

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**HASTANEDE YATAN HASTALARDAN ENFEKSİYON ETKENİ
OLARAK SOYUTLANAN CANDIDA SUŞLARININ
TİPLENDİRİLMESİ VE ANTİFUNGAL İLAÇLARA KARŞI
DUYARLILIKLARININ E-TEST YÖNTEMİ İLE
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Kürşat KARADABAN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Kutbettin DEMİRDAĞ**

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ayhan AKBULUT

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

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

Prof. Dr. Kutbettin DEMİRDAĞ _____

Danışman

Uzmanlık Sınavı Juri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her aşamada desteği ile yanımda hissettiğim, tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Kutbettin Demirdağ'a teşekkürlerimi sunarım.

Başta saygıdeğer hocam Prof. Dr. S. Sırrı Kılıç'a olmak üzere eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım sayın hocalarım Prof. Dr. Ayhan Akbulut'a, Prof. Dr. Ahmet Kalkan'a, Doç. Dr. Mehmet Özden'e ve Doç. Dr. İlhami Çelik'e tüm kalbimle teşekkür eder, minnet ve saygılarımı sunarım.

Eğitimim süresince birlikte her şeyi paylaştığımız, hiçbir konuda yardımlarını benden esirgemeyen Dr. Şafak Özer Balın, Dr. Necmettin Yıldırım, Dr. Müge Özgüler, Dr. Meral Şimşek, Dr. Ayşe Sağmak Tartar, Dr. Yasemin Çelik, Dr. Derya Beslenti ve Dr. Birhan Akbayır olmak üzere tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinin hemşirelerinden öncelikle Handan Kılıç olmak üzere tüm hemşirelerine ve personellerine, ayrıca tez çalışmamda yardımlarını gördüğüm personel arkadaşlarım Mustafa Şeker'e ve Cemil Özer'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Evliliğim boyunca her konuda bana destek olan ve yardımlarını esirgemeyen, hayat arkadaşım Tuğba Karadaban'a ve doğduğu andan itibaren ailemize mutluluk katan, oğlum Kutay Karadaban'a bundan sonra daha fazla zaman ayıracağıma ümit ederek teşekkür ediyorum.

ÖZET

İnvaziv *Candida* enfeksiyonlarının öneminin artışında; epidemiyolojik faktörler, risk faktörleri, mortalite, yeni etkenler, tanı zorluğu, tedavi maliyetleri ve antifungal ajanlara direnç gelişimi gibi pek çok faktörün katkısı vardır.

Bu çalışmada, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Nisan 2009 ile Nisan 2011 tarihleri arasında kandidemi ve/veya invaziv *Candida* enfeksiyonu tanısı ile takip edilen tüm hastalar klinik farkı gözetmeksizin değerlendirmeye alındı. Hastalar yaş, cinsiyet, invaziv *Candida* enfeksiyonu oluşumuna zemin hazırlayan risk faktörleri, takip edildikleri klinikler, invaziv *Candida* enfeksiyonu ataklarının sistemlere göre dağılımı açısından değerlendirildi. İzole edilen *Candida* suşları germ tüp testi ve API ID 32 C identifikasyon sistemi ile tiplendirildi ve antifungal duyarlılıkları E-test yöntemi ile çalışıldı.

İnvaziv *Candida* enfeksiyonu tanısı alan 111 hastanın 49'u (%44,1) yoğun bakım ünitesinde, 62'si (%55,9) ise diğer kliniklerde takip edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $54,8 \pm 20,8$ olup 64'ü (%57,7) erkek, 47'si (%42,3) kadın olarak saptanmıştır. İnvaziv *Candida* enfeksiyonu gelişiminde en sık görülen risk faktörleri sırası ile geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (%92,8), santral venöz kateter (%57,7) ve idrar kateteri varlığı (%55) olarak saptanmıştır. 111 invaziv *Candida* enfeksiyonu olgusunda en sık izole edilen *Candida* türü *Candida albicans* olup (%45,9), bunu *Candida parapsilosis* (%19,8), *Candida tropicalis* (%9,9) ve *Candida glabrata* (7,2) izlemiştir. %17,2 olguda ise diğer *Candida* türleri izole edilmiştir. Antifungal duyarlılık testlerinde itrakonazol direnci *Candida albicans* için %5,8, albicans dışı türler için %28,3, flukonazol direnci *Candida albicans* için %5,8, albicans dışı türler için %20 ve amfoterisin B direnci *Candida albicans* için %1,9, albicans dışı türler için %1,6 olarak saptanmıştır. *Candida albicans*'da vorikonazol direnci saptanmazken, albicans dışı türler için vorikonazol direnci %10 olarak saptanmıştır. En yüksek direnç itrakonazole karşı saptanırken bunu ikinci sırada flukonazol takip etmiştir. Çalışmamızda, vorikonazol ve amfoterisin B'ye karşı düşük oranlarda direnç saptanırken, kaspofungine karşı direnç saptanmamıştır. **Anahtar kelimeler:** İnvaziv *Candida* enfeksiyonları, *Candida* türleri, antifungal duyarlılık.

ABSTRACT

TYPING OF CANDIDA SPECIES ISOLATED FROM PATIENTS IN HOSPITAL AS AN INFECTIOUS AGENT AND EVALUATION OF THEIR SUSCEPTIBILITY TO ANTIFUNGAL DRUGS WITH E-TEST METHOD

Many factors such as epidemiologic factors, risk factors, mortality, new agents, the difficulty of diagnosis, treatment costs, and development of resistance to antifungal agents contribute to increased importance of invasive *Candida* infections.

Between April 2009 and April 2011, all patients who were followed up for diagnosis of candidemia and/or invasive *Candida* infections at Medical School Hospital of Firat University were included in this study, regardless of department. Patients were evaluated in respect to age, gender, risk factors predisposing to the formation of invasive *Candida* infections, related clinics which followed up patients, distributions of invasive *Candida* infection attacks according to the systems. Isolated *Candida* strains were identified by germ tube test and API ID 32 C identification system and their antifungal susceptibility were tested with E-test method.

Fortynine (44,1%) of 111 patients with invasive *Candida* infections were followed up at intensive care unit and the remaining 62 (55,9 %) patients were followed up at the other departments. The mean age was $54,8 \pm 20,8$ years, 64 (57,7%) patients were male and 47 (42,3%) patients were female. The most common risk factors for invasive *Candida* infections were identified as use of broad-spectrum antibiotics (92,8%), presence of central venous catheter (57,7%), and presence of urinary catheter at patients (55%). The most commonly isolated *Candida* species among 111 patients with *Candida* infections was *Candida albicans* (45,9%) followed by *Candida parapsilosis* (19,8%), *Candida tropicalis* (9,9%) and *Candida glabrata* (7,2%). Other *Candida* species were isolated from 17,2% of cases. Itraconazole resistance for *Candida albicans* and for non-albicans species at antifungal susceptibility tests was 5,8% and 28,3%, respectively, and fluconazole resistance for *Candida albicans* and for non-albicans species was 5,8% and 20%, respectively, amphotericin B resistance for *Candida albicans* and non-albicans species was 1,9% and 1,6%, respectively. There was no voriconazole resistance in *Candida albicans*, while this resistance was found as 10% for non-albicans species. The highest resistance was found against itraconazole followed by fluconazole. In our study, the resistance

against voriconazole and amphotericin B were found at very low rates, while there was no resistance against caspofungin.

Key words: Invasive *Candida* infections, *Candida* species, antifungal susceptibility

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	I
ONAY SAYFASI	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Mantarların Tarihçesi	2
1.2. Mantarların Genel Özellikleri	4
1.2.1. <i>Candida</i> Türlerinin Morfolojisi	5
1.2.2. Antijenik Yapı	7
1.2.3. Virulans Faktörleri	8
1.2.4. Epidemiyoloji	9
1.2.5. Patogenez	11
1.2.6. <i>Candida</i> Türlerinde Antifungal İlaçlar ve Direnç Mekanizmaları	12
1.2.7. İnvaziv <i>Candida</i> Enfeksiyonları ve Tipleri	14
1.2.8. İnvaziv <i>Candida</i> Enfeksiyonlarında Risk Faktörleri	18
1.3. <i>Candida</i> 'ların Tanımlanması	20
1.3.1. Serolojik Tanı Yöntemleri	21
1.3.2. Moleküler Tanı Yöntemleri	23
1.4. Mantarların Differansiyasyonu	23
1.5. Antifungal Duyarlılık Testleri	24
1.5.1. Dilüsyon Yöntemi	25
1.5.2. Disk-Diffüzyon Yöntemi	25
1.5.3. E-Test Yöntemi	25

2. GEREÇ VE YÖNTEM	27
2.1. Çalışma Değişkenleri	27
2.2. Mikrobiyolojik Teknikler	27
2.2.1. Örneklerin Alınması ve Laboratuvara Transportu	27
2.2.2. Kültür ve Gram Boyama	28
2.2.3. Sabouraud Dekstroz Agar	28
2.3. <i>Candida</i> 'ların İdentifikasyonu	29
2.3.1. Germ Tüp Testi	29
2.3.2. API ID 32 C	30
2.4. E-Test Yöntemi İle Antifungal Duyarlılık Testi	32
2.4.1. E-Test İçin Uygun Besiyeri	32
2.5. İstatistiksel Değerlendirme	34
3. BULGULAR	35
3.1. Hastaların Demografik ve Epidemiyolojik Özellikleri	35
3.2. Mikrobiyolojik Bulgular	36
4. TARTIŞMA	40
5. KAYNAKLAR	51
6. ÖZGEÇMİŞ	69

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Mantarların Sınıflandırılması	5
Tablo 2.	Sık Rastlanan <i>Candida</i> Türlerinin Karbonhidrat Fermentasyon ve Asimilasyon Özellikleri	7
Tablo 3.	Hematojen ve Hematojen Olmayan <i>Candida</i> Enfeksiyonları	15
Tablo 4.	İnvaziv <i>Candida</i> Enfeksiyonu Gelişmesine Zemin Hazırlayan Risk Faktörleri	19
Tablo 5.	Kandida Skorlaması	19
Tablo 6.	Serolojik Testlerin Duyarlılık ve Özgüllük Oranları	22
Tablo 7.	<i>Candida</i> Türlerinin Antifungal Duyarlılıkları	23
Tablo 8.	CLSI'e Göre MİK ($\mu\text{g/ml}$) Değerleri	26
Tablo 9.	Hastaların Servislere Göre Dağılımı	35
Tablo 10.	Hastaların Eşlik Eden Klinik Durumları ve Risk Faktörleri	36
Tablo 11.	İnvaziv <i>Candida</i> Enfeksiyonu Olgularından İzole Edilen <i>Candida</i> Türleri	37
Tablo 12.	<i>Candida</i> Türlerinin Yıllara Göre Dağılımı	37
Tablo 13.	Germ Tüp Testi Sonuçları	38
Tablo 14.	İnvaziv <i>Candida</i> Enfeksiyon Ataklarının Sistemlere Göre Dağılımı	38
Tablo 15.	<i>Candida</i> Türlerinin Antifungal Duyarlılık Oranları	39
Tablo 16.	Türlere Göre Antifungal İlaç Direnci	39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Sabouraud Dekstroz Agar'da <i>Candida</i> Kolonilerinin Görünümü	29
Şekil 2. API ID 32 C Test Stribi ve Testin Yapılması Esnasında Kullanılan Test Materyalleri	31
Şekil 3. API ID 32 C Testinin Değerlendirilmesinde Kullanılan Demonstrasyon Kağıdı	31
Şekil 4. RPMI 1640 Besiyerinde E-Test'in Görünümü	33

KISALTMALAR LİSTESİ

BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CI	: Kolonizasyon indeksi
CLSI	: Clinical Laboratory Standards Institute
GTT	: Germ tüp testi
MİK	: Minimal İnhibitör Konsantrasyonu
NCCLS	: National Committee for Clinical Laboratory Standarts
SDA	: Sabouraud-dekstroz-agar
SPP	: Species
ÜSi	: Üriner sistem infeksiyonu
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

1. GİRİŞ

Günümüzde invaziv *Candida* enfeksiyonlarının öneminin artışı; epidemiyolojik faktörler, risk faktörleri, mortalite, yeni etkenler, tanı zorluğu, yeni antifungaller ve klinik kullanımları, tedavi maliyetleri, antifungal ajanlara direnç gelişimi, istenmeyen etkiler, kombine tedavi gereksinimlerinin ortaya çıkışı gibi pekçok faktörün katkısı vardır (1).

Hemen hemen nozokomiyal mantar enfeksiyonlarının tümü fırsatçı enfeksiyon olarak tanımlanabilir; çünkü saprofit, zararsız mantarlar özellikle özel konaklarda, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan vb. ağır hastalarda yaşamı tehdit eden ağır, invaziv *Candida* enfeksiyonlarına yol açarlar. Özellikle son 10 yıldır daha agresif antitümör tedaviler, mukoza harabiyetinde artış, santral venöz kateter takılma sıklığında artış, uzun ve ciddi nötropeniye yol açma, hücrel bağışıklıkta bozulma gibi risk faktörleri mantar enfeksiyonlarının artışına sebep olmaktadır. Fungal enfeksiyonların daha fazla olasılıkla düşünülür olması ve daha iyi tanı yöntemlerinin kullanılmaya başlanması da tanı konulan hasta sıklığını arttırmıştır (2).

Candida türleri nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarının ilk dört etkeni arasına girmiştir. *Candida*'lara bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarının üçte ikisi nozokomiyaldir. Son yıllarda görülme sıklığı % 8-10 olarak bildirilmektedir. Avrupada yoğun bakım enfeksiyonlarının etyolojisinde %17 oranında rol aldığı bildirilmiştir. Tüm invaziv *Candida* enfeksiyonu vakalarının %10-20'si kandidemi şeklinde klinik prezentasyon göstermektedir (3).

C. albicans (*Candida albicans*), invaziv *Candida* enfeksiyonlarının en önemli etkeni konumundayken son yıllarda albicans dışı *Candida* türlerinde artış dikkat çekicidir. Albicans dışı *Candida* (*Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida guilliermondii*, *Candida lusitanae*) artışı aynı zamanda antifungal direnci ve artmış komplikasyon ve mortaliteyi de beraberinde getirirken, bu artışın en önemli nedeni önceden kullanılan antifungallerdir. Önceki flukonazol kullanımı *C. parapsilosis*, *C. glabrata* ve *C. krusei* gelişimine zemin hazırlarken, önceden amfoterisin B kullanımı *C. glabrata* ve *C. lusitanae* enfeksiyonuna zemin hazırlar (4).

İnvaziv *Candida* enfeksiyonlarının tedavisinde yeni antifungal ajanlara gereksinim duyulmasının en önemli nedenleri, mevcut ajanlarla ilgili yetersiz etkinlik, direnç gelişimi ve toksisite sorunudur. İlk geliştirilen flukonazoldür. Amfoterisin B'nin toksik etkilerini ortadan kaldırmak amacıyla lipid formülasyonları klinik kullanıma girmiştir. Daha sonraki yıllarda ekinokandinler (kaspofungin, mikafungin, anidulafungin) ve yeni azol türevleri (vorikonazol, posakonazol) geliştirilmiştir (2).

İnvaziv *Candida* enfeksiyonlarına neden olan mantarların çeşitliliği ve değişken tipte olmaları, tedavide kullanılan antifungal ilaçlar, konakla ilgili değişen faktörler; enfeksiyon etkeni mantarların tür düzeyinde dağılımının belirlenmesini ve tedavide kullanılacak antifungal ilaçlara duyarlılığı saptayabilecek standart bir antifungal duyarlılık testinin geliştirilmesini gerekli kılmıştır. Antifungal duyarlılık testi sonuçları ile esas ulaşılmak istenen hedef, enfeksiyonun tedavisi için kullanılan ilacın klinik başarı sağlayabilme oranını önceden tahmin edebilmektir (5).

Bu çalışmada, enfeksiyon etkeni olarak soyutlanan *Candida*'ların tür düzeyinde dağılımının belirlenmesi, antifungal ajanlara karşı in vitro duyarlılıklarının saptanması ve böylece amprik ve özgün tedavi planlamalarına ışık tutulması ve enfeksiyon etkeni olan *Candida*'lar arasında dirençli türlerin görülme sıklığının ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

1.1. Mantarların Tarihçesi

Mantar enfeksiyonlarına ilişkin bilinen en eski belge MÖ 1000-2000 arasında tarihlenen Samhita adlı Hindu kutsal yazıtında bulunmaktadır ve ayakta misetomadan söz eder. Diğer eski belgeler arasında MÖ 300-400 yıllarında İstanköy'lü hekim *Hipokrat*'ın trush biçimindeki kandidozu tartışan metni ile bir Roma'lı ansiklopedist olan *Aulus Cornelius Celsus*'un halen Vatikan Kütüphanesi'nde korunmakta olan sekiz ciltlik "*De Re Medicina*" adlı eserinde söz ettiği yangılı ringworm, ağızda kandidiyazis sayılabilir. Ortaçağın sonlarına doğru enfeksiyon hastalıklarından söz edilmeye başlanmış, 15-19. yüzyıllar arasında mikoloji ve özellikle tıp mikolojisinde, İtalya'da hekimlerle diğer bilim adamları mikroorganizmaları ve etyolojik etkenlerini anlamaya çalışmışlar, tarif etmişler ve tartışmışlardır (6).

G. Bauhin 1560-1624 yılları arasında mantarlar üzerine araştırmalar yapmış ve "*Pinax Theatri Botanici*" adlı eserinde 100 kadar mantarın özelliklerini bildirmiştir. 17. yüzyılda mikroskobun bulunmasıyla mantar sistematiki çalışmaları başlamış, *Tournefort* çeşitli mantarlar ve likenler üzerinde incelemeler yaparak bunları, morfoloji ve diğer karakterlerine dayanarak, 6 gruba (*Fungus*, *Boletus*, *Agaricus*, *Lycoperdon*, *Coralloides*, *Tubira*) ayırmış ve "*Element de Botanique*" adlı eserinde yayımlamıştır (7).

E. Fries 1794-1878 yılları arasında bugünkü mantar sistematikiğinin esasını kurmuş, "*Systema Mycologicum*" adlı eseri hazırlamıştır. R. Remak, J.L. Schönlein ve D. Gruby 1841-1844 yılları arasında birbirlerinden bağımsız olarak favusu incelemiş ve bu hastalığa bugün *Trichophyton schoenleinii* adı verilen mantarın sebep olduğunu bulmuşlardır. Gruby favus'un mantarını tam olarak izole etmiş ve sağlam bir insana bulaştırmak suretiyle bir enfeksiyona yol açan mikrobun o enfeksiyonun etkeni olarak kabul edilebilmesi için ileri sürölen şartları çok önceden uygulamıştır. Bu alandaki birçok başarılı çalışmalarından dolayı tıp mikolojisinin başlangıcı daima Gruby ile başlatılmıştır (8).

Yirminci yüzyılın başlarında *Candida* türlerinin başka organların enfeksiyonlarına da sebep olduğu tarif edilmiştir. *Dubendorfer* 1904'de onikomikoz, *Jacobi* 1907'de dermatit, *Rafin* 1910'da sistit, *Castellani*, 1912'de bronkoalveolar kandidiyazis; *Forbes* 1923'de kronik mukokutanöz kandidiyazis, *Conner* 1928'de osteomyelit olgularını bildirmişlerdir (9).

Paris'te 1954'de toplanan 8. Botanik kongresi'nde *Berkhout*'un kullandığı *Candida* adı kabul edilmiş ve etkenin adı *C. albicans* olarak belirlenmiştir (10, 11).

Önceleri *Candida* cinsi içine yalnızca *C. albicans*'ın patojen olduğu düşünölmüştür. 1960'lardan sonra klinik deneyim ve çeşitli deney modellerinin sonuçlarına dayanarak, *C. albicans* (*C. stellatoidea* dahil), *C. catenulata*, *C. dattila*, *C. famata*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. inconspicua*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, *C. pulcherrima*, *C. tropicalis*, *C. zeylanoides* olmak üzere 15 türün patojen olduğu kabul edilmiştir. Ancak, daha sonraları artan ilaç kullanımı, cerrahi girişimler, organ nakilleri ve bireyin bağışıklığına baskılayan

çeşitli sebepler ile diğer *Candida* türlerinin de patojen olabileceği yolunda bir yaklaşıma yön verilmiştir (12).

1.2. Mantarların Genel Özellikleri

Mantarlar eşeyli ve/veya eşeysiz üreme özelliğine sahip ökaryotik hücrelerdir. Hücre duvarının olması diğer ökaryotik hücrelerden en önemli farkıdır. Morfolojik yapılarına göre küf ve maya olmak üzere iki grupta incelenirler. Bazı mantarlar ise doğal ortamlarda küf, insan vücut sıcaklığında maya şeklindedir. Isıya bağlı olarak yapı değiştiren bu mantarlara *dimorfik mantarlar* denir. Mayalar tek hücreli mantarlardır. Tomurcuklanma (blast formasyonu) veya ikiye bölünme ile çoğalırlar. Çapları 2-20 µm, boyları 2-50 µm arasında değişir. Bir maya hücresinin bir veya birkaç noktasından tomurcuklanma olur, olgunlaşan yapı ana hücreden koparak yavru hücre oluşur. Yavru hücreye *blastokonidium* denir. Bazı mayalarda oluşan blastokonidyumlar ana hücreden ayrılmadan ardı ardına uzar. Bir ana hücreden peşisıra oluşan yavru hücrelerin oluşturduğu uzantıya yalancı hif (psödohif) denir (13, 14).

