



**KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN  
MANTARLARIN TÜR DAĞILIMLARININ ve  
ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARININ  
BELİRLENMESİ**

**2024  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ**

**Esra TAŞ**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Meryem ÇOLAK**

**KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN MANTARLARIN TÜR  
DAĞILIMLARININ ve ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARININ  
BELİRLENMESİ**

**Esra TAŞ**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Meryem ÇOLAK**

**T.C.  
Karabük Üniversitesi  
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında  
Yüksek Lisans Tezi  
Olarak Hazırlanmıştır**

**KARABÜK  
Haziran 2024**

Esra TAŞ tarafından hazırlanan “KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN MANTARLARIN TÜR DAĞILIMLARININ ve ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARININ BELİRLENMESİ” başlıklı bu tezin Yüksek Lisans Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Meryem ÇOLAK .....

Tez Danışmanı, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Bu çalışma, jürimiz tarafından Oy Birliği ile Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 04.06.2024

Ünvanı, Adı SOYADI (Kurumu)

İmzası

Başkan : Prof. Dr. Hasan SOLMAZ (KBÜ) .....

Üye : Doç. Dr. Meryem ÇOLAK (KBÜ) .....

Üye : Doç. Dr. Ali ÖZTÜRK (NÖHÜ)

Online

KBÜ Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulu, bu tez ile, Yüksek Lisans derecesini onamıştır.

Doç. Dr. Zeynep ÖZCAN .....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

*“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”*

Esra TAŞ

## **ÖZET**

**Yüksek Lisans Tezi**

### **KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN MANTARLARIN TÜR DAĞILIMLARININ ve ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARININ BELİRLENMESİ**

**Esra TAŞ**

**Karabük Üniversitesi**

**Lisansüstü Eğitim Enstitüsü**

**Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı:**

**Doç. Dr. Meryem ÇOLAK**

**Haziran 2024, 86 Sayfa**

Mantarlar bağışıklık sistemi baskılanmış veya uzun süreli hastanede yatışı yapılan hastalarda önemli infeksiyon etkenlerindedir. Günümüzde yaşam süresinin uzaması, yoğun bakım servislerinde uzun süre kalış, cerrahi girişimler, intravenöz kateterler, yanıklar, cerrahi girişimler, antibiyotiklerin bilinçsiz ve uzun süreli kullanımı, nütropeni, diabetes mellitus, hücrel immün yetmezlik ve AIDS gibi durumlara bağlı olarak mantar infeksiyonlarının, özellikle de kandidemi, insidansında artış gözlenmektedir. Bu tez çalışmasında, çeşitli klinik servisler ve yoğun bakım ünitelerinden gönderilen klinik örneklerde mantar varlığının araştırılması, tespit edilen mantarların tür tanımlaması ve antifungal duyarlılıklarının tespit edilerek uygulanacak tedavilere ve epidemiyolojik çalışmalara katkıda bulunulması amaçlanmıştır. Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Ocak-Ekim 2023 tarihleri arasında başvuran ve klinik örneklerinde mantar varlığı saptanan 54 erkek, 46 kadın olmak üzere 100

hastaya ait klinik örnekler çalışmaya dahil edilmiştir. Kan kültür örneklerinde tür tanımlaması ve antifungal duyarlılık testi BD BACTEC FX otomatize kan kültür sistemi kullanılarak çalışılmış; kan dışı klinik örneklerin tür tayini için BD Phoenix™ M50 otomatize sistemi, antifungal duyarlılık profili için ATB Fungus 3 kiti kullanılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş aralığı 10-95 yaş (ort:72,44) olarak saptanmıştır. Mantar pozitifliği tespit edilen klinik örneklerin %50'si kan, %40'ı idrar, %2'si ETA, %2'si apse, %2'si BAL, %2'si balgam, %1'i kulak ve %1'i vajen sürüntü örnekleridir. Klinik örneklerin %66'tısı yoğun bakımdan %34'ü ise çeşitli servislerden gönderilmiştir. İncelenen klinik örneklerde en yaygın tür %33 oranıyla *C.albicans* olarak tespit edilmiş olup, %22 oran ile ikinci en yaygın tür *C.tropicalis* ve üçüncü sırada %17 ile *C.glabrata* olmuştur. Tanımlanan türlerde amfoterisin B, flusitozin, itrakonazol, vorikonazol ve flukonazol test sonuçları duyarlı, doza bağlı duyarlı ve dirençli olarak değerlendirilerek; amfoterisin B için %14, flusitozin için %7, itrakonazol için %30, vorikonazol için %23 ve flukonazol için %18 oranında direnç saptanmıştır. Çalışmada *C.albicans*'ın en sık karşılaşılan mantar türü olduğu ancak albicans dışı *Candida* türlerinde de oransal olarak yükseliş görüldüğü, itrakonazol ve vorikonazol direncinin artış gösterdiği tespit edilmiştir. Hastanelerin servis ve klinik örneklere göre izole edilen mantar türlerinin ve antifungal duyarlılık profillerinin belirlemesi ve periyodik takibi mantar infeksiyonlarının tedavi ve yönetiminde yol gösterici olacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Klinik örnekler, mantar, antifungal direnç

**Bilim Kodu:** 1039.09

## **ABSTRACT**

**Master Thesis**

### **DETERMINATION OF SPECIES DISTRIBUTION AND ANTIFUNGAL SUSCEPTIBILITY OF FUNGI ISOLATED FROM CLINICAL SPECIMENS**

**Esra TAŞ**

**Karabük University  
Institute of Graduate Programs  
Department of Medical Microbiology**

**Thesis Advisor:**

**Assoc. Prof. Dr. Meryem ÇOLAK**

**June 2024, 86 pages**

Fungi are important infectious agents in patients with suppressed immune systems or in long-term hospitalizations. Today, due to the prolongation of life expectancy, long-term stay in intensive care units, surgical interventions, intravenous catheters, burns, surgical interventions, unconscious and long-term use of antibiotics, neutropenia, diabetes mellitus, cellular immune deficiency and AIDS, there is an increase in the incidence of fungal infections, especially candidemia. In this thesis, it was aimed to investigate the presence of fungi in clinical samples sent from various clinical services and intensive care units, to identify the species of the detected fungi and to determine their antifungal susceptibilities, and to contribute to the treatments and epidemiological studies. Clinical samples of 100 patients, 54 male and 46 female, who applied to Karabük Education and Research Hospital between January and October 2023 and in whom fungal presence was detected in their clinical samples were

included in the study. Species identification and antifungal susceptibility testing in blood culture samples were studied using the BD BACTEC FX automated blood culture system; BD Phoenix™ M50 automated system was used for species identification of non-blood clinical samples, and ATB Fungus 3 kit was used for antifungal susceptibility profile. The age range of the patients included in the study was determined as 10-95 years (mean: 72.44). Of the clinical samples in which fungal positivity was detected, 50% were blood, 40% were urine, 2% were ETA, 2% were abscess, 2% were BAL, 2% were sputum, 1% were ear and 1% were vaginal swab samples. 66% of the clinical samples were sent from the intensive care unit and 34% were sent from various wards. The most common species detected in the examined clinical samples was *C. albicans* with a rate of 33%, the second most common species was *C.tropicalis* with a rate of 22%, and the third most common species was *C.glabrata* with a rate of 17%. In the identified species, amphotericin B, flucytosine, itraconazole, voriconazole and fluconazole test results were evaluated as susceptible, dose-dependent susceptible and resistant; 14% resistance was detected for amphotericin B, 7% for flucytosine, 30% for itraconazole, 23% for voriconazole and 18% for fluconazole. In the study, it was determined that *C.albicans* was the most frequently encountered fungal species, but a proportional increase was also seen in non-albicans *Candida* species and resistance to itraconazole and voriconazole increased. Determination and periodic monitoring of fungal species isolated from hospital ward and clinical samples and their antifungal susceptibility profiles will guide the treatment and management of fungal infections.

**Key Word:** Clinical specimens, fungus, antifungal resistance

**Science Code:** 1039.09



## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans sürecimde bilimselliği ve çalışma disiplini örnek aldığım, bilgi birikimi ve tecrübeleriyle her zaman yanımda olan, idolüm ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Meryem ÇOLAK'a en kalbi duygularıyla teşekkür ederim.

Eğitimimde büyük katkısı olan Sayın Prof. Dr. Hasan SOLMAZ'a destek ve teşviklerinden ötürü teşekkürlerimi sunarım.

Örnek toplama ve laboratuvar uygulamalarında desteklerini esirgemeyen Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvar ekibine ve değerli hocam Sayın Dr. Öğretim Üyesi Şerife YILMAZ'a teşekkürlerimi sunarım.

Meslek hayatına atıldığım, tarifsiz heyecanlar ve deneyimler kazanmaya başladığım ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum Sayın Prof. Dr. Reyhan ÇALIŞKAN'a, Sayın Prof. Dr. Ergin KARİPTAŞ'a ve Sayın Doç. Dr. Mehmet Hakan TAŞKIN'a yardımları ve destekleri için teşekkürlerimi sunarım.

Duaları ve inancıyla yanımda olan sevgili annem, babam, ailem, dostlarım ve çabalarını göz ardı edemeyeceğim kendime sonsuz teşekkür ediyorum.

Bu tez çalışması Karabük Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAP) tarafından desteklenmiştir (KBÜBAP-23-YL-006).

## İÇİNDEKİLER

	<b><u>Sayfa</u></b>
KABUL.....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER .....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	xiv
BÖLÜM 1 .....	1
GİRİŞ .....	1
BÖLÜM 2 .....	3
GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. TANIM VE TARİHÇE .....	3
2.2. MANTARLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ.....	4
2.3. MANTARLARLARIN MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİ .....	5
2.3.1. Küfler (Filamentöz Mantarlar) .....	5
2.3.2. Mayalar .....	5
2.3.3. Dimorfik (Difazik) Mantarlar .....	6
2.4. MANTARLARIN ÜREME ÖZELLİKLERİ.....	7
2.4.1. Eşsüz Üreme .....	7
2.4.2. Eşeyli Üreme .....	8
2.5. MANTARLARIN VİRÜLANS FAKTÖRLERİ .....	9
2.5.1. Hücre Duvarı ve Hücre Zarı .....	9
2.5.2. Adezyon (Yapışma) ve Adezin Molekülleri.....	9
2.5.3. Dimorfizm .....	10

	<b><u>Sayfa</u></b>
2.5.4. Fenotip Değişimi .....	10
2.5.5. Biyofilm Oluşturma .....	11
2.5.6. Siderofor Üretimi.....	11
2.5.7. Enzimler.....	11
2.6. MANTAR ENFEKSİYONLARI VE SINIFLANDIRILMASI.....	12
2.6.1. Yüzeyel Mikozlar .....	14
2.6.2. Kutanöz Mikozlar .....	14
2.6.3. Subkütan Mikozlar.....	15
2.6.4. Sistemik (Endemik) Mikozlar.....	15
2.6.5. Fırsatçı Mikozlar.....	16
2.7. MANTARLARIN LABORATUVAR TANISI .....	21
2.7.1. Mikroskopik İnceleme .....	22
2.7.2. Kültür Yöntemi.....	23
2.7.3. Serolojik Testler.....	25
2.7.4. Moleküler Yöntemler.....	26
2.7.5. Diğer Yöntemler .....	27
2.7.6. Antifungal Duyarlılık Testleri .....	27
2.8. ANTİFUNGAL İLAÇLAR.....	28
2.9. ANTİFUNGAL DİRENÇ .....	29
BÖLÜM 3 .....	30
MATERYAL VE METOD .....	30
3.1. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE TARİHİ .....	30
3.2. ARAŞTIRMA EVREN VE ÖRNEKLEMİ .....	30
3.3. ARAŞTIRMA İZİNLERİ.....	30
3.4. VERİLERİN TOPLANMASI .....	31
3.4.1. Klinik Örnekler.....	31
3.4.2. Laboratuvar Verileri .....	31
3.4.3. Demografik ve Klinik Veriler.....	31
3.5. LABORATUVAR ANALİZLERİ .....	32
3.5.1 İdentifikasyon Testleri.....	32
3.5.2. Antifungal Duyarlılık Testi .....	33

	<b><u>Sayfa</u></b>
3.6. İSTATİKSEL ANALİZ .....	39
BÖLÜM 4 .....	40
BULGULAR.....	40
BÖLÜM 5 .....	53
TARTIŞMA .....	53
BÖLÜM 6 .....	68
SONUÇLAR.....	68
KAYNAKLAR .....	71
ÖZGEÇMİŞ .....	86

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa

Şekil 3. 1. BD BACTEC FX otomatize sistemi. ....	32
Şekil 3. 2. BD Phoenix™ M50 otomatize sistemi. ....	33
Şekil 3. 3. 18-24 saatlik taze kültürlerden saf kolonilerin öze ile alınması. ....	35
Şekil 3. 4. İki McFarland'a eşdeğer bir bulanıklık seviyesine sahip süspansiyon hazırlanması. ....	35
Şekil 3. 5. ATB F2 Medium ampülüne aktarım. ....	36
Şekil 3. 6. ATB Fungus 3 stripindeki her bir küpül içine ATB F2 Medium'un aktarılması. ....	36
Şekil 3. 7. Üreme kontrolü ve antifungal değerlendirme. ....	37

## ÇİZELGELER DİZİNİ

### Sayfa

Çizelge 2. 1. Tıbbi önem taşıyan mantarların morfolojik sınıflandırılması.....	6
Çizelge 2. 2. Eşeyli ve eşeysiz sporlar .....	7
Çizelge 2. 3. Mikoz etkenlerinin sınıflandırılması.....	13
Çizelge 2. 4. Sistemik mikozlar .....	16
Çizelge 2. 5. Kandidoz riskini arttıran faktörler. ....	17
Çizelge 2. 6. Mantar tanısında kullanılan besiyerleri.....	24
Çizelge 3. 1. ATB Fungus 3 sisteminde skora.....	37
Çizelge 3. 2. ATB Fungus 3 ile flusitozin değerlendirilmesi.....	38
Çizelge 3. 3. <i>Candida</i> türleri için CLSI/ NCCLS'in belirlediği sınır MİK değerleri (mg/l).....	39
Çizelge 4. 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı .....	41
Çizelge 4. 2. Çalışmaya dahil edilen klinik örneklerin dağılımı.....	41
Çizelge 4. 3. Çalışmaya dahil edilen örneklerin klinik birim dağılımı .....	42
Çizelge 4. 4. Tanımlanan mantar türlerinin dağılımı .....	43
Çizelge 4. 5. Tanımlanan mantar türlerinin cinsiyete göre dağılımı.....	44
Çizelge 4. 6. Tanımlanan mantar türlerinin yaşa göre dağılımı .....	45
Çizelge 4. 7. Klinik servislere göre tanımlanan mantar türlerinin dağılımını.....	46
Çizelge 4. 8. Tanımlanan mantar türlerinin klinik örneklere göre dağılımı.....	47
Çizelge 4. 9. Tanımlanan mantar türlerinin amfoterisin B direnç profili.....	48
Çizelge 4. 10. Tanımlanan mantar türlerinin flukonazol direnç profili .....	49
Çizelge 4. 11. Tanımlanan mantar türlerinin vorikanazol direnç profili.....	50
Çizelge 4. 12. Tanımlanan mantar türlerinin itrakonazol direnç profili .....	51
Çizelge 4. 13. Tanımlanan mantar türlerinin flusitozin direnç profili .....	51
Çizelge 4. 14. <i>C.albicans</i> ve diğer <i>Candida</i> türlerinin antifungal duyarlılık profilleri .....	52

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

### SİMGELER

$\mu$ l : mikrolitre

g : gram

KOH : potasyum hidroksit

ml : mililitre

mm : milimetre

NaCl : sodyum klorür

## KISALTMALAR

5-FC	: Flusitosin
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome (Edinsel Bağışıklık Yetmezliği Sendromu)
AMB	: Amfoterisin B
BAL	: Bronkoalveoler Lavaj
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
DNA	: Deoxyribo Nucleic Acid (Deoksiribo Nükleik Asit)
EMB AGAR	: Eosin Methylene Blue Agar (Eozin Metilen Mavisi)
ETA	: Endotrakeal Aspirat
EUCAST	: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Testleri Komitesi)
FCA	: Flukonazol
HIV	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü)
ITR	: İtrakonazol
KBB	: Kulak Burun Boğaz Hastalıkları
LIFE	: Leading International Fungal Education
MAS	: Mide Açlık Sıvısı
MİK	: Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
NAC	: Non-albicans <i>Candida</i>
PCR	: Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
SDA	: Sabouraud Dextrose Agar (Sabouraud Dekstroz Agar)
VRC	: Vorikonazol



## BÖLÜM 1

### GİRİŞ

Ökaryotik tür çeşitliliğinin yaklaşık olarak %7'sini mantarların oluşturduğu [1] ve 1-5 milyon türün varlığı tahmin edilmektedir [2]. Bu türler içerisinde de yaklaşık 900 mantar türünün insanlar için patojen olabileceği bildirilmektedir [3]. Bu türler de deride basit yüzeysel infeksiyonlardan şiddetli deri infeksiyonlarına ve hayati risk oluşturacak sistemik infeksiyonlara kadar değişebilen klinik tablolara sebep olabilmektedirler.

Günümüz modern tıptaki ilerleyiş, mantar infeksiyonlarına açık büyük bir popülasyon oluşturmuştur [4]. Günümüzde bağışıklık sistemi baskılanmış, kronik hastalıkların eşlik ettiği geriatrik hasta sayısının artması ve yoğun bakım ünitelerinde uzun dönem yatış, cerrahi girişimlerinin, doku ve organ transplantasyonunun artması, kapsamının genişlemesi ve protez kullanımının yaygınlaşması, geniş spektrumlu antibiyotiklerin bilinçsiz ve/veya yaygın kullanımı gibi kolaylaştırıcı nedenlerle mantar infeksiyonlarında artış dikkat çekmektedir [5,6]. Mantar infeksiyonlarının artması antibiyotiklerde olduğu gibi antifungal ilaçlarda da kullanımının yaygınlaşmasına, antifungallere karşı duyarlılık oranlarının farklılaşmasına ve bağlantılı olarak direnç oranlarında belirgin bir artışa sebep olmaktadır. Bu bağlamda, etkili tedavinin düzenlenmesi ve prognozun öngörüsünde mantarların tür düzeyinde incelenmesi ve antifungal duyarlılık oranlarının bildirilmesi önem kazanmış; etkin ve uygun antifungal seçiminde duyarlılık testlerine olan ihtiyaç artmıştır [7,8].

Mantar infeksiyonları hakkında bilgilendirme ve farkındalığı artırmayı amaçlayan Leading International Fungal Education (LIFE), uluslararası bir platform olup, konunun önemini vurgulamak için farklı ülkelerde mantar infeksiyonlarının prognozunu öngören modelleme çalışmalarına teşvik etmektedir. 2013 başlangıçlı çalışmalar, toplumun yaklaşık %80'i için ciddi mantar infeksiyonu varlığını göz önüne sermiştir [9]. Ülkemiz için çalışmada, modellemenin hata potansiyeli vurgulanmakla

birlikte, ülkemizde rastlanan mantar infeksiyonlarının tespit edilenlerden daha yüksek olabileceği ifade edilmiştir [10].

Mantar infeksiyonlarında epidemiyolojik çalışmalara ve daha etkin tedaviye yön verilebilmesi için her merkezin izole ettiği suşlarda tür tanımlaması ve düzenli aralıklarda duyarlılık ve direnç oranlarını saptaması büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla, Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına çeşitli klinik servis ve yoğun bakım ünitelerinden gönderilen klinik örneklerde mantar pozitifliği saptanan hastaların yaş, cinsiyet, gönderilen klinik örnek ve klinik birimlerinin oransal dağılımı, saptanan mantar türlerinin ve bu mantar tür dağılımının yaş, cinsiyet, klinik örnek ve klinik birimlerle istatistiksel ilişkisinin tespit edilmesi, tanımlanan mantar türlerinin antifungal duyarlılık oranlarının tespit edilerek hastanemizde uygulanacak antifungal tedavilere ve de epidemiyolojik analizlere katkı sunulması amaçlanmıştır.

## BÖLÜM 2

### GENEL BİLGİLER

#### 2.1. TANIM VE TARİHÇE

Mantarlar (funguslar), doğada yaygın olarak bulunan ökaryotik mikroorganizmalardır. Mantarların genetik, biyokimyasal, taksonomik özelliklerinin ve etkileşimlerini inceleyen bilim dalı mikoloji olarak tanımlanmaktadır. Mikoloji; Yunanca mykes (şapkalı, mantar veya mantara benzeyen herhangi bir şey) ve logos (bilim) kelimelerinin bir araya gelmesiyle oluşmuştur [11,12]. Mikoloji ile ilgili ilk veriler Vedas (MÖ. 1200) tarafından bitkiler üzerinde mantarların ürediği ve bazı zararlara neden olabileceğinin ifade edilmesiyle öne sürülmüştür [13]. Yapılan gözlemler, araştırmalar ve bulgulara paralel olarak mikoloji bilim dalı oldukça genişleyip kapsamlaşarak, alt dallara ayrılmıştır. İnsanlarda mantarların etken olduğu hastalıkların tanısı, korunma ve kontrol yöntemleri, tedavinin yönlendirilmesi ve izlenmesi amacıyla hastaya ait örneklerin incelenmesi, testlerin seçimi ve uygulanması, sonuçların yorumlanması ve tıbbi konsültasyonun da dahil olduğu kliniğe özgün laboratuvar bilimi ve uzmanlık alanı tıbbi mikoloji olarak özelleşmiştir [14].

Mantar infeksiyonlarının tanımı ve bilimsel çalışmalarına ilk çağlarda başlanmakla birlikte, orta çağın sonlarına doğru infeksiyon hastalıklarından da söz edilmesiyle hekimler ve bilim insanları mikozları ve etiyolojik etkenlerini anlamaya çalışmışlar, resmetmişlerdir. 19. yüzyıldan sonra bu mikroorganizmalar hakkındaki bilgiler artmaya başlamıştır [15,16].

Mikroskobun keşfiyle gerçek anlamda ilk sistematik çalışmalar ve insanlarda mantarların hastalık etkeni olduğuna yönelik ilk bilgiler 1839'da Langenbek'in oral lezyondan maya mantarını tanımlaması, Berg'in 1841'de pamukçuğun fungal etyolojisini tespit etmesiyle elde edilmiştir [17,18].

O zamanlardan günümüze mantarların çeşitli yönlerini (fizyolojik, morfolojik ve biyokimyasal özellikleri, antijenik yapıları, epidemiyolojileri, patojeniteleri ve diğer karakterleri) keşfeden çalışmalar yapılmakta ve henüz netlik kazanmamış veya tam olarak bilinmeyen yönleri aydınlatılmaya çalışılmaktadır.

## **2.2. MANTARLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ**

Mantarlar, Mantarlar Alemi'nde yer alan ökaryotik organizmalardır. Büyük oranda kitin ve glukan içeren sert hücre duvarına ve kolesterol yerine sterol kaynağı olarak ergosterolün var olduğu hücre zarına sahip olmalarıyla diğer ökaryotlardan ayrılmaktadırlar [19,20].

Heterotrof, aerop ve fakültatif anaerop mikroorganizmalardır. Bazı mantarlar temelde amorfik polisakkaritlerden oluşan kapsül içerebilmektedir. Kapsül hücrenin dış yüzünü, hücre duvarını kaplayan koruyucu bir kılıf görevindedir. Hücre duvarı, kuru ağırlığın %15-30'unu oluştururken hücreyi osmotik basınca karşı koruyan, hücreye şeklini veren ve molekül aktarımında görev alan sert bir yapıdır. Hücre duvarının %80'inden fazlasını N-asetilglukozamin polimerlerinden oluşan kitin, kompleks polisakkaritler olan karbonhidratlar, mannan ve glukanlar oluşturur. Proteinler (%5-15), inorganik fosfatlar ve lipitler (%2-5) hücre duvarının diğer bileşenleri arasında yer almaktadır. Ergosterol ve zosterol içeren mantar hücre zarı iki tabakalı olup, sitoplazmayı korur, kapsül ve hücre duvarı sentezine yardımcı olur, sıvıların alımını ve atılımını düzenler. Sitoplazmada mitokondri, birkaç çeşit vezikül, golgi aygıtı, vakuoller ve 80S ribozomlar gibi organellerle, zarla çevrili çekirdek bulunmaktadır. Çekirdek içerisinde ise bir çekirdekçik ile lineer kromozomlar yer almaktadır [21-25].

Mantarların genel hücre yapısına ek olarak, morfolojik yapıları, eşeyli-eşeysiz çoğalma gibi üreme şekilleri, yapısı ve hayat döngüleri gibi birtakım mekanik, fizyolojik, biyokimyasal ve fiziksel özellikleri mantarların birbirinden ayrılmasını ve tür düzeyinde tanımlanmasını sağlamaktadır [26,27].

## **2.3. MANTARLARLARIN MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

Mantarlar morfolojik olarak temelde küf ve maya mantarı olarak ayrılmaktadır. Ancak bazı mantarlar doğal ortamlarda ve 25°C’de küf, vücut ısısında ve 37°C’de maya formunda görülebilmektedir. Sıcaklığa bağlı olarak morfolojik değişim gösteren bu mantarlar dimorfik (difazik) mantarlar olarak adlandırılmaktadır [28].

### **2.3.1. Küfler (Filamentöz Mantarlar)**

Küfler; hif olarak isimlendirilen tübüler uzantılardan oluşan ipliğimsi çok hücreli organizmalardır. Hifler; küflerin temel elemanı olup kalın, paralel duvarlı tüp benzeri hücre uzantılarından oluşur. Hiflerde transvers duvar varsa septalı, yoksa septasız olarak adlandırılmaktadır. Bazı küflerde hifler, enine septum olarak adlandırılan bölmelerle ayrılmıştır. Hiflerin çapı, uzunluğu, bölmeli veya bölmesiz olması küf mantarlarının tanımlanmasında önem arz etmektedir.

Hiflerin bir araya gelerek oluşturdukları topluluk miçel, miçelin besiyerindeki görüntüsü koloni olarak tanımlanmaktadır. Miçel dokusunun artmasıyla “tüyümsü/kadifemsi” küf kolonileri gelişmektedir. Küf mantarları türe bağlı olarak uygun besiyerinde 1-21 günde kolonileri görünür hale gelmektedir. Nodüler, favus şamdani, spiral, taraksı, köksü (rizoid) ve raket şeklinde yapı ve görünümde olabilen hifler, tür düzeyinde çeşitlilik göstermekte ve tanıya katkı sağlamaktadır [29-31].

### **2.3.2. Mayalar**

Mantarların tek hücreli formu olup 3-15 µm, elipsoit veya yuvarlak şekildedir. İkiye bölünme (füzyon) veya tomurcuklanma (blast formasyonu) ile çoğalırlar. Maya hücresi, bir veya birkaç farklı bölgeden tomurcuklanabilmekte, ana hücreden koparak blastokonidium olarak isimlendirilen ana hücrenin aynısı olan yavru hücreyi oluşturabilmektedir. Bölünen hücreler birbirinden kopmayarak zincir görünümünde yalancı hif (psödohif) ya da yalancı miçelyum (psödomiçelyum) olarak isimlendirilen yapı ve görünümler de oluşturabilmektedir.

