Amos DB, Wilfert CM: Medical mycology, In: "Zinsser Microbiology", 20th Ed, Appleton and Lange; 1071- 1157, 1992.
20. Hazen KC, Howell SA: *Candida*, *Cryptococcus*, and other yeast of medical importance, In "Manual of Clinical Microbiology", Ed. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, Yolken RH, 8th Ed, 1693- 1712, DC, ASM pres, Washington, 2003.
21. Koç AN: Tıbbi bakımdan önemi olan *Candida* türlerinin mikolojik özellikleri, *Candida* mikrobiyolojisi ve enfeksiyonları simpozyumu kitabı; 36- 46, Eskişehir, 2002.
22. Tümbay E: *Candida* türleri, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Ustaçelebi Ş, 1081- 1086, Güneş Kitabevi, Ankara, 1999.
23. Fromtling RA, Rhodes JC, Dixon DM. Taxonomy, Classification, and Morphology of Fungi. In: Murray PR, Jorgensen JH, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. Manual of Clinical Microbiology. Eighth edition. Washington DC: American Society for Microbiology Press, 2003 p. 1653- 1658.
24. Yiş R. *Candida* türlerinin enzim analizi ile identifikasyonu, Uzmanlık tezi, İzmir 2007.
25. Saniç A. Mantarlar: Genel Mikrobiyolojik Özellikler ve Sınıflandırma Mutlu Ulusoy S, Arman D, Uzun Ö editör. Fungal Enfeksiyonlar. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2006 p. 9- 20.
26. Calderone RA. Taxonomy and biology of *Candida*. In: Calderone RA ed. *Candida* and Candidiasis. First edition. Washington DC: American Society for Microbiology Press, 2002 p.15- 27.

27. John E, Edwards JR. *Candida* species. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth edition. Pennsylvania, Churchill Livingstone, 2000 p. 2656- 2674.
28. Hilmioglu S, Ilkit M, Badak Z. Comparison of 12 liquid media for germ tube production of *Candida albicans* and *C. tropicalis*. Mycoses 2007; 50: 282- 285
29. http://www.istabip.org.tr/media/upload/data/kg/cilt20sayi4/018_mantar.pdf
30. Lopez-Ribot JL, Casanova M, Murgui A, Martinez JP et al. Antibody response to *Candida albicans* cell wall antigens. FEMS Immunol Med Microbiol 2004; 41: 187- 196.
31. Chaffin WL, Lopez-Ribot JL, Casanova M, Gozalbo D et al. Cell wall and secreted proteins of *Candida albicans*: identification, function, and expression. Microbiol Mol Biol Rev 1998; 62: 130- 180.
32. Chauahan N, Li D, Singh P, Calderone RA, Kruppa M. The Cell Wall of *Candida* spp. In: Calderone RA, ed. *Candida* and Candidiasis. First edition. Washington DC, American Society for Microbiology Press, 2002 p. 159- 175
33. Adams DJ. Fungal cell wall chitinases and glucanases. Microbiol 2004; 150: 2029- 2035.
34. Ener, B. (2004). Fırsatçı mantarlardan *Candida* türleri. XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi. Aydın, Özet kitabı, 18- 19.
35. Erbakan N. Derinin Mantar hastalıkları. Ankara, Türkiye klinikleri Yayınevi, 1989: 1- 332.
36. Hazen KC, Howell SA. Yeasts. In: Howard DH ed. Pathogenic Fungi in Humans and Animals. Second Edition. New York, NY, USA: Marcel Dekker Incorporated, 2002 p. 499- 529.
37. İnci R: *Candida* infeksiyonlarının patogeneğinde konağın rolü, *Candida* mikrobiyolojisi ve infeksiyonları simpozyumu kitabı; 71- 85, Eskişehir, 2002.