Mantarlar; birbirinden ayrılmasını sağlayan eşeyli üreme biçimleri, yapıları, yaşam döngüleri ve bazı fizyolojik özelliklerine göre sınıflandırılırlar. Eşeyli üremesi saptanmayan mantarların tümü, *Deuteromycetes (Fungi imperfecti)* sınıfında incelenirken, eşeyli üremeleri saptanan mantarlar *Zygomycetes, Ascomycetes* ve *Basidiomycetes* sınıflarında incelenirler (15).

Mantarlar heterojen mikroorganizmalardır. İn vivo, in vitro üreme hızını etkileyen faktörler; oksijen, sıcaklık, pH, besiyeri bileşimi gibi faktörlerdir. Mayalar besiyerinde 24 saatte gözle görünür koloni oluşturacak şekilde hızlı ürerler. Üremeleri için organik bir azot ve karbon kaynağına ihtiyaçları vardır. Çoğu mantar glukozu kolaylıkla parçalayabilir. Bu yüzden mantarların üretilmesinde kullanılan besiyerlerinde hep glukoz vardır. Mantarlar aerop mikroorganizmalar olduğu için, klinik örneklerin taşınması ve kültürü, aerop koşullarda yapılmalıdır. Çoğu mantarın optimal üreme pH'ı, 6,8-7 ve optimal üreme sıcaklığı, 25-35°C'dir. Klinik laboratuvarında mantarlar için zenginleştirilmiş (beyin-kalp infüzyon agarı, malt ekstreli besiyeri), seçici (Sabouraud besiyeri) ve ayırıcı (üre agarı) besiyerleri kullanılır (13-15).

Candida'lar, *Deuteromycota* sınıfında, *Cryptococcales* takımında, *Cryptococcoceae* ailesinde ve *Candida* cinsinde sınıflandırılan, blastosporlarla çoğalan, yalancı miçel yapan, gerçek miçel yapımları istisna olan bir grup amorf olmayan mayalardır. Tıbbi önemi olan mantarlar seksüel oluşumlarının durumuna göre dört sınıfa ayrılırlar. Mantarların seksüel oluşumlarının durumlarına göre sınıflandırılması Tablo 1'de gösterilmiştir (16).

Tablo 1. Mantarların Sınıflandırılması

Taksonomik sınıflandırma	Eşeyli spor	Eşaysiz spor	Özellikleri	Cins isimleri
<i>Zygomycetes</i>	Zigospor	Sporangiospor	Septasız, kalın hifler	<i>Rhizopus, Mucor, Absidia</i>
<i>Ascomycetes</i>	Askospor	Konidyum	Septalı hifler	<i>Saccharomyces, Trichophyton, Histoplazma</i> , bazı <i>Aspergillus</i> türleri
<i>Basidiomycetes</i>	Basidiospor	Konidyum	Septalı hifler	<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Deuteromycetes</i>	Eşeyli üreme biçimi yok	Konidyum	Septalı ve septasız hifler	<i>Candida, Aspergillus, Microsporium</i> türleri

1.2.1. *Candida* Türlerinin Morfolojisi

Candida türleri mikroskop altında 1-3 x 4-6 µm boyutlarında, ince duvarlı, oval veya yuvarlağımsı, lateral tomurcuklanma ile aseksüel olarak üreyen, Gram-pozitif, fakültatif anaerop mayalardır. Yalancı hif (psödohif) oluştururlar. Bunlar arasında *C. albicans*, blastokonidyum ve yalancı hif yanında gerçek hifler de oluşturarak dimorfik özellik gösterir (17, 18).

Candida türlerinde, en iyi üreme pH=4,5–5 arasındadır; ancak, pH=3-7,5 arasında üreyebilen türleri de bulunmaktadır. *Candida*'lar karbon, hidrojen, oksijen, nitrojen, potasyum, fosfor, kükürt, magnezyum, demir, çinko, mangan bakır gibi kimyasal maddeler ile bazı vitaminlere ihtiyaç gösterirler. Karbonu çoğu kez şekerler, organik asitler, aldehytler veya gliserinden sağlayabilirler.

Sabouraud-dekstroz-agar (SDA) gibi rutin besiyerlerinde oda sıcaklığında ve 37°C'de 24 saatte üreyip, genellikle kirli beyaz veya krem rengi, yumuşak kıvamlı ve tipik olarak mayamsı, kokulu koloniler yaparlar. Koloninin besiyeri yüzeyinde kalan bölümü blastokonidyumlardan oluşur. Besiyeri yüzeyinin altında ise yalancı hifler bulunur. Tween 80 agar'da, 25°C'de 72 saat inkübasyon sonrası psödohif (bazen gerçek hif), septalarında yuvarlak blastokonidyalar ve geniş, kalın duvarlı terminal klamidosporeler oluştururlar. Klamidospore formasyonu, 30-37°C'de inhibe olur (17, 18).

Candida türleri, besiyerinde saptanan blastokonidyumların özellikleri ve blastokonidyumların yalancı hif boyunca dizilimlerine göre farklılıklar gösterirler. Türlerin kesin tanısı karbonhidrat fermantasyon ve asimilasyon testleri ile yapılır. Sık rastlanan *Candida* türlerinin karbonhidrat fermantasyon ve asimilasyon özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir (19).

C. albicans'ın SDA'da 25°C'deki kolonileri; beyaz-krem renge, yumuşak, pürüzsüz ve buruşuk şekildedir. Mısır unlu agar'da 25°C'de, 72 saat inkübasyon sonrası; psödohif, hif ve blastokonidiler görülür. Uzun süreli inkübasyon sonrası terminal klamidikonidiler oluşur. Serum içinde 37°C'de 2 saat inkübe edildiğinde *C. albicans* türleri gerçek hif oluşturmakta olup ana hücreden boğum oluşturmadan borucuk uzar ve "germ tüp" adı verilen yapıyı oluşturur (19, 20).

C. tropicalis SDA'da; beyaz-krem renge, hifal sınırları olan koloniler yapar. Mısır unlu agar'da 25°C'de, 72 saat inkübasyon sonrası; psödohifler boyunca lokalize oval blastosporlar yapar. Blastosporlar tek tek veya kümeler halindedir. Psödohifler bol dallıdır. Gerçek hif de yapabilir (19, 20).

C. parapsilosis SDA'da; beyaz, kaymaksı, parlak, düzgün veya buruşuk koloniler yapar. Mısır unlu agar'da 25°C'de, 72 saat inkübasyon sonrası; psödohifler boyunca lokalize blastosporlar yapar. Tipik olarak kavisli ve geniş, dev hücre denen hifal elementler içerir (19, 20).

C. krusei SDA'da; düzgün sınırlı, yuvarlak uçlu, beyaz koloniler yapar. Mısır unlu agar'da 25°C'de, 72 saat inkübasyon sonrası; az sayıda dallanmalar yapan birçok psödohif oluşturur. *C. inconspicua* ile morfolojik ve biyokimyasal benzerlikler gösterir. Fakat *C. krusei*'nin psödohif oluşturması ile kolayca ayrılırlar (19, 20).

Tablo 2. Sık Rastlanan *Candida* Türlerinin Karbonhidrat Fermentasyon ve Asimilasyon Özellikleri

TÜRLER	ASİMİLASYON												FERMENTASYON						
	G	M	S	L	Gl	Ml	Sl	İ	K	R	T	D	G	M	S	L	Gl	T	Ü
<i>C. albicans</i>	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	+	-	-	+	+	-
<i>C. guilliermondii</i>	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-
<i>C. kefyr</i>	+	-	+	+	+	-	+	-	+	+	-	-	+	-	+	+	+	-	-
<i>C. krusei</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
<i>C. lusitaniae</i>	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	-
<i>C. parapsilosis</i>	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
<i>C. tropicalis</i>	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	-
<i>C. glabrata</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-

(**G:** Glukoz, **M:** Maltoz, **S:** Sukroz, **L:** Laktoz, **Gl:** Galaktoz, **Ml:** Melibioz, **Sl:** Sellobioz, **İ:** İnositol, **K:** Ksiloz, **R:** Rafinoz, **T:** Trehaloz, **D:** Dulsitol, **Ü:** Üreaz).

C. glabrata SDA'da; beyaz, düzgün, parlak koloniler yapar. Mısır unlu agar'da 25°C'de, 72 saat inkübasyon sonrası sadece blastokonidiler gözlenirken hif veya psödohif görülmez (19, 20).

C. guilliermondii SDA'da; nemli, düzgün, krem renginde koloniler yapar. Mısır unlu agar'da 25°C'de, 72 saat inkübasyon sonrası psödohif boyunca özellikle septal bölgelerde, kümeler halinde, kısa blastosporlar yapar (19, 20).

C. lusitaniae germ tüp testi (GTT) negatif olması, mısır unlu agar'da blastokonidyum ve psödohif oluşturması nedeni ile yanlışlıkla *C. parapsilosis* olarak tanımlanabilir. SDA'da; beyaz, düzgün bazen kıvrımlı koloniler yapar. Mısır unlu agar'da 25°C'de, 72 saat inkübasyon sonrası dallanmış psödohifler görülür (19, 20).

1.2.2. Antijenik Yapı

Candida hücre duvarı antijenik öğeler bulundurur. *Candida* hücre duvarı %80-90 karbonhidratlardan, %5-15 protein ve %2-5 lipitlerden oluşur. Karbonhidratların ise %20-30'u mannan, %50-60'ı beta-glukan ve %0,6-3'ü kitin ve kitozan polimerlerinden meydana gelir. *C. albicans*'da polisakkarit içeriğinin %40'ı potent immünojen olan mannan'dır. Mannan'ın yapısal farklılığına göre A ve B olmak üzere iki serotipi vardır. *C. albicans*'da mannan dışı antijenlerde saptanmıştır.

Bunlar içinde en önemlileri salgısal proteaz, enolaz ve ısı şok proteinleridir. Doğumdan itibaren *Candida* ile temastan ötürü bireylerin çoğunluğunda, mantara karşı hem serumda özgül antikorlar, hem de hücrel bağışıklık vardır (19, 21).

1.2.3. Virulans Faktörleri

Farklı *Candida* türlerinin konağı farklı derecelerde hastalandırma yetenekleri vardır. Diğer yandan deneyler *C. albicans* kökenleri arasında da konağı hastalandırabilme derecesinde farklılıkların olabileceği yani virulans farklılıklarının varlığını ortaya koymuştur (22). Hücre duvarı, adezyon ve hücre dışı proteolitik enzim üretimi en önemli üç virulans faktörüdür. Özellikle konakçı epitel ve endotel hücrelerine adezyon, proteinaz enziminin üretimi, germ tüp oluşturma en önemli virulans faktörleridir. Ayrıca fosfolipaz enzimi, toksinler, fenotip değişimi, hücre duvarı ve yüzey değişimi ile hidrofobisite gibi faktörler de virulans ve patogeneizde önemli rol oynamaktadır (23, 24).

Biyofilm oluşumu: Herhangi bir yabancı cisim implantasyonundan sonra tükürük, mukus, serum veya kan gibi yabancı cismi çevreleyen vücut sıvılarındaki çeşitli makromoleküller (fibrinojen, fibronektin, kollojen ve laminin vb.) yüzey üzerine birikerek “hazırlayıcı film” oluştururlar. Ekzopolimerler bu makromoleküllerin oluşturduğu film tabakasını sararak glikokaliks (slime) denen tabakayı oluştururlar. Mikroorganizmalar bu slime tabakası içinde çoğalarak kalın bir film tabakasına yol açarlar. Stafilokoklar ve bazı *Candida* türleri slime benzeri yapılar oluşturan başlıca mikroorganizmalardır (25). *Candida* türlerinin yabancı cisimlere slime faktörü aracılığı ile tutunması sonucunda hem sürekli bir enfeksiyon odağı gibi rol oynaması hemde vücudun savunma mekanizmalarından ve antifungal tedavinin etkisinden kurtulabilmesi mantar enfeksiyonları açısından önemli bir durumdur. Yabancı cisimler ile ilişkili fungal enfeksiyonların çoğundan *C. albicans*, *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* sorumludur. *Candida* biyofilminin saptandığı ve enfeksiyonlara yol açabildiği başlıca yabancı cisimler: Santral venöz kateterler, üriner kateterler, eklem protezleri, arteriyovenöz fistüller, periton diyaliz kateterleri, yapay kalp kapakçıkları, pacemakerlar ve ventriküloperitoneal şantlardır (26).

1.2.4. Epidemiyoloji

Candida türleri doğada yaygın olarak bulunan, insanda kolonizasyon yapabilen ve hastalığa neden olabilen maya mantarlarıdır (27). Bazı türler insan normal florasında bulunur ve sadece % 10'unun insandaki enfeksiyonlardan sorumlu olduğu bilinmektedir.

Candida cinsi mantarlar cilt, gastrointestinal ve genitoüriner sistem florasının bir üyesidir ve hatta solunum sisteminde de bulunabilirler. Gastrointestinal kanalda geçici veya sürekli bulunma oranı % 40-50 arasında saptanmıştır. Hastanede yatmakta olan hastalarda mukozaların *C. albicans* ile kolonizasyonu % 80'lere ulaşabilir. Sağlıklı erişkinlerde ise kolonizasyon oranı düşüktür (%2-37) (28, 29).

İkiyüz'den fazla türü olan *Candida*'ların insanda en sık hastalığa neden olanı *C. albicans*'dır. *C. albicans* en sık kandidemi etkeni olmasına rağmen son yıllarda yapılan çalışmalarda kandidemilerde albicans dışı *Candida* türlerinin oranının arttığı gösterilmiştir. Albicans dışı *Candida*'lara bağlı kandidemilerdeki artışın en önemli nedeni profilaktik ve empirik olarak antifungallerin, özellikle kolay uygulanması nedeni ile azol türevi ilaçların verilmesi etken dağılımını değiştirmektedir. Çünkü azol türevi ilaçların yaygın kullanılması sonucu *C. albicans* gibi daha duyarlı türlerin prevalansında azalma ve azol antifungaller için daha yüksek minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri gösteren *C. krusei* ve *C. glabrata* gibi türlerde artmaya neden olduğu bildirilmektedir. Günümüzde 17'den fazla *Candida* türünün invaziv *Candida* enfeksiyonlarının etyolojisinde rol aldığı saptanmıştır. *Candida*'ya bağlı invaziv enfeksiyonların %90'nından fazlasında altı tür sorumlu tutulmaktadır. Bu altı tür invaziv enfeksiyonlardan izole edilme sıklığına göre; *C. albicans* (%48,7), *C. parapsilosis* (%17,3), *C. glabrata* (%17,2), *C. tropicalis* (%10,9), *C. krusei* (%1,9) ve *C. lusitanae* (%0,5-1) şeklinde sıralanmaktadır (30, 31).

C. albicans insanda majör patojenik *Candida* türü olup klinik laboratuvarında en sık tanımlanan türdür. İnsan solunum, enterik ve kadın genital sisteminin normal mikrobiyal florasının bir parçasıdır. *C. albicans* hem yüzeysel hemde sistemik enfeksiyonlara yol açabilir. Yüzeysel *C. albicans* enfeksiyonları sıklıkla deri, tırnak, vajina, ösafagus ve orofarenksi etkiler. Bu enfeksiyonlar genelde kendi kendini sınırlar. Nadiren immünoşüpresif konaklarda mukozal *Candida* enfeksiyonu gelişir.

C. albicans; kan dolaşımı enfeksiyonlarında, kandan en sık izole edilen türdür (3, 32).

C. tropicalis hastanede yatan hastaların üriner, orofarenks ve dışkı izolatlarından nadiren izole edilen bir patojendir. Kommensal mikroorganizma olarak tanımlanması *C. albicans*'a oranla çok daha düşüktür. Ancak *C. tropicalis* nütropenik ve hematolojik malignensisi olan hastalarda invaziv *Candida* enfeksiyonlarına sebep olan çok önemli fırsatçı bir patojendir. *C. tropicalis* ile kolonize nütropenik hastalarda %60-80'e varan oranlarda invaziv *Candida* enfeksiyonu gelişme riski vardır (3, 32).

C. parapsilosis normal insan deri florasının bir üyesidir. Deride, mukozal yüzeylerden daha fazla bulunan ekzojen bir patojendir. Kateter yüzeylerindeki biyofilm tabakasına yerleşme yeteneği karakteristiktir. Vasküler kateterle ilişkili olup hastane çalışanlarının elinde en fazla bulunan türdür. Hastanede yatan hastaların kan kültürlerinden en sık izole edilen mantar türüdür. Prevalansı %3-27 arasındadır. *C. parapsilosis*'e bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarının %38'i hastane dışında gelişmektedir. Sebebi çeşitli kronik hastalıklar nedeniyle; evde parenteral beslenme, intravasküler ve üriner kateter uygulamalarıdır (3, 32).

C. krusei granülositopenik, hematolojik malignensisi olan hastaların gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve üriner sistemine kolonize olan bir mayadır. Hematolojik malignensisi olan, kan ve kemik iliği transplant alıcılarında çok önemli bir patojendir. Granülositopenik hastalarda çok mortaldir. *C. krusei* fungemisinde en önemli risk faktörü, lokal gastrointestinal sistem mukozasının sitotoksik kemoterapi veya radyoterapiye bağlı bozulmasıdır (3, 32).

C. glabrata hastane kaynaklı fungal bakteriyeminin en sık albicans dışı etkenidir. 60 yaş üzeri hastalarda ve onkoloji hastalarında orofarengeal kolonizasyon oranı çok yüksek düzeydedir. *C. albicans*'a göre fungal bakteriyemideki komplikasyon oranı çok daha fazladır (3, 32).

C. lusitaniae hastane kökenli bir patojen olarak bilinen *Candida* türüdür. Hastanede yatan hastaların gastrointestinal, solunum ve üriner sistemine kolonize olabilir. İmmünoşüpresif hastalarda *C. albicans*'a benzer invaziv enfeksiyonlar yapar. Amfoterisin B'ye karşı bazen doğal bazen kazanılmış direnç vardır (3, 32).

C. guilliermondii deride kolonize olan bir patojendir. Onikomikoz ve yüzeysel kutanöz kandidiyaz etkeni olmakla beraber immünoşüpresif, intravenöz ilaç bağımlısı, postoperatif ve kateterize hastalarda nadiren invaziv *Candida* enfeksiyonlarına neden olan bir patojendir (3, 32).

C. dubliniensis genelde HIV pozitif hastalarda, antifungal tedavi sonrası rekürren orofarengal kandidiyazisi olan hastalarda, orofarengal kültürlerden üreyen nadir bir patojendir (32).

1.2.5. Patogenez

Konak savunma mekanizmaları ve mikroorganizmanın virulansı *Candida* enfeksiyonlarının gelişiminde önemli bir rol oynar. Sağlam deri ve mukozaların *Candida* enfeksiyonu gelişimini önlemedeki rolü büyüktür. Deri maserasyonuna neden olan her türlü olay sağlıklı kişilerde de duyarlı bölgelerde *Candida* invazyonuna izin verir. *Candida*'lar dermise veya kan dolaşımına geçtiğinde polimorfonükleer lökositler savunmaya katılır. Nötrofillerden başka monosit ve eozinofiller de fagositozda yer alır. Doku makrofajlarının ve yerleşik retiküloendotelyal hücrelerin de *Candida*'ları öldürme kapasiteleri vardır. Myeloperoksidaz, hidrojen peroksit ve süperoksit anyon sistemi fagositlerin *Candida*'ları öldürmelerindeki başlıca mekanizmalardır. Ayrıca fagositler kimotripsin benzeri katyonik proteinler üretilip membran geçirgenliğini artırarak da etki ederler. Isıya duyarlı ve dirençli opsoninler, nötrofillerin *Candida*'ları fagositozunu kolaylaştırır (33).

Candida'lara karşı hem humoral hem de hücreşel bağışıklık gelişmekle beraber hücreşel bağışıklığın rolü daha büyüktür. Genel olarak yüzeysel deri enfeksiyonlarında hücreşel bağışıklığın, sistemik enfeksiyonlarda ise doğal bağışıklığın yanısıra humoral bağışıklığın da öne çıktığı söylenebilir (33).

Candida hücre duvarında bulunan mannan T lenfositlerin duyarlanması başta gelen antijendir. Duyarlaşan T lenfositleri lenfokin salgırlar ve makrofajları aktive ederler. Mannan antijenik yapı olmasının yanısıra virulansda da rol oynar. Kronik mukokutanöz kandidiyaziste hücreşel bağışıklığı inhibe eder. Geç tip aşırı duyarlılığı baskılar ve kronik kandidiyaziste mannoprotein ve mannan metabolitleri IL-1, IL-2 ve TNF aktivitesini etkiler. Hidrolitik enzimlerden fosfolipazlar membran

fosfolipidlerini, asit proteinazlar salgısal IgA'yı parçalayarak epitelyum hücrelerine yapışmada rol oynarlar (34).

