



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**STEROİD KULLANAN HASTALARDA MAYA MANTARI
KOLONİZASYONU**

Neslihan İÇKE SARIÇAM

**Eylül 2023
DENİZLİ**

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

**STEROİD KULLANAN HASTALARDA MAYA MANTARI
KOLONİZASYONU**

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

Neslihan İÇKE SARIÇAM

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ŞENGÜL

Denizli, 2023

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırılmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğini beyan ederim.

Öğrenci Adı Soyadı : Neslihan İÇKE SARIÇAM

İmza :

ÖZET

STEROİD KULLANAN HASTALARDA MAYA MANTARI KOLONİZASYONU

Neslihan İÇKE SARIÇAM

Yüksek Lisans Tezi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ŞENGÜL

Eylül 2023, 73 sayfa

Kandidalar fırsatçı patojenler olup, uzun süreli steroid kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, uzun süren kanser tedavileri, immüsupresif tedavilerin yaygınlaşması, ağız içi cihaz kullanımı ve Covid-19 gibi viral enfeksiyonların artışı sebebiyle hastaların oral kavitesinde 'oral kandidiyazis' hastalığına sebep olmaktadır. İnhalasyon cihazı uygulaması sırasında yapılan hatalar ve hastanın inhalasyon sonrası ağız bakımını yapmaması ilacın oral kavitede birikerek oral florayı bozmasına, özellikle *Candida* türleri gibi fırsatçı patojenlerin oral kavitede çoğalıp hastalık oluşturmalarına sebep olabilmektedir.

Bu çalışmanın amacı inhale steroid tedavisi alan ve almayan hastaların oral maya mantarı kolonizasyonunu tanımlamak ve karşılaştırmaktır.

Çalışmaya inhale steroid ile tedavi edilen 82 tane hasta, inhale steroid ile tedavi edilmeyen 32 tane hasta dahil edildi. Hastaların oral kavitesinden alınan mukozal sürüntü örneği ve hastalardan toplanan tükürük örneği ile SDA, Corn Meal Agar ve CHROMagar ile mantar kültürü yapıldı. Mikroskopik inceleme, germ tüp oluşumu, klamidyospor oluşumu ve koloni rengi değerlendirilerek tür tanımlaması yapıldı.

İnhale steroid kullanan ve kullanmayan hasta grupları arasında maya üremesi ve maya çeşitliliği bakımından istatistiksel anlamda fark saptanmamıştır. İnhal steroid kullanan hastalarda *Candida albicans* %47,5 luk bir prevalans ile baskındı. *Candida albicans*'ı sırası ile *Candida tropicalis* %12,5, *Candida krusei* %8,5, *Candida parapsilosis* %1,0 takip etti. İnhal steroid kullanmayan hastalarda da *Candida albicans* %28,12 lik bir prevalans ile birinci sıradaydı. Daha sonra *Candida parapsilosis* %12,5, *Candida krusei* %6,25, *Candida tropicalis* %6,25, *Candida guilliermondii* %3,12 sıralama ile dağılım gösterdiler. Ağız bakımı oral kandidiyazisten koruyacak en önemli eylemdir.

Anahtar Kelimeler: *Candida albicans*, oral kandidiyazis, inhale steroidler, ağız bakımı

Bu çalışma, PAÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No:2021SABE021).

ABSTRACT

YEAST COLONIZATION IN PATIENTS TREATED WITH STEROIDS

ICKE SARICAM, Neslihan

Master Thesis, Department of Medical Microbiology

Thesis Advisor: Lecturer Mustafa ŞENGÜL

September 2023, 73 pages

Candidas are opportunistic pathogens and long-term steroid use, broad-spectrum antibiotic use, long-term cancer treatments, extensive use of immunosuppressive therapies, oral device use and viral infections such as Covid-19 cause of 'oral candidiasis' in the oral cavity of patients. Mistakes made during the application of the inhaler and failure to take care of the mouth hygiene after inhalation cause of opportunistic pathogens such as Candida to multiply in the oral cavity and cause of the disease by accumulating in the oral cavity and disrupting the oral flora.

The aim of this study was to describe and compare the oral yeast colonization of in patients treated and not treated with steroid therapy.

82 patients who were treated with inhaled steroids and 32 patients who were not treated with inhaled steroids were enrolled in the study. Fungi were cultured with SDA, Corn Meal Agar and CHROMagar with mucosal swab sample taken from the oral cavity of the patients and saliva sample collected from the patients. Species identification was made by evaluating microscopic examination, germ tube formation, chlamydiospore formation and colony color.

There was no statistically significant difference in yeast growth and yeast diversity between patient groups treated and not treated inhaled steroids. In patients treated inhaled steroids, *Candida albicans* was dominant with a prevalence of 47.5%. *Candida albicans* was followed by *Candida tropicalis* 12.5%, *Candida krusei* 8.5%, and *Candida parapsilosis* 1.0%, respectively. In patients who did not treated inhaled steroids, *Candida albicans* was in the first place with a prevalence of 28.12%. Then, *Candida parapsilosis* 12.5%, *Candida krusei* 6.25%, *Candida tropicalis* 6.25%, *Candida guilliermondii* 3.12%. Oral care is the most important action to protect from oral candidiasis.

Keywords: *Candida albicans*, oral candidiasis, inhaled steroids, oral care

This study was supported by Pamukkale University Scientific Research Projects Coordination Unit through Project number 2021SABE021.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın gerçekleşmesinde bilgi, beceri ve deneyimlerini benden esirgemeyen, değerli hocam, tez danışmanım sayın Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ŞENGÜL'e, yüksek lisans eğitimim boyunca bilgisi ve katkılarıyla yol haritamı belirlememi sağlayan sayın Prof. Dr. Çağrı ERGİN ve bütün bölüm hocalarıma bilgi dağarcığımı daha da genişlettikleri için teşekkür ederim. Ayrıca sadece tez hazırlama sürecinde değil hayatın her alanında ve aşamasında yanımda olduğunu, sevgisini ve özverisini her zaman hissettiğim, hocam, ablam, çok değerli bilim insanı Prof. Dr. Neşe DURSUNOĞLU'na, nasıl iyi bir bilim insanı olunacağını bana öğreten, beni eğiten, bana tıp sevdiren saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Dursun DURSUNOĞLU'na, Prof. Dr. Semin Melahat FENKÇİ'ye ve rahmetli hocam Prof. Dr. Sibel PEKCAN'a, eğitimimde katkısı olan adını saymadığım tüm hocalarıma, tez hazırlama esnasında bilgilerinden faydalandığım canım arkadaşlarım Bilge ÇAPKINOĞLU ve Ebru Tuğba AKA'ya, beni yetiştiren, okumam ve meslek sahibi olmam için her türlü fedakarlığı yapan, en önemlisi dürüstlük ve çalışkanlığın en önemli erdem olduğunu öğreten ve hayatın her anında bana destek olan canım annem Yıldız İÇKE'ye, rahmetli babam İbrahim İÇKE'ye, her an yanımda olan ve sonsuz sevgisini hep hissettiğim çok sevgili eşim Mevlüt SARIÇAM'a ve son olarak annelik duygusunu bana tattıran canımın içi kızlarım, sevgili prenseslerim Ada ve Doğa'ya sonsuz teşekkür ederim.

Ayrıca bir kadın olarak okumayı ve çalışmayı ve her şeyimizi borçlu olduğumuz 'Hayatta en hakiki mürşit ilimdir, fendir.' sözü ile yolumuzu aydınlatan sevgili önderimiz MUSTAFA KEMAL ATATÜRK'e şükranlarımı sunarım.

Neslihan İÇKE SARIÇAM

İÇİNDEKİLER

ÖZET	v
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
SİMGE VE KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Amaç	2
2. KURAMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMASI	4
2.1. Mantarların Genel Özellikleri	4
2.2. <i>Candida</i> Türlerinin Genel Özellikleri	5
2.2.1. Tarihçe	5
2.2.2. <i>Candida</i> 'ların taksonomisi	6
2.2.3. <i>Candida</i> 'ların özellikleri	7
2.3. <i>Candida</i> Türlerinin Mikrobiyolojik Özellikleri	8
2.3.1. Koloni karakteristikleri	9
2.4. <i>Candida</i> Türlerinin Kültür ve Biyokimyasal Özellikleri	10
2.5. Virülans Faktörü	11
2.5.1. Adezinler	11
2.5.2. Invazivler	12
2.5.3. Isı şoku proteinleri	12
2.5.4. Biyofilm oluşumu	12
2.5.5. Salgılanan hidrolazlar	13
2.5.6. Metabolik adaptasyon	13
2.5.7. Hücre duvarı ile ilişkili faktörler	13
2.6. Patojenite	14
2.7. Orafaringeal Kandidiyazis	14
2.8. Oral Kavitenin <i>Candida</i> Kolonizasyonu	15
2.9. Oral Kandidiyazisi Teşvik Eden Faktörler	16
2.10. Kandidiyazisin Kliniği	16
2.10.1. Lokalize kandidiyazis	16
2.10.1.1. Ağız ve orofaringeal kandidiyazis	16
2.10.1.1.1. Eritematöz kandidiyazis	17
2.10.1.1.2. Hiperplastik kandidiyaz	17
2.10.1.1.3. Protezle ilişkili eritematöz kandidiyazis	18
2.10.1.1.4. Açısal keilit	18
2.10.1.2. Sindirim sistemi kandidiyazisi	18
2.10.1.3. Vulvovajinal (genital) kandidiyazis	18
2.10.1.4. Deri kandidiyazisi	19
2.10.1.4.1. Kutanöz ve mukokutanöz kandidiyazis	19
2.10.1.4.2. Kronik mukokutanöz kandidiyazis	19

2.10.2. İnvaziv kandidiyazis	19
2.10.3. Sistemik kandidiyazis (kandidemi)	20
2.11. Candida Türlerinin Sebep Olduğu Kandidiyazisler	20
2.12. Kandidiyazis Arttırıcı Faktörler	22
2.13. Direnç Mekanizması	23
2.14. Direnç	24
2.14.1. Biyofilm	24
2.14.2. Candida albicans'ın antibiyotik direncinin mekanizmaları	24
2.15. Candida'nın Kaynakları ve Bulaşması	24
2.15.1. Bulaşma	24
2.15.2. Konak bağışıklık tepkisi	25
2.16. Candida ve Steroidlerin İlişkisi	25
2.17. Steroid Kullanımı Gerektiren Solunum Yolu Hastalıkları	25
2.17.1. KOAH	26
2.17.2. Astım	27
2.18. Steroidler	28
2.18.1. Kortikosteroidler	28
2.18.2. Kortikosteroid ilaç türleri	29
2.18.3. Kullanım şekillerine göre kortikosteroidlerin sınıflandırılması	29
2.18.3.1. Lokal kortikosteroidler	29
2.18.3.2. Sistemik kortikosteroidler	30
2.18.4. Etki süresi, tedavi süresi ve tedavi takvimi ve dozlarına göre kortikosteroidlerin sınıflandırılması	30
2.18.5. Kortikosteroidlerin klinikte kullanım alanları	31
2.18.6. Kortikosteroidlerin yan etkileri	32
2.18.6.1. Osteoporoz-osteonekroz	32
2.18.6.2. Büyümenin baskılanması	32
2.18.6.3. İyatrojenik Cushing sendromu	32
2.18.6.4. Myopati	33
2.18.6.5. Psikiyatrik etkiler	33
2.18.6.6. Enfeksiyon gelişmesinin kolaylaşması	33
2.18.6.7. Peptik ülser	33
2.18.6.8. Oral monoliazis ve ses kısıklığı	33
2.18.6.9. Yara iyileşmesinde gecikme, ciltte atrofi	34
2.18.6.10. Diyabet oluşumu	34
2.18.6.11. Katarakt, glokom oluşumu	34
2.18.6.12. Adrenal yetmezlik	34
2.18.6.13. Adrenal yetmezlik	34
2.18.6.14. Diğer	34
2.18.6.15. Hiperkalsiüri	34
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	36
3.1. Gönüllü Anketlerinin Toplanması	36
3.2. Numunelerin Toplanması	38

3.3. Toplama Yöntemi	39
3.3.1. Eküvyon çubuk ile sürüntü örneği alınması	39
3.3.2. Tükürük örneği alınması	39
3.4. Maya Mantarı Kültürü İçin Kullanılan Besiyerleri	39
3.4.1. Sabouraud Dekstroz Agar (SDA)	39
3.4.2. Corn Meal Agar	40
3.4.3. Candida Chromogenic Agar (CHROMagar)	40
3.5. Maya Mantarlarının Tanımlanmasında Kullanılan Yöntemler	40
3.5.1. Maya mantarlarının kültürü	40
3.5.2. Germ tüp oluşumunun incelenmesi	41
3.5.3. Klamidospor oluşumunun incelenmesi	41
3.5.4. Candida Chromogenic Agar'da maya oluşumlarının, renklerinin ve koloni morfolojilerinin değerlendirilmesi	42
3.6. Mikroskopi	44
3.6.1. Direkt mikroskopik inceleme	44
3.6.2. Boyalı mikroskopik inceleme	44
3.7. İstatiksel Analiz	45
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ	65
7. KAYNAKLAR	66
8. ÖZGEÇMİŞ	73
EKLER	
Ek-1	

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. Germ tüp görünümü.	8
Şekil 2.2. SDA besiyerinde S tipi ve R tipi koloniler.	10
Şekil 3.1. Corn Meal Agar'da klamidyosporların görünümü.	42
Şekil 3.2. <i>Candida albicans</i> 'ın CHROMagar'da görünümü.	43
Şekil 3.3. <i>Candida tropicalis</i> 'in CHROMagar'da görünümü.	43
Şekil 3.4. <i>Candida krusei</i> 'nin CHROMagar'da görünümü.	44
Şekil 3.5. Laktafenol pamuk mavisi ile boyanmış mayaların mikroskopta görünümü.	45
Şekil 4.1. Cinsiyet dağılım grafiği.	46
Şekil 4.2. İnhale steroid kullanımına göre maya üremesi olan kişi sayısı.	51
Şekil 4.3. İnhale steroid çeşidine göre maya üremesi	53
Şekil 4.4. Maya çeşitlerinin inhale steroid çeşitlerine göre dağılımı.	54
Şekil 4.5. İnhale steroid kullanımına göre maya çeşitleri.	55
Şekil 4.6. KOAH varlığına göre maya çeşitleri.	56
Şekil 4.7. KOAH sınıflandırmasına göre maya çeşitleri.	57
Şekil 4.8. Astım varlığına göre maya çeşitlerinin dağılımı.	58
Şekil 4.9. Astım tedavi kılavuzuna göre maya çeşitleri.	59
Şekil 4.10. COVID-19 aşısı çeşitlerine göre maya çeşitlerinin dağılımı.	60
Şekil 4.11. COVID-19 geçirme durumuna göre maya çeşitlerinin dağılımı.	61

TABLOLAR

		Sayfa
Tablo 3.1.	Anket şablonu.	37
Tablo 4.1.	Çalışmaya katılan hastaların maya üretmesi olup olmadığına göre demografik dağılımı.	48
Tablo 4.2.	Hastaların inhale steroid kullanma durumuna göre demografik özellikleri.	50
Tablo 4.3.	İnhale steroid kullanımına göre maya üretmesi olan kişi sayısı.	51
Tablo 4.4.	Hastaların kullandığı inhale steroid çeşidine göre demografik özellikleri.	52
Tablo 4.5.	İnhale steroid çeşidine göre maya üretmesi.	53
Tablo 4.6.	Maya çeşitlerinin inhale steroid çeşitlerine göre dağılımı.	54
Tablo 4.7.	İnhale steroid kullanımına göre maya çeşitleri.	55
Tablo 4.8.	KOAH varlığına göre maya çeşitleri.	56
Tablo 4.9.	KOAH sınıflandırmasına göre maya çeşitleri.	57
Tablo 4.10.	Astım varlığına göre maya çeşitlerinin dağılımı.	58
Tablo 4.11.	Astım tedavi kılavuzuna göre maya çeşitleri.	59
Tablo 4.12.	COVID-19 aşı çeşitlerine göre maya çeşitlerinin dağılımı.	60
Tablo 4.13.	COVID-19 geçirme durumuna göre maya çeşitlerinin dağılımı.	61

SİMGELER VE KISALTMALAR

Kısaltmalar

ABC	ATP bağlayıcı kaset pompaları
AIDS	Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
Als	Aglütinin Benzeri Dizi
ATP	Adenozin trifosfat
CHROMagar	<i>Candida</i> Kromojenik Agar
COVID-19	Yeni Koronavirüs Hastalığı
ERG11	Sterol 14-demetilaz
GINA	Küresel Astım Girişimi
GOLD	Global Initiative for Obstructive Lung Disease
GPI	Glikosil Fosfatidilinositol
HPA	Hipotalamus-hipofiz-adrenal
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (Human Immunodeficiency Virus)
Hsps	Isı şoku proteinleri (Heat shock proteins)
ICS	İnhale Kortikosteroidler
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LABA	Uzun Etkili β 2-agonistler
LAMA	Uzun Etkili Antikolinerjikler
mMRC	Ana Kolaylaştırıcı Üst Aile Taşıyıcıları modified Medical Research Council
PDA	Patates Dekstroz Agar
SDA	Sabouraud Dekstroz Agar

Simgeler

%	Yüzde
---	-------

1. GİRİŞ

Ağız boşluğu (oral kavite) dış ortamla temas halindedir ve çok küçük yaşlardan itibaren enfeksiyöz etkenler ile kolonize olur. Ağız hijyeni, ağız kuruluğu, travma ve antibiyotik kullanımı gibi belirli koşullar altında oral enfeksiyonlar ve enfeksiyon etkenleri çevre dokulara yayılarak sistemik enfeksiyonlara yol açabilirler (Coll, ve diğerleri, 2020).

Milyonlarca yıldır ağız boşluğumuzda ve içimizde yaşayan mikrobiyota ile insan sağlığı arasında mükemmel uyumlu bir simbiyotik birliktelik vardır. Böylesine sağlıklı bir ilişkinin bozulmasının mikrobiyal disbiyozise yol açtığı; lokalize, hafif ve yüzeysel enfeksiyonlardan derin, yayılmış ve hayatı tehdit eden hastalıklara kadar çok çeşitli enfeksiyonlara neden olduğu bilinmektedir.

Candida albicans normal insan mikrobiyomunun bir üyesidir. *Candida* türleri sağlıklı bireylerin oral mukozal membranlarında, derisinde, gastrointestinal sisteminde ve kadınların genital sistemlerinde bulunur. *Candida albicans* yaşamı boyunca zararsız bir kommensal olarak bulunabilir. Bununla birlikte belirli koşullar oluştuğu zaman yüzeysel deri enfeksiyonlarından başlayıp yaşamı tehdit eden ciddi sistemik enfeksiyonlara varan enfeksiyon tablolarına neden olabilmektedir (Francois ve diğerleri, 2013) (Romo & Kumamoto, 2020).

Candida türleri fırsatçı patojenler olup uzun süreli steroid kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, uzun süren kanser tedavileri, immünsupresif tedavilerin yaygınlaşması, ağız içi cihaz kullanımı ve Covid-19 gibi viral enfeksiyonların artışı sebebiyle hastaların oral kavitesinde halk arasında ‘pamukçuk’ olarak adlandırılan ‘oral kandidiyazis’ hastalığına neden olmaktadır. Kandidiyazis literatürde *Candida* mantarının çok fazla miktarda çoğalması olarak tarif edilen bir hastalıktır.

Ağız ve sindirim yolu mantar enfeksiyonlarında kandidiyazın yanı sıra mukormikoz, aspergilloz, blastomikoz, histoplazmoz, kriptokokoz ve koksidyoidomikoz gibi diğer çeşitli mantar enfeksiyonları da görülmektedir (Telles, Karki, & Marshal, 2017).

Candida'ların tür sayısı fazla olmasına rağmen insanlarda enfeksiyon etkeni olarak izole edilenlerin sayısı çok azdır (Er, Uzuner, Genç, & Keçeli, 2015).

Candida albicans hem sağlıklı bireylerin mukozasında hem de oral kandidiyazisli hastalarda görülen en yaygın türdür. Yapışma özelliği ve patojenitesi diğer *Candida* türlerine göre daha fazladır (Borahan & Keser, 2018). Oral kandidiyazis lezyonlarının %80'inden fazlasından *Candida albicans* izole edilmiş olmasına rağmen, diğer *Candida* türlerinin de oral enfeksiyonlara neden olduğu tanımlanmıştır. Bunlar *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata* ve *Candida guilliermondii*'dir (Cannon & Chaffin, 1999) (Li, Redding, & Dongari-Bagtzogou, 2007) (Romo & Kumamoto, 2020).

Astım ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) gibi obstrüktif hava yolu hastalıklarının tedavisinde oral ya da parental tedaviden daha ziyade inhaler tedavi yöntemlerinin daha etkin olduğu bilinmektedir. İnhalasyon yolu ile yapılan tedavi, kullanılan molekülün solunum yollarına direkt olarak ulaşmasını ve etkisinin daha kısa sürede başlamasını sağlar. Ancak inhalasyon cihazı uygulaması sırasında yapılan hatalar ve hastanın inhalasyon sonrası ağız bakımını yapmaması ilacın oral kavitede birikerek oral florayı bozmasına, özellikle *Candida* türleri gibi fırsatçı patojenlerin oral kavitede çoğalıp hastalık oluşturmaya sebep olabilmektedir.

1.1. Amaç

Bu çalışmanın amacı; inhale steroid tedavisi alan Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), astım, uyku apnesi, akciğer kanseri gibi immünespresif hastalar ile inhale steroid kullanmayan hastaların oral maya mantarı kolonizasyonunu tanımlamak ve karşılaştırmaktır.

Ayrıca, steroid kullanan hastalarda, kullanılan inhale steroid çeşitlerinin de oral kavitedeki maya kolonizasyonunda farklılık yaratıp yaratmadığını araştırmaktır.

2. KURAMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMASI

2.1. Mantarların Genel Özellikleri

Mantarlar ökaryotik mikroorganizmalar olup gerçek bir çekirdeğe sahiptirler. Dünyada 1,5 milyona kadar mantar türü olduğu varsayılmaktadır ancak günümüzde yaklaşık 69.000 kadar türü tanımlanmıştır (Tamer, Gücin, & Solak, 2009).

Mantarlar klorofil içermemeleri sebebi ile yüksek yapılı bitkilerden ayrılırlar. Ayrıca mantar hücrelerinin hücre duvarında bulunan kitin tabakası mantarların diğer ökaryotik oluşumlardan ayrılmasını sağlar. Mantarların hücre duvarlarında peptidoglikan, lipopolisakkarit ve gliserol gibi oluşumlar yoktur. Bunun yerine mantarların hücre duvarında kitin, galaktomannan, (1-3)- β -D-glukan gibi daha kompleks yapılar bulunmaktadır (Romo & Kumamoto, 2020).