Maya mantarları, besiyerinde 24 saatte görünür hale gelebilmektedir. Krem renkli, düzgün hatları olan yuvarlak koloni görünüşleri vardır. Koloni morfolojisi mayalar arasında ayırt edici bir özellik değildir [32]. Bazı mayalarda klamidospore, artrospore, germ tüpü ve kapsül gibi yapılar var olabilmektedir. Bu, tür düzeyinde tanımlanmada oldukça önem arz etmektedir. Makroskobik, mikroskobik ve biyokimyasal özelliklerine göre tanımlamaları yapılabilmektedir.

### 2.3.3. Dimorfik (Difazik) Mantarlar

Üreme ısıları ve çevresel koşullara göre morfolojik değişim gösteren mantarlardır. Dimorfik mantarlar doğada ve 25°C’de küf şeklinde, 37°C’de ve dokuda maya şeklinde olup, patojenite göstermeleri için maya formuna dönüşmeleri gerekmektedir [19,28].

Çizelge 2.1’de tıbbi önem taşıyan mantarların morfolojik sınıflandırılması yer almaktadır.

Çizelge 2. 1. Tıbbi önem taşıyan mantarların morfolojik sınıflandırılması [28].

<b>Küfler</b>	<i>Malassezia furfur</i>
	<i>Fonsecaea</i> türleri
	<i>Phialophora</i> türleri
	<i>Madurella</i> türleri
	<i>Pseudoallescheria boydii</i>
	<i>Aspergillus</i> türleri
<b>Mayalar</b>	<i>Candida</i> türleri
	<i>Cryptococcus neoformans</i>
<b>Dimorfik Mantarlar</b>	<i>Coccidioides immitis</i>
	<i>Histoplasma capsulatum</i>
	<i>Blastomyces dermatitidis</i>
	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>

## 2.4. MANTARLARIN ÜREME ÖZELLİKLERİ

Besiyeri bileşimi, ısı, pH ve oksijen gibi faktörler mantarların üreme hızını etkileyen temel etmenlerdendir. Mantarların çoğu mezofilik, 25-35°C'de optimum olarak üreyebilmektedir. Bazı mantarlar ise termotoleran özellikte ve geniş ısı aralıklarında çoğalabilmektedir. Mantarların çoğu düşük ısılara dirençlidir ve asidofil, psikrofil ve halofilik özelliklere sahiptir. Optimum üreme pH aralığı 6,8-7'dir. Patojen mantarların sporları kuruluğa karşı dirençlidir ve yıllarca bu formda yaşamsal işlevlerini sürdürebilmektedir [12,33].

Mantarlar; eşeyli (mayoz-seksüel) ve/veya eşeysiz (mitoz-aseksüel) olarak sporları aracılığıyla iki şekilde ürer ve üreme şekillerine göre sınıflandırılır. Eşeyli ve eşeysiz sporlar Çizelge 2.2'de verilmektedir.

Çizelge 2. 2. Eşeyli ve eşeysiz sporlar [28].

<b>Eşeysiz sporlar</b>	Artrospor
	Blastospor
	Klamidospor
	Konidiyospor
<b>Eşeyli sporlar</b>	Zigospor
	Askospor
	Bazidyospor
	Oospor

### 2.4.1. Eşeysiz Üreme

Mitoz bölünmeye dayanan çoğalma şeklidir ve tıbbi açıdan önemli mantarların çoğunda bu sporlara rastlanır [34].

**Artrospor:** Septalı bir hifin duvarlarının ayrı bölümlere ayrılıp yeniden yapılandırılmasıyla oluşan sporlardır. Hiflerden ayrılan artrosporlar uygun şartlarda kendine ait mantar türünü oluşturmaktadır.

**Blastospor:** Mayalarda bir hücrenin bir veya birkaç tomurcuk oluşturmasıyla oluşan sporlardır. Tomurcuk olgun hücrelerin boyuna erişerek ayrılır veya asıl hücreye bağlı kalarak yeniden tomurcuklanır.

**Klamidospor:** Bölmeli hifin duvarları genişleyerek sitoplazmanın yoğunlaşmasıyla meydana gelmiş, kuruluğa ve ısıya karşı dirençli kalın duvarlı sporlardır. Daha çok dimorfizm gösteren mayalarda görülmektedir.

**Konidiospor:** Konidyumlar, küflerin eşeysiz üreme aşamasında üretilir. Konidyum, segmentasyon yoluyla doğrudan üretilir veya üretici hiflerin uçlarının tomurcuklanmasıyla oluşur. Konidyum taşıyan hifler konidiyofor olarak adlandırılır. Daha küçük ve tek hücreli konidiyuma mikrokonidyum, daha büyük ve çok hücreli konidiyuma ise makrokonidyum olarak isimlendirilir. Konidyal formlar, şekil, bölme ve renk ile birlikte mantarların tanımlanması için temel oluşturur.

**Sporangiospor:** Sporangiofor olarak bilinen septumsuz hiflerin uçlarındaki ince duvarlı sporangiyum olarak adlandırılan keseler içinde bulunan hücrelerdir. Sporangiyumun patlamasıyla sporlar etrafa dağılabilmektedir [35-40].

#### 2.4.2. Eşeyli Üreme

Mayoz bölünme temeline dayanmaktadır ve askospor, bazidyospor, oospor ve zigospor eşeyli spor çeşitleridir [31,32].

**Zigospor:** Bu alt mantar grubu, bir aseptat tallusla karakterizedir. Tipik olarak seyrek bölmeli, şerit benzeri düzensiz dallanma gösteren renksiz geniş hifler geliştirirler. Zigomyces nadiren septaya sahiptir ancak varsa da bölmeler tamdır ve zigospor oluşum yeridir.

**Askospor:** Bu mantarların septat tallusu vardır. Askus adı verilen kese benzeri bir yapıda üretilen askosporlarla olur.



**Bazidiyospor:** Bunların çoğu üyesi bölmeli, filamentöz mantarlardır ancak bazıları tipik mayalardan oluşur. Basidiyosporlar basidiyum adı verilen tokmak şeklindeki oluşumlarda gerçekleşir.

**Oospor:** Erkek (anteridiyum) ve dişi (oogoniyum) gametin köprüler vasıtasıyla birleşerek meydana getirdikleri kalın duvarlı yeni sporlardır [35-40].

## **2.5. MANTARLARIN VİRÜLANS FAKTÖRLERİ**

Virülans faktörleri, mikroorganizmaların konak bağışıklık sistemleri tarafından inhibe edilmelerini engellemek üzere içerdikleri mikrobiyal ürünlerdir. Mantarlarında kendine özel virülans faktörleri bulunmaktadır [41]. Virülans faktörleriyle konak hücre membranının işlev ve bütünlüğüne zarar vererek invazyon yaparlar ve hücre hasarına sebebiyet verebilirler. Virülans faktörlerinin ekspresyonu çevresel faktörlere, konak ve infeksiyon evresine göre farklılık gösterebilmektedir [42,43]. Maya-hif formu geçişi, gerçek hif oluşturma, yüzeyel antijenik yapılar, yüzey hidrofobisitesi, fenotipik değişim, toksinler ve hidrolitik enzimler mantar infeksiyonların patogeneğinde yer alan virülans faktörleri arasındadır.

### **2.5.1. Hücre Duvarı ve Hücre Zarı**

Hücre duvarı ve zarının hücreyi potansiyel dış ortamlardan koruma, hücreye görünümünü verme ve madde alışverişini sağlama gibi temel fonksiyonlarının yanında adezyon, immünmoderatör etki ve maya formundan hif formuna geçişte görev alması virülansı arttıran özellikleridir [44].

### **2.5.2. Adezyon (Yapışma) ve Adezin Molekülleri**

Mikroorganizmanın hücrelere bağlanıp tutunmasına adezyon, bu özellik de adeziv özellik olarak adlandırılmaktadır. Konak ile etkileşim kurmada ilk basamak adezyon olup, konak hücre yüzeyine tutunmada konağa ait faktörlerin yanında, mantarların morfolojik ve yüzey özelliklerinin, ortam ısısının ve pH'ın da önemi vardır [45,46].

Mantar hücresinin yüzeyel adezinleri, konak epitel ve endotel hücrelerine tutunmada görevli moleküllerdir. C3d, iC3b, östrojen, laminin ve fibronektin gibi reseptör molekülleri ve mannoprotein, faktör 6, ALS proteinleri, INT-1 proteinleri, yapışkan salgısal asit proteinaz ve fibrinojen bağlayan proteinler konak epitel hücrelerine tutunmada rol oynayan çeşitli yüzey adezin moleküllerindedir [47].

### 2.5.3. Dimorfizm

Maya formundan yalancı hif ya da gerçek hif görünümüne değişim olarak bilinen, özellikle *Candida albicans* türlerinde gerçekleşen virülans faktörüdür. Germ tüp oluşumu bu dönüşümün ilk aşamasıdır. N-asetil glukozamin, biyotin, serum, prolin varlığı, CO<sub>2</sub>, ortam ısısı (37°C) ve nötral pH germ tüp dönüşümünü kolaylaştıran etkenler arasındadır [47]. Germ tüp dönüşümü ile ilişkisi gösterilen bazı genler ise; CHS2, CHS3, HYR1, ECE1, PHR1 ve RBF1 genleridir [48-50].

### 2.5.4. Fenotip Değişimi

Isı veya ultraviyole ışınları gibi dış faktörlerin varlığında mikroorganizmalar yüzey antijenlerini ve koloni morfolojilerini değiştirebilmektedir. Başta *Candida* türleri olmak üzere mantarlarda konak hücredeki şartlara uyum sağlamak için aşağıda yer verildiği üzere iki farklı fenotipik değişim gösterebilmektedir:

- I. Kolonilerdeki White-Opaque (w-o) renk değişimi: Koloni düzeyi ve mikroskopik olarak hücrelerin uzamış şekilde ya da küresel farklı görüntülerine sebep olur. 10<sup>-4</sup> sıklıkta gerçekleşir.
- II. Smooth (s) tipinden, miçelyal forma (yıldız tipi, halka tipi) değişim (koloni morfolojisi): Antifungallere karşı direnç gelişiminde rol aldığı öngörülmektedir. İn vivo koşullarda da gerçekleşen bu değişim, 10<sup>-2</sup>-10<sup>-3</sup> sıklıkta gerçekleşmektedir [51,52].

### **2.5.5. Biyofilm Oluşturma**

Canlı veya cansız yüzeylere yapışarak tutunabilen, oluşturdukları okzopolisakkarit yapıdaki matrikste hareketsiz yaşayan mikroorganizmaların meydana getirdiği yapılarıdır [53]. Biyofilm oluşturabilen mikroorganizmalar olumsuz çevre koşullarına daha dirençlidir [54]. Biyofilmlerin genel özelliklerine aşağıda yer verilmektedir [55]:

- Canlı/cansız yüzeylere tutunabilmektedir.
- Oldukça yavaş meydana gelmektedir.
- Biyofilmlerden ortaya çıkan planktonik hücreler konak immün sisteminin yetersiz olduğu durumlarda akut infeksiyon meydana getirmektedir.
- Biyofilm içerinde yer alan hücreler antikor etkisine karşı korunmaktadır.
- Antimikrobiyal tedaviler biyofilmi tamamen yok edememektedir.

Tedavi süreçlerinde kullanılabilen şant, kateter, stent ve protez gibi tıbbi araçlar mantarların kolonize olmasına ve biyofilm meydana getirmesine zemin hazırlamaktadır. Biyofilm oluşumunun konak savunmasına ve antifungallere direnç göstermesi, hastalığın patogenezi ve gidişatını etkilemektedir [56].

### **2.5.6. Siderofor Üretimi**

Mantarlar üremek için demire gereksinim duymaktadır. Ortamdaki demir miktarının azalmasıyla, mantarlar düşük molekül ağırlıklı sideroforlar oluşturarak patojenik özelliklerini arttırabilirler [57].

### **2.5.7. Enzimler**

Mantarlar, sentezleyerek salgıladıkları çeşitli enzimlerle konak hücre zarında fonksiyon bozukluğuna neden olarak dokuda ilerleyebilmektedir. Konak hücre zarının yapı taşları olan lipit ve proteinler, bu enzimlerin temel amacıdır. Albümin, laktoperoksidaz, laktoferrin ve müsün gibi substratları da sindirebilmektedirler [49].

Proteinaz enzimleri; insanda bulunan hemoglobin, albümin, keratin, kolajen, laminin gibi birçok proteini lizize uğratmaktadır. Salgısal aspartil proteinaz (SAP) gen ailesi tarafından kodlanan salgısal aspartil proteinazlar, lezyon bölgesindeki konak proteinlerini (salgısal IgA, hemoglobin, albümin, keratin) yıkarak invazyon, konak savunmasından kaçış ve doku hasarı gibi mekanizmalarla mantar patogenezinde yer alan virülans faktörlerindedir [58,59]. Özellikle fosfolipaz enzimlerin membran fosfolipitlerini parçalayarak epitelyal hücrelere tutunmada rol aldığı, konak epitel hücre membranını bozup doku hasarına neden olduğu ve hifin sitoplazmaya ulaşmasına kolaylaştırıcı etki gösterdiği, dolayısıyla virülansa katkıda buldukları belirtilmektedir [60].

## **2.6. MANTAR ENFEKSİYONLARI VE SINIFLANDIRILMASI**

Mantarların neden olduğu hastalıkların patogenezi; alerji, toksisite ve infeksiyon mekanizmaları ile açıklanmaktadır [61].

Alerji; küf sporlarının inhalasyonuyla solunum hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Doğada serbest yaşayan mantarların havadaki sporlarının inokülasyon veya solunum yoluyla alınması insanlar için kuvvetli alerjen olabilmekte ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açabilmektedir. Alerjenler en çok konjunktivit, rinit, bronşiyal astım, alveolit veya genleşmiş pnömoniye, ürtiker ve sistemik anaflaksiye sebep olabilmektedir.

Toksisite; bazı filamentöz mantarların besinler üzerinde üremesi sonucunda oluşturduğu mikotoksinlerin (patulin, sitrinin, aflatoksin, okratoksin A) insanlar tarafından alınmasıyla oluşmaktadır. Bu mikotoksinler deri duyarlılığına, böbrek fonksiyonlarının bozulmasına, nekroz, bağışıklık yetmezliği ve nörotoksik etkiye de yol açabilmektedir. Pek çok mikotoksinin uzun süreli etkisi, karaciğerde kanser oluşumuyla ilişkilendirilmektedir. En iyi bilinen ve karsinojen özellikte olan toksin aflatoksindir.

İnfeksiyon; insanlarda infeksiyon etkeni mantarlar, vücuda giriş sonrasında konak savunma mekanizmaları ve doku içindeki azalmış oksidasyon-redüksiyon potansiyeline rağmen yaşamını sürdüren, bulunduğu alandaki maddeleri parçalayacak enzimlere sahip mikroorganizmalardır. Mantar etkenlerinin neden olduğu infeksiyonlar beş grupta incelenmektedir (Çizelge 2.3).

Çizelge 2. 3. Mikoz etkenlerinin sınıflandırılması [62,63].

	<b>Mikoz</b>	<b>Etken</b>
Yüzeysel	Pityriasis versicolor	<i>Malassezia</i> türleri
	Ak piedra	<i>Trichosporon beigeli</i>
	Kara piedra	<i>Piedra hortae</i>
	Tinea nigra	<i>Hortaea werneckii</i>
Kutanöz	Dermatofitoz	<i>Epidermophyton, Trichophyton</i> ve <i>Microsporum</i>
	Deri, mukoza ve tırnak kandidozu	<i>Candida</i> türleri
Subkutanöz	Sporotrikoz	<i>Sporothrix schenckii</i>
	Kromoblastomikoz	<i>Fonsecaea pedrosoi, Phialophora verrucosa</i>
	Miçetoma	<i>P. boydii, Madurella mycetomatis</i>
	Feohifomikoz	<i>Exophiala, Bipolaris, Exserohilum</i> türleri
Sistemik	Koksidioidomikoz	<i>Coccidioides posadasii, Coccidioides immitis</i>
	Histoplazmoz	<i>Histoplasma capsulatum</i>
	Blastomikoz	<i>Blastomyces dermatitidis</i>
	Parakoksidioidomikoz	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
Fırsatçı	Sistemik kandidoz	<i>Candida</i> türleri
	Kriptokokkoz	<i>C. gattii, C. neoformans</i>
	Aspergilloz	<i>Aspergillus</i> türleri
	Hiyalohifomikoz	<i>Fusarium, Paecilomyces, Trichosporon</i>
	Mukormikoz	<i>Rhizopus, Lichtheimia, Zigomisetler</i>
	Pnömosistis pnömonisi	<i>Pneumocystis jiroveci</i>
	Penisilloz	<i>Penicillium marneffe</i>
	Feohifomikoz	<i>C. bantiana, Alternaria, Cladosporium, Bipolaris, Exserohilum</i> türleri

### 2.6.1. Yüzeysel Mikozlar

Yüzeysel mikozlar deri, tırnak, saç ve mukoza gibi vücut bölümlerinde saç ve derinin dış tabakalarıyla sınırlıdır. Hücrel immün yanıtı nadiren uyarırlar ve genellikle kozmetik sorunlara yol açarlar. Başlıca dört farklı yüzeysel mikoz tablosu görülebilmektedir [64]:

- Pitriasis versikolor (Tinea versikolor, Samyeli) [65,66]
- Tinea nigra [67]
- Kara piedra [68]
- Ak piedra [69]

### 2.6.2. Kutanöz Mikozlar

Kutanöz mikozlar, yüzeysel keratinize dokuyu (tırnak, deri ve saç) infekte eden mantarlar tarafından oluşturulur. Etken, kırk civarında benzer mantarların oluşturduğu dermatofitlerdir. Dermatofitler, keratinofilik mantarlardır ve keratini substrat olarak kullanabilirler.

Deri kazıntısında hiyalen, dallanan septalı hiflerin ve artrokonidya zincirlerinin gösterilmesi ile karakterizedir. Kültürde çoğu türün morfolojik özellikleri birbirine yakındır ve tanımlama zordur. Koloni görünümü ve mikroskopik morfolojideki ince değişiklikler ve az sayıdaki vitamin ihtiyaç farklarına göre tür düzeyinde ayrımları sağlanmaya çalışılır. Kutanöz mikoz etkeni olan dermatofitler:

- *Epidermophyton*; deri ve tırnakta infeksiyon etkenidir.
- *Trichophyton*; deri, saç ve tırnaklarda infeksiyon etkenidir.
- *Microsporum*; deri ve saçta infeksiyon etkenidir.

Dermatofitler yaygın infeksiyonlardandır ve dermatofit infeksiyonlarını tanımlamak için “tinea” terimi kullanılmaktadır. Oluşan lezyonlar yuvarlak, ortası soluk ve oldukça kaşıntılıdır. En sık rastlanan dermatofit infeksiyonları aşağıda verilmektedir:

- Tinea pedis (atlet ayağı) [64]
- Tinea unguium (onikomikoz) [64]
- Tinea manum [64]
- Tinea barbae [70]
- Tinea korporis [64]
- Tinea kapitis [64]
- Tinea favosa (favus) [64]
- Tinea kruris [64]

### 2.6.3. Subkütan MikoZlar

Subkütan mikoZlara neden olan mantarlar toprakta ve çürüyen bitkilerde bulunmaktadır. Toprakta ve bitkilerde bulunan etken, travma (diken, kıymık, ısırık, yabancı cisim) yoluyla vücuda girerek travmaya açık yerlerde (ayak, bacak, kalça, el, kol) infeksiyon oluşturabilmektedir. İnfeksiyon derialtı dokusu ile sınırlıdır ancak nadiren sistemik yayılım gösterebilir. Genellikle derin ülserli lezyonlar oluştururlar. Tedavileri zordur, hayatı tehdit eden hastalıklar oluşturabilir ve çoğunlukla cerrahi girişim gerektirir. Subkütan mikoZlar altı grupta incelebilmektedir:

- Sporotrikoz (gül bahçivani hastalığı) [64]
- Kromblastomikoz [71]
- Feohifomikoz [64]
- Miçetoma (madura ayağı) [72]
- Rinosporodiox [64]
- Lobomikoz [64]

### 2.6.4. Sistemik (Endemik) MikoZlar

Sistemik mikoZ etkeni mantarlar, doğada ve toprakta yaygın olarak bulunmaktadır ve bu grupta *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis* ve *Paracoccidioides brasiliensis* bulunmaktadır. Bu dört patojen dimorfiktir ve infeksiyonları endemik coğrafi bölgelerde sınırlıdır (Çizelge 2.4).

*H.capsulatum*, *B.dermatitidis* ve *P.brasiliensis* dokuda tomurcuklanan maya şeklinde görülürken *C.immitis* sferül şeklinde görülmektedir. Etkenler inhalasyonla alınır ve akciğerlerde primer akciğer mikozunun oluşumuna sebep olabilirler. Akciğerlerden kan ve lenf yoluyla diğer organlara ve deriye tropizm gösteren etkenler deride granülatöz/yanısal infeksiyon odaklarının oluşumuna yol açabilir. Laboratuvar tanısı etkenin mikroskopik analizi, izolasyonunu ve antikorların saptanması şeklindedir. Tedavide amfoterisin B ve azoller kullanılabilir.

Çizelge 2. 4. Sistemik mikozlar [64].

	<b>Etyoloji</b>	<b>Ekoloji</b>	<b>Coğrafi dağılım</b>
Histoplazmoz	<i>H.capsulatum</i>	Yarasa ve kuşların yaşam alanı; alkali toprak	Ohio, Missouri ve Mississippi nehir vadileri; Orta Afrika
Koksidiomikoz	<i>C.posadasii</i> veya <i>C.immitis</i>	Toprak, kemiriciler	ABD'nin güney batısındaki kurak bölge, Meksika, Orta ve Güney Amerika
Blastomikoz	<i>B.dermatitidis</i>	Bilinmiyor	Mississippi, Ohio ve ABD'nin güney doğusu
Parakoksidioidomikoz	<i>P.brasiliensis</i>	Bilinmiyor	Orta ve Güney Amerika

### 2.6.5. Fırsatçı Mikozlar

Mantar infeksiyonları deri veya akciğerlerde lokalize olmasına karşın sistemik olarak da fırsatçı infeksiyonlar oluşturabilmektedir ve altı grupta incelenebilmektedir [14]:

- Kandidoz [73-103]
- Aspergilloz [104-113]
- Mukormikoz [64]
- Kriptokokkoz [64]
- Pneumocystis pnömonisi [64]
- Penisillioz [64]



## Kandidoz

*Candida* türleri; deri, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistemde normal insan florasının bir parçasıdır ancak fırsatçı patojenler olarak da nitelendirilebilmektedir. Ek olarak *Candida*'ların kendilerine özel virülans faktörleri de infeksiyon patogenezi ve seyrinde önem arz etmektedir [74,75]. *Candida* cinsine ait birçok türün oluşturduğu çok çeşitli infeksiyonların tümüne kandidoz veya kandidiyazis denilmektedir. Kandidoz için risk faktörleri Çizelge 2.5'te özetlenmektedir [73].

Çizelge 2. 5. Kandidoz riskini arttıran faktörler.

<b>Gastrointestinal kolonizasyonu arttıran faktörler</b>	Parantral beslenme
	Antiasid veya simetidin tedavisi
	Antibiyotik kullanılması
	Diyareler
<b>Sistemik immün sistemi etkileyen faktörler</b>	İleri yaş
	Böbrek yetmezliği
	Nötropeni
	AIDS
	Diabetes mellitus
<b>İyatrojenik faktörler</b>	Uzun süren cerrahi girişimler
	Üriner kateter
	Arteriyel kateter
	Santral venöz kateter

*Candida* infeksiyonları aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir [76-78]:

### A) Yüzeysel *Candida* İnfeksiyonları

- a) *Candida* Vulvovajiniti ve Balanit
- b) *Candida* Özofajiti
- c) Oral Kandidiyazis
  - Akut pseudomembranöz oral kandidiyazis
  - Kronik hiperplastik kandidiyazis
  - Kronik atrofik kandidiyazis

## **B) Primer Kutenöz Kandidiyazis**

- a) Diyaper raş
- b) İntertrigo
- c) Ayak parmak aralarının *Candida* infeksiyonu
- d) Konjenital kutenöz kandidiyazis
  - Kronik mukokutanöz kandidiyazis
  - Onikomikoz ve paronişi

## **C) İnvaziv *Candida* İnfeksiyonları**

- a) Trombofilebit
- b) Gastrointestinal kandidiyazis
- c) Pulmoner kandidiyazis
- d) Kronik dissemine kandidiyazis
- e) Akut dissemine kandidiyazis

## **D) Merkezi Sinir Sistemi İnfeksiyonları**

- a) Beyin apsesi ve metastatik ensefalit
- b) Menenjit

## **E) Kardiyovasküler İnfeksiyonları**

- a) Endokardit
- b) Perikardit
- c) Miyokardit

## **F) Üriner Sistem İnfeksiyonları**

- a) Renal Kandidiyazis
- b) Alt Üriner İnfeksiyon

## **G) Kemik ve Eklem İnfeksiyonu**

- a) Artrit
- b) Osteomyelit

Sıklıkla tanımlanan ve infeksiyonların %90'ında etken *Candida* türleri arasında aşağıda belirtilen etkenler yer almaktadır [79];

- *Candida albicans* (*C.albicans*)
- *Candida tropicalis* (*C.tropicalis*)
- *Candida parapsilosis* (*C.parapsilosis*)
- *Candida glabrata* (*C.glabrata*)
- *Candida krusei* (*C.krusei*)
- *Candida kefyr* (*C.kefyr*)
- *Candida lusitaniae* (*C.lusitaniae*)
- *Candida dubliniensis* (*C.dubliniensis*)
- *Candida guilliermondii* (*C.guilliermondii*)
- *Candida rugosa* (*C.rugosa*)

*C.albicans*, daha yaygın tanımlanan tür olsa da non-albicans türlerinde artış rapor edilmektedir ve epidemiyolojilerinin değişim gösterdiği bildirilmektedir [80].

***Candida albicans*:** Akut, subakut ve kronik infeksiyon etkenidir ve iki serotipe ayrılmaktadır. Klinik izolatlarda serotip A daha sık ancak immün sistemi baskılanmış hastalarda serotip B'nin insidansında artış bildirilmektedir. Hidrolitik enzimleri ve dimorfizm gösterme potansiyeli sebebiyle virülansı en yüksek tür olarak dikkat çekmektedir [81]. Germ tüp ile mısır unlu Tween 80 agarda klamidospore oluşturması en tipik özelliğidir [82,83]. Kolonileri krem renginde, S tipi ve düzgün kenarlıdır. Ayrıca kanlı agar ve EMB agarda kolonilerin kenarları yıldız formunda görülebilmektedir.