Kompleman opsonizasyon için gereklidir. *Candida*'lar tarafından daha çok alternatif yol olmak üzere her iki yoldan da aktive edilirler. C3b komponentinin blastosporlara bağlandığı gösterilmiştir. Kronik mukokutanöz *Candida* enfeksiyonlarında deri bazal membranında kompleman komponentlerinin biriktiği gösterilmiştir. Ayrıca insan kompleman reseptörleri CR2 ve CR3'e benzer *Candida* yüzey molekülleride tespit edilmiştir (33).

Candida'lar enfekte dokuda maya veya hif formu şeklinde bulunurlar. Aktif semptomatik enfeksiyon hif formu ile ilişkilidir. Hif formu maya formuna göre dokuya daha fazla yapışır. Normalde insanda kommensal olarak bulunan *Candida*'ların patojen hale geçmeleri için savunma mekanizmalarının baskılanması gerekmektedir (35).

1.2.6. *Candida* Türlerinde Antifungal İlaçlar ve Direnç Mekanizmaları

Antifungal ilaç tedavisi toksik etkilerinden dolayı 1950'li yıllara kadar potasyum iyodür ve metilen mavisi ile sınırlı kalmıştır. Daha sonra amfoterisin B keşfedilmiş ve 1950'li yıllarda kullanıma girmesinden bu yana sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisindeki önemini korumuştur (36). Amfoterisin B'ye alternatif seçenek olan 5-flusitozin 1964 yılında kullanıma girmiştir. 1960'ların sonlarında sentetik yolla elde edilen azollerin ilk grubunu oluşturan imidazol grubu ketokonazol kullanıma girmiştir. 1980 yılından sonra ikinci azol türeviden olan triazolardan itraconazol ve flukonazol kullanıma girmiştir. Özellikle flukonazolün klinik başarısı yeni azollerin geliştirilmesi konusunda cesaret verici olmuş ve ikinci kuşak triazol olan vorikonazol ve posakonazol kullanıma girmiştir. Ekinokandinler yeni geliştirilmiş olan bir diğer antifungal ilaç grubudur (36-38).

İnvaziv *Candida* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antifungaller, polienler (amfoterisin B; konvansiyonel ve lipid formülleri), floro-primidinler (flusitozin), azoller (ketokonazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol), ekinokandinler (kaspofungin, mikafungin, anidulafungin) olarak sıralanabilir (36-38).

Antifungal direnç üç başlık altında incelenebilir: Primer (intrinsik), sekonder (extrinsik) ve klinik direnç. Primer direnç antifungal temas öyküsü olmadan kalıtımla gelen dirençtir. Sekonder direnç uzun süreli antifungal kullanımı sonucu, önceden duyarlı olan bir izolatın dirençli bir fenotip geliştirmesiyle ortaya çıkar. Klinik direnç laboratuvar testlerine göre hassas olduğu bilinen antifungal ajanın kullanılmasına rağmen hastalığın ilerleyici olması ya da relaps göstermesi durumu olarak tanımlanır (39).

Amfoterisin B ve Lipid Formulasyonları: Amfoterisin B, hidrofilik bir polihidroksil zinciri ile lipofilik bir polyen hidrokarbon zinciri içeren amfoterik bir bileşiktir. Fungisidal etkisini mantar hücre membranında bulunan başlıca sterol olan ergesterole bağlanarak gösterir. Bu bağlanma, membranın ozmotik bütünlüğünü bozar ve ardından bu olay intrasellüler potasyum, magnezyum, şeker ve metabolitlerin hücre dışına kaçıışı ve mantar hücresinin ölümü ile sonuçlanır (40). Yüksek MİK değerleri, klinik yanıtızsızlık veya hayvan modellerinden elde edilen sonuçlar ele alındığında, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii* ve *C. rugosa* suşlarında %5-20 oranlarında amfoterisin B direnci görülebileceği öne sürülmektedir. Bunun dışında, *C. krusei* ve *C. glabrata* suşlarında da amfoterisin B'ye direnç veya azalmış duyarlılık saptanabilmektedir. Amfoterisin B direncinin gelişmesinde rol oynayan mekanizmalar arasında, ERG2 ve ERG3 genlerindeki mutasyonlar sonucunda mantar hücre membranında ergesterol yerine polyenlere afinitesi düşük olan başka sterollerin veya sterol ara bileşiklerinin bulunması veya hücre duvarındaki 1,3-β-D-glukan kompozisyonundaki değişiklik nedeniyle, polyenin penetrasyonunun azalması yer alır (41-43).

Triazololler (flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol): Bu bileşikler üç nitrojenli azol halkası içerirler. Tüm azol bileşikleri, sitokrom P-450 14 α-demetilaz enzimini inhibe ederek antifungal etki gösterir. Bu enzim, lanosterolden ergesterol sentezinde rol alan bir enzimdir. Ergesterol sentezinin inhibisyonu mantar hücre membran sentezinin sonlanmasıyla sonuçlanır. *C. krusei* flukonazole doğal dirençlidir. *C. glabrata* suşlarında ise merkezden merkeze değişen oranlarda flukonazol direnci bildirilmektedir. *C. dubliniensis*, *C. norvegensis* ve *C. inconspicua* suşları flukonazol direncinin saptanabildiği diğer bazı türlerdir.

Bunun dışında, *C. albicans* gibi flukonazole çok duyarlı olduğu bilinen türlerde bile suş düzeyinde flukonazol direnci görmek mümkündür. Flukonazole dirençli veya doza bağlı duyarlı olan suşların bir kısmında, çapraz direnç nedeniyle diğer azollere de direnç veya azalmış duyarlılık gözlenir. Azol direncinde en çok rol oynayan mekanizmalar, lanosterol demetilaz enziminin niteliğindeki ya da miktarındaki değişiklikler ve atım (eflüks) pompalarının ekspresyonundaki artıştır. Eflüks pompaları, ATP bağlayan kaset (ABC) ve Major Fasilitatör Protein Ailesi (MFS) olmak üzere iki çeşittir. *Candida* drug-resistant genleri ABC pompalarını kodlar ve çeşitli azollere direnç gelişiminde rol oynar. Dolayısıyla, ABC pompa sisteminin ekspresyonu arttığında, azollere çapraz direnç gelişmesi beklenir (41-43).

Antimetabolitler (flusitozin): Flusitozin florlanmış bir primidin olup antimetabolit olarak etki gösteren tek ilaçtır. Flusitozin, primidin metabolizmasını bozar. Mantar hücresindeki DNA, RNA ve protein sentezini engelleyerek antifungal etki gösterir. *C. albicans*'ın klinik izolatlarının %10 kadarı flusitozine doğal olarak dirençlidir. Duyarlı izolatların %30'u ise direnci tedavi sırasında kazanır. Bu durumun yaygın görülmesi sebebi ile invaziv *Candida* enfeksiyonlarının tedavisinde flusitozin monoterapisi nadiren kullanılır. 5-flusitozini 5-florourasile dönüştüren sitozin deaminaz veya urasil fosforiboziltransferazda meydana gelen mutasyonlar direnç gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (44, 45).

Ekinokandinler (kaspofungin, mikafungin, anidulafungin): Geniş etki spektrumuna sahip lipopeptit yapısındaki bileşiklerdir. Ekinokandinler glukan sentezini inhibe ederek mantarın hücre duvarı sentezini inhibe eder. Ekinokandinlerin ilk üyesi olan kaspofungin, klinik olarak son yıllarda kullanıma girmiştir. Bu yüzden kaspofungine dirençli izolatların sayısı kısıtlıdır. Direnç genellikle hedef enzim olan glukan sentetazı kodlayan genlerdeki ve hedef ile etkileşimde olan proteinlerdeki mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar. FKS1 ve FKS2 genlerindeki mutasyonların ekinokandin direncinin gelişmesinde başlıca rolü oynadığı düşünülmektedir (46).

1.2.7. İnvaziv *Candida* Enfeksiyonları ve Tipleri

Candida'lar mukozal kolonizasyondan çoklu organ tutulumuna kadar geniş bir yelpazede yer alan enfeksiyonlara yol açabilirler. *Candida* enfeksiyonları

hematojen ve hematojen olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrılabilir. İnvaziv *Candida* enfeksiyonları hematojen *Candida* enfeksiyonlarını kapsamaktadır. Tablo 3’de hematojen ve hematojen olmayan *Candida* enfeksiyonları gösterilmiştir (28).

Tablo 3. Hematojen ve Hematojen Olmayan *Candida* Enfeksiyonları

Hematojen <i>Candida</i> enfeksiyonları	Hematojen olmayan <i>Candida</i> enfeksiyonları
Kandidemi	Yüzeyel enfeksiyonlar
Endoftalmit	Kutanöz kandidoz
Kateter ile ilişkili enfeksiyonlar	Orofarenks kandidozu
Septik tromboflebit	Vajinit
Endokardit	Derin yerleşimli enfeksiyonlar
Artrit	Özefagus kandidozu
Osteomyelit	Sistit
Hepatosplenik kandidoz	Peritonit
Menenjit	Trakeit/bronşit
Pyelonefrit	
Pulmoner kandidoz	

Kandidemi, en az bir kan kültüründe bir *Candida* türünün izole edilmesi olarak tanımlanmaktadır. Kandidemi sıklıkla sepsisin ve organ disfonksiyonunun klinik bulguları ile birlikte dir. Kandidemisi olan hastaların temsil ettiği klinik tablo oldukça geniş spektrumludur (kontamine santral venöz katetere bağlı geçici veya kendini sınırlayan kandidemiden, sepsise, çoklu organ yetmezliği ve hızlı ölüme kadar giden ağır bir klinik tablo) (47, 48).

Hastanede yatan hastaların idrar kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların %5-10’unu *Candida* türleri oluşturmaktadır. Hastanede yatan ve 14 günden uzun süreli üriner kateteri olan hastalarda kandidüri sık görülür. 7 günden daha uzun süreli üriner kateteri olan ve YBÜ’nde takip edilen hastalarda kandidüri oranı %22 olarak bulunmuştur. Kandidürili hastaların çoğunluğu asemptomatiktir. YBÜ’nde yatan, uzun süredir üriner kateteri olan, dizüri ve ani idrar hissi algılaması olmayan hastalarda yüksek ateşin nedeni aranırken kandidüri saptanır. *Candida*’larla oluşan üriner sistem enfeksiyonunu (ÜSİ) kolonizasyondan ayırabilen güvenilir bir tanı testi yoktur. Ayırım yapılması gereken dört durum vardır:

Normal perine florasından kontaminasyon, mesane kolonizasyonu, sonda kolonizasyonu, mesane veya böbreğin gerçek enfeksiyonu.

Klinik Tablolar

1. Asemptomatik kandidüri

2. Alt  riner sistem enfeksiyonu: Seyrek olarak görülür; dizüri, hematüri, sık idrara gitme, ani sıkışma hissi, suprapubik hassasiyet vardır.

3. Üst  riner sistem enfeksiyonu: Bakteriyel piyelonefritten ayrılamaz. Yüksek ateş, lökositoz, kostovertebral a ı hassasiyeti görülür. Asendan enfeksiyon hemen her zaman diabetes mellitus veya nefrolityazisi olan hastada üriner obstrüksiyon ve staz varlığında oluşur. Fungus topları, obstrüksiyona ve koparak geçiş sırasında renal koliğe neden olabilir.

4. Renal kandidiyaz: Böbreklere kandidemi sırasında hematojen olarak *Candida*'nın yerleşmesi ile yüksek ateş, hemodinamik bozukluk ve değişen düzeylerde böbrek bozukluğu meydana gelir. Hastaların yarısında kan kültürü pozitif olarak saptanır. Retina ve deri tutulumu yayılımı düşündürür. Fakat yüksek ateşi olan risk grubundaki hastalarda çoğunlukla tek ipucu kandidüri ve böbrek fonksiyonlarının giderek kötüleşmesidir (49-52).

Candida'ların neden olduğu pnömonilerin gerçek insidansını saptamak oldukça g  tt r.  nk  *Candida* türleri sıklıkla hastanede yatan hastaların üst solunum yollarında asemptomatik kolonizasyon olarak bulunur ve bu grup kişilerin balgam ya da bronkoalveolar lavaj kültürlerinden izole edilebilir. Gerçek insidansı belirlemek ancak otopsi çalışmaları ile mümkün olmuş ve kanser hastalarında *Candida* pnömonisi oranının %0,2-0,4 arasında olduğu saptanmıştır. *Candida*'ların akciğere yerleşimi iki mekanizma ile olmaktadır. Primer *Candida* pnömonisi üst solunum yollarında kolonize olan *Candida*'ların çoğu kez aspirasyonla akciğerlere yerleşmesi sonucu meydana gelmektedir. Sekonder *Candida* pnömonisinde ise invaziv *Candida* enfeksiyonu sırasında hematojen yayılım sonucu *Candida*'ların akciğeri tutması söz konusudur. *C. albicans* tüm vakaların % 40-70'inde etkendir ve bunu sırasıyla *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* izlemektedir. Klinik olarak en sık karşılaşılan semptomlar ateş yüksekliliği, taşipne, dispne ve göğüs ağrısı olmakla beraber bu bulgular tanımlayıcı değildir. Kolonizasyonu enfeksiyondan ayırmada en iyi yöntem, akciğer dokusunun histolojik incelemesidir (53-55).

Fungal endokarditlerin en sık etkeni, %30-45 oranında *Candida*'lardır. *C. albicans* en önemli etkidir. Ancak özellikle intravenöz ilaç bağımlılığı olan hastalarda *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* ve *C. krusei* gibi *albicans* dışı *Candida*'lara daha sık oranlarda rastlanmaktadır. *Candida* endokarditi semptom ve bulgular ile bakteriyel endokarditten ayrılamaz. En spesifik bulguları geniş vejetasyon, beyin, böbrek, mezenterik organlarda damar embolizasyonları ile özellikle intravenöz ilaç bağımlılarında endoftalmit bulgusunun varlığıdır. Kan kültürü pozitifliği oranı ise yaklaşık olarak %80 civarında olmasına karşın *Candida* endokarditinde tanı çoğu kez postmortem histolojik inceleme veya vejetasyonun kültürü ile konur (56).

İnvaziv *Candida* enfeksiyonundan ölen vakaların beyinlerinde, %50'den fazla oranda *Candida* türleri ile merkezi sinir sistemi invazyonunun varlığı saptanmıştır. Enfeksiyonlardan en sık identifiye edilen tür *C. albicans* olmasına karşın, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* ve *C. lusitaniae* enfeksiyonları da bildirilmiştir. Tanıda invaziv *Candida* enfeksiyonları sorgulanmalıdır. Görüntüleme yöntemleri ile yer kaplayan oluşum ve vasküler lezyonlar saptanabilir. *Candida* menenjitli vakalarda bilgisayarlı tomografi genelde normaldir. %20 vakada hidrosefali saptanabilir. Beyin omurilik sıvısında orta derecede pleostoz ve protein artışı vardır. Vakaların %60'ında glikoz 40 mg/dL'nin altındadır. Vakaların %40'ında boyada mantar elamanları görülebilir. Kültürün duyarlılığı düşüktür (57, 58).

Hepatosplenik kandidoz, uzun süren nötropeniden çıkan kanser hastalarında görülen klinik bir tablodur. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen, nötropeni düzeldikten sonra da ateşle beraber bulantı, kusma, karın ağrısı gibi abdominal belirti ve bulguların eşlik edebildiği hastada, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, ultrasonografi ile karaciğer ve/veya dalakta küçük, periferik yerleşimli, hedef tahtasına benzeyen (öküz gözü) lezyonların görülmesi tanıda yeterlidir. Kronik enfeksiyon sıklıkla akut yaygın kandidozun bir sonucudur (59).

1.2.8. İnvaziv *Candida* Enfeksiyonlarında Risk Faktörleri

Candida türlerine bağlı invaziv enfeksiyonlar çoğunlukla hastaların kendi florasında kolonize olan *Candida* türlerinden (endojen) köken almaktadır. Daha az oranda ise enfeksiyon kaynağı ekzojendir (28).

Olguların yarısından fazlasını yoğun bakım hastaları oluşturmaktadır. İnvaziv *Candida* enfeksiyonu olan hastalar incelendiğinde hemen hemen hepsinde bir veya daha fazla risk faktörünün olduğu görülmektedir. Büyük olasılıkla en önemli risk faktörü yoğun bakımda kalış süresidir ve çalışmaların çoğunda 10. gün civarında invaziv *Candida* enfeksiyonu insidansının en yüksek noktada olduğu saptanmıştır. Genellikle 8. günden itibaren *Candida* kolonizasyonunda da dramatik artış olduğu bildirilmiştir. Hastalarda fungal enfeksiyonların gelişmesine zemin hazırlayan birçok konak faktörü mevcuttur. Bu faktörler Tablo 4'te özetlenmiştir (29, 47, 60).

Kolonizasyon orofarenks, mide, idrar veya trakeal aspiratlarda *Candida* türlerinin varlığı olarak tanımlanmaktadır. *Candida* pozitif kültürlerin ardışık olarak 2 hafta devam etmesi durumunda ise ısrarcı kolonizasyondan bahsedilir (61, 62).

Enfeksiyon ve kolonizasyon arasındaki ilişki kolonizasyon indeksi (CI) ile gösterilebilir. Pittet ve ark. (63) yapmış oldukları bir çalışmada, *Candida* kolonizasyonunun derin yerleşimli kandidiyaz için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. İnvaziv *Candida* enfeksiyonu için risk faktörü bulunan hastaların; idrar, kateter giriş yeri, cerrahi yara bölgesi veya deri bütünlüğü bozulmuş bölge, perineal bölge için kullanılan bezler, cerrahi sonrası drenaj örnekleri, balgam veya orofarenksten alınan örneklerdeki üremelerin CI'nin hesaplanmasında kullanılabileceğini bildirmişlerdir. *Candida* ile kolonize olan anatomik bölge sayısının, toplam kültürü yapılan anatomik bölge sayısına bölünmesi ile CI ($CI = \text{kolonize olan vücut bölgesi sayısı} / \text{bir hastadan alınan toplam örnek sayısı}$) hesaplanmaktadır. İnvaziv *Candida* enfeksiyonu için risk faktörleri varlığında; $CI > 0,5$ olan hastalarda derin yerleşimli *Candida* enfeksiyonu gelişme riskini artmış olarak saptamışlardır (63).

Tablo 4. İnvaziv *Candida* Enfeksiyonu Gelişmesine Zemin Hazırlayan Risk Faktörleri

Yoğun bakım ünitesinde uzun süre kalmak
Yüksek APACHE II skoru (>20)
Böbrek yetmezliği
Hemodiyaliz
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
Santral venöz kateter
Parenteral nütrisyon
Nötropeni
Diabetes mellitus
İmmünsüpresif ilaç kullanımı
Kanser ve kemoterapi
Birçok anatomik bölgede <i>Candida</i> kolonizasyonu
Transplantasyon
Geçirilmiş cerrahi operasyon

Kandida skoru; kolonizasyon ve risk faktörlerinin birlikte kullanılması ile oluşturulan bir skorlama sistemidir. Bu skorlama sisteminde bağımsız risk faktörleri olarak sepsis, total parenteral beslenme, geçirilmiş cerrahi operasyon ve multifokal *Candida* kolonizasyonu kullanılmaktadır. YBÜ'ne yatışta veya invaziv *Candida* enfeksiyonu düşünülen herhangi bir zamanda yapılabilir. Kandida skoru >2,5 olan hastalarda invaziv *Candida* enfeksiyonları için büyük risk vardır. Erken tedavi başlamada ve antifungallerin gereksiz kullanımını önlemede çok değerli bir yöntemdir. Kandida skorlaması Tablo 5'te gösterilmiştir (62).

Tablo 5. Kandida Skorlaması

Risk faktörleri	Skorlama puanı
Total parenteral beslenme	1
Geçirilmiş cerrahi operasyon	1
Multifokal <i>Candida</i> kolonizasyonu	1
Sepsis	2

1.3. *Candida*'ların Tanımlanması

Candida'lar, normal cilt florasında yer alırlar ve birçok örnekten izole edilebilirler. Buyüzden tek başına *Candida* izolasyonu, enfeksiyon tanısı koydurmaz. Enfeksiyon kolonizasyon ayrımı için mutlak klinik, histopatolojik ve radyolojik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir. Klinik örnekler aseptik koşullar altında ve antifungal tedavi öncesinde alınmalı, en geç iki saat içerisinde laboratuvara ulaştırılmalıdır (64).

