



T.C

GİRESUN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

GİRESUN ÜNİVERSİTESİ PROF.DR.

A.İLHAN ÖZDEMİR EĞİTİM VE

ARAŞTIRMA HASTANESİ

MİKROBİYOLOJİ HASTA HİZMETLERİ

LABORATUVARINA GELEN KLİNİK

ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN MAYA

SUŞLARININ KONVANSİYONEL

YÖNTEMLERLE İDENTİFİKASYONU

ZEYNEP BALKAN

TEZ DANIŞMANI

DR.ÖĞR. ÜYESİ NEJLA CEBECİ GÜLER

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YAZAR Zeynep BALKAN

GİRESUN ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

GİRESUN 2020

GİRESUN-2020

T.C

GİRESUN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

GİRESUN ÜNİVERSİTESİ

**PROF.DR. A.İLHAN ÖZDEMİR EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ MİKROBİYOLOJİ
HASTA HİZMETLERİ LABORATUVARINA
GELEN KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN
MAYA SUŞLARININ KONVANSİYONEL
YÖNTEMLERLE İDENTİFİKASYONU**

ZEYNEP BALKAN

TEZ DANIŞMANI

DR.ÖĞR. ÜYESİ NEJLA CEBECİ GÜLER

Giresun Üniversitesi ve Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi

Ortak Yüksek Lisans Tezi

GİRESUN-2020

TEZ BİLDİRİMİ

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.


Zeynep BALKAN

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürünün onayı.

Prof.Dr. Ayşegül ÇEBİ

28.01.2025 Müdür



Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı standartlarına uygun olduğunu onaylarım.



Prof. Dr. Cihangir AKDEMİR

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tezi okuduğumu ve Yüksek Lisans tezi olarak bütün gerekliliklerini yerine getirdiğini onaylarım.



Dr. Öğr. Üyesi Nejla CEBECİ GÜLER

Danışman

Jüri Üyeleri ve Üniversiteleri



Dr. Öğr. Üyesi Nejla CEBECİ GÜLER

Giresun Üniversitesi

Doç. Dr. Emel UZUNOĞLU KARAGÖZ



Giresun Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Kerem ÇALGIN



Ordu Üniversitesi

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda iki yıl boyunca kıymetli bilgilerini benimle paylaşan, tezin her aşamasında bana yardımcı olup sabır gösteren danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Nejla CEBECİ GÜLER'e sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca ders aldığım, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Giresun Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı saygıdeğer hocam Prof. Dr. Cihangir AKDEMİR'e, Giresun Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri, Doç. Dr. Şahin DİREKEL'e ve Doç. Dr. Emel UZUNOĞLU KARAGÖZ'e minnet ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Osman Birol ÖZGÜMÜŞ'e, Doç. Dr. Ayşegül ÇOPUR ÇİÇEK'e, Doç. Dr. Kazım ŞAHİN'e bilgilerini, desteklerini ve hoşgörülerini esirgemedikleri için sonsuz teşekkür ederim.

Yüksek lisansta birlikte yol aldığım, her koşulda yanımda olan ve desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen hocam Doç. Dr. Ülkü KARAMAN'a ve arkadaşım Şermin TOP'a çok teşekkür ederim.

Yüksek Lisans eğitimim boyunca ve tez çalışmamda bana destek olan laboratuvar şefim Uzm. Dr. Serpil GENÇ ile arkadaşlarım Hasan DEMİR, Hasan BEKDEMİR, H. Tuğçe KONURALP, Semra KABACA ve Gökçe GÜNTEPE'ye çok teşekkür ederim.

Bugüne kadar yanımda olan ve desteğini esirgemeyen annem ve babama, beni sürekli motive eden eşim Haydar BALKAN'a ve zamanlarından çaldığım kızlarım Defne, Bilge ve Gökçe'ye teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	II
TEŞEKKÜR	III
TABLolar DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
FOTOĞRAFLAR DİZİNİ.....	VIII
EKLER LİSTESİ	IX
SEMBOLLER, KISALTMALAR VE FORMÜLLER DİZİNİ.....	X
ÖZET	XI
ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Mikolojinin Tarihçesi	2
2.2. <i>Candida</i>	2
2.2.1. Taksonomi	2
2.2.2. Hücre Yapısı.....	3
2.2.3. Mikolojik Özellikleri	3
2.2.4. Tıbbi Önemi Olan Türler.....	4
2.2.5. Patojenite	4
2.2.5.1. Virulans Faktörleri.....	4
2.2.5.2. Konağın Bağışık Yanıtı	5
2.3. <i>Candida</i> Enfeksiyonları	6
2.3.1 Yüzeyel <i>Candida</i> Enfeksiyonları	6
2.3.2. Derin Yerleşimli <i>Candida</i> Enfeksiyonları	6
2.3.3 Kandidemi	7
2.4. <i>Candida</i> Enfeksiyonlarının Tanısı.....	8
2.4.1. Örneklerin Alınması ve Taşınması.....	8
2.4.2. Mikroskopik İnceleme.....	8
2.4.3. Kültür	8
2.4.3.1. Germ Tüp.....	9
2.4.3.2. Kromojenik Kültür	10
2.4.3.3. Corn Meal Agar	10

2.4.4. Manuel İdentifikasyon Testleri	12
2.4.5. Otomatize İdentifikasyon Sistemleri.....	12
2.4.6. Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization: Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS)	12
2.4.7. Serolojik Yöntemler	13
2.4.8. Nükleik Asit Testleri	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	15
3.1. Gereç	15
3.1.1. Çalışma Grubu İzolatları	15
3.1.2. Araç ve Gereçler	20
3.1.3. Kimyasallar	20
3.2. Yöntem	21
3.2.1. Maya izolatlarının izolasyonu	21
3.2.2. Maya izolatlarının identifikasyonu	21
3.2.2.1. Germ tüp (çimlenme borusu) testi	21
3.2.2.2. Kromatik agar testi.....	22
3.2.2.3. Mısır unu (corn meal)-tween 80 agar testi.....	22
4. BULGULAR	24
4.1. Maya kültürlerinin mikroskopik değerlendirmesi	24
4.2. Germ tüp testi sonuçları	24
4.3. Kromatik agar testi sonuçları	25
4.3. Mısır unu (corn meal)-tween 80 agar testi sonuçları	26
4.4. Örnek tipine göre <i>Candidatür</i> dağılımı	33
4.5. Servislere göre <i>Candida tür</i> dağılımı	35
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	44
7. KAYNAKLAR.....	45
EKLER.....	50
ÖZGEÇMİŞ	53

TABLULAR DİZİNİ

	S
Tablo 3-1: Çalışma grubu izolatlarının hasta no, izolat no, izolat kodu, izolasyon tarihi,örnek tipi ve servis bilgileri	14-19
Tablo 3-2: Referans suş ve suş koleksiyonlarındaki kodları	19
Tablo4-3: Çalışma izolatlarının germ tüp oluşumu, kromatik agardaki (ChromID® Candida Agar) koloni rengi, klamidospor oluşumu ve tür sonuçları	28-32
Tablo 4-4: Kan ve idrar örneklerinden <i>Candida</i> izole edilen hastaların cinsiyet ve yaş aralığı dağılımı	37

ŞEKİLLER DİZİNİ	S
Şekil 3-1: Çalışma izolatlarının örnek tipine göre dağılımı	14
Şekil 4-1: Kan kültürlerinde <i>Candida</i> tür dağılımı	33
Şekil4-2: İdrar örneklerinde <i>Candida</i> tür dağılımı	34
Şekil 4-3: Kan kültürlerinden izole edilen <i>Candida</i> türlerinin yoğun bakım servislerine göre dağılımı	35
Şekil 4-4: İdrardan izole edilen <i>Candida</i> türlerinin yoğun bakım servislerine göre dağılımı	37



FOTOĞRAFLAR DİZİNİ

Fotoğraf 4-1: SDA'daki maya kolonilerinin A) boyasız mikroskopik görünümü B) gram pozitif görünümü	23
Fotoğraf 4-2: Germ Tüp Oluşumu	24
Fotoğraf 4-3: Çalışma izolatlarının ChromID® Candida Agar (CAN2) besiyerindeki koloni renkleri	24
Fotoğraf 4-4: <i>Candidaalbicans</i> izolatının mısır unu-tween 80 agardaki mikroskopik görüntüsü	25
Fotoğraf 4-5: <i>Candidatropicalis</i> izolatının mısır unu-tween 80 agardaki mikroskopik görüntüsü	26
Fotoğraf 4-6: <i>Candidaparapsilosis</i> izolatının mısır unu-tween 80 agardaki mikroskopik görüntüsü	26
Fotoğraf 4-7: <i>Candidaglabrata</i> izolatının mısır unu-tween 80 agardaki mikroskopik görüntüsü	27
Fotoğraf 4-8: <i>Candidakrusei</i> izolatının mısır unu-tween 80 agardaki mikroskopik görüntüsü	27
Fotoğraf 4-9: <i>Candidakefyrizolati</i> izolatının mısır unu-tween 80 agardaki mikroskopik görüntüsü	28

EKLER LİSTESİ

	S
EK - 1: GRÜ Prof. Dr. A. İlhan Özdemir EAH çalışma izin dilekçesi	51
EK - 2: GRÜ Prof. Dr. A İlhan Özdemir EAH onay yazısı	52



SEMBOLLER, KISALTMALAR VE FORMÜLLER DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
CDC	Center for Diseases Control and Prevention
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
KOH	Potasyum Hidroksit
MALDI-TOF MS	Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization: Time of Flight Mass Spectrometry
NNIS	National Nosocomial Infection Surveillance
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
Sap	Salgısal Asit Proteinaz
SDA	Sabouraud Dekstroz Agar
YEPD	Yeast Ekstrat Pepton Dektroz
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

ÖZET

GİRESUN ÜNİVERSİTESİ

PROF.DR.A.İLHAN ÖZDEMİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ MİKROBİYOLOJİ HASTA HİZMETLERİ LABORATUVARINA GELEN KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN MAYA SUŞLARININ KONVANSİYONEL YÖNTEMLERLE İDENTİFİKASYONU

Amaç: Klinik örneklerden izole edilen *Candida* izolatlarının konvansiyonel yöntemler ile tür düzeyinde identifikasyonu amaçlanmaktadır. Bu yolla konvansiyonel yöntemlerin karşılaştırılması ve klinik örneklerin ait olduğu hastanenin tür dağılımının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, Giresun Üniversitesi A. İlhan Özdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi servislerinden Mikrobiyoloji Hasta Hizmetleri Laboratuvarı'na Şubat 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında gönderilen klinik örneklerden (67 kan ve 117 idrar izolatu) izole edilen toplam 184 maya izolatu kullanılmıştır. İzolatların identifikasyonu germ tüp, kromatik agar (ChromID® *Candida* Agar) ve mısır unu-tween 80 agar testleri ile gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Çalışma izolatları, konvansiyonel testlerin sonuçları birlikte değerlendirildiğinde; 66 (%35,9)'sı *C. albicans*, 58 (%31,5)'i *C. parapsilosis*, 39 (%21,1)'u *C. tropicalis*, 12 (%6,5)'si *C. glabrata*, 6 (%3,3)'sı *C. krusei*, 3 (%1,6)'ü *C. kefyr* olarak tanımlandı. İzolatların 6 (%3,3)'sı (4 idrar, 2 kan kültürü izolatu) germ tüp testi negatif olmasına rağmen kromatik agarda açık mavi koloni rengi ve mısır unu-tween 80 agarda klamidospore yapısı gözlemlendiğinden *C. albicans* olarak değerlendirildi. Kan kültürü izolatları izolasyon sıklığına göre azalarak *C. parapsilosis*, *C. albicans*, *C. tropicalis* ve *C. glabrata*; idrar izolatları ise *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr* olarak tanımlandı. Çalışma izolatları, sıklık sırasıyla genel anestezi ve reanimasyon, cerrahi, cerrahi ve travma, dahiliye, nöroloji, koroner ve palyatif yoğun bakım hastalarının kan ve idrar örneklerinden izole edildi. Hastanın yaşı arttıkça *Candida* izolasyon oranının arttığı tespit edildi.

Sonuç: Germ tüp, kromatik agar ve mısır unu-tween 80 agar testleri, *Candida* izolatlarının tür düzeyinde identifikasyonunda yeterli ancak kısmen emek yoğun, zaman alıcı ve subjektif niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: *Candida*, kan, idrar, konvansiyonel identifikasyon

ABSTRACT

IDENTIFICATION WITH CONVENTIONAL METHODS OF YEAST STRAINS WERE ISOLATED FROM CLINICAL SPECIMENS INCOMING TO THE MICROBIOLOGY PATIENT SERVICES LABORATORY OF PROF.DR.A. ILHAN OZDEMIR TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL GIRESUN UNIVERSITY

Objective: It is aimed to identify *Candida* isolates isolated from clinical samples at species level by conventional methods. In this way, it was aimed to compare the conventional methods and to determine the species distribution of the hospital to which the clinical samples belong.

Materials and Methods: In this study, it used to total 184 yeast isolates isolated from clinical samples (67 blood and 117 urine isolates) which were sent between February 2017-December 2018 to the Microbiology Patient Services Laboratory from the wards of Giresun University A. Ilhan Ozdemir Training and Research Hospital. Identification of the isolates was performed by germ tube, chromatic agar (ChromID® *Candida* Agar) and corn meal-tween 80 agar tests.

Results: When the results of conventional tests were evaluated together; of isolates 66 (35.9%) were as *C. albicans*, 58 (31.5%) were *C. parapsilosis*, 39 (21.1%) were *C. tropicalis*, 12 (6.5%) were *C. glabrata*, 6 (3.3%) *C. krusei* and 3 (1,6%) *C. kefyr* were identified. Although 6 (3.3%) of the isolates (4 urine, 2 blood culture isolates) were negative for germ tube test, it were evaluated as *C. albicans* for light blue colony color on chromatic agar and chlamidospore structure on corn agar-tween 80 agar. Blood culture isolates were identified according to the frequency of isolation (decreasing) as *C. parapsilosis*, *C. albicans*, *C. tropicalis* and *C. glabrata*; urine isolates were as *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr*. The study isolates were isolated from blood and urine samples of general anesthesia and reanimation, surgery, surgery and trauma, internal medicine, neurology, coronary and palliative intensive care patients, decreasing respectively. *Candida* isolation rate was found to increase with increasing patients age.

Conclusion: Germ tube, chromatic agar and cornmeal-tween 80 agar tests are sufficient in species level identification of *Candida* isolates but partially labor intensive, time consuming and subjective.

Keywords: *Candida*, blood, urine, conventional identification



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada binlerce mantar türü vardır fakat bunların hepsi insanda enfeksiyona neden olmaz. İnsanlarda en çok görülen patojen mantarlar *Candida* türleridir(Aslan ve ark., 2005). İnsanlarda cilt ve mukozaların normal florasında bulunmalarına rağmen *Candida* türleri ciddi enfeksiyonlara yol açabilmektedir ve bu enfeksiyonlarda son yıllarda artış kaydedilmektedir (Mardegan ve Foglio 2006, Branchini 1994). Florada bulunmaları nedeniyle oluşan enfeksiyonların çoğu endojen kaynaklıdır (Tümbay 1999). *Candida* türleri noninvaziv yüzeysel enfeksiyonlar oluşturmalarının yanı sıra derin dokularda da enfeksiyon oluşturma gibi geniş bir hastalık spektrumuna sahiptir (Aslan ve ark., 2005).Kandidemi, *Candida* türü bir mayanın kanda bulunması durumunu tanımlar ve invaziv kandidiyazın en sık rastlanan klinik durumudur (Fridkin 2005).Birçok çalışma kandideminin yüksek mortaliteyle ilişkili olduğunu ve antifungalle tedavi edilmeyen hastalarda bu mortalite oranlarının daha da arttığını göstermiştir(Nguyen 1995, Nucci 1998).

Kanser kemoterapisi, radyoterapi, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı, steroid ilaçların kullanımı ve kateterizasyon uygulamaları gibi tedavi yöntemleri, patojen olmayan bazı mayaların fırsatçı patojen olarak enfeksiyon etkeni olmasına yol açmaktadır (Koçoğlu 2005).

Doğada 200'ün üzerinde *Candida* türü bulunmaktadır (Aslan ve ark., 2005).*Candida* cinsi içerisinde ilk olarak yalnızca *C. albicans*'ın patojen olduğu bilinirken;günümüzde ise bu sayı artış göstermektedir (Hazen ve Howell 2007). *C.albicans*'ı *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.glabrata*, *C.krusei*, *C.kefyr* gibi diğer *Candida* türleri takip etmektedir (Yücel 2006).

Candida enfeksiyonlarının mikrobiyolojik tanısında standart yaklaşım, örneklerin mikroskopik incelemesi, kültür ile etkenin izolasyonu ve etkenin tür düzeyinde tanımlanmasına dayanmaktadır. Klinik örneklerden izole edilen, tür düzeyinde identifikasyonu rutin hasta hizmetleri laboratuvarında gerçekleştirilememiş olan maya izolatlarının identifikasyonunun konvansiyonel yöntemlerle tanımlanması amaçlanmaktadır. Bu yolla hem tür düzeyinde tanımlamada yöntemlerin karşılaştırılması hem de klinik örneklerin ait olduğu hastaneye ait maya tür dağılımının belirlenmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mikolojinin Tarihçesi

Deri, saç ve tırnakta hastalık yapan mantarlar eski çağlardan beri bilinmesine rağmen; bu konudaki asıl veriler 19. yüzyılda bildirilmeye başlanmıştır. Pamukçuk olarak bilinen oral lezyonlara ait yazılı belgeler Hipokrat ve Galen zamanına kadar dayanmaktadır. 1841'de Berg, pamukçuğun nedeninin mantar olduğunu kanıtlamış ve Robin, 1843 yılında organizmayı *Oidium albicans* olarak isimlendirmiştir. *Candida albicans* (*C. albicans*) için 100'den fazla farklı isim kullanılmıştır ancak 1890'da Zopf tarafından kullanılan *C. albicans* en yaygın olanıdır. İlk kez 1861 yılında Zenker tarafından derin yerleşimli bir *Candida* olgusu bildirilmiştir. *Candida* kaynaklı ilk endokardit vakası 1940 yılında tanımlanmıştır. *Candida* enfeksiyonlarının en ilginç dönemi, antibiyotiklerin yaygın kullanımıyla birlikte 1940'lı yıllarda başlamıştır. Bu tarihten sonra, önceden bildirilmemiş *Candida* türleriyle enfeksiyonlarda görülmeye başlamış ve *Candida* enfeksiyonlarının sıklığı kısa sürede artmıştır (Edwards 2005, Kwan ve ark. 1992). 1950'li yıllarda *Candida* enfeksiyonlarının önlenmesine yönelik organizasyon ihtiyacının farkına varılmış ve 1970'de, ABD'deki ulusal hastanelerin enfeksiyon verilerini prospektif olarak analiz eden Center for Diseases Control and Prevention (CDC) tarafından National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) sistemi kurulmuştur (Tümbay 1999).