***Candida tropicalis*:** Non-albicans türlerinde en sık tanımlanan fırsatçı mayadır. Solunum sistemi infeksiyonları, endokardit, peritonit, keratit, vajinit, osteomyelit ve onikomikozda etken olduğu bildirilmiştir. Hematolojik malignensi tanılı hastalarda önemli infeksiyon etkenlerdendir [84]. SDA'da yüzeyi düz veya pürüklü, krem veya beyaz renkli, S tipi koloni görünümündedir. Mısır unlu Tween 80 agarda psöдохif, blastosporlar ve nadiren klamidospore oluşturabilirler [85].

***Candida dubliniensis***: Oral floranın üyesi olduğu ve immün sistemi baskılanmış hastalarda ağız lezyonlarında etken olduğu öngörülmektedir. *C.albicans* ile koloni morfolojisi ve mikroskopik görünüm olarak benzerdir. Klamidosporlarının daha bol ve 45°C'de üreyememesi ayırıcı özelliğidir [86,87].

***Candida glabrata***: İdrar yolu infeksiyonları, yenidoğan fungemileri ve immünoşüpresif konak infeksiyonlarında önemli bir etkidir. SDA'da krem renginde, yumuşak ve parlak koloniler oluşturan küçük, oval, tek tomurcuklu maya formudur [88-90].

***Candida guilliermondii***: Çevresel mantar, insan saprofiti ve ciddi infeksiyonların etkeni olarak nadir kandidoz vakalarının %1-3'ünü oluşturan fırsatçı bir mayadır. Sıklıkla onkolojik hastalarda ve kanser, hematoloji servislerinden izole edilmiştir. SDA'da kolonileri düz veya buruşuk, beyaz renktedir. Mısır unlu Tween 80 agarda yalancı hiflerin çevresinde küçük blastospor kümeleri oluşturur, yalancı hifler kısa ve az sayıdadır [91,92].

***Candida kefyr (pseudotropicalis)***: Kulak, tırnak, gastrointestinal sistem, üriner sistem ve vajinal infeksiyonlarda etken olmakla birlikte tıbbi öneme sahip türler arasında prevalansı daha düşüktür. Akut, subakut ve kronik infeksiyonlara neden olabilmektedir. SDA'da krem renginde, yumuşak kıvamlı, S tipi koloniler oluşturur. Mısır unlu Tween 80 agarda yalancı hifler ve bunun etrafında uzun, genellikle hiften ayrılıp birbirine paralel dizilim gösteren blastokonidyumlar gözlenir. EMB'de metalik yeşil refle oluşturur ve tür tanımında kullanılabilir [93-96].

***Candida parapsilosis***: Özellikle subungual bölgelerde ve normal deri florasında bulunur. Kateter ile ilişkili infeksiyonların ve fungemilerin önemli etkenlerindedir. Endoftalmit, endokardit, septik artrit ve peritonit gibi hastalıklarda etken olarak tanımlanabilmektedir. En önemli mikroskopik özelliği arada iri hiflerin meydana getirdiği dev hücrelerin bulunmasıdır [73,97,98].

*Candida lusitaniae*: Özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda etken mayalardır. 1979 yılında akut lösemili bir hastada tanımlanmıştır. Ardından idrar, bronkoalveolar lavaj sıvısı, kan ve periton sıvı dahil olmak üzere böbrek, vajina ve cilt gibi insan vücudunun çeşitli bölgelerinden de izole edildiği saptanmıştır. Diğer *Candida* türlerine göre prevalansı daha düşük olsa da amfoterisin B, flusitozin ve flukonazol gibi antifungal ajanlara karşı kolay direnç geliştirmesiyle önem arz etmektedir [99-101].

*Candida*'ların tanımlanması makroskopik ve mikroskopik inceleme ve biyokimyasal analiz şeklindedir. Morfolojik olarak koloni yapısı, şekli, görünümü, rengi ve kokusu, hif veya pseudohif oluşumu, germ tüp veya klamidospore oluşturma özellikleri, biyokimyasal olarak da karbonhidrat fermentasyon ve asimilasyonu, nitrat asimilasyonu ve üre hidrolizi incelenmektedir [102]. Serolojik testler, florojenik testler ile hızlı tanı yöntemleri, ticari otomatize sistemler ve günümüzde kullanım alanı artan moleküler teknikler *Candida* türlerinin tespiti ve tanımlanmasında kullanılan yöntemlerdendir. Taksonomi, tanı ve epidemiyolojide moleküler tabanlı teknolojiler, mantar türlerinin tanımlanma ve tanımlanma biçimini geliştirerek türler arası ve tür içi filogenetik ilişkilerin iyileştirilmesine ve geçmişte kullanılan fenotipik sınıflandırma ve tanımlama yöntemlerinden kaynaklanan taksonomik hataların düzeltilmesine olanak tanımıştır. 2023 yılında yayınlanan bir çalışma ile *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida lusitaniae* ve *Candida rugosa* sırasıyla *Pichia kudriavzevii*, *Nakaseomyces glabrata*, *Meyerozyma guilliermondii*, *Clavispora lusitaniae* ve *Diutina rugosa* olarak değiştirildiği bildirilmiştir [103].

## 2.7. MANTARLARIN LABORATUVAR TANISI

Hastanın anemnez ve fizik muayene bulguları ile mikoz ön tanısı düşünüldüğünde, ön tanıyı laboratuvar bulguları ile doğrulamak amacıyla uygun yer ve bölgeden, uygun zaman, yöntem ve şekilde klinik örnek alınarak önerilen en kısa sürede laboratuvara ulaştırılmalıdır. Hastanın yakın zamanda seyahat öyküsü olup olmadığı, immünsüpresyon durumu ve hastalık geçmişi, yakın zamanda hastanede yatış ve operasyon geçirme gibi mantar infeksiyonlarına zemin oluşturabilecek durumların varlığı bakımından hasta bilgileri kaydedilerek, laboratuvar bilgilendirilmelidir. [114,115].

Klinik örnekler laboratuvara ulaştırılırken, sıvı örnekler daima kapalı ve steril kaplarda olmalıdır. Kan örnekleri kan kültürü şişelerine, serolojik testler için alınan kanlar ise antikoagülansız tüplere alınmalıdır. Yara ve doku örneklerinden izolasyon için aspirasyon veya biyopsi örnekleri tercih edilmelidir [116]. Laboratuvara klinik örnekler ulaştıktan sonra en kısa sürede çalışılmalı, doku ve sürüntü örneklerinin kuruması engellenmelidir [117].

Mantar infeksiyonlarının tür düzeyinde tanımlanmasında boyalı/boyasız mikroskopik inceleme, kültür, serolojik ve moleküler yöntemler kullanılabilir [114].

### **2.7.1. Mikroskopik İnceleme**

Mikroorganizmaların tespitinde mikroskopik inceleme basit ve hızlı bir uygulamadır. Bu yöntem ile klinik örnekte fungal patojenin varlığı kolay ve hızlıca saptandığı gibi kültür yöntemi için de uygun besiyeri seçiminde yönlendirici olabilmektedir. Gönderilen her klinik örnek için uygulanması önerilmektedir [116].

#### **2.7.1.1. Direkt Mikroskopik İnceleme**

Mantar infeksiyonlarının analizinde genellikle daha kısa süreli ve daha düşük maliyetli testler olarak bilinmektedir [118]. Potasyum hidroksit (KOH) veya serum fizyolojik solüsyonu vajinal sekresyonlar, deri ve tırnak kazıntısı gibi doku artıkları ve hücreler içeren numunelerde; doku elemanlarının çözünmesinde ve mantarların daha görünür hale gelmesinde etkindir [119]. Klinik örneklerin KOH veya serum fizyolojik ile hazırlanan preparatlarda tomurcuklanan maya hücreleri, gerçek ve yalancı hif yapıları tespit edilebilmektedir.

#### **2.7.1.2. Boyalı Mikroskopik İnceleme**

Hastaların klinik örnekleri öncelikle temiz lam üzerine yayılarak, örneğin sabitlenmesiyle preparat hazırlanmalıdır. Preparat aşağıda yer alan çeşitli boyama yöntemleri ile boyanarak mikroskopta incelenmektedir [120,123]:

- Gram Boyama
- Çini Mürekkebi
- Giemsa Boyama
- Kalkoflour Beyazı
- Laktofenol Pamuk Mavisini Boyama
- Gomori Metanamin Gümüşleme
- Periyodik Asit Schiff (PAS)
- Hematoksilen Eosin

### 2.7.2. Kültür Yöntemi

Mikroskopik inceleme ile patojen etkeni tür düzeyinde tanımlamak her zaman yeterli bir yöntem olmayıp, ileri yöntem ve testlere ihtiyaç duyulabilmektedir. Kültür yönteminin avantajı, saf/tek tür olarak elde edilen etkenin tanımlanmasına ve gerekli durumlarda antimikrobiyal duyarlılık testlerinin yapılabilmesine olanak sağlamasıdır. Mantarların tanısında kullanılan besiyerleri Çizelge 2.6'da verilmektedir.

Mantar kültüründe en sık kullanılan besiyeri Sabouraud dekstrozu agar (SDA)'dır. SDA'dan daha az glukoz içeren patates dekstrozu agar (PDA)'da mikoloji laboratuvarlarında kullanılabilmektedir [121]. Genel besiyerlerine ek olarak seçici bir besiyerine ekilmesi de önerilmektedir [121,124]. Maya mantarlarının üretilmesi için kromojenik besiyerleri de günümüzde kullanılmakta olup, sık rastlanan *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* ve *Candida krusei* gibi türler bu besiyerinde farklı renklerde koloniler oluşturmasına dayalı olarak tanımlamada tanıyı destekleyicidir [121,125].

Kan kültürlerinde mantarların tanımlanması için, genellikle otomatik kan kültürü sistemleri kullanılmakta olup, genellikle 1-7 gün inkübasyon sonrasında çoğu tür tanımlanabilmektedir [117].

Çizelge 2. 6. Mantar tanısında kullanılan besiyerleri.

---

Sabouraud Dekstroz Agar	Mantarlar kültüründe kullanılan genel besiyeridir.
Zeytin Yağlı Dekstroz Agar	<i>Malassezia furfur</i> tespitinde yararlanır.
Sabouraud Glukoz Buyyon	<i>Candida</i> türlerinin tanımlanmasında kullanılır.
Chromagar	<i>Candida</i> türlerinin tespit ve ayrımında kolaylaştırıcıdır.
Littman Oxgall Agar	Patojenik bazı mantarlar ve dermatofitlerde fonksiyoneldir.
Beyin Kalp İnfüzyon Agar	<i>Histoplasma</i> ve <i>Blastomyces</i> 'ın izolasyonunda kullanılır.
Mısır Unlu Agar	<i>Candida albicans</i> 'ta klamidospore oluşturmak için kullanılır. Mantarların mikroskopik tanısında lam kültüründe de faydalıdır.
Malt Ekstrakt Agar	Birçok mantarı izole etmede kullanılan genel besiyeridir.
Yulaf Unlu Agar	<i>Streptomyces</i> izolasyonunda kullanılır.
Pirinçli Besiyeri	Dermatofitler için kullanılır. <i>Microsporum auodini</i> ile <i>Microsporum canis</i> ayrımında kullanılır.
Czapek Agar	<i>Penicillium</i> , <i>Aspergillus</i> tanısında kullanılır.
Dermatofit Test Medium	Dermatofitlerin ayrımı için kullanılan indikatörlü besiyeridir.
Sisteinli Kanlı Agar	Mantarların maya formunu devam ettirmede kullanılır.
Salvin YP Ortam	<i>Histoplasma capsulatum</i> için kullanılır.
Saphi Agar	Dokulardan <i>Histoplasma capsulatum</i> ve <i>Blastomyces dermatitidis</i> izolasyonunda kullanılır.
Thioglucolate Besiyeri	Aktinomiçeslerin izolasyonunda kullanılır.
Nitrat Redüksiyon Ortamı	Aktinomiçeslerin tanısında kullanılır.
Kazein Agar	<i>Nocardia</i> ile <i>Streptomyces</i> ayrımında kullanılır.
Tiaminli Kanlı Agar	Dermatositlerin mikrokonidi formasyonunda kullanılır.

---



Mantarların tanımlanması için manuel ve otomatize identifikasyon sistemleri de yaygın olarak kullanılmaktadır. Manuel identifikasyon testleri koloni morfolojisi, üreaz ve fenoloksidaz enzimlerinin saptanması, karbonhidrat asimilasyon testleri gibi yöntemleri kapsamaktadır.

Auxacolor (Bio-Rad), API 20C AUX (bioMérieux), Candifast (ELITech Group), ID 32 C (bioMérieux), RapID Yeast Plus (Remel) testleri ve UniYeast-Tek (Remel) ticari olarak üretilmiş karbonhidrat asimilasyon testleridir [126,127,128].

Otomatize identifikasyon sistemlerine ise Biolog YT Microplate (Biolog), Sherlock MIS (MIDI, Inc.), MicroScan Rapid YS (Siemens), Vitek YBC (bioMérieux), Vitek 2 YBC (bioMérieux) örnek olarak verilebilmektedir [128,129].

### **2.7.3. Serolojik Testler**

Mantarlar zayıf antijenik yapıya sahip olsa da serumda sirküle olan antijen ve antikorların saptanması, uygulanan deri testleriyle birlikte tanıya katkı sağlamaktadır. Ek olarak, tedaviye yanıtın izlenmesi ve hastalık prognozunun öngörüsünde yol göstericidir. Yalnız antijene karşı yüksek antikor titresi tespit edilerek ardından iki-üç hafta sonra alınan örnekte titre artışının gösterilmesi serolojik testlerin anlamlı kabul edilebilmesi için gereklidir [130].

#### **2.7.3.1. Antikorların Gösterildiği Testler**

Antikor arama testlerinin pozitif antikor varlığının kolonizasyonunu ve infeksiyonunu ayıramaması, nötralizen antikorların bulunabilmesi, antijen ile antikorların uzaklaştırılabilmesi, mannan antikorunun dalak ve karaciğer tarafından süratle kandan uzaklaştırılması ve immün sistemi baskılanmış kişilerde antikor oluşmaması nedenli kullanımı ve duyarlılığı düşük olmakla birlikte tanıyı destekleme potansiyelindedir [131].

### 2.7.3.2. Antijenlerin Gösterildiği Testler

Serum veya vücut sıvılarında mantar antijenlerinin veya metabolik ürünlerinin aranmasına yönelik testler daha değerlidir [110]. Mantarlar duvar yapısının önemli bir bileşeni olan 1,3-beta-D-glukanın serumda tespiti, “panfungal” bir test olarak invaziv mikozların tanısına katkı sağlamaktadır. 1,3-beta-D-glukan testi etken mantarı ayırt edememekle birlikte, riskli hasta gruplarında invaziv mikoz tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir [132]. Galaktomannan antijeninin serumdaki titresinin belirlenmesinin ve ardışık örneklerde titrede artış saptanmasının invaziv aspergillozun erken tanısında kullanılabileceği bildirilmiştir. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda (hematolojik malignite, kemik iliği veya solid organ transplantasyonu, kortikosteroid ve benzer immün sistemi baskılayıcı tedaviler) invaziv aspergillozun prospektif taraması, tanısı ve tedavi takibinde önerilmektedir [132,133].

### 2.7.4. Moleküler Yöntemler

Moleküler yöntemlerdeki gelişmeler, mantar infeksiyonlarının tanısı üzerinde de önemli bir etki oluşturmuştur [119]. Küçük ve büyük ribozomal alt üniteleri arasında bulunan türe özgül “internal transcribed spacer (ITS)” ve büyük ribozomal alt ünitesinin (26S) “D1/D2 bölgeleri” mantarların tanımlanmasında kullanılan yaygın iki DNA bölgesidir. Bu bölgeler tür düzeyinde çeşitlilik gösteren zincir heterojenitesi içermektedir [134]. En önemli avantajları, klinik örnekte az miktarda nükleik asit bulunduğu bile özgül tespit potansiyelleridir. Ancak mantar hücrelerindeki sağlam ve polisakkaritten zengin hücre duvarı, klinik örneklerde konak materyaline göre az miktarda bulunan etken mantarın DNA’sının yeterli miktarda ve uygun saflıkta elde edilmesini güçleştirmektedir. Hedeflenen gen bölgesi de belirli türlere/cinslere özgü veya “panfungal” olabilmektedir. Hastalık etkeni mantarların çoğunun hastanın mikrobiyotasının üyesi olması nedeniyle, test sonucunun hastalık lehine yorumlanabilmesi için eşik değerleri belirlenmiş kantitatif test sonuçları gerekli olabilmektedir. Ayrıca, mantarların doğada yaygın olarak bulunmaları, örneğin kontaminasyondan korunması için ek önlemlerin alınmasını zorunlu kılmaktadır [119,120,128]. Tüm bu sorunlara karşın, tanıda fayda sağlayan ve kullanımı önerilen nükleik asit temelli test ve yöntem geliştirme çabaları devam etmektedir [135,136].

### 2.7.5. Diğer Yöntemler

Mantar infeksiyonlarının tanısında geliştirilmeye çalışılan testler de bulunmaktadır. Bunlar arasında “in situ hibridizasyon”, “microarray” ve “proteom temelli testler” bulunmaktadır [136]. Geniş spektrumlu polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerini iyonizasyon-kütle spektrometrisi ile birleştiren bir yöntem de tanımlanmıştır [136,137]. Serolojik proteom analizi, rekombinant cDNA ekspresyon kütüphaneleri ve antijenik protein microarray gibi deneysel aşamadaki yöntemler ile tanıda kullanılabilecek biyobelirteç çalışmaları sürdürülmektedir [136].

### 2.7.6. Antifungal Duyarlılık Testleri

Son yıllarda konak faktörlerinde, mantar spektrumunda ve antifungal direnç oranlarında çarpıcı değişiklikler oluşmuştur. Antifungal duyarlılık testlerinin aşağıda yer alan durumlarda uygulanması önerilmektedir [138];

- Mantar direncinin öngörüldüğü ve/veya duyarlı olduğu bilinen antifungal ile tedaviye cevap verilmediği olgularda
- Yeni ilaçların kullanıldığı durumlarda
- İmmün sistem yetmezliği bulunan hastalarda sistemik infeksiyon geliştiğinde

Standart bir antifungal duyarlılık testi aşağıdaki özelliklerde olmalıdır [139]:

- Duyarlı popülasyonda direnç gelişimini belirleyebilmeli ve tedavi sonuçlarını öngörebilmelidir.
- Tekrarlanabilirliği yüksek olmalı, güvenilir ve uyumlu sonuç verebilmelidir.
- Ucuz ve kolay uygulanarak kısa sürede sonuç vermelidir.
- Yeni bulunmuş deneysel ilaçların tedavi edici potansiyelini öngörmelidir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde kurulan Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ile belirlenen antifungal standardizasyon yöntemlerinden günümüzde sıklıkla yararlanılmaktadır [138]:

- a) Dilüsyon Testleri
  - Referans Sıvı Makrodilüsyon Testi
  - Referans Sıvı Mikrodilüsyon Testi
- b) Kolorimetrik Mikrodilüsyon Testi
- c) Agar Difüzyon Testi
  - E-test
  - Disk Difüzyon Testi
- d) Agar Dilüsyon Testi
- e) Flow Sitometri Testi
- f) Ticari Antifungal Duyarlılık Sistemleri

Günümüzde antifungal duyarlılık testlerinin güvenilir ve kısa süreli bir şekilde uygulanmasını amaçlayan, kullanıma hazır ticari sistem ve kitler geliştirilmektedir. Mikrodilüsyon yöntemini esas alan ticari sistemler aşağıda verilmektedir:

- ATB Fungus (bioMerieux, Fransa)
- VITEK Compact System
- Fungitest (Bio-Rad SDP, Fransa)
- Candifast (International Microbio/Stago Group, İtalya)

## **2.8. ANTİFUNGAL İLAÇLAR**

Antifungal ajanlar mukoza, deri ve organların lokal veya sistemik mantar infeksiyonlarına karşı etkili, oral veya paranteral yoldan uygulanan bileşiklerdir. Antifungal ajanların gelişimi 1939 yılında Oxford tarafından griseofulvin'in antifungal aktivitesinin keşfiyle başlamıştır. Ardından Wolley 1944'te ilk azol olan benzimidazol'u, Elson 1944'te propamidin'in fungistatik özelliğinin olduğunu rapor etmiştir. Hazen ve Brown 1950 yılında ilk poliyen makrolid antifungal olan nistatini üretmiştir. 1955'te amfoterisin B, dokuz yıl sonra oral ajan olan 5-flourositozin

keşfedilmiştir. Mikonazol ve klotrimazol 1969, ekonazol 1974, ketokanazol 1981, flukonazol 1990, itrakonazol 1992, kaspofungin ve vorikonazol 2001, mikafungin 2005 ve anidulafungin ve posakonazol 2006 yılında keşfedilerek tedavide kullanılmaya başlanmıştır [140-150]. Nistatinin lipozomal formu, yeni triazol grubu ajanlar, ekinokandinler, nikomisin Z, sordarin ve azasordarin türevleri de günümüzde araştırma ve geliştirme aşamasındadır [147]. Ancak antifungal tedavide kullanılabilir ilaç sayısı hâlen çok sınırlıdır. Bu ilaçların kullanımı, ilaçların toksitesi veya uygun olmayan farmakokinetik özelliklerine bağlı olarak çeşitli ilaçlarla etkileşimleri nedeniyle oldukça kısıtlı, mevcut antifungal ilaçlara karşı görülen dirençte giderek artış göstermektedir.

## **2.9. ANTİFUNGAL DİRENÇ**

Antifungal direnç; kalıtımla, duyarlı olan bir izolatın direnç edinmesiyle ve klinik olarak kazanılabilmektedir [151]. Bakterilerdeki ilaç direncinin hızla gelişip yayılmasının aksine, antifungal direnç daha yavaş gelişmektedir. Bu nedenle bu enfeksiyonların etkin yönetilmesinde merkezlerin izole ettiği suşlar için düzenli aralıklarda periyodik duyarlılık ve direnç oranlarını saptaması önerilmektedir.

## **BÖLÜM 3**

### **MATERYAL VE METOD**

Bu çalışma klinik örneklerden izole edilen mantar türlerinin araştırılması, tür dağılımlarının ve sıklıklarının belirlenmesi, izole edilen mantarların antifungal duyarlılıklarının tespit edilip istatistiksel olarak değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

#### **3.1. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE TARİHİ**

Bu araştırma, Ocak 2023 – Ekim 2023 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapılmıştır. Çalışmada tür tanımlamaları ve analizleri Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında; kullanılan besiyerleri, ekim işlemi ve antifungal duyarlılık testleri Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

#### **3.2. ARAŞTIRMA EVREN VE ÖRNEKLEMİ**

Araştırma evrenini T.C. Sağlık Bakanlığı Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesine Ocak 2023 ve Ekim 2023 tarihleri arasında başvuran hastalara ait Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilmiş klinik örneklerde mantar varlığı saptanan 100 (54 erkek-46 kadın) hasta oluşturmaktadır.

#### **3.3. ARAŞTIRMA İZİNLERİ**

Bu çalışma Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 19/12/2022 tarihinde 2022/1170 numaralı kararı ile onaylanmıştır. Çalışma tek merkezli olarak, “İyi Klinik Uygulamalar” yönergesine uygun şekilde gerçekleştirilmiştir.

Laboratuvarında yapılan tüm analizlerin uygulanmasında “Kişisel Koruyucu Ekipmaları”na (KKE) dikkat edilerek çalışılmıştır. T.C. Karabük İl Sağlık Müdürlüğü, Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliğinden bilimsel araştırma izni alınmıştır.

### **3.4. VERİLERİN TOPLANMASI**

Araştırma verilerimiz klinik örneklerin (kan, idrar, BAL, ETA, abse, kulak, vajen, balgam) toplanması, örneklerin laboratuvarında analize alınması ve laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi ile elde edilmiştir. Hastalara ait demografik ve klinik veriler hastane otomasyon sistemi aracılığıyla toplanmıştır.

#### **3.4.1. Klinik Örnekler**

Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan hastalara ait klinik örnekler mantar pozitifliği bakımından incelenmiş ve pozitiflik tespit edilen örnekler çalışmaya dahil edilmiştir.

#### **3.4.2. Laboratuvar Verileri**

Küf ve maya pozitifliği saptanan klinik örneklerde antifungal duyarlılık/direnç çalışılmış ve sonuçlar kaydedilmiştir.

#### **3.4.3. Demografik ve Klinik Veriler**

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait yaş, cinsiyet gibi demografik bilgilerin yanı sıra klinik örneğin gönderildiği servis/poliklinik ve klinik bulgulara ilişkin verilere Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı Otomasyon Sistemi üzerinden erişilmiş ve çalışma için gerekli bilgiler kaydedilmiştir.

### 3.5. LABORATUVAR ANALİZLERİ

Yoğun bakım üniteleri ve çeşitli servislerden Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilmiş olan klinik örneklerde identifikasyon ve antifungal duyarlılık testleri yapıldı.

#### 3.5.1 İdentifikasyon Testleri

Kan örneklerinin tür tanımı amacıyla kan kültür şişeleri ve BD BACTEC FX (BD Diagnostics, Sparks, MD) otomatize sistemi kullanıldı (Şekil 3.1). BACTEC™ FX, şişe tabanındaki sensör yardımıyla florijenik prensibe göre ölçümleri yapar ve cihaz istasyonundan her on dakikada bir okuma ve değerlendirme yapmaktadır.



Şekil 3. 1. BD BACTEC FX otomatize sistemi.

Kan dışındaki idrar, ETA, BAL, abse, balgam, kulak ve vajen gibi klinik örnekler ise SDA, EMB ve Kanlı Agar besiyerlerine ekildi; 24-48 saat 37°C'de inkübe edildi. Ardından %5 koyun Kanlı Agar (bioMe'rieux, Fransa) ve EMB Agar'da (bioMe'rieux, Fransa) üreyen ve boyama incelemesinde mantar saptanan kolonilerden tekrar SDA'ya pasaj yapıldıktan sonra 37°C'de 24-48 saat inkübe edilerek saf maya ve küf kolonileri değerlendirmeye alındı. Tanımlamada BD Phoenix™ M50 otomatize sistemi kullanıldı. BD Phoenix™ M50, içerdiği kromojenik ve florenjenik substratlarla cins ve tür düzeyinde bakteri ve maya identifikasyonu yapabilen otomatize bir sistemdir (Şekil 3.2).





Şekil 3. 2. BD Phoenix™ M50 otomatize sistemi.

### 3.5.2. Antifungal Duyarlılık Testi

Kan örneklerinin tür tanımı ve antifungal duyarlılık tespiti amacıyla BD BACTEC FX otomatize sistemi kullanılmış olup kan dışındaki klinik örnekler için ATB Fungus 3 stripi kullanıldı. ATB Fungus 3 stripi *Candida* ve *Cryptococcus neoformans*' ın yarı katı medium içinde mikrodilüsyon referans metoduna benzer şartlarda EUCAST ve CLSI/NCCLS tavsiyelerine göre antifungal ajanlara karşı duyarlılık ve direncin saptamasını amaçlayan bir kittir.

