

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**YOĞUN BAKIMDA YATAN COVID OLAN VE OLMAYAN
HASTALARDA CANDIDA KOLONİZASYONUNUN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. İLVANA ÇAKLOVİCA KÜÇÜKKAYA

**DANIŞMAN
PROF. DR. ZAYRE ERTURAN**

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

İSTANBUL-2022

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

İlvana ÇAKLOVİCA KÜÇÜKKAYA

İTHAF

Bu tezi; Bosna Hersek'ten Türkiye'ye göç ettikten sonra her şeye yeniden başlamak için yılmayarak, çok çalışarak ve mücadele ederek yeni bir hayat kurmayı başaran, bir ülkeyi annem diğerini babam gibi sevmeme vesile olan ve yorulduğumu hissettiğim her anda pes etmemek için bana ilham veren sevgili annem Alma ÇAKLOVİCA, babam Mugdim ÇAKLOVİCA ve ablam Amela ÇAKLOVİCA'ya,

Sevgisi ve desteğini bana her zaman hissettiren, daima yanımda olan ve yanımda olacağını bildiğim sevgili eşim ve meslektaşım Dr. Sertaç KÜÇÜKKAYA'ya,

İnsanlığa faydalı olabilmek ve var olanı daha ileriye götürebilmek için pek çok fedakarlıkta bulunarak durmadan çalışan tüm bilim insanlarına ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Tıbbi Mikrobiyoloji Tıpta Uzmanlık eğitimim süresince danışmanlığımı üstlenen, konu seçiminden araştırmanın yürütülmesine dek beni sınırlamayıp özgür bırakan, her an yanımda olan, beraber çalışmak ve öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyduğum hocam Sayın Prof. Dr. Zayre ERTURAN'a,

Bilgi ve deneyimleri ile tıpta uzmanlık eğitimimde emeği geçen İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ali AĞAÇFİDAN'a, eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana ışık tutan, yüreklendirici sözleriyle motive eden ve daha çok çalışmak için ilham veren hocam Sayın Prof. Dr. Betigül ÖNGEN'e, yakın ilgi ve desteklerini eksik etmeyen değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Meltem UZUN, Sayın Prof. Dr. Özden BÜYÜKBABA BORAL, Sayın Prof. Dr. Zerrin AKTAŞ, Sayın Prof. Dr. Dilek ŞATANA, Sayın Prof. Dr. Gülseren AKTAŞ, Sayın Doç. Dr. Yaşar NAKİPOĞLU, Sayın Doç. Dr. Lütfiye ÖKSÜZ, Sayın Doç. Dr. Hayriye Kırkoyun UYSAL ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÖNEL'e,

Çalışma süresince bana yol gösterici olan, olumlu tavırlarıyla beni cesaretlendiren, paylaştıkları bilgi ve birikimleriyle farklı açılardan bakmamı sağlayan Sayın Doç. Dr. Gonca ERKÖSE GENÇ ve Sayın Doç. Dr. Günseli ORHUN'a,

Bana her zaman destek olan ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Sayın Doç. Dr. Sevim MEŞE ve Sayın Öğr. Gör. Dr. Deniz Bahar AKGÜN KARAPINAR'a,

Tez çalışmalarım sırasında her türlü desteği sağlayan ve uygulama sürecinde yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Çiğdem KAYACAN, Sayın Prof. Dr. Figen ESEN, Sayın Prof. Dr. A. Atahan ÇAĞATAY, Sayın Prof. Dr. Fikrettin ŞAHİN, Sayın Bio. Sadık KALAYCI'ya,

COVID-19 Pandemisi sürecinde en yoğun iş yükü altındaki bölümlerden birisi olan yoğun bakım ünitelerinde, hasta örneklerinin alınması ve iş akışının planlanmasında

desteklerini esirgemeyen, güler yüzleriyle beni motive eden İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitelerindeki tüm hekimler, hemşireler, teknisyen ve yardımcı personellere,

Uzmanlık eğitimim süresince yan yana çalışmaktan mutluluk duyduğum başta sevgili eşim ve meslektaşım Dr. Sertaç KÜÇÜKKAYA olmak üzere bütün tıpta uzmanlık öğrencisi, doktora öğrencisi, yüksek lisans öğrencisi, biyolog, laboratuvar teknisyeni, kayıt personeli ve idari personellere,

İlerlediğim yolda beni desteklemekten bir an bile vazgeçmeyen ve motive eden sevgili annem Alma ÇAKLOVİCA, babam Mugdim ÇAKLOVİCA, ablam Amela ÇAKLOVİCA, eşimin ailesi sevgili Çiğdem KÜÇÜKKAYA ve Sezai KÜÇÜKKAYA'ya **teşekkürlerimi sunarım.**

Dr. İlvana ÇAKLOVİCA KÜÇÜKKAYA
İSTANBUL-2022

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No:37837

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	ii
İTHAF.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	16
2. GENEL BİLGİLER	18
2.1. <i>CANDIDA</i> CİNSİ.....	18
2.1.1. Tarihçe	18
2.1.2. <i>Candida</i> 'ların Sınıflandırması ve Taksonomik Değişiklikler	19
2.1.3. <i>Candida</i> 'ların Genel Morfolojik, Üreme ve Biyokimyasal Özellikleri.....	19
2.1.4. <i>Candida</i> Türlerinin İdentifikasyonu.....	22
2.1.4.1. Mısır Unu-Tween 80 Agarda (MUJ) Morfolojik Özelliklerinin Saptanması (Dalmau Plate Yöntemi)	22
2.1.4.2. Germ tüp testi	22
2.1.4.3. Kromojenik besiyerlerinde morfolojik özelliklerin belirlenmesi.....	22
2.1.4.4. Ticari asimilasyon ve fermentasyon kitleri	23
2.1.4.5. Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization: Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS).....	23
2.1.4.6. Nükleik Asit Temelli Yöntemler.....	23
2.1.5. Tıbbi Önemi Olan <i>Candida</i> Türleri ve Özellikleri.....	23
2.1.5.1. Klinik Örneklerde Daha Sık Görülen <i>Candida</i> Türleri.....	23
2.1.5.2. Klinik Örneklerde Daha Nadir Görülen <i>Candida</i> Türleri	25
2.1.6. <i>Candida</i> 'ların Virülans Faktörleri.....	26
2.1.6.1. Adezyon	27
2.1.6.2. Biyofilm	27

2.1.6.3. Dimorfizm	27
2.1.6.4. Fenotipik Dönüşüm	27
2.1.6.5. Enzimler	27
2.2. KANDİDOZDA KLİNİK TABLOLAR, EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	28
2.2.1. Yüzeyel <i>Candida</i> Enfeksiyonları	29
2.2.2. İnvazif <i>Candida</i> Enfeksiyonları	29
2.3. YOĞUN BAKIM HASTALARINDA <i>CANDIDA</i> ENFEKSİYONLARI.....	30
2.4. <i>CANDIDA</i> ENFEKSİYONLARINDA LABORATUVAR TANISI.....	31
2.4.1. Konvansiyonel Yöntemler	31
2.4.1.1. Direkt mikroskopik inceleme	31
2.4.1.2. Kültür	31
2.4.2. İmmünolojik Yöntemler.....	32
2.4.2.1. Antikor Saptayan Testler.....	32
2.4.2.2. Antijen Saptayan Testler	32
2.4.3. Moleküler Yöntemler.....	32
2.5. <i>CANDIDA</i> KOLONİZASYONU VE KOLONİZASYON İNDEKSİ.....	32
2.6. <i>CANDIDA</i> LARDA ANTİFUNGAL DİRENÇ	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1. HASTA VE KONTROL GRUPLARI.....	36
3.2. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI	36
3.3. KÜLTÜR VE İDENTİFİKASYON İÇİN BESİYERLERİNİN HAZIRLANMASI	39
3.3.1. Sabouraud Dekstroz Agar (SDA) (Becton Dickinson, ABD).....	39
3.3.2. CHROMagar <i>Candida</i> (CHROMagar <i>Candida</i> , Fransa).....	39
3.3.3. CHROMagar <i>Candida</i> Plus (CHROMagar <i>Candida</i> Plus, Fransa).....	39
3.3.4. Mısır unlu jeloz (MUJ)	39
3.4. KALİTE KONTROL	39
3.5. ÖRNEKLERİN İŞLENMESİ	40
3.6. ÜREMELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	40
3.7. ÜREYEN MAYALARIN TANIMLANMASI.....	41
3.7.1. Dalmau Plate Yöntemi ile <i>Candida</i> Türlerinin Mikroskopik Morfolojilerinin İncelenmesi	41

3.7.2. MALDI-TOF MS İle Tanımlama	41
3.8. <i>CANDIDA</i> KOLONİZASYON İNDEKSİNİN HESAPLANMASI.....	42
3.9. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	42
3.10. ETİK KURUL ONAYI.....	42
4. BULGULAR.....	43
4.1. HASTALARIN ÖZELLİKLERİ	43
4.2. HASTALARDAN ALINAN ÖRNEKLERİN DAĞILIMI.....	55
4.3.KÜLTÜRLERDE SAPTANAN <i>CANDIDA</i> ’LARIN TÜRLERİ VE KOLONİZASYON BÖLGELERİNE GÖRE DAĞILIMI.....	57
4.4. HASTALARIN YBÜ’DE YATIŞ SÜRESİ İLE <i>CANDIDA</i> KOLONİZASYON İNDEKSLERİ İLE İLİŞKİSİ.....	67
5. TARTIŞMA	69
6. KAYNAKLAR	80

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Bazı <i>Candida</i> türlerinin üreme, asimilasyon ve fermentasyon özellikleri ...	21
Tablo 2 <i>Candida</i> türlerinin neden olabildiği yüzeysel ve invazif enfeksiyonlar	29
Tablo 3: Kandidoz için risk faktörleri.....	30
Tablo 4: <i>Candida</i> cinsi mayaların türe göre intrensek antifungal duyarlılık paternleri	33
Tablo 5: <i>Candida</i> türleri ve antifungallere direnç oranları	35
Tablo 6 : Hastalardan alınan örnek türleri ve alım zamanları.....	38
Tablo 7: Hastalara ait sosyodemografik veriler, altta yatan hastalıklar ve <i>Candida</i> kolonizasyonu için risk faktörlerinin dağılımı.....	45
Tablo 8: Antifungal kullanımı olan hasta özellikleri	48
Tablo 9: Örneklerin hasta grupları, alındıkları vücut bölgeleri ve zamana göre dağılımları.....	56
Tablo 10: Hasta gruplarından izole edilen mantarların dağılımı	57
Tablo 11: Kültür pozitif örneklerden izole edilen <i>Candida</i> türü ve kolonizasyon bölgesine göre dağılımı.....	58
Tablo 12: <i>Candida</i> kolonizasyonu saptanan bölgelerin hasta gruplarına göre dağılımı	59
Tablo 13 : Orofaringeal bölgeden izole edilen <i>Candida</i> türlerinin hasta gruplarına göre dağılımı	60
Tablo 14: Üriner bölgeden izole edilen <i>Candida</i> türlerinin hasta gruplarına göre dağılımı	61
Tablo 15: Rektal bölgeden izole edilen <i>Candida</i> türlerinin hasta gruplarına göre dağılımı	62
Tablo 16: Hasta gruplarındaki kolonizasyonun bölge (unifokal-multifokal) ve <i>Candida</i> tür sayısına göre dağılımı	63
Tablo 17: Hasta gruplarındaki mikst <i>Candida</i> kolonizasyonunun bölgelere göre dağılımı	63
Tablo 18: Mikst <i>Candida</i> türü ile kolonize COVID-19 pozitif hastaların kolonizasyon bölgeleri ve izole edilen <i>Candida</i> türleri	64

Tablo 19: Mikst <i>Candida</i> türü ile kolonize COVID-19 negatif hastaların kolonizasyon bölgeleri ve izole edilen <i>Candida</i> türleri	66
Tablo 20: Hastalarda saptanan kolonizasyon durumunun haftalara göre dağılımı.....	67
Tablo 21: Kİ ortalamalarının zamana ve hasta gruplarına göre karşılaştırılması	67



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Toga Candida.....	18
Şekil 2: CHROMagar <i>Candida</i> besiyerinde farklı <i>Candida</i> türlerine ait kolonilerin görünümü	40
Şekil 3: CHROMagar <i>Candida</i> Plus besiyerinde <i>C. auris</i> kolonilerin görünümü.....	41
Şekil 4: Çalışmanın akış şeması.....	44



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ARDS:	Acute respiratory distress syndrome
ASM:	American Society for Microbiology
ATCC:	American Type Culture Collection
BHI:	Beyin kalp infüzyon agar
CDC:	Centers for Disease Control
COVID-19:	Coronavirus Disease-19
DNA:	Deoksiribonükleik asit
ECDC:	European Centre for Disease Prevention and Control
ECMO:	Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu
ELISA:	Enzyme linked immunosorbent assay
EUCAST:	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FISH:	Floresan in situ hibridizasyon
GMS:	Gomori metenamine gümüş
H&E:	Hematoksilen eozin
HIV:	Human Immunodeficiency Virus
Hsp:	Heat shock protein
ID:	İmmünodifüzyon
Kİ:	Kolonizasyon indeksi
MALDI-TOF MS:	Matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry
MİK:	Minimum inhibitör konsantrasyon
MUJ:	Mısır unlu jeloz
PAS:	Periyodik Asit Schiff
PCR:	Polimerase chain reaction
rRNA:	Ribozomal ribonükleik asit
Sap:	Salgısal aspartik proteazlar
SARS CoV-2:	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2
SDA:	Sabouraud dekstroza agar
YBÜ:	Yoğun bakım ünitesi

ÖZET

Çaklovica Küçükkaya İ (2022). Yoğun bakımda yatan COVID'li olan ve olmayan hastalarda *Candida* kolonizasyonunun karşılaştırılması. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul.

Bu araştırma, COVID-19 olan ve olmayan yoğun bakım hastalarını; *Candida* türlerinin zamanla değişen kolonizasyon özellikleri açısından karşılaştıran ilk prospektif kohort çalışmasıdır.

Çalışmada *Candida* kolonizasyonunu belirlemek ve karşılaştırmak için 62 COVID ve 60 COVID olmayan YBÜ hastasından 1464 örnek alındı. Tüm örnekler CHROMagar *Candida* ve CHROMagar *Candida* Plus besiyerlerine inoküle edildi ve izole edilen tüm suşlar MALDI-TOF MS kullanılarak tür düzeyinde tanımlandı. Hasta grupları; izole *Candida* türleri, bölgelere göre dağılımları ve risk faktörleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

COVID-19 pozitif hastalar, negatiflere göre oral, rektal ve üriner örneklerde anlamlı olarak daha yüksek kolonize bulundu ($p<0,05$). Üreyen toplamda 471 suş en sık *C.albicans* (%42,25) ve *C. glabrata* (%24,2) olarak tanımlandı. *C. auris* izole edilmedi. Albicans-dışı *Candida* suşları, COVID-19 pozitiflerde diğer hastalara göre oral ($p<0,001$) ve rektal bölgelerde anlamlı olarak daha sık bulundu ($p<0,05$). Mikst *Candida* türleri ile kolonizasyon da yine COVID-19 hastalarında ve orofaringeal bölgede anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). Risk faktörlerinden mekanik ventilasyon ve kortikosteroid kullanımı COVID'li hastalarda olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Bu hastalarda yüksek kolonizasyon oranına rağmen kandidoz gelişim oranı düşük (%9,67) ve COVID olmayanlarla benzer (%6,67) bulundu. Bununla birlikte, COVID pozitiflerde kolonizasyon indeksinin ilk haftadaki artışı, COVID negatif kişilere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$).

Sonuç olarak hastanemiz YBÜ'deki COVID-19 hastalarında yüksek kolonizasyon oranlarına rağmen kandidemi gelişiminin düşük olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte, profilaktik veya ampirik antifungal tedavi planlanırken intrinsek dirençli olabilen albicans-dışı suşlar göz önünde tutulmalıdır. Yine bu hastalarda saptanan yüksek mikst kolonizasyon oranı rutin değerlendirme için kromojenik besiyerinin kullanılmasının önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, *Candida*, kolonizasyon, yoğun bakım ünitesi, risk faktörleri

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 37837

ABSTRACT

Çaklovica Küçükkaya İlvana (2022). Comparison of *Candida* colonization in intensive care unit patients with and without COVID-19: First prospective cohort study from Turkey. İstanbul University, İstanbul Faculty of Medicine, Medical Microbiology Department. Specialization Thesis in Medicine. İstanbul.

This is the first prospective cohort study comparing the time-varying colonization features of *Candida* species in ICU patients with and without COVID-19.

In this study, 1464 samples were taken from 62 COVID and 60 non-COVID ICU patients in order to determine and compare *Candida* colonization. All specimens were inoculated on CHROMagar *Candida* and CHROMagar *Candida* Plus media and all strains identified to the species level using MALDI-TOF MS. Patient groups were compared statistically in terms of isolated *Candida* species, distribution according to regions and risk factors.

Patients with COVID-19 compared to non-COVID-19 patients were found more frequently colonized in oral, rectal and urine samples ($p < 0.05$). A total of 471 strains were identified most commonly as *C. albicans* (42.25%) and *C. glabrata* (24.2%). *C. auris* was not isolated. Non-*albicans Candida* strains were found significantly more frequent in patients with COVID-19 in oral ($p < 0.001$) and rectal regions ($p < 0.05$). Colonization with mixed *Candida* species was also found to be significantly higher in the oropharyngeal region in COVID-19 patients ($p < 0.05$). Mechanical ventilation and using corticosteroid were found higher in COVID-19 patients ($p < 0.05$) as risk factors. Despite the high colonization rates, patients with and without COVID-19 had a low and similar rate of candidosis 9.67% and 6.67% respectively. The increase in the colonization index in COVID positives in the first week was found to be significantly higher than in COVID negative individuals ($p < 0.05$).

As a result, it was determined that despite high colonization rates, the development of candidemia was low in COVID-19 patients in the ICU of our hospital. However, non-*albicans* strains that may be intrinsically resistant should be considered when planning prophylactic or empirical antifungal therapy. Also, the high mixed colonization rate detected in these patients emphasizes the importance of using chromogenic media for routine evaluation.

Keywords: COVID-19, *Candida*, colonization, intensive care unit, risk factors

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 37837



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu Coronavirus disease-19 (COVID-19) hastaları akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) yakalanma ve beraberinde ko-enfeksiyon oluşturma riski taşımaktadır. Özellikle yoğun bakıma alınan ve mekanik ventilasyon ihtiyacı oluşan ya da uzun süreli hastane yatışı olan kritik durumdaki hastalarda mantar enfeksiyonu gelişimine yatkınlık bulunmaktadır (1). Aynı virüs ailesinden olan SARS-CoV-1'in etken olduğu 2003 yılındaki severe acute respiratory syndrome (SARS) salgınında gerçekleşen ölümlerin %25-73,7'sinin ana nedeninin mantar enfeksiyonları olduğu bildirilmiştir (2). COVID-19 hastalarında da benzer şekilde invazif kandidoz insidansının arttığı bildirilmektedir (3-5).

Aşırı inflamasyonun solunum yolunda mukoza membranını bozup kommensal *Candida* türlerinin invazif hale gelmesi için fırsat sağlaması ile birlikte, artmış invazif kandidoz oranının doğrudan COVID-19'un kendisiyle ilişkili olup olmadığı kesinlik kazanmamıştır. Bu konuda sepsis sonucu bağırsak mikrobiyotasının artmış translokasyonu ve mikrobiyota kompozisyonundaki değişiklikler ile kommensal/kolonizan *Candida* türlerinin etken haline gelmesi veya pandemi sırasında değiştirilmiş uygulamalar araştırılması gereken konular olarak vurgulanmaktadır (3,6). Hastalarda ekstrakorporal membran oksijenizasyonu (ECMO) gereksinimi ve kortikosteroid kullanımı COVID-19'da spesifik risk faktörleri olarak düşünülmekle birlikte, bu durumlar ile invazif kandidoz arasında ilişki bulamayan çalışmalar da mevcuttur (3,5). Yoğun bakımda yatan hastalara uygulanan standart oral bakımın sürdürülmesinin enfeksiyon kontrol kaygısından dolayı zorlaşması, bu durumun da hastalarda orofaringeal *Candida* kolonizasyonunda artışa neden olduğu vurgulanmakta, ayrıca bu hastalara uygulanan solunum desteği ile bu durumun kombinasyonun invazif kandidozun artışına neden olabileceği öne sürülmektedir (5).

Dünya literatüründe bu hastalarda fırsatçı mantar enfeksiyonlarının oluşumuna zemin hazırlayan *Candida* kolonizasyonunu inceleyen geniş çaplı bir araştırma bulunmamaktadır. Buna ek olarak bu kolonizasyona neden olan faktörlerin, COVID'li olmayan yoğun bakım hastalarından farkı olup olmadığı da bilinmemektedir.

Bu araştırma ile kolonize olan hastalardan izole edilen *Candida* suşlarının türü, bu hastalarda olası bir fırsatçı enfeksiyon gelişiminde erken antifungal uygulaması konusunda yol gösterici olacaktır. COVID-19 hastalarının COVID-19 olmayan hastalara göre belirli ve özellikle antifungallere dirençli olabilecek *Candida* türleri ile kolonizasyona daha yatkın olup olmadıkları ve olası ilişkili faktörler belirlenecektir. Böylece bu hastalar yoğun bakımda yatırılacağı zaman bu konu açısından dikkatli olunması ve tedbir alınması sağlanacaktır. Ek olarak kolonize *Candida* türlerinin belirlenmesi kandidemi durumunda antifungal seçimine yol gösterici olacaktır. Bu önlemlerin hastanede yatış süresi ile maliyetin düşmesine de katkı sağlaması beklenmektedir.

Bu çalışmada kullanılacak yöntem, tanımlanmasında sorun yaşanan bir tür olan *C. auris*'in identifikasyonunu da sağlayabilmektedir. Böylece bu mayanın varlığı erken tespit edilerek, hastane enfeksiyonu/salgınlarının gelişiminin önüne geçmek için gerekli tedbirlerin alınması sağlanacaktır. Bu çalışmanın sonucunda COVID-19 hastalarının önemli hastane enfeksiyonu patojeni olan *C. auris* kolonizasyonu için artmış risk taşıyıp taşımadıkları veya hangi durumlarda daha yatkın oldukları belirlenecektir. *C. auris* ile bir salgın yaşanması durumunda yoğun bakım ünitelerinin kapatılması gerekeceği göz önüne alındığında, bu durumun da önüne geçilmesine olanak sağlanacaktır.