Mantarlar morfolojik yapılarına göre iki başlık altında incelenirler: Mayalar ve küfler. Küflerin temel yapısı hifa olarak adlandırılan ipliksi uzantılardır. Hifalar kalın ve duvarları birbirine paralel olarak dizilmiş hücre uzantıdır. Hifa topluluklarına miselyum denir.

Mayalar tek hücrelidirler. Tomurcuklanma veya ikiye bölünme ile çoğalırlar. Yavru maya hücresine blastokonidyum adı verilir. Ana hücrenin peşinden oluşan yavru maya hücrelerinin oluşturduğu yapıya ise pseudohifa adı verilir.

Mantarlar heterofilik, zorunlu veya fakültatif aerob olan canlılardır. Besin olarak su, organik karbon, oksijen ve çeşitli mineraller, organik ve inorganik nitrojene ihtiyaç duyarlar. 25 ile 35°C optimal üreme ısılarıdır ve üreme için asidik ortama ihtiyaç duyarlar.

2.2. *Candida* Türlerinin Genel Özellikleri

2.2.1. Tarihçe

M.Ö. IV. yüzyılda Hipokrat ağzında çıkan pamukçukları tanımlamış, *Candida*'lar hakkında ilk bilgileri vermiştir. 1771 yılında Rosen ve Rosenstein oral kandidiyazis ile ilgili çalışmalarında özellikle yenidoğan bebeklerde rastlanan lezyonlar olduğunu ve bunların oluşturan organizmanın solunum sisteminde de lokalize olabildiğini belirtmişlerdir (Calderone & Clancy, 2011).

İlk defa 1839 yılında Langenbeck tarafından tifolu bir hastanın ağzındaki afttan maya hücreleri izole edilmiştir (Calderone & Clancy, 2011). 1841 yılında Berg, ardından 1844'te Bennet, oral kandidiyazisin etiyolojisinin bir mantar cinsi olduğunu belirten ilk isimler olmuştur (McCullough, Ross, & Reade, 1996).

1847'de Robin, oral kandidiyaza neden olan organizmaların sistemik enfeksiyonlara neden olabileceğini keşfetmiş ve bu organizmalara '*Oidium albicans*' adını vermiştir (McCullough, Ross, & Reade, 1996) (Calderone & Clancy, 2011).

1849'da Wilkinson vajinal kandidiyazdan ilk kez bahsetti. 1875 yılında Hausmann, oral kandidiyazis ile vajinal kandidiyazis arasında bir bağlantı olduğu sonucuna varmış ve her iki hastalığa neden olan organizmanın benzer olduğunu göstermiştir (McCullough, Ross, & Reade, 1996).

Candida albicans'ın isimlendirmesi ilk defa Robin tarafından yapılmıştır. Daha sonra 1851 yılında Bonor, *Candida albicans*'ı *Monilia albicans* olarak isimlendirmiştir. Daha sonraki dönemlerde farklı bilim adamları *Candida albicans* için farklı isimler kullanmışlardır. 1923 yılında Berghout, bu karışıklığa son vermek için *Candida* cinsini yeniden gündeme getirdi. 1954 yılında, oral kandididoza neden olan 22 etken *Candida albicans* olarak tanımlandı (McCullough, Ross, & Reade, 1996).

1940'lı yıllardan itibaren fazla antibiyotik kullanımı sebebi ile *Candida* enfeksiyonu sayısı giderek artmış ve bu konudaki araştırmalar hız kazanmıştır (McCullough, Ross, & Reade, 1996).

Candida albicans ilk kez 20. yüzyılın başlarında Avusturyalı mikrobiyolog Christine Marie Berkhout tarafından tanımlanmıştır ve adını "albicans" kelimesinin

Latince "beyazlatıcı" anlamına gelmesi nedeniyle almıştır. Çünkü *Candida albicans*, besinleri metabolize ederken ve ürerken beyaz bir renk oluşturur.

2.2.2. *Candida*'ların taksonomisi

Candida cinsi mantarların taksonomik sınıflandırması şu şekildedir:

Alem: Fungi

Şube: *Ascomycota*

Sınıf: *Deuteromycetes*

Takım: *Cryptococcales*

Familiya: *Cryptococcaceae*

Cins: *Candida*

2023 yılında Kidd ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmaya göre klinik açıdan önemli olan maya mantarlarının bugüne kadar yapılan terminolojik değişiklikler özetlenmiştir. *Candida* cinsi üzerinde yapılan ribozomal DNA verilerine dayalı filogenetik çalışmalar ve antifungal duyarlılık çalışmaları, bir cinsin tanımına daha iyi uyan bir dizi iyi desteklenmiş dalları ortaya çıkarmıştır.

Klinik açıdan önemli bazı *Candida* türleri ve yeni adlandırmaları şu şekildedir:

Candida glabrata - *Nakaseomyces glabrata*

Candida guilliermondii - *Meyerozyma guilliermondii*

Candida krusei - *Pichia kudriavzevii*

Candida kefyr - *Kluyveromyces marxianus* (Kidd, Abdolrasouli, & Hagen, 2023).

2.2.3. *Candida*'ların özellikleri

Candidalar, yeryüzünde yaygın olarak bulunan ve vücudumuzun normal florasının bir parçası olan mikroorganizmalardır, ancak uygun şartlar sağlandığında fırsatçı patojenler haline gelebilir ve enfeksiyonlara neden olabilirler (Calderone, 2002).

Candida türleri ökaryotik organizmalardır. Oval veya yuvarlak şekildedirler ve yaklaşık 4-6 µm büyüklüğünde mayalar olarak tanımlanırlar (McCullough, Ross, & Reade, 1996). Tomurcuklanıp ürerler ve oluşan tomurcuk yapıya blastokonidyum veya blastospor denir. Hifalar blastokonidyumların büyümesi ile oluşur. Blastokonidyumlar birbirlerinden ayrılmadan boğumlanma yaparak hücre zincirleri oluştururlar ve bu şekilde uzama ile oluşan yapıya pseudohifa denir. Gerçek hifalar boğumlanma yapmazlar. Bir maya hücresinin veya hifasının bir kenarından oluşurlar ve duvarları birbirine paralel olacak şekilde uzanırlar.

Candida glabrata dışındaki tüm *Candida* türleri uygun koşullarda pseudohifa oluşturabilme yeteneğine sahiptir (Seneviratne , Jin , & Samaranayake, 2008).

Var olan hiflerin bir araya gelmesiyle oluşan hifa topluluklarına "misel" veya "miselyum" ismi verilir.

Blastokonidomdan gelişen ve apikal yönde uzanan hifalara "çimlenme borusu" veya "germ tüpü" denir (de Almeida & Scully , 2002).

Bilinen *Candida* türlerinin aksine *Candida albicans* ve *Candida dubliniensis* germ tüpleri oluşturabilir ve germ tüp testi ile diğer *Candida* türlerinden hızlı ve kolay bir şekilde ayırt edilebilir (Poulain, 2015).

Candida türlerinin besin yönünden fakir bir ortamda yaşamı sürdürmek için oluşturdukları ve besin deposu olarak kullanılan yapıya "klamidospor" adı verilir. Bu yapıların oluşumu sırasında, hifa veya pseudohifaların bir tarafında sitoplazma yoğunlaşır ve hifaların çapında bir artış gözlenir. Bu nedenle hifa şişer ve hücre duvarı kalınlaşır. Bu yapı hifa içinde görülürse "intermediate klamidospor", kenarda görülürse "lateral klamidospor", apekte görülürse "terminal klamidospor" olarak adlandırılır. "8-12 µm çapındaki kalın ve yuvarlak duvarlı yapılar, *Candida* türlerinin çevreye uyum sağlamasına ve olumsuz koşullarda hayatta kalmasına olanak tanır. Bu oluşumlar *Candida albicans* ve *Candida dubliniensis*'in en belirgin özelliklerinden biridir ve diğer

Candida türlerinde nadiren görülür. (Yücel & Kantarcıoğlu, 1999) (Williams & Lewis, 2000).

Candida türleri gram pozitif boyar. Asidik pH'ta (2,5–7,5), 20–37 °C'de 24 saat boyunca Sabouraud dekstroz agarda (SDA), genellikle krem, düz veya hafif düzensiz kenarlı, pürüzsüz veya hafif kabarık, nemli, opak veya berrak, kokulu, yumuşak koloniler oluştururlar (Tan, Leonhard, Ma, & Schneider-Stickler, 2016).



Şekil 2.1. Germ tüp görünümü.

2.3. *Candida* Türlerinin Mikrobiyolojik Özellikleri

Candida'lar tek hücreli organizmalardır ve maya formunda bulunurlar. Mikroskop altında tipik olarak yuvarlak, oval veya elips şeklinde tek hücreler olarak görülebilirler.

Mısır unlu Tween 80'li Agar' da 25°C'de 72 saat inkübasyonun ardından gözlenen blastokonidyumlarının özelliklerine ve dizilimlerine göre değişen morfolojileri türlerin tanımlanmasında yardımcı olmaktadır (Ustaçelebi, 1999).

Candida türlerinin kolonileri krem renginden sarımsı renge kadar değişir, hızla büyür ve 3 günde olgunlaşırlar. Koloninin dokusu türe bağlı olarak macunsu, pürüzsüz, parlak veya kuru, buruşuk ve donuk olabilir (Kayser, Bienz, Eckert, & Zinkernagel, 2005).

Candida türleri germ tüpü oluşum testi yeteneği ile karakterize edilebilir. Genellikle *Candida albicans*, *Candida dubliniensis* ve *Candida tropicalis* tarafından gözlenebilen bir karakteristik özelliktir. *Candida* türlerinin tümü, *Candida* türlerinin germ tüpü oluşum testi *Candida* ile karakterizasyonundan tomurcuklanan mayada büyüyebilir (blastosporlar). Tomurcuklanan maya hücrelerinin şekli küresel veya ovaldır ve yaklaşık 2,5 x 3,7 µm boyutundadır. Bununla birlikte, bazı *Candida* türleri pleomorfiktir ve yeni ortamdaki değişen koşulları dengelemenin bir yolu olarak insanlarda veya diğer stres kaynaklı ortamlarda patogenez sırasında farklı büyüme formlarında büyüyebilir (Kayser, Bienz, Eckert, & Zinkernagel, 2005).

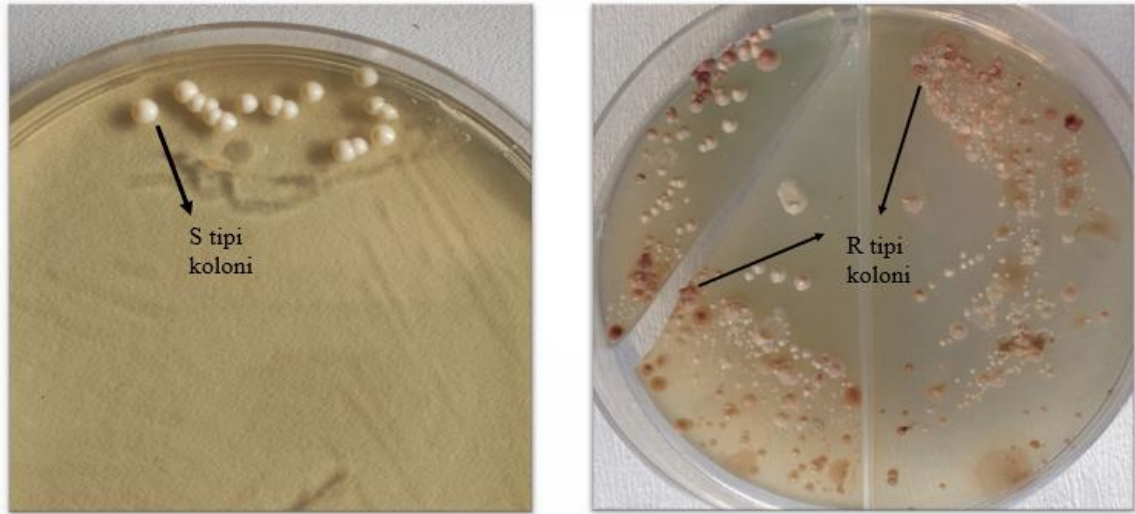
Klamidospor oluşumu, insan konakçısı olan *Candida albicans* ve *Candida dubliniensis* patojenlerini ayırt edilmesi için rutin olarak kullanılan başka bir morfolojik tanı aracıdır (Pfaller & Diekema, 2007). *Candida albicans* ve *Candida dubliniensis* üzerinde diğer yazarlar tarafından karanlıkta, 25°C'de, mikroaerofilik koşullar altında ve belirli besin eksikliği olan ortamda yürütülen in vitro kültürlerde klamidosporları vermiştir. Klamidosporlar, büyüyen hiflerdeki hücrelerin yuvarlanmasıyla oluşan ilave edilmiş, terminal sporlardır. Maya ve hif büyüme formları arasındaki geçiş dimorfizm olarak adlandırılır ve her iki büyüme formunun da patojenite için önemli olduğu öne sürülmüştür (Jacobsen, ve diğerleri, 2012).

2.3.1. Koloni karakteristikleri

SDA'daki koloniler kremi, macunsu koloniler, 25-37°C'de 24-48 saat sonra pürüzsüzdür. Kanlı agarda koloniler beyaz kremsidir (Kayser, Bienz, Eckert, & Zinkernagel, 2005).

2.4. *Candida* Türlerinin Kültür ve Biyokimyasal Özellikleri

Kanlı agarda ve SDA'da *Candida*'lar oda sıcaklığında (24-26°C) veya 37°C kolayca üreme yeteneğine sahiptirler. 3-7,5 pH aralığında üreyebilen türler olmakla birlikte çoğu pH 4,5 ile 5 arasında güçlü üreme gösterirler. SDA'da 26 °C'de 24-48 saatlik inkübasyon sonucunda pürüzsüz bir yüzey, kremi, opak, 1-2 mm çapında, belirgin bir maya kokusu veren tip S (düzgün) koloniler oluştururlar. *Candida* tip S koloniden tip R (buruşuk) koloniye dönüşebilirler. Tip R kolonilerin oluşumuna miselyumun ileri derecede büyümesi ile ilişkilidir. *Candida albicans*'ın SDA kültürlerinde birincil üremede R tipi özellik gösteren kolonilerin Alt kültürlerde S tipi kolonilere dönüştüğü gözlemlenmiştir. Kanlı agarda, birçok *Candida albicans* kültürü kısa ve düzenli olmayan uzantılar içerirler. (Criseo, Scordino , & Romeo, 2015) (Tan, Leonhard, & Schneider-Stickler, 2017).



Şekil 2.2. SDA besiyerinde S tipi ve R tipi koloniler.

Candida kültürleri, bakteri veya istenmeyen küflerin büyümesini önleyen bir ortamın kullanılmasını gerektirir. Bu nedenle kloramfenikol, sikloheksimid, penisilin, gentamisin, streptomisin gibi antibiyotikler ortama eklenebilir. Ağırlıklı olarak çeşitli antibiyotiklerin eklendiği SDA, PDA, Staib, Corn Meal Agar, Müeller Hinton Agar gibi besiyerleri kullanılmaktadır. CHROMagar gibi bir kromojenik besiyerleri de birincil izolasyon için kullanılabilir. Bu yöntem *Candida* türlerinin tespiti ve özellikle *Candida*

albicans gibi yaygın rastlanan diğer türlerin erken tespiti için oldukça önemlidir (Rodriguez-Tudela & Martinez-Suarez, 1994) (Baumgartner, Freydiere, & Gille, 1996).

Tüm *Candida* türleri glikozu fermente edebilir, ancak nitratları asimile etme yeteneğinden yoksundur. *Candida* 'ların kültüründen sonra aseton, etanol, laktik asit, asetik asit, formik asit, propionik asit ve süksinik asit gibi organik asitleri içeren metabolitler ürettiği gözlemlenmiştir. *Candida* türleri fakültatif anaeroblardır ancak aerobik koşullar altında çok daha iyi gelişirler (Pires, ve diğerleri, 2016).

Candida'da (*Candida krusei* hariç) üreaz enziminin bulunmaması, *Candida* cinsini diğer maya mantarlarından ayırmada rol oynayan ana kriterlerden biridir. (Bakerspigel, 1969).

2.5. Virülans Faktörü

Candida albicans; başta maya, pseudohifa ve hifa olmak üzere birkaç farklı biçimde büyüeyebilen polimorfik bir mantardır. Oval şekilli tomurcuklanan maya ve paralel duvarlı gerçek hifa formları patojenitesi açısından oldukça önemlidir.

2.5.1. Adezinler

Candida albicans, mikroorganizmaların yüzeylerine yapışmasına izin veren hücre yüzeyi glikoproteinlerine bağlı özel glikosil fosfatidilinositol (GPI) setlerine sahiptir. Bu glikoproteinler, *Als1-7* ve *Als9* arasında değişen 8 takım aglütinin benzeri dizi (ALS) geni tarafından kodlanır. Adezyon için *Als3* geni, oral ve vajinal epitel hücrelerinin enfeksiyonu sırasında yukarı doğru regüle edildiğinden oldukça önemli görünmektedir. Birbirine bağlanmasını sağlayarak biyofilm oluşumuna yardımcı olur (Murciano, ve diğerleri, 2012).

2.5.2. Invazivler

Adezyonla birlikte Als3 proteinleri *Candida albicans*'ın konakçı epitel ve endotel hücrelerine istilasına yardımcı olan invazivler olarak işlev görebilir. Diğer bir önemli invaziv gen, normalde ısı şoku proteinlerini kodlayan *Ssa1*'dir. Temel olarak, patojenin yüzeyindeki bu özel proteinler, epitel hücreleri üzerindeki E-kadherin ve endotel hücreleri üzerindeki N-kadherin gibi konakçı ligandlara bağlanmaya aracılık eder ve konakçı hücrelerin mantar patojenini içine almasına neden olur. Başka bir istila yöntemi, *Candida albicans*'ın hifleri içeren bilinmeyen bir mekanizma ile konakçı hücrelere aktif penetrasyonudur (Wachtler, Wilson, Haedicke, Dalle, & Hube, 2011).

2.5.3. Isı şoku proteinleri

Isı şoku tepkisi, canlı organizmaların yüksek sıcaklık, açlık ve oksidatif stres gibi stresli koşullara karşı tepkisidir (Lindquist, 2012). Isı şoku proteinleri (Hsps) çoğu organizmada bulunur ve termal strese yanıt olarak ifade edilir. *C. albicans*'ta ısı şoku proteinleri hücresel sinyal yollarının çeşitli düzenleyicileri ile etkileşim yoluyla temel fizyolojik aktiviteleri veya virülansı kontrol eder (Gong, Li, Yu, & Sun, 2017).

2.5.4. Biyofilm oluşumu

Candida albicans, sırasıyla mukozal membranlar ve kateterler gibi canlı ve cansız yüzeylerde biyofilm oluşturma yeteneğine sahiptir. Maya hücrelerinin yüzeye yapışmasından sonra biyofilmin üst kısmında hif hücrelerinin gelişimi olur. Sonunda bu daha dirençli, olgun bir biyofilme ve maya hücrelerinin dağılmasına yol açar. Her ikisi de patojenin virülansına katkıda bulunur. Biyofilm oluşumu sürecinde, *Bcr1*, *Tec1* ve *Efg1*, önemli transkripsiyonel faktörler olarak işlev görür (Fanning & Mitchell, 2012). Son çalışmalar, biyofilmlerin *Candida albicans* kolonizasyonunu nötrofil saldırısından koruduğunu ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engellediğini göstermektedir (Xie, ve diğerleri, 2012).

2.5.5. Salgılanan hidrolazlar

Candida albicans; proteazlar, fosfolipazlar ve lipazlar olarak üç ana hidrolaz sınıfı salgılar. Salgılanan hidrolazların, patojenin konakçı hücrelere aktif penetrasyonunu ve hücre dışı besinlerin çevreden alımını kolaylaştırmaya yardımcı olduğu öne sürülmüştür. Bilinen yaklaşık 10 salgılanmış aspartik proteaz (Sap1-10) vardır ve bunların patojeniteye kesin katkıları tartışmalıdır. Fosfolipazlar için dört ana sınıf (A, B, C ve D) vardır ve B sınıfının beş üyesinin tümü bir konakçı hücre yüzeyinin bozulmasıyla ilişkilidir. Lipazlar, 10 üyeden oluşur (LIP1-10). Yapılan çalışmalar, yokluğunda virülansta azalma olduğunu göstermektedir (Wachtler, ve diğerleri, 2012).

2.5.6. Metabolik adaptasyon

Candida albicans genellikle sağlıklı bireylerin gastrointestinal mikrobiyomunda bulunur ve bu ortamda besin seviyeleri nispeten yüksektir. Ancak, bir enfeksiyon sırasındaki niş değişikliklerinde mevcut besin seviyeleri de değişir. Sonuç olarak, mantar; glikoliz, glukoneogenez ve açlık tepkileri gibi hızlı bir şekilde metabolik adaptasyona uğrayabilir (Brock, 2009). Örneğin, kandidemi durumunda *Candida albicans* tipik olarak glikoz açısından zengin olan kan dolaşımını enfekte eder. Bununla beraber fagosite edilerek bir makrofaj veya nötrofil haline getirilebilir. Yanıt olarak *Candida albicans*, gliksilat döngüsünün aktivasyonu ile glikolizinden hızla açlık tepkisine geçer. Bu esneklik nedeniyle, *Candida albicans* bir insan konakçıdaki hemen hemen her organı kan dolaşımı yoluyla enfekte edebilir (Brock, 2009).

2.5.7. Hücre duvarı ile ilişkili faktörler

Candida albicans'ın hücre duvarı bileşimi % 90 karbonhidrat ve % 10 proteindir. Fibril dış tabaka mannopteinlerden oluşurken β -glukanlar/kitin tabakası mannopteinin altında yer alır ve her ikisinde hücre duvarına güçlü destek sağlar. Dış hücre duvarı daha az yapıli ve geçirgen olan mannanlar içerir. Bu nedenle antifungal ajanlara karşı hücre direncini etkiler. Hücre duvarlarındaki karbonhidrat yalnızca

konağın bağışıklık yanıtını indüklemekle kalmaz, aynı zamanda *Candida albicans*'ın patojenitesine neden olan inflamatuvar yanıtın hiperaktivitesini de indükler. *Candida albicans*'ın kolonize edici organizmadan patojenik organizmaya geçişi çok sayıda karmaşık yolu içerir (Gow & Hube, 2012).

