T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

COVID-19 PANDEMİSİ ÖNCESİNDE VE PANDEMİ SÜRESİNDE YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN VE KANDİDEMİ GELİŞEN HASTALARIN EPİDEMİYOLOJİK, KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLER AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Burak Kızılçay

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

COVID-19 PANDEMİSİ ÖNCESİNDE VE PANDEMİ SÜRESİNDE YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN VE KANDİDEMİ GELİŞEN HASTALARIN EPİDEMİYOLOJİK, KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLER AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Burak Kızılçay

Tez Danışmanı: Doç.Dr.Zuhal Yeşilbağ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman okumaya, araştırmaya, daha çok öğrenmeye teşvik eden, desteğini daima arkamda hissettiğim onun öğrencisi olmakta ayrıca onur duyduğum çok değerli hocam *Prof. Dr. Kadriye Kart Yaşar*'a,

Bilimsel anlamda kendimi geliştirmemde, merakımı merakıyla perçinleyerek kendimi daima güncel tutma isteğimi tetikleyen, sanat alanında ettiğimiz sohbetlerle de her yönden gelişimimi sağlayan *Prof. Dr. Hayat Kumbasar Karaosmanoğlu*'na,

Hekimlik dışında da kendisinden çok şey öğrendiğim, beraber çalıştığımız süreç içerisinde kendimi çok şanslı hissettiğim ve birgün yollarımızın tekrar kesişeceğine inandığım *Prof. Dr. Özlem Altuntaş Aydın*'a

İçtenliği ve güler yüzü ile her daim yanımda olan, tecrübesi ve bilgisinden her zaman yararlandığım, uzmanlık eğitimim boyunca aklıma takılan her türlü bilimsel soruya sabırla cevap veren, çok kıymetli hocam *Prof. Dr. Habip Gedik*'e

Ne yazarsam yazayım kendisini layıkıyla anlatamayacağım, akademik hayatımda bir dönüm noktası olan tezimin her kelimesinde emeği olan, akademisyenliğini, etik ve profesyonelliğini her daim örnek aldığım değerli hocam *Doç. Dr. Zuhal Yeşilbağ*'a

Beraber huzurla çalıştığım, tecrübelerinden yararlanarak kendime kattıklarımı hiç unutmayacağım, *Doç. Dr. Sevtap Şenoğlu, Doç Dr. Ramazan Korkusuz, Doç. Dr. Şemsinur Karabela, Uzm. Dr. Esra Canbolat Ünlü, Uzm. Dr. Deniz Borcak, Uzm. Dr. Birsen Ersöz, Uzm. Dr. Yusuf Emre Özdemir, Uzm. Dr. Fatma Bayrak Erdem* ve *Uzm. Dr. Ayşegül İnci Sezen*'e;

Birlikte çalışmaktan çok memnun olduğum *değerli asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm hemşire, sekreter ve personellerine,*

Desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen, her zaman yanımda olan, varlıklarından güç aldığım, sevgili annem, babam ve kardeşime,

Hayatıma girdiği günden beri sevgisini, şefkat ve merhametini kalbimde hissettiğim, her zaman yanımda olup desteğini esirgemeyen, bana sevgi ve sabır ile her şeyin üstesinden gelmeyi öğreten hayat arkadaşım, sevgili eşim Zeynep Akgül Kızılçay'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Burak Kızılçay

İstanbul, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **İ**
İÇİNDEKİLER ..... **İİ**
KISALTMALAR ..... **İV**
TABLO LİSTESİ ..... **Vİİ**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **Vİİİ**
ÖZET ..... **İX**
ABSTRACT ..... **Xİİ**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. KANDİDEMİ
2.1.1. Mantarların Tarihçesi 3
2.1.2. Mantarların Yapısı Ve Genel Özellikleri 3
2.1.3. Kandida Türleri 5
2.1.3.1. Mikrobiyoloji 5
2.1.3.1.1. Morfoloji 5
2.1.3.1.2. Hücre Yapısı ve Virülans Faktörleri 6
2.1.3.1.3. Ekoloji ve Epidemiyoloji 7
2.1.3.2. Patogenez 9
2.1.4. Kandida Enfeksiyonları 10
2.1.4.1. Yüzeyel Kandida Enfeksiyonları 10
2.1.4.2. İnvazif Kandida Enfeksiyonları 11
2.1.4.2.1. Kandidemi 11
2.1.4.2.2. Akut Dissemine Kandidiyaz 11
2.1.4.2.3. Kronik Dissemine Kandidiyaz 12
2.1.5. YBÜ Hastalarında İnvaziv Kandidiyaz ve Kandidemi Risk Faktörleri 12
2.1.6. Kandida Kolonizasyon İndeksi 13
2.1.7. Kandida Skoru 14
2.1.8. Kandida Enfeksiyonlarında Tanı 14
2.1.8.1. Mikroskobik İnceleme 14
2.1.8.2. Kültür 15
2.1.8.3. Seroloji ve Moleküler Tanı Testleri 15

2.1.8.4. Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri 17
2.1.8.5. T2 *Candida* MR 17
2.1.8.6. Diğer Yöntemler 17
2.1.8.7. Kandidaların Konvansiyonel Yöntemlerle Değerlendirilmesi 18
2.1.8.7.1. Karbonhidrat Asimilasyon Testi 18
2.1.8.7.2. Germ Tüp Testi (GTT) 19
2.1.8.8. Antifungal Duyarlılık Testleri 19
2.1.8.8.1. Mayalar İçin Standart Sıvı Dilüsyon Yöntemleri 20
2.1.8.8.2. Mayalar İçin Sıvı Bazlı Alternatif Yöntemler 22
2.1.8.8.3. Mayalar İçin Standart Disk Difüzyon Yöntemleri 22
2.1.8.8.4. Mayalar İçin Agar Bazlı Alternatif Yöntemler 22
2.1.8.9. Antifungal Tedavi 23
2.1.8.9.1. Antifungal İlaçlar 24
2.1.8.9.2. Antifungallere Direnç Mekanizmaları 25
2.2. COVİD-19 26
2.2.1. SARS-CoV-2 Yapısı ve Patogenezi 26
2.2.2. COVID-19 Epidemiyoloji 27
2.2.3. COVID-19 Bulaşma 27
2.2.4. COVID-19 Klinik 28
2.2.5. COVID-19 Tanı 29
2.2.6. Tedavi 30
2.3. COVID-19 VE KANDİDEMİ İLİŞKİSİ 32
3. MATERYAL VE METOD 33
4. BULGULAR 35
5.TARTIŞMA 63
6. KAYNAKÇA 71

KISALTMALAR

ACE II: Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2

AF: Antifungal

APACHE II: Acute physiologic assessment and chronic health eveluation II

APGAR: American Pediatric Gross Assesment

ARDS: Akut respiratuar distress sendromu

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CLSI: Klinik ve Laboratuar Standartları Enstitüsü

COVID-19: 2019 Coronavirüs hastalığı

DM: Diyabetes Mellitus

ECIL: European Conference on Infections in Leukemia

ESCMID: Avrupa İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Derneği

EUCAST: Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi

FDA: U.S. Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)

GTT: Germ Tüp Testi

GİS: Gastrointestinal Sistem

GTT: Germ Tüp Testi

HIV: İnsan İmmünyetmezlik Virüsü

HT: Hipertansiyon

IDSA: Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği

Ig: İmmunglobulin

İFİ: İnvazif Fungal İnfeksiyon

İK: İnvazif Kandidiyaz

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KOH: Potasyum hidroksit

MALDI-TOF MS: Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry

MİK: Minimum İnhibitör Konsantrasyon

MV: Mekanik Ventilasyon

PAS: Periyodik asit-Schiff

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PNA-FISH: Peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization

PNL: Polimorfonükleer lökosit

R0: Temel üreme katsayısı

SDA: Sabouraud Dekstroz Agar

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

SVH: Serebrovasküler Hastalık

SVK: Santral Venöz Kateter

TPN: Total Parenteral Nutrisyon

VTE: Venöz Tromboembolizm

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Mantarların Sınıflandırılması

Tablo 2: Kandidemi Gelişimi İçin Risk Faktörleri

Tablo 3: Kandida Skoru

Tablo 4: Kandida Türlerinin Biyokimyasal Özellikleri

Tablo 5: CLSI M27-A3 ve EUCAST EDef 7.2 Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemlerinin Özellikleri

Tablo 6: CLSI ve EUCAST Metotlarının Antifungal Duyarlılıklarının Türlere Göre Belirlenmiş Sınır Değerleri

Tablo 7: Pandemi öncesi ve pandemi dönemindeki kandidemi olgularının demografik özellikler açısından karşılaştırılması

Tablo 8: Pandemi öncesi ve pandemi dönemi *Candida* türlerinin dağılımı

Tablo 9: Her iki dönemde non-*albicans Candida* türlerinin dağılımı

Tablo 10: Her iki dönemde kan dışındaki odaklardan *Candida* izole edilme oranları

Tablo 11: Pandemi öncesi ve pandemi döneminde skorların karşılaştırılması

Tablo 12: Her iki dönemin antifungal direnci ve antifungal kullanım oranları açısından karşılaştırılması

Tablo 13: Pandemi öncesi ve pandemi dönemi kandidemi olgularında bakteriyemi sıklığı ve antibiyotik kullanım oranları

Tablo 14: Her iki dönemin invazif işlemler açısından karşılaştırılması

Tablo 15: Pandemi öncesi ve pandemi döneminde immünosupresif ilaç kullanım oranları

Tablo 16: Pandemi öncesi ve pandemi dönemindeki kandidemi olgularında laboratuvar parametreleri

Tablo 17: Pandemi öncesi ve pandemi dönemindeki olguların mortalite oranları

Tablo 18: Pandemi döneminde COVID-19 tanısı olan ve olmayan kandidemi olgularının karşılaştırılması

Tablo 19: Pandemi döneminde COVID-19 tanılı olan ve olmayan kandidemi olgularında antibiyotik ve immünosupresif kullanım oranları

Tablo 20: COVID-19 tanısı olan ve olmayan kandidemi olgularının laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılması

Tablo 21: Pandemi öncesi ve pandemi dönemindeki COVID-19 dışı kandidemi olgularının değerlendirilmesi

Tablo 22: Pandemi öncesi dönemde 28 günlük mortalite üzerine etkili risk faktörlerinin tek değişkenli analizi

Tablo 23: Pandemi öncesi dönemde 28 günlük mortalite üzerine etkili risk faktörlerinin çok değişkenli analizi

Tablo 24: Pandemi döneminde kandidemi sonrası 28 günlük mortaliteye etki eden risk faktörlerinin tek değişkenli analizi

Tablo 25: Pandemi döneminde kandidemi sonrası 28 günlük mortalite üzerine etkili risk faktörlerinin çok değişkenli analizi

Tablo 26: Pandemi döneminde kandidemi olgularında mortalite üzerine etkili risk faktörlerinin çok değişkenli analizi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Pandemi öncesi dönemde *Candida* türlerinin dağılımı

Şekil 2: Pandemi dönemde *Candida* türlerinin dağılımı

ÖZET

Amaç: *Candida* türleri, hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarının önemli bir nedeni olup uzun süreli hastanede kalış ve yüksek ölüm oranlarına neden olabilir. Bu çalışmada, geniş bir hasta serisinde pandemi öncesi ve pandemi dönemlerinde yoğun bakım ünitesinde yatan ve kandidemi gelişen hastalarda *Candida* türlerinin dağılımını, antifungal direnç oranlarını, hastaların epidemiyolojik ve klinik özelliklerini, prognoz ile ilişkili risk faktörlerini ve COVID-19'un kandidemiye etkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Retrospektif kesitsel bir çalışma niteliğinde olan çalışmamıza hastanemiz Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde (YBÜ) Ocak 2018-Ocak 2022 arasında yatarak takip edilen 250 kandidemi hastası dahil edildi. Pandemi öncesi dönem olarak adlandırılan Ocak 2018-Ocak 2020 arasında toplam 80 hasta, pandemi dönemi olarak adlandırılan Ocak 2020-Ocak 2022 arasında 105'i COVID-19 tanısı ile izlenen toplam 170 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıkları yoğun bakım ünitesine yatışındaki ve kandidemi gelişimindeki laboratuvar bulguları, kandida kolonizasyon indeksi, kandida skoru, tür dağılımı, hastaların antifungal tedavi alma durumu, azol ve ekinokandin direnci, kandidemi öncesi antibiyotik, steroid kullanımı ve mortalite oranlarına bakıldı. Pandemi öncesi ve pandemi dönemindeki epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar bulguları ile mortalite oranları karşılaştırıldı. Pandemi dönemindeki hastalar ise COVID-19 tanısı olma ve olmama durumlarına göre kendi aralarında karşılaştırıldı. Her iki dönemdeki hastalar mortaliteye etki eden faktörler açısından da değerlendirildi. İstatistiksel analizde p değeri 0,05 ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Pandemi öncesi dönemde YBÜ'de yatan toplam 4200 hastanın 80'inde (%1,9) kandidemi gelişmiş olup kandidemi insidansı binde 4,32 idi. Pandemi dönemindeyse takip edilen toplam 7900 hastanın 170'inde (%2,15) kandidemi gelişti ve bu dönemde kandidemi insidansı binde 3,10 olarak saptandı. *Candida* türlerinin dağılımında pandemi döneminde pandemi öncesi döneme göre non-albicans *Candida spp.* oranında artış saptandı. Daha önceki yıllarda saptamadığımız oldukça dirençli olan *C.auris* suşu ilk defa pandemi döneminde izole edildi. Pandemi

öncesi ve pandemi dönemindeki kandidemi olgularında cinsiyet, yaş ortalaması, altta yatan hastalıklar ve antifungal direnç oranları açısından anlamlı fark görülmedi. Kandida skoru ve ampirik antifungal başlanma oranı pandemi döneminde daha düşük bulundu (sırasıyla p=0,001, p=0,013). Pandemi döneminde santral venöz kateter kullanımı önceki döneme göre daha fazla iken kateterle ilişkili kandidemi oranı pandemi öncesi döneme göre daha düşüktü (p=0,000). Pandemi döneminde kandidemi öncesinde tüm hastalarda antibiyotik kullanımı mevcuttu ve pandemi öncesi döneme göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,003). Dönemler arasında hem genel mortalite hem de kandidemi sonrası 14 ve 28 günlük mortalite oranları arasında istatistiksel fark gözlenmedi. Pandemi dönemindeki COVID-19 tanısı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında COVID-19 hastaları daha ileri yaştaydı (p=0,019). *Candida* türlerinin dağılımı, kolonizasyon indeksi ve kandida skoru açısından gruplar arasında fark yoktu. COVID-19 hastalarına göre diğer hastalarda antifungal kullanım oranı istatistiksel olarak daha yüksekti (p=0,015). Mortalite oranları açısından bakıldığında COVID-19 hastalarının hem genel mortalite hem de kandidemi sonrası 14 ve 28 günlük mortalite oranları diğer hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla p=0,000, p=0,003, p=0,000). Pandemi öncesi dönemde kandidemi geliştikten sonraki 28 günlük mortaliteye etki eden risk faktörleri değerlendirildiğinde yaş, kandidemi gelişme günü, kandidemi anında bakılan prokalsitonin değeri, yatışta bakılan laktat düzeyi ve idrarda *Candida spp* varlığı bağımsız risk faktörleri olarak bulundu (sırasıyla p=0,008, p=0,000, p=0,001, p=0,01, p=0,001). Pandemi döneminde ise 28 günlük mortaliteye etki eden bağımsız risk faktörleri yaşın ileri olması ve antifungal tedavide değişim yapılması olarak saptandı (sırasıyla p=0,027, p=0,011). Pandemi öncesi dönemde hastane içi genel mortaliteyi bağımsız olarak etkileyen tek faktör SOFA skoru iken (p=0,006), pandemi dönemindeki hastalarda genel mortaliteyi etkileyen faktörler COVID-19, kandida skoru ve yatış anındaki laktat ile üre düzeyleri olarak saptandı (sırasıyla p=0,001, p=0,003, p=0,007, p=0,029).

Sonuç: Çalışmamız verilerine göre pandemi döneminde kandidemi insidansı ve kateterle ilişkili kandidemi sıklığı pandemi öncesi döneme göre daha düşük bulunmuş olup, *Candida* türlerinin dağılımı pandemi döneminde non-*albicans Candida* spp. yönünde artış göstermiştir. Her iki dönem arasında mortalite

oranlarında anlamlı fark gözlenmezken, pandemi döneminde COVID-19 tanısı olan kandidemi hastalarında diğer hastalara göre mortalite daha yüksek bulunmuştur. YBÜ yatışı gereken ağır COVID-19 hastaları kandidemi gelişme ihtimali olan hastalarla aynı risk faktörlerine sahiptir ve kandidemide gecikmiş tanı ve tedavi mortalitede belirgin rol oynamaktadır. Çalışmamızda da pandemi dönemindeki kandidemili hastalarda ampirik antifungal tedavi başlama oranlarının daha düşük bulunduğu ve COVID-19 tanılı olup kandidemi gelişen hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu göz önüne alındığında COVID-19 hastalarında kandideminin akla getirilmesi, uygun ve erken tedavi başlanması prognozu olumlu yönde etkileyecektir. Yerel epidemiyolojik veriler de yüksek riskli hastalarda erken antifungal tedavi açısından oldukça önemli olup COVID-19 ilişkili kandidemi üzerine geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır

Anahtar Kelimeler: COVID-19, kandidemi, mortalite, antifungal tedavi

ABSTRACT

Objective: *Candida* species are a significant cause of hospital-acquired bloodstream infections, leading to prolonged hospitalization and high mortality rates. In this study, we aimed to investigate the distribution of *Candida* species, antifungal resistance rates, epidemiological and clinical characteristics of patients, risk factors associated with prognosis, and the effect of COVID-19 on candidemia in a large series of patients who were hospitalised in the intensive care unit before and during the pandemic.

Material and Methods: In this retrospective cross-sectional study, 250 candidemia patients who were followed up as inpatients in the Anaesthesia and Reanimation Intensive Care Unit (ICU) of our hospital between January 2018 and January 2022 were included. A total of 80 patients between January 2018 and January 2020, which is called the pre-pandemic period, and a total of 170 patients, 105 of whom were followed up with a diagnosis of COVID-19 between January 2020 and January 2022, which is called the pandemic period, were included in the study. The patients' age, gender, underlying diseases, laboratory findings during admission to the intensive care unit and development of candidemia, candida colonisation index, candida score, species distribution, antifungal treatment status, azole and echinocandin resistance, antibiotic and prior use of antibiotics and steroids before candidemia, and mortality rates were evaluated.epidemiological, clinical, and laboratory findings along with mortality rates were compared between the pre-pandemic and pandemic periods. Patients during the pandemic period were compared among themselves according to whether they were diagnosed with COVID-19 or not. Patients in both periods were as well evaluated in terms of factors affecting mortality. In statistical analysis, a p value less than 0.05 was considered significant.

Results: In the pre-pandemic period, 80 (1.9%) of a total of 4200 patients hospitalised in ICU developed candidemia and the incidence of candidemia was 4.32 per thousand. During the pandemic period, 170 (2.15%) of a total of 7900 patients followed up developed candidemia and the incidence of candidemia was found to be

3.10 per thousand in this period. An increase in the incidence of non-albicans *Candida* species was observed in the distribution of *Candida* species during the pandemic period compared to the pre-pandemic period. The *C.auris* strain, which is highly resistant and has not been detected in previous years, was isolated for the first time during the pandemic period. No significant difference was observed in terms of gender, mean age, underlying diseases and antifungal resistance rates between the pre-pandemic and pandemic periods. The candida score and the rate of empirical antifungal initiation were lower during the pandemic period (p=0.001, p=0.013, respectively). Although central venous catheter use was higher during the pandemic period, the rate of catheter-related candidemia was lower compared to the pre-pandemic period (p=0.000). The use of antibiotics was present in all patients before candidemia during the pandemic period and was significantly higher compared to the pre-pandemic period (p=0.003). There was no statistically significant difference between the periods in terms of overall mortality and 14- and 28-day mortality rates after candidemia. When COVID-19 patients and non-COVID-19 patients during the pandemic period were compared, COVID-19 patients were older (p=0.019). There was no difference between the groups in terms of distribution of *Candida* species, colonization index, and candida score. The rate of antifungal use in non-COVID-19 patients was statistically higher compared to COVID-19 patients (p=0.015). In terms of mortality rates, COVID-19 patients had significantly higher overall mortality and 14- and 28-day mortality rates after candidemia compared to non-COVID-19 patients (p=0.000, p=0.003, p=0.000, respectively). When factors affecting 28-day mortality after developing candidemia were evaluated in the pre-pandemic period, age, day of candidemia development, procalcitonin level at the time of candidemia, lactate level at admission, and presence of *Candida* spp. in urine were found to be independent risk factors (p=0.008, p=0.000, p=0.001, p=0.01, p=0.001). During the pandemic period, independent risk factors affecting 28-day mortality were found to be older age and change in antifungal treatment (p=0.027, p=0.011, respectively). While SOFA score was the only factor independently affecting in-hospital mortality in the pre-pandemic period (p=0.006), the factors affecting overall mortality in patients during the pandemic period were COVID-19, candida score and lactate and urea

levels at the time of hospitalization (p=0.001, p=0.003, p=0.007, p=0.029, respectively).

Conclusion: According to our study data, the incidence of candidemia and the frequency of catheter-related candidemia were found to be lower during the pandemic period compared to the pre-pandemic period, and the distribution of *Candida* species showed an increase in non-albicans *Candida* spp. during the pandemic period. Although there was no significant difference in mortality rates between the both periods, mortality was found to be higher in COVID-19 patients with candidemia during the pandemic period compared to non-COVID-19 patients. Severe COVID-19 patients requiring ICU admission share the same risk factors as patients at risk of developing candidemia, and delayed diagnosis and treatment play a significant role in mortality in candidemia. Considering that the rate of initiation of empirical antifungal treatment was lower in candidemia patients during the pandemic period, and the mortality was higher in patients diagnosed with COVID-19 and developing candidemia, bringing candidemia to mind in COVID-19 patients and initiating appropriate and early treatment will positively affect the prognosis. Local epidemiological data are as crucial for early antifungal treatment in high-risk patients, and comprehensive studies on COVID-19-associated candidemia are warranted.

Keywords: COVID-19, candidemia, mortality, antifungal therapy

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Candida türlerinin kanda bulunması anlamına gelen kandidemi, özellikle yoğun bakım ünitelerine (YBÜ) kabul edilen kritik hastalarda yaşamı tehdit eden klinik bir tablodur. Son birkaç dekatta kandidemi insidansında da artış izlenmektedir (1). Kandidemi yönetiminde olumlu yönde gelişmeler olmasına rağmen, hastaların mortalitesinde de artış söz konusudur (2). YBÜ dışı yatan hastalarda en az %20 YBÜ'de yatan hastalarda ise %60'a kadar varan mortalite oranı izlenmektedir (3,4). Mortalite oranı çalışmaya dahil edilen hastaların altta yatan komorbiditelerine de bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (5). Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Mart 2020'de pandemi olarak ilan edilen şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV- 2) neden olduğu 2019 Coronavirüs hastalığı (COVID-19) dünya çapında kısa sürede hızla yayılmış ve küresel bir acil sağlık durumu haline gelmiştir (6). COVID-19 salgını, yoğun bakımda takip edilmesi gereken hasta sayısının artmasına neden olarak; yoğun bakım yatağı ve sağlık hizmetleri kapasitesinde büyük bir yük artışına neden olmuştur (7). Bu hastalarda hastalığın kendisine ve verilen immünsupresif tedaviye de bağlı olarak hem bakteriyel hem de fungal sekonder enfeksiyonlar gün geçtikçe daha fazla bildirilmeye başlanmıştır (8,9). COVID-19 tanılı hastalar kandidemi için daha yüksek risk altındadır; bu riskler arasında bakteriyel kan dolaşımı enfeksiyonları ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, iyatrojenik, immünosüpresyon, kalıcı vasküler kateter kullanımı gibi nedenler sayılabilir (9,10,11). Şiddetli COVID-19 gelişimi için risk faktörleri arasında yer alan ileri yaş, malignite, obezite, immünsupresif durumlar ve diyabet dahil kronik hastalıklar aynı zamanda kandidemi için de risk faktörüdür (12). Bununla beraber, şiddetli kliniğe sahip COVID-19 hastaları, yoğun bakım yönetimine ihtiyaç duymaları nedeniyle de kandidemi gelişimi için yüksek risk altındadırlar (13). Hiperinflamasyon sonucu solunum yolu mukoza membranının hasara uğramasıyla kolonize *Candida* türleri invazif hale gelebilir, bu artmış invazif kandidoz oranıyla COVID-19'un arasında doğrudan bir nedensellik durumu ise henüz netleşmemiştir (14). Ayrıca artan küresel çapta azol direnci de tedavi stratejileri açısından büyük zorluklara neden olmaktadır (15). Tüm bu nedenlerle kandideminin erken dönemde gözden kaçırılmaması ve kandidemi gelişme riski

yüksek olan hastalarda uygun tedavinin erken başlanması ağır kliniğe sahip COVID-19 hastalarında mortalitenin azaltılması açısından önemlidir (16,17,18,19).

Bu çalışmada, geniş bir hasta serisinde pandemi öncesi ve pandemi dönemlerinde yoğun bakım ünitesinde yatan ve kandidemi gelişen hastalarda *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal direnç oranlarını, hastaların epidemiyolojik ve klinik özelliklerini, prognoz ile ilişkili risk faktörlerini, COVID-19'un kandidemi hastalarında prognoz ve mortaliteye etkisini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KANDİDEMİ

2.1.1. Mantarların Tarihçesi

Milattan önce 4.yüzyılda Hipokrat, ağızda pamukçuk hastalığını gözlemiş, 1839'da Bernhard Rudolph Konrad von Langenbeck ise ölen bir hastanın özofagus mukozasından elde ettiği organizmayı tifoya sebep olan bir parazit olarak düşünüp tifüs cisimcikleri olarak adlandırmıştır. 1841'de Stockholm'de çalışan hekim Berg, etkeni maya olarak tanımlayarak dokuda uzun filamanlar oluşturduğunu göstermiş ve *Oidium albicans* adını vermiştir. 1890'da botanikçi Zepf bu mantarı *Monilia albicans*, 1923 yılında Delft şehrinde çalışan Berkhout da *Candida albicans* olarak adlandırmışlardır. 1954'te Paris'te düzenlenen 8. Botanik Kongresi'nde günümüz mantar sınıflandırmasında da kullanılmakta olan "*Candida albicans*" ismi kabul görmüştür. Adı anılan "*Candida*" terimi Romalı senato üyelerinin giydiği toga adlı elbisenin, en beyaz renkli olan "Toga *Candida*"dan gelmektedir (20).

2.1.2. Mantarların Yapısı Ve Genel Özellikleri

Mantarları ve mantar hastalıklarını inceleyen bilim dalına "mikoloji" denir. Mantarların oluşturdukları hastalıklara "mikoz" adı verilir. Mantarların 1.000.000'dan fazla türü bulunup ancak 150-200 türünün insanda hastalık oluşturduğu düşünülmektedir (21).

Günümüzde hem fırsatçı mantar enfeksiyonlarının görülme sıklığında hem de enfeksiyona yol açan mantar cins ve tür sayısında önemli bir artış meydana gelmiştir. Bu artış; kemik iliği/organ nakli yapılan hastalar, edinsel immün yetmezlikli hastalar, gastrointestinal (GİS) cerrahi yapılan hastalar, malignitesi bulunanlar, yaşlılar, immünsupresif tedavi alan hastalar olmak üzere risk altında bulunan hasta sayısındaki artış ile doğrudan ilişkilidir (22).

Mantarlar eşeyli ve/veya eşeysiz çoğalabilen, hücre duvarı varlığıyla farklılıkları olan ökaryötik canlılardır. Çoğalmaları tomurcuklanarak veya bölünerek olur. Tomurcuklanmayla ortaya çıkan hücreye blastokonidyum denir. Mantar

hücresinden ayrılamadan devamlılık sağlamaları halinde psödohif yapısı oluştururlar. Mantar infeksiyonlarının büyük çoğunluğundan sorumlu olan türler *Candida* ve *Aspergillus* türleridir. Morfolojilerine göre maya ve küf olarak iki kategoride incelenirler. Oda ısısında küf, insan vücudunda ise maya şeklinde üreyen dimorfik mantarlar da vardır (23).

Mantarların hücre duvarı genellikle çok katlıdır ve fibriler özellik gösterir. Bu yapı hücre duvarının sağlamlığını artırır, hücreye şeklini verir, ozmotik basınçtan korur ve antijenik özellik sağlar. Hücre duvarının %90'ı kitin, mannan, glukan gibi polisakkarit polimerlerinden; %10'u glikoproteinler, proteinler ve lipitlerden oluşur. Kitin ve selüloz fibriler özellik sağlarken, glukanlar hücre duvarının sağlamlığını arttırmaktadır. Mannan, mantarlara karşı gelişen immün yanıttan sorumlu olup kanda bakılması tanıya katkı sağlayabilmektedir. Hücre zarında insan hücre zarından farklı olarak kolesterol bulunmaz, ergosterol bulunur (24).