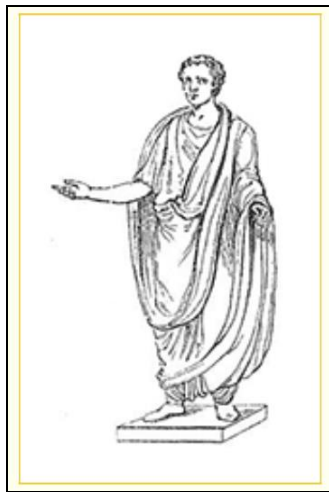
2. GENEL BİLGİLER

2.1. CANDIDA CİNSİ

2.1.1. Tarihçe

Candida'ya bağlı pamukçuk olduğu düşünülen oral lezyonlar tarihte ilk kez Hippocrates tarafından tanımlanmıştır (6). Langenbeck 1939'da tifolu bir hastanın oral aftlarında mantar tespit etmiş; ancak bu aftın mantardan ziyade tifo bakterisi kaynaklı olduğunu öne sürmüştür. Bennett 1844'te Langenbeck'in vardığı bu sonucu eleştirerek pnömotorakslı bir hastanın balgamında bu mikroorganizmanın varlığını gözlemlemiş ve bu canlının Langenbeck'in de işaret ettiği mikroorganizma olmakla birlikte konağın yaşamsal fonksiyonlarının baskılanması ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Berg ise 1846'da ağızda aftöz membranlara sebep olan pamukçuğun nedeninin bir mantar olduğunu ve sağlıklı çocuklarda daha az gözlendiğini belirtmiş; ayrıca mantarın varlığı gösterilmeden sadece klinik bulgularla bu hastalığın tanısının konulamayacağını vurgulamıştır (7).

Pamukçuk hastalığı etkeni için *albicans* (alba=beyaz) teriminin ilk kullanımı 1847'de Robin tarafından "*Oidium albicans*" olarak isimlendirilmesiyle gerçekleşmiştir. Tarihte *Candida albicans* için farklı isimlendirmeler yapılmakla birlikte 1890'da Zopf tarafından kullanılan "*Monilia albicans*" (8) ve ardından 1923'te Berkhout tarafından kullanılan "*Candida albicans*" günümüze ulaşanlar olmuştur. (9,10). Bahsi geçen "Candida" terimi Romalı senatörlerin giydiği toga isimli kıyafetin, en beyaz renkli olanı "Toga Candida"dan köken almıştır (Şekil 1) (11,12).



Şekil 1: Toga Candida (12)

2.1.2. *Candida*'ların Sınıflandırması ve Taksonomik Değişiklikler

Candida türleri, Ascomycota bölümünde bulunan Saccharomycetes sınıfı içerisindeki Saccharomycetales takımındaki Saccharomycetaceae ailesi'nde yer almaktadır.

Tıbbi öneme sahip *Candida*'ların çoklu gen analizleri ile üç dala (monofiletik gruba) ayrıldıkları belirlenmiştir (13) :

- Grup 1: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*
- Grup 2: *Candida guilliermondii*, *Clavispora (Candida) lusitaniae*, *Candida famata* (telemorfu *Debaryomyces hansenii*)
- Grup 3: *Candida glabrata*, *Candida krusei* (telemorfu *Issatchenkia orientalis*)

Candida'ların eşeyli ve eşeysiz üreme özelliklerine göre sırasıyla telemorf ve anamorf olarak tanımlanan farklı isimlendirmeleri mevcuttur. Ancak 2013'ten itibaren American Society for Microbiology (ASM) bu farklı isimlendirmelerin kaldırılması ve tür seviyelerinde tek bir isim üzerinde uzlaşılması gerekliliğini vurgulamıştır (14).

Gelişen moleküler tanımlama yöntemleri ve sekanslama ile bazı *Candida* türlerinin fenotipi aynı, genotipi ise farklı olan birkaç kriptik türden meydana gelen kompleksler olduğu ortaya çıkmıştır. Bunlar; *Candida albicans* kompleksi (*Candida albicans* sensu stricto, *Candida dubliniensis*, *Candida africana*), *Candida parapsilosis* kompleksi (*Candida parapsilosis* sensu stricto, *Candida metapsilosis*, *Candida orthopsilosis*), *Candida glabrata* kompleksi (*C. glabrata* sensu stricto, *Candida nivariensis* ve *Candida bracarensis*), *Candida haemulonii* kompleksi (*Candida haemulonii* sensu stricto, *Candida duobushaemulonii*, *Candida pseudohaemulonii*, *Candida vulnera*) ve *Candida guilliermondii* kompleksi (*Candida guilliermondii*, *Candida fermentati* ve *Candida caprophila*)'dir (7,15,16).

2.1.3. *Candida*'ların Genel Morfolojik, Üreme ve Biyokimyasal Özellikleri

Candida türleri 3-5 µm büyüklüğünde mikroskopik olarak oval görünümde olan mayalardır. Bu mantarlar tomurcuklar (blastokonidyum), klamidospore, germ tüpü veya psödohifler oluşturabilmektedir. Histolojik incelemede *Candida*'lar hematoxilen-eozin (H&E) ile zayıf, periyodik asit Schiff (PAS), Gomori metenamin gümüş (GMS) ve Gridley mantar boyası ile iyi boyanma özelliği gösterirler. Bu mantarlar Gram boyama ile Gram pozitif olarak boyanırlar (17).

Candida türleri kültürlerin çoğunda 24-48 saatlik sürede üreyerek; pürüzsüz, beyaz, kremamsı, kubbeli koloniler oluşturmaktadır. Bu mantarlar aerobik koşullarda 25-30°C' de

iyi üreme göstermekle birlikte, birçoğu 37°C ve üzerindeki sıcaklıkları da üreyebilmektedir (17). *C. albicans* ve diğer bazı türler ayrıca, fenotipik geçiş (switching) ile geri dönüşümlü olarak tipik pürüzsüz kolonilerden yıldızimsı kolonilere varan farklı fenotipte morfolojik özellikler gösterebilmektedir. Fenotipik geçiş sayesinde, *C. albicans*'ın konakta birçok farklı çevresel koşula rağmen hayatta kalabildiği düşünülmektedir (7).

Candida türleri karbonhidratları fermente etme, asimilasyon yetenekleri ve üreme özelliklerine göre birbirlerinden ayrılırlar. Farklı *Candida* türlerine ait biyokimyasal özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir (18).



Tablo 1: Bazı *Candida* türlerinin üreme, asimilasyon ve fermentasyon özellikleri (18)

Organizma	Üreme Özellikleri		Germ tüp oluşturma	Üreaz (25°C'de)	Asimilasyon Özellikleri												Fermentasyon Özellikleri							
	Sikoheksimit varlığında, 25°C'de üreme	SDA'da 37°C'de üreme			Glikoz	Maltoz	Sükroz	Laktoz	Galaktoz	Melibiyoz	Sellobiyoz	İnositol	Ksiloz	Rafinoz	Trehaloz	Dulcitol	KNO ₃	Glikoz	Maltoz	Sükroz	Laktoz	Galaktoz	Trehaloz	Sellobiyoz
<i>C. albicans</i>					+	+	d	0	+	0	0	0	+ ^d	0	+	0	0	+	+	0	0	d	d	0
<i>C. dubliniensis</i>	+	+	+	0									0 ^d		0 ^d			+	+	0	0	d	d	0
<i>C. tropicalis</i>	0 ^d	+	0	0	+	+	+ ^d	0	+	0	+ ^d	0	+	0	+	0	0	+	+	+ ^d	0	+ ^d	+ ^d	0
<i>C. parapsilosis</i>	0	+	0	0	+	+	+	0	+	0	0	0	+	0	+	0	0	+	0	0	0	d	0	0
<i>C. lusitaniae</i>	0	+	0	0	+	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	0	+	0 ^d	d	0	+ ^d	d	+
<i>C. guilliermondii</i>	+	+	0	0	+	+	+	0	+	+	+	0	+	+	+	+	0	+	0	+ ^z	0	+ ^z	+ ^z	0
<i>C. kefyr</i>	+	+	0	0	+	0	+	+ ^d	+	0	+ ^d	0	+ ^d	+	0	0	0	+	0	+	+ ^d	+	0	0
<i>C. rugosa</i>	0	+	0	0	+	0	0	0	0 ^d	0	0	0	d	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>C. zeylanoides</i>	+	0 ^d	0	0	+	0	0	0	0	0	0 ^d	0	0	0	+	0	0	0 ^z	0	0	0	0	0 ^d	0
<i>C. glabrata</i>	0	+	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	+	0	0	0	0	+ ^d	0
<i>C. krusei</i>	0	+	0	+ ^d	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0
<i>C. lipolytica</i>	+	+	0	+	+	0	0	0	d	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

0: Negatif, d: değişik varyasyonlarda, z: zayıf reaksiyon görülebilir

2.1.4. *Candida* Türlerinin İdentifikasyonu

2.1.4.1. Mısır Unu-Tween 80 Agarda (MUJ) Morfolojik Özelliklerinin Saptanması (Dalmau Plate Yöntemi)

MUJ besiyeri, *Candida*'ların morfolojilerinin belirlenmesi ve tür tanımlamasında yol gösterici olarak kullanılır. Mayalar besiyerine çizgi şeklinde inoküle edilir ve üzerleri lamelle kapatılarak 28°C' de 2-3 günlük inkübasyon sonrası mikroskop altında incelenir. *C. albicans* ve *C. dubliniensis*'in klamidospor oluşturmaları türlerine özgüdür. Ancak *C. albicans* tek tek duran klamidosporlar meydana getirirken, *C. dubliniensis*'in klamidosporları kısa dallanmış hiflerin ucunda kümeler oluşturur (19,20,21). *C. glabrata* ve *C. auris* dışındaki *Candida* türleri gerçek veya yalancı hifler oluştururlar (22).

2.1.4.2. Germ tüp testi

Bu deney *C. albicans* ve *C. dubliniensis* blastosporlarının belirli koşullar altında gerçek hif (germ tüp) oluşturması esasına dayanmaktadır. Bu deneyde suşlara ait koloniler serumda süspanse edilerek, 35-37°C'de üç saatten uzun olmayacak şekilde inkübe edilir. Ardından süspansiyondan lam-lamel arası preparat hazırlanarak, germ tüp oluşumu açısından inceleme yapılır (15).

2.1.4.3. Kromojenik besiyerlerinde morfolojik özelliklerin belirlenmesi

Klinik örneklerin primer kültüründe sık görülen bazı *Candida* türlerinin farklı renkteki koloniler ile ayırmalarına olanak sağlayan ticari kromojenik besiyeri arasından en yaygın kullanılanı CHROMagar *Candida*'dır. Bu besiyerlerin tanımlama özelliği farklı türlerin spesifik enzimleri ile kromojenik maddeler arasındaki reaksiyon sonucu farklı renkte kolonilerin oluşması esasına dayanmaktadır. Kromojenik agarlara ekilen *Candida* türleri, 35-37°C' de 24-48 saatlik bir inkübasyondan sonra, oluşturdukları renklere dayanarak tanımlanırlar. Bu besiyerinde; açık yeşil renkli koloniler *C. albicans*, koyu yeşil renkli koloniler *C. dubliniensis*, koyu mavi/metalik-mavi renkliler *C. tropicalis*, açık gül rengindeki kuru koloniler ise *C. krusei* olarak ön tanımlanırlar (23). Son zamanlarda özellikle YBÜ'lerde salgınlara neden olabilen, çoklu antifungal direnci nedeniyle tedavisinde zorluklar yaşanan ve ayırt edilmesi sorunlu olan *C. auris*'in daha kolay ve hızlı tanımlanabilmesini sağlayan CHROMagar *Candida* Plus besiyeri geliştirilmiştir. Bu tür bu besiyerinde etrafında mavi hale bulunan beyaz renkli koloniler meydana getirir (24).

2.1.4.4. Ticari asimilasyon ve fermentasyon kitleri

Candida cinsi mayalar; spesifik karbonhidratları ve nitrojeni kullanma paternlerine göre ayrılabilir. Bu mantarlar karbonhidratları hem oksidatif (asimilasyon), hem de aerobik (fermentasyon) olarak kullanabilme özelliğine sahiptirler (25). Mayalar asimilasyon ve fermentasyon özelliklerine dayanarak identifiye eden klasik yöntem olan Wickerham yöntemi, zaman alıcı ve deneyim gerektirmesi nedeniyle rutin kullanıma elverişli değildir (20). Mayaların tanımlanması amacıyla günümüzde API 20C, API ID32C, VITEK, Phoenix gibi değişik ticari kitler ve otomatize sistemler üretilmiştir (25,17).

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

Matrix associated laser desorption ionization time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS), mantar tanımlanmasında kullanılan yeni yöntemlerden biridir. Bu yöntemin temelinde ribozomal proteinler esas alınmaktadır. Tüm hücreler/ekstrakt kimyasal matriks içine konulur ve lazerle iyonize edilir. Örnek MS içerisine bir şırınga pompası ile püskürtülür. Damlacıklar buharlaştıkça, yükler damlacıkların içinde bulunan moleküllere transfer olur ve çoklu yüklü iyonlar oluşur. Serbest haldeki iyonlar elektromanyetik alanda hızlanıp tüplere geçer. Moleküllerin dedektöre aktarılan kütle-yük oranı analizi sonucu tanımlama yapılır (26).

2.1.4.6. Nükleik Asit Temelli Yöntemler

Bazı *Candida* türleri kolayca tanımlanabilir birkaç morfolojik ve biyokimyasal varyasyon sunduğundan, fenotipik tanımlama yöntemlerinin sınırlamalarının üstesinden gelmek için moleküler biyolojik teknikler geliştirilmiştir. Moleküler tanımlama için, *Candida* türlerini DNA tabanlı yöntemlerle saptamak ve ayırt etmek için çeşitli prosedürler önerilmiştir. Bunlar arasında Elektroforetik Karyotipleme, PCR, Nükleik Asit Dizi Bazlı Amplifikasyon, DNA-Mikrodizileme, Floresan In Situ Hibridizasyon ve Multilocus sequence typing (MLST) gibi teknikler bulunmaktadır. (27, 28, 29).

2.1.5. Tıbbi Önemi Olan *Candida* Türleri ve Özellikleri

2.1.5.1. Klinik Örneklerde Daha Sık Görülen *Candida* Türleri

- *Candida albicans*

Bu tür kandidozun en sık sebebidir ve vücudun her bölgesinde akut, subakut veya kronik enfeksiyonlara sebep olabilir. Normal floranın bir üyesi olarak *C. albicans* ciltte, ağızda, vajinal ve gastrointestinal yolda bulunabilir. Bu türün mısır unu-Tween 80 agarda 25°C’de 72 saat inkübasyon sonucunda büyük, kalın duvarlı, genellikle tek başına bulunan terminal

klamidosporlar oluşturması karakteristiktir. Bir diğer önemli özelliği de germ tüp testinin pozitif olmasıdır (15).

- ***Candida glabrata* kompleksi**

Eskiden *Torulopsis* cinsi içinde yer alan *C. glabrata*, daha sonra *Candida* cinsi içine alınmıştır. Günümüzde bu maya *Candida glabrata* sensu stricto, *Candida bracarensis* ve *Candida nivariensis*’ten oluşan bir kompleks içinde değerlendirilmektedir. Diğer *Candida* türlerine kıyasla daha yavaş üreyen bu mayalar kolesterole bağımlılık göstermektedir. MacConkey agar gibi özelleşmemiş besiyerlerinde de küçük koloniler şeklinde üreyebilen bu mantarlar, mısır unu Tween 80 agarda 25 C’de 72 saat inkübe edildiğinde tek tomurcuklu oval maya hücreleri görülür, psödohif ise görülmez (15).

- ***Candida tropicalis***

Özellikle nötropenik ya da hematolojik maligniteli hastalarda olmak üzere, bazı mukozal bölgelerde kolonizan olarak izole edilebilmekle birlikte immünkompromize hastalarda enfeksiyona neden olabilmektedir. *C. tropicalis* Mısır unu-Tween 80 besiyerinde, 25 C’de 72 saat inkübasyon sonrasında, ince, uzun psödohifler ve bu psödohifler boyunca tek başına veya küçük gruplar halinde blastokonidyumlar oluşturmaktadır. Buna ek olarak, nadiren de olsa gözyaşı damlası şeklinde birkaç tane klamidospor görülebilir (15).

- ***Candida parapsilosis* kompleksi**

Candida parapsilosis sensu stricto, *Candida orthopsilosis* ve *Candida metapsilosis* 2005’ten beri bu kompleksin içinde ayrı türler olarak değerlendirilmektedir. Fenotipik olarak birbirinden ayırt edilemeyen bu türler; ancak moleküler yöntemlerle ayrılabilir. Bu mantarlar fungal endokarditin *C. albicans*’tan sonraki en sık nedeni olup ekinokandin M K’leri diğer *Candida* türlerine kıyasla daha yüksektir. Mısır unu-Tween 80 agarda 25 C’de 72 saat inkübe edildiklerinde psödohifler boyunca tek veya küçük kümeler halinde görülen blastokonidyumlar göze çarpar.  ne çıkan  zellikleri, *C. tropicalis*’e kıyasla daha kısa ve kıvrık ps dohifleri ve bazen görülen, dev hücreler olarak da adlandırılan iri hifal yapılarıdır (15).

- ***Candida krusei***

Bazı kaynaklarda *Pichia kudriavzevii*'nin anamorfı olarak da değerlendirilir. Bu tür kuru, pürüzlü bir koloni morfolojisine sahiptir. Mısır unu-Tween 80 agarda 25°C'de 72 saat inkübe edildiğinde psödohif ve uzun blastokonidyumlar oluşturur. Bu blastokonidyumlar kibrit çöpleri veya ağaç benzeri bir görünümde (15).

- ***Candida lusitanae***

Bazı kaynaklarda *Clavispora lusitanae*'nin anamorfı olarak da değerlendirilir. Mısır unu-Tween 80 agarda 25°C'de 72 saat inkübe edildiğinde dallanmış, kıvrık psödohifler ve bu dohifler üzerinde kısa blastokonidyum zincirleri oluşturur (15).

- ***Candida guilliermondii* kompleksi**

Birbirinden fenotipik olarak ayırt edilemeyen *Candida guilliermondii* sensu stricto, *Candida fermentati* ve *Candida caprophila*'dan oluşan bu kompleks; endokardit, osteomiyelit, üriner sistem enfeksiyonu gibi çeşitli enfeksiyonlara sebep olabilir. Etkenler vücutta dissemine olabilir ve hastalık immünkompromize hastalarda ölümcül seyredebilir. Bu türler tedavi sırasında amfoterisin B'ye direnç geliştirebilir. Kompleks üyeleri mısır unu-Tween 80 agarda 25°C'de 72 saat inkübe edildiğinde; maya hücrelerinden oluşan kümeler nispeten azdır ve kısa psödohiflerin ve septalarında konumlanmış küçük blastokonidyum grupları görülür (15).

2.1.5.2. Klinik Örneklerde Daha Nadir Görülen *Candida* Türleri

- ***Candida kefir***

Geçmişte *C. pseudotropicalis* olarak isimlendirilmiş olan *C. kefir*, bazı kaynaklarda *Kluyveromyces marxianus*'un anamorfı olarak değerlendirilmektedir. Bu tür mısır unu-Tween 80 agarda 25°C'de 72 saat inkübasyon sonucunda psödohifler ve uzun blastokonidyumlar oluşturur. Bu blastokonidyumların yan yana paralel olarak uzanmaları sonucu oluşan yapı ağaç kütüklerine benzetilmektedir (15).

- ***Candida dubliniensis***

C. dubliniensis, mikroskopik özellikleri ve koloni morfolojisi *C. albicans*'a çok benzeyen bir türdür. Bu *Candida* türü, mısır unu-Tween 80 agarda 25°C'de 72 saat inkübe edildiğinde besiyerinde tek terminal klamidospore oluşturan *C. albicans*'ın tersine, çiftler veya küçük kümeler halinde klamidospore oluşturmaktadır (15).

- ***Candida inconspicua***

Biyokimyasal profili *C.krusei* ve *C.norvegensis*'e çok benzemekle birlikte bu türler glikoz fermentasyonu ve eskülin hidrolizi gibi birkaç özellekle ayrılır (15). Bu türde mısır unu-Tween 80 agarda 25°C'de 72 saat inkübe edildiğinde psödohif görülmezken, kısa zincirler oluşturan ovoid blastokonidyumlar görülebilir (17).

- ***Candida lambica***

C. lambica geçmişte *C. krusei* sanılmakla birlikte 1970'lerden sonra farklı bir tür olduğu ortaya konulmuştur. Suda, yiyeceklerde ve çevrede kommensal olarak bulunabilen bu tür, nadiren de olsa özellikle immünsuprese hastalarda enfeksiyon nedeni olabilmektedir. Tanımlamada *C. krusei* ile karışmakla birlikte, günümüzde otomatize sistemler sayesinde doğru identifikasyon yapılabilmektedir. Mısır unu-Tween 80 agarda 25°C'de 72 saat inkübe edildiğinde yer yer dallanmış çok sayıda psödohif görülür (17).

- ***Candida norvegensis***

Biyokimyasal profili *C. krusei* ve *C. inconspicua*'ya çok benzemekle birlikte bu mayalar glukoz fermentasyonu ve eskülin hidrolizi gibi birkaç özellekle birbirlerinden ayrılırlar (15). Mısır unu-Tween 80 agarda 25°C'de 72 saat inkübe edildiğinde küçük blastosporlar ve nadiren psödohifler görülür (17).