2.2. *Candida*

2.2.1. Taksonomi

Candida cinsi yaklaşık 200 civarında tür içerir. Ancak bu yapay bir gruplamadır. Çeşitli *Candida* türlerinin teleomorfları (seksüel formları) keşfedildikçe; bu türlerin farklı cinsler içinde yer aldığı görülmüştür (*Clavispora*, *Debaryomyces*, *Issatchenkia* gibi). Dolayısıyla ile *Candida* cinsi ilişkisiz türlerin bir karışımıdır. *C. albicans*'ın taksonomik pozisyonu şu şekildedir: Eukaryota (superkingdom), Fungi (kingdom), Ascomycota (phylum), Saccharomycetes (class), Saccharomycetales (order), Debaryomycetaceae (family), *Candida* (genus), *Candida albicans* (species).

2.2.2. Hücre Yapısı

Mantarlar, fotosentez yapmayan; plazma membranı ve en dışta hücre duvarı bulunan ökaryotik hücrelerdir. Membranlı bir çekirdek ve içinde bir çekirdekçik ile lineer kromozomlar bulunur. Sitoplazmada mitokondri, golgi aygıtı, vakuoller, birkaç çeşit vezikül ve 80S ribozomlar gibi organeller ile hücre iskeleti bileşenleri yer almaktadır. *Candida* hücre membranı büyük miktarda sterol içerir, sterollerin %95'i ergosterol formundadır ve birçok antifungal ilaçergosterolün farklı sentez basamaklarında etkilidir (Lehmann 2005). Hücre duvarı, hücreye şeklini veren, hücreyosmotik basınca karşı koruyan ve molekül transferinde görev alan sert bir yapıdır. *Candida* hücre duvarı, antijenik belirteçlerbulundurur ve konak hücrelere tutunmayı sağlar. Hücre duvarının en temel bileşenleri olan karbonhidratlar; mannan, glukan (β -1,3 ve β -1,6) ve kitinden oluşmaktadır. Glukan ve kitin, duvarın yapısal iskeletini oluşturur ve glukanlar duvar ağırlığının %47-60'dır. Kitin N-asetilglukozamin polimeridir (Lehmann 2005, Chauhan ve ark. 2002). *Candida* hücre duvarındaki ana antijenik yapı olan mannan, iki serotiptir (A ve B). Hücre duvarının diğer bileşenleri proteinler (%5-15), lipitler (%2-5) ve inorganik fosfattır (Ruiz-Herrera 2006).

2.2.3. Mikolojik Özellikleri

Candida tek hücreli, tomurcuklanarak çoğalan, 3-4 μ m boyutlarında yuvarlak veya oval görünümlü (blastospor) mayalardır. Blastosporlar ana hücreden ayrılmadan uzayarak 5-10 μ m boyutlarında yalancı hif (pseudohif), bazen de gerçek hif oluştururlar (Gow 2002). Gram boyama ile tüm *Candida* türleri Gram pozitif boyanır. Maya elemanlarının örnekler içinde aranmasında Gram boyama, kalkoflor beyazı ve KOH (potasyum hidroksit) gibi yöntemler kullanılmaktadır (Shea 2007).

Candida türlerinin çoğu, yaygın kullanılan mikolojik ve bakteriyolojik besiyerlerinde iyi ürerler. Sabouraud dekstroz agar (SDA) gibi mikolojik besiyerlerinde 37°C'de 1-3 günde beyaz ya da krem renkli, yumuşak kıvamlı, genellikle S koloni morfolojisinde ve tipik maya kokulu koloniler oluştururlar (Mitchell 2004). *C. krusei* dışındaki *Candida* türlerinin üreaz enzimi yoktur. *Candida* türleri oksijen varlığında spesifik karbonhidratları tek karbon kaynağı olarak kullanabilirler. Bazıları fermentatiftir. Bu özellik klinik örneklerden izole edilen *Candida*'ların diğer mantarlardan ayırımında önemlidir (Hazen ve Howell 2007).

2.2.4. Tıbbi Önemi Olan Türler

Normal florada bulunan *Candida* hücreleri, herhangi bir nedenle savunma sistemi bozulmuş hastalarda dokuları istila ederek yaşamı tehdit eden invaziv enfeksiyonlara neden olabilirler. *C. albicans* hemen hemen tüm *Candida* enfeksiyonlarından en sık izole edilen türdür (Hazen ve Howell 2007). Bunun nedeni normal florada yüksek sıklıkta bulunması ve sahip olduğu bazı virülans faktörleridir (Calderone ve Gow 2002). *Candida* enfeksiyonlarından en sık izole edilen ikinci tür *C. glabrata*'dır ve normal gastrointestinal ve genital floranın üyesidir. En sık üriner sistem enfeksiyonlarına neden olur ancak, derin doku tutulumu ve kandidemiye de neden olabilmektedir. İzolatlarının büyük çoğunluğu flukonazole az duyarlıdır. *C. tropicalis* de *C. albicans* kadar virulan olduğu bilinen, invazyon yeteneği yüksek bir *Candida* türüdür. Tıbbi önemi olan diğer *Candida* türleri; *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*'dir. Nadir de olsa başka türlerle de enfeksiyon etkeni olarak karşılaşılabılır (Hazen ve Howell 2007, Mitchell 2004).

2.2.5. Patojenite

İnvaziv *Candida* enfeksiyonları genellikle immünsüprese hastalarda görüldüğü için, bu enfeksiyonların oluşmasında virülans faktörlerinin rolünün düşük olduğu kabul edilir. Bu nedenle invaziv *Candida* enfeksiyonları hem konak savunmasındaki yetersizlik hem de mikroorganizmanın virülans faktörlerinin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır.

2.2.5.1. Virulans Faktörleri

Candida sahip olduğu bazı özellikler ile konağın savunma sistemini yenerek hastalık oluşturmaya çalışır. Mikroorganizmanın kolonizasyon ve ardından invazyonu, konak hücreye adezyon ile başlamaktadır (Calderone 2002). Bu nedenle adezyon temel virülans faktörü olarak değerlendirilebilir. Adezyonu takiben biyofilm oluşumu önemli bir virülans faktörüdür. Yapay yüzeyler ve tıbbi cihazlar üzerinde biyofilm oluşumu birlikte antifungal ilaçlara sıklıkla direnç gelişmesi önemli bir sorun haline gelmiştir. Bazı hastalarda sistemik kandidiyaz damar içi kateterlerin kontaminasyonu ile başlamaktadır (Chandra ve ark. 2001). *Candida*, polisakkarit ya da glukoprotein yapıda adezinlere sahiptir. Bu adezinler, Als (agglutinin-like sequence) protein ailesi, Hwp1p, Eap1p, Csh1p ve daha az bilinen diğer hücre yüzey reseptörlerinden oluşmaktadır.

Fenotipik değişiklik, invazyon sırasında çevre şartlarına mantarın uyumunun sağlanmasında önemli bir faktördür. Çevresel koşullardaki değişiklikler (ısı, pH, CO₂ konsantrasyonu gibi) blastospor ile filamentöz yapılar (hif ya da pseudohiflerin) arasında morfolojik dönüşümlere neden olabilir. Doku hasarı ve invazyonda hifler rol oynamaktadır. Önemli diğer virulans faktörleri, proteazlar (salgısal asit proteaz: Sap), lipazlar ve fosfolipazlar gibi hidrolitik enzimlerin sentezi ve salınmasıdır. Bu enzimler, lezyon alanındaki bazı konak proteinlerinin (albumin, hemoglobın gibi) yıkılması ile doku hasarı, invazyon, konak savunmasından kaçış gibi mekanizmalarla *Candida* patogeneğine katkı sağlamaktadır (Yang 2003, Odds 2006).

2.2.5.2. Konağın Bağışık Yanıtı

Candida enfeksiyonlarına konak yanıtı, doğal bağışıklık ve hücre aracılı kazanılmış bağışıklık ile fungal virulans arasındaki ilişkinin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Mantarın mukozal yüzeyde uzun süre kommensal olarak kalması ya da patojenliğe dönüşümü, doğal ve kazanılmış bağışıklığın bütünü ile ilişkilidir. *Candida* enfeksiyonlarına doğal bağışıklıkta nötrofiller, monositler ve doku makrofajları, doğal öldürücü (NK) hücreler ile opsonin (spesifik antikorlar ve kompleman komponentleri), kollektin, defensin, mannoz bağlayan protein gibi moleküller görev almaktadır. *Candida*, deri veya mukoza engelini aştığında, kandidemi ve sistemik kandidiyaza karşı savunmada rol oynayan en önemli hücre nötrofillerdir ve bunların sayı ve/veya işlevlerindeki bozukluk, konağın *Candida* enfeksiyonlarına duyarlılığını arttırmaktadır. Bununla birlikte makrofajlar dissemine kandidiyazda büyük role sahiptir. Fungal enfeksiyonlara karşı özgül kazanılmış savunmada etkili mekanizma hücre aracılı immünitedir, ancak antikor yanıtının belli tipleri de koruyucu role sahiptir. Genellikle T-helper 1 aracılı immünite enfeksiyonun ortadan kaldırılmasında, Th2 ise enfeksiyona duyarlılıkta etkilidir. Fagositlerin etkinlikleri Th1 tipi sitokinler tarafından arttırılır; Th2 tipi sitokinler ise fagositik fonksiyonları bozar (Romani 2002, Ashman ve ark. 2004, Hohl ve ark. 2006).

2.3. *Candida* Enfeksiyonları

2.3.1 Yüzeyel *Candida* Enfeksiyonları

Yüzeyel *Candida* enfeksiyonları hem immünsüprese hem de immünkompetan bireylerde görülebilmektedir. Pamukçuk olarak bilinen oral *Candida* enfeksiyonu, dil ve ağız içi diğer yüzeylerde kremi beyaz yamalarla karakterize, oral kandidiyazın özgül bir şeklidir, ağrılıdır ve kaldırılırsa kanayabilir. Sıklıkla süt emen bebeklerde, kanserli, AIDS'li hastalarda, inhale steroid kullananlarda görülür. Akut veya kronik kandidiyaz, angular cheilitis ve kandidal lökoplaki gibi başka şekillerde de görülebilir. Tanı lezyonun görünümü, lezyondan alınan örneğin mikroskopik incelemesi ve kültürü ile konur. *Candida* özofajiti, genellikle hematopoetik veya lenfatik sistem kanseri tedavisi, antibiyotik, steroid ya da omeprazol kullanımı ve ilerlemiş HIV enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiş yüzeyel bir enfeksiyondur. Vulvovajinal kandidiyaz, yaygın görülen bir mukozal *Candida* enfeksiyonudur ve vajinitlerin en sık nedeni *Candida*'dır. Cilt, tırnak ve mukoz membranlarda kronik veya tekrarlayan *Candida* enfeksiyonları, kronik mukokutanöz kandidiyaz olarak anılmaktadır. Bu kliniğe sahip hastaların ortak özelliği, *Candida*'ya karşı etkili hücre aracılı immün yanıt geliştirememeleridir. *Candida* türleri cilt ve tırnakları tutan yüzeyel enfeksiyonlara da neden olabilir (Ruhnke 2002 , Edwards 2002).

2.3.2. Derin Yerleşimli *Candida* Enfeksiyonları

Derin yerleşimli *Candida* enfeksiyonları, direkt inokülasyon ya da hematogen yayılma ile oluşabilir. En sık alt üriner sistem enfeksiyonları şeklinde görülür. *Candida* türleri alt üriner sistemde kolonize olabilir ve alt ve üst üriner sistemde enfeksiyona neden olabilir. Semptomlar bakteriyel enfeksiyonlar ile aynıdır. Üriner kateter varlığı, diyabet, geniş spektrumlu antibiyotiklerin ya da immünoşüpresif ilaçların kullanımı en önemli risk faktörleridir (Öz 2010). *Candida* ile oluşan merkezi sinir sistemi enfeksiyonu nadirdir, genellikle dissemine kandidiyazın bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar. En sık görülen şekli menenjit, mikotik anevrizma ve beyin apseleri de görülebilir. Semptom ve bulgular, klasik menenjit tablosuna göre daha silik ve kronik seyrederek, mortalitesi yüksektir (Edwards 2002, Redmond 2007). Diğer nadir bir tutulum *Candida* nedenli pnömonidir. Fungal endokarditlerin en sık etkeni *Candida*'dır ve perikard, miyokard ile endokarda enfeksiyon oluşturabilir. Kalp cerrahisi, protez kalp

kapakları, santral venöz kateterler, intravenöz ilaç kullanımı, bakteriyel endokardit ve kalp kapağı yapısal bozuklukları önemli risk faktörleri arasında sayılabilir (Edwards 2002). *Candida* kaynaklı peritonit, sıklıkla kronik peritoneal diyaliz hastaları, karaciğer ya da pankreas transplant hastaları ve pankreatit ya da gastrointestinal perforasyon nedeniyle cerrahi müdahale geçirmiş hastaları etkilemektedir. Peritoneal diyaliz hastalarındaki fungal peritonitlerin yaklaşık %75'inde etken *Candida*'dır (Öz 2010). *C. albicans* endojen oftalmitleerin en sık nedenlerindedir. Ayrıca ekzojen oftalmite, keratit gibi enfeksiyonlara da neden olabilir. Genellikle sistemik bir hastalık varlığında (diyabet, immünsüpresyon) ortaya çıkar. Kandidemi, cerrahi, lokal steroid ya da antibakteriyel ilaç kullanımı, göz anomalileri ve intravenöz kateterler enfeksiyona zemin hazırlayan risk faktörleridir (Thomas 2003). Kemik ve yumuşak doku enfeksiyonları oldukça nadir görülen enfeksiyonlardır ve genellikle kandideminin geç komplikasyonu olarak ortaya çıkarlar. Tanı ve tedavisi güçtür (Edwards 2002). Kronik dissemine kandidiyaz, akut lösemi tedavisi alan hastalar ya da uzun süre nötropenik kalan kemik iliği transplant alıcılarında görülen dissemine *Candida* enfeksiyonunun bir sendromudur. Hastalarda çoklu karaciğer ve dalak apseleri mevcuttur. Morbidite ve mortalitesi yüksektir (Sallah ve ark. 2001).

2.3.3 Kandidemi

Kandidemi, *Candida* türü bir mayanın kanda bulunması durumunu tanımlar ve invaziv kandidiyazın en sık rastlanan klinik durumudur. Kan kültüründe bir maya asla kontaminant olarak kabul edilmemeli ve kaynağı tesbit edilmelidir. Kandideminin sebebi birçok değişik organ veya enfekte bir kateter olabilir (Fridkin 2005). Kandidemili tüm vakalarda antifungal bir ilaçla tedavi gerekir (Pappas 2009); sadece kateterin çıkarılması tedavi için yeterli sayılmaz. Birçok çalışma kandideminin yüksek mortaliteyle ilişkili olduğunu ve antifungalle tedavi edilmeyen hastalarda bu mortalite oranlarının daha da arttığını göstermiştir (Nguyen 1995, Nucci 1998).

Candida albicans kandideminin en sık sebebidir ancak son yıllarda non-*albicans* türlerin izolasyon sıklığı da artmıştır. Özellikle *C. glabrata* ve *C. parapsilosis* non-*albicans* türler arasında öne çıkarken; *C. tropicalis* ve *C. krusei* de artan oranlarıyla dikkat çekmektedir. Bazı *C. glabrata* ve tüm *C. krusei* suşlarında görülen flukonazole direnci nedeniyle bu değişim önem arz etmektedir. *C. parapsilosis*'de, tüm

ekinokandinler için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) breakpoint değerleri diğer *Candida* türlerinden daha yüksektir(Carol ve ark. 2015).

2.4. *Candida* Enfeksiyonlarının Tanısı

Candida enfeksiyonlarının mikrobiyolojik tanısında standart yaklaşım; örneklerin mikroskopik incelemesi, kültür ile etkenin izolasyonu ve etkenin tür düzeyinde tanımlanmasına dayanmaktadır.

2.4.1. Örneklerin Alınması ve Taşınması

Candida enfeksiyonu şüphesi durumunda, örnekler alındıktan sonra en geç iki saat içinde laboratuvara iletilmeli, mümkün olan en kısa sürede işleme alınmalı, doku ve sürüntü örneklerinin ise kurumasına engel olunmalıdır. Kısa sürede işleme alınamayacak steril örnekler 37°C’de, normal flora ile kontamine olma olasılığı yüksek olan örnekler ise +4°C’de saklanmalıdır(Hazen ve Howell, 2004).

2.4.2. Mikroskopik İnceleme

Candida enfeksiyonlarının tanısında, ilk adım mikroskopik incelemedir ve örneklerin Gram, metilen mavisi veya kalkoflor beyazı ile boyanarak incelenmesinde tomurcuklanan maya hücreleleri, hif ya da yalancı hiflerin görülmesi tanıda değerlidir. Cilt, tırnak gibi keratinize ya da epitelyal doku örnekleri %10-30 KOH ile muamele edilerek incelenmelidir. Beyin omurilik sıvısı, idrar, bronkoalveolar lavaj gibi sıvı örneklerde maya hücreleri yoğun olmayacağından, santrifüj işleminden sonra Gram boyası ile incelenmesi ayrıca balgam örneklerinde musini parçalamak amacı ile örneğin homojenize edilmesi duyarlılığı arttırmaktadır (Richardson 2002).

