

# Covid-19 Tanılı Hastalardan İzole Edilen Kandida Türleri ve Antifungal Duyarlılıklarının Pandemi Öncesi Dönem ile Karşılaştırılması

Comparisons of Enterococcus Species Isolated from Patients Diagnosed with COVID-19 and Their Antibacterial Susceptibility with the Period Before the Pandemic

Pınar ÖNER<sup>1</sup> ID, Sait Fatih ÖNER<sup>2</sup> ID, Özlem AYTAÇ<sup>1</sup> ID,  
Feray Ferda ŞENOL<sup>1</sup> ID, Nuray ARI<sup>3</sup> ID, Hatice ÇAĞLAR<sup>4</sup> ID, Zülal AŞÇI TORAMAN<sup>3</sup> ID

<sup>1</sup> Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Elazığ, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Elazığ, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Fırat Üniversitesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, TÜRKİYE

<sup>4</sup> Bilkent Şehir Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara, TÜRKİYE

## Öz

**Amaç:** Bu çalışmada, pandemi öncesi (PÖ) (1 Nisan 2018-31 Mart 2020) yoğun bakım ünitelerinde ve servislerde tedavi olan hastalar ve pandemi döneminde (PD) (1 Nisan 2020-31 Mart 2022) COVID-19 yoğun bakım ünitelerinde ve servislerinde tedavi olan hastaların klinik örneklerinden izole edilen kandida türleri retrospektif olarak incelenmiştir. PD'deki kandida türlerinin ve antifungal duyarlılıklarının PÖ'ne göre değişimini irdelemek ve ülkemizdeki epidemiyolojik verilere katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

**Materyal ve metod:** Kandida türlerinin identifikasyonu ve tür tanımlanması, konvansiyonel yöntemler ve otomatize VITEK 2 (Biomerieux, Fransa) sistemi kullanılarak yapılmıştır. *Candida albicans* dışı kandida izolatlarının tür tanımları MALDI-TOF MS (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Almanya) otomatize sistemi ile doğrulanmıştır. Antifungal duyarlılıklar VITEK 2 otomatize sistemi ve gradient test strip-leri (BioMérieux E test, Fransa) kullanılarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** PÖ dönemde laboratuvarımıza gelen klinik örneklerin 125'inde (%2), PD'de ise, 157'sinde (%2.9) kandida üremesi tespit edilmiştir. Kandida izolatlarındaki artış istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.007). PD'de idrar kültürü, kan kültürü ve aspirat kültürlerindeki üreme oranlarının PÖ'ye göre arttığı gözlenmiştir. PD'de kandida izole edilen hastaların yaş ortalaması 70.86±14.53'dir. PD'de, PÖ'ne göre erkek hasta oranında artış gözlenmiştir. PD'de PÖ'ne göre, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* ve *C. tropicalis* türlerinde artış, *C. kefyr* türünde düşüş gözlenmiştir. *C. ciferrii*, *C. dubliniensis*, *C. sphaerica* ve *C. zeylanoides* sadece PD'de izole edilmiştir. PD'de *C. albicans*'ın; amfoterisin B, anidulafungin ve vorikonazol duyarlılıklarının azaldığı; flukonazol, flusitozin ve mikafungin duyarlılıklarının arttığı gözlenmiştir. *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* izolatlarında, PÖ'ye göre PD'de amfoterisin B, anidulafungin ve kaspofungin duyarlılıklarında azalma gözlenmiştir.

**Sonuç:** COVID-19 hastalarında özellikle hastanede yatış süresinin uzaması ve tedavisi süresince yüksek düzey steroid kullanımına bağlı olarak gelişen sekonder kandida enfeksiyonlarında pandemi öncesi döneme göre artış olduğu gözlenmiştir. Verilerimiz, bildirilen diğer benzer çalışmalarla uyumlu olarak *C. albicans* dışı kandidalarda, özellikle *C. parapsilosis*, *C. glabrata* ve *C. tropicalis* türlerindeki artışı ortaya koymuştur. Kandida türlerindeki ekinokandin ve amfoterisin B duyarlılığındaki azalma akılcı antifungal kullanımının gerekliliğini düşündürmektedir. Kandida türleri ve antifungal duyarlılıklarının değişiminin belirli aralıklarla güncellenip sunulması, klinisyenlerin ampirik antifungal tedavi yaklaşımı açısından önem arz etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, SARS-CoV-2, Kandida, Antifungal duyarlılık

## Abstract

**Background:** In this study, candida species isolated from clinical samples of patients treated in intensive care units and other inpatient clinics pre-pandemic period (PPP) (April 1, 2018-March 31, 2020) and patients treated in COVID-19 intensive care units and other inpatient clinics during the pandemic period (PP) (1 April 2020-31 March 2022) were retrospectively examined. It was aimed to describe the variation of candida species and their antifungal susceptibility in PP according to PPP and contribute to our country's epidemiological data.

**Materials and Methods:** Conventional methods and VITEK 2 (Biomerieux, France) automated system were used to identify candida species and determine their antifungal susceptibility. Species identifications of non-*Candida albicans* isolates were confirmed by the MALDI-TOF MS (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germany) automated system. Antifungal susceptibilities were evaluated using the VITEK 2 automated system and gradient test strips (BioMérieux E test, France).