- ***Candida auris***

İlk defa 2008 yılında, Japonya'da bir hastanın dış kulak yolundan izole edilen *C. auris* ; kandidemiye ve derin invazif fungal enfeksiyonlara sebep olabilen çoklu ilaca dirençli küresel bir patojendir. *C. auris*'in mikroskopisinde küçük, ovoid, elipsoid tomurcuklanan maya hücreleri görülür. Mısır unu-Tween 80 agarda 25°C'de 72 saat inkübe edildiğinde, mikroskobik incelemesinde hif yapıları görülmez (17).

2.1.6. *Candida* 'ların Virülans Faktörleri

Candida'ya bağlı görülen enfeksiyonların büyük bir kısmı fırsatçı özelliكتedir. Bu enfeksiyonların oluşumundaki en önemli belirleyici ise konağın immün durumudur. Çalışmalarda *C. albicans*'ın bağırsaklardan translokasyon ile veya santral venöz kateter gibi yabancı cisimlerden kana geçtiği gösterilmiştir (30). Bu enfeksiyonların oluşumunda şimdiye dek belirlenen pek çok virülans faktörün etkili olduğu görülmüştür. Ortamın pH değeri,

mayaların adezyon ve biyofilm oluşturma özellikleri, maya-hif morfogenetik değişim, salgısal aspartil proteaz (SAP) ve fosfolipaz gibi enzimler bunların başında gelmektedir (31)

2.1.6.1. Adezyon

Konak dokuları ile ilk bağlantı çeşitli aderans mekanizmaları ile meydana gelir ve bu tutunma gerçekleşikten sonra proliferasyon ve patogenez başlar. *C. albicans* adezyon yeteneği en fazla olan türdür ve bu kapasitesini arttırmak için birden adezin barındırmaktadır (31)

ALS (agglutinin like sequence) gen ailesine ait proteinler, Hwp1 (hyphal wall protein) , SAP, mannan, mannoproteinler ve INT-1 geni adezyon ve virülansla bağlantılıdır(32,33).

2.1.6.2. Biyofilm

C. albicans ve *C. parapsilosis* kateterler,prostatik kapaklar gibi yüzeylerde biyofilm meydana getirir. Biyofilmin kendilerine ait bir ekstrasellüler matriksi vardır ve planktonik formlara kıyasla antifungallere daha az duyarlıdır (32,33).

2.1.6.3. Dimorfizm

Dimorfik mantarlar, çevresel koşullara göre maya veya hifal formlarında bulunabilmektedir. Bu iki morfoloji arasında geçiş yapmak, koşullara göre bu mantarlara avantaj sağlar. Maya formu, kan dolaşımına geçerek disseminasyonla derin dokuları enfekte etmeye uygunken, hif formları konağın doku katmanlarına invazyon ve fagositozdan kaçış açısından avantajlıdır (32,33).

2.1.6.4. Fenotipik Dönüşüm

Fenotipik dönüşüm, virülans ile yakından ilişkili olup, *Candida*'nın hayatta kalma becerisine, invazyon yeteneğine ve konağın immün yanıtından kaçışına katkı sağlar. Yüksek frekanslı fenotipik dönüşüm koloni morfolojilerinde de gözlenebilir (34).

2.1.6.5. Enzimler

- **Proteinaz**

SAP gen ailesi tarafından kodlanan SAP farklı pH seviyelerinde aktivite gösteren 10 farklı izoenzimden oluşur. Bu enzim konağa ait kolajen, laminin, fibronektin, müsin gibi yüzey proteinlerine geniş çapta etki gösterir (32,33).

- **Fosfolipaz**

Fosfolipaz enzimi *Candida* 'ların gelişiminde, mantar hücre duvarının yeniden yapılandırılmasında ve konak dokularına ait fosfolipidlerin parçalanması aracılığıyla doku invazyonunda büyük öneme sahiptir(32,33).

2.2. KANDİDOZDA KLİNİK TABLOLAR, EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Candida türleri toprakta, suda, yiyeceklerde, bitki ve hayvanlarda yaygın olarak bulunabilirler. Sağlıklı insanlarda cilt ve mukoz membranlarında kommensal olarak bulunur ve herhangi bir nedenle konak savunma sistemi bozulduğunda patojenite kazanabilir. Bu nedenle enfeksiyonlarının çoğunlukla endojen floradan kaynaklandığı düşünülmektedir. Sistemik *Candida* enfeksiyonları için en sık giriş yolu gastrointestinal sistemdir (35). Nadiren vajinal kandidozlu anneden bebeğine vertikal bulaşma, yatan hastalar arasında ya da sağlık çalışanlarından nozokomiyal geçiş gibi insandan insana bulaşma da söz konusu olabilir (36). Hastanede yatan hastalarda kolonizasyonun, sağlıklı kişilere göre daha fazla olduğu saptanmıştır (37)

Klinik örneklerde sıkça karşılaşılan patojenik *Candida* türleri *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* ve *C. kefyr*'dir. Daha nadir izole edilmekle birlikte *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. utilis*, *C. valida*, *C. inconspicua*, *C. norvegensis*, *C. rugosa*, *C. lambica* ve *C. lipolytica* da insanlarda enfeksiyonlara neden olabilmektedir. *C. albicans* bu türler içerisinde lokal ve sistemik enfeksiyonlara en sık yol açan ve klinik örneklerden en sık izole edilen türdür. Ancak albicans-dışı *Candida*'lar olarak da tanımlanan diğer türlerin sıklığı başta bazı özellikli grupları olmak üzere giderek artmaktadır (38).

C. albicans en sık görülen tür olmakla birlikte, albicans-dışı *Candida* türlerinin sıklığında artış bildirilmektedir. Kullanılan antibiyotiklerle konakların doğal mikroflora dengesinin mantarlar lehine bozulması ve immünsüprese hastaların yaygınlığı bu türlerin artışına neden olabilir (39-41). Ayrıca ikinci jenerasyon azol antifungallerin yaygın kullanımıyla birlikte, flukonazole daha az duyarlı (*C. glabrata*) ya da doğal dirençli (*C. krusei*) izolatlarda belirgin artış bildirilmektedir (41). Sağlıklı insanlarda kolonizasyona yol açan ve immünitesi

baskılanmış kişilerde enfeksiyona sebep olabilmekte, kimi olgularda ekinokandinlere de direnç geliştirdiği bildirilmektedir (15).

Candida enfeksiyonları, çoğunlukla hastanın kendi florasından kaynaklanan endojen ve fırsatçı enfeksiyonlardır (42). Yüzeyel veya invazif olabilen bu enfeksiyonun yayılım şiddeti *Candida* türünün virülans özelliği ve konağın immün durumu tarafından belirlenmektedir. *C. albicans* tüm *Candida* enfeksiyonlarında en sık etken olan türüdür. Albicans-dışı *Candida*'lar arasında hem yüzeyel hem de invazif kandidoza sıklıkla yol açan türler ise *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*'tir Tablo 2'de *Candida*'ların neden oldukları enfeksiyon tabloları gösterilmiştir (42).

Tablo 2 *Candida* türlerinin neden olabildiği yüzeyel ve invazif enfeksiyonlar (42)

Yüzeyel <i>Candida</i> Enfeksiyonları	İnvazif <i>Candida</i> Enfeksiyonları
Oral kandidoz	Hematojen kandidoz (kandidemi)
Özofajit	Gastrointestinal kandidoz
Vulvovajinit	Merkezi sinir sistemi kandidozu
Deri ve tırnak enfeksiyonları	Pulmoner kandidoz
	Miyokardit
	Endokardit
	Peritonit

2.2.1. Yüzeyel *Candida* Enfeksiyonları

Candida kaynaklı yüzeyel lezyonlar, sıklıkla oral ve vajinal mukozal bölgelerde görülmekle birlikte özellikle immümsuprese bireylerde, cilt ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarına neden olabilmektedir (42).

2.2.2. İnvazif *Candida* Enfeksiyonları

Candida'lar çeşitli predispozan faktörlerin varlığında (Tablo 3) invazif enfeksiyon oluşturabilmektedir. Kan dolaşımına geçen *Candida*'lar kandidemi yaparak, farklı organ tutulumlarına neden olabilmektedir (22).

Tablo 3: Kandidoz için risk faktörleri (11)

Sistemik Risk Faktörleri	Lokal Risk Faktörleri
<u>Fizyolojik</u> Yaşlılık Yenidoğan dönemi (Düşük doğum ağırlığı) Gebelik	<u>Dişler</u> Takma Dişler Yetersiz ağız bakımı
<u>Endokrin hastalıklar</u> Diabetes mellitus Hipotiroidi	<u>Epitelial Değişiklikler</u> Atrofi Hiperplazi Displazi
<u>Beslenme Bozuklukları</u> Demir eksikliği Folat eksikliği B12 vitamin eksikliği	<u>Tükürük Miktarında Değişiklik</u> Sjögren's Sendromu Kserostomi İlaç kullanımı Radyoterapi
<u>Maligniteler</u> Lösemi Agranülositoz	<u>Tükürük Özelliğinde Değişiklik</u> pH düşüklüğü Glukoz yüksekliği
<u>İmmün Defektler</u> İmmünsüpresyon (AIDS) Timik aplazi Kortikosteroid kullanımı Kanser ilaçları	<u>Kommensal Flora</u>
	<u>Yüksek Karbonhidratlı Diyet</u>
	<u>Sigara Kullanımı</u>

2.3. YOĞUN BAKIM HASTALARINDA CANDIDA ENFEKSİYONLARI

Candida'lar günümüzde YBÜ'lerdeki başlıca patojenler arasında yerini almıştır. Özellikle kolonize hastalarda *Candida*'lara bağlı invazif enfeksiyon görülme sıklığındaki artış önemli bir mortalite nedeni haline gelmektedir (43). Hastaların birden fazla vücut bölgesinde kolonizasyon olması, enfeksiyonların gelişim ve yaygınlığını etkileyen önemli bir risk faktörüdür. YBÜ'de uzun süreli yatış ile birlikte, kullanılan bazı antibiyotiklerin etkisiyle

floradaki değişimler ve damar içi kateter gibi yabancı cisimlere maruziyet de bu hasta grubunda *Candida* enfeksiyonlarının daha sık görölme nedenleri arasındadır. Günümüzde *C. auris* gibi YBÜ'lerde salgınlara neden olabilen ve çoklu antifungal direnci nedeniyle tedavide başarısızlıklar yaratabilen *Candida* türlerinin varlığı, bu hasta grubundaki kolonizasyon taramalarını daha değerli bir konuma taşımaktadır. YB hastalarında kandidozun erken saptanabilmesi için sürveyans kültürlerinin alınmasıyla yapılan kolonizasyon takibinin etkisi ve maliyeti günümüzde araştırılmaktadır. (44)

2.4. CANDIDA ENFEKSİYONLARINDA LABORATUVAR TANISI

Candida enfeksiyonlarının laboratuvar tanısı, hastalığın yüzeysel veya sistemik olmasına göre farklılık göstermektedir. Yüzeysel enfeksiyonlarda direkt mikroskopik inceleme ve kültür yöntemleri ön plandayken, sistemik enfeksiyonlarda immünolojik yöntemlere de başvurulmaktadır (45)

2.4.1. Konvansiyonel Yöntemler

2.4.1.1. Direkt mikroskopik inceleme

Klinik örneklerde direkt bakı mantarların varlığını saptamak için hızlı ve yol gösterici bir incelemedir. Bu amaçla klinik örnek %10-20 KOH içeren kalkoflor beyazı ile muamele edildikten sonra floresan mikroskopunda veya Gram, Giemsa, H&E, PAS gibi boyalarla boyandıktan sonra ışık mikroskobu altında incelenmektedir. Elde edilen morfolojik bulgulara göre materyalin kültürü için uygun besiyerlerinin seçimi de mümkün olabilmektedir (22).

2.4.1.2. Kültür

Klinik örneklerden izole edilen mayaların enfeksiyon lehine yorumlanması, örneğin alındığı bölgeye göre değişkenlik göstermektedir. Steril bölgelerden alınan örneklerdeki üremeler enfeksiyonu işaret ederken, florasında maya bulunduran vücut bölgelerindeki maya izolasyonlarının yorumlanması hastanın klinik durumu ve maruz kaldığı risk faktörleriyle birlikte yapılır (31).

Kültürlerin duyarlılığı klinik örneğin alınma şekli, kullanılan besiyeri, ekim şekli ve transport süresi gibi pek çok faktöre bağlıdır. Örneklerin ekimi yapılırken tıbbi önemi olan mantarların izolasyonu için biri selektif, diğeri selektif olmayan en az iki besiyeri kullanılmalıdır. Saprofit küflerle kontaminasyonu engellemek için besiyerlerine sikloheksimit de eklendiğinden, bu maddeye duyarlı mayaların da izole edilebilmesi için sikloheksimit içermeyen bir besiyeri de kullanılmalıdır. SDA veya beyin kalp infüzyon agar (BHI) en sık kullanılan besiyerleridir.

Bunlara ek olarak CHROMagar *Candida* gibi selektif ve ayırt edici besiyerlerinin kullanılması da klinik örneklerdeki mikst *Candida* üremelerinin belirlenmesinde yol gösterici olmaktadır. Ayrıca hemokültürlerde mantar izolasyonları için de farklı ticari markalar tarafından özel kan kültürü şişeleri üretilmiştir (46).

2.4.2. İmmünolojik Yöntemler

2.4.2.1. Antikor Saptayan Testler

Bu testler daha çok sistemik *Candida* enfeksiyonlarının hızlı tanısında kullanılmaktadır. Ancak antimannan antikorları sağlıklı bireylerde veya yüzeysel enfeksiyonlarda da bulunabildiğinden tanıda yetersiz kalabilmektedir. Antimannan antikoru dışında enolaz, ısı şok proteinleri (Hsp) ve spesifik mannozitler gibi antijenlere karşı oluşan antikorların saptanması da sistemik enfeksiyonların tanısında araştırılmaktadır (9).

2.4.2.2. Antijen Saptayan Testler

Bu amaçla günümüzde daha çok lateks aglütinasyon ve ELISA yöntemleri kullanılmaktadır. Özellikle immün yetmezlikli hastalarda antikor seviyelerinin düşük olması nedeniyle tanıda yaşana sorunlar, antijen saptayan testlerin önemini arttırmıştır. Bu amaçla mannan, enolaz, bazı spesifik mannozitler gibi antijenleri saptayan kitler geliştirilmiştir (42).

İmmünolojik tanısal testlerin standardizasyon ve yorumlama problemlerinden dolayı invazif kandidoz tanısında tek başına kullanılmaması gerektiği ve bu testlerin konvansiyonel yöntemlere ek olarak yapılmalarının uygun olduğu bildirilmektedir (47).

2.4.3. Moleküler Yöntemler

Moleküler amplifikasyon teknikleri, klinik numunede bulunan küçük miktarlardaki mantar DNA'sının doğrudan tespit edilmesiyle hızlı ve hassas tanımlamayı mümkün kılmaktadır. Bu tekniklerin çoğu çeşitli genetik dizileri (18S rDNA, 28S rDNA, 5.8S rDNA ve mitokondriyal DNA) hedefleyen PCR yöntemleriyle kan, serum, plazma, bronkoalveolar lavaj gibi farklı örneklerde çok çeşitli mantarların tespiti için geliştirilmiştir. Bu amaçla kullanılan çeşitli tekniklerin duyarlılığı ve özgüllüğü değişken olmakla birlikte, klasik kültür temelli yöntemlerle karşılaştırıldığında duyarlılıkları çoğunlukla daha yüksektir (48).

2.5. CANDIDA KOLONİZASYONU VE KOLONİZASYON İNDEKSİ

Candida kolonizasyonunun birden fazla vücut bölgesinde olması ileride gelişebilecek *Candida* enfeksiyonları riskini arttırmaktadır. YBÜ hastalarında uzun süreli yatışla birlikte ilerleyici kolonizasyon gelişme olasılığı nedeniyle bu konuda takip yapılmasının gerekliliğini

ortaya çıkarmıştır. Kolonizasyonun varlığı ve/veya birden fazla vücut bölgesini kapsamaması hastalarda antifungal kullanımı açısından soru işaretleri yaratmış ve gereksiz/aşırı kullanım endişesini ortaya çıkarmıştır. Bu durumdaki hastalara yaklaşımın standardize edilebilmesi ve *Candida* kolonizasyonlarının invazif enfeksiyonlara dönüşüp dönüşmeyeceğini daha doğru tahmin edebilmek için bir markır belirlenmiştir. Bu amaçla Pittet ve ark (49) hastalarda *Candida* ile kolonize olan bölgelerin sayısını örnek alınan bölge sayısına oranlayarak kolonizasyon indeksini (Kİ) tanımlamışlar ve 0,5'i eşik değer olarak belirlemişlerdir.

2.6. CANDIDA'LARDA ANTİFUNGAL DİRENÇ

Dünya çapında örneklenmiş klinik izolatlar üzerinde gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalar, *Candida*'lar arasında farklı duyarlılık paternlerini ortaya koymaktadır. *Candida* türlerinin çoklu izolatlarıyla yapılan çalışmalar sonucunda belirlenen farklı ilaçlara direnç sıklığı temelinde bildirilen türe ait intrinsek direnç paternleri Tablo 4'de gösterilmiştir (50). Örneğin; Daha sık görülen türler arasından *C. krusei* azollere doğal dirençlidir ,yine *C. glabrata* azollere, *C. parapsilosis* ise ekinokandinlere karşı doğal olarak düşük duyarlılığa sahiptir (51). Ayrıca *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. glabrata* ve *C. krusei*'nin polyenlere karşı duyarlılıkları da genel olarak daha düşüktür (52,53). Bir veya birden fazla ilaca karşı daha düşük duyarlılığa sahip olduğu bildirilen nadir *Candida*'ların sayısı giderek artmaktadır(52).

Tablo 4: *Candida* cinsi mayaların türe göre intrinsek antifungal duyarlılık paternleri (50)

<i>Candida</i> Türü	Flukonazol	Ekinokandinler	Amfoterisin B
<i>C. albicans</i>	S	S	S
<i>C. auris</i>	X	X	X
<i>C. ciferrii</i>	X	-	-
<i>C. dubliniensis</i>	S	S	S
<i>C. duobushaemulonii</i>	X	X	X
<i>C. fermentati</i>	-	X	-
<i>C. glabrata</i>	I	S	S
<i>C. guilliermondii</i>	X	X	-
<i>C. haemulonii</i>	X	X	X
<i>C. humicola</i>	X	-	-
<i>C. inconspicua</i>	X	-	-

<i>C. krusei</i>	R	S	S
<i>C. lambica</i>	X	-	-
<i>C. lipolytica</i>	X	X	-
<i>C. lusitaniae</i>	-	-	X
<i>C. metapsilosis</i>	-	X	-
<i>C. norvegensis</i>	X	-	-
<i>C. orthopsilosis</i>	-	X	-
<i>C. palmioleophila</i>	X	-	-
<i>C. parapsilosis</i>	S	I	S
<i>C. pseudohaemulonii</i>	X	X	X
<i>C. rugosa</i>	X	-	-
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S
<i>C. valida</i>	X	-	-

S: Duyarlı, I:Orta Duyarlı, R:Dirençli.

X: İncelenen *Candida* türünün antifungale karşı belirlenen minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri *C. albicans*'tan daha yüksek bir değere sahipse tabloda "X" ile belirtilmiştir.

Azollere karşı daha düşük duyarlı türler arasında *C.ciferrii*, *C.guilliermondii*, *C.inconspicua*, *C.humicola*, *C.lambica*, *C.lipolytica*, *C.norvegensis*, *C.palmioleophila*, *C.rugosa* ve *C.valida* gibi daha nadir görülen birçok *Candida* türü bulunur. Ekinokandinlere daha az duyarlı nadir türler arasında ise *C. orthopsilosis*, *C. metapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. lipolytica* ve *C. fermentati* yer almaktadır (52-55). Tüm bunlardan daha önemlisi olarak, 2009-2015 yılları arasında dört kıtadaki pek çok ülkede nozokomiyal enfeksiyonların dünya çapında öne çıkan bir nedeni olarak, intrensek çoklu ilaca dirençli *Candida auris* rapor edilmiştir (56). Bu türün neden olduğu enfeksiyonlar %30-60 arasında değişen yüksek ölüm oranlarına sahip olabilmektedir (57). Ayrıca çoğu zaman bu türün suşları polyenler, azoller ve ekinokandinlerden oluşan üç ana antifungal ilaç grubuna dirençlidir. Bildirilen bazı yayınlarda *C. auris*'te %96'ya varan flukonazol direnci gözlenmiştir. Bu değerler; *C. albicans*'ta %0.5-2, *C.tropicalis*'te %4-9, *C. parapsilosis* 'te %2-6 ve *C. glabrata*'da %11-13 olarak saptanan direnç oranları ile kıyaslandığında son derece yüksektir. (20,58,59). Bu nedenle *C. auris*, Amerikan ve Avrupa hastalık kontrol merkezleri (CDC ve ECDC) tarafından büyük bir endişe

kaynağı olarak vurgulanmıştır (60). Çeşitli çalışmalarda sık görülen *Candida* türleri ve *C. auris* için bildirilen direnç oranları Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5: *Candida* türleri ve antifungallere direnç oranları (61)

<i>Candida</i> Türü	Direnç Oranları
<i>C.albicans</i>	Flukonazol: %0.1-0.4 Ekinokandinler: %0-0.1 Amfoterisin B: nadir
<i>C.parapsilosis</i>	Flukonazol: %0.6'dan %53'e kadar Ekinokandinler: %0-0.1 Amfoterisin B: nadir
<i>C.glabrata</i>	Flukonazol: %2.6-10.6 Ekinokandinler: %0-2.8 Amfoterisin B: nadir
<i>C.tropicalis</i>	Flukonazol: %1.1-37.8 Ekinokandinler: %0-1.3 Amfoterisin B: nadir
<i>C.krusei</i>	Flukonazol: doğal dirençli Ekinokandinler: %0-0.7 Amfoterisin B: nadir
<i>C.auris</i>	Flukonazol: %15.4-90 Vorikonazol: %50 Ekinokandinler: %2-8 Amfoterisin B: %15-30

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA VE KONTROL GRUPLARI

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı YBÜ ile Pandemi (COVID-19) YBÜ'lerde yatan ve yedi günden daha uzun yaşam beklentisi olan 18 yaş üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Bu araştırma; prospektif olarak planlanmış, YBÜ' de yatan hastaların yatış süreleri ile *Candida* kolonizasyon oranları arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılan bir kohort çalışmasıdır. COVID-pozitif hasta ve COVID-negatif kontrol grubu arasında anlamlı bir karşılaştırma yapabilmek için G-Power Yazılımı (versiyon 3.1.9.7; Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Almanya) kullanılarak minimum gerekli hasta sayısı hesaplanmıştır.