#### 3.5.2.1. Test Prosedürü ve Kit İçeriği

Test edilecek mayalar ile bir süspansiyon hazırlandıktan sonra kültür besiyerine transfer edilerek stripe ekilmekte ve inkübe edilmektedir. İnkübasyondan sonra, küpüllerde üreme okunması, gözle veya ATB cihazı ile veya mini API ® aleti ile otomatik ölçülerek, elde edilen sonuçlar MİK (Amfoterisin B [AMB], Flukonazol [FCA], (Flusitosin [5FC]), İtrakonazol [ITR], Vorikonazol [VRC]) ve/veya duyarlı, doza bağlı duyarlı veya dirençli olarak suşun sınıflaması yapılmaktadır.

Kit içeriğinde, ayrı ayrı paketlenmiş ATB Fungus 3 stripi, inkübasyon kapağı, ATB F2 Medium ampülleri ve sonuç şeması bulunmaktadır.

Saf maya kolonilerinden 2 McFarland'a eşdeğer bir bulanıklık seviyesine sahip bir süspansiyonu hazırlamak için de API NaCl %0,85 Medium veya API Suspension Medium test öncesi temin edilmektedir. Çalışmamızda API Suspension Medium kullanılmıştır.

2 McFarland'a eşdeğer bir bulanıklık seviyesine sahip suspension hazırlandıktan sonra, hazırlanan suspension kültür besiyeri olan ATB F2 Medium'a aktarılmaktadır. ATB F2 Medium içeriği aşağıdaki gibidir:

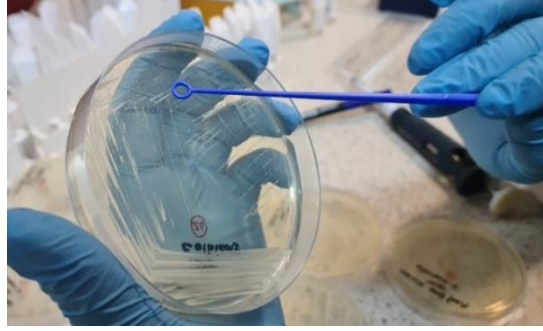
Yeast Nitrogen Base	6,7 g
Glucose	6,5 g
Asparagine	1,5 g
Disodium phosphate	2,5 g
Trisodium citrate	2,5 g
Potassium nitrate	5,5 g
Agar	1,5 g
Demineralized water	1000 ml

pH: 6,5-6,8

ATB F2 Medium'a aktarıldıktan sonra ATB F2 Medium, stripteki küpüllere eşit miktarda koyulup, inkübasyonun ardından sonuçlar değerlendirilmektedir. ATB Fungus 3 stripinde, 16 çift küpül bulunmakta, ilk küpül çifti antifungal ajan içermeyip üreme kontrolü işlevinde, diğer küpül çiftlerinde ise MİK ve/veya klinik duyarlılık kategorisini saptayabilen farklı konsantrasyonlarda beş antifungal ajan bulunmaktadır. Antifungal ajanlar içeren kuyucuklardan 5-flusitazine ait iki, amfoterisin B'ye ait altı, flukonazol için sekiz, itrakonazole ait altı ve vorikonazol için sekiz kuyucuk ayrılmıştır. Testte antifungal ajanlar için belirlenen MİK değer aralıkları sırasıyla; amfoterisin B için 0.5-16, flusitozin için 0.5-64, flukonazol için 1-128 ve itrakonazol için 0.125-4 ve vorikanazol için ise 0.06-8 mg/l'dir.

### 3.5.2.2. İnokulumun Hazırlanması ve İnkübasyon

1. Strip ambalajından çıkarılarak, sribin çıkıntılı parçası üzerine test edilecek suş numarasını kaydedildi.
2. API® NaCl %0,85 medium ampülü açılarak, SDA'da yeni üremiş 18-24 saatlik taze kültürlerden saf koloniler bek alevinin yanında öze ile alınarak (Şekil 3.3), McFarland standart kitindeki bulanıklık standardı ile 2 McFarland'a eşdeğer bir bulanıklık seviyesine sahip bir süspansiyon hazırlandı (Şekil 3.4).
3. Bu süspansiyon hazırlandıktan hemen sonra mikropipet kullanarak bu süspansiyondan 20 µl alınarak ATB F2 Medium ampülüne eklendi (Şekil 3.5).



Şekil 3. 3. 18-24 saatlik taze kültürlerden saf kolonilerin öze ile alınması.



Şekil 3. 4. İki McFarland'a eşdeğer bir bulanıklık seviyesine sahip süspansiyon hazırlanması.



Şekil 3. 5. ATB F2 Medium ampülüne aktarım.

4. Kabarcık oluşumundan kaçınarak, mikropipet ile ATB F2 Medium homojenize edildi.
5. Ardından, mikropipet kullanarak (yaklaşık  $3 \times 10^4$  maya/ml veya  $4 \times 10^3$  maya/küpül) ATB Fungus 3 stripindeki her bir küpül içine 135  $\mu$ l ATB F2 Medium dağıtılarak strip inoküle edildi (Şekil 3.6).
6. Strip üzerine kapak yerleştirilerek strip, hava geçirmez, nem emen kâğıt bulunan Genbox tipi bir kavanoza koyuldu.
7. *Candida* için 24 saat ( $\pm 2$  saat) ve *Cryptococcus neoformans* için 48 saat ( $\pm 6$  saat)  $35^\circ\text{C}$  ( $\pm 2^\circ\text{C}$ ) 'de aerop koşullarda inkübasyona bırakıldı.



Şekil 3. 6. ATB Fungus 3 stripindeki her bir küpül içine ATB F2 Medium'un aktarılması.

### 3.5.2.3. Sonuçların Değerlendirilmesi

Kontrol kplnde üremenin yeterli olup olmadığını kontrol edilerek, *Candida* suşları için üreme yetersizliği durumunda ya da 24 saat inkübasyondan sonra stripi okumak g veya imknsız olduğunda aynı Şartlarda 24 saat daha inkübe edilmiştir.

#### MİK Saptanması (AMB, FCA, ITR, VRC):

Strip altına siyah bir pano koyularak her kpldeki üreme gözlemlendi (Şekil 3.7).



Şekil 3. 7. Üreme kontrolü ve antifungal değerlendirme.

Her antifungal ajan için, en alt konsantrasyondan başlayarak ve üreme değerini kontrol kpl ile karşılaştırarak aşağıdaki gibi puanlama yapılarak elde edilen sonuçlar kaydedilmiştir (izelge 3.1).

Çizelge 3. 1. ATB Fungus 3 sisteminde skorldama.

Durum	Puan
remede azalma görülmemesi	4
remede hafif azalma	3
remede belirgin azalma	2
Çok düşük üreme	1
Üreme saptanmaması	0

Amfoterisin B (AMB) için, MİK tam üreme inhibisyonu sağlayan en düşük konsantrasyona gelmektedir (puan = "0").

Flukonazol (FCA), itrakonazol (ITR) ve vorikonazol (VRC) için, kuyruklu üreme olasılığı mevcut olduğundan, MİK, "2", "1" veya "0" puan ile elde edilen antifungal ajanın en alt konsantrasyonunun karşılığıdır.

### **Flusitozin (5FC) Değerlendirmesi:**

Gözle okuma yapılarak her bir küpüldeki üreme gözlemlendi. Flusitozin iki konsantrasyonda değerlendirildi.

Çizelge 3. 2. ATB Fungus 3 ile flusitozin değerlendirilmesi.

Üreme Puanı		Sonuçlar		Suş
c	C	c	C	
0 / 1 / 2	0 / 1 / 2	-	-	S DUYARLI
3 / 4	0 / 1 / 2	+	-	I ORTA DUYARLI
3 / 4	3 / 4	+	+	R DİRENÇLİ

Bu skorlamaya göre (Çizelge 3.2), 5-flusitozin, vorikonazol, itrakonazol ve flukonazol için puanlamanın "2", "1" veya "0" olarak değerlendirildiği kuyucuğa denk gelen MİK değeri, amfoterisin B de ise puanlamanın "0" olarak tespit edildiği kuyucuğa denk gelen MİK değeri dikkate alınarak MİK değerleri belirlendi.

Sonuçlar CLSI (NCCLS)'in belirlediği MİK değerleri doğrultusunda duyarlı (S), doza bağlı duyarlı (I) ve dirençli (R) olarak değerlendirildi. Amfoterisin B için MİK aralığı belirlenmezken  $MİK \geq 2$  mg/l değerler dirençli kabul edildi. *Candida krusei*, flukonazole karşı doğal dirençli bir tür olduğundan test sistematik olarak dirençli kabul edildi. Flukonazole ve/veya itrakonazole duyarlı sonuç veren *Candida glabrata* suşları bu ajanlara intrinsic azalmış duyarlılığa sahip olduğundan orta duyarlı olarak değerlendirildi (Çizelge 3.3).

Çizelge 3. 3. *Candida* türleri için CLSI/ NCCLS'in belirlediği sınır MİK değerleri (mg/l).

	<b>S</b>	<b>I</b>	<b>R</b>
Flusitozin	≤ 4	8 - 16	≥ 32
Amfoterisin B	ND	ND	ND
Flukonazol	≤ 8	16 – 32	≥ 64
İtrakonazol	≤ 0.125	0.25 – 0.5	≥ 1
Vorikonazol	≤ 1	2	≥ 4

(ND: belirlenmedi)

### 3.6. İSTATİKSEL ANALİZ

Analizlerde IBM SPSS (Statistical Package for Social Science) 27 programı (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, sayısal değişkenler için; ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenlerde; frekans olarak verilmiştir. Gruplar arasında sıklık bakımından fark bulunup bulunmadığı, Ki-kare ve Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. p değerinin 0,05'in altında olduğu değerler anlamlı kabul edildi.

## BÖLÜM 4

### BULGULAR

Bu çalışmada, Ocak 2023- Ekim 2023 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran hastalara ait yoğun bakım ve çeşitli kliniklerden Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen ve mantar üremesi saptanan kan, idrar, vajen, BAL, balgam, kulak, ETA ve apse gibi toplam 100 klinik örnekte, mantarların tür dağılımları ve antifungal duyarlılıkları araştırılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen klinik örneklerde mantar üremesi saptanan hastaların 46'sını (%46) kadın, 54'ünü (%54) erkek hastalar oluşturmaktadır. Mantar pozitifliği ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiştir ( $p>0,05$ ).

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş aralığı 10-95 yaş; yaş ortalaması 72,44 yaş olarak saptanmıştır. Yaş aralıkları 0-18; 19-25; 26-35; 36-45; 46-55; 56-65, 66-75; 76-85 ve 86 yaş ve üzeri olarak gruplandırılmıştır. 0-18 yaş grubunda on yaşında bir kadın hasta bulunurken, 19-25 yaş grubunda hasta bulunmadığı görülmektedir. 26-35 yaş grubunda iki kadın hasta, 36-45 yaş grubunda bir kadın ve iki erkek olarak üç hasta; 46-55 yaş grubunda bir kadın, dört erkek olmak üzere toplam beş hasta, 56-65 yaş grubunda sekiz erkek hasta; 66-75 yaş arası grupta 16 kadın hasta ve 18 erkek hasta olmak üzere toplam 34 hasta, 76-85 yaş arası grupta 18 kadın 16 erkek toplam 34 hasta, 85 yaş üzeri grupta ise 7 kadın 6 erkek olarak toplam 13 hasta bulunmaktadır. Çalışmaya dahil edilen, klinik örneklerinde mantar üremesi tespit edilmiş hastaların %81'inin (81/100) 65 yaş üzeri olduğu görülmüş; yaş ile (>65yaş) mantar pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı Çizelge 4.1'de gösterilmektedir.



Çizelge 4. 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı.

		n	Yüzde (%)
Yaş	0-18	1	1
	19-25	0	0
	26-35	2	2
	36-45	3	3
	46-55	5	5
	56-65	8	8
	66-75	34	34
	76-85	34	34
	86 ve üzeri	13	13
	<b>Toplam</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
Cinsiyet	Kadın	46	46
	Erkek	54	54
	<b>Toplam</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Çalışmaya dahil edilen klinik örneklerin %50'sini kan kültürü (50/100), %40'ını idrar kültürü (40/100), %2'sini ETA (2/100), %2'sini apse (2/100), %2'sini BAL (2/100), %1'ini kulak (1/100) ve %1'ini vajen kültürü (1/100) oluşturmaktadır. Çalışmamızda kan ve idrar örnekleri, örnek dağılımının %90'ını oluşturmaktadır. Çalışmaya dahil edilen klinik örneklerin dağılımı Çizelge 4.2'de belirtilmiştir.

Çizelge 4. 2. Çalışmaya dahil edilen klinik örneklerin dağılımı.

Klinik Örnek	n	Yüzde (%)
Kan	50	50
İdrar	40	40
ETA	2	2
Apse	2	2
BAL	2	2
Balgam	2	2
Kulak	1	1
Vajen	1	1
<b>Toplam</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Çalışmaya dahil edilen klinik örnekler %66 (66/100) ile en yüksek oranda yoğun bakım ünitelerinden gelen örneklerin olduğu tespit edilmiştir. Yoğun bakım üniteleri dışındaki örneklerin; üroloji %13 (13/100), dahiliye %5 (5/100), acil %2 (2/100), göğüs hastalıkları %2 (2/100), enfeksiyon hastalıkları %2 (2/100), palyatif bakım servisi %2 (2/100), kadın doğum %1 (1/100), nefroloji %2 (2/100), perinatoloji %1 (1/100), çocuk hastalıkları %1 (1/100), kardiyoloji %1 (1/100), kulak burun boğaz hastalıkları %1 (1/100), aile hekimliği %1 (1/100) ve ortopedi %1 (1/100) olmak üzere çeşitli servislerden geldiği görülmüştür. Çalışmaya dahil edilen örneklerin gönderildiği klinik birimler Çizelge 4.3'de gösterilmiştir.

Çizelge 4. 3. Çalışmaya dahil edilen örneklerin klinik birimlere göre dağılımı.

Klinik örneklerin gönderildiği birimler	n	Yüzde (%)
Yoğun Bakım	66	66
Üroloji	13	13
Dahiliye	5	5
Palyatif Bakım Servisi	2	2
Acil	2	2
Göğüs Hastalıkları	2	2
Enfeksiyon Hastalıkları	2	2
Nefroloji	1	1
Perinatoloji	1	1
Çocuk Hastalıkları	1	1
Kardiyoloji	1	1
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	1	1
Aile Hekimliği	1	1
Ortopedi	1	1
Kadın Hastalıkları ve Doğum	1	1
<b>Toplam</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Çalışmada mantar pozitifliği tespit edilen örneklerde toplam dokuz farklı mantar türü tanımlanmıştır. En yaygın tür %33 (33/100) ile *C.albicans* olarak tespit edilmiştir. İkinci en yaygın tür %22 (22/100) ile *C.tropicalis*'tir. *C.glabrata* %17 (17/100) ile üçüncü sırada yer alırken, *C.parapsilosis* %16 (16/100) ile dördüncü sırada gelmektedir.

Tanımlanan diğer türler ise *C.kefyr* %4 (4/100), *S.cerevisiae* %4 (4/100), *C.dublınıensis* %2 (2/100), *C.lusitaniae* %1 (1/100) ve son olarak *C.krusei* %1 (1/100) olarak tespit edilmiştir. Tanımlanan mantar türlerinin dağılımı Çizelge 4.4'de verilmiştir.

Çizelge 4. 4. Tanımlanan mantar türlerinin dağılımı.

Tanımlanan Mantar Türleri	n	Yüzde (%)
<i>C.albicans</i>	33	33
<i>C.tropicalis</i>	22	22
<i>C.glabrata</i>	17	17
<i>C.parapsilosis</i>	16	16
<i>C.kefyr</i>	4	4
<i>S.cerevisiae</i>	4	4
<i>C.dublınıensis</i>	2	2
<i>C.lusitaniae</i>	1	1
<i>C.krusei</i>	1	1
<b>Toplam</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Tanımlanan mantar türlerinin hastaların cinsiyetine göre dağılımı incelendiğinde, *C.albicans* kadınlarda %54,5 (18/33), erkeklerde %45,5 (15/33) oranında görülerek, dengeli dağılım izlenmiştir. *C.tropicalis* erkeklerde %81,8 (18/22) oran ile %18,2 (4/22) oranında tespit edilen kadınlardan daha yüksek bir oranda saptanmıştır. *C.glabrata* kadınlarda %52,9 (9/17), erkeklerde %47,1 (8/17); *C.parapsilosis* kadınlarda %43,8 (7/16), erkeklerde %56,3 (9/16) oranındadır. *C.kefyr* iki kadın (2/4) ve iki erkek (2/4) olarak her iki cinsiyette de eşit dağılım (%50) göstermiştir. *S.cerevisiae*, dört örnek içerisinde üç kadın (%75) ve bir erkekte (%25) tespit edilmiştir. *C.dublınıensis* yalnızca iki kadında tespit edilmiş, erkeklerde ise rastlanmamıştır. *C.lusitaniae* sadece bir erkekte bulunurken, kadınlarda hiç rastlanmamıştır. *C.krusei* ise sadece bir kadında bulunurken, erkeklerde hiç rastlanmamıştır. Cinsiyetlere göre mantar türlerinin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,669). Tanımlanan mantar türlerinin cinsiyete göre dağılımı Çizelge 4.5'de verilmiştir.

Çizelge 4. 5. Tanımlanan mantar türlerinin cinsiyete göre dağılımı.

	Kadın		Erkek		Toplam
	n	Yüzde (%)	n	Yüzde (%)	
<i>C.albicans</i>	18	54,5	15	45,5	33
<i>C.tropicalis</i>	4	18,2	18	81,8	22
<i>C.glabrata</i>	9	52,9	8	47,1	17
<i>C.parapsilosis</i>	7	43,8	9	56,3	16
<i>C.kefyr</i>	2	50	2	50	4
<i>S.cerevisiae</i>	3	75	1	25	4
<i>C.dublinsiensis</i>	2	100	-	-	2
<i>C.lusitaniae</i>	-	-	1	100	1
<i>C.krusei</i>	1	100	-	-	1
<b>Toplam</b>	<b>46</b>		<b>54</b>		<b>100</b>

Çalışmaya dahil edilen hastalarda tanımlanan etkenlerin yaş dağılımına bakıldığında; *C.albicans* çoktan aza doğru sırasıyla 66-75 yaş, 76-85 yaş, 85 yaş üstü, 56-65 yaş, 46-55 ve 36-44 yaş grubunda dağılımı görülürken, 35 yaş altında tanımlanmamıştır ve 65 yaş üstünde %81,1 oranında saptanmıştır. *C.tropicalis* çoktan aza doğru 76-85 yaş, 66-75 yaş, 85 yaş üstü, 56-65 yaş, 46-55 ve 36-45 yaş grubunda dağılımı tespit edilerek, 35 yaş altında saptanmayıp, 65 yaş üstünde %86,4 oranında tanımlanmıştır. *C.glabrata* çoktan aza doğru sırasıyla 76-85 yaş, 66-75 yaş, 85 yaş üstü ve 46-55 yaş, 26-35 yaş, 0-18 yaş grubunda tanımlanmıştır. Çalışmamızda 0-18 yaş grubunda tek etken *C.glabrata* olarak tespit edilmiş olup, tespit edilen yaş 10 olarak dikkat çekmiştir. *C.glabrata* 65 yaş üstünde %82,4 oranında tanımlanmış olup, diğer etkenlerle karşılaştırıldığında daha geniş yaş aralıklarında tespit edilmiştir. *C.parapsilosis* çoktan aza doğru sırasıyla 66-75 yaş ve 76-85 yaş, 56-65 yaş, 36-45 yaş ve 26-35 yaş grubunda tespit edilerek, *C.parapsilosis* 65 yaş üstünde %75 oranında tanımlanmıştır. *C.kefyr* çoktan aza doğru sırasıyla 66-75 yaş, 76-85 yaş ve 85 yaş üstünde tespit edilmiş olup, 65 yaş üstünde %75 oranında tanımlanmıştır. *S.cerevisiae* çoktan aza doğru sırasıyla 76-85 yaş ve 66-75 yaş grubunda saptanarak, saptanan tüm etkenler 65 yaş üstüdür. *C.dublinsiensis* 66-75 yaş ve 85 yaş üstü grupta tanımlanırken, saptanan tüm etkenler 65 yaş üstüdür. *C.lusitaniae* sadece bir hastada tespit edilmiş olup; hasta 56-65 yaş grubunda yer almaktadır. *C.krusei* de sadece bir hastada tespit edilmiş olup, 66-75 yaş grubunda yer almaktadır.

Tanımlanan mantar türlerinin yaşa göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış olmakla beraber (p=0,951), 65 yaş üstü mantar tür çeşitliği ve oranları bakımından potansiyel risk altındadır. Tanımlanan mantar türlerinin yaşa göre dağılımı Çizelge 4.6'da gösterilmektedir.

Çizelge 4. 6. Tanımlanan mantar türlerinin yaşa göre dağılımı.

	0-18 yaş	19-25 yaş	26-35 yaş	36-45 yaş	46-55 yaş	56-65 yaş	66-75 yaş	76-85 yaş	>85 yaş	Toplam
	n (%)									
<i>C.albicans</i>	-	-	-	1	2	3	12	10	5	33
<i>C.tropicalis</i>	-	-	-	1	1	1	7	9	3	22
<i>C.glabrata</i>	1	-	1	-	1	-	4	7	3	17
<i>C.parapsilosis</i>	-	-	1	1	-	2	6	6	-	16
<i>C.kefyr</i>	-	-	-	-	-	1	2	-	1	4
<i>S.cerevisiae</i>	-	-	-	-	-	-	1	2	-	4
<i>C.dublinsiensis</i>	-	-	-	-	-	-	1	-	1	2
<i>C.lusitaniae</i>	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
<i>C.krusei</i>	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
<b>Toplam</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>8</b>	<b>34</b>	<b>34</b>	<b>13</b>	<b>100</b>

Klinik örneklerde saptanan mantar türlerinin geldiği birimlere göre dağılımı incelendiğinde, *C.albicans* yoğun bakımda %63,6 (21/33), servislerde %36,4 (12/33) oranında bulunmuştur. Servis dağılımı %41,7 (5/12) üroloji, %16,7 (2/12) dahiliye, %8,3 (1/12) acil, %8,3 (1/12) enfeksiyon hastalıkları, %8,3 (1/12) kardiyoloji, %8,3 (1/12) ortopedi ve %8,3 (1/12) palyatif bakım servisi şeklindedir. *C.tropicalis* yoğun bakımda %54,5 (12/22), servislerde %45,5 (10/22) oranında tespit edilirken, klinik servisler ve yoğun bakım ünitelerinde saptanma oranları birbirine yakın olarak değerlendirilmiştir. Servis dağılımı %50 (5/10) üroloji, %20 (2/10) dahiliye, %10 (1/10) göğüs hastalıkları, %10 (1/10) aile hekimliği ve %10 (1/10) KBB şeklindedir. *C.glabrata*, yoğun bakımda %76,5 (13/17), servislerde %23,5 (4/17) oranında tespit edilmiştir ve servis dağılımı %25 (1/4) üroloji, %25 (1/4) göğüs hastalıkları, %25 (1/4) çocuk hastaları ve %25 (1/4) perinatoloji şeklindedir. *C.parapsilosis* yoğun bakımda

%56,3 (9/16), servislerde %43,8 (7/16) oranında saptanmış olup, servis dağılımını %28,6 (2/7) üroloji, %14,3 (1/7) kadın doğum, %14,3 (1/7) acil, %14,3 (1/7) dahiliye, %14,3 (1/7) nefroloji ve %14,3 (1/7) palyatif bakım servisi oluşturmaktadır. *C.kefyr* yoğun bakımda %75 (3/4), servislerde %25 (1/4) oranında tespit edilirken, tespit edilen bir örnek enfeksiyon hastalıkları servisindedir. *S.cerevisiae* (4/4), *C.dublinskiensis* (2/2), *C.lusitaniae* (1/1) ve *C.krusei* (1/1) türleri ise sadece yoğun bakımda bulunmuş, servislerde tespit edilmemiştir. Klinik servislere göre tanımlanan mantar türlerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0,237). Klinik birimlere göre mantar türlerinin dağılımı Çizelge 4.7’de verilmiştir.

Çizelge 4. 7. Klinik birimlere göre mantar türlerinin dağılımı.

	Yoğun Bakım		Servisler		Toplam
	n	Yüzde (%)	n	Yüzde (%)	
<i>C.albicans</i>	21	63,6	12	36,4	33
<i>C.tropicalis</i>	12	54,5	10	45,5	22
<i>C.glabrata</i>	13	76,5	4	23,5	17
<i>C.parapsilosis</i>	9	56,3	7	43,8	16
<i>C.kefyr</i>	3	75	1	25	4
<i>S.cerevisiae</i>	4	100	-	-	4
<i>C.dublinskiensis</i>	2	100	-	-	2
<i>C.lusitaniae</i>	1	100	-	-	1
<i>C.krusei</i>	1	100	-	-	1
<b>Toplam</b>	<b>66</b>		<b>34</b>		<b>100</b>

Tespit edilen mantar türlerinin klinik örnekler göre dağılımı incelendiğinde; *C.albicans* en sık idrar (16/33) örneklerinde, daha sonra kan (14/33), apse (1/33), bal (1/33) ve balgam (1/33) örneklerinde saptanmış, diğer klinik örneklerde tanımlanmamıştır. *C.tropicalis* idrar (10/22), kan (9/22), ETA (1/22), apse (1/22) ve kulak sürüntü (1/22) örneklerinde tespit edilmiş olup, diğer klinik örneklerde saptanmamıştır. *C.glabrata* kan (11/17), idrar (4/17) bal (1/17) ve vajen (1/17) örneklerinde tanımlanmış, diğer örneklerde saptanmamıştır. *C.parapsilosis* kan (9/16) ve idrar (7/16) örneklerinde tanımlanırken, diğer örneklerde tespit edilmemiştir. *C.kefyr* kan kültüründe tanımlanmayan tek tür olarak tespit edilmiş, saptanan dört örneğin 3’ü idrar örneğinde 1’i balgam kültüründe tanımlanmıştır. *S.cerevisiae* olarak

izole edilen dört örneğin tamamı kan kültüründe tanımlanmıştır. *C.dublinsiensis* kan (1/2) ve ETA (1/2) olarak iki örnekte saptanmış olup diğer örneklerde tanımlanmamıştır. *C.lusitaniae* olarak tanımlanan bir örnek ile *C.krusei* olarak saptanan bir örnek de kan kültüründen izole edilmiştir. Tanımlanan mantar türlerinin klinik örneklerle göre dağılımı bakımından kan ve idrar örneklerinde daha yüksek oranda mantar etkeninin tespit edildiği görülmüş ancak klinik örnek ile tür dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,637). Tanımlanan türlerinin klinik örneklerle göre dağılımı Çizelge 4.8’de verilmiştir.

Çizelge 4. 8. Tanımlanan mantar türlerinin klinik örneklerle göre dağılımı (n).