2.6. Patojenite

Candida'ların patojenitesi, konakçı bağışıklığını düşürerek normal florayı fırsatçı patojene dönüştürme yeteneği ile belirlenir. Adherans, mayanın farklı doku tiplerine ve cansız yüzeylere tutunduğu spesifik (ligand reseptör etkileşimleri) ve spesifik olmayan (elektrostatik yük, van der Waals kuvvetleri) mekanizmaların aracılık ettiği önemli bir hastalık oluşturma faktörüdür (Cotter & Kavanagh, 2000). *Candida*, insanda farklı fenotiplerde bulunan dimorfik mantarlardır. Blastospor fenotipik formunun bulaşma ve yayılmadan sorumlu olduğu ve çimlenmekte olan mayanın misel formunun dokuya invaziv formda olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte hem blastokonidyum hem de (pseudo) hifler yüzeyel hücreleri doğrudan istila yoluyla yok etme yeteneğine sahiptir (Sobel, 1984). Adezyonla birlikte, Als3 proteinleri *Candida albicans*'ın konakçı epitel ve endotel hücrelerine istilasına yardımcı olan invazivler olarak işlev görebilir. Diğer bir önemli invaziv gen, normalde ısı şoku proteinlerini kodlayan Ssa1'dir. Patojenin yüzeyinde bulunan bu özel proteinler, epitel hücreleri üzerindeki E-kadherin ve endotel hücreleri üzerindeki N-kadherin gibi konakçı ligandlara bağlanmaya aracılık eder ve konakçı hücrelerin mantar patojenini içine almasına neden olur. Başka bir istila yöntemi, *Candida albicans*' ın hif içeren bilinmeyen bir mekanizma ile konakçı hücrelere aktif olarak nüfuz etmesidir (Wachtler, Wilson, Haedicke, Dalle, & Hube, 2011).

2.7. Orafaringeal Kandidiyazis

Orofaringeal kandidiyazis, ağız ve boğaz bölgesinde bir enfeksiyondur. Genellikle dilin üstünde ve ağız boyunca “pamukçuk” olarak da bilinen beyaz lekelerin

oluşması ile karakterizedir. Candidalara ait proteolitik enzimler, toksinler ve fosfolipazlar da mayanın virülansını belirlemede çalışılmıştır. Salgılanan aspartik proteinazların (Sap'lar) mukozal veya yayılmış enfeksiyonlar sırasında işlevin üstesinden gelmesi beklenir. Mikotoksin, fagositik aktiviteyi inhibe edebilir veya yerel bağışıklık sistemini baskılayabilir (Naglik, ve diğerleri, 2003).

Oral kandidiyazis *Candida* türleri normal oral floranın bir parçasıdır ve en sık tanımlanan patojen *Candida albicans*'tır (Manfredi, McCullough, Vescovi, Al-Kaarawi, & Porter, 2004). Diyabetik hastalarda artan taşıyıcılık oranlarının basit açıklaması, mantarlar için bir besin kaynağı olan tükürük glikoz seviyelerinin artmasıdır (Kayser, Bienz, Eckert, & Zinkernagel, 2005). Bununla birlikte, mukozal bağışıklık tepkisindeki değişikliklerin *Candida*'nın oral mukozayı kolonize etme yeteneğini etkilemesi de mümkündür. Diyabetik hastalardan alınan bukkal epitel hücrelerinin *Candida albicans*'ın artan adezyonuna izin verdiği gösterilmiştir. Bu bağlanmanın mekanizması bilinmemektedir, ancak ekstraselüler proteinazların tükürük lizozim üretiminin azalmasından veya yüksek glukoz konsantrasyonlarında inaktive edilmiş C3b (iC3b) gibi tamamlayıcı reseptörlerin yukarı doğru regülasyonundan kaynaklanabilir. Alternatif teoriler, maya hücresi yüzeylerinde fibrofoliküler bir tabakanın gelişmesi nedeniyle yüksek şeker ortamında büyütüldüğünde *Candida albicans*'ın epitelyal hücrelere artan adezyonunu içerir. Epitel hücrelerinde glikosilasyon ürünlerinin birikmesi, *Candida albicans* için reseptör sayısını artırabilir. Bunlara ek olarak yüksek tükürük glikoz konsantrasyonlarının makrofajlar tarafından hücre içi öldürmeye karşı artan direnç yolu açabileceği bildirilmiştir (Manfredi, McCullough, Vescovi, Al-Kaarawi, & Porter, 2004).

2.8. Oral Kavitenin *Candida* Kolonizasyonu

Candida albicans, iki ana enfeksiyon kategorisi oluşturur: insanlarda oral veya vajinal kandidiyaza neden olan yüzeysel enfeksiyonlar veya hayatı tehdit eden sistemik enfeksiyonlardır (Mayer, Wilson, & Hube, 2013). Ağız boşluğunda *Candida*; ağız epitel hücrelerine, tükürük moleküllerine ve dişlere yapışabilir. Ayrıca diş protezlerinin inert polimerlerine ve diğer oral mikroorganizmalara da yapışır. Ağızda, *Candida albicans*

öncelikle dil dorsumunun yarısından ve ikincil olarak tükürük ve ağız boşluğunun diğer bölgelerinden izole edilir (Arendorf & Walker, 1980).

2.9. Oral Kandidiyazisi Teşvik Eden Faktörler

Klinik olarak, oral kandidiyazise zemin hazırlayan bazı faktörler bulunmaktadır. Bunlar; ilaç tedavisi, özellikle geniş spektrumlu antibiyotikler, immün modülatör ve kserojenik ilaçlar, kan diskrazileri ve malignite, diyet faktörleri, endokrin bozukluklar, immünolojik bozukluklar ve tükürük değişiklikleridir (Farah ve ark. 2000). Geniş spektrumlu antibiyotikler, immün modülatör ilaçlar ve sitotoksik ilaçlar, konak duyarlılığını değiştirerek sonuç olarak oral kandidiyazise sebep olurlar (Cannon & Chaffin, 1999). *Candida albicans*'ın büyümesi için gerekli olan yüksek glikoz seviyesi ve azalmış pH'yı taşıma oranı şeker hastalarında diyabetik olmayanlara göre daha yüksek tespit edildi (Soysa, Samaranayake, & Ellepola, 2005).

Oral kandidiyazı teşvik eden yerel faktörler uygun olmayan takma dişlerden kaynaklanan tahrişi ve zayıf ağız hijyenini içerir (Farah, Ashman, & Challacombe, Oral candidosis, 2000). Gece çıkarmadan protezlerin sürekli takılması gibi kötü protez hijyeni oral kandidiyazis ile ilişkilendirilir.

2.10. Kandidiyazisin Kliniği

2.10.1. Lokalize kandidiyazis

2.10.1.1. Ağız ve orofaringeal kandidiyazis

Genellikle ağız mukozası, diş etleri ve damak gibi mukozal yüzeylerde kremi,sarımsı, beyaz psödomembranöz tabakalar şeklinde oluşur ve bunlar hafif

kazıma ile giderilebilir ve bazen de ağrılı olabilirler. Günümüzde AIDS hastalarının büyük çoğunluğunda oral kandidiyazis bulunduğu ve AIDS tanısında çok önemli rol oynadığı kabul edilmektedir (Lewis & Williams, 2017).

Orofaringeal kandidiyaz, ağız ve boğaz bölgesinde oluşan bir enfeksiyondur. Hastalık dilin üzerinde beyaz lekelerin oluşması ile karakterizedir ve halk arasında "pamukçuk" olarak bilinir. Pamukçuk bir bıçak veya pamuk uçlu bir çubukla kazınabilir, ancak alttaki doku tahriş olur ve belirgin bir kızarıklık gösterir. Bu işlem sonrasında enfekte bölgede ağrı oluşur ve yemek yerken zorluk yaşanır (Robertson, 2011).

En yaygın semptomlar yutkunma güçlüğü, yutkunma sırasında boğulma hissi ve göğüs ağrısıdır. Kesin tanı için endoskopik biyopsi ve Candida izolasyonu gerekir (Scott & Jenkins, 1982).

2.10.1.1.1. Eritematöz kandidiyazis

Eritematöz kandidiyazın (önceden atrofik kandidiyaz olarak biliniyordu) klinik sunumu, oral mukozanın lokalize eritemidir (Reichart, Samaranayake, & Philipsen, 2000).

2.10.1.1.2. Hiperplastik kandidiyaz

Hiperplastik kandidiyaz, oral mukozanın kronik, iyi sınırlı, hafif kabarıklık, yapışık beyaz lezyonu olarak kendini gösterir. Küçük, yarı saydam lezyonlardan büyük, yoğun opak, palpasyonda sert ve pürüzlü, plaka benzeri lezyonlara kadar değişir (Scully, 2003).

2.10.1.1.3. Protezle ilişkili eritematöz kandidiyazis

Protezin oturma yüzeyiyle temas halindeki mukozada görülen yaygın bir inflamatuvar oral mukozal lezyondur. Sıklıkla asemptomatiktir, ancak hastalarda hafif ağrı veya yanma hissi olabilir (Scully, 2003).

2.10.1.1.4. Açısal keilit

Klinik olarak eritematöz, ağız köşelerinde fissürlü lezyonlar olarak görülür. Genellikle asemptomatik ve bilateraldir (Samaranayake, Cheung, & Samaranayake, 2002) (Farah, Lynch, & McCullough, 2010).

2.10.1.2. Sindirim sistemi kandidiyazisi

Gastrointestinal kandidiyazis, orofaringeal kandidiyazdan sonra ikinci sıradadır. Bu hastalıkta lezyonlar tek tek veya çoklu ülserler olarak ortaya çıkar ve bu nedenle ağrı sıklıkla oluşan bir semptomdur (Kozlova, Lekareva, Bykova, Myalina, & Ostrovskaja, 2016).

2.10.1.3. Vulvovajinal (genital) kandidiyazis

Vulvovajinal kandidiyazis en yaygın formlardan biridir. Vulvovajinal kandidiyazisin kaynağı %80 Candida albicans dır. Candida türleri, sağlıklı kadının %10-20'sinin vajinal ortamında normal floranın üyesidir. (Cassone, 2015).

Vulvovajinal kandidiyazis kadınlarda tipik olarak genital bölgenin duvarlarında görülen bir enfeksiyondur. Vajinal mantar enfeksiyonu vajina ve çevre dokularında yanma hissi oluşturarak kaşıntıya neden olur. Ayrıca süzme peynire benzeyen tipik bir akıntı görülür. Genital kandidiyazis kadınlarda çok daha yaygın olmasına rağmen erkeklerde de görülebilir. Cinsel yolla bulaşan bir hastalık olmamasına rağmen, erkekler

genellikle vajinal bir mantar enfeksiyonu olan bir kadın ile seks yaptıktan sonra enfekte olurlar. Genellikle penis başında ve çevresindeki deride tahriş ve döküntü içeren semptomlar görülür (Robertson, 2011).

2.10.1.4. Deri kandidiyazisi

Genellikle kasık, koltuk altı ve göğüs altı gibi nemli cilt dokusuna sahip bölgelerde ortaya çıkar. *Candida* türlerinin tırnağı ve tırnağı çevreleyen yumuşak dokuları enfekte etmesi sonucu onikomikoz ve paronikozis gibi durumlar görülür (Seçkin & Baba, 2005).

2.10.1.4.1. Kutanöz ve mukokutanöz kandidiyazis

Deri ve mukoza zarlarının *Candida* enfeksiyonları genellikle doğal olarak oluşur. Diyabet, AIDS, uzun süreli astım ve KOAH tedavisi, antibiyotik tedavisi, kontraseptif ilaçlar, hücrel immün yetmezlik, uzun süreli kanser tedavisi, hormonal bozukluklar ve uzun süreli cilt hidrasyonu gibi belirli faktörler tarafından artarlar.

2.10.1.4.2. Kronik mukokutanöz kandidiyazis

Candida türlerinin mukoz membranlar ve mukoza zarları, cilt, saç ve tırnaklar gibi cilt bölgelerinde neden olduğu kronik persistan enfeksiyonlardır. En sık vitiligo, alopesi, endokrinopatiler, timoma ve otoimmün hastalıklar gibi çeşitli hastalıklarda ortaya çıkar (Okada, 2017).

2.10.2. İnvaziv kandidiyazis

İnvaziv kandidiyazis, *Candida albicans*'ın kan dolaşımı ile vücudun her yerindeki organları işgal etmesidir. Örneğin; böbrek, karaciğer, beyin ve çok daha

fazlası. Hastalarda oluşan semptomlar; ateş, titreme, yorgunluk, kas ve karın ağrısıdır. Sağlıklı insanlar oral/genital kandidiyazise karşı duyarlıyken bağışıklık sistemi bozulmuş olan hastalar risk altındadır. Kemoterapi, transplantasyon, geniş spektrumlu antibiyotikler gibi birçok faktör bağışıklığın bozulmasının sebebidir (Robertson, 2011).

2.10.3. Sistemik kandidiyazis (kandidemi)

Kandidemi, organ tutulumu olmaksızın enfeksiyon semptomları olan bir hastada en az bir veya daha fazla kan kültüründe *Candida* üremesi olarak tanımlanır *Candida* enfeksiyonlarının %10-20'sini oluşturmaktadır. Kandideminin en yaygın bölgeleri idrar yolu, deri, gözler, kalp, meninksler, karaciğer ve dalaktır (Maksymiuk, ve diğerleri, 1984).

Mantarların neden olduğu hastalıklar arasında hastane kaynaklı enfeksiyonlar yaygın olarak görülmektedir. *Candida* türlerinin neden olduğu bu enfeksiyonlar önemli bir rol oynamaktadır. *Candida albicans*, hastane kaynaklı kandidiyazisin en yaygın nedenidir. *Candida albicans*'ı *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* ve *Candida glabrata* izlemektedir (Johnson, Thompson, Green, & Ferrieri, 1984) (Maksymiuk, ve diğerleri, 1984).

2.11. *Candida* Türlerinin Sebep Olduğu Kandidiyazisler

Candida türleri, mukozal enfeksiyonlardan organ tutulumuna kadar çeşitli hastalıklara neden olabilir. *Candida*'nın lokal enfeksiyonları (oral kandidiyazis, *Candida* özofajiti, *Candida* vulvovaginitis ve balanitis) ve birincil deri kandidiyazı (onikomikoz, paronişi ve kronik mukozal kandidiyazis) ve (kandidemi, akut ve kronik yayılmış gastrointestinal kandidiyazis, endokardiyoz, merkezi sinir sistemi kandidiyazisi) şeklindedir. Merkezi sinir sistemi, miyokardit, tromboflebit, üriner enfeksiyonlar, osteomyelit, artrit, endoftalmit) sistemik de olabilir.

Candida albicans, normal insan mikrobiyotasının bir üyesidir. İnsanlarda çoğu zaman zararsız bir kommensal tür olarak bulunur. Bununla birlikte, belirli koşullar altında, *Candida albicans*, ciltteki yüzeysel enfeksiyonlardan başlayıp yaşamı tehdit

eden ciddi enfeksiyonlara kadar değişken enfeksiyonlara neden olabilir. Yuvarlak şekilli tomurcuklanan maya hücreleri, septalarında daralmalara sahip olan uzamış pseudohifa veya paralel duvarlı gerçek hifaya sahip, kalın duvarlı spor benzeri yapılar olan klamidosporlar olarak büyüeyebilen polimorfik bir mantardır. Maya ve gerçek hifalar enfeksiyon sırasında artış gösterir ve farklı işlevler kazanırken, pseudohifanın rolü ve *in vivo* geçiş oldukça belirsizdir ve hasta numunelerinde klamidosporlar gözlenmemiştir.

Ayrıca üretmiş olduğu hidrolitik enzimler sayesinde *Candida* türleri arasında en yüksek virülansa sahip olan türdür. İlave olarak, *Candida albicans* biyofilm oluşumunun en sık görüldüğü türdür. Daha seyrek olmakla birlikte *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* ve *Candida tropicalis*'te biyofilm oluşumu görülen türlerdendir.

Candida dubliniensis, HIV ile enfekte kişilerin oral lezyonları ile ilişkili bir türdür. *Candida albicans* ile morfolojik ve genotipik olarak yakın akrabadır (Sullivan, Westernberg , Haynes, Benett, & Colleman, 1995) (Colleman, ve diğerleri, 1994). *Candida dubliniensis*, *Candida albicans* dışında gerçek hif oluşturan tek *Candida* türüdür. Flukonazole karşı azalmış duyarlılık gösterirler (Pinjon, Moran, Coleman, & Sullivan DJ, 2005).

Candida glabrata, mukozal ve kan dolaşımı enfeksiyonlarında önemli bir patojendir. Genellikle HIV ile enfekte bireylerin ağız boşluğundan izole edilmektedir. HIV enfeksiyonu ve kanser hastalarında *Candida glabrata* ile ilişkili oral kandidiyaz, flukanazole karşı çok ciddi direnç geliştirir bu sebeple çok zor tedavi edilirler (Nucci & Marr, 2005). *Candida glabrata* tek başına insan oral mukozasında invaze olma ve hastalık oluşturma yeteneğine sahip değildir. *Candida albicans* ile *Candida glabrata* oral kandidiyazlı hastaların yaklaşık %70'inde saptanan türlerin en yaygın kombinasyonudur. *Candida albicans*'in maya formundan hifa oluşum durumuna geçme yeteneği, konak doku invazyonu ve sonuç olarak lokal enfeksiyon ile *C. glabrata*'yı oldukça patolojik hale getirir. Morfolojik geçiş, konakçının bağışıklık sistemi tarafından kontrol edilir ve ilerlemiş kanseri olan hastaları *Candida albicans* proliferasyonuna yatkın hale getirir. (Tati, ve diğerleri, 2016)

Candida gullermondi; cerrahi girişim uygulanan hastalarda enfeksiyona ve endokardite, intravenöz ilaç kullananlarda ve immünsuprese hastalarda fungemiye sebep olurlar (Mardani, Hanna, Girgawy, & Raad, 2000). Amfoterisin B'ye direnç gösterirler (KC, 1995).

Candida krusei enfeksiyonu, kritik hastalığı bulunan, özellikle ciddi nötropenisi olan hematoloji hastalarında, ortaya çıkar. Kandidemiye neden olan nadir bir patojendir. HIV ile enfekte hastalarda *Candida krusei* enfeksiyonlarındaki artışın flukanazol profilaksisinin yaygın olarak kullanılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Samaranayake & Samaranayake, 1994).

Candida parapsilosis, yeni doğan ve yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaları kritik derecede etkiler. Yani prematüre ve düşük doğum ağırlığı risk faktörü olarak kabul edilebilir (Sarvikivi, ve diğerleri, 2005). *Candida albicans*'la kıyaslandığında daha az virülan ve zayıf invaziv özelliğe sahiptir. Ancak, *Candida parapsilosis*, epitel hücreleri (adheze) üzerinde kolonize olduğunda salgıladığı spesifik protein nedeniyle bulunduğu yerde doku hasarına neden olur (Silva, Negri, Henriques, & diğerleri, 2012).

Candida tropicalis, non-*albicans* *Candida* türlerinin en öldürücüsüdür. Bunun nedeni, *in vitro* olarak epitel hücrelerine yapışması ve orta düzeyde proteinaz salgılaması olabilir (Moran, Sullivan, & Coleman, 2002). Genellikle ağız boşluğu ve deriden izole edilir ve sistemik hastalığı olan hastalarda yemek borusunda enfeksiyona sebep olabilirler. *Candida tropicalis* mukozal enfeksiyonlarda sıklıkla saptanmaz ve oral epitelyumu sadece hifa/yalancı hifa şeklinde invaze edebilir. Bununla birlikte, *Candida tropicalis* kan dolaşımına girdiğinde, nötropenik hastalarda invazivlik için yüksek prediktif değeri olan nötropenili ve maligniteli hastalarda önemli bir patojen olarak kabul edilir (Monsen, Kristoffersen, & Gay, 2023).

2.12. Kandidiyazis Arttırıcı Faktörler

Klinik olarak ilaç tedavisi, özellikle geniş spektrumlu antibiyotikler, immün modülatör ve kserojenik ilaçlar, kan diskrazileri ve malignite, diyet faktörleri, endokrin bozukluklar, immünolojik bozukluklar ve tükürük değişiklikleri dahil olmak üzere oral kandidiyazise yatkınlığını yaratan bazı faktörler vardır (Farah, Lynch, & McCullough, 2010). Tükürükte yüksek glikoz seviyeleri ve düşük pH ile *Candida* büyümesinin artması nedeniyle diyabetli bireylerin diyabetik olmayanlara göre daha yüksek *Candida* taşıma oranına sahip olduğu bulundu (Soysa, Samaranayake, & Ellepola, 2005). Oral kandidiyazise zemin hazırlayan yerel faktörler, uygun olmayan takma dişlerden kaynaklanan tahrişi ve kötü ağız hijyenini içerir (Farah, Lynch, & McCullough, 2010).

Protezlerin geceleri çıkarılmadan sürekli takılması gibi yetersiz protez hijyeni ve kötü protez temizliği bireyleri protezle ilişkili oral kandidiyazise yatkın hale getirir.

2.13. Direnç Mekanizması

İmidazollere ve triazollere, özellikle flukonazole, karşı direnç polienler, alilaminler ve ekinokandinlere göre daha yaygındır (Cannon & Chaffin, 1999). Azole direncine zemin hazırlayan konakçı faktörler, HIV enfeksiyonu veya immünosupresif tedavi gören kemik iliği nakli hastaları ve azol antifungallerin tekrarlanan veya uzun süreli kullanımı dahil olmak üzere immün sistemi baskılamıştır. *Candida albicans*'ta ergosterol biyosentezinde yer alan *ERG11* genindeki mutasyonlar ve ilaç akış pompalarının aşırı ekspresyonu dahil olmak üzere çok sayıda azol direnci mekanizması vardır (White, Holleman, Dy, Mirels, & Stevens, 2002). ATP bağlayıcı kaset (ABC) pompaları ve ana kolaylaştırıcı üst aile (MFS) taşıyıcıları, akış proteininin iki ana ailesidir. Azoller tarafından, *ERG11* ile kodlanan 14 α -demetilaz enzimini hedeflenerek ergosterol biyosentezinin blokajı sağlanır. Bu, ergosterolün bitip tükenmesine yol açar, böylece büyümeyi engelleyen toksik sterol yollarından ara ürünlerin birikmesine neden olur (Ramage, MartÍnez, & López-Ribot, 2006). Yüksek düzeyde azol direnci, plazma zarındaki ABC akış pompalarının aşırı ekspresyonundan kaynaklanır (Cannon & Chaffin, 1999). Bu taşıyıcıların aşırı ekspresyonu hücre içi azol konsantrasyonunu azaltarak başta azoller olmak üzere antifungal ilaç direncinin geliştirilmesinde önemli bir rol oynar. İlginç bir şekilde ABC akış pompalarının ekspresyonu, antipsikotik flufenazin tarafından *Candida albicans* hücrelerinde indüklenir. (Akins, 2005).

