

**KENE YUMURTASI MUMSU ÖRTÜSÜNÜN
ANTİFUNGAL AKTİVİTESİNİN
BELİRLENMESİ**

NAZLI BİLGİN

**Yüksek Lisans Tezi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**

**Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Berna Erdal
İkinci Danışman: Doç. Dr. Sırrı Kar**

2019

T.C.
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KENE YUMURTASI MUMSU ÖRTÜSÜNÜN
ANTİFUNGAL AKTİVİTESİNİN BELİRLENMESİ

Nazlı BİLGİN

MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL

İKİNCİ DANIŞMAN: Doç. Dr. Sırrı KAR

TEKİRDAĞ-2019

Her hakkı saklıdır

Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL danışmanlığında ve **Doç. Dr. Sırrı KAR** ikinci danışmanlığında **Nazlı BİLGİN** tarafından hazırlanan “**Kene yumurtası mumsu örtüsünün antifungal aktivitesinin belirlenmesi**” isimli bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

Juri Başkanı:

İmza :

Üye:

İmza:

Üye:

İmza:

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu adına

Prof. Dr. Nilda TURGUT

Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

KENE YUMURTASI MUMSU ÖRTÜSÜNÜN ANTİFUNGAL AKTİVİTESİNİN BELİRLENMESİ

Nazlı BİLGİN

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL

İkinci danışman: Doç. Dr. Sırrı KAR

Dünya genelinde yaygın olarak görülen mantar enfeksiyonlarının prevalansında klinik şiddetinde özellikle son yıllarda belirgin bir artış kaydedilmiştir. Görece az sayıda olan antifungal ilaçların yaygın ve düzensiz kullanımıyla ilişkili direnç, ilgili sorunun başlıca nedenlerinden biri olarak görülmektedir. Mantar enfeksiyonunun söz konusu durumunun, yeni ve etkili ilaç arayışını gerekli kıldığı bildirilmiş olup, bu gerekliliğin zamanla da artacağı öngörülmektedir. Bu noktada, bitkisel veya hayvansal doğal maddelerin yeni ilaç alternatifi arayışlarında en önemli kaynaklar olduğu bildirilmektedir. Antimikrobiyal, antikanserojen ve diğer bazı özelliklere sahip pek çok biyoaktif molekülün izole edildiği kenelerle yapılan çalışmalar, bu artropod grubundan birçok alanda yararlanılabileceğini göstermiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda, kene yumurtası mumsu örtüsünün antibakteriyel, antifungal ve antiviral etkinliğine bakılmış ve bazı çarpıcı sonuçlar elde edilmiştir. Öte yandan, bu alandaki araştırmalar ve kullanılan kene türü sayısı sınırlıdır. Ancak, yüzlerce kene türü bulunmaktadır ve mumsu örtünün antimikrobiyal etkinliğinin kenenin türüyle çok yakından ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Bu tez çalışmasında, dünyada daha önce çalışılmamış, birbirinden oldukça farklı biyolojik, ekolojik ve morfolojik farklılıklara sahip kene türlerinden *Hyalomma marginatum*, *Rhipicephalus bursa* ve *Dermacentor marginatus*'a ait yumurta mumsu örtüsünün *Candida albicans* ATCC10231, *Candida parapsilosis* ATCC 22019 ve *Candida tropicalis* ATCC 750 üzerindeki antifungal etkinliği in vitro olarak araştırılmış olup, *R. bursa* türüne ait mumsu örtünün belli konsantrasyonda *C. tropicalis* ATCC 750 üzerine inhibitör etki gösterdiği anlaşılmış, diğer denemelerde herhangi bir etki gözlemlenmemiştir. Sonuç olarak; ilgili kenede elde edilen etki, bu türün yumurtlama zamanı, süreci ve diğer bazı biyolojik özellikleriyle ilişkilendirilmiş, bu tür ve benzer biyolojik ve ekolojik özellikleri paylaşan kene türleriyle yapılacak daha ayrıntılı ve daha etkili şekilde standardize edilmiş çalışmalardan, yeni nesil antifungal keşfi adına önemli sonuçlar elde edilebileceği kanaatine varılmıştır.

Anahtar kelimeler: *Candida*, doğal antifungal, kene yumurtası mumsu örtüsü, *Rhipicephalus bursa*.

2019, 53 sayfa

ABSTRACT

MSc. Thesis

Determination of Antifungal Aktivity of Tick Egg-Wax

Nazlı BİLGİN

Tekirdag Namık Kemal University

Graduate School of Health Sciences

Department of Microbiology

Supervisor: Assistant professor Berna ERDAL

Co-supervisor: Assoc. Prof. Dr. Sırrı KAR

The prevalence of fungal infections, which are widespread throughout the world, have increased markedly in recent years. Resistance associated with widespread and irregular use of antifungals which are relatively limited number, is seen as one of the main causes of the problem. It has been reported that the condition of fungal infection makes it necessary to search for new and effective drugs, and this requirement is predicted to increase over time. At this point, it was reported that plant or animal natural substances are the most important sources in the search for new drug alternatives. Studies on ticks in which many bioactive molecules with antimicrobial, anticarcinogenic and other properties have been isolated demonstrate that this arthropod group can be exploited for many purposes. The antibacterial, antimycotic and antiviral activity of the tick egg wax has been examined and some striking results have been obtained. On the other hand, the number of studies and ticks used in this study area is limited; however, there are hundreds of tick species and it is well known that the antimicrobial efficacy of the wax is closely related to the species of ticks. In this thesis study, we investigated the in vitro antimycotic effects of the egg wax of *Hyalomma marginatum*, *Rhipicephalus bursa* and *Dermacentor marginatus*, which have not been previously studied in the world, on *Candida albicans* ATCC10231, *Candida parapsilosis* ATCC 22019 and *Candida tropicalis* ATCC 750, and it was found that the wax of *R. bursa* showed an inhibitory effect on *C. tropicalis* ATCC 750 at a certain concentration and no effect was observed in other experiments. As a result; the effect obtained from the related species associated with its biological and ecological characteristics, and it has been concluded that significant results can be obtained in the name of a new generation antifungal discovery from studies standardized in more detail and more effectively with the tick species sharing such and similar biological and ecological characteristics especially with this species.

Keywords: *Candida*, natural antifungal, tick egg wax, *Rhipicephalus bursa*.

2019, 53 pages

ÖNSÖZ

Tez çalışmam ve yüksek lisans öğrenimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak ilgisini ve desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Berna Erdal'a; tez çalışmam, lisans ve yüksek lisans öğrenimimde çabalarımın destek olan, bilimsel birikimini benimle paylaşan, ilgi ve emeklerini esirgemeyen değerli danışman hocam Doç. Dr. Sırrı Kar'a; deneylerimi laboratuvarında sürdürme imkanı veren, örneklerin sağlanmasında yardımcı olan İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi öğretim üyesi Doç. Dr. Çağla Bozkurt Güzel'e; deneyler aşamasında bilgisini paylaşan İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Araş. Gör. Dr. Mayyam Tuysuz Hacıoğlu'na, her zaman yanımda olan değerli dostum Büşra Samancı'ya, hayatımın her anında yanımda olan, desteklerini esirgemeyen babam Mehmet Celal Bilgin ve annem Nezaket Bilgin'e, sonsuz teşekkür ederim.

TEKİRDAĞ – 2018

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

µg	Mikrogram
µm	Mikrometre
rpm	rounds per minute
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AMP	Antimikrobiyal Peptidler
C	Karbon
CO ₂	Karbon dioksit
Cu	Bakır
Dk	Dakika
DMSO	Dimethyl Sulfoxide
ETS	Elektron Taşıma Zinciri
Fe	Demir
Gr	Gram
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IC ₅₀	%50 İnhibitör konsantrasyonu
IL	İnterleukin
kDa	Kilodalton
Mb	Mega baz
MFK	Minimal Fungusidal Konsantrasyon
MİK	Minimal İnhibitör Konsantrasyonu
mm ³	Milimetre küp
Mn	Mangan
NAC	Non Albicans <i>Candida</i>
NaOH	Sodyum hidroksit
NO	Nitrik Oksit
ROS	Reactive Oxygen Species
rRNA	Ribozomal Ribonükleik Asit
SDA	Sabouraud Dextrose Agar
UV	Ultraviole
v/v	Volüm/volüm
Zn	Çinko
α	Alfa

β	Beta
ml	Mililitre
mg	Miligram
mm	Milimetre
$^{\circ}\text{C}$	Derece selsius

İÇİNDEKİLER TABLOSU

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
ÖNSÖZ.....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Fungi Aleminin Temel Özellikleri	3
2.2. Patogenez, Klinik, Epidemiyoloji.....	5
2.3. <i>Candida</i> spp. ve Kandidiyazis	8
2.3.1 Tarihçe	9
2.3.2 Taksonomi	9
2.3.3. Morfolojisi	10
2.3.4. Epidemiyoloji	10
2.3.5 Patogenez.....	12
2.3.6 Klinik.....	14
2.3.7. Kandidiyaziste Tedavi ve Antifungal Direnç	14
2.4. Doğal Antifungal Keşfine Yönelik Araştırmalar.....	17
2.4.1. Mikroorganizmal biyoaktif maddeler.....	17
2.4.2. Omurgasız metezoa kökenli biyoaktif maddeler	19
2.4.3. Bitkisel biyoaktif maddeler	20
2.5. Kenelerde Temel Biyoloji ve Yumurtlama Fizyolojisi	25
2.6. Kene Yumurtası Mumsu Örtüsü.....	28
3. MATERYAL ve YÖNTEM	30
3.1. Kene Yumurtlarının Eldesi.....	30
3.2. Yumurtalardan Mumsu Örtünün Ekstraksiyonu.....	33
3.3. Antifungal Etkinliğin Belirlenmesi	34
3.3.1. RPMI-1640 besiyerinin hazırlanması.....	34
3.3.2. İnokulumun hazırlanması	34
3.3.3. Antifungal stok solüsyonlarının hazırlanması	34

3.3.4. Mumsu örtü solüsyonlarının hazırlanması	35
3.3.5. MİK değerlerinin saptanması	35
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	36
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	38
KAYNAKLAR.....	44
ÖZGEÇMİŞ.....	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Dişi mera kenésinin üstten (A) ve alttan (B) görünümü, genital sistemi (C) ve Gené organı (D).....	27
Şekil 3.1. Çalışmada kullanılan aç kenelerden bazıları	30
Şekil 3.2. Tavşanda kene besleme amacıyla hazırlanan kulak torbası.....	31
Şekil 3.3. Tavşan kulağında beslenen keneler.....	32
Şekil 3.4. Doymuş dişi keneler.....	33
Şekil 4.1. <i>H. marginatum</i> dişisi ve yumurtaları.....	36

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Kene yumurtası mumsu örtüsünün antimikrobiyal etkinliği ile ilgili olarak yapılmış çalışmalardan elde edilen sonuçlar.....	29
Çizelge 4.1. Çalışılan maddelere ait MİK değerleri ($\mu\text{g/ml}$).....	37

1. GİRİŞ

Çoğu fırsatçı patojen olan etkenlerin oluşturduğu mantar enfeksiyonları, dünya genelinde insanlarda ve hayvanlarda yaygın olarak görülmektedir. Son yıllarda, ilgili enfeksiyonların prevalansında ve klinik şiddetinde belirgin bir artış dikkati çekmiş olup, elde edilen veriler, durumun ağırlaşarak devam edeceğini işaret etmektedir. Söz konusu artışın başlıca nedenleri arasında; toplumlardaki sosyoekonomik değişimler, düzensiz antibiyotik kullanımı ve hızla yaygınlaşan antifungal direnç, immünsüpresyona yol açan hastalık veya durumların yaygınlaşması gibi faktörler sayılmaktadır. Bu noktada, antifungal direncin özel bir konuma sahip olduğu ve bu durumun yaygın ve düzensiz ilaç kullanımı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Ayrıca; mantar enfeksiyonlarındaki etken ve hastalık çeşitliliğine kıyasla antifungal çeşitliliğinin görece az olduğu, belli preparatların yoğun olarak kullanılması ile ve bu durumun olası direnç gelişimini körüklediği bildirilmiştir. Mantar enfeksiyonlarının söz konusu durumu, yeni ve etkili ilaç arayışını gerekli kılmaktadır ki bu gerekliliğin zamanla da artacağı öngörülmektedir (Vengurlekar ve ark. 2012; Whaley ve ark. 2017; Wiederhold 2017).

Mevcut antifungal ilaçların önemli bir kısmı sentetiktir; ancak, ilgili ilaçların üretilmesi noktasında doğal kaynaklardan da yararlanılmıştır. Örneğin; mantar enfeksiyonu tedavisinde altın standart kabul edilen amfoterisin B ve diğer bir önemli antifungal olan lipopeptit kaspofungin temelde doğal kaynaklardan izole edilmiştir. Çoğu hastalık türünde olduğu gibi, mantar enfeksiyonu tedavisi amacıyla kullanılacak yeni ilaçların keşfinde de doğal kaynakların büyük bir önem taşıdığı ifade edilmektedir (Vengurlekar ve ark. 2012). Günümüzde, hastalıkların tedavisinde doğal alternatif ilaç arayışları özel bir yere sahiptir ki bu arayışın güncel durumu “doğal maddelerden ilaç keşfi için yeni bir altın çağa girilmiştir” şeklinde dile getirilmektedir. Fizyoloji ve tıp alanındaki 2015 Nobel ödüllülerinin, antiparaziter ilaçlardan avermectin keşfinden dolayı William C. Campbell ve Satoshi Omura’ya ve artemisinin keşfinden dolayı Youyou Tu’ya verilmiş olması ilgili trende kanıt olarak gösterilmektedir (Shen 2015).

Mantar tedavisinde kullanılacak alternatif ilaçların keşfi adına, bitkiler başta olmak üzere çok sayıda doğal madde üzerinde çalışılmıştır. Bu noktada bazı umut verici sonuçlara da ulaşılmıştır; ancak, ilgili araştırmaların büyük çoğunluğu temel düzeyde olup, henüz var-yok şeklinde etkinlik belirlemelerinden ibarettir (Abad ve ark. 2007; Sardi ve ark. 2013).

Yapılan bu tez çalışmasında, kene yumurtalarının yüzeyindeki mumsu örtünün antifungal etkinliği incelenmiştir. Son yıllarda mumsu örtünün biyoetkinliği ile ilgili bazı araştırmalar yapılmış ve antimikrobiyal özelliği gösterilmiştir. Ancak, yapılan çalışmalar dünyada sadece birkaç grup tarafından ve sadece birkaç kene türü kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Öte yandan, mumsu örtünün kimyasal içeriğinin ve biyoetkinliğinin kenenin türüne göre belirgin şekilde değiştiği kesin olarak bilinmektedir (Booth 1992; Arrieta ve ark. 2006; Zimmer ve ark. 2013a; Esteves ve ark. 2009; Yu ve ark. 2012; Alduini ve ark. 2014). Mevcut yüksek lisans tezinde, dünyada daha önce çalışılmamış, birbirinden oldukça farklı biyolojik, ekolojik ve morfolojik farklılıklara sahip üç kene türüne (*Hyalomma marginatum*, *Rhipicephalus bursa*, *Dermacentor marginatus*) ait yumurta mumsu örtüsünün *Candida* spp. üzerindeki antifungal etkinliği in vitro olarak araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fungi Aleminin Temel Özellikleri

Medikal açıdan önem taşıyan Fungi alemi (Funguslar, Mantarlar); ökaryotik (Domain: Eukaryota), tek veya çok hücreli, aerofilik, ancak görece düşük oksijen seviyesini tolere etme yetisi genelde yüksek olan canlılardır. Heterotrofik beslenme gösterirler; ortama salgıladıkları enzimler sayesinde sindirilen maddelerden açığa çıkan organik molekülleri absorbe ederler. Ökaryotik hücre yapısı, türe göre az çok farklılaşmak kaydıyla, temel bir hücre zarı (plazma membranı) ve hücre duvarı ile kuşatılmıştır. Hücre zarı, bir sterol olan ergosterol (C₂₈H₄₄O), 80S rRNA ve tubulinden oluşmuş mikrotubuller içerir (McGinnis ve Tying 1996). Ergosterol, mantarlarda ve bazı protozoonlarda (bazı *Trypanosoma* spp.) sterol biyosentezinin en önemli ürünü olup, zar esnekliğinin sağlanmasında ve çoğu fungusun aerobik yaşamında önemli roller üstlenir. Bu molekül, görev olarak birçok bakımdan memeli hücre zarında bulunan kolesterol ile benzeşir (Bell 2007). Mantarın türüne ve anatomik oluşumlarına göre az çok değişmekle birlikte hücre duvarları kitin, glukan, kitason, manan gibi moleküller içerir (McGinnis ve Tying 1996; Nazzaro ve ark. 2017).

Yaklaşık 135,000 türü tanımlanmış olan ve gerçekte milyonlarca türünün olabileceği tahmin edilen mantarların, her yıl 1,000-1,500 yeni türü tanımlanmaktadır. Sınıflandırmasında moleküler teknikler, biyolojik ve morfolojik kriterler, oluşturdukları hastalıklarla ilgili klinik karakterler ve diğer bazı özellikler kullanılabilir. Ancak, mantarlar oldukça karmaşık bir gruptur, sınıflandırmalarında henüz kesin çerçeve çizilebilmiş değildir ve süregelen bir modifikasyon söz konusudur (McGinnis ve Tying 1996; Brandt ve Warnock 2011; Hibbett ve ark. 2016; De Hoogs ve ark. 2017). Örneğin; önceleri parazit olarak kabul edilen *Pneumocystis* cinsinin mantar grubuna (Ascomycota) dahil edilmesi ilgili modifikasyonun en çarpıcı örneklerdendir. Mantarlar, morfoloji ve üreme şekli birlikte değerlendirildiğinde Ascomycota, Basidiomycota, Mycophycophyta, Zygomycota ve Deutermycota (seksüel döngüsü olmayan kök) olmak üzere 5 kök altında ele alınabilmektedirler. Temel mantar sınıflandırmasında Ascomycota, Basidiomycota, Chytridiomycota, Blastocladiomycota, Neocallimastigomycota, Microsporidia ve Glomeromycota (Zygomycota) olmak üzere 7 kök, 10 kökaltı, 35 sınıf ve 129 diziden söz edilir. Klinik mikoloji açısından ise fungi 8 grupta ele alınabilmektedir. Bunlar; 1) Dermatofitler (*Epidermaphyton*, *Microsporum*, *Trichophyton* vs.); 2) Mayalar (*Candida*, *Cryptococcus*, *Malassezia*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces*, *Trichosporon* vs.); 3) Dimorfik fungi (*Blastomyces*, *Coccidioides*, *Histoplasma*,

Paracoccidioides); 4) Hyalen küfler (*Aspergillus*, *Beauveria*, *Fusarium*, *Geotrichum*, *Madurella*, *Penicillium*, *Scedosporium*, *Trichoderma* vs.); 5) Dematiaceous küfler (*Alternaria*, *Aureobasidium*, *Cladophialophora*, *Cladosporium*, *Exophiala*, *Fonsecaea*, *Phialophora*, *Rhinochloidiella*, *Scedosporium*, *Sporothrix* vs.); 6) Coelomycetes (*Colletotrichum*, *Lasiodiplodia*, *Nattrassia*, *Phoma*); 7) Zygomycetes (*Apophysomyces*, *Basidiobolus*, *Conidiobolus*, *Cunninghamella*, *Mortierella*, *Mucor*, *Absidia*, *Rhizomucor*, *Rhizopus*, *Saksenaea*, *Syncephalestrum*); 8) Basidiomycetes (Liu 2011).

Mantarlar, morfolojik esaslara ve bazı diğer özelliklere bakıldığında, mayalar (*Candida*, *Cryptococcus*, *Pichia*, *Saccharomyces* vs.), küfler (*Aspergillus*, *Fonsecaea*, *Cladosporium*, *Phialophora*, *Madurella*, *Exophiala*, *Pseudallescheria*, *Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia*, *Penicillium*, *Fusarium* vs.) ve maya benzeri etkenler (*Trichosporon*, *Rhodotorula* vs.) şeklinde gruplandırılabilir. Genel olarak mantarlarda, türe ve duruma göre oldukça farklı morfoloji tipleriyle karşılaşmak mümkündür ki morfolojik açıdan da yine mantarlar üç ana grupta incelenebilmektedir. Bunlar mayalar, küfler ve dimorfik (*Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*) mantarlardır. Mayalarda temel yapı yuvarlak-oval basit tek bir hücredir. Küfler ise, esasen dallanmış, bölümlere ayrılmış (septumlu; tekli veya çoklu çekirdekler içeren üniteler) ya da ayrılmamış (septumsuz), ince uzun, şeffaf sitoplazmik uzantı karakterinde “hifa” geliştirir ki hifalardan oluşan yığına “misel” denir. Dimorfik türler konak canlıının vücut sıcaklığında (37 °C) çoğalıp hastalık oluştururken maya şeklinde, oda koşullarında (25 °C) ise hifa formundadır. Söz konusu morfoloji değişiminde ortamın CO₂ konsantrasyonu, pH, sistein ve diğer sülfidril içeren moleküllerin önemli olduğu bildirilmiştir (McGinnis ve Tying 1996; Gehlot ve ark. 2010; Goughenour ve Rappleye 2017).