2.4.3. Kültür

Etkenin izolasyonu amacıyla, örneklerin kültürü yapılmalıdır. Etkenin izolasyonu antifungal duyarlılık testlerinin uygulanabilmesi ve epidemiyolojik çalışmalar için de gereklidir (Mitchell 2004). Yüzeysel enfeksiyonların mikroskopik incelemesinde fungusun görülmesini takiben; etkenin kültürde üretilmesi tanıyı kesinleştirir (Edwards 2002). İnvaziv *Candida*enfeksiyonlarının tanısında da kültür önemlidir. Pozitif bir kan kültürü sistemik bir enfeksiyonu ya da kontamine intravenöz

girişimlere bağlı geçici bir kandidemiği işaret edebilir. Ancak solunum veya sindirim sisteminden elde edilen pozitif bir kültür kolonizasyon da olabileceğinden, balgam ya da gaita örneğinden izolasyon tek başına tanı için yeterli değildir. Bu nedenle steril bölge örnekleri elde edilmeli ve sonuçlar klinik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir (Richardson 2002, Mitchell 2004). *Candida*, mikrobiyoloji laboratuvarında rutin kullanılan besiyerlerde kolaylıkla ürer. Saboraud dekstroz agar (SDA), yüksek şeker konsantrasyonu ile bakterilerin üremesini baskımlarken, mantarların üremesini kolaylaştırır. Mantar şüpheli örnekler SDA besiyerine inoküle edilerek; oda ısısı (22-26°C) ve 37°C'de inkübe edilirler. Maya kolonileri 24-48 saatte belirginleşir. Dissemine kandidiyaz ve kandidemi düşünüldüğünde mutlaka kan kültürü yapılmalıdır. Ancak kan kültürü, pozitiflik oranı düşük olduğundan birkaç kez tekrarlanmalıdır. Pozitiflik oranını ve üreme hızını arttırmak için santrifügasyon teknikleri ve sürekli monitorizasyon yapan otomatize sistemler geliştirilmiştir. İnvaziv fungal enfeksiyon tanısında klinik örneklerin mikroskopik incelemesi ve kültürü, hala altın standart yöntemler olmakla birlikte; duyarlılık ve özgüllüğü yetersizdir ve fungal yükün yükseldiği, enfeksiyonun ileri evrelerinde pozitifleşmektedirler (Morrell 2005).

2.4.3.1. Germ Tüp

Candida albicans'ın hızlı ön identifikasyonu için kullanılan en değerli ve basit testlerden biri germ tüp testidir. Test ön identifikasyonu sağlar, çünkü tüm *C. albicans* izolatları germ tüp oluşturmazlar. Rutinde izole edilen *C. albicans*'ların %5'i germ tüp negatif sonuçlanabilmektedir. *C. albicans*'ın yanısıra *C. dubliniensis* ve *C. tropicalis*'in bazı suşları da germ tüp oluşturma özelliğine sahiptir (Murray ve ark. 2007).

Bir maya hücresinden çıkan parmaksız uzantılar olan germ tüpler, gerçek bir hif başlangıcıdır. Bu yapı, germ tüp ve maya hücresinin birleşim yerinde bir daralma bulunmaması ve germ tüpte paralel hücre duvarları varlığı ile yalancı hiften ayırdedilebilmektedir. Gerçek germ tüpler, 3 saat boyunca 37°C'de serumda inkübe edildikten sonra *C. albicans* ve *C. dubliniensis* tarafından oluşturulmaktadır. *C. tropicalis*'in oluşturduğu germ tüpte ise daha büyük bir blastospor vardır ve hif ile bağlantı bölgesi daha belirgindir yani maya hücresi ile büyüyen hifal hücre arasında bir darlık (boğum) bulunmaktadır. Bilinen bir *C. albicans* kültürünün pozitif kontrol olarak kullanılmasının yanı sıra, *C. tropicalis* ve *C. glabrata*'nın kullanıldığı negatif

kontrollerde testte yer almalıdır. Test süresi 4 saati aşmamalıdır çünkü diğer hif oluşturan mayalar da bu süreden sonra çimlenmeye başlarlar. Ayrıca maya inokulumunun yoğun olması ve ortamda bakterilerin bulunması da yalancı negatif sonuçlara neden olabilir(Murray ve ark. 2007).

2.4.3.2. Kromojenik Kültür

Kromojenik agar besiyerleri kullanılarak, koloni renkleri değerlendirilerek gerçekleştirilen test sistemleridir. Bu test, ekzoenzim aktivitesi sonrası parçalanmış çeşitli substratlardan farklı kromojenik yıkım ürünlerinin salınması prensibine dayanmaktadır. Burada identifikasyonun yaklaşık olduğunun bilinmesi önemlidir. Maya identifikasyonunda kullanılan, ticari olarak mevcut çok sayıda kromojenik besiyeri bulunmaktadır. CHROMagar *Candida* (CHROMagar, Fransa), 10'dan fazla türün ayrımını yapabilmekte ve *C.albicans*, *C.tropicalis*, ve *C.krusei*'nin ön identifikasyonu için pazarlanmaktadır(Pfaller ve ark., 1996).CandidaID (bioMerieux, Fransa) ve CandiSelect (Bio-Rad, Fransa), Oxoid Chromogenic Candida Agar (OCCA, İngiltere) ve HiChrome (HiMedia Laboratuvarları, Hindistan) da bu besiyerlerdendir (URL-1)

CHROM agar, özellikle kandaki karışık maya enfeksiyonlarının saptanmasında ve identifikasyon sorunlarını çözmede kullanılır. Ancak tek bir kromojenik besiyeri, kan kültüründeki karışık maya olaylarının tümünü saptamaz. *C. albicans* suşlarının %2-10'unun, bu kromojenik besiyerlerinde renkli koloni yerine beyaz koloni oluşturduğu saptanmıştır. Bu durum, söz konusu besiyerlerinin sadece ön identifikasyon sağlayabildiklerinin önemli bir kanıtıdır. Ekzoenzim aktivitesine dayalı herhangi bir hızlı testte olduğu gibi, kesinlikle üreticinin önerdiği yöntem kullanılmalıdır. İnkübasyon süresi ve ısısı, koloni görünümünü önemli derecede etkilemektedir(Murray ve ark., 2007).

2.4.3.3. Corn Meal Agar

Bu amaçla pirinç ekstresi-Tween 80 agar, Mısır unlu (Cornmeal)-Tween 80 agar, Wolin Bevis agar, Oxgall agar veya Czapek Dox-Tween 80 agar besiyerlerinden birine test edilecek maya kolonisinden bir parça alınıp iğne öze ile birbirine paralel çizgiler şeklinde ekim yapılır. Ekim alanı steril bir lamelle kapatılarak besiyeri 26-27°C'de 24-72 saat inkübe edilir. Kapatılan lamelin ortamın oksijenini azaltması ve

Tween 80'in yüzey gerilimini düşürmesi klamidospore ve pseudohif üretimini artırır. Hiflerin içinde (ara klamidospore), kenarında (yan klamidospore) veya uçlarında (uç klamidospore) gelişebilen, büyük, yuvarlak, sitoplazması yoğunlaşmış ve kalın duvarlı klamidosporelar görülür. Bu yapılar, besin eksikliği ve diğer uygunsuz çevre koşullarına karşı kandidaların canlılığını korumasını sağlar. Mısır unlu agar gibi besin açısından fakir ortamlarda mayaların oluşturduğu blastospore, pseudohif, hif yapısı ve klamidospore varlığı mikroskopik olarak değerlendirilir ve kandidaların iderntifikasyonunda kullanılır. Uzun yıllar sadece *C.albicans*'in tanımlanmasında kullanılmış olan mısır unlu agarda diğer maya türleri de mikroskopik morfolojik özelliklerine göre tanımlanabilmektedir(İnci 2011, Rinaldi 2000).

Candida albicans izolatlarının büyük bir çoğunluğu (>%90), mısır unu agar, piriñçli-tween 80 agar gibi besiyerlerine ekildiklerinde ve 25°C'de 72 saat inkübe edildiklerinde karakteristik klamidospore oluştururlar. Bu özellik *C.albicans* için germ tüp oluşumu kadar tipiktir. *C.tropicalis* ise 25°C'de 72 saat inkübe edildikten ve bir haftadan fazla süreyle +4°C'de bırakıldıktan sonra klamidospore oluşturabilir. *C.tropicalis*'in oluşturduğu klamidosporelar kalın bir duvarın olmaması ve sitoplazma içerisinde yansıma yapan globüllerin bulunmamasıyla *C. albicans*'ın oluşturduğu klamidosporelardan ayrılır (Yıldıran 1999, Çotuk 2003).*C. tropicalis*, mısır unu-tween 80 agarda yalancı hif ve yalancı hif boyunca tek tek veya kümeler halinde dizilen blastosporelar oluşturur. Çok nadir olarak az sayıda klamidospore da yapabilir. Ancak bu klamidosporelar *C.albicans*'a ait klamidosporelardan destek bir hücrenin bulunmasıyla ayrılır. *C.tropicalis*'e ait klamidosporelar gözyaşı damlası veya armut şeklinde olup daha küçük çaplıdır ve tekrarlayan pasajlarla kaybolabilirler. *C. parapsilosis*, mısır unu-tween 80agarda yalancı hif boyunca tek tek veya bazen küçük kümeler halinde blastokonidyumlar bulunur. En önemli mikroskopik özelliği arada iri hiflerin oluşturduğu dev hücrelerin bulunmasıdır. Mısır unlu agarda, gerçek ya da yalancı hif oluşturmamasıyla kolaylıkla tanınabilir. *C. guilliermondii*, mısır unu-tween 80agarda yalancı hiflerin çevresinde küçük blastospore kümeleri oluşturur, yalancı hifler kısa ve az sayıdadır *C. kefyr*, mısır unu-tween 80agarda yalancı hifler ve bunun etrafında uzun, genellikle hiften ayrılıp birbirine paralel dizilim gösteren blastokonidyumlar gözlenir. Bu görünüm ırmakta yüzen kütüklere benzetilir. *C. krusei*, mısır unu-tween 80agarda uzamış, dallanan yalancı hifler ve bu hiflerin septalarında ağaca benzer dizilim gösteren

blastokonidiumlar gözlenir. *C. lusitaniae*, mısır unu-tween 80 agarda az sayıda yalancı hif, bazen de gerçek hif ve kısa zincirler oluşturan uzun blastokonidiumlar gözlenebilir. *C. dubliniensis*, *C. albicans* ile fenotipik olarak yakın ilişkilidir. Koloni morfolojisi ve mikroskopik görünümü *C. albicans* ile aynıdır ancak, *C. dubliniensis* 25°C'de üreyemez ve klamidosporları çok daha fazladır. *C. albicans* ile ayrımlarında moleküler metodların yararlı olacağı bildirilmektedir. Mısır unu-tween 80 agarda *C. dubliniensis* klamidosporları *C. albicans* klamidosporlarından farklılık gösterir. *C. albicans* genellikle gerçek veya psödohiflerin ucunda tek tek klamidosporlar üretir. Buna karşın *C. dubliniensis*, genellikle çiftler halinde veya üçlü; hatta bazen psödohifin ucundaki aynı taşıyıcı hücreye yapışmış kalın duvarlı birkaç klamidospordan oluşan kümeler oluştururlar (Kaya Bozkurt, 2011).

2.4.4. Manuel İdentifikasyon Testleri

Manuel identifikasyon yöntemleri koloni morfolojisi, karbonhidrat asimilasyon testleri, fenoloksidaz ve üreaz enzimlerinin saptanması ve SDA buyyonunda yüzeyde zar ve gaz oluşumunun araştırılması gibi yöntemleri kapsamaktadır. Bu grupta API 20C AUX (bioMérieux), Auxacolor (Bio-Rad), Candifast (ELITech Group), ID 32 C (bioMérieux), RapID Yeast Plus (Remel), UniYeast-Tek (Remel) testleri ticari olarak geliştirilmiş karbonhidrat asimilasyon testleridir (Marcos ve ark.,2013).

2.4.5. Otomatize İdentifikasyon Sistemleri

Bakterilerde yaygın kullanılan otomatize identifikasyon sistemleri, mantarların identifikasyonunda da giderek artan şekilde kullanılmaktadır. Biolog YT Microplate (Biolog), MicroScan Rapid YS (Siemens), Sherlock MIS (MIDI, Inc.), Vitek YBC (bioMérieux), Vitek 2 YBC (bioMérieux) örnek olarak verilebilir (Shahzad ve ark. 2012).

2.4.6. Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization: Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS)

Matrix associated laser desorption ionization time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS), mantarların identifikasyonunda kullanılan en yeni yöntemlerdendir. Bu çok hızlı ve doğru teknik, az tecrübe ve zaman gerektirir. Yöntemin temelinde

ribozomal proteinler esas alınmaktadır. Tüm hücreler veya ekstrat kimyasal matriks içine konur ve lazerle iyonize edilir. Örnek MS içerisine bir şırınga pompası ile püskürtülmektedir. Damlacıklar buharlaştıkça, yükler damlacıkların içinde bulunan moleküllere transfer olur. Çoklu yüklü iyonlar oluşur. Oluşan moleküller detektöre aktarılır. Kütle analizinde ayırım genellikle kütle-yük oranı ile yapılmaktadır. İyonizasyon durumlarına göre tanımlama yapılır (Wieser ve ark. 2012).

2.4.7. Serolojik Yöntemler

İnvaziv *Candida* enfeksiyonlarının erken tanısı, nonspesifik klinik semptom ve bulgular nedeniyle oldukça zordur. Ayrıca sıklıkla negatif sonuçlanan ya da geç pozitifleşen kan kültürü gibi geleneksel yöntemler hastalığın tanısında çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle invaziv *Candida* enfeksiyonlarının hızlı tanısına yönelik birkaç serolojik test geliştirilmiştir. Örnek eldesi için invaziv işlem gerekmemesi serolojik yöntemlerin önemli bir avantajıdır. Ancak kolonizasyona bağlı yanıtlar ve immün düşkün hastalarda antikor yanıtının yetersiz gelişebilmesi gibi antikor tarama testlerinin de avantajını oluşturmaktadır (Walsh ve Chanock 1998).

Mannan, *Candida* hücre duvarındaki üç önemli polisakkaritten (beta glukan, kitin, mannan) biridir. Enfeksiyon sırasında dolaşıma geçer ve serolojik yanıtı oluşturan en önemli *Candida* antijenidir (Martínez ve ark. 1998). Kanda mannan antijenlerini tespit etmek üzere ticari testler geliştirilmiştir. Ancak mannanın kandayarı ömrü kısa olduğu için, tek serum örneği ile testin duyarlılığı azalmaktadır (Sendid ve ark 1999). Bu nedenle hastalardan sık kan örneği alınması gerekmektedir. Yüksek riskli hastalarda antikor testleri ile birlikte yapıldığında duyarlılık ve özgüllüğün arttığı belirlenmiştir (Mikulska ve ark. 2010). Antijen tespiti invaziv mikozlu hastaların tanısı ve takibinde önemli bir araç olmakla birlikte sonuçlar konak risk faktörleri, klinik semptom ve bulguları ve radyolojik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir. 1,3-β-D-glukan testi, panfungal bir testtir; maya-küf ayırımı yapamamaktadır. *Aspergillus*, *Fusarium*, *Candida* ve *Trichosporon* gibi invaziv fungusların tanısında, enfeksiyonu klinik tanıdan ortalama 10 gün önce yüksek bir duyarlılık (%97) ve özgüllükle (%93) tespit edebilmektedir (Odabasi ve ark. 2004).

2.4.8. Nükleik Asit Testleri

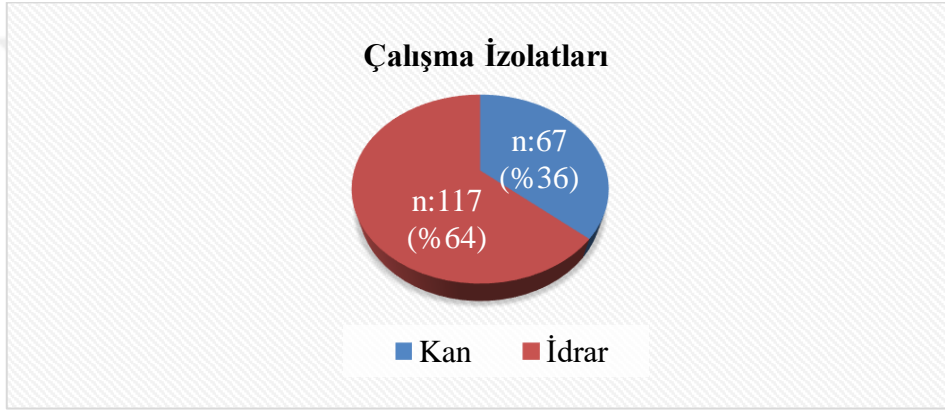
Panfungal ve fungus özgül polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testleri, henüz standardize edilememiştir; bu nedenle ticari olarak geliştirilmiş bir moleküler tanı sistemi bulunmamaktadır (Alexander ve Pfaller 2006). DNA (Deoksiribo Nükleik Asit) tespitine dayalı yöntemlerin rutin laboratuvara adaptasyonu öncesinde fungal DNA eldesi için en uygun ekstraksiyon yöntemi, uygun DNA hedefi ve uygun moleküler yöntem belirlenmiş olmalıdır. Son yıllarda ribozomal DNA gen bölgesi (18S geni, 5.8S geni, 28S geni ve internal transcribed spacer 1 ve 2 bölgeleri) ümit veren bir hedef olarak görülmektedir (Einsele ve Loeffler 2008). Fungal enfeksiyonlar taranırken, tüm fungal türler arasında büyük oranda korunmuş sekanslar kullanılabilirken, değişken sekanslar tür identifikasyonu için önerilmektedir. Genellikle yüksek performans bildiren yayınlara rağmen, invaziv fungal enfeksiyonların tanısında moleküler yöntemler henüz klinik kullanıma girememiştir (White ve ark. 2005).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Çalışma Grubu İzolatları

Bu çalışmada, Giresun Üniversitesi A. İlhan Özdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesinin farklı servislerinden Mikrobiyoloji Hasta Hizmetleri Laboratuvarı'na Şubat 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında gönderilen 184 hastaya ait klinik örneklerden (67 Kan kültürü izolatu ve 117 idrar izolatu) izole edilen toplam 184 maya izolatu kullanılmıştır.



Şekil 3-1:Çalışma izolatlarının örnek tipine göre dağılımı

Çalışma grubu izolatlarının hasta no, izolat no, izolat kodu, izolasyon tarihi, örnek tipi ve servis bilgileri Tablo 3-1'de gösterilmektedir.