	Kan	İdrar	ETA	Apse	BAL	Balgam	Kulak	Vajen	Toplam
<i>C.albicans</i>	14	16	-	1	1	1	-	-	33
<i>C.tropicalis</i>	9	10	1	1	-	-	1	-	22
<i>C.glabrata</i>	11	4	-	-	1	-	-	1	17
<i>C.parapsilosis</i>	9	7	-	-	-	-	-	-	16
<i>C.kefyr</i>	-	3	-	-	-	1	-	-	4
<i>S.cerevisiae</i>	4	-	-	-	-	-	-	-	4
<i>C.dublinsiensis</i>	1	-	1	-	-	-	-	-	2
<i>C.lusitaniae</i>	1	-	-	-	-	-	-	-	1
<i>C.krusei</i>	1	-	-	-	-	-	-	-	1
<b>Toplam</b>	<b>50</b>	<b>40</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>100</b>

Tanımlanan mantar türleri amfoterisin B, flusitozin, itrakonazol, vorikonazol ve flukonazol duyarlılık sonuçları; MİK değerleri EUCAST standartları kullanılarak duyarlı, doza bağlı duyarlı ve dirençli olarak değerlendirilmiştir [152].

Çalışmamızda amfoterisin B direnci %14 (14/100) olarak tespit edilmiştir. Amfoterisin B direnç oranları *C.albicans* %6,1 (2/33), *C.tropicalis* %27,3 (6/22), *C.glabrata* %11,8 (2/17), *C.parapsilosis* %6,3 (1/16), *C.kefyr* %25, *S.cerevisiae* %50 (2/4) oranında saptanmış olup, *C.dublinsiensis*, *C.lusitaniae* ve *C.krusei* için direnç saptanmamıştır. Tanımlanan mantar türlerinin amfoterisin B direnç profili Çizelge 4.9’da gösterilmiştir.

Çizelge 4. 9. Tanımlanan mantar türlerinin amfoterisin B direnç profili.

	Duyarlı		Dirençli		Toplam
	n	Yüzde (%)	n	Yüzde (%)	
<i>C.albicans</i>	31	93,9	2	6,1	<b>33</b>
<i>C.tropicalis</i>	16	72,7	6	27,3	<b>22</b>
<i>C.glabrata</i>	15	88,2	2	11,8	<b>17</b>
<i>C.parapsilosis</i>	15	93,8	1	6,3	<b>16</b>
<i>C.kefyr</i>	3	75	1	25	<b>4</b>
<i>S.cerevisiae</i>	2	50	2	50	<b>4</b>
<i>C.dublinsiensis</i>	2	100	-	-	<b>2</b>
<i>C.lusitaniae</i>	1	100	-	-	<b>1</b>
<i>C.krusei</i>	1	100	-	-	<b>1</b>
<b>Toplam</b>		<b>86</b>		<b>14</b>	<b>100</b>

(p: 0,402)

Çalışmamızda flukonazol direnci %18 (18/100) olarak tespit edilmiştir. Flukonazol için *C.albicans* %87,9 (29/33) duyarlı, %6,1 (2/33) doza bağlı duyarlı, %6,1 (2/33) dirençli tespit edilmiştir. *C.tropicalis* %63,6 (14/22) duyarlı, %36,4 (8/22) dirençli saptanırken *C.glabrata* %17,6 (3/17) oranında dirençli olarak değerlendirilmiştir. EUCAST Versiyon 10.0 Breakpoint rehberine göre dirençli *C.glabrata* izolatları dışında bütün *C.glabrata*'lar doza bağlı duyarlı olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda duyarlı *C.glabrata* suşu bulunmamakta ve doza bağlı duyarlılık oranı %82,4 (14/17) olarak tespit edilmiştir. *C.parapsilosis* flukonazole %93,8 (15/16) duyarlı, %6,3 (1/16) dirençli, tanımlanan *C.kefyr*, *C.dublinsiensis* ve *C.lusitaniae* izolatlarda direnç saptanmamış ve duyarlılıkları %100 olarak tespit edilmiştir. *C.krusei* flukonazole doğal dirençli olduğundan sistemik olarak tanımlanan tür dirençli kabul edilmiştir. Tespit edilen dört *S.cerevisiae* izolatının 3'ü (%75) flukonazole dirençli bulunarak duyarlılık oranı %25 olarak kaydedilmiştir. Tanımlanan mantar türlerinin flukonazol direnç profili Çizelge 4.10'da gösterilmektedir.



Çizelge 4.10. Tanımlanan mantar türlerinin flukonazol direnç profili.

	Duyarlı		Dirençli		Doza bağlı duyarlı		Toplam
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
<i>C.albicans</i>	29	87,9	2	6,1	2	6,1	<b>33</b>
<i>C.tropicalis</i>	14	63,6	8	36,4	-	-	<b>22</b>
<i>C.glabrata</i>	-	-	3	17,6	14	82,4	<b>17</b>
<i>C.parapsilosis</i>	15	93,8	1	6,3	-	-	<b>16</b>
<i>C.kefyr</i>	4	100	-	-	-	-	<b>4</b>
<i>S.cerevisiae</i>	1	25	3	75	-	-	<b>4</b>
<i>C.dublinsiensis</i>	2	100	-	-	-	-	<b>2</b>
<i>C.lusitaniae</i>	1	100	-	-	-	-	<b>1</b>
<i>C.krusei</i>	-	-	1	1	-	-	<b>1</b>
<b>Toplam</b>	<b>66</b>		<b>18</b>		<b>16</b>		<b>100</b>

(p: 0,402)

Çalışmamızda vorikonazol duyarlılığı %74 (74/100), doza bağlı duyarlılık %3 (3/100) ve direnç %23 (23/100) olarak tespit edilmiştir. Vorikonazol için *C.albicans* %15,2 (5/33) dirençli, % 84,8 (28/33) duyarlı saptanırken *C.tropicalis* %54,5 (12/22) duyarlı, %13,6 (3/22) doza bağlı duyarlı ve %31,8 (7/33) oranında dirençli saptanmıştır. *C.glabrata* %64,7 (11/17) oranında duyarlı, %35,3 (6/17) oranında dirençli, *C.parapsilosis* %87,5 duyarlı (14/16), %12,5 (2/16) dirençli olarak değerlendirilmiştir. Tespit edilen dört *S.cerevisiae* izolatının %75'i (3/4) dirençli bulunarak duyarlılık oranı %25 olarak kaydedilmiştir. Tanımlanan *C.kefyr*, *C.dublinsiensis*, *C.lusitaniae* ve *C.krusei* izolatlarında direnç saptanmamış olup duyarlılıkları %100 olarak tespit edilmiştir. Tanımlanan mantar türlerinin vorikonazol direnç profili Çizelge 4.11'de gösterilmektedir.

Çizelge 4. 11. Tanımlanan mantar türlerinin vorikanazol direnç profili.

	Duyarlı		Dirençli		Doza bağlı duyarlı		Toplam
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
<i>C.albicans</i>	28	84,8	5	15,2	-	-	<b>33</b>
<i>C.tropicalis</i>	12	54,5	7	31,8	3	13,6	<b>22</b>
<i>C.glabrata</i>	11	64,7	6	35,3	-	-	<b>17</b>
<i>C.parapsilosis</i>	14	87,5	2	12,5	-	-	<b>16</b>
<i>C.kefyr</i>	4	100	-	-	-	-	<b>4</b>
<i>S.cerevisiae</i>	1	25	3	75	-	-	<b>4</b>
<i>C.dublinsiensis</i>	2	100	-	-	-	-	<b>2</b>
<i>C.lusitaniae</i>	1	100	-	-	-	-	<b>1</b>
<i>C.krusei</i>	1	100	-	-	-	-	<b>1</b>
<b>Toplam</b>	<b>74</b>		<b>23</b>		<b>3</b>		<b>100</b>

(p: 0,822)

Çalışmamızda itrakonazol direnci %30 (30/100) olarak tespit edilmiştir. İtrakonazol için *C.albicans* %15,2 (5/33) dirençli, %84,8 (28/33) duyarlı saptanırken *C.tropicalis* %45,5 (10/22) duyarlı, %4,5 (1/22) doza bağlı duyarlı, %50 (11/22) dirençli olarak saptanmıştır. *C.glabrata* %52,9 (9/17) oranında dirençli olarak değerlendirilmiştir. EUCAST Versiyon 10.0 Breakpoint rehberine göre dirençli *C.glabrata* izolatları dışında bütün *C.glabrata*'lar doza bağlı duyarlı olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda itrakonazole duyarlı *C.glabrata* suşu bulunmazken, doza bağlı duyarlılık %47,1 (8/17) olarak değerlendirilmiştir. *C.parapsilosis* %81,3 (13/16), duyarlı, %6,3 (1/16) doza bağlı duyarlı, %12,5 (2/16) dirençli olarak saptanmıştır. Tespit edilen dört *S.cerevisiae* izolatlarının %75'i (3/4) itrakonazola dirençli bulunarak duyarlılık oranı %25 olarak kaydedilmiştir. Tanımlanan *C.kefyr*, *C.dublinsiensis*, *C.lusitaniae* ve *C.krusei* izolatlarda direnç saptanmamış ve duyarlılıkları %100 olarak tespit edilmiştir. Tanımlanan mantar türlerinin itrakonazol direnç profili Çizelge 4.12'de gösterilmektedir.

Çizelge 4. 12. Tanımlanan mantar türlerinin itrakonazol direnç profili.

	Duyarlı		Dirençli		Doza bağlı duyarlı		Toplam
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
<i>C.albicans</i>	28	84,8	5	15,2	-	-	<b>33</b>
<i>C.tropicalis</i>	10	45,5	11	50	1	4,5	<b>22</b>
<i>C.glabrata</i>	-	-	9	52,9	8	47,1	<b>17</b>
<i>C.parapsilosis</i>	13	81,3	2	12,5	1	6,3	<b>16</b>
<i>C.kefyr</i>	4	100	-	-	-	-	<b>4</b>
<i>S.cerevisiae</i>	1	25	3	75	-	-	<b>4</b>
<i>C.dublınıensis</i>	2	100	-	-	-	-	<b>2</b>
<i>C.lusitaniae</i>	1	100	-	-	-	-	<b>1</b>
<i>C.krusei</i>	1	100	-	-	-	-	<b>1</b>
<b>Toplam</b>	<b>60</b>		<b>30</b>		<b>10</b>		<b>100</b>

(p: 0,182)

Çalışmamızda flusitozin direnci %7 (7/100) olarak tespit edilmiştir. Flusitozin direnç oranları *C.albicans* için %6,1 (2/33), *C.tropicalis* için %9,1 (2/22), *C.glabrata* için %11,8 (2/17) olarak saptanırken tanımlanan bir *C.krusei* izolatu dirençli tespit edilmiştir. *C.parapsilosis*, *C.kefyr*, *S.cerevisiae*, *C.dublınıensis* ve *C.lusitaniae* için flusitozin direnci saptanmamıştır. Tanımlanan türlerinin flusitozin direnç profili Çizelge 4.13’de gösterilmektedir.

Çizelge 4. 13. Tanımlanan mantar türlerinin flusitozin direnç profili.

	Duyarlı		Dirençli		Toplam
	n	Yüzde (%)	n	Yüzde (%)	
<i>C.albicans</i>	31	93,9	2	6,1	<b>33</b>
<i>C.tropicalis</i>	20	90,9	2	9,1	<b>22</b>
<i>C.glabrata</i>	15	88,2	2	11,8	<b>17</b>
<i>C.parapsilosis</i>	16	100	-	-	<b>16</b>
<i>C.kefyr</i>	4	100	-	-	<b>4</b>
<i>S.cerevisiae</i>	4	100	-	-	<b>4</b>
<i>C.dublınıensis</i>	2	100	-	-	<b>2</b>
<i>C.lusitaniae</i>	1	100	-	-	<b>1</b>
<i>C.krusei</i>	-	-	1	100	<b>1</b>
<b>Toplam</b>	<b>93</b>		<b>7</b>		<b>100</b>

(p: 0,972)

Tanımlanan *C.albicans* ve albicans dışı *Candida* türlerinin antifungal duyarlılık profilleri karşılaştırılmış olup elde edilen veriler Çizelge 4.14’de gösterilmektedir. Bu sonuçlara bakarak *C.albicans* amfoterisin B duyarlılığı ve direnci sırası ile % 93,5 ve %6,5 saptanırken *C.albicans* dışı diğer *Candida*’ların duyarlılığı ve direnci sırası ile %84,6 ve %15,4 olarak tespit edilmiştir. Flusitozin duyarlılık ve direnç oranları *C.albicans* ve *C.albicans* dışı *Candida*’lar için sırası ile %93,5, %6,5 ve %92,3, %7,7 olarak saptanmıştır. *C.albicans* için itrakonazol duyarlılığı %83,9, direnci %16,1 olarak saptanırken *C.albicans* dışı *Candida*’larda itrakonazol duyarlılığı %50,8, doza bağlı duyarlılık %15,4 ve direnç %33,8 olarak tespit edilmiştir. *C.albicans* için vorikonazol duyarlılığı %83,9, direnci %16,1 olarak saptanırken *C.albicans* dışı *Candida*’larda vorikonazol duyarlılığı %72,3, doza bağlı duyarlılık %4,6 ve direnç %23,1 olarak kaydedilmiştir. Son olarak *C.albicans* için flukonazol duyarlılığı %87,1, doza bağlı duyarlılık %6,5 ve direnç %6,5 olarak saptanırken *C.albicans* dışı *Candida*’larda flukonazol duyarlılığı %58,5, doza bağlı duyarlılık %21,5 ve direnç %20 olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 4.14. *C.albicans* ve diğer *Candida* türlerinin antifungal duyarlılık profilleri.

		<i>C.albicans</i>		Non-albicans <i>Candida</i>	
		n	Yüzde (%)	n	Yüzde (%)
<b>AMFOTERİSİN B</b>	Duyarlı	29	93,5	55	84,6
	Dirençli	2	6,5	10	15,4
<b>FLUSİTOZİN</b>	Duyarlı	29	93,5	60	92,3
	Dirençli	2	6,5	5	7,7
<b>İTRAKONAZOL</b>	Duyarlı	26	83,9	33	50,8
	Dirençli	5	16,1	22	33,8
	Doza bağlı duyarlı	-	-	10	15,4
<b>VORİKONAZOL</b>	Duyarlı	26	83,9	45	72,3
	Dirençli	5	16,1	15	23,1
	Doza bağlı duyarlı	-	-	3	4,6
<b>FLUKONAZOL</b>	Duyarlı	27	87,1	38	58,5
	Dirençli	2	6,5	13	20
	Doza bağlı duyarlı	2	6,5	14	21,5

## BÖLÜM 5

### TARTIŞMA

Mantar infeksiyonları bağışıklık sistemi zayıf, baskılanmış veya uzun dönem hastanede yatışı bulunan hastalarda önemli infeksiyon etkenlerindedir. Kemik iliği ve organ transplantasyonu, cerrahi girişimler, immünsüpresif tedavi, geriatric hastalar, prematür bebekler, kortikosteroidlerin, geniş spektrumlu antibiyotiklerin, sitotoksik, kemoterapötik ajanların ve intravasküler kateter kullanımı mantar infeksiyonları için risk oluşturma potansiyelindedir. Günümüzde de yaşam süresinin uzaması, yoğun bakım servislerinde uzun süreli kalış, cerrahi girişimler, yanıklar, cerrahi girişimler, intravenöz kateterler, geniş spektrumlu antibiyotik ve steroid kullanımı, nötropeni, AIDS ve hücrel immün yetmezlik durumları ile de ilişkili olarak özellikle kandidemi olmak üzere mantar infeksiyonlarının insidansındaki artış dikkat çekici olarak değerlendirilmektedir. Bu infeksiyonların çoğunluğu da nozokomiyal infeksiyonlardır. Bu infeksiyonlar içinde *Candida*'lara bağlı fungemiler ön sırada yer almakta ve nozokomiyal mantar infeksiyonları morbidite ve mortalitedeki artışın önemli bir sebebi olarak ortaya çıkmaktadır. Bu artışa paralel olarak her merkezin kendi verilerini öngörmesi önem arz etmektedir.

Yapılan çalışmalar incelendiğinde mantar üremesi saptanan hastaların cinsiyet dağılımında anlamlı bir ilişki saptanmadığı görülmektedir. İran'ın başkenti Tahran'da Kasım 2016 ile Aralık 2018 tarihleri arasında gerçekleştirilen çalışmada [153], incelenen 490 hastanın 293'ü erkek (%59,8), 197'si (%40,2) kadın olarak tespit edilmiştir. Doğu Çin'in Shandong kentinde 2018'den 2021'e kadar mantar enfeksiyonlarının değerlendirildiği çalışmada [154], 5348 mantar izolatu analiz edilerek hastaların %51,93'ü erkek, %48,07'si kadın olarak rapor edilmiştir. Ocak 2010-Kasım 2011 tarihleri arasında ülkemiz Yüzüncü Yıl Üniversitesinde tanımlanan mantarların analiz edildiği çalışmada [155], hastaların %58'i kadın, %42'si erkek olarak tespit edilmiştir. Ocak 2019-Aralık 2020 tarihleri arasında Karabük Eğitim ve

Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen 803 hastaya ait 996 klinik örneğin dahil edildiği çalışmada [156], %52,4'ü (421/803) kadın, %47,5'i (382/803) erkek olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızın cinsiyet dağılımını ise %46 kadın, %54 erkek hasta oluşturmaktadır. Literatüre benzer şekilde cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiş olup her iki cinsiyette mantar saptanması açısından potansiyel risk altındadır.

Mantar üremesi saptanan hastaların yaş dağılımına bakıldığında; Tahran'daki Amir-Alam ve İmam Humeyni Hastanelerinde Kasım 2016 ile Aralık 2018 tarihleri arasında gerçekleştirilen çalışmada [153], incelenen 490 hastanın yaş ortalaması  $47,2 \pm 3,8$  yıl ve %34,1'inin 50 yaş üstü olduğu rapor edilmiştir. Doğu Çin'in Shandong kentinde 2018'den 2021'e kadar mantar enfeksiyonlarının değerlendirildiği çalışmada [154], 5348 mantar izolatu analiz edilerek hastaların yaş aralığı 0-102, yaş ortalaması 66 olarak tespit edilmiş olup, erkek ve kadın hastaların yaş ortalamaları sırasıyla 67 ve 63 olarak saptanmıştır. Ülkemizde Ocak 2019-Aralık 2020 tarihleri arasında Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen 803 hastaya ait 996 klinik örneğin dahil edildiği çalışmada [156], hastaların yaş ortalaması 76 (0-99) olarak tespit edilerek, 0-20 yaş arası 14, 21-40 yaş 35, 41-60 yaş arası 117, 61-70 yaş arası 150 ve 71 yaş ve üzeri 487 hasta olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda ise yaş ortalaması 72,44, yaş aralığı 10-95 olarak saptanmıştır. 0-18 yaş grubunda on yaşında bir kadın hasta bulunurken, 19-25 yaş grubunda hasta bulunmadığı görülmektedir. 26-35 yaş grubunda iki kadın hasta, 36-45 yaş grubunda bir kadın ve iki erkek olarak üç hasta; 46-55 yaş grubunda bir kadın, dört erkek beş hasta, 56-65 yaş grubunda sekiz erkek hasta; 66-75 yaş arası grupta 16 kadın hasta ve 18 erkek hasta olmak üzere toplam 34 hasta, 76-85 yaş arası grupta 18 kadın 16 erkek toplam 34 hasta, 85 yaş üzeri grupta ise 7 kadın 6 erkek olarak toplam 13 hasta bulunmaktadır. Olguların %19'i 65 yaş altı, %81'i 65 yaş üstü olarak tespit edilmiş; yaş ile (>65yaş) mantar pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ( $p < 0,05$ ).

Çalışmamızda yaş artışına paralel olarak mantar saptanma oranlarının da arttığı düşünülmektedir. Özellikle geriatrik olgularda mantar enfeksiyonlarının göz önüne alınması önerilmektedir.

Klinik örneklerin dağılımı incelendiğinde; İran'da Kasım 2016 ile Aralık 2018 tarihleri arasında gerçekleştirilen çalışmada [153], klinik örnek dağılım oranları %33,3 BAL, %15,3 balgam, %14,5 nazal sinüs, %6,9 yara, %6,3 ETA, %4,9 idrar, %4,5 biyopsi, %3,7 kan, %1,8 apse, %0,6 BOS, %0,6 kulak, %0,6 vajinal sürüntü, %0,2 mide asidi ve %0,2 plevra sıvısı şeklindedir. Doğu Çin'in Shandong kentinde 2018'den 2021'e kadar mantar enfeksiyonlarının değerlendirildiği çalışmada [154], klinik örneklerin %41,59'u idrar, %40'ı kan, %7,33'ü salgı, %5,28'i vajen, %5,17'si BAL, %2,78'i abdominal sıvı ve %2,74'ü irin olarak bildirilmiştir. Ocak 2011-Haziran 2012 tarihleri arasında ülkemiz Erciyes Üniversitesi Mikoloji Laboratuvarına gönderilen 3905 klinik örneğin değerlendirildiği çalışmada [157], klinik örneklerin dağılımını %49,6 (556) BAL, %24,2 (271) balgam, %10,2 (114) kan kültürü, %4,6 (51) vajinal sürüntü, %4,4 (50) idrar, %2,6 (30) doku, %1,9 (22) ETA, %0,80 (9) plevral sıvı, %0,53 (6) periton sıvısı, %0,35 (4) mide açlık sıvısı, %0,28 (3) gaita, %0,26 (3) tırnak, %0,18 (2) apse ve %0,1 (1) BOS oluşturmuştur. Ankara'da Şubat 2013-Şubat 2014 tarihlerinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden üreyen 187 mantar izolatının retrospektif olarak incelendiği çalışmada [158], klinik örnek dağılımını %64,17 idrar, %19,78 kan, %5,34 ETA, %3,2 yara, %2,67 balgam, %2,13 periton, %1,60 katater, %1,06 abse oluşturmuştur. 2008-2019 yılları arasında Hacettepe Üniversitesinde 21813 klinik örneğin değerlendirildiği çalışmada [159], klinik örnek dağılımını sırasıyla idrar (%45,0), alt solunum yolu (%30,7) ve kan (%6,8) oluşturmuştur. Ocak 2019-Aralık 2020 tarihlerinde Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına başvuran 803 hastadan elde edilen toplam 996 klinik örneğin dahil edildiği çalışmada [156], idrar %49 (488), kan %27,6 (276), ETA %11,8 (%118), yara %2,9 (29), balgam %2,6 (26), dış kulak %1,8 (18), vajen %1,7 (17), kateter %1,2 (12), BAL %1,1 (11) ve plevral sıvı %0,1 (1) oranında dağılım göstermiştir.

Çalışmamızda ise klinik örneklerinin %50'si kan, %40'ı idrar, %2'si ETA, %2'si apse, %2'si BAL, %2'si balgam, %1'i kulak ve %1'i vajen dağılım göstermiştir. Kan ve idrar örneklerinin çalışmamızda en çok dağılımı gösterdiği tespit edilmiştir.

Klinik örneklerin gönderildiği birimler değerlendirildiğinde, Mart 2015-Şubat 2016 tarihleri arasında Dicle Üniversitesinde yapılan çalışmada, klinik örneklerin %86,2'sinin hastanede yatmakta olan, %13,8'inin ise ayaktan tedavi alan hastalara ait olduğu, hastanede yatan hastaların %65,7'sinin yoğun bakım ünitelerinde, %20,5'inin kliniklerde yatan hastalara ait olduğu bildirilmiştir [160]. Ocak 2019-Aralık 2020 tarihleri arasında Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına başvuran 803 hastadan elde edilen toplam 996 klinik örneğin dahil edildiği çalışmada [156], suşların %90'ından fazlası yatan hastalardan izole edilirken, %9'u ayaktan tedavi gören hastalardan izole edilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada suşların %69,4'ü yoğun bakım ünitelerinden izole edilirken, bunu dahiliye (%5,5), palyatif bakım (%5), üroloji (%3,6) ve ortopedi ve travmatoloji kliniklerinin (%2,1) takip ettiği bildirilmiştir.

Çalışmamızda ise klinik örneklerin %66'tısı yoğun bakımdan %34'ü ise çeşitli servislerden gönderilmiştir. Yoğun bakım üniteleri en yüksek orana sahipken, servislerde üroloji ve dahiliye takip etmektedir. Diğer bölümlerden göğüs hastalıkları, nefroloji, enfeksiyon hastalıkları, acil, kadın hastalıkları ve doğum, çocuk hastalıkları, kardiyooloji, KBB, aile hekimliği, ortopedi ve palyatif bakım servisi gibi servislerden gelen klinik örnek sayıları ise %1,0-%2,0 arasında değişen oranlarda dağılım göstermiştir. Çalışmaya dahil edilen örneklerin invazif işlevlerin daha sık yapıldığı yoğun bakım ünitelerinden gelmesinin tür dağılımını etkilediği düşünülmüştür. Cerrahi klinikler ve yoğun bakım ünitelerinde kateter gibi biyomateryallerin kullanımında enfeksiyon kontrol önlemlerine özen gösterilmelidir.

Mantarların doğadaki çeşitliliğine oranla, klinik örneklerde tanımlanan türler oldukça sınırlıdır. İnsan simbiyotikleri olarak tanımlanan *Candida*'lar insanlarda görülen mantar hastalıklarının büyük bölümünden sorumlu türlerdir. İzole edilen mantar suşlarının dağılımı incelendiğinde; Ocak 2011-Haziran 2012 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesinde klinik örneklerin değerlendirildiği çalışmada [157], *C.albicans* %75,6; *C.glabrata* %12,8; *C.parapsilosis* %3,57; *C.krusei* %2,94; *C.kefyr* %2,9; *C.tropicalis* %1,7; *C.lusitania* %0,18; *C.pelliculosa* %0,9; *C.lipolytica* %0,9; *C.norvegensis* %0,9 ve *C.zeylanoides* %0,9 oranında tanımlanmıştır. Diyarbakır'da Ocak 2012 ve Aralık 2012 tarihleri arasında yapılan çalışmada [8], *C.albicans* %71;



*C.glabrata* %8,7; *C.tropicalis* %8,7; *C.parapsilosis* %7,3; *C.dublinsiensis* %2,9; *C.guilliermondii* %1,4 oranında bildirilmiştir. Ocak 2013-Aralık 2014 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesinde kan kültürlerinden izole edilen suşların %33,9'u *C.parapsilosis*; %27,5'i *C.albicans*; %16'sı *C.tropicalis*; %9,6'sı *C.glabrata*; %3,2'si *C.kefyr*; %3,2'si *C.lusitaniae*; %1,7'si *C.krusei*; %1,4'ü *C.famata*, %1,4'ü *C.sphaerica*; %0,7'si *C.dublinsiensis*; %0,3 oranlarında *C.haemulonii*, *C.norvegensis* ve *C.pelliculosa* olarak tanımlanmıştır [161]. Mart 2015-Şubat 2016 tarihleri arasında Dicle Üniversitesinde izole edilen izolatların %60,3'ü *C.albicans*; %15,5'i *C.tropicalis*; %9,1'i *C.parapsilosis*; %6,4'ü *C.glabrata*; %4,4'ü *C.kefyr*; %2,3'ü *C.lusitaniae*; %1'i *C.krusei*; %0,7'si *C.utilis*; %0,3'ü *C.guilliermondii* olarak tanımlanmıştır [160]. 2008-2019 yılları arasında Hacettepe Üniversitesinde yapılan çalışmada [159], *C.albicans* (%57,0) ve *C.glabrata* kompleksin (%12,3) en sık saptanan maya mantarları olduğu, küf mantarlarında ise en sık *A.fumigatus* kompleks (%50,4) ve diğer *Aspergillus* türlerinin (*Aspergillus flavus* kompleks, *Aspergillus niger* kompleks, *Aspergillus terreus* kompleks ve tanımlanamayan *Aspergillus* türleri; %31,3) olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda ise toplam dokuz farklı mantar türü tanımlanmıştır. *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.parapsilosis* ve *C.glabrata* en sık görülen *Candida* türleri olarak çalışmamızda da ilk dört sırada yer almıştır. En yaygın tür %33 oranıyla *C.albicans*, ikinci en yaygın tür %22 oran ile *C.tropicalis* olarak tespit edilmiştir. *C.glabrata* %17 oranıyla üçüncü sırada yer alırken, *C.parapsilosis* %16 ile dördüncü sırada gelmektedir. Diğer türler arasında, *C.kefyr* %4, *S.cerevisiae* %4, *C.dublinsiensis* %2, *C.lusitaniae* %1 ve son olarak *C.krusei* %1 oranında tespit edilmiştir.