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, YBÜ'de yatış ve çıkış tarihleri, altta yatan hastalıklar gibi risk faktörleri kaydedilmiştir. Ayrıca fungal enfeksiyon şüphesinde alınan ek klinik örneklerin mikolojik sonuçları kayıt edilmiştir.

3.2. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI

Hastaların YBÜ'ye ilk yatış günlerinden çıktıkları süreye kadarki kolonizasyon değişimleri incelenmiştir. Bunun için ilk örnekler YBÜ'ye yatış gününde alınmıştır. İlk gün örnek alınamayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. İlk yedi gün içerisinde ex olan veya klinik tablolarında iyileşme olması nedeniyle yoğun bakımlardan eksterne olan hastalar çalışmadan çıkarılarak, yerlerine yeni hastalar dahil edilmiştir.

Pandemi (COVID-19) YBÜ ve normal YBÜ'lerde yatan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan hastalardan; kolonizasyonun değerlendirilmesi açısından idrar örnekleri, aksiller sürüntü (sağ ve sol aksilla), rektal sürüntü ve ağız sürüntü (entübe olan hastalardan trakeal aspirat) örnekleri alınmıştır. Alınan tüm örnekler hemen İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikoloji Laboratuvarı'na götürülerek kültür ekimleri yapılmıştır.

Örnekler şu şekilde alınmıştır:

- **İdrar örnekleri:** Tüm hastaların devamlı idrar kateteri bulunmaktaydı. Örnekler, hastaların sondalarının balon şişirme lümenlerinin hemen yanındaki, idrar drenaj lümenlerinin kauçuk kısımları dezenfekte edildikten sonra enjektör ile girilerek alınmıştır (22).
- **Ağız sürüntü örnekleri:** Sürüntüler steril eküvyonlar ile hastaların her iki yanak mukozasına sürülerek alınmıştır. Entübe hastalardan ise trakeal aspirat örnekleri steril kaplar içerisine alınmıştır(22).
- **Aksiller sürüntü örnekleri:** Örnekler hastaların sağ ve sol aksiller bölgeleri tek bir steril eküvyon sürülerek aynı transport besiyerine alınmıştır(22).
- **Rektal sürüntü örnekleri:** Örnekler steril eküvyon ile alınarak transport besiyerlerine aktarılmıştır (22).

Tüm örnekler; hastaların YBÜ'ye yatışlarının ilk gününde, yedinci gününde ve YBÜ'den çıkış günlerinde alınmıştır. YBÜ'de bir aydan daha uzun süre kalan hastalardan ek olarak 28. günde ve taburcu oldukları günlerde de örnek alınmıştır. Örnek alım şeması Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6 : Hastalardan alınan örnek türleri ve alım zamanları

Örnek numarası	1.	2.	3.	≥4.
Örneğin alınma zamanı (YBÜ'ye yatış itibariyle)	1. gün	7. gün	*Çıkış günü	**Sonraki her 7. gün
Örnek türü	1.Ağız sürüntüsü (entübe hastalar için trakeal aspirat) 2. İdrar 3. Aksiller sürüntü 4. Rektal sürüntü	1.Ağız sürüntüsü (entübe hastalar için trakeal aspirat) 2. İdrar 3. Aksiller sürüntü 4. Rektal sürüntü	1.Ağız sürüntüsü (entübe hastalar için trakeal aspirat) 2. İdrar 3. Aksiller sürüntü 4. Rektal sürüntü	1.Ağız sürüntüsü (entübe hastalar için trakeal aspirat) 2. İdrar 3. Aksiller sürüntü 4. Rektal sürüntü

*YBÜ'de kalış süresi 8-30 gün olanlar için

** YBÜ'de kalış süresi >30 gün olanlar için

Enfeksiyon şüphesi durumunda alınan ek örnekler hastayı takip eden klinisyen tarafından İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi , Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve/veya İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mikoloji Laboratuvarı'na gönderilmiştir.

3.3. KÜLTÜR VE İDENTİFİKASYON İÇİN BESİYERLERİNİN HAZIRLANMASI

3.3.1. Sabouraud Dekstrozu Agar (SDA) (Becton Dickinson, ABD):

Toz halindeki besiyerinden 65 g tartılarak, 1000 ml distile su içerisinde karıştırılmış ve pH 5.5-6.0'ya ayarlanarak otoklavda 15 dakika 121 °C'de steril edilmiştir. Besiyeri 50°C'ye soğutulduktan sonra steril Petri kaplarına dökülmüştür(22).

3.3.2. CHROMagar *Candida* (CHROMagar *Candida*, Fransa) :

Toz halindeki besiyerinden üretici firmanın önerileri doğrultusunda hassas tartıda 47,7 gr tartılarak, 1000 ml distile su içerisine eklenmiştir. Bu karışım ısıtıcılı manyetik karıştırıcı ile sürekli karıştırılarak 100°C'yi geçmeyecek şekilde alttan ısıtılmıştır. Besiyerinin pH değeri 6.1±0.2 olacak şekilde ayarlanarak 50°C'ye soğutulmuş ve steril Petri kaplarına dökülmüştür (23).

3.3.3. CHROMagar *Candida* Plus (CHROMagar *Candida* Plus, Fransa) :

Toz halindeki besiyerinden üretici firmanın önerileri doğrultusunda hassas tartıda 50,9 gr tartılarak, 1000 ml distile su içerisine eklenmiştir. Bu karışım ısıtıcılı manyetik karıştırıcı ile sürekli karıştırılarak 100°C'yi geçmeyecek şekilde alttan ısıtılmıştır. Besiyerinin pH'ı 6.1±0.2 olacak şekilde ayarlanarak 50°C'ye soğutulmuş ve steril Petri kaplarına dökülmüştür (24).

3.3.4. Mısır unlu jeloz (MUJ)

Toz halindeki mısır unlu agardan (Acumedia, ABD) hassas tartıda 17 gr tartılarak 1000 ml distile su içerisinde manyetik karıştırıcı ile karıştırılmış, ardından 65°C'de 1 saat ısıtılmış ve gazlı bezden süzölmüştür. Bu karışıma, 10 ml Tween 80 (Merck, ABD) eklenerek besiyeri otoklavda 15 dakika 121°C'de steril edilmiştir. Besiyeri 50°C' ye soğutulduktan sonra steril Petri kutularına dökülmüş ve kullanılıncaya kadar +4°C'de saklanmıştır (21).

Besiyerleri +4°C'de saklanarak iki haftadan daha uzun süre bekletilmemiştir.

3.4. KALİTE KONTROL

CHROMagar *Candida* ve CHROMagar *Candida* Plus besiyerlerinin kontrolünde *C. albicans* ATCC10231, *C. krusei* ATCC6258 ve *C. tropicalis* ATCC750 nolu standart suşlar

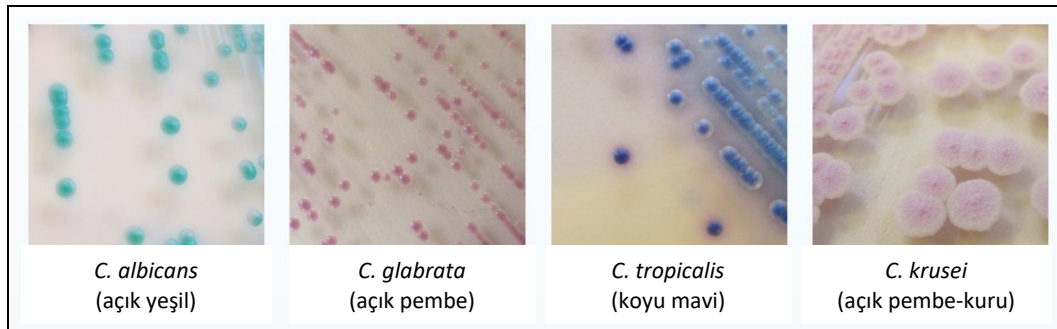
kullanılmıştır. CHROMagar *Candida* Plus besiyerinin kontrolünde moleküler yöntemlerle tanımlanan *C. auris* suşu kullanılmıştır (62).

3.5. ÖRNEKLERİN İŞLENMESİ

Tüm örnekler CHROMagar *Candida* ve CHROMagar *Candida* Plus besiyerlerine ekilmiştir. Sürüntü örnekleri önce CHROMagar *Candida* besiyerlerinin birinci alanına, ardından CHROMagar *Candida* Plus besiyerinin birinci alanına sürülmüştür. Sonrasında, tek kullanımlık steril özelerle birinci alandaki örnek iki, üç ve dördüncü alanlara azaltma yöntemi ile yayılmıştır. İdrar örnekleri ise 0,01 ml'lik tek kullanımlık steril öze ile alınarak CHROMagar *Candida* ve CHROMagar *Candida* Plus besiyerine azaltma yöntemi ile yayılmıştır. Tüm örnekler ekildikten sonra, plaklar aerop koşullarda 35 ± 2 °C'de 48 saat inkübe edilmiştir.

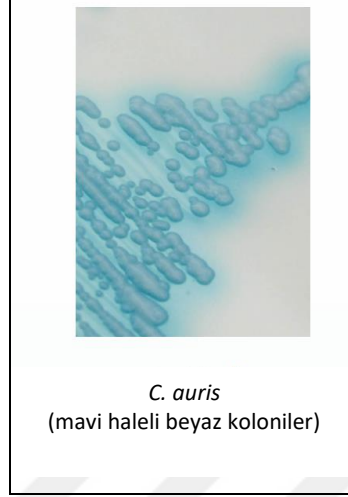
3.6. ÜREMELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Üreyen mikroorganizmalar Gram boyama yöntemi ile boyanarak maya olup olmadıkları belirlenmiştir. İdrar örneklerinden izole edilen maya kolonileri sayılarak, 100 ile çarpılmış ve CFU (colony forming unit)/ml olarak kaydedilmiştir. CHROMagar *Candida* besiyerinde üreyen mayaların koloni yapısı ve rengi belirlenerek not edilmiştir. Koloniler yeşil ise *C. albicans*, koyu mavi/metalik-mavi ise *C. tropicalis*, açık gül rengi ve kuru koloniler şeklindeyse ise *C. krusei* olarak ön tanımlanmıştır (Şekil 2) (23).



Şekil 2: CHROMagar *Candida* besiyerinde farklı *Candida* türlerine ait kolonilerin görünümü (23).

CHROMagar *Candida* Plus besiyerinde çok açık mavi/beyaz renkte olup etrafı mavi bir hale bulunan koloniler *C. auris* olarak ön tanımlanmıştır. (Şekil 3) (24)



Şekil 3: CHROMagar *Candida* Plus besiyerinde *C. auris* kolonilerin görünümü (24)

3.7. ÜREYEN MAYALARIN TANIMLANMASI

3.7.1. Dalmau Plate Yöntemi ile *Candida* Türlerinin Mikroskopik Morfolojilerinin İncelenmesi

CHROMagar *Candida* besiyerinde üreyen (CHROMagar *Candida* Plus besiyerlerinde farklı renk/morfolojideki *C. auris* olarak ön tanımlanan) mayaların, SDA'ya subkültürü yapılmıştır. Bu pasajlardan MUJ besiyerine paralel çizgi ekimleri yapılarak üstleri lamel ile kapatılmıştır. Besiyerleri oda sıcaklığında üç gün inkübe edilmiştir. Bu inkübasyon sonunda Petri kabının kapağı açılmış ve üremeler mikroskop altında incelenerek hif, klamidospore, artrospore ve blastospore varlığı açısından değerlendirilmiştir. MUJ besiyerinde klamidospore oluşturan suşlar; *C. albicans* veya *C. dubliniensis* olarak; ön tanımlanmıştır (22,42).

3.7.2. MALDI-TOF MS İle Tanımlama

Mayalar MALDI-TOF MS ile tür düzeyinde tanımlanmıştır. Bu tanımlama işlemi Yeditepe Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi Genetik ve Biyomühendislik Bölümü Biyosidal ve ARGE Laboratuvarları'nda bulunan MALDI-TOF MS (Version 4.1.80;Biotyper Bruker) cihazı ile yapılmıştır. Bu işlem için tüm mayaların SDA'daki 24 saatlik taze pasajları kullanılmıştır. Mayalardan protein ekstraksiyonu işlemi üretici firmanın önerileri doğrultusunda etanol

formik asit yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Ekstraksiyon sonrası oluşan süpernatant kısmından 1 µl alınarak MALDI plağı üzerindeki iki ayrı noktaya konulmuştur. Bu noktalardaki sıvı kuruduktan hemen sonra örneğe 1 µl matriks solüsyonu (α -cyano-4-hydroxycinnamic acid) ilave edilmiş ve kuruması beklenmiştir. Ardından plak MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics, Almanya) cihazına konularak Flex Analysis bilgisayar programı ile kütle spektrometreleri elde edilmiştir. Elde edilen protein profilleri Bruker BioTyper Version 4.1.80 (Bruker Daltonics, Almanya) yazılımı ve bilgi bankasında *C. auris*'in de bulunduğu rutin veri tabanı kullanılarak incelenmiş ve maya suşları tanımlanmıştır.

Elde edilen skorlar üretici firmanın önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir. 2,00-3,00 arasındaki değerler yüksek düzeyde; 1,70-1,99 arasındaki değerler ise güvenilir düzeyde tanımlama olarak belirlenmiştir. Bu değerlerin 0,00-1,69'nın altında olması ise güvenilir olmayan identifikasyon olarak kabul edilerek test SDA'ya alınan 24 saatlik taze pasajlarla tekrarlanmıştır (26).

3.8. CANDIDA KOLONİZASYON İNDEKSİNİN HESAPLANMASI

Çalışmadaki her hasta için kolonizasyon indeksi hesaplanmıştır. Enfeksiyon belirtisi olmaksızın alınan idrar, aksiller sürüntü, rektal sürüntü, oral sürüntü/trakeal aspirat örneklerinin kültürlerinde *Candida* cinsinden mayaların üremesi kolonizasyon olarak kabul edilmiştir. Kolonizasyon indeksi; kültür pozitif olan bölgelerin sayısının (kolonize olan vücut bölgelerinin sayısının) kültür yapılan bölge sayısına bölünmesiyle hesaplanmıştır (49).

3.9. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizi için IBM SPSS Statistics programı (28.0 version, LEAD Technologies Inc, 2021) kullanılmıştır. Verilerin normal dağılımının tespiti için Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. *Candida* kolonizasyonlarının iki hasta grubu arasındaki Kİ'lerinin karşılaştırması Independent T testi kullanılarak yapılmıştır. Kolonizasyon indekslerinin zamana göre değişimi ise Paired Samples T test ile yapılmıştır. Değişkenlerin oranlarının karşılaştırılması için ki-kare testi veya Fisher's Exact testleri kullanılmış ve elde edilen değerlerin $< 0,05$ olması anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3.10. ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 05.03.2021 tarih ve 06 sayılı toplantısında onay almıştır (Sayı: E-29624016-050.99-149335).

4. BULGULAR

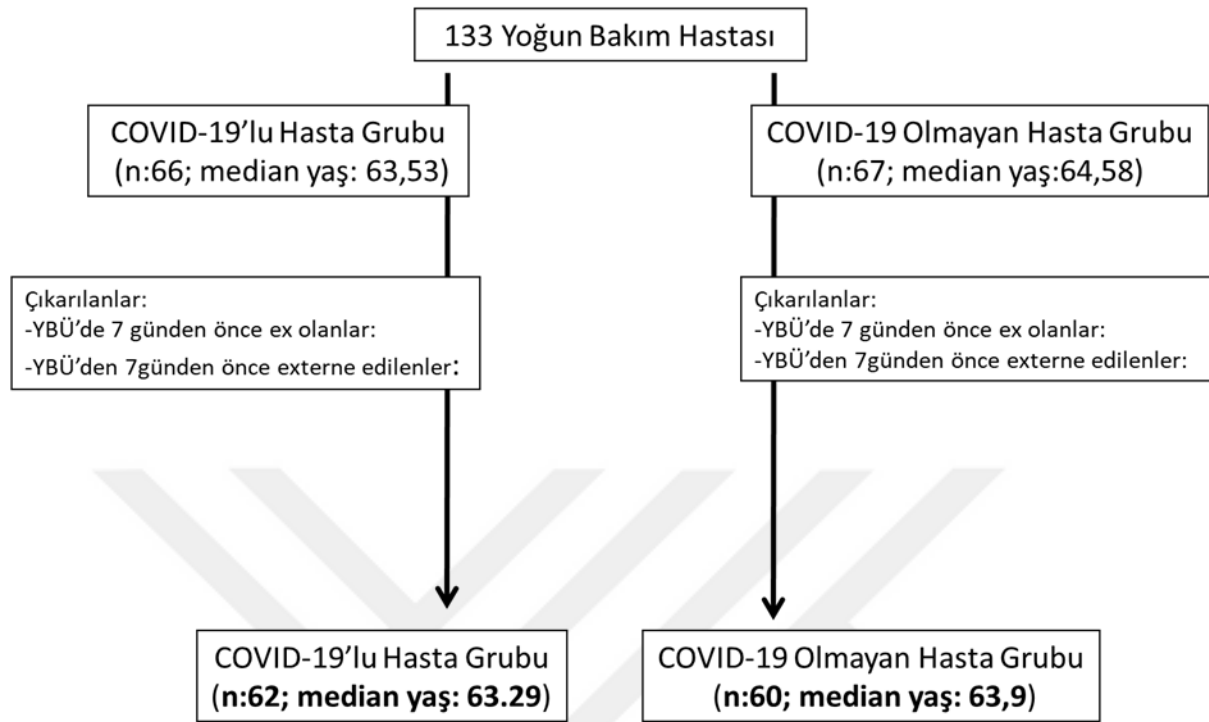
4.1. HASTALARIN ÖZELLİKLERİ

Bu çalışmada 09.03.2021-01.03.2022 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı YBÜ'de yatan hastaların farklı vücut bölgelerinde zamana bağlı *Candida* kolonizasyon değişim incelemesi yapılmıştır. Hasta gruplarının sayıları bilirlenirken G-Power yazılımı kullanılarak gruplardaki minimum hasta sayısı 60 olarak hesaplanmıştır.

Çalışma süresince YBÜ'de yatan 67 ve Pandemi (COVID-19) YBÜ'de yatan 66 hasta olmak üzere toplam 133 hasta prospektif olarak incelenmiştir.

YBÜ'lerde yedi günden az kalan ikisi kadın, ikisi erkek olmak üzere dört COVID'li ve biri kadın, altısı erkek yedi COVID olmayan toplam 11 hasta dışlanma kriterleri gereğince çalışmadan çıkartılmıştır. Böylece 62 COVID'li ve 60 COVID olmayan YBÜ hastası olmak üzere toplam 122 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. COVID'li hasta grubu 37 erkek (%59,7) ve 25 kadından (%40,3) oluşmaktaydı, medyan yaş ise 62,50 (23 – 94 yıl) olarak belirlenmiştir. COVID'li olmayan hastaların 36'sı erkek (%60), 24'ü kadındı (%40) ve medyan yaşı 62,0 (22 – 93 yıl) olarak saptanmıştır. COVID olan ve olmayan hastalar arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p>0,05$ ve $p>0,05$). COVID'li hastaların YBÜ'de yatış süresi 15,33 gün (7 – 42 gün); COVID'li olmayanların ise 11,90 gün (7 – 28 gün) bulunmuştur. Yatış süreleri açısından iki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışmaya ait Akış Şeması'nda bu bilgiler görselleştirilmiştir (Şekil 4).

Şekil 4: Çalışmanın akış şeması



Hastalara ait demografik özellikler, altta yatan hastalıklar ve *Candida* kolonizasyonu açısından risk faktörleri Tablo 7’de verilmiştir. Buna göre her iki gruptaki hastalar arasında incelenen sosyodemografik özellikler açısından istatistiksel olarak bir fark bulunmazken; risk faktörlerinden mekanik ventilasyon maruziyeti ve kortikosteroid kullanımı COVID’li hastalarda yüksek derece anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 7: Hastalara ait sosyodemografik veriler, altta yatan hastalıklar ve *Candida* kolonizasyonu için risk faktörlerinin dağılımı

HASTA ÖZELLİKLERİ	COVID-19 (+) Hastalar (n:62)	COVID-19 (-) Hastalar (n:60)	P Değeri
Cinsiyet: (Erkek / Kadın) (%)	37 / 25 (59,7 / 40,3)	36 / 24 (60 / 40)	0,96
Medyan Yaş (min-maks)	63,29 (23 - 94)	63,9 (22 - 93)	0,82
Sigara Kullanımı [n (%)]	54 (87,1)	42 (70)	0,33
Yoğun Bakım Ünitesinde Ortalama Yatış Günü (min-maks)	15,33 (7 - 42)	11,90 (7 - 28)	0,08
Mortalite Oranı (%)	32,25	30,26	0,99
Altta Yatan Hastalıklar [n (%)]			
• Pulmoner Hastalık (COVID-19 haricinde)	19 (30,6)	23 (38,3)	0,37
• Kardiyovasküler Hastalık	48 (77,4)	40 (66,6)	0,18
• Böbrek Yetmezliği	11 (17,7)	17 (28,3)	0,16
• Karaciğer Yetmezliği	3 (4,8)	5 (8,3)	0,48
• Travma	0	1 (1,6)	0,49
• Yanık	0	0	-
• Diabetes Mellitus	28 (45,1)	19 (31,6)	0,12
• Maligniteler Solid Organ	9 (14,5) 5 (8)	15 (25) 12 (20)	0,14 0,06
Hematolojik	4 (6,4)	3 (5)	0,51
• Transplantasyon Kemik İliği	1 (1,6) 0	0 0	0,50 -
Solid Organ	1 (1,6)	0	0,50
• Abdominal Cerrahi	2 (3,2)	13 (21,6)	0,002
<i>Candida</i> Kolonizasyonu İçin Risk Faktörleri [n (%)]			
• Periferik Venöz Kateter Varlığı	62 (100)	60 (100)	-
• Santral Venöz Kateter Varlığı	43 (%69,3)	32 (%53,3)	0,06
• Cerrahi Dren Varlığı	62 (%100)	60 (%100)	-

• Cerrahi Dren Varlığı	2 (3,2)	14 (23,3)	0,001
• *ECMO İhtiyacı	5 (8)	0	0,06
• Mekanik Ventilasyon	55 (88,7)	26 (43,3)	<0,001
• Enteral Beslenme (Nazogastrik tüp)	62 (100)	56 (93,3)	0,06
• Total Parenteral Beslenme	0	4 (6,6)	0,06
• Geniş Spektrumlu Antibiyotik Kullanımı	62 (100)	59 (98,3)	0,49
• Antifungal Kullanımı	8 (12,9)	15 (25)	0,44
• Kortikosteroid Kullanımı	56 (90,3)	10 (16,6)	<0,001

*Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu

Her iki grubun cinsiyet, medyan yaş, sigara kullanımı, YBÜ’de kalınan gün sayısı ve mortalite oranları arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Yine her iki grubun COVID-19 dışında altta yatan hastalıkları açısından yapılan incelemede pulmoner hastalık, kardiyovasküler hastalık, böbrek ve karaciğer yetmezliği, travma, diabetes mellitus, maligniteler (solid organ ve hematolojik), transplantasyon (kemik iliği ve solid organ) yönünden bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Bunun tersine COVID- negatif kontrol grubundaki hastalarda abdominal cerrahi sıklığı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,002$).