38. Yücel A, Kantarcıoğlu AS. *Candida*'ların patojenlik belirgenleri. Cerrahpaşa J Med. 2000; 31 (3): 172- 186.
39. Hollmer C, Essmann M, Ault K, Larsen B. Adherence and blocking of *Candida albicans* to cultured vaginal epithelial cells: treatments to decrease adherence. Infect Dis Obstet Gynecol 2006; 2006: 98218.
40. Klotz SA, Gaur NK, Lake DF, Chan V, et al. Degenerate peptide recognition by *Candida albicans* adhesins Als5p and Als1p. Infect Immun 2004; 72 (4): 2029- 2034.

41. Zhao X, Pujol C, Soll DR, Hoyer LL. Allelic variation in the contiguous loci encoding *Candida albicans* ALS5, ALS1 and ALS9. *Microbiol* 2003; 149: 2947-2960.
42. Açıkgöz ZC. Biofilmler. *Mikrobiyol Bült.* 1997; 31: 299- 310.
43. Yücesoy M. Karaman M. *Candida* türlerinin biyofilm üretimi ve antifungal duyarlılık paternleri. *Mikrobiol Bült.* 2004; 38 (1- 2): 91- 98.
44. Douglas LJ. Medical importance of biofilms in *Candida* infections. *Rew. Iberoam Micol.* 2002; 19: 139- 143.
45. Jabra-Rizk MA, Falkler WA, Meiller TF. Fungal Biofilm and Drug Resistant. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10 (1): 14- 19.
46. Yang YL. Virulence factors of *Candida* species. *J. Microbiol Immunol Infect.* 2003; 3: 223- 228.
47. Hube B, Naglik J. *Candida albicans* proteinases: resolving the mystery of a gene family. *Microbiology.* 2005; 147: 1997.
48. Haynes K. Virulence in *Candida* species. *TRENDS in Microbiology.* 2001; 9 (12): 591- 596.
49. Odds F.C. *Candida* Species and Virulence. *Features.* 1994; 60 (6): 313-3 18.
50. Yang YL. Virulence factors of *Candida* species. *J. Microbiol Immunol. Infect.* 2003; 36: 223- 228.
51. Schaller M, Borelli C, Korting HC, Hube B. Hydrolytic enzymes as virulence factors of *Candida albicans*. *Mycoses* 2005; 48: 365- 377.
52. Pichova I, Pavlickova L, Dostal J, Dolejsi E, Hruskova-Heidingsfeldova O, Weber J, Ruml T, Soucek M. Secreted aspartic proteases of *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* and *Candida lusitanae*; Inhibition with peptidomimetic inhibitors. *Eur J Biochem.* 2001; 268: 2669- 2677.
53. Fallon K, Baush K, Noonan J, Huguenel E, Tamburini P. Role of aspartic proteases in disseminated *Candida albicans* infection mice. *Infect Immun* 1997; 65: 551- 556.
54. Ghannoum MA. Potential role of phospholipases in virulence and fungal pathogenesis, *Clin Microbiol Rev.* 2000; 13: 122- 143.
55. Warnock DW. Trends in the epidemiology of invasive fungal infections. *Jpn J Med Mycol.* 2007; 48: 1- 12.
56. De Bernardis F, Arancia S, Morelli L, Hube B, Sanglard D, Schafer W, Cassone A. Evidence that members of the secretory aspartyl proteinase gene family, in particular SAP2, are virulence factors for *Candida* vaginitis. *J Infect Dis.* 1999; 179: 201- 208.

57. Howard DH. Acquisition, transport and storage of iron by pathojenik fungi, Clin Microbiol Rev. 1999; 12: 394- 404.
58. Uzun, Ö. 2000;. Kandidemi. 2. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi. Ankara, Özet kitabı, 159- 162.
59. Wilson, M.L.Weinstein, M.P.Reimer, LG. Mirrett, S.Reller, LB. Controlled comparison of the BacT/Alert and BACTEC 660/730 nonradiometric blood culture systems. J Clin Microbiol 1992; 30 (2): 323- 329.