2.14. Direnç

2.14.1. Biyofilm

Candida albicans'ta biyofilm matriksi büyük ölçüde β 1,3-glukan, β 1,6-glukan ve mannanlar gibi polisakkaritlerden ve daha az ölçüde proteinlerden oluşur (Al-Fattani & Douglas, 2006). Biyofilm ve hücre dışı matris oluşumu, antifungal ajanların maya hücrelerine ulaşmasını zorlaştırır ve çevreden korur. Ana antifungal mekanizmaya akış pompası ve var olan perister hücrelerin alt popülasyonu aracılık eder (Douglas, 2003) (Ramage, Martínez, & López-Ribot, 2006). Çalışmalar, antifungal ilaç direncinin biyofilm olgunlaşması ile geliştiğini göstermiştir (Chandra, ve diğerleri, 2001).

2.14.2. *Candida albicans*'ın antibiyotik direncinin mekanizmaları

Candida albicans suşları tipik olarak flukonazole ve bazı diğer azol antifungallerine duyarlıdır, ancak özellikle HIV hastalarında artan direnç mekanizmaları vardır. Çeşitli mekanizmalar rapor edilmiştir:

- Arızalı biyosentetik genler nedeniyle azaltılmış membran ergosterol.
- Sterol içeriği veya yapısındaki değişiklikler.
- Ergosterol moleküllerinin maskelenmesi (Fidel, Vazquez, & Sobel, 1999).

2.15. *Candida*'nın Kaynakları ve Bulaşması

2.15.1. Bulaşma

Candida albicans genellikle anneden bebeğe doğum yoluyla bulaşır ve normal bir insanın mikroflorasının bir parçası olarak kalır. *Candida albicans* için tipik rezervuar, normal insan mikroflorasındadır ve hayvan vektörlerinde bulunmaz. İnsandan insana bulaşan enfeksiyonlar çoğunlukla bağımsızlığı baskılanmış hastaların mayayı

sağlık çalışanlarından aldığı hastane ortamlarında meydana gelir. Çalışmalar yaklaşık %40 olay oranı göstermektedir (Robertson, 2011).

2.15.2. Konak bağışıklık tepkisi

Candida albicans, konakçı bağışıklık sistemi bağışıklık sisteminin immünolojik gözetiminden kaçma yeteneğine sahiptir. Çalışmalar, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sistemlerinin mantar büyümesinin temizlenmesinde rol oynadığını göstermiştir. T Helper I hücrelerinin fagositleri aktive eden sitokinler ürettiği bilinmektedir (Romani, 2000).

2.16. *Candida* ve Steroidlerin İlişkisi

Astım ve KOAH gibi düzenli şekilde inhale steroid kullanımı gerektiren hastalarda, organ transplantasyonu geçiren veya radyoterapi ve kemoterapi gibi bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi alan kanser hastalarında, oral kandidiyazis görülme sıklığı fazladır. Tedavide kullanılan ilaçların normal gastrointestinal ve oral bakteriyel florayı baskılaması neticesinde oral florada bulunan *Candida* popülasyonu çoğalmaya başlayarak kandidiyazis oluştururlar. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanılması, uzun dönem kortikosteroid tedavisi, inhalasyon yoluyla veya ağız içi topikal steroid uygulamaları, *Candida* enfeksiyonları açısından predispozan faktörlerdir.

2.17. Steroid Kullanımı Gerektiren Solunum Yolu Hastalıkları

Steroidler, astımdaki inflamasyon üzerindeki olumlu etkileri nedeni ile astım tedavisindeki temel ilaçtır. Steroidlerin KOAH da kronik inflamasyon ve astımla olan benzerlikleri nedeniyle kullanabilecekleri ileri sürülmüş ve bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. Başlangıçta sistemik steroidlerle yapılan çalışmaların yerini daha sonra inhale steroid çalışmaları almıştır. Ancak günümüze kadar yapılan çalışmalarda,

steroidlerin astımdaki belirgin olumlu etkilerinin KOAH'lı olgular için de geçerli olduğu gösterilememiştir. Bu nedenle steroidlerin KOAH tedavisindeki yeri hala tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar steroidin tedavide yararlı olduğunu söylerken, bazıları da faydası olmadığı gibi yan etkilerinin de ek sorunlar yarattığını ileri sürmektedir (Kıyan, 2007).

2.17.1. KOAH

KOAH, hava yolu (bronşit/bronşiolit) veya alveolar (amfizem) anormalliklerine bağlı kronik solunum semptomları (nefes darlığı, öksürük, balgam) ve kalıcı ve kademeli olarak kötüleşen hava yolu daralması ile karakterize heterojen bir hastalıktır (Celli, Fabbri, Criner, & et al, 2022).

GOLD (Global Initiative for Obstructive Pulmonary Disease) organizasyonu 1998 yılında kurulmuştur. O zamandan beri KOAH tedavisini tanımlamak için tüm dünya ülkeleri tarafından benimsenmiş bir kılavuz olmuştur.

GOLD 2023 kılavuzunda farmakolojik tedavinin değerlendirilmesi ve başlatılması için var olan algoritma güncellenmiştir.

Grup A hastalarına nefes darlığı üzerine etkisine göre bronkodilatör tedavisi önerilmelidir. Bu kısa veya uzun etkili bir bronkodilatör olabilir. Mevcut ve uygun fiyatlı bir bronkodilatör, çok nadiren nefes darlığı çeken hastalar dışında tercih edilen seçimdir (Polatlı, ve diğerleri, 2023).

GOLD A grubu hastalar; birkaç semptomu olan düşük riskli hastalardır. Bu eski GOLD'a göre birinci veya ikinci sınıfa karşılık gelir. Bu, hafif ya da orta şiddette akım kısıtlaması olan ve/veya yılda bir alevlenmeden fazla olmayan, hastaneye yatış gerektirmeyen ve CAT skoru 10'un altında ve mMRC (Modified Medical Research Council) skoru 2'nin altında olan bir hasta grubudur.

GOLD B grubu hastalar; düşük riskli polisemptomatik hastalardır. Bu eski GOLD'a göre birinci veya ikinci sınıfa karşılık gelir. Bu, hastaneye yatış gerektirmeyen ve CAT skoru en az 10 veya mMRC skoru 2 veya daha fazla olan, hafif ila orta şiddette akım kısıtlaması olan ve/veya yılda 1'den fazla alevlenme geçirmeyen bir hasta grubudur.

GOLD E Grubu hastalar; çoklu semptomları olan yüksek riskli hastalardır. Bu, eski GOLD'a göre 3. veya 4. sınıfa karşılık gelir. Bu, CAT skoru 10 veya daha fazla veya mMRC skoru 2 veya daha fazla olan, şiddetli veya çok şiddetli hava akımı kısıtlaması olan ve/veya yılda 1'den fazla hastaneye yatmayı gerektiren en az 1 alevlenmesi olan bir hasta grubudur.

İşyerinde kimyasalların ve buharların solunması ve toza kronik maruz kalma, KOAH gelişimi için ana risk faktörleridir. Mesleki maruziyete bağlı KOAH insidansı %19,2 olarak sunulmuştur. Mesleki maruziyet riski, kötü kontrol edilen alanlarda rapor edilenden daha fazla görünmektedir. Mesleki maruziyetin ana kaynakları tahıllar, izosiyanatlar, kadmiyum, kömür ve diğer mineral tozlar, ağır metaller, yapıştırıcılar ve kaynak dumanlarıdır. Mesleki maruziyet şiddetli ve uzun süreli ise, toz ve kimyasallar sigaradan bağımsız olarak KOAH'a neden olabilir ve maruziyetle birlikte sigara da eşlik ediyorsa, hastalık riskini artırır. KOAH için risk faktörlerinden biri pasif olarak ikinci el dumana maruz kalmaktır (Özgen Alpaydın, ve diğerleri, 2021).

2.17.2. Astım

Astım; öksürük, nefes almada zorluk, hırıltılı solunum ve göğüste sıkışmaya sebep olan hava yolu hiperaktivitesi ile karakterize alt solunum yollarının kronik bir hastalığıdır (Cevhertas, ve diğerleri, 2020) (Global Strategy For Asthma Management and Prevention, 2021). Çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin neden olduğu astımın patogeneğinde farklı hücre ve mediatörlerle ilişkili kronik bir enflamasyon yer almaktadır (Global Strategy For Asthma Management and Prevention, 2021) (Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi, 2016) (Barrett , Barman , Boitano, & Brooks, 2018) (Pelaia C, ve diğerleri, 2019).

Küresel Astım Girişimi'nin (GINA) astım yönetimindeki hedefi; hastaların semptomlarının kontrolü sağlamak ve gelecekteki astıma bağlı gelişebilecek mortalite, alevlenmeler, kalıcı hava akımı sınırlanması ve tedavinin yan etkilerini en aza indirmektir (Global Strategy For Asthma Management and Prevention, 2020). Semptom kontrolünü değerlendirmek için semptomların sıklığı (haftada gün sayısı), gece uyanma durumu veya aktivite kısıtlılığı ve önceki dört hafta içinde kurtarıcı ilaç kullanım sıklığı dikkate alınmalıdır (Rothe, ve diğerleri, 2018).

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar iki gruba ayrılır: Hastalığı kontrol altında tutanlar ve kurtarıcı ilaçlar. Hastalığı kontrol altında tutan ilaçlar, antiinflamatuvar etkileri nedeniyle astımı kontrol altına almak için günlük ve uzun süreli kullanım gerektiren ilaçlardır. Günümüzde kullanılan en etkili kontrol ilaçları inhale steroidlerdir. Bu ilaçlar çoğu hasta için çok etkilidir ve az miktarda sistemik yan etkiye sahiptir.

Tedavide kullanılan inhalantların tipik potansiyel yan etkileri şu şekildedir: İnhale kortikosteroidler (ICS); ses kısıklığı, boğaz ağrısı, oral pamukçu, uzun etkili β_2 -agonistler (LABA); titreme, çarpıntı, kas krampları uzun etkili antikolinerjikler (LAMA); ağız kuruluğu, idrar retansiyonu/dizüri, kabızlık (Lommatzsch, Buhl, & Korn, 2020) (Adcock & Mumby, 2017).

Astımı tedavi etmek için kullanılan birçok inhale ilacın sistemik etkileri olabilir. İnhale kortikosteroidler, hipotalamo-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin yanı sıra kemikler, cilt, gözler, büyüme ve bağışıklık üzerinde sistemik etkilere sahiptir. Sistemik etkiler doza bağlıdır ve önemi, steroid tipinden bağımsız olarak hastanın duyarlılığına bağlıdır. Bununla birlikte, farklı moleküller, farklı ilgili yan etkilerle ilişkilidir; budesonid, birkaç sistemik etkiden sorumluyken flutikazon, özellikle 400 mcg/gün'ün üzerindeki dozlarda daha yüksek bir riske sahiptir (Pandya, Puttanna, & Balagopal, 2014)

2.18. Steroidler

2.18.1. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler astım hastalığında hava yolu enflamasyonunu azaltarak ödemi ve mukus salgısını azaltır. Sistemik etkisi az olduğundan astımın kontrol altında tutulmasında kullanılır. Amfizem ve kronik bronşitte de inhale kortikosteroid tedavisi uzun etkili beta 2 agonisti ile kullanıldığında alevlenmeleri azaltabilir. İnhalasyon yoluyla verilen kortikosteroidlerin sistemik etkileri ağız yoluyla verilenlere kıyasla çok daha azdır; ancak istenmeyen etkiler bildirilmiştir (Solunum Sistemi İlaçları).

2.18.2. Kortikosteroid ilaç türleri

Kortikosteroid ilaç türleri şu şekildedir: Kortizon asetat, hidrokortizon, prednizon, prednizolon, metilprednizolon, triamsinolon, deksametazon, betametazon, mometazon furoat, fludrokortizon asetat, flumetazon pivalat, flusinolon asetonid, diflukortolon valerat, prednikarbat, holometazon, beklometazon dipropionat, flunisolid, flutikazon propionat, deflazakort ve budesoniddir (Kayaalp, 2000) (Soylu Güngör, 2008).

Prednizolon kimyasal olarak $\Delta 1$ -hidrokortizondur. Genellikle tablet şeklindedir ve ağızdan kullanılır. Prednizolonun lokal uygulama preparatları da bulunmaktadır. Plazma yarı ömrü 3,2 saattir. Maksimum oral doz günde 60-80 mg'ı ve maksimum intravenöz doz günde 1 g'ı geçmemelidir (Kayaalp, 2000) (Rang, Dale , & Ritter, 2003) (Soylu Güngör, 2008).

Budesonid yalnızca lokal olarak uygulanmaktadır. Astımda ölçülü aerosol ile dermatolojik lezyonlarda topikal olarak, alerjik rinitte ise buruna sprey şeklinde kullanılmaktadır. Büyük oranda karaciğerden ilk geçiş yoluyla atıldığı için lokal uygulama bölgesinde emilse bile sistemik yan etki olasılığı düşüktür. Günlük doz 1,2 mg üzerine çıkmamalıdır (Samancı & Balcı, 2006) (Kayaalp, 2000) (Soylu Güngör, 2008).

2.18.3. Kullanım şekillerine göre kortikosteroidlerin sınıflandırılması

2.18.3.1. Lokal kortikosteroidler: Lokal tedavideki yan etkiler sistemik tedavidekilerden daha azdır (Samancı & Balcı, 2006) (Soylu Güngör, 2008).

- **Topikal kortikosteroidler:** Cilde yüzeyine uygulanarak kullanılır. Krem, jel ve losyon şeklinde formları bulunmaktadır. Sistemik yan etkileri azdır. Adrenal aks baskılanması sistemik emilime bağlı olarak nadiren görülebilmektedir (Samancı & Balcı, 2006) (Kayaalp, 2000) (Soylu Güngör, 2008).

- **İntraartiküler kortikosteroidler:** Aynı ekleme sürekli uygulamanın gerektiği durumlarda uygulama aralıkları arasında altı haftadan fazla zaman olması önerilir. Triamsinolon hegzaasetonid en etkili ve en uzun etki süresine sahip olan kortikosteroiddir (Samancı & Balcı, 2006) (Soylu Güngör, 2008).
- **Nazal kortikosteroidler:** Nazal kortikosteroidler, alerjik rinit tedavisinde kullanılmaktadır (Samancı & Balcı, 2006) (Soylu Güngör, 2008).
- **İnhale kortikosteroidler:** Beklometazon dipropionat, budesonid, flunisolid, flutikazon dipropionat ve mometazon furoat inhalasyon yoluyla verilen kortikosteroidlerdir. Budesonidin düşük dozu günde 200-400 µg, orta dozu günde 400-800 µg, yüksek dozu ise günde 800 µg'ın üstündedir (National Heart, Lung, and Blood Institute, 2006) (Erkan, 1997) (Soylu Güngör, 2008).

2.18.3.2. Sistemik kortikosteroidler: Sistemik kortikosteroid tedavisi, oral veya intravenöz olarak uygulanabilmektedir. Düşük doz tedavi <5 mg/m²/gün prednizolondur ve fizyolojik dozlarda uygulanan tedavidir. Günlük tedavi uygun doz ile başlandıktan sonra hastalık kontrol altına alınınca yan etkileri azaltmak amacıyla kademeli olarak doz azaltılarak tedaviye edilir. Yüksek doz puşe uygulamada ise kısa bir zamanda (30 dakika) yüksek dozda kortikosteroid intravenöz yoldan uygulanır. Yüksek doz uygulama günlük kullanıma göre daha az yan etkiye sahip olsa da ani ölüm, kardiyak ritim bozuklukları ve gastrointestinal sistem kanamaları gibi hayatı tehdit eden ciddi yan etkilere neden olabilir (Samancı & Balcı, 2006) (CA, 2007) (Soylu Güngör, 2008).

2.18.4. Etki süresi, tedavi süresi ve tedavi takvimi ve dozlarına göre kortikosteroidlerin sınıflandırılması (Samancı & Balcı, 2006) (Kayaalp, 2000) (Rang, Dale , & Ritter, 2003) (CA, 2007) (Soylu Güngör, 2008)

- **Etki sürelerine göre kortikosteroidler:**

- Kısa etkili (12 saat): kortizol, kortizon
- Orta etkili (12- 36 saat): prednizolon, metilprednizolon, prednizon
- Uzun etkili (> 36 saat): deksametazon, betametazon, deflazakort

- **Kortikosteroidlerin tedavi süreleri ve tedavi takvimi**

- Kısa dönem (<10 gün)
- Orta dönem (10- 30 gün)
- Uzun dönem (> 30 gün)

2.18.5. Kortikosteroidlerin klinikte kullanım alanları (Samancı & Balcı, 2006) (Gilman Goodman , Hardman, & Limbird, 1998) (Kayaalp, 2000) (Soylu Güngör, 2008).

- Astım, KOAH, bronşial hiperaktivite, aspirasyon ve kimyasal pnömoni, krup kliniği
- Adrenokortikal yetmezlik
- Konjenital adrenal hiperplazi
- Artrit, tenosinovit, bursit
- Nefrotik sendrom, lupus nefriti
- Nörolojik hastalıklar (intrakranial basınç artışı, beyin ödemi, akut omurilik zedelenmesi, serebrovasküler olay, polinörit, myotoni, ensefalit, Gullian Barre)
- Dermatolojik hastalıklar (ekzema, sebore dermatit, pemfigüs)
- Vaskülitler
- Akut romatizmal kardit
- Ülseratif kolit, Crohn hastalığı, subakut hepatik nekroz, kronik aktif hepatit
- Alerjik hastalıklar (ürtiker, anjiödem, kontakt dermatiti, alerjik rinit)
- Anafilaksi, şok

- Enfeksiyonlar (Hemofilus influenza tip B menenjitisi, Tüberküloz menenjitisi)
- Lösemi, lenfoma, otoimmün hemolitik anemi, idiopatik trombositopenik purpura, tiroidit, prematür doğum öncesi anneye uygulanım organ nakli ve üveit kortikosteroidlerin kullanıldığı diğer hastalıklardır.

2.18.6. Kortikosteroidlerin yan etkileri

Kortikosteroidlerin fizyolojik dozların üzerinde uygulanması kullanım süresine ve doza bağlı olarak bazı yan etkilere neden olur (Samancı & Balcı, 2006) (Soylu Güngör, 2008).

2.18.6.1. Osteoporoz-osteonekroz: Kortikosteroidlerin sebep olduğu kemik kaybı temelde trabeküler kemiktedir. Daha sonra bunu lomber omurga, proksimal femur ve distal radius takip eder. Fizyolojik dozun üzerine çıkıldığında epifizyel ve metafizyel infarktlara neden olmaktadır. İnhalasyon yolu ile günde 1000 mg'ı geçen dozlarda osteoporozdan bahsedilmiştir (Samancı & Balcı, 2006) (Kayaalp, 2000) (Soylu Güngör, 2008).

2.18.6.2. Büyümenin baskılanması: Kortikosteroid tedavisi epifiz hormonu metabolizmasını etkilemektedir. Kortikosteroidler iskelet proteini sentezlenmesi engeller, osteoklastların kemiğe tutunması arttırır, kalsitonin ve D vitamini metabolitlerini azaltarak büyüme hızını baskılar. Testesteron, östrojen, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme hormonu-1 üretimi azalır. Sistemik kullanımda 3-5 mg/gün veya 0,4 mg/kg/gün'lük sistemik dozların büyüme hızını etkilediği, alternatif tedavi ve deflazokortun daha az etkili olduğu ve inhalasyon yoluyla 1 g/gün' den daha yüksek dozlarda büyüme hızını baskıladığı bildirilmiştir (Gilman Goodman , Hardman, & Limbird, 1998) (Kayaalp, 2000) (Soylu Güngör, 2008).

2.18.6.3. İyatrojenik Cushing sendromu: Yüz, ense, omuzlar ve karında yağ toplanması, su ve tuz tutulumu sonucu ödem ve tansiyon yüksekliği, ciltte atrofi ve

çizgiler, akne, kılınma, saç dökülmesi ve osteoporozu içermektedir (Kayaalp, 2000) (Soylu Güngör, 2008).

2.18.6.4. Myopati En Şiddetli olarak pelvik kaslarda görülür ve kortikosteroid dozunun azaltılması ile geri dönüŐ sağlanmaktadır (Samancı & Balcı, 2006) (Soylu Güngör, 2008).

2.18.6.5. Psikiyatrik etkiler: Depresyona veya psikoza neden olabilirler (Gilman Goodman , Hardman, & Limbird, 1998) (Soylu Güngör, 2008).

2.18.6.6. Enfeksiyon gelişmesinin kolaylaşması: Fizyolojik dozlar, konağın koruyucu mekanizmasının bozulmasına sebep olmamaktadır. Günlük sabah tek doz ve günaŐırı uygulama enfeksiyon gelişimini daha az inhibe ettiği bilinmektedir. Mikobakteri, toksoplazma ve mantar enfeksiyonları riskini arttırmaktadır. Latent tüberküloz aktivasyonuna sebep olabilmektedir (Samancı & Balcı, 2006) (Soylu Güngör, 2008).

2.18.6.7. Peptik  lser: Kortikosteroid tedavisi alanlarda peptik ülser oluşumu ve peptik ülsere bağlı mide kanamaları görülmektedir. Bu sebeple proton pompa inhibitörü gibi gastrik proflaksi sağlayacak bir ilaç ile kullanılmaktadır (Kayaalp, 2000) (Soylu Güngör, 2008).

2.18.6.8. Oral monoliazis ve ses kısıklığı: Kortikosteroidlerin inhalasyon yoluyla verilmesi oral kandidiazise, üst solunum yolu tahriŐine, buna bağlı olarak ses kısıklığına ve öksürüğe sebep olabilir. Meydana gelen bu yan etkiler ağzı yıkama ve özel aracı cihaz kullanımı ile önlenebilmektedir (Dubus JC, Marguet, & Deschildre, 2001) (Passalacqua, Albano, & Canonica, 2000) (Soylu Güngör, 2008).