**Results:** Fungal strains were detected in 125 (2%) of the clinical samples that came to our laboratory in the pre-pandemic period, and in 157(2.9%) during the PP. The increase in Candida isolates was statistically significant (p=0.007). It was observed that the growth rates in urine culture, blood culture and aspirate cultures increased in PP compared to PPP. The mean age of patients with candida isolated in PP is 70.86±14.53. An increase in the rates of male patients was observed in PP compared to PPP. Compared to PPP, an increase was observed in *C. parapsilosis*, *C. glabrata* and *C. tropicalis* species, and a decrease in *C. kefyr* species in PP. *C. ciferrii*, *C. dubliniensis*, *C. sphaerica* and *C. zeylanoides* have been isolated only in PP. It was observed that the susceptibility of *C. albicans* to amphotericin B, anidulafungin and voriconazole decreased in PP, and the susceptibilities of fluconazole, flucytosine and micafungin were increased. *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* isolates were observed to have decreased sensitivity to amphotericin B, anidulafungin and caspofungin in PP compared to PPP.

**Conclusions:** It has been observed that there is an increase in secondary candida infections due to the prolonged hospitalization period and high-level steroid use in COVID-19 patients compared to the PPP. Our data revealed an increase in non-*C. albicans* species, particularly in *C. parapsilosis*, *C. glabrata* and *C. tropicalis* species, in agreement with other similar studies reported. The decrease in echinocandin and amphotericin B susceptibility in candida species suggests the necessity of rational antifungal use. Updating and presenting the changes in Candida species and their antifungal susceptibility at regular intervals is important for clinicians' empirical antifungal treatment approach.

**Key Words:** COVID-19, SARS-CoV-2, Candida, Antifungal susceptibility

## Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Pınar ÖNER

Fethi Sekin Şehir Hastanesi,  
Mikrobiyoloji Laboratuvarı,  
Elazığ, TÜRKİYE

E-mail: drpınaroner@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 23.06.2022

Kabul tarihi / Accepted: 19.12.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1134599

## Giriş

Aralık 2019'da, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) salgınından sorumlu olarak açıklanan şiddetli akut solunum sendromu koronavirus-2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılan yeni bir betakoronavirüs rapor edilmiştir. COVID-19 pandemisi, dünya çapında pnömone ve çoklu organ yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışlarda ani ve önemli bir artışa neden olmuştur (1). Geniş spektrumlu antibakteriyel ilaçlar, parenteral beslenme, invaziv müdahaleler, uzamış nötropeni, immün sistem bozuklukları, şiddetli COVID-19 hastalarında kandida türleri ile enfeksiyon riskini önemli ölçüde artırabilmektedir (2). Antifungal tedavi sırasında da artan dirençli izolatlar mortalite ve morbidite oranlarını önemli ölçüde arttırmaktadır (3). Bu enfeksiyonlar, uzamış yatış süreleri ve yüksek tedavi maliyetleri ile sağlık alanında önem kazanmaktadır (4). *Candida albicans* (*C. albicans*), hasta numunelerinden en çok izole edilen kandida türü olarak bilinmesine rağmen diğer kandidaların insidansında artış gözlenmektedir. *Albicans* dışı fırsatçı kandida türleri arasında *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* v.s bulunmaktadır (5). Günümüzde kullanıma giren yeni identifikasyon yöntemleri sayesinde nadir görülen türlerinde tanımlanması mümkün kılınmıştır (6).

COVID-19 hastalarının yaklaşık %5-30'u yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) tedavi gerektiren ağır klinik seyir göstermektedir. Bilindiği gibi, yoğun bakım hastaları, özellikle mekanik ventilasyon uygulananlar, bakteriyel veya mantar enfeksiyonları geliştirme açısından daha büyük risk altındadır (7). Ayrıca, çoğu sağlık kurumunda, personelin SARS-CoV-2'ye maruziyet riski nedeniyle bronkoskopi, indüklenmiş balgam toplama gibi rutin mikrobiyolojik örnekler doğru ve yeterli alınamamaktadır (2).

COVID-19 hastalarında gelişen ko-enfeksiyonlardaki etyolojik ajanları ortaya koymak ve başarılı şekilde tedavi edebilmek için hastalara doğru zamanda doğru antifungallerin ampirik ve preemtif olarak başlanması hayati önem taşımaktadır. Kandidaların farklı türlerinde, hastalığın prognozu ve antifungal direnç oranları farklıdır. Bu nedenle kandidalarda tür dağılımının saptanması önemlidir. COVID-19 hastalarında sekonder mantar enfeksiyonlarını araştırmak için özel olarak tasarlanmış az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmada, COVID-19 tanısı alan hastalardan izole ettiğimiz kandida türlerinin pandemi öncesi (PÖ) dönemde izole edilen kandida türleri ile karşılaştırarak pandemi süresince meydana gelebilecek sekonder kandida enfeksiyonlarının tedavisi için yol gösterici olabilmek, iki farklı dönemde izole edilen türlerde saptanan antifungal duyarlılık olası değişimleri belirlemek, hastanemiz ve ülkemiz epidemiyolojik verilerine katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

## Materyal ve Metod

Çalışmamızda, Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi'nde servis ve yoğun bakım ünitelerinden laboratuvarımıza gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen kandida izolatları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. 1 Nisan 2020 - 31 Mart

2022 tarihleri arasında COVID-19 servis ve COVID-19 yoğun bakım ünitelerinde tedavi olan, orofaringeal ve nazofaringeal sürüntüleri, gerçek zamanlı ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) test sonucu pozitif olan ya da RT-PCR testi negatif olup klinik, toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) ve laboratuvar bulgularıyla COVID-19 tanısı düşünülen hastalardan izole edilen kandida izolatları ve antifungal duyarlılıkları ile PÖ, 1 Nisan 2018- 31 Mart 2020 tarihleri arasında izole edilen kandida izolatları ve antifungal duyarlılıkları karşılaştırılmıştır. PD için diğer yoğun bakım ve servislerden gelen örneklerden izole edilen kandida izolatları çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya her iki dönem için de, sadece etken olarak kabul edilen kandida izolatları dahil edilmiştir.