Candida şüphesi ile gönderilen hasta materyallerinden hazırlanan preparatlar lam lamel arası incelenebileceği gibi Gram boyama veya histolojik boyalar ile de boyanabilmektedir. *Candida* türleri mikroskopik incelemede 3-6 µm büyüklüğünde oval veya yuvarlağımsı, tomurcuklanan hücreler olarak görülürler. Gram boyası ile Gram-pozitif olarak boyanırlar. Mikroskopik değerlendirme öncesi %10'luk potasyum hidroksit (KOH) kullanılması, epitel hücrelerinin lizise uğramasını sağlayarak, daha iyi tespit edilmesini sağlar. Mikroskopik inceleme ile psödohif yapılarının görülmesi özellikle mukokutanöz *Candida* enfeksiyonlarının tanısında değerlidir. Mantar hücre duvarını daha iyi görebilmek için mavi-siyah mürekkep KOH preparasyonuna katılabilir. Kalkoflor beyazı ile boyama, fungusların tespiti için duyarlı bir metottur ancak floresan mikroskop gerektirir (65, 66).

Candida'lar, rutin laboratuvarlarda kullanılan kanlı agar, MacConkey agar gibi besiyerlerinde 24-48 saatte üreyebilmektedir. Maya kolonileri kültür plaklarında beyaz-opak renkte ve nemli görünümündedir. Kendine has kokusu vardır. Klinik örneklerden *Candida* izolasyonunda kullanılan SDA'a, bakterilerin ve hızlı üreyen küflerin üremesini baskılamak ve seçici özellik sağlamak amacıyla sikloheksimid, gentamisin ve kloramfenikol gibi antimikrobiyal ajanlar eklenebilmektedir (67).

Candida'ların morfolojik yapılarını incelemek amacı ile mısır unlu (tween 80) besiyeri kullanılmaktadır. Bu besiyeri *Candida*'ların blastokonidya, klamidospore ve yalancı hif üretimini artırmaktadır (67).

Candida türlerinin izolasyonu ve identifikasyonunda kromotojenik besiyerleri (CHROMagar *Candida*, BD CHROMagar *Candida*) oldukça kullanışlıdır. *C. albicans* ve *albicans* dışı *Candida* türlerini birbirinden ayırabilir (68). Otomotize

hemokültür sistemlerinden olan BACTEC ve BacT/Alert sistemleri de *Candida* izolasyonunda kullanılabilir (65).

C. albicans'ın maya hücreleri serumda asıntı halinde 37°C'de bırakıldığı zaman 2 saatte fasulye filizini andıran kısa uzantılar (çimlenme borusu) oluştururlar. *C. albicans* izolatlarının %90'ından fazlası bu süre içinde germ tüp (gerçek hif) oluşturur. Çimlenme boruları çok çabuk oluştuğundan *C. albicans*'ın çabuk tanımlanmasında süratle işleyen bir deney olarak kullanılır (69).

1.3.1. Serolojik Tanı Yöntemleri

İnvaziv *Candida* enfeksiyonlarının tanısında kültür yöntemlerinin çok duyarlı olmayışı araştırmacıları serolojik testler geliştirmeye yönlendirmiştir. Serolojik yöntemler; özellikle duyarlı görüntüleme teknikleri ile birlikte tarama araçları olarak kullanıldıklarında, invaziv *Candida* enfeksiyonlarının erken ve hızlı tanısına yardımcı olmaktadır (70).

İnvaziv *Candida* enfeksiyonlarının serolojik tanısında antikor tarama testleri yüz güldürücü sonuçlar vermemiştir. Sadece kolonizasyon olması durumunda antikorların saptanması testlerin özgüllüğünü düşürmektedir. İmmün baskılı hastalarda invaziv *Candida* enfeksiyonlarında bile antikor oluşmaması veya sağaltıma bağlı antikor düzeylerinin azalması testlerin duyarlılığını düşürmektedir. İnvaziv *Candida* enfeksiyonu klinik bulgularının varlığında, ardışık alınan serumlarda antikor titresinin artmaya devam etmesi enfeksiyon lehine değerlendirilebilir. Ayrıca antijen testleri ile kombine değerlendirildiklerinde tanıya yardımcı olabilirler (71-74).

Serumda veya vücut sıvılarında mantar antijenlerinin veya metabolitlerinin aranmasına yönelik testler invaziv fungal enfeksiyonların serolojik tanısı için daha değerli yöntemlerdir. Bu amaçla ısıya duyarlı antijen, mannan, D-arabinitol ve enolaz araştırılmaktadır (71, 73, 74). Günümüzde en yaygın kullanılan mannan antijen testidir (72-75).

Mannan, *Candida* hücre yüzeyinin enfeksiyon sırasında dolaşıma geçen karbonhidatıdır. Dolaşımdan çabuk temizlenir ve kandaki düzeyi hızla düşer. Bu

nedenle saptanabilmesi için hastadan sık kan örneği almak gerekir. Değişik çalışmalarda duyarlılık ve özgüllüğüne ilişkin farklı oranlar bildirilmektedir (76).

D-arabinitol aslında bazı *Candida* türlerinin metabolik ürünüdür. Sistemik kandidozlu hastaların idrarında düzeyi artar. Test birden çok tekrarlanırsa, duyarlılık ve özgüllük artar (77). *C. krusei* ve *C. glabrata* bu metaboliti üretmediklerinden bu iki etkenin enfeksiyonlarında saptanamaz (71, 72).

Enolaz biraz daha ümit verici bir antijen testidir. Ardışık alınan kan örneklerinde aranmasının duyarlılığı artıracığı kabul edilmektedir. Ayrıca enolaz *Candida* türlerine oldukça özgün olup yüzeysel kandidozlarda saptanmaması önemli bir avantajdır (74).

1,3-β-D-glukan *Candida* ve *Aspergillus* türleri başta olmak üzere birçok maya ve küf mantarının hücre duvar yapısında bulunan bir moleküldür. Prokaryotlar, virüsler ve insanda bulunmaz (78). Haftada iki kan örneğinin alındığı, cut off değerinin 60 pg/ml olarak ve tek serum olumluluğunun kabul edildiği lösemili ve myelodisplastik sendromlu hastalarda, testin duyarlılığı ve negatif prediktif değeri %100 olarak bulunmuştur. Profilaktik veya empirik antifungal kullanımının testi etkilemediği görülmüştür. Ayrıca ağız içi mantar enfeksiyonu olan ve mantar kolonizasyonlu olgularda da testin olumsuz olduğu bildirilmiştir (79). İnvaziv *Candida* enfeksiyonlarının tanısında kullanılan serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllükleri Tablo 6'da gösterilmektedir (80-83).

Tablo 6. Serolojik Testlerin Duyarlılık ve Özgüllük oranları

Serolojik testler	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Mannan Ab*	40	53
Enolaz Ag**	86	96
D-arabinitol	70	86
1-3-β-D-glukan	84.4-100	88

*Ab: Antikor

**Ag: Antijen

1.3.2. Moleküler Tanı Yöntemleri

Klinik örneklerden *Candida* izolasyonu ve *Candida* enfeksiyonlarının erken tanısı için polimeraz zincir reaksiyonu, amplifikasyon gibi moleküler teknikler kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, bu yöntemlerin mantarları tanımda uygun ve etkin olduğu ancak yeterli olmadığı saptanmıştır. Mikolojide, moleküler yöntemlerin alışılmış mikroskopik inceleme ve kültürün yerini tamamen alması için henüz vaktin erken olduğu görülmektedir (84, 85).

1.4. Mantarların Differansiyasyonu

Son yıllarda mantarlarda da aynı bakterilerdeki gibi direnç sorunu giderek artan oranlarda bildirilmektedir. *Candida*'ların tür düzeyinde tanımlanması çok önemlidir. İnsanlarda enfeksiyona neden olan birçok mantar, antifungal ajanların birçoğuna karşı başlangıçta doğal dirençli olabileceği gibi kullanım sırasında da direnç geliştirebilmektedir. Antifungal ajanlara direncin gözlemlendiği başlıca mantarlar *C. glabrata* (flukonazole vb. azoller), *C. krusei* (flukonazole vb. azoller) ve *C. lusitanae* (amfoterisin B)'dir. Bu türlerin dışındaki türlerde de suş düzeyinde direnç sorunu gözlenebilmektedir (86, 87). *Candida* türleri için antifungal duyarlılıklar Tablo 7'de gösterilmiştir (88, 89).

Candida türlerinin tanımlanmasında; mikroskopik morfolojik özelliklerinin incelenmesi ve substrat asimilasyonunun değerlendirilmesine dayanan bazı metodlar kullanılır. Bu metodlar oldukça zaman gerektiren ve rutin laboratuvarında iş yükünü artıran yöntemlerdir. Bu nedenle daha hızlı sonuç veren, uygulaması daha kolay olan çeşitli ticari sistemler geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları biyokimyasal ve enzimatik reaksiyonları değerlendirebilen manuel ve/veya otomatize kullanılan sistemlerdir. API ID 32 C inkübasyonundan 24-48 saat sonra sonuç verebilen bir identifikasyon sistemidir. 63 maya türünü güvenilir bir şekilde tanımlayabilen bu sistem çoğu araştırmacı tarafından standart sistem olarak kullanılmıştır (90).

Yapılan bir çalışmada, sık soyutlanan mantar türlerinde ek testlere ihtiyaç duyulmadan API ID 32 C sistemi ile doğru tanımlama %86 oranında bulunmuştur. İzolatların %6'sının tanımlanması için ek testlere ihtiyaç duyulmuştur. Geri

kalanların identifikasyonu ise mümkün olmamıştır. Daha az rastlanan türlerde ise identifikasyon oranı %85 olarak bulunmuştur (91).

Tablo 7. *Candida* Türlerinin Antifungal Duyarlılıkları

Fungus türü	Amfoterisin B	İtrakonazol	Flukonazol	Vorikonazol	Posakonazol	Caspofungin
<i>C. albicans</i>	H	H	H	H	H	H
<i>C. glabrata</i>	H-OH	DBH-D	DBH-D	DBH-D	DBH-D	H
<i>C. krusei</i>	H-OH	DBH-D	D	H	H	H
<i>C. lusitanae</i>	H-D	H	H	H	H	H
<i>C. parapsilosis</i>	H	H	H	H	H	H-D
<i>C. tropicalis</i>	H	H	H	H	H	H

H: duyarlı; DBH: hassas-doza bağımlı; D: dirençli; OH: orta hassas

1.5. Antifungal Duyarlılık Testleri

Bakterilerden farklı olarak (enfeksiyon etkeni olarak kabul edilse dahi), klinik örneklerden izole edilen her *Candida* suşu için antifungal duyarlılık testlerinin yapılması gerekmez. Bu testlerin ancak belirli endikasyonlar varlığında rutin olarak yapılması önerilmektedir (92).

1. İnvaziv enfeksiyon; steril vücut bölgelerinden *Candida* izolasyonu
2. Direncin görülebildiği ancak mutlak olmadığı *Candida* türleri için
3. Klinik yanıtızsızlık durumunda
4. Tedaviye bağlı sekonder direnç gelişimi riski nedeniyle izlem için
5. Epidemiyolojik veri elde etmek için

Böylece, antifungal duyarlılık testlerinin rutin kullanımı, kandidozlu olguların tedavisi için aşağıda belirtilen durumlarda katkı sağlamaktadır (93).

1. Her merkezin kendi direnç oranlarını saptaması ve böylece empirik antifungal tedavinin akılcı seçimi

2. Kandidemi ve diğer derin mikozlarda etken mantarın antifungal ilaçlara duyarlılığının saptanması ve böylece antifungal tedavide kullanılacak ilacın doğru seçimi

3. Rekürren mukozal *Candida* enfeksiyonlarında tedavide kullanılabilecek alternatif antifungal ilaçların belirlenmesi

National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) yeni adı ile Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)'nin antifungal duyarlılık alt komitesi 1982 yılından beri *Candida*'larda standardizasyon çalışmalarını sürdürmektedir (94). İlk olarak 1992 yılında M27, daha sonra sıra ile 1995'de M27-T, 1997'de M27-A, 2002'de M27-A2 ve son olarak 2009 yılında M27-A3 antifungal duyarlılık test kriterleri yayınlanmıştır (94-98). CLSI tarafından mayaların antifungal duyarlılıklarının araştırılması için önerilen referans yöntemde *Candida*'larda azol grubu antifungaller, ekinokandinler ve flusitozin için direnç sınır değerleri belirlenmiş, amfoterisin B içinse henüz saptanmamıştır (98).

1.5.1. Dilüsyon Yöntemi

CLSI M27-A3 kriterlerine göre, mikrodilüsyon ve makrodilüsyon yöntemlerinin standardizasyonu en son halini almıştır. Sıvı mikrodilüsyon yöntemi, antifungal duyarlılık testleri içinde yaygın kullanılan yöntem haline gelmiştir (94).

1.5.2. Disk-Diffüzyon Yöntemi

Tüm dünyada antibakteriyel duyarlılık testleri için en sık kullanılan yöntem disk diffüzyon yöntemidir. CLSI M44-A kriterlerine göre standart disk diffüzyon yönteminde flukonazol (25 µg) ve vorikonazol (1 µg) diskleri kullanılarak *Candida*'larda da bu yöntem geliştirilmiştir (94).

1.5.3. E-Test Yöntemi

E-Test, plastik striplere emdirilmiş antimikrobiyal ajanın MİK değerinin saptanabildiği bir testtir. Bu antifungal duyarlılık yöntemi, diffüzyon temeline dayanmaktadır. Pahalı olması en önemli dezavantajıdır. Ancak uygulama kolaylığı ve uygulama esnasında gereksinim duyulan ek malzemelerin azlığı nedeniyle sık tercih edilen bir yöntemdir. Amfoterisin B, flukonazol, 5-flusitozin, itrakonazol,

ketakonazol, vorikonazol ve kaspofungin için E-Test şeritleri ticari olarak bulunmaktadır. Standart mikrodilüsyon yöntemi ile karşılaştırıldığında E-Test yöntemi ile elde edilen sonuçlar benzer bulunmuştur (99, 100). CLSI'nin antifungal ajanlar için belirlediği MİK değerleri Tablo 8'de gösterilmiştir (101).

Tablo 8. CLSI'e Göre MİK ($\mu\text{g/ml}$) Değerleri

Antifungal Ajan	H	OH	D	NH
Amfoterisin B*	T	T	T	-
Flusitozin	≤ 4	8-16	≥ 32	-
Flukonazol	≤ 8	16-32	≥ 64	-
İtrakonazol	$\leq 0,125$	0,25-0,5	≥ 1	-
Vorikonazol	≤ 1	2	≥ 4	-
Kaspofungin	≤ 2	-	-	> 2

T: Tanımlanmamış, H: Hassas, OH: Orta hassas, D: Dirençli, NH: Duyarlı değil

* Amfoterisin B için ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ değerler direnci telkin etmektedir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatarak tedavi alan hastalardan klinik farkı gözetmeksizin; Nisan 2009 ile Nisan 2011 tarihleri arasında kandidemi ve/veya invaziv *Candida* enfeksiyonu olan tüm hastalardan alınan kültür örnekleri değerlendirmeye alındı. Alınan kültür örneklerinden izole edilen *Candida* türlerinden sadece enfeksiyon etkeni olanlar çalışmaya dahil edildi. İzole edilen *Candida* suşları tiplendirildi ve antifungal duyarlılıkları E-test yöntemi ile çalışıldı.

2.1. Çalışma Değişkenleri

Kandidemi ve/veya invaziv *Candida* enfeksiyonu açısından risk faktörleri olan (29, 47, 60); geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, mekanik ventilasyon, santral venöz kateter, kortikosteroid kullanımı, nötropeyi, immünoşüpresif tedavi, kemoterapi, total parenteral beslenme, kronik böbrek yetmezliği ve diyaliz uygulaması, diabetes mellitus, malignite ve geçirilmiş abdominal cerrahi girişim gibi risk faktörlerinden en az bir veya bir kaçının bulunduğu hastalar değerlendirmeye alındı.

Kandidemi olarak tanımlanan; en az bir kan kültüründe bir *Candida* türünün izole edildiği veya kandidemi olmaksızın invaziv *Candida* enfeksiyonu olarak tanımlanan; normalde steril olan bir vücut bölgesinden bir *Candida* türünün izole edildiği (47, 48) 18 yaşından büyük tüm hastalar, yaş sınırlaması ve cins ayrımı yapılmaksızın çalışmaya dahil edildi. Ek olarak, çalışmaya dahil edilen bu hastalarda: Ateş ($>38^{\circ}\text{C}$) veya hipotermi ($<36^{\circ}\text{C}$), hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg veya normalin 30 mmHg altına düşmesi) ve inflamasyonun lokal semptom ve bulguları gibi invaziv *Candida* enfeksiyonu düşündürecek bulgulardan en azından bir tanesinin bulunduğu hastalar çalışmaya dahil edildi.

2.2. Mikrobiyolojik Teknikler

2.2.1. Örneklerin Alınması ve Laboratuvara Transportu

Klinik örnekler, antifungal tedavi öncesi aseptik koşullarda ve steril örnek toplama kaplarına alınarak en geç 2 saat içinde laboratuvara ulaştırıldı. Bu süre içinde laboratuvara gönderilmeyen örnekler "Kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) dışında" $+4^{\circ}\text{C}$ 'de bekletildi. Örneklerin transportu esnasında anaerobik transport

besiyerleri kullanılmadı. Kan örnekleri venden alındı ve hasta başında derhal hemokültür şişelerine aktarıldı. Hastalardan en az 10 ml kan alındı. Febril dönem başına 3 kan örneği alındı. Biriktirilmiş idrar veya idrar torbasından alınan idrar örnekleri kullanılmadı. Kateterize olmayan hastalardan uygun temizlik işleminden sonra orta akım idrarları alındı. BOS örnekleri en az 3-5 ml alındı. Bekletmek gerektiğinde 30°C'de etüvde bekletildi. Alt solunum yolu örneklerinden en uygun olanı bronkoalveoler lavaj sıvısı ve bronşiyal yıkama sıvısıdır. Balgam örnekleri 5-10 ml alındı. Yeni ve sabah çıkarılmış balgam örnekleri kullanıldı. Bekletilmiş balgam örnekleri kullanılmadı. Hastalardan en az 3 balgam örneği alındı. Plevra, sinoviyal ve peritoneal sıvılar; az miktarda (1/1000) heparin içeren steril kaplara alınarak laboratuvara ulaştırıldı. Ekuviyon ile alınan sürüntü örnekleri uygun örnek değildir. Örnekler antisepsi sonrası en derin yerinden alındı. Kapalı lezyon ve apse örnekleri enjektör ile aspire edilerek alındı (64).

2.2.2. Kültür ve Gram Boyama

Candida türleri hemen her türlü besiyerinde 48-72 saat içinde üreyebilir. Örneklerin ilk izolasyonunda örneğin cinsine göre kan kültür şişesi (organon veya Becton Dickenson kan kültür şişeleri), koyun kanlı agar ve EMB (eozin metilen mavisi) agar kullanıldı. Saf maya kolonisi üretilen kültürlerden Gram boyama yapıldı. Gram boyamada Gram pozitif maya hücresi görülen örneklerin SDA'a pasajları yapılarak; 37°C'de 7 gün süre ile inkübe edildi ve hergün üreme olup olmadığı kontrol edildi (102, 103).

2.2.3. Sabouraud Dekstroz Agar

Sabouraud tarafından tanımlanan dekstroz agarın modifiye edilmiş şeklidir. Patojenik, kommensal maya ve fungusların ekimi için kullanılır. Yüksek dekstroz konsantrasyonu ve asidik pH fungusların selektivitesine olanak sağlamaktadır. 5,6 civarındaki pH fungusların gelişimini kolaylaştırıp, bakterilerin gelişimini azaltmaktadır. İçerdiği peptonlar besleyici aminoasit ve nitrojen kaynağı olarak maya ve fungusların üremelerini kolaylaştırmaktadır. Dekstroz enerji ve karbon kaynağı olarak kullanılmaktadır. Klinik olarak maya ve fungus enfeksiyonlarının etkenlerini belirlemekte kullanılır. SDA'da mayalar kaymaklı beyaz koloniler halinde görülür

(104). SDA'da 48 saat inkübasyon sonrası *Candida* kolonilerinin görünümü Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Sabouraud Dekstroz Agar'da *Candida* Kolonilerinin Görünümü

2.3. *Candida*'ların İdentifikasyonu

2.3.1. Germ Tüp Testi

C. albicans'ın maya hücreleri serumda asıntı halinde 37°C'de bırakıldığı zaman 2 saatte fasulye filizini andıran kısa uzantılar (çimlenme borusu) oluştururlar. Çimlenme boruları çok çabuk oluştuğundan *C. albicans*'ın hızlı tanımlanmasında süratle işleyen bir deney olarak kullanılır (69).