COVID-19 pozitif ve COVID-19 negatif hastalarda en sık saptanan altta yatan hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar (sırasıyla %77,4 ve %66,6) ve diabetes mellitus (sırasıyla %45,1 ve %31,6) olarak saptanmıştır.

Candida kolonizasyonu için risk faktörlerinin varlığı her hasta için ayrı ayrı incelendiğinde ve COVID’li hastalarda mekanik ventilasyon maruziyeti ve kortikosteroid kullanımı yüksek derecede anlamlı olmak üzere daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). COVID-19 olmayan hastalarda ise cerrahi dren varlığı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,001$).

Candida kolonizasyonu için en sık risk faktörleri COVID-19 pozitif ve negatif gruplar için periferik venöz kateter ve üriner kateter varlığı (her iki grup için de %100), geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (her iki grup için de %100) ve nazogastrik tüp varlığı (sırasıyla %100 ve %93,3) olarak saptanmıştır.

Çalışma süresince İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı hekimi tarafından takip edilen hastaların bazılarında

kl nik semptomlar, biyokimyasal ve mikrobiyolojik laboratuvar sonuçlarına göre *Candida* enfeksiyonu tanımlanmıştır. YBÜ'de yatan hastalardan yalnızca birinde *Candida*'ya bağlı sepsisemi gelişmiştir. Bu hastanın hemok lt r nde mikst üreme saptanmış; izolatlar *C. albicans* ve *C. glabrata* olarak tanımlanmıştır. COVID'li olan bu hastanın orofaringeal, üriner ve rektal bölgelerinden çalışma kapsamında alınan örneklerinde de *C. albicans* ve *C. glabrata* birlikte üremiştir. Yine COVID'li hastaların beşinde *Candida*'ya bağlı üriner sistem enfeksiyonu saptanmış; izole edilen *Candida* türleri kolonizasyon taramalarında bir hasta dışında izole edilen türler ile uyumlu bulunmuştur.

COVID'li olmayan bir hastada ise YB 'den ayrıldıktan sonra servis yatışı sırasında *C. albicans*'ın neden olduğu sepsisemi gelişmiştir. Bu hastanın çalışma süresince alınan sürveyans örneklerinde orofaringeal, üriner ve rektal bölgelerinde *C. albicans* kolonizasyonu gösterilmiştir.

Çalışmada yer alan COVID'li hastalardan sekizi, COVID'li olmayanların ise 15'i YBÜ'de yatış süresince antifungal kullanmıştır. Bu hastaların altta yatan hastalıkları, risk faktörleri, kullandıkları antifungaller, kullanım nedenleri ve kolonize oldukları *Candida* türleri ve bölgeler Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Antifungal kullanımı olan hasta özellikleri

COVID-19 (+) Hasta No	YBÜ'de Yatış Süresince Kullanılan Antifungal	Antifungal Kullanım Nedeni* (etken)	Kolonize Bölgeler ve <i>Candida</i> Türleri				Altta Yatan Ek Hastalıklar	<i>Candida</i> Kolonizasyonu İçin Risk Faktörü
			Orofaringeal	Rektal	Üriner	Aksiller		
1	Vorikonazol, Amfoterisin B, Kaspofungin	Ampirik	<i>C. glabrata</i> <i>C. guilliermondii</i> <i>C. krusei</i>	<i>C. glabrata</i> <i>C. krusei</i> <i>C. lambica</i>	-	-	-Böbrek yetmezliği	-Periferik venöz kateter -Santral venöz kateter -Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı -Üriner kateter -Nazogastrik sonda -Kortikosterid kullanımı
2	Flukonazol	Üriner enfeksiyon (<i>C.albicans</i>) Kolonizasyon indeksi:0,75	<i>C. albicans</i> <i>C. kefyr</i> <i>C. inconspicua</i>	<i>C. albicans</i> <i>C. kefyr</i> <i>C. lambica</i> <i>C. guilliermondii</i>	<i>C. albicans</i>	-	-	-Periferik venöz kateter -Mekanik ventilasyon -Üriner kateter -Nazogastrik sonda -Kortikosterid kullanımı -Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
3	Flukonazol	Ampirik	<i>C. kefyr</i>	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i>	-	-	-Kardiyak hastalık -Böbrek yetmezliği	-Periferik venöz kateter varlığı -Üriner kateter varlığı -Nazogastrik sonda varlığı -Kortikosterid kullanımı -Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı

4	Kaspofungin	Üriner enfeksiyon (<i>C.albicans</i>) Kolonizasyon indeksi:0,75	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i>	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i>	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i>	-	-Kardiyak hastalık	-Periferik venöz kateter -Santral venöz kateter -Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı -Üriner kateter -Nazogastrik sonda -Mekanik ventilasyon -Kortikosterid kullanımı
5	Flukonazol	Üriner enfeksiyon (<i>C.albicans</i>) Kolonizasyon indeksi:0,75	<i>C. inconspicua</i>	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i>	<i>C. albicans</i> <i>C. inconspicua</i>	-	-Kardiyak hastalık -Diabetes mellitus	-Periferik venöz kateter -Santral venöz kateter -Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı -Üriner kateter -Mekanik ventilasyon -Nazogastrik sonda -Kortikosterid kullanımı
6	Amfoterisin B, Flukonazol	Septisemi (<i>C. glabrata</i> ve <i>C. albicans</i>) Kolonizasyon indeksi:0,75	<i>C. glabrata</i> <i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i> <i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i> <i>C. albicans</i>	-	-Kardiyak hastalık	-Periferik venöz kateter -Santral venöz kateter -Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı -Üriner kateter -Mekanik ventilasyon -Kortikosterid kullanımı -Nazogastrik sonda -Abdominal cerrahi -Cerrahi dren
7	Kaspofungin	Üriner enfeksiyon	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i>	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i>	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i>	-	-Diabetes mellitus -Böbrek yetmezliği	-Periferik venöz kateter -Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı

		(<i>C.albicans</i>) Kolonizasyon indeksi:0,75		<i>C. kefir</i>				-Üriner kateter -Mekanik ventilasyon -Nazogastrik sonda -Kortikosterid kullanımı
8	Kaspofungin	Üriner enfeksiyon (<i>C.albicans</i>) Kolonizasyon indeksi:0,5	<i>C. albicans</i>	-	<i>C. albicans</i>	-	-Diabetes mellitus	-Periferik venöz kateter -Santral venöz kateter -Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı -Üriner kateter -Mekanik ventilasyon -Nazogastrik tüp -Kortikosterid kullanımı
COVID-19 (-) Hasta No	YBÜ'de Yatış Süresince Kullanılan Antifungal	Antifungal Kullanım Nedeni* (etken)	Kolonize Bölgeler ve <i>Candida</i> Türleri				Altta Yatan Ek Hastalık	<i>Candida</i> Kolonizasyonu İçin Risk Faktörü
			Orofaringeal	Rektal	Üriner	Aksiller		
1	Flukonazol, Amfoterisin B, Vorikonazol, Kaspofungin	Ampirik	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	-	-	-Hematolojik malignite -Pulmoner hastalık	-Periferik venöz kateter -Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı -Üriner kateter -Mekanik ventilasyon -Nazogastrik sonda
2	Kaspofungin	Ampirik	-	-	-	-	-Solid organ malignitesi -Böbrek yetmezliği -Kardiyak hastalık	-Periferik venöz kateter -Santral venöz kateter -Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı -Üriner kateter

							-Pulmoner hastalık	-Mekanik ventilasyon -Nazogastrik sonda varlığı -Abdominal cerrahi -Cerrahi dren -Arteriyel kateter
3	Kaspofungin	Ampirik	-	<i>C. albicans</i>	-	-	-Pulmoner hastalık	-Periferik venöz kateter varlığı -Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı -Üriner kateter -Mekanik ventilasyon -Nazogastrik sonda
4	Vorikonazol, Amfoterisin B	Ampirik	-	-	-	-	-Hematolojik malignite -Böbrek yetmezliği	-Periferik venöz kateter -Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı -Üriner kateter -Mekanik ventilasyon -Nazogastrik sonda
5	Flukonazol	Ampirik	-	-	<i>C. albicans</i>	-	-Pulmoner hastalık	-Periferik venöz kateter -Santral venöz kateter -Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı -Üriner kateter -Mekanik ventilasyon -Nazogastrik sonda -Kortikosteroid kullanımı
6	Flukonazol, Kaspofungin	YBÜ'den eksterne olduktan	<i>C. albicans</i> <i>C. kefyr</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	-	-Kardiyak hastalık	-Periferik venöz kateter -Santral venöz kateter -Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı

		sonra sepsisemi (<i>C.albicans</i>) Kolonizasyon indeksi:0,75						-Üriner kateter -Mekanik ventilasyon -Nazogastrik sonda -Abdominal cerrahi -Cerrahi dren
7	Flukonazol, Kaspofungin	Peritonit (<i>C. albicans</i>) Kolonizasyon indeksi:0	-	-	-	-	-	-Periferik venöz kateter -Santral venöz kateter -Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı -Üriner kateter -Mekanik ventilasyon -Nazogastrik sonda -Abdominal cerrahi -Cerrahi dren
8	Flukonazol Kaspofungin	Yara yeri enfeksiyonu (<i>C.albicans</i>) Kolonizasyon indeksi:0,5	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	-	-	-Solid organ malignitesi -Böbrek yetmezliği	-Periferik venöz kateter -Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı -Üriner kateter -Mekanik ventilasyon -Nazogastrik sonda -Abdominal cerrahi -Cerrahi dren
9	Kaspofungin	Üriner enfeksiyon (<i>C.albicans</i>) Kolonizasyon indeksi:0,5	<i>C. glabrata</i>	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i>	-	-	-Solid organ malignitesi -Diabetes mellitus -Karaciğer yetmezliği	-Periferik venöz kateter -Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı -Üriner kateter -Mekanik ventilasyon -Nazogastrik sonda

								-Abdominal cerrahi -Cerrahi dren
10	Anidulafungin	Ampirik	<i>C. albicans</i> <i>C. kefyr</i> <i>C. tropicalis</i>	<i>C. albicans</i> <i>C. kefyr</i>	-	-	-Kardiyak hastalık -Karaciğer yetmezliği -Diabetes mellitus	-Periferik venöz kateter -Santral venöz kateter -Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı -Üriner kateter -Mekanik ventilasyon -Nazogastrik sonda
11	Kaspofungin	Ampirik	<i>C. kefyr</i>	-	-	-	-Solid organ malignitesi	-Periferik venöz kateter -Santral venöz kateter -Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı -Üriner kateter -Mekanik ventilasyon -Nazogastrik sonda -Abdominal cerrahi -Cerrahi dren
12	Kaspofungin	Ampirik	-	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i>	-	-	-Hematolojik malignite -Kardiyak hastalık	-Periferik venöz kateter -Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı -Üriner kateter -Nazogastrik sonda
13	Flukonazol	Ampirik	-	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i>	-	-	-Kardiyak hastalık -Böbrek yetmezliği	-Periferik venöz kateter -Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı -Üriner kateter -Mekanik ventilasyon -Nazogastrik sonda

14	Kaspofungin	Ampirik	-	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i>	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i>	-	-Pulmoner hastalık -Kardiyak hastalık -Böbrek yetmezliği	-Periferik venöz kateter -Santral venöz kateter -Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı -Üriner kateter -Mekanik ventilasyon -Nazogastrik sonda
15	Flukonazol	Ampirik	-	-	-	-	-Kardiyak hastalık -Böbrek yetmezliği	-Periferik venöz kateter -Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı -Üriner kateter -Mekanik ventilasyon -Nazogastrik sonda

- * Antifungal tedavi klinisyenler tarafından ampirik veya enfeksiyon nedeniyle başlanmıştır. Tedavi amaçlı antifungal verilen hastalarında *Candida* enfeksiyonunun tanımlanması yine klinisyenler tarafından hastaların genel vital ve laboratuvar bulguları beraber değerlendirilerek yapılmış, ampirik antifungaller ise altta yatan hastalıklar ve kandidoz gelişimi açısından risk faktörlerinin varlığı göz önünde bulundurularak uygulanmıştır.

4.2. HASTALARDAN ALINAN ÖRNEKLERİN DAĞILIMI

Çalışmada COVID'li hastalardan 756, COVID olmayanlardan ise 708 örnek olmak üzere toplam 1464 örnek alınmıştır. Bu örnekler, hepsi 366'sar olmak üzere ağız sürüntüsü / trakeal aspirat, aksiller sürüntü, rektal sürüntü ve idrardır. Alınan örneklerin gruplara göre zamansal dağılım Tablo 9'da gösterilmiştir. COVID'li hastalardan alınan 189 orofaringeal örnekten 40 tanesi ağız sürüntüsü, 149'u trakeal aspirat örneğidir. COVID-19 olmayan hastalardan alınan 177 orofaringeal örnekten ise 24 tanesi ağız sürüntüsü, 153'ü trakeal aspirat örneğidir.



Tablo 9: Örneklerin hasta grupları, alındıkları vücut bölgeleri ve zamana göre dağılımları

COVID-19 (n)	Örnek Türü	ÖRNEKLER					Toplam Örnek Sayısı
		1.örnek ^a	2.örnek ^b	3.örnek ^c	4.örnek ^d	5.örnek ^e	
(+) (62)	Ağız sürüntüsü / trakeal aspirat	62 (17 / 45)	62 (14 / 48)	60 (8 / 52)	4 (1 / 3)	1 (0 / 1)	189 (40 / 149)
	Sağ ve sol aksilla sürüntüsü	62	62	60	4	1	189
	Rektal Sürüntü	62	62	60	4	1	189
	İdrar	62	62	60	4	1	189
(-) (60)	Ağız sürüntüsü / trakeal aspirat	60 (14 / 46)	60 (10 / 50)	56 (0 / 56)	1 (0 / 1)	0 (0 / 0)	177 (24 / 153)
	Sağ ve sol aksilla sürüntüsü	60	60	56	1	0	177
	Rektal Sürüntü	60	60	56	1	0	177
	İdrar	60	60	56	1	0	177
Toplam Örnek Sayısı		488	488	464	20	4	1464

a. YBÜ'ye yatış günü

b. YBÜ'den yatıştan bir hafta sonra

c. YBÜ'den çıkış günü (YBÜ'de kalış süresi <30 gün olanlar için)

d. YBÜ'den çıkış günü (YBÜ'de kalış süresi >30 gün olanlar için)

e. YBÜ'den çıkış günü (YBÜ'de kalış süresi >40 gün olanlar için)

4.3. KÜLTÜRLERDE SAPTANAN CANDIDA'LARIN TÜRLERİ VE KOLONİZASYON BÖLGELERİNE GÖRE DAĞILIMI

İki gruptaki hastalardan alınan toplam 1464 örnek iki farklı besiyerine ekilmiştir. Bu örnekler mikst üremelerin belirlenmesi için CHROMAgar *Candida* besiyerine ve *C. auris*'in ayırt edilmesi için ise eş zamanlı CHROMAgar *Candida* Plus besiyerine ekilmiştir. Böylece 1464 örneğe ait toplam 2928 mikolojik kültür yapılmış ve incelenmiştir.

Mikolojik kültürlerden toplam 471 mantar suşu izole edilmiştir. Bu suşların 465'i *Candida* cinsi, 3'ü *Saccharomyces cerevisiae* ve 3'ü *Aspergillus* spp. olarak tanımlanmıştır. İzole edilen *Candida* cinslerinden en sık izole edilen *Candida* türü *C. albicans* %42,25 (n:199) olmuştur. *Albicans*-dışı *Candida*'lar sıklık sırasına göre %24,2 (n:114) *C. glabrata*, %11,89 (n:56) *C. kefyr*, %11,25 (n:53) *C. tropicalis*, %2,76 (n:13) *C. krusei*, %2,12 (n:10) *C. lusitaniae*, %1,06 (n:5) *C. parapsilosis*, %1,06 (n:5) *C. inconspicua*, %0,85 (n:4) *C. guilliermondii*, %0,64 (n:3) *C. lambica* ve %0,64 oranında (n:3) *Pichia norvegensis* (*C. norvegensis*) olarak tanımlanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10: Hasta gruplarından izole edilen mantarların dağılımı

MANTARLAR	TOPLAM [n (%)]
<i>Candida albicans</i>	199 (42,25)
<i>Albicans</i>-dışı <i>Candida</i>	266 (56,47)
<i>Candida glabrata</i>	114 (24,2)
<i>Candida kefyr</i>	56 (11,89)
<i>Candida tropicalis</i>	53 (11,25)
<i>Candida krusei</i>	13 (2,76)
<i>Candida lusitaniae</i>	10 (2,12)
<i>Candida parapsilosis</i>	5 (1,06)
<i>Candida inconspicua</i>	5 (1,06)
<i>Candida guilliermondii</i>	4 (0,85)
<i>Candida lambica</i>	3 (0,63)
<i>Pichia norvegensis</i> (<i>Candida norvegensis</i>)	3 (0,63)
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	3 (0,63)
Küf*	3 (0,63)
TOPLAM [n (%)]	471 (100)

*: *Aspergillus niger* : 2 izolat, *Aspergillus fumigatus* :1 izolat

İki COVID'li hastanın trakeal aspirat örneğinde küf üremesi olmuştur. Hastaların ikisinde de YBÜ'den çıkışta alınan (üçüncü) trakeal aspirat örneğinde olmak üzere, birinde *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus niger*, diğerinde *Aspergillus niger* üremesi olmuştur. COVID olmayan hasta grubunda küf üremesi olmamıştır.

COVID'li olmayan bir hastadan YBÜ'ye yatış, yedinci gün ve YBÜ'den çıkış günlerinde alınan üç rektal sürüntü kültüründe *Saccharomyces cerevisiae* üremesi olmuştur. COVID'li hastalarda *Saccharomyces cerevisiae* üremesi saptanmamıştır.

Tüm *Candida* suşlarının % 47,09 rektal, %34,84 orofaringeal, %18,06 'sı ise üriner bölge örneklerinden izole edilmiştir. Aksiller bölge kültürlerinde her iki grup hastalarında da üreme olmamıştır. *Candida* türlerinin örnek alınan bölgelere göre üreme oranları Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Kültür pozitif örneklerden izole edilen *Candida* türü ve kolonizasyon bölgesine göre dağılımı

Mayalar		Örnek Alınan Bölgeler n (%)			Toplam n (%)
		Orofaringeal	Rektal	Üriner	
<i>Candida albicans</i>		56 (34,56)	97 (44,29)	46 (54,76)	199 (42,79)
Albicans-dışı <i>Candida</i>'lar	<i>Candida glabrata</i>	37 (22,83)	60 (27,39)	17 (20,23)	114 (24,51)
	<i>Candida kefyr</i>	32 (19,75)	21 (9,58)	3 (3,57)	56 (12,04)
	<i>Candida tropicalis</i>	21 (12,96)	21 (9,58)	11 (13,09)	53 (11,39)
	<i>Candida krusei</i>	4 (2,47)	7 (3,19)	2 (2,38)	13 (2,79)
	<i>Candida lusitaniae</i>	2 (1,23)	5 (2,28)	3 (3,57)	10 (2,15)
	<i>Candida parapsilosis</i>	1 (0,61)	4 (1,82)	0 (0)	5 (1,07)
	<i>Candida inconspicua</i>	3 (1,85)	1 (0,45)	1 (1,19)	5 (1,07)
	<i>Candida guilliermondii</i>	4 (2,47)	0	0	4 (0,86)
	<i>Candida lambica</i>	1 (0,61)	2 (0,91)	0	3 (0,64)
	<i>Pichia norvegensis</i> (<i>Candida norvegensis</i>)	1 (0,61)	1 (0,45)	1 (1,19)	3 (0,64)
Toplam n (%)		162 (34,84)	219 (47,09)	84 (18,06)	465

YBÜ'de yatış süresince COVID'li hastaların %91,23'ü (n=57), COVID'li olmayan hastaların ise %68,33'ü (n:41) incelenen bölgelerden herhangi birinde kolonize bulunmuştur. COVID'li olan ve olmayan iki grup kolonizasyon açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında

COVID'li hastalar COVID'li olmayanlara göre orofaringeal ve üriner bölgelerde ileri derecede anlamlı düzeyde ($p<0,001$); rektal bölgede ise anlamlı düzeyde ($p=0,009$) daha yüksek oranda kolonize bulunmuştur (Tablo 12).