Mantarlarda üreme eşeyli (eşeyli spor) ve eşeysiz (tomurcuklanma, parçalanma, eşeysiz spor) olabilmekte olup, bazı türlerde ikisi de görülebilmektedir. Medikal açıdan önemli olan türlerde (hemen hepsi self-steril/heterotallik) eşeysiz üreme temel çoğalma çeşididir. Sporlanma, birçok mantar türü için çoğalma ve yayılma sürecinin en önemli parçasıdır. Spor, mayoz geçirmiş hücrelerin birleşmesi sonucu eşeyli olarak (askospor, bazidispor, oospor, zigospor) veya mitoz süreçleri sonunda eşeysiz olarak (artospor, blastospor, klamidospor, konidispor, sporangiospor) şekillenebilmektedir. Spor, özellikle ortam koşullarının (sıcaklık, oksijen, besin) bozulduğu dönemlerde, türe göre mantarın farklı kısımlarında oluşup (reproduktif hifler, konidyum vs.) ana gövdeden ayrılan, çevresel

etmenlere dirençli, uygun olmayan ortamlarda bile yıllarca canlı kalabilen, tek veya çok çekirdekli, bir yönüyle dormant mantar formudur. Kalın ve dayanıklı bir örtüyle çevrelenmiş olan spor, uygun koşullara (besin, nem vs.) ulaştığında çimlenip vejetatif forma geçmekte ve aktif yaşamına devam etmektedir (McGinnis ve Tying 1996).

2.2. Patogenez, Klinik, Epidemiyoloji

Mantarların sadece 500'den az bir kısmı insan ve/veya hayvan hastalıklarıyla ilişkili olup, söz konusu türler özellikle Ascomycota, Basidiomycota ve Zygomycota köklerinde yer alır. Öte yandan; son yıllarda, çevresel koşullarda yaygın olarak bulunan ve saprofitik, tamamen doğal ortam mantarı olarak kabul edilen türlerle ilgili, ciddi olabilen enfeksiyon bildirimleri yapılmaya başlamıştır. Patojen olduğu kesinleşen türlerin en fazla 50 kadarı immunokompetan konaklarda hastalık oluşturabilme yetisindedir (*Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Cryptococcus*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*). Diğer çoğu tür immünsüprese veya travmatik bir durumdan dolayı doğal bariyerleri bozulmuş hastalarda yerleşip hastalık oluşturmaktadır (Brandt ve Warnock 2011; Liu 2011; Bush 2018).

İmmünsüprese bireylerde tek bir spor bile ciddi hastalık tablosuyla sonuçlanabilmektedir. Ancak, bu durum mantarın türüne ve konaktaki immünsüpresyonun derecesine vs. bağlı olarak değişmekte olup, ölüm ile de sonuçlanabilmektedir. Mantar enfeksiyonlarına predispozisyon yaratan başlıca faktörler şunlardır: Malignite (özellikle hematolojik malignansi), kemoterapi, kemik iliği transplantasyonu, yaygın immünsüpresif hastalıklar, HIV enfeksiyonu (AIDS), tekrarlı, süregelen enfeksiyonlar, kistik fibrozis, diyabet ve yoğun antibiyotik kullanımı. Özellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerin süregelen ve de özellikle düzensiz kullanımı, floradaki dengeleri bakteri aleyhine bozmakta ve bu durum mantarların aşırı üreme fırsatı yakalamasına neden olmaktadır. Mantar enfeksiyonları genelde ölümcül kabul edilmez. Ancak, mantarın ve konağın türüne ve durumuna göre prognoz değişebilmekte ve yüksek mortalite ile karşılaşılabilmektedir (Vengurlekar ve ark. 2012).

Mantar aracılı hastalıklar şu şekilde gruplandırılabilir:

I) Süperfisyal mantar enfeksiyonu: Saçta, derinin canlı olmayan (stratum korneum) kısımlarında etkili olur. Konak canlı dokusuyla doğrudan ilişki kurmadığından hücrel bir bağışıklık yanıtı da oluşturmaz. Sorun genelde kozmetik olmaktan öteye gidemez. Bu gruba örnek olarak verilebilecek türler *Malassezia furfur* (deride beyaz lekelerle karakterize olan

pityriasis versicolor ve seboreik dermatit etkeni), *Hortaea werneckii* (deride siyah lekelerle karakterize olan tinea nigra etkeni), *Trichosporon* spp. (saçta, deride etkili) ve *Piedraia hortae* (saçta etkili) (Liu 2011), *Phialophora europaea* ve *Coniosporium epidermidis* (deride etkili)'dir. *M. furfur*, *M. pachydermatis* ve *M. pachydermatis* özellikle kedi ve köpek gibi hayvanlarda otitis eksterna etkenidir (Boekhout ve ark. 2009).

II) Kutanöz mantar enfeksiyonu: Deri, saç, tırnak gibi dokulara yerleşirken, canlı dokulara yerleşmezler; ancak türe de bağlı olarak, doğrudan etkene veya metabolitlerine bağlı olarak konakta değişik reaksiyonlara neden olabilmektedirler. Gruptaki türlere örnek olarak; dermatofitoz etkenleri (*Epidermophyton*, *Microsporum*, *Trichophyton*) (Moghaddam ve Mehdizadeh 2016), dermatofitik dışı küf mantarlarınca oluşturulan dermatomikoz etkenleri (*Onyhocola*, *Scopulariopsis*, *Scytalidium*) ve mayalardan deri, mukoza veya tırnaklarda etkili olabilen bazı *Candida* türleri (Liu 2011), deride etkili olan *Cladophialophora saturnica*, deri-mukoza tutulumu gösterebilen *Rhizopus arrhizus*, kontakt lens ilişkili keratitisin en yaygın etkeni olan *Fusarium solani*, keratitisi, dermatitisi ve yaygın enfeksiyon etkeni olabilen *Fusarium lichenicola* verilebilir (Boekhout ve ark. 2009).

III) Subkutanöz mantar enfeksiyonu: Genellikle, deride oluşan travmatik lezyonlar aracılığı ile deri altına girip yerleşebilen toprak saprofitlerince şekillendirilir. Kronik, lokalize deri ve derialtı doku tutulumu gösterirler. Klinik değişken olup farklı formlara rastlanabilmektedir. Başlıca etkenler *Sporothrix*, *Cladosporium*, *Fonsecaea*, *Phialophora*, *Bipolaris*, *Cladosporium*, *Curvularia*, *Exophiala*, *Exserohilum*, *Acremonium*, *Madurella*, *Pseudallescheria*, *Basidiobolus*, *Conidiobolus*, *Cladophialophora*, *Rhinosporidium* ve *Lacazia* cinslerinde yer almaktadır (Boekhout ve ark. 2009; Liu 2011).

IV) Sistemik/İnvazif mantar enfeksiyonu: Bazı mantarlar, türe göre yara dokusu, deri, mukoza (ağız, vajen, bağırsak, solunum sistemi vs.) gibi alanlardan vücuda girip yerleşebilmekte ve daha da ilerleyerek derin dokulara penetre olabilmektedir. Hatta kana karşabilmekte (fungemi), birçok doku ve organa geçebilmekte (fungal septisemi, fungal sepsis) ve dalak, karaciğer, böbrek, kemik, beyin gibi organ tutulumlarıyla karakterize yaygın mikoz tablosu oluşturabilmektedir (Liu 2011). Sistemik mantar enfeksiyonunda hastalığın prognozu, diğer mikoz çeşitlerine göre daha kötüdür. Örneğin; sistemik *C. albicans* enfeksiyonların da %40'a, *Aspergillus* spp. Enfeksiyonları ise %50'ye varan mortalite ile karşılaşılabilmektedir (Vengurlekar ve ark. 2012). İnvazif mantar türlerini barındıran başlıca cinsler ve türler şunlardır: *C. albicans*, non-albicans *Candida*, *Aspergillus fumigatus*, non-

fumigatus *Aspergillus* (*Aspergillus terreus* vs.), *Trichosporon*, *Rhodotorula*, *Geotrichum*, *Hansenula*, *Malassezia*, *Saccharomyces*, *Fusarium* (*F. lichenicola*, *F. oxysporum*), *Scedosporium*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Neocosmospora vasinfesta*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Exophiala spinifera* (kemik enfeksiyonu), *Fonsecaea monophora* (kromoblastomikozis ve beyin enfeksiyonu), *Rhinocladiella mackenziei* (sinir sistemi enfeksiyonu), *Cryptococcus neoformans* (beyin vs. enfeksiyonu), *Rhizopus homothallicus* (akciğer enfeksiyonu) (Boekhout ve ark. 2009; Liu 2011; Miceli ve ark. 2011; Vengurlekar ve ark. 2012). *Candida* spp. fungemide en sık rastlanan gruptur (Arendrup 2013). Hematolojik malignite hastalarında ise *Trichosporon* spp., sıklık noktasında bu grubu takip etmektedir (Miceli ve ark. 2011). En yaygın invazif fungal enfeksiyon etkenleri *C. albicans*, *C. neoformans* ve *A. fumigatus* şeklinde sıralanmaktadır (Vengurlekar ve ark. 2012). Bazı hastalarda, *Aspergillus* türleri paranazal sinüse, akciğere, böbreklere, beyne yerleşebilmektedir. Ancak, tablo genelde tipik bir invazif mantar enfeksiyonu olmaktan öte, etkenlerin mantar miseli yığınları şeklinde toplanmalarıyla karakterizedir. Söz konusu form, özellikle anatomik problemleri olanlarda, daha önce ilgili organlarda travmatik bazı sorunlar yaşamış veya cerrahi operasyon geçirmiş hastalarda görülmektedir (Bush 2018).

V) Mikotik alerji, irritasyon, toksikasyon: Mantarların kendileri (spor vs.), parçaları veya çeşitli metabolitleri irritasyona, alerjik reaksiyonlara veya toksikasyonlara neden olabilmektedir. Örneğin; hücre duvarı komponenti olan beta-1,3-D-glukanlar, *Cladosporium* ve diğer bazı türlerin hücre duvarı proteini olan hidrofobin gibi maddeler alerjen özelliktedir. Metabolitler, saprofitik beslenme amacıyla veya diğer bazı nedenlerle ortama salınan enzimler, substratların parçalanma ürünleri veya ortama verilen sindirim artıkları olabilmektedir. Bu maddelerin klinik etkisi mantarın türüne, metabolitin çeşidine, konağın türüne, maruz kalma yoluna ve şiddetine göre değişmektedir. Esasen bütün mantarlar, türüne ve çevresel koşullara göre, toksik de olabilen metabolitler üretebilmektedir. Günümüze kadar 300 civarında mikotoksin tanımlanmıştır. Bunlara örnek olarak; ergot (*Claviceps*), aflatoksin (*Aspergillus*), fumanisin (*Fusarium*), okratoksin (*Penicillium*), trikotesen (*Fusarium*, *Aspergillus*, *Stachybotrys*) verilebilir. Adı geçen toksinlerin oral olarak alınması, çeşidine ve dozuna da bağlı olarak, mikotoksikoza yol açabilmektedir. Kronik aflatoksin alımını hepatoselüler karsinoma gibi hastalıklara da neden olabilmektedir (Bush 2018).

Özellikle Ascomycota, Basidiomycota ve Zygomycota köklerinde yer alan ve ev veya diğer ortamlarda yaygın olarak bulunan kimi mantar türleri (*Cladosporium*, *Alternaria*, *Epicoccum*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Aspergillus*, *Stachybotrys* vs.) yaygın alerjilere neden olabilmektedir. Durum ile ilişkili olarak çıkabilecek problemlere örnek olarak; astım (*Alternaria*, *Penicillium*, *Aspergillus* vs.), alerjik rinit (*Alternaria*, *Cladosporium*), hipersensitivite pneumonisi (*Epicoccum*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Rhodotorula*, *Aureobasidium*), alerjik bronkopulmoner aspergilloz (*Aspergillus*), özellikle süreğen antibiyotik kullanımıyla ilişkili olan kronik alerjik fungal rhinosinüzit (*Alternaria*) verilebilir. Esasen, solunum yoluyla alınarak sorun yaratan asıl etmen sporlardır; mikotoksinler ağır olduklarından havalanma yetileri zayıftır ve oral alınımları kaynaklı sorunlarla daha çok karşılaşılır. Her ne kadar aralarındaki ilişki kesinleştirilmiş olmasa da, akut idiopatik pulmoner hemoraji vakalarından *Stachybotrys* türleri izole edilmiştir. Yine, *Stachybotrys chartarum* spor ve toksinlerinin inhalasyonunun bazı nörolojik semptomlara yol açabileceğine dair iddialar da bulunmaktadır (Bush 2018).

2.3. *Candida* spp. ve Kandidiyazis

Günümüzde yaklaşık 700 kadar maya türü tanımlanmış olup (Liu 2011), bunun 200 kadarı *Candida* cinsinde yer alır (Jahagirdar ve ark. 2018). Yaklaşık 200 maya türü klinik açıdan önem taşımakta olup (Liu 2011); ilgili etkenlerin 20'den fazlası *Candida* türüdür. Bu cinsteki en önemli etken *C. albicans*'tır; bu tür haricinde hastalardan izole edilen *Candida* türleri "albicans dışı *Candida* türleri" ("non-albicans *Candida*", NAC) şeklinde tanımlanmaktadır. Hastalarda en çok rastlanan NAC türleri *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* ve *C. lusitaniae*'dir ki *C. albicans* ile birlikte bu türler kandidiyazis olgularının %95'inden sorumludur (Lewis 2009; Diekema ve ark. 2012; Jahagirdar ve ark. 2018). Yine, daha az sıklıkta, *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. guilliermondii*, *C. pelliculosa*, *C. kefyr*, *C. rugosa* ve *C. famata* ilişkili enfeksiyonlara da rastlanmaktadır (Miceli ve ark. 2011; Papon ve ark. 2013; Moghaddam ve Mehdizadeh 2016). Türlerin yaygınlığı bölgeden bölgeye farklılık göstermektedir. *C. albicans* genelde en yaygın tür olsa da, bazı bölgelerde albicans dışı *Candida* türlerinden bazıları daha yaygın görülebilmektedir. Son 20-30 yılda belirgin albicans dışı *Candida* ilişkili olgu artışı da dikkati çekmektedir (Jahagirdar ve ark. 2018). Türkiye'de kandidemi olgularından en çok izole edilen türlerin *C. albicans* (%45.8), *C. tropicalis* (%24.1), *C. parapsilosis* (%14.5) ve *C. glabrata* (%4.8) olduğu bildirilmiştir (Yapar 2014). *Candida* türlerinin virulansı, patojenitesi ve

oluşturduğu hastalığın klinik şiddeti de birbirinden az çok farklılık gösterebilmektedir. En yaygın patojen tür *C. albicans*'tır; ancak, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. krusei* de klinik açıdan oldukça önemlidir. Virulansa göre *C. albicans* ve *C. tropicalis* ilk sırada, *C. glabrata*, *C. lusitaniae* ve *C. kefyr* ikinci sırada, *C. krusei*, *C. parapsilosis* ve *C. guilliermondii* ise üçüncü sırada gelmektedir (Papon ve ark. 2013).

2.3.1 Tarihçe

İlk çağlardan beri mantarların deri, saç ve tırnağı hastalandırarak eski hekimlerin dikkatini çektiği düşünülse bile bunlar hakkında esaslı bilgiler, diğer birçok bilim dallarında olduğu gibi, 19. yüzyılda toplanmaya başlamıştır. Kandidiyazisin tarihçesi MÖ 4. yüzyıla İstanköylü Hipokrat (Hippocrates MÖ 460-337)'a kadar uzandığı halde etkenin keşfi bundan asırlar sonra, tifüslü bir hastanın ağzındaki pamukçuk lezyonundaki kazıntıda mantarı gözlemleyen Langenbeck tarafından 1839 yılında gerçekleştirilmiştir. Pamukçuktaki mikroorganizmanın ilk keşfi her ne kadar 1839 yılında tifüslü bir hastanın ağzındaki pamukçuk lezyonlarından alınan kazıntıda mantarı gözlemleyen Langenbeck tarafından yapılmış ise de o, gördüğü bu mantarı yanlış olarak tifüsün etkeni olarak algılamıştır. Pamukçuğun etkeni olarak mantarın tarifini 1842 yılında Gruby tarafından gerçekleştirilmiştir. *Sporothricum* türü olarak sınıflandırılabilir bugün kullandığımız şekilde isimlendirilip *Candida* cinsinde sınıflandırılmasının çok sonraları gerçekleştiği görülmektedir. Arada geçen zaman içinde birçok isim kullanıldığı gibi bazı araştırmacılar buldukları mantarın yeni bir tür olduğunu sanarak değişik adlarla tanımlamıştır. Bu karışıklığa 1923 yılında Berkhout tıbbi Monilia türlerinin, meyvaları çürüten ve çürümüş meyva ve yapraklardan ayrılarak 1886'da Saecardo tarafından belirli hifli mantarları kapsayan Monilia'lardan morfoloji ve fizyoloji bakımlarından farklı olduğunu kaydettim. Böylece psödohif geliştiren, askospor üretmeyen maya türlerini kapsayan *Candida* cinsini yeniden kurarak. 1954'de Paris'de toplanan 8. Botanik Kongresi'nde Berkhout'un kullandığı *Candida* adı olarak kabul edilmiş ve etkenin adı da *Candida albicans* olarak belirlenmiştir. (Yücel A. *Candida*'ların dünü. *Candida* Mikrobiyolojisi ve İnfeksiyonları Sempozyumu, Eskişehir, 2002; 3-28)

2.3.2 Taksonomi

Medikal önemli fungusların önemli bir bölümünü, mayaların ise yaklaşık dörtte birini oluşturan *Candida* türleri *Blastomyces* sınıfı, *Cryptococcaceae* ailesinde yer alırlar. Temel olarak türlerin %65'i 37 °C üzerinde gelişim gösteremez ve sadece az bir kısmı medikal

açından önemlidir. Cins içerisinde günümüze kadar belirlenmiş olan 200 kadar türün maya formu ovalimsidir ve 2-8 x 3-15 µm ebatlarındadır. Tomurcuklanma, blastospor oluşumu, yalancı misel ve daha az yaygın olarak da gerçek misel oluşturma gibi morfolojik özellikler sergilerler (Schauer ve Hanschke 1999; Yücel ve Kantarcıoğlu 1999).

2.3.3. Morfolojisi

Candida albicans, mayaların en bilinen türlerindedir. Genomik olarak; bazen poliploidi ile karşılaşılsa da esasen diploid karakter sergiler ve haploid genom büyüklüğü 16 Mb'tır (Niimi ve ark. 1999). Fakültatif anaerob bir maya olan bu tür, her ne kadar önemli bazı farklılıklar arz etse de, çoğu yönden grubun genel özelliklerini taşır. Yaşam sürecinde esasen polimorfik bir görünüm sergiler. Üremesinde tomurcuklanma esastır ki ana hücreden ayrılan (konidyum ayrılması) kız hücre veya tomurcuk hücresi uygun ortamda çimlenerek yaşamına devam eder. Bazı özel koşullarda tomurcuk gövdeden ayrılmaz ve mayanın dışına doğru peş peşe sıralanmış hücre dizileri oluşabilir; buna "yalancı misel (pseudohif)" adı verilir. Daha az sıklıkta da olsa, gerçek misel (hif) yapısı da oluşabilmektedir. *C. albicans* klamidospor oluşturmasıyla diğer çoğu türden ayrılır. Diğer bazı türlerde de (*Candida tropicalis*) bu duruma rastlansa da, süreç geçici bir durumdur. *C. albicans*'ta morfolojik karakterdeki değişim farklı etmenlerce tetiklenir; sıcaklık, pH, biyotin, sistein, serum transferrin, çinko gibi maddeler bunlardandır (McGinnis ve Tying 1996; Yücel ve Kantarcıoğlu 1999).

2.3.4. Epidemiyoloji

Kandidiyazis dünya genelinde görülmekte olup, en önemli mantar enfeksiyonu tiplerindedir (Jahagirdar ve ark. 2018). Özellikle immünsüpresyona ya da genel durum düşüklüğüne neden olan problemlere eşlik etmektedir. Bu noktada, özellikle invazif kandidiyazise predispozisyon yaratan durum ve hastalıkların başlıcaları şunlardır: Genel durumu zayıf operatif sağaltım geçirmiş hastalar, kalıcı katater uygulanan ağır hastalar (Niimi ve ark. 1999), uzun süreli yoğun bakım hastaları, çocuklar ve yaşlılar, nötropeni (<500/mm³), geniş spektrumlu antibiyotiklerin düzensiz ve yaygın kullanımı, katater kaynaklı kan dolaşımı hastalıkları, intravasküler protezler, trakeal entübasyon, immünsüprese hematolojik hastalıklar, kemik iliği nakli, HIV, kanser, diabetes mellitus, yanıklar, majör travmalar, üriner kanal cerrahisi (kandiduri durumunda), gastrointestinal sistem jirurjisine bağlı kimi

komplasyonlar (peritonitis), akut böbrek yetmezliği, hemodiyaliz, transplante hastalar, parenteral beslenen hastalar vs. (Gullo 2009; Jahagirdar ve ark. 2018).

Dünya genelinde, hastaneye başvuran hastalarda kandidemi insidansinin, bölgelere göre %0.022-0.196 arasında değiştiği bildirilirken (Yapar 2014), genel olarak insanlarda kandidemi görölme oranının yüz binde 1.7-10 dolaylarında olduğu ifade edilmiştir (Gullo 2009). Yine, *Candida* türlerinin hastane ortamında 4 aya kadar canlı kalabildiği (Jahagirdar ve ark. 2018), kandidiyazisin, en sık karşılaşılan nazokomiyal enfeksiyonlar listesinde, %8-10 ile dördüncü sırada yer aldığı (Papon ve ark. 2013), ABD’de nazokomiyal septisemilerin %10’undan fungal patojenlerin ve yoğun bakım hastalarındaki üriner sistem enfeksiyonlarının %25’inden *Candida* spp.’nin sorumlu olduğu (Jahagirdar ve ark. 2018), invazif kandidiyazisin yatan hastalarda görülen nozakomiyal enfeksiyonların %1-8’ini, yoğun bakım hastalarında görülen enfeksiyonların %10’unu, toplam nazokomiyal enfeksiyonların %15’ini oluşturduğu ifade edilmiştir. Ayrıca, insanlardaki kandideminin %33-35’inin yoğun bakım hastalarında görüldüğu kaydedilmiştir (Gullo 2009). İnsanlardaki en yaygın fungal patojen olan *C. albicans*’ın, dünya genelinde yıllık 250.000-400.000 ölüme neden olduğu, yıllık 100 milyon insanda rekürren vajinitise yol açtığı (da Silva Dantas ve ark. 2016) ve yoğun bakım hastalarında görülen invazif mantar enfeksiyonlarının %17’sini bu türden kaynaklandığı bildirilmiştir (Gullo 2009).