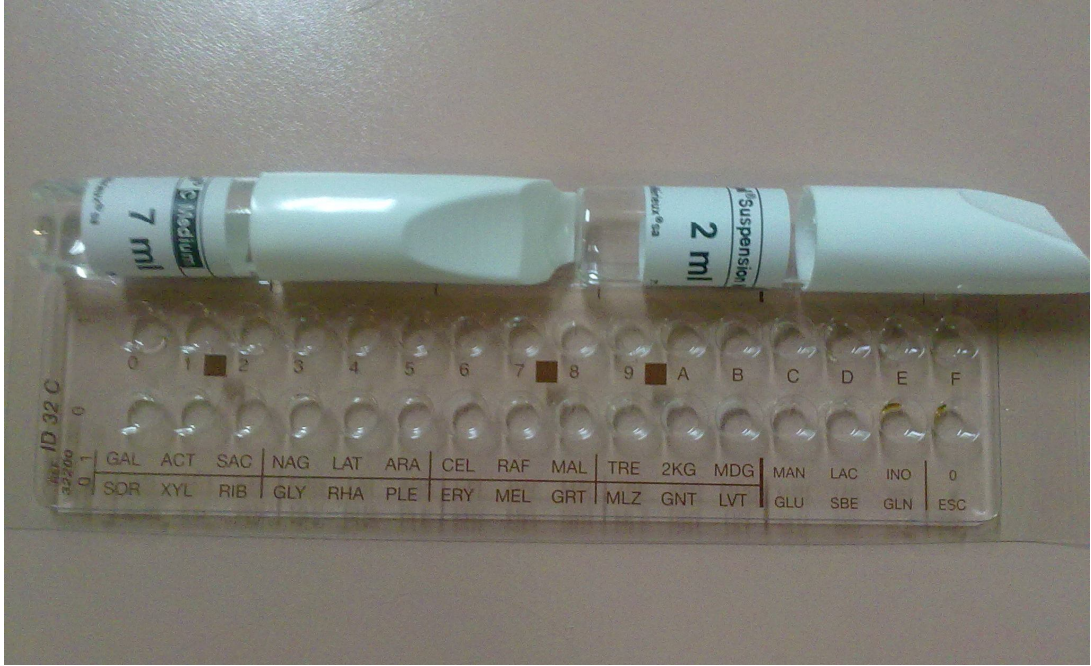
Üç damla (0,5 ml) insan serumu 13x100 mm cam tüpe konuldu. Cam tüp içindeki seruma saf maya kolonisi eklendi. 2 saati aşmamak şartı ile 35-37°C'de inkübe edildi. Lam üzerine yayılıp 40'luk objektifte incelendi.

Pozitif test: Hücre yüzeyinden kaynaklanan tek parçalı, kısa, yan, filamentöz yapılar; GTT pozitif olarak değerlendirildi.

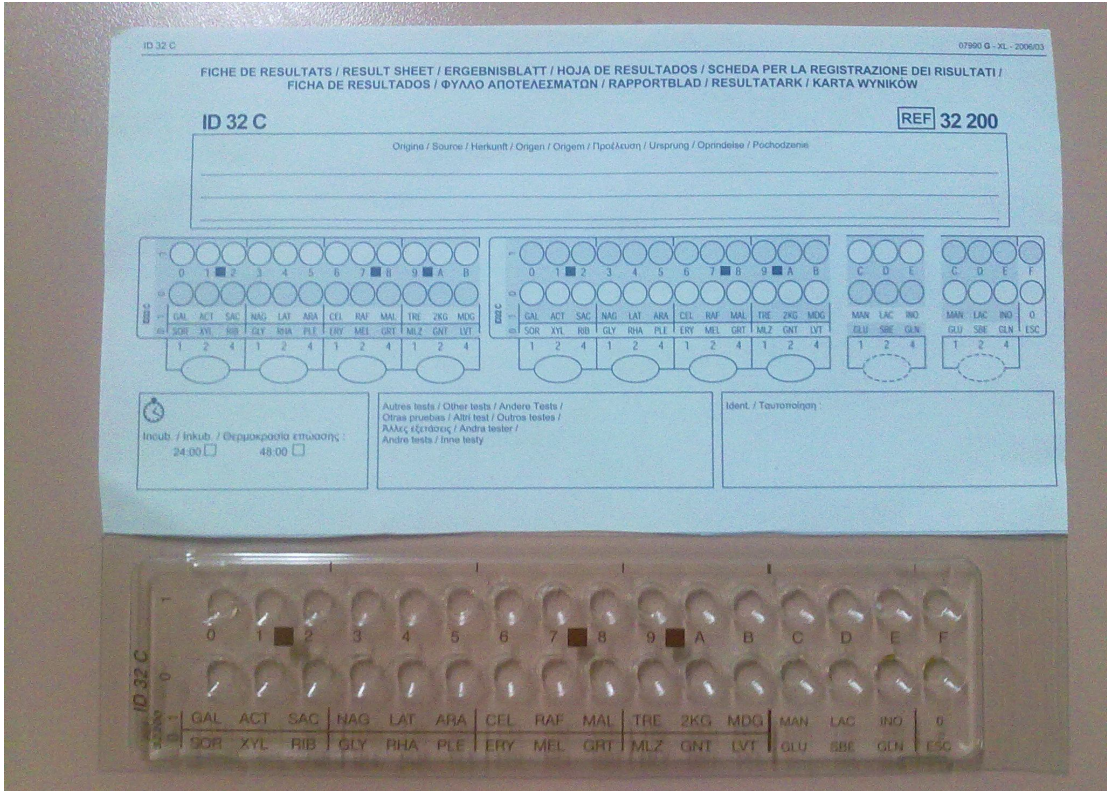
Negatif test: İki parçalı veya psödohif bulunan maya hücreleri; GTT negatif olarak değerlendirildi (105).

2.3.2. API ID 32 C

Sabouraud dekstroz agar'da üreyen maya mantarlarına daha sonra türlerin kesin tanısının konulabilmesi için API ID 32 C (bioMerieux, France) identifikasyon sistemi ile tiplendirme yapıldı. API ID 32 C kiti her biri farklı, dehidrate karbonhidrat substratı içeren 32 kuyucuktan oluşan striplerde mayaların karbonhidrat kullanma özelliklerini saptayan bir maya identifikasyon sistemidir. API ID 32 C sistemi karbonhidrat, organik asit, aminoasit, eskülin asimilasyonu ve sikloheksimit duyarlılığına dayanan 32 kuyucuktan oluşan bir tanımlama sistemidir. Bir kalorimetrik test, bir negatif kontrol testi, bir duyarlılık testi ve 29 asimilasyon testinden oluşur. Her bir izolatin belirlenmiş kolonilerinden bir kısmı aseptik olarak stok kültüre inoküle edildi. Stok kültür steril distile suyun bulanıklık 2 McFarland standartta eşit olacak şekilde hazırlanmış süspansiyonudur. Bu süspansiyonun beş damlası (250 µl) üreticinin sağladığı API C medium ampüllerine dağıtıldı ve her bir inokulumun dağılımının homojenize olması sağlandı. Homojenizasyondan sonra inokulum süspansiyonu stripteki kuyucuklara inoküle edildi (her bir kuyucuğa 135 µl). Panel 30°C'de inkübe edildi. 24 ve 48'inci saatlerde reaksiyonlar değerlendirildi. API ID 32 C test stribi ve testin yapılması esnasında kullanılan test materyalleri Şekil 2'de gösterilmiştir. Kuyucuklardaki karbonhidrat asimilasyonu karbonhidrat içermeyen kontrol kuyucuğun bulanıklığına göre pozitif ve negatif olarak değerlendirildi. Sonuçlar numerik biyokodlara dönüştürüldü ve izolatlar Analitik Profil İndeksi kullanılarak tanımlandı (90,106). API ID 32 C testinin değerlendirilmesinde kullanılan demonstrasyon kağıdı Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 2. API ID 32 C Test Stribi ve Testin Yapılması Esnasında Kullanılan Test Materyalleri



Şekil 3. API ID 32 C Testinin Değerlendirilmesinde Kullanılan Demonstrasyon Kağıdı

2.4. E-Test Yöntemi İle Antifungal Duyarlılık Testi

Antifungal duyarlılık testi için standart yöntem yanında birçok değişik yöntemler de kullanılmaktadır. Günümüzde mayalar için 2008 yılında CLSI tarafından yayınlanmış standart bir yöntem (M27-A3) mevcuttur. Bu yöntemle ilişkin parametreler aşağıda gösterilmiştir (101).

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M27-A3.

Yöntem: Makrodilüsyon/Mikrodilüsyon

Besiyeri: RPMI 1640 (L-glutamin içeren, sodyum bikarbonat içermeyen, MOPS ile tamponlanmış, pH=7)

İnokulum: $0,5-2,5 \times 10^3$ cfu/ml

Sıcaklık: 35°C

Süre: 24 saat ekinokandinler, 24/48 saat amfoterisin B ve flukonazol, 48 saat diğer triazololler.

MİK Değeri: Amfoterisin B için üremenin tam inhibisyonu (%100), diğerleri için üremenin %50 azalması.

2.4.1. E-Test İçin Uygun Besiyeri

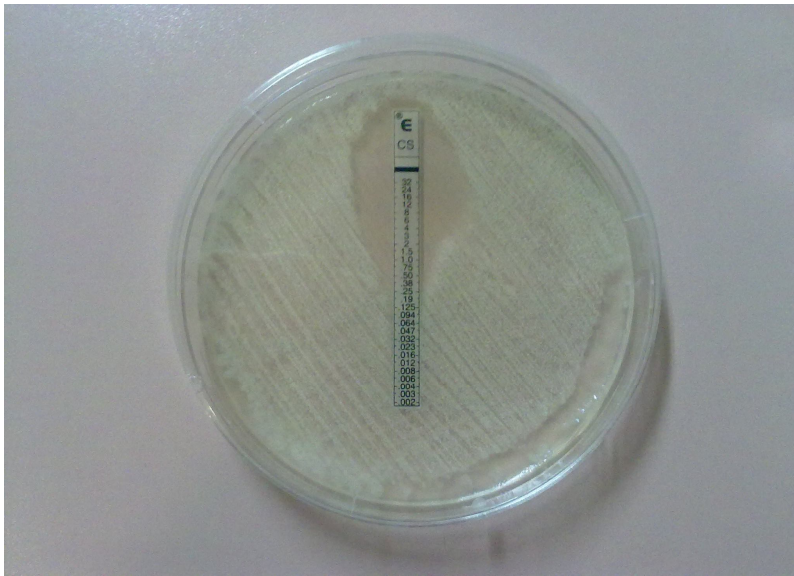
RPMI 1640 (L-glutamin içeren, sodyum bikarbonat içermeyen)	8.4 gr
MOPS buffer	34.5 gr
Bakto agar	15.0 gr
D-Glukoz	20.0 gr
1M NaOH	80-90 ml
Saf su	1000 ml

Steril cam balon içinde; RPMI stok tozu ve MOPS, 450 ml steril saf su içinde manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak çözdürüldü. Çözelti 50 ml'lik enjektör yardımıyla 0.2 µm çaplı filtrelerden pozitif basınç yolu ile geçirilerek steril hale getirildi. Diğer taraftan glukoz ve bakto agar 450 ml steril saf su içinde çözdürüldü. 121°C'de 15 dakika otoklavda steril edildikten sonra 45-50°C'ye soğutuldu ve RPMI+MOPS'lu süspansiyon ile karıştırıldı. 1M NaOH ile pH=7.0'a ayarlandı. Toplam hacim 1000 ml'ye tamamlandı. Bu karışım 90 mm'lik steril petri kutularına

yaklaşık 25 ml'lik hacim ve 4 mm kalınlığında besiyeri oluşturacak şekilde dökülerek soğutuldu.

E-Test yönteminin klinik mikrobiyoloji laboratuvarındaki kullanım amacı; doğru, kantitatif ve tekraralanabilir MİK değerlerinin agar diffüzyon yöntemi ile belirlenmesidir. E-Test'in temeli dilüsyon ve diffüzyon testlerinin kombinasyonuna dayanır. E-Test; gözeneksiz, ince, 5x60 mm boyutunda plastik şeritlerden oluşur. Bu şeritlerin bir ucunda; mg/ml şeklinde kalibre edilmiş MİK değeri ve kullanılan antifungal ajanın ismini belirten 2 harfli kod bulunur. Diğer ucunda; a kısmında maksimum, b kısmında minimum konsantrasyonda önceden tanımlanmış üssel gradyantde kuru stabilize antifungal ajan bulunur.

Mayaların SDA'daki taze kültürlerinden (24 saatlik); steril silgiçlerle alınan kolonileri, %0.85'lik süspansiyon medium içine, 0.5 McFarland bulanıklığı elde etmek için karıştırıldı. Bu süspansiyon 90 mm'lik petri kutularında hazırlanmış olan RPMI 1640 besiyerine pamuk uçlu nonabsorban steril silgiçler yardımıyla yayıldı. E-Test aplikatörü veya pens yardımı ile E-Test şeritleri inoküle edilmiş agar yüzeyine yerleştirildi. 90 mm'lik agar plağına 1 veya 2 şerit yerleştirildi. Plakların etrafı nemin korunması için parafinle kapatıldı. Hazırlanan plaklar 35°C'de 24-48 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda oluşan inkübasyon elipsleri üretici firma ve CLSI önerileri doğrultusunda değerlendirildi (107, 108). RPMI 1640 besiyerinde E-Test'in görünümü Şekil 4'te gösterilmektedir.



Şekil 4. RPMI 1640 Besiyerinde E-Test'in Görünümü

2.5. İstatistiksel Değerlendirme

Hastaların demografik verileri, risk faktörleri, altta yatan klinik durumları ile tiplendirme ve duyarlılık testlerinin sonuçlarının analizi SPSS ver 12.01 paket program ile yapılmıştır. Grupların karşılaştırılmasında Ki-kare ve Fischer'in kesik Ki-kare testi kullanılmıştır. Veriler ortalama (ort) ± standart sapma (ss), ortanca, sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterilmiştir. $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

3.1. Hastaların Demografik ve Epidemiyolojik Özellikleri

Çalışmanın yapıldığı iki yıllık dönem içerisinde invaziv *Candida* enfeksiyonu tanısı ile hastanemizde yatarak tedavi alan 111 hastanın kültür örneklerinden, 111 *Candida* türü izole edildi. Yaş aralığı 18-91 arasındaki 111 hastanın yaş ortalaması $54,8 \pm 20,8$ olarak saptandı. Hastaların 64'ü erkek (%57,7) olup yaş ortalaması $52,5 \pm 22,0$, 47'si kadın (%42,3) olup yaş ortalaması $57,9 \pm 18,9$ olarak saptandı. Çalışmayı kapsayan dönem içerisinde Nisan 2009 ile Nisan 2010 yılları arasında invaziv *Candida* enfeksiyonu görülme sıklığı 10,000 başvuruda 1,8 olarak saptanırken, Nisan 2010 ile Nisan 2011 yılları arasında ise 10,000 başvuruda 1,7 olarak saptandı. İki yıllık çalışma periyodunda invaziv *Candida* enfeksiyonu görülme sıklığı 10,000 başvuruda 1,75 olarak saptandı.

Hastaların 49'u (%44,1) YBÜ'nde, 25'i (%22,5) enfeksiyon hastalıkları servisinde, 8'i (%7,2) onkoloji servisinde, 7'si (%6,3) üroloji servisinde, 6'sı (%5,4) nefroloji servisinde, 16'sı (%14,5) ise diğer servislerde takip edilmiştir. Hastaların takip edildikleri servislere göre dağılımı Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların Servislere Göre Dağılımı

Servis Adı	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Yoğun bakım ünitesi	49	44,1
Enfeksiyon hastalıkları	25	22,5
Onkoloji	8	7,2
Üroloji	7	6,3
Nefroloji	6	5,4
Genel cerrahi	5	4,5
Göğüs hastalıkları	4	3,6
Diğer*	7	6,4
Toplam	111	100,0

*Diğer; beyin cerrahi, jinekoloji, kalp damar cerrahisi, göğüs cerrahisi ve kulak burun boğaz servislerini içermektedir.

İnvaziv *Candida* enfeksiyonu gelişen tüm hastalar daha önce belirlenmiş risk faktörlerinden en az birini taşımakta idi. En sık görülen risk faktörleri geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı 103 hasta (%92,8), santral venöz kateter varlığı 64 hasta (%57,7), total parenteral beslenme 51 hasta (%45,9) ve mekanik ventilasyon 49 hasta (%44,1) olarak saptandı. İnvaziv *Candida* enfeksiyonlarına eşlik eden klinik durumlar ve risk faktörleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hastaların Eşlik Eden Klinik Durumları ve Risk Faktörleri

Risk faktörleri Hasta sayısı	(n:111)	Yüzde (%)
Antibiyotik kullanımı	103	92,8
Santral venöz kateter varlığı	64	57,7
Total parenteral beslenme	51	45,9
Mekanik ventilasyon	49	44,1
Diabetes mellitus	30	27,0
Maligniteler	27	24,3
Kronik böbrek yetmezliği	25	22,5
Kemoterapi	16	14,4
Nötropeni	15	13,5
Abdominal cerrahi girişim	15	13,5
Kortikosteroid kullanımı	12	10,8
İmmünoşpresif tedavi	8	7,2

3.2 Mikrobiyolojik Bulgular

İnvaziv *Candida* enfeksiyonu olan 111 hastadan en sık izole edilen *Candida* türü *C. albicans* olup 51 (%45,9), bunu *C. parapsilosis* 22 (%19,8), *C. tropicalis* 11 (%9,9) ve *C. glabrata* 8 (%7,2) takip etmektedir. İnvaziv *Candida* enfeksiyonu olgularından izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. İnvaziv *Candida* Enfeksiyonu Olgularından İzole Edilen *Candida* Türleri

İzole edilen türler	Hasta Sayısı	%
<i>C. albicans</i>	51	45,9
<i>C. parapsilosis</i>	22	19,8
<i>C. tropicalis</i>	11	9,9
<i>C. glabrata</i>	8	7,2
<i>C. krusei</i>	5	4,5
<i>C. guilliermondii</i>	3	2,7
<i>C. sake</i>	3	2,7
<i>C. kefyr</i>	2	1,8
<i>C. valida</i>	2	1,8
<i>C. inconspicua</i>	1	0,9
<i>C. famata</i>	1	0,9
<i>C. lusitaniae</i>	1	0,9
<i>C. dubliniensis</i>	1	0,9
Toplam	111	100,0

Candida türlerinin yıllara göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. *Candida* türlerinin yıllara göre dağılımı Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. *Candida* Türlerinin Yıllara Göre Dağılımı

Yıllar	Etken Mikroorganizma					
	<i>C.albicans</i> n (%)	<i>C.parapsilosis</i> n (%)	<i>C.tropicalis</i> n (%)	<i>C.glabrata</i> n (%)	Diğer <i>Candida</i> ** n (%)	Toplam n (%)
2009-2010	23 (42,6)	13 (24,1)	4 (7,4)	3 (5,6)	8 (20,3)	55 (100,0)
2010-2011	28 (49,1)	9 (15,8)	7 (12,3)	5 (8,8)	6 (14,0)	56 (100,0)
Toplam	51 (45,9)	22 (19,8)	11 (9,9)	8 (7,2)	19 (17,2)	111 (100,0)

*p=0,446

** Diğer *Candida*: *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. sake*, *C. kefyr*, *C. valida*, *C. inconspicua*, *C. famata*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis*

İzole edilen 111 *Candida* türünün tamamında identifikasyonda ilk basamak olarak GTT kullanıldı. Germ tüp testi ile *C. albicans*, *Candida non-albicans* ayrımı yapıldıktan sonra tüm türlere API ID 32 C striptleri ile identifikasyon yapıldı. API ID 32 C identifikasyon sistemi ile elde edilen sonuçlar GTT sonuçları ile karşılaştırıldı. API ID 32 C striptleri ile *C. albicans* olarak tanımlanan 51 suşun 45’inde (%88,2) GTT pozitif, 6’sında (%11,8) ise GTT negatif olarak saptandı. API ID 32 C striptleri ile *Candida non-albicans* olarak tanımlanan 60 suşun 60’ında da (%100,0) GTT negatif olarak saptandı. GTT sonuçları Tablo 13’te gösterilmiştir.

Tablo 13. Germ Tüp Testi Sonuçları

Candida Türü n (111)	Germ Tüp Testi Pozitif n (%)	Germ Tüp Testi Negatif n (%)
<i>C. albicans</i> n (51)	45 (88,2)	6 (11,8)
<i>C. parapsilosis</i> n (22)	0 (0)	22 (100,0)
<i>C. tropicalis</i> n (11)	0 (0)	11 (100,0)
<i>C. glabrata</i> n (8)	0 (0)	8 (100,0)
<i>C. krusei</i> n (5)	0 (0)	5 (100,0)
<i>C. guilliermondii</i> n (3)	0 (0)	3 (100,0)
<i>C. sake</i> n (3)	0 (0)	3 (100,0)
<i>C. kefyr</i> n (2)	0 (0)	2 (100,0)
<i>C. valida</i> n (2)	0 (0)	2 (100,0)
<i>C. inconspicua</i> n (1)	0 (0)	1 (100,0)
<i>C. famata</i> n (1)	0 (0)	1 (100,0)
<i>C. lusitaniae</i> n (1)	0 (0)	1 (100,0)
<i>C. dubliniensis</i> n (1)	0 (0)	1 (100,0)

İnvaziv *Candida* enfeksiyonu olgularında en sık görülen enfeksiyon türü 60 hasta (%54,1) ile kandidemi olarak saptanmış olup bunu 28 hasta (%25,2) ile üriner sistem kandidozu takip etmektedir. 111 invaziv *Candida* enfeksiyon atağının sistemlere göre dağılımı Tablo 14’te gösterilmiştir.