Tablo 12: *Candida* kolonizasyonu saptanan bölgelerin hasta gruplarına göre dağılımı

BÖLGE	KOLONİZASYON DURUMU	HASTA GRUPLARI		P DEĞERİ
		COVID - 19 (+) (62) n (%)	COVID - 19 (-) (60) n (%)	
ÜRİNER	(+)	41 (66,13)	15 (25)	<0,001
	(-)	21 (33,87)	45 (75)	
OROFARİNGEAL	(+)	40 (64,51)	18 (30)	<0,001
	(-)	22 (35,48)	42 (70)	
REKTAL	(+)	47 (75,8)	32 (53,33)	0,009
	(-)	15 (24,19)	28 (46,66)	

Albicans-dışı *Candida* kolonizasyonu COVID'li hastalarda COVID olmayanlara göre orofaringeal bölge için ileri derecede anlamlı ($p<0,001$); rektal bölge için ise anlamlı olarak ($p=0,009$) daha yüksek bulunmuştur. *C. albicans* için ise iki grup arasındaki dağılımda anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,005$). Üriner bölge için iki grup arasında anlamlı bir kolonizasyon farkı saptanamamıştır ($p>0,05$).

Buna ek olarak COVID hastaları COVID olmayanlara göre orofaringeal bölgede *C. glabrata* ($p<0,05$) ile daha yüksek kolonize bulunmuştur. Orofaringeal bölgede diğer kolonizan *Candida*'lar açısından ise anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 13). Üriner bölge için ise izole edilen *Candida* türleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 13 : Orofaringeal bölgeden izole edilen *Candida* türlerinin hasta gruplarına göre dağılımı

OROFARİNGEAL BÖLGE			
<i>Candida</i> Türleri	COVID-19 (+) (n:62) n (%)	COVID-19 (-) (n:60) n (%)	P DEĞERİ
<i>Candida albicans</i>	17 (27,42)	10 (16,66)	0,153
<i>Albicans-dışı Candida'lar</i>	47 (75,8)	15 (25)	<0,001
<i>Candida glabrata</i>	14 (22,58)	4 (6,66)	0,013
<i>Candida kefyr</i>	11 (17,74)	5 (8,33)	0,124
<i>Candida tropicalis</i>	6 (9,67)	5 (8,33)	0,796
<i>Candida inconspicua</i>	2 (3,22)	0	-
<i>Candida lambica</i>	1 (1,61)	0	-
<i>Candida guilliermondii</i>	1 (1,61)	0	-
<i>Candida krusei</i>	1 (1,61)	0	-
<i>Candida lusitaniae</i>	1 (1,61)	0	-
<i>Candida parapsilosis</i>	1 (1,61)	0	-
<i>Pichia norvegensis</i> (<i>Candida norvegensis</i>)	1 (1,61)	0	-

Tablo 14: Üriner bölgeden izole edilen *Candida* türlerinin hasta gruplarına göre dağılımı

ÜRİNER BÖLGE			
<i>Candida</i> Türleri	COVID-19 (+) (n:62) n (%)	COVID-19 (-) (n:60) n (%)	P DEĞERİ
<i>Candida albicans</i>	11 (17,74)	11 (18,33)	0,932
<i>Albicans</i> -dışı <i>Candida</i> 'lar	15 (24,19)	11 (18,33)	0,429
<i>Candida glabrata</i>	7 (11,29)	4 (6,66)	0,53
<i>Candida tropicalis</i>	4 (6,45)	1 (1,66)	0,36
<i>Candida kefir</i>	2 (3,22)	0	-
<i>Candida inconspicua</i>	1 (1,61)	0	-
<i>Pichia norvegensis</i> (<i>Candida norvegensis</i>)	1 (1,61)	0	-
<i>Candida krusei</i>	0	1 (1,66)	-
<i>Candida lusitanae</i>	0	1 (1,66)	-

Kolonize olan COVID'li hastalar ile COVID olmayanlar arasında rektal bölgede kolonize olan *Candida* türleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15: Rektal bölgeden izole edilen *Candida* türlerinin hasta gruplarına göre dağılımı

REKTAL BÖLGE			
<i>Candida</i> Türleri	COVID-19 (+) (n:62) [n (%)]	COVID-19 (-) (n:60) [n (%)]	P DEĞERİ
<i>Candida albicans</i>	27 (%43,54)	23 (%38,33)	0,585
Albicans-dışı <i>Candida</i>	46 (%74,19)	28 (%46,66)	0,003
<i>Candida glabrata</i>	19 (%30,64)	14 (%23,33)	0,36
<i>Candida kefir</i>	9 (%14,51)	4 (%6,66)	0,24
<i>Candida tropicalis</i>	7 (%11,29)	4 (%6,66)	0,53
<i>Candida krusei</i>	3 (%4,83)	2 (%3,33)	1,00
<i>Candida lambica</i>	2 (%3,22)	0	-
<i>Candida inconspicua</i>	1 (%1,61)	0	-
<i>Candida lusitaniae</i>	1 (%1,61)	2 (%3,33)	0,61
<i>Candida parapsilosis</i>	3 (%4,83)	1 (%1,66)	0,62
<i>Pichia norvegensis</i> (<i>Candida norvegensis</i>)	1 (%1,61)	0	-

COVID'li kolonize 57 hastanın 22'sinde (% 38,59) unifokal, 35'inde (% 61,40) ise multifokal kolonizasyon saptanmıştır. Bu hastaların 33'ünde (% 57,89) bir *Candida* türü ile kolonizasyon, 24'ünde (% 42,10) ise mikst (≥ 2 *Candida* türü ile) kolonizasyon tespit edilmiştir (Tablo 16). En sık birlikte izole edilen iki tür; *C. albicans* ve *C. glabrata* (%39,4) olarak saptanmıştır.

COVID-19 olmayan kolonize 40 hastanın 20'sinde (% 50) unifokal, yine 20'sinde (%50) ise multifokal kolonizasyon saptanmıştır. Bu hastaların da 20'sinde (% 50) bir *Candida* türü ile kolonizasyon, 20'sinde (% 50) ise mikst kolonizasyon tespit edilmiştir (Tablo 17). En sık birlikte izole edilen iki tür yine *C. albicans* ve *C. glabrata* (%54,16) olarak saptanmıştır.

Tablo 16: Hasta gruplarındaki kolonizasyonun bölge (unifokal-multifokal) ve *Candida* tür sayısına göre dağılımı

HASTA GRUBU (Kolonize Hasta Sayısı)	UNİFOKAL		MULTİFOKAL	
	Tek <i>Candida</i> türü ile kolonizasyon n (%)	Mikst <i>Candida</i> türleri ile kolonizasyon n (%)	Tek <i>Candida</i> türü ile kolonizasyon n (%)	Mikst <i>Candida</i> türleri ile kolonizasyon n (%)
COVID-19 (+) (57)	19 (33,33)	3 (5,26)	14 (24,56)	21 (36,84)
COVID-19 (-) (40)	12 (30)	8 (20)	8 (20)	12 (30)

Mikst *Candida* türleri ile kolonizasyon COVID-19 pozitif grupta en sık orofaringeal bölgede (%25,8) saptanırken, COVID-19 negatif grupta en sık rektal bölgede (%26,6) belirlenmiştir. Mikst kolonizasyonun COVID-19 pozitif hasta grubunda COVID-19 negatif hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,011) (Tablo 17).

Tablo 17: Hasta gruplarındaki mikst *Candida* kolonizasyonunun bölgelere göre dağılımı

KOLONİZASYON BÖLGESİ	COVID-19 (+) (n:62) n (%)	COVID-19 (-) (n:60) n (%)	P DEĞERİ
Orofaringeal	16 (25,8)	5 (8,33)	0,011
Üriner	7 (11,29)	3 (5)	0,32
Rektal	15 (24,19)	16 (26,66)	0,75

Tablo 18 ve 19’da mikst kolonizasyonları saptanan sırasıyla COVID pozitif ve negatif hastalardan izole edilen suşlar ve bölgelere göre dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 18: Mikst *Candida* türü ile kolonize COVID-19 pozitif hastaların kolonizasyon bölgeleri ve izole edilen *Candida* türleri

Hasta No:	Orofaringeal Bölge	Üriner Bölge	Rektal Bölge
1	<i>C.albicans</i> + <i>C.kefyr</i>	-	-
2	<i>C.albicans</i> + <i>C. glabrata</i>	-	-
3	<i>C.glabrata</i> + <i>C.guilliermondii</i> + <i>C.krusei</i>	-	<i>C.glabrata</i> + <i>C.krusei</i> + <i>C.lambica</i>
4	<i>C.albicans</i> + <i>C. glabrata</i>	-	<i>C.albicans</i> + <i>C.glabrata</i>
5	<i>C.albicans</i> + <i>C. glabrata</i>	-	-
6	<i>C.albicans</i> + <i>C.kefyr</i> + <i>C.inconspicua</i>	-	<i>C.albicans</i> + <i>C.kefyr</i> + <i>C.krusei</i> + <i>C.lambica</i>
7	<i>C.albicans</i> + <i>C. glabrata</i>	-	-
8	<i>C.albicans</i> + <i>C.kefyr</i>	-	-
9	<i>C.kefyr</i> + <i>C.tropicalis</i>	-	-
10	<i>C.albicans</i> + <i>C. glabrata</i>	<i>C.albicans</i> + <i>C. glabrata</i>	<i>C.albicans</i> + <i>C. glabrata</i> + <i>C. kefyr</i>
11	<i>C.albicans</i> + <i>C. glabrata</i>	<i>C.albicans</i> + <i>C. glabrata</i>	<i>C.albicans</i> + <i>C. glabrata</i>
12	<i>C.tropicalis</i> + <i>C.glabrata</i>	-	-
13	<i>C.albicans</i> + <i>C.tropicalis</i> + <i>C.parapsilosis</i>	<i>C.albicans</i> + <i>C.tropicalis</i> + <i>C.parapsilosis</i>	<i>C.albicans</i> + <i>C.tropicalis</i> + <i>C.parapsilosis</i>
14	<i>C.tropicalis</i> + <i>C.lusitaniae</i>	<i>C.tropicalis</i> + <i>C.glabrata</i>	<i>C.tropicalis</i> + <i>C.glabrata</i>
15	<i>C.tropicalis</i> + <i>C.kefyr</i>	-	-
16	<i>C.kefyr</i> + <i>C.norvegensis</i>	<i>C.kefyr</i> + <i>C.norvegensis</i>	<i>C.kefyr</i> + <i>C.glabrata</i>
17	-	-	<i>C. tropicalis</i> + <i>C.glabrata</i> + <i>C.inconspicua</i>
18	-	<i>C.albicans</i> + <i>C.inconspicua</i>	-
19	-	<i>C.albicans</i> + <i>C. glabrata</i>	<i>C.albicans</i> + <i>C. glabrata</i>
20	-	-	<i>C.albicans</i> + <i>C.kefyr</i> + <i>C.glabrata</i>
21	-	-	<i>C.albicans</i> + <i>C.kefyr</i>

22	-	-	<i>C.albicans</i> + <i>C.krusei</i>
23	-	-	<i>C.kefyr</i> + <i>C.glabrata</i>
24	-	-	<i>C.albicans</i> + <i>C. glabrata</i>

Tablo 19: Mikst *Candida* türü ile kolonize COVID-19 negatif hastaların kolonizasyon bölgeleri ve izole edilen *Candida* türleri

Hasta No:	Orofaringeal Bölge	Üriner Bölge	Rektal Bölge
1	<i>C. albicans</i> + <i>C. kefir</i>	-	<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>
2	<i>C. albicans</i> + <i>C. tropicalis</i>	-	<i>C. albicans</i> + <i>C. parapsilosis</i>
3	<i>C. albicans</i> + <i>C. kefir</i>	-	-
4	<i>C. albicans</i> + <i>C. kefir</i> + <i>C. tropicalis</i>	-	<i>C. albicans</i> + <i>C. kefir</i>
5	-	-	<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i> + <i>C. tropicalis</i>
6	-	-	<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i> + <i>C. tropicalis</i>
7	-	-	<i>C. kefir</i> + <i>C. krusei</i>
8	-	-	<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>
9	-	<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>	<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>
10	-	-	-
11	-	-	<i>C. tropicalis</i> + <i>C. glabrata</i>
12	-	-	<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>
13	-	-	<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>
14	-	-	<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>
15	-	<i>C. lusitaniae</i> + <i>C. krusei</i>	-
16	<i>C. albicans</i> + <i>C. tropicalis</i>	-	-
17	-	<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>	<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>
18	-	-	<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>
19	-	-	<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>
20	-	-	<i>C. kefir</i> + <i>C. krusei</i>

4.4. HASTALARIN YBÜ'DE YATIŞ SÜRESİ İLE CANDIDA KOLONİZASYON İNDEKSLERİ İLE İLİŞKİSİ

YBÜ'de yatan hastaların yatış süreleri ile *Candida* kolonizasyon oranları arasındaki ilişki araştırılmıştır. COVID-19 (+) ve COVID-19 (-) hastalarda kolonizasyonun zamansal dağılımı/değişimi Tablo 20'da gösterilmiştir.

Tablo 20: Hastalarda saptanan kolonizasyon durumunun haftalara göre dağılımı

KOLONİZASYON	YATIŞ SÜRESİ				
	1. HAFTA	2. HAFTA	3. HAFTA	4. HAFTA	5. HAFTA
	COVID (+) (n:62) COVID (-) (n:60)	COVID (+) (n:62) COVID (-) (n:60)	COVID (+) (n:61) COVID (-) (n:36)	COVID (+) (n:4) COVID (-) (n:1)	COVID (+) (n:1) COVID (-) (n:0)
VAR n - (%)	42 (67,74) 24 (40)	49 (79,03) 30 (50)	46 (75,40) 28 (77,77)	3 (75) 1 (100)	1 (100) 0 (0)
YOK n - (%)	20 (32,25) 36 (60)	13 (20,96) 30 (50)	15 (24,59) 8 (22)	1 (25) 0 (0)	0 (0) 0 (0)

Yatış süresi içerisinde kolonizasyon yüzdeleri her iki grupta da ilerleyen zamanda yükselme eğiliminde olmuştur. COVID-19 (+) hastalarda en yüksek kolonizasyon oranı ikinci haftada görülürken, COVID-19 (-) hastalarda bu oran üçüncü haftada görülmüştür.

YBÜ'deki yatış süreleri içerisinde her iki gruptaki hastaların birinci, ikinci ve üçüncü zaman dilimlerinde ayrı ayrı Kİ'leri hesaplanmıştır. Hesaplanan bu indeks ortalamaları COVID'li hastalarda COVID'li olmayanlara göre ilk üç hafta için anlamlı derecede ($p < 0,05$) [1.örneklerin alındığı zamanda ileri derecede anlamlı ($p < 0,001$)] yüksek saptanmıştır (Tablo 21).

Tablo 21: Kİ ortalamalarının zamana ve hasta gruplarına göre karşılaştırılması

COVID-19 DURUMU	Kİ ORTALAMASI			P DEĞERİ		
	T ₁	T ₂	T ₃	T ₁ -T ₂	T ₂ -T ₃	T ₁ -T ₃
(+)	0,24	0,31	0,3	p = 0,001	p = 0,24	p = 0,04
(-)	0,12	0,18	0,17	P = 0,009	p = 0,42	p = 0,013
P DEĞERİ	p < 0,001	p = 0,002	p = 0,004			

Yatış zamanına bağlı olarak Kİ'lerin değişimi incelendiğinde, her iki grupta da Kİ'nin YBÜ'de birinci günden yedinci güne ve birinci günden YBÜ'den çıkış gününe kadar anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır ($p<0,05$); ancak yedinci gün ile çıkış günleri arasında hesaplanan Kİ ortalama değerleri arasında anlamlılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



5. TARTIŞMA

Candida'lar tüm dünyada insan florasında en sık bulunan maya cinsi olmakla birlikte, invazif mantar enfeksiyonlarının da günümüzdeki başlıca nedenidir (22). Tıptaki gelişmelerle birlikte, transplantasyon imkanının artması, invazif cerrahi girişimlerin daha çok yapılabilmesi, ileri yaş yaşam beklentisinin artışı ve immünsüprese kişilerin çoğalması *Candida*'ların neden olduğu enfeksiyonların sıklığını giderek arttırmaktadır (63). Bu mayalar YBÜ'lerde de başlıca patojenler arasında yer almakta, önemli bir morbidite ve mortalite nedeni haline gelerek sağlık bakımı harcamalarında artışlara neden olmaktadır (63-66).

SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 hastalığında, hastalar akut respiratuvar distres sendromuna (ARDS) yakalanma ve beraberinde ko-enfeksiyonlar oluşturma riski taşımaktadır (1). Özellikle YBÜ'ye alınan ve mekanik ventilasyon ihtiyacı oluşan ya da uzun süreli hastane yatışı olan kritik durumdaki hastalarda mantar enfeksiyonu gelişimine yatkınlık bulunmaktadır (1). Aynı virüs ailesinden olan SARS-CoV-1'in etken olduğu 2003 yılındaki SARS salgınında gerçekleşen ölümlerin %25-73,7'sinin ana nedeninin mantar enfeksiyonları olduğu bildirilmiştir (2). COVID-19 hastalarında da invazif kandidoz insidansının arttığı bildirilmekte (3,5), YBÜ hastalarının maruz kalabileceği ek risk faktörleri göz önünde bulundurulduğunda bu hasta grubu için mantar enfeksiyonlarının en sık nedeni olan *Candida* türleri ile kolonizasyon verilerinin elde edilmesi, preemptif veya ampirik antifungal tedavilerinin gerekliliğini de ortaya koyacağından önem arz etmektedir (67).

Bu çalışmada Mart 2021-Mart 2022 tarihleri arasında incelenen 62 COVID'li hastanın 57'si (%91,23), 60 COVID'li olmayan kontrol hastasının ise 41'inin (%68,33) taranan vücut bölgelerinden herhangi birinin *Candida* ile kolonize olduğu saptanmış ve bu değerler istatistiksel olarak incelendiğinde COVID'li hastalar COVID'li olmayanlara göre daha yüksek oranda kolonize bulunmuştur ($p<0,05$). Kolonizasyonlar orofaringeal, rektal, cilt (aksilla) ve üriner bölgelerde incelenmiş; COVID pozitif hastalar COVID negatiflere göre sırasıyla orofaringeal bölgede (%64,51 ve %30; $p<0,001$), rektal bölgede (%74,8 ve %53,33; $p=0,009$) ve üriner bölgede (%66,13 ve

%25; $p<0,001$) anlamlı olarak daha yüksek kolonize bulunmuştur. Rektal bölge, her iki grupta da *Candida* kolonizasyonunun en yüksek olduğu bölge olarak saptanmıştır. Aksiller bölgede ise her iki grupta da kolonizasyon saptanmamıştır.

Bu sonuçlar, COVID YBÜ'deki hastaların prospektif olarak farklı vücut bölgelerinden ve belli zaman aralıkları ile alınan örneklerle *Candida* kolonizasyon oranlarını ortaya koyan ilk verileri oluşturmaktadır. Bu konuda prospektif olarak yapılmış çalışmalar bulunmaması nedeniyle, elde edilen bu veriler, COVID'li hastalarda retrospektif incelemelerle bildirilen *Candida* enfeksiyon oranları ve izole edilmiş *Candida* türleri ile kıyaslanmıştır.

Aynı YBÜ'de 2012 yılında 87 hasta ile yapılan bir kolonizasyon taraması çalışmasında, orofaringeal, rektal, cilt (aksilla) ve üriner bölgeler incelenmiş, bu hastaların 69'u (%79,31) taranan vücut bölgelerinden herhangi birinde bir veya birden fazla *Candida* türü ile kolonize olduğu bulunmuştur (68). Bölgelere göre kolonizasyon oranları incelendiğinde 87 hastanın 61'inin (%70,1) orofaringeal, 50'sinin (%57,5) rektal, 24'ünün (%34,8) üriner ve 8'inin (%9,2) aksiller bölgede kolonize olduğu saptanmıştır (68).

Geçen süreç zarfında bu iki çalışmadaki COVID olmayan hastaların genel kolonizasyon oranları arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$); ancak bölgelere göre kolonizasyon oranları ayrı ayrı incelendiğinde, orofaringeal, üriner, aksiller ve rektal bölgede azalma olduğu görülmüştür. COVID-19 pozitif hastalar için bulunan oranların ise rektal ve üriner bölgeler için adı geçen çalışmaya (68) göre yine yüksek kaldığı; fakat orofaringeal bölge için yakın olmakla birlikte düşük bulunduğu görülmektedir.

Ankara'da 2008-2009 yılları arasında 100 erişkin YBÜ hastası yatış günlerinden itibaren periyodik olarak her hafta boğaz, burun, cilt (aksilla), rektal sürüntü ve idrar örnekleri alınarak *Candida* kolonizasyon varlığı açısından incelenmiş ve hastaların %42 oranında vücudunun herhangi bir bölgesinde kolonize hasta bulunmuştur (69). Bu oranın bizim çalışmamızdaki her iki grup hastadan daha düşük olduğu görülmüştür.

Kayseri'de 2015'te yapılan bir çalışmada nötropenik olmayan 80 erişkin YBÜ hastasından taburcu olana kadar her hafta boğaz, burun, cilt (aksilla) , rektal sürüntü ve idrar örnekleri alınarak *Candida* kolonizasyonu varlığı araştırılmıştır. Araştırmacılar incelenen vücut bölgelerinden en az birinde olmak üzere hastaların %85'inde *Candida* kolonizasyonu saptamıştır (70). Bu kolonizasyon oranı, çalışmamızda COVID olmayan hastalarda tespit edilen orandan daha yüksek olmakla birlikte, COVID'li hastalara göre daha düşüktür. Yine ülkemizden başka bir çalışmada beş yılı kapsayan süreçte 1076 YBÜ hastasından 66'sında (%6,1) kandidemi saptanmıştır (71).

Dünyanın farklı yerlerindeki YBÜ'lerde yapılan *Candida* kolonizasyon tarama çalışmalarında %29,9-%61,8 arasında değişen oranlarda *Candida* kolonizasyonu bildirilmiştir (72). Bu yayınlarda *Candida* kolonizasyon oranları çalışmaların yürütüldüğü merkez ile katılan hasta sayısı ve özelliklerine bağlı olarak farklılık göstermekle birlikte, yatış süresi arttıkça bu değerlerin yükseldiği de görülmektedir (72-74).