Laboratuvarımıza gelen tüm klinik örneklerin (balgam, idrar, aspirat, yara, vagen) %5 koyun kanlı agar (KKA) ve Eozin Metilen Blue (EMB) agara ekimi yapılarak, 37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Kan kültürü örnekleri BACTEC 9120 (Becton-Dickinson Diagnostic Instrument Systems, USA) otomatize cihazında beş gün süreyle inkübe edilmiştir. Pozitif üreme sinyali veren şişelerden KKA ve EMB agara ekim yapılarak, 37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Kültürlerde üreyen mikroorganizmaların değerlendirilmesi Gram boyama ve konvansiyonel yöntemlere uygun olarak yapılmıştır. Kültürlerde maya morfolojisinde olduğu düşünülen koloniler Sabouraud dekstroze agara (SDA) pasajlanarak saflaştırılmıştır. 37°C'de 48-72 saat SDA'da saf olarak üretilen maya izolatlarının tür düzeyinde tanımlanmasında, germ tüp testi, mısır unlu tween 80 agarda mikroskopik morfoloji ile konvansiyonel yöntemler ve otomatize identifikasyon sistemi VITEK 2 (BioMérieux, Fransa) kullanılmıştır. *C. albicans* dışı kandida izolatları MALDI-TOF MS (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Almanya) otomatize sistemi ile tür tanımı doğrulanmıştır (Klinik laboratuvarlarında maya izolatlarını tanımlamak için kullanılan konvansiyonel yöntemlerle karşılaştırıldığında, MALDI-TOF MS ile çok daha kısa sürede, daha az malzeme ile ekonomik ve daha güvenilir sonuçlar alınmaktadır) (8). Kandida izolatlarının, flukonazol, vorikonazol, anidulafungin, kaspofungin, mikafungin, amfoterisin B'ye antifungal duyarlılıkları için gradient test stripleri (BioMérieux E test, Fransa) besiyerinin yüzeyine uygun şekilde yerleştirilerek, 37°C'de 24-48 saat inkübasyona bırakılmıştır. Sonuçlar, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerine göre yorumlanmıştır (9).

Araştırmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde Statistical Package for Social Science for Windows (SPSS) 24.0 paket programı kullanılmıştır. Araştırmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri için frekans ve yüzde dağılım analizi (cinsiyet) ve ortalama ve standart sapma (yaş) uygulanmıştır. Kandida türleri ve antifungal duyarlılık dağılımlarının belirlenmesinde frekans ve yüzde dağılım analizi kullanılmıştır. Araştırma sonucunda izole edilen

kandida türleri ve antifungal duyarlılıklarının, PÖ ve PD verilerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gösterip göstermediğini incelemek amacıyla ki-kare bağımsızlık testi kullanılmıştır. Ayrıca kandida izole edilen hastaların yaşlarının PÖ ve PD karşılaştırması amacıyla bağımsız örneklem t-testi uygulanmıştır. Sonuçlar %99 ( $p < 0.001$ ) ve %95 ( $p < 0.05$ ) güven düzeyinde anlamlı kabul edilmiştir.

## Bulgular

Laboratuvarımıza PÖ dönemde (1 Nisan 2018-31 Mart 2020) toplam 30.896 klinik örnek incelenmiştir. Bu örneklerin 6.125'inde üreme olmuş ve üreme olan örneklerin ise 125 (%2)'sinde mantar üremesi tespit edilmiştir. PD'de (1 Nisan 2020-31 Mart 2022) toplam 26.457 klinik örnek incelenmiştir. Bu örneklerin 5.346'sında üreme olmuş ve üreme olan örneklerin 157 (%2.9)'unda mantar üremesi tespit edilmiştir. PD için çalışmaya sadece COVID-19 hastalarından izole edilen kandida izolatları dahil edilmiştir. PÖ ve PD'de üreme olan klinik örneklerden izole edilen kandidaların saptanma oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ( $p=0.007$ ). PÖ dönemde üreme tespit edilen örneklerin %2'sinde kandida türleri saptanırken, PD'de bu oranın %2.9'a yükseldiği gözlenmiştir. PÖ dönemde kandida izole edilen hastaların %47'si (59) kadın ve %53'ü (66) erkek; PD'de kandida izole edilen hastaların %33'ü (52) kadın ve %67'si (105) erkek hastalar idi. PÖ dönemde ve PD'de kandida izole edilen hastaların cinsiyet dağılımında anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0.038$ ). PD'de, PÖ'ne göre erkek hasta oranında belirgin bir artış gözlenmiştir.

PÖ'de kandida izole edilen hastaların yaş ortalaması  $72.13 \pm 12.41$ , PD'de kandida izole edilen hastaların yaş ortalaması  $70.86 \pm 14.53$  olarak belirlenmiştir. PÖ kandida izole edilen hastaların ortalama yaşları ile PD'de kandida izole edilen hastaların ortalama yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p=0.217$ ).

PÖ ve PD'de kandida izole edilen örneklerin servis ve yoğun bakımlara göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmemiştir ( $p=0.071$ ). PD'den önce YB'lerden gelen örneklerin oranı %63.9, PD'de ise %73.5'dir. PÖ dönemde servislerden gelen örneklerin oranı %36.1, PD'de ise %26.5'dir.