Mantarlar klorofil içermediklerinden fotosentez yapmazlar. Enerjilerini çürümüş organik maddeleri kullanarak sağlarlar. Fakültatif anaerop ya da zorunlu aeropturlar. Mantarlar her türlü besiyerinde kolaylıkla üreyebilmekle birlikte, 0-60°C'de, 2-11 gibi geniş pH aralığında üreyebilme yeteneğine sahiptirler. Yaşamları için nemli ortamlara gereksinim duyarlar, güneş ışığına gereksinim duymazlar (25).

Mayaları kültürde üretmede en sık kullanılan besiyeri Sabouraud Dekstroz Agardır (SDA). Maya kolonileri genelde yumuşak, opak, 1-3 mm boyutlarında ve krem rengindedir. Mayaların çoğunda koloni ve mikroskobik morfolojiler oldukça benzer olduğundan tanımlama fizyolojik testlere ve bazı morfolojik farklara dayanmaktadır. Mayalar, gram boyanma özelliklerine göre değerlendirildiğinde genellikle gram pozitif boyansa da gram negatif boyanma da izlenebilir (26).

Tablo 1: Mantarların Sınıflandırılması (23)

	Çoğalma		Örnek
	Eşeysiz	Eşeyli	
Zigomicetes	Sporangiyospor oluşumu	Zigospor	1. Rhizopus, Mucor, Absidia türleri
Arkiaskomicetes	İkiye bölünme ("Binary Fission")	Eşeyli hücrelerin çiftleşmesi sonucunda, içinde sporlar bulunan kistler (askus) oluşur	2. *Pneumocystis jiroveci*
Hemiaskomicetes	Konidyum oluşumu	Gözlenmez	*Candida, Saccharomyces* türleri
Askomicetes	Konidyum oluşumu	Askospor	Dermatofitler, *Histoplazma, Aspergillus, Fusarium, Scedosporium* türleri
Basidiyomicetes	Konidyum oluşumu	Basidiyospor	3. Cryptococcus, Malassezia, 4. Trichosporon türleri

2.1.3. Kandida Türleri

2.1.3.1. Mikrobiyoloji

2.1.3.1.1. Morfoloji

Kandidalar filogenetik analizlere bakıldığında *Ascomycotina* şubesinin *Saccharomycotina* alt şubesinde bulunurlar. 2.0-7.0x3.0-8.5 µm ebatlarında, dairesel, tomurcuklanarak üreyen maya formunda (blastospor) mantarlardır. Kandidalar doğum sonrasında ise ağız ve deriden başlamak üzere GİS mukozasının doğal florasında bulunurlar.

Candida cinsinde yer alan mayaların mikroskobik ve makroskobik özellikleri hemen hemen birbirine benzer. 25°C ya da 37°C'de SDA'da 2-3 mm çapta, parlak ya da mat krem renginde, düzgün yüzeyli olup inkübasyon süresi uzaması halinde de kıvrım yapar hale gelen koloniler yaparlar. Cinsler arasındaki morfolojik farklılıklar mısır unlu agar gibi özel besiyerlerinde tespit edilebilir. *Candida*lar genellikle eşeysiz çoğalırlar; ancak askosporlar eşeyli evreye de sahip olabilir. Cinslerin tümüne yakını yalancı hif yaparken, *Candida dubliniensis*, *C.albicans* ve *C.tropicalis*'in bazı alt tipleri "çimlenme borusu (germ tüp)" ve ardından "gerçek hif" oluşturma yeteneği de gösterirler (27).

Mikro çevrenin pH'sı, karbon, nitrojen ve oksijen varlığı ve infekte konaktaki *Candida* hücrelerinin yoğunluğu gibi faktörler bu mayalara ait çeşitli

(tomurcuklanma, yalancı hif ve gerçek hif) oluşumları uyaranlar arasında sayılabilir. Tüm türler glukozu fermente eder, nitratı ise kullanmazlar. Aerop ortamda iyi üremeleri ile birlikte ortamda organik asitlerden zengin ara ürünler de yaparlar (28).

2.1.3.1.2. Hücre Yapısı ve Virülans Faktörleri

Hücre iskeleti mantarlarda dinamik bir yapı olup hücre duvarı ve membranı ile bağlantılıdır. Mikrotübüller ise hücre membranının hareketli yapısını korur, aktin ve miyozin de sitoplazmanın ve organellerin hareketliliğini devam ettirir. Hücre duvar yapısı %80-90'ı karbonhidratlar olmak üzere protein ve en az da lipitlerce oluşturulur (29).

Kandidaların virülans faktörleri başlıca şunlardır:

1. Adezyon

Candida kolonizasyonu ve enfeksiyonu sürecinde dokuya yapışma en önemli aşama olup patojenite açsından da değerlidir. Kandidaların konak hücreye adezyonunda konağın immünolojik özelliklerinin de etkisi vardır (30).

2. Biyofilm

Serbest blastosporların zemine tutunmaları sonrası hücre yüzeyi glikoproteinlerinin salınmasına bağlı olarak *C.albicans* için biyofilm oluşumu başlar. Biyofilm oluşumu uygunsuz koşullarda mayanın canlılığının devamını sağlar. Biyofilm oluşumunda hifal yapılar daha ön plandadır. *C.albicans* dışında *C.tropicalis, C.glabrata, C.auris* gibi diğer türler de biyofilm yapabilir (31).

Biyofilm tabakası sayesinde antifungal (AF) tedaviden etkilenmeme ve üremeyle kandidalar önemli bir nozokomiyal enfeksiyon etkeni haline gelmiştir (32).

Biyofilmlerde *S.epidermidis* varlığında kandidal hif ve maya formların da hızlıca çoğaldığı izlenmiştir. Ancak bu durum *P.aeruginosa* varlığında kandidaları olumsuz yönde etkiler, lakton üretimi ile kandidaların sayısı hızla azalır (31).

3. Maya-Hif Dimorfizmi Biyofilm
4. Fosfolipazlar ve Isı Şok Proteinleri
5. Salgısal Aspartil Proteinazlar
6. Ploidi
7. Fenotipik Değişim
8. Eşeyli çoğalma (30)

2.1.3.1.3. Ekoloji ve Epidemiyoloji

Kandidiyaz, hem yetişkinlerde hem de çocuklarda özellikle de yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatanlarda önemi giderek artan bir hastane enfeksiyonudur. Kandidalar konağın endojen florasının bir üyesi olsa da nozokomiyal bulaş da göstermektedir. En çok GİS, deri, orofarenks ve vajen olmak üzere çeşitli bölgelerde yer alabilir. Nozokomiyal bulaşta kontamine materyal ve hastane çalışanlarının da rolü vardır (33). Risk faktörlerine sahip hastalarda doku bütünlüğü bozulması sonucu bağırsak dokusunu aşarak hematojen yayılıma neden olabilir (34).

Maya enfeksiyonlarında son 3 dekatta ciddi bir artış gözlenmekte olup; sebepleri arasında iyatrojenik nedenler, immundüşkün hasta grubunda ve antibiyotik kullanımındaki artış sayılabilir. Son zamanlarda albikans dışı kandidalarda artış söz konusudur. Bu artışta azollerin sıkça kullanılması, yabancı cisim ve kateter kullanımındaki artış rol oynamaktadır. Özellikle son yıllarda hastane kaynaklı salgınlar yaparak karşımıza çıkan birçok antifungale karşı da dirençli olan *C.auris* de önemli bir etkendir. Günümüzde yine de en sık görülen etken *C.albicans'*tır. Amerika Birleşik Devletleri'nde kandidemiler kan dolaşımı infeksiyonlarının %8-10'unu oluşturmakta ve nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonu nedenleri arasında 4. sırada yer almaktadır. Avrupa'da nozokomiyal patojenler içerisinde 6. sırada olup kan dolaşımı infeksiyonlarının sadece %2-3'ünde etkendir (35). Ülkemizde yıllık kandidemi insidansına bakıldığında yapılan çalışmalarda 1-5.4/10.000 hasta günü olarak göze çarpmaktadır (36).

C.albicans: En yüksek virülansa sahip olup, A ve B serotiplerine sahiptir. Sıklıkla A serotipi izlenmesine rağmen immunsupresif hasta popülasyonunun da artışı ile B serotipi de artış eğilimindedir. 37°C de 2 saat inkübe edilmesi sonucunda boğum yapmadan çimlenme boruları oluşturması ve mısır unlu besiyerinde klamidospor oluşturması ile tanı alır. Doğal flora üyesi olmakla beraber fırsatçı enfeksiyonlara da neden olmaktadır (37).

C.dubliniensis: *C.albicans* ile yakından ilişkilidir. *C.albicans* gibi çimlenme borusu oluşturabilmekte ve mısır unlu besiyerinde üremekte olup, 42°C de üreyememe ve beta-glukosidaz enzimini kullanamaması ile ayrılır.

C.glabrata: Yalancı hif oluşturmayan bu maya ağız boşluğunda florada yer almaktadır. Sıklıkla idrar yolu enfeksiyonu etkenidir. Azol direnci giderek artmakta olup ekinokandine karşı da dirençli suşlar bildirilmektedir.

C. guiliermondii: Su yüzeylerinden özellikle yüzme havuzu ve denizden izole edilebilir. Risk faktörleri olanlarda endokardite yol açabilmektedir. Ciltte florada yer alan türlerinde azol direnci izlenebilmektedir.

C.kefyr: Kulak, vajen, idrar yolu ve akciğerden izole edilebilmekte olup blastokonidyumları tipik görünümdedir.

C.krusei: *C.albicans'*a göre virülansı daha düşük olup flukonazole doğal dirençlidir. İmmünyetmezlikli hastalarda ciddi hastalıklara neden olmaktadır.

C.lusitaniae: Amfoterisin B ye karşı doğal dirençli olup immünsupresif hastalarda kan, idrar ve solunum yolu örneklerinden izole edilebilmektedir.

C.parapsilosis: Mısır unlu besiyerinde çam ağacını andıran yalancı hif yapısı oluştururlar. Damar içi madde bağımlılarında ve parenteral beslenme sıvıları alan hastalarda özellikle biyofilm oluşturarak ciddi enfeksiyon oluşturabilirler.

C.pelliculosa: İmmünsupresif hastalarda özellikle kateter kullanımı mevcutsa enfektif tablolara neden olmakta ve son yıllarda önemi giderek artmaktadır.

C.rugosa: Azollere karşı duyarlılığında azalma tespit edilmekte olup nozokomiyal hastalık oluşturabilir.

C.tropicalis: *C.albicans*'tan sonra gelen en sık ikinci patojendir. Sükroz kullanımı ayırt edici olup yoğun bakım ünitelerinde personelden kontaminasyon yolu ile bulaşmayla nozokomiyal salgın yapabilmektedir. (27)

C.auris: İlk olarak 2009 yılında Japonya'da saptanan *C. auris* son yıllarda önemli bir patojen haline gelmiştir (37). Sağlık bakımıyla ilişkili salgınlara yol açtığı bildirilmiş olup sistemik antifungallerin birçoğuna da dirençli olduğundan mortalitesi yüksektir. Deride ve yüzeylerde de kolonize olabilmesi bulaşında oldukça önemlidir. Günümüzde sık tercih edilen rutin laboratuvar yöntemleriyle hatalı tanı alabilmektedir. Fenotipik görünümü nedeniyle genellikle *C.catelunata, C.sake, C.famata, C.haemulonii, Saccharomyces cerevisiae* veya *Rhodotorula glutinis* olarak adlandırılabilmektedir. Tanısında yaşanan zorluklar, dirençli bir patojen olması ve nozokomiyal salgınlar yapması nedenli küresel tehdit unsuru olan bu etkenin yayılmasının engellenmesi için gerekli kontrol önlemleri alınmalıdır (38).

2.1.3.2. Patogenez

İnvaziv kandida infeksiyonlarının patogenezi üç aşamada özetlenebilir. Birinci aşama, belirli vücut bölgelerinde *Candida* kolonizasyonunda yaşanan artıştır. Genellikle geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı doğal florayı bozarak kandidaların aşırı çoğalmasına sebep olur. İkinci aşama normal mukoza ve/veya cilt bariyerinde bozulma meydana gelmesidir. Cilt bariyerinin bozulmasına da daha çok santral venöz kateterler ve kemoterapötik ajan kullanımına bağlı mukozit neden olmaktadır. Üçüncü aşama ise bağışıklık sisteminde zayıflama meydana gelmesidir. Bağışıklık sisteminin tüm komponentleri kandidalara karşı savunmada yer alır. Mukoza ve cilt bariyerlerinin savunmasında CD4+ T lenfositleri rol alırken, invazyona karşı savunmada ise başlıca nötrofiller yer alır. Hücresel bağışıklık sisteminin baskılandığı İnsan immünyetmezlik virüsü enfeksiyonu (HIV) gibi durumlarda sık tekrarlayan mukokutanöz kandidiyaz görülmektedir. Nötropeni gibi bağışıklık sisteminin fagositer fonksiyonlarının bozulduğu durumlarda *Candida*'lar derin dokulara ulaşarak burada çoğalarak daha ciddi infeksiyonlara neden olabilir (39). Maya hücresi invazyon yapıp dolaşıma geçerse polimorfonükleer lökositler (PNL) hem blastosporları fagosite eder hem de psödohiflerde hasar oluşturur. Mannan, lenfosit yanıtını belirleyen en önemli yapıdır; hatta "geç tip aşırı duyarlılık" deri testi ile bağışık yanıt ölçümünde de kullanılabilir. Kandidalara karşı bağışık yanıtta mononükleer hücreler, polimorfonükleer lökositler, dentritik hücreler, keratinositlerin yanı sıra; Th1 ve Th2 kaynaklı yanıt da rol alır. IL-2, IL-12, TNF-alfa gibi sitokinler de savunmada rol alırlar (40). Kandidalara karşı vücut savunmasında humoral bağışıklık sisteminin rolü tam olarak aydınlatılamasa da serum IgG yanıtı, dissemine tablolarda artış eğilimindedir. Kompleman sisteminde opsonin olarak görev alan C3b de *C.albicans* blastosporlarına bağlanabilir (41).

Yaygın kandidiyaziste nötrofil infiltrasyonu ve mikroapseler tipiktir. Kronik olgularda epiteloid hücreler, dev hücreler ve histiyositlerden oluşan granülomatöz reaksiyonlar izlenebilir. İmmünsupresif hasta gruplarında inflamatuar reaksiyon görülmeyebilir (23).

2.1.4. Kandida Enfeksiyonları

İnvazif fungal infeksiyon (İFİ) steril vücut sıvılarının, kanın ve iç organların tutulumuyla karakterize, derin yerleşimli, morbidite ve mortalitesi yüksek, sistemik bir infeksiyon olup sıklığı son 20 yılda tüm dünyada giderek artmaktadır. *Candida* türleri geçmişten günümüze İFİ'lerde en sık saptanan etken olup kandidalar içinde de son yıllarda albikans dışı türlerdeki artış söz konusudur (42). Konağın immün yanıtına göre enfeksiyonun klinik belirtileri lokalize yüzeyel tutulumdan derin organ tutulumu ve dissemine enfeksiyona kadar uzanmaktadır. Yüzeyel enfeksiyonlar içinde kronik mukokutanöz kandidiyazis, paronişi, onikomikoz, oral kandidiyazis, kandida özofajiti, balanit ve vulvovajinit sayılabilir. İnvaziv seyirli kandida enfeksiyonları da akut/kronik dissemine kandidiyazis, gastrointestinal kandidiyazis, santral sinir sistemi enfeksiyonları, tromboflebit, endokardit, osteomyelit, artrit, üriner sistem enfeksiyonları, endoftalmi olarak sıralanabilir (43).

2.1.4.1. Yüzeyel Kandida Enfeksiyonları

Genellikle endojen flora kaynaklıdır, bazen kişiler arası bulaş ile de olabilir.

Oral Kandidiyaz; bebeklerde, protez kullanan yaşlılarda, antibiyotik tedavisi, kemoterapi veya baş-boyuna radyoterapi alan hastalarda, HIV gibi hücresel bağışıklık eksikliği yaratan durumlarda yaygın olarak görülen lokal bir enfeksiyondur. Sık izlenen semptomları tat kaybı ve ağrılı yutmadır. Keskin sınırlı, kremsi, beyaz psödomembran, kaldırıldığında altta yatan eritematöz bir taban bırakır. Tanı lezyonların kazınması, kazıntıların gram boyama ile veya potasyum hidroksit (KOH) ile incelenmesi sonrası koyulur. Oral kandidiyazisin alt formları olarak akut eritematöz kandidiyazis, kronik psödomembranöz/eritematöz kandidiyazis, kronik hiperplastik kandidiyazis, angular keilit, kronik noduler kandidiyazis sayılabilir (44).

Kandida Özefajiti; orofarengeal kandidiyazisle beraber ya da tek başına ortaya çıkabilirken, derin kandida enfeksiyonu olarak da ele alınabilir. HIV enfekte bireylerde sıklığı artmakta olup tanıda endoskopi ve alınan materayalin histopatolojik incelemesi değerlidir.

Kandida Vajiniti/Balaniti; vulvovajinal kandidiyazis en yaygın tutulum şeklidir. En sık oral kontraseptif kullanımı ve östrojen artışıyla ilişkilidir. Balanit ise kaşıntı, yanma gibi şikayetlerle peniste yamalar şeklinde ortaya çıkabilir (45).

Primer Kutanöz Kandidiyazlar; doğumda anneden geçen, daha çok kıvrım yerleri ve nemli bölgelerde ortaya çıkan intertrigo ve bebek bezi ile ilişkilendirilen diyaper dermatit sayılabilir.

Onikomikoz ve Paronişi; raynaud fenomeni, cushing sendromu gibi durumların predispoze ettiği tırnak plağı enfeksiyonu onikomikoz olarak adlandırılır. Paronişi ise proksimalden başlar, tırnak yatağında ağrı ve eritemle karakterizedir.

Kronik Mukokutanöz Kandidiyaz; endokrinopati gibi otoimmün bulgularla ilişkili genellikle çocukluk döneminde başlayan non invazif kandida enfeksiyonlarıdır. T hücre yetmezlikleriyle ilişkili olan bu tabloda antifungal tedavi yanında endokrin ve otoimmün patolojilere yönelik de tedavi verilmelidir (46).

2.1.4.2. İnvazif Kandida Enfeksiyonları

2.1.4.2.1. Kandidemi

Organ tutulumu olsun ya da olmasın en az bir kan kültür şişesinde kandida üremesi olmasıdır. Kandidemiler invazif kandidiyazın en sık rastlanan klinik formudur. Morbidite ve mortalitesi yüksek seyretmekte olup, kan kültürlerinin duyarlılığının %50'lerde olması, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) temelli testlerdeki veri yetersizliği ve tanıya yardımcı testlerin (β-D-glukan gibi) dünyada yaygın olarak kullanılamaması gibi nedenlerle insidansı tam olarak bilinmemektedir. Bir yandan da tek şişe kan kültürde üreme olsa da derin enfeksiyon tespit edilmese bile uzun dönem etkilerini önlemek adına tüm kandidemili hastalar tedavi edilmelidir (47). Kandidemide mortalite ortalama %40 gibi ciddi bir oran olup, YBÜ'de yatan hastalarda fungeminin ilk belirtisiyse respiratuar alkaloz veya hiperventilasyon olabilir. Bu hastalarda ateş, cilt bulguları, bilinç değişikliği de izlenebilir (48).

2.1.4.2.2. Akut Dissemine Kandidiyaz

Tanı için bir organda histopatoloji veya kültürle kanıtlanmış kandida enfeksiyonu olmalı ve bir başka iç organda da klinik, patoloji veya kültürle kanıtlanmış kandida enfeksiyonu varlığı gösterilmelidir (49). Antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen ateşte akla gelmelidir. En sık rastlanan komplikasyonlar; beyin apsesi, menenjit, miyokardit, renal apse, endoftalmi, endokardit, artrit, osteomyelit, üriner sistem enfeksiyonu ve kutanöz apselerdir (50).

2.1.4.2.3. Kronik Dissemine Kandidiyaz

Hepatosplenik kandidiyaz olarak da adlandırılmakta olup febril nötropeni atağından çıkmış hematolojik maligniteli hastalarda görülmektedir. Karaciğer ve dalakta zaman zaman da böbrekte mikroapseler izlenebilmekte olup alkalen fosfataz düzeyleri de yüksektir. Tanıda biyopsinin değeri yüksek olup kültür pozitiflik oranı düşüktür. Ayırıcı tanıda tüberküloz, karaciğer apsesi ve sarkoidoz yer alır (51).

2.1.5. YBÜ Hastalarında İnvaziv Kandidiyaz ve Kandidemi Risk Faktörleri

Dünyada septisemi vakalarında 4.sırada yer alan kandidemili olguların yaklaşık %25-50'sini YBÜ'de yatan hastalar oluşturur. Genel mortalite oranı %40'larda olup bu oran YBÜ'de yatanlarda %50-70'lere kadar yükselebilmektedir (52). YBÜ'de kandidemi açısından duyarlı en tipik hasta profili, geçirilmiş cerrahi sonrası sekonder peritonit gelişmiş uzun süredir geniş spektrumlu antibiyoterapi alan postoperatif hastalardır. Genel olarak risk faktörleri < 1ay ve > 65 yaş olması, santral venöz kateter kullanımı, yüksek APACHE (Acute physiologic assessment and chronic health eveluation) II skoru, idrar balgam gibi örneklerde *Candida* kolonizasyonu, steroid gibi immünsupresif ajan kullanımı, abdominal cerrahi geçirme, ağır mukozit, parenteral beslenme, geniş spektrumlu antibiyoterapi alma, malignite, böbrek yetmezliği ve solid organ nakli gibi nedenler sayılabilir (53, 54). *C.albicans* dışı kandidemilerde de santral venöz kateter ve önceden azol kullanımı olması risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (55). Karbapenemaz pozitif *Klebsiella pneumoniae* ile kolonize hastalarda da kandidemi sıklığında artış izlenmiştir (56). Retrospektif çalışmalara bakıldığında kandideminin geç tanı alması ve antifungal tedaviye geç başlanma ile ölüm oranında yükseklik arasında ilişki tespit edilmiş olup, invazif kandidiyazı saptayabilme açısından yüksek riskli hastaların tespiti adına bazı "öngörü modelleri" geliştirilmiştir (57).

Tablo 2: Kandidemi Gelişimi İçin Risk Faktörleri (58)

İmmünsüpresyonu olmayan hasta	İmmünsüpresif hasta	Yenidoğan
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı	***Ek olarak***	***Ek olarak***
Böbrek yetmezliği	Nötropeni	Prematürite
Diyaliz	Kök hücre nakli	Düşük APGAR skoru**
Santral vasküler kateter	Mukozit	H2 bloker kullanımı
İntravenöz ilaç bağımlılığı	Graft versus host hastalığı	Şok
Total parenteral beslenme	Kemoterapi	Entübasyon
Primer hastalığın ciddiyeti (Yüksek APACHE II skoru)*	Solid organ nakli	Gastrointestinal hastalık
Gastrointestinal perforasyon veya cerrahi		Konjenital malformasyonlar
Kandida kolonizasyonu		
Diyabet		
Uzun süreli yoğun bakım yatışı		
Ciddi akut pankreatit		
Sepsis		

*__APACHE:__ Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; **__APGAR:__ American Pediatric Gross Assesment.

2.1.6. Kandida Kolonizasyon İndeksi

Genellikle YBÜ'ye yatan hastaların %5-15'i kandida ile kolonize iken, YBÜ yatışı boyunca bu oran %50-80'lere çıkmaktadır. Kolonize hastaların da invazif kandidiyaz gelişen kısmı %5-30'udur. Kateter ilişkili *Candida* infeksiyonları ile primer/intraabdominal kandidiyazları ayırmak çok önemlidir; çünkü primer kandidiyazla alakalı mortalite kateterle ilişkili kandidiyaza göre daha yüksektir (59). Kandida kolonizasyonu ve infeksiyonu arasındaki ilişki ilk olarak Pittet ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (60). Gastrointestinal, cilt ve ürogenital sistem mukozalarının *Candida* ile kolonizasyonunun değerlendirildiği "kolonizasyon indeksi", invazif kandidiyazın ortaya çıkışı için bağımsız risk faktörüdür. Kolonizasyon indeksi kolonize bölge sayısının, örnek alınan toplam bölge sayısına bölünmesiyle hesaplanır. Kolonizasyon indeksi ≥ 0.5 değeri, invazif kandidiyaz tanısından 6 gün önce tüm infekte hastaları saptayabilmektedir (61,62). Charles ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada cerrahi geçiren hastalarda cerrahi geçirmeyen hastalara göre daha yüksek kolonizasyon indeksi olduğu tespit edilmiştir (63). Kolonizasyon indeksi için negatif prediktif değer %100, pozitif prediktif değer %66, duyarlılık %64, özgüllük %69.7 olarak bulunmuştur (64).

2.1.7. Kandida Skoru

Leon ve arkadaşlarının 1699 hastayı dahil ettikleri prospektif çalışmasında, 97 (%6) hastada invazif kandidiyaz (İK) gelişmiş ve cerrahi varlığı, birden fazla odakta kolonizasyon, sepsis ve parenteral nütrisyon invazif kandidiyaz için risk faktörü olarak bulunmuştur. Kandida skorunun >2.5 olmasının, invazif kandidiyaz için %81 duyarlılık, %74 özgüllük, %98 negatif prediktif değeri ve %16 pozitif prediktif değeri olduğu bulunmuştur. Skorda sepsis için 2 puan, diğer risk faktörlerine birer puan verilmiştir. Kandida skorunun İK'yi öngörebilmesi farklı çalışmalarla ortaya konsa da kandida skorunun kılavuzluğunda profilaktik antifungal başlanmasının etkinliğini değerlendiren prospektif bir çalışma yoktur (65,66)

Tablo 3: Kandida Skoru (67)

Risk Faktörleri	Skorlama Puanı
Total Parenteral Beslenme	1
Cerrahi Girişim	1
Multifokal Kandida Kolonizasyonu	2
Ağır Sepsis	2

2.1.8. Kandida Enfeksiyonlarında Tanı

Uygun ampirik ve preemptif tedaviye başlamak için sadece hastane bazında değil, ünite bazında da *Candida* lokal epidemiyolojisini bilmek önemlidir. Antifungal tedaviye başlamada gecikmenin mortalite üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (68). Tanıda yaşanan zorluklar uygun ve hızlı tedavi başlamaya engel teşkil etmektedir. Tanıda klinik değerlendirme, kültür, histopatoloji ve radyolojik bulgular önemlidir. Özellikle derin yerleşimli enfeksiyonlarda olmak üzere bazen kültürde üreme olmayabilir, üreme olanlarda tür düzeyinde tanımlama zor olup zaman alabilir (69).

2.1.8.1. Mikroskobik İnceleme

Mukokutanöz enfeksiyonların tanısında %10-20'lik KOH, kalkoflor beyazı ve gram boyamayla direk mikroskobik inceleme maya ve hif yapıların görülmesi ilk basamaktır. Kalkoflor beyazı yönteminin duyarlılığının KOH'e oranla daha yüksek

olması nedenli birlikte de kullanılabilirler; ancak bunun için floresan mikroskop gereklidir. Periyodik asit–Schiff (PAS) ve methenemanin gümüş boyası ise daha çok doku örneklerinin incelenmesinde kullanılmaktadır (70).

2.1.8.2. Kültür

Mantarın klinik örnekten elde edilmesi, yeterli klinik örneğin alınması ve üretilmesini sağlayacak en uygun şekilde kültürlerinin yapılmasına bağlıdır. Tıbbi önemi olan mantarların izolasyonunda bir selektif bir de selektif olmayan en az iki besiyerinin kullanılması önerilmektedir. Mantarların ilk izolasyonunda en sık kullanılan besiyerleri beyin-kalp infüzyon agar, SDA gibi zengin besiyerleridir. Bakterilerle kontamine olma olasılığı olan örneklerde besiyerine sikloheksimid eklenebilir. Ekimleri yapılan mantar kültürleri 25-30°C sıcaklıkta inkübe edilmelidir. Kandida türlerinin çoğu 35-37°C'de ortalama 5 gün içinde pozitifleşen kan kültürlerinden izole edilir. Kandida türlerinin koloni rengine göre identifikasyonunu sağlayan hızlı, güvenilir ve doğru yöntemlerin uygulanması amaçlı çeşitli kromojenik besiyerleri geliştirilmiştir (71). Kan kültür negatifliği dolaşımda kandida olmadığını yansıtabildiği gibi, alınan miktardaki kan örneğinde canlı kandida konsantrasyonunun yetersiz olmasına, mikroorganizmaların dolaşıma aralıklı salınımına veya kandidemi olmadan derin yerleşimli kandidoz varlığına da bağlı olabilir. Kan kültürü tekniklerindeki gelişmelerle birlikte duyarlılık %50'lerden en fazla %70'e kadar çıkabilmiştir. Kan kültürü ile değerlendirmenin bir diğer kısıtlılığı da pozitif üreme sonuçlarının ortalama 2-3 gün içinde alınması, hatta bu sürenin 8 güne kadar uzayabilmesidir (72). Sonuç olarak maya türlerinin tanımlanmasında kromojenik besiyerleri tek başına yeterli olmayıp, fermentasyon-asimilasyon testleri ve mısırunu tween 80 besiyeri gibi maya izolatlarının morfolojik özelliklerine göre üretilmesine dayanan yöntemler de kullanılmalıdır (73).