- 2.18.6.9. Yara iyileşmesinde gecikme, ciltte atrofi:** Kortikosteroidler, protein ve kolajen sentezini baskılayarak yara iyileşmesinde gecikmelere ve ciltte atrofiye sebep olmaktadır (Kayaalp, 2000) (Soylu Güngör, 2008).
- 2.18.6.10. Diyabet oluşumu:** İnsülin tersi etki ile diyabet oluşumuna sebep olabilmektedir (Kayaalp, 2000) (Soylu Güngör, 2008).
- 2.18.6.11. Katarakt, glokom oluşumu:** Glokom ve katarakt oluşumuna sebep olmaktadır (Samancı & Balcı, 2006) (Soylu Güngör, 2008).
- 2.18.6.12. Adrenal yetmezlik:** Fizyolojik dozların üstünde kullanımda hipotalamo-hipofizeradrenal yolunu baskılar ve adrenokortikal atrofiye sebep olabilirler. Tedavinin aniden kesilmesi ile adrenal yetmezlik bulguları ortaya çıkar, bu sebeple doz azaltılarak kademeli kesim yapılması gerekmektedir (Kayaalp, 2000) (Soylu Güngör, 2008).
- 2.18.6.13. Ödem ve hipokalemi:** Kortikosteroidler böbrek toplayıcı kanal hücrelerinin aldesteron reseptörlerini aktive etmektedir. Na ve su emilimini, K ve hidrojen kaybını artırıp ödem ve hipokalemi alkalozaya sebep olmaktadır (Kayaalp, 2000) (Soylu Güngör, 2008).
- 2.18.6.14. Diğer:** Kortikosteroidlerin diğer etkileri intrakranial basınç artışı, hiperkoagulabilite, ateroskleroz riskinde artış, konvulziyon, baş ağrısı, impotans ve amenoredir (Samancı & Balcı, 2006) (Kayaalp, 2000) (Rang, Dale , & Ritter, 2003) (Soylu Güngör, 2008).
- 2.18.6.15. Hiperkalsiüri:** Kortikosteroidlerin kemik mineral metabolizması üzerindeki etkisi önemli patogeneze mekanizmalarından biridir. Kortikosteroidler renal tübüllerden kalsiyumun yeniden emilimini azaltabilir, bu da kalsiyumun renal atılımını artırır. Kortikosteroid tedavisi gören hastalarda kılavuzlarda önerildiği

şekilde hiperkalsiüri rutin olarak kontrol edilmelidir. (Canalis & Giustina, 2001) (Suzuki, Ichikawa, Saito, & Homma, 1983) (American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines, 1996) (Duzen, Erkoc, Bejenik, Usul Soyaral, & Aldemir, 2012).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmanın etik kurul onayı Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 31.08.2021 tarihli toplantısında alınmıştır (Evrak Tarih ve Sayısı: 10.09.2021- E.100224).

Çalışmaya katılmadan önce hastalara Prof. Dr. Neşe DURSUNOĞLU ve Neslihan İÇKE SARIÇAM tarafından yapılacak olan tez çalışması anlatılarak katılmayı kabul eden hastalardan 'Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu' alındı. Yakın zamanda antifungal ilaç tedavisi gören hastalar çalışma dışında bırakıldı.

3.1. Gönüllü Anketlerinin Toplanması

Gönüllülerin demografik bilgilerinin toplanması amacı ile hastalara aşağıdaki anket yapıldı.

Tablo 3.1. Anket şablonu.¹

ANKET						
HASTA BİLGİLERİ						
Ad/Soyad						
Yaş	18-29	30-40	40-50	50-60	60-70	70->
Cinsiyet	K			E		
Meslek nedir?		
Alkol kullanımı var mı?	Evet			Hayır		
Sigara kullanımı var mı?	Evet			Hayır		
Antibiyotik kullanıyor mu?	Evet			Hayır		
Ek hastalığı var mı?	Evet			Hayır		
Steroid kullanıyor mu?	Evet.....			Hayır		
Steroid kullanım sonrası ağzını yıkıyor mu?	Evet			Hayır		
Covid aşısı oldu mu?	Evet			Hayır		
Covid geçirdi mi?	Evet			Hayır		
İmplant, protez, ağız içi cihaz kullanımı var mı?	Evet			Hayır		

¹ Anket tablosu Neslihan İÇKE SARIÇAM tarafından oluşturulmuştur.

Anket doldurma işlemi yapılırken tabloda yer almayan çalışma için önemli olduğu düşünülen sorular da hastaya yönlendirildi, cevapları kayıt altına alındı.

‘Sigara kullanımı var mı?’ sorusunda gönüllünün sigara kullanıp kullanmadığı sorgulandı, kullandı ise aktif mi yoksa sigarayı bırakmış mı olduğunun bilgisi toplandı. Aynı zamanda sigara kullanımı olan hastaların kullanmış olduğu sigara miktarı da sorgulanarak paket/ yıl cinsinden kayıt altına alındı. Paket/ yıl hesaplaması; hastanın günlük içilen sigara paket sayısı ve kaç yıldır sigara içildiğinin çarpılması şeklinde hesaplandı.

Hastaların ilaç kullanımları sorgulandı, steroid kullanan gönüllülerin hangi çeşit inhale steroidi kullandığı kayıt altına alındı.

Hastaların COVID-19 geçirip geçirmediği anketteki bilgilere ilave olarak sorgulandı ve kayıt altına alındı. Ayrıca COVID-19 aşısı olan hastaların da hangi çeşit aşı/aşuları olduğunun bilgisi toplandı ve kayıt altına alındı.

Anket verileri toparlandıktan sonra meslek bilgileri kısmı mesleki maruziyet açısından Pamukkale Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Öğretim Üyesi Prof. Dr. Neşe DURSUNOĞLU önderliğinde değerlendirildi. Aynı zamanda hastaların ek hastalıkları sorgulandıktan sonra KOAH’lı hastalar için GOLD, astımlı hastalar için GINA sınıflandırılması Prof. Dr. Neşe DURSUNOĞLU önderliğinde yapıldı.

3.2. Numunelerin Toplanması

Tez çalışmasındaki 82 tane steroid kullanan ve 32 tane steroid kullanmayan hastalardan alınan 114 tane örnek, Kasım 2021 ile Temmuz 2022 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı’nın poliklinik ve servisindeki gönüllü hastalardan toplandı.

3.3. Toplama Yöntemi

3.3.1. Eküvyon çubuk ile sürüntü örneği alınması

Hastaların oral kavitesinden steril eküvyon çubuk ile sürüntü örneği alındı. Örnek alımı steril eküvyon çubuğun mukozal yüzeylere (tonsillere, iç yanak kısmına, üst damağa ve dil üstü vb.) dokundurulması ile yapıldı. Mikroskopi için bir, maya mantarı kültürü için bir tane olmak üzere toplamda iki adet eküvyon sürüntü örneği alındı. Toplanan örnekler etiketlenerek kayıt altına alındı ve mikrobiyoloji laboratuvarına transfer edildi.

3.3.2. Tükürük örneği alınması

Hastaların ağız mukozasından maya mantarı kültürü için tükürük toplandı. Bunun için hastaya steril kap verildi ve hastanın içerisine en az bir tatlı kaşığı olacak şekilde (yaklaşık 5 ml) tükürmesi istendi. Toplanan örnekler etiketlenerek kayıt altına alınmış ve mikrobiyoloji laboratuvarına transfer edildi.

3.4. Maya Mantarı Kültürü İçin Kullanılan Besiyerleri

3.4.1. Sabouraud Dekstroz Agar (SDA)

Bu çalışmada maya mantarlarının üremesini sağlamak amacı ile SDA (OXOID CM0041) kullanıldı. 65 gram SDA ve 0,4 gram kloramfenikol (Art.-Nr. 3886.2) 1000 ml distile su içerisinde çözüldükten sonra 121 °C de 15 dakika otoklavda steril edildi. Otoklavdan çıkan SDA besiyeri maya tanımlamasında kullanılmak üzere çift bölmeli steril petri kaplarına yaklaşık 10-15 ml dökülerek oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Ayrıca stok mantar kültürü için steril cam tüplere 8-10 ml dökülerek ağzı kapatıldı, tüpler eğik olarak oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Fazla olan besiyerleri daha sonra kullanılmak üzere 2- 8°C aralığındaki buzdolabına kaldırıldı. Lüzum halinde buzdolabından çıkartılarak oda sıcaklığına geldikten sonra ekim yapıldı.

3.4.2. Corn Meal Agar

Çalışmada klamidospor oluşumunun incelenmesi amacı ile (OXOID CM0103) Corn Meal Agar kullanılmıştır. 17 gram Corn Meal Agar ve 10 cc Tween 80, 1000 ml distile su içerisinde çözüldükten sonra 121⁰C de 15 dakika otoklavda steril edildi. Otoklavdan çıkan SDA besiyeri maya tanımlamasında kullanılmak üzere steril petri kaplarına yaklaşık 20 ml dökülerek oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Fazla olan besiyerleri daha sonra kullanılmak üzere 2-8⁰C aralığındaki buzdolabına kaldırıldı. Lüzum halinde buzdolabından çıkartılarak oda sıcaklığına geldikten sonra ekim yapıldı.

3.4.3. Candida Chromogenic Agar (CHROMagar)

Candida spp.'nin tanımlanması amacı ile (Condalab CAT1382.00) marka *Candida* Chromogenic Agar kullanıldı. 36,9 gram *Candida* Chromogenic Agar 1000 ml distile su içerisine eklenmiş, iyi bir şekilde karıştırıldıktan sonra homojen hale gelene kadar bir dakika (toplam süre) kaynatıldı. Hazırlanan besi yeri steril petri kaplarına yaklaşık 20 ml dökülerek oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Fazla olan besiyerleri daha sonra kullanılmak üzere 2-8⁰C aralığındaki buzdolabına kaldırıldı. Lüzum halinde buzdolabından çıkartılarak oda sıcaklığına geldikten sonra ekim yapıldı.

3.5. Maya Mantarlarının Tanımlanmasında Kullanılan Yöntemler

3.5.1. Maya mantarlarının kültürü

Maya mantarlarının üremesinin sağlamak amacı ile SDA besiyerinin bulunduğu petri kabının bir bölmesine hastadan eküvyon çubuk ile alınan oral sürüntü örneği inoküle ettirilmiştir. Daha sonra tek koloni ekimi yapılmıştır. Diğer bölmeye hastadan alınan tükürük örneğinden steril öze ile bir öze dolusu alınarak inoküle ettirilmiştir, sonrasında tek koloni ekimi yapılmıştır. Ekim sonrasında petri hasta numarası yazılarak 33⁰C deki etüve kaldırılmıştır. 48 saat inkübasyon sonrası üreme olup olmadığı değerlendirilmiştir.

3.5.2. Germ tüp oluşumunun incelenmesi

Germ tüp testinin yapılması için steril tavŐan plazma örnekleri kullanılmıştır. 0,5 ml serum  rneği hasta numaralarının yazıldığı cam tüplere transfer edilmiş, içerisine SDA besiyerinde üreyen maya kolonilerinden  ze ucu ile koyularak homojenize edilmiştir. Tüpler 37°C'de inkübe edildi. İki saatlik inkübasyondan sonra numune alındı. Lam- lamel arasına yerleŐtirilip 40X' lik objektif ile germ tüp oluşumu incelendi. Blastosporun ötesine uzanan ve bir boğum olmaksızın ve blastosporun 2-3 katı uzunluğunda boru Őeklindeki yapıların varlığı olarak germ tüp pozitif olarak skorlandı (Er, Uzuner, Genç, & Keçeli, 2015). Bu suŐlar germ tüp oluşturan bir diğer tür olan *Candida dubliniensis*' den ayırt etmek için 45⁰C de inkübe edildi ve bu derecelerde üremenin olması *Candida dubliniensis* olarak değerlendirildi (etinkaya, Altındış, Aktepe, & Karabıçak, 2003).

3.5.3. Klamidospor oluşumunun incelenmesi

Klamidosporların incelenmesi amacıyla Tween 80 içeren Corn Meal Agar besiyeri kullanıldı. SDA besiyerinde üreyen tek kolonilerden steril  ze ucu ile alınan  rnekler, Tween 80'li Corn Meal Agar içeren besiyerine Dalmau tekniği ile ekildi. Ekim çizgilerinin üzeri lamelle kapatıldı. Petri kutusuna hasta numarası yazılarak 33°C'de 24-48 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra 40X' lik objektif altında mikroskopta incelendi. Klamidospor oluŐumları ve koloni morfolojileri dikkate alınarak tanımlamalar yapıldı.



Şekil 3.1. Corn Meal Agar'da klamidyosporların görünümü.

3.5.4. *Candida* Chromogenic Agar'da maya oluşumlarının, renklerinin ve koloni morfolojilerinin değerlendirilmesi

SDA besiyerinde üreyen tek kolonilerden steril öze ucu ile alınan örnekler CHROM agar besiyerine tek koloni yöntemi ile ekildi. Petriyer numaralandırıldı ve 36 °C de 48 saat inkübasyona bırakıldı. 48 saatin sonunda üreme olan maya kolonilerinin renk oluşumlarına göre değerlendirilmesi yapıldı. Yeşil koloniler *Candida albicans*, mavi koloniler *Candida tropicalis*, merkezi kahverengimsi olan beyaz koloniler *Candida glabrata* olarak değerlendirildi. Pembe-mor kolonilerin besiyeri manuelinde *Candida krusei* veya *Candida auris* olarak belirtilmişti. Bu sebeple pembe ve mor koloniler üzerlerine lamel kapatılarak mikroskopta 40X'lik objektifle incelenmiş ve koloni morfolojisine göre tür tanımlaması yapılmıştır.



Şekil 3.2. *Candida albicans*'in CHROMagar'da görünümü.



Şekil 3.3. *Candida tropicalis*'in CHROMagar'da görünümü.



Şekil 3.4. *Candida krusei*'nin CHROMAğar'da görünümü.

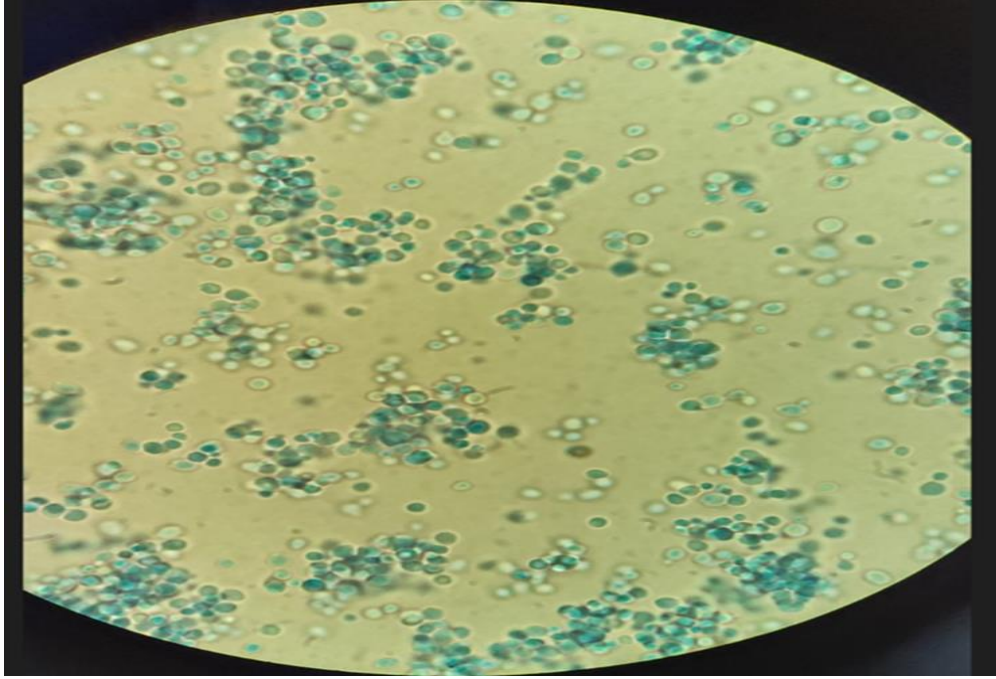
3.6. Mikroskobi

3.6.1. Direkt mikroskobik inceleme

Maya hücrelerinin varlığının tespiti amacı ile klinikten gelmiş olan eküvyon sürüntü örneği lam üzerine sürülmüş, üzerine bir damla serum fizyolojik damlatılarak lamel kapatılmış ve ışık mikroskobu altında 40X ve 100X ölçek ile mantar araması yapılmıştır.

3.6.2. Boyalı mikroskobik inceleme

Sürüntü örneğini içeren eküvyon çubuk lam üzerine sürülmüş, bek alevinde fiksasyon yapıldıktan sonra üzerine bir damla laktofenol pamuk mavisi damlatılmış ve 10 dakika oda ısısında bekletilmiştir. Boyanan preparatlar süre sonunda distile su ile yıkanmış ve oda ısısında kurumaya bırakılmıştır. Kuruyan preparatlar ışık mikroskobu altında 40X ve 100X' lik objektiflerde maya mantarlarının tespiti amacı ile incelenmiştir.



Şekil 3.5: Laktafenol pamuk mavisi ile boyanmış mayaların mikroskofta görünümü.

3.7. İstatiksel Analiz

Verilerin analizinde IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statics ver.29 kullanılmıştır.

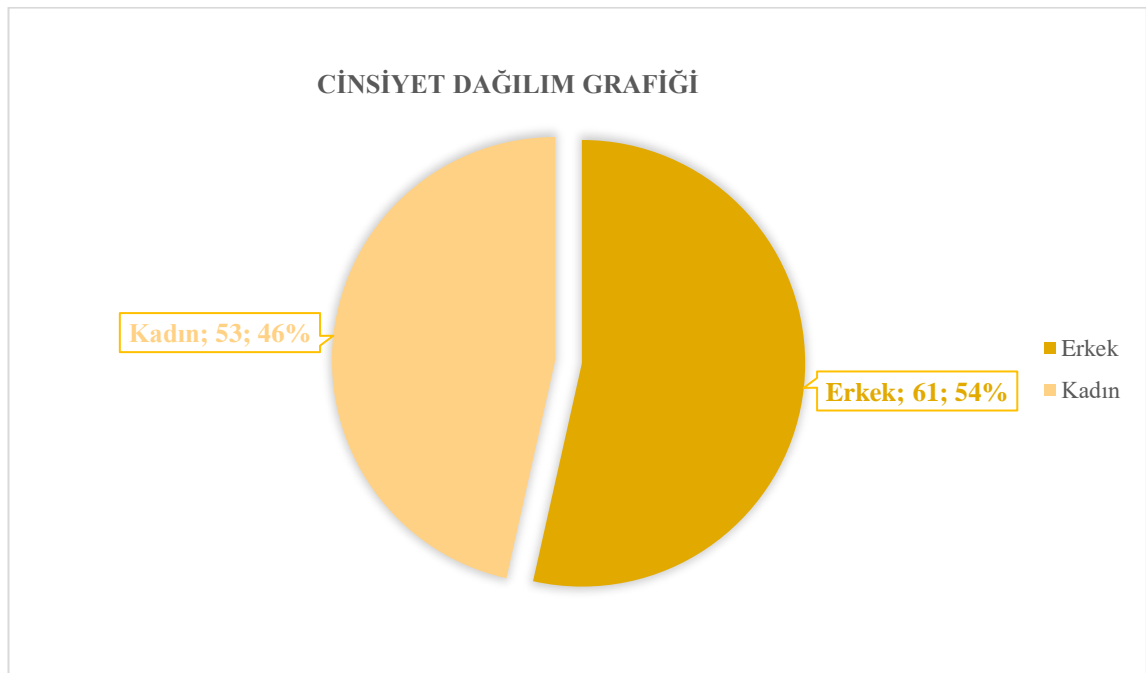
Parametrik veriler için Student t testi, parametrik olmayan veriler için ki-kare ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $(p) < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan tüm gönüllü hastaların 53'ü (%46,5) kadın, 61'i (%53,5) erkekti. Çalışma grubundaki 42 hasta (%51,2) kadın, 40 hasta (%48,8) erkekti. Kontrol grubunda ise 11 hasta kadın (%34,4), 21 hasta (%65,6) erkekti.

Çalışmaya katılan hastaların cinsiyet dağılım grafiği şekil 4.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Cinsiyet dağılım grafiği.

Çalışmaya katılan hastaların kültürlerinde maya üremesinin olup olmadığına göre demografik dağılımı tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Hastaların 75 tanesinde maya üremesi görülmüş olup 39 tanesinde maya üremesi görülmemiştir.

Mesleki maruziyeti olmayan hastalarda (%73,8) mesleki maruziyeti olanlara (%26,3) göre daha fazla maya üremesi olmuştur. Gruplar arasında istatistiksel anlamda fark vardır ($p<0,05$).

Çalışmaya katılan hastaların maya üremesi olup olmadığına dair değerlendirilen demografik verilerde gruplar arasında cinsiyet, alkol kullanımı, sigara kullanımı, ağız bakımı, ek hastalık, COVID-19 hikayesi, ağız içi araç kullanımı, KOAH, astım, uyku apnesi ve immünsüpresyon grupları arasında istatistiksel anlamda fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.1. Çalışmaya katılan hastaların maya üremesi olup olmadığına göre demografik dağılımı.

	Maya Üremesi Yok n(%)	Maya Üremesi Var n(%)	p
Cinsiyet			
Kadın	19 (35,8)	34 (64,2)	0,731
Erkek	20 (32,8)	41 (67,2)	
Alkol			
Yok	36 (33)	73 (67)	0,214
Var	3 (60)	2 (40)	
Sigara			
Yok	27 (31,0)	60 (69,0)	0,199
Var	12 (44,4)	15 (55,6)	
Antibiyotik Kullanımı			
Yok	23 (28,7)	57 (71,3)	0,045
Var	16 (48,5)	17 (51,5)	
Ağız Bakımı			
Yok	25 (36,8)	43 (63,2)	0,485
Var	14 (30,4)	32 (69,6)	
Ek Hastalık			
Yok	11 (39,3)	17 (60,7)	0,515
Var	28 (32,6)	58 (67,4)	
COVID-19			
Geçirmedi	29 (33,0)	59 (67,0)	0,603
Geçirdi	10 (38,5)	16 (61,5)	
Ağız İçi Cihaz Kullanımı			
Yok	12 (28,6)	30 (71,4)	0,332
Var	27 (37,5)	45 (62,5)	
KOAH			
Yok	24 (36,9)	41 (63,1)	0,482
Var	15 (30,6)	34 (69,4)	
Astım			
Yok	17 (30,9)	38 (69,1)	0,473
Var	22 (37,3)	37 (62,7)	
Uyku Apnesi			
Yok	33 (34,7)	62 (65,3)	0,791
Var	6 (31,6)	13 (68,4)	
İmmünsuprese			
Yok	33 (33,7)	65 (66,3)	0,765
Var	6 (37,5)	10 (62,5)	
Mesleki Maruziyet			
Yok	21 (26,3)	59 (73,8)	0,006
Var	18 (52,9)	16 (47,1)	

Çalışmaya katılan hastaların inhale steroid kullanma durumuna göre demografik özellikleri tablo 4.2.'de özetlenmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların 82 tanesi çalışma grubunda (inhale steroid kullanan) ve 32 tanesi kontrol grubunda (inhale steroid kullanmayan) bulunmaktadır.