PÖ dönemde kandida izolatları en çok idrar kültürlerinden (%33.6) ve kan kültürlerinden (%32.8), PD'de de aynı şekilde en çok idrar kültürleri (%38.9) ve kan kültürlerinden (%35.7) izole edilmiştir. PD'de balgam kültürü, yara kültürü ve vagen serviks kültürlerinde PÖ döneme göre kandida üreme oranları azalırken; idrar kültürü, kan kültürü ve aspirat kültürlerindeki üreme oranlarının PÖ döneme göre arttığı gözlenmiştir. İdrar kültürlerinde ( $p=0.026$ ), kan kültürlerinde ( $p=0.033$ ) ve aspirat kültürlerinde ( $p=0.042$ ) kandida izole edilme oranlarındaki artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. PÖ ve PD'de üreme olan örnek-

lerden izole edilen kandidaların klinik örneklerle göre dağılımı Şekil 1'te gösterilmiştir.

Pandemi öncesi dönemde gelen kültür örneklerinden izole edilen kandida türleri ile PD'de gelen kültür örneklerinden izole edilen kandida türleri karşılaştırılmıştır. PÖ ve PD'de üreme olan örneklerden izole edilen kandidaların türlere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. İzole edilen kandida türlerinin oranlarının, pandemi etkilerine bağlı olup olmadığını araştırmak amacıyla uygulanan ki-kare bağımsızlık testine göre, saptanan kandida türlerinin oranları pandemi etkilerine bağımlı olduğu belirlenmiştir ( $p=0.032$ ). PD'de *C. glabrata*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* türlerinin izole edilme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenirken, *C. kefyr*'in üreme oranlarında anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ( $p=0.032$ ). PÖ dönemde *C. albicans* %63.2 oranında izole edilirken, PD'de %64.4 oranında izole edilmiştir. *C. inconspicua*, *C. catenulata*, *C. colliculosa* sadece PÖ dönemde izole edilmiştir. *C. ciferrii*, *C. dubliniensis*, *C. sphaerica* ve *C. zeylanoides* sadece PD'de izole edilmiştir.

*Candida albicans*'ın, amfoterisin B, anidulafungin, kaspofungin ve vorikonazol duyarlılıklarının PD'de azaldığı; flukonazol, flusitozin ve mikafungin duyarlılıklarının PD'de arttığı gözlenmiştir ( $p=0.003$ ) (Tablo 2).

*Candida glabrata* izolatlarında, amfoterisin B, anidulafungin ve kaspofungin duyarlılıkları PD'de azalmış ancak flukonazol, flusitozin ve mikafungin duyarlılıkları PD'de artmıştır. Amfoterisin B, anidulafungin de ortaya çıkan azalma ve flukonazol, flusitozin ve mikafunginde ortaya çıkan artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.037$ ) (Tablo 2).

*Candida kefyr* izolatlarında, amfoterisin B, anidulafungin ve vorikonazol duyarlılıkları PD'de azalırken, kaspofungin, flusitozin ve mikafungin duyarlılıkları PD'de arttığı belirlenmiştir ( $p=0.032$ ) (Tablo 2).

*Candida parapsilosis* izolatlarında, amfoterisin B, anidulafungin, kaspofungin ve vorikonazol duyarlılıkları PD'de azalırken, flukonazol, flusitozin ve mikafungin duyarlılıkları PD'de arttığı gözlenmiştir ( $p=0.026$ ) (Tablo 2).

*Candida tropicalis* izolatlarında, amfoterisin B, anidulafungin ve kaspofungin duyarlılıkları PD'de azalırken, flukonazol, flusitozin, mikafungin ve vorikonazol duyarlılıkları PD'de arttığı gözlenmiştir. *C. tropicalis* izolatlarında mikafungin ve vorikonazol dışındaki antibiyotiklerde ortaya çıkan farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.021$ ) (Tablo 2).

*Candida guilliermondii*, *C. krusei*, *C. lusitanae* PÖ dönem ve PD açısından ortaya çıkan farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 2).

*Candida ciferrii*, *C. dubliniensis*, *C. sphaerica* ve *C. zeylanoides* izolatları sadece PD'de, *C. inconspicua*, *C. catenulata*, *C. colliculosa* izolatları ise sadece PÖ dönemde izole edildiği için istatistiksel farklılıklar incelenememiştir (Tablo 2).