2.1.8.3. Seroloji ve Moleküler Tanı Testleri

Kandidal enfeksiyonların tanısında altın standart yöntem olan konvansiyonel tanı testlerinin (kültür ve histopatoloji) duyarlılıklarının düşük olması, derin dokuda tanı için invazif girişim ihtiyacı olması gibi nedenlerle tanı gecikmektedir; bu nedenlerle duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek seroloji ve moleküler yöntemler geliştirilerek tanıya gidilmeye çalışılmaktadır (74,75).

Mannan antijeni/antikoru; mannan kandida hücre duvarında yer alan güçlü immünojen olup ELISA, lateks aglütinasyon gibi yöntemlerle saptanmaya çalışılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda duyarlılıkları %25-100, özgüllükleri %92-100 olarak bildirilmektedir. Mannan kandan hızlı temizlendiği ve serum seviyesi de hızla düştüğü için immunsuprese hastalarda antikor seviyeleri düşük seyrederek yanlış negatif, kolonize hastalarda da yanlış pozitif sonuç verebilmektedir. Yapılan çalışmalarda en yüksek duyarlılık *C.albicans*'ta olup *C.parapsilosis* ve *C.krusei*'de %50 altına inmektedir (75). Negatif prediktif değerinin yüksek olması nedeniyle kombine antijen ve antikor testlerinin nötropenik ve yoğun bakım hastalarında kandidemi tanısında kanıt II düzeyinde kullanımı önerilmiştir (76). Günümüzde serolojik antikor testleri hematolojik maligniteli hastalarda invazif kandidemide validasyon sorunu nedenli önerilmemekte iken European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) özellikle hepatosplenik kandidiyaz tanısında kanıt II düzeyinde önermektedir (77).

1-3, β Glukan; mantar hücre duvarında bulunup enfeksiyon durumunda salınır ve serum başta olmak üzere vücut sıvılarında saptanır. Panfungal bir belirteç olup *Cryptococcus* ve *Mucorales* hariç diğer mantarlarda bulunur. Hastaların immunglobulin (Ig), albümin, plazma ve amoksisilin klavulonik asit gibi antibiyotik aldığı durumlarda yalancı pozitiflikler görülmektedir. Tek pozitif sonucun mutlaka başka bir örnek ile doğrulanması gerekmektedir. Kuvvetli negatif öngörü değeriyle birçok mantar etkeninin neden olduğu invazif mantar hastalığını dışlamak için yararlıdır (78). Bu testin özellikle germ tüp antikor testi ile birlikte kullanımında invazif enfeksiyonu dışlamada ve antifungal tedaviyi kesmede duyarlılık ve pozitif prediktif değerinin artması oldukça yararlı olacağını düşündürmektedir (79).

C.albicans Germ Tüp Testi; mantar hifinin hücre duvar yüzeyinde bulunan hif proteinine karşı oluşan spesifik IgG antikorlarını saptayan immunfloresans temelli bir testtir. Antifungal tedaviye yanıtı izlemede önerilen bu test kolonizasyon/enfeksiyon ayrımı yapılabilmesine de imkan sağlayabilir (80). Mannan antijeni ve 1-3 β Glukan ile birlikte bakıldıklarında negatif prediktif değeri yükselmektedir. Zaman alıcı olması ve yapımının zahmetli olması dezavantajları olup geliştirilmeye devam edilmektedir (79).

2.1.8.4. Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri

Hızlı tanıda oldukça değerli olup daha çok invazif aspergilloz ve kandidoz tanısında kullanılmaktadır. Duyarlılıkları yüksek olmakla birlikte, standardize olmamaları ve metodolojik olarak farklılıklar nedenli beklenilen yeri bulamamıştır. U.S. Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) (FDA) onayı alan henüz bir testi yoktur (78). Tam kan, serum, doku, steril vücut sıvılarında *Candida* türlerini saptayan çeşitli kitler geliştirilmiştir (80).

2.1.8.5. T2 *Candida* MR

T2 *Candida*, EDTA'lı tam kanda doğrudan kandidayı saptayan, FDA onaylı otomatize bir yöntemdir. Kültür, örnek hazırlama ve ekstraksiyon basamakları gerektirmeden T2 manyetik rezonans kümelenmesiyle saptanırlar (78). Kandidemisi olan ve antifungal tedavi alan hastalarda, kan kültürleriyle karşılaştırıldıklarında T2 *Candida*'da %45, kan kültüründe %25 pozitiflik bulunmuştur (80). T2 *Candida* pozitif kültür negatif sonuçların nasıl değerlendirileceği, seri yapılan test sonuçlarının kinetiği, tedavideki yeri ve yönlendirmesi net bilinmemektedir (80).

2.1.8.6. Diğer Yöntemler

Yeterli klinik çalışma olmamakla beraber konakta oluşan antikor yanıtları IL-17 ve mikroRNA'ların saptanmasına yönelik dizayn edilen testler invazif kandidoz adına umut vadetmektedir (76). Son yıllarda moleküler temelli yeni yöntemlerden biri olan PNA-FISH (Peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization), sık izole edilen bazı *Candida* türlerinin kan kültüründe üremesini takiben, gruplar halinde ayırt edilebilmesini sağlamaktadır (81). Ancak çoğu mikoloji laboratuvarında floresan mikroskop bulunmaması ve floresan mikroskop kullanım deneyimi olmaması, rutin laboratuvarlarda PNA-FISH kullanımının sınırlılıklarındandır (82). MALDI-TOF MS (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry) yöntemi, son zamanlarda klinik laboratuvarlarda mikroorganizmaların tanımlanması amacıyla kullanımı gittikçe yaygınlaşan bir analitik yöntemdir (83,84). Bu yöntem ile bakteri veya mayaların tanımlanması, kütle spektrumlarının ölçülmesi ve elde edilen verilerle mevcut veri tabanı üzerindeki veriler arasında bir karşılaştırma yapılması ve kütle spektrumları arasındaki en yakın eşleşmeye göre tür

veya cins düzeyinde sonuç alınmasına dayanmaktadır (85). *C.auris*'in MALDI-TOF MS ile tanımlanmasının araştırıldığı bir çalışmada MALDI-TOF MS, daha önce Vitek 2 otomatize sistemi ile *C.haemulonii* veya *C.famata* olarak tanımlanmış 102 izolatın tamamını tür düzeyinde doğru olarak tanımlamıştır (86). Günümüzde kandidaların neden olduğu enfeksiyonların erken tanısında kültüre ek olarak çeşitli serolojik ve moleküler tanı testleri geliştirilmiş olup; sadece T2 *Candida* MR ve 1-3, β Glukan FDA onayı almıştır. Diğer geliştirilen testlerle birlikte bu testlerin hangi hasta gruplarında, hangi sıklıkta yapılacağı, prognozu öngörmedeki yeri, verilen tedavinin testleri ne kadar etkilediği gibi konularda görüş birlikteliği ve netlik olmadığından altın standart olan kültürün yerini hiçbir test alamamıştır (87).

2.1.8.7. Kandidaların Konvansiyonel Yöntemlerle Değerlendirilmesi

Kandidaların konvansiyonel yöntemlerle identifikasyonu uzun sürmektedir. Tür düzeyinde tanımlanmalarında fizyolojik, morfolojik ve biyokimyasal özellikleri birlikte değerlendirilmelidir.

2.1.8.7.1. Karbonhidrat Asimilasyon Testi

Mayaların karbonhidratı karbon kaynağı olarak kullanma yetenekleri değerlendirilir. Klasik olarak Wickerham ve Burton'un asimilasyon ve fermentasyon yöntemleriyle incelenir. *C.glabrata*'nın hızlı tanımlanmasında hızlı asimilasyon için trehaloz sıvı besiyeri kullanılır. Biyokimyasal sonuçlar mutlaka morfoloji ile desteklenmelidir. Günümüzde ticari kitler yerlerini almış olup konvansiyonel yöntemlerle %95 uyum göstermektedir (88).

Tablo 4. Kandida Türlerinin Biyokimyasal Özellikleri (89)

	G	MA	SU	TR	GA	SE	KS	R	L	D	ME	U	NO_3 NO_2
C. albicans	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-
C.guilliermondii	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-
C. parapsilosis	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-
C. tropicalis	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-
C. kefyr	+	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-
C. krusei	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
C. glabrata	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-

G;glukoz, MA;maltoz, SU;sukroz, TR;trehaloz, GA; galaktoz, SE; sellobiyoz, KS;ksiloz, R; rafinoz, L;laktoz, D;dulsitol, ME;melibioz, U;ureaz, NO_3:nitrat, NO_2:nitrit

2.1.8.7.2. Germ Tüp Testi (GTT)

C.albicans'ın diğer mayalardan ayrımı için rutin laboratuvarlarda öncelikli olarak yapılan test germ tüp testidir (GTT). GTT, mayanın kültürde üremesi sonrasında katı besiyerinden alınan bir koloniden yapılmaktadır. *C.albicans* ve *Candida dubliniensis* GTT pozitif olabilen iki *Candida* türü olup, ayrımları için rutin uygulamada 45°C'de üremelerinin değerlendirilmesi yeterli olmaktadır. GTT insan veya tavşan serumu içerisine besiyerindeki üremeden alınan bir miktar maya kolonisi eklenmesi ve 37°'C'de 2-3 saat inkübe edilerek germ tüp oluşumunun incelenmesi esasına dayanır. Serum kullanımıyla meydana gelebilecek bulaş riski ve taze serum bulunmasındaki zorluk nedeniyle, GTT için insan serumu yerine agar temelli besiyerleri kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır (90,91).

2.1.8.8. Antifungal Duyarlılık Testleri

Amfoterisin B ve lipid bileşikler, azoller (flukonazol, vorikonazol, posakonazol, itrakonazol), ekinokandinler (mikafungin, anidulafungin, kaspofungin), flusitozin ve terbinafin sistemik mantar enfeksiyonlarında tedavide kullanılmaktadır. Sistemik ve lokal antifungal kullanımında yaşanan artış sonrası antifungal direnç problemi de ortaya çıkmıştır. İnvitro antifungal duyarlılık testleri; iki ya da daha fazla antifungal ilacın etkinliklerinin güvenilir ölçümünü sağlamakta ve in vivo

etkinlikle paralellik göstererek, tedavinin muhtemel sonucunu öngörmektedir. İnvitro antifungal duyarlılık testleri; inokulum miktarı ve hazırlama şekli, besiyerinin içeriği ve pH'sı, inkübasyon sıcaklığı, mantarların üreme hızlarına göre inkübasyon süresi ve minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinin saptanmasında kullanılan kriterler gibi değişkenlerden etkilenmektedir (92). Klinik ve Laboratuar Standartları Enstitüsü (CLSI) tarafından antifungal duyarlılık testleriyle alakalı dört standart yöntem yayınlanmıştır. Bunlar; mayalar (M27-A3) ve küfler (M38-A2) için sıvı makro ve mikrodilüsyon duyarlılık testleri, mayalarda (M44-A2) ve küflerde (M51-P) kullanılan disk difüzyon yöntemleridir. Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) tarafından ise mayalar (EDef 7.2) ve küfler (EDef 9.1) için sıvı mikrodilüsyon yöntemlerini içeren yönergeler yayınlanmıştır. Antifungal duyarlılık testleri hastalıkların tedavisini yönlendirmek, epidemiyolojileri hakkında bilgi vermek ve antifungallere karşı direnci tanımlamak amaçlı gerekli yöntemlerdir (93).

Tablo 5: CLSI M27-A3 ve EUCAST EDef 7.2 Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemlerinin Özellikleri (94)

Parametre	CLSI M27-A3	EUCAST EDef 7.2
Sıvı besiyeri	RPMI-1640, MOPS tampon (0.165M), %0.2 dekstroz, 25°C pH 7.0	RPMI-1640, MOPS tampon (0.165M), %2 dekstroz, 25°C pH 7.0
Mikrodilüsyon plakları	U tabanlı	Düz tabanlı
Besiyeri ile ilgili değişiklikler	MOPS ile tamponlanmış Yeast nitrogen base sıvı besiyeri *C. neoformans*'ın daha iyi üremesini sağlar.	Cryptococcus spp. diğer maya mantarları ile aynı besiyeri, 30°C'de inkübasyon
İnokülum yoğunluğu (plak)	0.5-2.5x10^3 cfu/ml	1-5x10^5 cfu/ml
İnokülum hazırlanması	SDA veya PDA besiyerinde üremiş Kandida (24 saatlik) *C. neoformans* (48 saatlik) kolonilerinden (5 adet)	>1mm kolonilerden 18-24 saatlik kültürden (5 koloni)
MİK okuma Amfoterisin B 5FC, azoller, ekinokandinler	Görsel Görülebilir herhangibir büyümeyi engelleyen en düşük ilaç konsantrasyonu (%100 inhibisyon) Üremeyi belirgin şekilde (~%50) inhibe eden en düşük ilaç konsantrasyonu Spektrofotometrik (492 nm)	 Spektrofotometrik (530 nm) Üreme kontrolüne göre ≥%90 inhibisyon Üreme kontrolüne göre ≥%50 inhibisyon
MİK okuma zamanı Amfoterisin B flukonazol ekinokandinler 5FC ve diğer azoller *C. neoformans*	 24 veya 48 24 veya 48 Sadece 24 saat 48 saat 48 saat	24±2 saat tüm antifungaller (35±2 °C) 48 saat (35±2 °C) [0.2'lik absorbansa ulaşılamazsa 12-24 saat daha inkübe edilir. Sonuç alınmazsa, test 30°C'de inkübe edilerek tekrarlanır.]

2.1.8.8.1. Mayalar İçin Standart Sıvı Dilüsyon Yöntemleri

CLSI ve EUCAST tarafından yayınlanan dökümanlar ile kandida türlerinde azoller, amfoterisin B ve ekinokandinler için standardize hale getirilmiş 90-60 kuralıyla tutarlı sonuçlar sağlanmaktadır (95).

CLSI (M27-A3); kandida türleri ve *Cryptococcus neoformans* gibi mayaların antifungal duyarlılık testleri, makrodilüsyon ve mikrodilüsyon yöntemlerinin yer aldığı M27-A3 CLSI dökümanında yayınlanmıştır. Amfoterisin B için MİK değeri, üremenin tamamen engellendiği en düşük konsantrasyon olarak belirlenir. Azol grubu ilaçlarda MİK değeri, üremede belirgin azalmanın görüldüğü en düşük konsantrasyon olarak tanımlanır. Klinik olarak orofarengeal kandidoz, nötropenik olmayan hastalarda kandidemi ve bazı invazif kandidozlarda saptanan kandidalarda CLSI yöntemiyle, flukonazol, vorikonazol, kaspofungin, anidulafungin ve mikafungin için sınır değerler belirlenmiştir (93,96).

EUCAST (Edef.72); EUCAST sıvı mikrodilüsyon testi; inokulum miktarı daha fazla olup 35°C de 24 saatlik inkubasyonun ardından, MİK değerlerinin spektrofotometrik olarak okunması gibi farklılıkları vardır. Kandida türlerinde EUCAST yöntemiyle amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol, posakonazol, anidulafungin ve mikafungin için sınır değerler belirlenmiştir (97).

Anidulafungin ve mikafungin, kaspofungin direnci için gösterge olarak kabul edilmektedir. EUCAST sadece anidulafungin ve mikafungin için duyarlılık sınır değerleri önermiştir. CLSI ve EUCAST metotlarına göre antifungal duyarlılıklar tablo 6.da belirtilmiştir (92,98).

Tablo 6. CLSI ve EUCAST Metotlarının Antifungal Duyarlılıklarının Türlere Göre Belirlenmiş Sınır Değerleri (94)

		MİK sınır değerleri (mg/L)									
Antifungal		*C. albicans*		*C. glabrata*		*C. krusei*		*C. parapsilosis*		*C. tropicalis*	
ilaçlar		S≤	R>	S≤	R>	S≤	R>	S≤	R>	S≤	R>
Amfoterisin B	EUCAST	1		1		1		1		1	
	CLSI	-		-		-		-		-	
Anidulafungin	EUCAST	0.03		0.06		0.06		0.002	4	0.06	
	CLSI	0.25	0.5	0.12	0.25	0.25	0.5	2	4	0.25	0.5
Kaspofungin	EUCAST							-			
	CLSI	0.25	0.5	0.125	0.25	0.25	0.5	2	4	0.25	0.5
Mikafungin	EUCAST	0.016		0.03		IE		0.002	2	IE	
	CLSI	0.25	0.5	0.06	0.12	0.25	0.5	2	4	0.25	0.5
Flukonazol	EUCAST	2	4	0.002	32	-		2	4	2	4
	CLSI	2	4	32	32	-		2	4	2	4
Itrakonazol	EUCAST	0.06		IE		IE		0.12		0.12	
	CLSI	0.125	0.5	0.125	0.5	0.125	0.5	0.125	0.5	0.125	0.5
Posakonazol	EUCAST	0.06		IE		IE		0.06		0.06	
	CLSI	-		-		-		-		-	
Vorikonazol	EUCAST	0.125		IE		IE		0.125		0.125	
	CLSI	0.125	0.5			0.5	1	0.125	0.5	0.125	0.5

2.1.8.8.2. Mayalar İçin Sıvı Bazlı Alternatif Yöntemler

Kolorimetrik yöntemler; duyarlılık testlerinde MİK değerlerinin saptanmasında kolorimetrik indikatörlerin veya floresan boyaların kullanıldığı yöntemlerdir. Ticari (Sensititre Yeast One ve Fungitest) ya da ticari olmayan substrat kapma indikatörleri gibi yöntemler geliştirilmiştir (99,100).

Spektrofotometrik yöntemler; üreme inhibisyonunun farklı düzeyleri saptanır. Spektrofotometrik yöntemle değerlendirme yapılan Vitek-2 sisteminde, Kaur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, antifungal duyarlılıkların flukonazol için >%94, amfoterisin B için >%99 ile uyumlu istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (101). Pfaller ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma ile referans sıvı mikrodilüsyon testiyle VİTEK-2 yönteminin flukonazolde %97.9 ve vorikonazolde %96.7 uyumlu olduğu bildirilmiş ve VİTEK-2 sisteminin EUCAST ve CLSI referans yöntemleriyle uyumlu olduğu bildirilmiştir (102).

Akım Sitometri; antifungal ilaç alındıktan sonra mantar hücresinde oluşan hasarı saptamak için DNA'ya bağlanan boyalar kullanarak MİK değeri saptanır (103).

2.1.8.8.3. Mayalar İçin Standart Disk Difüzyon Yöntemleri

CLSI (M44-A2); agar disk difüzyon testleri, sıvı dilüsyon testlerine göre ucuz ve kolay uygulanır, kantitatif sonuç elde edilirken aynı zamanda kalitatif (duyarlı/dirençli) değerlendirme de yapılır.

CLSI M44-A2 dökümanında flukonazol, vorikonazol ve kaspofungin için kriterler vardır ancak FDA onaylı diskler bulunmamaktadır (104).

2.1.8.8.4. Mayalar İçin Agar Bazlı Alternatif Yöntemler

E test; antifungal ilaçların giderek artan konsantrasyonda yerleştirildiği şeritlerden agar besiyerine difüzyonu temeline dayanır (103).Kandida türlerinde amfoterisin B, azoller ve kaspofungin duyarlılık test sonuçları CLSI sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle uyumlu olarak değerlendirilmiştir (105). İnvaziv kandida enfeksiyonlarında etkenin tür düzeyinde doğru ve hızlı tanımlanması tedavinin belirlenmesi için önemlidir (94).

2.1.8.9. Antifungal Tedavi

İnvazif *Candida* infeksiyonlarının mortalitesinin yüksek olması ve tanısal zorluklar da düşünüldüğünde, tedavinin erken başlanması ve hatta bazı hastalarda profilaksi uygulanması gerekebilir. Profilaksi herhangi bir belirti, mikrobiyolojik kanıtı ve klinik tanısı olmayan ancak yüksek risk altındaki kişileri kapsar (106). İnvazif kandidoz riski yüksek olan YBÜ hastalarında profilaksi uygulanması Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) tarafından onaylanmıştır. IDSA kılavuzunun önerisine göre invazif kandidoz insidansı yüksek (>%5) olan yetişkin YBÜ hastalarında flukonazol 800 mg İV yükleme, sonrasında 400 mg İV dozda kullanılabilir (107). Avrupa İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Derneği (ESCMID) önerilerine göre profilaksi önerilen hastalar ise yakın zamanda abdominal cerrahi geçirmiş tekrarlayan gastrointestinal perforasyonlar veya anastomoz kaçağı olanlardır (108).

YBÜ hastalarında verilen ampirik tedavinin kandidemi ve mortalite üzerinde etkili olduğu gösterilmemiştir. Bu durum, erken dönemde infeksiyonun varlığını destekleyen testlerin geliştirilerek, bunlara dayalı bir tedavi seçeneğini gündeme getirmiştir. Preemptif tedavi yaklaşımında radyolojik ve serolojik tanı metodlarıyla hastalığa erken dönemde müdahale amaçlanmaktadır (109). Hedef odaklı tedavide kanıtlı enfeksiyona karşı antifungal tedavi verilmektedir (110).

Nötropenik olmayan hastalarda tedavi: Kandidemisi olan tüm hastalarda tür tayini ve duyarlılık tespiti yapılmalıdır. Tedavide ilk seçenek ekinokandinler olup, herhangi biri tercih edilebilir (107). Kritik hastalığı olmayan ve flukonazol dirençli suş tespit edilmeyenlerde flukonazol alternatif tedavide seçilebilir. Tedaviye ekinokandin veya amfoterisin B ile başlanmış, klinik olarak stabil kan kültürlerinde flukonazol duyarlı üremesi olan ve kontrol kan kültürleri steril gelen 5-7 günlük tedavi alan hastalarda flukonazole tedavi daraltılabilir (111). Kateter ilişkili enfeksiyonlarda kateterin çıkarılması önerilmekte olup kateter kalışı ile mortalitede artış olduğu da bilinmelidir. Tüm hastalarda tanı koyulduktan sonra bir hafta içinde göz dibi değerlendirmesi yapılmalı, günlük kan kültürü alınarak kan kültürü negatifliği gösterilmelidir. Tedavi süresi kan kültür negatifliği gösterildiği günden itibaren iki hafta olup hastada metastatik komplikasyon da olmamalıdır (112).

Nötropenik hastalarda tedavi: Kandidemisi olan nötropenik hastalarda da ilk seçenek ekinokandinlerdir. Vorikonazol, başlangıç tedavisinin küfleri kapsaması istendiğinde tercih edilebilir, klinik olarak stabil duyarlılığı kanıtlanmış hastalarda idame tedavide kullanılabilir. Hastalarda göz dibi değerlendirmesi önerilmekle birlikte nötropenik olmaları nedenli değerlendirme negatif olabilir. Tedavi süresi nötropenik olmayan hastalardaki gibidir (113,114). Halen invazif kandidiyazis başlangıç tedavisinde monoterapinin yeterli olacağı ancak tedavisi güç olgularda; hepatosplenik kandidiyazis, endokardit, menenjit ve tekrarlayan olgularda kombinasyon tedavisi verilebilir (115). Tercih edilen antifungaller ekinokandinler olup ampirik antifungal tedaviye rağmen 4-5 gün içinde klinik yanıt olmayan ve invazif kandidiyaz tanısından uzaklaşılan hastalarda ampirik tedavi sonlandırılabilir (116). Son yıllarda *C.auris*'e bağlı invazif kandidiyaz vakalarında artış izlenmekte olup, hedefe yönelik tedavi amaçlı başlangıç tedavisinde ekinokandinler önerilmektedir (117).

2.1.8.9.1. Antifungal İlaçlar

Azoller; mantar hücre membranındaki ergosterol biyosentezinde rol alan lanoesterol 14α demetilaz enzimini inhibe eden antifungal ilaç grubudur. Azol ailesinde imidazoller (ketokonazol ve mikonazol) ve triazoller (flukonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, isavukonazol, ravukonazol, albakonazol) bulunmaktadır. Son üç ilaç *C.krusei* ve *C.glabrata* gibi flukonazole karşı yüksek MİK değerleri saptanan türler için in vitro yüksek etkinlik ve yüksek tolerabilite göstermişlerdir (118). Azoller birçok farklı sitokrom P450 enzimiyle etkileşime girer; hastalar P450 yolaklarını kullanan ekinokandinler gibi başka ilaçlar alıyorsa alternatif antifungaller tercih edilebilir (119,120).

Ekinokandinler; içinde kaspofungin, anidulafungin, mikafungin ve rezafungin yer almakta olup mantar hücre duvarında glukanın sentezinde yer alan 1,3 β-D glukan sentaz enzimini inhibe ederek etki gösterir. Biyofilme de iyi etkinlik gösterirler. Kandida türlerine karşı konsantrasyona bağlı fungisidal etkili olup, invazif ve özefageal kandidiyaz için onay almışlardır (118). Anidulafungin, mikafungin ve kaspofunginin etkinlikleri arasında yapılan çok uluslu çalışmalarda bir fark saptanmamıştır (121). Ekinokandinler aynı zamanda oldukça antijenik olan beta-glukan epitoplarını uyararak konakçının bağışıklık tepkilerini güçlendirebilir,

böylece konakçının hücresel inflamatuar yanıtını hızlandırabilir (122). *C. parapsilosis* ve *C.guilliermondii* için yüksek minimum inhibitör konsantrasyonlar (MİK) görülmüştür (123).

Polienler; *Streptomyces* türlerinden izole edilen nistatin ve amfoterisin B bu grupta yer alıp, mantar hücresi membranındaki ergosterole bağlanarak por oluşumuna yol açarak fungisidal etki gösterirler (118). Lipid bazlı formulasyonları daha az nefrotoksik ve daha az yan etki göstermekle birlikte daha çok diğer sınıf antifungallere direnç varlığında invazif kandidiyazda tercih edilir (107).

Nükleozit analogları; flusitozin sitozin permeazlar yoluyla mantar hücresi içine girer ve önce 5-florourasille deamine olup fosforile olur, timidilat sentazı inhibe eder, mantar hücresinde DNA sentezini engeller (118).

2.1.8.9.2. Antifungallere Direnç Mekanizmaları

Antifungallere karşı dirençte; hedef bölgenin ilaca afinitesinde azalma, ilacın hücre içinde birikiminde azalma ve ilacın etkisine direnç sayılabilir (118). Uzunca bir süredir itrakonazol ve flukonazol oral formlarının profilaksi ve sistemik kandidiyazda kullanımı da azol direncinde artışla ilişkilendirilmiştir. Sonrasında *C.glabrata*, *C.lusitaniae* ve *C.krusei* gibi türlerde intrinsik direnç ve duyarlılıkta azalmalar bildirilmiştir. Başlıca direnç mekanizmaları azollere karşı şunlardır:

1- İlacın hücre içinde birikiminde azalma: Bu mekanizmada iki ana dışa atım pompasının etklinliği artar (Candida drug resistance pompaları ve major majörlaştırıcı süper ailesine ait MDR1 geninin kodladığı pompa).

2- İlacın hedef bölgesine bağlanma yeteneğinde azalma: ERG11 geni tarafınca kodlanır, MİK değerleri yükselmektedir.

3- İlacın etkisiz hale getirilmesi: ERG11 geninin kodladığı protein, ERG3 gen delesyonu, C5 sterol desatüraz enziminin inaktivasyonu gibi nedenlerle mantar hücresi membranında ilaç etkisiz hale gelir (118).

Ekinokandinlere karşı direnç; *C.albicans, C.tropicalis, C.glabrata* ve *C.krusei* türlerinde direnç bildirimleri göze çarpmaktadır. *C.parapsilosis* ve *C.guilliermondii*'de intrensek direnç gösterilmiştir (124). Başlıca ekinokandin direnci FKS1 ve 2 genlerindeki mutasyonlara bağlı olarak ilacın etki mekanizmasında azalmaya neden olmaktadır (118).

Poliyenlere karşı direnç; *C.krusei, C.lusitaniae, C.guilliermondii* ve *C.glabrata*'da amfoterisin B'ye karşı sekonder direnç bildirilmektedir. Ana sorun tekrar edilen uygulamalar sonrası ilaç etkisinin nötralize edilmesiyle olur (118).

2.2. COVİD-19

2.2.1. SARS-CoV-2 Yapısı ve Patogenezi

Koronavirüsler, zarflı pozitif sarmallı RNA virüsleridir. Tam genom dizilimi ve filogenik analiz, COVID-19'a neden olan koronavirüsün, şiddetli akut solunum sendromu (SARS) virüsü ile aynı alt türde, ancak farklı bir dalda yer alan bir betakoronavirüs olduğunu göstermiştir. Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi'nin Koronavirüs Çalışma Grubu, bu virüsü şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılmıştır (125). COVID-19 virüsünün doğrudan yarasalardan mı yoksa başka bir mekanizma yoluyla mı bulaşıp bulaşmadığı bilinmemektedir (126). Yaklaşık 30.000 nükleotid içeren viral genomu, yapısal ve yapısal olmayan proteinleri kodlayan açık okuma bölgelerinden oluşmaktadır. Nükleokapsid, transmembran, diken ve zarf olmak üzere dört yapısal protein kodlanmaktadır (127).