Son yıllarda birçok ülkede yapılan çalışmalar klinik örneklerden izole edilen mantar türlerinin epidemiyolojisinde değişim olduğunu göstermektedir. 2008-2019 yılları arasında Hacettepe Üniversitesinde tanımlanan klinik örneklerin değerlendirildiği çalışmada [159], izolat sayısının 791'den tanımlanan yıllar arasında 3380'e yükseldiği, 2008-2013 ile 2014-2019 dönemlerinin karşılaştırıldığında üreme saptanan örnek sayısının 2,5 kat arttığı, tüm örnek türlerinde sayı olarak artış gözlemlendiği bildirilmiştir.

Yine son yıllarda birçok ülkede yapılan çalışmalar izole edilen *Candida* türlerinin de epidemiyolojisinde bir değişim olduğunu göstermektedir. Bu değişim NAC (Non-albicans *Candida*) türlerinin baskınlığının *C.albicans*'tan daha hızlı olduğu yönündedir [162,163]. 2016 yılında yayınlanan 10 yıllık retrospektif bir derlemede, *Candida* türlerinin 2004-2013 yılları arasında tür dağılımının değişimi ortaya konulmuştur. *C.albicans* türü %53 ile en sık izole edilen tür olurken bunu %16,2 ile *C.glabrata*, %7,9 ile *C.parapsilosis* ve %7,5 ile *C.tropicalis* takip etmekteyken özellikle NAC türleri arasında yıllar içerisinde önemli artışlar meydana gelmiş ve bunlar listelenmiştir. Buna göre izole edilme oranı; en fazla artan tür *C.parapsilosis* olurken (2004'te %5,7'den 2013'te %8,4'e), en az artan türler *C.kefyr* (%5,8'den %6,7'ye) ve *C.krusei* (%3,5'den % 4,4'e) olarak çalışmada bildirilmiştir [164].

Çalışmamızla aynı merkez olan Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Ocak 2019-Aralık 2020 tarihleri arasında başvuran 803 hastadan elde edilen toplam 996 klinik örneğin değerlendirildiği çalışmada [156], *C.albicans* %48,7, *C.tropicalis* %16,5, *C.parapsilosis* %10,6, *C.glabrata* %9, *S.cerevisiae* %5,7, *C.lusitania* %3,3, *T.asahii* %3, *C.kefyr* %2,2, *C.krusei* %0,8 ve *T.mucoides* % 0,1 oranında tespit edilirken çalışmamızda *C.albicans* %33, *C.tropicalis* %22, *C.glabrata* %17, *C.parapsilosis* %16, *C.kefyr* %4, *S.cerevisiae* %4, *C.dublinsiensis* %2, *C.lusitaniae* %1 ve son olarak *C.krusei* %1 oranında tespit edilerek değişimler gözlenmiştir. *T.asahii* ve *T.mucoides* çalışmamızda tespit edilmezken albicans dışı *Candida*'larda artış gözlenmiştir. Bu durum tür dağılımının, aynı merkezde bile yıllar içinde değişebileceğini doğrulamaktadır. Bu durum epidemiyolojik çalışmaların, sağlık politikalarının ve yönetiminin güncellenmesi gerektiğini göstermesi bakımından önem teşkil etmektedir.

Tanımlanan mantar türlerinin cinsiyete göre dağılımının incelendiği çalışmalar sınırlı olmakla birlikte; 01.01.2020 ile 31.12.2020 tarihleri arasında Mersin Üniversitesinde kan kültürlerinden elde edilen izolatların değerlendirildiği çalışmada [165], oranı çoktan aza doğru *C.parapsilosis* kompleks, *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.glabrata* kompleks ve *C.krusei* şeklinde olan izolatların kadın ve erkeklerde oranı sırasıyla %70,8-%29,2; %72,4-%27,6; %68,8-%31,2; %26,7-%73,3; %50-%50 olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda ise, en çok saptanan tür olan *C.albicans* kadınlarda %54,5 ve erkeklerde %45,5 oranında görülmüştür. İkinci sıklıkta ki *C.tropicalis*' in erkeklerde daha yüksek bir orana (%81,8) sahip olması dikkat çekmiştir. *C.glabrata* kadınlarda %52,9 ve erkeklerde %47,1 ile dengeli bir dağılım gösterirken, *C.parapsilosis* kadınlarda %43,8, erkeklerde %56,3 oranındadır. *C.kefyr* dört örnekte her iki cinsiyette de (%50) eşit dağılım göstermiştir. *S.cerevisiae* ise kadınlarda %75 oranı ile erkeklere göre daha yüksek bir oranda bulunurken, *C.dublinsiensis* iki örnekle yalnızca kadınlarda, *C.lusitaniae* sadece bir erkekte, *C.krusei* ise sadece bir kadında tespit edilmiştir. Hastaların cinsiyeti ile etkenler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Dünya sağlık örgütünün belirttiği geriatrik yaş gruplarına göre mantar tür dağılımının ve antifungal direnç oranlarının incelendiği çalışmalar oldukça sınırlıdır. Çalışmamızda tanımlanan etkenlerin yaş dağılımına bakıldığında; *C.albicans* çoktan aza doğru sırasıyla 66-75 yaş, 76-85 yaş, 85 yaş üstü, 56-65 yaş, 46-55 ve 36-44 yaş grubunda dağılımı görülürken, 35 yaş altında tanımlanmamıştır ve 65 yaş üstünde %81,1 oranında saptanmıştır. *C.tropicalis* çoktan aza doğru 76-85 yaş, 66-75 yaş, 85 yaş üstü, 56-65 yaş, 46-55 ve 36-45 yaş grubunda dağılımı tespit edilerek, 35 yaş altında saptanmamıştır ve 65 yaş üstünde %86,4 oranında tanımlanmıştır. *C.glabrata* çoktan aza doğru sırasıyla 76-85 yaş, 66-75 yaş, 85 yaş üstü ve 46-55 yaş, 26-35 yaş, 0-18 yaş grubunda tanımlanmıştır. 0-18 yaş grubunda saptanan tek etken *C.glabrata* olarak tespit edilmiş olup, tespit edilen yaşın 10 olması dikkat çekmiştir. *C.glabrata* 65 yaş üstünde %82,4 oranında tanımlanmış olup, diğer etkenlerle karşılaştırıldığında daha geniş yaş aralıklarında tespit edilmiştir. *C.parapsilosis* çoktan aza doğru sırasıyla 66-75 yaş ve 76-85 yaş, 56-65 yaş, 36-45 yaş ve 26-35 yaş grubunda ve 65 yaş üstünde %75 oranında tanımlanmıştır. *C.kefyr* çoktan aza doğru sırasıyla 66-75 yaş, 76-85 yaş ve 85 yaş üstünde tespit edilmiş olup, 65 yaş üstünde %75 oranında tanımlanmıştır. *S.cerevisiae* çoktan aza doğru sırasıyla 76-85 yaş ve 66-75 yaş grubunda saptanarak, saptanan tüm etkenler 65 yaş üstüdür. *C.dublinsiensis* 66-75 yaş ve 85 yaş üstü grupta tanımlanırken, saptanan tüm etkenler 65 yaş üstüdür. *C.lusitaniae* sadece bir hastada tespit edilmiş olup; hasta 56- 65 yaş grubunda yer almaktadır. *C.krusei* de sadece bir hastada tespit edilmiş olup, 66-75 yaş grubunda yer almaktadır. Yaş grupları ve etkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Geriatric olgularda total ve periferal parenteral nutrisyon süresi, santral vasküler kateterler ve glikopeptid antibiyotik kullanımının artan yaş ile ilişkili olduğu, >65yaş hastalarda özellikle *Candida*'lar olmak üzere mantar türlerinin araştırılması tavsiye edilmektedir.

Klinik örneğin geldiği birim ve etkenlerin dağılımı incelendiğinde; Ocak 2012-Haziran 2014 tarihleri arasında Kayseri'de kan kültürlerinde saptanan izolatların değerlendirildiği çalışmada [166], yoğun bakım üniteleri ve cerrahi servis olgularında en sık saptanan türün *C.albicans*, dahili servislerde ise *C.parapsilosis* olduğu bildirilmiştir. Çukurova Üniversitesi Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji Biriminde Ocak 2013-Aralık 2014 tarihleri arasında çeşitli servislerden gönderilen kan kültürlerinin değerlendirildiği çalışmada [167], yoğun bakım ve cerrahi servis hastalarında en sık saptanan tür *C.parapsilosis*, dahili servis hastalarında ise *C.albicans* olarak tespit edilmiştir. Mart 2015-Şubat 2016 tarihleri arasında Dicle Üniversitesinde yapılan çalışmada [160], yoğun bakımda yatan hastaların %56,9'unda *C.albicans* izole edildiği, sırasıyla *C.tropicalis* *C.parapsilosis* ve *C.glabrata*'nın yoğun bakım hastalarında en sık üreyen diğer *Candida* türlerinin olduğu, klinikte yatan hastaların %59'unda *C.albicans*, %14,8'inde *C.kefyr*, %11,5'inde *C.tropicalis* tanımlandığı bildirilmiştir. 01.01.2020 ile 31.12.2020 tarihleri arasında Mersin Üniversitesinde kan kültürlerinden izole edilen türlerin değerlendirildiği çalışmada [165], yoğun bakım ünitelerinde *C.parapsilosis* %53,2; *C.albicans* %41,4; *C.tropicalis* %93,8 ve *C.glabrata* %43,8 oranında saptanırken servislerde *C.parapsilosis* %8,5; *C.albicans* %31; *C.tropicalis* %6,3 ve *C.glabrata* %43,8 oranında saptanmıştır. Çocuk yoğun bakım ünitelerinde *C.parapsilosis* %23,4; *C.albicans* %13,8; *C.tropicalis* %6,3 oranında, çocuk servislerde ise *C.parapsilosis* %17; *C.albicans* %13,8; *C.glabrata* %6,3 ve *C.krusei* %100 oranında tespit edilmiştir.

Çalışmamızda ise yoğun bakım ünitelerinde *C.albicans* %63,6, *C.tropicalis* %54,5, *C.parapsilosis* %56,3; *C.glabrata* %76,5, *C.kefyr* %75, *S.cerevisiae*, *C.dublinsiensis*, *C.lusitaniae* ve *C.krusei* %100 oranında saptanırken servislerde *C.albicans* %36,4, *C.tropicalis* %45,5, *C.parapsilosis* %43,8; *C.glabrata* %23,5 ve *C.kefyr* %25 oranında tanımlanmıştır. *S.cerevisiae*, *C.dublinsiensis*, *C.lusitaniae* ve *C.krusei* klinik servislerde saptanmamıştır.

*Candida* türleri, yoğun bakım hastalarında en yaygın invaziv mantar enfeksiyonu etkenidir ve yoğun bakım ünitelerinde kandidemi oranı, yoğun bakım üniteleri dışı ortamlara kıyasla daha yüksek seyretmektedir.

Mantar türlerinin klinik örneğe göre dağılımı incelendiğinde; Erciyes Üniversitesinde Ocak 2011-Haziran 2012 tarihleri arasında yapılan çalışmada [157], en yüksek oranda saptanan *C.albicans*'ın; idrar (%94), balgam (%84,1), vajinal sürüntü (%74,5), BAL (%73,5), ETA (%68,2), doku (%66,6) ve kan (%65,7) örneklerinden izole edildiği bildirilmiştir. 2008-2019 yılları arasında Hacettepe Üniversitesinde tanımlanan izolatlardan değerlendirildiği çalışmada [159], en sık mantar üremesi görülen klinik örnek idrar (%45,0) olarak bildirilirken idrar örneklerinde *C.albicans* (%49,8), *C.glabrata* kompleks (%15,6), *C.tropicalis* (%8,9) ve *C.kefyr* (%7,5) daha sık izole edilmiştir. Aynı çalışmada en sık mantar üremesi gözlenen ikinci örnek türü olan alt solunum yolu örneklerinde *A.fumigatus* kompleks en sık görülen (%51,2) küf mantarı olmuştur. Kan örneklerinden izole edilen maya türlerinde ise, ilk sıraları *C.albicans* (%44,4), *C.parapsilosis* kompleks (%21,5) ve *C.glabrata* kompleksin (%13,0) aldığı belirtilmiştir. Ocak 2017 ile Aralık 2021 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesinde izole edilen türlerin değerlendirildiği retrospektif çalışmada [168], *C.albicans* en fazla %52,4 ile idrardan, ikinci olarak %9,7 ile kandan tanımlanmıştır. Kan ve idrardan *C.parapsilosis* tanımlama oranları sırasıyla %55,4 ve %55,1 olarak saptanmıştır. *C.tropicalis*'in en çok kandan (%64,7) ve ikinci olarak idrardan (%15,6) izole edildiği bildirilmiştir. Kan örneklerinden izole edilen *Candida* türlerinin %52,1'i *C.parapsilosis*, %31,9'unun *C.albicans* olduğu, steril vücut sıvılarından izole edilen *Candida* türlerinin sayılarının ise şu şekilde olduğu bildirilmiştir: Perikardiyal sıvıdan bir *C.parapsilosis*; plevral sıvıdan bir *C.albicans*; eklem sıvısından 3 *C.albicans*; periton sıvıdan 11 (10 *C.albicans* ve bir *C.tropicalis*). Ocak 2019-Aralık 2020 tarihleri arasında Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen klinik örneklerin değerlendirildiği çalışmada [156], en çok tür saptanan idrar örneklerinde tanımlanma oranları; %100 *T.asahii*, %87,7 *S.cerevisiae*, %63,6 *C.kefyr*, %60,6 *C.lusitaniae*, %48,8 *C.glabrata*, %48,5 *C.albicans*, %45,7 *C.tropicalis*, %37,5 *C.krusei* ve %17 *C.parapsilosis* olarak; ikinci sıklıkla tür saptanan kan örneklerinde; %22,9 *C.albicans*, %38,4 *C.tropicalis*, %54,9 *C.parapsilosis*, %31,1 *C.glabrata*, %1,8 *S.cerevisiae*, %21,2 *C.lusitaniae*, %4,5 *C.kefyr* ve %12,5 *C.krusei*;

üçüncü sıklıkla tür saptanan ETA örneklerinde; %15,9 *C.albicans*, %4,3 *C.tropicalis*, %7,5 *C.parapsilosis*, %11,1 *C.glabrata*, %8,8 *S.cerevisiae*, %12,1 *C.lusitaniae*, %22,7 *C.kefyr* ve %25 *C.krusei* olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda tespit edilen mantar türlerinin klinik örneklerle göre dağılımı incelendiğinde; kan ve idrar örneklerinde en sık saptanan türün *C.albicans* olduğu tespit edilmiştir. *C.albicans* en sık idrar (16/33) örneklerinde, daha sonra kan (14/33), apse (1/33), bal (1/33) ve balgam (1/33) örneklerinde saptanmış, diğer klinik örneklerde tanımlanmamıştır. *C.tropicalis* idrar (10/22), kan (9/22), ETA (1/22), apse (1/22) ve kulak sürüntü (1/22) örneklerinde tespit edilmiş olup, diğer klinik örneklerde saptanmamıştır. *C.glabrata* kan (11/17), idrar (4/17) bal (1/17) ve vajen (1/17) örneklerinde tanımlanmış, diğer örneklerde saptanmamıştır. *C.parapsilosis* kanda (9/16) ve idrar (7/16) örneklerinde tanımlanırken, diğer örneklerde tespit edilmemiştir. *C.kefyr* kan kültüründe tanımlanmayan tek tür olarak tespit edilmiş, saptanan dört örneğin 3'ü idrar örneğinde 1'i balgam kültüründe tanımlanmıştır. *S.cerevisiae* olarak izole edilen dört örneğin tamamı kan kültüründe tespit edilmiştir. *C.dublinsiensis* kan (1/2) ve ETA (1/2) olarak iki örnekte saptanmış olup diğer örneklerde tanımlanmamıştır. *C.lusitaniae* olarak tanımlanan bir örnek ile *C.krusei* olarak saptanan bir örnek de kan kültüründen izole edilmiştir. Tanımlanan mantar türlerinin klinik örneklerle göre dağılımı bakımından kan ve idrar örneklerinde daha yüksek oranda mantar etkeni tespit edildiği görülmüş ancak klinik örnek ile tür dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Mantarların ökaryotik hücre yapısında olmaları, antifungallerin sınırlı etki spektrumları ve ciddi toksik yan etki oluşturma potansiyeli sebebiyle infeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek ilaç sayısı sınırlıdır. Bu nedenle invaziv fungal infeksiyonlarının tedavisinde hâlâ sorunlar yaşanmakta ve yüksek mortalite oranları ile birlikte seyredilmektedir. Fungal infeksiyonlarda etken olan mantarlarda bölgesel farklılıklar gözlenebilmekle birlikte; bildirilen direnç oranlarındaki değişiklikler dikkat çekicidir. Epidemiyolojik ve antifungal duyarlılıkta meydana gelen bu değişiklikler tür düzeyinde tanımlama ve antifungal duyarlılık profillerinin takip edilme gerekliliğini ortaya koymuştur.

Amfoterisin B, polyen türevi bir antifungal ilaç olup, *Candida* türlerinde amfoterisin B'ye karşı direnç daha az sıklıkla bildirilmektedir. Ancak *C.krusei*, *C.glabrata*, *C.lusitaniae* ve *C.guilliermondii* türlerinin amfoterisin B'ye karşı duyarlılığın azaldığı da rapor edilmektedir [19]. Bayram ve ark. [155], *Candida* türlerinde amfoterisin B direncini tüm izolatlarda %3, *C.parapsilosis*'te %7,5, *C.albicans*'ta %1,7 oranında saptarken, *C.glabrata* ve *C.tropicalis* suşlarında direnç tespit edilmemiştir. Etiz ve ark.'nın [161] çalışmasında, amfoterisin B'ye karşı *C.albicans* izolatlarının üç tanesinde, *C.parapsilosis* ve *C.glabrata*'nın birer tanesinde direnç tespit edilmiştir. Karvar ve Delialioğlu çalışmalarında [165], amfoterisin B direncini tüm izolatlarda %10, *C.tropicalis*'te %18,8, *C.glabrata*'da %18,8, *C.albicans*'ta %10,3, *C.parapsilosis*'te %4,3 oranında bildirmiştir. Alçi ve ark. çalışmalarında [168], *C.krusei*'de %14,6, *C.albicans*'ta %5, *C.parapsilosis*'te %2,6 ve *C.tropicalis*'te %2,3 oranında amfoterisin B direnci tespit edilmiştir. Sarıgüzel ve ark. [166], amfoterisin B direnci tüm izolatlarda %8,4, *C.krusei*'de %40, *C.parapsilosis*'te %8,9 ve *C.albicans*'ta %5,9 olarak saptamıştır. Marquez ve ark. [169], tüm izolatların %11,1'inde amfoterisin B'ye karşı direnç bildirmiştir. Kooshki ve ark. [170], amfoterisin B direncini tüm izolatlarda %39,1, *C.albicans*'ta %30,4, *C.parapsilosis*'te %8,7 olarak rapor etmiştir. Zer ve Balcı [171], amfoterisin B'ye direnç oranını tüm izolatlar için %19,5; *C.tropicalis* için %26, *C.glabrata* için %25, *C.parapsilosis* için %19 ve *C.albicans* için %16,52 olarak bildirmiştir. Kılınçel ve ark.'nın yaptıkları çalışmada [172], amfoterisin B direnç oranı tüm izolatlarda %7, *C.glabrata*'da %10, *C.albicans*'ta %9 ve *C.parapsilosis*'te %7 olarak saptanmıştır. Yılmaz Hancı ve ark.'nın çalışmasında [173], kan kültürlerinden izole edilen *Candida* izolatlarında amfoterisin B direnci %4,2 olarak tespit edilmiştir. Çalışmalarında, *C.parapsilosis* için %2 direnç saptanırken, *C.albicans*, *C.tropicalis* ve *C.glabrata* için direnç saptanmamıştır. Bölgesel olarak amfoterisin B direncine hiç rastlanmayan veya çok düşük seviyede bildirilen çalışmalar da bildirilmiştir [176,177].

Çalışmamızda amfoterisin B direnç oranı tüm izolatlarda %14, *C.albicans*'ta %6,1, *C.tropicalis*'te %27,3, *C.glabrata*'da %11,8, *C.parapsilosis*'te %6,3, *C.kefyr*' de %25 ve *S.cerevisiae*' de %50 olarak saptanmıştır. *C.dublinsiensis*, *C.lusitaniae* ve *C.krusei*'de amfoterisin B direnci saptanmamıştır. Bulgularımız literatürdeki çalışmalara benzer olarak değerlendirilmiştir.

Flukonazol, kandidemi tedavilerinde toksisitesinin az olması ve geniş etki spektrumu ile yaygın olarak kullanımda olan bir antifungal olmakla birlikte bu yaygın kullanım direnç oranlarında artışı da beraberinde getirmiştir [45]. Garnacho-Montero ve ark. [174], önceden flukonazol tedavisi alan hastalarda flukonazole dirençli kandidemilerin daha yaygın görüldüğünü belirtmişlerdir. Etiz ve ark. [161], flukonazol direncini %9 olarak bildirmiştir. Çalışmada flukonazol direncinin değerlendirilen türlere göre dağılımına bakıldığında, *C.albicans* izolatlarının %1'inde direnç görülürken, değerlendirilen albicans dışı *Candida* türlerinden *C.parapsilosis* izolatlarının %10'unda flukonazole karşı direnç bildirilmiştir. Karvar ve Delialioğlu [165] flukonazol direncini tüm izolatlarda %12,9, *C.tropicalis*'te %25, *C.parapsilosis*'te %16,6, *C.glabrata*'da %6,7 ve *C.albicans*'ta %3,5 oranında bildirilmiştir. Alçi ve ark.'nın çalışmasında [168], *C.parapsilosis*'te %25,4, *C.albicans*'ta %2,5, *C.tropicalis*'te %1,4 oranında ve *C.krusei* flukonazole doğal dirençli olduğundan %100 oranında direnç tespit saptamıştır. Ayrıca aynı çalışmada, *C.albicans*'ta %1,6, *C.parapsilosis*'te %4,3, *C.tropicalis*'te %2,3 doza bağlı duyarlılık bildirilmiştir. Sarıgüzel ve ark. çalışmalarında [166], flukonazol direnci; *C.albicans* türlerinde %2,9, *C.parapsilosis* türlerinde %10,4, oranında saptanırken, *C.glabrata* ve *C.tropicalis* suşlarının tamamı flukonazole duyarlı, *C.parapsilosis* suşlarının %9'u doza bağlı duyarlı bulunmuştur. Zer ve Balcı'nın çalışmasında [171] ise tüm izolatların %27,3'ü flukonazole dirençli bulunurken, türlere göre direnç; *C.albicans* için %22,6, *C.glabrata* için %50, *C.parapsilosis* için %19, *C.tropicalis* için %30,4 oranında saptanmıştır. Boschman ve ark.'nın çalışmalarında [176], flukonazol direncini tüm izolatlar için %8,6, olarak bildirilmiştir. Uluslararası Fungal Surveys Grubunun 12 yıllık çalışmasında, flukonazol direnci %3, doza bağımlı duyarlılık %7 olarak saptanmıştır [177].

Çalışmamızda ise flukonazol direnci tüm izolatlar için %18, *C.albicans*'ta %6,1, *C.tropicalis*'te %36,4, *C.glabrata*'da %17,6, *C.parapsilosis*'te %6,3 ve *S.cerevisiae*'de %75 olarak tespit edilmiştir. *C.kefyr*, *C.dublinsiensis* ve *C.lusitaniae* için direnç tespit edilmemiştir. *C.krusei* flukonazole doğal dirençli olduğundan sistemik olarak tanımlanan tür dirençli kabul edilmiştir. Verilerimiz diğer çalışmalarla uyumlu olmakla birlikte *C.albicans* dışı türlerde de azalan duyarlılığı desteklemektedir.



Hastanemizde kandidemi şüphesi olan hastalarda tür tanımlama ve antifungal duyarlılık testleri yapılmadan, ampirik olarak flukonazol başlama kararında dikkatli olunması gerektiği düşünülmektedir.

Vorikonazol, flukonazolden türetilen triazol grubundan diğer bir antifungal ilaçtır. Yapısında oluşan değişiklikten kaynaklı olarak hedef enzim lanosterol demetilazı inhibe edici etkisi artmış ve bu sayede mayalar ve birçok küf mantarlarına etkili, geniş spektrumlu hale gelmiştir [45]. Er ve ark.'nın çalışmalarında [178], tüm izolatlar için vorikonazol direnci %23,4, *C.parapsilosis* için %44,1, *C.albicans* için %7 olarak saptanmış ve *C.tropicalis* izolatlarının tamamının vorikonazole duyarlı olduğu bildirilmiştir. Etiz ve ark.'nın çalışmasında [178], vorikonazol direnci tüm izolatlar için %2, *C.albicans* için %3,9 ve *C.parapsilosis* için %2,1 olarak rapor edilmiştir. Aynı çalışmada 45 *C.tropicalis* izolatının tamamı vorikonazole duyarlı bulunurken *C.parapsilosis* suşlarının %11,6'si doza bağlı duyarlı olarak bulunmuştur. Öztürk ve ark.'nın çalışmasında [155], vorikonazol direnci *C.albicans* suşunda %15,8 olarak bulunurken, *C.parapsilosis*, *C.glabrata* ve *C.tropicalis* suşunun tamamı vorikonazole duyarlı olarak saptanmıştır. Alçi ve ark.'nın çalışmasında [168], *C.albicans*'ta %5,1, *C.parapsilosis*'te %8,1 ve *C.krusei*'de %4,2 oranında vorikonazol direnci tespit edilmiştir. Ayrıca, *C.albicans*'ta %0,4, *C.parapsilosis*'te %15,7, *C.tropicalis*'te %0,9 ve *C.krusei*'de %0,4 oranında doza bağlı duyarlılık tespit edilmiştir. Sarıgüzel ve ark.'nın çalışmasında [166], *C.parapsilosis* türleri %4,5 oranında vorikonazole dirençli ve %9 oranında doza bağlı duyarlı olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada *C.albicans*, *C.glabrata* ve *C.tropicalis* suşlarının tamamı vorikonazole duyarlı olarak bulunmuştur. Yılmaz Hancı ve ark.'nın çalışmasında [173], vorikonazol direnci %22,5 oranında tespit edilirken, vorikonazol direnci *C.albicans* için %10, *C.tropicalis* için %50 ve *C.glabrata* için %17 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda vorikonazol direnci tüm izolatlar için %23, *C.albicans*'ta %15,2, *C.tropicalis*'te %31,8, *C.glabrata*'da %35,3, *C.parapsilosis*'te %12,5 ve *S.cerevisiae*'de %75 olarak tespit edilmiştir. *C.krusei*, *C.kefyr*, *C.dublinsiensis* ve *C.lusitaniae* için direnç tespit edilmemiştir. *C.tropicalis* %13,6 oranında doza bağlı duyarlı saptanmıştır. Elde ettiğimiz verilerin literatürle uyumlu olurken, artan duyarlılık oranı dikkat çekmektedir.