Çalışmaya alınan hastaların alkol kullanım oranının çok düşük olduğu görüldü (%4,4). Ama gruplar arasında istatistiksel anlamda fark saptanmamıştır. ($p>0,05$).

Sigara kullanmayan hastaların %77'si steroid ilaç kullanmaktadır Sigara kullanımı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. ($p<0,05$).

Ağız bakımı yapan çalışma grubundaki hastaların %91,3'ü steroid ilaç kullanmaktadır. Ağız bakımı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. ($p<0,05$).

Çalışma grubundaki ve kontrol grubundaki hastalarda Tablo 4.2.'de belirtilen sigara kullanımı ve ağız bakımı dışındaki gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4.2. Hastaların inhale steroid kullanma durumuna göre demografik özellikleri.

	İnhale Steroid Kullanımı Yok n (%)	İnhale Steroid Kullanımı Var n (%)	p
Cinsiyet			
Kadın	11 (20,8)	42 (79,2)	0,105
Erkek	21 (34,4)	40 (65,6)	
Alkol Kullanımı			
Yok	29 (26,6)	80 (73,4)	0,104
Var	3 (60)	2 (40)	
Sigara Kullanımı			
Yok	20 (23)	67 (77)	0,030
Var	12 (44,4)	15 (55,6)	
Antibiyotik Kullanımı			
Yok	25 (31,3)	55 (68,8)	0,282
Var	7 (21,2)	26 (78,8)	
Ağız Bakımı			
Yok	28 (41,2)	40 (58,8)	<0,001
Var	4 (8,7)	42 (91,3)	
Ek Hastalık			
Yok	8 (28,6)	20 (71,4)	0,946
Var	24 (27,9)	62 (72,1)	
Covid Geçirdi mi			
Geçirmedi	24 (27,3)	64 (72,7)	0,727
Geçirdi	8 (30,8)	18 (69,2)	
Ağız İçi Cihaz Kullanımı			
Yok	11 (26,2)	31 (73,8)	0,733
Var	21 (29,2)	51 (70,8)	
KOAH			
Yok	18 (27,7)	47 (72,3)	0,918
Var	14 (28,6)	35 (71,4)	
Astım			
Yok	17 (30,9)	38 (69,1)	0,515
Var	15 (25,4)	44 (74,6)	
Uyku Apnesi			
Yok	27 (28,4)	68 (71,6)	0,852
Var	5 (26,3)	14 (73,7)	
Mesleki Maruziyet			
Yok	24 (30,0)	56 (70,0)	0,482
Var	8 (23,5)	26 (76,5)	

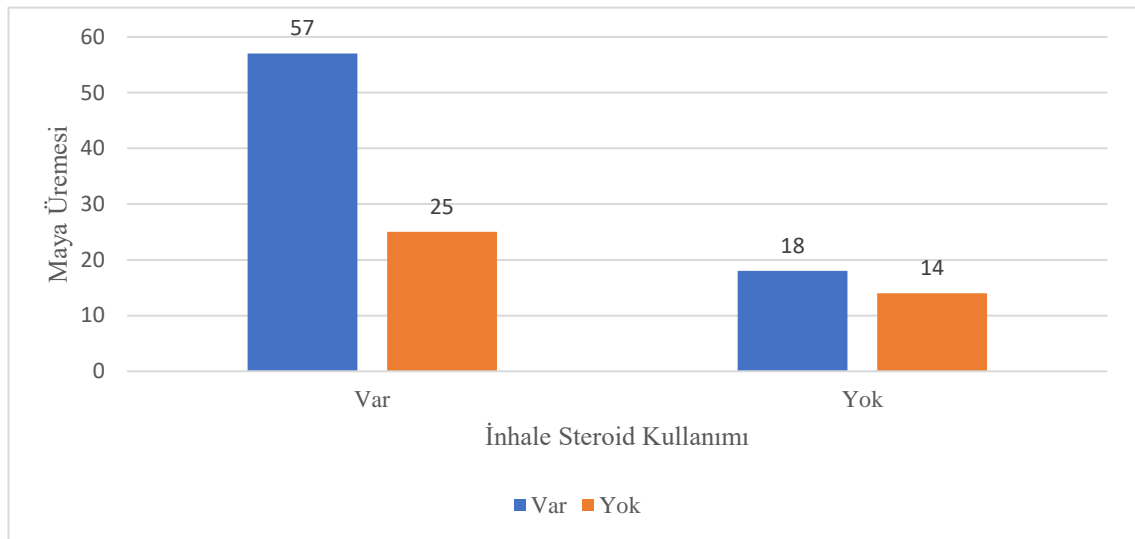
İnhale steroid kullanımına göre maya üremesi tablo 4.3.'te gösterilmiştir.

İnhale steroid kullanımına göre maya üremesi olan kişi sayısı şekil 4.2.' de gösterilmiştir.

İnhale steroid kullanan hastalarda inhale steroid kullanmayanlara oranla iki kat daha fazla maya üremesi olmuştur ama gruplar arasında istatistiksel anlamda fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.3. İnhale steroid kullanımına göre maya üremesi olan kişi sayısı.

	İnhale Steroid Kullanmayan n (%)	İnhale Steroid Kullanan n (%)	p
Maya Üremesi Olan Kişi Sayısı	18 (24,0)	57 (76,0)	0,180
Maya Üremesi Olmayan Kişi Sayısı	14 (35,9)	25 (64,1)	



Şekil 4.2. İnhale steroid kullanımına göre maya üremesi olan kişi sayısı.

Hastaların kullanmış olduğu inhale steroid çeşidine göre demografik özellikleri tablo 4.4'te gösterilmiştir. Ağız bakımı yapan hastaların %67,4'ü flutikazon dipropiyonat kullanırken, ağız bakımı yapmayan hastaların %52,9'u flutikazon dipropiyonat kullanmaktadır. Ağız bakımı olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel anlamda farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$).

Tablo 4.4. Hastaların kullandığı inhale steroid çeşidine göre demografik özellikleri.

	Budesonid n (%)	Flutikazon dipropiyona n (%)	Flutikazon dipropiyonat +Budesonid n (%)	Steroid kullanmayan (%)	P
Cinsiyet					
Kadın	5 (9,4)	35 (66,0)	2 (3,8)	11 (20,8)	0,336
Erkek	7 (11,5)	32 (52,5)	1 (1,6)	21 (34,4)	
Alkol					
Var	1 (20,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	3(60,0)	0,282
Yok	11 (10,1)	67 (58,8)	3 (2,6)	29 (26,6)	
Sigara					
Var	4 (14,8)	10 (37,0)	1 (3,7)	12 (44,4)	0,072
Yok	8 (9,2)	57 (65,5)	2 (2,3)	20 (23,0)	
Antibiyotik Kullanımı					
Var	3 (9,1)	23 (69,7)	0 (0,0)	7 (21,2)	0,363
Yok	9 (11,3)	43 (53,8)	3 (3,8)	25 (31,3)	
Ağız Bakımı					
Var	9 (19,6)	31 (67,4)	2 (4,3)	4 (8,7)	<0,001
Yok	3 (4,4)	36 (52,9)	1 (1,5)	28 (41,2)	
Ek Hastalık					
Var	7 (8,1)	53 (61,6)	2 (2,3)	24 (27,9)	0,474
Yok	5 (17,9)	14 (50,0)	1 (3,6)	8 (28,6)	
COVID-19					
Geçirdi	8 (30,8)	2 (7,7)	15 (57,7)	8 (30,8)	0,910
Geçirmedi	10 (11,4)	52 (59,1)	2 (2,3)	24 (27,3)	
Ağız İçi Cihaz Kullanımı					
Var	21 (29,2)	9 (12,5)	41 (56,9)	21 (29,2)	0,559
Yok	11 (26,2)	3 (7,1)	26 (61,9)	11 (26,2)	
KOAH					
Var	6 (12,2)	28 (57,1)	1 (2,0)	14 (28,6)	0,940
Yok	6 (9,2)	39 (60,0)	2 (3,1)	18 (27,7)	
Astım					
Var	6 (10,2)	36 (61,0)	2 (3,4)	15 (25,4)	0,875
Yok	6 (10,9)	31 (56,4)	1 (1,8)	17 (30,9)	
Uyku Apnesi					
Var	2 (10,5)	12 (10,5)	0 (0,0)	5 (26,3)	0,873
Yok	10 (10,5)	55 (57,9)	3 (3,2)	27 (28,4)	
Mesleki Maruziyet					
Var	6 (17,6)	20 (58,8)	0 (0,0)	8 (23,5)	0,265
Yok	6 (7,5)	47 (58,8)	3 (3,8)	24 (30,0)	

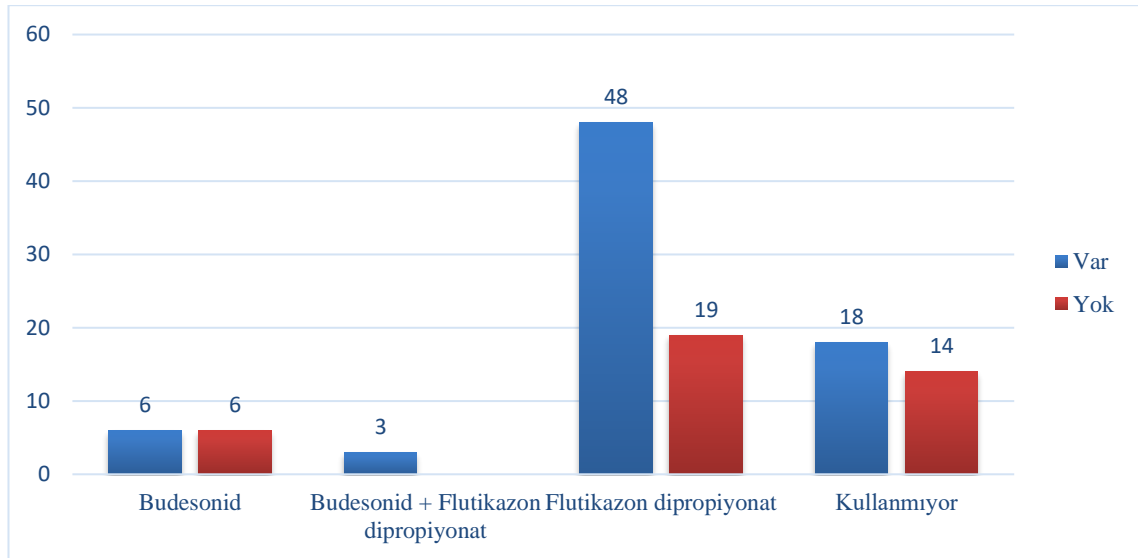
İnhale steroid çeşidine göre maya üremesi tablosu tablo 4.5.'te gösterilmiştir.

İnhale steroid çeşidine göre maya üremesi Şekil 4.3.'de gösterilmiştir.

Flutikazon dipropiyonat, budesonide göre 8 kat daha fazla maya üremesi yapmasına rağmen inhale steroid kullanan ve kullanmayan hastalar arasında maya üremesi bakımından istatistiki anlamda fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.5. İnhale steroid çeşidine göre maya üremesi.

	Budesonid n (%)	Flutikazon dipropiyonat n (%)	Flutikazon dipropiyonat + Budesonid n (%)	Steroid kullanmayan n (%)	P
Maya Üremesi Var	6 (8,0)	48 (64,0)	3 (4,0)	18 (24,0)	0,158
Maya Üremesi Yok	6 (15,4)	19 (48,7)	0 (0,0)	14 (35,9)	



Şekil 4.3. İnhale steroid çeşidine göre maya üremesi.

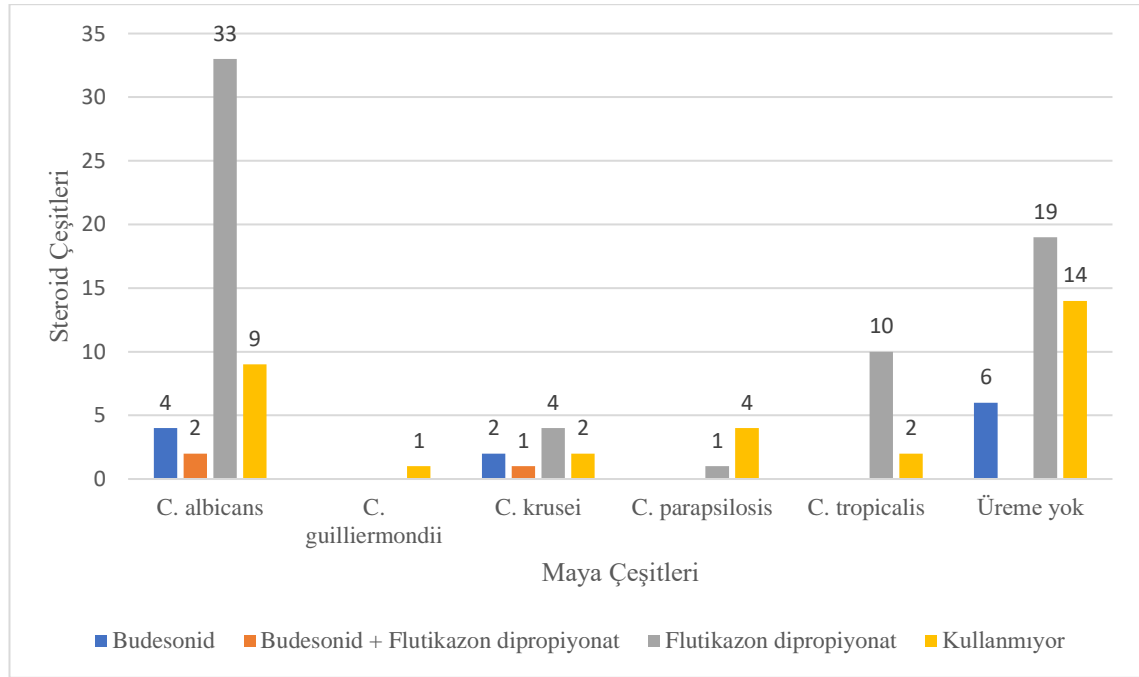
Maya çeşitlerinin inhale steroid çeşitlerine göre dağılımı tablosu tablo 4.6.'da gösterilmiştir.

Maya çeşitlerinin inhale steroid çeşitlerine göre dağılımı şekil 4.4. 'de gösterilmiştir.

Maya çeşitlerinin inhale steroid çeşitliliği üzerinde herhangi bir etkisi istatistiksel anlamda saptanmamıştır.

Tablo 4.6. Maya çeşitlerinin inhale steroid çeşitlerine göre dağılımı.

	Kullanmıyo r	Budesonid n (%)	Flutikazon dipropiyonat n (%)	Flutikazon dipropiyonat + Budesonid n (%)	p
Üreme Yok	14 (35,9)	6 (15,4)	19 (48,7)	0 (0,0)	0,082
Candida tropicalis	2 (16,7)	0 (0,0)	10 (83,3)	0 (0,0)	
Candida parapsilosis	4 (80,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	
Candida guilliermondii	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Candida krusei	2 (22,2)	2 (22,2)	4 (44,4)	1 (11,1)	
Candida albicans	9 (18,8)	4 (8,3)	33 (68,8)	2 (4,2)	



Şekil 4.4. Maya çeşitlerinin inhale steroid çeşitlerine göre dağılımı.

İnhale steroid kullanımına göre maya çeşitlerinin dağılımı tablo 4.7.'de gösterilmiştir.

İnhale steroid kullanımına göre maya çeşitlerinin dağılımı şekil 4.5. 'de gösterilmiştir.

İnhale steroid kullanmayan hastalarda, inhale steroid kullananlara göre *Candida parapsilosis* dört kat daha fazla üremiştir.

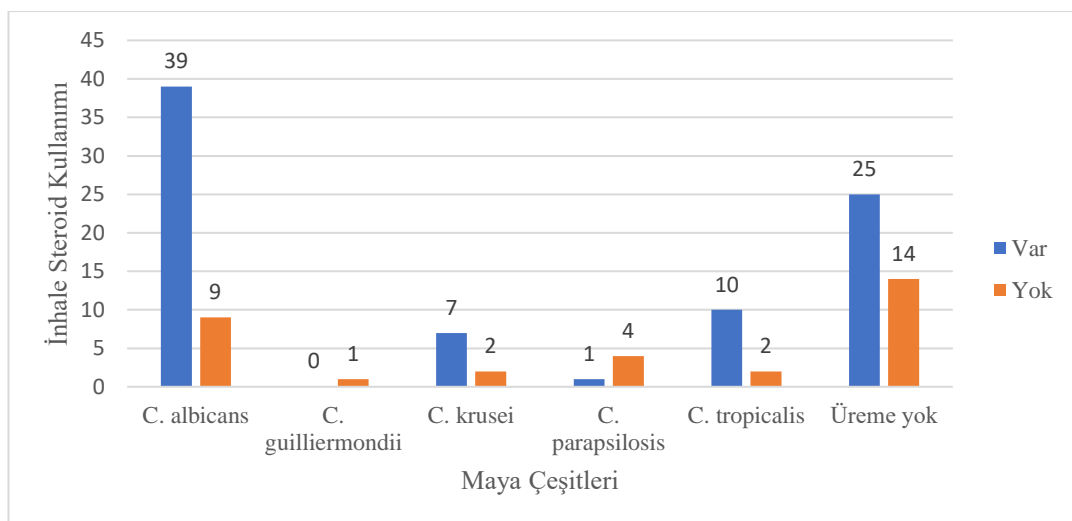
İnhale steroid kullanan hastalarda *Candida tropicalis* inhale steroid kullanmayanlara göre beş kat daha fazla üremiştir.

İnhale steroid kullanan hastalarda *Candida albicans* inhale steroid kullanmayanlara göre dört kat daha fazla üremiştir.

İstatistiksel değerlendirmeye göre, inhale steroid kullanan ve kullanmayan hastaların maya türlerine göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.7. İnhale steroid kullanımına göre maya çeşitleri.

	Üreme Yo- k	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida guilliermondii</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida albicans</i>	p
İnhale Steroid Kullanan	25 (64,1)	10 (83,3)	1 (20,0)	0 (0,0)	7 (77,8)	39 (81,3)	0,020
İnhale Steroid Kullanmayan	14 (35,9)	2 (16,7)	4 (80,0)	1 (100)	2 (22,2)	9 (18,8)	



Şekil 4.5. İnhal steroid kullanımına göre maya çeşitleri.

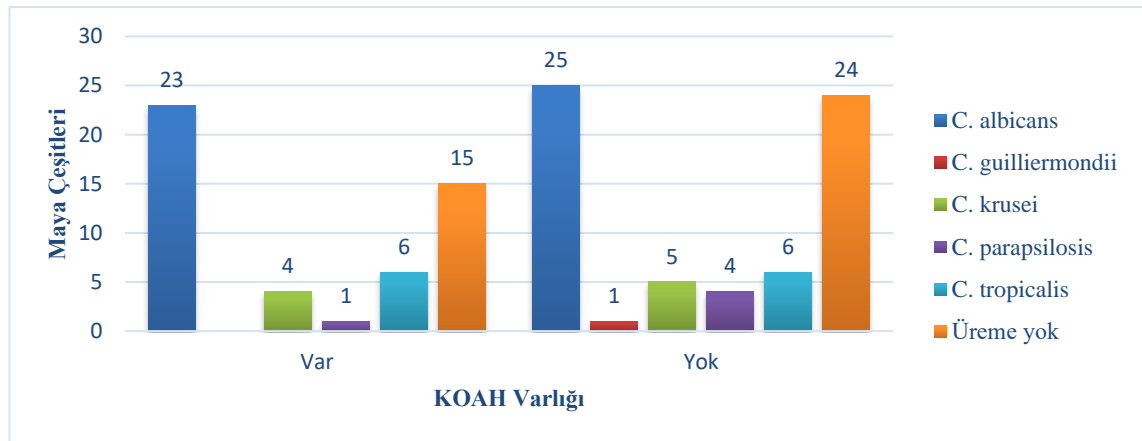
KOAH varlığına göre maya çeşitlerinin dağılımı tablo 4.8.'de gösterilmiştir.

KOAH varlığına göre maya çeşitlerinin dağılımı şekil 4.6.'da gösterilmiştir.

Hastaların KOAH durumu gruplar arasında istatistiksel açıdan farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.8. KOAH varlığına göre maya çeşitleri.

	Üreme Yok	C. tropicalis	C. parapsilosus	C. guilliermondii	C. krusei	C. albicans	p
KOAH var	24 (36,9)	6 (9,2)	4 (6,2)	1 (1,5)	5 (7,7)	25 (38,5)	0,718
KOAH yok	15 (30,6)	6 (12,2)	1 (2,0)	0 (0,0)	4 (8,2)	23 (46,9)	



Şekil 4.6. KOAH varlığına göre maya çeşitleri.

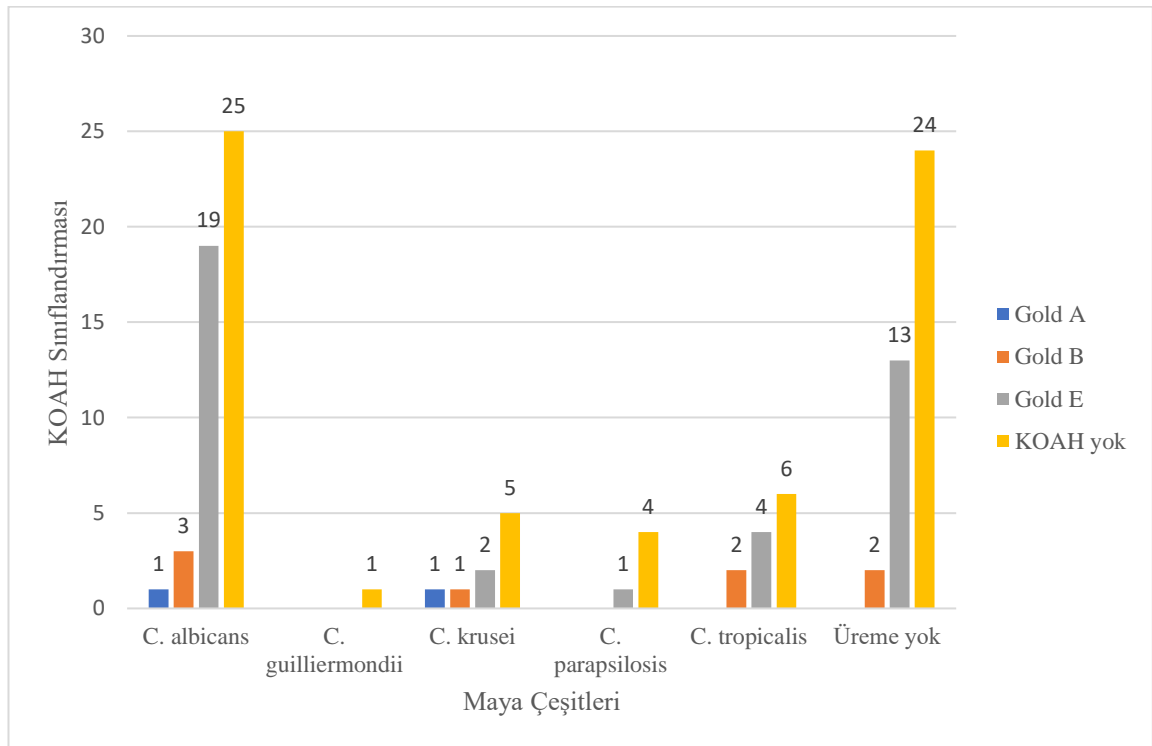
KOAH sınıflandırmasına göre maya çeşitleri tablosu tablo 4.9.'da gösterilmiştir.