SARS-CoV-2 virüsünün konak hücredeki replikasyon aşamaları; (i) bağlanma ve hücre içerisine girişi, (ii) viral replikazın transkripsiyonu, (iii) genomik transkripsiyon ve replikasyon, (iv) yapısal proteinlerin translasyonu, (v) virion birleşimi ve salınımından meydana gelmektedir (128). SARS-CoV-2 virüsünün hücre girişi için kullandığı konak reseptörü, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACEII) olup SARS-CoV ile aynıdır (129). SARS-CoV-2, spike proteini reseptör bağlanma alanı aracılığıyla ACEII'ye bağlanır. ACEII reseptörü akciğer dışında böbrek, kalp, endotel, bağırsak gibi birçok organda da bulunmaktadır. S glikoproteinin ACEII'ye tutunması, füzyon peptidini ortaya koyan proteolitik bölünme reaksiyonunu açığa çıkartır. Bu bölünme, hücresel bir protein olan transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS-2) tarafından yapılır. Virüsün hücre içerisine geçişi füzyon yolu veya endositozla gerçekleşir. Endositoz sonrası virüse ait S glikoproteini lizozomal proteazlar tarafından parçalanır (130). Sonrasında viral ve genomik transkripsiyon ve yapısal proteinlerin translasyonu meydana gelir. M proteini ise koronavirüslerin birleşme için ihtiyacı olan protein-protein etkileşimlerinin çoğunu yönlendirir.

Birleşmeyi takiben, virionlar veziküller içerisinde hücre yüzeyine doğru taşınır ve ekzositoz ile dışarıya salınır (131).

COVID-19 hastalığında mortalitenin ana sebeplerinden biri akut respiratuar distress sendromu (ARDS) olup immünopatojenik açıdan SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonlarında görülen ARDS klinikleri benzerdir (132). ARDS'nin ciddi klinik özelliklerinden biri, bağışıklık uyarıcı hücreler tarafından salınan kemokinler ve sitokinler aracılığıyla oluşan kontrol altına alınamayan bir sistemik inflamatuar yanıt olan sitokin fırtınasıdır. COVID19 tanılı hastaların kanlarında; IL-8, IL-9, IL-10, IL-1β, IL-1RA, IFN-, MCP-1, MIP-1α, MIP-1β, PDGFB, GMCSF, TNF-α ve VEGF'yi içeren artmış seviyede kemokin ve sitokin saptanmıştır (133).

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ardından hastalarda viral spike proteininin reseptör bağlama alanına ve nötralizasyon aktivitesine karşı saptanabilir serum antikorları gelişir (134). Antikor yanıtının büyüklüğü hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olabilir (135). Enfeksiyon sırasında ortaya çıkan lenfopeni, potansiyel olarak CD4+ T hücreleri ve bazı CD8+ T hücrelerini kapsar. Bu durum neticesinde; doğal ve kazanılmış bağışık yanıt tepkisi bozulur, virüsün vücuttan atılımı gecikir ve aşırı uyarılmış nötrofil ve makrofaj yanıtı oluşur, kötü prognozla da ilişkilidir (136).

2.2.2. COVID-19 Epidemiyoloji

Çin'in Hubei Eyaleti, Vuhan Şehrinde, 31 Aralık 2019'da etiyolojisi bilinmeyen nefes darlığı, ateş ve radyolojik olarak bilateral akciğer pnömonik infiltrasyonla uyumlu vakalar görülmüştür. COVID-19 olarak tanımlanan bu vakalara ülkemizde ise ilk olarak 11 Mart 2020'de rastlanmıştır. DSÖ tarafınca tüm dünyayı etkileyen salgın haline gelen hızla yayılan COVID-19 Mart 2020'de pandemi olarak ilan edilmiştir (137). SARS- CoV-2'nin varyantları olup bunlar Alfa, Beta, Gamma, Delta ve Omikrondur. Küresel düzeyde ara ara baskın hâle gelerek etkilerini artıran bu varyantlar, farklı bölgelerden çıkarak hızla yayılmışlardır.

2.2.3. COVID-19 Bulaşma

SARS-CoV-2, esas olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır (138). Bulaştırıcılık açısından virüs içermeleri nedenli asemptomatik kişiler de büyük rol oynamaktadır. Bu nedenle, çevre temizliği, el hijyeni ve dezenfeksiyonuna dikkat

edilmesi, sosyal mesafenin korunması (en az 1 metre), ateş veya solunum semptomları olan kişilerle yakın temastan kaçınılması önem taşımaktadır (137). İzolasyon süresi, asemptomatik olgularda 5 gün, hafif-orta seyirli olgularda 10 gün, bağışıklığı baskılanmış veya ağır COVID-19 nedeniyle intübe edilmiş hastalarda 20 gündür. Bağışıklığı baskılanmışlarda izolasyonun kaldırılması için 24 saat ara ile iki kez PCR testi veya antijen testi negatifliği görülmesi önerilmektedir. İzolasyonun kaldırılabilmesi için hastanın iyileşmekte olması ve en az 24 saattir ateşinin olmaması gerekmektedir (139). Khalili ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta analiz çalışmasında inkubasyon süresi ortalama 5.84 (4.8-6.8) gün olarak hesaplanmıştır. Genel olarak inkubasyon süresi 2-14 gün arasında değişmektedir (140). Temel üreme sayısı (R0); bütünüyle duyarlı toplumda, bir enfeksiyon hastalığı için, tipik bir hastadan sonra gelişen sekonder olguların sayısını gösterir. COVID-19 hastalığında başlangıçta 2.35 iken Ocak 2020'de getirilen seyahat kısıtlamaları sonrası 1.05'e kadar düşmüştür (141). Daha sonraları yapılan araştırmaların sonuçlarında 1.4 ile 6.49 arasında bildirilmiş olup genel olarak 2-3 arası bir değerde olduğu kabul edilmektedir (142, 143).

2.2.4. COVID-19 Klinik

COVID-19'a maruz kaldıktan 2-4 gün sonra klinik ortaya çıkabilir. Hastalarda en sık görülen semptomlar; kuru öksürük, ateş ve nefes darlığı olup titreme, baş ağrısı, kas ağrısı, tat ve koku alma duyusunda kayıp da görülebilmektedir (144,145). Ayrıca immunsuprese ve yaşlı hastalarda ateş olmayabilir; uykuya meğil, deliryum gibi atipik bulgular görülebilir (146). COVID-19 hastalarında gastrointestinal semptomlar hakkında yapılan bir derlemede, prevalans genel olarak %18; ishal, bulantı/kusma veya karın ağrısı sırasıyla yüzde 13, yüzde 10 ve 9 olarak rapor edilmiştir (147). COVID-19 hastalarında makülopapüler/morbiliform, ürtikeryal döküntüler ve geçici livedo retikülaris bildirilmiştir (148). Çoğunlukla asemptomatik veya hafif enfeksiyonu olan genç yetişkinlerde "COVID ayak parmakları" olarak adlandırılan kırmızımsı-mor nodüller izlenebilmektedir (149). Hastalık şiddetinin değerlendirildiği 44.415 vakayı içeren bir çalışmada; hastaların %81'inde yaklaşık 2 haftada düzelen hafif klinik, %14'ünde yaklaşık 3-6 hafta içinde iyileşme gösteren ciddi hastalık (hipoksi, dispne veya akciğer radyolojisinde

%50'den fazla tutulum) ve %5'inde kritik hastalık seyri (sepsis, ARDS) izlenmiştir (150). Bildirilen risk faktörleri arasında >60 yaş, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), kanser, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), immünosupresyon, kronik böbrek yetmezliği (KBY), erkek cinsiyet, sigara içme, koroner arter hastalığı (KAH), konjestif kalp yetmezliği (KKY), serebrovasküler hastalık (SVH) öyküsü yer almaktadır (151,152). Hastalarda komplikasyonlar; ARDS, sepsis, septik şok, akut böbrek hasarı daha az olarak izlenen koagulopati, akut kardiyak patolojiler (miyokardit, aritmi, miyokart enfakrtüsü gibi), sekonder enfeksiyonlar bildirilmektedir (153).

2.2.5. COVID-19 Tanı

Tanı için virüsün tüm genom yapısının sekanslanması, antijenik yapısının veya konakçıda oluşan antikorların varlığıyla konur (154). COVID-19 tanısı için en yaygın kullanılan testler RT-PCR testi olup; bunun için nazofarengeal sürüntü, boğaz sürüntüsü ve tükürük gibi üst solunum yolu örnekleri alınmıştır (137). Çok erken veya geç dönemde örnek alınması, taşınma koşulları, mutasyon, antiviral ilaç kullanımı gibi durumlarda test negatif olabilir (155). COVID-19'u diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından güvenilir bir şekilde ayırt edebilecek spesifik klinik özellikler yoktur (156,157). Antijen testleri, semptomların ortaya çıktığı ilk beş yedi gün içinde yapıldığında SARS-CoV-2 tanısı için RT-PCR'a alternatif olabilir (158). ELISA yöntemi ile COVID-19'un spike proteinine karşı oluşan IgM, IgG ve IgA antikorlarının tespiti de tanı da alternatif yöntemlerdendir. IgM antikor yanıtı 5.günde, IgG yanıtının ise 2.haftada oluştuğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Hastalık tanısından ziyade seroprevalans çalışmaları, immun plazma donörlerinin tespitinde kullanılmaktadır. COVID-19 tanısında viral kültür yöntemi önerilmemekte olup; virüsün izole edilmesi, virüse ait özelliklerin incelenmesi ve aşı çalışmalarında kullanılmaktadır (159). Görüntüleme yöntemlerinden Bilgisayarlı Tomografi (BT) COVID-19 tanısında oldukça sık kullanılmış olup PCR sonucu henüz çıkmayan acil servise başvuran hastalarda oldukça yararlıdır (160). Sıklıkla bilateral, multilobar, periferal buzlu cam dansiteleri izlenmekte olup; duyarlılığı %97, özgüllüğü %25-56 arasındadır. BT sonuçlarıyla prognoz arasındaki çalışmalar sürmektedir (161).

Laboratuar bulguları; lenfopeni, trombositopeni, yüksek karaciğer enzimleri, yüksek laktat dehidrojenaz, yüksek inflamatuar belirteçler (C-reaktif protein, ferritin gibi) ve inflamatuar sitokinler (interlökin 6 gibi), yüksek D-dimer (>1 mcg/mL), yüksek troponin, yüksek kreatin fosfokinaz ve akut böbrek hasarı kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (162,163) Lökositoz ve nötrofili sekonder bakteriyel enfeksiyonlarda daha sık görülmekte olup nötrofil lenfosit oranlarını mortalitede artışla ilgili inceleyen çalışmalar da mevcuttur (164). Kardiyak hasar COVID-19 hastalarında sıkça görülmekte olup 416 hastanın yer aldığı bir çalışmada %19.7 oranında kardiyak hasar saptanmış; yüksek duyarlı troponin yüksek bulunmuş mortalitede de 3 kat yükseklik saptanmıştır (165).

2.2.6. Tedavi

Aşılama veya hastalığı geçirerek gelişmiş bağışıklık COVID-19'lu hastalarda ölüm oranını, tüm hasta gruplarında ortalama %0.6-1'den, %0.06-0.1'e, hastaneye yatırılması gereken hastalardaysa %15.1'den (Delta) %4.9'a düşürmüştür. COVID-19 nedeniyle hastaneye yatış oranları da belirgin olarak düşmüştür (166). COVID-19'un tedavisinde, hastalığın farklı evrelerinde, farklı patolojik süreçlere etkili, ilaçların kullanılması gerekmektedir. Hastalığın erken evrelerinde (ilk 5-7 gün) ve hafif hastalık tablosunda antiviral tedaviler önerilirken; ağır hastalıkta aşırı inflamatuar ve immünolojik yanıtı ve bunların tetiklediği koagülasyonu hedefleyen kortikosteroidler, antisitokinler ve antikoagülan ajanların kullanımı önerilmektedir. COVID-19 tedavisi için onaylanmış antiviraller; nirmatrelvir/ritonavir, remdesivir ve molnupiravirdir. Bu antiviral ilaçların ağır COVID-19 açısından riskli gruplarda ve hastalığın erken safhasında etkili olduğu gösterilmiştir. Proteaz inhibitörlerinin kombinasyonu olan nirmatrelvir-ritonavir, ciddi hastalığa ilerleme riski olan semptomatik ayaktan hastalarda hastaneye yatış ve mortaliteyi azaltmaktadır (167). Remdesivir, ayaktan hastalarda üç gün boyunca intravenöz verilmesini takiben COVID-19 ile ilişkili hastaneye yatış süresini azaltır (168). Molnupiravir, SARS-CoV-2 replikasyonunu inhibe eden bir nükleozid analoğu olup, çalışmalarda hastaneye yatış veya ölüme karşı etkili olduğu konusunda net görüş yoktur (169). Konvalesan plazmanın, ağır COVID-19 riski yüksek ayaktan hastalarda özellikle semptomların ilk 5 gününde ve yüksek antikor titreli olması halinde hastane yatışını %56 oranında azalttığı, ağır COVID-19

nedeniyle hastanede yatan immunokompetan hastalarda sağ kalım üzerine olumlu bir etkisinin olmadığı, bağışıklığı baskılanmış hastalardaysa ölümü %37 oranında azalttığı gösterilmiştir (170). İnhale glukokortikoidlerin faydalarına ilişkin kanıtlar karışık olup genel görüş COVID- 19 tedavisinde mortaliteye etkisinin olmadığı yönündedir (171). Bebtelovimab ise tedavide artık önerilmemektedir (172). Oksijen tedavisine ihtiyaç duymayan hastalarda deksametazon tedavisi önerilmemekte olup düşük akışlı oksijen tedavisi alan hastalarda hem remdesivir hem de düşük doz deksametazon (6mg maksiumum 10 gün süreyle tedavisi önerilmektedir. Düşük akışlı oksijen desteği alan ancak inflamatuar belirteçleri yüksek olan, deksametazon almasına rağmen artan oksijen gereksinimleri olan ve hastaneye kaldırıldıktan sonraki 96 saat içinde olan hastalar için, baricinitib veya tosilizumab eklenebilmektedir. Baricitinib veya tosilizumab kullanımı gerektiğinde bu ajanlar glukokortikoid tedavisinin yanına eklenir, tosilizumab alanlarda baricitinib verilmez bunun tersi de geçerlidir. Baricitinib ile tocilizumabın birbirine karşı üstünlüğü ortaya konmamıştır (173, 174, 175). Genel olarak kanıtlar, IL-6 inhibitörlerinin mortalite açısından fayda sağladığını göstermektedir (176). COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan 10.000'den fazla hastayı kapsayan 27 randomize çalışmanın meta-analizinde, plasebo veya standart bakımla karşılaştırıldığında tosilizumab alanlarda 28 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite daha düşük saptanmıştır. Tosilizumab 8mg/kg dozda iv tek doz gerekliyse 12-24 saat sonra ek doz yapılması kaydıyla iki doz olarak önerilmekte olup bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar başta olmak üzere fırsatçı enfeksiyonlar açısından yakın takip gerekmektedir (177).

İnterlökin-1 (IL-1) inhibitörü anakinra, oksijen desteği alan ciddi solunum yetmezliğine ilerleme riski olan hastanede yatan şiddetli COVID-19 hastaları için onaylıdır (178). Hastanede yatan COVID-19 hastalarında klinik bir faydası olmadığı görülen ajanlar arasında hidroksiklorokin (179), kolşisin (180), lopinavir-ritonavir (181), interferon beta (182) ve azitromisin (183) yer alıyor. Venöz tromboembolizm (VTE) profilaksisi, antikoagülasyona kontrendikasyon olmadığı sürece, hastanede yatan tüm tıbbi, cerrahi ve obstetrik COVID-19 hastalarında önerilmektedir. Tedavi dozunda antikoagulasyonun yoğun bakım harici hastanede yatan hastalarda verilmesinin yarar sağladığına dair net bir görüş yoktur (184,185).

2.3. COVID-19 VE KANDİDEMİ İLİŞKİSİ

COVID-19 hastalığının ilerlemesi nedeniyle ARDS ve sekonder enfeksiyonlara gidiş olabilir (186). Yoğun bakım yatışı kandidemi açısından risk faktörü olarak bilinmekte olup ciddi COVID-19'un da yoğun bakım yatışı gerektirmesi nedenli kandidemi gelişimi için risk faktörü olarak ortaya çıkması beklenen bir durumdur. COVID-19'lu 148 YBÜ hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, 28'inde (yüzde 19) kandidemi gelişmiş ve YBÜ'deki gün sayısı arttıkça bu olasılık da artmıştır (187). Popülasyona dayalı bir kandidemi sürveyans çalışma sında, 251 kandidemik hastanın 64'ünde (yüzde 25) COVID-19 saptanmış ve bu vaka lardaki kandidemi varlığı mekanik ventilasyon (MV) alınması, kortikosteroidler ve immünomodülatör ilaç tedavisine bağlanmıştır. Çalışmalarda kandidemili COVID-19 hastalarında tüm nedenlere bağlı ölüm oranı yüzde 62 ile 84 arasında değişmektedir (188). COVİD-19 için yüksek doz kortikosteroid ve tosilizumab uygulanan hastalarda kandidemi gelişimi açısından da tetikte olunmalıdır (189). Prillaman ve arkadaşları ciddi COVID-19 hastalığı olan hastalarda immünitede değişikliklere neden olabilen mantarları bağırsaklarda yüksek seviyelerde tespit etmiş ve bu kişilere antifungal tedavinin verilmesiyle klinik iyileşme görülebileceğini de öne sürmüşlerdir (190). Colaneri ve arkadaşlarının COVID-19 ve kandidemi hastalarının mortalitesi üzerine mevcut kanıtları özetlemek üzere yapmış olduğu 26 çalışmanın dahil edildiği meta-analizde COVID-19 hastalarında kandideminin yüksek morbidite ve mortalitesine vurgu yapılmıştır. SARS-CoV-2 ile enfekte olan tüm hastalara, özellikle de kandidemi için halihazırda bilinen risk faktörlerine sahip olanlara karşı son derece dikkat edilmesi gerektiği ifade edilmiştir (191).

3. MATERYAL VE METOD

Retrospektif kesitsel nitelikte olan çalışmamıza Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde Ocak 2018-Ocak 2022 arasında kandidemi tanısı ile takip ve tedavi edilen toplam 250 hasta dahil edildi. Ocak 2018-Ocak 2020 arasındaki dönem "pandemi öncesi dönem", Ocak 2020-Ocak 2022 arası "pandemi dönemi" olarak tanımlandı. Pandemi öncesi dönemde 80 hasta, pandemi döneminde COVID-19 tanılı 105 ve COVID-19 tanısı olmayan 65 hasta dahil edildi. 18 yaş altı hastalar, yoğun bakımda yatıp kandidemisi olmayan hastalar ve yoğun bakıma yattıktan sonraki ilk 48 saat içinde kandidemisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yoğun bakım ünitesine yattıktan 48 saat ve sonrasında en az 1 kan kültüründe *Candida* spp. üremiş olması kandidemi olarak tanımlandı. Birden fazla kandidemi atağı olan hastaların ilk atakları istatistiksel analize dahil edilmiştir.

Hastaların yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıkları, yoğun bakım ünitesine yatışındaki ve kandidemi gelişimindeki laboratuvar bulguları kolonizasyon indeksi, kandida skoru, *Candida* türlerinin dağılımı, hastaların antifungal tedavi alma durumu, antifungal tedavi değişimi, toplam antifungal tedavi süresi, azol direnci, ekinokandin direnci, kandidemi öncesi antibiyotik kullanımı ve süresi, steroid kullanımı, mortalite oranları bakıldı.

Kandidemi insidansı: YBÜ'de yatan kandidemi tanılı hasta sayısı/ YBÜ'de yatan hastaların toplam yatış süresi x 1000 formülüne göre hesaplandı.

Kandida skoru hesaplamasında TPN kullanımı 1 puan, cerrahi geçirme öyküsü 1 puan, çoklu kandida kolonizasyonu 1 puan, ağır sepsis 2 puan olarak değerlendirildi.

Kolonizasyon indeksi: Kültür pozitif bölge sayısı/Kültür yapılan bölge sayısı formülü ile hesaplandı.

Pandemi döneminde uygulanan steroid tedavilerinde "mini pulse" terimi 250 mg steroid dozu için, "pulse" terimi ise 500 mg ve üzeri steroid dozu için kullanıldı.
Mikrobiyoloji bölümüne kültür için gönderilen kan kültür siseleri, BacT/ Alert 3D Otomatize sistemde (bioMérieux, France) cihazında 35ºC'de yedi gün inkübe edildi. Cihaz "üreme pozitif" sinyali verdiği zaman, kan örnekleri % 5 Koyun Kanlı Agar

(Oxoid, Thermo Fischer Scientific, İngiltere), Sabouraud Dekstroz Agar ve CHROM agar (Oxoid Brilliance *Candida* agar) katı besiyerlerine ekilerek 37°C'de aerop şartlarda 24-48 saat inkübe edildi. Üreyen kolonilerden Gram boyama yapılarak maya oldukları belirlenen mikroorganizmalara hem konvansiyonel hem de otomatize sistemler kullanılarak tanımlama yapıldı. SDA ve kanlı agarda üreyen izolatların identifikasyonunda germ tüp testi ve VITEK 2 Compact System (YST-ID, bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France) kullanıldı.

Antifungal duyarlılığın belirlenmesinde test edilecek Candida suşlarının bulanıklığı üretici firmanın talimatlarına göre % 0,45 steril NaCl ile 2,0 McFarland (1,8-2,2; DensiCheck, BioMérieux) olarak ayarlanarak VITEK 2 Compact System (AST YS08, bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France)'de çalışıldı. AST YS08 kartı içeriğinde bulunan Amfoterisin B (≤0,25->16 µg/ml), flusitozin (≤1->64 µg/ml), flukonazol (≤0,5->64 µg/ml), vorikonazol (≤0,12->8 µg/ml), kaspofungin içerir. (≤0,125->8µg/ml) ve mikafungin (≤0,06->8µg/ml) duyarlılıkları belirlendi. Antifungal duyarlılığın belirlenmesinde Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) kılavuzundaki klinik sınır değerleri ve epidemiyolojik eşik değerleri (ECOFF) kullanıldı

Hastaların tüm kan kültürü ve diğer kültürleri ve antifungal duyarlılık testleri hastanemiz merkez Mikrobiyoloji laboratuarında çalışılmış olup, sonuçlar geriye dönük olarak hastane otomasyon sisteminden elde edilmiştir.

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 25.0 programı kullanılarak oluşturuldu. Veriler sıklık, yüzde oran, medyan ± IQR (Interquartile Range), aritmetik ortalama, standart sapma hesaplanarak tanımlandı. Kesikli değişkenler $\chi 2$ ve Fisher'in kesin testi kullanılarak değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov ile test edildi. Normal dağılıma uyan değişkenler Student-T testi, uymayanlar Mann Whitney-U testi ile değerlendirildi. Mortaliteye etki eden faktörlerden tek değişkenli analizde anlamlı çıkan değişkenler Cox regresyon analizi ile değerlendirildi ve bağımsız risk faktörleri saptandı. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük olanlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Ocak 2018-Ocak 2022 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde yatan ve kandidemi ile takip edilen toplam 250 hasta dahil edildi. Bu hastaların 80'i pandemi öncesi dönemde (Ocak 2018-Ocak 2020) 170'i ise pandemi döneminde (Ocak 2020-Ocak 2022) izlenmişti. Pandemi dönemindeki 170 hastanın 105'i (%61,8) COVID-19 tanısı ile 65'i (%38,2) ise COVID-19 dışında diğer tanılar ile izlenmişti.

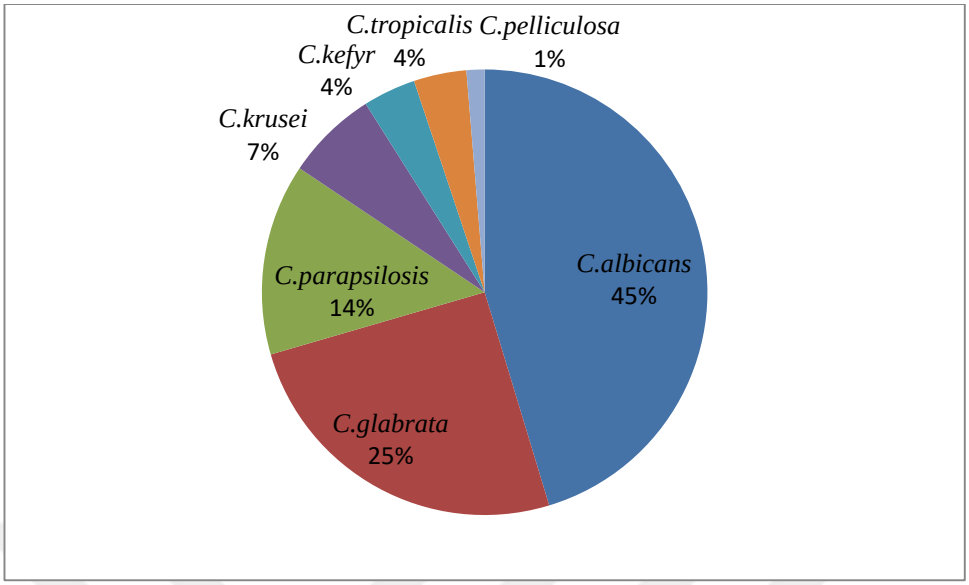
Pandemi öncesi dönemdeki epidemiyolojik veriler

Pandemi öncesi dönemde YBÜ'de yatan toplam 4200 hastanın 80'inde (%1,9) kandidemi gelişmiş olup kandidemi insidansı binde 4,32 olarak saptandı. 80 kandidemi hastasının 42'si (%52,5) erkek, 38'i (%47,5) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 64,54±17,89 iken en genç hasta 25, en yaşlı hasta 96 yaşındaydı. Altta yatan hastalıklara bakıldığında hastaların 20'sinde (%25) DM, 37'sinde (%46,3) HT, 9'unda (%11,3) KKY, 13'ünde (%16,3) KOAH, 17'sinde (%21,3) KAH, 12'sinde (%15) KBY, 13'ünde (%16,3) SVH, 23'ünde (%28,8) malignite, 4'ünde (%5) romatolojik hastalık mevcuttu.

Hastaların yoğun bakım öncesi başka bir serviste yatış süreleri ortalama 21,16±27,74 gün, YBÜ'deki yatış süreleri 16,86±12,54 gündü. YBÜ'ye yatıştan kandidemi gelişimine kadar geçen süre ortalama 9,41±9,84 gün olarak bulundu. Kan kültürü alındıktan sonra *Candida* spp üremesine kadar geçen süre ortalama 111,06±43,23 saat, üremeden tedavi başlanana kadar geçen süre ise ortalama 8,45±25,63 saat idi.

İzole edilen *Candida* türlerinin dağılımına bakıldığında *C.albicans* 36 (%45) hastada, non-*albicans Candida* türleri ise 44 (%55) hastada tespit edildi. Non-*albicans Candida* türleri içinde *C.glabrata* 20 (%25), *C.parapsilosis* 11 (%13,8), *C.krusei* 5 (%6,3), *C.kefyr* 3 (%3,8) , *C.tropicalis* 3 (%3,8), *C.pelliculosa* 1 (%1,3) hastada mevcuttu (Şekil 1). Hastalarda kan kültürü dışında diğer odaklardan *Candida* türlerinin izole edilme oranı % 53.8 (n=43) olarak saptandı. Bu odaklardan en sık olanı 24 (%30) hasta ile idrardı. Kateterden alınan kan kültürü üremesi 13 (%16,3) hastada gelişti.

Şekil 1: Pandemi öncesi dönemde *Candida* türlerinin dağılımı



İzole edilen 80 *Candida* türünün 69'una antifungal duyarlılık testi yapılmış olup bunların 17'sinde (%24,7) azol direnci, 4'ünde (%5,8) ekinokandin direnci saptanmıştı.

39 (%48.8) hastada ampirik antifungal kullanımı mevcuttu. 80 hastanın sadece 55'i (%68.8) takipleri esnasında antifungal tedavi almıştı. Bunların içinde en sık ekinokandin (n=29, %52,7) kullanımı saptanmış olup bunu 24 (%43.7) hasta ile azol kullanımı, 2 (%3.6) hasta ile de amfoterisin B kullanımı izlemekteydi. Yirmi (%36,4) hastada antifungal duyarlılık test sonuçlarına veya klinik yanıt durumuna göre antifungal tedavi değişimi yapılmıştı. Hastaların 76'sında (%95) kandidemi öncesi antibiyotik kullanımı olduğu saptandı. En sık kullanılan antibiyotikler karbapenem ve glikopeptid grubu antibiyotiklerdi.