Tablo 3-1:Çalışma grubu izolatlarının hasta no, izolat no, izolat kodu, izolasyon tarihi, örnek tipi ve servis bilgileri

İzolatu No	İzolatu Kodu	İzolatu Tarihi	Örnek Tipi	Örneğin Gönderildiği Servis
1	Z184	13.02.2017	Kan	Dahiliye Yoğun Bakım Servisi
2	Z183	13.02.2017	Kan	Genel Yoğun Bakım Servisi
3	Z182	14.02.2017	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
4	Z181	15.02.2017	İdrar	Cerrahi Yoğun Bakım Servisi
5	Z180	16.02.2017	İdrar	Nöroloji Yoğun Bakım Servisi
6	Z179	16.02.2017	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
7	Z178	18.02.2017	Kan	Genel Yoğun Bakım Servisi
8	Z177	24.02.2017	Kan	Dahiliye Yoğun Bakım Servisi
9	Z176	24.02.2017	İdrar	Koroner Yoğun Bakım Servisi
10	Z175	27.02.2017	İdrar	Cerrahi Yoğun Bakım Servisi

Tablo 3-1'in devamı

11	Z174	28.02.2017	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
12	Z173	01.03.2017	İdrar	Koroner Yoğun Bakım Servisi
13	Z172	01.03.2017	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
14	Z171	05.03.2017	Kan	Genel Yoğun Bakım Servisi
15	Z170	07.03.2017	Kan	Genel Yoğun Bakım Servisi
16	Z169	08.03.2017	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
17	Z168	08.03.2017	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
18	Z167	11.03.2017	Kan	Genel Yoğun Bakım Servisi
19	Z166	11.03.2017	Kan	Genel Yoğun Bakım Servisi
20	Z165	11.03.2017	Kan	Genel Yoğun Bakım Servisi
21	Z164	17.03.2017	Kan	Genel Yoğun Bakım Servisi
22	Z163	17.03.2017	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
23	Z162	17.03.2017	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
24	Z161	17.03.2017	İdrar	Cerrahi Yoğun Bakım Servisi
25	Z160	20.03.2017	Kan	Anestezi Ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi
26	Z159	20.03.2017	İdrar	Cerrahi Yoğun Bakım Servisi
27	Z158	20.03.2017	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
28	Z157	20.03.2017	İdrar	Nöroloji Yoğun Bakım Servisi
29	Z156	22.03.2017	Kan	Dahiliye Yoğun Bakım Servisi
30	Z155	22.03.2017	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
31	Z154	25.03.2017	Kan	Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi
32	Z153	25.03.2017	Kan	Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi
33	Z152	27.03.2017	Kan	Genel Yoğun Bakım Servisi
34	Z151	27.03.2017	Kan	Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi
35	Z150	27.03.2017	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
36	Z149	03.04.2017	Kan	Genel Yoğun Bakım Servisi
37	Z148	04.04.2017	Kan	Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi
38	Z147	04.04.2017	Kan	Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi
39	Z146	11.04.2017	Kan	Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi
40	Z145	18.04.2017	İdrar	Cerrahi ve Travma Yoğun Bakım Servisi
41	Z144	20.04.2017	İdrar	Cerrahi Yoğun Bakım Servisi
42	Z143	24.04.2017	İdrar	Cerrahi ve Travma Yoğun Bakım Servisi
43	Z142	28.04.2017	Kan	Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi
44	Z141	05.05.2017	Kan	Genel Yoğun Bakım Servisi
45	Z140	11.05.2017	İdrar	Cerrahi Yoğun Bakım Servisi
46	Z139	11.05.2017	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
47	Z138	18.05.2017	Kan	Genel Yoğun Bakım Servisi
48	Z137	18.05.2017	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
49	Z136	18.05.2017	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
50	Z135	21.05.2017	Kan	Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi
51	Z134	22.05.2017	İdrar	Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi
52	Z133	24.05.2017	İdrar	Cerrahi Yoğun Bakım Servisi
53	Z132	24.05.2017	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
54	Z131	26.05.2017	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi

Tablo 3-1'in devamı

55	Z130	26.05.2017	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
56	Z129	03.06.2017	Kan	Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi
57	Z128	04.06.2017	Kan	Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi
58	Z127	05.06.2017	Kan	Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi
59	Z126	06.06.2017	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
60	Z125	08.06.2017	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
61	Z124	09.06.2017	Kan	Cerrahi ve Travma Yoğun Bakım Servisi
62	Z123	10.06.2017	Kan	Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi
63	Z122	12.06.2017	Kan	Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi
64	Z121	12.06.2017	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
65	Z120	14.06.2017	Kan	Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi
66	Z119	14.06.2017	İdrar	Cerrahi ve Travma Yoğun Bakım Servisi
67	Z118	15.06.2017	Kan	Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi
68	Z117	16.06.2017	İdrar	Cerrahi ve Travma Yoğun Bakım Servisi
69	Z116	20.06.2017	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
70	Z115	22.06.2017	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
71	Z114	28.06.2017	Kan	Dahiliye Yoğun Bakım Servisi
72	Z113	28.06.2017	Kan	Dahiliye Yoğun Bakım Servisi
73	Z112	29.06.2017	Kan	Nöroloji Yoğun Bakım Servisi
74	Z111	29.06.2017	Kan	Nöroloji Yoğun Bakım Servisi
75	Z110	03.07.2017	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
76	Z109	03.07.2017	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
77	Z108	03.07.2017	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
78	Z107	13.07.2017	Kan	Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi
79	Z106	20.07.2017	Kan	Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi
80	Z105	20.07.2017	Kan	Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi
81	Z104	21.07.2017	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
82	Z103	21.07.2017	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
83	Z102	21.07.2017	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
84	Z101	21.07.2017	İdrar	Cerrahi ve Travma Yoğun Bakım Servisi
85	Z100	24.07.2017	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
86	Z99	24.07.2017	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
87	Z98	08.12.2017	İdrar	Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi
88	Z97	11.12.2017	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
89	Z96	11.12.2017	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
90	Z95	13.12.2017	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
91	Z94	09.01.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
92	Z93	09.01.2018	İdrar	Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi
93	Z92	10.01.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
94	Z91	29.01.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi

Tablo 3-1'in devamı

95	Z90	29.01.2018	İdrar	Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi
96	Z89	05.02.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
97	Z88	05.02.2018	İdrar	Cerrahi Yoğun Bakım Servisi
98	Z87	13.02.2018	Kan	Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi
99	Z86	13.02.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
100	Z85	14.02.2018	İdrar	Cerrahi Ve Travma Yoğun Bakım Servisi
101	Z84	15.02.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
102	Z83	15.02.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
103	Z82	16.02.2018	İdrar	Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi
104	Z81	01.03.2018	İdrar	Cerrahi ve Travma Yoğun Bakım Servisi
105	Z80	08.03.2018	Kan	Nöroloji Yoğun Bakım Servisi
106	Z79	09.03.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
107	Z78	10.03.2018	Kan	Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi
108	Z77	13.03.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
109	Z76	13.03.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
110	Z75	13.03.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
111	Z74	14.03.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
112	Z73	15.03.2018	Kan	Genel Yoğun Bakım Servisi
113	Z72	16.03.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
114	Z71	16.03.2018	İdrar	Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi
115	Z70	16.03.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
116	Z69	19.03.2018	Kan	Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi
117	Z68	19.03.2018	İdrar	Cerrahi ve Travma Yoğun Bakım Servisi
118	Z67	20.03.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
119	Z66	20.03.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
120	Z65	21.03.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
121	Z64	22.03.2018	İdrar	Cerrahi ve Travma Yoğun Bakım Servisi
122	Z63	22.03.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
123	Z62	26.03.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
124	Z61	28.03.2018	Kan	Genel Yoğun Bakım Servisi
125	Z60	28.03.2018	Kan	Genel Yoğun Bakım Servisi
126	Z59	28.03.2018	Kan	Genel Yoğun Bakım Servisi
127	Z58	28.03.2018	İdrar	Cerrahi ve Travma Yoğun Bakım Servisi
128	Z57	28.03.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
129	Z56	29.03.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
130	Z55	30.03.2018	Kan	Genel Yoğun Bakım Servisi
131	Z54	11.04.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
132	Z53	11.04.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
133	Z52	16.04.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
134	Z51	16.04.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
135	Z50	17.04.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
136	Z49	17.04.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
137	Z48	17.04.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi

Tablo 3-1'in devamı

138	Z47	17.04.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
139	Z46	17.04.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
140	Z45	20.04.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
141	Z44	20.04.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
142	Z43	22.04.2018	Kan	Genel Yoğun Bakım Servisi
143	Z42	22.04.2018	Kan	Genel Yoğun Bakım Servisi
144	Z41	22.04.2018	İdrar	Cerrahi Yoğun Bakım Servisi
145	Z40	24.04.2018	Kan	Genel Yoğun Bakım Servisi
146	Z39	25.04.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
147	Z38	30.04.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
148	Z37	11.06.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
149	Z36	06.08.2018	İdrar	Koroner Yoğun Bakım Servisi
150	Z35	07.08.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
151	Z34	09.08.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
152	Z33	14.08.2018	Kan	Dahiliye Yoğun Bakım Servisi
153	Z32	14.08.2018	Kan	Dahiliye Yoğun Bakım Servisi
154	Z31	14.08.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
155	Z30	27.08.2018	Kan	Genel Yoğun Bakım Servisi
156	Z29	28.08.2018	Kan	Cerrahi ve Travma Yoğun Bakım Servisi
157	Z28	28.08.2018	Kan	Cerrahi ve Travma Yoğun Bakım Servisi
158	Z27	29.08.2018	İdrar	Cerrahi Yoğun Bakım Servisi
159	Z26	29.08.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
160	Z25	08.10.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
161	Z24	14.10.2018	Kan	Cerrahi ve Travma Yoğun Bakım Servisi
162	Z23	15.10.2018	Kan	Cerrahi ve Travma Yoğun Bakım Servisi
163	Z22	16.10.2018	Kan	Cerrahi ve Travma Servisi Yoğun Bakım Servisi
164	Z21	16.10.2018	Kan	Cerrahi ve Travma Yoğun Bakım Servisi
165	Z20	16.10.2018	İdrar	Dahiliye Yoğun Bakım Servisi
166	Z19	16.10.2018	İdrar	Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi
167	Z18	17.10.2018	Kan	Genel Yoğun Bakım Servisi
168	Z17	18.10.2018	Kan	Palyatif Yoğun Bakım Servisi
169	Z16	22.10.2018	Kan	Cerrahi ve Travma Yoğun Bakım Servisi
170	Z15	22.10.2018	Kan	Cerrahi ve Travma Yoğun Bakım Servisi
171	Z14	23.10.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
172	Z13	23.10.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
173	Z12	23.10.2018	İdrar	Nöroloji Yoğun Bakım Servisi
174	Z11	23.10.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
175	Z10	25.10.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
176	Z9	31.10.2018	Kan	Genel Yoğun Bakım Servisi
177	Z8	01.11.2018	İdrar	Dahiliye Yoğun Bakım Servisi
178	Z7	03.11.2018	Kan	Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi
179	Z6	06.11.2018	Kan	Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi
180	Z5	06.11.2018	İdrar	Cerrahi Yoğun Bakım Servisi

Tablo 3-1'in devamı

181	Z4	06.11.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
182	Z3	12.11.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
183	Z2	12.11.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi
184	Z1	12.11.2018	İdrar	Genel Yoğun Bakım Servisi

Çalışmaya dahil edilen referans suşların adları ve farklı suş koleksiyonlarındaki kodları tablo 3-2'de belirtilmiştir.

Tablo 3-2: Referans suş ve suş koleksiyonlarındaki kodları

Referans suş adı	CBS kodu	ATCC kodu	NIH kodu	DSM kodu
<i>Candida albicans</i>	6431	10231	3147	1386

3.1.2. Araç ve Gereçler

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na ait; etüv (nüve FN120, Türkiye), sınıf II biyogüvenlik kabini (ESCO Class II BSC Airstream AC2-4E8, Türkiye), -20 °C (ARÇELİK, Türkiye) ve -80 °C derin dondurucu (Wisd WUF-500, Kore), +4 °C buzdolabı (BEKO, Türkiye), pastör fırını (Wiseven WON-500, Kore), otoklav (ALP CL-32L, Japonya), Işık mikroskobu (Nikon Eclipse E100), otomatik pipetler (Gilson, Fransa), çalkalamalı su banyosu (GFL 1083, Almanya), manyetik karıştırıcı (Wisd MSH-20A, Kore), hassas terazi (Shimadzu, AUX220, Japonya), distile su cihazı (nüve ND12, Türkiye), bunzen beki ve manyetik bar kullanıldı. Farklı hacimlerde cam tüp, erlenmayer, mezür, balon joje ve şişe kullanıldı. 2.0 ml'lik cryovial, pipet ucu (1000 µL), otoklav bandı, alimünyum folyo, eldiven, cama yazar kalem, lam, lamel, plastik petri kutusu ve plastik öze sarf malzemeleri kullanıldı.

3.1.3. Kimyasallar

Yeast Extract (Merck, Almanya), Bacteriological peptone (Sigma, Fransa), Glycerol (C₃H₈O₃) (A.D.R Advanced Diagnostic&Research, Türkiye), D(+)-Glucose monohydrate (C₆H₁₂O₆.H₂O) (Merck, İspanya), Tween 80 (Merck, Fransa), Sabouraud Dekstroz Agar (Merck, Almanya), Corn meal agar (Acumedia, Neogen, ABD), ChromID® Candida Agar (Biomerieux, Fransa), İnsan plazması (Giresun Üniversitesi

Prof.Dr. A.İlhan Özdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kan Bankasından temin edildi), Gram boya seti (Moslab, Türkiye), Serum fizyolojik kullanılmıştır.

3.2. Yöntem

3.2.1. Maya izolatlarının izolasyonu

Klinik örneklerden maya izolatlarının izolasyonu ve saklanması işlemleri, Giresun Üniversitesi Prof.Dr. A.İlhan Özdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hasta Hizmetleri Laboratuvarında; konvansiyonel identifikasyonu ise Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Hastane kliniklerinden gelen kan inoküle edilmiş kan kültürü vasatları otomotize sistem kabine (BacT/ALERT 3D, BioMerieux, Fransa) yerleştirildi. İnkübasyon süresi içinde üreme sinyali veren şişelerden Gram boyama için preparat hazırlandı ve Gram boyanan preparatlar immersiyon yağı ile 100X objektif kullanılarak ışık mikroskopunda incelendi. Gram pozitif (mor renk), maya görünümünde hücreler gözlenen kan örneklerinden izolasyon amacı ile SDA besiyerine inokülasyon yapıldı ve SDA besiyerleri 35 °C etüvde 24-48 saat inkübe edildi. İdrar örnekleri ise direkt SDA'ya inoküle edildi. SDA besiyerinde üreyen kolonilerin maya görünümünde olup olmadığı mikroskopik olarak değerlendirildi. Maya görünümüne sahip kolonilere germ tüp testi uygulandı ve germ tüp pozitif olanlar *C. albicans*, olmayanlar ise "*C. albicans* dışındaki diğer *Candida* türleri (non-*albicans Candida*)" olarak tanımlandı. İleri identifikasyon basamaklarının uygulanabilmesi amacıyla maya izolatları, %20 gliserollü Yeast Ekstrat Pepton Dektroz (YEPD) saklama besiyerine konularak -80 °C derin dondurucuda saklandı.

3.2.2. Maya izolatlarının identifikasyonu

3.2.2.1. Germ tüp (çimlenme borusu) testi

Saf kültür halinde elde edilen maya kolonilerinden tek kullanımlık öze ile bir miktar alınarak 0.5 ml insan plazma/serum'u içeren bir test tüpü içinde süspansiyon edildi ve test tüpleri 35 °C etüvde 2 saati geçmeyecek şekilde inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda maya-serum süspansiyonundan bir damla lam üzerine damlatıldı ve üzeri lamel ile kapatıldıktan sonra germ tüp varlığı açısından x40 büyütmede mikroskopik olarak değerlendirildi. İncelemede ana hücreden orjin alan ve başlangıç noktasında

boğumlanma yapmayan ve uzunluğu boyunca belirgin kabarıklık olmayan, filament şeklinde uzantılar gösteren yapılar germ tüp olarak değerlendirildi ve germ tüp varlığı gözlenen izolatlar *C. albicans* olarak belirlendi(Procop ve Koneman 2016).*C. albicans* ATCC10231 suşu kontrol suşu olarak kullanıldı.

3.2.2.2.Kromatik agar testi

Kromatik agar testi için ticari olarak mevcut, ChromID® Candida Agar (CAN2) (Biomerieux, Fransa) besiyeri kullanıldı. Bu agar besiyerheksosaminidaz enzimi için kromojenik substrat içerir ve üzerinde *C. albicans* açık mavi-koyu mavi koloniler; *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* ve *C. kefyr* pembe koloniler, diğer türler krem-beyaz koloniler oluşturur. Saf kültür halinde üreyen maya kolonilerinden steril öze yardımı ile ChromID® Candida Agar (CAN2) besiyerine pasaj yapıldı. Ekimi yapılan plaklar 35°C etüvde 24-48 saat inkübe edildikten sonra koloni renklerine göre tür tayini yapıldı(Güzel ve ark. 2011).*C. albicans* ATCC10231 kontrol suşu olarak kullanıldı.

3.2.2.3. Mısır unu (corn meal)-tween 80 agar testi

Mısır unu-tween 80 agar testi için,%1 tween 80 eklenmiş mısır unu agar besiyeri, üreticinin talimatları doğrultusunda hazırlandı. Ticari olarak elde edilen mısır unu agarın 17 gr'ı bir litre distile su içinde manyetik karıştırıcıda ısıtılarak çözüldü. Çözündükten sonra içine %1 oranında tween 80 ilave edildi. Otoklavda 1.1 atm basınçta 121 °C'de 15 dk steril edildi. Petrilere 4 mm kalınlığında döküldü ve kullanılabildiği kadar +4°C'de saklandı(Procop ve Koneman 2016).