Dünya genelinde kandidiyazis olgularından en fazla izole edilen tür (bazı bölgelerde %63–70) *C. albicans*’tır (Miceli ve ark. 2011). Öte yandan, özellikle son 20-30 yıldır albicans dışı *Candida* türleri yaygınlığında belirgin bir artış dikkati çekmekte, söz konusu durum istikrarını korumakta, hatta bazı bölge ve durumlarda *C. albicans*’ın bile önüne geçmektedirler (Jahagirdar ve ark. 2018). Sistemik kandidiyazis olgularında albicans dışı *Candida* türlerinin oranı 1970-1990 yıllarında %10-40 iken, takip eden 20 yılda %35-65 seviyelerine çıkmış, son 15 yılda albicans dışı *Candida* türleri görölme oranı 2-10 kat artmıştır. Bölgelere göre değişmekle birlikte, albicans dışı *Candida* türleri arasında en çok *C. glabrata*, takibinde de *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. krusei* izlenmektedir (Papon ve ark. 2013) ki bu türlerden özellikle *C. glabrata* ve *C. krusei* ilişkili invazif enfeksiyonlarda mortalitenin de yüksek olabildiği (Jahagirdar ve ark. 2018) ve özellikle nötropeni hastalarında görölme sıklıklarının belirgin derecede yüksek olduğu ifade edilmiştir (Gullo 2009). Yine, Asya Pasifik bölgesinde izole edilen *Candida* türlerinden %20-45’inin *C. tropicalis* olduğu, *C. parapsilosis*’in çocuklarda ve yenidoğanlarda görülen kandidemilerin %17-50’sinden izole

edildiği, malignite sorunu ve kemik iliği nakli olan hastalarda, nadiren de olsa invazif *C. krusei* enfeksiyonlarına rastlandığı bildirilmiştir (Whaley ve ark. 2017). Söz konusu albicans dışı *Candida* türleri yaygınlaşması, bu türlerde görülen bazı yüksek antifungal direnci (*C. glabrata* ve *C. krusei*'deki özel azole direnci vs.) ile ilişkilendirilmekte olup, düzensiz antifungal kullanımının durumu körüklediği kaydedilmiştir (Niimi ve ark. 1999; Miceli ve ark. 2011; Jahagirdar ve ark. 2018).

2.3.5 Patogenez

Birçok *Candida* türü ve diğer mayalar çoğu zaman ağız, bağırsak, vajina mukozasında, deride vs. floranın bir parçası olarak yer alır (Arendrup 2013). Öyle ki, çeşitli faktörlere bağlı olarak insidans değişse de, insanların yarısının (%1-80.6) *C. albicans*'ı taşıdığı bildirilmiştir (Niimi ve ark. 1999; da Silva Dantas ve ark. 2016). *Candida*'lar buldukları ortama oldukça yüksek adaptasyon göstermektedirler. Bir şekilde flora dengesinin bozulması, mukoza immunbarrierinin gücünü yitirmesi gibi nedenler dengesiz bir şekilde üremelerine, hatta bazı biyolojik ve morfolojik karakterlerinde değişimlere neden olabilmekte ve durum mantar enfeksiyonu ile sonuçlanabilmektedir. Oportunistik bir karakter taşıyan *Candida* türlerinde enfeksiyonun kaynağı çoğu zaman flora kökenli iken, *Aspergillus* gibi küf mantarları için asıl kaynak dış ortamdır ve solunum yolu ile alınımına sık rastlanır (Arendrup 2013; Moghaddam ve Mehdizadeh 2016). Öte yandan, her ne kadar *Candida* enfeksiyonlarında etioloji endojenik bir karakter taşısa da, ekzojen kökenli / etkenin dışarıdan alınması yoluyla gelişen kandidiyaz olgularıyla da sıkça karşılaşılabilirdiği bildirilmiştir (Jahagirdar ve ark. 2018).

Candida albicans ve diğer bazı mantar türlerinin pek çok sibling türünün bulunduğu, böylesi sibling ve izolatların patojenite, hatta antifungal direnci konusunda bile farklılıklar sergileyebildikleri bildirilmiştir (Boekhout ve ark. 2009). En patojen maya türü olan *C. albicans*'ın patojenitesini etkileyen bazı önemli faktörler söz konusudur. Konakta, genelde aseksüel bir fungus konumunu korur ancak, morfolojik ve fizyolojik açıdan oldukça yüksek bir adaptasyon yetisine sahiptir. Konağın bağışıklık durumuna, genel durumuna, yerleştiği organ ve dokulara göre kendini değiştirebilir. Pleomorfik bir tür olan *C. albicans*'ın, konakta tomurcuklanarak üreyen temel maya formuna, pseudohif ve gerçek hif formlarına rastlanabilmektedir. Bütün bu adaptif değişim süreçleri, etkenin virulansında da farklılaşmalara neden olmakta, dolayısıyla da konakta hastalığın gelişim sürecinde rol oynamaktadır. Ancak bu noktada, hem etkenin ilgili potansiyele genetik olarak sahip olması

ve hem de değişim sürecini tetikleyen bazı çevresel faktörlerin gündeme gelmesi gerekmektedir. Konağın bağışıklık durumu, alınan gıdalar, bakteriyel mikrobiomun durumu, ortamdaki organik materyal ve bazı elementler (Fe, Zn, Cu, Mn), pH, hipoksi, CO₂ gibi faktörler mayanın hem yaşamını devam ettirmesi hem de morfolojik değişim sergilemesi noktasında etkili olabilen faktörlerdir (da Silva Dantas ve ark. 2016). *C. albicans*'ta tipik olarak dikkati çeken bu morfolojik değişim oldukça hızlı bir şekilde meydana gelebilmektedir. Değişim konak dokusuna yerleşme noktasında çok önemlidir ki özellikle hif formu invazyonda, makrofaj baskısından korunmada vs. rol alır (Niimi ve ark. 1999). Farklı formların farklı yüzey şekil ve antijenik moleküllere sahip olması, konak bağışıklığının etkene karşı spesifik bellek geliştrimesini güçleştirmektedir. Ayrıca, *C. albicans*'ın tek bir morfolojik formunun bile yüzey yapısını değiştirebilme yetisi vardır. DNA'larındaki CUG kodonu %97 olasılıkla hidrofilik karakterdeki serin amino asitini, %3 olasılıkla da hidrofobik karakterdeki lözin amino asitini kodlamaktadır. Bu kodon hücre yüzeyinde yer alan proteinlerin kodlanmasıyla ilişkili gen bölgelerinde özellikle dikkati çekmektedir. Dolayısıyla, kodlamada tercih edilen amino asidin çeşidine göre, hücre duvarı molekülü olan β -glukan gibi proteinlerin yapısı değişmektedir. Bu değişimin konak dokusuna tutunma, invazyon, makrofaj ve diğer bağışıklık elemanlarından kaçma, birbirleriyle ilişki kurma noktalarında etkili olabildiği görülmüştür (Miranda ve ark. 2013).

Candida albicans'ın patojenitesinde, adaptif plastisite yanında bazı diğer önemli faktörler de yer almaktadır. Etken, çok sayıda proteaz, fosfolipaz, lipaz, fosfomonoesteraz, hemolizin, heksozaminidaz, N-asetilglukozaminidaz, aspartik proteinaz, esteraz gibi enzimleri sentezleyerek bulunduğu ortama salgılar. Bu enzimler, besinlerin sindirilip emilebilecek forma indirgemelerini sağlamak yanında, konak dokularını etkilemek, bağ dokuyu tahrip etmek, bağışıklık proteinlerini yıkımlamak, etkenin konak hücre ve dokularına tutunmasında (aderens) rol almak (Niimi ve ark. 1999; da Silva Dantas ve ark. 2016; Jahagirdar ve ark. 2018) ve hatta antifungal direncini güçlendirmek gibi görevleri vardır (Moghaddam ve Mehdizadeh 2016).

Candida albicans için en önemli virulans faktörlerinden bir diğeri ise biyofilm oluşturmasıdır (Jahagirdar ve ark. 2018). Biyofilm formasyonunda, maya hücreleri kendi organize ettikleri ekstraselüler bir matriks içerisinde, birbirleriyle morfolojik ve fizyolojik olarak sıkı sıkıya ilişkili bir şekilde gömülü olarak dururlar. Söz konusu bu özel organizasyona, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve nadiren *C. glabrata*'da da rastlanmaktadır. Öte

yendan, ilgili noktadaki yeti, her bir türün suşuna göre değişebilmektedir. Biyofilm organizasyonu etkenin konak dokularına tutunmasına, yerleşmesine (Miceli ve ark. 2011) ve antifungallere direnç göstermesine yardımcı olmaktadır (Sardi ve ark. 2013).

2.3.6 Klinik

Temelde oportunistik bir tür olan *C. albicans* ve diğer çoğu maya türleri, çoğunlukla immünsüpre, genel durumu zayıf konaklarda hastalık oluşturabilmektedir. Bu durum özellikle hastalığın ağır, yaygın klinik formları için geçerlidir. Dolayısıyla, kişinin genel durumu olası mantar enfeksiyonunun klinik formunu ve şiddetini belirlemektedir (Moghaddam ve Mehdizadeh 2016). Kandidiyaz olguları genelde basit yüzeysel enfeksiyonlar şeklinde görülse de, konağın durumuna göre ciddi, invaziv, septisemik ve yaygın formlarına da rastlanabilmektedir. Bu tip ağır formlarda mortalite de yüksek olmaktadır. Örneğin; genel olarak sistemik kandidiyaziste mortalite %14-35 (Papon ve ark. 2013), yoğun bakım hastalarındaki kandidemilerde %5-7 (Gullo 2009), fungemik olgularda yaklaşık %40 (Vengurlekar ve ark. 2012), endokardiyal kandidiyaziste ise %42-65 dolaylarındadır. Öte yandan, *albicans* dışı *Candida* türleri ile ilişkili ağır enfeksiyonlarda da yüksek mortaliteyle karşılaşılmaktadır. Örneğin; *C. parapsilosis* ilişkili endokardiyal kandidiyaziste prognoz *C. albicans*'e benzerdir (Whaley ve ark. 2017). Malignite hastalarında görülen invazif *C. tropicalis* enfeksiyonları, özellikle yaşlılarda %30-70 ölüm ile sonuçlanabilmektedir (Boekhout ve ark. 2009; Whaley ve ark. 2017).

2.3.7. Kandidiyaziste Tedavi ve Antifungal Direnç

Mantar enfeksiyonu tedavisinde kullanılan antifungallerin önemli bir kısmı dört grupta toplanır. Bunlar; polien, primidin, azol ve ekinokandin'dir. Polien grubu geniş spektrumlu bir antifungaldir ve etkisini mantar hücre membranındaki mantar spesifik membran sterolü olan ergosterole bağlanarak gösterir. Söz konusu bağlanma sürecini zar permeabilitesinin dengesiz artışı, hücre içeriğinin boşalması ve mantar hücrelerinin ölümü takip eder. Polien grubunda yer alan ve sistemik olarak uygulanabilen tek etken madde amfoterisin B'dir. Primidin analogları, RNA ve protein sentezini baskılayarak mantar primidin metabolizmasını bozar. Azol grubu, ERG11 genince kodlanan 14- α -sterol demetilaz enzimini baskılar ki bu enzim ergosterol biosentezinden sorumludur. Biosentezde yaşanacak sorun, mantar hücre membranı geçirgenliği ile ilgili problemler yaratır. Azol grubu antifungaller iki alt grupta toplanırlar. Bunlar; triazol (flukonazol, itrakonazol, posakonazol) ve imidazol (ketokonazol, mikonazol

ve klotrimazol) antifungallerdir. Görece yeni bir grup olan ekinokandinler ise (kapsöfungin, mikafugin, anidulafugin) mantar hücre duvarındaki 1,3- ve 1,6, β -D-glucan sentezini bozar. Bu grubun, azol ve amfoterisin B dirençli çoğu *Candida* türüne etki edebildiği bildirilmektedir (Whaley ve ark. 2017; Jahagirdar ve ark. 2018). Öte yandan, son zamanlarda bazı türlerde ekinokandin direnci bildirimleri de yapılmaya başlamıştır (Sarma ve Upadhyay 2017; Wiederhold 2017).

Esasen, mikoz etiyolojik açıdan oldukça çeşitli, yaygın ve önemli bir hastalık olmasına rağmen, tedavide kullanılan antifungal çeşidi görece azdır. Belli başlı ilaçların sürekli kullanımı direnç sorununu da beraberinde getirmektedir. Kural olarak, en yaygın invaziv mantar enfeksiyonu etkenleri dendiğinde *C. albicans*, *C. neoformans* ve *A. fumigatus* akla gelir. Ancak, son 20-30 yılda, bahsi geçen direnç sorununun bir sonucu olarak albicans dışı *Candida* türleri, non-fumigatus *Aspergillus*, *Trichosporon*, *Rhodotorula*, *Zygomycetes*, *Fusarium*, *Scedosporium* gibi etkenlerle ilişkili enfeksiyonlarda ciddi artışlar dikkati çekmektedir (Vengurlekar ve ark. 2012). Belli preparatların yaygın ve olasılıkla düzensiz kullanımı ile ilişkili dirence en tipik örneklerden biri *Candida* spp.'deki azol direncidir. Kandidiyazda polien, azol (özellikle fluknazol), ekinokandin, nükleozid ve alilamin kullanılabilir ki azol; ucuz olması, oral preparatlarının bulunması, toksisitesinin görece düşük olması gibi nedenlerden dolayı en çok kullanılan antifungaldir. Bu durum ilgili etken grubunda yaygın azol direnci ile sonuçlanmıştır (Whaley ve ark. 2017).

Mantarlarda antifungal direnç geliştirmelerinde farklı birçok moleküler mekanizmanın rol aldığı bilinmektedir. Örneğin; *C. albicans*'ta maya hücresi duvarı %20 mannan içerirken hif formunda bu molekülün oranı düşmektedir. Mannanın yoğunluğu ve/veya kompleks yapıya katılıp katılmaması hücrenin serotipini değiştirmektedir. Hücre duvarındaki mannanın durumun ve glukan seviyesinin (%50-70) antifungal direncini doğrudan etkiliyor olabileceği ifade edilmektedir (McGinnis ve Tying 1996). Yine, *C. albicans*'ta ERG11 geninde gelişen özel bir nokta mutasyonun antifungal direnciyle sonuçlandığı bildirilmiştir. Ayrıca, bu gen bölgesinin çalışmasını düzenleyen aktivatör gen bölgelerinde gelişen bir mutasyon, ERG11 geninin süperekspresyonuna neden olabilmektedir. Düzenleyici gen bölgelerindeki mutasyonlar, mantar hücre zarındaki antifungal pompalayan moleküllerin (CDR1 ve CDR2) fazlaca üretilmesiyle de sonuçlanabilmektedir. Benzer mekanizmalar diğer bazı mantar türlerinde de gösterilmiştir (Whaley ve ark. 2017; Wiederhold 2017). Araştırmalar, *C. albicans*'ta; çoklu gen mutasyonları aracılığıyla azole, ekinokandin ve

amfoterisin B'ye karşı çoklu ilaç direnci geliştirdiğini de göstermiştir. Ayrıca, çoklu dirençle ilişkili taramaların sonucunda, direnç gelişimi ile virulansın birbirine paralel izlenmediği, aksine daha ılımlı enfeksiyonlara neden olan suşlarla ilgili mantar enfeksiyonlarında düzensiz ve yetersiz dozda ilaç kullanımının daha fazla olmasından dolayı, ılımlı suşlarda direnç ile daha sık karşılaşıldığı belirtilmiştir (Jensen ve ark. 2015). Benzer şekilde, orofarengeal kandidiyazdan izole edilen *C. albicans* suşlarında direnç, invaziv enfeksiyondan (%0-5) çok daha yaygın olup, bu durum, tekrarlı enfeksiyonlara bağlı tekrarlı azole kullanımı ile ilişkilendirilmektedir (Whaley ve ark. 2017).

Esasen çoklu antifungal direnci *albicans* dışı *Candida* türleri türlerinde özellikle dikkati çekmektedir. Örneğin, *C. auris*'te fluknazol, polien ve ekinokandine karşı duyarlılığın azaldığı ve bazı izolatların her üçüne de direnç gösterdiği bildirilmiştir (Sarma ve Upadhyay 2017). Hatta, fluknazol direncinin *albicans* dışı *Candida*'larda *C. albicans*'a göre çok daha yüksek olduğu, son zamanlarda kaydedilen *albicans* dışı *Candida* artışının da bundan kaynaklandığı ifade edilmiştir (Wiederhold 2017). Ayrıca, bazı *albicans* dışı *Candida* türlerinin, özellikle de bazı antifungallere karşı, tamamen kendi özel genetik yapılarından kaynaklanan bir intrinsik dirence sahip oldukları anlaşılmıştır. Örneğin; *C. glabrata*'da azol direnci, *C. krusei*'de yine aynı gruptan fluknazol direnci intrinsik karakter taşımaktadır. *C. krusei*'nin kazanılmış direnç konusunda da oldukça yetili olduğu bilinmektedir (Whaley ve ark. 2017). Yine, *C. lusitanae*'nin amfoterisin B direnci intrinsik karakter taşıırken, *Lomentospora prolificans*, *F. solani* gibi diğer gruplara dahil olan bazı mantar türlerinin klinik kullanımdaki bütün antifungallere karşı mikrobiyolojik direnç gösterdiği kaydedilmiştir (Wiederhold 2017).

Direnç konusunda yapılan çalışmalarda, birçok maya türünde çeşitli derecelerde azol grubundan flukonazol ve vorikonazol direnci, polien grubundan amfoterisin B direnci, ekinokandin grubundan kaspofungin direnci (Miceli ve ark. 2011; Arendrup 2013), *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*'te flukonazol direnci, *C. glabrata* (Wiederhold 2017) ve *C. auris*'te ekinokandin direnci (Sarma ve Upadhyay 2017), *Trichosporon* spp.'de amfoterisin ve ekinokandin direnci bildirilmiştir. (Miceli ve ark. 2011). Asya Pasifik ülkelerinde yapılan taramalarda, *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*'te flukonazol direncinin %6.8-15 dolaylarında olduğu, Çin'de *C. tropicalis*'in flukonazol direncinin %5.7-11.0, vorikonazol direncinin ise %5.7-9.6 arasında değiştiği (Wang ve ark. 2016), dünya genelinde *C.*

parapsilosis ilişkili dissemine enfeksiyonlardan izole edilen suşlarda %2-5 oranında flukonazol direnci görüldüğü bildirilmiştir (Whaley ve ark. 2017).

2.4. Doğal Antifungal Keşfine Yönelik Araştırmalar

Kullanıma sunulmuş antifungal ilaçların görece az sayıda olması, karşılaşılan yaygın direnç ve değişen derecelerde toksisite sorunu, mikozun epidemiyolojik ve klinik açıdan giderek artan önemi gibi nedenler, yeni ve etkili ilaç arayışını gerekli kılmakta olup, söz konusu gerekliliğin zamanla da artacağı öngörülmektedir (Vengurlekar ve ark. 2012; Whaley ve ark. 2017; Wiederhold 2017). Mevcut antifungal ilaçların önemli bir kısmı sentetiktir. Ancak, ilgili ilaçların üretilmesi noktasında doğal kaynaklardan da yararlanılmaktadır. Örneğin; mantar enfeksiyonu tedavisinde altın standart kabul edilen amfoterisin B ve diğer bir önemli antifungal olan lipopeptit kaspofungin temelde doğal kaynaklardan izole edilmiştir. Diğer hastalıklarda olduğu gibi, mantar enfeksiyonu tedavisinde kullanılacak yeni ilaçların keşfinde de doğal kaynakların büyük bir önem taşıdığı ifade edilmektedir. Bu noktada, bitkilerden, deniz ürünlerinden, mikroorganizmalardan ve diğer doğal kaynaklardan yararlanılabileceği bildirilmiştir (Vengurlekar ve ark. 2012). İlgili alternatif arayışlar da birçok umut verici gelişme kaydedilmiştir. Örneğin; katyonik steroid antimikrobiyalardan CSA13, 131 ve 138 ile ilgili çalışmalardan gayet başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Bozkurt Guzel ve ark. 2018; Hacioglu ve ark. 2018).

2.4.1. Mikroorganizmal biyoaktif maddeler

Fakültatif anaerob bir maya olan *C. albicans* ve kesin anaerob Gram-pozitif bir bakteri olan *Clostridium difficile* insanların bağırsağında bulunan, oportunistik patojen mikroorganizmalardır. Oksijen, *C. difficile* için ciddi toksiktir, ancak, ortamda *C. albicans*'ın bulunması durumunda, bu bakterinin aerobik koşullarda da varlığını devam ettirebildiği görülmüştür. Öte yandan, *C. difficile* tarafından üretilen *p*-krezol (2-isopropyl-P-creasol) maddesinin, aynı ortamdaki *C. albicans*'ı etkileyerek maya formundan hif formuna geçişini baskıladığı, hif formundakileri de maya formu yönünde indüklediği anlaşılmıştır. Hif formuna dönüşüm, *C. albicans*'ın invazyonu, dolayısıyla da patojenitesi noktasında kilit önem taşımaktadır. Her ne kadar *p*-krezol'ün *C. albicans* üzerindeki etkisinin mekanizması kesin olarak bilinmese de, bu veriler ilgili maddenin kandidiyaz tedavisi için bir alternatif olabileceğini işaret etmektedir. Kekik gibi bitkilerin esansiyel yağından izole edilen timol (2-isopropyl-5-methylphenol) ve bazı diğer bitkilerin (*Origanum*, *Thymus*, *Coridothymus*,

Thymbra, *Satureja*, *Lippia*) esansiyel yağında bulunan karvakrol (5-Isopropyl-2-methylphenol) kimyasal yapı bakımından *p*-kresol'e benzemektedir ve olasılıkla *C. albicans* üzerindeki etki şekilleri de benzerdir (van Leeuwen ve ark. 2016). Adı geçen iki molekülün *C. albicans*'ta oksidatif stres yarattığı, antioksidan defans sistemini bozduğu, hücre zarını tahrip ettiği, membran iyon pompalarının işlevini bozduğu ve flukonazol dirençli suşların tekrar duyarlı hale gelmesini sağladığı bilinmektedir (Khan ve ark. 2015).