**Tablo 1.** Pandemi öncesi ve pandemi döneminde izole edilen kandida türlerinin dağılımı

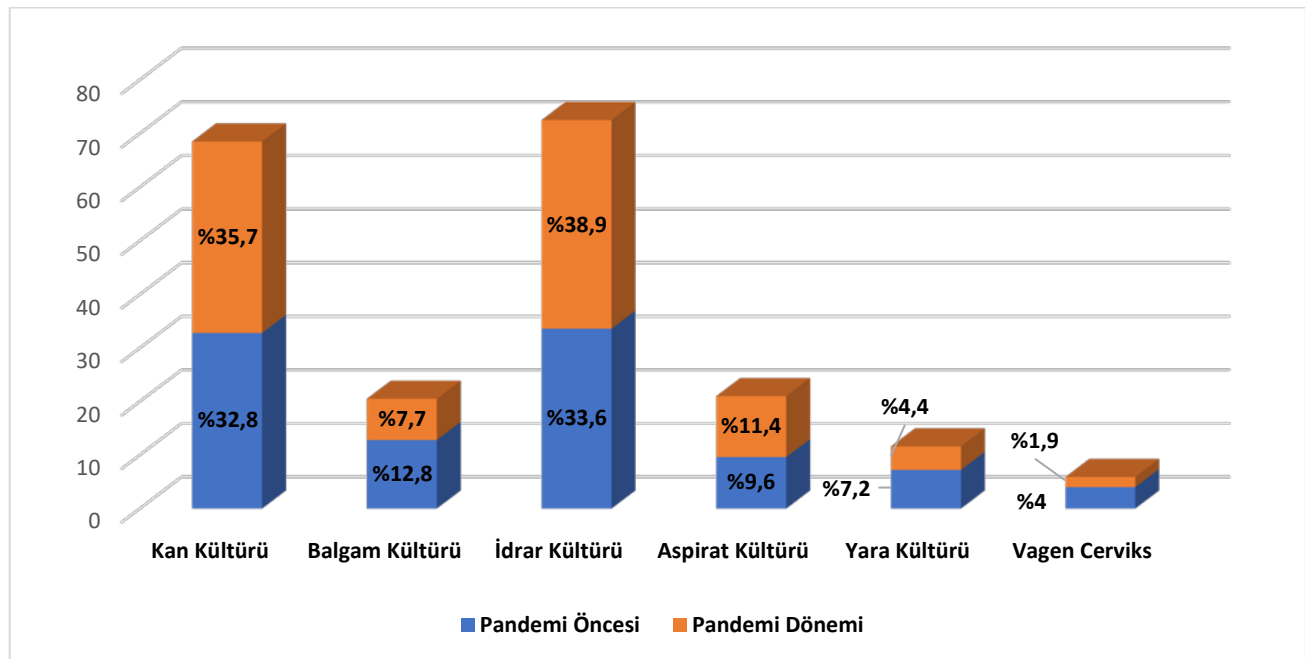
	PÖ n (%)	PD n (%)
<i>C.albicans</i>	79 (63.2)	101 (64.4)
<i>C.catenulata</i>	3 (2.4)	-
<i>C.ciferrii</i>	-	3 (1.9)
<i>C.colliculosa</i>	3 (2.4)	-
<i>C.dublinskiensis</i>	-	3 (1.9)
<i>C.glabrata</i>	3 (2.4)	8 (5.2)
<i>C.guilliermondii</i>	2 (1.6)	2 (1.2)
<i>C.inconspicua</i>	3 (2.4)	-
<i>C.kefyr</i>	8 (6.4)	3 (1.9)
<i>C.krusei</i>	3 (2.4)	2 (1.2)
<i>C.lusitaniae</i>	4 (3.2)	3 (1.9)
<i>C.parapsilosis</i>	9 (7.2)	16 (10.3)
<i>C.sphaerica</i>	-	1 (0.6)
<i>C.tropicalis</i>	8 (6.4)	14 (8.9)
<i>C.zeylanoides</i>	-	1 (0.6)
<b>TOPLAM</b>	<b>125 (100)</b>	<b>157 (100)</b>

PÖ=Pandemi öncesi, PD=Pandemi dönemi

**Tablo 2.** Pandemi öncesi ve pandemi döneminde izole edilen kandida türlerinin antifungal duyarlılıkları

	Amfoterisin B		Anidulafungin		Kaspofungin		Flukonazol		Flusitozin		Mikafungin		Vorikonazol		p
	P.Ö. %	P.D. %	P.Ö. %	P.D. %	P.Ö. %	P.D. %	P.Ö. %	P.D. %	P.Ö. %	P.D. %	P.Ö. %	P.D. %	P.Ö. %	P.D. %	
<i>C.albicans</i>	63.4	21	31.6	2	29.1	22	14.5	74.2	0	80.1	37.9	81.1	14.5	2	0.003
<i>C.catenulata</i>	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.687
<i>C.ciferrii</i>	-	0	-	66.6	-	66.6	-	33.3	-	33.3	-	66.6	-	0	0.116
<i>C.colliculosa</i>	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.754
<i>C.dublinskiensis</i>	-	0	-	0	-	33.3	-	100	-	100	-	100	-	0	0.184
<i>C.glabrata</i>	66.7	37.5	33.3	0	66.6	50	0	62.5	0	100	33.3	100	0	0	0.037
<i>C.guilliermondii</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
<i>C.inconspicua</i>	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	-
<i>C.kefyr</i>	12.5	0	12.5	0	12.5	66.7	62.5	66.7	0	100	33.3	100	66.7	0	0.032
<i>C.krusei</i>	100	100	33.3	0	66.7	100	0	0	0	0	0	100	0	0	0.512
<i>C.lusitaniae</i>	0	0	25	0	50	33.3	75	100	0	33.3	0	100	75	0	0.127
<i>C.parapsilosis</i>	44.4	18.7	33.3	0	33.3	18.7	11.1	56.2	0	56.2	33.3	56.2	44.4	0	0.026
<i>C.sphaerica</i>	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
<i>C.tropicalis</i>	87.5	35.7	75	0	75	35.7	25	75	0	78.5	75	85.7	0	7.1	0.021
<i>C.zeylanoides</i>	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-

C.: Candida, PÖ=Pandemi öncesi, PD=Pandemi dönemi

**Şekil 1.** Pandemi öncesi ve pandemi döneminde izole edilen kandidaların klinik örneklerle göre dağılımı

## Tartışma

Tüm dünyada, son yıllarda mantar kaynaklı enfeksiyonların prevalansında artış saptanmaktadır. YBÜ'de tedavi olan ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan kritik durumdaki hastalar ve 50 gün yada daha uzun süre hastanede tedavi edilen hastalarda mantar ko-enfeksiyonu gelişme olasılığı daha yüksektir. Kandida enfeksiyonları bu hastalar için mortalite (%5 -73) açısından önemli bir risk faktörüdür (10).