Dalmau plak tekniğiyle,SDA'da üremiş 24 saatlik saf kültür halinde elde edilen maya kolonilerinden iğne uçlu öze ile bir miktar alınarak Mısır unu-Tween 80 agar besiyeriyüzeyine birbirine paralel 3-4 cm uzunluğunda dört çizgi şeklinde ince bir çizgi ekim yapıldı.Ekim çizgilerinin üzerine lamel kapatılarak 25-30°C'de 24-72 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda ışık mikroskopunda 10X ve 40Xobjektif ile hif, psödohif, blastospor ve klamidospore yapıları incelendi. *C. albicans*, tekli ya da nadiren ikili klamidospore oluşturabilmektedir. *C. dubliniensis* bu besiyerinde bol miktarda ikili, üçlü, grup ya da zincir halinde klamidospore oluşturmaktadır. Yalancı hif boyunca tek veya küçük kümeler şeklinde dizilmiş blastokonidyumlar ve arada iri hifler *C. parapsilosis*; yalancı hif boyunca tek veya küçük kümeler oluşturmuş yuvarlağımsı

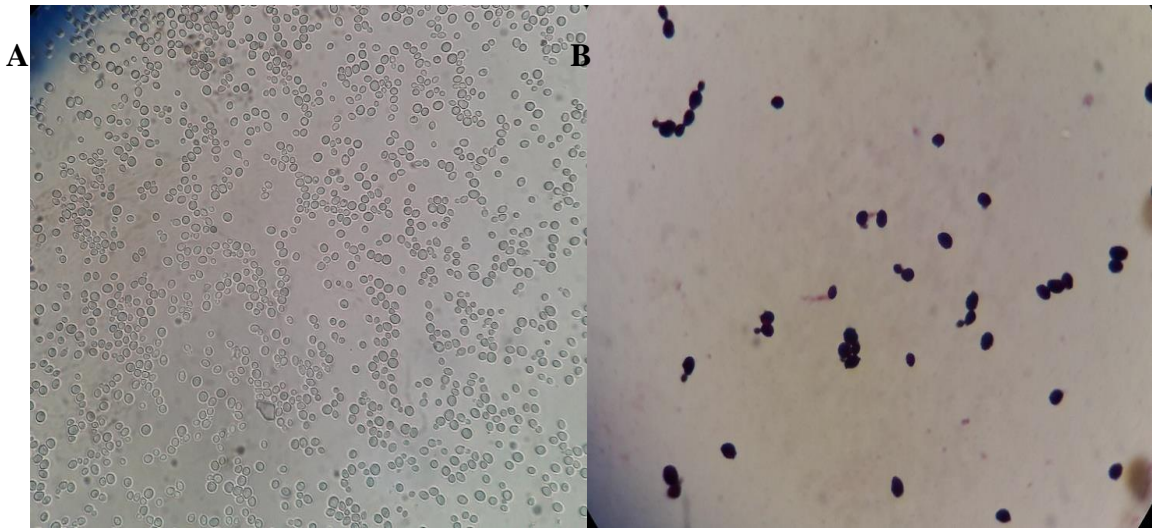
blastokonidyumlar, bazen yalancı hif uçlarında klamidospora benzer ancak ince duvarlı hücreler *C. tropicalis* lehine değerlendirildi (Iwen 2011).*C. albicans* ATCC10231 kontrol suşu olarak kullanıldı.



4.BULGULAR

4.1. Maya kültürlerinin mikroskopik değerlendirmesi

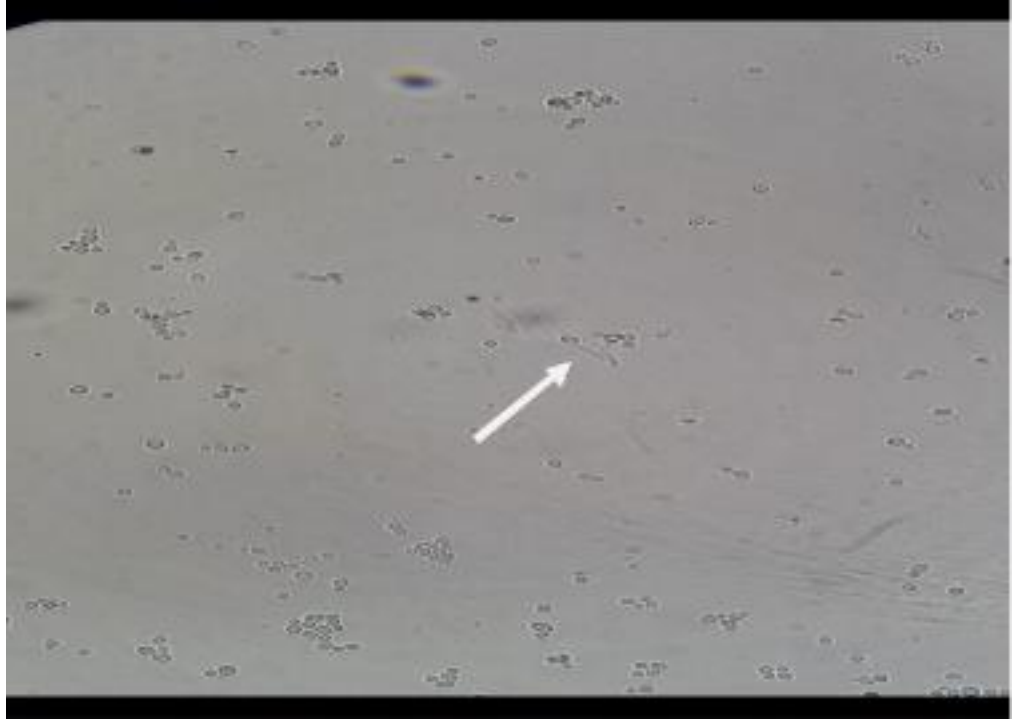
Sabouraud Dektroz Agar'da üreyen koloniler mikroskopik olarak değerlendirildi ve tüm çalışma izolatlarında maya hücresi görünümü boyasız ve Gram boyalı olarak gözlemlendi. Fotoğraf4-1'de boyasız ve Gram pozitif boyalı maya hücrelerinin mikroskopik görünümü görülmektedir.



Fotoğraf 4-1:SDA'daki maya kolonilerinin **A)**boyasız mikroskopik görünümü (40X objektif) **B)** Gram pozitif görünümü (A:40X, B:100X objektif)

4.2. Germ tüp testi sonuçları

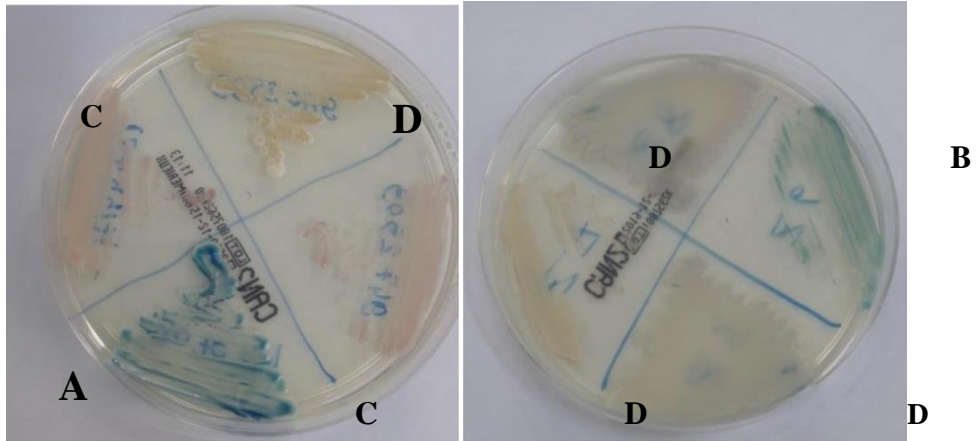
Toplam 184 çalışma izolatı germ tüp oluşumu açısından değerlendirildiğinde; 60 (%32.6) *Candida* izolatında germ tüp oluşumu gözlenirken 124 (%67.4) *Candida* izolatında ise germ tüp oluşumu gözlenmedi. Germ tüp gözlenen izolatlar "*C. albicans*" olarak, germ tüp oluşumu gözlenmeyen izolatlar ise "*albicans*-dışı *Candida* türleri" olarak tanımlandı. Fotoğraf4-2'de germ tüp morfolojisi görülmektedir.



Fotoğraf 4-2: Germ Tüp Oluşumu (40X objektif)

4.3. Kromatik agar testi sonuçları

Toplam 184 çalışmaizolatı,ChromID® Candida Agar (CAN2) besiyerinde koloni rengine göre değerlendirildiğinde; 66 izolat açık-koyu mavi renkte (*C.albicans*), 115 izolat krem-beyaz renkte (diğer türler), 3 izolat ise pembe renk (*C.tropicalis* veya *C.lusitaniae* veya *C.kefyr*) gözlemlendi.Fotoğraf4-3’de çalışma izolatlarının ChromID® Candida Agar (CAN2) besiyerindeki koloni renkleri görülmektedir.



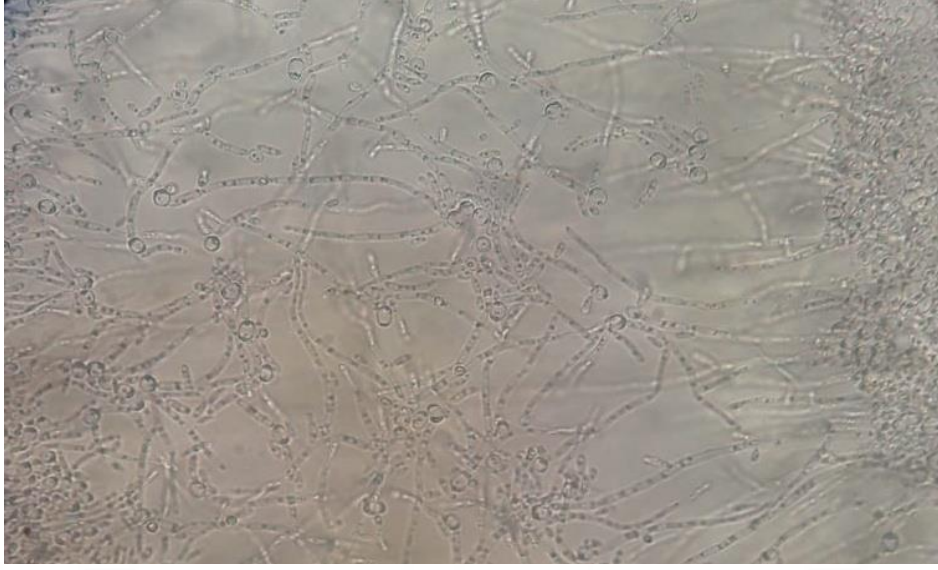
Fotoğraf 4-3: Çalışma izolatlarınınChromID® Candida Agar (CAN2) besiyerindeki koloni renkleri, **A)**Koyu mavi, **B)**açık mavi,**C)** Pembe, **D)**Krem

4.3. Mısır unu (corn meal)-tween 80 agar testi sonuçları

Toplam 184 çalışma izolatı,mısır unu (corn meal)-tween 80 agarbesiyerindeki klamidospor, blastospor, hif ve psödohif yapıları mikroskopik olarak değerlendirildiğinde; 66izolat *C. albicans*,58 izolat *C. parapsilosis*,40 izolat *C. tropicalis*, 12 izolat *C. glabrata*, 5 izolat *C. krusei* ve 3 izolat *C. kefy* olarak değerlendirildi. *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.parapsilosis*, *C.glabrata*, *C.krusei* ve *C.kefry* olarak tanımlanan izolatların mısır unu-tween 80 agardaki klamidospor,blastospor, hif ve psödohif yapılarının mikroskopik morfolojisi sırasıyla fotoğraf 4-4, 4-5, 4-6, 4-7, 4-8 ve 4-9'da görülmektedir.



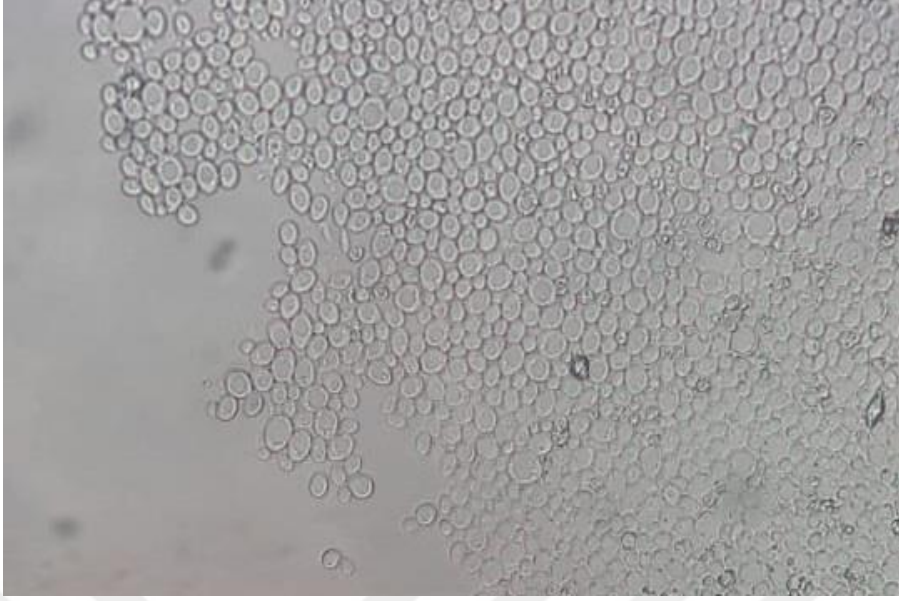
Fotoğraf 4-4: *Candida albicans* izolatının mısır unu-tween 80 agardaki mikroskopik görüntüsü (40X objektif)



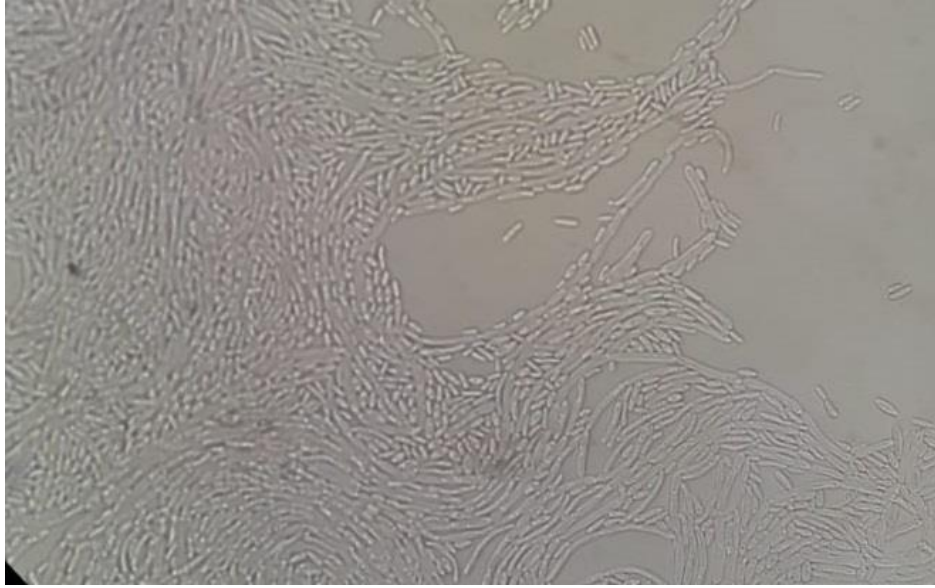
Fotoğraf 4-5: *Candidatropicalis* izolatının mısır unu-tween 80 agardaki mikroskopik görüntüsü (40X objektif)



Fotoğraf 4-6: *Candidaparapsilosis* izolatının mısır unu-tween 80 agardaki mikroskopik görüntüsü (40X objektif)



Fotoğraf 4-7: *Candida glabrata* izolatının mısır unu-tween 80 agardaki mikroskopik görüntüsü (40X objektif)



Fotoğraf 4-8: *Candida krusei* izolatının mısır unu-tween 80 agardaki mikroskopik görüntüsü (40X objektif)



Fotoğraf 4-9: *Candida kefyr* izolatının mısır unu-tween 80 agardaki mikroskobik görüntüsü (40X objektif)

Çalışma izolatlarının germ tüp oluşumu, kromatik agardaki (ChromID® Candida Agar) koloni rengi, klamidospor oluşumu ve tür sonuçları tablo 4-3’de görülmektedir.