Sağlıklı kadınların vajen florasındaki dominant türler olan *Lactobacillus* spp., *C. albicans* gibi patojenleri baskılayıp hastalık oluşturmalarını engelleyebilmektedir. In vitro denemeler, *L. crispatus*'un *C. albicans* gelişimini önemli derecede baskıladığını göstermiştir. Bu etkinlikte, bakteri tarafından üretilen bazı antimikrobiyal komponentlerin, H₂O₂ (hidrojen peroksit) ve organik asitlerin rol alabileceği bildirilmiştir. Ayrıca; *L. crispatus*, *L. gasseri* ve *L. jensenii* tarafından üretilen komponentlerin *C. albicans*'ta mayadan hife geçişi %81.9-88.3 oranında baskıladığı gösterilmiştir. İlgili etkinin mekanizması üzerinde yapılan araştırmalar, *L. crispatus*'un *C. albicans*'ta mayada hife dönüşümde rol alan genlerin ekspresyonunu baskıladığını göstermiştir (Wang ve ark. 2017).

Saccharomyces boulardii, diarede korunma ve tedavi amaçlı kullanılabilen bir probiyotiktir. Yapılan in vitro çalışmalarda, *C. albicans* ile enfekte intraepitelyal lenfositler bu bakteri ile inkube edilmiş ve enfekte hücrelerde yangı prekürsör olan interleukin (IL)-1 β gibi sitokinlerin baskılandığı görülmüştür. Bu durum, bakterinin, yangısal yanıt oluşum sürecini baskılayarak intestinal enfeksiyonları engelliyor olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (Fidan ve ark. 2009).

Yapılan in vitro çalışmalarda; *Pseudomonas* sp. Ki19 sıvı kültüründen izole edilen dialkylresorcinol molekülünün (50 μ g/ml) *A. fumigatus* ve *Fusarium culmorum*'a karşı etkili olduğu görülmüştür (Pohanka ve ark. 2006). Yine, *Fusarium oxysporum*'dan izole edilen 6-epi-oxysporidinone maddesinin *A. fumigatus*'a, wortmannin maddesinin ise *C. albicans*'a (Jayasinghe ve ark. 2006), *Phaeosphaeria* cinsi mantarlardan izole edilen phaeosphenone adında bir ribozomal proteinin *C. albicans*'a (MIK-Minimal İnhibitör Konsantrasyonu, 8 μ g/ml) (Zhang ve ark. 2008), bir endofitik bitki fungusu olan *Pestalotiopsis foedan*'ın sıvı kültüründen izole edilen bir monoterpenin, (2R)-2-[(1R)-4-methylcyclohex-3-en-1-yl] propanoic asit, ise yine *C. albicans*'a karşı etki gösterdiği (MIK 50 μ g/ml) bildirilmiştir (Xu ve ark. 2016).

Mantar enfeksiyonlarına karşı gelişen bağışıklık yanıtında dentritik hücrelerin özel bir yer tuttuğu ve özellikle patojen bakteri ve mantarlar başta olmak üzere birçok mikroorganizmanın polisakkarit karakterde hücre duvarı komponenti olan β -glukan'ın belirgin bir immün sistem stimulatörü olduğu bilinmektedir. Çalışmalarda, *C. albicans* enfeksiyonunda dentritik hücre savunmasının ortamdaki β -glukan varlığında çok daha başarılı olduğu gösterilmiş olup, bu molekülden, olası aşı ve/veya tedavi yaklaşımlarında, destek olarak yararlanılabileceği ifade edilmiştir (Fidan ve ark. 2014).

2.4.2. Omurgasız metezoa kökenli biyoaktif maddeler

Kelebek grubu artropodların (Lepidoptera) endoparazitoiti olan *Pimpla turionellea* L. (Hymenoptera: Ichneumonidae) larvaları kelebek larva/pupaları içerisinde gelişmektedir. Bu larvaların gelişim sırasında salgıladıkları (8 μ l/saat) hyalini karakterde anal eksleret, kelebek larvasının DOPA-tirozinaz enzimini baskılamaktadır. Çalışmalar, ilgili ekskretin antibakteriyel (*Escherichia coli*, *Micrococcus luteus*, *Pseudomonas phaseolicola* vs. üzerinde) ve antifungal (entamopatojen bir fungus olan *Beauveria bassiana* vs. üzerinde) karakterde olduğunu göstermiştir. Ekskretin, larvanın Malpighian tüpü salgısı olan hyaluronik asit gibi asidik mukopolisakkaritleri ve ileum kökenli bezlerden kaynaklanan nitrojenli komponentleri içerdiği ve oldukça kompleks bir yapısının olduğu kaydedilmiştir (Willers ve ark. 1982; Führer ve Willers 1986).

Bal arısı *Apis mellifera* L. (Apidae) zehri, total olarak veya bazı fragmentleri (melittin, apamin) *T. rubrum*'a karşı denenmiş ve yapılan total uygulama antifungal etkinlik gösterirken, fragmentler tek başına etkisiz kaldığı gözlenmiştir (Park ve ark. 2018). Farklı floral kaynaklardan köken alan ballar, farklı konsantrasyonlarda (%1.25-80 v/v), mayalara (*C. albicans*, *C. krusei*, *C. glabrata*) karşı denenmiş ve yaygın şekilde etkili oldukları saptanmıştır. Çalışmada, balın etkisinin mayanın türü, balın kökeni ve balın uygulama konsantrasyonu ile yakından ilişkili olduğu, %2'den daha düşük konsantrasyonların etkisiz kaldığı, multifloral balın etkisinin saf okaliptüs ve portakal çiçeği balından daha iyi olduğu, flukonazol dirençli suşların sadece %80 bal konsantrasyonu ile inhibe edilebildiği bildirilmiştir (Koc ve ark. 2009).

Kırmızı deniz süngerinden (*Negombata magnifica* Podospongiidae) elde edilen latrunculin maddesinin *C. albicans*'a karşı etkili olduğu ve yapısında bulunan $\alpha\beta$ laktonların önemli olduğu bildirilmiştir (El Sayed ve ark. 2006). Yine, Neopelittidae ailesindeki deniz

süngerlerinden izole edilen neopeltolide maddesinin *C. albicans*'a karşı etkili olduğu görülmüştür (MİK 0.62 µg/ml) (Wright ve ark. 2007).

2.4.3. Bitkisel biyoaktif maddeler

Bitkiler; gerek diğer birçok hastalık açısından, gerekse mantar enfeksiyonu adına, alternatif ilaç arayışlarının en önemli kaynaklarından biridir. Çeşitli mantar türleri üzerinde, farklı bitkilerin kök, gövde, kabuk, yaprak, çiçek, meyve, tohum gibi kısımlarından elde edilen ham ekstraktlar veya izole edilen esansiyel yağlar, terpenoidler, saponinler, esterler, fenolik bileşikler, alkaloidler, peptidler ve proteinlerin etkinliği çalışılmıştır. Yapılan çalışmalardan bazı umut verici sonuçlar elde edilmiştir, ancak, ilgili araştırmaların çoğu henüz temel düzeydedir ve “etkili” ya da “değil” şeklinde sonuç bildirimleriyle sınırlıdır (Abad ve ark. 2007; Sardi ve ark. 2013). Bitki uygulamalarından elde edilen sonuçların başarısı mantarın türüne, bitkinin türüne, kullanılan kısma, ekstraksiyonda kullanılan yöntem, uygulama dozuna, süresine vs. bağlı olarak değişmektedir. Ham bitki ekstraktı elde etmek amacıyla, aköz eter, petrol eter kloroform, diklorometanol, etil asetat, hekzan, hidroalkol, hidroetanol, metanol ekstraksiyonu gibi yöntemlerden yararlanılabilmektedir. Bu noktada, kloroform ekstraktlarının diğer yöntemlerle elde edilenlere göre daha etkili olduğu ifade edilmiştir (Abad ve ark. 2007). Öte yandan, hekzan ekstraktının daha üstün olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (Loizzo ve ark. 2004).

Ham bitki ekstraktı ile gerçekleştirilen in vitro çalışmalar, çeşitli faktörler altında değişmekle birlikte, IC₅₀ için gereken uygulama dozları 0,02-4 mg/ml arasında değişmektedir. Çalışmalarda çok sayıda bitki türü denenmiş olup, Lamiaceae ve Asteraceae ailelerine ait bitkiler üzerinde özellikle durulmuştur. *C. albicans*'a etkili olduğu belirlenen bitkilerden bazıları şunlardır: *Vincetoxicum stocksii* Ali & Khatoun (Asclepidaceae), *Zygophyllum fabago* L. (Zygophyllaceae), *Echinops ellenbeckii* O. Hoffm. (Asteraceae), *Allium cepa* L. (soğan) (Liliaceae), *Allium sativum* L. (sarımsak) (Liliaceae), *Zanthoxylum americanum* Mill. (Rutaceae), *Satureja khuzistanica* Jamzad (Lamiaceae), *Terminalia sericea* Burch ex D.C. (Combretaceae), *Gentianella nitida* Griseb. (Gentianaceae) ve *Tapinanthus sessilifolius* (P. Beauv) Van Tiegh. (Loranthaceae) (Abad ve ark. 2007).

Yapılan bir çalışmada, taze aloe vera yapraklarından elde edilen jelin (%98-99 su) oral enfeksiyonlardan izole edilen *C. albicans*'a olan etkisi, disk difüzyon yöntemi ve besiyeri mikrodilüsyon metodu kullanılarak incelenmiştir. Sonuç olarak, inhibisyon zonu %50

konsantrasyonda 1.06 ± 0.41 mm, %100 konsantrasyonda 3.35 ± 0.59 mm çıkmış, MİK değeri ise %25 konsantrasyonda elde edilmiştir (Jain ve ark. 2017). Yine, in vitro *C. albicans* kültürlerinde; *Entada abyssinnica* Steudel ex. A. Rich (Fabaceae) yaprağı metanol ekstraktının inhibisyon zonu 14.10 mm, MİK değeri 1.875 mg/ml (Richard ve ark. 2010), *Cannabissativa* (Hint keneviri)'dan izole edilen bir cannabinoid esterinin (4-terpenyl cannabinolate) IC₅₀ değeri ise 8.5 µg/ml konsantrasyonda gözlenmiştir (Ahmed ve ark. 2008).

Daucus carota L. ssp. *carota* (Apiaceae) köklerinden izole edilen terpenoidlerin çeşitli derecelerde *F. oxysporum* ve *Aspergillus niger*'e (Ahmed ve ark. 2005), *Xanthium macrocarpum* D.C. (Asteraceae) meyvelerinden elde edilen anthanolidlerin ise *C. albicans*, *C. glabrata* ve *A. fumigatus*'a etkinliği gözlenmiştir (Lavault ve ark. 2005). Çeşitli bitki türlerinden [*Capsicum frutescens* L. (Solanaceae) (acı kırmızı biber), *Solanum hispidum* Pers. (Solanaceae), *Clematides tangutica* Skill. (Ranunculaceae), *Dioscorea cayenensis* Lam. Holl (Dioscoreaceae), *Hedera taurica* Carr. (Araliaceae) vs.] elde edilen CAY-1, 6 α -O-[β -D-xylopyranosyl-(1 \rightarrow 3)- β -Dquinovopyranosyl]-(25,S)-5 α -spirostan-3 β -ol gibi saponinlerin mantar hücre membranını etkileyerek antifungal etki gösterebildiği bildirilmiştir. Bu moleküllerle yapılan in vitro çalışmalarda *C. albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *A. fumigatus*, *A. niger*, *C. neoformans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* gibi türlere etkili olduğu gözlenmiştir. Yine, özellikle Fabaceae ailesinden izole edilen peptid ve proteinlerin çeşitli mantar türleri üzerine etkinliği bildirilmiştir (Abad ve ark. 2007).

Bitki kaynaklı antifungal çalışmalarda esansiyel yağlar özel bir yer tutar. Bitkilerden elde edilen esansiyel yağlar fiziksel olarak sıvı, şeffaf, volatil, renkli bir karışım durumundadır. En önemli komponentleri terpenler (p-cymene, limonene, terpinene, sabinene, α - ve β -pinene vs.) ve terpenoidlerdir (thymol, carvacrol, linalyl acetate, linalool, piperitone, citronellal, geraniol ve menthol), aromatik ve alifatik fenol derivatları, nadiren nitrojen ve sülfür içeren bileşikler, kumarinler, fenilpropanoidler de bulunabilmektedir. Terpenlerin ana molekül yapısını isoprene (C₅H₈) oluşturmaktadır. Ana terpen molekülleri monoterpenler (C₁₀H₁₆) ve sesquiterpenlerdir (C₁₅H₂₄); ancak, diterpenler (C₂₀H₃₂) ve triterpenler (C₃₀H₄₀) gibi daha uzun zincirli olanlara da rastlanabilmektedir. Esansiyel yağlarda yaygın olarak bulunan monoterpen hidrokarbonlar (α ve β pinene, myrcene, cymene), monoterpenoller (terpineol) ve fenollerin (carvacrol, thymol vs.) antifungal etkinliği oldukça önemlidir. Esansiyel yağlardaki komponentleri, antifungal güçlerine göre, büyükten küçüğe fenoller, aldehitler, ketonlar, alkoller, eterler ve hidrokarbonlar şekilde sıralamak mümkündür. En

güçlü etki fenol, timol, carvacrol ve eugenol ile ilgili olarak rapor edilmiştir ve bu etkilerinde hidroksil gruplarının asidik doğasının önemli olduğu, bu yapı sayesinde enzimlerin aktif merkezleriyle hidrojen bağı kurabildikleri ifade edilmiştir. Örneğin; kekik yağındaki majör fenolik komponent olan timol ve carvacrol birçok mantar türüne karşı asıl etkili olan komponenttir. Karanfil yağında yaygın olarak bulunan eugenol (fenilpropanoid) *C. tropicalis*, *C. krusei*, *A. ochraceus*, *F. graminearum*, *F. monilifore*, *P. citrinum*, *P. viridicatum*, *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes* gibi türlere karşı etkindir. Genel olarak yağlardaki monoterpen hidrokarbonların *F. oxysporum* ve *Candida* türlerine etkili olduğu bilinmektedir. Yine, monoterpen hidrokarbonların, oksijenize monoterpenlerin, sesquiterpenlerin ve fenolik komponentlerin mantarlarda misel gelişimini baskıladığı görülmüştür (Moghaddam ve Mehdizadeh 2016; Nazzaro ve ark. 2017).

Esansiyel yağların etkisi, elde edildiği bitkiye, içeriğinin genel kompozisyonuna bağlı olarak değişmektedir. Her ne kadar çoğu yağın etki mekanizması ayrıntılı olarak bilinmese de, hidrokarbon iskeletlerinin lipofilik özelliğinin ve fonksiyonel gruplarının hidrofilik karakterinin esas olduğu bilinmektedir. Lipofilik karakterdeki terpen ve terpenoidlerin söz konusu karakterleri mantar hücre membranı ile iyi şekilde etkileşime girmelerini sağlamaktadır. Ayrıca, yağda bulunan çeşitli moleküller birbirleriyle ya da diğer bazı moleküllerle sinerjik bir etkileşime de girebilmektedir (Moghaddam ve Mehdizadeh 2016; Nazzaro ve ark. 2017).

Esansiyel yağların, orijinine ve mantar türüne de bağlı olarak, mantar hücresinin zarı veya duvarının tahribi, geçirgenliğinin bozulması, hücre içinde mitokondri etkinliğinin bozulması (ETS inhibisyonu), zarlarda yer alan bazı özel pompaları tahribi, mikotoksin sentezininin baskılanması gibi etkileri görülebilmektedir. Örneğin; *Litsea cubeba* (Lauraceae)'dan elde edilen esansiyel yağdaki citral maddesi *C. albicans*'ta ergosterol biyosentezini engellerken, *Anethum graveolens* L. (Apiaceae) (dereotu) yağı sitrik asit siklusunu ve ATP sentezini baskılamaktadır. Kekik yağından elde edilen thymol, plazma membranındaki H⁺-ATPase pompasını etkilemekte, bunun sonucunda da hücrenin elektrolit, pH dengesi bozulmakta, intraselüler asidifikasyon gelişmekte ve hücre ölmektedir. Ayrıca, kekik kökenli timol ve karvakrol'ün, *C. albicans*'a karşı fluconazole ile sinerjik olarak çalıştığı, dolayısıyla azol dirençli izolatlarla bile etkili oldukları gösterilmiştir. Yine, timol *A. flavus*'ta ROS (Reactive Oxygen Species) yıkımlayıcı enzim sistemini bozabilmektedir. Mantar hücresi nitrik oksit (NO) sentezlemekte olup, bu molekül hücreyi ROS stresinden ve

sıcaklık stresinden korumaktadır. Dolayısıyla ilgili sentez sürecinin bozulması hücre için ölümcül olmaktadır (Nazzaro ve ark. 2017).

Bazı bitkilerden elde edilen esansiyel yağların, mantarların biyofilm oluşumunu önemli derecede baskılayabildiği bildirilmiştir. Örneğin; *C. albicans*'ın biyofilm oluşumu *Coriandrum sativum* L. (Apiaceae) (maydonoz), *Ocimum americanum* L (Lamiaceae)'in (fesleğen çeşidi) ve tarçın yağları tarafından baskılanabilmiştir. Hatta, okaliptüs yağının bu noktadaki gücünün flukonazol göre daha yüksek olduğu kaydedilmiştir (Nazzaro ve ark. 2017). Yine, *C. albicans*'ta biyofilm oluşturmak antifungallere karşı ≥ 1024 kat direnç kazandırırken, bu strateji mayaya *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. and L.M. Perry (Myrtaceae) (karanfil) yağına karşı sadece 2 kat direnç kazandırabilmiş, *Cymbopogon citratus* L. Rendle (Poaceae) (limon çimeni) yağına karşı ise herhangi bir avantaj sağlayamamıştır. Ayrıca, bu yağların biyofilm formasyonuna karşı amfoterisin B ve flukonazolden çok daha etkili olduğu bildirilmiştir (Khan ve Ahmad 2012). *C. albicans* biyofilmindeki sesil hücrelerin, *Piper clausenianum* (Miq.) C. DC. (Piperaceae)'dan elde edilen esansiyel yağ (MİK %0,04-1,26) (Curvelo ve ark. 2014) ve karanfil yağından izole edilen eugenol (MİK₅₀ 500 mg/L) tarafından etkili şekilde baskılanabildiği görülmüştür (He ve ark. 2007). Zencefilgillerden *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. (Zingiberaceae)'ten izole edilen xanthorrhizol'ün, 4-32 µg/mL konsantrasyonda, biyofilm formasyonunu doza bağımlı olarak %50-80 baskılayabildiği bildirilmiştir (Rukayadi ve Hwang 2013). Limon çimeni yağının, *C. albicans*'ın hem normal hem de biyofilm formuna karşı etkili olduğu, MİK değerinin türe, izolata ve biyofilm durumuna göre 15.8 µg/mL ile 1000 µg/mL arasında değiştiği ifade edilmiştir (De Toledo ve ark. 2016). Bir okaliptus türü olan *Eucalyptus robusta* (Myrtaceae)'dan elde edilen eucarobustol E (bir formyl-phloroglucinol meroterpenoid molekülü) 16 µg/ml konsantrasyonda *C. albicans* biofilm formasyonunu baskılamıştır. Bu etkiyi, mayanın hif dönüşümünü ve biyofilm adına oldukça önemli olan yüzey hidrofobisitesini düşürerek, süreçlerde rol alan yüzey moleküllerini ve ergosterolün sentezini baskılayarak gösterdiği anlaşılmıştır (Liu ve ark. 2017).

HIV hastalarının oral kavitesinden elde edilen *Candida* izolatları kullanılarak yapılan bir çalışmada bal (0.0313 - 64 mg/mL), *Cinnamomum zeylanicum* Nees (Lauraceae) (tarçın) ve *Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) (Myrtaceae) (Hint defnesi) esansiyel yağları kullanılmış, kontrol olarak da amfoterisin B (0.0313 - 16 mg/mL) ve flukonazol (0.125 - 64 mg/mL)'den yararlanılmıştır. Sonuç olarak, amfoterisin B, flukonazol göre daha etkili

bulunmuştur. Bal, izolatların %70'ini, *C. zeylanicum* yağı %93.3'ünü, *M. alternifolia* yağı ise %73.3'ünü inhibe etmiştir. Albicans dışı *candida* grubunda ortalama MIK (minimum inhibitör konsantrasyon) ve MFC (minimum fungisidal konsantrasyon) değerleri sırasıyla flukonazol için 5.80 ve 13.33, amfoterisin B için 0.62 ve 6.04, *C. zeylanicum* için 3.39 ve 8.88, *M. alternifolia* için 4.84 ve 32.00 ve bal için 8.04 ve 0 (fungidal etki gözlemlenmemiştir) µg/mL bulunmuştur. *C. albicans*'ta ise ortalama MIK ve MFK (Minimum Fungisidal Konsantrasyon) değerleri flukonazol için 3.26 ve 42.67, amfoterisin B için 0.66 ve 6.61, *C. zeylanicum* yağı için 10.45 ve 16.43, *M. alternifolia* için 20.03 ve 25.53, bal için 14.25 ve 0 (fungisidal etki gözlemlenmemiştir) µg/mL bulunmuştur (Oro ve ark. 2015).