Pandemi dönemindeki epidemiyolojik veriler

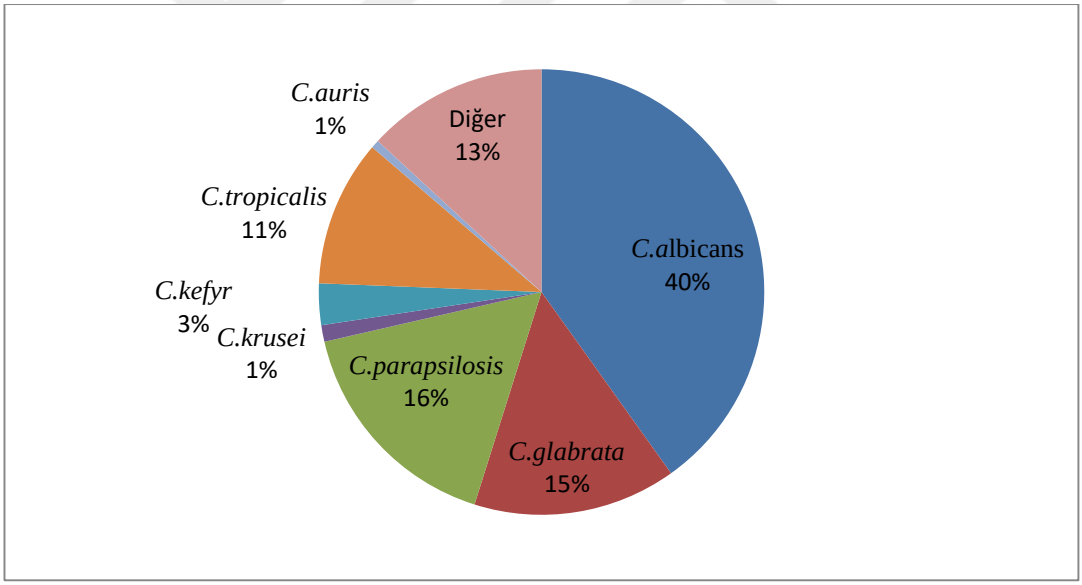
Pandemi döneminde yoğun bakım yatak sayılarının artışıyla takip edilen toplam 7900 hastanın 170'inde kandidemi gelişti ve bu dönemde kandidemi insidansı binde 3,10 olarak saptandı. Hastaların 94'ü (%55,3) erkek, 76'sı (%44,7) kadın olup yaş ortalaması 64,72±14,95 idi (min:18, max: 96). Hastaların 105'i (%61,8) COVID-19 tanısı ile, 65'i (%38,2) COVID-19 dışında tanılar ile takip edilmişti. Altta yatan hastalıklara bakıldığında KKY varlığı 5 (%2,9), DM varlığı 54 (%31,8), HT varlığı 80 (%47,1), SVH öyküsü 24 (%14,1), malignite varlığı 41 (%24,1), romatolojik

hastalık varlığı 13 (%7,6) KOAH varlığı 15 (%8,8), KAH varlığı 33 (%19,4), KBY varlığı 29 (17,1) hastada saptandı.

Pandemi döneminde yoğun bakım öncesi başka bir serviste yatış süresi ortalama 9,19±10,72 gün, YBÜ'de yatış süresi ortalama 18,79±14,50 gündü. Yoğun bakım yatışından kandidemi gelişimine kadar geçen süre ortalama 11,81±10,21gün olarak saptandı. Kan kültürü alındıktan sonra *Candida* spp. üreyene kadar geçen süre ortalama 102,31±41,86 saat, üreme olduktan sonra tedavi başlanana kadar geçen süre ise 7,97±17,01 saat idi.

Pandemi döneminde izole edilen *Candida* türlerinin dağılımına bakıldığında *C.albicans* 68 (%40), non-*albicans Candida* türleri 102 (%60) hastada tespit edildi. Non-*albicans Candida* türleri içinde *C.parapsilosis* 28 (%16,5), *C.glabrata* 25 (%14,7), *C.tropicalis* 18 (%10,6), *C.kefyr* 5 (%3), *C.krusei* 2 (%1,2), *C.auris* 1 (%0,6) hastada izole edildi (Şekil 2).

Şekil 2:Pandemi dönemde *Candida* türlerinin dağılımı



Kan kültürü dışında hastaların %51.2'sinde (n=87) diğer odaklardan da *Candida* türleri izole edildi. Bunlardan en sık olanı 69 (%40,6) hasta ile idrar olup bunu endotrakeal aspirat kültürü 28 (%16,5) hasta ile izlemekteydi. Kateterle ilişkili kandidemi 5 (%2,9) hastada gelişti. İzole edilen yüz yetmiş *Candida* suşundan 131'ine antifungal duyarlılık testi yapılmıştı. Bunların 25'inde (%19,1) azol direnci, 4'ünde (%3,1) ise ekinokandin direnci vardı. Yüz yetmiş kandidemi hastasının sadece 95'i (%55,9) antifungal tedavi almış, 55 (%32,4) hastaya tedavi ampirik

olarak başlanmıştı. Antifungal seçiminde en sık azoller 56 (%32.9) tercih edilmiş olup bunu ekinokandin (n=38,%22,4) ve amfoterisin B kullanımı (n=1,%0,6) izlemişti. Antifungal tedavi alan 20 (%21) hastada antifungal test duyarlılık sonuçlarına göre veya klinik yanıta göre tedavi değişimi yapılırken, 75 (%79) hastada yapılmamıştı. Pandemi döneminde tüm hastalarda kandidemi öncesi antibiyotik kullanımı mevcuttu ve en sık kullanılan antibiyotikler karbapenem ve glikopeptid grupları ile piperasilin-tazobaktam idi.

Pandemi öncesi ve pandemi dönemi kandidemi olgularının karşılaştırılması

Demografik verilerin karşılaştırılmasında her iki dönemdeki hastalarda cinsiyet ve yaş ortalaması açısından istatistiksel fark bulunmadı (sırasıyla p=0.679, p=0,934). Altta yatan hastalıklar açısından kalp yetmezliği dışında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7: Pandemi öncesi ve pandemi dönemindeki kandidemi olgularının demografik özellikler açısından karşılaştırılması

	Pandemi öncesi dönem (n=80)	**Pandemi dönemi (n=170)**	**p**	**OR**	**%95 güven aralığı**
Cinsiyet, n (%)					
Erkek	42 (52,5)	94 (55,3)	0.679	0,894	0.52-1,52
Kadın	38 (47,5)	76 (44,7)			
Yaş, yıl (ortalama±SS)	64,54 ±17,98	64,72±14,95	0,934		
Altta yatan hastalıklar, n(%)					
Diyabetes mellitus	20 (25)	54 (31,8)	0,274	1.397	0,76-2,54
Hipertansiyon	37 (46,3)	80 (47,1)	0,905	1.033	0.60-1,76
Kalp yetmezliği	9 (11,3)	5 (2,9)	**0.008***	0,239	0.07-0,73
KOAH	13 (16,3)	15 (8,8)	0.082	0,499	0.22-1,10
Koroner arter hastalığı	17 (21,3)	33 (19,4)	0.735	0,893	0.46-1,72
KBY	12 (15)	29 (17,1)	0.682	1.165	0.56-2,42
Renal replasman tedavisi	6 (7,5)	22 (13)	0,198	1,846	0,71-4,74
SVH	13 (16,3)	24 (14,1)	0,658	0,847	0,40-1,76
Romatolojik hastalık	4 (5)	13 (7,6)	0,438	1,573	0,49-4,98
Malignite	23 (28,7)	41 (24,1)	0,434	0,788	0,43-1,33

(OR: Odds ratio (Risk oranı), KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, SVH: Serebrovasküler Hastalık)

Candida türlerinin dağılımına bakıldığında pandemi döneminde önceki döneme göre non-*albicans Candida* türlerine doğru bir kayma olduğu gözlendi ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 8).

Tablo 8: Pandemi öncesi ve pandemi dönemi *Candida* türlerinin dağılımı

	Pandemi öncesi dönem (n=80)	**Pandemi dönemi (n=170)**	**p**	**OR**	**%95 güven aralığı**
Candida türleri			0,45	1,22	0,71-2,09
-***albican***s	36 (45)	68 (40)			
-**Non-*albicans***	44 (55)	102 (60)			

(OR: Odds ratio (Risk oranı))

Pandemi döneminde *Candida* türlerinin %60'ını non-*albicans Candida* türleri oluşturmaktaydı. Bu suşların dağılımına bakıldığında pandemi döneminde önceki döneme göre *C.glabrata* ve *C.krusei* oranlarında düşüş gözlenirken *C.parapsilosis* ve *C.tropicalis* oranlarında artış olduğu görüldü. Ayrıca pandemi öncesi dönemde hiç saptanmamış olan *C.auris* suşu pandemi döneminde bir hastada izole edildi (Tablo 9).

Tablo 9: Her iki dönemde non-*albicans Candida* türlerinin dağılımı (%)

Non-*albicans Candida* (%)	**Pandemi öncesi dönem (n=44)**	**Pandemi dönemi (n=102)**
C.glabrata	%25	%14,7
C.parapsilosis	%13,8	%16,5
C.tropicalis	%3,8	%10,6
C.krusei	%6,3	%1,2
C.kefyr	%3,8	%3
C.auris	%0	%0,6

Tüm hastalarda kan kültürü dışında diğer odaklardan alınan kültürlerde de *Candida* spp. izolasyon oranlarına bakıldı. Her iki dönemde de en sık idrarda

Candida türleri izole edildi. Sıklıklar karşılaştırıldığında dönemler arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca kateter ilişkili kandidemi oranlarına bakıldığında pandemi öncesi dönemde anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0,001) (Tablo 10).

Tablo 10: Her iki dönemde kan dışındaki odaklardan *Candida* izole edilme oranları

	Pandemi öncesi dönem (n=70)	**Pandemi dönemi (n=170)**	**p**	**OR**	**%95 Güven aralığı**
Başka odakta *Candida spp* izolasyonu	43 (53,8)	87 (51,2)	0,704	0,902	0,53-1,53
- İdrar	24 (30)	69 (40,6)	0,106	1,594	0,90-2,81
-Trakeal aspirat	11 (13,8)	28 (16,5)	0,580	1,237	0,58-2,63
-Yara	3 (3,8)	2 (1,2)	0,175	0,306	0,05-1,86
Kateter ilişkili kandidemi	13 (16,3)	5 (2,9)	**0,000***	0,156	0,05-0,45

(OR: Odds ratio (Risk oranı))

Her hastada kolonizasyon indeksi ve kandida skoru hesaplandı ve bu skorların her iki dönemdeki değerleri karşılaştırıldı. Buna göre kolonizasyon indeksi medyan değerleri her iki dönemde benzer bulunurken medyan kandida skoru pandemi öncesi dönemde 3 iken, pandemi döneminde 2 olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.001). APACHE II skoru medyan değeri pandemi döneminde daha yüksek iken Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skoru her iki dönemde benzerdi (Tablo 11).

Tablo 11: Pandemi öncesi ve pandemi döneminde skorların karşılaştırılması

	Pandemi öncesi dönem medyan(IQR)	**Pandemi dönemi medyan (IQR)**	**p değeri**
Kolonizasyon indeksi	0,25 (0-0,5)	0,3 (0,0-0,5)	0,333
Kandida skoru	3 (2-3)	2 (1,7-3)	**0,001***
APACHE II	20,5 (17-27,75)	24 (18-30)	**0,022***
SOFA skoru	10 (6-12)	10 (8-12)	0,128

(APACHE II: Acute physiologic assessment and chronic health eveluation II, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, IQR:Inter Quantile Range, %25 and %75, Çeyrekler açıklığı)

Antifungal duyarlılık paternine göre her iki dönem karşılaştırıldığında hem azol hem de ekinokandin direncinin pandemi döneminde önceki döneme göre daha düşük olduğu gözlendi; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi

(p=0.359,p=0.347). Antifungal tedavi alımı pandemi öncesi dönemde daha fazla olsa da her iki dönem arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı (p=0.19). Antifungal tedavi rejimlerinin kullanım oranlarında her iki dönem arasında arasında istatistiksel fark saptanmadı (p=0.138). Antifungal duyarlılık testlerine veya klinik yanıta göre antifungal tedavi değişimi pandemi öncesi dönemde daha fazlaydı ve bu istatistiksel olarak da anlamlıydı (p=0.05). Ampirik antifungal kullanımı da pandemi öncesi dönemde daha sık ve istatistiksel açıdan anlamlıydı (p=0.013) (Tablo 12).

Tablo 12: Her iki dönemin antifungal direnci ve antifungal kullanım oranları açısından karşılaştırılması

	Pandemi öncesi dönem (n=80)	**Pandemi dönemi (n=170)**	**p**	**OR**	**%95 Güven Aralığı**
Azol direnci, n(%)	17 (24,6)	25 (19,1)	0,359	0,721	0,35-1,45
Ekinokandin direnci, n(%)	4 (5,8)	4 (3,1)	0,347	0,512	0,12-2,11
Ampirik antifungal kullanımı, n(%)	39 (48,8)	55 (32,4)	**0,013***	0,503	0,29-0,86
Antifungal tedavi alımı, n(%)	55 (68,8)	95 (55,9)	0.19		
Toplam antifungal süresi, medyan (IQR)	16 (7-22)	11,5 (5-15)	**0.027***		
Antifungal tedavi rejimi, n(%)					
-Azol	24 (43,6)	56 (58,9)	0,138		
-Ekinokandin	29 (52,7)	38 (40)			
-Amfoterisin B	2 (3,6)	1 (1,1)			
Antifungal tedavi değişimi, n(%)	20 (36,4)	20 (21,5)	**0.05***	0,479	0,22-1,00
Değişim sonrası antifungal tercihi, n(%)	7 (35)	4 (20)	0.521		
-Azol	12 (60)	14 (70)			
-Ekinokandin	1 (5)	2 (10)			
-Amfoterisin B					

**Antifungal direnci pandemi öncesi dönemde 69 hastada, pandemi döneminde 131 hastada bakılmıştır.

Kandidemi öncesi antibiyotik kullanım oranlarına bakıldığında pandemi döneminde tüm hastalarda antibiyotik kullanımı mevcut olup önceki döneme göre istatistiksel olarak daha yüksekti (p=0.003). Piperasilin-tazobaktam, karbapenem ve linezolid pandemi döneminde daha sık kullanılmıştı ve istatistiksel olarak da anlamlıydı (sırasıyla p=0.000, p=0.000, p=0.036). Kandidemi anında ve kandidemi

öncesi bakteriyemi sıklığı pandemi öncesi dönemde daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel fark saptanmadı (p=0,625, p=0,053) (Tablo 13).

Tablo 13: Pandemi öncesi ve pandemi dönemi kandidemi olgularında bakteriyemi sıklığı ve antibiyotik kullanım oranları

	Pandemi öncesi dönem (n=80)	**Pandemi dönemi (n=170)**	**p**	**OR**	**%95 Güven aralığı**
Kandidemi anında bakteriyemi, n(%)	20 (%25)	14 (%21,5)	0,625	0,824	0,37-1,79
Kandidemi öncesi bakteriyemi, n(%)	26 (32,5)	36 (21,2)	0,053	0,558	0,30-1,01
Kandidemi öncesi antibiyotik kullanımı, n(%)	76 (95)	170 (100)	**0,003***	3,300	2,68-3,90
Sefalosporin kullanımı, n(%)	24 (32)	52 (52,7)	0,826	0,936	0,52-1,68
Piperasilin-tazobaktam kullanımı, n(%)	21 (28)	98 (57,6)	**0,000***	3,500	1,94-6,30
Karbapenem kullanımı, n(%)	50 (65,8)	152 (89,4)	**0,000***	4,391	2,22-8,67
Kolistin kullanımı, n(%)	16 (21,3)	48 (28,2)	0,257	1,451	0,76-2,76
Glikopeptid kullanımı, n(%)	45 (60)	108 (63,5)	0,599	1,161	0,66-2,02
Metronidazol kullanımı, n(%)	12 (16)	15 (8,8)	0,098	0,508	0,22-1,14
Kinolon kullanımı, n(%)	16 (21,3)	26 (15,3)	0,248	0,666	0,33-1,33
Linezolid kullanımı, n(%)	4 (5,3)	25 (14,7)	**0,036***	3,060	1,02-9,13
Kandidemi öncesi antibiyotik kullanım süresi, medyan (IQR)	14,5 (7-24)	13 (9-20)	0,574		

(IQR:Inter Quantile Range, %25 and %75, Çeyrekler açıklığı,)

Antibiyotik kullanımı dışında kandidemi gelişimi için diğer risk faktörleri arasında olduğu bilinen invaziv işlemlerin her iki dönemdeki oranları incelendi. Buna göre entübasyon ve santral venöz kateter (SVK) uygulanması pandemi döneminde anlamlı olarak daha fazla iken, GIS cerrahisi öyküsü ve total parenteral nutrisyon (TPN) uygulanması pandemi öncesi dönemdeki hastalarda daha fazla idi (Tablo 14).

Tablo 14: Her iki dönemin invaziv işlemler açısından karşılaştırılması

	Pandemi öncesi dönem (n=80)	**Pandemi dönemi (n=170)**	**p**	**OR**	**%95 Güven aralığı**
İnvaziv İşlemler, n (%)					
SVK varlığı	46 (57,5)	139 (81,8)	**0,000***	3,314	1,83-5,97
TPN	33 (41,3)	33 (19,4)	**0,000***	0,343	0,19-0,61
GİS cerrahi öyküsü	31 (38,8)	22 (12,9)	**0,000***	0,235	0,12-0,44
Entübasyon	76 (95)	170 (100)	**0,003***		2,68-3,90

(TPN: Total parenteral nutrisyon, SVK: Santral venöz kateter, GİS: Gastrointestinal)

Her iki dönemde hastalara uygulanan immünosupresif tedavilere bakıldığında steroid, deksametazon, metilprednizolon, mini pulse steroid, hidrokortizon ve tosilizumab kullanımı pandemi döneminde daha sık ve istatistiksel olarak da anlamlıydı (sırasıyla p=0.000, p=0.003, p=0.000, p=0.000, p=0.003, p=0.006) (Tablo 15).

Tablo 15: Pandemi öncesi ve pandemi döneminde immünosupresif ilaç kullanım oranları

	Pandemi öncesi dönem (n=80)	**Pandemi dönemi (n=170)**	**p**	**OR**	**%95 Güven aralığı**
Steroid kullanımı, n(%)	10 (12,8)	84 (49,4)	**0,000***	6,642	3,20-13,76
Deksametazon kullanımı, n(%)	0 (0)	18 (10,6)	**0,003***		0,59-0,71
Metilprednizolon kullanımı, n(%)	5 (6,3)	53 (31,2)	**0,000***	6,795	2,59-17,75
Mini pulse steroid kullanımı, n(%)	0 (0)	38 (22,4)	**0,000***		0,56-0,69
Pulse steroid kullanımı, n(%)	0 (0)	5 (2,9)	0,121		0,61-0,73
Hidrokortizon kullanımı, n(%)	4 (5)	0 (0)	**0,003***		0,25-0,37
Tosilizumab kullanımı	0 (0)	15 (8,8)	**0,006***		0,60-0,72
Anakinra kullanımı	0 (0)	2 (1,4)	0,330		0,62-0,73

Hastaların hem yatış anındaki hem de kandidemi anındaki laboratuvar parametreleri kaydedildi ve her iki dönem arasında fark olup olmadığı değerlendirildi. Yatıştaki ve kandidemi anındaki prokalsitonin değerleri pandemi öncesi dönemde anlamlı olarak daha yüksek idi (Tablo 16).

Tablo 16: Pandemi öncesi ve pandemi dönemindeki kandidemi olgularında laboratuvar parametreleri

Laboratuvar parametreleri, median (IQR)	**Pandemi öncesi dönem (n=80)**	**Pandemi dönemi (n=170)**	**p değeri**
Yatış anındaki laboratuvar bulguları median (IQR)			
CRP	129 (42-225)	132 (69,5-214,27)	0,49
Lökosit	11390 (7272-17345)	12555 (7995-17340)	0,48
Hemoglobin	9,25 (8,22-10,45)	10,75 (8,8-12,5)	**0,000***
Nötrofil	9130 (5705-13385)	11170 (6890-15797)	0,063
Lenfosit	850 (462-1517)	675 (427-1090)	0,088
Trombosit	223.000 (110.250-307.500)	225500 (148000-323000)	0,178
Üre	69,5 (41-103,5)	66,5 (40,7-131,2)	0,643
Kreatinin	1,15 (0.62-1,96)	1,09 (0,72-2,08)	0,747
ALT	20 (11-35,25)	23 (13,7-44,2)	0,110
AST	30,5 (20-61,5)	38,5 (21,7-64)	0,198
Prokalsitonin	2,09 (0,95-14,1)	0,7 (0,2-3,5)	**0,000***
Laktat	2,1 (1,2-3,4)	1,8 (1,4-2,6)	0,451
Kandidemi anındaki laboratuvar bulguları median (IQR)			
CRP	143 (79,1-230,75)	144 (83-231,5)	0,987
Lökosit	13380 (6435-19875)	11930 (7357-17250)	0,913
Hemoglobin	8,75 (7,6-10,3)	9,1 (8,1-10,4)	0,080
Lenfosit	860 (532,5-1205)	865 (525-1380)	0,374
Nötrofil	10415 (5502-17492)	10360 (6155-15917)	0,838
Trombosit	184500 (89500-275750)	180000 (113000-273500)	0,771
ALT	20 (12-49,5)	33 (15-70)	0,069
AST	37 (21-61,75)	50 (27-100)	**0,032***
Prokalsitonin	3,66 (0,93-11,56)	1,8 (0,5-6,2)	**0,017***
Üre	74 (42,5-118,75)	81 (46,7-137)	0,260
Kreatinin	1,19 (0,66-2,01)	1,39 (0,7-2,7)	0,253
Laktat	2,05 (1,40-4,87)	2,3 (1,6-3,6)	0,537

(CRP: C-reaktif protein, ALT: Alanin aminotransferaz , AST: Aspartat Aminotransferaz, İQR: Inter Quantile Range %25 and %75, Çeyrekler açıklığı)

Hastaların mortalite oranları genel mortalite, kandidemi sonrası 14 ve 28 günlük mortalite oranları şeklinde incelendi. Pandemi öncesi dönemde mortalite oranı %86.3, pandemi döneminde %84.1 olarak saptandı. Hem genel hem de diğer mortalite oranları açısından her iki dönem arasında istatistiksel anlamda bir fark gözlenmedi (Tablo 17).

Tablo 17: Pandemi öncesi ve pandemi dönemindeki olguların mortalite oranları

	Pandemi öncesi dönem (n=80)	**Pandemi dönemi (n=170)**	**p değeri**	**OR**	**%95 Güven aralığı**
Mortalite, n(%)	69 (86,3)	143 (84,1)	0,661	0,844	0,39-1,80
14 günlük mortalite, n(%)	36 (45)	57 (33,5)	0,080	0,617	0,35-1,06
28 günlük mortalite, n(%)	53 (66,3)	109 (64,1)	0,742	0,910	0,52-1,59

Pandemi dönemindeki kandidemi olgularına COVID-19 etkisinin değerlendirilmesi

Pandemi döneminde yoğun bakım ünitemizde hem COVID-19 tanılı hem de COVID-19 dışında tanı alan hastaların izlemi yapıldı. Toplam 170 kandidemi olgusunun 105'i (%61,8) COVID-19, 65'i (%38,2) COVID-19 dışında bir tanı ile takip edilmişti. COVID-19 ve diğer hasta grupları karşılaştırıldığında COVID-19 hastaları istatistiksel olarak daha yaşlıydı (p=0,019). *Candida* türlerinin dağılımı, başka odaklarda *Candida* izolasyon oranları, *Candida* kolonizasyon indeksi ve kandida skoru açısından gruplar arasında fark yoktu. COVID-19 hastalarına göre diğer hastalarda antifungal kullanım oranı istatistiksel olarak daha yüksekti (p=0,015). Antifungal tedavi seçiminde COVID-19 hastalarında azol kullanımı daha yüksek iken diğer hastalarda ekinokandin kullanımı daha yüksek bulundu. Bu fark istatistiki olarak da anlamlıydı (p=0,003). Her iki grup karşılaştırıldığında antifungal tedavi değişimi COVID-19 olmayan grupta fazla olup istatistiksel anlamlılık saptandı (p=0,04). Azol ve ekinokandin direnci açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Mortalite oranları açısından bakıldığında COVID-19 hastalarının hem genel mortalite hem de kandidemi sonrası 14 ve 28 günlük mortalite oranları diğer hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 18).

Tablo 18: Pandemi döneminde COVID-19 tanısı olan ve olmayan kandidemi olgularının karşılaştırılması

	COVID-19 hastaları (n=105)	**Diğer hastalar (n=65)**	**p**	**OR**	**%95 güven aralığı**
Cinsiyet, n (%)			0.737	1,113	0.59-2,07
Erkek	57 (56,9)	37 (54,3)			
Kadın	48 (43,1)	28 (45,7)			
Yaş, yıl (ortalama±SS)	66,82±14,06	61,32±15,81	**0,019***		
Altta yatan hastalıklar, n (%)					
Diyabetes mellitus	34 (32,4)	20 (30,8)	0,826	1.077	0,55-2,09
Hipertansiyon	48 (45,7)	32 (49,2)	0,655	0,868	0.46-1,61
KKY	2 (1,9)	3 (4,6)	0.309	0,401	0.06-2,46
KOAH	11 (10,5)	4 (6,2)	0.334	1,785	0.54-5,85
Koroner arter hastalığı	20 (19)	13 (20)	0.879	0,941	0.43-2,05
Kronik böbrek yetmezliği	19 (18,1)	10 (15,4)	0.648	1.215	0.52-2,80
SVH	18 (17,1)	6 (9,2)	0,150	2,034	0,76-5,42
Romatolojik hastalık	8 (7,6)	5 (7,7)	0,986	0,990	0,30-3,16
Malignite	17 (16,2)	24 (36,9)	**0,002***	0,330	0,16-0,68
***Candida* türleri, n(%)**					
--*albicans*	37 (35,2)	31 (47,7)	0,107	1,676	0,89-3,14
--Non-*albicans*	68 (64,8)	34 (52,3)			
Başka odakta *Candida spp* izolasyonu n(%)	53 (50,5)	34 (52,3)	0,816	0,929	0,50-1,72
-İdrar	42 (40)	27 (41,5)	0,843	0,938	0,50-1,76
-Endotrakeal aspirat	18 (17,1)	10 (15,4)	0,764	1,138	0,49-2,64

-Yara	0 (0)	2 (3,1)	0,071	0,375	0,30-0,45
Kateter ilişkili kandidemi	2 (1,9)	3 (4,6)	0,309	0,401	0,06-2,46
Kolonizasyon indeksi, medyan (IQR)	0,50 (0-0,5)	0,33 (0,0-0,5)	0,950		
Kandida skoru, medyan (IQR)	2 (2-3)	2 (1-3)	0,198		
YBÜ öncesi yatış süresi (gün), medyan (IQR)	6 (3-9)	8 (4-13,5)	**0,032***		
YBÜ yatış süresi (gün), medyan (IQR)	16 (8,5-24)	14 (8-27,5)	**0,601**		
Kandidemi günü, medyan (IQR)	10 (5-17,5)	6 (3-13,5)	**0,021***		
Kan kültürü alımı sonrası üreme süresi (saat), medyan (IQR)	96 (68-140)	93 (69,5-137)	0,509		
Üremeden tedaviye kadar geçen süre (saat), medyan (IQR)	0 (0-3,75)	0 (0-5,5)	0,886		
YBÜ öncesi servis yatışı, n(%)	61 (58,1)	41 (63,1)	0.519	0,812	0,43-1,53
İnvazif işlemler, n (%)					
Entübasyon	105 (100)	65 (100)			
SVK varlığı	90 (85,7)	49 (75,4)	0,090	1,959	0,89-4,29
TPN uygulama	23 (21,9)	10 (15,4)	0,296	1,543	0,68-3,49
GİS cerrahi öyküsü	6 (5,7)	16 (24,6)	**0,000***	0,186	0,06-0,50
Ampirik antifungal kullanımı, **n(%)**	30 (28,6)	25 (38,5)	0,180	0,640	0,33-1,23
Antifungal tedavi, **n(%)**	51 (48,6)	44 (67,7)	**0,015***	0,451	0,23-0,86
Antifungal tedavi rejimi, n(%)					
--Azol	38 (74,5)	18 (40,9)	**0,003***		
--Ekinokandin	13 (25,5)	25 (56,8)			
--Amfoterisin B	0 (0)	1 (2,3)			
Antifungal tedavi değişimi, **n(%)**	7 (13,7)	13 (31)	**0,04***		
Değişim sonrası antifungal, **n(%)**	2 (28,6)	2 (15,4)	0,478		
--Azol	5 (71,4)	9 (69,2)			
--Ekinokandin	0 (0)	2 (15,4)			
--Amfoterisin B					
Toplam antifungal süresi (gün), medyan (IQR)	7 (4-13)	14,5 (10-18,5)	**0,001***		

Azol direnci, **n(%)**	11 (15,1)	14 (24,1)	0,189	0,558	0,23-1,34
Ekinokandin direnci, **n(%)**	2 (2,7)	2 (3,4)	0,815	0,789	0,10-5,76
APACHE II, medyan (IQR)	25 (19-30,5)	22 (18-29,5)	0,268		
SOFA skoru, medyan (IQR)	11 (8-14)	9 (7-12)	**0,036***		
Mortalite, **n(%)**	100 (95,2)	43 (66,2)	**0,000***	10,233	3,63-28,79
14 günlük mortalite, **n(%)**	44 (41,9)	13 (20)	**0,003***	2,885	1,40-5,93
28 günlük mortalite, **n(%)**	82 (78,1)	27 (41,5)	**0,000***	5,018	2,55-9,86

(TPN: Total parenteral nutrisyon, SVK: Santral venöz kateter, GİS: Gastrointestinal YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SVH: Serebrovasküler hastalık, APACHE II: Acute physiologic assessment and chronic health eveluation II, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, IQR:Inter Quantile Range, %25 and %75, Çeyrekler açıklığı)

**Antifungal direnç COVID-19 hastalarında 73 hastada, diğer hastalarda 58 hastada bakılmıştır.

Pandemi döneminde tüm hastalarda kandidemi öncesi antibiyotik kullanımı vardı. Ancak antibiyotik seçimleri açısından COVID-19 tanısı olan ve olmayan hasta grupları arasında bazı farklılıklar mevcuttu. Piperasilin-tazobaktam, kolistin, kinolon ve linezolid kullanımı COVID-19 grubunda anlamlı olarak fazla bulundu (sırasıyla p=0,000, p=0,003, p=0,003, p=0,042). Steroid ve tosilizumab kullanımı da COVID-19 hastalarında daha fazla idi (Tablo 19).