Tablo 4-3: Çalışma izolatlarının germ tüp oluşumu, kromatik agardaki (ChromID® Candida Agar) koloni rengi, klamidospor oluşumu ve tür sonuçları

İzolat no	İzolat kodu	Örnek tipi	Germ tüp	Kromatik agar	Klamidospor	Tür
1	Z184	Kan	-	Pembe	-	<i>C.parapsilosis</i>
2	Z183	Kan	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
3	Z182	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
4	Z181	İdrar	-	Krem	-	<i>C.glabrata</i>
5	Z180	İdrar	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
6	Z179	İdrar	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
7	Z178	Kan	-	Pembe	-	<i>C.tropicalis</i>
8	Z177	Kan	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
9	Z176	İdrar	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
10	Z175	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
11	Z174	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
12	Z173	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
13	Z172	İdrar	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
14	Z171	Kan	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
15	Z170	Kan	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
16	Z169	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
17	Z168	İdrar	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
18	Z167	Kan	-	Pembe	-	<i>C.tropicalis</i>
19	Z166	Kan	-	Krem	-	<i>C.glabrata</i>
20	Z165	Kan	-	Krem	-	<i>C.glabrata</i>

Tablo 4-3'ün devamı

21	Z164	Kan	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
22	Z163	İdrar	-	Krem	-	<i>C.glabrata</i>
23	Z162	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
24	Z161	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
25	Z160	Kan	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
26	Z159	İdrar	-	Krem	-	<i>C.glabrata</i>
27	Z158	İdrar	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
28	Z157	İdrar	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
29	Z156	Kan	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
30	Z155	İdrar	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
31	Z154	Kan	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
32	Z153	Kan	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
33	Z152	Kan	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
34	Z151	Kan	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
35	Z150	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
36	Z149	Kan	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
37	Z148	Kan	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
38	Z147	Kan	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
39	Z146	Kan	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
40	Z145	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
41	Z144	İdrar	-	Krem	-	<i>C.krusei</i>
42	Z143	İdrar	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
43	Z142	Kan	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
44	Z141	Kan	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
45	Z140	İdrar	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
46	Z139	İdrar	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
47	Z138	Kan	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
48	Z137	İdrar	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
49	Z136	İdrar	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
50	Z135	Kan	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
51	Z134	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
52	Z133	İdrar	-	Krem	-	<i>C.krusei</i>
53	Z132	İdrar	-	Krem	-	<i>C.krusei</i>
54	Z131	İdrar	-	Krem	-	<i>C.kefyr</i>
55	Z130	İdrar	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
56	Z129	Kan	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
57	Z128	Kan	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
58	Z127	Kan	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
59	Z126	İdrar	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
60	Z125	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
61	Z124	Kan	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
62	Z123	Kan	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
63	Z122	Kan	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
64	Z121	İdrar	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
65	Z120	Kan	-	Krem	-	<i>C.glabrata</i>
66	Z119	İdrar	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>

Tablo 4-3'ün devamı

67	Z118	Kan	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
68	Z117	İdrar	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
69	Z116	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
70	Z115	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
71	Z114	Kan	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
72	Z113	Kan	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
73	Z112	Kan	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
74	Z111	Kan	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
75	Z110	İdrar	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
76	Z109	İdrar	-	Krem	-	<i>C.glabrata</i>
77	Z108	İdrar	-	Krem	-	<i>C.glabrata</i>
78	Z107	Kan	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
79	Z106	Kan	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
80	Z105	Kan	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
81	Z104	İdrar	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
82	Z103	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
83	Z102	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
84	Z101	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
85	Z100	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
86	Z99	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
87	Z98	İdrar	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
88	Z97	İdrar	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
89	Z96	İdrar	-	Krem	-	<i>C.krusei</i>
90	Z95	İdrar	-	Krem	-	<i>C.glabrata</i>
91	Z94	İdrar	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
92	Z93	İdrar	-	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
93	Z92	İdrar	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
94	Z91	İdrar	-	Krem	-	<i>C.glabrata</i>
95	Z90	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
96	Z89	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
97	Z88	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
98	Z87	Kan	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
99	Z86	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
100	Z85	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
101	Z84	İdrar	-	Krem	-	<i>C.krusei</i>
102	Z83	İdrar	-	Krem	-	<i>C.kefyr</i>
103	Z82	İdrar	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
104	Z81	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
105	Z80	Kan	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
106	Z79	İdrar	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
107	Z78	Kan	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
108	Z77	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
109	Z76	İdrar	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
110	Z75	İdrar	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
111	Z74	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
112	Z73	Kan	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>

Tablo 4-3'ün devamı

113	Z72	İdrar	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
114	Z71	İdrar	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
115	Z70	İdrar	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
116	Z69	Kan	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
117	Z68	İdrar	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
118	Z67	İdrar	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
119	Z66	İdrar	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
120	Z65	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
121	Z64	İdrar	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
122	Z63	İdrar	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
123	Z62	İdrar	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
124	Z61	Kan	-	Krem	-	<i>C.glabrata</i>
125	Z60	Kan	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
126	Z59	Kan	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
127	Z58	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
128	Z57	İdrar	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
129	Z56	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
130	Z55	Kan	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
131	Z54	İdrar	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
132	Z53	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
133	Z52	İdrar	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
134	Z51	İdrar	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
135	Z50	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
136	Z49	İdrar	-	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
137	Z48	İdrar	-	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
138	Z47	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
139	Z46	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
140	Z45	İdrar	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
141	Z44	İdrar	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
142	Z43	Kan	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
143	Z42	Kan	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
144	Z41	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
145	Z40	Kan	-	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
146	Z39	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
147	Z38	İdrar	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
148	Z37	İdrar	-	Krem	-	<i>C.glabrata</i>
149	Z36	İdrar	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
150	Z35	İdrar	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
151	Z34	İdrar	-	Krem	-	<i>C.kefyr</i>
152	Z33	Kan	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
153	Z32	Kan	-	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
154	Z31	İdrar	-	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
155	Z30	Kan	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
156	Z29	Kan	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
157	Z28	Kan	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
158	Z27	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>

Tablo 4-3'ün devamı

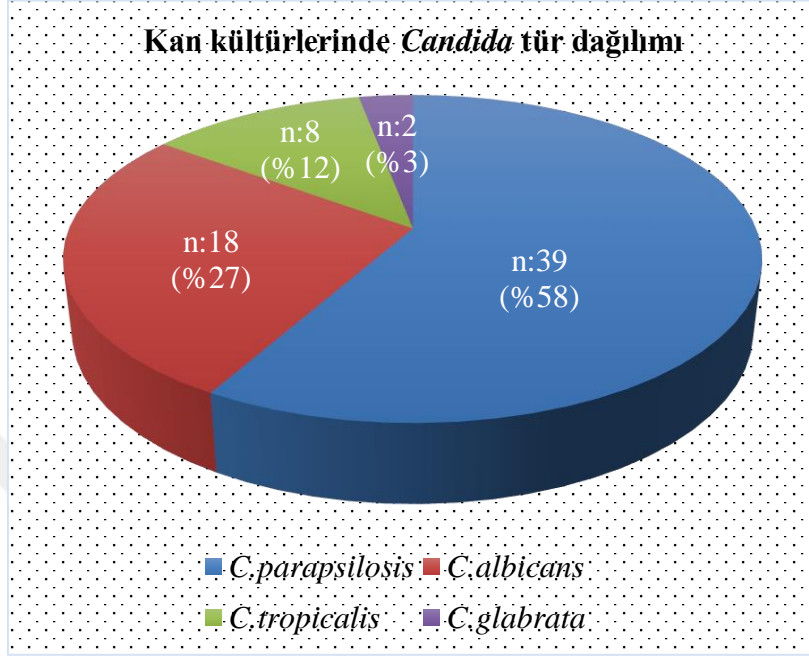
159	Z26	İdrar	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
160	Z25	İdrar	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
161	Z24	Kan	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
162	Z23	Kan	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
163	Z22	Kan	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
164	Z21	Kan	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
165	Z20	İdrar	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
166	Z19	İdrar	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
167	Z18	Kan	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
168	Z17	Kan	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
169	Z16	Kan	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
170	Z15	Kan	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
171	Z14	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
172	Z13	İdrar	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
173	Z12	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
174	Z11	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
175	Z10	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
176	Z9	Kan	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
177	Z8	İdrar	-	Krem	-	<i>C.parapsilosis</i>
178	Z7	Kan	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
179	Z6	Kan	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
180	Z5	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>
181	Z4	İdrar	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
182	Z3	İdrar	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
183	Z2	İdrar	-	Krem	-	<i>C.tropicalis</i>
184	Z1	İdrar	+	Açık mavi	+	<i>C. albicans</i>

4.4. Örnek tipine göre *Candidatür* dağılımı

Toplam 184 çalışma izolatının 90 (%49)'u 2017 yılında, 94 (%51)'ü 2018 yılında izole edildi. 184 çalışma izolatının 67 (%36)'si kan kültürü izolatı ve 117 (%64)'si idrar izolatıdır. Bu izolatlar germ tüp, kromatik agar ve mısır unu-tween 80 agar testlerinin sonuçları birlikte değerlendirildiğinde; 66 (%35,9)'sı *C.albicans*, 58 (%31,5)'i *C.parapsilosis*, 39 (%21,1)'u *C.tropicalis*, 12 (%6,5)'si *C.glabrata*, 6 (%3,3)'sı *C.krusei*, 3 (1,6)'ü *C.kefyr* olarak tanımlanmıştır. İzolatların 6 (%3,3)'sı (4 idrar izolatı ve 2 kan kültürü izolatı) germ tüp testi negatif olmasına rağmen kromatik agarda (ChromID® Candida Agar) açık mavikoloni rengi ve mısır unu-tween 80 agarda klamidospore yapısı gözlemlendiğinden *C.albicans* olarak değerlendirildi.

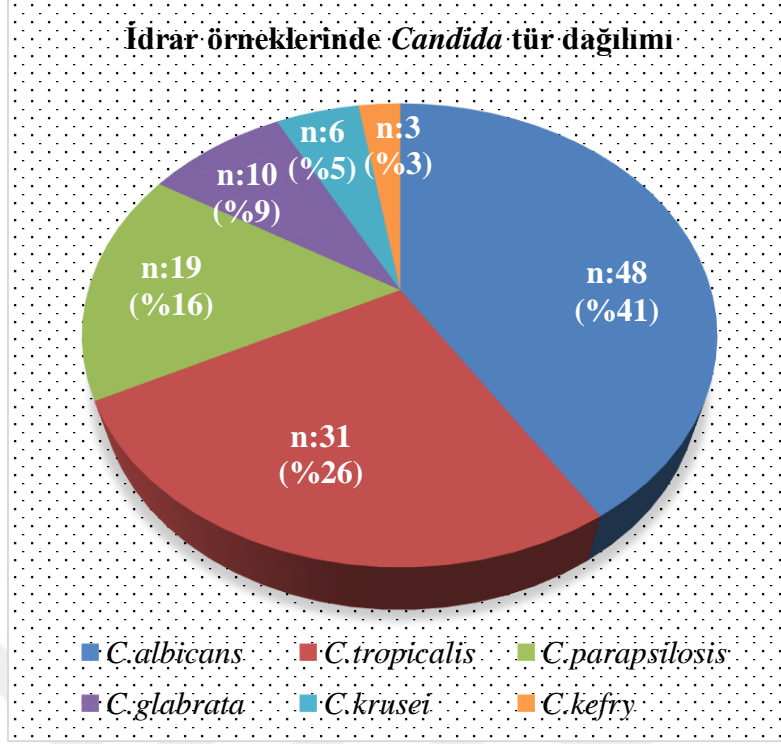
Çalışma kapsamında izole edilen 67 kan kültürü izolatı, germ tüp, kromatik agar ve mısır unu-tween 80 agar testlerinin sonuçları birlikte değerlendirildiğinde; 39

(%58)'u *C. parapsilosis*, 18 (%27)'i *C. albicans*, 8 (%12)'i *C. tropicalis* ve 2 (%3)'ü *C. glabrata* olarak tanımlanmıştır. Şekil 4-1'deki kan kültürlerinde *Candida* tür dağılımı görülmektedir.



Şekil 4-1. Kan kültürlerinde *Candida* tür dağılımı (n:izolat sayısı)

Çalışma kapsamında izole edilen 117 idrar izolatu, germ tüp, kromatik agar ve mısır unu-tween 80 agar testlerinin sonuçları birlikte değerlendirildiğinde; 48 (%41)'i *C. albicans*, 31 (%26)'i *C. tropicalis*, 19 (%16)'u *C. parapsilosis*, 10 (%9)'u *C. glabrata*, 6 (%5)'i *C. krusei*, 3 (%3)'ü *C. kefyr* olarak tanımlanmıştır. Şekil 4-2'de idrar örneklerinde *Candida* tür dağılımı görülmektedir.

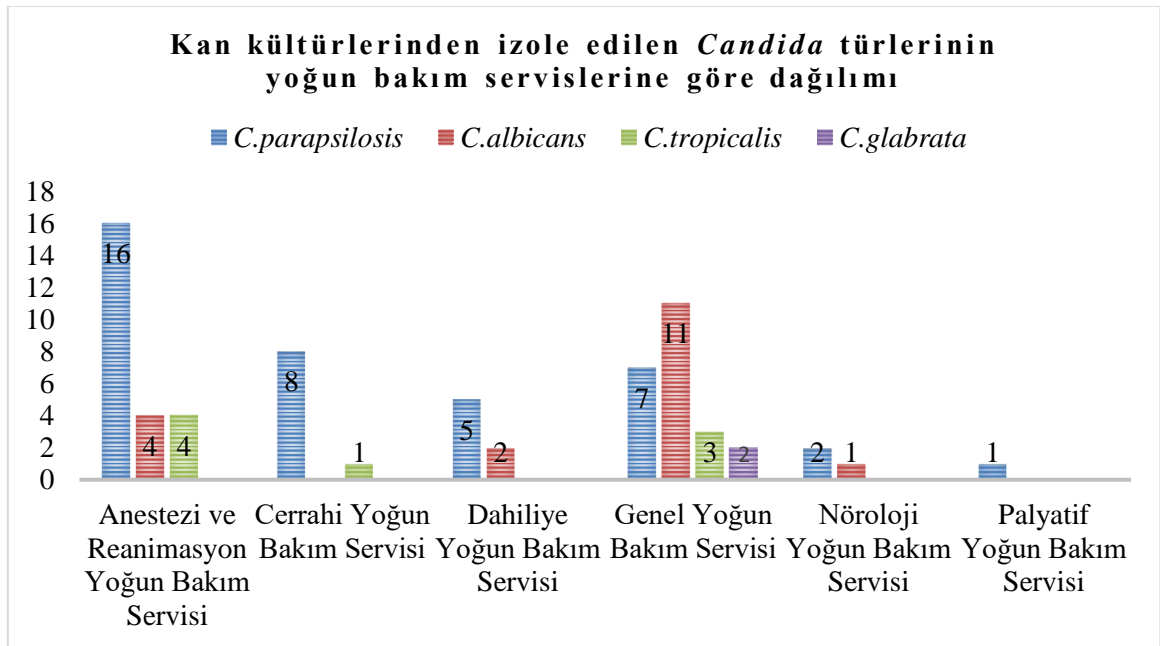


Şekil4-2. İdrar örneklerinde *Candida* tür dağılımı (n:izolat sayısı)

4.5. Servislere göre *Candida* tür dağılımı

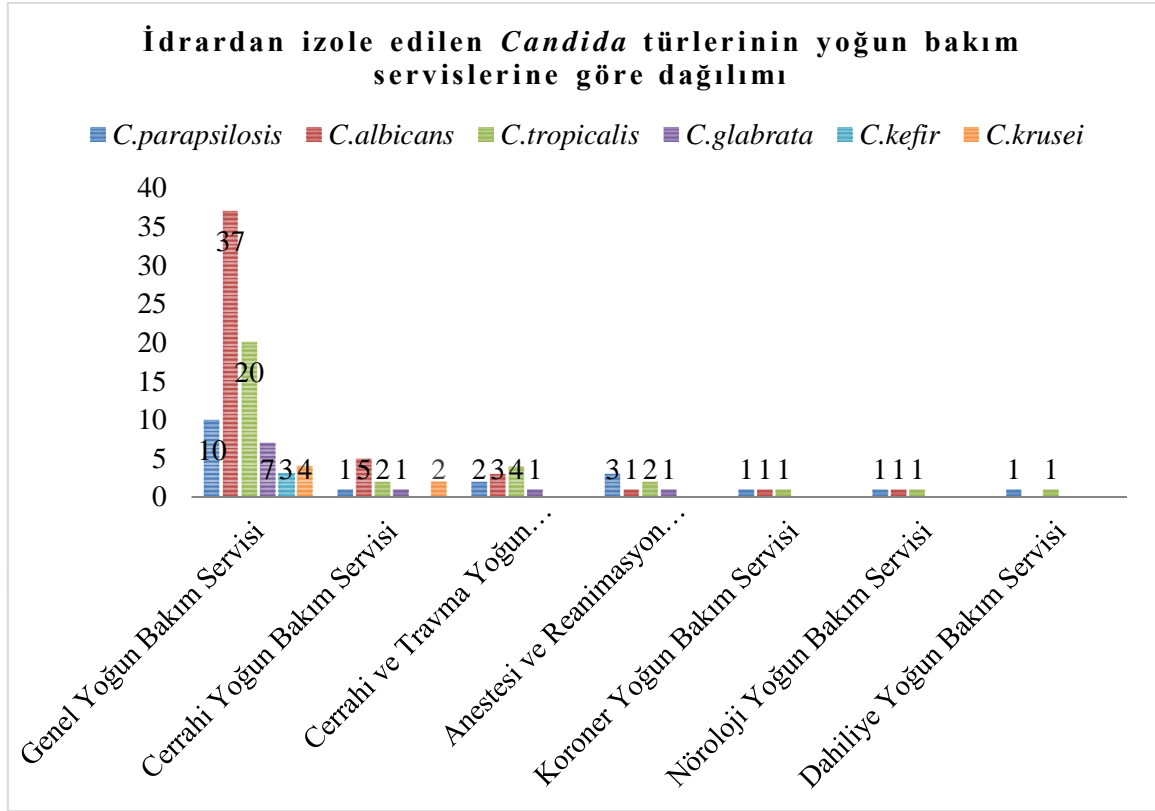
Çalışma kapsamındaki 184 *Candida* izolatı, izole edildikleri hastaların servislere göre dağılımı değerlendirildiğinde; Genel Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastaların kan ve idrar örneklerinden 104 (%56,5) *Candida* izolatı, Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastaların kan ve idrar örneklerinden 31 (%16,8) *Candida* izolatı, Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastaların kan ve idrar örneklerinden 20(%10,9) *Candida* izolatı, Cerrahi ve Travma Yoğun Bakım Servisinde yatan hastaların kan ve idrar örneklerinden 10 (%5,4) *Candida* izolatı, Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastaların kan ve idrar örneklerinden 9 (%4,9) *Candida* izolatı, Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastaların kan ve idrar örneklerinden 6 (%3,3) *Candida* izolatı, Koroner Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastaların kan ve idrar örneklerinden 3 (%1,6) *Candida* izolatı, Palyatif Yoğun Bakım Merkezinde yatan hastanın kan örneğinden 1 (%0,5) *Candida* izolatı elde edildi.

Kan örneklerinden izole edilen 67 *Candida* izolatının 24 (%36)'ü Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilmiş olup; 16 (%66) izolat *C.parapsilosis*, 4 (%17) izolat *C. albicans* ve 4 (%17) izolat ise *C.tropicalis* olarak tanımlanmıştır. 9 (%13) izolat Cerrahi ve Travmatoloji Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilmiş olup; 8 (%90) izolat *C.parapsilosis* ve 1 (%10) izolat *C.tropicalis* olarak tanımlanmıştır. 7 (%10) izolat Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilmiş olup; 5 (%71) izolat *C.parapsilosis* ve 2 (%29) izolat *C.albicans* olarak tanımlanmıştır. 23 (%35) izolat Genel Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilmiş olup; 11 (%48) izolat *C.albicans*, 7 (%30) izolat *C.parapsilosis*, 3 (%13) izolat *C.tropicalis* ve 2 (%9) izolat da *C.glabrata* olarak tanımlanmıştır. 3 (%5) izolat Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilmiş olup; 2 (%90) izolat *C.parapsilosis* ve 1 (%10) izolat da *C.albicans* olarak tanımlanmıştır. 1 (%1) izolat Palyatif Yoğun Bakım Merkezinde yatan hastanın kan kültüründen izole edilmiş olup *C.parapsilosis* olarak tanımlanmıştır. Şekil 4-3'de, kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin yoğun bakım servislerine göre dağılımı görülmektedir.