Candida albicans'a karşı Lamiaceae ailesinden *Satureja montana* L., *Lavandula angustifolia* Mill. (lavanta), *Lavandula hybrida* Reverchon, *Origanum vulgare* L., *Rosmarinus officinalis* L. (biberiye) ve *Thymus vulgaris* L. (kekik) yağları denenmiş ve etkili sonuç *T. vulgaris*'in timol kemotipinden elde edilmiştir (IC₅₀ 0.016 µg/ml). Lavantadan elde edilen linalool orofaryngeal ve vajinal izolatlara karşı yaygın olarak denenmiş ve esansiyel yağlardan çok daha etkili oldukları gözlemlenmiştir. Bir lavanta çeşidi olan *Lavandula stoechas* L. ssp. *Stoechas*'ten elde edilen fenchone, limonene ve myrtenol'ün özellikle *Rhizoctonia solani*'ye etkili olduğu belirlenmiştir (Abad ve ark. 2007).

Sardinya adası biberiyesinden hidro distilasyon ile α-pinene, borneol, camphene, camphor, verbenone ve bornyl acetate içeren esansiyel yağ elde edilmiştir. Genel olarak esansiyel yağların özellikle *F. graminearum*'a karşı başarı olduğu ifade edilmiştir (Abad ve ark. 2007).

Fesleğen üst sınıfından olan *Ocimum gratissimum*'dan elde edilen esansiyel yağların *C. albicans*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*'e karşı etkili olduğu in vitro denemelerde gösterilmiştir. İlgili maddelerin, hücre duvarını, bazı subselüler oluşumları ve tomurcuklanma sürecini bozduğu anlaşılmıştır (Nakamura ve ark. 2004).

Thapsia villosa (Apiaceae)'nın toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyon ile elde edilen esansiyel yağların (limonene, methyleugenol) *C. albicans*'e etkidiği bildirilmiştir (Pinto ve ark. 2017). *Anethum graveolens* L. (Apiaceae) (dereotu) tohumu hexan ve hidro distilasyon ile ekstrakte edilmiş ve elde edilen esansiyel yağların toksijenik mantar türlerine (*Aspergillus flavus*, *Aspergillus parasiticus*, *Aspergillus ochraceus*, *Penicillium verrucosum*,

F. graminearum, *A. niger*) karşı 5 mg/mL ve üzeri dozlarda oldukça etkili olduğu gözlemlenmiştir (Badr ve ark. 2017). *Thymbra capitata* (L.) Cav. (Lamiaceae)'dan elde edilen esansiyel yağların (% 60 – 65.8 carvacrol, % 8.2-9.5 γ -terpinene ve % 6.0-7.5 pcymentone) özellikle dermatofitlere karşı (IC₅₀ 0,08 – 0,32 μ L/ml) çok etkili oldukları (Salgueiro ve ark. 2004), *Psiadia lithospermifolia* Lam. (Asteraceae) yapraklarından hidrodistilasyon ile elde edilen esansiyel yağların ise *A. ochraceus*, *Candida pseudotropicalis*, *F. moniliforme*, *Kluyveromyces lactis*'e karşı etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Govinden-Soulangue ve ark. 2004).

2.5. Kenelerde Temel Biyoloji ve Yumurtlama Fizyolojisi

Subtropikal ve tropikal bölgeler başta olmak üzere dünya genelinde görülen kenelerin (Arachnida, Ixodoidea), günümüze kadar 720'si Ixodidae (mera keneleri, sert keneler), 186'sı Argasidae (mesken keneleri, yumuşak keneler) ve 1'i ise Nuttalliellidae ailesinde yer alan 900'den fazla türü saptanmıştır (Barker ve Murrell 2004). Türkiye, coğrafya ve iklim karakteri yönünden farklı birçok kene türünün yerleşmesi adına uygun bir ülke olup 50 kadar tür kayıtlara geçmiş durumdadır (Aydın ve Bakırcı 2007; Bursali ve ark. 2012; Kar ve ark. 2017). Obligat hematofaj bir ektoparazit olan kenelerin tercih ettiği konak türü, habitat, mevsim, sıcaklık ve nem türden türe az çok değişir. Adı geçen faktörler, kenelerin tür çeşitliliğinin ve yoğunluğunun bölgeden bölgeye değişmesine neden olmaktadır (Sonenshine 1993; Petney ve ark. 2011).

Mera kenelerinde (Ixodidae) biyoloji; yumurta, larva, nimf ve ergin (erkek ve dişi) şeklinde izler. Vücutları basit tek bir parçadan ibarettir; önde beş parçadan oluşmuş, ilk bakıda, küçük tek bir çıkıntı gibi görünen ağız organelleri yer alır; larvalarda üç çift, nimf ve erginlerde dört çift bacak vardır. Yürüyerek hareket eden kenelerde, kanat yoktur; sıçrama, uçuş gibi eylemler sergileyemezler. Yaşam döngülerinde bir sonraki evreye devrilebilmek adına, yumurtadan sonraki her gelişim aşaması kan emmek zorundadırlar. Bazı kenelerin bütün aktif aşamaları tek konak üzerinde beslenirken, bazıları larva ve nimf aşamasında bir konakta, ergin aşamasında başka konakta beslenir; kimi türlerde ise bütün aşamalar farklı konaklardan kan emer. Aç olarak konağa tırmanan kene, türe ve gelişim dönemine göre bir iki hafta kadar beslenip doyduktan sonra kendini bırakıp zemine düşer. Doymuş larva ve nimfler uygun bir yere saklanıp birkaç hafta veya daha uzun bir sürede gömlek değiştirip bir sonraki aşama olan aç nimf veya aç ergin evresine geçer. Genel olarak aç erginler konakta beslenirken çiftleşir ve bir iki hafta içerisinde doyan dişi kene konaktan ayrılır; görece loş, belli derecede

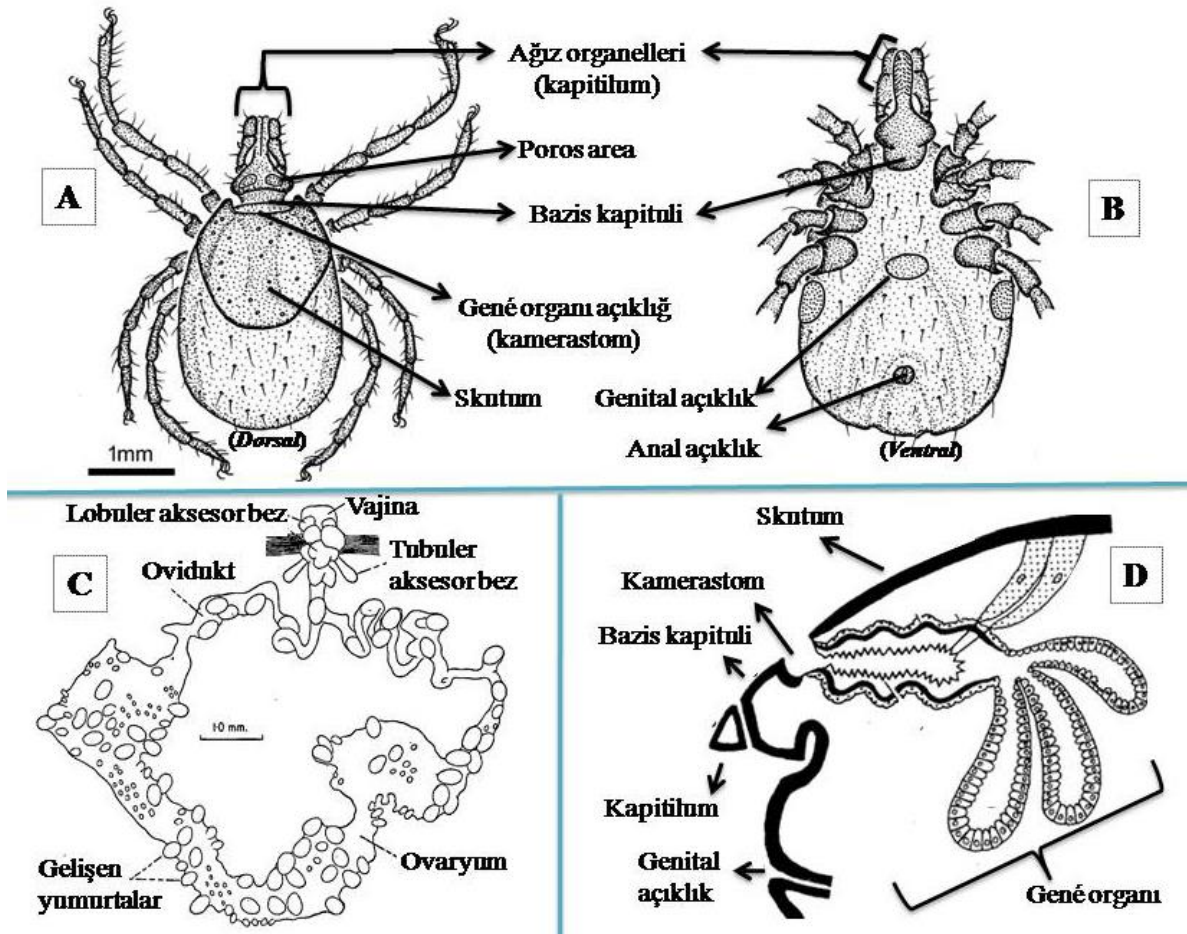
nemli oyuk, kovuk, taş altı, yarık, çatlak gibi alanlara sığınır. Türe göre birkaç gün veya haftalar sonra yumurtlamaya başlar, birkaç haftalık süre dahilinde yumurtlamayı tamamlar ve ölür. Yumurta sayısı, türe, beslenme derecesine (bazı türler 100 mg'a kadar kan emebilir) vs. göre değişmekte olup çoğu tür rahatlıkla birkaç bin tane, büyüklüğü 0,5-1 mm, ağırlığı 50 µg dolaylarında olan yumurta bırakabilir. Yumurtalardan, türe göre, birkaç hafta veya daha uzun bir sürede larvalar çıkar ve gelecek neslin yaşam döngüsü bu şekilde başlamış olur (Diehl ve ark. 1982; Sonenshine 1991; Estrada-Peña ve ark. 2004; Coons ve Rothschild 2008).

Dişi kenenin beslenip konaktan ayrıldıktan sonra yumurtlamaya başlamasına kadar geçen süre ve yumurtlama süresi türe ve çevresel koşullara göre değişiklik göstermektedir. İlgili çevresel etmenlerden başlıcaları sıcaklık, nem ve ışıktır. Ancak; her türün ilgili faktörlerdeki değişime olan tepkisi de birbirinden farklıdır. Örneğin; *Hyalomma aegyptium* gibi türlerin, bu noktada nem değişiminden pek etkilenmediği kaydedilmiştir (Diehl ve ark. 1982). *Dermacentor reticulatus* ile ilgili olarak, türün %95 nem ve 20 °C sıcaklıkta 31,6 günde yumurtlamaya başladığı, en fazla yumurtayı 5. günde bıraktığı ve günlük miktarın giderek azaldığı ifade edilmiştir (Sieberz ve Gothe 2000). Yine; *Dermacentor*, *Ixodes* ve *Haemaphysalis* cinslerine ait kimi türlerde fotoperyot ilişkili yumurtlama diapozuna rastlanabilmektedir (Diehl ve ark. 1982).

Dişi kenelerde genital sistem; tubuler yapıda tek bir ovaryum, bu tubuler yapıya uçlardan bağlanmış bir çift ovidukt, oviduktların açıldığı tek bir vajina ve nihayetinde de dışarı açılan bir genital açıklıktan ibarettir. Vajinaya açılan lobuler ve tubuler olmak üzere iki aksesör bez vardır (Şekil 2.1). Yine, genital kanal mukoza epitelinde salgı yapan özel hücreler (glandular epitel) de yer alır. Söz konusu bu üç bez grubu özellikle beslenme ve yumurtlamaya doğru giden süreçte belirgin şekilde gelişir ve salgılama moduna girerler. Salgıları protein ve yağdan zengin bir içeriğe sahiptir ki yumurta kanalının yumurtlamaya hazırlanması, kayganlaştırılması ve yumurtaların dış kısmının özel, su geçirgenliğini azaltıcı bir örtüyle kaplanması gibi görevleri vardır. Yine, bu salgıların belli derecede seks feromonu etkinliğine sahip olduğu da bildirilmiştir (Lees ve Beament 1948; Matsuo ve ark. 2013; Ogihara ve Taylor 2014).

Dişi kenelerde, kenelere özgü olan ve Gené organı adı verilen bir yapı bulunmaktadır. Dişi kenelerde üst kısmın ön bölümünde skutum adında bir plak yer alır ki bu kısım, vücut örtüsü olan integümentin daha yoğun kitin birikimi sayesinde sertleşmesiyle şekillenmiştir. Bu plak dorsalden vücudun ön nihayetine kadar uzanır; hemen takibinde de, ağız

organellerininin (kapitulum) bir boyun gibi vücuda bağlanmasını sağlayan taban kısmı (bazis kapituli) gelir. Gené organı skutumun hemen altında öne doğru yerleşim gösterir ve ağız kısmı (kamerostom) skutum-bazis kapituli arasındaki gevşek birleşme hattından dışarı açılır. Organ, özellikle beslenme ve yumurtlama sürecinde etkili şekilde gelişir ve yağdan zengin bir salgı yapar. Dişilerde genital açıklık vücudun altında, bazis kapituliye yakın bir noktada konumlanır (Şekil 2.1). Yumurtlama sırasında, bazis kapituli ve dolayısıyla ucuna bağlanmış durumdaki ağız organelleri çöker, genital açıklık hafif ileri çıkar ve Gené organının iç aparatları da dışarı doğru protruze olur. Her çıkan yumurta adı geçen aparat tarafından yakalanır, salgısıyla sıvanır ve bırakılır. Gené organının söz konusu dışarı çıkıp yumurtayı salgıyla sıvama işlemi yumurtlama süresince tekrarlanır. Yumurtaların sıvanmasına ağız organelleri de mekanik olarak yardımcı olmaktadır (Oliver ve Dotson 1993; Matsuo ve ark. 2013; Ogihara ve Taylor 2014).



Şekil 2.1. Dişi mera kenesinin üstten (A) ve alttan (B) görünümü, genital sistemi (C) ve Gené organı (D) (A,B, Anonim 1; C, Lees ve Beament 1948; D, Kakuda ve ark 1992).

Kenelerde yumurtlama süreciyle ilişkili olan diğer bir oluşum ise poros area'dır. Bu oluşum sadece mera kenelerinde bulunur. Bazis kapitulinin üst kısmında yan yana duran, çok sayıda küçük deliklerden oluşmuş iki alan şeklinde görülür (Şekil 2.1). Delikler, kendine has kapakçıklı bir kanala, o da dermal bezlere bağlanır. Bu bezlerin protein ve lipitten zengin salgısının, sağladığı kayganlaştırıcı özellik sayesinde Gené organının dışarı uzanıp yumurtaları salgıyla sıvaması sürecine yardımcı olduğu düşünülmektedir. Yine, poros area salgısının yumurta yüzeyine de belli derecede geçmesi durumu söz konusudur (Gothe ve ark. 1987; Ogihara ve Taylor 2014).

2.6. Kene Yumurtası Mumsu Örtüsü

Kenelerde bırakılan yumurtaların yüzeyi genital kanaldaki sekretörük hücre veya ekleni bezlerinin salgılarıyla, poros area salgısıyla ve özellikle de Gené organı salgısıyla sıvanmış durumdadır. Bu salgıya “yumurta mumsu örtüsü (wax)” adı verilmektedir (Lees ve Beament 1948; Matsuo ve ark. 2013; Ogihara ve Taylor 2014). Her ne kadar Gené organının salgılama yapması kenenin bıraktığı yumurta sayısını etkilemese de, mumsu örtünün, yumurtayı kurumaya karşı korumak, bir arada kalmalarını sağlamak, fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik faktörlere karşı koruma sağlamak (Çizelge 2.1.), yumurta-hava arası gaz değişimini uygun şekilde gerçekleştirmek gibi görevleri vardır (Lees ve Beament 1948; Matsuo ve ark. 2013; Ogihara ve Taylor 2014). Bu noktada asıl görevin kurumamanın önlenmesi olduğu ifade edilse de (Sieberz ve Gothe 2000), olasılıkla farklı birçok etmene bağlı olarak, örtünün yumurta açısından yaşamsal olduğu, optimum koşullarda bulunan yumurtalarda bile ilgili önemin açıkça gözlenebileceği bildirilmiştir (Booth 1992; Kakuda ve ark 1992). Örneğin; *Haemaphysalis longicornis* ile ilgili olarak, optimal koşullarda (30 °C, %100 nem) normal yumurtaların %94.5'inden larva çıkarken, mumsu örtü olmayanlarda çıkımın sadece %4.9'da kaldığı bildirilmiştir. Yine, örtüsüz yumurtalar kurumayı önlemek adına parafin ile kaplandığında bile çıkım oranı %71.8'de kalmıştır (Kakuda ve ark. 1992).

Yumurta yeni bırakıldığında görece daha akışkan ve kalın olan mumsu örtünün karakteri zamanla belli derecede değişir ve bir miktar incilir (Lees ve Beament 1948). Kaldı ki, Gené organında bulunan salgı ile mumsu örtüdeki salgının kimyasal yapısı arasında bazı farklılıkların olduğu ve olasılıkla, örtünün dış ortamda oksidasyon veya diğer bazı yollardan değişikliğe uğradığı kaydedilmiştir (Booth 1992). Yine, olasılıkla ilgili değişimlerden dolayı, yeni bırakılan yumurtanın, bir süre beklemiş yumurtaya kıyasla, düşük sıcaklık ve kurumaya daha duyarlı olduğu ifade edilmiştir (Lees ve Beament 1948; Sutherst ve Bourne 2006).

Çizelge 2.1. Kene yumurtası mumsu örtüsünün antimikrobiyal etkinliği ile ilgili olarak yapılmış çalışmalardan elde edilen sonuçlar.

Kene	Mumsu örtünün ekstraksiyon yöntemi	Mikroorganizma	Etki	Literatür
<i>A. hebraeum</i>	kloroform/ metanol	<i>Serratia marcescens</i> (Gram -),	+++	Arrieta ve ark. 2006
		<i>Staphylococcus epidermidis</i> (Gram +)	+++	
		<i>Bacillus subtilis</i> (Gram +)	+	
		<i>Escherichia coli</i> (Gram -)	-	
		<i>Staphylococcus epidermidis</i> (Gram+)	+++	
		<i>Staphylococcus aureus</i> (Gram+)	+++	
<i>A. hebraeum</i>	kloroform/ metanol	<i>Bacillus cereus</i> (Gram+)	+++	Yu ve ark. 2012
		<i>Bacillus subtilis</i> (Gram+)	+++	
		<i>Burkholderia vietnamiensis</i> (Gram-)	-	
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Gram-)	-	
		<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (Gram-)	-	
		<i>Escherichia coli</i> (Gram-)	-	
<i>A. cajennense</i>	kloroform/ metanol	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Micrococcus luteus</i> , <i>Bacillus subtilis</i>	++	Lima-Netto ve ark. 2011
<i>A. cajennense</i>	fosfat buffer	Picornavirus Influenza virus	+++ +++	Lima-Netto ve ark. 2012
<i>B. microplus</i>	fosfat buffer	<i>Escherichia coli</i> (Gram -)	-	Esteves ve ark. 2009
		<i>Micrococcus luteus</i> (Gram +)	+++	
<i>B. microplus</i>	kloroform/ metanol	<i>Candida albicans</i>	+	Zimmer ve ark. 2013a Zimmer ve ark. 2013b
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Gram-)	++	
<i>A. cajennense</i> <i>B. microplus</i>	fosfat buffer	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (Gram+)	+++	
		Influenza virüs	+++	
<i>R. sanguineus</i>	kloroform/ metanol	<i>Candida albicans</i>	+++	Alduini ve ark. 2014
<i>A. aureolatum</i>		<i>Micrococcus luteus</i> (Gram +)	+++	
		<i>Escherichia coli</i> (Gram -)	+++	
		<i>Staphylococcus aureus</i> (Gram+)	+++	

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Kene Yumurtlarının Eldesi

Yapılan bu tez çalışmasında, Ixodidea ailesinde yer alan üç kene türünden yararlanılmıştır. Bu kene türleri *Hyalomma marginatum*, *Dermacentor marginatus*, *Rhipicephalus bursa*'dır. Keneler, özel soğutmalı etüvlerde (Electro-Mag® , M7040 R, Türkiye) muhafaza edilen Namık Kemal Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü laboratuvar kolonilerinden seçilmiştir (Şekil 3.1). Süreğen kolonilerin tavşanlarda (Yeni Zellanda tavşanı; *Oryctolagus cuniculus*) beslenmeleri, T.C. Namık Kemal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan alınan izinler çerçevesinde (Tarih 04.12.2014, Toplantı sayısı 2014/08, Karar sayısı 4 ve Tarih 07.04.2016, Toplantı sayısı 2016/04, Karar sayısı 9), T.C. Namık Kemal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.1. Çalışmada kullanılan aç kenelerden bazıları (üstte *R. bursa*, altta *H. marginatum*).

Kenelere ait bütün gelişim dönemlerinin (larva, nimf ve ergin) beslenmesinde tavşanlardan yararlanılmış olup, aç keneler, kulaklara yerleştirilen beyaz pamuk kumaş materyalden torba içerisine bırakılmıştır (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Tavşanda kene besleme amacıyla hazırlanan kulak torbası.

Ergin beslenmesinde, her bir kulağa aynı türden 6 dişi, 8 erkek kene konmuştur. Ad libitum su ve yem sağlanan tavşanlar TC Namık Kemal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinde bulunan tavşan laboratuvarındaki özel kafeslerde muhafaza edilmiş, tavşanların ve kulaktaki kenelerin durumu günlük olarak kontrol edilmiştir (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Tavşan kulağında beslenen keneler.