60. Karakoç E. Çeşitli Candida türlerinin dört değişik antifungale duyarlılıklarının mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması. Uzmanlık Tezi. Erzurum 2007.
61. Yeo SF, Wong B. Current status of nonculture methods for the diagnosis of invasive fungal infections. Clin Microbiol Rev. 2002;15: 464- 485
62. McLintock, L.A., Jones, B.L. Advances in the molecular and serological diagnosis of invasive fungal infection in haemato-oncology patients. Br J Haematol, 2004; 126 (3), 289- 297.
63. Lindsley MD, Warnock DW, Morrison CJ. Seroloji and diagnosis of fungal Infections. In: Dentrick B, Hamilton RG, Folds JD . 7th ed. Washington, DC: ASM Pres, 2006.
64. Einsele H, Hebart H, Roller G. Detection and identification of fungal pathogens in blood by using molecular probes. J Clin Microbiol 1997; 35: 1353– 1360
65. Saraçlı MA. Candida infeksiyonlarının laboratuvar tanısında moleküler ve genetik tanı yöntemleri. Candida mikrobiyolojisi ve infeksiyonları ve simpozyumu 2002; Simpozyum kitabı,133- 144, Eskişehir
66. Bennett JE. Antifungal agents. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. Principles and practice of infectious disease (4rd edition).vol.1 Newyork Churchill Livingstone, 1995; 401- 410
67. İnci, R. Antifungal ilaçlar, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Ustaçelebi S. Günes Kitabevi, 1999: 1155- 1158
68. Neely, M.N, Ghannoum, M.A. The exciting future of antifungal therapy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2000; 19 (12), 897- 914.
69. Stevens, D.A., Bennett, J.E. 2000; Antifungal agents. In: Principles and Practice of Infectious Diseases, Eds, Mandell, G.L, Bennett, J.E., Dolin, R., 448- 459
70. Sheehan, D.J. Hitchcock, C.A, Sibley, C.M. Current and emerging azole antifungal agents. Clin Microbiol Rev, 1999; 12 (1), 40- 79.
71. Tabak, F. Vorikonazol: Klinik kullanım, yan etkiler, ilaç etkileşimleri. *Flora*, 2005; 10(2), 12- 20

72. Johnson, L.B, Kauffman, C.A. Voriconazole: A new triazole antifungal agent. Clin Infect Dis, 2003; 36 (5), 630- 637
73. Ghannoum MA, Rice LB: Antifungal agents: Mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance, Clin Microbiol Rev 1999; 12 (4): 501- 517
74. Arıkan S, Rex JH. Resistance to antifungal agents. In: Merz WG, Hay RJ. Topley Wilson's Microbiology and Microbial Infections, Medical Mycology. 2005; 168-181.
75. White TC, Marr KA, Bowden RA. Clinical, cellular and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. Clin Microbiol Rev 1998;11: 382- 402
76. Loeffler JK, Henke N, et al. Quantification of fungal DNA by using fluorescence resonance energy transfer technology and light cycler system. J Clin Microbiol 2000; 38: 586- 590.