KOAH sınıflandırmasına göre maya çeşitleri şekil 4.7. 'de gösterilmiştir.

KOAH sınıflandırması ve maya çeşitleri grupları arasında istatistiki anlamda bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.9. KOAH sınıflandırmasına göre maya çeşitleri.

	Üreme Yok	C. tropicalis	C. parapsilosis	C. guilliermondii	C. krusei	C. albicans	p
KOAH Yok	24 (36,9)	6 (9,2)	4 (6,2)	1 (1,5)	5 (7,7)	25 (38,5)	0,776
GOLD A	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	
GOLD B	2 (25,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	3 (37,5)	
GOLD E	13 (33,3)	4 (10,3)	1 (2,6)	0 (0,0)	2 (5,1)	19 (48,7)	

**Şekil 4.7.** KOAH sınıflandırmasına göre maya çeşitleri.

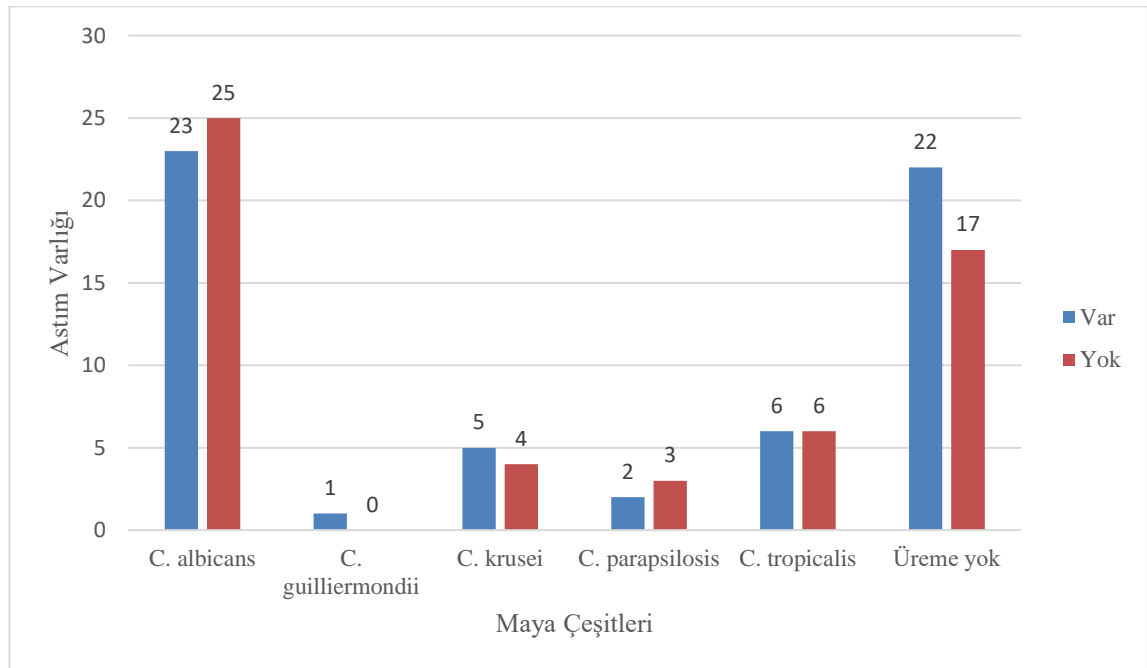
Astım varlığına göre maya çeşitlerinin dağılımı tablosu tablo 4.10.'da gösterilmiştir.

Astım varlığına göre maya çeşitlerinin dağılımı şekil 4.8.'de gösterilmiştir.

Astım varlığının maya çeşitleri üzerinde istatistiksel olarak farkı saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.10. Astım varlığına göre maya çeşitlerinin dağılımı.

	Üreme yok	C. tropicalis	C. parapsilosis	C. guilliermondii	C. krusei	C. albicans	p
Astım Yok	17 (30,9)	6 (10,9)	3 (5,5)	0 (0,0)	4 (7,3)	25 (45,5)	0,863
Astım Var	22 (37,3)	6 (10,2)	2 (3,4)	1 (1,7)	5 (8,5)	23 (39,0)	

**Şekil 4.8.** Astım varlığına göre maya çeşitlerinin dağılımı.

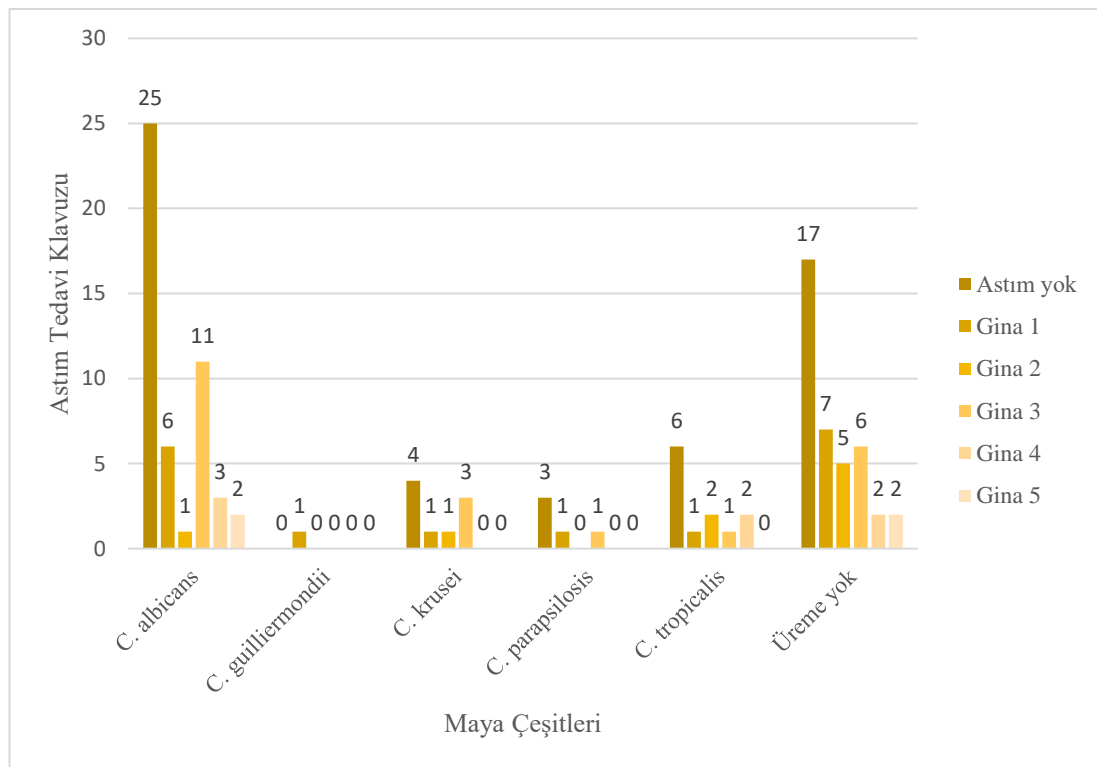
Astım tedavi kılavuzuna göre tedavi edilen hastaların maya çeşitleri üzerine etkisi tablo 4.11.'de gösterilmiştir.

Astım tedavi kılavuzuna göre maya çeşitleri şekil 4.9.'da gösterilmiştir.

Astım tedavi kılavuzuna (GINA) göre tedavi edilen hastaların grupları arasında istatistiksel anlamda fark saptanmamıştır.

Tablo 4.11. Astım tedavi kılavuzuna göre maya çeşitleri.

	Üreme Yok	C. tropical is	C. parapsilos is	C. guilliermon dii	C. krusei	C. albicans	p
Astım Yok	17 (30,9)	6 (10,9)	3 (5,5)	0 (0,0)	4 (7,3)	25 (45,5)	0,809
GINA 1	7 (41,2)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	6 (35,3)	
GINA 2	5 (55,6)	2 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (11,1)	
GINA 3	6 (27,3)	1 (4,5)	1 (4,5)	0 (0,0)	3 (13,6)	11(50,0)	
GINA 4	2 (28,6)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (42,9)	
GINA 5	2 (50,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	

**Şekil 4.9.** Astım tedavi kılavuzuna göre maya çeşitleri.

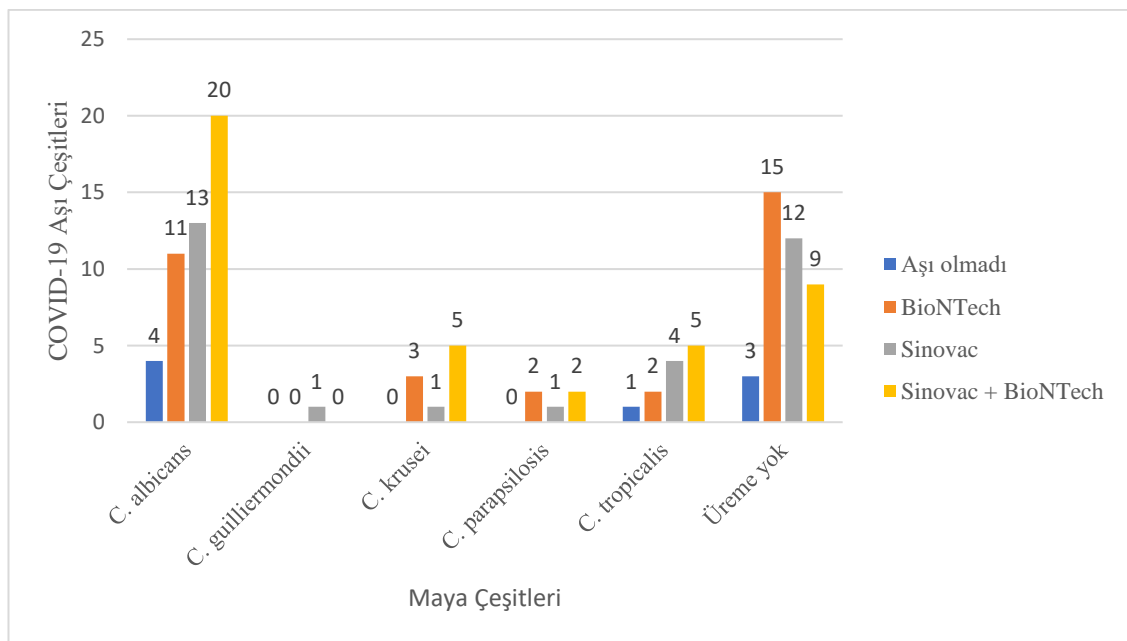
COVID-19 aşı çeşitlerine göre maya çeşitlerinin dağılımı tablo 4.12’de aşağıda gösterilmiştir.

COVID-19 aşı çeşitlerine göre maya çeşitlerinin dağılımı şekil 4.10'da gösterilmiştir.

COVID 19 aşı çeşitlerinin gruplar üzerinde istatistiksel anlamda bir farkı saptanmamıştır.

Tablo 4.12. COVID-19 aşı çeşitlerine göre maya çeşitlerinin dağılımı.

	Üreme Yok	Candida tropicalis	Candida parapsilosis	Candida guilliermondii	Candida krusei	Candida albicans	p
Covid-19 Aşısız Olmayan	3 (37,5)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (50,0)	0,750
Biontech	15(45,5)	2 (6,1)	2 (6,1)	0 (0,0)	3 (9,1)	11 (33,3)	
Sinovac ve Biontech	9 (22,0)	5 (12,2)	2 (4,9)	0 (0,0)	5 (12,2)	20 (48,8)	
Sinovac	12 (37,5)	4 (12,5)	1 (3,1)	1 (3,1)	1 (3,1)	13 (40,6)	



Şekil 4.10. COVID-19 aşı çeşitlerine göre maya çeşitlerinin dağılımı.

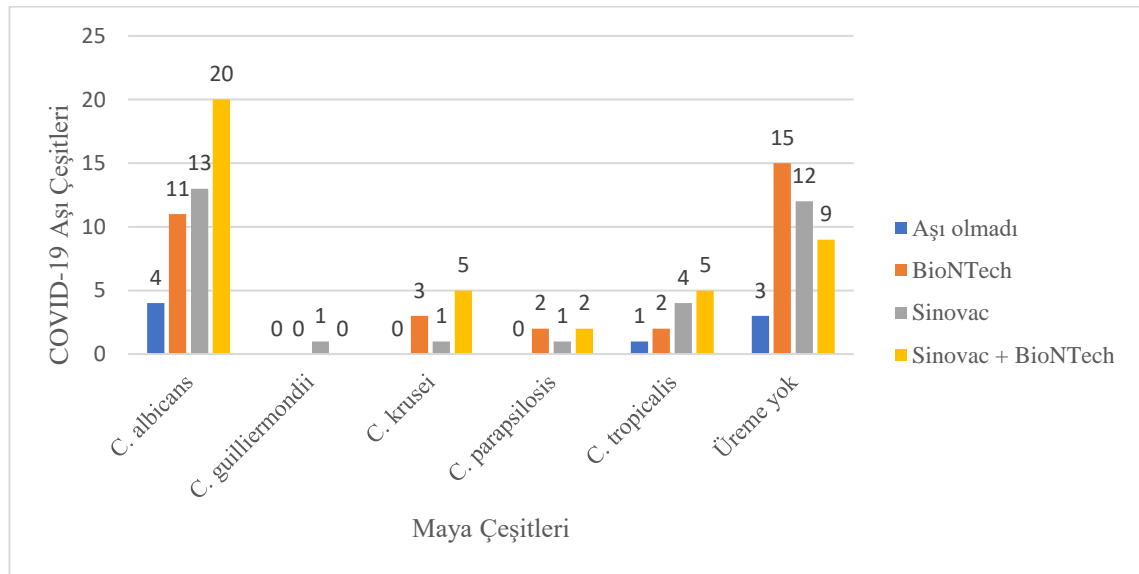
Hastaların COVID-19 geçirip geçirmediğinin maya çeşitlerine göre dağılımı tablo 4.13'te gösterilmiştir.

Hastaların COVID-19 geçirme durumuna göre maya çeşitlerinin dağılımı şekil 4.11.'de gösterilmiştir.

COVID-19 hastalığının grupları arasında istatistiksel anlamda fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.13. COVID-19 geçirme durumuna göre maya çeşitlerinin dağılımı.

	Üreme Yok	Candida tropicalis	Candida parapsilosis	Candida guilliermondii	Candida krusei	Candida albicans	p
Covid19 Geçirmedi	29 (33,0)	9 (10,2)	4 (4,5)	1 (1,1)	9 (10,2)	36 (40,9)	0.651
Covid19 Geçirdi	10 (38,5)	3 (11,5)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (46,2)	



Şekil 4.11. COVID-19 geçirme durumuna göre maya çeşitlerinin dağılımı.

5. TARTIŞMA

Candida türleri yeryüzünde yaygın olarak bulunan maya türlerinden olup insanlarda fırsatçı patojenler olarak yüzeysel ve derin mantar enfeksiyonlarına neden olabilmektedirler. Kanser kemoterapisi ve radyasyon tedavisi gibi agresif uygulamalar, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı, steroid ilaçların kullanımı ve invaziv kateterizasyon, bazı patojenik olmayan mayaların fırsatçı patojenler olarak hastalık oluşturmalarına ve insan normal florasının değişimine sebep olur.

Bu çalışmada steroid (inhale steroid) kullanan ve kullanmayan hastalarda oral maya mantarlarının çeşitliliği, hangi inhale steroid tipinin hangi maya çeşidinde daha fazla üremeye neden olduğunun tespitinin yapılması amaçlanmıştır. Ayrıca maya üremesini artıran veya azaltan popülasyon özellikleri incelenmiştir.

Çalışmaya katılan hastalardan 82 tanesi inhale steroid kullanırken 32 tanesi inhale steroid kullanmıyordu. Toplamda 114 tane izolatin 75 (%65,8) tanesinde maya üremesi görülürken, 39 (%34,2) tanesinde maya üremesi olmadı.

İnhale steroid kullanan hastalarda *Candida albicans* %47,5 lük bir prevalans ile baskındı. *Candida albicans*'ı sırası ile *Candida tropicalis* %12,5, *Candida krusei* %8,5, *Candida parapsilosis* (%1,0) takip etti. İnhale steroid kullanan hasta grubunda hastaların %30,5'inde hiç maya üremesi olmazken kontrol grubunda üreyen *Candida guilliermondii* hiç üremedi.

İnhale steroid kullanmayan hastalarda da *Candida albicans* %28,12 lik bir prevalans ile birinci sıradaydı. Daha sonra *Candida parapsilosis* %12,5, *Candida krusei* %6,25, *Candida tropicalis* %6,25, *Candida guilliermondii* %3,12 sıralama ile dağılım gösterdiler. İnhale steroid kullanmayan hastaların %47.75 inde maya üremesi görülmedi.

Candida albicans her iki grupta da literatürü destekleyerek en fazla izole edilen tür oldu. İkinci sırayı steroid kullanan hastalarda *C. tropicalis* alırken steroid kullanmayan hastalarda *C. parapsilosis* aldı. Üçüncü sırayı her iki grupta da *C. krusei* aldı.

Çalışmamızda inhale steroid çeşitlerine göre maya çeşitlerinin dağılımına baktığımızda ise *Candida albicans*'ın en çok flutikazon dipropiyonat kullanan hastalarda üremiş olduğu gözlemlenmektedir. Diğer *Candida* türleri olan *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*'in de en çok flutikazon dipropiyonat kullanan hastalarda ürediği gözlemlenmiştir.

2003 yılında Japonya'da yürütülen bir çalışmada, inhale steroidlerle tedavi edilen 143 astım hastası (96'sı doz başına 50, 100 veya 200 µg flutikazon propionat diskhaler ile ve geri kalan 47'si doz başına 100 µg beklometazon dipropiyonat ile), inhale steroid kullanmayan 11 astım hastası ile 86 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. İnhal kortikosteroid ile tedavi edilen astımlı hastalarda *Candida spp.* daha fazla tespit edildi ($p < 0.05$). Çalışmanın amacı ayrıca, ara parçalı basınçlı ölçülü doz inhaler kullanılarak uygulanan beklometazon dipropiyonat ile tedavi edilen hastalardan ziyade kuru toz inhaler yoluyla flutikazon propiyonat ile tedavi edilen hastalarda oral kandidiyaz insidansını değerlendirmektir. Flutikazon ile tedavi edilen astımlıların %26'sında ve beklometazon ile tedavi edilenlerin %10'unda *Candida* saptanmıştır ($p = 0,020$). İnhal flutikazon dozu, beklometazonun yaklaşık %50'siydi ve flutikazon ile tedavi edilen hastalarda hem saptama oranı hem de *Candida* miktarı anlamlı derecede yüksekti. Beklometazon kullanımının *Candida* miktarı ile korelasyon göstermediği, kandida miktarı ile flutikazon dozu arasında ise direkt korelasyon olduğu sonucuna varıldı (Fukushima, ve diğerleri, 2003).

Flutikazon Propiyonat'ın (FP) kuru toz soluma cihazı olarak kullanımını değerlendiren bir başka çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaya 200 µg/ gün flutikazon propiyonat alan 62 astımlı hasta, 500 µg/gün FP alan 122 astımlı hasta, inhale kortikosteroid (ICS) tedavisi almayan 50 astımlı hasta ve 40 astımlı olmayan hasta olmak üzere dört grup hasta dahil edildi. *Candida* kolonizasyonu için sürüntülerin pozitif çıkma sıklığı 500 µg/ gün flutikazon dipropiyonat grubunda inhale kortikosteroid uygulanmayan astımlılardan ($p < 0,05$) ve normal kontrollerden ($p < 0,05$) daha yüksekti, ancak 200 µg/gün flutikazon dipropiyonat grubu ve kontrol grubu arasında fark yoktu

İnhale kortikosteroid kullanan hastalarda *Candida* kolonizasyonu için en etkili değişken hastaların boğazlarının yıkanmasıydı ($p<0,001$) (Kurt, ve diğerleri, 2008).

2007 yılında, 18 yaşın üzerindeki 40 astımlı hastada orofaringeal ve özofagus kandidiyazis riskini kontrollere kıyasla değerlendirmek için bir çalışma yapılmıştır. Hastalar en az bir ay süreyle inhale steroid (400 mcg ila 1600 mcg budesonid veya flutikazon) ile tedavi edildi. Çalışma, enfeksiyon (klinik semptomlar artı pozitif kültürler) ve kolonizasyon (yalnızca pozitif kültürler) arasında ayırım yaptı. Sonuçlar, astımlı hastaların sırasıyla %2,5 ve %5'inde özofagus kandidiyaz ve orofaringeal kandidiyazis gösterirken astımlı grup ile kontrol grubu arasında iki bölgedeki *Candida* kolonizasyonlarında hiçbir fark saptanmadı. İnhale steroidlere bağlı özofagus kandidiyazis riski düşüktür ve inhale steroidler özofagus kandidiyazis açısından güvenle kullanılabilir. Daha kesin sonuçlara varmak için ileriye dönük prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu şeklinde yorumlanmıştır (Mullaoğlu, ve diğerleri, 2007).

6. SONUÇ

Oral kandidyazisin nedenlerinden birisi de inhale kortikosteroid kullanımı olabilir. Ağız bakımı yapma oral kandidiyozdan koruyacak olan en önemli eylemdir.

Bu çalışmanın bir kısıtlılığı, çalışmamız sadece tanımlayıcıydı ve ilerlemiş (steroid kullanan, immunsuprese, kanserli vs) hastalarda oral mayaların özelliklerini özetledi.