Tablo 19: Pandemi döneminde COVID-19 tanılı olan ve olmayan kandidemi olgularında antibiyotik ve immünosupresif tedavi kullanım oranları

	COVID-19 (n=105) n (%)	**Diğer hastalar (n=65) n (%)**	**p**	**OR**	**%95 güven aralığı**
Kandidemi anında bakteriyemi, n(%)	27 (%25,7)	14 (%21,5)	0,536	1,26	0,60-2,63
Kandidemi öncesi bakteriyemi, n(%)	20 (19)	16 (24,6)	0,388	0,721	0,34-1,51
Kandidemi öncesi antibiyotik kullanımı, n(%)	105 (100)	65 (100)			
Sefalosporin kullanımı, n(%)	33 (31,4)	19 (29,2)	0,762	1,110	0,56-2,17
Piperasilin/tazobaktam kullanımı, n(%)	78 (74,3)	20 (30,8)	**0,000***	6,500	3,27-12,89
Karbapenem kullanımı, n(%)	96 (91,4)	56 (86,2)	0,277	1,714	0,64-4,57
Kolistin kullanımı, n(%)	38 (36,2)	10 (15,4)	**0,003***	3,119	1,42-6,82
Glikopeptid kullanımı, n(%)	69 (65,7)	39 (41,3)	0,452	1,278	0,67-2,42
Kinolon kullanımı, n(%)	21 (20)	5 (7,7)	**0,003***	3,000	1,07-8,40
Linezolid kullanımı, n(%)	20 (19)	5 (7,7)	**0,042***	2,824	1,00-7,94
Steroid kullanımı, n(%)	79 (75,2)	5 (7,7)	**0,000***	36,462	13,22-100,53
Deksametazon kullanımı, n(%)	16 (15,2)	2 (3,1)	**0,012***	5,663	1,25-25,50
Metilprednizolon kullanımı, n(%)	52 (49,5)	1 (1,5)	**0,000***	62,792	8,39-469,72
Mini pulses teroid kullanımı, n(%)	37 (35,2)	1 (1,5)	**0,000***	34,824	4,64-231,30
Pulse steroid kullanımı, n(%)	3 (2,9)	2 (3,1)	0,934	0,926	0,15-5,69
Tosilizumab kullanımı, n(%)	15 (14,3)	0 (0)	**0,001***	0,581	0,50-0,66
Anakinra kullanımı, n(%)	2 (1,9)	0 (0)	0,263	0,613	0,54-0,69

COVID-19 tanısı olan ve olmayan kandidemi hastalarının laboratuvar bulgularındaki farklar tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20: COVID-19 tanısı olan ve olmayan kandidemi olgularının laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılması

Laboratuvar parametreleri, medyan (IQR)	**COVID-19 hastaları (n=105)**	**Diğer hastalar (n=65)**	**p**
Yatış anındaki laboratuvar bulguları			
CRP mg/L	144 (75,5-216)	127 (62-198,5)	0,208
Lökosit	11930 (7730-17050)	13800 (8465-18260)	0,281
Hemoglobin	11,30 (9,6-12,75)	9,3 (8,15-11,4)	**0,000***
Nötrofil	10510 (6715-15600)	12100 (7325-15845)	0,061
Lenfosit	600 (385-895)	840 (510-1385)	**0,008***
Trombosit	228.000 (156500-322.500)	223000 (135500-346500)	0,909
Üre	63 (42-120)	71 (34-148,5)	0,903
Kreatinin	1,08 (0.69-1,77)	1,11 (0,76-2,84)	0,358
ALT	24 (16-42,5)	20 (10,5-49,5)	0,233
AST	44 (27-61)	32 (20-73,5)	0,414
Prokalsitonin	0,51 (0,21-2,68)	1,38 (0,35-12,62)	**0,007***
Ferritin	783 (532-1537)	622 (311-984)	0,05
D-Dimer	1,28 (0,75-2,74)	2,48 (1,32-5,3)	**0,000***
Laktat	2 (1,6-2,6)	1,6 (1,0-2,35)	**0,000***
Kandidemi anındaki laboratuvar bulguları			
CRP	160 (79,5-250)	133 (88,5-201,5)	0,276
Lökosit	14120 (8155-20560)	9750 (6510-14530)	**0,006***
Hemoglobin	9,4 (8,3-11,15)	8,6 (8-9,9)	**0,015***
Lenfosit	860 (530-1305)	880 (515-1475)	0,832
Nötrofil	11570 (6830-17515)	8300 (5475-12215)	**0,003***
Trombosit	167000 (112500-239500)	211000 (117000-340500)	**0,049***
Ferritin	1332 (615-3017)	818 (420-1380)	**0,000***
D-Dimer	1,98 (1,26-3,88)	2,46 (1,59-4,38)	0,072
ALT	40 (17-71,5)	22 (10-56,5)	**0,033***
AST	56 (29-109,5)	38 (20,5-82,5)	**0,009***
Prokalsitonin	2,1 (0,66-8,82)	1,41 (0,36-3,58)	**0,022***
Üre	87 (54-170,5)	71 (36-112)	**0,016***
Kreatinin	1,47 (0,83-2,84)	1,15 (0,56-2,21)	0,128
Laktat	3,1 (2,05-4,3)	2,6 (1,2-2,35)	**0,000***

(CRP: C-reaktif protein, ALT:Alanin aminotransferaz , AST:Aspartat Aminotransferaz, İQR:Inter Quantile Range %25 and %75, Çeyrekler açıklığı)

Çalışmamızda COVID-19 hastalarını dışarıda bırakarak pandemi öncesi (n=80) ve pandemi dönemindeki (n=65) COVID-19 dışı kandidemi olgularının değişimine bakıldığında; yaş, cinsiyet ve altta yatan hastalık oranları, *Candida* türlerinin dağılımı, antifungal tedavi seçimi, antifungal direnç oranları açısından bir fark gözlenmedi. Antibiyotik kullanımı açısından karbapenem kullanımı pandemi döneminde anlamlı daha yüksek bulundu (p=0.005). Mortalite oranlarına bakıldığında pandemi öncesindeki kandidemi olgularında mortalite daha yüksek idi (Tablo 21).

Tablo 21: Pandemi öncesi kandidemi ve pandemi dönemindeki COVID-19 dışı kandidemi olgularının değerlendirilmesi

	Pandemi öncesi kandidemi (n=80)	**Pandemi dönemi COVID-19 dışı kandidemi (n=65)**	**p**	**OR**	**%95 güven aralığı**
Cinsiyet, n (%)					
Erkek	42 (52,5)	37 (56,9)	0.579	0,836	0.43-1,61
Kadın	38 (47,5)	28 (43,1)			
Yaş, yıl (ortalama±SS)	64,54 ±17,98	61,32±15,81	0,261		
Candida türleri, n(%)					
--***Albicans***	36 (45)	31 (43,7)	0,746	0,897	0,46-1,73
--Non-***albicans***	44 (55)	34 (52,3)			
YBÜ öncesi servis yatışı, n(%)	56 (70)	41 (63,1)	0.378	0,732	0,36-1,46
Altta Yatan Hastalıklar, n(%)					
Diyabetes mellitus	20 (25)	20 (30,8)	0,440	1.333	0,64-2,76
Hipertansiyon	37 (46,3)	32 (49,1)	0,721	1.127	0.58-2,17
KKY	9 (11,3)	3 (4,6)	0,149	0,382	0.09-1,47
KOAH	13 (16,3)	4 (6,2)	0.060	0,338	0.10-1,09
Koroner arter hastalığı	17 (21,3)	13 (20)	0.853	0,926	0.41-2,18
Kronik böbrek yetmezliği	12 (15)	10 (15,4)	0.949	1.030	0.41-2,56
SVH	13 (16,3)	6 (9,2)	0,213	0,524	0,18-1,46
Romatolojik hastalık	4 (5)	5 (7,7)	0,504	1,583	0,40-6,15
Malignite	23 (28,7)	24 (36,9)	0,296	1,451	0,72-2,91
İnvazif işlemler, n (%)					
Entübasyon	76 (95)	65 (100)	0,068	1,855	1,59-2,16

SVK varlığı	46 (57,5)	49 (75,6)	**0,024***	2,264	1,10-4,63
TPN uygulama	33 (41,3)	10 (15,4)	**0,001***	0,259	0,11-0,58
GİS cerrahi öyküsü	31 (38,8)	16 (24,6)	0,071	0,516	0,25-1,06
Kandidemi öncesi bakteriyemi, n(%)	26 (32,5)	16 (24,6)	0,298	0,678	0,32-1,41
Ampirik antifungal kullanımı, n(%)	39 (48,8)	25 (38,5)	0,215	0,657	0,33-1,27
Kolonizasyon indeksi, medyan (IQR)	0,25 (0-0,5)	0,33 (0,0-0,5)	0,422		
Kandida skoru, medyan (IQR)	3 (2-3)	2 (1-3)	**0,002***		
YBÜ öncesi yatış süre, medyan (IQR)	12 (6-30,5)	8 (4-13,5)	0,070		
YBÜ yatış süresi, medyan (IQR)	12,5 (6-26)	14 (8-27,5)	0,378		
Kandidemi günü, medyan (IQR)	4 (3-13)	6 (3-13,5)	0,143		
Antifungal tedavi alımı	55 (68,8)	44 (67,7)	0.892	0,952	0,47-1,92
Antifungal tedavi rejimi					
--Azol	24 (43,6)	18 (40,9)	0,875		
--Ekinokandin	29 (52,7)	25 (56,8)			
--Amfoterisin B	2 (3,6)	1 (2,3)			
Antifungal değişimi, n(%)	20 (36,4)	13 (31)	0.577	0,784	0,33-1,84
Değişim sonrası antifungal tercihi, n(%)					
--Azol	7 (35	2 (15,4)	0,341		
--Ekinokandin	12 (60)	9 (69,2)			
--Amfoterisin B	1 (5)	2 (15,4)			
Ekinokandin direnci, n(%)	4 (5,8)	2 (3,4)	0,534	0,580	0,10-3,28
Azol direnci, n(%)	17 (24,6)	14 (24,1)	0,948	0,973	0,43-2,19
Kandidemi öncesi antibiyotik kullanımı, n(%)	76 (95)	65 (100)	0,068	1,855	1,59-2,16
Sefalosporin kullanımı	24 (32)	19 (29,2)	0,723	0,878	0,42-1,80
Piperasilin-tazobaktam kullanımı	21 (28)	20 (30,8)	0,720	1,143	0,55-2,36
Karbapenem kullanımı	50 (65,8)	56 (86,2)	**0,005***	3,236	1,38-7,55
Kolistin kullanımı	16 (21,3)	10 (15,4)	0,367	0,670	0,28-1,60
Glikopeptid kullanımı	45 (60)	39 (60)	1,000	1,000	0,50-1,97
Metronidazol kullanımı	12 (16)	14 (21,5)	0,401	1,441	0,61-3,38
Kinolon kullanımı	16 (21,3)	5 (7,7)	**0,024***	0,307	0,10-0,89
Linezolid kullanımı	4 (5,3)	5 (7,7)	0,570	1,479	0,38-5,75
Başka odakta *Candida spp.* izolasyonu, n (%)	43 (53,8)	34 (52,1)	0,863	0,944	0,49-1,81
İdrar	24 (30)	27 (41,5)	0,148	1,658	0,83-3,29
Trakealaspirat	11 (13,8)	10 (15,4)	0,781	1,140	0,45-2,88
Yara	3 (3,8)	2 (3,1)	0,825	0,815	0,13-5,02
Kateter ilişkili kandidemi, n(%)	13 (16,3)	3 (4,6)	**0,026***	0,249	0,068-0,917

APACHE II, medyan (IQR)	20,5 (17-27,75)	22 (18-29,5)	0,196		
SOFA, medyan (IQR)	10 (6-12)	9 (7-12)	0,946		
Mortalite, n(%)	69 (86,3)	43 (66,2)	**0.004***	0,312	0,13-0,70
14 günlük mortalite, n(%)	36 (45)	13 (20)	**0.002***	0,306	0,14-0,64
28 günlük mortalite, n(%)	53 (66,3)	27 (41,5)	**0.003***	0,362	0,18-0,71

IQR:Interquartile range (25% and 75%) Çeyrekler açıklığı), KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SVH: Serebrovasküler hastalık, TPN: Total parenteral nutrisyon, GİS: Gastrointestinal sistem, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, APACHE: Acute physiologic assessment and chronic health eveluation

**Antifungal direnç pandemi öncesi dönemde 69 hastada, pandemi dönemi COVID-19 dışı kandidemili 58 hastada bakılmıştır.

Mortalite analizleri

Pandemi öncesi dönemde mortaliteye etki eden risk faktörleri

Pandemi öncesi dönemdeki hastalarda kandidemi geliştikten sonraki 28 günlük mortaliteyi etkileyen risk faktörlerinin tek değişkenli analizi tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 22: Pandemi öncesi dönemde 28 günlük mortalite üzerine etkili risk faktörlerinin tek değişkenli analizi

	Ölen hastalar(n=53)	**Yaşayan hastalar (n=27)**	**p**
Cinsiyet, **n (%)**			
Erkek	30 (56,6)	12 (44,4)	0,303
Kadın	23 (43,4)	15 (56,6)	
Yaş	68,21±17,03	57,33±17,93	**0,010***
***Candida* türleri, n(%)**			
Albicans	25 (47,2)	11 (40,7)	0,585
Non-*albicans*	28 (52,8)	16 (59,3)	
Altta yatan hastalıklar, n (%)			
Diyabetes mellitus	14 (26,4)	6 (22,2)	0,682
Hipertansiyon	28 (52,8)	9 (33,3)	0,098
Kalp yetmezliği	5 (9,4)	4 (14,8)	0,471
KOAH	8 (15,1)	5 (18,5)	0,695
Koroner arter hastalığı	13 (24,5)	4 (14,8)	0,315

KBY	10 (18,9)	2 (7,4)	0,175
Renal replasman tedavisi	5 (9,4)	1 (3,7)	0,358
Serebrovasküler hastalık	9 (17)	4 (14,8)	0,804
Malignite	19 (%35,8)	4 (%14,8)	**0,049***
Romatolojik hastalık	4 (7,5)	0	0,143
YBÜ öncesi yatış, n(%)	38 (71,7)	18 (66,7)	0,642
Ampirik antifungal kullanımı, n(%)	24 (45,3)	15 (55,6)	0,385
Antifungal tedavi alımı, n(%)	35 (66)	20 (74,1)	0,463
Antifungal tedavi değişimi, n(%)	12 (34,3)	8 (40)	0,672
Azol direnci	12 (26,7)	5 (20,8)	0,592
Ekinokandin direnci	2 (4,4)	2 (8,3)	0,510
Başka Odakta Kandida	25 (47,2)	18 (66,2)	0,098
-idrar	11 (20,8)	13 (48,1)	**0,011***
-trakeal aspirat	9 (17)	2 (7,4)	0,240
-yara	2 (3,8)	1 (3,7)	0,988
Kateter ilişkili kandidemi, n(%)	7 (13,2)	6 (22,2)	0,301
YBÜ öncesi yatış, n(%)	38 (71,7)	18 (66,7)	0,642
SVK kullanımı, n(%)	26 (49,1)	20 (74,1)	**0,032***
TPN kullanımı, n(%)	23 (43,4)	10 (37)	0,585
GİS cerrahi öyküsü, n(%)	20 (37,7)	11 (40,7)	0,794
Kandidemi öncesi antibiyotik kullanımı, n(%)	52 (98,1)	24 (88,9)	0,073
Kandidemi öncesi bakteriyemi, n(%)	16 (30,2)	10 (37)	0,536
Yatış anındaki laboratuvar bulguları median (IQR)			
Lökosit	11310 (6685-18095)	12840 (7490-17330)	0,722
Hemoglobin	9 (7,8-9,85)	9,4 (8,3-11,5)	0,041
Nötrofil	9140 (5495-12735)	860 (5830-14700)	0,647

Lenfosit	730 (395-1430)	1030 (520-1840)	0,295
Trombosit	208000 (94500-326500)	250000 (179000-300000)	0,292
Üre	71 (41,5-105,5)	64 (38-104)	0,911
Kreatinin	1,15 (0,69-1,84)	1,15 (0,54-2,10)	0,915
ALT	18 (11-40,5)	24 (11-37)	0,486
AST	30 (19,5-61,5)	34 (20-65)	0,525
CRP	133 (54-208)	79 (25-290)	0,339
Prokalsitonin	2,72 (1,1-13,4)	1,53 (0,51-24,89)	0,131
Laktat	2,3 (1,3-3,9)	1,7 (1-2,5)	**0,047***
Kandidemi anındaki laboratuvar bulguları, median (IQR)			
CRP	160 (94-244)	131 (50-212)	0,162
Lökosit	14100 (6760-21465)	9700 (6360-17530)	0,347
Hemoglobin	8,8 (7,55-10,3)	8,7 (7,8-10,1)	0,498
Lenfosit	760 (515-1085)	1020 (560-1250)	0,270
Nötrofil	12500 (5625-18450)	8800 (4650-14500)	0,321
Trombosit	174000 (75000-270000)	241000 (115000-319000)	0,236
ALT	20 (11,5-51,5)	23 (12-48)	0,791
AST	31 (21,5-67)	40 (19-58)	0,968
Prokalsitonin	5,2 (1,36-18,25)	1,2 (0,4-4,2)	**0,001***
Üre	76 (45,5-118,5)	62 (25-130)	0,133
Kreatinin	1,27 (0,86-2,05)	0,87 (0,44-1,87)	0,061
Laktat	2,3 (1,3-3,9)	1,7 (1,3-3,2)	0,061
Kolonizasyon indeksi, medyan (IQR)	0 (0-0)	0,5 (0-0,5)	**0,010***
Kandida skoru, medyan (IQR)	3 (2-3,5)	3 (1-3)	0,261
YBÜ öncesi yatış süresi, medyan (IQR)	11 (6-32,25)	15,5 (4,75-25,5)	0,840
YBÜ yatış süresi, medyan (IQR)	9 (6-18)	29 (7-35)	**0,000***
Kandidemi günü, medyan (IQR)	3 (3-8)	8 (3-28)	**0,010***
Kan kültürü alımı sonrası üreme süresi (saat), medyan (IQR)	114 (72-139,5)	104 (90-116)	0,614
Üremeden tedaviye kadar geçen süre (saat), medyan (IQR)	0 (0-4)	0 (0-0,75)	0,481
İlk antifungal tedavi süresi ,medyan (IQR)	7 (3-14)	14,5 (12-19)	**0,000***
İkinci antifungal tedavi süresi ,medyan (IQR)	10,5 (7-15)	12,5 (10-18,75)	0,416

Toplam antifungal tedavi süresi medyan (IQR)	11 (4-20)	19 (15,75-26,25)	**0,002***
Antibiyotik tedavi süresi, medyan (IQR)	11,5 (4-18,75)	21,5 (18-27,75)	**0,000***
MV süresi, medyan (IQR)	8 (5-13,5)	25 (7,25-32)	**0,001***
APACHE II, medyan (IQR)	22 (18-28)	18 (10-23)	**0,027***
SOFA, medyan (IQR)	11 (6,5-13)	8 (3-12)	**0,034***

(IQR: Interquartile range (25% and 75%) Çeyrekler açıklığı), KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SVH: Serebrovasküler hastalık, TPN: Total parenteral nutrisyon, GİS: Gastrointestinal sistem, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, APACHE: Acute physiologic assessment and chronic health eveluation, MV: Mekannik ventilasyon)

Pandemi öncesi dönemde 28 günlük mortalite üzerine etkili risk faktörlerinin çok değişkenli analizinde kandidemi gelişme günü, kandidemi anında bakılan prokalsitonin değeri, yatışta bakılan laktat düzeyi, yaş ve idrarda *Candida* spp. izolasyonu bağımsız risk faktörleri olarak bulundu (sırasıyla p=0,000, p=0,001, p=0,01, p=0,008, p=0,001).

Tablo 23: Pandemi öncesi dönemde 28 günlük mortalite üzerine etkili risk faktörlerinin çok değişkenli analizi

Değişken	**OR**	**%95 Güven Aralığı**	**P**
Kandidemi anındaki prokalsitonin	1,027	1,010-1,043	**0,001***
Yatış anında bakılan laktat düzeyi	1,114	1,026-1,210	**0,01***
Yaş	1,024	1,006-1,041	**0,008***
Kandidemi günü	0,897	0,854-0,941	**0,000***
İdrarda ***Candida spp.*** izolasyonu	3,311	1,585-6,917	**0,001***

Pandemi öncesi dönemdeki kandidemi olgularında hastane içi genel mortaliteye etki eden risk faktörleri değerlendirildiğinde yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıklar, *Candida* türlerinin dağılımı, antifungal tedavi seçimi ve antifungal direnç açısından ölen ve yaşayan hasta gruplarında anlamlı bir fark saptanmadı. Ölen hastalarda APACHE II skoru, SOFA skoru, yatış anındaki laktat düzeyi ile kandidemi esnasındaki prokalsitonin, üre, kreatinin ve laktat düzeyleri anlamlı olarak

daha yüksek idi (sırasıyla p=0,009, p=0,006, p=0,002, p=0,029, p=0,026, p=0,018, p=0,038). Bu değişkenler çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde SOFA skoru (p=0.004) genel mortaliteyi etkileyen bağımsız risk faktörü olarak saptandı.

Pandemi döneminde mortaliteye etki eden risk faktörleri

Pandemi dönemindeki kandidemi olgularında kandidemi gelişiminden sonra 28 günlük mortaliteyi etkileyen risk faktörlerinin tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları ise tablo 24 ve 25'te gösterilmiştir. Buna göre kandidemi sonrası 28 günlük mortaliteyi etkileyen bağımsız risk faktörleri yaş (p=0.027) ve antifungal tedavi değişimi yapılması (p=0.001) olarak saptandı.

Tablo 24: Pandemi döneminde kandidemi sonrası 28 günlük mortaliteye etki eden risk faktörlerinin tek değişkenli analizi

Değişken	**Ölen hastalar (n=109)**	**Yaşayan hastalar (n=61)**	**p**
Cinsiyet, n (%)			
erkek	61 (56)	33 (54,1)	0,815
kadın	48 (44)	28 (45,9)	
Yaş, yıl (ortalama±SS)	67,61±13,45	59,56±16,17	**0,001***
Candida türleri			
Albicans	47 (43,1)	21 (34,4)	0,267
Non-*albicans*	62 (56,9)	40 (65,6)	
Altta yatan hastalıklar, n (%)			
Diyabetes mellitus	39 (35,8)	15 (24,6)	0,133
Hipertansiyon	53 (48,6)	27 (44,3)	0,585
Kalp yetmezliği	4 (3,7)	1 (1,6)	0,452
KOAH	12 (11)	3 (4,9)	0,179
Koroner arter hastalığı	21 (19,3)	12 (19,7)	0,949
KBY	20 (18,3)	9 (14,8)	0,550
Renal replasman tedavisi	16 (14,7)	6 (10)	0,387
Serebrovasküler hastalık	14 (12,8)	10 (16,4)	0,524
Malignite	28 (25,7)	13 (21,3)	0,522

Romatolojik hastalık	7 (6,4)	6 (9,8)	0,422
YBÜ öncesi yatış varlığı, n(%)	72 (66,1)	30 (49,2)	**0,031***
COVİD-19, n(%)	82 (75,2)	23 (37,7)	**0,000***
Ampirik antifungal kullanımı, n(%)	28 (25,7)	27 (44,3)	**0,013***
Antifungal tedavi alımı, n(%)	47 (43,1)	48 (78,7)	**0,000***
Antifungal tedavi değişimi, n(%)	2 (4,4)	18 (37,5)	**0,000***
Azol direnci, n(%)	11 (15,3)	14 (23,7)	0,221
Ekinokandin direnci, n(%)	1 (1,4)	3 (5,1)	0,221
Başka odakta kandida, n(%)	54 (49,5)	33 (54,1)	0,569
-idrar	41 (37,6)	28 (45,9)	0,291
-trakeal aspirat	21 (19,3)	7 (11,5)	0,189
-yara	0	2 (3,3)	0,057
SVK kullanımı, n(%)	88 (80,7)	51 (83,6)	0,642
TPN kullanımı, n(%)	17 (15,6)	16 (26,2)	0,093
GİS cerrahi öykü, n(%)	13 (11,9)	9 (14,8)	0,598
Kandidemi öncesi bakteriyemi, n(%)	19 (17,4)	17 (27,9)	0,110
Steroid kullanımı, n(%)	62 (56,9)	22 (36,1)	**0,009***
Metilprednizolon kullanımı, n(%)	43 (%39,4)	10 (%16,4)	**0,002***
Deksametazon kullanımı, n(%)	14 (12,8)	4 (6,6)	0,201
Tosilizumab kullanımı, n(%)	7 (6,4)	8 (13,1)	0,140
Yatış anındaki laboratuvar bulguları, median (IQR)			
Lökosit	11930 (7850-17160)	13800 (8350-18025)	0,412
Hemoglobin	10,9 (8,8-12,65)	10,6 (8,75-12,25)	0,471
Nötrofil	10230 (6805-	12300 (7325-15470)	0,505
Lenfosit	630 (375-1040)	770 (470-1170)	0,143
Trombosit	217000 (133000-304500)	284000 (178500-383500)	**0,005***
Üre	72 (44,5-130,5)	59 (32-142,5)	0,152
Kreatinin	1,18 (0,74-2,08)	0,97 (0,71-2,48)	0,507
ALT	25 (15-48)	21 (12-42)	0,189

AST	45 (27,5-67,5)	30 (20-57,50)	0,023
CRP	146 (77-225,5)	116 (57,5-160)	**0,008***
Prokalsitonin	0,74 (0,26-3,66)	0,55 (0,26-3,88)	0,750
Laktat	2 (1,6-2,65)	1,5 (1,05-2,20)	**0,000***
Ferritin	778 (521,5-1754)	613 (311,5-879)	**0,007***
D-Dimer	1,55 (0,82-3,40)	1,68 (0,92-3,87)	0,562
Kandidemi anındaki laboratuvar bulguları, median (IQR)			
CRP	157 (93,5-237)	129 (61-207,5)	0,058
Lökosit	13240 (7495-18530)	10500 (6960-15140)	0,111
Hemoglobin	9,5 (8,3-11,15)	8,6 (8-9,7)	**0,004***
Lenfosit	830 (490-1245)	1000 (665-1850)	**0,017***
Nötrofil	11440 (6350-16680)	8760 (5545-12620)	**0,032***
Ferritin	1195 (595-2794)	840 (445-1456)	**0,004***
D-Dimer	2,05 (1,29-3,9)	2,3 (1,44-4,39)	0,344
Trombosit	164000 (99500-244500)	203000 (127000-347000)	**0,013***
ALT	36 (16-68)	27 (12-70,5)	0,290
AST	54 (28-108)	44 (24,5-94)	0,146
Prokalsitonin	2,20 (0,75-8,09)	1,37 (0,22-3,29)	**0,005***
Üre	84 (52,5-170)	73 (34,5-105)	**0,015***
Kreatinin	1,41 (0,84-2,94)	1,20 (0,56-2,04)	**0,030***
Laktat	3 (1,85-4,1)	1,9 (1,25-2,50)	**0,000***
Kolonizasyon indeksi, medyan (IQR)	0,33 (0-0,5)	0,33 (0-0,50)	0,885
Kandida skoru, medyan (IQR)	2 (2-3)	2 (1-3)	0,729
Ybü öncesi yatış süre, medyan (IQR)	6 (3-10)	6,5 (3-12,25)	0,548
Ybü yatış süresi, medyan (IQR)	13 (8-18,5)	29 (10-37)	**0,000***
Kandidemi günü, medyan (IQR)	7 (4-12)	16 (5-25,5)	**0,000***
Kan kültürü alımı sonrası	96 (70,5-140)	92 (67-122,5)	0,223

üreme süresi (saat), medyan (IQR)			
Üremeden tedaviye kadar geçen süre (saat), medyan (IQR)	0 (0-39)	0 (0-12)	0,522
Toplam antifungal tedavi süresi, medyan (IQR)	5,5 (4-10)	15 (12-25,75)	**0,000***
Antibiyotik süresi, medyan (IQR)	12 (8-16)	18 (10-26,5	**0,000***
MV süresi, medyan (IQR)	10 (6-16)	25 (9,5-30)	**0,000***
APACHE II , medyan (IQR)	25 (18-30)	23 (19-30)	0,983
SOFA, medyan (IQR)	11 (8-13,5)	10 (7-12)	0,113
Deksametazon süresi, medyan (IQR)	8 (5,25-10,5)	11 (4,25-14)	0,415
Metilprednizolon süresi, medyan (IQR)	8 (5-10)	6 (4,5-10)	0,267
Mini pulse steroid süresi, medyan (IQR)	3 (3-3)	3 (3-5)	0,079
Kümülatif steroid dozu, medyan (IQR)	750 (437-1265)	750 (550-1700)	0,373
Tosilizumab süresi, medyan (IQR)	2 (2-2)	2 (2-2)	0,779
COVID-19, n(%)	82 (%75,2)	23 (%37,7)	**0,000***
Ybü öncesi yatış varlığı, n(%)	72 (%66,1)	30 (%49,2)	**0,031***
Antifungal tedavi değişimi, n(%)	2 (%4,4)	18 (%37,5)	**0,000***
Kateterle ilişkili kandidemi, n(%)	**1 (%0.9)**	4 (%6,6)	**0,037***

(IQR: Interquartile range (25% and 75%) Çeyrekler açıklığı), KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SVH: Serebrovasküler hastalık, TPN: Total parenteral nutrisyon, GİS: Gastrointestinal sistem, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, APACHE: Acute physiologic assessment and chronic health eveluation, MV: Mekannik ventilasyon)

Tablo 25: Pandemi döneminde kandidemi sonrası 28 günlük mortalite üzerine etkili risk faktörlerinin çok değişkenli analizi

Değişken	**OR**	**%95 Güven Aralığı**	**p**
Yaş	1,022	1,002-1,042	**0,027***
Antifungal tedavi değişimi	0,158	0,038-0,656	**0,011***

Pandemi dönemindeki kandidemili hastalarda hastane içi genel mortaliteye etki eden risk faktörleri de değerlendirilmiş olup ölenler ve yaşayanlar karşılaştırıldığında ölenlerin daha ileri yaşta olduğu görüldü (p<0,001). Cinsiyet, altta yatan hastalık, *Candida* türlerinin dağılımı, diğer örneklerde *Candida* spp. izolasyonu, antifungal direnç açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak antifungal tedavi alma oranlarına bakıldığında ölen hastaların %52.4'ü, yaşayan hastaların ise %74.1'i antifungal tedavi almıştı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.04). Toplam antifungal tedavi süresi de ölen hastalarda yaşayanlara göre anlamlı olarak daha kısa bulundu (p<0,001). Steroid kullanımının COVID-19 hastalarında anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (p=0.008). Sürekli değişkenlerden yatış anındaki üre ve laktat düzeyleri, kandidemi esnasındaki lökosit düzeyi, prokalsitonin, üre ve laktat değerleri, APACHE II ve SOFA skorları ölen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek idi (sırasıyla p=0,026, p=0,001, p=0,004, p<0,001, p=0,012, p<0,001). Kandida skoru da ölen hastalarda yaşayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek idi (p=0.004). Tüm bu faktörler çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde mortaliteye etki eden bağımsız risk faktörleri COVID-19 tanılı olmak, kandida skorunun yüksek olması, yatış anındaki üre ve laktat düzeyleri olarak saptanmıştır (Tablo 26).