COVID-19 pandemisi nedeniyle mantar koenfeksiyonlarına olan farkındalık giderek artmaktadır. Fransız Halk Sağlığı Yüksek Konseyi, COVID-19 hastalarında mantar patojenlerinin sistematik olarak taranmasını tavsiye etmiştir (2). COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların önemli bir kısmında akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişmektedir (11). Ağır enflamatuar eksüdasyon ile yaygın alveolar hasarın yanı sıra, COVID-19 hastalarında her zaman CD4+T ve CD8+T hücrelerinde azalma ve immüsupresyon vardır. Bu da sekonder mantar enfeksiyonu riskini arttırmaktadır (12). ARDS'li hastalarda SARS-CoV-2'nin oluşturduğu hasarla birlikte, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, kortikosteroidler ve santral venöz kateterlerin yaygın kullanımı, kandidaların invaziv enfeksiyon yapmasına olanak sağlamaktadır. Sekonder enfeksiyonlu COVID-19 hastalarındaki etyolojik ajanları belirlemek, COVID-19 hastalarının ampirik antimikrobiyal tedavi yönetimi için oldukça önemlidir (11). Kritik durumdaki COVID-19 hastalarında kandida ko-enfeksiyonu gelişme riskinin arttığını ve bu durumun ölüm oranlarını artırmasının muhtemel olduğu bildirilmiştir (13).

Yapılan çalışmalarda *C. albicans* halen ilk sırada yer alan kandida türü olmasına rağmen özellikle invaziv kandida enfeksiyonlarında *C. albicans* dışı türlerde önemli artışlar bildirilmektedir (13). Lindberg E. ve ark (14) tarafından yapılan ve 143 hastaya ait 233 izolatin incelendiği çalışmada, tüm yaş gruplarında en yaygın tür *C. albicans* (%65) olarak bildirilmiş, *C. glabrata* (%19) ve *C. parapsilosis* (%10) türleri de *C. albicans*'dan sonra en sık görülen türler olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda, PD'de bazı *C. albicans* dışı kandida oranlarında artış gözlenmekle birlikte, izole edilen kandidaların büyük bir oranını *C. albicans* türleri oluşturmuştur. PÖ'de *C. albicans*'ın %63.2 oranında izole edildiği, PD'de %64.4 oranında izole edildiği gözlenmiştir.

Kandida türleri bölgesel olarak farklılık gösterebilmektedir. En az 15 kandida türü insanda hastalık yapma potansiyeline sahiptir. *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. krusei* en sık görülen kandida türleridir. Ayrıca, dünyanın belirli bölgelerinde, daha önce nadir görülen bir organizma olan *C. auris*, önemli bir patojen olarak ortaya çıkmıştır (15). Çalışmamızın verilerinde *C. auris* izolatlarına rastlanmamıştır. Kanada'da yapılan bir çalışmada beş yıllık verilere göre *C. albicans* oranında azalış (%60.9'dan %42.1'ye) ve *C. glabrata* oranındaki artış (%16.4'dan %22.4'ye) anlamlı bulunmuştur (16). Yapılan başka bir çalışmada ise kandida tür dağılımının sırasıyla, *C. albicans* (%55.8), *C. glabrata* (%14.1), *C. tropicalis* (%10) olduğu bildirilmiştir (17). Asya ülkelerinin verilerine göre, *C. tropicalis* (%25.4), *C. glabrata* (%13.9) ve *C. parapsilosis* (%12.1) en sık görülen *C.*

*albicans* dışı kandida türleri olarak bildirilmiştir. *C. glabrata* türlerinin, Latin Amerika'da (%7.4) dördüncü, Kuzey Amerika'da ise ikinci sıklıkta (%21.1) gözlendiği bildirilmiştir (18). Başka ülkelerden bildirilen çalışmalara bakıldığında, bizim çalışmamız ve ülkemizdeki bildirilen diğer çalışmalar incelendiğinde, *C. albicans* dışı kandida türleri ve görülme sıklıkları farklılık göstermektedir. Örneğin, ülkemizde yapılan çok merkezli çalışmaların verilerine göre en sık görülen kandida türleri, *C. parapsilosis* (%29.1), *C. glabrata* (%10.1), *C. tropicalis* (%7.5) dir (19). Gülmez ve ark.'nın (10) yaptığı çalışmada, izole edilen kandida türleri sırasıyla *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* ve *C. kefyri* olarak bildirilmiştir. Bizim verilerimizde ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla uyumludur. Ayrıca, Buna göre, PD'de *C. albicans*'dan sonra en sık, *C. parapsilosis* (%10.3), *C. tropicalis* (%8.9), *C. glabrata* (%5.2) izolatları tespit edilmiştir.

İspanya'da yapılan bir çalışmada, hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarındaki mantar enfeksiyonlarının %0.7 oranında olduğu bildirilmiştir (20). İtalya'da yapılan bir çalışmada, IL-6 reseptör bloke edici ajan olan tocilizumab ile tedavi edilen COVID-19 hastaları arasında tedaviyi takiben üç kandidemi vakası bildirilmiştir (7). Yapılan bir çalışmada, COVID-19 enfeksiyonu ile yoğun bakımda tedavi olan ve invaziv kandidiyazis tanısı konulan beş hastada *C. albicans*, *C. glabrata* ve *C. tropicalis* izole edilmiştir (13). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, yoğun bakımda steroid, tocilizumab gibi immüsupresif kullanılan COVID-19 hastalarında, *C. albicans*, *C. glabrata* ve *C. tropicalis* türleri izole edilmiştir.