Tablo 14. İnvaziv *Candida* Enfeksiyon Ataklarının Sistemlere Göre Dağılımı

Tanı	Hasta sayısı (n)	%
Kandidemi	60	54,1
Üriner kandidiyaz	28	25,2
<i>Candida</i> pnömoni	9	8,1
Kateter enfeksiyonu	8	7,2
Cerrahi alan enfeksiyonu	5	4,5
<i>Candida</i> peritonit	1	0,9
Total	111	100,0

İnvaziv *Candida* enfeksiyonu olan hastalardan izole edilen, 111 *Candida* türünün tamamına antifungal duyarlılık testleri yapıldı. Antifungal duyarlılık testi yapılan türlerde amfoterisin B, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol ve kaspofungin

duyarlılığına bakıldı. *Candida* türlerinin antifungal duyarlılık oranları Tablo 15’te gösterilmiştir.

Tablo 15. *Candida* Türlerinin Antifungal Duyarlılık Oranları

Antifungal Ajan	Hassas		Dirençli		Orta Hassas	
	n	%	n	%	n	%
Flukonazol	96	86,5	11	9,9	4	3,6
İtrakonazol	91	82,0	13	11,7	7	6,3
Amfoterisin B	109	98,2	2	1,8	-	-
Vorikonazol	105	94,5	6	5,4	-	-
Kaspofungin	111	100,0	-	-	-	-

İtrakonazole duyarlılık % 82 iken, flukonazole duyarlılık % 86,5 olarak saptanmış olup kaspofunginde duyarlılık %100 olarak tespit edilmiştir. Soyutlanan türlere göre antifungal ilaç direnci Tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16. Türler Göre Antifungal İlaç Direnci

Antifungal Ajan	<i>C. albicans</i> n: 51	<i>C. parapsilosis</i> n: 22	<i>C. tropicalis</i> n: 11	<i>C. glabrata</i> n: 8	<i>C. krusei</i> n: 5	Diğer türler n:14
Amfoterisin B n (%)	1 (1,9)	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	0 (0)
Flukonazol n (%)	3 (5,8)	0 (0)	2 (18,1)	4 (50,0)	5 (100,0)	1 (7,1)
İtrakonazol n (%)	3 (5,8)	0 (0)	6 (54,5)	5 (62,5)	4 (80,0)	2 (14,2)
Vorikonazol n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (9,0)	2 (24,0)	3 (60,0)	0 (0)
Kaspofungin n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

4. TARTIŞMA

Son iki dekatta önemli patojenler haline gelen *Candida* türleri, hem yüzeysel hem de derin enfeksiyonlara sebep olabilirler. Yüzeysel enfeksiyonlar çoğunlukla toplumda görülürken, derin sistemik enfeksiyonlar nozokomiyal orjinlidir. Nozokomiyal özelliğin yanı sıra *Candida* enfeksiyonlarının fırsatçı özelliği de belirgindir. Enfeksiyonlar çeşitli risk faktörleri olan kişilerde görülür ve risk faktörlerinin derecesi ile orantılı olarak ciddiyeti artar. Hiç şüphesiz ki fırsatçı mantar patojenleri arasında en önemli yeri *Candida* türleri almaktadır. *Candida* türleri tüm nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarının %8-10'unu oluştururken, Amerika Birleşik Devletleri'nde sentinal ve popülasyona dayalı çalışmalar sonucunda görülme sıklığı yılda 6-23/100,000 olarak bulunmuştur (3, 89, 109-111).

Kan akımı enfeksiyonlarından izole edilen etkenler içinde *Candida* türleri National Nosocomial Infection Surveillance tarafından en yaygın 4. etken olarak bildirilmektedir (3).

Yapılan çalışmalarda nozokomiyal kandidozun mortaliteyi %10-49 oranında artırıcı etkisi olduğu saptanmıştır (112, 113). Bunun ötesinde hastanede yatış süresinin 3,5-30 gün uzamasına ve 6.214-92.226 dolar ek maliyete yol açmaktadır (3).

Ülkemizde *Candida* enfeksiyonlarının epidemiyolojisi hakkında yeterli veri bulmak zordur. Özellikle ülke çapında sentinal veya popülasyona dayalı sürveyans çalışmaları yoktur. Bu nedenle gerçek insidansı söylemek kolay değildir. Ülkemizde insidansa yönelik olarak sadece iki veri bulunmaktadır (114). Bunlardan bir tanesi Yapar ve ark. (115)'na ait olup, 10,000 başvuruda kandidemi görülme sıklığını 5,6 olarak bulmuşlardır. Diğer çalışmada ise Ener ve ark. (116) 10,000 başvuruda görülme sıklığını 22 olarak vermişlerdir. Görüldüğü gibi oldukça farklı iki oran vardır. Literatürde de bölgeler arasındaki farklılıktan ve hastanelerin hizmet verdiği hasta grubuna göre oluşabilecek farklılıktan bahsedilmektedir (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde 10,000 başvuruda 19-20, Avrupa'da ise 10,000 başvuruda 1,7-5,5 civarında kandidemi olduğu vurgulanmaktadır (3, 116).

Bizim çalışmamızda, Nisan 2009 ile Nisan 2010 yılları arasında 10,000 başvuruda 1,07 kandidemi, Nisan 2010 ile Nisan 2011 yılları arasında 10,000

başvuruda 1,04 kandidemi olarak saptanmıştır. İki yıllık süre içerisinde ise 10,000 başvuruda 1,05 kandidemi olarak saptanmıştır. Bu oran Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkelerindeki oranlardan düşük bulunmuştur. Bu düşük oran hastanemizde yanık ünitesi, hematoloji kliniği, transplantasyon merkezi gibi ünitelerin olmaması ve buna bağlı olarak kandidemi gelişimi için yüksek risk taşıyan hasta grubunun az olmasına bağlanmıştır.

İnvaziv *Candida* enfeksiyonlarının oluşmasında üç zemin hazırlayıcı faktör mevcuttur. Bunlar; geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı sonucu aşırı miktarda çoğalma veya kolonizasyon, sitotoksik kemoterapi ve radyoterapiye bağlı ağır mukozit, cerrahi, travma veya uzun süreli kateterlerin neden olduğu mukoza ve cilt bütünlüğünde bozulma ve immün fonksiyonlarda bozulmadır (47). Tortorano ve ark. (118)'nin YBÜ'lerinde yapmış oldukları 20 yıllık sürveyans çalışmasında, *Candida* türlerinin yıllara göre kolonizasyonunun arttığı ve bunun özellikle santral venöz kateter kullanımı, total parenteral beslenme gibi uygulamalarla ilişkili olduğu belirlenmiştir. Wey ve ark. (119) 3 yıl boyunca kandidemi gelişen hastalarda yaptıkları karşılaştırmalı vaka-kontrol çalışmasında, en önemli risk faktörünün çoklu antibiyotik kullanımı olduğunu saptamışlardır. Üç'ten fazla değişik antibiyotik alanlarda kandidemi riski, hiç antibiyotik almayan veya en fazla iki değişik antibiyotik alanlara göre 12.5 kat yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada, kan dışında başka bir örnekten *Candida* izole edilmesi, hemodiyaliz ve "Hickmann" kateteri varlığı diğer anlamlı risk faktörleri olarak saptanmıştır. Parenteral beslenme, malignite, nötropeni, immünsüpresif tedavi, üretral kateter, komplike cerrahi girişimler kandidemi riskini artıran diğer faktörler olarak bildirilmiştir (119). Jaffar ve ark. (120)'nin 1996-2004 yılları arası yaptığı retrospektif bir çalışmada, 98 kandidemi hastasında çoklu antibiyotik kullanımı (%96), total parenteral beslenme (%83), santral venöz kateter (%52), immünsüpresif tedavi (%26), akut böbrek yetmezliği (%24), komplike abdominal cerrahi girişim(%22), nötropeni (%9) ve flukonazol profilaksisi (%8) en önemli risk faktörleri olarak belirtilmiştir.

Hastanede yatan hastaların idrar kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların %5-10'unu *Candida* türleri oluşturmaktadır. Hastanede yatan ve 14 günden uzun süreli üriner kateteri olan hastalarda kandidüri sık görülür. 7 günden daha uzun süreli üriner kateteri olan YBÜ hastalarında kandidüri oranı %22

olarak bulunmuştur (49, 50). Kandidüriye bağılı kandidemi gelişme riski ise %0-10,5 oranları arasında bildirilmiştir. Özellikle üriner sistemde tıkanıklık olan hastalarda kandidüriye bağılı kandidemi riski artmaktadır (51, 52). Kauffman ve ark. (121)'nin yapmış olduğu 861 hastayı içeren çok merkezli prospektif bir çalışmada, kandidüri gelişen hastaların %90'ında son 1 ay içerisinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, %83'inde üriner kateterizasyon saptanmıştır. Diğer risk faktörleri geçirilmiş cerrahi girişim, diabetes mellitus, nörojenik mesane ve obstrüksiyon gibi üriner sistem anomalileri, immünsüpresyon, nütropeni ve malignite olarak saptanmıştır. En sık altta yatan hastalık diabetes mellitus (%39) olarak saptanmıştır.

Candida pnömonileri bağılıklığı baskılanmış hastalarda bile nadir olarak ortaya çıkmaktadır. Kanseri varlığında, nütropenide, kemoterapi alanlarda, hematolojik malignitesi olanlarda veya organ transplant hastalarında gelişen *Candida* pnömonisi immün sistemde ciddi bir baskılanmayı işaret etmektedir. Bunun dışında *Candida* pnömonileri daha çok YBÜ'nde yatan veya operasyon sonrası dönemde olan hastalarda bildirilmiştir. *Candida* pnömonileri diabetes mellitus'u olan, alkol bağımlısı, kronik akciğer parenkim hasarı olan ve belirgin immün yetmezliği olmayan hastalarda da tanımlanmıştır (122, 123). Fagon ve ark. (124)'nin yapmış olduğu bir çalışmada *Candida spp*'ye bağılı pnömoni veya kolonizasyonu olan kritik hastalarda önceden antibiyotik kullanımı veya steroid kullanımının daha sık olduğu saptanmıştır (124).

Çalışmamızda, literatür ile uyumlu olarak geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı en sık (%92,8) risk faktörü olarak saptanmıştır. Bunu santral venöz kateter (%57,7) izlemektedir. Tüm invaziv *Candida* enfeksiyonları göz önüne alındığında idrar kateteri risk sıralamasında santral venöz kateterden sonra üçüncü (%55,0) sırada yer almakta olup, üriner kandidiyaz vakalarında risk sıralamasında geniş spektrumlu antibiyotik kullanımından sonra ikinci (%46,4) sırada yer almaktadır. Her ne kadar hastalarımızda bu risk faktörlerinin sıklığı yüksek görünse de, çalışmamızda bu sayılan durumlar ile invaziv *Candida* enfeksiyonu gelişimi arasında risk analizi yapılamamıştır. *Candida* kolonizasyonu invaziv *Candida* enfeksiyonu gelişiminde önemli risk faktörlerinden biri olmakla beraber, çalışmamızda hastalar bu yönden değerlendirilememiştir. Hastanemizde *Candida* kolonizasyonun önemi ve invaziv *Candida* enfeksiyonlarının gelişimindeki rolü açık kalmıştır. İnvaziv *Candida*

enfeksiyonlarının oluşmasında önemli bir risk faktörü olan geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı hastalarımızın çok büyük bir çoğunluğunda görülmektedir. Bu durum hastane enfeksiyonlarının kontrolünün ve akılcı antibiyotik kullanımının önemini açıkça göstermektedir. 2. ve 3. sıklıkta görülen santral venöz kateterizasyon ve üriner kateterizasyon mümkün olduğunca kateterizasyondan kaçınmanın ve mümkün olan en kısa zamanda var olan kateterlerin çekilmesinin önemini açıkça ortaya koymaktadır.

İnvaziv *Candida* enfeksiyonlarına altta yatan başka bir neden olmaksızın (malignite, immünoşüpresyon, organ nakli vb.) YBÜ’nde yatarak tedavi gören hastalarda sıkça rastlanmaktadır (125). Avrupa’da 17 ülkede, 1417 YBÜ’nde yatan, toplam 10,038 hastada gelişen enfeksiyonların prevalansının ve etkenlerinin araştırıldığı European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) çalışmasında *Candida*’lar 5. en sık (%17) izole edilen mikroorganizmalar olarak bildirilmiştir (126). Amerika Birleşik Devletleri’nde 1992-1997 yılları arasında 115 hastanenin dahili YBÜ enfeksiyonlarının ve etkenlerinin ortaya konduğu “National Nosocomial Infections Surveillance System” verilerine göre *Candida*’ların 4. en sık (%12) enfeksiyon etkeni oldukları gösterilmiştir (127). National Nosocomial Infections Surveillance verilerinde nozokomiyal *Candida* enfeksiyonlarının yanık ünitesinde izlenen hastalarda da oldukça yüksek bir oranda olduğu, bunu malignitesi olan hastaların izlendiği onkoloji servislerinin takip ettiği bildirilmektedir (128).

Çalışmamızda, invaziv *Candida* enfeksiyonları en sık YBÜ’nde (%44,1) takip edilen hastalarda tespit edilmiştir. Bunu enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniği (%22,5) ve onkoloji kliniği (%7,2) takip etmektedir. Hastanemizde yanık ünitesi, hematoloji kliniği ve transplantasyon merkezi bulunmamasından dolayı enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniği ikinci sırayı, onkoloji kliniği ise üçüncü sırayı almaktadır. İki yıllık süreç içerisinde gelişen invaziv *Candida* enfeksiyonlarının büyük bir çoğunluğu YBÜ’nde tespit edilmiştir. Bu durum yoğun bakım ünitelerinde geniş spektrumlu kombine antibiyotik kullanımı, santral venöz ve üriner kateterizasyon, YBÜ’nde yatış süresi, temas izolasyonu, kolonizasyon enfeksiyon ayrımı ve riskli hastalarda profilaktik antifungal kullanımı gibi bir çok sorunu da beraberinde getirmektedir.

Yoğun bakım ünitesinde gelişen fungal enfeksiyonlar arasında en sık kan dolaşımı enfeksiyonları ve ÜSİ'leri görülmektedir. Kandidemilerin %75-80'i hastane kökenli olup, bunlarında %25-50'si YBÜ'nde ortaya çıkmaktadır (129). National Nosocomial Infections Surveillance verilerinde hastane genelindeki fungal enfeksiyonlarda, ilk sırayı ÜSİ'leri (%46) almakta daha sonra kan dolaşımı (%10), pnömoni (%9) ve cerrahi alan enfeksiyonları (%7) şeklinde sıralanmaktadır (130).

Bizim çalışmamızda ise hastane genelindeki invaziv *Candida* enfeksiyonlarında ilk sırayı kandidemiler (%54,1) almakta bunu üriner sistem kandidiyazisi (%25,2) ve *Candida* pnömonisi (%8,1) takip etmektedir. Bizim çalışmamızda dünya genelindeki verilerden farklı olarak kandidemi birinci sırayı alırken, kandidüri ikinci sırada yer almaktadır.

Germ tüp testi *C. albicans*'ın presumptif identifikasyonunda kullanılan hızlı bir testtir (131). *C. albicans* türlerinin serumda 37°C'de, 2 saat inkübasyonu sonucu germ tüp formasyonu oluşturması esasına dayanır. Fakat *C. albicans* türlerininin %1-2'sinde GTT doğal olarak negatiftir (132, 133). Stephen FD. (134) yapmış olduğu bir çalışmada 381 maya izolatına GTT yapmış ve 193 *C. albicans* suşunun 186'sında GTT'ni pozitif, 7'sinde ise GTT'ni negatif olarak saptamıştır. 188 albicans dışı *Candida* suşunun tamamında GTT'ni negatif olarak saptamıştır. Çalışmada GTT'nin sensitivitesi %98, spesifitesi %95 olarak saptanmıştır. Hilmioglu ve ark.'nın (135) yapmış olduğu bir çalışmada, 157'si *C. albicans*, 36'sı *C. tropicalis* olmak üzere 193 maya izolatına GTT yapılmıştır. İnsan serumunda, 2 saat inkübasyon sonrası GGT'nin sensitivitesi %98, spesifitesi %100, pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %92,3 olarak saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda 51 *C. albicans* suşunun 45'inde (%88,2) GTT pozitif, 6'sında (%11,8) ise GTT negatif olarak saptanmıştır. Altmış albicans dışı *Candida* suşunun 60'ında da (%100,0) GTT negatif olarak saptanmıştır. Diğer çalışmalarla kıyaslandığında; GTT negatif *C. albicans* suşlarının oranı diğer çalışmalara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu yüksek oran; GTT'nin uygulanması esnasında laboratuvar kaynaklı hatalar ve *C. albicans* suşlarının %1-2'sinde GTT'nin doğal olarak negatif olmasına bağlanmıştır.

Candida enfeksiyonlarının etkenlerine yönelik yapılan birçok çalışmada, etkenlerde belirgin değişiklikler saptandığı ve albicans dışı *Candida*'lara bağlı

enfeksiyonlarda artışlar olmakla beraber, *C. albicans*'ın *Candida* enfeksiyonlarının çoğundan sorumlu olduğu saptanmıştır (127, 136-138).

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise iki yıllık dönem baz alındığında *albicans* dışı *Candida* oranlarında artış saptanmamıştır.

European SENTRY programına göre Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kandidemilerin %44'ünde, Latin Amerika ülkelerindeki kandidemilerin %59'unda, Avrupa ve Kanada'daki kandidemilerin ise %47'sinde *albicans* dışı *Candida*'lar etken olarak saptanmıştır (139).

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada *Candida* enfeksiyonlarından en sık izole edilen *Candida* türü %45,9 ile *C. albicans* olup, *albicans* dışı *Candida*'lara bağlı enfeksiyonların oranı %54,1 olarak saptanmıştır.

Literatür verilerine bakıldığında en sık belirlenen *albicans* dışı *Candida* türleri: *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* ve *C.krusei*'dir (140). Avrupa, Kanada ve Latin Amerika'da *albicans* dışı kandidemi etkenleri arasında ilk sırayı *C. parapsilosis* alırken Amerika Birleşik Devletleri'nde ilk sırayı *C. glabrata* almaktadır. *C. glabrata* Avrupa ve Kanada'da ise *albicans* dışı kandidemi etkenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Latin Amerika ülkelerinde ise ikinci en sık *albicans* dışı kandidemi etkeni *C. tropicalis* olarak saptanmıştır (139). Duran ve ark. (141) yapmış olduğu beş yıllık retrospektif bir çalışmada *albicans* dışı *Candida*'lara bağlı kandidemi oranı (%64,2), *C. albicans*'a bağlı kandidemi oranından (%35,8) daha fazla bulunmuştur. Bu çalışmada *C. parapsilosis* (%41,5) ile en sık kandidemi etkeni olarak saptanmıştır (141). Foongladda ve ark. (142)'nin yapmış olduğu bir çalışmada ise *albicans* dışı *Candida*'lara bağlı kandidemi oranı %55,4 olarak saptanmış olup, *C. tropicalis* %45 ile ilk sırayı almıştır. Brezilya (30) ve Taiwan'da (143) yapılan iki farklı çalışmada ise kandideminin *albicans* dışı *Candida* etkenlerinin sıralamasında birinci sırayı *C. parapsilosis* alırken, ikinci sırayı *C. tropicalis*, üçüncü sırayı *C. glabrata* almıştır. *Candia* enfeksiyonlarına sebep olan etkenlerin irdelendiği birçok çalışma göz önüne alındığında *C. albicans*'tan sonra gelen *albicans* dışı *Candida*'lara bağlı *Candida* enfeksiyonlarında en sık etkenler olarak: *C. parapsilosis*, *C. glabrata* ve *C. tropicalis* öne çıkmaktadır (136, 144, 145).

Yapmış olduğumuz çalışmanın sonucunda hem Türkiye'deki bazı çalışmalara hem de Latin Amerika ülkelerindeki çalışmalara benzer sonuçlar bulunmuştur.

Çalışmamızda albicans dışı *Candida* enfeksiyonların etkenleri arasında ilk sırayı *C. parapsilosis* (%19,8) almıştır. Bunu *C. tropicalis* (%9,9) ve *C. glabrata* (%7,2) takip etmiştir. Dünya çapında yapılan çalışmalarda *Candida* enfeksiyonlarının etkenlerinin coğrafik bölgelere göre farklılık göstermekte olduğu saptanmış olup, bu farklılığın sebebi tam olarak aydınlatılamamıştır (137).