Tablo 26: Pandemi döneminde kandidemi olgularında mortalite üzerine etkili risk faktörlerinin çok değişkenli analizi

Değişken	OR	%95 Güven Aralığı	p
COVID-19	20,431	3,533-118,146	**0,001***
Kandida skoru	0,1941	0,067-,564	**0,003***
Yatışta bakılan üre düzeyi	1,013	1,001-1,025	**0,029***
Yatışta bakılan laktat düzeyi	5,234	1,559-17,570	**0,007***

5.TARTIŞMA

Şiddetli COVID-19 gelişimi için risk faktörleri arasında malignite, ileri yaş, obezite, immunosupresif durumlar, diyabetes mellitus dahil kronik hastalıklar yer alır ve bunların çoğu aynı zamanda kandidemi için de risk faktörüdür (12). Buna ilaveten, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar sağlık hizmetleriyle ilişkili bilinen kandidemi risk faktörlerine (invaziv işlemler, antibiyotik kullanımı, steroid kullanımı gibi) daha fazla maruz kalmaktadır (192). Ciddi kliniğe sahip hastalarda geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı, normal bağırsak florasının baskılanmasına, bağırsakta *Candida* spp. kolonizasyonunun gelişmesine ve sonuç olarak da kan dolaşım sistemine *Candida* türlerinin translokasyonuna yol açabilir. Bir diğer ilaç grubu olan kortikosteroidlerin de in vitro çalışmalarda *Candida* türlerinin epitel hücrelerine yapışmasını, bağırsakta çoğalmalarını ve gastrointestinal sistemden kan dolaşımına geçişlerini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca kortikosteroidler bağışıklık sistemindeki lökositleri olumsuz etkileyerek hücresel bağışıklıkta yetmezliğe de neden olurlar (192).

Kandidemi için yüksek risk taşıyan ve antifungal tedavi verilmesi gereken hastaların belirlenmesi, bilinen risk faktörlerinin yoğun bakım ünitelerinde geniş çapta uygulanması nedeniyle oldukça zordur. Ek olarak COVID-19'un karmaşık kliniği de göz önüne alındığında ampirik tedavi kararı daha da zor hale gelmektedir. COVID-19 hastalarında kandidemi gelişimi üzerine klasik risk faktörleri ve spesifik risk faktörlerinin birlikte etkisini araştıran veriler literatürde sınırlıdır.

Çalışmamızda pandemi öncesi dönemde binde 4,32 olarak saptanan kandidemi insidansının pandemi döneminde binde 3.10 olduğu görülmüştür. Hem ülkemizde hem de dünyada yapılan farklı çalışmalarda pandemi döneminde kandidemi insidansında artış saptanmasına karşın bizim çalışmamızda düşüş olduğu görülmüştür. (193, 16, 22). Pandemi döneminde yoğun bakım yatak sayımız artmış olup, genel olarak yoğun bakımda izlenen hasta grubunu daha çok COVID-19 hastaları oluşturmuştur. Bu dönemde diğer servislerin kapanması, cerrahi operasyonların azalması, immünosuprese hastaların daha az yatırılması gibi nedenlerden dolayı kandidemi açısından bilinen klasik risk faktörlerine sahip

hastaların yoğun bakım yatışı daha az olmuştur. Ayrıca pandemi döneminde hastalarımızın çok büyük bir kısmı YBÜ'de tek kişilik odalarda izlenmiştir. Pandemi döneminde bariyer önlemleri ve kişisel koruyucu ekipman kullanımının arttığı bilinmektedir. Tüm bu faktörlerin çalışmamızda pandemi döneminde kandidemi insidansındaki düşüşü açıklayabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda pandemi öncesi ve pandemi dönemindeki kandidemi olguları demografik özellikleri açısından karşılaştırılmış; cinsiyet, yaş ortalaması ve altta yatan hastalıklar açısından her iki dönem arasında anlamlı fark görülmemiştir. Bu bulgu literatür ile de uyumlu bulunmuştur (194). Kandidemi olgularında yıllar içinde *Candida* türlerinin dağılımına bakıldığında son yıllarda non-*albicans Candida* türlerinin sıklığında *C.albicans*'a göre artış olduğu bilinmektedir (195). Bizim hastanemizde de Ocak 2013-Aralık 2017 yılları arasında yoğun bakım ünitesinde kandidemi epidemiyolojisini araştırdığımız bir çalışmada 5 yıl içinde non-*albicans Candida* spp. oranının %30'dan %50'ye çıktığı görülmüştür (196). Şimdiki çalışmamızda da pandemi döneminde (%60) pandemi öncesi döneme göre (%55) non-*albicans Candida* türlerinin oranında artış saptanması literatürle ve kendi hastanemizin daha önceki verileriyle de uyumlu bulunmuştur. Papadimitriou-Olivgeris ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise farklı olarak pandemi öncesi dönemde *C.albicans* sıklığı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (197). Hastanemizde daha önceki yıllarda saptamadığımız *C.auris* suşu ilk defa pandemi döneminde izole edilmiştir. Son yıllarda bir çok merkezden *C.auris* suşu bildirilmiş olup kolay kolonize olması, hızla yayılabilmesi, salgınlara neden olması ve çoklu ilaç direnci nedeniyle yönetimi zor enfeksiyonlara neden olmaktadır (198,199). Çalışmamızda hastalarda özellikle kateterden alınan kan kültürlerinde *Candida* spp. üreme oranı pandemi öncesi dönemde daha yüksek iken pandemi döneminde bu oranın anlamlı olarak azaldığı gözlendi. Pandemi döneminde COVID-19'un bulaşının yüksek olması nedeniyle genel olarak izolasyon önlemlerine daha fazla uyum gösterildiğini destekleyen çok fazla sayıda çalışma mevcuttur (200, 201). Hastanemizde pandemi döneminde yoğun bakım hastalarımızın büyük bölümü tek kişilik odalarda izlenmiş olup, kişisel koruyucu ekipman kullanımının bu dönemde daha fazla olması ve izolasyon önlemlerine daha fazla dikkat edilmiş olması

eklendiğinde bu etkenler kateter kolonizasyonunun pandemi döneminde daha az olmasını açıklayabilir.

Çalışmamızda antifungal tedavi seçiminde pandemi öncesi ve pandemi döneminde bir fark saptanmamıştır. Ancak kandidemili olgularda ampirik antifungal başlanma oranının pandemi döneminde daha az olduğu saptanmıştır. Pandemi döneminde COVID-19'un kandidemi açısından iyi bilinen risk faktörleri arasında henüz sayılmaması ve bu nedenle de kandideminin akla getirilmemiş olması bu durumu açıklayabilir. Ayrıca pandemi dönemi olgularımızda kandida skoru da daha düşük saptanmış olup, bu da ampirik antifungal başlanma oranının düşük olmasını açıklayabilir. Antifungal direnç oranlarına bakıldığında da her iki dönemde benzer direnç oranları saptanmıştır. Routsi ve arkadaşlarının çalışmasında da çalışmamızla benzer olarak pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde flukonazol direncinde anlamlı fark saptanmamıştır (202). Antibiyotik kullanım oranlarına bakıldığında çalışmamızda pandemi döneminde bütün hastalarda antibiyotik kullanımı mevcut idi. Her iki dönemde de kandidemi öncesi ve kandidemi esnasında bakteriyemi sıklığında anlamlı fark olmamasına rağmen pandemi döneminde antibiyotik kullanımı anlamlı olarak daha fazla idi. Hastanemizde pandemi döneminde özellikle branşımızda yaşadığımız iş yükü artışı nedeniyle bir dönem antibiyotik onaylarının aksamış olması, yoğun bakım ünitelerindeki antibiyotik kullanımı denetiminin azalması nedeniyle o dönemde kontrolsüz bir antibiyotik kullanımının hatta belki de gereksiz yere antibiyotik kullanımının olmuş olabileceği düşünüldü. Artmış antibiyotik kullanımının başka bir nedeni de COVID-19 ile ilişkili sitokin sendromunun bakteriyel sepsisi taklit edebilmesi nedeniyle antimikrobiyal yönetimi zorlaştırması olabilir. Literatürde de bu nedenle COVID-19 hastalarının %90'dan fazlasında ampirik antibiyotik kullanımının olduğu bildirilmektedir (203). Antibiyotiklerden de özellikle piperasilin tazobaktam, karbapenem ve linezolid kullanımının pandemi döneminde artış gösterdiği saptanmış olup hastaların büyük kısmının COVID-19 tanılı olduğu düşünülürse sekonder akciğer enfeksiyonu endişesiyle bu antibiyotiklerin seçildiği düşünülmüştür. İmmünosupresif ilaç gruplarından steroid ve tosilizumab kullanımının da pandemi döneminde daha fazla olduğu saptanmış olup bu durum bu ilaçların COVID-19 hastalarında kullanımı ile ilişkilendirildiğinden şaşırtıcı bir bulgu olmamıştır. Mastrangelo ve arkadaşlarının

calışmasında steroid kullanımı pandemi döneminde anlamlı yüksek iken, Cruz ve ark çalışmasında ise fark saptanmamıştır (19,194).

Çalışmamızda kandidemi için bilinen risk faktörlerinden olan invaziv işlemlerden entübasyon ve santral venöz kateter uygulanması pandemi döneminde anlamlı olarak daha yüksek iken GIS cerrahisi ve TPN uygulanması pandemi öncesi dönemde daha yüksek bulunmuştur. Pandemi öncesi dönemde yoğun bakımda cerrahi hastalarının daha fazla yatıyor olması, pandemi döneminde ise COVID-19 hastalarının çoğunlukta olması ve elektif operasyonların azalması/yapılamaması bu durumu açıklayabilir. Çalışmamızla benzer olarak pandemi döneminde invazif mekanik ventilasyonunun daha fazla uygulandığını destekleyen çalışmalar mevcuttur (194).

Çalışmamızda hem pandemi öncesi hem de pandemi döneminde mortalite oranları yüksek saptanmıştır. Her iki dönem arasında hem genel mortalite hem de kandidemi sonrası 14 ve 28 günlük mortalite oranları arasında fark gözlenmemiştir. Çalışmamızla benzer şekilde Mastrangelo ve ark, Routsi ve ark. çalışmasında da genel mortalitede her iki dönem arasında bir fark saptanmamıştır (19,202).

Çalışmamızda pandemi dönemindeki COVID-19 olan ve olmayan kandidemi hastaları da kendi aralarında karşılaştırılmıştır ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kayaaslan ve arkadaşlarıyla Seagle ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer sonuçlar bulunmuştur (16, 188) Yaş açısından karşılaştırıldığında ise COVID-19 olan hastalar diğer hastalara göre anlamlı olarak daha yaşlı bulunmuştur. Bu durum ülkemizde COVID-19 takip ve tedavi rehberi gereğince 65 yaş ve üzeri hastaların öncelikle yatışının planlanması ve ileri yaş ve komorbiditesi olan COVID-19 hastalarının yoğun bakım ünitesine yatışlarının daha sık olmasıyla açıklanabilir. Seagle ve ark., Karakök ve ark., Kayaaslan ve ark., El Zakhem ve ark çalışmalarında da benzer bulgu saptanmış ancak istatistiksel fark saptanmamıştır (188,204,16,205). Altta yatan hastalıklar açısından karşılaştırıldığında COVID-19 olmayan hasta grubunda malignite sıklığı daha yüksek bulunmuş olup, diğer hastalıklar açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu açıdan literatürde de benzer çalışmalar mevcuttur (188, 204, 205).

COVID-19 olan ve olmayan hastalarda *Candida spp.* türlerinin dağılımına bakıldığında COVID-19 hasta grubunda non-*albicans Candida spp* sıklığı diğer

hastalara göre fazla olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Cruz ve ark, Karakök ve ark, Kayaaslan ve ark, Seagle ve ark yaptığı çalışmada da benzer bulunurken (194,204,16,188) Papadimitriou-Olivgeris ve arkadaşlarının çalışmasında ise farklı olarak COVID-19 hasta grubunda *C.albicans* sıklığında anlamlı artış izlenmiştir (197).

Çalışmamızda pandemi döneminde COVID-19 tanılı hastalarda kandideminin diğer hastalara göre daha geç geliştiği tespit edilmiştir. COVID-19 hastalarında medyan kandidemi gelişme günü 10 gün iken diğer hastalarda 6 gündür. Ampirik antifungal kullanım oranları her ne kadar COVID-19 olmayan hastalarda daha yüksek bulunsa da her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak toplam antifungal tedavi alma oranlarına bakıldığında COVID-19 olmayan kandidemi hastalarında antifungal kullanımı anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. COVID-19 olan kandidemi hastalarının yalnızca %48'i, diğer kandidemi hastalarının ise %67'si antifungal tedavi almıştır. COVID-19 hastalarında kandideminin daha geç dönemde saptandığı düşünüldüğünde bu hastaların bir kısmının kültür sonuçları elde edilip antifungal tedavi başlanana kadar kaybedilmiş olabileceği ve bu nedenle de antifungal kullanımının daha az olabileceği düşünüldü. Ayrıca antifungal tedavi süresi de COVID-19 kandidemili hastalarda anlamlı olarak daha kısa saptandı. COVID-19 hastalarının antifungal tedavi süreleri medyan 7 gün iken, COVID-19 olmayanlarda bu süre 14 gün idi. Bu da hastaların bir kısmının antifungal tedavi alamadan veya çok az bir süre alabildikten sonra kaybedildiğiyle açıklanabilir. COVID-19 hastalarında antifungal seçimi azol lehinde iken diğer hastalarda ekinokandin grubunun kullanımı daha sık bulundu. Kültür sonuçlarına veya klinik yanıta göre antifungal değiştirme oranları da yine COVID-19 olmayan hastalarda daha yüksekti. Tüm bunlara ek olarak COVID-19 hasta grubunda antifungal tedavi başlanma oranının daha düşük olmasında ve ampirik antifungal tercihinin azollerden yana kullanılmasında, o dönemlerde COVID-19 ilişkili kandideminin yeterince farkında olunmaması ve kandidemi için bilinen klasik risk faktörlerinin diğer hastalarda daha çok akla getirilmesinin de payı olduğu kanaatine varılmıştır. Ampirik antifungal tedavi, antifungal tedavi alma oranları ve *Candida spp.* üremesinden tedaviye kadar geçen süre konusunda yapılan çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer sonuçlar bulunmuştur (16). Antifungal direnci açısından COVID-19 olan ve

olmayan hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde de benzer sonuçlar bulunmuştur (16).

COVID-19 olan ve olmayan kandidemili hastalar mortalite oranları açısından karşılaştırıldığında COVID-19 hastalarında genel, 14 ve 28 günlük mortalite daha fazla olup istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Bazı benzer çalışmalarda da aynı sonuçlar bulunmuş olup Papadimitriou-Olivgeris ve arkadaşlarının çalışmasında ise gruplar arasında fark saptanmamıştır. Yazarlar bu durumu COVID-19 olan ve olmayan hastalardaki kandidemilerin çoğunun kateterle ilişkili olduğu ve 48 saat içinde santral kateter çekilerek erken kaynak kontrolünün yapılmasına bağlamışlardır (197, 204).

COVID-19 olan ve olmayan kandidemi hastalarının laboratuvar bulgularındaki farklılıklar değerlendirildiğinde kandidemi anında lökosit, nötrofil, üre, AST, ALT yüksekliği COVID-19 olanlarda diğer hastalara göre daha yüksek olup literatür de bu konuda bizi desteklemiştir (16). Bu durum COVID-19'un multisistemik tutulumuna ve özellikle de yoğun bakım takibi gerektiren hastalarda ortaya çıkan sitokin fırtınasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda hem pandemi öncesi dönemde hem de pandemi dönemindeki kandidemi olgularında mortaliteye etki eden risk faktörleri değerlendirilmiştir. Buna göre pandemi öncesi dönemde kandidemi geliştikten sonraki 28 günlük mortaliteye etki eden bağımsız risk faktörleri kandidemi günü, kandidemi anında bakılan prokalsitonin değeri, yatışta bakılan laktat değeri, yaş ve idrarda *Candida* spp. varlığı bulunmuştur. Bu hastalarda hastane içi genel mortaliteyi etkileyen tek bağımsız risk faktörü ise SOFA skoru olarak bulunmuştur.

Aydın ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da bizim çalışmamıza benzer olarak yaş 28 günlük mortalite üzerinde bağımsız değişken olarak bulunmuştur. Bu durumun yaşla birlikte artan komorbiditelerin kötü klinik sonuçlara yol açmasına ve yaşlı hastalarda B hücresi ve T hücresi fonksiyonlarının azalmış olmasına bağlanmış, bu durumun da uzun süreli inflamatuar tepkilere ve viral replikasyonda kalıcılığa yol açabileceği düşünülmüştür (206). Yia ting ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitesinde invaziv kandidoz gelişimine etki eden faktörleri irdelediği calışması ile Aydın ve arkadaşlarının çalışmasında da çalışmamızla benzer olarak SOFA skoru mortalite için bağımsız risk faktörü olarak

bulunmuştur (207,206). Pandemi dönemindeki hastalarda mortaliteye etki eden risk faktörleri değerlendirildiğinde 28 günlük mortaliteyi bağımsız olarak artıran risk faktörleri yaşın ileri olması ve antifungal tedavide değişim yapılması olarak saptanmıştır. Bu sonuç, kandidemili hastalarda kültür sonuçlarının ve antifungal duyarlılık test sonuçlarının yakın takip edilmesi ve sonuçlara göre uygun antifungal tedavi değişiminin yapılmasının hastaların prognozu olumlu yönde etkileyeceğini göstermiştir. Hastalarda hastane içi genel mortaliteye etki eden risk faktörlerine bakıldığında ise bağımsız risk faktörlerinden biri COVID-19 olarak bulunmuştur. Kayaaslan ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer sonuçlar bulunmuştur (16). Diğer risk faktörleri kandida skorunun yüksek olması, yatış anındaki üre ve laktat değerleridir. Ölen hastalarda kandida skoru yüksek, toplam antifungal tedavi süresi ise daha kısadır. Tedavi sürelerinin kısa olması hastaların tedavi alamadan ya da çok kısa süre tedavi aldıktan sonra ölmüş olmalarına bağlanmıştır.

Çalışmamızda COVID-19 hastalarını hariç tutarak her iki dönemdeki kandidemi hasta gruplarını karşılaştırdığımızda bu hastaların demografik özellikleri, *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal tedaviler açısından bir fark gözlenmedi. Ancak pandemi döneminde santral venöz kateter uygulanması daha sık olmasına rağmen bu dönemde kateterle ilişkili kandidemi oranlarının daha düşük olduğu saptandı. Bu durum pandemi döneminde el hijyeni, izolasyon ve bariyer önlemlerine daha çok dikkat edildiğini de destekler nitelikteydi ve maksimum bariyer önlemlerine dikkat edildiğinde araç ilişkili hastane enfeksiyonlarının azalacağını da göstermiş oldu. Bu hasta gruplarının analizinde bir diğer bulgu da pandemi öncesi dönemdeki kandidemi olgularında mortalitenin anlamlı olarak daha yüksek olmasıydı. Halbuki COVID-19 hastalarını da dahil ettiğimizde her iki dönem arasında mortalite oranları açısından fark gözlenmemişti. Bu durum da pandemi döneminde mortalitenin yüksek olmasında COVID-19 hastalarının rolü olduğunu göstermektedir. Nitekim çalışmamızdaki pandemi dönemindeki mortalite analizlerinde de COVID-19 mortaliteyi artıran bağımsız risk faktörlerinden biri olarak bulunmuştur.

Çalışmamızın kısıtlılıklarına bakıldığında retrospektif karakterde bir çalışma olup veri toplamada zamana bağlı eksiklik olmuş olabilir. Öngörülemeyen risk faktörleri de bu nedenle gözden kaçmış olabilir. Ayrıca tüm örneklerde antifungal

duyarlılık testlerinin yapılamamış olması da antifungal direnç oranları konusunda verilerin eksikliğine yol açmış olabilir.

Sonuç olarak YBÜ hastalarında kandideminin mortalitesi yüksek olduğu bilinmektedir. Çalışmamız COVID-19 tanılı hastalarda kandidemi mortalitesinin diğer hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermiş olup yüksek mortalite göz önüne alındığında, kandideminin erken tanınması ve uygun antifungal tedavi verilmesi, YBÜ'deki COVID-19 hastalarının kliniklerini iyileştirmek için de gereklilik arzetmektedir. Klinisyenlerin COVID-19 hastalarıyla ilişkili nozokomiyal enfeksiyonları tanıması ve farkında olması gerekmektedir. Kandida epidemiyolojisi ile ilgili veriler bölgesel farklılık göstermekte olup yüksek mortalite ve morbiditeye neden olan bu enfeksiyonlarda etkin ampirik tedavinin başlanması ve antifungal duyarlılık testlerine göre uygun tedavi modifikasyonunun yapılması doğrudan prognozu etkilemektedir. Bu nedenle her hastanenin tür dağılımı ve antifungal direnç oranları ile ilgili verileri elde etmesi hasta yönetimi açısından oldukça yol gösterici olacaktır. Gecikmiş tanı ve tedavi mortalitede belirgin rol oynamakta olup COVID-19 hastalarında invazif kandidozun gerçek insidansını tanımlamak için iyi tasarlanmış ve dikkatli epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKÇA

1- Bassetti M, Giacobbe DR, Vena A, et al. Incidence and outcome of invasive candidiasis in intensive care units (ICUs) in Europe: results of the EUCANDICU project. *Crit Care* 2019; 23:219.

2- Koehler P, Stecher M, Cornely OA, et al. Morbidity and mortality of candidaemia in Europe: an epidemiologic meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25:1200–12.

3. Kutlu M, Sayın-Kutlu S, Alp-Çavuş S, et al. Mortality-associated factors of candidemia: a multi-center prospective cohort in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2022; 41:597–607,

4- Leroy O, Gangneux J-P, Montravers P, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006). *Crit Care Med* 2009; 37:1612–8

5- Falagas ME, Apostolou KE, Pappas VD. Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006 Jul;25(7):419-25.

6- World Health Organization Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report–51. (accessed on 30 January 2022)

7- Macauley P, Epelbaum O. Epidemiology and mycology of Candidaemia in non-oncological medical intensive care unit patients in a tertiary center in the United States: overall analysis and comparison between non-COVID-19 and COVID-19 cases. *Mycoses*. 2021;64(6):634-640

8- Giacobbe D.R., Battaglini D., Ball L., Brunetti I., Bruzzone B., Codda G. et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *Eur J. Clin. Investig.* 2020;50:e13319

9- Kokkoris S., Papachatzakis I., Gavrielatou E., Ntaidou T., Ischaki E., Malachias S. et al. ICU-acquired bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *J. Hosp. Infect.* 2021;107:95–97

10- Antinori S, Bonazzetti C, Gubertini G, et al. Tocilizumab for cytokine storm syndrome in COVID-19 pneumonia: an increased risk for candidemia? *Autoimmun Rev* 2020; 19:102564)

11- Machado M, Estévez A, Sánchez-Carrillo C, et al.. Incidence of candidemia is higher in COVID-19 versus non-COVID-19 patients, but not driven by intrahospital transmission. *J Fungi (Basel)* 2022; 8:305

12- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323:1239–42

13- Paiva JA, Pereira JM, Tabah A, et al. Characteristics and risk factors for 28-day mortality of hospital acquired fungemias in ICUs: data from the EUROBACT study. *Crit Care* 2016; 20:53

14- Arastehfar A, Carvalho A, Nguyen MH ve ark. COVID-19-Associated Candidiasis (CAC): An Underestimated Complication in the Absence of Immunological Predispositions. *J Fungi (Basel)* 2020; 6: 211

15- Siopi M., Tarpatzi A., Kalogeropoulou E., Damianidou S., Vasilakopoulou A., Vourli S. et al. Epidemiological trends of fungemia in Greece with a focus on candidemia during the recent financial crisis: A 10-year survey in a tertiary care academic hospital and review of literature. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020;64:e01516–e01519

16- Kayaaslan B, Eser F, Kaya Kalem A, et al. Characteristics of candidemia in COVID-19 patients; increased incidence, earlier occurrence and higher mortality rates compared to non-COVID-19 patients. *Mycoses*. 2021;64(9):1083-1091

17- Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med*. 2014;40(6):839-845

18- Nucci M, Barreiros G, Guimarães LF, Deriquehem VAS, Castiñeiras AC, Nouér SA. Increased incidence of candidemia in a tertiary care hospital with the COVID-19 pandemic. *Mycoses*. 2021;64(2):152-156

19- Mastrangelo A, Germinario BN, Ferrante M, et al. Candidemia in COVID-19 patients: incidence and characteristics in a prospective cohort compared to historical non-COVID-19 controls. *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):e2838-e2839

20- Barnett JA. A history of research on yeasts 12: Medical Yeasts. Part 1, *Candida albicans. Yeast* 2008; 25(6): 385-417

21- Ulusoy S. , Arman D. ,Uzun Ö. Mantarlar: Genel Mikrobiyolojik Özellikler ve Sınıflandırma. Ulusoy S. (ed). *Önemli ve Sorunlu Fungal İnfeksiyonlar.* 2. Baskı, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2012: 9-12

22- Çerikçioğlu N, Sancak B. Mantarların genel özellikleri ve tanı yöntemleri. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi- Etekenlere Göre Enfeksiyonlar, Cilt 2. 3. Basım; Ayşe Wilke Topcu, Guner Söyletir, Mehmet Doğanay (editörler), Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 2391-7.

23-Sancak B, Çerikçioğlu N. Mantarların Genel Özellikleri ve Tanı Yöntemleri. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, Eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Etkenlere Göre Enfeksiyonlar. 4. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2017:2097-2129

24- Juan Carlos G. Cortés, M.-Ángeles Curto, Vanessa S.D. Carvalho, Pilar Pérez, Juan Carlos Ribas, The fungal cell wall as a target for the development of new antifungal therapies, Biotechnology Advances, Volume 37, Issue 6, 2019,

25- http://web.ınonu.edu.tr/izoerol/ MIKOLOJI/genel bilgi/giriş.htm

26- Aanaisse EJ, McGinnis MR, Pfaller MA: *Clinical Mycology*. Philadephia, Churchill Livingstone, 2003

27- Moran G, Coleman D, Sullivan D. Biology An introduction to the medically important *Candida* species. In:Calderone RA, Clancy CJ (eds) Candida and Candidiasis. 2nd. Ed. Washington DC:ASM Press, 2012:11.

28- Mba IE, Nweze EI. Mechanism of Candida pathogenesis: revisiting the vital drivers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Oct;39(10):1797-1819.