İtrakonazol, lipofilik triazol grubundan olup kapsül veya solüsyon içinde oral ve intravenöz olarak kullanılmaktadır ve geniş bir antifungal aktiviteye sahiptir. Er ve ark.'nın çalışmasında [178], itrakonazole direnç oranı tüm izolatlar için %17,1, *C.parapsilosis* için %25, *C.albicans* için %15,8 olarak bildirilmiştir. Kuzucu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada [179], %31 oranında itrakonazol direnci bildirilmiştir. Koçoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada [180], %17,6 oranında itrakonazol direnci bildirilmiştir. Bayram ve ark.'nın çalışmasında [155], itrakonazol direnci %49 olarak bulunmuştur. Karvar ve Delialioğlu [165] çalışmalarında, itrakonazol direncini tüm izolatlar için %7,5, *C.parapsilosis* için %6,2, *C.albicans* için %3,4, *C.tropicalis* için %18,8 olarak tespit etmiştir. İzci Yılmaz ve ark.'nın çalışmasında [182], itrakonazole direnç tüm izolatlarda %26,6, *C.albicans* için %20, *C.parapsilosis* için %22, *C.tropicalis* için %75 ve *Trichosporon spp* için %50 olarak rapor edilmiştir. Yılmaz Hancı ve ark.'nın çalışmasında [173], direnç oranları itrakonazol için %8,3 tespit edilirken *C.albicans* için %3, *C.tropicalis* için %25, *C.parapsilosis* için %5 ve *C.glabrata* için %8 oranında saptanmıştır.

Çalışmamızda itrakonazol direnci %30 olarak saptanmıştır. Direnç oranları *C.albicans* için %15,2, *C.tropicalis* için %50, *C.glabrata* için %52,9, *C.parapsilosis* için %12,5 ve *S.cerevisiae* için %75 oranında bulunurken *C.kefyr*, *C.dubliniensis*, *C.lusitaniae* ve *C.krusei*' de direnç gözlenmemiştir. İtrakonazol direncindeki yüksekliğin, suşların yoğun bakım kaynaklı olup antifungal duyarlılık sonuçlarının beklenmeden ampirik olarak antifungal ilaç başlanılmasına bağlı olabileceği tahmin edilmektedir.

Flusitozin direnci ile yapılan çalışmalara bakıldığında ise; Adiloğlu ve ark.'nın API ATB FUNGUS sistemi ile yaptıkları çalışmada [183], flusitozin direncini %2,6 oranında bulurken, Bayram ve ark.'nın çalışmasında [155], flusitozine %4 oranında direnç saptanmıştır. Almanya'da yapılan bir çalışmada [184] flusitozin'e %4,5 oranında direnç görülürken, İtalya'daki bir çalışmada [185] bu oran %4,2 olarak bulunmuştur. İzci Yılmaz ve ark.'nın çalışmasında [182], flusitozine direnç tespit edilmezken Sütçü ve ark.,'nın çalışmasında da [186], flusitozine direnç saptanmamıştır.

Çalışmamızda ise flusitozin direnci %7 oranında saptanmıştır. Direnç oranları *C.albicans* için %6,1, *C.tropicalis* için %9,1, *C.glabrata* için %11,8 ve *C.krusei* için %100 oranında tespit edilmiştir. *C.parapsilosis*, *S.cerevisiae*, *C.kefyr*, *C.dublinsiensis*, ve *C.lusitaniae* için direnç gözlenmemiştir. Flusitozinin etki spektrumunun dar olması, hepatotoksisite ve kemik iliği depresyonu gibi yan etkilerinden dolayı kullanımının kısıtlanması gibi sebeplerle direnç oranının düşük kalabileceği tahmin edilmektedir.

## BÖLÜM 6

### SONUÇLAR

- Çalışmamıza dahil edilen hastaların %46'si kadın, %54'ü erkek olmak birlikte cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiş olup her iki cinsiyet mantar saptanması açısından potansiyel risk altındadır.
- Çalışmamızda ise yaş ortalaması 72,44, yaş aralığı 10-95 olarak saptanmıştır. Mantar üremesi tespit edilen hastaların %81'inin 65 yaş üzeri olduğu görülmüş; >65yaş ile mantar pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Özellikle geriatrik olgularda mantar infeksiyonlarının göz önüne alınması tavsiye edilmektedir.
- Çalışmamızda mantar türlerinin daha çok kan ve idrar kültürlerinde saptandığı tespit edilmiştir.
- Klinik örneklerin %66'tısı yoğun bakımdan %34'ü ise çeşitli servislerden gönderilmiştir. Özellikle cerrahi klinikler ve yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda kateter ve diğer cerrahi aletlerin bakımı ve kullanımında, hastane infeksiyon kontrol önlemlerine dikkat edilmesi önem arz etmektedir.
- Çalışmamızda toplam dokuz farklı mantar türü tanımlanmış olup, *Candida* türlerinin en çok izole edilen türler olduğu dikkat çekmektedir.
- Klinik örneklerde en sık izole edilen tür %33 oranıyla *C.albicans* olarak tespit edilmiştir. İkinci en yaygın tür %22 oran ile *C.tropicalis*'tir. *C.glabrata* %17 oranıyla üçüncü sırada yer alırken, *C.parapsilosis* %16 ile dördüncü sırada gelmektedir. Diğer türler arasında, *C.kefyr* %4, *S.cerevisiae* %4, *C.dublinsiensis* %2, *C.lusitaniae* % ve son olarak *C.krusei* %1 oranında tespit edilmiştir.

- Çalışmamızla aynı merkezde olan Ocak 2019-Aralık 2020 tarihleri arasında yapılan çalışma [160] ile kendi güncel verilerimizi kıyasladığımızda, meydana gelen epidemiyolojik değişiklikler tür düzeyinde tanımlanma ve merkezlerin belirli periyotta verilerini güncellemesi gerektiğini doğrulamıştır.
- Çalışmamızda tanımlanan mantar türlerinin hasta cinsiyetine göre dağılımına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte ikinci sıklıkta tanımlanan *C.tropicalis*'in erkeklerde daha yüksek bir orana (%81,8) sahip olması dikkat çekmiştir.
- Çalışmamızda farklı mantar türlerinin yaşa göre dağılımı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. >65yaş hastalarda özellikle *Candida*'lar olmak üzere mantar türlerinin araştırılması tavsiye edilmektedir.
- Çalışmamızda mantar tür dağılımı ile klinik örnekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.
- *Candida* türleri, yoğun bakım hastalarında en yaygın invaziv mantar enfeksiyonu etkenidir ve yoğun bakım ünitelerinde kandidemi oranı, yoğun bakım ünitesi dışına kıyasla daha yüksek seyretmektedir.
- Klinik örneklerden izole edilen türlerinin sıklık dağılımları ve direnç oranları ülkeler, bölgeler, hastanelere ve bölümlere göre değişiklik göstermektedir.
- Amfoterisin B direnci tüm izolatlarda %14 oranında saptanmıştır.
- Çalışmamızda flukonazol direnci tüm izolatlar için %18 oranında tespit edilmemiştir. Verilerimiz diğer çalışmalarla uyumlu olmakla birlikte *C.albicans* dışı türlerde azalan duyarlılığı desteklemektedir. Hastanemizde kandidemi şüphesi olan hastalarda tür ve antifungal duyarlılık profilleri tam belirlenmeden önce ampirik olarak flukonazol başlama kararında dikkatli olunması gerektiği düşünülmektedir.

- Çalışmamızda vorikonazol direnci tüm izolatlar için %23 tespit edilmemiştir.
- Çalışmamızda itrakonazol direnci %30 oranında saptanmıştır. İtrakonazol direncindeki yüksekliğin, suşların yoğun bakım kaynaklı olup antifungal duyarlılık sonuçlarının beklenmeden ampirik olarak antifungal ilaç başlanılmasına bağlı olabileceği tahmin edilmektedir.
- Çalışmamızda flusitozin direnci %37 oranında saptanmıştır.
- Hastane ve yoğun bakım ünitelerinde kalış sürelerinin uzaması, invaziv girişimlerin artması ve uzun süreli uygunsuz/bilinçsiz geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı mantar infeksiyonlarını arttırmaktadır. Proflaktik antifungal kullanımı ise antifungal direnç gelişimine zemin oluşturabilmektedir. Hastanelerin servis ve klinik örneklere göre izole edilen mantar türlerini ve antifungal duyarlılık profillerinin belirlemesi, tedaviye yön verilmesi açısından oldukça önemlidir. Antifungal direnç profillerinin bölgesel ve periyodik takibi mantar infeksiyonlarının ampirik tedavilerinde yol gösterici olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Mora, C., Tittensor, D. P., Adl, S., Simpson, A. G. B., Worm, B., “How many species are there on Earth and in the ocean?” *PLoS Biol.*, 9(8): e1001127 (2011).
2. Gülmez, D., Alp, Ş., “Mantar enfeksiyonlarının laboratuvar tanısında klasik yöntemler ve yeni gelişmeler” *FLORA*;26(1):34-49 (2021).
3. Brown, G. D., Denning, D. W., Levitz, S. M., “Tackling human fungal infections” *Science*; 336:647 (2012).
4. Kohler, J.R., Casadevall, A., Perfect, J., “The spectrum of fungi that infects humans” *Cold Spring Harb Perspect Med*;5: a019273 (2014).
5. Hancı Yılmaz, S., Derici Karaca, Y., Şirin, M. C., Şamlıoğlu, P., Bayram, A., Ağuş, N., Yılmaz, N., “Üçüncü basamak bir hastanede, geriyatrik olgularda izole edilen candida türlerinin tiplendirilmesi ve kanda üreyen mayalarda antifungal duyarlılık” *Dicle Tıp Derg*;42(4):438–44 (2015).
6. Richardson, M., Lass-Flörl, C., “Changing epidemiology of systemic fungal infections” *Clin Microbiol Infect*;14(Suppl 4):5-24 (2008).
7. Taei, M, Chadeganipour, M, Mohammadi, R., “An alarming rise of nonalbicans Candida species and uncommon yeasts in the clinical samples; a combination of various molecular techniques for identification of etiologic agents” *BMC Res Notes*; 12(1):779 (2019).
8. Temiz, H, Temiz, S, Kaya, Ş., “Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Kandida Türlerinin Dağılımı ve Antifungal Duyarlılıkları” *Okmeydanı Tıp Derg*;31(1):13–7 (2015).
9. Bongomin, F, Gago, S, Oladele, R. O., Denning, D. W., “Global and multi-national prevalence of fungal diseases-estimate precision” *J Fungi (Basel)*;3 (2017).
10. Hilmioglu Polat, S., Seyedmousavi, S., Ilkit, M., Hedayati, M. T., Inci, R., Tumbay, E, Denning, D. W., “Estimated burden of serious human fungal diseases in Turkey” *Mycoses*; 62:22-31 (2019).
11. Dixon, D. M., Fromtling, R. A., “Morphology, Taxonomy and Classification of the Fungi” Murray, P. R., Baron, E. J., Pfaller, M. A., Tenover, F. C., Tenover, R. H. (Eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 6. ed. Washington DC: ASM Pres: 699-708 (1995).

12. İnci, R., “Mantarların yapıları, üreme özellikleri ve sınıflandırılması” Ustaçelebi Ş. (Ed). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Kitabı. 1. Baskı. Ankara: **Güneş Kitabevi**: 1015-1021 (1998).
13. Arda, M., “Temel Mikrobiyoloji” **Medisan Yayın Serisi**, No. 46, Genişletilmiş 2. Baskı, Ankara, Türkiye, 1-548 (2000).
14. Yücel, A. “Tıp mikolojisinin dünü ve bugünü” **1. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi**. İzmir: 3-15 (1999).
15. Gültekin, A., Koç, A. N., Atalay, M. A., “Candida Türlerinin Tanımlanmasında Kromojenik Besiyerinin Değerlendirilmesi” **Sağlık Bilimleri Dergisi**; 22 (1): 24-30 (2013).
16. Yücel, A., “Medical Mycology: Yesterday and Today” **Cerrahpasa Tıp Dergisi**, 30: 191-198 (1999).
17. Edwards, J. E., “Candida species” In: Mandell, G. L, Bennett, J. E, Dolin, R., editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. **Philadelphia**: Churchill Livingstone; p. 2938-58 (2005).
18. Kwan Chung, K. J., Bennett, J. E., “Medical Mycology” **Philadelphia**: Lea and Fabinger (1992).
19. Murray, P. R., Rosenthal, K. S., Pfaller, M. A., “Medical Microbiology”, 9th ed. **Philadelphia**: Elsevier Saunders :650-61 (2021).
20. Lehmann, P. F., “Fungal structure and morphology” In: Merz, W. G., Hay, R. J., editors. **Topley&Wilson’s Microbiology and Microbial Infections**. 10th ed. London: Hodder Arnold; p.69-81 (2005).
21. De Hoog, G. S., Bowman, B., Graser, Y., Haase, G., El Fari, M., Gerrits van den Ende, A. H., Melzer-Krick, B., Untereiner, W. A., “Molecular phylogeni and taxonomy of medically important fungi” **Med Mycol**; 36 (1): 52- 56 (1998).
22. Mc Ginnis, M. R., Rinaldi, M. G., “Selected medically important fungi and some common synonyms and absolute names” **Clin Infect Dis**; 21: 777- 778 (1995).
23. Ruiz-Herrera, J., Elorza, M. V., Valentin, E., Sentandreu, R., “Molecular organisation of the cell wall of Candida albicans and its relation to pathogenity” **FEMS Yeast Res**, 6(1): 14-29 (2006).
24. Koneman, E. W., Ailen, S. D., Janda, W. M., “Mycology. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology”, 5th ed. **Phidelfia**: Lippincott Co: 983-1069 (1997).
25. Shoham, S., Levitz, S. M., “The immun response to fungal infections” **Br J Haematol**; 129: 569-582 (2005).



26. Mc Ginnis, M. R., Rinaldi, M. G., "Selected medically important fungi and some common synonyms and obsolete names" *Clin Infect Dis*; 21: 777- 778 (1995).
27. Joklik, W. K., Willett, H. P., Amos, D. B., Wilfert, C. M., "Medical mycology", In: "Zinsser Microbiology", 20th.
28. Tünger, A., Çavuşoğlu, C., Korkmaz, M., "Mikrobiyoloji 2000" Birinci Baskı. *Asya Tıp Yayınevi* (1998).
29. Haşçelik, G., "İnfeksiyon etkenlerinin genel özellikleri" Topçu, A. W., Söyletir, G., Doğanay, M., (Eds). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 3. Baskı. İstanbul: *Nobel Kitabevi*:3-30 (2008).
30. Tümbay, E., "Mantarların Yapıları, Üreme Özellikleri ve Sınıflandırılması" Ed. Ustaçelebi. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: *Güneş Kitabevi*; 1015- .1021 (1999),
31. Warnock, D. W., "Mantarların Taksonomisi ve Sınıflandırılması" In: Başustaoğlu, A. (ed), Klinik Mikrobiyoloji. 9th Ed. Ankara: *Atlas Kitabevi*:1721-1727 (2009).
32. Bilgehan, H., "Candida'ların tarihçesi, ekolojisi ve dağılımı" Ed: Tümbay, E., Candida ve enfeksiyonları. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No 6. İzmir, *Bilgehan Basımevi*:1-8 (1986).
33. Terr, A. I., "Are indoor molds causing a new disease?" *J Allergy Clin Immunol*;113(2):221- 226 (2004).
34. Brandt, M. E., Warnock, D. W., "Laboratory aspects of medical mycology" Dismukes, W. E., Pappas, P. G., Sobel, J. D., editors. Clinical mycology. Oxford: *University Press*; 3- 22 (2003).
35. Yeğenoğlu, Y., "Mantarlar" Bozkaya, E, ed. Tıbbi Mikrobiyoloji-1. *Nobel Tıp kitabevi*; 181-192 (2002).
36. Erbakan, N., "Derinin Mantar Hastalıkları" Ankara, *Türkiye Klinikleri Yayınevi*: 1-85 (1989).
37. Ernest Jawest, M. D., Warren Levinson, M. D. (Tercüme), DüNDAR, İ. H., Kılıç, B., Memişoğlu, R., Erken, E., Özkan, K., Özgüven, T., Yarkın, F., "Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji", *İstanbul Barış Kitabevi*; 268-272 (1997).
38. Tümbay, E. "Pratik Tıp Mikolojisi" İzmir, *Bilgehan Basımevi*, Bornova. 1. Baskı; 3- 219 (1983).
39. Unat, E. K., Yücel, A., Altaş, K., Samastı, M., "Dermatofitler ve parazitlikleri", Unat'ın Tıp Parazitolojisi. İstanbul, *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları*, 4. Baskı; 682-712 (1991).

40. Huffnagle, G. B., Herring, A. C., Traynor, T. R., "Role of fungal virulence factors in evasion of host defences", *ARBS Ann Rev Sci*;2:77-90 (2000).
41. Çerikçioğlu, N., "Mantarlarda virülans faktörleri", *ANKEM Derg*, 26(Ek2), p. 261-269 (2012).
42. Yucesoy, M., Marol, S., "Determination of esterase activity of Candida varieties", *Mikrobiyol Bul*, 37(1), p. 59-63 (2003).
43. Díaz-Jiménez, D. F., Pérez-García, L. A., Martínez-Álvarez, J. A., Mora-Montes, H. M., "Role of the fungal cell wall in pathogenesis and antifungal resistance", *Curr. Fungal. Infect. Rep*;6:275–282 (2012).
44. Staniszewska, M., "Virulence Factors in Candida species", *Curr Protein Pept Sci*; 21(3):313-323 (2020).
45. Kauffman, C. A., Pappas, P. G., Sobel, J. D., Dismukes, W. E., "Essentials of clinical mycology", 2nd ed. New York: *Springer*, (2011).
46. Ampel, N. M., "Fungal Pathogenesis: Principles and Clinical Applications", In: Calderone, R. A., Cihlar, R. L (eds). *Clinical Infectious Diseases*. 9th ed. New York: Marcel Dekker, (2002).
47. Willke, A. T., Söyletir, G., Doğanay, M., "Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi", 3.baskı. İstanbul: *Nobel Tıp Kitabevleri*, (2008).
48. Mitchell, A. P., "Dimorphism and virulence in Candida albicans", *Curr Opin Microbiol*; 1(6):687–92 (1998).
49. Yücel, A., Kantarcıoğlu, A. S., "Candidaların Patojenlik Belirtgenleri", *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*; 31(3): 172-86 (2000).
50. Çerikoğlu, N., "Mantarlarda virülans faktörleri", *Ankem Dergisi*; 26(Ek 2): 261-69 (2012).
51. Kuştimur, S., "Kandida patogeneğinde rol oynayan faktörler", *Mikrobiyoloji Blt*. 28:2:1- 175-181 (1994).
52. Culter, J. E., "Putative virulans factors of Candida albicans", *Annu. Rev. Microbiol*. 45; 187 (1991).
53. Uludağ Atun, H., Şener, B., "Biyofilm enfeksiyonları ve antibiyotik direnci", *Hacettepe Tıp Dergisi*, 39, p. 82-88 (2008).
54. Tobudic, S., Kratzer, C., Lassnigg, A., Presterl, E., "Antifungal susceptibility of Candida albicans in biofilms", *Mycoses*, 55(3), p. 199-204 (2012).
55. Costerton, J. W., Stewart, P. S., Greenberg, E. P., "Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections", *Science*, 284(5418), p. 1318-22 (1999).

56. Ramage, G., Saville, S. P., Thomas, D. P., Lopez-Ribot, J. L., “Candida biofilms: an update”, *Eukaryot Cell*, 4(4), p. 633-8 (2005).
57. Howard, D. H., “Acquisition, Transport and Storage of Iron by Pathojenik Fungi”, *Clin Microbiol Rev*; 12: 394- 404 (1998).
58. Ener, B., Douglas, L. J., “Correlation between cell-surface hydrophobicity of Candida albicans adhesion to buccal epithelial cells”, *Fems Microbiol Letter* 99:37-42 (1992).
59. Barchiesi, F., Caggiano, G., Falconi, D. I., Francesco, F. D., Montagna, M. T., Barbuti, S., Scalise, G., “Outbreak fungemia due to Candida parapsilosis in a pediatric oncology unit”, *Diagn. Microbiol. Infect. Dis*; 49:269- 271 (2004).
60. Rodriguez-Todela, J. L, Martinez-Suarez, J. V., “Improved medium for flukonazole susceptibility testing of Candida albicans”, *Antimicrob Agents Chemother*, 38:45- 48 (1994).
61. Terr, A. I., “Are indoor molds causing a new disease?”, *J Allergy Clin Immunol*, 113(2):221- 226 (2004).
62. Anđ Küçüker, M., Tümbay, E., Anđ, Ö., Erturan, Z., “Tıbbi Mikrobiyoloji”, 9. Baskı. *Nobel Tıp Kitap Evi*. ISBN: 975-420-127-7 (2002).
63. Fındık, D.,” BRS: Mikrobiyoloji ve İmmünoloji”,1. Baskı, *İstanbul Medikal Yayıncılık Çeviri Eserler dizisi*. ISBN: 978-605-4949-90-8 (2007).
64. Jawetz, Melnick ve Adelberg Tıbbi Mikrobiyoloji. *Nobel Tıp Kitapevleri* Tic. Ltd. Şti. ISBN: 978-975-420-072-9 (2014).
65. Vest, B. E., Krauland, K., “Malassezia Furfur”, *StatPearls*, (2023).
66. Priscila Marques de Macedo, Dayvison Francis Saraiva Freitas, “Superficial Infections of the Skin and Nails”, *Encyclopedia of Mycology*. Volume 1, Pages 707-718 (2021).
67. Noguchi, H., Hiruma, M., Inoue, Y., Miyata, K., Tanaka, M., Ihn, H., “Tinea nigra showing a parallel ridge pattern on dermoscopy”, *The journey of dermatology*. Volume 42, Issue5 May. Pages 518-520 (2015).
68. Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Image Library. *Piedraia hortae*.
69. Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Image Library. *Trichosporon beigeli*.
70. Shams-Ghahfarokhi, M., Mosleh-Tehrani, F., Ranjbar-Bahadori, S., Razzaghi-Abyaneh, M., “An epidemiological survey on cattle ringworm in major dairy farms of Mashhad city, Eastern Iran”, *IRAN. J. MICROBIOL.* 1 (3): 31-36 (2020).

71. Tosuner, Z., Yıldız, P., Dizman, D., Su, Ö., Can, F., Demirkesen, C., “Kromblastomikozis, Olgu Sunumu”, *ACU Sağlık Bil Derg* (4):241-243 (2017).
72. Turna, Ö., Aybar, M. D., Karagöz, Y., Tuzcu, G., Erbudak, E., Dinç, E., “Ayak miçetoması ve karakteristik görüntüleme bulguları: olgu sunumu ve literatür değerlendirmesi”, *Pam Tıp Derg* 6(3):162-166 (2013).
73. Tümbay, E., “Candida türleri, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji” Ustaçelebi Ş, 1081-1086, *Güneş Kitabevi*, Ankara, (1999).
74. Saraçlı, M. A., “Tıbbi mikrobiyoloji” In: Murray P. R., Rosenthal, K. S., Pfaller, M. A., Başustaoğlu, A. C., Yıldırım, Ş. T., Tanyüksel, M., Yapar, M. (Eds.), *Atlas Kitapçılık*, pp. 679-688 (2016).
75. Gómez, J., García-Vázquez, E., Espinosa, C., Ruiz, J., Canteras, M., Hernández-Torres, A., Baños, V., Herrero, J. A., Valdés, M., “Nosocomial candidemia at a general hospital: The change of epidemiological and clinical characteristics. A comparative study of 2 cohorts (1993–1998 versus 2002–2005)” *Rev Iberoam Micol* 26(3): 184-188 (2009).
76. Uzun, Ö., “Dissemine kandidiyazis” In: Akova, M., Akan, H. (editörler), “İmmün Sistemi Baskılanmış Hastalarda invaziv Fungal enfeksiyonlar”, 1. baskı Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 67-84 (2006).
77. Zaoutis, T. E., Prasad, P. A., Localio, A. R., Coffin, S. E., Bell, L. M., Walsh, T. J., Gross, R., “Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: implications for prevention”, *Clin Infect Dis* 51(5): e38-45 (2010).
78. Pana, Z. D., Kotzadamis, D., Roilides, E., “Invasive Candidiasis in Pediatric Intensive Care Unit: More Challenges” *Pediatr Infect Dis J* 37(12): 1309-1311 (2008).
79. Iwen, P. C., “Mycotic Diseases”, In: McPherson: Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. vol. 61 Chapter. An Imprint of Elsevier. W.B. Saunders, 1155-1187 (2011).
80. Hazen, K. C., Howell, S. A., “Candida, Cryptococcus ve Tıbbi Önemi Olan Diğer Mantarlar” (Çev: Ed. Başustaoğlu, A.) Klinik Mikrobiyoloji, *Atlas Kitabevi*, Ankara, 1762- 1765 (2009).
81. Magill, S. S., Swoboda, S. M., Johnson, E. A., Merz, W. G., Pelz, R. K., Lipsett, P. A., Hendrix, C. W., “The association between anatomic site of Candida colonization, invasive candidiasis and mortality in critically ill surgical patients”, *Diagn Microbiol Infect Dis* 55(4): 293-301, (2006).
82. Pfaller, M. A., Diekema, D. J., “Epidemiology of Invasive Candidiasis: a Persistent Public Health Problem”, *Clin Microbiol Rev* 20 (1): 133-163 (2007).
83. Arjuna, N. B., Morrison, E. J., Morrison, C. J., “Laboratory Diagnosis of Invasive Candidiasis”, *The Journal of Microbiology*, 43: 65-84 (2005).