Genişletilmiş bir örneklem büyüklüğü ile ve mikrobiyolojik tanıların klinik öznel ve nesnel semptomlarla karşılaştırılmasını içeren ileriye dönük bir çalışma, bu hasta grubundaki oral mantar enfeksiyonlarının tanı ve tedavisine yönelik kılavuzların oluşturulması için daha fazla bilgi sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

- Adcock, I., & Mumby, S. (2017). Glucocorticoids. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 237, 171-196.
- Akins, R. (2005). An update on antifungal targets and mechanisms of resistance in *Candida albicans*. *Medical Mycology*, 43(3), 285–318.
- Al-Fattani, M., & Douglas, L. (2006). Biofilm matrix of *Candida albicans* and *Candida tropicalis*: chemical composition and role in drug resistance. *Journal of Medical Microbiology*(55), 999-1008.
- American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. (1996). Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. 39, 1791–1801.
- Arendorf, T., & Walker, D. (1980). The prevalence and intra-oral distribution of *Candida albicans* in man. *Archives of Oral Biology*, 25(1), 1-10.
- Bakerspigel, A. (1969). Urease positive variants of *Candida guilliermondi*. *Antonie Van Leeuwenhoek*(35:Suppl), A27-28.
- Barrett , K., Barman , S., Boitano, S., & Brooks, H. (2018). Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi. *Nobel Tıp Kitabevleri*.
- Baumgartner, C., Freydiere, A.-M., & Gille, Y. (1996). Direct identification and recognition of yeast species from clinical material by using albicans ID and CHROMagar *Candida* plates. *Journal of clinical microbiology*, 34(2), 454-456.
- Borahan, M. O., & Keser, G. (2018). Ağız Mukozasında Mantar Enfeksiyonları. (D. İlgü, Dü.) *Türkiye Klinikleri Ağız Diş ve Çene Radyolojisi*, 71-6.
- Brock, M. (2009). Fungal metabolism in host niches. *Fungal metabolism in host niches Microbiology*, 12(4), 371-376.
- CA, L. (2007). Glucocorticoid therapy: minimizing side effects. *The Journal of Pediatrics*, 83, 163-71.
- Calderone, R., & Clancy, C. (2011). *Candida* and candidiasis. *American Society for Microbiology*.
- Canalis, E., & Giustina, A. (2001). Glucocorticoid-induced osteoporosis: Summary of a workshop. *J Clin Endocrinol Metab*(86), 5681–5685.
- Cannon, R., & Chaffin, W. (1999). Oral Colonization By *Candida albicans*. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 10(3), 359–383.
doi:10.1177/10454411990100030701
- Cassone, A. (2015). Vulvovaginal *Candida albicans* infections: pathogenesis, immunity and vaccine prospects. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 122(6), 785-794.
- Celli, B., Fabbri, L., Criner, G., & et al. (2022). Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for its Revision. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.

- Cevhertas, L., Ogulur, I., Maurer, D., Burla, D., Ding, M., & Jansen, e. (2020). Advances and recent developments in asthma in. *Allergy*, 75(12), 3124-3146. doi:10.1111/all.14607
- Chandra, J., Kuhn, D., Mukherjee, P., Hoyer, L., McCormick, T., & Ghannoum, M. (2001). Biofilm Formation by the Fungal Pathogen *Candida albicans*: Development, Architecture, and Drug Resistance. *Journal of bacteriology*, 183(18), 5385–5394.
- Coll, P., Lindsay, A., Meng, J., Gopalakrishna, A., Raghavendra, S., Bysani, P., & O'Brien, D. (2020). Yaşlı Yetişkinlerde Enfeksiyonların Önlenmesi: Ağız Sağlığı. *Journal of the American Geriatrics Society*, 68, 411–416. doi:10.1111/jgs.16154
- Colleman, D., Sullivan, D., Bennett, D., Moran, G., Barry, H., & Shanley, D. (1994). Candidiasis; the emergence of a novel species, *Candida dubliniensis*. *AIDS*, 11, 557.
- Cotter, G., & Kavanagh, K. (2000). Adherence mechanisms of *Candida albicans*. *British Journal of Biomedical Science*, 57, 241-249.
- Criseo, G., Scordino, F., & Romeo, O. (2015). Current methods for identifying clinically important cryptic *Candida* species. *Journal of Microbiological Methods*(111), 50-56.
- Çetinkaya, Z., Altındış, M., Aktepe, O. C., & Karabiçak, N. (2003). Klinik Örneklerinden İzole Edilen *Candida* Türlerinin Tanımlanmasında Farklı Yöntemlerin Karşılaştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 37(4), 269-276.
- D, P. (2015). *Candida albicans*, plasticity and pathogenesis. *Critical Reviews in Microbiology*, 41(2), 208-217.
- De Almeida, C., Petersen, P., André, S., & Toscano, A. (2003). Changing oral health status of 6-and 12-year-old schoolchildren in Portugal. *Community dental health*, 20(4), 211-216.
- de Almeida, O., & Scully, C. (2002). Fungal infections of the mouth. *Brazilian Journal of Oral*, 1(1), 19-26.
- Douglas, L. (2003). *Candida* biofilms and their role in infection. *Trends in microbiology*, 11(1), 30-36.
- Dubus JC, Marguet, C., & Deschildre, A. (2001). Local side effects of inhaled corticosteroids in children. *Allergy*, 55, 16-33.
- Duzen, O., Erkoc, R., Begenik, H., Usul Soyaral, Y., & Aldemir, M. N. (2012). The Course of Hypercalciuria and Related Markers of Bone Metabolism Parameters Associated with Corticosteroid Treatment. *Renal Failure*, 34(3). doi:https://doi.org/10.3109/0886022X.2011.648596
- Er, D. K., Uzuner, H., Genç, S., & Keçeli, S. (2015). Germ Tüp Testinin Müeller Hinton Agar ve Serumda Karşılaştırılması. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1(1), 30-34.
- Erkan, F. (1997). Astımda farmakolojik tedavi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*(17), 318-325.
- Fanning, S., & Mitchell, A. (2012). Fungal biofilms. *PLOS Pathogens*(8), e1002585.
- Farah, C., Ashman, R., & Challacombe, S. (2000). Oral candidosis. *Clinics in Dermatology*, 18(5), 553-562.
- Farah, C., Ashman, R., & Challacombe, S. (2000, September-October). Oral candidosis. *Clinics in Dermatology*, 18(5), 553-562.
- Farah, C., Lynch, N., & McCullough, M. (2010). Oral fungal infections: an update for the general practitioner. *Australian Dental Journal*, 55(1), 48-54.

- Fidel, P., Vazquez, J., & Sobel, J. (1999). *Candida glabrata*: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C. albicans*. *Clinical Microbiology Reviews*, 12(1), 80-96.
- Fukushima, C., Matsuse, H., Tomari, S., Obase, Y., Miyazaki, Y., & Shimoda, T. (2003). Oral candidiasis associated with inhaled corticosteroid use: comparison of fluticasone and beclomethasone. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 90(6), 646-651.
- Gilman Goodman, A., Hardman, J., & Limbird, L. (1998). Adrenocortical steroids. *The Pharmacological basis of therapeutics 9th ed.*, 59, 1465-1485.
- Global Strategy For Asthma Management and Prevention. (2020). Temmuz 27, 2023 tarihinde https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf adresinden alındı
- Global Strategy For Asthma Management and Prevention. (2021). Temmuz 27, 2023 tarihinde <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf> adresinden alındı
- Gong, Y., Li, T., Yu, C., & Sun, S. (2017). *Candida albicans* Heat Shock Proteins and Hsps-Associated Signaling Pathways as Potential Antifungal Targets. s. 1-13.
- Gow, N., & Hube, B. (2012). Importance of the *Candida albicans* cell wall during commensalism and infection. *Current Opinion in Microbiology*, 15(4), 406-412.
- Howell, S., & Hazen, K. (2011). *Candida*, *Cryptococcus*, and other yeasts of medical. *Manual of Clinical Microbiology*, 1793-1821.
- Jacobsen, I., Wilson, D., Wächtler, B., Brunke, S., Naglik, J., & Hube, B. (2012). *Candida albicans* dimorphism as a therapeutic target. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 10, 85-93.
- Jawetz, & Melnick and Adelberg. (tarih yok). *Tıbbi Mikrobiyoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.
- Johnson, D., Thompson, T., Green, T., & Ferrieri, P. (1984). Systemic candidiasis in very low birth-weight infants (< 1,500 grams). *Pediatrics*(73(2)), 138-143.
- Kayaalp, S. (2000). Glukokortikoidler. *Tıbbi farmakoloji*(2), 1301-1316.
- Kayser, F., Bienz, K., Eckert, J., & Zinkernagel, R. (2005). *Medical Microbiology*. New York.
- KC, H. (1995). New and emerging yeast pathogens. *Clinical Microbiology Review*, 8(4), 462.
- Kidd, S., Abdolrasouli, A., & Hagen, F. (2023, January 07). Fungal Nomenclature: Managing Change is the Name of the Game. *Open Forum Infectious Diseases*, 10(1). doi:<https://doi.org/10.1093/ofid/ofac559>
- Kıyan, E. (2007). KOAH'da Steroid Tedavisi. (S. Saryal, T. Acıcan, & A. Kaya, Dü) *Güncel Bilgilerle KOAH'da Farmakolojik Tedavi*, 143-152.
- Kozlova, I., Lekareva, L., Bykova, A., Myalina, J., & Ostrovskaja, L. (2016). CANDIDIASIS GASTROINTESTINAL TRACT. *Eksperimental'naija i Klinicheskaija gastroenterologijja*(3), 40-46.
- Kurt, E., Yıldırım, H., Kiraz, N., Orman, A., Metintaş, M., & Akgün, Y. (2008). Oropharyngeal candidiasis with dry-powdered fluticasone propionate: 500 microg/day versus 200 microg/day. *Allergologia et Immunopathologia*, 36(1), 17-20.
- Lewis, M., & Williams, D. (2017). Diagnosis and management of oral candidosis. *British Dental Journal*, 223(9), 675-681.
- Li, L., Redding, S., & Dongari-Bagtzogou, A. (2007). *Candida glabrata*: an emerging oral opportunistic pathogen. *Journal of Dental Research*, 86(3), 204-215. doi:10.1177/154405910708600304

- Lindquist, S. (2012). Heat-shock proteins and stress tolerance in microorganisms. *Current Opinion in Genetics & Development*, 1992(2), 748-755.
- Lommatzsch, M., Buhl, R., & Korn, S. (2020). The Treatment of Mild and Moderate Asthma in Adults. *Deutsches Ärzteblatt International*, 117(25), 434-444
- Maksymiuk, A., Thongprasert, S., Hopfer, R., Luna, M., Fainstein, V., & Bodey, G. (1984). Systemic candidiasis in cancer patients. *The American journal of medicine*, 77(4D), 20-27.
- Manfredi, M., McCullough, M., Vescovi, P., Al-Kaarawi, Z., & Porter, S. (2004). Update on diabetes mellitus and related oral diseases. *Oral Diseases*(10), 187-200.
- Mardani, M., Hanna, H., Girgawy, E., & Raad, I. (2000). *Candida guileermondii* fungemia in cancer patients. *Clinical Infectious Diseases*(21), 336-337.
- Mayer, F., Wilson, D., & Hube, B. (2013). *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence*, 4(2), 119–128.
- McCullough, M., Ross, B., & Reade, P. (1996). *Candida albicans*: a review of its history, taxonomy, epidemiology, virulence attributes, and methods of strain differentiation. *International journal of oral and maxillofacial surgery*(25(2)), 136-144.
- Monsen, R., Kristoffersen, A., & Gay, C. (2023). İlerlemiş kanser hastalarında oral kandidozun tanımlanması ve duyarlılık testi. *BMC Ağız Sağlığı* 23, 223. doi:10.1186/s12903-023-02950-y
- Moran, G., Sullivan, D., & Coleman, D. (2002). *Emergence of non-Candida albicans Candida species as pathogens*. Washington: ASM Press.
- Mullaoğlu, S., Türkteş, H., Köktürk, N., Tuncer, C., Kalkancı, A., & Kuştimur, S. (2007). İnhal steroid kullanan astım hastalarında özofagus kandidiyazı ve *Candida* kolonizasyonu. *Alerji Astım Proc.*, 28(5), 544–549.
- Murciano, C., Moyes, D., Runglall, M., Tobouti, P., Islam, A., Hoyer, L., & Naglik, J. (2012). Evaluation of the Role of *Candida albicans* Agglutinin-Like Sequence (Als) Proteins in Human Oral Epithelial Cell Interactions. *PLoS One*, 7(3), e33362.
- Naglik, J., Rodgers, C., Shirlaw, P., Dobbie, J., Fernandes-Naglik, L., Greenspan, D., . . . Challacombe, S. (2003). Differential expression of *Candida albicans* secreted aspartyl proteinase and phospholipase B genes in humans correlate with active oral and vaginal infections. *The Journal of Infectious Diseases*(188), 469-479.
- National Heart, Lung, and Blood Institute. (2006). *Global Strategy for Asthma Management*, 35-63.
- Nucci, M., & Marr, K. (2005, 8 15). Emerging Fungal Diseases. *Clinical Infectious Disease*, 41(4), 521-526. doi:10.1086/432060
- Okada, S. (2017). CMCD: Chronic Mucocutaneous Candidiasis Disease. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 40(2), 109-117.
- Özgen Alpaydın, A., Kocabaş, A., Baha, A., Köktürk, N., Atış Naycı, S., Çöplü, L., . . . Ulubay, G. (2021). *Türk Toraks Derneği'nin GOLD 2021 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) Raporuna Bakışı*. Optimus Yayıncılık.
- Pandya, D., Puttanna, A., & Balagopal, V. (2014). Systemic effects of inhaled corticosteroids: an overview. *The Open Respiratory Medicine Journal*(8), 59–65.
- Passalacqua, G., Albano, M., & Canonica, G. (2000). Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects. *Allergy*(55), 16-33.

- Pelaia C, Paoletti, G., Puggioni, F., Racca, F., Pelaia, G., & Canonica, G. (2019). Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma. *Front. Physiol.* (10), 1514. doi:10.3389/fphys.2019.01514
- Pfaller, M., & Diekema, D. (2007). Epidemiology of Invasive Candidiasis: a Persistent Public Health Problem. *Virulence*(2), 119–128.
- Pinjon, E., Moran, G., Coleman, D., & Sullivan DJ. (2005). Azole susceptibility and resistance in *Candida dubliniensis*. *Biochemical Society Transactions*, 33, 1210.
- Pires, R., Cataldi, T., Franceschini, L., Labate, M., Fusco-Almeida, A., Labate, C., . . . Soares Mendes-Giannini, M. (2016). Metabolic profiles of planktonic and biofilm cells of *Candida orthopsilosis*. *Future Microbiology*(11), 1299-1313.
- Polatlı, M., Baha, A., Gürgün, A., Alpaydın, A., Şen, E., Yuluğ, D., . . . Varol, Y. (Dü). (2023). Türk Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu'nun GOLD 2023 Güncellemesine Bakışı. *Türk Toraks Derneği*, 1-28.
- Poulain, D. (2015). *Candida albicans*, plasticity and pathogenesis. *Critical Reviews in Microbiology*, 41(2), 208-217.
- RA, C. (2002). Taxonomy and biology of *Candida*. *Candida and Candidiasis*(1), 15-27.
- Ramage, G., Martínez, J., & López-Ribot, J. (2006). *Candida* biofilms on implanted biomaterials: a clinically significant problem. *FEMS Yeast Research*, 6, 979-986.
- Rang, H., Dale, M., & Ritter, J. (2003). Glukokortikoids. *Pharmacology*, 27(5), 410-420.
- Reichart, P., Samaranayake, L., & Philipsen, H. (2000). Pathology and clinical correlates in oral candidiasis and its variants: a review. *Oral diseases*, 6(2), 85-91.
- Robertson, D. (2011). Oral complications of Type 1 diabetes mellitus in a non-smoking population. *PhD thesis*.
- Rodriguez-Tudela, J., & Martinez-Suarez, J. (1994). Improved medium for fluconazole susceptibility testing of *Candida albicans*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*(38(1)), 45-48.
- Romani, L. (2000). Innate and adaptive immunity in *Candida albicans* infections and saprophytism. *Journal of Leukocyte Biology*, 68(2), 175-179.
- Romo, J. A., & Kumamoto, C. A. (2020). On Commensalism of *Candida*. *Journal of Fungi*. doi:10.3390/jof6010016
- Rothe, T., Spagnolo, P., Bridevaux, P., Clarenbach, C., Eich-Wanger, C., & Mayer, F. (2018). Diagnosis and Management of Asthma - The Swiss Guidelines. *Respiration;international review of thoracic diseases*. 95(5), 364–380. doi:10.1159/000486797
- Samancı, N., & Balcı, N. (2006). Kortikosteroidler ve klinikte kullanımı. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri*(21), 131-40.
- Samaranayake, L., Cheung, L., & Samaranayake, Y. (2002). Candidiasis and other fungal diseases of the mouth. *Dermatologic Therapy*, 15(3), 251-269.
- Samaranayake, Y., & Samaranayake, L. (1994). *Candida krusei*: Biology, epidemiology, pathogenesis and clinical manifestations as an emerging pathogen. *Journal of Medical Microbiology*(41), 295.
- Sarvikivi, E., Lyytikäinen, O., Soll, D., Pujol, C., Pfaller, M., & Richardson, M. (2005). Emergence of fluconazole resistance in *Candida parapsilosis* strain that caused infections in a neonatal intensive care unit. *Journal of Clinical Microbiology*(43), 2739.
- Scott, B., & Jenkins, D. (1982). Gastro-oesophageal candidiasis. *Gut*, 23(2), 137-139.

- Scully, C. (2003). Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Diseases*, 9(4), 165-176.
- Seçkin , D., & Baba, M. (2005). Kandidiyazisin Kliniği. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*(1(31)), 16-22.
- Seneviratne , C., Jin , L., & Samaranayake, L. (2008). Biofilm lifestyle of Candida: a mini review. *Oral diseases*, 14(7), 582-590.
- Silva, S., Negri, M., Henriques, M., Oliveira, R., Williams, D. W., & Azeredo, J. (2012). Candida glabrata, Candida parapsilosis and Candida tropicalis: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiology Reviews*, 36(2), 288-305.
- Sobel, J. (1984). Critical role of germination in the pathogenesis of experimental candidal vaginitis. *Infection and Immunity*(44), 576.
- Solunum Sistemi İlaçları. (tarih yok). Temmuz 27, 2023 tarihinde <https://acikders.ankara.edu.tr/mod/resource/view.php?id=73067> adresinden alındı
- Soylu Güngör, S. (2008). *NEFROTİK SENDROM VE BRONŞİAL HİPERREAKTİVİTE TANILI ÇOCUKLARDA İDRAR KALSİYUM DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI (Uzmanlık Tezi)*.
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/587971/yokAcikBilim_313217.pdf?sequence=1&isAllowed=y adresinden alındı
- Soysa, N., Samaranayake, L., & Ellepola, A. (2005). Diabetes mellitus as a contributory factor in oral candidosis. *Diabetes Medicine*(23), 455-459.
- Sullivan, D., Westernberg , T., Haynes, K., Benett, D., & Coleman, D. (1995). Candida dubliniensis sp. Nov ;Phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in HIV infected individuals. *Microbiology Society*(141), 1507. doi:10.1099/13500872-141-7-1507
- Suzuki, Y., Ichikawa, Y., Saito, E., & Homma, M. (1983). Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. *Metabolism*, 32, 151-156.
- Tamer, A., Gücin, F., & Solak, M. H. (2009). *Mikolojiye Giriş*. Manisa.
- Tan, Y., Leonhard, M., & Schneider-Stickler, B. (2017). Evaluation of culture conditions for mixed biofilm formation with clinically isolated non-albicans Candida species and Staphylococcus epidermidis on silicone. *Microbial Pathogenesis*(112), 215-220.
- Tan, Y., Leonhard, M., Ma, S., & Schneider-Stickler, B. (2016). Influence of culture conditions for clinically isolated non-albicans Candida biofilm formation. *Journal of Microbiological Methods*(130), 123-128.
- Tati, S., Davidow, P., McCall, A., Hwang-Wong, E., G.Rojas, I., Cormak, B., & Edgerton, M. (2016). Candida glabrata Binding to Candida albicans Hyphae Enables Its Development in Oropharyngeal Candidiasis. *PLoS pathogens*, 12(3), e1005522.
- Telles, D., Karki, N., & Marshal, M. (2017). Oral Fungal Infections: Diagnosis and Management. *Dental clinics of North America*, 61(2), 319–349. doi:10.1016/j.cden.2016.12.00
- Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. (2016). *Turkish Thoracic Journal*, 17: 1-96.
- Wachtler, B., Citiulo, F., Jablonowski, N., Förster, S., Dalle, F., & Schaller, M. (2012). Candida albicans-epithelial interactions: dissecting the roles of active penetration, induced endocytosis and host factors on the infection process. *PLoS One*(7), e36952.

- Wachtler, B., Wilson, D., Haedicke, K., Dalle, F., & Hube, B. (2011). From Attachment to Damage: Defined Genes of *Candida albicans* Mediate Adhesion, Invasion and Damage during Interaction with Oral Epithelial Cells. *PLoS One*, 6(2), e17046.
- White, T., Holleman, S., Dy, F., Mirels, L., & Stevens, D. (2002). Resistance Mechanisms in Clinical Isolates of *Candida albicans*. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 46(6), 1704–1713.
- Williams, D., & Lewis, M. (2000). Isolation and identification of *Candida* from the oral cavity. *Oral Diseases*, 6(1), 3-11.
- Xie, Z., Thompson, A., Sobue, T., Kashleva, H., Xu, H., Vasilakos, J., & Dongari-Bagtzoglou, A. (2012). *Candida albicans* biofilms do not trigger reactive oxygen species and evade neutrophil killing. *The Journal of Infectious Diseases*, 206(12), 1936-1945.
- Yücel, A., & Kantarcıoğlu, A. (1999). *Candida albicans*'ın taksonomisindeki önemli bazı değişiklikler. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 30 (3).

EKLER

Ek-1. Etik kurul izin belgesi.

Evrak Tarih ve Sayısı: 10.09.2021-E.100224



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-60116787-020-100224
Konu : Başvurunuz Hk.

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ŞENGÜL

İlgi : 26/08/2021 tarihli dilekçeniz. *10.241.75.132*
227
14.09.2021

İlgi dilekçe ile başvurmuş olduğunuz "**Steroid Kullanan Hastalarda Maya Mantarı Kolonizasyonu**" konulu çalışmamız **31.08.2021 tarih ve 16 sayılı** kurul toplantımızda görüşülmüş olup,

Yapılan görüşmelerden sonra, söz konusu çalışmanın yapılmasında **ETİK AÇIDAN SAKINCA OLMADIGINA**, altı ayda bir çalışma hakkında Kurulumuza bilgi verilmesine oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Tahir TURAN
Başkan