Yapılan bir çalışmada, mantar üremesi en sık idrar örneklerinde (%45) gözlenmiştir (10). Ergon ve ark.'nın (21) çalışmasında, yoğun bakım hastalarından izole edilen kandida türlerinin en sık idrar (%62.1), kan (%13.6), alt solunum yolu (%8.7) örneklerinden elde edildiği bildirilmiştir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada idrar kültürlerinde *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*'in en sık izole edilen kandida türleri olduğu bildirilmiştir (22). Segrelles-Calvo ve ark.'nın (23) yaptığı çalışmada şiddetli COVID-19 hastalarında, çoğunlukla BAL örneklerinden olmak üzere *C. albicans* ve *C. parapsilosis* izole edilmiştir. Ancak, *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, *C. krusei* ve *C. tropicalis* gibi diğer türlerin de izole edildiği bildirilmiştir. Bildirilen çalışmalara benzer olarak, PD'de özellikle idrar kültürlerinden (%38.9), kan kültürlerinden (%35.7) ve aspirat kültürlerinden (%11.4) izole edilen kandida oranları artmıştır. Segrelles-Calvo ve ark.'nın (23) yaptığı çalışmaya benzer olarak COVID-19 hastalarında en sık görülen kandida türleri *C. albicans* ve *C. parapsilosis*'dir. Ancak, izole ettiğimiz kandida türleri en sık idrar ve kan kültürlerinden elde edilmiştir. Güney Kore'de yapılan bir çalışmada kan kültürlerinden izole edilen kandida türleri, *C. albicans* (%38), *C. parapsilosis* (%26), *C. tropicalis* (%20) ve *C. glabrata* (%11) olarak bildirilmiştir (24). Aldardeer ve ark.'nın (16) çalışmasında kandidemi vakalarında en sık izole edilen kandida türünün *C. glabrata* (%30) olduğu bildirilmiştir. *C. parapsilosis*'in (%48) en sık kandidemi etkeni

olduğu gösterilen çalışmalar da mevcuttur (25). Çalışmamızda en sık kandidemi etkeni *C. albicans*'dir.

Kandida enfeksiyonlarının teşhisi ve kandida tür tayini ile birlikte doğru antifungal tedavinin önemi büyüktür. Bunun için invitro duyarlılık testlerinin yapılarak, uygun tedavinin başlanması, dirençli kandida izolatlarının artışına engel olabilmektedir (26). Efluks pompalarındaki aşırı salınımlar nedeniyle gelişen azoller arasındaki çapraz direnç, hem in vitro hem de klinik olarak *C. albicans*'ta sıklıkla görülür. *C. albicans*, ekinokandinlere karşı yüksek derecede çapraz direnç gösterir. Kandida türlerinin antifungal ilaçlara direncinin gelişmesi, mantarın genomik esnekliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (5). Yapılan bir çalışmada, kandida izolatlarının tamamının flukonazol, vorikonazol, flusitozin ve kaspofungine duyarlı olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada, kandida suşlarının hiçbirinde amfoterisin B direnci saptanmamış olup, *C. albicans* suşlarının tamamının (%100), *C. glabrata* suşlarının %84.2'sinin, *C. tropicalis* suşlarının ise %93.3'ünün flukonazole duyarlı olduğu bildirilmiştir (27). Bir çalışmada, izole edilen *C. albicans* suşlarında flukonazol direncinin %14 oranında olduğu ve en fazla flukonazol direnci gözlemlenen suşun *C. glabrata* (%40) suşları olduğu belirtilmiştir (28). *C. glabrata*, *C. albicans* gibi, efluks pompalarının aşırı salınımindan kaynaklanan, azollere karşı azalmış duyarlılığa sahiptir. Septisemiye neden olan birçok *C. glabrata* izolatı, flukonazole dirençlidir (29). Yapılan çalışmalarda kandida türlerinde farklı oranlarda flukonazol direnci bildirilmiştir. Kan kültürlerinden izole edilen kandida türlerinin direnç oranlarının gösterildiği çok merkezli bir çalışmada, tüm kandida türlerinde %3 flukonazol direnci belirlenmiştir. Başka bir çalışmada *C. albicans* türlerinde %8.8, *C. parapsilosis* türlerinde %54.8 flukonazol direnci gösterilmiştir (25). Yapılan bir çalışmada, *C. parapsilosis* örneklerinde %78.6 oranında flukonazol direnci gösterilmiştir (30). Çok merkezli SENTRY çalışmasında, flukonazole karşı *C. albicans*'ın %0.4, *C. tropicalis*'in %1.3, *C. parapsilosis*'in %2.1, *C. glabrata*'nın %8.8 oranında dirençli olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada, YBÜ hastalarının on yıllık verilerinin sonuçlarına göre vorikonazol direnci *C. tropicalis*'te %1.4, flukonazol direnci *C. albicans*'ta %0.2, *C. tropicalis*'te %2.4, *C. parapsilosis*'te %7.8 ve *C. glabrata*'da %57.4 olarak bildirilmiştir (31). Bazı çalışmalarda kandida izolatlarında vorikonazol direnci bulunamamışken, bazı çalışmalarda düşük oranlarda direnç gösterilmiştir (27). Çalışmamızda kandida türlerinde PD'de flukonazol duyarlılığının attığı gözlenmiştir. Bununla birlikte, literatürdeki diğer çalışmalara göre flukonazol direnç oranlarımız oldukça yüksek bulunmuştur. Ayrıca, PD'de özellikle *C. albicans*'ta vorikonazol duyarlılığı azalmıştır.