Doyup düşen ergin keneler (Şekil 3.4), düştükleri gün kulaktaki torba içerisinden alınmış, distile su (Direct-Q® 3 UV Water Purification System, Merck Milipore, Germany) ile yıkanıp kurulandıktan sonra bireysel olarak 15 ml’lik tüplere (ISOLAB, Germany) alınmıştır. Ağzı pamuk ile kapatılan tüpler inkubatöre (Electro-Mag®, M5040 BP, Türkiye) yerleştirilmiştir. İnkubatör koşulları *H. marginatum* ve *R. bursa* için 25-27 °C, %70-80 nem, *D. marginatus* için ise 20-22 °C, %80-90 nem şeklinde ayarlanmıştır. Kenelerdeki yumurtlama düzenli olarak takip edilmiş ve ilk bırakılan yumurtalar embriyogenezin ileri aşamalarına (larva çıkmaya başlamadan hemen önce) ulaşmaya kadar inkübasyona devam edilmiştir. Böylelikle, yumurtalardaki mumsu örtüde meydana gelebilecek zamana bağlı olası kimi değişikliklerin (Sonenshine ve Tigner 1969; Booth 1992) de işleme dahil edilmesi hedeflenmiştir. Stero mikroskop altında yapılan incelemelerde, erken bırakılanlarından söz konusu olgunluğa ulaştığı anlaşılan yumurta grubunun tamamı tüpten alınmış, civarda var olan dışkı kalıntıları ve yumurtlayarak kurumuş dişi kene uzaklaştırılmış ve hassas terazide (Pioneer™, OHOUS®, China) tartılıp steril tüplere alınarak mumsu örtünün ekstraksiyon aşamasına kadar -80 °C’lik dolaplarda muhafaza edilmiştir. Her bir türe ait yumurta yığını, 50 ml’lik tüplerde (ISOLAB, Germany) her biri 4 gr olacak şekilde gruplara ayrılmış ve dondurulmuştur.



Şekil 3.4. Doymuş dişi keneler (soldan sağa: *H. marginatum*, *D. marginatus*, *R. bursa*).

3.2.Yumurtalardan Mumsu Örtünün Ekstraksiyonu

Kene yumurtalarından mumsu örtünün ekstraksiyonu amacıyla Arrieta ve ark. (2006) tarafından tarif edilen yöntemden yararlanılmıştır. İşlemden hemen önce 2:1 (v:v) oranında kloroform:metanol ($\geq 99.8\%$, LiChrosolv[®], Merck, Germany : 24216-2-2.5L-R, 99-99.4%, 1% ethanol, Sigma-Aldrich, Germany) çözeltisi hazırlanmıştır. İçerisinde 4 gr yumurta bulunan 50 ml'lik tüplerin her birine hazırlanan çözeltilerden 40 ml eklenmiştir. Bir dk kadar elde hafifçe çalkalanan tüpler, sonrasında 1 dk kadar beklemeye alınmış ve arkasından da 1 dk kadar vortekste (ISOLAB, Germany) çalkalanmıştır. Daha sonra karışım yumurtaları geçirmeyecek bir süzgeç yardımıyla yeni bir tüpe süzölmüş, sonra 1000 rpm'de 10 dk santrifüje edilmiştir (Nüve NF 800R, Belçika). Sonra, süpernatant, ağırlığı hassas terazide belirlenmiş bir tüpe aktarılmıştır. Numuneler liyofilize edilmiş ve takibinde tüpler tartılarak toplam liyofilizat miktarı belirlenip kaydedilmiştir. Elde edilen liyofilizat bir sonraki denemelere kadar -20 °C'de muhafaza edilmiştir.

3.3. Antifungal Etkinliğin Belirlenmesi

3.3.1. RPMI-1640 besiyerinin hazırlanması

RPMI 1640 (Sigma), RPMI 1640 10.4 g, MOPS 0.165M 34.53 g (3-N-morpholinopropanesulfonic acid, Sigma, USA) maddeleri tartıldı. Tartılan maddelerin üzerine damıtık su ilave edilerek çözdürüldükten sonra 100 ml damıtık su içerisine 40 g NaOH eklenip, balon joje içinde karıştırılarak çözülmüştür. Üzerine glikoz konsantrasyonu %2 olacak şekilde, 18 g glikoz tartılarak ilave edilerek 1N NaOH ile pH 6.9-7.0'a ayarlanmıştır. Toplam hacim 1000 ml'ye tamamlandıktan sonra aseptik şartlarda, 0.22 µm'lik enjektör ucu filtreleri (Millipore) ile süzülüp steril edilmiş ve steril şişelere dağıtılmıştır. Bir gece 37 °C'lik etüvde bekletilip sterilizasyon kontrolleri yapıldıktan sonra deneylerde kullanılmıştır.

3.3.2. İnokulumun hazırlanması

Antifungal duyarlılık testi CLSI önerilerine uygun olarak M27-A3 mikrodilüsyon yöntemi ile yapılmıştır. Antifungal duyarlılık testinde *Candida albicans* ATCC10231, *Candida parapsilosis* ATCC 22019 ve *Candida tropicalis* ATCC 750 suşları kullanılmıştır. Maya süspansiyonlarının hazırlanmasında tüm izolatların SDA besiyerindeki 24 saatlik taze kültürleri kullanılmıştır. Kültürlerden tek düşmüş koloni alınarak 5 ml steril serum fizyolojik içinde standart maya süspansiyonları hazırlanmıştır. Süspansiyonlar yaklaşık 15 saniye vorteksenerek homojen hale getirildikten sonra spektrofotometrik olarak 0.5 McFarland standardının bulanıklığına göre ayarlanmıştır. Bu işlemle her mililitresinde $1-5 \times 10^6$ hücre içeren stok maya süspansiyonları elde edilmiştir. Stok maya süspansiyonu; RPMI 1640 besiyeri ile önce 1/50 ve ardından 1/20 oranlarında seyreltilerek, testte kullanılacak olan $1-5 \times 10^3$ hücre/ml'lik konsantrasyona ulaşılmıştır. Bu süspansiyonlardan uygun seyreltmeler yapılarak SDA'ya ekim yapılmış ve ertesi gün oluşan koloniler sayılarak hazırlanan konsantrasyonun doğruluğu tespit edilmiştir (CLSI M27-A3).

3.3.3. Antifungal stok solüsyonlarının hazırlanması

Önceden hazırlanmış antifungal stok süspansiyonu kullanılarak amfoterisin B için 32-0.06 µg/ml arasındaki iki katlık ilaç konsantrasyonunu içeren tüpler hazırlanmış, antifungal son konsantrasyonunun iki katı olacak şekilde dilüsyonu yapılmıştır (CLSI M27-A3).

3.3.4. Mumsu örtü solüsyonlarının hazırlanması

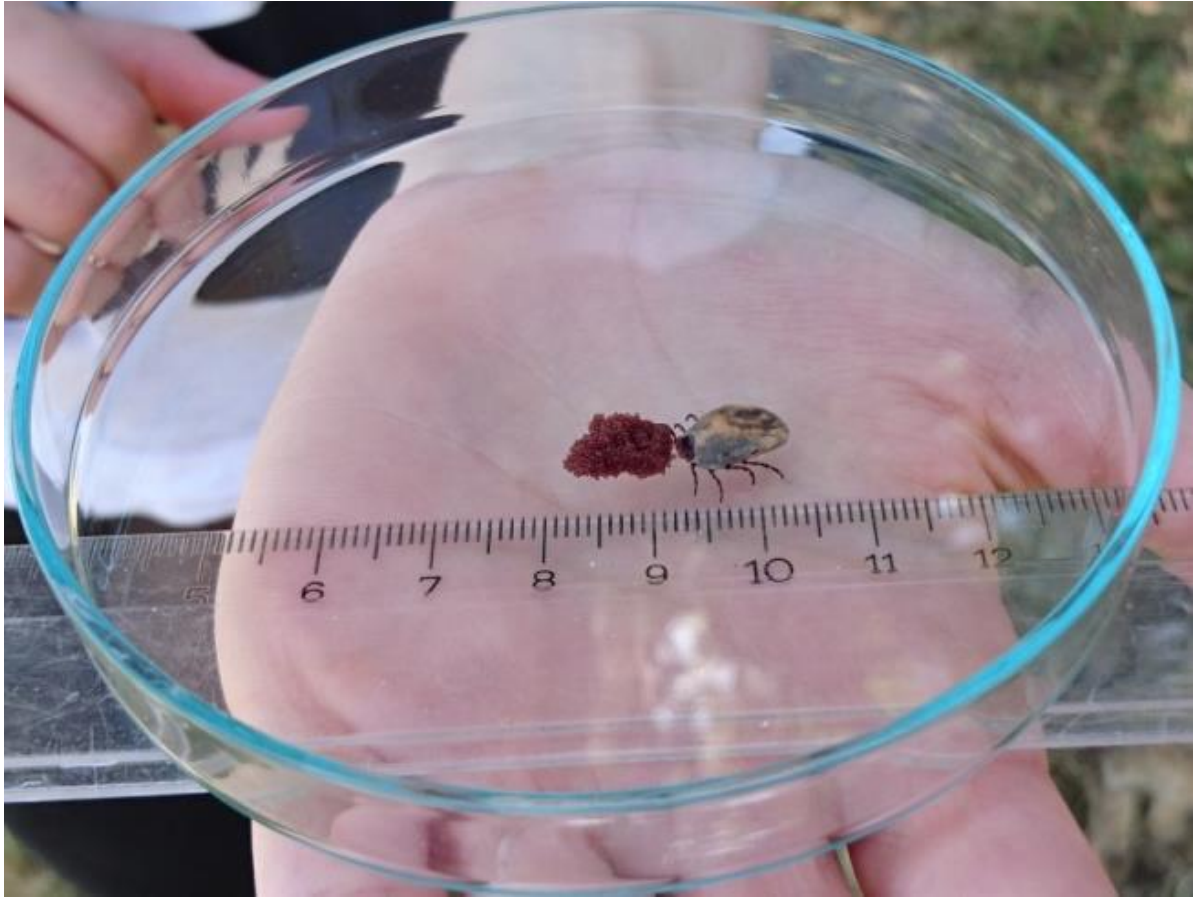
Üç farklı kene türünden ekstrakte edilen mumsu örtüden hazırlanan stok çözeltileri 10 ml DMSO içinde çözdürülerek 10.000 µg/ml konsantrasyonda olacak şekilde hazırlanmıştır.

3.3.5. MİK değerlerinin saptanması

Mikrodilüsyon yöntemi CLSI M27-A3 önerileri doğrultusunda hazırlanarak uygulanmıştır. Bu test için, steril U tabanlı ve 96 kuyucuklu mikropalaklar kullanılmıştır. Çalışmada ilaç kontrol grubu olarak amfoterisin B (32-0.06 µg/ml) ve negatif kontrol olarak DMSO kullanılmıştır. Mumsu örtü stok solüsyonlarının seri dilüsyonları (5.000-9.76 µg/ml) yapılmıştır. Mikroplağın yatay sıradaki ilk kuyucuğu (1. kuyucuk) sterilite kontrol kuyucuğu olarak, son kuyucuğu (12. kuyucuk) ise üreme kontrol kuyucuğu olarak belirlenmiştir. Sterilite kontrolü olan kuyucuğa 100 µl RPMI, üreme kontrol kuyucuğuna ise 50 µl RPMI konulmuştur. Mikroplağın her bir sütununa bir mumsu örtü ve ilaç konsantrasyonu olacak şekilde yapılan dilüsyonlar 50'şer µl dağıtılmıştır. En yüksek ilaç konsantrasyonu 2. kuyucukta, en düşük konsantrasyon ise 11. kuyucukta olacak şekilde pipetle dağıtım yapılmıştır. Mikroplaklar hazırlandıktan sonra her bir sırada bir izolat olacak şekilde hazırlanan maya süspansiyonlarından 50'şer µl eklenmiştir. Sadece sterilite kontrolü olan kuyucuğa maya süspansiyonu konulmamıştır. Bu işlem sonunda hem maya hem ilaç konsantrasyonları ½ oranında seyreltilerek çalışma konsantrasyonlarına ulaşılmıştır. Mikroplakların üzeri kapatılıp, 35°C' de 48 saat inkübasyonun ardından duyarlılık sonuçları görsel olarak değerlendirilmiştir. İnkübasyon sonrası üremenin olmadığı en düşük konsantrasyon MİK olarak saptanmıştır (CLSI M27-A3). İşlemler, aynı türe ait farklı yumurta gruplarından elde edilen mumsu örtü kullanılarak tekrarlanmıştır.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Çalışma boyunca kullanılan koşullarda kenelerin beslenme ve yumurtlama sũreci baŐarıyla gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.1). Mumsu ȳrtũ ekstraksiyon işlemi de baŐarıyla tamamlanabilmiŐtir. İŞlemler sırasında karşılaşılan en bũyũk zorluk saf ekstrakt miktarının belirlenmesi olmuŐtur. ȳn denemelerde, liyoflizasyon sonrası miktarın belirlenmesi yoluna gidilmiŐ, ancak bulunduğu tũp yũzeyine yapıŐan materyalin doğrudan alınmasının mũmkũn olmadığı anlaşılmıştır. Bu noktada, elde edilen total çȳzelti miktarı ile kullanılan çȳzũcũ miktarı arasındaki farktan yararlanılabileceği veya tekrarlı çȳzdũrmeye dirençli olan mumsu ȳrtũnũn liyoflizasyon sonrası, az miktarda çȳzũcũde çȳzũp ağırlığının belirlenmeye çalıŐılmasının daha doğru bir yaklaŐım olabileceği anlaşılmıştır.



Şekil 4.1. *H. marginatum* dişisi ve yumurtaları.

Yapılan denemelerde, *H. marginatum* ve *D. marginatus* türü kenelere ait seri mumsu örtü konsantrasyonlarının (5.000-9.76 µg/ml) hiç birinde antifungal etkiye rastlanamamış olup, sonuç tekrarlarında da değişmemiştir. *R. bursa* türü keneye ait seri mumsu örtü konsantrasyonlarında (5.000-9.76 µg/ml) ise *C. tropicalis*'e karşı bir inhibisyona rastlanmış ve MİK değerinin 625 µg/ml olduğu görülmüştür. Yine, yapılan tekrarlı denemelerde de aynı sonuçlar elde edilmiştir (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Çalışılan maddelere ait MİK değerleri (µg/ml).

Mikroorganizmalar			
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida parapsilosis</i>
Maddeler	<i>ATCC 10231</i>	<i>ATCC 750</i>	<i>ATCC 22019</i>
<i>H. marginatum</i>	-	-	-
<i>D. marginatus</i>	-	-	-
<i>R. bursa</i>	-	625	-
Referans madde	1*	2*	1*

(-) 5000 µg/ml ve alt dilüsyonlarında antimikrobiyal etki görülmedi.

*Referans Madde: Amfoterisin B

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Keneler hem hematofaj bir parazit olmalarından, hem de konak ve kene açısından beklenmedik olabilen, farklı özelliklerdeki konak dışı ortamlarda geçirmek durumunda oldukları dönemlerden dolayı, süreğen şekilde patojen istilasına maruz kalabilmektedirler. Bu patojenlerden kimileri konaklar açısından önem taşıırken, kimileri ise doğrudan entamopatojen kapsamındadır. Öte yandan, omurgalı konakta sorun yaratan birçok hastalık etkeni, aynı zamanda vektör kenede de birseri olumsuzluklara yol açabilmektedir. Kenelerin, varlıklarını devam ettirebilme adına, adı geçen etkenlere karşı belli özel bağışıklık stratejileri bulunmaktadır. Bu bağışıklıkta çeşitli fizyolojik bariyerler, özel tip yangı hücreleri ve özel bazı ajanlar rol alır (Sonenshine ve Hynes 2008; Kopacek ve ark. 2010).

Örneğin; çeşitli kene türlerinin farklı organ ve dokularında antimikrobiyal peptidlere (AMP), lektinlere, lizozimlere, koagülasyon faktörlerine, proteaz inhibitörlerine vs. rastlanmıştır. Kenede bilinen en iyi AMP tipi, 3-6 kDa ağırlığında, görece küçük (çoğu 67-92 amino asit içeriyor), argininden zengin, 6-8 sistein içeren katyonik bir peptit grubu olan defensin tipleridir (Sonenshine ve Hynes 2008; Kopacek ve ark. 2010).

Bu güne kadar argasid ve ixodidlerden 11 kene türünde 20 kadar defensin tipine rastlanmıştır (Sonenshine ve Hynes 2008; Kopacek ve ark. 2010). Bazı kenelerde saptanan, defensin grubuna dahil olmayan, histidinden zengin bir tip protein olan habreinin de yine *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Candida glabrata* üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (Lai ve ark. 2004).

Boophilus microplus'un hemositlerinde reaktif oksijen tiplerine (Pereira ve ark. 2001), hemolenfide ve diğer birçok doku ve organında özel bir defensin tipine (mikropulsin) (Fogaca ve ark. 2004; Esteves ve ark. 2009) bağırsağında ise konak hemoglobininin bir çeşit metaboliti/bir fragmenti olan bir maddeye rastlanmıştır. Adı geçen metabolitin Gram pozitif bir bakteri olan *Micrococcus luteus*'a, iki filamentöz mantar türüne (*Aspergillus nidulans*, *Neurospora crassa*) ve *C. albicans*'a karşı inhibe edici özellik taşıdığı tespit edilmiştir (Fogaca ve ark. 1999). Benzer hemoglobin fragmentleri *Ornithodoros maubata* (Nakajima ve ark. 2003) ve *Dermacentor variabilis*'in bağırsağında da görülmüştür (Sonenshine ve ark. 2005). Yine, *Boophilus microplus* dişilerinin totalinden izole edilen "boophilin" adındaki bir sterol amidin *Cladosporium cucumerinum*, *C. albicans*, *E. coli* ve *B. subtilis*'i inhibe ettiği bildirilmiştir (Potterat ve ark. 1997). *O. maubata*'nın bağırsağında (Kopacek ve ark. 1999;

Grunclova ve ark. 2003), *D. variabilis*'in hemositlerinde ve *Dermacentor andersoni*'nin embriyonik hücrelerinde (Simsler ve ark. 2004) lizozimlere rastlanmıştır. Kuhn ve ark. (1996) *I. ricinus*'un değişik dokularında özel lektin tipleri belirlenmiştir. Benzer lektin çeşitlerine *Rhipicephalus appendiculatus* ve *R. pulchellus*'un hemolenfinde, bağırsaklarında ve tükürük bezlerinde de rastlanmıştır (Kibuka-Sebitosi 2006). Tükürük bezinde rastlanan diğer bir koruyucu antijen tipi ise *Dermacentor variabilis*'te görülen subolesindir (Zivkovic ve ark. 2010).

Kenenin biyolojik döngüsü dahilinde baş etmesi gereken önemli sorunlardan biri de yumurtaların muhafazası ve larva çıkışına kadar varlıklarını devam ettirebilmeleridir. Konaktan ayrılan doymuş dişi kene yumurtlamak amacıyla, loş, nemli yarık çatlak veya benzeri korunaklı alanları tercih etmektedir (Heath 1979). Ancak; bu tip yerler, birçok patojen veya saprofit bakteri veya mantarın da yoğun olarak bulunduğu kısımlardır. Böylesi alanlarda yumurtaların haftalarca varlığını koruması gerekmekte olup, bir sonraki nesil yumurtalardan çıkacak larvalara bağlı olduğundan söz konusu devamlılık yaşamsaldır (Booth 1992).

Bazı keneler (*Boophilus microplus*, *Ornithodoros moubata*, *Ixodes ricinus*) üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda (Kuhn ve ark. 1996; van de Loch ve ark. 1996; Potterat ve ark. 1997; Nakajima ve ark. 2001; Mans ve ark. 2002; Fogaça ve ark. 2004; Sasaki ve ark. 2008; Esteves ve ark. 2009; Oldiges ve ark. 2012), yumurta içerisinde, antimikrobiyal etkinlik gösteren bazı maddelerin (micropulsin, defensin, subtilisin inhibitörü BmSI-6 ve -7, sialik asit spesifik lektin, bir sterol amid olan boophilin, BPTI-Kunitz tip ailesine ait tripsin inhibitörü, bir cathepsin tipi olan vitellin degrading cysteine endopeptidase, trombin inhibitörü olan ornithodorin ve savignin) varlığı tespit edilmiştir. İlgili araştırmacılar, bu maddelerin, olasılıkla, oogenez sırasında yumurtaya dahil olan ya da dış ortamdan yumurta içine penetre olabilecek mikroorganizmalara karşı korunmada rol aldığını ifade etmişlerdir. Ayrıca, bu noktada yapılan çalışmalar, yumurtada bulunan antimikrobiyal komponentlerin birçok faktörden etkilenebileceğini göstermiştir. Örneğin; *B. microplus* yumurtası içerisinde bulunan 'micropulsin'in, yumurta bırakıldıktan 9 gün sonra sentezlenmeye başladığı ve larva çıkım sürecine doğru miktarının en üst düzeye ulaştığı kaydedilmiştir (Esteves ve ark. 2009).

Kenelerin yumurtalarını çevreden köken alan mikrobiyal ya da bazı diğer fiziksel etmenlerden korumaları noktasında, yumurtlama sürecinde kullandıkları mumsu örtünün esas olduğu bildirilmiştir. Türe göre kalınlığı 0.5-2.0 µm arasında değişen mumsu örtünün antimikrobiyal özellik gösterip yumurtayı çeşitli mikrobiyal istiladan koruduğu, yapışkan

karakterinden ötürü yumurtaların bir arada kalmasını sağladığı ve hem kurumaya karşı koruyucu, hem de suyun yığın içerisine girişini önleyen fiziki bir bariyer görevi gördüğü bildirilmiştir (Lees ve Beament 1948; Booth 1992; Schöl ve ark. 2001; Arrieta ve ark. 2006; Yu ve ark. 2012). Yapılan gözlemler, mumsu örtü olmayan yumurtaların kolaylıkla küflendiğini, ancak örtülü yumurtaların bu duruma direnç gösterdiğini ortaya koymuştur (Lees ve Beament 1948).