77. Koç A.N. 5. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi. Çanakkale, Tutanaklar, 2007; 165- 172.
78. Dennig D, Baily GG, Hood SV. Azole resistance in Candida. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997;16: 261- 280
79. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH. Incidence of bloodstream infections due to Candida species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based program .J Clin Microbiol 2004; (4): 1519- 1527
80. Kuştımur S. Antifungal duyarlılık testleri. Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Öncü Basımevi. Güneş Kitabevi, 1999: 1159- 1165
81. Wayne PA. National committee for clinical laboratory standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast, second edition. Approved standard NCCLS, 2002
82. Pfaller MA, Diekema DJ. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: Concern for resistance beyond Candida albicans and Aspergillus fumigatus. J Clin Microbiol 2004; (10): 4419- 4431
83. Fridkin SK. The changing face of fungal infections in health care settings. CID 2005; 41 (11): 1455- 1460
84. Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. Mycoses 2008; 52 (12): 197- 205
85. Godoy P, Tiraboschi IN, Severo LC. Species distribution and antifungal susceptibility profile of Candida spp. Bloodstream isolates from Latin American hospitals. Mem Inst Oswaldo Cruz 2003; (4): 401- 405

86. Jensen J, Munoz P, Guinea J. Mixed fungemia: Incidence, risk factors and mortality in a general hospital. CID 2007; 44 (6): 109- 114
87. Mokaddes EM, Al-Sweih NA, Khan ZU. Species distribution and antifungal susceptibility of *Candida* bloodstream isolates in Kuwait: a 10-year study. J Med Microbiol 2006; (10): 255- 259
88. Zepelin MB, Kunz L, R  chel R. Epidemiology and antifungal susceptibilities of *Candida* spp. to six antifungal agents: results from a surveillance study on fungaemia in Germany from July 2004 to August 2005. J Antimicrob Chemother 2007;60 (4): 424- 428.
89. Brandt ME, Warnock DW. Laboratory aspect of medical mycology . In: Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD, ed. Clinical Mycology. First edition. Oxford University Press, 2003 p.3- 22.
90. Pfaller M.A, Diekema D.J, Gibbs D.L. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2005: an 8.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species and other yeast Species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. J Clin Microbiol. 2007; (45): 6, 1735- 1745
91. St- Germain G, Laverdie M, Pelletier R, Bourgault M, Libman M, Lemieux C, Noel G: Prevalence and antifungal susceptibility of 442 *Candida* isolates from blood and other normally sterile sites: Results of a 2- year (1996 to 1998) multicenter surveillance study in Quebec, Canada, J Clin Microbiol 2001; 39 (3): 949- 953
92. Comert F, K  lah C, Aktas E. Identification of *Candida* species isolated from patients in intensive care unit and in vitro susceptibility to fluconazole for a 3-year period. Mycoses 2006; 50, 52– 57.
93. Otağ F, Aslan G, Şen S. 2003-2005 s  resinde klinik   neklerden izole edilen maya türlerinin d  erlendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi, 2005; 19 (4): 435- 443
94. İris-efe N, Ersöz-AratM, Şimşek F.Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen *Candida* türlerinin identifikasyonu ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. Klimik Dergisi , 2008; 2 (21) : 61- 64
95. Kalkancı A, Biri A, Bozdayı G. Vulvojaninol kandidoz olgularından izole edilen *Candida* spp.   rneklerinin antifungal duyarlılıklarının araştırılması. J Gynecol Obst 2005; 15: 87- 90

96. Kaya K, Kaya S,Avuduk A. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 10 Aylık Periyotta Saptanan Kandidüri Etkenlerinin Dağılımı ve Antifungal Duyarlılıkları. C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi , 2004; 26 (2): 71 – 74
97. Jarwis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species Clin Infect Dis, 1995;20: 1526- 1530
98. Edmond M.B, Wallace S.E, McClish D.K. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. Clin Infect Dis, 1999; 29 (2): 239- 244
99. Diekema D. J, Messer S. A, Brueggemann A. B. Epidemiology of Candidemia: 3-Year Results from the Emerging Infections and the Epidemiology of Iowa Organisms Study. J Clin Microbiol, 2002; 4 (40):1298–1302 Garey K.W,Rege
- 100.Garey K.W, Rege M, Pai M. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with Candidemia: A multi-institutional study. CID 200; 43: 25-31
101. Mattaa DA, Almeidaa LP, Machado AM. Antifungal susceptibility of 1000 *Candida* bloodstream isolates to 5 antifungal drugs: results of a multicenter study conducted in Sao Paulo, Brazil, 1995– 2003
102. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U. Epidemiology of Candidemia in Swiss Tertiary Care Hospitals: Secular Trends, 1991–2000. CID 2004; 2 (38): 311- 320
103. Cuenca-Estrella M, Rodriguez D, Almirante B Barcelona Candidemia Project Study Group. In vitro susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* species to six antifungal agents: results from a population-based active surveillance programme, Barcelona, Spain, 2002- 2003. J Antimicrob Chemother 2005; 55 (2): 194- 199.