Şekil 4-3. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin yoğun bakım servislerine göre dağılımı

İdrar örneklerinden izole edilen 117 *Candida* izolatının, 81 (%69)'i Genel Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastalardan izole edilmiş olup; 37 (%46) izolat *C.albicans*, 20 (%25) izolat *C.tropicalis*, 10 (%12) izolat *C.parapsilosis*, 7 (%9) izolat *C.glabrata*, 4 (%5) izolat *C.krusei* ve 3 (%3) izolat *C.kefyr* olarak tanımlanmıştır. 11 (%9) idrar izolatı Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastalardan izole edilmiş olup; 5 (%46) izolat *C.albicans*, 2 (%18) izolat *C.krusei*, 2 (%18) izolat *C.tropicalis*, 1 (%9) izolat *C.parapsilosis* ve 1 (%9) izolat da *C.glabrata* olarak tanımlanmıştır. 10 (%8) idrar izolatı Cerrahi ve Travma Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastalardan izole edilmiş olup; 4 (%40) izolat *C.tropicalis*, 3 (%30) izolat *C.albicans*, 2 (%20) izolat *C.parapsilosis* ve 1 (%10) izolat *C.glabrata* olarak tanımlanmıştır. 7 (%6) idrar izolatı Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastalardan izole edilmiş olup; 3 (%43) izolat *C.parapsilosis*, 2 (%27) izolat *C.tropicalis*, 1 (%15) izolat *C.albicans* ve 1 (%15) izolat da *C.glabrata* olarak tanımlanmıştır. 3 (%3) idrar izolatı Koroner Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastalardan izole edilmiş olup; 1(%33) izolat *C.tropicalis*, 1 (%33) izolat *C.albicans* ve 1 (%33) izolat da *C.parapsilosis* olarak tanımlanmıştır. 3 (%3) idrar izolatı Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastalardan izole edilmiş olup; 1 (%33) izolat *C.tropicalis*, 1 (%33) izolat *C.albicans* ve 1 (%33) izolat da *C.parapsilosis* olarak tanımlanmıştır. 2 (%2) idrar izolatı Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastalardan izole edilmiş olup; 1 (%50) izolat *C.tropicalis* ve 1 (%50) izolat da *C.parapsilosis* olarak tanımlanmıştır. Şekil 4-4'de idrardan izole edilen *Candida* türlerinin yoğun bakım servislerine göre dağılımı görülmektedir.



Şekil 4-4. İdrardan izole edilen *Candida* türlerinin yoğun bakım servislerine göre dağılımı

4.5. Kan ve idrar kültürlerinden *Candida* izole edilen hastaların cinsiyet ve yaş dağılımları

Çalışma kapsamındaki 184 *Candida* izolatının 101 (%55)'i kadın hastalardan 83(%45)'i erkek hastalardan izole edildi. Kan ve idrar örneklerinden *Candida* izole edilen hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı tablo 4-4'de görülmektedir.

Tablo 4-4. Kan ve idrar örneklerinden *Candida* izole edilen hastaların cinsiyet ve yaş aralığı dağılımı

Yaş Aralığı	Kadın	Erkek	Toplam
0-35	1	10	11(%6,0)
36-55	5	3	8(%4,3)
56-70	11	13	24(%13,0)
71-80	20	23	43(%23,3)
81-90	49	27	76(%41,3)
91≥	15	7	22 (%11,9)
TOPLAM (%)	101 (%55)	83 (%45)	184

5. TARTIŞMA

Önceleri *Candida* türleri içinde yalnızca *C. albicans*'ın patojen olduğu düşünülmüş, 1960'lardan sonra klinik deneyim ve çalışmaların sonuçlarına dayanarak *albicans* dışı türlerin de patojen olabileceği kabul edilmiştir. Bugünkü yaklaşım, artan ilaç kullanımı, cerrahi girişimler, organ nakilleri ve AIDS gibi bağışıklığı zayıflatan sebeplerle diğer *Candida* türlerinin de patojen olabileceği yönündedir (Ghannoum ve Abu Elteen, 1990).

En sık izole edilen etken *C. albicans* olmakla birlikte non-*albicans Candida* türleri de giderek artan sıklıkta enfeksiyon oluşturmaktadır. Non-*albicans Candida* türlerinin tedaviye daha dirençli olmaları önemli bir sorun oluşturmaktadır. Dolayısıyla *Candida* izolatlarının tür düzeyinde tanımlanmasının hızlı ve güvenilir bir şekilde gerçekleştirilmesi tedavide oldukça önemlidir (Feyzioğlu ve ark., 2014).

Candida tür tanımlanmasında germ tüp testi, mısır unlu agarda klamidospore oluşumunun değerlendirilmesi gibi konvansiyonel yöntemler, kromojenik agar, karbohidrat asimilasyon testleri ve tam otomatize sistemler kullanılmaktadır.

Bu çalışmada, *Candida* türlerinin tanımlanmasında konvansiyonel yöntemler kullanılmıştır. Çalışmamızda yer alan 184 kan ve idrar izolatinin tanımlanması germ tüp testi, mısır unu-tween 80 agar besiyeri ve kromatik agar besiyeri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. *C. albicans* en sık belirlenen tür olurken (%35,9), onu *C. parapsilosis* (%31,6), *C. tropicalis* (%21,2), *C. glabrata* (%6,5), *C. krusei* (%3,2) ve *C. kefyr* (%1,6) izlemiştir. Çalışma kapsamında izole edilen 67 kan kültürü izolatu değerlendirildiğinde; 39 (%58)'ü *C. parapsilosis*, 18 (%27)'i *C. albicans*, 8 (%12)'i *C. tropicalis* ve 2 (%3)'ü *C. glabrata* olarak tanımlanmıştır. Çalışma kapsamında izole edilen 117 idrar izolatu değerlendirildiğinde ise; 48 (%41)'i *C. albicans*, 31 (%26)'i *C. tropicalis*, 19 (%16)'ü *C. parapsilosis*, 10 (%9)'ü *C. glabrata*, 6 (%5)'i *C. krusei*, 3 (%3)'ü *C. kefyr* olarak tanımlanmıştır. Kan ve idrar izolatlarının tür dağılımı değerlendirildiğinde, çalışmamızda non-*albicans Candida* türlerinin izolatların çoğunu oluşturduğu; kan kültürü izolatlarında en sık *C. parapsilosis*'in; idrar izolatlarında ise en sık *C. albicans*'ın izole edildiği görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda, kan izolatlarında 4 farklı tür (*C. parapsilosis*, *C. albicans*, *C. tropicalis* ve *C. glabrata*) tanımlanırken idrar izolatlarında 6 farklı tür (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr*) tanımlanmıştır.

Çalışmamızda *C. parapsilosis* olarak tanımlanan bir kan izolatu, Vitek 2 Compact (Biomérieux, Fransa) ile de *C. parapsilosis*, *C. parapsilosis* olarak tanımlanan iki kan izolatu Vitek2 Compact ile *C. famata*, *C. tropicalis* olarak tanımlanan bir kan izolatu Vitek 2 Compact ile *C. famata* ve *C.parapsilosis*olarak tanımlanan bir kan izolatu ise Vitek 2 Compact ile *Candida ciferrii* olarak tanımlanmıştır.

Pfaller ve ark.'ları, 1997 yılında ABD, Kanada ve Güney Amerika'yı kapsayan 34 merkezde yaptıkları araştırmada, saptadıkları 306 kandidemietkeninin %53.3'ünün *C. albicans*, %46.7'inin non-*albicans Candida* türleri olduğunu ve bunlar arasında en sık *C. parapsilosis* izole edildiğini bildirmişlerdir. Aynı araştırmada bu oranın ABD'nde %43,8'i non-*albicans Candida* ve en sık *C. glabrata*, Kanada'da %47,5'i non-*albicans* ve en sık *C. parapsilosis*, Güney Amerika'da %59.5'i non-*albicans* ve en sık *C.parapsilosis* belirlenmiştir(Pfaller ve ark., 1998).

Çalgın ve Çetinkol, 2018'de Ordu Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi'nde 152 idrar, 49 kan kültürü, 15 balgam ve 4 yara izolatu içeren toplam 220 izolatu identifikasyonunu Vitek 2 Compact (Biomérieux, Fransa) kullanarak gerçekleştirdikleri çalışmalarında; en yaygın tür olarak *C. albicans* (%43.3), ardından *C. tropicalis* (%25) ve *C. parapsilosis* (%13.7) bulmuşlardır. İdrar izolatu ayrı değerlendirildiğinde de aynı tür sıralaması gerçekleşmiştir. Kan örneklerinde ise en yaygın tür *C. parapsilosis* (%43), ardından *C.albicans*(%32.5)ve *C. tropicalis*(%12.2) olmuştur. Bu sonuçlarda da izolatuların çoğunu non-*albicans Candida* türlerinin oluşturduğu; kan izolatularında *C.parapsilosis* öne çıkarken diğer örnek tiplerinde *C. albicans* en yaygın tür olarak varlığını sürdürmektedir. Kan izolatularında 6 farklı tür (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae*, *C.glabrata* ve *C. dubliniensis*) tanımlanırken; idrar izolatularında 9 farklı tür (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae*, *C. famata*, *C.glabrata*, *C. kefir*, *C. krusei* ve *C. dubliniensis*) tanımlanmıştır. Coğrafik olarak sınır şehir olan Ordu ilinde yapılan bu çalışmanın sonuçları, kullanılan identifikasyon metodu farklı olmasına rağmen çalışmamız sonuçları ile paralellik göstermektedir.

Gültekin ve ark.'ları, 7 yıllık dönemde kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerini değerlendirdikleri çalışmalarında; izole ettikleri 74 suşun %49'unun *C.albicans*, %23'ünün *C.parapsilosis*, %14'ünün *C.tropicalis*, %12'sinin *C.glabrata*, %1'inin *C. guilliermondii* ve %1'inin *C.krusei* olarak tanımlandığını bildirmişlerdir(Gültekin ve ark.,2010).

Bengisun ve ark.'ları 1996-1998 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde invaziv enfeksiyonlarda *Candida* türlerinin dağılımının incelendiği çalışmada, 87 maya suşunun %48.3'ü *C. albicans*, %24.1'i *C.parapsilosis*, %6.9'u *C. krusei*, %4.6'sı *C. glabrata*, %4.6'sı *C. guilliermondii*, %3.4'ü *C. pelliculosa*, %2.3'ü *C. tropicalis*, %2.3'ü *C. kefir*, %1.1'i *Saccharomyces cerevisiae*, %1.1'i *Rhodotorulamucilaginosa*, %1.1'i *Trichosporon mucoides* olarak tiplendirilmiştir(Bengisun ve ark., 2001).

Yapar ve ark.'ları, İzmir'de kandidemilerde *C.albicans*'dan sonra ikinci sıklıkta *C.tropicalis*'i izole ettiklerini bildirmişlerdir (Yapar ve ark., 2006). Bu literatürlerde, türler arasında gözlenen identifikasyon oranlarındaki farklılıkların, *Candida* türlerinin tanımlanmasında araştırmacıların kullandığı farklı identifikasyon yöntemlerinden kaynaklanabileceği düşünülmekle birlikte, bazı hastane servislerinde meydana gelen, küçük çaptaki salgıların da bu farklılıkta etkili olabileceği varsayılabilir.

İnvaziv girişimlerin sık uygulandığı, immün sistem yetersizliği olan hastaların uzun süreli tedavi gördüğü yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) fırsatçı fungal enfeksiyonlara daha sık rastlanmaktadır. YBÜ'lerinde hastane kaynaklı enfeksiyonların ayırıcı tanısında *Candida* türleri dikkate alınmalıdır (Aslan ve ark., 2005).

Öztürk ve ark.'ları çalışmalarında, kandidemilerin en sık yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilen hastalarda (%50) gözlendiğini tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda ise kan kültürlerinin tamamı yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalara aittir. Hastaların yaş dağılımı incelendiğinde 25 hastanın (%69) 40 yaşın üstünde ve 13 hastanın da (%36) 60 yaşın üstünde olduğunu gözlemiştir (0-1 yaş: 4 hasta, 15-20 yaş: 3 hasta, 20-40 yaş: 4 hasta, 40-50 yaş: 7 hasta, 50-60 yaş: 5 hasta, 60-70 yaş: 4 hasta ve 70 yaşın üstünde 9 hasta) (Öztürk ve ark., 2012). Yaş arttıkça *Candida* izolasyon oranının arttığı görülmektedir.

Çalışmamızda kan ve idrar örneklerinden *Candida* izole edilen 184 hastanın yaş dağılımı şu şekildedir: 0-35 yaş aralığında 11 hasta (%6.0), 36-55 yaş aralığında 8 hasta (%4,3), 56-70 yaş aralığında 24 hasta (%13.0), 71-80 yaş aralığında 43 hasta (%23,3), 81-90 yaş aralığında 76 hasta (%41,3), 91 yaş ve üzeri 22 hasta (%11,9). Bu 184 hastanın 101 (%55)'i kadın hasta olup; 0-35 yaş aralığında 1 (%1.0) kadın hasta, 36-55 yaş aralığında 5 (%4,9) kadın hasta, 56-70 yaş aralığında 11 (%10,9) kadın hasta, 71-80 yaş aralığında 20(%19,9) kadın hasta, 81-90 yaş aralığında 49 (%48,5)kadın hasta, 91 ve üzeri yaş aralığında 15 (%14,8)kadın hastadan *Candida* izole edilmiştir.

Çalışmamızda da literatür bilgisi ile paralel olarak yaş arttıkça *Candida* izolasyon oranı artış göstermiş; özellikle 81-90 yaş aralığı, 76 hasta (%41,3) hasta ile en çok *Candida* izole edilen yaş aralığı olmuştur. Bu yaş aralığında 49 (%48,5) hasta ile kadın cinsiyeti öne çıkmaktadır.

Çalışmamızda toplam 184 çalışma izolatu germ tüp oluşumu açısından değerlendirildiğinde; 60 (%32.6) *Candida* izolatu germ tüp testi ile *C. albicans* olarak tanımlanırken; 124 (%67.4) *Candida* izolatu ise non-*albicans* *Candida* olarak tanımlandı. İzolatların 6 (%3,3)'sı germ tüp testi negatif olmasına rağmen kromatik agarda (ChromID® *Candida* Agar) açık mavikoloni rengi ve mısır unu-tween 80 agarda klamidospore yapısı gözlemlendiğinden *C. albicans* olarak değerlendirildi. Rutinde izole edilen *C. albicans*'ların %5'i germ tüp negatif sonuçlanabilmektedir. *C. albicans*'ın yanısıra *C. dubliniensis* ve *C. tropicalis*'in bazı suşları da germ tüp oluşturma özelliğine sahiptir (Murray ve ark., 2007).

Kromojenik besiyerinin sık karşılaşılan *Candida* türlerinin ayırımında duyarlılığı yüksek, kullanımının kolay olması, kısmen çabuk sonuç vermesinden dolayı rutin laboratuvar çalışmalarında kullanılabilmesi gösterilmiştir. Ancak nadir rastlanan maya türlerinin ayırımında kullanılması için daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır (Çopur ve ark., 2014). Çalışmamızda kazandığımız tecrübelerle göre ise kromojenik değerlendirme amacıyla kullandığımız kromatik agar (ChromID® *Candida* Agar) renk değişikliği açısından bazı dezavantajlara (yetersiz renk oluşumu, farklı türlerde benzer renk görünümü vb.) sahiptir ve yalnızca *C. albicans*'ın tanımlanmasında konvansiyonel yöntemlere destek olmaktadır. Bu nedenle, ticari kromatik agar seçimi *Candida* türlerinin identifikasyonunda kritik önem arz etmektedir.

Toplam 184 çalışma izolatu, mısır unu (corn meal)-tween 80 agar besiyerindeki mikroskopik morfolojilerine göre, 66 (%35.9) izolat *C. albicans*, 58 (31.5) izolat *C. parapsilosis*, 40 (%21.7) izolat *C. tropicalis*, 12 (%6.5) izolat *C. glabrata*, 5 (%2.7) izolat *C. krusei* ve 3 (%1.6) izolat *C. kefyr* olarak değerlendirildi. Bu sonuçlarla mısır unu-tween 80 agar besiyeri, çalışmamızda 6 farklı tür tanımlayarak; tür düzeyinde identifikasyona en fazla katkı sağlayan test olmuştur. Ancak zaman alan ve tecrübe gerektiren bir test olması göz önünde bulundurulması gereken özelliklerindedir.

Konvansiyonel yöntemler, uzun zaman alması ve değerlendirmede karşılaşılan zorluklar nedeniyle rutin hizmet laboratuvarlarında daha az tercih edilmektedir (Feyzioğlu ve ark., 2014). Çalışmamızda konvansiyonel yöntemlerin, tür düzeyinde

identifikasyon amacıyla germ tüp testi dıŐında test yapılamayan laboratuvarlarda (alıŐma izolatlarımızın ait olduğu laboratuvar gibi) non-*albicans Candida* dağılımlarının belirlenmesi ve dirençli non-*albicans Candida* türlerinin tespitinde (zaman efektif olmasa da) büyük oranda yardımcı olduğu sonucuna varılmıŐtır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, 67 kan ve 117 idrar izolatu olmak üzere toplam 184 maya izolatının tür düzeyinde tanımlanması germ tüp testi, mısır unu-tween 80 agar besiyeri ve kromatik agar besiyeri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kan ve idrar izolatlarının tür dağılımı birlikte değerlendirildiğinde; non-*albicans Candida* türlerinin izolatların çoğunu oluşturduğu; *C.albicans* en sık belirlenen tür olurken, onu *C. parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.glabrata*, *C.krusei* ve *C.kefyr*'nin izlediği tespit edilmiştir. İdrar izolatları ayrı olarak değerlendirildiğinde de aynı tür sıralaması görülmüştür. Kan kültürü izolatlarında ise; *C. parapsilosis* en sık belirlenen tür olurken, onu *C. albicans*, *C. tropicalis* ve *C. glabrata* takip etmiştir. Çalışmamızda, kan izolatlarında 4 farklı tür (*C. parapsilosis*, *C. albicans*, *C. tropicalis* ve *C. glabrata*) tanımlanırken idrar izolatlarında 6 farklı tür (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C.parapsilosis*, *C.glabrata*, *C.krusei*, *C. kefyr*) tanımlanmıştır.