84. Magill, S.S., Swoboda, S.M., Johnson, E.A., Merz, W. G., Pelz, R. K., Lipsett, P. A., Hendrix, C. W., “The association between anatomic site of *Candida* colonization, invasive candidiasis and mortality in critically ill surgical patients”, *Diagn Microbiol Infect Dis* 55(4): 293-301, (2006).
85. Forbes, B., Daniel, F., Sahn, A. S., Weissfeld, “Bailey and Scott’s: Diagnostic microbiology”, Ninth edition, 1031s., s.689 (1994).
86. Meis, J. F., Ruhnke, M., De Pauw, B. E., Odds, F. C., Siegert, W., Verweij, P. E., “*Candida dubliniensis* Candidemia in Patients with Chemotherapy-Induced Neutropenia and Bone Marrow Transplantation”, *Emerg Infect Dis*. 5 (1): 150–153 (1999).
87. Sullivan, D. J., Moran, G. P., Pinjon, E., Al-Mosaid, A., Stokes, C., Vaughan, C., Coleman, D. C., “Comparison of the epidemiology, drug resistance mechanisms, and virulence of *Candida dubliniensis* and *Candida albicans*”, *FEMS Yeast Res*, 369–376 (2004).
88. Zhang, W., Song, X., Wu, H., Zheng, R., “Epidemiology, species distribution, and predictive factors for mortality of candidemia in adult surgical patients”, *BMC Infect Dis*, Jul 13;20(1):506 (2020).
89. Bolotin-Fukuhara, M., Fairhead, C., “*Candida glabrata*: a deadly companion?”, *Yeast*, Aug;31(8):279–88 (2014).
90. Kumar, K., Askari, F., Sahu, M. S., Kaur, R., “*Candida glabrata*: A Lot More Than Meets the Eye”, *Microorganisms*, Jan 30;7(2) (2019).
91. Hirayama, T., Miyazaki, T., Yamagishi Y., Mikamo H., Ueda T., Nakajima K., Takesue, Y., Mukae, H., “Clinical and microbiological characteristics of *Candida guilliermondii* and 74 *Candida fermentati*” *Antimicrob Agents Chemother*, Jun 1;62(6) (2018).
92. Savini, V., Catavitello C., Onofrillo D., Masciarelli G., Astolfi D., Balbinot A., Febbo, F., D’Amario, C., D’Antonio, D., “What do we know about *Candida guilliermondii*? A voyage throughout past and current literature about this emerging yeast.” *Mycoses*, Sep 1;54(5):434–41 (2011).
93. Seyer, A., Yaman, M., Khalil, I., Biter, G., Yalçın, B., Kalkancı, A., Kuştimur, S., “Çeşitli Besiyerlerinde *Candida* Türlerinin Morfolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi”, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 39 (3-4): 69-72 (2009).
94. Munson, E. L., Troy, D. R., Weber, J. K., Messer S. A., Pfaller, M. A., “Presumptive identification of *Candida kefyr* on Levine formulation of eosin methylene blue agar”, *Journal of Clinical Microbiology*, 40(11), p. 4281-4284 (2002).

95. Farmakiotis, D., Kontoyiannis, D. P., “Epidemiology of antifungal resistance in human pathogenic yeasts: current viewpoint and practical recommendations for management”, *Int J Antimicrob Agents*, Sep 1;50(3):318–24 (2017).
96. Khan, Z., Ahmad, S., Al-Obaid, K., Joseph, L., Chandy, R., “Candida kefyr as a cause of bloodstream infection and adjunctive role of biomarkers in its diagnosis”, *J Mycol Med*, Mar 1;25(1):71–5 (2015).
97. Cebeci Güler, N., Tosun, İ., Bayramoğlu, G., Buruk, K., Aydın, F., “Klinik Örneklerden İzole Edilen Candida parapsilosis Kompleks Türlerinin (C. parapsilosis sensu stricto, C. metapsilosis ve C. orthopsilosis) Genotipik Olarak Tanımlanması ve Dağılımlarının Belirlenmesi”, *Mikrobiyol Bul* 45 (4): 723-728 (2011).
98. Canto´ n, E., Pema´ n, J., Quindo´ s G., Eraso, E., Miranda-Zapico, I., A´ lvarez, M., Merino, P., Campos-Herrero, I., Marco, F., Gomez G de la Pedrosa, E., Yagüe, G., Guna, R., Rubio, C., Miranda, C., Pazos, C., Velasco, D., FUNGEMYCA Study Group, “Prospective multicenter study of the epidemiology, molecular identification, and antifungal susceptibility of Candida parapsilosis, Candida orthopsilosis, and Candida metapsilosis isolated from patients with candidemia”, *Antimicrob Agents Chemother*, 55, 5590–5596 (2011).
99. Zhang, J., Silao, F. G. S., Bigol, U. G., Bungay, A. A. C., Nicolas, M. G., Heitman, J., Chen, Y. L., “Calcineurin Is Required for Pseudohyphal Growth, Virulence, and Drug Resistance in Candida lusitaniae. Bahn Y-S, editör”, *PLoS One*, Aug 31;7(8): e44192 (2012).
100. Yamamoto, S., Ikeda, M., Fujimoto, F., Okamoto, K., Wakabayashi, Y., Sato, T., Tatsuno, K., Kaburaki, T., Yoshida, S., Okugawa, S.,6, Koike, K., Moriya, K., “Bilateral Candida endophthalmitis accompanying Candida lusitaniae bloodstream infection: A case report”, *J Infect Chemother*, Feb 1;24(2):147–9 (2018).
101. Hawkins, J. L., Baddour, L. M., “Candida lusitaniae infections in the era of fluconazole availability”, *Clin Infect Dis* 36(2): 8-14 (2003).
102. Larone, D. H., “Yeasts and yeastlike organisms”, In: Medically Important Fungi, 3rd ed. Washington, *ASM Press* s.61-90 (1995).
103. Kidd, S. E., Abdolrasouli, A., Hagen, F., “Fungal Nomenclature: Managing Change is the Name of the Game”, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 10, Issue 1, January 2023, ofac559 (2023).
104. Warris, A., Voss, A., Verweij, P. E., “Hospital sources of Aspergillus species: New routes of transmission?” *Rev Iberoam Micol*, 18(4):156-612 (2001).
105. Kurup, V. P., Kumar, A., “Immunodiagnosis of Aspergillosis”, *Clin Microbiol Rev*, 4(4):439- 56 (1991).
106. İnci, R., “Aspergilloz”, Ustaçelebi Ş. (Ed). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Kitabı. 1. baskı. Ankara: *Güneş Kitabevi*, 1093-1098 (1999).

107. Yapar, N., "Aspergillus ve diğer mantarlar", *Klimik dergisi*, 20(2):30-32 (2007).
108. Soubani, A. O., Khanchandani, G., Ahmed, H. P., "Clinical significance of lower respiratory tract Aspergillus culture in elderly hospitalized patients", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 23(6):491-494 (2004).
109. Shaukat, A., Bakri, F., Young, P., Hahn, T., Ball, D., Baer, M. R., Wetzler, M., Slack, J. L., Loud, P., Czuczman, M., McCarthy, P. L., Walsh, T. J., Segal, B. H., "Invasive filamentous fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients after recovery from neutropenia: Clinical, radiologic, and pathologic characteristics", *Mycopathologia*, 159(2):181-188 (2005).
110. Uzun Ö., "Yoğun Bakım Ünitesinde Fungal İnfeksiyonlara Yaklaşım", *Yoğun Bakım Dergisi*, 3(2):135-144 (2003).
111. Kennedy, M. J., Sigler, L., "Aspergillus, Fusarium, and other opportunistic Moniliaceous Fungi", Murray, P. R., Baron, E. J., Pfaller, M. A., Tenover, F. C., Tenover, R. H. (Eds), *Manual of Clinical Microbiology*. 6. ed. Washington Dc: ASM pres, 765-790 (1995).
112. Cornely, O. A., "Aspergillus to Zygomycetes: Causes, Risk Factors, Prevention, and Treatment of Invasive Fungal Infections", *Infection*, 36(6):605-606 (2008).
113. Park, S. B., Kang, M. J., Whang, E. A., Han, S. Y., Kim, H. C., Park, K. K., "A Case of Primary Cutaneous Aspergillosis in a Renal Transplant Recipient", *Transplantation Proceedings*, 36:2156- 2157 (2004).
114. Ener, B., "Candida infeksiyonlarında epidemiyoloji ve laboratuvar tanı", *ANKEM dergisi*, 22: 264-9 (2008).
115. Richardson, M. D., Warnock, D. W., "Fungal infection: diagnosis and management", 3rd ed. Massachusetts: Blackwell, (2012).
116. Procop, G. W., Church, D. L., Hall, G. S., "Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology", 7th ed. Philadelphia: *Wolters Kluwer Health*, (2017).
117. Hazen, K. C., Howell, S. A., "Candida, Cryptococcus and other yeasts of medical importance", In: Murray, P. R., Baron, E. J., Jorgensen, J. H., Landry, M. L., Pfaller, M. A., editors, *Manual of Clinical Microbiology*, 9th ed. Washington DC: ASM Press, 1762-88 (2007).
118. Mandell, G., Bennett, J. E., Dolin, R., "Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases", 7th ed. *Philadelphia: Elsevier*, (2009).
119. Iwen, P. C., "Mycotic Diseases", In: McPherson: Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. vol. 61 Chapter. An Imprint of Elsevier. *W.B. Saunders*, 1155-1187 (2011).

120. Pfaller, M. A., McGinnis, M. R., “The laboratory and clinical mycology”, Anaissie, E. J., McGinnis, M. R., Pfaller, M. A. (Eds), *Clinical Mycology*, 2. Ed. **Chuchill Livingstone: Elsevier**, 55-77 (2009).
121. Walsh, T. H., Hayden, T. H., Larone, D. H., “Larone’s Medically Important Fungi: A Guide to Identification”, 6th ed. Washington DC: **ASM Press**, (2018).
122. Guarner, J., Brandt, M. E., “Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century”, ***Clin Microbiol Rev***, 24:247-80 (2011).
123. Yıldırım, Ş. T., “Mantar infeksiyonlarında laboratuvar tanı”, Ustaçelebi Ş. (Ed). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Kitabı*. 1. baskı. Ankara: **Güneş Kitabevi**, 1129-1144 (1999).
124. Petrucelli, M. F., Abreu, M. H., Cantelli, B. A. M., Segura, G. G., Nishimura, F. G., Bitencourt, T. A., Marins, M., Fachin, A. F., “Epidemiology and diagnostic perspectives of dermatophytoses”, ***J Fungi (Basel)***;6 (2020).
125. Gulmez, D., Alp S., Gursoy, G., Ayaz, C. M., Dogan, O., Arıkan-Akdagli, S., Akova, M., “Mixed fungaemia: an 18-year report from a tertiary-care university hospital and a systematic review”, ***Clin Microbiol Infect***, 26:833-841 (2020).
126. Marcos, Y., Pincus, D. H., “Fungal Diagnostics: Methods and Protocols”, O’Connor, L., Glyn, B. editors., ***Methods in Molecular Biology***, 968: 25-55 (2013).
127. Çetinkaya, Z., Fidan, F., Ünlü, M., Hasenekoğlu, Ğ., Tetik, L., Demirel, R., “Afyon Atmosferinde Alerjen Fungus Sporları”, ***Akciğer Arşivi***, 6:140-144 (2005).
128. Çetinkaya, Z., Altindis, M., Aktepe, O. C., Karabicak, N., “Klinik Örneklerden İzole Edilen Candida Türlerinin Tanısında Farklı Yöntemlerin Karşılaştırılması”, ***Mikrobiyol Bul***, 37: 269-276 (2003).
129. Shahzad, A., Cohrs, R. J., Shen, A., Lass-Flörl, C, “Human Fungal Infections: Need to Improve Diagnosis with New Biomarkers Developed by Translational Research”, ***Mol Med Ther*** 1:1, (2012).
130. Yeo, S. F., Wong, B., “Current status of nonculture methods for the diagnosis of invasive fungal infections”, ***Clin Microbiol Rev***, 15: 464- 485 (2002).
131. McLintock, L. A., Jones, B. L. “Advances in the molecular and serological diagnosis of invasive fungal infection in haemato-oncology patients”, ***Br J Haematol***, 126 (3), 289- 297 (2004).
132. Hage, C. A., Carmona, E. M., Epelbaum, O., Evans, S. E., Gabe, L. M., Haydour, Q., Knox, K. S., Kolls, J. K., Murad, M. H., Wengenack, N. L., Limper, A. H., “Microbiological Laboratory Testing in the Diagnosis of Fungal Infections in Pulmonary and Critical Care Practice. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline”, ***Am J Respir Crit Care Med***, 200:535-50 (2019).



133. Ullmann, A. J., Aguado, J. M., Arıkan-Akdaglı, S., Denning, D. W., Groll, A. H., Lagrou, K., et al, "Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline", *Clin Microbiol Infect*, 24(Suppl 1): e1-e38 (2018).
134. Bilgin, A., "İnvaziv Mantar İnfeksiyonu Tanısında Kullanılan Radyolojik ve Serolojik Testlerle İlgili Tanımlar", *ANKEM Derg*; 23 (Ek 2): 122-125 (2009).
135. Wickes, B. L., Romanelli, A. M., "Diagnostic mycology: Xtreme challenges", *J Clin Microbiol*;58 (2020).
136. Pitarch, A., Nombela, C., Gil, C., "Diagnosis of invasive candidiasis: From gold standard methods to promising leading-edge Technologies", *Curr Top Med Chem*, 18:1375-92 (2018).
137. Massire, C., Buelow, D. R., Zhang, S. X., Lovari, R., Matthews, H. E., Toleno, D. M., Metzgar, D., Sampath, R., Blyn, L. B., Ecker, D. J., Gu, Z., Walsh, T. J., Hayden, R. T., "PCR followed by electrospray ionization mass spectrometry for broad-range identification of fungal pathogens", *J Clin Microbiol*, 51:959-66 (2013).
138. Kuştımur, S., "Antifungal duyarlılık testleri", Ustaçelebi, Ş., Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Öncü Basımevi. *Güneş Kitabevi*, 1159- 1165 (1999).
139. EspinellIngroff, A. V., Pfaller, M. A. "Susceptibility Test Methods: Yeast and Filamentous Fungi. In Manual of Clinical Microbiology", Murray, P. R., Baron, E. J., Jorgensen, J. H., Landry, M. L., Pfaller, M. A. (Eds.), 9 ed. *ASM Press*, Washington. pp. 1972-1986 (2007).
140. Lass-Flörl, C., Perkhofer, S., "In vitro susceptibility-testing in Aspergillus species", *Mycoses*, 51(5):437-446 (2008).
141. Neely, M. N., Ghannoum, M. A., "The exciting future of antifungal therapy", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 19 (12), 897- 914 (2000).
142. Pfaller, M. A., Messer, S. A., Mills, K., Bolmström, A., "In vitro susceptibility testing of filamentous fungi: comparison of Etest and reference microdilution methods for determining itraconazole MICs", *J Clin Microbiol*, 38(9):3359-3361 (2000).
143. Cherry, J. D., Harrison, G. J., Kaplan, S. L., "Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases", 7. Edition. by Saunders An Imprint of Elsevier, 2735-3327 (2014).
144. Dalgıç, N., Erdal, İ. "Sistemik Etkili Antifungal İlaçlar", *Klinik Pediatri*, 4(3), 90-98 (2005).
145. Yeğenoğlu, Y., "Antifungal Direnci Gösteren Mantarlar", *ANKEM Derg*, 26(Ek2), 254-260 (2012).

146. Murray, P. R., Rosenthal, K. S., Pfaller, M. A. “Antifungal Agents. In Medical Microbiology”, Murray P. R., Rosenthal K. S., Pfaller M. A. (Eds.), Elsevier, Philadelphia. pp. 679-688 (2009).
147. Arıkan, S., Rex, J. H., “Antifungal Ajanlar”, Çev. Ed. Başustaoğlu, A., Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: *Atlas Kitabevi*, 1949-1960 (2009).
148. Cohen, J., Opal, S. M., Powderly, W. G., “Infectious Diseases”, 3. Baskı, *Kindle Edition*, 149; 1477-1489 (2010).
149. Sheehan, D. J. Hitchcock, C. A, Sibley, C. M. “Current and emerging azole antifungal agents”, *Clin Microbiol Rev*, 12 (1), 40- 79 (1999).
150. Murray, P. R., Rosenthal, S., Pfaller, M. A., Tümbay, E., “Fırsatçı Mikozyozlar”, Tıbbi Mikrobiyoloji. Altıncı Baskı. Çev. Ed. Başustaoğlu, A. C., *Atlas Kitapçılık* Ankara;751-774 (2010).
151. Alexander, B. D., Perfect, J. R., “Antifungal Resistance Trends Towards The Year 2000. Implication For Therapy And New Approaches”, *Drugs*, 54(5): 657-78 (1997).
152. Arendrup, M. C., Meletiadis, J., Mouton, J. W., Lagrou, K., Hamal, P., Guinea, et al, “Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts”, EUCAST E.DEF 7.3.2;1-21 (2020).
153. Borjian Boroujeni, Z., Shamsaei, S., Yarahmadi, Y., Getso, M. I., Khorashad, A. S., Haghighi, L., et al, “Distribution of invasive fungal infections: Molecular epidemiology, etiology, clinical conditions, diagnosis and risk factors: A 3-year experience with 490 patients under intensive care”, *Microbial Pathogenesis* Volume 152, March, 104616 (2021).
154. Wang, M., Zhang, C., Li, Z., Ji, B., Man, S., Yi, M., Li, R., Hao, M., Wang, S., “Epidemiology and antifungal susceptibility of fungal infections from 2018 to 2021 in Shandong, eastern China: A report from the SPARSS program”, *Indian Journal of Medical Microbiology*. Volume 47, January–February, 100518 (2024).
155. Bayram, Y., Gültepe, B., Özlük, S., Güdücüoğlu, H., “Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Candida Kökenlerinin İdentifikasyonu ve Antifungal Duyarlılıklarının Araştırılması”, *Van Tıp Dergisi*: 19 (4): 177-181, (2012).
156. Çolak, M., Aşgın, N., “Retrospective assessment of fungal pathogens isolated from various clinical samples in a tertiary care hospital in Turkey: A cross-sectional study”, *J Surg Med*, 5(4):362-366 (2021).
157. Sav, H., Demir, G., Atalay, M. A., Koç, A. N., “Klinik örneklerden izole edilen Candida türlerinin değerlendirilmesi”, *Türk Hij Den Biyol Derg*, 70(4): 175-80 (2013).

158. Güldemir, D., Karagöz, A., Dal, T., Tekin, A., Özekinci, T., Durmaz, R., “Hastane kaynaklı enterokok izolatlarının pulsed-field jel elektroforezis yöntemiyle moleküler tiplendirilmesi”, *Türk Hij Den Biyol Derg*, 72(1): 1-10 (2015).
159. Gülmez, D., Sığ, A. K., Akar, N., Duyan, S., Arıkan Akdağlı, S., “Enfeksiyon etkeni mantarların zamana göre sıklık ve tür dağılımlarındaki değişimler: 12 yıllık (2008-2019) mikoloji laboratuvarı verileri ne söylüyor?” *Mikrobiyol Bul*, 55(1):53-66 (2021).
160. Özcan, N., Ezin, Ö., Akpolat, N., Bozdağ, H., Mete, M., Gül, K., “Klinik örneklerde saptanan *Candida* türlerinin MALDI-TOF MS ile tiplendirilmesi”, *Dicle Tıp Dergisi*, 43 (3): 390-394 (2016).
161. Etiz, P., Kibar, F., Ekenoğlu, Y., Yaman, A., “Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımının ve antifungal duyarlılıklarının retrospektif olarak değerlendirilmesi”, *ANKEM Derg*, 29(3):105-113 (2015).
162. Oberoi, J. K., Wattal, C., Goel, N., Raveendran, R., Datta, S., Prasad, K., “Non-albicans *Candida* species in blood stream infections in a tertiary care hospital at New Delhi, India”, *The Indian Journal of Medical Research*, 136(6), 997–1003 (2012).
163. Bajwa, S., Kulshrestha, A., “Fungal infections in intensive care unit: challenges in diagnosis and management”, *Annals of Medical and Health Sciences Research*, 3(2), 238–244 (2013).
164. Bailly, S., Maubon, D., Fournier, P., Pelloux, H., Schwebel, C., Chapuis, C., Foroni, L., Cornet, M., Timsit, J. F., “Impact of antifungal prescription on relative distribution and susceptibility of *Candida* spp. – Trends over 10 years”, *Journal of Infection*, 72(1), 103–111 (2016).
165. Karvar, Ş, Delialioğlu, N., “Kan kültüründen izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılığının araştırılması,” *FLORA*, 28(3):331-340 (2023).
166. Sarıgüzel, F. M., Koç, A. N., Karagöz, S., “Kan Kültürlerinden İzole Edilen Maya Türlerinin Vitek 2 Sistemi ile Tanımlanması ve Antifungal Duyarlılıkları”, *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 12:261-8 (2015).
167. Kılınçel, Ö., Akar, N., Karamurat, Z. D., Çalışkan, E., Öksüz, Ş., Öztürk, C. E., Şahin, İ., “Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Candida* Türlerinin Dağılımı ve Antifungal Duyarlılıkları”, *Türk Mikrobiyoloji Cemiyet Derg*, 48(4):256–63 (2018).
168. Alçi, G., Aşkın Keçeli, S., Sarıtaş, B. V., “Distribution Of *Candida* Species Isolated From Different Clinical Specimens And Their Antifungal Susceptibility Profile: A 5 Year Retrospective Analysis”, *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, e-ISSN: 2149-8571 (2022).
169. Márquez, F., Iturrieta, I., Calvo, M., Urrutia, M., Godoy-Martínez, P., “Epidemiology and antifungal susceptibility of species producing candidemia in Valdivia, Chile”, *Rev Chil Infectol*, 34(5):441-6 (2017).

170. Kooshki, P., Rezaei-Matchkolaei, A., Mahmoudabadi, A. Z., “The patterns of colonization and antifungal susceptibility of *Candida*, isolated from preterm neonates in Khorramabad, South West of Iran”, *J Mycol Med*, 28(2):340–4 (2018).
171. Zer, Y., Balcı, İ., “Yoğun Bakım Ünitesindeki Hastalardan İzole Edilen *Candida* Suşlarının İdentifikasyonu ve Antifungal Duyarlılıkları”, *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 230–4 (1999).
172. Kılınçel, Ö., Akar, N., Karamurat, Z. D., Çalışkan, E., Öksüz, Ş., Öztürk, C. E., Şahin, İ., “Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Candida* Türlerinin Dağılımı ve Antifungal Duyarlılıkları”, *Türk Mikrobiyoloji Cemiy Derg*, 48(4):256–63 (2018).
173. Yılmaz Hancı, S., Karaca Derici, Y., Şirin, M. C., Şamlıoğlu, P., Bayram, A., Ağuş, N., Yılmaz, N., “Üçüncü basamak bir hastanede, geriatrik olgularda izole edilen *Candida* türlerinin tiplendirilmesi ve kanda üreyen mayalarda antifungal duyarlılık”, *Dicle Tıp Dergisi*, 42 (4): 438-444 (2015).
174. Garnacho-Montero, J., Díaz-Martín, A., García-Cabrera, E, Ruiz Pérez de Pipaón, M., Hernández-Caballero, C., Aznar-Martín, J., Cisneros, J. M., Ortiz-Leyba, C., “Risk factors 76 for fluconazole-resistant candidemia”, *Antimicrob Agents Chemother*, 54(8):3149–54 (2010).
175. Öztürk, T., Özseven, A. G., Sesli Çetin, E., Kaya, S., “Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Candida* Suşlarının Tiplendirilmesi ve Antifungal Duyarlılıklarının Araştırılması”, *Kocatepe Medical Journal* 14: 17-22/Ocak 2013.
176. Boschman, C. R., Bodnar, U. R., Tornatore, M. A., Obias, A. A., Noskin, G. A., Englund, K., Postelnick, M. A., Suriano, T., Peterson, L. R., “Thirteen-year evolution of azole resistance in yeast isolates and prevalence of resistant strains carried by cancer patients at a large medical center”, *Antimicrob Agents Chemother*. 42(4):734–8 (1998).
177. Pfaller, M. A, Diekema, D. J., “Twelve years of fluconazole in clinical practice: Global-trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*”, *Clin Microbiol Infect*; 10 (2004).
178. Er, H., Özkalay Yılmaz, N., Karaca Derici, Y., Hancı, S., Saba Çopur, Ş., “Kandidemi Etkenlerinin Tür Dağılımı ve Duyarlılıkları: Hastanemizde 75 Ampirik Antifungal Tedavi Politikası Değiştirilmeli mi?” *Türk Mikrobiyoloji Cemiy Derg*; 51 (2021).
179. Kuzucu, Ç., Yetkin, G., Çalışkan, A., “Bir yıl içerisinde kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları”, *Erciyes Tıp Derg* 29(2): 115-119 (2007).
180. Koçoğlu, E., Bayram, A., Balcı, İ., “Klinik örneklerden izole edilen *Kandida* türleri ve antifungal duyarlılıkları”, *Van Tıp Derg* 12(3):195-200 (2005).

181. Çıkman, A., Parlak, M., Reşat Ceylan, M., Güdücüoğlu, H., Berktaş, M., “Çeşitli Klinik Örneklerden Soyutlanan Kandidaların Tür Dağılımı ve Antifungal Direnci”, *Van Tıp Dergisi* 21(1): 1-5 (2014).
182. İzci Yıldız, H., Berktaş, M., Yaman, G., Güdücüoğlu, H., Çıkman, A., “Yoğun Bakım Ünitesi’nden Gelen Hasta Örneklerinden İzole Edilen Kandida Türleri ve Antifungal Duyarlılıkları”, *Van Tıp Derg* 23(2): 143-147, (2016).
183. Adiloglu, A. K., Şirin, M. C., Cicioğlu- Arıdoğan, B., Can, R., Demirci, M., “Çesitli klinik örneklerden izole edilen Candida kökenlerinin identifikasyonu ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması”, *ADÜ Tıp Fak Derg* 5(3): 33-36 (2004).
184. Borg-von Zepelin, M., Kunz, L., Rüchel, R., Reichard, U., Weig, M., Gross, U., “Epidemiology and antifungal susceptibilities of Candida spp. to six antifungal agents: results from a surveillance study on fungaemia in Germany from 2004 to August 2005”, *Antimicrob Chemother* 60(2): 424-428 (2007).
185. Bedini A, Venturelli C, Mussini C, Guaraldi G, Codeluppi M, Borghi V, Rumpianesi, F., Barchiesi, F., Esposito R., “Epidemiology of candidaemia and antifungal susceptibility patterns in an Italian tertiary-care hospital”, *Clin Microbiol Infect* 12(1): 75-80 (2006).
186. Sütçü, M., Acar, M., Erköse Genç, G., Kökçü, İ., Aktürk, H., Atay, G., Hançerli Törün, S., Salman, N., Erturan, Z., Somer, A., “Evaluation of Candida species and antifungal susceptibilities among children with invasive candidiasis” *Turk Pediatri Ars* 52: 145-53 (2017).

## ÖZGEÇMİŞ

Esra TAŞ bir yıl İngilizce hazırlık eğitimi alarak lisans eğitimini 2016-2021 yılları arasında İnönü Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nden mezun olarak tamamladı. Mezuniyet sonrası aynı yıl Karabük Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Tezli Yüksek Lisans programını kazanarak eğitimini sürdürdü. Yayımlanmış bir adet makalesi ve kitap bölümü bulunmaktadır.