Yapılan bu tez çalışmasında, denenen *Candida* türlerine karşı *H. marginatum* ve *D. marginatus* yumurtası mumsu örtülerinin herhangi bir etkisi olmazken, *R. bursa* mumsu örtüsü belli konsantrasyonda *C. tropicalis*'i inhibe etmiş, ancak *C. albicans* ve *C. parapsilosis*'e denenen konsantrasyonlarda herhangi bir etki gözlemlenmemiştir. Daha önce yapılmış çalışmalarda *C. albicans*'a karşı *Boophilus microplus* türü kenelere ait mumsu örtünün belli derecede (Esteves ve ark. 2009), *R. sanguineus* türü kenelerin mumsu örtüsünün ise iyi derecede etkili olduğu ortaya çıkmıştır (Alduini ve ark. 2014).

Konu ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda, mumsu örtü antimikrobiyal etkinliğinin uygulama dozu, ekstraksiyon yöntemi, kenenin türü, uygulanan mikroorganizmanın türü gibi faktörlerle bire bir ilişkili olduğu açıkça gösterilmiştir (Çizelge 2.1). Mumsu örtü karakterinin kenenin türünden türüne belirgin bir şekilde değiştiği ve esasen, bu durumun, kenelerin yumurtalama alanının, yaşam çevresinin birbirinden az çok farklı olmasından dolayı beklendiği bir sonuç olduğu bildirilmiştir (Lees ve Beament 1948; Sonenshine ve Tigner 1969; Teel 1984). Örneğin; *Ixodes ricinus* (Arrieta ve ark. 2006), *Hyalomma savignyi* (Lees ve Beament 1948) ve *Ornithodoros moubata* (Edelmann ve ark. 2001) türüne ait mumsu örtülerin birbirinden farklı kimyasal ve fiziksel özelliklere sahip olduğu görülmüştür. Örtü kalınlığı *Ornithodoros moubata*'da 0.47 µm'dir; nemli ortama uyumlu bir tür olan *I. ricinus*'ta ise örü kalınlığı 1.76 µm olup, yumurtalarının kurumaya aşırı derecede duyarlı olduğu, mumsu örtünün daha akışkan, yumurtaları birbirine yapıştırma gücünün ise daha yüksek olduğu ifade edilmiştir (Lees ve Beament 1948). Ayrıca, yumurtanın çevresel etmenlere olan genel direnci de türden türe değişmekte olup bu durum da yine türün adapte olduğu ortam özelliklerinin bir sonucu olarak görülmektedir (Lees ve Beament 1948; Matsuo ve ark. 2013). Yapılan bir çalışmada, ideal koşullarda (%70 nem) tutulan normal *O. moubata* yumurtalarının 118 tanesinden sadece 2'si kurumuş diğerlerinden larva çıkmıştır. Gené organı bloke edilmiş kenelerden elde edilen 206 yumurtanın ise tümü kurumuştur. *I. ricinus*'ta, ideal koşullarında (%100 nem) tutulan 2246 normal yumurtanın sadece 81'i kururken, Gené organı

bloke dışılerden elde edilen 964 yumurtadan sadece 32'sinde larva çıkışı gerçekleşmiştir. Araştırmacılar, genel olarak Argasid yumurtalarında, Ixodid yumurtalarına göre su kaybının daha az ve sıcaklık toleransının da daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Yine, Ixodidlerde de sıcaklık karşısındaki kurumaya olan duyarlılığın türden türe değiştiğini, örneğin *I. ricinus*'ta, *D. andersoni*'ye göre çok daha fazla olduğunu, *D. andersoni*'de ise *Hyalomma savignyi*'ye göre kısmen daha belirgin olduğunu ifade etmişlerdir (Lees ve Beament 1948).

Kenenin türü ile ilişkili mumsu örtü değişkenliğinin bir sonucu olarak, antimikrobiyal etkinliğine yönelik olarak yapılan çalışmalarda (Arrieta ve ark. 2006; Lima-Netto ve ark. 2011; Yu ve ark. 2012; Zimmer ve ark. 2013a,b) kullanılan kene türü sayısı birkaçı geçmese de, araştırmacılar tarafından birbirinden az çok farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Adı geçen farklılık, elbetteki kullanılan yöntemlerle de ilişkili olabilmektedir (Çizelge 2.1); ancak, ilgili bütün veriler kenelere ait tür düzeyindeki farklılıkların oldukça ilgi çekici olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, bu durumun kalıtsal bir özellik olduğu da ifade edilmiştir (Esteves ve ark. 2009; Yu ve ark. 2012). Yapılan bu tez çalışmasında da, kene türü ve mantar türü farklılıklarının sonuçları bire bir etkilediği açıkça gözlemlenmiştir.

Doğal maddelerin antifungal etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalarda bitkisel esansiyel yağlar özel bir yer tutmaktadır. Bu gruba olan ilgi, yağ derivatları ve ilgili moleküllerin mantar hücreleri, özellikle de hücre duvarı ve membranı ile yakından ilişki kurup bazı özel etkinlikleri gerçekleştirebildiğinin anlaşılmasından kaynaklanmaktadır (Moghaddam ve Mehdizadeh 2016; Nazzaro ve ark. 2017). Olasılıkla, kene yumurta örtüsünün saptanan antifungal etkinliği (Lees and Beament 1948; Esteves ve ark. 2009; Alduini ve ark. 2014) de yağ ağırlıktaki içeriği ile ilişkilidir.

Mumsu örtünün uzun zincirli hidrokarbonlar, dallanmış ve dallanmamış alkenler, mum esterleri, yağ asitleri, steroidler ve alkoller içerdiğini gösterilmiştir (Matsuo ve ark. 2013; Ogihara ve Taylor 2014). Ancak, salgıda bazı özel protein ve lipoprotein tiplerinin de bulunduğu (Booth ve ark. 1984; Booth 1989, 1992) ve içerikteki total amino asit düzeyinin 16 nmol/mg düzeylerinde olduğu bildirilmiştir (Arrieta 2004). Mumsu örtüdeki yağ asitlerinin %77'sinin dallanmış olduğu, ana yapıların 12-metil-tetradekanoik asit (%16.3) ve dallanmış heksadekanoik asit (%28.0) olduğu, majör alkollerin n26:0 (%20.4), n28:0 (%47.3) ve n36:0 (%18.2) olduğu, steroidlerden 2,4,6-cholestatrien-25-ol (%5.6)'ün de bulunabildiği, kolesterol bulunduğu, ancak kolesterol esterlerinin saptanamadığı ifade edilmiştir (Diehl ve ark. 1982). *A. hebraeum* ile yapılan bir çalışmada (Yu ve ark. 2012), yumurta içeriğinde herhangi bir

antimikrobiyal etkinlik saptanamamış, mumsu örtünün belirgin bazı antimikrobiyal etkinliği belirlenmiş, ancak nükleer magnetik rözenans analizi ile ortaya konan 30 farklı metabolitin hiçbiri için net bir sonuç kaydedilememiştir. Mumsu örtünün aköz ekstraktındaki protein fraksiyonlarından sonuç alınamadığı, ancak içerikteki en az bir, ısı ve pH dirençli küçük molekülün antimikrobiyal etkinlik gösterdiği, öte yandan bunların da yapısal olarak tanımlanamadığı kaydedilmiştir. Aynı çalışmada, mumsu örtü total ekstraktının HPLC-ELD (High-performance liquid chromatography - Alltech ELSD 2000 evaporative light-scattering detector) analizinde kolesterol esterleri (168,8 µg/mg ekstrakt), serbest kolesterol (22.2 µg/mg ekstrakt), yağ asitleri (27.3 µg/mg ekstrakt), fosfotidilkolin (3.9 µg/mg ekstrakt), sfingomyelin (2.4 µg/mg ekstrakt) ile eser miktarlarda trigliserit, monogliserit, fosfotidil etanolamin ve fosfotidilserin tespit edilmiştir. Bunlardan kolesterol en yüksek seviyede bulunmasına karşın, ilgili belli bir antimikrobiyal etkinlik saptanamamıştır. Yağ asitleri ile ilgili olarak yapılan GC-MS (gas chromatography-mass spectrum) analizlerinde, bu kısmın çoğunluğunu C13-C26 arası uzun zincirli alkenlerin oluşturduğu, ancak en tipik antimikrobiyal etkinliğin C16:1 (0.057 µg/µg total wax) ve C18:2 (0.002 µg/µg total wax) tipi yağ asitlerinde kaydedildiği bildirilmiştir.

Bu çalışmada işaret edilen, mumsu tabakadaki antimikrobiyal etkinliğin soğuk (-20 °C), sıcak (100 °C, 10 dk), proteinaz K (55 °C, 15 dk) ve pronase (37 °C, 30 dk) etkisine karşı dirençli olması durumu diğer bazı çalışmalar da bildirilmiştir (Arrieta ve ark. 2006). *Boophilus microplus*'ta Gené organı salgısının uzun zincirli alkenler ve yağ asitlerinden zengin olduğu, içerikteki bazı doymamış uzun zincirli yağ asiti tiplerinin yumurta çıkınca çoğunlukla okside olduğu, düşük oranda kısa zincirli alkenlerin olduğu bildirilmiştir (Booth 1992). Bu türe ait mumsu örtüde serbest asit ve yağlar, kısa zincirli komponentler, az miktarda doymamış moleküller bulunmuş, asıl olarak doymuş asit ve alkollerden (uzunluğu yaklaşık 30 C) zengin olduğu ve çoğunun ester formuyla kombine durumda bulunduğu anlaşılmıştır (Gilby 1957). Aynı türün mumsu örtüsüyle ilgili olarak yapılan diğer bir çalışmada, örtünün %40'ının nonpolar moleküllerden oluştuğu, genelin %10'unun hidrokarbon, %90'ının ise ester olduğu görülmüştür. Hidrokarbonun %87'si dallanmamış alkendir ki bunun da %10.8'i n-nanodecane, %12.1'i n-eicosane, %9.8'i n-heneicosane ve %4.6'sı 2,4,6-cholestatriene'dir. Asitlerin %77'si dallanmış olup, bunun %16.3'ü 12-methyl-tetradecanoic asit, %28'i ise dallanmış hexadecanoic asitten oluşmaktadır. En belirgin alkol tipleri n26:0 (%20,4), n28:0 (%47,3) ve n36:0 (%18.2) çıkarken, steroid olarak 2,4,6-cholestatrien-25-ol (%5,6) saptanmıştır (McCamish ve ark. 1977).

Kenelerde biyolojik sürecin birçok aşaması türe, biyolojik döneme ve çevresel koşullara bire bir bağlıdır. Bazı türlerin erginleri görece daha soğuk mevsimlerde (çoğu *Haemaphysalis* türü, *Dermacentor marginatus*, *Ixodes ricinus* vs.), bazıları kurak yaz dönemlerinde (*Hyalomma marginatum*, *Rhipicephalus bursa* vs.), bazıları ise nemli bahar aylarında (*Rhipicephalus turanicus* vs.) daha aktiftir ve beslenmeleri de genellikle ilgili dönemlerde gerçekleşir. Yine, kenelerin tercih ettikleri konaklar ve yaşam alanları da birbirinden az çok farklıdır. Bazı türler, nemli, zemini çok güneş almayan sık veya seyrek ormanlık alanlarda (*I. ricinus*, *H. inermis*, *D. marginatus* vs.), bazıları çayırılık, seyrek ağaçlık alanlarda (*R. turanicus* vs.), bazıları seyrek ağaçlıklı, tarla-orman geçitli alanlarda özellikle bulunurken (*H. marginatum*), bazıları ise ahır ve padoklarda (*Boophilus annulatus*, *Hyalomma scupense* vs.) yerleşim göstermektedir (Sonenshine 1993; Estrada-Peña ve ark. 2004; Kar ve ark. 2015). Verilen literatür özetinde de görüldüğü gibi, bu tez çalışmasında kullanılan kene türlerinden *H. marginatum* ve *R. bursa* sıcak aylarda ve görece kuru alanlara, *D. marginatus* ise daha nemli alanlara, daha serin zamanlarda yumurta bırakmaktadır. Bu durum, *D. marginatus* mumsu örtüsü kimyasal ve fiziksel özelliğinin diğer iki türden daha farklı olabileceğini göstermektedir. Öte yandan, yumurtlama stratejisi özellikle *R. bursa*'da diğer iki türe göre çok önemli farklılıklar arz etmektedir. Bu tür, Türkiye koşullarında Haziran ayı dolaylarında beslenmekte, yumurtlama, yumurtadan larva çıkımı ve larvaların aktivasyonu süreçleri diğer türlere göre çok daha uzun sürmektedir. İlgili süreç diğer iki kenede birkaç hafta ile sınırlıyken, *R. bursa*'da aylar alabilmekte ve türün aktif larvalarına ancak Aralık ayı dolaylarında rastlanmaktadır (Kar ve ark. 2015). Dolayısıyla, tez çalışmasında da açıkça görüldüğü gibi, bu türün yumurta örtüsünün daha özellikli bir yapıda olması beklenir bir durumdur.

Sonuç olarak; kullanılan kene türlerinden özellikle *R. bursa*'ya ait yumurta mumsu örtüsünün belli bir antifungal etkinliğe sahip olduğu, bu tür ve benzer biyolojik ve ekolojik özellikleri paylaşan kene türleriyle yapılacak daha ayrıntılı ve daha etkili şekilde standardize edilmiş çalışmalardan, yeni nesil antifungal keşfi adına önemli sonuçlar elde edilebileceği kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Abad MJ, Ansuategui M, Bermejo P (2007). Active antifungal substances from natural sources. *Arkivoc*, 7:116-145.
- Ahmed AA, Bishr MM, El-Shanawany MA, Attia EZ, Ross SA, Paré PW (2005). Rare trisubstituted sesquiterpenes daucanes from the wild *Daucus carota*. *Phytochemistry*, 66(14):1680-1684.
- Ahmed SA, Ross SA, Slade D, Radwan MM, Zulfiqar F, Matsumoto RR (2008). Cannabinoid ester constituents from high potency *Cannabis sativa*. *J Nat Prod*, 71(4):536-542.
- Alduini N, Silva M, Franzolin M, Mendonça R, Lima-Netto S (2014). Antimicrobial activity from ticks eggs waxes. *BMC Proceedings*, 8(Suppl 4):156.
- Anonim 1. Parasitic Insects, Mites and Ticks: Genera of Medical and Veterinary Importance/Hard ticks. Wikibooks, The Free Textbook Project, 2017. https://en.wikibooks.org/w/index.php?title=Parasitic_Insects,_Mites_and_Ticks:_Genera_of_Medical_and_Veterinary_Importance/Hard_ticks&oldid=3259716. Retrieved 20:32, July 8, 2018.
- Arendrup MC (2013). *Candida* and candidaemia. Susceptibility and epidemiology. *Dan Med J*, 60(11): B4698.
- Arrieta MC (2004). Antimicrobial activity in the egg wax of the African bont tick *Amblyomma hebraeum*. M.Sc. Thesis, University of Alberta, Edmonton, Alta., Canada.
- Arrieta MC, Leskin BK, Kaufman WR (2006). Antimicrobial activity in the egg wax of the African cattle tick *Amblyomma hebraeum* (Acari: Ixodidae). *Exp Appl Acarol*, 39:297-313.
- Aydin L, Bakirci S (2007). Geographical distribution of ticks in Turkey. *Parasitol Res*, 101(2):163–166.
- Badr AN, Nada F, Shehata MG, Amra HA (2017). Anti-mycotic and anti-mycotoxigenic properties of Egyptian dill. *J Applied Sci*, 17(4):184-195.
- Barker SC, Murrell A (2004). Systematics and evolution of ticks with a list of valid genus and species names. In: *Ticks: Biology, Disease and Control*. Bowman AS, Nuttall PA (eds.). First Edition, Cambridge University Press, Cambridge, pp.1-39.
- Bell AS (2007). Major antifungal drugs. In: *Comprehensive Medical Chemistry II*. JB Taylor, DJ Triggle (eds.). Vol. 7. Elsevier. pp.445-468.
- Boekhout T, Gueidan C, de Hoog S, Samson R, Varga J, Walther G (2009). Fungal taxonomy: new developments in medically important fungi. *Curr Fung Infect Rep*, 3(3):170-178.
- Booth TF (1989). Wax lipid secretion and ultrastructural development in the egg-waxing (Gené's) organ in Ixodid ticks. *Tissue Cell*, 21(1):113-122.
- Booth TF (1992). Observation on the composition and biosynthesis of egg wax lipids in the cattle tick, *Boophilus microplus*. *Exp Appl Acarol*, 14(2):137-149.
- Booth TF, Beadle DJ, Hart RJ (1984). The ultrastructure of Gené's organ in the cattle tick *Boophilus microplus* Canestrini. *Acarology*, 6:261-267.

- Bozkurt Guzel C, Hacioğlu M, Savage PB (2018). Investigation of the in vitro antifungal and antibiofilm activities of ceragenins CSA-8, CSA-13, CSA-44, CSA-131 and CSA-138 against *Candida* species. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 18:1-7.
- Brandt ME, Warnock DW (2011). Taxonomy and classification of fungi. In: *Manual of Clinical Microbiology*. J. Versalovic, KC Carroll, G Funke, JH Jorgensen, ML Landry, DW Warnock (eds.). 10th Edition, Vol. 2. ASM Press, Washington DC, USA.
- Bursali A, Keskin A, Tekin S (2012). A review of the ticks (Acari: Ixodida) of Turkey: species diversity, hosts and geographical distribution. *Exp Appl Acarol*, 57:91–104.
- Bush R (2018). The role of fungi (molds) in human disease. BS Bochner (Section ed.), AM Feldweg (Deputy ed.). <https://www.uptodate.com/contents/the-role-of-fungi-molds-in-human-disease>. Erişim tarihi: 21.06.2018.
- Coons LB, Rothschild M (2008). Ticks (Acari: Ixodida). In: *Encyclopedia of Entomology*, Ed: JL Capinera, Springer Netherlands. pp. 3775-3801.
- Curvelo JAR, Marques AM, Barreto ALS, Romanos MTV, Portela MB, Kaplan MAC, Soares RMA (2014). A novel nerolidol-rich essential oil from *Piper claussonianum* modulates *Candida albicans* biofilm. *J Med Microbiol*, 63(Pt 5):697-702.
- da Silva Dantas A, Lee KK, Raziunaite I, Schaefer K, Wagener J, Yadav B, Gow NAR (2016). Cell biology of *Candida albicans*–host interactions. *Curr Opin Microbiol*, 34:111-118.
- De Hoogs GS, Dukik K, Monod M, Packeu A, Stubbe D, hendrickx M, Kupsch C, Stielow JB, Freeke J, Göker M, Rezaei-Matehkolaei A, Mirhendi H, Gräeser Y (2017). Toward a novel multilocus phylogenetic taxonomy for the Dermatophytes. *Mycopathologia*, 182(1-2):5-31.
- De Toledo LG, Dos Santos Ramos MA, Spósito L, Castilho EM, Pavan FR, De Oliveira Lopes E, Zocolo GJ, Silva FAN, Soares TH, dos Santos AG, Bauab TM, De Almeida MT (2016). Essential oil of *Cymbopogon nardus* (L.) Rendle: A strategy to combat fungal infections caused by *Candida* species. *Int J Mol Sci*, 17(8):1252.
- Diehl PA, Aeschlimann A, Obenchain FD (1982). Tick reproduction: oogenesis and oviposition. In: *Physiology of Ticks*. FD Obenchain, R. Galun (eds.). Pergamon Press, Oxford, UK. pp.277-350.
- Diekema D, Arbefeville S, Boyken L, Kroeger J, Pfaller M (2012). The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 73(1):45-48.
- Edelmann B, Gobel E, Schol H, Gothe R (2001). Morphology and structural organization of Gene's organ in *Argas walkerae*. *Med Vet Entomol*, 15(4):422-432.
- El Sayed KA, Youssef DT, Marchetti D (2006). Bioactive natural and semisynthetic Latrunculins. *J Nat Prod*, 69(2):219-223.
- Esteves E, Fogaca AC, Maldonado R, Silva FD, Manso PPA, Pelajo-Machado M, Valle D, Daffre S (2009). Antimicrobial activity in the tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* eggs: Cellular localization and temporal expression of microplusin during oogenesis and embryogenesis. *Dev Comp Immunol*, 33:913-919.
- Estrada-Peña A, Bouattour, A, Camicas JL, Walker AR (2004). *Tick of Domestic Animals in the Mediterranean Region: A Guide to Identification of Species*. Atalanta, Houten, The Netherlands, pp.131.