Çalışmamızda, germ tüp ve kromatik agar testleri *C. albicans* ve non-*albicans Candida* ayırımına katkı sağlarken; mısır unu-tween 80 agar testi, altı farklı *Candida* türünün tanımlanmasını sağlamıştır. İzolatların 6 (%3,3)'sı germ tüp testi negatif olmasına rağmen kromatik agarda (ChromID® Candida Agar) açık mavikoloni rengi ve mısır unu-tween 80 agarda klamidospor yapısı gözleendiğinden *C.albicans* olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma izolatlarımızın rDNA ITS gen bölgesi sekanslanarak; kullandığımız konvensiyonel identifikasyon metodlarının tür düzeyinde identifikasyona katkısı ve tür dağılımı ile ilgili daha net veriler elde edilebilir.

7. KAYNAKLAR

- Alexander, B.D. ve Pfaller, M. A. (2006). Contemporary tools for the diagnosis and management of invasive mycoses. *Clinical infectious diseases*, **43**(Supplement_1)S15-S27.
- Ashman, R.B. Farah, C.S. Wanasaengsakul, S. Hu, Y. Pang, G.ve Clancy, R. L.Innate(2004). Versus adaptive immunity in *Candida albicans* infection. *Immunology and cell biology*. **82**(2), 196-204.
- Aslan, F. O. G. Şen, S. Özturhan, H.& Emekdaş, G. (2005). 2003-2005 süresinde klinik örneklerden izole edilen maya türlerinin değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi*, **19**, 435-43.
- Bengisun JS, Güriz H, Yavuzdemir Ş, Aysev AD, Palabıykoğlu İ.(2001).İnvazif infeksiyonlarda *Candida* türlerinin dağılımı ve bu türlerde iki farklı antifungal duyarlılık yönteminin karşılaştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* ,**31**: 73-7.
- Branchini, M. L., Pfaller, M. A., Rhine-Chalberg, J., Frempong, T., & Isenberg, H. D. (1994). Genotypic variation and slime production among blood and catheter isolates of *Candida parapsilosis*. *Journal of clinical microbiology*, **32**(2), 452-456.
- Calderone, R. A.& Gow, N. A. (2002).Host recognition by *Candida* species. *Candida and candidiasis*. ASM Press, Washington, DC, 67-86.
- Carol A Kauffman, Kieren A Marr, Anna R Thorner. Treatment of candidemia and invasive candidiasis in adults 2015 www.uptodate.com/contents/treatment-of-candidemia-and-invasive-candidiasis-in-adults (Erişim Tarihi 29 Kasım 2019).
- Chandra, J. Kuhn, D. M. Mukherjee, P. K.Hoyer, L. L. McCormick, T. ve Ghannoum, M. A.(2001) Biofilm formation by the fungal pathogen *Candida albicans*: development, architecture, and drug resistance. *Journal of bacteriology*, **183**(18), 5385-5394.
- Chauhan, N., Singh, P., Calderone, R., ve Kruppa, M.(2002)The cell wall of *Candida* spp. *Candida and Candidiasis*,**1**, 159-75.
- Calgin MK, Cetinkol Y.(2018). Distribution and antifungal susceptibility patterns of *Candida* species at a university hospital in Northern Turkey. *J Infect Dev Ctries*,**12**(2):97-101.
- Çopur Çiçek, A. Koç, A. N. Ertürk, A. Demir, G. ve Bahçeci, İ.(2014) Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* türlerinin tanımlanmasında kromojenik besiyerinin değerlendirilmesi. *Abant Tıp Dergisi*,**3**(3), 248-252.
- Çotuk, A.(2003).*Genel Mikrobiyoloji Laboratuvar Yöntemleri*. Nobel Tıp Kitabevleri.**97-102**.
- Edwards JE.(2002). Diseases. *Candida* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious 6th ed. *Philadelphia: Churchill Livingstone*; 2938-58
- Einsele H, Loeffler J. (2008).Contribution of new diagnostic approaches to antifungal treatment plans in high-risk haematology patients. *Clinical Microbiology Infections*,**14** Suppl 4: 37-45.

- Feyzioğlu, B.Doğan, M. Özdemir, M. Baykan, M. ve Baysal, B. (2014). Kandida Türlerinin Tanımlanmasında Corn Meal Agar, Kandida ID2 Kromojenik Besiyeri ve API 32 IDC Performansının Değerlendirilmesi. *Selçuk Tıp Derg*, **30(2)**,43-45.
- Fridkin SK.(2005). The changing face of fungal infections in health care settings. *Clinical Infections Diseases* ,**41(10)**: 1455-60.
- Ghannoum MA,(1990) Abu Elteen KH. Pathogenicity determinants of Candida. *Mycoses* ,**33**: 265-282.
- Gültekin, B. Eyigör, M. Telli, M.Aksoy, M. ve Aydın, N. (2010). Yedi yıllık dönemde kan kültürlerinden izole edilen Candida türlerinin retrospektif olarak incelenmesi. *Ankem Derg*, **24(4)**, 202-8.
- Gow NAR. (2002).*Cell Biology and Cell Cycle of Candida*. In: Calderone RA, editor. *Candida and Candidiasis*. Washington: ASM Press,**145-59**.
- Güzel AB, İlkit M, Akar T, Burgut R, Demir C.(2011).Evaluation of risk factors in patients with vulvovaginal candidiasis and the value of chromID Candida agar versus CHROMagar Candida for recovery and presumptive identification of vaginal yeast species. *Medical Mycology Journal*,**49**, 16–25.
- Hazen KC, Howell SA.(2007).*Candida, Cryptococcus* and other yeasts of medical importance. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. Washington DC: ASM Press, 1762-88.
- Hazen KC, Howell SA.(2004).Mycology and Antifungal Susceptibility Testing. In: Isenberg HD, editor. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. 2nd ed. Washington DC: ASM Press,8.0.1.
- Hohl TM, Rivera A, Pamer EG.(2006).Immunity to fungi. *Current Opinion Immunology*,**18(4)**: 465-72.
- Iwen PC.(2011). Mycotic Diseases. In: McPherson: *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. vol. **61** Chapter. An Imprint of Elsevier. W.B. Saunders,1155-1187.
- İnci R,(2011).Mantarların yapıları, Üreme Özellikleri ve Sınıflandırılması, In: Ustaçelebi Ş (ed) *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, Güneş Kitabevi, Ankara, pp:1015-1021.
- Kaya Bozkurt F. (2011).Nozokomiyal infeksiyon etkeni olan ve steril vücut sıvılarından izole edilen kandida türlerinin tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılıklarının e test yöntemi ile belirlenmesi. Uzmanlık tezi, İstanbul Haydar Paşa Numune Eğitim ve Araştırma
- Koçoğlu E, Bayram A, Balcı İ.(2005). Klinik Örneklerden İzole Edilen Candida Türleri ve Antifungal Duyarlılıkları. *Van Tıp Dergisi*,12 (3): 195-200.
- Kwan Chung KJ, Bennett JE.(1992).*Medical Mycology*. Philadelphia: Lea and Fabinger
- Lehmann PF.(2005).Fungal structure and morphology. In: Merz WG, Hay RJ, editors. Topley&Wilson's *Microbiology and Microbial Infections*. **10th** ed. London: Hodder Arnold;p. 69-81.

- Marcos Y. and D.H.Pincus, Louise O'Connor ve Barry Glyn, editors. Fungal +25-55.
- Mardegan de Cássia, R., Foglio, M. A., Gonçalves, R. B., & Höfling, J. F. (2006). *Candida albicans* proteinases. *Brazilian Journal of Oral Sciences*, **5(16)**, 944-952.
- Martínez JP, Gil ML, López-Ribot JL, Chaffin WL.(1998).Serologic response to cell wall mannoproteins and proteins of *Candida albicans*. *Clinical Microbiology Reviews*1998. **11(1)**: 121-41.
- Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C.(2010)Third European Conference on Infections in Leukemia Group. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care. ENGLAND***14(6)**: R222.
- Mitchell TG.(2004).Medical Mycology. In: Brooks GF, Butel JS, Morse SA, editors. *Jawetz Medical Microbiology*. **23th** ed. Boston: McGraw-Hill;623-61.
- Morrell M, Fraser VJ, Kollef MJ.(2005) Delaying empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: A potential risk factor for mortality. *Antimicrob Agents Chemother*.**49**: 3640-5.
- Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. (2007).Manual of Clinical Microbiology. Vol.2, Chapter:Candida, Cryptococcus ve Tıbbi Önemi Olan Diğer Mayalar. Atlas Kitapçılık Tic.Ltd.Şti.1774-1775.
- Nguyen MH, Peacock JE Jr, Tanner DC, (1995).Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med*, **155**: 2429.
- Nucci M, Colombo AL, Silveira F, (1998). Risk factors for death in patients with candidemia. *Infect Control Hosp Epidemiol*,**19**: 846.
- Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, Kantarjian H, Saeki F, Ridge RJ, Ketchum PA, Finkelman MA, Rex JH, Ostrosky-Zeichner L.(2004) Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: Validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clinical Infections Diseases*,**39(2)**: 199-205.
- Odds FC, Gow NAR, Brown AJP.(2006). Toward a molecular understanding of *Candida albicans* virulence. In: Heitman J, Filler Sg, Edwards JE Jr, Mitchell AP, editors. *Molecular principles of fungal pathogenesis*. Washington: ASM Press, 305-19.
- Öz Y.(2010).Vorikonazol, amfoterisin B ve kaspofunginin tek başına ve kombinasyonda *C. krusei* izolatlarına karşı in vitro farmakodinamik etkinliği. Tıbbi Mikrobiyoloji Mikoloji Bilim Dalı Yan Dal Uzmanlık Tezi. Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir
- Öztürk, T.Özseven, A.G.,ÇETİN, E. S., ve Selçuk, K. (2012). Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* suşlarının tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. *Kocatepe Tıp Dergisi*, **14(1)**, 17-22.

- Pfaller, M. A., Jones, R. N., Doern, G. V., Sader, H. S., Hollis, R. J., ve Messer, S. A. (1998). International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and antifungal susceptibilities of isolates collected in 1997 in the United States, Canada, and South America for the SENTRY program. *Journal of clinical microbiology*, **36**(7), 1886-1889.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD. (2009). Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Disease*, **48**(5): 503.
- Pfaller MA, Houston A ve Cofmann S.(1998) Application of CHROMagar *Candida* for rapid screening of clinical specimens for *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, and *Candida (Torulopsis) glabrata*. *J. Clin. Microbiol.* **34**:58-61.
- Procop GW, Koneman EW.(2016). Koneman's *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 7th Edition, Wolters&Kluwer
- Redmond A, Dancer C, Woods ML. (2007). Fungal infections of the central nervous system: A review of fungal pathogens and treatment. *Neurol India*. **55**(3): 251-9.
- Richardson MD, Carlson P.(2002). Culture and non-culture based diagnostics for *Candida* species. In: Calderone RA, editor. *Candida and Candidiasis*. Washington: ASM, 387-94.
- Rinaldi GM.(2000). Biology and pathogenicity of *Candida* species .In: Bodey PG (ed). *Candidiasis, pathogenesis, diagnosis and treatment*. New York :Raven 1.
- Romani L.(2002). *Immunology of Invasive Candidiasis*. In: Calderone RA, editor. *Candida and Candidiasis*. Washington, 223-42.
- Ruhnke M.(2002). Skin and Mucous Membran Infections. In: Calderone RA, editor. *Candida and Candidiasis*. Washington, 307-26.
- Ruiz-Herrera J, Elorza MV, Valentin E, Sentandreu R. (2006). Molecular organisation of the cell wall of *Candida albicans* and its relation to pathogenicity. *FEMS Yeast Res.* **6**(1): 14-29.
- Sallah S, Wan JY, Nguyen NP, Vos P, Sigounas G.(2001). Analysis of factors related to the occurrence of chronic disseminated candidiasis in patients with acute leukemia in a non-bone marrow transplant setting: A follow-up study. *Cancer*. **92**(6): 1349-53.
- Sendid B, Tabouret M, Poirot JL.(1999). New enzyme immunoassays for sensitive detection of circulating *Candida albicans* mannan and antimannan antibodies: Useful combined test for diagnosis of systemic candidiasis. *J Clin Microbiol.* **37**(5): 1510-7.
- Shahzad et al.(2012). Human Fungal Infections: Need to Improve Diagnosis with New Biomarkers Developed by Translational Research. *Mol Med Ther.*
- Shea YR.(2007). Algorithms for Detection and Identification of Fungi. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. Washington DC, 174-561.

- Thomas PA.(2003). Current perspectives on ophtalmic mycoses. Clin Microbiol Rev. **16(4)**: 730-97.
- Tümbay E.(1999).Candida türleri. In: *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ustaçelebi Ş (Ed.). Öncü Basımevi- Güneş Kitabevi, Ankara 1081-86.
- Walsh TJ, Chanock SJ. (1998).Diagnosis of invasive fungal infections: Advances in nonculture systems. Current Clinical Top Infection Disease,**18**: 101-53.
- White PL, Archer AE, Barnes RA.(2005). Comparison of non-culture-based methods for detection of systemic fungal infections, with an emphasis on invasive Candida infections. *Journal Clinical Microbiology*. **43(5)**: 2181-7.
- Wieser A, Schneider L, Jung J, Schubert S. (2012).MALDI-TOF MS in microbiological diagnostics identification of microorganisms and beyond (mini review). *Appl Microbiol Biotechnol*. **93(3)**: 965-74.
- Yang YL.(2003). Virulence factors of Candida species. Journal Microbiology Immnology Infection,**36**: 223-8.
- Yapar N, Uysal U, Yucesoy M, Cakir N, Yuce A.(2006). Nosocomial Bloodstream Infections Associated with Candida Species in a Turkish University Hospital. *Mycoses*,**49(2)**:134-8.
- Yıldırım ŞT.(1999). Mantar Enfeksiyonlarında Laboratuvar Tanı. Ustaçelebi Ş, eds. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Öncü Basımevi, Güneş Kitabevi, 1129-1144.
- Yücel, A.,Kantarcıoğlu, A.S.(2006). Pathogenicity determinants of Candida. *Cerrahpaşa J. Med.*, **31 (3)**:172-186

URL

URL -1 URL-1 Candida Türlerinin Kromojenik besiyerleri ve moleküler yöntemlerler idendifikasyonu (İnternette, 2011) (https://www.tmc-online.org/userfiles/file/maya_sunumlar_izmir_2011/1.pdf) Erişim tarihi .20.10.2019)

EKLER



EK – 1 GRÜ Prof. Dr. A. İlhan Özdemir EAH İzin Dilekçesi

GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
PROF.DR.A.İLHAN ÖZDEMİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
BAŞHEKİMLİĞİNE

Tez danışmanlığımı yürüttüğüm, Giresun üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Öğrencisi Zeynep BALKAN (Öğrenci numarası:162202002)'ın "*Giresun Üniversitesi Prof.Dr.A.İlhan Özdemir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Hasta Hizmetleri Laboratuvarına Gelen Klinik Örneklerden İzole Edilen Maya Suşlarının Konvansiyonel Yöntemlerle İdentifikasyonu*" başlıklı tez çalışmasını gerçekleştirebilmesi için Şubat 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında Mikrobiyoloji laboratuvarına gelen klinik örneklerden izole edilen ve saklanan maya izolatlarını kullanmak istemektedir. Çalışma kapsamında herhangi bir kişisel veri ve/veya kişi bilgilerini açığa çıkaracak veri kullanılmayacaktır.

Çalışma izni verilmesi hususunda gereğini arz ederim.

İznilen



N. Abec

05.12.2019
Dr.Öğr.Üyesi Nejla CEBECİ GÜLER
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

010 Prof. Dr. A. İlhan ÖZDEMİR
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Doç. Dr. Kemal UZUN
Başhekim
Dip. Tab. No : B1263

Evrakın elektronik imzalı suretine <http://e-belge.saglik.gov.tr> adresinden 76b6344f-3e2f-4118-b928-e6730f0e28ae kodu ile erişebilirsiniz. Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK – 2 GRÜ Prof. Dr. A. İlhan Özdemir EAH Onay Yazısı



T.C.
GİRESUN VALİLİĞİ
İl Sağlık Müdürlüğü
G.R.Ü. Prof.Dr. A. İlhan Özdemir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

GRÜ PROF. DR. A. İLHAN ÖZDEMİR EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ - GRÜ PROF. DR. A. İLHAN
ÖZDEMİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
28-01-2020 14:26 - 85554271 - 920 - E.882



Sayı : 85554271-920
Konu : Dilekçeniz Hk.

Sayın Dr.Öğr.Üyesi Nejla CEBECİ GÜLER
(Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanı)

İlgi : 06.12.2019 tarih ve E.10569 sayılı dilekçeniz.

İlgi tarih ve sayılı dilekçeniz gereği; Giresun Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Öğrencisi Zeynep BALKAN (Öğrenci Numarası 162202002)'ın " Giresun Üniversitesi Prof.Dr.A.İlhan Özdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Hasta Hizmetleri Laboratuvarına Gelen Klinik Örneklerden İzole Edilen Maya Suşlarının Konvansiyonel Yöntemlerle İdentifikasyonu" başlıklı tez çalışmasını hastanemizde yapması Başhekimliğimizce uygun görülmüş olup;

Gereğini rica ederim.

e-imzalıdır.
Doç. Dr. Kemal UZUN
Başhekim

EK-1 Dilekçe (1 syf)

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı :Zeynep BALKAN
Doğum Yeri/Tarihi : Maçka
Yabancı Dili :İngilizce
E-mail :zkarayavuz@gmail.com
İletişim Bilgileri :0505 660 67 02

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Bölüm/ Program	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Yıl
Y. Lisans	Sağlık Bilimleri Enstitüsü/ Tıbbi Mikrobiyoloji	Giresun Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü	2020
Lisans	Fen Edebiyat Fakültesi/ Biyoloji	Kırıkkale Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi	2014
Ön Lisans	Sağlık Hizmetleri / Tıbbi Laboratuvar	Ankara Üniversitesi Dikimevi Sağlık Hizmetleri M.Y.O	2003
Lise	Tıbbi Laboratuvar	Trabzon Atatürk Sağlık Meslek Lisesi	2001