Hemen hemen tüm *Candida* türleri kandidüri etkeni olabilir. Etkenlerin dağılımı incelendiğinde *C. albicans* en sık izole edilen tür olmakla beraber, kandidürilerin %50'sinden fazlasında etken albicans dışı *Candida* 'lardır. Kandidürinin albicans dışı *Candida* etkenleri arasında en sık görüleni *C. glabrata* 'dır (51). Kauffman A. ve ark. (146)'nın yapmış olduğu bir çalışmada 861 kandidüri olgusunun %51,8'inde etkenin *C. albicans*, %15,6'sında etkenin *C. glabrata* olduğu saptanmıştır. Alvarez-Lerma F. ve ark. (49)'nın yapmış olduğu bir çalışmada ise YBÜ'nde takip edilen 389 kandidürü olgusunun %68,4'ünde etkenin *C. albicans*, %8,2'sinde etkenin *C. glabrata* ve %3,6'sında etkenin *C. tropicalis* olduğu saptanmıştır. Durupınar ve ark. (147)'nin yapmış olduğu bir çalışmada, hastane kaynaklı kandidürilerde etkenlerin %60 oranında *C. albicans*, %15 oranında *C. glabrata* ve %25 oranında ise albicans dışı *Candida* türleri olduğu saptanmıştır.

Yapmış olduğumuz çalışmada hem Türkiye'deki çalışmalara, hem de Avrupa ülkelerindeki çalışmalara benzer sonuçlar bulunmuştur. Çalışmamızda kandidüriye sebep olan etkenler arasında birinci sırada *C. albicans* (%46,4) yer alırken ikinci sırada *C. galabrata* (%17,8) yer almıştır.

Amfoterisin B duyarlılığı ile ilgili olarak Epsinel-Ingroff ve ark. (148)'nin 30 maya izolatu ile yapmış oldukları bir çalışmada, MİK aralığının 1-2 µg/ml arasında olduğu saptanmıştır. Aynı araştırmacıların 117 maya izolatu ile yapmış oldukları bir diğer çalışmada ise MİK aralığı, 0,25-8 µg/ml olarak belirtilmiştir (149). Pfaller ve ark. (5) 597 maya izolatu ile yapmış oldukları bir çalışmada, MİK aralığının 0,03-4 µg/ml arasında değiştiği bildirilmiştir. İzolatların 36'sında (%6) amfoterisin B direnci saptanmıştır. Wingard (150) polyenlerin yaygın olarak kullanıldığı merkezlerden derlediği verilere göre, *Candida* 'larda amfoterisin B direncinin %7 olduğunu bildirmiştir. Arıkan ve ark. (151) 63 maya izolatu ile yapmış oldukları bir çalışmada, MİK aralığının 0.06-168 µg/ml arasında değiştiğini bildirmişlerdir.

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada 111 izolatin 2 tanesi (%1,8) amfoterisin B'ye dirençli bulunmuştur. Dirençli suşlardan 1 tanesi *C. albicans*, 1 tanesi ise *C. glabrata* olarak saptanmıştır. Amfoterisin B direnci *C. albicans*'da %1,9, albicans dışı *Candida*'larda ise %1,6 olarak saptanmıştır. Tüm türler göz önüne alındığında amfoterisin B direnci %1,8 olarak saptanmıştır.

Flukonazol duyarlılığı ile ilgili olarak Epsinel-Ingroff ve ark. (148)'nin 30 maya izolatu ile yapmış oldukları bir çalışmada, MİK aralığının 0,25-≥64 µg/ml arasında olduğu belirtilmiştir. Epsinel-Ingroff ve ark. (149)'nin 117 maya izolatu ile yapmış oldukları bir başka çalışmada ise MİK aralığı 0,12-≥64 µg/ml olarak belirtilmiştir. Pfaller ve ark. (5) 597 maya izolatu ile yapmış oldukları bir çalışmada, flukonazol için *Candida albicans*'da MİK aralığının 0,12-256 µg/ml, albicans dışı *Candida*'larda ise 0.03-128 µg/ml olduğunu ve izolatların %2'sinde flukonazole direnç bulunduğunu belirtmişlerdir. Ülkemizde Arıkan ve ark.(152) 53 *Candida* izolatu ile yapmış oldukları bir çalışmada MİK aralığını <0,2->64 µg/ml arasında saptamışlardır. *Candida* 'larda flukonazol direnci çeşitli kaynaklarda %5-56 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (148).

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada 111 izolatin 11 tanesi (%9,9) flukonazole dirençli bulunmuştur. Dirençli suşlardan 1 tanesi *C. tropicalis*, 1 tanesi *C. inconspicua*, 2 tanesi *C. albicans*, 2 tanesi *C. glabrata*, 5 tanesi ise *C. krusei* olarak saptanmıştır. 111 izolatin 4 tanesi (%3,6) flukonazole doza bağlı duyarlı bulunmuştur. Doza bağlı duyarlı suşlardan 1 tanesi *C. albicans*, 1 tanesi *C. tropicalis*, 2 tanesi ise *C. glabrata* olarak belirlenmiştir. Flukonazol direnci *C. albicans*'da %5,8, albicans dışı *Candida*'larda ise %20 olarak saptanmıştır. Tüm türler göz önüne alındığında flukonazol direnci %13,5 olarak saptanmıştır.

Chryssathou ve ark. (153) yapmış olduğu bir çalışmada, *C. albicans* ve albicans dışı *Candida* türlerinde itrakonazol için MİK aralığını 0.008->32 µg/ml, yapmış oldukları başka bir çalışmada ise MİK aralığını 0.03->32 µg/ml olarak saptamışlardır. Skrodeniene ve ark. (154)'nin yapmış olduğu bir çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen *C. albicans* ve albicans dışı *Candida* 'larda itrakonazol direnci sırasıyla %24,7 ve %20,4 olarak belirtilmiştir. Ülkemizde Kuzucu ve ark. (155)'nin yapmış olduğu bir çalışmada ise tüm *Candida* izolatlarında %31 oranında itrakonazol direnci saptanmıştır.

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada, 111 maya izolatının 13 tanesi (%11,7) itrakonazole dirençli bulunmuştur. Dirençli suşlardan 4 tanesi *C. tropicalis*, 3 tanesi *C. albicans*, 3 tanesi *C. krusei*, 2 tanesi *C. glabrata*, 1 tanesi ise *C. kefir* olarak saptanmıştır. 111 izolatın 7 tanesi (%6,3) itrakonazole doza bağlı duyarlı bulunmuştur. Doza bağlı duyarlı suşlardan 3 tanesi *C. glabrata*, 2 tanesi *C. tropicalis*, 1 tanesi *C. krusei*, 1 tanesi ise *C. inconspicua* olarak belirlenmiştir. İtrakonazol direnci *C. albicans*'da %5,8, albicans dışı *Candida*'larda %28,3 olarak saptanmıştır. Tüm türler göz önüne alındığında itrakonazol direnci %18 olarak saptanmıştır.

Ostrosky-Zeichner ve ark. (156) kan kültürlerinden izole edilen 2000 maya izolatı ile yapmış oldukları bir çalışmada, vorikonazol için MİK aralığını *C. albicans* ve *C. tropicalis*'de 0,004-16 µg/ml, *C. parapsilosis*'de 0,004-0.006 µg/ml, *C. glabrata*'da 0,008-1 µg/ml, *C. krusei*'de 0,125-1 µg/ml olarak saptamışlardır. Pfaller ve ark. (157)'nin kan kültürlerinden izole edilen 1630 maya izolatı ile yapmış oldukları bir çalışmada ise vorikonazol için MİK aralığı *C. albicans* ve *C. tropicalis*'de 0.004-16 µg/ml, *C. parapsilosis*'de 0.004-0.125 µg/ml, *C. glabrata*'da 0.008-16 µg/ml, *C. krusei*'de 0.125-1 µg/ml olarak saptanmıştır.

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada, 111 maya izolatının 6 tanesi (%5,4) vorikonazole dirençli bulunmuştur. Dirençli suşlardan 3 tanesi *C. krusei*, 2 tanesi *C. glabrata*, 1 tanesi ise *C. tropicalis* olarak saptanmıştır. *C. albicans*'da vorikonazol direnci saptanmazken, albicans dışı *Candida*'larda %10 olarak saptanmıştır. Tüm türler göz önüne alındığında vorikonazol direnci %5,4 olarak saptanmıştır.

Pfaller ve ark. (158)'nin 726 maya izolatı ile yapmış oldukları bir çalışmada, kaspofungin için MİK aralığı *C. albicans*'da 0,03-1 µg/ml, *C. tropicalis*'de 0,06-1 µg/ml, *C. parapsilosis*'de 0,25-8 µg/ml, *C. glabrata*'da 0,03-1 µg/ml, *C. krusei*'de 0.5-1 µg/ml olarak belirtilmiştir. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada, 111 maya izolatında kaspofungin direnci saptanmamıştır.

Amfoterisin B geniş etki spektrumuna sahip, fungisidal aktivite gösteren ve uzun süredir klinik kullanımda olmasına rağmen düşük oranda direnç gelişimi gözlenen bir antifungal ajandır (159). Dirençli ve duyarlı olduğu MİK değerlerinin tam olarak belirlenememesi ve bu aralığın çok dar olması, in vitro duyarlılık çalışmalarını kısıtlamaktadır. Amfotersin B'ye karşı direnç oldukça nadirdir

(160, 161). Hastanemizde amfoterisin B; direnç oranlarının (%1,8) düşük olması ve azol dirençli türlerde de etkin olması sebebiyle tercih sebebidir. Fakat yan etkilerinin fazla olması, yan etkilerini azaltmak amacı ile geliştirilen lipid formülasyonlarının maliyet yüksekliği ve hastanemizde azol direncinin yüksek olmaması sebebi ile amfoterisin B mortalitesi yüksek, kritik hastalarda ilk tercih olmalıdır.

Flukonazolün antifungal profilaksi ve tedavi amacıyla yaygın olarak kullanılması, yanlış endikasyonlarda ve uygun olmayan dozlarda kullanılması *Candida* türlerinde bu ilaca karşı direnç gelişimini tetiklemektedir (160, 162). *C. krusei* suşlarının flukonazole karşı intrinsik olarak dirençli olmalarından dolayı Pfaller ve ark. (163) *C. krusei* için flukonazol MİK değeri her ne olursa olsun flukonazole dirençli olarak bildirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Flukonazol gibi azol grubu ilaçların profilaktik tedavide sık kullanılmaları, diğer antifungal ajanlara göre daha yüksek oranda direnç geliştirmelerinin nedeni olabileceğini düşündürmektedir.

İtrakonazol *Candida* enfeksiyonlarında yaygın kullanım alanına sahip geniş spektrumlu bir antifungal ajandır. İtrakonazolün diğer azol türevi antifungaller gibi yaygın olarak kullanılması, bu antifungale karşı primer ve sekonder direnç gelişimine sebep olmaktadır (164).

Candida türlerinin; flukonazol ve itrakonazol için yapılan başlıca in vitro, in vivo korelasyon çalışmalarının metaanalizi yapıldığında, izole edilen suşun tedavide kullanılan antifungal ilaca duyarlı olduğu durumda klinik başarı şansının %91, dirençli olduğu durumda ise %48 olduğu sonucuna varılmıştır (92). Bu veriler azol duyarlılık testlerinin klinik yanıtı yansıtmada başarılı olduğunu, ancak konak faktörleri başta olmak üzere başka etmenlerin de sonucu etkilediğini vurgulamaktadır. Hastanemizde tüm *Candida* izolatlarının %86,5'inin flukonazole hassas olması, toksitenin göreceli olarak az olması, kullanım kolaylığı, oral formunun bulunması, maliyeti ve temin edilebilirliği yanısıra hastanemizde transplantasyon ünitesi ve hemotoloji kliniklerinin olmaması ve dolayısıyla flukonazol profilaksisinin sık kullanılmaması, flukonazolün invaziv *Candida* enfeksiyonlarının başlangıç tedavisinde uygun bir seçim olabileceğine işaret etmektedir.

Azol grubunun yeni bir üyesi olan vorikonazolün etkinliğini saptamaya yönelik bir çalışmada vorikonazol, içlerinde *C. glabrata* ve *C. krusei*'nin de bulunduğu *Candida* suşlarına karşı flukonazolden 4-16, itrakonazolden 2-8 kat daha etkili bulunmuştur (165). Yine *C. krusei*'nin de dahil olduğu toplam 209 *Candida* suşuna karşı vorikonazol oldukça etkin bulunmuş olup, MİK değerleri yüksek bulunan bazı izolatların diğer antifungallere karşı da yüksek MİK değerlerine sahip suşlar oldukları belirlenmiştir (166). Klinik materyallerden izole edilen 250 maya izolatına karşı flukonazol, itrakonazol, vorikonazol ve amfoterisin B'nin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada vorikonazolün, *Candida* türlerine karşı en etkili antifungal ajan olduğu belirlenmiştir (167). Hastanemizde vorikonazol direnç oranlarının (%5,4) düşük olması yanı sıra oral formunun bulunması, amfoterisin B'ye kıyasla toksitesinin az olması, flukonazole ve itrakonazole dirençli suşlarda da etkin olabilmesi nedeniyle flukonazole veya itrakonazole yanıtız veya antifungal duyarlılık testleri ile antifungal duyarlılığı kanıtlanmış vakalarda vorikonazol alternatif tedavi seçeneğidir.

Kaspofungin; etki spektrumu nispeten dar olan, birçok *Candida* türüne karşı fungisidal etkili olan ekinokandin grubu antifungal bir ajandır. Kaspofungin için MİK direnç sınır değerleri henüz kesinlik kazanmamıştır. Kaspofunginle *C. parapsilosis* için diğer *Candida* türlerine kıyasla daha yüksek MİK değerleri elde edilmektedir (168). Arıkan ve ark. (169)'nın yapmış olduğu bir çalışmada, 239 maya izolatının hepsine duyarlı olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada kaspofungin; itrakonazole ve flukonazole dirençli suşlara da duyarlı bulunmuştur (169). Hastanemizde kaspofungine direnç tespit edilmemiştir. Azol dirençli, nötropenik, sepsis kliniği olan kritik hastalarda kaspofungin ilk tercih olmalıdır.

Hastanemizdeki antifungal direnç özelliklerinin zaman içindeki değişiminin tespit edilip, direnç gelişme hızının yüksek olmadığı kesin olarak belirlene kadar bilimsel öneriler doğrultusunda rutin olarak *Candida* tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılık testlerinin yapılmasına ihtiyaç vardır. Ampirik başlanmış tedavinin takibinde, tedaviye yanıtız durumlarda veya tekrarlayan enfeksiyon durumlarında direncin antifungal direnç testleri kullanılarak belirlenmesi ve bu doğrultuda alternatif tedavi yaklaşımlarının seçilmesi gerekmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Pfaller MA, Wenzel RP. The epidemiology of fungal infections. Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA. Clinical Mycology. Philadelphia: Churchill Livingstone 2003: 3-19.
2. Halit Ö. İnvaziv Fungal İnfeksiyonlar. İnvaziv fungal infeksiyonların güncel önemi. Bilimsel Tıp Yayinevi Ankara, 2006; 1: 9-15.
3. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistant public health problem. Clin Microbiol Rev 2007; 20: 133-163.
4. Nguyen MH, Peacock JE, Morris AJ. The changing face of candidemia: Emergence of non-Candida albicans species and antifungal resistance. Am J Med 1996; 100: 617-623.
5. Pfaller MA, Rex JH, Rinaldi MG. Antifungal susceptibility testing: Tecnicall advances and potential clinical applications. Clin Infect Dis 1997; 24: 776-784.
6. Yücel A. Tıp Mikolojisi. Dünyada ve Türkiye'de 1850 yılından sonra Tıp Dallarındaki İlerlemelerin Tarihi'nde. İstanbul, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Vakfı Yayınları 4. 1988: 424-434.
7. Arda M. Mikoloji. A.Ü. Vet.Fak. Y. 366. Ankara, A. Ü. Basımevi; 1980: 11-14.
8. Yücel A. Tıp mikolojisinde son on yıldaki ilerlemeler. Türkiye Parazitoloji Dergisi 1989; 13: 169.
9. Yücel A. Candida'ların dünü. Candida Mikrobiyolojisi ve İnfeksiyonları Simpozyumu. Eskişehir, Tutanaklar, 21-22 Haziran 2002: 3-28.
10. Kwon Chung KJ, Bennet JE. Candidiasis: Medical Mycology, Philadelphia, Lea and Fabirgen, 1992: 280-336.

11. Segal E, Elad D. *Candida* species and *Blastoschizomyces capitatus*. *Medical Mycology*. 9 Ed London, 1998: 423-460.
12. Ghannoun MA, Abu Elteen KH. Pathogenicity determinants of *Candida*. *Mycoses* 1990; 33: 265-282.
13. Dixon DM, Fromtling RA. Morphology, taxonomy and classification of the fungi. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA. *Manual of Clinical Microbiology*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology 1995: 699-708
14. Hoog GS, Bowman B, Graser Y, Haase G. Molecular phylogeny and taxonomy of medically important fungi. *Med Mycol* 1998; 36: 777-778.
15. McGinnis MR, Rinaldi MG. Selected medically important fungi and some common synonyms and obsolete names. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 777-778.
16. Murray PR, Rosenthal KS and Pfaller MA. Fungal classification, structure and replication. *Medical Microbiology*. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier 2005; 5: 6768.
17. Koneman EW, Auren SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Wilm WC. *Mycology. Diagnostic Microbiology*, 5th ed. Philadelphia, Lippincott 1997: 983-1069.
18. Tümbay E. *Candida* ve İnfeksiyonları. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını Bilgehan Basımevi, İzmir, 1986; 6: 11-18.
19. Tümbay E. *Candida* türleri. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, Ustaçelebi Ş. (ed.), 1999.
20. Sutton DA: *Candida* species. Fothergill AW (ed.), Rinaldi MG. *Guide to Clinically Significant Fungi*, 1st ed. Baltimore, Williams & Wilkins 1998: 270-311.
21. Cerikcioğlu N. *Candida*'ların ince yapısı. *Candida Mikrobiyolojisi Ve Enfeksiyonları Simpozyumu Kitabı*, Eskişehir, 2002: 47-54.

22. Yücel A, Kantarcıoğlu AS. Candida 'ların patojenlik belirtgenleri. Cerrahpasa J Med 2000; 30: 172-186.
23. Kuştımur S. Candida'da virulans faktörleri. 1. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi, İzmir, 4-6 Mayıs 1999: 145-150.
24. Ener B. Candida Enfeksiyonlarının Patogenezi: Etkenin Rolü. Candida mikrobiyolojisi ve enfeksiyonları simpozyumu, Eskişehir, 2002: 65-71.
25. Pascual A. Pathogenesis of catheter-related infections: Lessons for new designs Clin Microbiol Infect 2002; 8: 256-264
26. Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial blood-stream infections: A 6 year validated, population-based model. Clin Infect Dis 1997; 24: 1068-1078.
27. Ener B. Fırsatçı Mantarlardan Candida türleri (non-albicans). XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (19-23) Eylül 2004, Aydın Kongre Kitabı'nda. İstanbul, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2004; 18.
28. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients, Lancet Infect Dis 2003; 3: 685-702.
29. Verduyn Lunel FM, Meis JF, Voss A. Nosocomial fungal infections: Candidemia, Diagn Microbiol Infect Dis 1999; 34: 213-220.
30. Antenus AGV, Pasqualotto AC, Diaz MC, Azevedo PA, Severo LC. Candidemia in a Brazillian tertiary care hospital: species distribution and antifungal susceptibility patterns. Rev Inst Med Trop S Paulo 2004; 46: 239-241.
31. Hazen KC. New and emerging yeast pathogens. Clin Microbiol Rev 1995; 8: 462-478.

32. Mayhall CG. Hospital epidemiology and infection control/editor. 3rd ed. 2004 by Lippincott Williams&Wilkins, 2004:136-140.
33. Hawser S.P, Baillie G.S, Douglas J. Production of extracellular matrix by *Candida Albicans* biofilms. J Med Microbiol 1998; 47; 253-256.
34. Gow NAR. Yeast-Hyphal Dimorphism. Gow NAR. Gadd GM. The growing fungus. London: Chapman and Hail. 1995: 403.
35. Uzun Ö. Fungal Hastane İnfeksiyonlarında Tedavi Yaklaşımları. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 1998; 2: 156-163.
36. Stevens DA, Bennett JE. Antifungal agents. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 448-459.
37. Tümbay E, İnci R. Antifungal ilaçlar, infeksiyon hastalıkları. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Ankara, Nobel Tıp Kitabevi 1996: 195-2002.
38. Yıldırım ST. Yeni geliştirilen azoller. 2. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi 2001 Ankara, Kongre Kitabı, 2001: 141-148.
39. Alexander BD, Perfect JR. Antifungal resistance trends towards the year 2000. Implication for therapy and new approaches. Drugs 1997; 54: 657-78.
40. Medoff G, Vanden bossche H. The mechanism of action of amfotericin B, international Symposium on Aspergillus and aspergillosis. New York: Plenum Pres 1988: 161-164.
41. Akins RA. An update on antifungal targets and mechanisms of resistance in *Candida albicans*. Med Mycol 2005; 43: 285-318.
42. Arıkan S, Rex JH. Resistance to antifungal agents. Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections Medical Mycology. Merz WG, Hay RJ, eds. Edward Arnold: London, ASM Pres. Washington, DC. 10th ed, 2005: 168-181.