- Fidan I, Kalkancı A, Yeşilyurt E, Yalçın B, Erdal Yıldırım B, Kuştimur S, İmir T (2009). Effects of *Saccharomyces boulardii* on cytokine secretion from intraepithelial lymphocytes infected by *Escherichia coli* and *Candida albicans*. *Mycoses*, 52(1):29-34.
- Fidan I, Kalkancı A, Yesilyurt E, Erdal B (2014). *In vitro* effects of *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus* on dendritic cells and the role of beta glucan in this effect. *Adv Clin Exp Med*, 23(1):17-24.
- Fogaca AC, da Silva Jr PI, Miranda MT, Bianchi AG, Miranda A, Ribolla PE, Daffre S (1999). Antimicrobial activity of a bovine hemoglobin fragment in the tick *Boophilus microplus*. *J Biol Chem*, 274:25330-25334.
- Fogaca AC, Lorenzini DM, Kaku LM, Esteves E, Bulet P, Daffre S (2004). Cysteine-rich antimicrobial peptides of the cattle tick *Boophilus microplus*: isolation, structural characterization and tissue expression profile. *Dev Comp Immunol*, 28:191-200.
- Führer E Willers D (1986). The anal secretion of the endoparasitic larva *Pimpla turionellae*: sites of production and effects. *J Insect Physiol*, 32(4):361-367.
- Gehlot P, Attitalla IH, Salleh B (2010). Anamorphic fungi: an overview. *Middle East J Sci Res*, 6(3):201-208.
- Gilby AR (1957). Studies of cuticular lipides of arthropods. III. The chemical composition of the wax from *Boophilus microplus*. *Arch Biochem Biophys*, 67(2):320-324.
- Gothe R, Göbel E, Neitz AWH (1987). Histology and ultrastructure of the glands associated with the porose areas on the gnathosoma of *Rhipicephalus evertsi evertsi* before and during oviposition. *Exp Appl Acarol*, 3:255-265.
- Goughenour KD, Rappleye CA (2017). Antifungal therapeutics for dimorphic fungal pathogens. *Virulence*, 8(2):211-221.
- Govinden-Soulange J, Gurib-fakim A, Gauvin A, Smadja J, Kodja H (2004). Chemical composition and *in vitro* antimicrobial activities of the essential oils from endemic *Psiadia* species growing in mauritius. *Biol Pharm Bull*, 27(11):1814-1818.
- Grunclova L, Fouquier H, Hypsa V, Kopacek P (2003). Lysozyme from the gut of the soft tick *Ornithodoros moubata*: the sequence, phylogeny and post-feeding regulation. *Dev Comp Immunol*, 27(8):651-660.
- Gullo A (2009). Invasive fungal infections the challenge continues. *Drugs*, 69 (Suppl. 1):65-73.
- Hacıoglu M, Bozkurt Guzel C, Savage PB, Tan ASB (2018). Antifungal susceptibilities, *in vitro* production of virulence factors and activities of ceragenins against *Candida* spp. isolated from vulvovaginal candidiasis. *Med Mycol*, 1:1-9.
- He M, Du M, Fan M, Bian Z (2007). *In vitro* activity of eugenol against *Candida albicans* biofilms. *Mycopathologia*, 163(3):137-143.
- Heath ACG (1979). The temperature and humidity preference of *Haemaphysalis longicornis*, *Ixodes holocyclus* and *Rhipicephalus sanguineus* (Ixodidae): studies on eggs. *Int J Parasitol*, 9(1):33-39.
- Hibbett D, Abarenkov K, Kõljalg U, Öpik M, Chai B, Cole J, Wang Q, Crous P, Robert V, Helgason T, Herr JR, Kirk P, Lueschow S, O'Donnell K, Nilsson RH, Oono R, Schoch C, Smyth C, Walker DM, Porras-Alfaro A, Taylor JW, Geiser DM (2016).

- Sequence-based classification and identification of Fungi. *Mycologia*, 108(6):1049-1068.
- Jahagirdar VL, Davane MS, Aradhye SC, Nagoba BS (2018). *Candida* species as potential nosocomial pathogens – A review. *Electron J Gen Med*, 15(2):em05.
- Jain S, Mujoo S, Daga M, Kalra S, Nagi R, Laheji A (2017). Comparison of antifungal effect of Aloevera gel and Triphala: An in vitro study. *J Indian Acad Oral Med Radiol*, 29:90-94.
- Jayasinghe L, Abbas HK, Jacob MR, Herath WH, Nanayakkara NP (2006). N-methyl-4-hydroxy-2-pyridinone analogues from *Fusarium oxysporum*. *J Nat Prod*, 69(3):439-442.
- Jensen RH, Astvad KMT, Silva LV, Sanglard D, Jørgensen R, Nielsen KF, Mathiasen EG, Doroudian G, Perlin DS, Arendrup MC (2015). Stepwise emergence of azole, echinocandin and amphotericin B multidrug resistance in vivo in *Candida albicans* orchestrated by multiple genetic alterations. *J Antimicrob Chemother*, 70:2551-2555.
- Kakuda H, Mori T, Shiraishi S (1992). Functional morphology of Gené's organ in *Haemaphysalis longicornis* (Acari: Ixodidae). *Exp Appl Acarol*, 16(3):263-275.
- Kar S, Guven E, Akyıldız G, Gunduz N, Deniz A, Aktas M, Vatansever Z (2015). Seasonal tick infestations of grazing cattle in two provinces with low and high CCHF incidence in Turkey. European Community's Seventh Framework Programme-EDENext-GERI (21.04.2015-23.04.2015).
- Kar S, Yilmazer N, Akyildiz G, Gargili A (2017). The human infesting ticks in the city of Istanbul and its vicinity with reference to a new species for Turkey. *Syst Appl Acarol*, 22(12):2245-2255.
- Khan A, Ahmad A, Ahmad Khan L, Padoa CJ, van Vuuren S, Manzoor N (2015). Effect of two monoterpene phenols on antioxidant defense system in *Candida albicans*. *Microb Pathog*, 80:50-56.
- Khan MS, Ahmad I (2012). Biofilm inhibition by *Cymbopogon citratus* and *Syzygium aromaticum* essential oils in the strains of *Candida albicans*. *J Ethnopharmacol*, 140:416-423.
- Kibuka-Sebitosi E (2006). Potential role of lectins in ticks: *Rhipicephalus appendiculatus* and *Rhipicephalus pulchellus* (Acari: Ixodidae). *Systematic & Applied Acarology Special Publications*, 21:1-15.
- Koc AN, Silici S, Ercal BD, Kasap F, Hörmet-Öz HT, Mavus-Buldu H (2009). Antifungal activity of Turkish honey against *Candida* spp. and *Trichosporon* spp: an in vitro evaluation. *Med Mycol*, 47(7):707-712.
- Kopacek P, Hajdusek O, Buresova V, Daffre S (2010). Tick innate immunity. *Adv Exp Med Biol*, 708:137-162.
- Kopacek P, Vogt R, Jindrak L, Weise C, Safarik I (1999). Purification and characterization of the lysozyme from the gut of the soft tick *Ornithodoros moubata*. *Insect Biochem Mol Biol*, 29(11):989-997.
- Kuhn KH, Uhlir J, Grubhoffer L (1996). Ultrastructural localization of a sialic acid—specific hemolymph lectin in the hemocytes and other tissues of the hard tick *Ixodes ricinus* (Acari: Chelicerata). *Parasitol Res*, 82:215-221.

- Lai R, Lomas LO, Jonczy J, Turner PC, Rees HH (2004). Two novel non-cationic defensin-like antimicrobial peptides from haemolymph of the female tick, *Amblyomma hebraeum*. *Biochem J*, 379(Pt 3):681-685.
- Lavault M, Landreau A, Larcher G, Bouchara JP, Pagniez F, Le Pape P, Richomme P (2005). Antileishmanial and antifungal activities of xanthanolides isolated from *Xanthium macrocarpum*. *Fitoterapia*, 76(3-4):363-366.
- Lees AD, Beament JW (1948). An egg-waxing organ in ticks. *Q J Microsc Sci*, 89(7):291-322.
- Lewis RE (2009). Overview of the changing epidemiology of candidemia. *Curr Med Res Opin*, 25(7):1732-1740.
- Lima-Netto S, Mendonca RZ, Franzolin MR, Utescher CL, Orozco S, Máximo-Espindola C, Labruna M, Barros-Battesti DM (2011). An interesting antimicrobial activity of egg wax from *Amblyomma cajennense* (Acari: Ixodidae). *Syst Appl Acarol*, 16:3-6.
- Lima-Netto S, Pinheiro A, Nakano E, Mendonca RMZ, Barros-Battesti DM, Mendonca RZ (2012). Antiviral effect of the egg wax of *Amblyomma cajennense* (Acari: Ixodidae). *Cytotechnology*, 64:601-606.
- Liu D (2011). Introductory remarks. In: *Molecular Detection of Human Fungal Pathogens*. D Liu (ed.). CRC Press, Boca Raton, FL, USA. pp. 1-24.
- Liu RH, Shang ZC, Yang MH, Kong LY (2017). In vitro antibiofilm activity of Eucarobustol E against *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother*, 61(8), 2707–2716.
- Loizzo MR, Statti G A, Tundis R, Conforti F, Bonesi M, Autelitano G, Houghton PJ, Miljkovic A, Menichini F (2004). Antibacterial and antifungal activity of *Senecio inaequidens* DC. and *Senecio vulgaris* L. *Phytother Res*, 18(9):777-779.
- Mans BJ, Louw AI, Neitz AW (2002). Amino acid sequence and structure modeling of savignin, a thrombin inhibitor from the tick, *Ornithodoros savignyi*. *Insect Biochem Mol Biol*, 32:821-828.
- Matsuo T, Okura N, Kakuda H, Yano Y (2013). Reproduction in a metastriata tick, *Haemaphysalis longicornis*(Acari: Ixodidae). *J Acarol Soc Jpn*, 22(1):1-23.
- McCamish M, Cannell GR, Cherry LM (1977). The nonpolar egg wax lipids of the cattle tick, *Boophilus microplus* (canestrini). *Lipids*, 12(2):182-187.
- McGinnis MR, Tying SK (1996). Introduction to Mycology. In: *Medical Microbiology*. 4th edition. Samuel Baron (ed.). UTMB, Galveston, Texas, US. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8125/>. Erişim tarihi: 21.06.2018.
- Miceli MH, Díaz JA, Lee SA (2011). Emerging opportunistic yeast infections. *Lancet Infect Dis*, 11:142-151.
- Miranda I, Silva-Dias A, Rocha R, Teixeira-Santos R, Coelho C, Gonçalves T, Santos MAS, Pina-Vaz C, Solis NV, Filler SG, Rodrigues AG (2013). *Candida albicans* CUG mistranslation is a mechanism to create cell surface variation. *mBio*, 4(4):e00285-13.
- Moghaddam M, Mehdizadeh L (2016). Essential oil and antifungal therapy. In: *Recent Trends in Antifungal Agents and Antifungal Therapy*. Basak A, ChakraBorty R, Mandal SM (eds.). Springer, India, pp.29-74.

- Nakajima Y, Ogihara K, Taylor D, Yamakawa M (2003). Antibacterial hemoglobin fragments from the midgut of the soft tick, *Ornithodoros moubata* (Acari: Argasidae). *J Med Entomol*, 40(1):78-81.
- Nakajima Y, van Naters-Yasui AG, Taylor D, Yamakawa M (2001). Two isoforms of a member of the arthropod defensin family from the soft tick, *Ornithodoros moubata* (Acari: Argasidae). *Insect Biochem Mol Biol*, 31(8):747-751.
- Nakamura CV, Ishida K, Faccin LC, Filho BP, Cortez DA, Rozental S, de Souza W, Ueda-Nakamura T (2004). In vitro activity of essential oil from *Ocimum gratissimum* L. against four *Candida* species. *Res Microbiol*, 155(7):579-786.
- Nazzaro F, Fratianni F, Coppola R, De Feo V (2017). Essential oils and antifungal activity. *Pharm*, 10:86.
- Niimi M, Cannon RD, Monk BC (1999). *Candida albicans* pathogenicity: a proteomic perspective. *Electrophoresis*, 20:2299-2308.
- Ogihara MH, Taylor D (2014). Female reproductive system: anatomy, physiology and molecular biology. In: *Biology of Ticks*. Vol 1. DE Sonenshine, RM Roe (eds.). Second Edition. Oxford University Press, New York. pp.449-480.
- Oldiges DP, Parizi LF, Zimmer KR, Lorenzini DM, Seixas A, Masuda A, da Silva Vaz Jr I, Termignoni C (2012). A *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* cathepsin with dual peptidase and antimicrobial activity. *Int J Parasitol*, 42:635-645.
- Oliver JH, Dotson EM (1993). Hormonal control of molting and reproduction in ticks. *Am Zool*, 33:384-396.
- Oro D, Heissler A, Rossi LM, Scapin D, da Silva Malheiros P, Boff E (2015). Antifungal activity of natural compounds against *Candida* species isolated from HIV-positive patients. *Asian Pac J Trop Biomed*, 5(9):781-784.
- Papon N, Courdavault V, Clastre M, Bennett RJ (2013). Emerging and emerged pathogenic *Candida* species: beyond the *Candida albicans* paradigm. *PLoS Pathog*, 9(9):e1003550.
- Park J, Kwon O, An HJ, Park KK (2018). Antifungal effects of bee venom components on *Trichophyton rubrum*: a novel approach of bee venom study for possible emerging Antifungal agent. *Ann Dermatol*, 30(2): 202-210.
- Pereira LS, Oliveira PL, Barja-Fidalgo C, Daffre S (2001). Production of reactive oxygen species by hemocytes from the cattle tick *Boophilus microplus*. *Exp Parasitol*, 99(2):66-72.
- Petney TN, Robbins RG, Guglielmone AA, Apanaskevich DA, Estrada-Peña A, Horak IG, Shao R (2011). A look at the world of ticks. In: *Progress in Parasitology, Parasitology Research Monographs 2*. H. Mehlhorn (ed.). Springer-Verlag Berlin Heidelberg. pp:283-296.
- Pinto E, Gonçalves MJ, Cavaleiro C, Salgueiro L (2017). Antifungal activity of *Thapsia villosa* essential oil against *Candida*, *Cryptococcus*, *Malassezia*, *Aspergillus* and dermatophyte species. *Molecules*, 22:1595.
- Pohanka A, Levenfors J, Broberg A (2006). Antimicrobial dialkylresorcinols from *Pseudomonas* sp.Ki19. *J Nat Prod*, 69(4):654-657.

- Potterat O, Hostettmann K, Hölzel A, Jung G, Diehl P, Petrini O (1997). Boophilin, an antimicrobial sterol amide from the cattle tick *Boophilus microplus*. *Helv Chim Acta*, 80:2066-2072.
- Richard MM, John AO, Paul OO, Paul KM (2010). Antifungal, antibacterial and antimycobacterial activity of *Entada abyssinnica* Steudel ex A.Rich (Fabaceae) methanol extract. *Phcog Res*, 2(3):163-168.
- Rukayadi Y, Hwang JK (2013). In vitro activity of xanthorrhizol isolated from the rhizome of *Javanese turmeric (Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) against *Candida albicans* biofilms. *Phytother Res*, 27(7):1061-1066.
- Salgueiro LR, Pinto E, Gonçalves MJ, Pina-Vaz C, Cavaleiro C, Rodrigues AG, Palmeira A, Tavares C, Costa-de-Oliveira S, Martinez-de-Oliveira J (2004). Chemical composition and antifungal activity of the essential oil of *Thymbra capitata*. *Planta Med*, 70(6):572-575.
- Sardi JCO, Scorzoni L, Bernardi T, Fusco-Almeida AM, Mendes Giannini MJS (2013). *Candida* species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. *J Med Microbiol*, 62:10-24.
- Sarma S, Upadhyay S (2017). Current perspective on emergence, diagnosis and drug resistance in *Candida auris*. *Infect Drug Resist*, 10:155-165.
- Sasaki SD, de Lima CA, Lovato DV, Juliano MA, Torquato RJS, Tanaka AS (2008). BmSI-7, a novel subtilisin inhibitor from *Boophilus microplus*, with activity toward Pr1 proteases from the fungus *Metarhizium anisopliae*. *Exp Parasitol*, 118:214-220.
- Schauer F, Hanschke R (1999). Taxonomy and ecology of the genus *Candida*. *Mycoses*, 42(Suppl. 1):12-21.
- Schöl H, Sieberz J, Göbel E, Gothe R (2001). Morphology and structural organization of Gené's organ in *Dermacentor reticulatus*(Acari: Ixodidae). *Exp Appl Acarol*, 25:327-352.
- Shen B (2015). A new golden age of natural products drug discovery. *Cell*, 163:1297-1300.
- Sieberz J, Gothe R (2000). Modus operandi of oviposition in *Dermacentor reticulatus* (Acari: Ixodidae). *Exp Appl Acarol*, 24(1):63-76.
- Simser JA, Macaluso KR, Mulenga A, Azad AF (2004). Immune-responsive lysozymes from hemocytes of the American dog tick, *Dermacentor variabilis* and an embryonic cell line of the Rocky Mountain wood tick, *D. andersoni*. *Insect Biochem Mol Biol*, 34(12):1235-1246.
- Sonenshine DE (1991). *Biology of Ticks*. Volume:1. Oxford University Press, pp.412.
- Sonenshine DE (1993). *Biology of Ticks*. Volume:2. Oxford University Press, pp.488.
- Sonenshine DE, Hynes WL (2008). Molecular characterization and related aspects of the innate immune response in ticks. *Front Biosci*, 13:7046-7063.
- Sonenshine DE, Hynes WL, Ceraul SM, Mitchell R, Benzine T (2005). Host blood proteins and peptides in the midgut of the tick *Dermacentor variabilis* contribute to bacterial control. *Exp Appl Acarol*, 36(3):207-223.
- Sonenshine DE, Tigner JA (1969). Oviposition and hatching in two species of ticks in relation to moisture deficit. *Annals of the Entomological Society of America*, 62(3):628-640.

- Sutherst RW, Bourne AS (2006). The effect of desiccation and low temperature on the viability of eggs and emerging larvae of the tick, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Canestrini) (Ixodidae). *Int J Parasitol*, 36(2):193-200.
- Teel PD (1984). Effect of Saturation Deficit on Eggs of *Boophilus annulatus* and *B. microplus* (Acari: Ixodidae). *Annals of the Entomological Society of America*, 77(1):65-68.
- van de Locht A, Stubbs MT, Bode W, Friedrich T, Bollschweiler C, Hoffken W, Huber R (1996). The ornithodorin-thrombin crystal structure, a key to the TAP enigma? *EMBO J*, 15:6011-6017.
- van Leeuwen PT, van der Peet JM, Bikker FJ, Hoogenkamp MA, Oliveira Paiva AM, Kostidis S, Mayboroda OA, Smits WK, Krom BP (2016). Interspecies interactions between *Clostridium difficile* and *Candida albicans*. *mSphere*, 1(6):e00187-16
- Vengurlekar S, Sharma R, Trivedi P (2012). Efficacy of some natural compounds as antifungal agents. *Pharmacogn Rev*, 6(12):91-99.
- Wang H, Xu YC, Hsueh PR (2016). Epidemiology of candidemia and antifungal susceptibility in invasive *Candida* species in the Asia-Pacific region. *Future Microbiol*, 11:11.
- Wang S, Wang Q, Yang E, Yan L, Li T and Zhuang H (2017). Antimicrobial compounds produced by vaginal *Lactobacillus crispatus* are able to strongly inhibit *Candida albicans* growth, hyphal formation and regulate virulence-related gene expressions. *Front Microbiol*, 8:564.
- Whaley SG, Berkow EL, Rybak JM, Nishimoto AT, Barker KS and Rogers PD (2017). Azole antifungal resistance in *Candida albicans* and emerging non-albicans *Candida* species. *Front Microbiol*, 7:2173.
- Wiederhold NP (2017). Antifungal resistance: current trends and future strategies to combat. *Infect Drug Resist*, 10:249-259.
- Willers D, Lehmann-Danzinger H, Führer E (1982). Antibacterial and antimycotic effect of a newly discovered secretion from larvae of an endoparasitic insect, *Pimpla turionellae* L. (Hym.). *Arch Microbiol*, 133(3):225-229.
- Wright AE, Bothelo JC, Guzman E, Harmody D, Linley P, McCarthy PJ, Pitts TP, Pomponi SA, Reed JK (2007). Neopeltolide a macrolide from a Lithistid sponge of the family Neopeltidae. *J Nat Prod*, 70(3):412-416.
- Xu D, Zhang BY, Yang XL (2016). Antifungal monoterpene derivatives from the plant endophytic fungus *Pestalotiopsis foedan*. *Chem Biodivers*, 13(10):1422-1425.
- Yapar N (2014). Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin Risk Manag*, 10 95-105.
- Yu Z, Thomson ELS, Liu J, Dennis JJ, Jacobs RL, Kaufman WR (2012). Antimicrobial activity in the egg wax of the tick *Amblyomma hebraeum* (Acari: Ixodidae) is associated with free fatty acids C16:1 and C18:2. *Exp Appl Acarol*, 58:453-470.
- Yücel A, Kantarcıoğlu S (1999). Some important changes in taxonomy of *Candida albicans*. *Cerrahpaşa J Med*, 30(3):236-246.
- Zhang C, Ondeyka JG, Zink DL, Basilio A, Vicente F, Collado J, Platas G, Bills G, Huber J, Dorso K, Motyl M, Byrne K, Singh SB (2008). Isolation, structure and antibacterial

activity of Phaeosphenone from a *Phaeosphaeria* sp. discovered by antisense strategy. *J Nat Prod*, 71(7):1304-1307.

Zimmer KR, Macedo AJ, Giordani RB, Conceição JM, Nicastro GG, Boechat AL, Baldini RL, Abraham WR, Termignoni C (2013b). A steroidal molecule present in the egg wax of the tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* inhibits bacterial biofilms. *Environmental Microbiol*, 15(7):2008-2018.

Zimmer KR, Macedo AJ, Nicastro GG, Baldini RL, Termignoni C (2013a). Egg wax from the cattle tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* inhibits *Pseudomonas aeruginosa* biofilm. *Ticks and Tick-borne Dis*, 4:366-376.

Zivkovic Z, Torina A, Mitra R, Alongi A, Scimeca S, Kocan KM, Galindo RC, Almazán C, Blouin EF, Villar M, Nijhof AM, Mani R, La Barbera G, Caracappa S, Jongejan F, de la Fuente J (2010). Subolesin expression in response to pathogen infection in ticks. *BMC Immunol*, 11:7.

ÖZGEÇMİŞ

Nazlı BİLGİN 11.08.1990 tarihinde İstanbul'da doğdum. İlkokulu Oruç Gazi İlköğretim okulunda okudum. Liseyi Ahmet Rasim Lisesinde bitirdim. Üniversite lisans eğitimini, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünde 2016 yılında tamamlayarak Biyolog ünvanıyla mezun oldum. Lisans öğrenimi görürken Trakya Üniversitesi'nde, Pedagojik Formasyon eğitimini tamamladım. 2016-2017 eğitim öğretim yılının güz yarıyıl döneminde Namık Kemal Üniversite Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisansa başladım.