29- Heath IB. The cytoskeleton. In: Gow NAR, Gadd G.M. (eds). The growing fungus. London: Chapman and Hall. 1995:99

30- Deorukhkar S.C. Virulence Traits Contributing to Pathogenicity of Candida Species. *J. Microbiol. Exp.* 2017;5

31- Thein ZM, Seneviratne CJ, Samaranayake YH,Samanarayake LP. Community life style of *Candida* in mixed biofilms: a mini review. *Mycoses* 2009;52:467-75

32- Pereira R, Dos Santos Fontenelle RO, de Brito EHS, de Morais SM. Biofilm of Candida albicans: formation, regulation and resistance. *J Appl Microbiol*. 2021 Jul;131(1):11-22

33- Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:133.

34- Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med* 2015; 373:1445.

35- Mean M, Marchetti O, Calandra T. Bench-to-bedside review: Candida infections in the intensive care unit. *Crit Care*. 2008; 12(1): 204

36- Gürcüoğlu E, Ener B, Akalın H, et al. Epidemiology of nosocomial candidaemia in a university hospital: a 12-year study. Epidemiol Infect. 2010; 138(9): 1328-35, Kazak E, Akın H, Ener B, et al. An investigation of Candida species isolated from blood cultures during 17 years in a university hospital. *Mycoses*. 2014; 57(10): 623-9

37- Lamoth F, Kontoyiannis DP. The Candida auris alert: Facts and perspectives. J Infect Dis. 2018; 217(4): 516-20

38- Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases. Infection Prevention and Control for Candida auris Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention

39- Pappas PG. Invasive candidiasis. Infect Dis Clin North Am. 2006;20(3):485-506

40- Nieto MC, Tellería O, Cisterna R. Sentinel surveillance of invasive candidiasis in Spain: epidemiology and antifungal susceptibility. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015; 18:34

41- Pabuççuoğlu HU. Mikozlar. Patogenez ve Patoloji. İzmir: Güven&Nobel Tıp Kitabevi; 2000.63

42- McCarty TP, White CM, Pappas PG. Candidemia and Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2021 Jun;35(2):389-413.

43- Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 May 11;4:18026.

44- Gülbaşaran F, Gençoğlan G. Mukokutanöz Kandida enfeksiyonları, Çetin ÇB, editör. Kandida Enfeksiyonları. 1. Baskı. Ankara: *Türkiye Klinikleri*;2019. P1-7

45- Borman AM, Szekely A, Linton CJ, Palmer MD, Brown P, Johnson EM. Epidemiology, antifungal susceptibility, and pathogenicity of Candida africana isolates from the United Kingdom. *J Clin Microbiol*. 2013 Mar;51(3):967-72

46- Liu SH, Mitchell H, Nasser Al-Rawahi G. Epidemiology and associated risk factors for candidemia in a Canadian tertiary paediatric hospital: An 11-year review. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can*. 2023 Mar 1;8(1):29-39

47- Lamoth F, Lockhart SR, Berkow EL, Calandra T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73(Suppl 1): i4-13

48- Asiedu DK: Candidiasis, invasive. In: Ferri FF, ed: Ferri's Clinical Advisor 2017. *Elsevier*; 2017:225-6.e1

49- Metin DY, Hilmioğlu Polat S, İnci R, Tümbay EJ. Candida türlerinin in vitro hemolitik aktivitesi, *Turkish Journal of Infection*, 2005; 19(2):239-43

50- Richardson MD, Warnock DW. Fungal infection: diagnosis and management: John Wiley & Sons, 2012

51- Boussen I, Lisan Q, Raffoux E, et al. Hepatosplenic Candidiasis in Patients With Hematological Malignancies: A 13-Year Retrospective Cohort Study. *Open Forum Infect Dis* 2022; 9:ofac088.

52- Ostrosky-Zeichner L. New approaches to the risk of Candida in the intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis*. 2003 Dec;16(6):533-7

53- Jorda-Marcos R, Alvarez-Lerma F, Jurado M, et al. Risk factors for candidaemia in critically ill patients: a prospective surveillance study. *Mycoses*. 2007; 50(4): 302

54- Giri S, Kindo AJ. A review of Candida species causing blood stream infection. *Indian J Med Microbiol.* 2012 Jul-Sep;30(3):270-8

55- Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg D, Chawla V, Young J, Hadley S. Factors associated with candidemia caused by non-albicans Candida species versus Candida albicans in the intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2008 Apr 15;46(8):1206-13

56- Tsay S, Williams SR, Benedict K, Beldavs Z, Farley M, Harrison L, Schaffner W, Dumyati G, Blackstock A, Guh A, Vallabhaneni S. A Tale of Two Healthcare-associated Infections: Clostridium difficile Coinfection Among Patients With Candidemia. *Clin Infect Dis*. 2019 Feb 1;68(4):676-679.

57- Weiss E, Timsit J-F. Management of invasive candidiasis in nonneutropenic ICU patients. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2014;2(5-6):105-115.

58- Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. Ther Clin Risk Manag. 2014 Feb 13;10:95-105.)

59- Leon C, Ostrosky-Zeichner L, Schuster M. What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2014; 40(6): 808-19

60- Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckentaler R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg*. 1994; 220(6): 751-8

61- Eggimann P, Pittet D. Candida colonization index and subsequent infection in critically ill surgical patients. 20 years later. *Intensive Care Med*. 2014; 40(10): 1429-48

62- Agvald-Ohman C, Klingspor L, Hjelmqvist H, Edlund C. Invasive candidiasis in long-term patients at a multidisciplinary intensive care unit: Candida colonization index, risk factors, treatment and outcome. *Scand J Infect Dis*. 2008; 40(2): 145-53).

63- Charles PE, Dalle F, Aube H, et al. Candida spp. colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. *Intensive Care Med*. 2005; 31(3): 393-400

64- Posteraro B, De Pascale G, Tumbarello M, et al. Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: a prospective comparison of (1→3)-β-D-glucan assay, Candida score, and colonization index. *Crit Care*. 2011; 15(5): R249

65- Tissot F, Lamoth F, Hauser PM, et al. β-glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture negative intra-abdominal candidiasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188(9): 1100-9)

66- Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. Value of β-D-glucan and Candida albicans germ tube antibody for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in patients with severe abdominal conditions. *Intensive Care Med*. 2012; 38(8): 1315-25)

67- León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med.* 2006;34(3):730-737.)

68- Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of Candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential

risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49(9): 3640-5.)

69- Calandra T, Roberts JA, Antonelli M, Basetti M, Vincent JL. Diagnosis and management of invasive candidiasis in the ICU: an updated approach to an old enemy. *Crit Care*. 2016; 20(1): 125- 30

70- Richardson MD, Carlson P. Culture-and Non-Culture – Based Diagnostics for Candida Species. Đçinde Calderone RA, editor. Candida and Candidiasis. Washington, DC: *ASM Press*; 2002. pp 387-394

71- Messeir, Ilze et al. "Strengths and Limitations of different Chromogenic Media for the Identification of Candida Species." *Journal of Microbiology Research* 2 (2012): 133-140

72- Pfeiffer CD, Samsa GP, Schell WA, Reller LB, Perfect JR, Alexander BD. Quantification of Candida CFU in initial positive blood cultures. *J Clin Microbiol*. 2011; 49(8): 2879-83

73- Ilkit M, Hilmioglu S, Tasbakan M, Aydemir S. Evaluation of Albicans ID2 and Biggy agar for the isolation and direct identification of vaginal yeast isolates. *J Med Microbiol*. 2007 Jun;56(Pt 6):762-765

74- Hsu JL, Ruoss SJ, Bower ND, Lin M, Holodniy M, Stevens DA. Diagnosing invasive fungal disease in critically ill patients. *Crit Rev Microbiol*. 2011 Nov;37(4):277-312

75- Ellepola AN, Morrison CJ. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *J Microbiol*. 2005 Feb;43 Spec No:65-84. PMID: 15765060

76- Posch W, Heimdörfer D, Wilflingseder D, Lass-Flörl C. Invasive candidiasis: future directions in non-culture based diagnosis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017 Sep;15(9):829-838

77- Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C; 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*. 2010;14(6):R222

78- Pfaller MA. Application of Culture-Independent Rapid Diagnostic Tests in the Management of Invasive Candidiasis and Cryptococcosis. *J Fungi* (Basel). 2015 Aug 31;1(2):217-251)

79- León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Castro C, Loza A, Zakariya I, Úbeda A, Parra M, Macías D, Tomás JI, Rezusta A, Rodríguez A, Gómez F, Martín-Mazuelos E; Cava Trem Study Group. Contribution of Candida biomarkers and DNA detection for the diagnosis of invasive candidiasis in ICU patients with severe abdominal conditions. *Crit Care*. 2016 May 16;20(1):149

80- Clancy CJ, Nguyen MH. Non-Culture Diagnostics for Invasive Candidiasis: Promise and Unintended Consequences. *J Fungi* (Basel). 2018 Feb 19;4(1):27

81- Aydemir G, Koç AN, Atalay MA. Kan kültürlerinden izole edilen Candida türlerinin tanımlanmasında peptid nükleik asit floresan in situ hibridizasyon (PNA FISH) yönteminin değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2016; 50(2): 293-9

82- Gorton RL, Ramnarain P, Barker K, et al. Comparative analysis of Gram's stain, PNA-FISH and Sepsityper with MALDI-TOF MS for the identification of yeast direct from positive blood cultures. *Mycoses* 2014; 57(10): 592-601

83-Kassim A, Pflüger V, Premji Z, Daubenberger C, Revathi G. Comparison of biomarker based Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) and conventional methods in the identification of clinically relevant bacteria and yeast. *BMC Microbiol* 2017;17(1):128

84- Lima-Neto R, Santos C, Lima N, Sampaio P, Pais C, Neves RP. Application of MALDI-TOF MS for requalification of a Candida clinical isolates culture collection. *Braz J Microbiol* 2014;45(2):515-22).

85- Buchan BW, Ledeboer NA. Advances in identification of clinical yeast isolates by use of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol* 2013;51(5):1359-66)

86- Kathuria S, Singh PK, Sharma C, Prakash A, Masih A, Kumar A, et al. Multidrug-Resistant Candida auris Misidentified as Candida haemulonii: Characterization by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry and DNA Sequencing and Its Antifungal Susceptibility Profile Variability by Vitek 2, CLSI Broth Microdilution, and Etest Method. *J Clin Microbiol* 2015;53(6):1823-30

87- Metin DY. Kandida enfeksiyonlarında kültür dışı tanı yöntemleri. Çetin ÇB, editör. Kandida Enfeksiyonları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.68-74.)

88-Tümbay E. Tıbbi Mikoloj, 1. Baskı, *Tıbbi Mikoloji Derneği Yayını*, İzmir Nisan 2021 614-630)

89- Altanlar N. Vulvovajinal Candidiasis Olgularindan İzole Edilen Candidalarin Türlere Göre Dağılımı. *Ankara Ecz Fak Derg* 1999; 28(1):61-70

90- Larone DH. Medically Important Fungi: A Guide to Identification, 5. baskı. *ASM Press*, Washington DC. (2011)

91- Sheppard DC, Locas MC, Restieri C, Laverdiere M. Utility of the germ tube test for direct identification of Candida albicans from positive blood culture bottles, *J Clin Microbiol* 2008;46(10):3508-9

92- Arikan S. Current status of antifungal susceptibility testing methods. *Med Mycol*. 2007 Nov;45(7):569-87.

93- Fothergill, A.W. (2012). Antifungal Susceptibility Testing: Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI) Methods. In: Hall, G. (eds) *Interactions of Yeasts, Moulds, and Antifungal Agents.* Humana Press.

94- Özhak B. Kandida enfeksiyonlarında kültür ve antifungal duyarlılık testleri. Çetin ÇB, editör. *Kandida Enfeksiyonları*. 1.Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.61-7

95- CLSI. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi; Approved Standard-Second Edition. CLSI document M38-A2. Wayne ,PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.) Arendrup MC, Cuenca-Estrella M, Lass-Flörl C, Hope W and the Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)*. Method for the determination of broth dilution minimum Inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts. EUCAST Definitive Document EDef 7.2; revised March, 2012

96- Nobile CJ, Johnson AD. Candida albicans Biofilms and Human Disease. *Annu Rev Microbiol.* 2015;69:71-92.

97- Lass-Flörl C, Perkhofer S, Mayr A. In vitro susceptibility testing in fungi: a global perspective on a variety of methods. *Mycoses* 2010; 53: 1-11.

98- Johnson EM, Espinel-Ingroff AV, Pfaller M. Susceptibility test methods: yeasts and filamentous fungi. In: Manual of Clinical Microbiology. Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW(eds:) 10th ed, Washington DC, *ASM Press*, 2011: 2020-2037

99- Alastruey-Izquierdo A, Melhem MS, Bonfietti LX, Rodriguez-Tudela JL. Susceptıbılıty Test For Fungı: Clınıcal And Laboratorıal Correlatıons In Medıcal Mycology. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015 Sep;57 Suppl 19:57-64

100- Pfaller MA, Chaturvedi V, Diekema DJ, Ghannoum MA, Holliday NM, et al. Clinical evaluation of the Sensititre YeastOne colorimetric antifungal panel for antifungal susceptibility testing of the echinocandins anidulafungin, caspofungin, and micafungin. *J Clin Microbiol*. 2008 Jul;46(7):2155-9

101- Kaur R, Dhakad MS, Goyal R, Haque A, Mukhopadhyay G. Identification and Antifungal Susceptibility Testing of *Candida* Species: A Comparison of Vitek-2 System with Conventional and Molecular Methods. *J Glob Infect Dis*. 2016 Oct-Dec;8(4):139-146

102- Pfaller MA, Diekema DJ, Procop GW, Rinaldi MG. Multicenter comparison of the VITEK 2 antifungal susceptibility test with the CLSI broth microdilution reference method for testing amphotericin B, flucytosine, and voriconazole against Candida spp. *Journal of Clinical Microbiology* 2007; 45 (11): 3522-3528

103- Johnson EM, Cavling-Arendrup M. Susceptibility test methods: Yeast and fılamentous fungi in: JH Jorgensen, MA Pfaller, KC Carroll et al., eds, Manual of Clinical Microbiology 11th ed. Washington: *ASM Press*; 2015. p225-81.

104- CLSI. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi; Approved Standard-Second Edition. CLSI document M38-A2. Wayne ,PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.

105- Alp S, Sancak B, Hascelik G, Arikan S. Influence of different susceptibility testing methods and media on determination of the relevant fluconazole minimum inhibitory concentrations for heavy trailing Candida isolates with low-high phenotype. *Mycoses*. 2010 Nov;53(6):475-80.)

106- Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Systematic review and meta-analysis of antifungal agents for preventing fungal infections in liver transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006; 25(9): 549-61

107- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 62(4): e1-50

108- Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: nonneutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18(7): 19- 37

109- Bailly S, Bouadma L, Azoulay E, et al. Failure of empirical systemic antifungal therapy in mechanically ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 191(10): 1139-46

110-Blumberg, HM. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clin Infect Dis*. 2001;33:177-186.

111- Vazquez J, Reboli AC, Pappas PG, Patterson TF, Reinhardt J, et a. Evaluation of an early step-down strategy from intravenous anidulafungin to oral azole therapy for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis: results from an open-label trial. *BMC Infect Dis.* 2014 Feb 21;14:97

112- Asmundsdóttir LR, Erlendsdóttir H, Gottfredsson M. Improving survival of patients with candidaemia: analysis of prognostic factors from a long-term, nationwide study in Iceland. *Scand J Infect Dis*. 2005;37(2):111-20

113- Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, Cornely OA, Bourque MR, Lupinacci RJ, Sable CA, dePauw BE. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med.* 2004 Sep 30;351(14):1391-402

114- Seidel MG, Peters C, Wacker A, Northoff H, Moog R, Boehme A, Silling G, Grimminger W, Einsele H. Randomized phase III study of granulocyte transfusions in neutropenic patients. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Nov;42(10):679-84

115-J ohnson MD, MacDougall C, Ostrosky-Zeichner L, Perfect JR, Rex JH. Combination antifungal therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:693-715

116- Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to Candida infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis.* 2012 Jun;54(12):1739-46

117- Tsay S, Kallen A, Jackson BR, Chiller TM, Vallabhaneni S. Approach to the Investigation and Management of Patients With Candida auris, an Emerging Multidrug-Resistant Yeast. *Clin Infect Dis*. 2018 Jan 6;66(2):306-311

118- Spampinato C, Leonardi D. Candida infections, causes, targets, and resistance mechanisms: traditional and alternative antifungal agents. *Biomed Res Int.* 2013;2013:204237.

119- Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, Sobel J, Edwards JE, Hadley S, Brass C, et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis.* 2003 May 15;36(10):1221

120- Cuenca-Estrella M, Rodriguez D, Almirante B, Morgan J, Planes AM, Almela M,-, et al. Barcelona Candidemia Project Study Group. In vitro susceptibilities of bloodstream isolates of Candida species to six antifungal agents: results from a population-based active surveillance programme, Barcelona, Spain, 2002-2003. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Feb;55(2):194-9.

121- Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Kroeger J, Messer SA, Tendolkar S, Diekema DJ. In vitro susceptibility of invasive isolates of Candida spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol*. 2008 Jan;46(1):150-6

122- Lamaris GA, Lewis RE, Chamilos G, May GS, Safdar A, Walsh TJ, Raad II, Kontoyiannis DP. Caspofungin-mediated beta-glucan unmasking and enhancement of human polymorphonuclear neutrophil activity against Aspergillus and non-Aspergillus hyphae. *J Infect Dis*. 2008 Jul 15;198(2):186-92

123- Pfaller MA, Castanheira M, Lockhart SR, Ahlquist AM, Messer SA, Jones RN. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of Candida glabrata. *J Clin Microbiol.* 2012 Apr;50(4):1199-203

124- Maubon D, Garnaud C, Calandra T, Sanglard D, Cornet M. Resistance of Candida spp. to antifungal drugs in the ICU: where are we now? *Intensive Care Med.* 2014 Sep;40(9):1241-55.)

125- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020 Apr;5(4):536-544

126- Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med.* 2020 Feb 20;382(8):760-762

127- Benvenuto D, Giovanetti M, Salemi M, et al. The global spread of 2019-nCoV: a molecular evolutionary analysis. *Pathog Glob Health*. 2020;114(2):64-7

128- Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-74

129- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):270-273

130- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8

131- Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23

132- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506

133-Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109:102433

134- To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2020 May;20(5):565-574

135- Rijkers G, Murk JL, Wintermans B, van Looy B, van den Berge M, Veenemans J, Stohr J, Reusken C, van der Pol P, Reimerink J. Differences in Antibody Kinetics and Functionality Between Severe and Mild Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infections. *J Infect Dis.* 2020 Sep 14;222(8):1265-1269

136- Azer SA. COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics. *New Microbes New Infect*. 2020;37:100738

137- COVID-19 Genel Bilgiler, Epidemiyoloji Ve Tanı. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 7 Aralık 2020

138- Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirusinfected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-207

139- https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/42333/0/covid-19 guncel donemde covid19 iliskili izolasyon ve karantina uygulamalari-2pdf.pdf

140- Khalili M, Karamouzian M, Nasiri N, Javadi S, Mirzazadeh A, Sharifi H. Epidemiological characteristics of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect*. 2020 Jun 29;148:e130

141- Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*. 2021 Jan 29;13(2):202

142- Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Kursat Azkur A, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. Allergy. 2021 Feb;76(2):428-455

143- Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-1207 2020

144- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9

145- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062.

146- Peeling RW, Heymann DL, Teo YY. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *Lancet*. 2022 Feb 19;399(10326):757-768

147- Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a

Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology. 2020 Jul;159(1):81-95

148- Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020 Jul;183(1):71-77

149- Alramthan A, Aldaraji W. Two cases of COVID-19 presenting with a clinical picture resembling chilblains: first report from the Middle East. *Clin Exp Dermatol*. 2020 Aug;45(6):746-748

150- Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2020 Feb 10;41(2):145-151. Chinese

151- Eastin C, Eastin T. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China: Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28

152- Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020 Aug 1;116(10):1666-1687.

153- Sharma, S. COVID-19: A Concern for Cardiovascular Disease Patients. *Cardiovasc Toxicol 20*, 443–447 (2020).

154- Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *J Clin Microbiol*. 2020 May 26;58(6):e00512-20

155- G. Bozdayı *Et Al.* , "COVID-19 Pandemisi: Tıbbi Viroloji Laboratuvarının Rolü," *Gazi Medical Journal* , vol.31, no.2 A, pp. 251-254, 2020

156- Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, et al. Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19. Cochrane Database Syst Rev. 2022 May 20;5(5):CD013665

157- Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic. *Mayo Clin Proc*. 2020 Jun;95(6):1124-1126.

158- Infectious Diseases Society of America. IDSA Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Antigen Testing. https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-antigen-testing

159- Zainol Rashid Z, Othman SN, Abdul Samat MN, Ali UK, Wong KK. Diagnostic performance of COVID-19 serology assays. *Malays J Pathol*. 2020 Apr;42(1):13-21

160- Huang P, Liu T, Huang L, Liu H, Lei M, et al. Use of Chest CT in Combination with Negative RT-PCR Assay for the 2019 Novel Coronavirus but High Clinical Suspicion. *Radiology*. 2020 Apr;295(1):22-23.

161- Caruso D, Zerunian M, Polici M, Pucciarelli F, Polidori T, Rucci C, Guido G, Bracci B, De Dominicis C, Laghi A. Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E79-E85

162- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062.)

163- Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020 Oct;26(10):1636-1643.

164- Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Oct;92(10):1733-1734.

165- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):802-810.)

166- Xie Y. *JAMA* 2023 ;329(19):1697-1699.

167- Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, van Bakel H, Sordillo EM, et al. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants. *N Engl J Med*. 2022 Aug 4;387(5):468-470

168- Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, (PINETREE) Investigators. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 2022 Jan 27;386(4):305-315.)

169- US Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: Emergency Use Authorization for Lagevrio (molnupiravir) capsules. Available at: https://www.fda.gov/media/155054/download (Accessed on December 28, 2021

170- Senefeld JW. *JAMA Netw Open*. 2023;6(1):e2250647, Levine AC. CID 2023;ciad088.

171- Infectious Diseases Society of America. Guideline on the treatment and management of COVID-19. Available at: https:// www.idsociety.org/ globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/ treatment/ idsa- covid-19-gl-tx-and-mgmt---inhaled-corticosteroids-2022-03-14.pdf

172- US Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: Emergency Use Authorization for bebtelovimab. Available at: https://www.fda.gov/media/156152/download (Accessed on February 16, 2022).)

173- Wolfe CR, Tomashek KM, Patterson TF, et al. Baricitinib versus dexamethasone for adults hospitalised with COVID-19 (ACTT-4): a randomised, double-blind, double placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2022; 10:888.

174- Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, et al. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 385:406.

175- Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324:1307.

176-Ghosn L, Assi R, Evrenoglou T, Buckley BS, Henschke N, Probyn K, Riveros C,. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Jun 1;6(6)

177- WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Shankar-Hari M, Vale CL, Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2021 Aug 10;326(6):499-518.)

178- Fact Sheet For Healthcare Providers: Emergency Use Authorization For Kineret. https://www.fda.gov/media/163075/download

179- RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Nov 19;383(21):2030-2040.

180- Mikolajewska A, Fischer AL, Piechotta V, Mueller A, Metzendorf MI, et al. Colchicine for the treatment of COVID-19. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Oct 18;10(10):CD015045.],

181- Arabi YM, Gordon AC, Derde LPG, Nichol AD, Murthy S, Beidh FA, Annane D, Swaidan LA, REMAP-CAP Investigators. Lopinavir-ritonavir and hydroxychloroquine for critically ill patients with COVID-19: REMAP-CAP randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2021 Aug;47(8):867-886.]

182- Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, Hajiabdolbaghi M, Salehi M, Abbasian L, Kazemzadeh H, Yekaninejad MS. A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon β-1a in Treatment of Severe COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Aug 20;64(9):e01061-20.]

183- RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021 Feb 13;397(10274):605-612.

184- REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators; Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, Lawler PR, Berger JS, Gong MN, Therape utic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Aug 26;385(9):777-789.)

185- Goligher EC, Lawler PR, Jensen TP, Talisa V,. Heterogeneous Treatment Effects of Therapeutic-Dose Heparin in Patients Hospitalized for COVID-19. *JAMA*. 2023 Apr 4;329(13):1066-1077.)

186- Yang X, Yu Y, Xu J ve ark. Clinical course and outcomes of critically ill patient s with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, o bservational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 475-481.)

187- Arastehfar A, Ünal N, Hoşbul T, Alper Özarslan M, Sultan Karakoyun A, et al. Candidemia Among Coronavirus Disease 2019 Patients in Turkey Admitted to

Intensive Care Units: A Retrospective Multicenter Study. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Feb 13;9(4):ofac078.

188- Seagle EE, Jackson BR, Lockhart SR, Georgacopoulos O, Nunnally NS, et al. T he Landscape of Candidemia During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pan demic. *Clin Infect Dis*. 2022 Mar 9;74(5):802-811)

189- Yamamoto K, Nakamura K, Hagiya H, Otsuka F. Candidemia in COVID-19 tre ated with corticosteroids and tocilizumab. *Clin Case Rep*. 2021 Sep 21;9(9):e04858

190- Prillaman M. Inflammation in severe COVID linked to bad fungal microbiome. *Nature*. 2023 Oct 23.)

191- Colaneri M, Giusti EM, Genovese C, Galli L, Lombardi A, Gori A. Mortality of Patients With Candidemia and COVID-19: A Systematic Review With Meta-analysis . *Open Forum Infect Dis*. 2023 Jul 26;10(7):ofad358

192- Riche CVW, Cassol R, Pasqualotto AC. Is the Frequency of Candidemia Increa sing in COVID-19 Patients Receiving Corticosteroids? *J Fungi* (Basel). 2020 Nov 13 ;6(4):286

193- Ali S Omrani, Junais Koleri, Fatma Ben Abid, Joanne Daghfel, Thasneem Odai ppurath, et al.Clinical characteristics and risk factors for COVID-19-associated Cand idemia, *Medical Mycology*, Volume 59, Issue 12, December 2021, Pages 1262–1266

194- Angela Beatriz Cruz, Jennifer LeRose, Kenisha J Evans, Monica Meyer, Teena Chopra et al. Epidemiology of Candidemia Rates during COVID-19 and Comparison of Outcomes in Candidemia Between COVID-19 and Non-COVID-19 Patients, *O pen Forum Infectious Diseases*, Volume 8, Issue Supplement_1, November 2021, Pa ges S253–S254

195- Oleg Epelbaum, Rachel Chasan, Candidemia in the Intensive Care Unit, *Clinics in Chest Medicine*, Volume 38, Issue 3,2017

196- Yeşilbağ Z, Tekdöş Şeker Y, Avcı K, Şenoğlu S, Çukurova Z, Hergünsel GO. Changing epidemiology and risk factors for candidemia in critically ill patients. *J Surg Med* . 2021 Jan. 1

197- Papadimitriou-Olivgeris M, Kolonitsiou F, Kefala S, Spiliopoulou A, Aretha D, et al. Increased incidence of candidemia in critically ill patients during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Braz J Infect Dis*. 2022 Mar-Apr;26(2):102353

198- Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Abbasi AF, Prakash S, Mangat J, Hosein Z, Haider N, Chan J. *Candida auris*: An Overview of the Emerging Drug-Resistant Fungal Infection. *Infect Chemother*. 2022 Jun;54(2):236-246

199- Ayhancı T, Altındiş M. Hızla yayılan çoklu ilaca dirençli maya mantarı: Candida auris. *Turk Hij Den Biyol Derg*, 2020; 77(1): 123-136

200- Eke UA, Eke AC. Personal protective equipment in the siege of respiratory viral pandemics: strides made and next steps. *Expert Rev Respir Med*. 2021 Apr;15(4):441-452

201- Cramer C, Hansen KK, Kinnerup MB, Flachs EM, Vestergaard JM, et al. Use of Personal Protective Equipment Among Healthcare Workers During the First and the Second Wave of the COVID-19 Pandemic. *Ann Work Expo Health*. 2023 Jan 12;67(1):59-75

202- Routsi C, Meletiadis J, Charitidou E, Gkoufa A, Kokkoris S, et al. Epidemiology of Candidemia and Fluconazole Resistance in an ICU before and during the COVID-19 Pandemic Era. *Antibiotics* (Basel). 2022 Jun 4;11(6):771

203- Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, Satta G, Cooke G, Holmes A. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 3;71(9):2459-2468

204- Karakök *Et Al.* , "Analysis of Risk Factors Associated with Candidemia Among Patients with or without COVID-19 in Intensive Care Units During the Pandemic Process: A Multicenter Study," *Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi* , vol.28, no.3, pp.456-465, 2023

205- El Zakhem A, Mahmoud O, Zakhour J, Nahhal SB, El Ghawi N, et al. The Impact of COVID-19 on the Epidemiology and Outcomes of Candidemia: A Retrospective Study from a Tertiary Care Center in Lebanon. *J Fungi* (Basel). 2023 Jul 21;9(7):769

206- Aydın S, Mert A, Yılmaz M, Al Maslamani M, Rahimi BA, et al. Understanding clinical outcomes and factors influencing mortality in intensive care unit patients with COVID-19-associated candidemia. *Mycoses*. 2024 Jan;67(1):e13687.)

207- Li YT, Wang YC, Yang SF, Law YY, Shiu BH, et al. Risk factors and prognoses of invasive Candida infection in surgical critical ill patients with perforated peptic ulcer. *J Microbiol Immunol Infect*. 2022 Aug;55(4):740-748