Candida kolonizasyonu ileride gelişebilecek *Candida* enfeksiyonu için bir risk faktörü olmakla birlikte, hastaların birden fazla vücut bölgesinde *Candida* ile kolonize olması da enfeksiyonların gelişimi ve yaygınlığını etkiler (67). Bu çalışmada COVID'li 62 hastanın 22'sinde (%35,48) unifokal, 35'inde (%58,3) multifokal kolonizasyon saptanmıştır. COVID'li olmayanlarda ise bu oranlar her iki kolonizasyonda da 20 kişi için (%33,3) bulunmuştur. İstatistiksel inceleme yapıldığında iki grup arasında unifokal ve multifokal kolonizasyon açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Bununla birlikte bir peritonitli hasta dışında kalan hastaların tamamında enfeksiyon öncesinde multifokal kolonizasyon saptanmıştır. Aynı YBÜ'de daha önce yapılan çalışmada 87 hastada %16,09 oranında unifokal ($n=14$) , %63,21 oranında ise multifokal ($n=55$) kolonizasyon tespit edilmiştir (68). Buna göre geçen süre zarfında YBÜ'deki multifokal kolonize hasta sayısında düşüş olduğu görülmektedir. Multifokal kolonizasyonun ileride gelişebilecek kandidozlar için risk faktörü olduğu bildirilmekle birlikte, bu çalışmada kolonize bölge sayısı ile kandidoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Candida kolonizasyonu ile enfeksiyon arasındaki ilişki ilk kez Pittet ve arkadaşları (49). tarafından gösterilmiştir ve hastalarda ileride gelişebilecek *Candida* enfeksiyonları için yol gösterici olarak kolonizasyon indeksi (Kİ) hesaplaması ortaya çıkmıştır. Araştırmacılar Kİ değerinin 0,5 veya daha yüksek olmasının enfeksiyon ihtimali olan hastayı daha doğru olarak saptadığını ve invazif kandidoz gelişen tüm hastaların enfeksiyon öncesinde bu eşik değere ulaştığını bildirmişlerdir (49).

Bununla uyumlu olarak bizim çalışmamızda kandidoz gelişen COVID'li 6 hastanın tamamında enfeksiyon öncesi Kİ değerleri 0,5 ve üzerinde bulunmuştur. Bununla birlikte kandidoz gelişmeyen 56 hastanın 26'sında da Kİ değerleri tarama yapılan zamanların herhangi birinde 0,5 ve üzerindedir.

COVID olmayan ve klinisyen tarafından kandidoz tanısı konulan dört hastadan üçünün enfeksiyon öncesi Kİ değeri yine 0,5 ve üzerinde bulunurken; birinde ise 0,5'ten düşük bulunmuştur. Bu grupta kandidoz gelişmeyen 56 hastanın 15'inde tarama yapılan zamanların herhangi birinde hesaplanan Kİ değeri 0,5 ve üzerinde olarak hesaplanmıştır.

Her iki hasta grubunda da tüm hastalara ait örnek alım zamanlarında hesaplanan Kİ değerlerinin ortalaması 0,5'ten düşük saptanmıştır. Bu değerler COVID-19 olan ve olmayan hastalarda sırasıyla, birinci örnek alım zamanında (YBÜ'ye yatışta) 0,24 ve 0,12; ikinci örnek (bir hafta sonrası) alımında 0,31 ve 0,18; üçüncü örnek (YBÜ'den ayrılış) alım zamanında ise 0,3 ve 0,17 olarak bulunmuştur. Hastalarda saptanan Kİ değer ortalamaları 0,5'ten düşük olmakla birlikte, bu değerler üç ayrı zaman diliminde de COVID'li hastalarda COVID olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Ayrıca yatıştan bir hafta sonrasına kadar geçen süreçte her iki grupta da YBÜ'de yatış süresinin uzamasıyla doğru orantılı olarak hem *Candida* türleri ile kolonizasyonun hem de daha yüksek Kİ değeri olan hastaların arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). Bunun yanında hastalarda ortalama Kİ değerlerinin düşük bulunmuş olması, çalışma süresince *Candida*'ya bağlı gelişen enfeksiyonların pandemi döneminde çeşitli araştırmalarda bildirilen diğer kandidoz olgu oranlarına kıyasla daha az sayıda olması ile uyumlu bulunmuştur. COVID'li hastalardan yalnızca birinde (Kİ değeri 0,75) YBÜ yatış süresinde *C.*

albicans ve *C. glabrata*'ya bağılı mikst kandidemi meydana gelmiştir. COVID olmayan bir hastada ise (Kİ değeri 0,5) YBÜ'den eksterne edildikten sonra servis yatışı sırasında *C. albicans*'a bağılı kandidemi gelişmiştir. Kandidemi gelişen bu hastalardan enfeksiyon öncesinde alınan sürveyans kültürlerinde de (orofaringeal, rektal ve üriner bölgelerinde) aynı *Candida* türleri izole edilmiştir.

COVID'li hastaların beşinde üriner sistem enfeksiyonu saptanmıştır. Bu hastalarda enfeksiyon gelişimi öncesinde yapılan kolonizasyon taramalarında da aynı türler izole edilmiştir.

COVID olmayan hastalardan ise, bir hastada üriner sistem enfeksiyonu, birinde de anal bölgede yara yeri enfeksiyonu tanımlanmış, yine ilgili enfeksiyon bölgelerinden yapılan sürveyans kültürlerinde aynı türler izole edilmiştir. COVID olmayan bir hastanın ayrıca Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda incelenen periton sıvısında *C.albicans* üremesi olmuş ancak bu hastanın kolonizasyon taramasında kolonizasyonu saptanmamıştır.

COVID-19'un invazif kandidoz gelişimi için önemli bir risk faktörünü olup olmadığı konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiş, bu konu aydınlatılamamıştır (75).COVID'li hastalarda *Candida* kolonizasyonu ile ilgili kısıtlı veriler bulunması ve prospektif çalışma yapılmamış olması nedeniyle, bu hastaların hangi *Candida* türleri ile kolonize olduğu konusunda veriler yetersizdir. Bununla birlikte *Candida* kolonizasyonunun, enfeksiyon için predispozan bir faktör olması nedeniyle, bazı merkezlerde kandidoz gelişen COVID-19'lu hastalar kolonizasyon açısından taranmıştır (75, 76).

Pek çok yayında COVID-19 hastalarındaki kandidemilerde COVID-19 pandemisi öncesiyle kıyaslandığında üç-sekiz kat artış olduğu gösterilmiştir (81-84). Pandemi sırasında YBÜ'de kandidemi insidansı Hindistan'da %2,5 (15/596), ABD'de %5,1 (12/536) ile %8,9 (8/89) ve Yunanistan'da %14 (7/50) olarak bildirilmiştir (71-80).

Türkiye'den yapılan bir çalışmada COVID-19 Pandemisi öncesinde kandidemi insidansı 0,61 iken, 2021 yılında 7,8 olduğu bildirilmiştir (82). Ülkemizden diğer bir çalışmada pandemi döneminde YBÜ'deki kandidemi insidansının, pandemi öncesine

kıyasla iki kat yükseldiği bildirilmiştir (83). Bu veriler farklı ülke ve merkezlerdeki oranların çeşitli faktörlere bağlı olarak değişebildiğini göstermektedir.

Bizim çalışmamızda kandidemi insidansı COVID'li hastalarda %1,61 (n=1); COVID'li olmayanlarla 10/60 %1,67 (n=1) olarak uyumlu saptanmıştır. Ancak bu oranlar hem aynı YBÜ'de pandemi öncesi bildirilen değerden (%9) hem de yapılan diğer çalışmalarda bulunan kandidemi oranlarından daha düşüktür (68).

Hem yurt içi hem de yurt dışında yapılan çeşitli çalışmalarda COVID'li olan ve olmayan hastalarda farklı kolonizasyon ve enfeksiyon yüzdeleri bildirilse de çoğunda bu çalışmada da olduğu gibi en sık saptanan türün *C. albicans* olduğu belirlenmiştir (80, 82-87).

COVID-19 hastalarında *C. albicans*'a karşı immün yanıtı inceleyen bir araştırmada, bu hastalarda *C. albicans*'a karşı monositlerde ko-stimülatör CD80 yüzey ekspresyonunun sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha az arttığı görülmüştür. Bu da, bu maya türü için adaptif immün yanıtta azalmış CD80 ko-stimülatör etkisini göstermektedir (88). Bu bulgunun *C. albicans*'a karşı gelişen bozulmuş immün yanıtın ilk kanıtlarını sunduğu ve COVID-19 hastalarında *C.albicans*'a karşı artmış duyarlılığa işaret ettiği bildirilmektedir (88).

COVID'li hastalardaki kandidozlarda *C. albicans*'ın ardından *C. glabrata* en sık izole edilen *Candida* türü olarak belirtilmektedir (92). Benzer şekilde pandemi öncesi dönemde de YBÜ hastalarında *C .glabrata* izolasyon oranında artış bildiren pek çok yayın bulunmaktadır (82,90,91). Bizim çalışmamızdaki veriler toplu olarak değerlendirildiğinde, YBÜ'de yatan hastalarda *C. albicans*'ın ardından en sık *C. glabrata* ile kolonizasyon saptanmıştır. Bunu sırasıyla *C. kefir* (%44,45), *C. tropicalis* (%11,25), *C.kusei* (%2,76), *C. lusitaniae* (%2,12) ve *C.parapsilosis* (%1,06) takip etmiştir. Ayrıca daha nadir *Candida* türlerinden olan *C. inconspicua* (%1,06), *C. guilliermondii* (%0,85), *C. lambica* (%0,63) ve *Pichia norvegensis* (*C. norvegensis*) (%0,63) izole edilmiştir. Aynı YBÜ'de 2012'de yapılan çalışmada da benzer olarak en sık kolonizan türler *C. albicans* (%60,9, n=53), ardından *C. glabrata* (%23, n=20) saptanmıştır.

Bölgelere göre albicans-dışı *Candida* ile kolonizasyon oranları sırasıyla COVID'li olan ve olmayan hastalarda, orofaringeal bölgede %75,8 ve %25; üriner bölgede %24,19 ve %18,33; rektal bölgede %74,19 ve %46,66 oranlarında bulunmuştur. COVID'li hastalar COVID olmayanlara göre orofaringeal ve rektal bölgede anlamlı olarak albicans-dışı *Candida* türleriyle daha yüksek kolonize bulunmuştur ($p<0,05$).

C. albicans gibi albicans-dışı *Candida* türleri de orofaringeal, gastrointestinal ve genital florada değişen oranlarda kolonizan olarak bulunmaktadır (22). Bu endojen *Candida* türleri çevresel ve konakçı koşullarındaki değişikliklerle fırsatçı patojene dönüşebilmekte ve özellikle hastane yatışı olan kişilerde nozokomiyal enfeksiyonlara neden olabilmektedir (9). Albicans-dışı *Candida* türleri *C.albicans*'a göre antifungallere daha dirençli olabileceğinden bu durum tedavide zorluklara yol açabilmektedir. Flukonazole karşı *C. glabrata*'nın duyarlılığı düşükken, *C .krusei* intrinsek olarak dirençlidir (50).

Pandemi öncesi dönemde albicans-dışı *Candida* türlerinin prevalansında önemli bir artış olduğu gösterilmiştir (92-95). Benzer şekilde pandemi döneminde de COVID'li hastalardan izole edilen albicans-dışı *Candida* türleri olan *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. dubliniensis* ve *C. auris* türlerinin azımsanamayacak oranları, incelenen ülke ve hastanelere göre değişkenlik göstermekle birlikte, gelişebilecek kandidozlar ve sonrasındaki tedavi aşamaları göz önüne alındığında tür düzeyinde tanımlamanın önemi vurgulanmıştır (96-99).

İran'da oral kandidoz tanısı almış hastalarda etkenleri izole etmeye yönelik yapılan bir çalışmada orofaringeal bölge örneklenmesinde %70,7 oranında *C. albicans* ve %10,7 *C. glabrata* izole edilirken, bunu %9,2'lik oranla *C. dubliniensis* izlenmiştir(46). HIV ile enfekte hastalarda yüksek oranda bildirilen *C. dubliniensis*'in (100,101), COVID'li hastalardan üçüncü sıklıkta izole edilen *Candida* türü olması yazarların da vurguladığı gibi, ek çalışmalar yapılması gereken bir konudur. Bizim yaptığımız çalışmada hasta örneklerinin hiçbirinden bu tür izole edilmemiştir.

YBÜ’de mekanik ventilasyona bağlı 197 COVID-19 hastasını analiz eden bir çalışmada, belli zaman aralıkları ile alınan solunum yolu örneklerinin %68’inde (134/197) mantar üremiştir. Bu kültürlerden en sık [%42,6 (57/134)] *C. albicans* izole edilmiştir. Bunu *C. krusei* [%19,4, (26/134)] ve *C.auris* [(%13,4 (18/134)] izlemiştir. (77). Bizim çalışmamızda *C. krusei* hem COVID’li olan ve hem de olmayan hasta gruplarında en sık rektal bölgede sırasıyla %4,83 ve %3,33 oranlarında bulunmuştur. *C. auris* ise her iki grup hastada da saptanmamıştır.

Pandemi döneminde dünyadaki birçok YBÜ’de *C. auris*’e bağlı salgınlar ve vakalar bildirilmiştir (5, 102-106). Türkiye’den bildirilen ilk COVID ilişkili *C.auris* izolasyonu, çalışmamızın yürütüldüğü YBÜ’de yatan kandidemili bir hasta olgusudur (62). Bu nedenle çalışmamızdaki hastalarda *C. auris* varlığının belirlenmesi için özel, ayırt edici bir besiyeri (CHROMagar *Candida* Plus) kullanılmıştır. CDC’nin *C. auris* rehberine göre aksiller ve inguinal bölgeler kolonizasyonda en sık saptanan bölgeler olarak bildirilmekle birlikte; burun, boğaz ve rektal sürüntüler, idrar gibi örneklerden de izolasyon mümkündür (107). Bu nedenle bu çalışmada da kolonizasyon araştırılması için alınan orofaringeal, rektal ve üriner bölge sürveyans örneklerine aksiller bölge sürüntüleri de eklenmiştir. Ancak incelenen her iki gruptaki hastalarda da *C. auris* saptanmamıştır. Ülkemizden COVID’li bir hastada daha *C. auris*’e bağlı kandidemi bildirilmiş, ancak antifungal tedavi başlanamadan hasta kaybedilmiştir (108).

COVID’li hastalarda *C. auris* enfeksiyonları için artmış risk bildirilmemekle birlikte, pandemi gibi YBÜ ihtiyacının arttığı dönemlerde, hastalar arası yayılımı önlemek için YBÜ’lerde *C.auris* kolonizasyon taramalarının yapılmasının önemi bildirilmekle birlikte (109) sürveyans kültürleri ile kolonizasyon takibinin etki ve maliyeti günümüzde halen tartışılmaktadır (110).

Çeşitli çalışmalar COVID-19 hastalarında mikst tipte *Candida* enfeksiyonu bildirmektedir (90,111). Çalışmamızda bu oran COVID’li hastalarda %38,7, COVID olmayanlarda ise %33 olarak saptanmıştır. En yüksek mikst kolonize bölgenin, COVID’li hastalar için orofaringeal; COVID olmayanlarda ise rektal bölge olduğu bulunmuştur. Bu kolonizasyonların oranları iki grup arasında karşılaştırıldığında ise orofaringeal bölgede COVID’li olan ve olmayan hastalarda sırasıyla %25,8 ve %8,3

olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Rektal ve üriner bölge kolonizasyonları için bu oranlar sırasıyla %24,29 ve %26,6 ile %11,29 ve %5 bulunmuş ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Bu çalışmada mikst kolonizasyonlarda en sık birlikte izole edilen *Candida* türleri *C. albicans* - *C. glabrata* ve ikinci sıklıkla *C. albicans* - *C. krusei* olmuştur. İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ'de daha önce yapılmış bir çalışmada da (68) mikst tip *Candida* kolonizasyon varlığı benzer olarak %32,4 bulunmuş, yine en sık birlikte izole edilen iki *Candida* türü *C. albicans* ve *C. glabrata* olmuştur. Buna benzer olarak başka yayınlarda da mikst *Candida* enfeksiyonlarında en sık birlikte izole edilen iki tür *C. albicans* ve *C. glabrata* olarak bildirilmiştir (112-114). Bu sonuçlar bu iki *Candida* türü arasında sinerji veya başka bir etkileşim olabileceğini düşündürse de, bu konunun daha çok çalışma ile aydınlatılmasına ihtiyaç vardır.

COVID-19 ile ilişkili kandidozlar, hem COVID-19 nedeniyle hem de COVID-19 dışında hastaya bağlı risk faktörleri nedeniyle ortaya çıkabilmektedir (115). Bunlar diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, abdominal cerrahi, üç lümenli kateter varlığı, parenteral beslenme, çoklu ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, yoğun bakımda kalış süresinin uzaması (>7 gün), mekanik ventilasyon, geçirilmiş abdominal enfeksiyonlar gibi risk faktörlerinin yanında; kortikosteroid kullanımı veya diyabetik olmayan hastalarda SARS-CoV-2'nin hiperglisemik etkisi gibi "COVID-19'a özgü risk faktörleri"dir (3,116). Ayrıca *C. auris* ile kolonizasyonda etkili olan risk faktörlerini inceleyen bir çalışmada özellikle bu türün endemik olduğu bölgelere seyahat öyküsünün kolonizasyon/kandidozda önemli olduğu vurgulanmıştır (117).

Bu çalışmada *Candida* kolonizasyonu açısından incelenen risk faktörlerinden mekanik ventilasyon maruziyeti ve kortikosteroid kullanımı COVID'li hastalarda yüksek derecede anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Mekanik ventilasyon, orofaringeal bölgedeki kolonizasyon nedenlerinden biri olabileceği gibi (9,41,68,88,118-120) COVID-19'un beraberinde getirdiği immün disfonksiyon (3) ve akciğer epitel hücre harabiyeti (121) de bu hastaları fungal kolonizasyon ve enfeksiyona daha açık bir hale getirmektedir. Bu çalışmadaki iki grupta COVID-19

dışında altta yatan hastalıkları arasında anlamlı bir fark olmaması COVID-19'un tek başına bu bölgelerde flora değişiminde etkili olabileceğini akla getirmiştir.

COVID-19 olmayan hastalarda ise *Candida* kolonizasyonu için incelenen risk faktörlerinden abdominal cerrahi öyküsü ve cerrahi dren varlığı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,001$). Bu durum çalışmaya dahil edilme kriterlerinden olan “YBÜ’de en az yedi günlük yatış süresi” şartının COVID negatif grupta ancak abdominal cerrahi gibi majör operasyonlardan sonra yatan hastalarla sağlanabilmesine bağlanmıştır.

Ek hastalıklar ve kolonizasyon nedeni olabilecek risk faktörlerinin varlığının araştırılması, hastalarda ileride gelişebilecek enfeksiyonları öngörmek için önemlidir. Bununla birlikte *Candida* kolonizasyonu ileride gelişebilecek *Candida* enfeksiyonları için önemli bir risk faktörüdür (67). Tüm bu veriler ileride tekrar yaşanabilecek pandemilerde bu hastalara tedavi yaklaşımında yeni farkındalıkların ortaya konulabilmesi açısından yardımcı olacaktır. Diğer taraftan bu çalışmada her iki grupta da saptanan düşük kandidemi oranı, yüksek maliyete neden olabilecek rutin kolonizasyon taramalarının gerekliliğini sorgulamaktadır. Mikst *Candida* türü ile kolonizasyon oranlarındaki yükseklik ve COVID’li hastalardan yalnızca birinde gelişen kandidozun mikst tipte olması, uygun antifungal seçimi açısından kromojenik besiyerlerinin kullanımını gerekli kılmaktadır. Pandemi döneminde YBÜ’lerde yoğun hasta yatışı nedeniyle daha kolay oluşabilen *C. auris* salgınlarının önlenmesi için erken tanımlamanın önemini belirten veriler bulunmaktadır(122).Bununla birlikte, bizim çalışmamızda *C. auris*’in saptanmamış olması ve merkezimizde daha öncesinde bir COVID’li hastada *C. auris* bildirilmesine rağmen (62) salgın meydana gelmemiş olması; *C. auris* için merkezimizde bu tür açısından rutin kolonizasyon taramasının gerekli olmadığını düşündürmektedir.

Merkezimizdeki düşük kandidemi oranı sevindiricidir. Bu durumun en önemli nedenlerinden birinin pandemi süresi boyunca merkezimizdeki YBÜ’de bir hemşireye düşen iki hasta sayısının korunabilmesi, beraberinde hemşirelerdeki iş yoğunluğunun azaltılarak hasta bakımındaki dikkat, hassasiyet ve hijyen kurallarına uyuma dikkat edilmesi olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte özellikle COVID’li hastalarda

saptanan yoğun kolonizasyon oranlarının ilerleyen zamanlarda ek patolojilere neden olup olmayacakları ancak daha uzun süreli takip gerektiren çalışmalarla gösterilebilecektir. Kurumların kendi YBÜ'lerindeki kolonizasyon oranlarını bilmeleri ve zamansal olarak değişimlerini takip etmeleri de enfeksiyonları önleyici tedbirler alınmasında farkındalık yaratması açısından önemlidir. Ancak bu konuda pandemi döneminde prospektif çalışmaların yapılamamasının nedeninin, COVID-19 Pandemisi süresince var olan yoğun iş yükü ve hasta örneklerinin alımı sırasındaki "çapraz kontaminasyon" riski ile bulaş korkusu olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışma, YBÜ'de yatan COVID'li olan ve olmayan hastaların *Candida* kolonizasyonunu farklı vücut bölgelerinden belirli zamanlarda alınan örneklerle prospektif olarak karşılaştıran bu konudaki ilk verileri sunmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Yang X, Yu Y, Xu J ve ark. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 475-481.
2. Li CS, Pan SF. Analysis and causation discussion of 185 severe acute respiratory syndrome dead cases. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2003; 15 :582-584.
3. 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.
4. Rodriguez JY, Le Pape P, Lopez O, Esquea K, Labiosa AL, Alvarez-Moreno C. *Candida auris*: A Latent Threat to Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* 2021; 73: 2836-2837.
5. White PL, Dhillon R, Cordey A ve ark. A National Strategy to Diagnose Coronavirus Disease 2019-Associated Invasive Fungal Disease in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis* 2021; 73: 1634-1644.
6. McCullough MJ, Ross BC, Reade PC. *Candida albicans*: a review of its history, taxonomy, epidemiology, virulence attributes, and methods of strain differentiation. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996; 25: 136-144.
7. Richardson MD, Warnock DW. Laboratory Diagnosis of Fungal Infections. İçinde Richardson MD, Warnock DW editörler. *Fungal Infection: Diagnosis and Management*. 4th ed. Massachusetts: Wiley-Blackwell; 2012. s. 12-32.
8. Edwards JE. *Candida Species*. İçinde Mandell G, Bennett JE, Dolin R. editörler. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010. s. 3225-3241.