43. Klepser ME. Candida resistance and its clinical relevance. *Pharmacother* 2006; 26: 68-75.
44. Noel T, Franncois F, Paumard P, Chastin C, Brethes D and Villard J. Flucytosine-fluconazole cross-resistance in the purin-cytosine permease deficient *Candida lusitaniae* clinical izolates: indirect evidence of a fluconazole uptake transporter. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1275-1284
45. Pujol C, Pfaller MA and Soil DR. Flucytosine resistance is restricted to a single genetic clade of *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 262-262.
46. Schuetzer-muehlbauer M, Willinger B. Krapf G, Enzinger S, Presteri V, Kuchler K. The *Candida albicans* *cdr2p* ATP- binding cassette transporter confers resistance to caspofungin. *Mol Microbiol* 2003; 48: 225-235.
47. Pappas PG: Invazive candidiasis, *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20: 485-506.
48. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital acquired candidemia the attributable mortality and excess length of stay, *Arch intern Med* 1998;148: 2642-2645.
49. Alvarez-lerma F, Nolla-Salas J, Palomor M: Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units, *Intensive Care Med* 2003; 29: 1069-1076.
50. Sobel JD, Vazquez JA. Fungal infections of the urinary tract, *World J Urol* 1999; 17: 410-414.
51. Kauffman CA. Candiduria. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 371-376.
52. Lundstrom T, Sobel J. Nosocomial candiduria: a review. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1602-1607.
53. Bauer TT, Torres A. *Candida* pneumonia. *Clin Inten Care* 1999; 10: 33-40.

54. Haron E, Dekmezian R, Bodey GP. Primary Candida pneumonia. *Medicine* 1993; 72: 137-142.
55. Kontoyiannis DP, Reddy T, Torres HA, Luna M, Lewis RE, Tarrand J, Bodey GP. Pulmonary candidiasis in patients with cancer: An autopsy study. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 400-403.
56. Pierrotti L, Baddour L. Fungal endocarditis, 1995-2000. *Chest* 2002; 122: 302-309.
57. Mattiuzzi G, Giles FJ. Management of intracranial fungal infections in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2005; 131: 287-300.
58. Sanchez-Portocarrero J, Perez-Cecilia E, Corral O. The nervous system and infection by Candida species. *Diag Microbiol Infect Dis* 2000; 37: 169-179.
59. Semelka RC, Shoenuit JP. Detection of acute and treated lesions of hepatosplenic candidiasis: Comparison of dynamic contrast-enhanced CT or MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1992; 2: 341-345.
60. Maschmeyer G. The changing epidemiology of invasive fungal infections: new threats, *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27: 3-6.
61. Pittet D. Links between fungal colonization and infection. Vincent JL. *The Management of Fungal Infection*. The Liposoma Company Ltd. 1999: 33-42.
62. Leon C, Ruiz-Santana S. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med* 2006; 34: 730-737.
63. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994; 220: 751-758.
64. Yeğenoğlu Yıldız. İnvaziv mantar hastalıklarının mikolojik tanısı. *İst. Tıp Fakültesi Dergisi* 2007; 70: 23-38.

65. Tümbay E. Candida, Cryptococcus ve tıbbi önemi olan diğer mayalar. Başustaoglu A (editör), Kubar A, Yıldırım ŞT, Tanyüksel M. Klinik Mikrobiyoloji 9. Baskı, Atlas Kitapçılık Ankara, 2009; 2: 1762-1764.
66. Edwards JEJ, Bodey GP. Internationale conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. Clin Infect Dis 1997; 25: 43-59.
67. Winn JR, Alen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G. Mycology, Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Sixth edition, New York, 2006; 21: 1218-1219.
68. Murray M, Zinchuk R, Larone D. CHROMagar Candida as the sole primary medium for isolation of yeasts and as a source medium for the rapid-assimilation-of-trehalose test. JCM 2005; 43: 1210-1212.
69. Yücel A. Kantarcioğlu S. Some important changes in taxonomy of Candida albicans. Cerrahpaşa J Med 1999; 30: 236-246.
70. Maertens J, Deeren D, Dierickx D. Preemptive antifungal therapy. Curr Opin Infect Dis 2007; 19: 551-556.
71. Yeo SF, Wong B. Current status of nonculture methods for the diagnosis of invasive fungal infections. Clin Microbiol Rev 2002; 15: 464-485.
72. Willinger B. Laboratory diagnosis and therapy of invasive fungal infections. Curr Drug targets 2006; 7: 513-522.
73. Wheat LJ. Antijen detection, serology and molecular diagnosis of invasive mycoses in the immunocompromised host. Transplant Infect Dis 2006; 8: 128-139.
74. McLintock LA, Jones BL. Advances in the molecular and serological diagnosis of invasive fungal infection in hemato-oncology patients. Br J Haematol 2004; 126: 289-297.

75. Kondori N, Edebo I, Mattsby-Baltzer I. *Candida albicans* cell wall antigens for serological diagnosis of candidemia. *Med Mycol* 2003; 41: 21-30.
76. Rimek D, Redetzke K, Singh J, Heinrich K, Kappe R. Performance of the *Candida* mannan antigen detection in patients with fungemia. *Mycoses* 2004; 47: 23-26.
77. Lehtonen L, Anttila VJ. Diagnosis of disseminated candidiasis by measurement of urine D-arabinitol/L-arabinitol ratio. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2175-2179.
78. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E. B-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: Validation cut off development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 199-205.
79. de Pauw BE, Patterson TE. Should the consensus guidelines specific criteria for the diagnosis of invasive fungal infection be changed? *Clin Infect Dis* 2005; 41: 377-380.
80. Sendid B, Tabouret M, Poirot JL, Mathieu D, Fruit J, Poulain D. New enzyme immunoassays for sensitive detection of circulating *Candida albicans* mannan and antimannan antibodies: useful combined test for diagnosis of systemic candidiasis. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1510-1517.
81. Mitsutake K, Miyazaki T, Tashiro T, Yamamoto Y, Kakeya H, Otsubo T: Enolase antigen, mannan antigen, Cand-tec antigen, and beta-glucan in patients with candidemia. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 1918-1921.
82. Walsh TJ, Merz WG, Lee JW, Schaufele R, Sein T. Diagnosis and therapeutic monitoring of invasive candidiasis by rapid enzymatic detection of D-arabinitol. *Am J Med* 1995; 99: 164-172.
83. Obayashi T, Yoshida M, Mori T, Goto H, Yasuoka A. Plasma (1-3) beta-D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. *Lancet* 1995; 345: 17-20.

84. Birinci A. Candida türlerinin tiplendirilmesinde ve antifungal duyarlılığın belirlenmesinde çeşitli yöntemlerin karşılaştırılması. Samsun. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim dalı. Uzmanlık Tezi 1999.
85. Erensoy E. Mantarların saptanmasında moleküler biyolojik yöntemlerin kullanılması. XXVII. Türk mikrobiyoloji kongresi 1996 Antalya, Kongre Kitabı, 1996: 121-122.
86. Masia Canuto M, Guitierrez Rodero F. Antifungal drug resistance to azoles and polyenes. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 550-563.
87. Magill SS, Shields C, Sears CL, Choti M, Merz WG. Triazole cross-resistance among *Candida* spp. Case report, occurrence among bloodstream isolates, and implications for antifungal therapy. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 529-535.
88. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34: 857-863.
89. Pappas PG, Rex JH, Lee J. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 634-643.
90. Freydiere AM, Guinet R, Boiron P. Yeast identification in the clinical microbiology laboratory: phenotypical methods. *Med Mycol* 2001; 39: 9-33.
91. Ramani R, Gromadzki S, Pincus DH, Salkin IF, Chaturvedi V. Efficacy of API 20 C and ID 32 C Systems for Identification of Common and Rare Clinical Yeast Isolates. *Journal of Clinical Microbiology* 1998: 3396-3398.
92. Rex JH, Pfaller MA. Has antifungal susceptibility testing come of age? *Clin Infect Dis* 2002; 35: 982-989.

93. Hospenthal DR, Murray CK, Rinaldi MG. The role of antifungal susceptibility testing in the therapy of candidiasis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 48: 153-160.
94. Canton E, Espinel- Ingroff A and Peman J. Trends in antifungal susceptibility testing using CLSI reference and commercial methods. *Expert Rev. Anti Infect Ther* 2009; 7: 107-119.
95. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility of yeast; Proved Standard. NCCLS document M27, Wayne, Pennsylvania 1992; 27-29.
96. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility of yeast; Proved Standard. NCCLS document M27-T, Wayne, Pennsylvania 1995; 27-29.
97. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility of yeast; Approved Standard. NCCLS document M27-A, Wayne, Pennsylvania 1997; 17-27.
98. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility of yeast; Approved Standard, 2nd ed. NCCLS document M27-A2, Wayne, Pennsylvania 2002; 22: 1-30.
99. Bourgeois. Antifungal susceptibility of 205 *Candida* spp. isolated primarily during invasive candidiasis and comparison of the Vitek 2 system with the CLSI broth microdilution and E-test methods. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 154-161.
100. Kebudi R, Devecioğlu Ö, Gürler N. Tanımlar ve tanı yöntemleri. *Flora* 2004; 9: 73-105.
101. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility of yeast; Approved Standard-Third edition. CLSI document M27-A3, Wayne, Pennsylvania 2008; 28: 1-40.

102. Koneman EW, Allen SD, Janda NM, Schreckenberger PC, Winn WC. Mycology. Koneman EW (ed). Diagnostic Microbiology. 4th ed. Williams and Lippincott, Philadelphia. 1992; 837-848.
103. Yıldırım ŞT. Mantar enfeksiyonlarında laboratuvar tanı. Ustaçelebi Ş (ed). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, 1. Baskı ANKARA: Güneş Kitabevi 1999; 1129-1144.
104. Georg LK, Ajello L, Papageorge C. Use of cycloheximide in the selective isolation of fungi pathogenic to man. J Lab Clin Med 1954; 44: 422-428.
105. Haley LD and Callaway CS, Laboratory Methods in Medical Mycology, CDC Publication 1979; 79-8361: 119.
106. Fricker-Hidalgo H, Vandapel O, Morget D, Duchesne M-A, Mazoger M-A. Comparison of the new API Candida system to the identification of clinically important yeast species. J Clin Microbiol 1996; 34: 1846-1848.
107. McGinnis MR, Rinaldi MG. Antifungal drugs: mechanism of action, drug resistance, susceptibility testing and assay of activity in body fluids. Antibiotics and Lab Med 1996; 5: 176-211.
108. Alexander BD, Pfaller MA. Contemporary Tools for the Diagnosis and Management of Invasive Mycoses. Clin Infect Dis 2006; 43: 15-27.
109. 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 active surveillance program. J Clin Microbiol 2004; 42: 1519-1527.
110. Pfaller MA, Diekema DJ. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of Candida. International Fungal Surveillance Participant Group. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 11-23.

111. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 309-317.
112. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K: Attributable mortality of nosocomial candidemia revisited. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1172-1177.
113. Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD. Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 540-547.
114. Ener B. Candida enfeksiyonlarında epidemiyoloji ve laboratuvar tanı. *ANKEM Derg* 2008; 22: 264-269.
115. Yapar N, Uysal U, Yücesoy M. Nosocomial bloodstream infections associated with Candida species in a Turkish University Hospital. *Mycoses* 2006; 49: 134-138.
116. Ener B, Heper Y, Akçağlar S. Bir üniversite hastanesinde beş yıllık süreç içerisinde gelişen fungemiler. *Flora* 2003; 8: 138-143.
117. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H. Epidemiology of candidemia in Europe: Result of 28 month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Hospital-based Surveillance Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 317-322.
118. Tortorano AM, Caspani L, Rigoni AL, Biraghi E, Sicignano A. Candidiasis in the intensive care unit: a 20-year survey. *J Hosp Infect* 2004; 57: 8-13
119. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case control study. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2349-2353.

120. Al-Tawfig JA. Distribution and epidemiology of *Candida* species causing fungemia at a Saudi Arabian hospital, 1996-2004. *Int J Infect Dis* 2007; 11: 239-244.
121. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 14-18.
122. Azoulay E, Schlemmer B. *Candida* in lung specimens from nonneutropenic ICU patients: infection and colonization? Vincent JL, ed. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin: Springer, 2003: 188-198.
123. Blaschke S, Don M, Schillinger W, Ruchel R. *Candida* pneumonia in patients without definitive immunodeficiency. *Mycoses* 2002; 45: 22-26.
124. Fagon JY, Lavarde A, Novara G. Nosocomial *Candida* infections of the lower respiratory tract in ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; A650: 38-41
125. Kauffman CA. The changing landscape of invasive fungal infections: epidemiology, diagnosis, and pharmacologic options. *CID* 2006; 43: 1-2.
126. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) study. EPIC international Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274: 639-644.
127. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999; 27: 887-892.
128. Beck-Saque C, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. *J Infect Dis* 1993; 167: 1247-1251.

129. Bougnoux ME, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon JY. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care unit in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med* 2008; 34: 292-299.
130. Jarvis William R. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1526-1530.
131. Williamson M, Samaranayake P, MacFarlane TW. A new simple method for biotyping *Candida albicans*. *Microbios* 1987; 51: 159-167.
132. Odds, F. *Candida and candidosis. A review and bibliography*, Bailliere Tindall, London. 1998: 63-64.
133. Perry JL, Miller GR. Umbellferyl-labeled galactosaminide as an aid in identification of *Candida albicans*. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 2424-2425.
134. Stephen FD. *Candida albicans* colony identification in 5 minutes in a general microbiology laboratory. *Journal of Clinical Microbiology* 1991: 1081-1082.
135. 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.
136. Richet H, Roux P, Champs CD, Esnault Y, Andreumont A. French candidemia study group. Candidemia in French hospitals: incidence rates and characteristics. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 405-412.
137. George D, Fortinie N. *Candida albicans* versus non-*albicans* intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences, risk factors and outcome. *Critical Care and Trauma* 2008; 106: 523-529.
138. Macphail GL, Taylor GD, Buchanan-Chell M, Ross C, Wilson S. Epidemiology, treatment and outcome of candidemia: a five-year review at three Can hospitals. *Mycoses* 2002; 45: 141-145.

139. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV. International surveillance of blood stream infections due to *Candida* species in the European SENTRY program: Species distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazole and echinocandin agents. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 35: 19-25.
140. Kremery S, Barnes AJ. Non-albicans *Candida* spp. causing fungemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect* 2002; 50: 243-260.
141. Duran MT, Velasco D, Canle D, Moure R, Villanueva R. Antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolates from blood cultures in a five year period (1997-2001). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 488-492.
142. Foongladda S, Sakulmaiwatana P, Petlum P, Vanpraper N. *Candida* species, genotypes and antifungal susceptibility of *Candida* isolates from blood samples of patients at the largest tertiary care hospital in Thailand during 1999-2002. *J Med Assoc Thai* 2004; 87: 92-99.
143. Cheng MF, Yu KW, Tang RB. Distribution and antifungal susceptibility of *Candida* species causing candidemia from 1996 to 1999. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 48: 33-37.
144. Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, Soldani F. Nosocomial candidemia in nonneutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 602-607.
145. Tortorano AM, Biraghi E, Astolfi A. European Confederation of Medical Mycology (ECMM) prospective survey of candidaemia: report from one Italian region. *J Hosp Infect* 2002; 51: 297-304.
146. Kauffman A, Vazquez A, Sobel D, Gallis A, McKinsey S. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 14-18.
147. Durupınar B, Saniç A, Pekbay A, Günaydın M, Özdemir Ş. Hastane kaynaklı kandidüri. *Mikrobiyol Bül* 1996; 30: 171-176.

148. Göller S: Klinik Örneklerden İzole Edilen Candida'ların Tiplendirilmesi ve Antifungal Ajanlara Duyarlılıkları. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji AD. Uzmanlık Tezi. İzmir, 1999.
149. Espinel-Ingroff AE, Kerkering TM, Goldson OR. Comparison Study of Broth Macrodilution and Microdilution Antifungal Susceptibility Tests. J Clin Microbiol 1991; 82: 723-730
150. Wingard JR: Infectious due to resistant Candida epidemiology transmission and prevention. Infect Dis 1994; 19: 49-53.
151. Arıkan S. Antifungal duyarlılık testlerinin klinik önemi. 6. Febril Nötropeni Simpozyumu. Sempozyum Kitabı, Ankara, 1995: 49-51.
152. Arıkan S. Haşçelik G, Günalp A. Hacettepe Üniversite Hastanesi'nde klinik örneklerden izole edilen maya türleri. İnfeksiyon Derg 1998; 121: 97-102.
153. Chryssanthou E, Estralla MC. Comparison of the Antifungal Susceptibility Testing Subcommittee of the European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing proposed standard and the E-Test with the NCCLS broth microdilution method for voriconazole and caspofungin susceptibility testing of yeast species. J Clin Microbiol 2002; 11: 3841-3844.
154. Skrodeniene E, Dambrauskiene A, Vitkauskiene A. Susceptibility of yeasts to antifungal agents in Kaunas University of Medicine Hospital. Medicina 2006; 42: 294-299.
155. Kuzucu Ç, Yetkin G, Çalışkan A. Bir yıl içerisinde kan kültürlerinden izole edilen Candida türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. Erciyes Tıp Derg 2007; 29: 115-119.
156. Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Pappas PG. Antifungal susceptibility survey of 2000 bloodstream Candida isolates in the United States. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 3149-3154.

157. Pfaller MA, Diekema DJ, Rex JH. Correlation of MIC with outcome for *Candida* species tested against voriconazole: Analysis and proposal interpretive breakpoints. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 819-826.
158. Pfaller MA, Messer SA, Mils K, Bolmström A, Jones RN. Evaluation of E-test method for determining caspofungin (MK-0991) susceptibilities of 726 clinical isolates of *Candida* species. *J Clin Microbiol* 2001; 11: 4387-4389.
159. Arıkan S, Rex JH. Lipid-based antifungal agents: Current status. *Curr Pharm Design* 2001; 7: 393-415.
160. Rex JH, Pfaller MA, Walsh TJ, Espinel-Ingroff A: Antifungal susceptibility testing: Practical aspects and current challenges. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 643-658.
161. Borg-von Zepelin M, Kunz L, Rüchel R, Reichard U, Weig M. Epidemiology and antifungal susceptibilities of *Candida* spp. to six antifungal agents: results from a surveillance study on fungemia in Germany from 2004 to August 2005. *Antimicrob Chemother* 2007; 60: 424-428.
162. Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB, Wenzel RP. National surveillance of nosocomial blood stream infection due to *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in SCOPE Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 31: 327-332.
163. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Hollis RJ. International surveillance of blood stream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and antifungal susceptibilities of isolates collected in 1997 in the United States, Canada, and South America for the sentry program. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1886-1889.
164. İnci R. Antifungal ilaçlar, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Ustaçelebi Ş (ed), Güneş Kitabevi, Ankara, 1999; 1115-1158.

165. Clancy CJ, Yu CY, Nguyen MH. In vitro activity of voriconazole against yeasts and comparison with fluconazole, Program and Abstracts of the 37th Interscience Conference. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 46: 118-121.
166. Lozano-Chiu M, Arıkan S, Paetznick V, Anaissie EJ, Rex JH. Optimizing voriconazole susceptibility test of *Candida*: Effects of incubation time, end point rule, species of *Candida*, and level of fluconazole susceptibility. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2755-2759.
167. Uzun O, Arıkan S, Kocagöz S, Sancak B, Ünal S: Susceptibility testing of voriconazole, fluconazole, itraconazole and amphotericin B against yeast isolates in a Turkish University hospital and effect of time of reading, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 38: 101-107.
168. Zaas AK, Alexander BD. Echinocandins: role in antifungal therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 1657-1668.
169. Arıkan S, Sancak B, Haşçelik G. In vitro activity of caspofungin compared to amphotericin B, fluconazole, and itraconazole against *Candida* strains isolated in a Turkish University Hospital. *Med Mycol* 2005; 43: 171-178.

6. ÖZGEÇMİŞ

20 Haziran 1974 tarihinde, Elazığ'da dünyaya gelmişim. Öğretmen bir anne ile öğretmen bir babanın ikinci oğluyum. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimimi Elazığ'da tamamladım. 1994 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım. 2001 yılında mezun oldum. 2001-2006 yılları arasında Elazığ Sivrice sağlık ocağında pratisyen hekim olarak çalıştım. 2006 yılı Ağustos ayında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda ihtisas eğitimime başladım. Evliyim ve Kutay adında, üç yaşında dünyalar tatlısı bir oğlum var.