104. Bukharie H.A. Nosocomial Candidemia in a tertiary care hospital in Saudi Arabia. Mycopathologia , 2001; 153: 195– 198
105. Takakura S, Fujihara N, Saito T. National surveillance of species distribution in blood isolates of *Candida* species in Japan and their susceptibility to six antifungalagents including voriconazole and micafungin. J Antimicrob Chemother, 2004; 53: 283– 289
106. Hisui JL, Jong AN, Monto H. Factors accounting for misidentification of *Candida* species. J Microbiol Immunol Infect 2001; 34: 171- 177
107. Bakır M,Cerikçioğlu N,Barton R. Epidemiology of *Candida* in Tukish tertiary care hospital. APMIS, 2006; 114: 601- 610
108. Arslan U, Uysal EB, Işık F. 2002- 2005 yılları arasında kan örneklerinden soyutlana *Candida* türleri İnfeksiyon Dergisi, 2006; 20 (3):177- 181
109. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Özdemir Ö. Nosocomial candidaemia in children: results of a 9-year study. Mycoses, 2007; 51: 248– 257

110. Boschman CR, Bodnar UR, Tornatore MA. Thirteen-Year evolution of azole resistance in yeast isolates and prevalence of resistant strains carried by cancer patients at a large medical center. *Antimicrobial Agent and Chemotheapy* 1998; 4 (42): 734- 738
111. Koçoğlu E, Bayram A, Balcı İ. Klinik örneklerden izole edilen kandida türleri ve antifungal duyarlılıkları. *Van Tıp Dergisi*, 2005;12 (3): 195- 200
112. Wenish C, Linnau KF, Parschalk B. Rapid susceptiblity testing of fungi by flow cytometry using vital staining. *J Clin Microbiol*, 1997; 35: 5- 10
113. Forrest G. Hasta izleminde antifungal duyarlılık testlerinin rolü. *Current Opinion in Infectious Diseases Türkçe Baskı*, 2007; 1 (29): 17- 25
114. Keçeli S, Budak S, Tamer-Sönmez G. Candida türlerinin bazı antifungallere duyarlılıklarının ve fosfolipaz aktivitelerinin araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 2003; 17 (3): 321- 324
115. Pfaller M.A, Diekema D.J, Procop G.W. Multicenter comparison of the VITEK2 Yeast Susceptibility Test with the CLSI Broth Microdilution Reference Method for testing fluconazole against *Candida* spp. *J Clin Microbiol*, 2007, 3: 796– 802
116. Hata DJ, Hall L, Fothergill AW. Multicenter evaluation of the new VITEK 2 Advanced Colorimetric Yeast Identification Card. *J Clin Microbiol*, 2007, 4: 1087– 1092
117. Kuzucu C, Durmaz R, Otlı B, Aktaş E, Gulcan H, Cizmeci Z. Species distribution, antifungal susceptibility and clonal relatedness of Candida isolates from patients in neonatal and pediatric intensive care units at medical center in Turkey. *New Microbiologica* 2008; 31: 401-8.
118. Cerikcioğlu N, İlki A, Bilgen H, Özek E, Metin F, Kalaça S. The relationship between candidemia and candidal colonization and virulence factors of the colonizing strains in preterm infants. *Turk J Pediatr* 2004; 46: 245-50.
119. Ener B. Candida infeksiyonlarında epidmiyoloji ve laboratuvar tanı. *ANKEM Derg* 2008;22(Ek 2):264-269