9. Segal E, Elad D. Candidiasis. İçinde Collier L, editör. Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections Medical Mycology. 10th ed. Washington: ASM Press; 2006. s. 579-623.
10. Barnett JA. A history of research on yeasts 12: medical yeasts part 1, *Candida albicans*. Yeast 2008; 25: 385-417.
11. Calderone R. History and General Properties of *Candida*. İçinde Calderone R, editör. *Candida* and Candidiasis. Washington: ASM Press; 2002. s. 3-67.
12. Smith W. Image from Smith's Dictionary of Greek and Roman Antiquities. Cambridge University Press. 2015. s. 1136.
13. Reiss E, Shadomy HJ, Lyon GM. Laboratory Diagnostic Methods in Medical Mycology, İçinde Reiss E, editör. Fundamental Medical Mycology. 1st. ed. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2012. s. 31-75.
14. Warnock DW. Name Changes for Fungi of Medical Importance, 2018-2019. *J Clin Microbiol* 2021; 59: e01811-20.
15. Gade L, Muñoz JF, Sheth M ve ark. Understanding the Emergence of Multidrug-Resistant *Candida*: Using Whole-Genome Sequencing to Describe the Population Structure of *Candida haemulonii* Species Complex. *Front Genet* 2020; 11: 554.
17. Hazen KC, Howel SA. *Candida Cryptococcus* and other medically important fungi. İçinde Murray PR, Baron EJ, Phaller MA, Tenover FC, Tenover FC, Yolken RH, editörler. Manual of Clinical Microbiology. 9 th. ed. Washington: ASM Press; 2007. s. 1721-1727.
18. Walsh TH, Hayden RT, Larone DH. Guide to Identification of Fungi in Culture. İçinde Walsh TH, Hayden RT, Larone DH, editörler. Larone's Medically Important Fungi. 6 th ed. Washington: ASM Press; 2018. s. 73-333.

19. Sullivan DJ, Westerneng TJ, Haynes KA, Bennett DE, Coleman DC. *Candida dubliniensis* sp. nov.: phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in HIV-infected individuals. *Microbiology (Reading)* 1995; 141: 1507-1521.
20. Loreto ES, Scheid LA, Nogueira CW, Zeni G, Santurio JM, Alves SH. *Candida dubliniensis*: epidemiology and phenotypic methods for identification. *Mycopathologia* 2010; 169 :431-443.
21. Walsh TH, Hayden RT, Larone DH. Yeast and Yeastlike Organisms. İçinde Walsh TH, Hayden RT, Larone DH, editörler. Larone's Medically Important Fungi. 6 th ed. Washington: ASM Press; 2018. s. 123-167.
22. Howell S, Hazen K, Brandt M. *Candida*, *Cryptococcus*, and Other Yeasts of Medical Importance. İçinde Murray PR, Baron EJ, Phaller MA, Tenover FC, Tenover RH, editörler. Manual of Clinical Microbiology. 11 th. ed. Washington: ASM Press; 2015. s. 1984-2015.
23. CHROMagar *Candida*. <https://www.chromagar.com/en/product/chromagar-candida/> (Erişim: 1 Ekim 2022).
24. CHROMagar *Candida* Plus. <https://www.chromagar.com/en/product/chromagar-candida-plus/> (Erişim: 1 Ekim 2022).
25. Pincus DH, Orenga S, Chatellier S. Yeast identification--past, present, and future methods. *Med Mycol* 2007; 45: 97-121.
- 26 . Wieser A, Schneider L, Jung J, Schubert S. MALDI-TOF MS in microbiological diagnostics-identification of microorganisms and beyond (mini review). *Appl Microbiol Biotechnol* 2012; 93: 965-974.

- 27 Sudhan SS, Sharma P, Sharma M, Shrivastava D. Identification of *Candida* species in the clinical laboratory: a review of conventional, commercial and molecular techniques. *Int J Med Res Prof* 2016; 2: 1-8.
28. Shepard JR, Addison RM, Alexander BD ve ark. Multicenter evaluation of the *Candida albicans/Candida glabrata* peptide nucleic acid fluorescent in situ hybridization method for simultaneous dual-color identification of *C. albicans* and *C. glabrata* directly from blood culture bottles. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 50-55.
29. Yaman G, Akyar I, Can S. Evaluation of the MALDI TOF-MS method for identification of *Candida* strains isolated from blood cultures. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 73: 65-67.
30. Clemons KV, Calich VL, Burger E ve ark. Pathogenesis I: interactions of host cells and fungi. *Med Mycol* 2000; 38: 99-111.
31. Calderone R. Virulence Properties. İçinde Calderone R, editör. *Candida* and Candidiasis. Washington: ASM Press; 2002. s. 67-145
32. Reiss E, Shadomy HJ, Lyon GM. Candidiasis and Less Common Yeast Genera. İçinde Reiss E, editör. *Fundamental Medical Mycology*. 1th. ed. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2012. s. 251-303.
33. Dignani MC, Solomkin JS, Anaissie EJ. *Candida*. İçinde: *Clinical Mycology* Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editörler. 2nd ed. USA: Churchill Livingstone; 2003. s. 197-231.
34. Odds EC. Switch of phenotype as an escape mechanism of the intruder. *Mycoses* 1997; 40: 9-12.
35. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Pathogenesis of Fungal Disease. İçinde Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA, editörler. *Medical Microbiolog*. 8th ed. St Louis: Elsevier; 2016. s. 574-582.

36. Ulukuş M, Yalaz M. Yenidoğanda maternal kökenli kandida sepsisi: Olgu sunumu. *Ege Tıp Dergisi* 2003; 42: 133-135.
- 37: Filler S, Diseases Caused by *Candida* spp. İçinde Calderone R, editör. *Candida and Candidiasis*. Washington: ASM Press; 2002. s. 307-349.
38. Deorukhkar SC, Saini S, Mathew S. Non-albicans *Candida* Infection: An Emerging Threat. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2014; 2014: 615958.
39. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL ve ark. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance study, 1997 to 2005: an 8.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species and other yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1735-1745.
40. Zilberberg MD, Shorr AF. Fungal infections in the ICU. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23: 625-642.
41. De Rosa FG, Garazzino S, Pasero D, Di Perri G, Ranieri VM. Invasive candidiasis and candidemia: new guidelines. *Minerva Anesthesiol* 2009; 75: 453-458.
42. Reiss E, Shadomy HJ, Lyon GM. Candidiasis and Less Common Yeast Genera, Risk Groups/Factors. İçinde Reiss E, editör. *Fundamental Medical Mycology*. 1th. ed. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2012. s. 264.
43. Jahagirdar VL, Davane MS, Aradye SC, Nagoba BS. "*Candida* species as potential nosocomial pathogens – A review". *Electronic Journal of General Medicine* 2018; 15: em05.
44. Hinrichs C, Wiese-Posselt M, Graf B ve ark. Successful control of *Candida auris* transmission in a German COVID-19 intensive care unit. *Mycoses* 2022; 65: 643-649.

45. Barantsevich N, Barantsevich E. Diagnosis and Treatment of Invasive Candidiasis. *Antibiotics (Basel)* 2022; 11: 718.
- 46: Nadeem SG, Hakim ST, Kazmi SU. Use of CHROMagar *Candida* for the presumptive identification of *Candida* species directly from clinical specimens in resource-limited settings. *Libyan J Med* 2010; 5 :2144.
47. Ostrosky-Zeichner L. Invasive mycoses: diagnostic challenges. *Am J Med* 2012; 125: 14-24.
48. Willinger B, Kienzl D, Kurzai O. Diagnostics of Fungal Infections. İçinde Kurzai O, editör. Human Fungal Pathogens. Germany: Springer; 2014. s. 37-64.
49. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994; 220: 751-758.
50. EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), Clinical breakpoints for fungi v10.0. https://www.eucast.org/clinical_breakpoints (Erişim 01 Ekim 2022).
51. Sanguinetti M, Posteraro B, Lass-Flörl C. Antifungal drug resistance among *Candida* species: mechanisms and clinical impact. *Mycoses* 2015; 58: 2-13.
52. Spampinato C, Leonardi D. *Candida* infections, causes, targets, and resistance mechanisms: traditional and alternative antifungal agents. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 204237.
53. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD ve ark. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 662-678.
54. Arendrup MC, Perlin DS. Echinocandin resistance: an emerging clinical problem?. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27: 484-492.

55. Garcia-Effron G, Katiyar SK, Park S, Edlind TD, Perlin DS. A naturally occurring proline-to-alanine amino acid change in Fks1p in *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida metapsilosis* accounts for reduced echinocandin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2305-2312.
56. Vallabhaneni S, Kallen A, Tsay S ve ark. Investigation of the First Seven Reported Cases of *Candida auris*, a Globally Emerging Invasive, Multidrug-Resistant Fungus-United States, May 2013-August 2016. *Am J Transplant* 2017; 17: 296-299.
57. Chowdhary A, Voss A, Meis JF. Multidrug-resistant *Candida auris*: 'new kid on the block' in hospital-associated infections?. *J Hosp Infect* 2016; 94: 209-212.
58. Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH ve ark. Changes in incidence and antifungal drug resistance in candidemia: results from population-based laboratory surveillance in Atlanta and Baltimore, 2008-2011. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1352-1361.
59. Pfaller MA, Rhomberg PR, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. Isavuconazole, micafungin, and 8 comparator antifungal agents' susceptibility profiles for common and uncommon opportunistic fungi collected in 2013: temporal analysis of antifungal drug resistance using CLSI species-specific clinical breakpoints and proposed epidemiological cutoff values. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015; 82: 303-313.
60. *Candida auris*. <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/index.html> (Erişim 01 Ekim 2022).
61. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR ve ark. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 1-50.
62. Bölükbaşı Y, Erköse Genç G, Orhun G ve ark. Türkiye’de İlk COVID-19 Pozitif *Candida auris* Fungemi Olgusu [First Case of COVID-19 Positive *Candida auris* Fungemia in Turkey]. *Mikrobiyol Bul* 2021; 55: 648-655.

63. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F ve ark. A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1601-1610.
64. Bouza E, Muñoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32: 87-91.
65. Leroy O, Bailly S, Gangneux JP ve ark. Systemic antifungal therapy for proven or suspected invasive candidiasis: the AmarCAND 2 study. *Ann Intensive Care* 2016; 6: 2.
66. Tiew PY, Mac Aogain M, Ali NABM ve ark. The Mycobiome in Health and Disease: Emerging Concepts, Methodologies and Challenges. *Mycopathologia* 2020; 185: 207-231.
67. Keighley CL, Pope A, Marriott DJE ve ark. Risk factors for candidaemia: A prospective multi-centre case-control study. *Mycoses* 2021; 64: 257-263.
68. Kaya A. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda *Candida* kolonizasyonunun epidemiyolojik ve invitro antifungal duyarlılık yönünden incelenmesi. Tıpta Yan Dal Uzmanlık Tezi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi 2012.
69. Ergin F, Eren Tülek N, Yetkin MA, Bulut C, Oral B, Tuncer Ertem G. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda *Candida* kolonizasyonunun değerlendirilmesi ve kolonizasyon indeksinin kullanılması [Evaluation of *Candida* colonization in intensive care unit patients and the use of *Candida* colonization index]. *Mikrobiyol Bul* 2013; 47: 305-317.
70. Gökahmetoğlu G, Mutlu Sarıgüzel F, Koç AN ve ark. Anestezi yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda *Candida* kolonizasyonu ve *Candida* skorunun belirlenmesi [Determination of *Candida* colonization and *Candida* score in patients in anesthesia intensive care unit]. *Mikrobiyol Bul* 2016; 50: 438-448.

71. Yapar N, Akan M, Avkan-Oguz V, Ergon CM, Hancer M, Doluca M. Risk factors, incidence and outcome of candidemia in a Turkish intensive care unit: a five-year retrospective cohort study. *Anaesth Pain Intensive Care* 2014; 18: 265–71.
72. Alenazy H, Alghamdi A, Pinto R, Daneman N. *Candida* colonization as a predictor of invasive candidiasis in non-neutropenic ICU patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2021; 102: 357-362.
73. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM ve ark. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2001; 233: 542-548.
74. Caggiano G, Puntillo F, Coretti C ve ark. *Candida* colonization index in patients admitted to an ICU. *Int J Mol Sci* 2011; 12: 7038-7047.
75. Blaize M, Raelina A, Kornblum D ve ark. Occurrence of Candidemia in Patients with COVID-19 Admitted to Five ICUs in France. *J Fungi (Basel)* 2022; 8: 678.
76. Salehi M, Ahmadikia K, Mahmoudi S ve ark. Oropharyngeal candidiasis in hospitalised COVID-19 patients from Iran: Species identification and antifungal susceptibility pattern. *Mycoses* 2020; 63: 771-778.
77. Meawed TE, Ahmed SM, Mowafy SMS, Samir GM, Anis RH. Bacterial and fungal ventilator associated pneumonia in critically ill COVID-19 patients during the second wave. *J Infect Public Health* 2021; 14: 1375-1380.
78. 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: 152-156.
79. Mastrangelo A, Germinario BN, Ferrante M ve ark. Candidemia in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients: Incidence and Characteristics in a Prospective

Cohort Compared With Historical Non-COVID-19 Controls. *Clin Infect Dis* 2021; 73: 2838-2839.

80. 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: 634-640.

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

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

84. Erdem F, Tuncer Ertem G, Oral B, Karakoç E, Demiröz AP, Tülek N. *Candida* Türlerine Bağlı Nozokomiyal Enfeksiyonların Epidemiyolojik ve Mikrobiyolojik Açıdan Değerlendirilmesi [Epidemiological and microbiological evaluation of nosocomial infections caused by *Candida* species]. *Mikrobiyol Bul* 2012; 46: 637-648.

85. Arastehfar A, Ünal N, Hoşbul T ve ark. Candidemia Among Coronavirus Disease 2019 Patients in Turkey Admitted to Intensive Care Units: A Retrospective Multicenter Study. *Open Forum Infect Dis* 2022; 9: ofac078.

86. Tokak S, Uğurcan D, Tekindal MA. Determination of candidemia risk factors in inpatients in adult intensive care unit. *Flora the Journal of Infectious Diseases and Clinical Microbiology* 2020; 25: 47–53.

87. Chakraborti A, Jaiswal A, Verma PK, Singhal R. A Prospective Study of Fungal Colonization and Invasive Fungal Disease in Long-Term Mechanically Ventilated Patients in a Respiratory Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med* 2018; 22: 597-601.

88. Moser D, Biere K, Han B ve ark. COVID-19 Impairs Immune Response to *Candida albicans*. *Front Immunol* 2021; 12: 640644.
89. Rovina N, Koukaki E, Romanou V ve ark. Fungal Infections in Critically Ill COVID-19 Patients: Inevitable Malum. *J Clin Med* 2022; 11: 2017.
90. Pinto-Magalhães S, Martins A, Lacerda S ve ark. Candidemia in a Portuguese tertiary care hospital: Analysis of a 2-year period. *J Mycol Med* 2019; 29: 320-324.
91. Erami M, Raiesi O, Momen-Heravi M ve ark. Clinical impact of *Candida* respiratory tract colonization and acute lung infections in critically ill patients with COVID-19 pneumonia. *Microb Pathog* 2022; 166: 105520.
92. Shivanand D and Saldanha DRM. Species identification of *Candida* isolates in various clinical specimens with their anti-fungal susceptibility patterns. *J Clin Diag Res* 2011; 5:1177-1181.
93. Ragini AK, Sandhya B and Indumal G. Characterisation and antifungal susceptibility testing for *Candida* in tertiary care hospital. *J Health Sci Res* 2011; 2: 1-12.
94. Agarwal S, Manchanda V, Verma N, Bhalla P. Yeast identification in routine clinical microbiology laboratory and its clinical relevance. *Indian J Med Microbiol* 2011; 29: 172-177.
95. Vijaya D, Harsha TR and Nagaratnamma T. *Candida* speciation using CHROM agar. *J Clin Diagn Res* 2011; 5: 755-757.
96. Chakrabarti A, Ghosh A, Batra R, Kaushal A, Roy P, Singh H. Antifungal susceptibility pattern of non-albicans *Candida* species & distribution of species isolated from Candidaemia cases over a 5 year period. *Indian J Med Res* 1996; 104: 171-176.

97. Swaminathan N, Anderson K, Nosanchuk JD, Akiyama MJ. *Candida glabrata* Empyema Thoracis-A Post-COVID-19 Complication. *J Fungi (Basel)* 2022; 8: 923.
98. Kakehi A, Hagiya H, Iio K ve ark. *Candida dubliniensis* fungemia in a patient with severe COVID-19: A case report. *J Infect Chemother* 2022; 28: 1433-1435.
99. Alataby H, Atemnkeng F, Bains SS, Kenne FM, Diaz K, Nfonoyim J. A COVID-19 Case Complicated by *Candida dubliniensis* and *Klebsiella pneumoniae*-Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *J Med Cases* 2020; 11: 403-406.
100. Coronado-Castellote L, Jiménez-Soriano Y. Clinical and microbiological diagnosis of oral candidiasis. *J Clin Exp Dent* 2013; 5: 279-286.
101. Nadagir SD, Chunchanur SK, Halesh LH, Yasmeen K, Chandrasekhar MR, Patil BS. Significance of isolation and drug susceptibility testing of non-*Candida albicans* species causing oropharyngeal candidiasis in HIV patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2008; 39: 492-495.
102. Prestel C, Anderson E, Forsberg K ve ark. *Candida auris* Outbreak in a COVID-19 Specialty Care Unit - Florida, July-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70: 56-57.
103. Moin S, Farooqi J, Rattani S, Nasir N, Zaka S, Jabeen K. *C. auris* and non - *C. auris* candidemia in hospitalized adult and pediatric COVID-19 patients; single center data from Pakistan. *Med Mycol* 2021; 59: 1238-1242.
104. Briano F, Magnasco L, Sepulcri C ve ark. *Candida auris* Candidemia in Critically Ill, Colonized Patients: Cumulative Incidence and Risk Factors. *Infect Dis Ther* 2022; 11: 1149-1160.

105. Nobrega de Almeida J Jr, Brandão IB, Francisco EC ve ark. Axillary Digital Thermometers uplifted a multidrug-susceptible *Candida auris* outbreak among COVID-19 patients in Brazil. *Mycoses* 2021; 64: 1062-1072.
106. Chowdhary A, Tarai B, Singh A, Sharma A. Multidrug-Resistant *Candida auris* Infections in Critically Ill Coronavirus Disease Patients, India, April-July 2020. *Emerg Infect Dis* 2020; 26: 2694-2696.
107. *Candida auris*. <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/candida-auris-508.pdf> (Erişim 01 Ekim 2022).
108. Kömeç S, Karabıçak N, Ceylan AN, Gülmez A, Özalp O. Türkiye İstanbul'dan Bildirilen Üç *Candida auris* Olgusu [Three *Candida auris* Case Reports from Istanbul, Turkey]. *Mikrobiyol Bul* 2021; 55: 452-460.
109. Vinayagamoorthy K, Pentapati KC, Prakash H. Prevalence, risk factors, treatment and outcome of multidrug resistance *Candida auris* infections in Coronavirus disease (COVID-19) patients: A systematic review. *Mycoses* 2022; 65: 613-624.
110. Hu S, Zhu F, Jiang W ve ark. Retrospective Analysis of the Clinical Characteristics of *Candida auris* Infection Worldwide From 2009 to 2020. *Front Microbiol* 2021; 12: 658329.
111. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P ve ark. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2009; 37: 1624-1633.
112. Redding SW, Kirkpatrick WR, Coco BJ ve ark. *Candida glabrata* oropharyngeal candidiasis in patients receiving radiation treatment for head and neck cancer. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1879-1881.

113. Redding SW, Zellars RC, Kirkpatrick WR ve ark. Epidemiology of oropharyngeal *Candida* colonization and infection in patients receiving radiation for head and neck cancer. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3896-3900.
114. Redding SW. The role of yeasts other than *Candida albicans* in oropharyngeal candidiasis. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14: 673-677.
115. Kaneria MV, Budhe A, Lade P, Poyekar T. Cytokine Storm in COVID 19 Culminating in *Candida* Endocarditis. *Indian Journal of Clinical Medicine* 2021; 11: 31-33.
116. Arastehfar A, Carvalho A, van de Veerdonk FL ve ark. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)-From Immunology to Treatment. *J Fungi (Basel)* 2020; 6: 91.
117. Heindel J, Zweigner J, Fuchs F, Hamprecht A. Usefulness of screening for *Candida auris* colonisation in international patients admitted to a large university hospital. *Mycoses* 2022; 10.1111/myc.13533.
118. Mayer FL, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence* 2013; 4: 119-128.
119. Zuo T, Zhan H, Zhang F ve ark. Alterations in Fecal Fungal Microbiome of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization until Discharge. *Gastroenterology* 2020; 159: 1302-1310.
120. Thabrew H, Nagahawatte A, Wijayaratne GB. Candidaemia: Risk factors and validity of tools to predict risk of Candidaemia in Intensive care unit patients in Teaching Hospital Karapitiya. *Ceylon Med J* 2018; 63: 169-173.
121. Hoenigl M. Invasive Fungal Disease Complicating Coronavirus Disease 2019: When It Rains, It Spores. *Clin Infect Dis* 2021; 73: 1645-1648.

122. Sharp A, Muller-Pebody B, Charlett A ve ark. Screening for *Candida auris* in patients admitted to eight intensive care units in England, 2017 to 2018. *Euro Surveill* 2021; 26: 1900730.