Ekinokandinlerin azollere karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek bir etkinlik gösterdiği klinik çalışmalarla ortaya konulmuştur (3). Bu nedenle, ekinokandin türevi antifungaller kandida enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bir çalışmada, mikafungine, *C. albicans*'ta %0.6, *C. tropicalis*'te %4.9, *C. parapsilosis*'te %4, kaspofungine, *C. pa-*

*rapsilosis*'te %2.4, *C. glabrata*'da %3.6 direnç olduğu bildirilmiştir (17). Çok merkezli surveyans araştırmalarına göre, kandida türlerinde anidulafungin direnci %0-0.3 oranında bildirilmiştir. Genellikle ekinokandinler daha önce azollerle tedavi edilmiş olan kandida enfeksiyonları için kullanılır. Öte yandan, ekinokandinlerin artan kullanımı yüksek kaspofungin direncine neden olmaktadır (32). Ekinokandinler, *C. tropicalis*'e karşı mükemmel aktivite göstermektedir ve enfeksiyonları tedavi etmek için iyi bir seçenektir (33). Ancak, çalışmamızda, *C. tropicalis*'te de diğer kandida türlerinde olduğu gibi mikafungin duyarlılığında artış gözlemlenirken, anidulafungin ve kaspofungin duyarlılığında anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır. Artan kandida enfeksiyonları ve ekinokandin direnci akılcı antifungal kullanımının gerekliliğine dikkat çekmektedir.

Yapılan bir çalışmada, *C. albicans*'ta flusitozin direnci %1, *C. tropicalis*'te %11.4, *C. parapsilosis*'te %0 olduğu bildirilmiştir. Bildirilen çalışmalara göre, amfoterisin B'ye karşı direnç gelişiminin oldukça düşük olduğu gösterilmiştir (27). Bizim verilerimize göre, *C. albicans*'ın ve *C. glabrata*'nın amfoterisin B duyarlılığının PD'de azaldığı, flusitozin duyarlılıklarının arttığı gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda, *C. tropicalis* suşlarının amfoterisin B'ye karşı direnç artışının olduğu bildirilmiştir (34). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, kandida türlerinde amfoterisin B direnci %1.9, başka bir çalışmada *C. parapsilosis* türlerinde %8.9, *C. albicans* türlerinde ise %5.8 oranında bildirilmiştir. Ortalama direnç amfoterisin B oranları %0 ile %10 arasında değişmektedir (25). Verilerimiz, ülkemiz verilerinin aksine, amfoterisin B duyarlılıklarımızın daha düşük oranlarda olduğunu göstermiştir. *Candida dubliniensis*, insan immün yetmezlik virüsü ile enfekte bireylerin ağız boşluklarında oldukça yaygındır ancak normal insan mikroflorasında çok daha nadir olarak bulunur. *C. albicans* ile birçok fenotipik özelliği benzerdir. Ancak, *C. albicans* ve diğer kandida türlerinin aksine, *C. dubliniensis* izolatları azollere ve ekinokandinlere artmış direnç göstermemektedir. Ancak, *C. dubliniensis* *C. albicans*'a benzer efluks pompası aşırı salınımı ile flukonazole dirençli hale gelebilir (35). Bizim çalışmamızda, *C. dubliniensis* sadece PD'de üç hastadan izole edilmiştir. Bu izolatlar amfoterisin B, anidulafungin ve vorikonazole %100 dirençli olarak tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, *C. ciferrii*, insanlarda enfeksiyona neden olan ve neredeyse her zaman risk popülasyonlarında görülen nadir bir kandida türüdür. Genellikle ampirik tedavide sık kullanılan azollere direnç göstermektedir (36). Çalışmamızda *C. ciferrii* izolatları sadece COVID-19 hastalarından izole edilmiştir ve bu izolatlarda literatüre benzer olarak azol direnci görülmüştür. Yapılan bir çalışmada *C. sphaerica* türleri idrar örneklerinden izole edilmiş ve izolatların %50'si flukonazole dirençliyken, amfoterisin B'ye direnç görülmediği bildirilmiştir (37). Bizim çalışmamızda *C. sphaerica* PD'de bir COVID-19 hastasının idrar kültüründen izole edilmiştir. *C. sphaerica* izolatının tüm antifungallere dirençli olduğu görülmüştür.

## Sonuç

COVID-19 hastalarında immünyüpresyon, hastanede yatış süresinin uzaması ve COVID-19 tedavisinde yüksek düzeyde steroid kullanımına bağlı olarak, sekonder kandida enfeksiyonlarında pandemi öncesi döneme göre artış olduğu görülmüştür. Sekonder enfeksiyonu olan COVID-19 hastalarındaki etyolojik ajanların erken tanınması, etken olan kandidaların antifungal duyarlılıklarında PD'de çalışmamızda da tespit edildiği üzere değişiklik olabileceği göz önünde bulundurularak antifungal duyarlılık testi sonucuna göre uygun antifungal tedavinin zamanında başlaması ile direnç oranlarının düşeceğini ve bu hastalardaki mortalite ve morbidite oranlarının azalacağını düşünmekteyiz.

**Etik onam:** Çalışmamız için Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar no:09-30, Tarih:16.09.2021).

### Yazar Katkıları:

**Konsept:** P.Ö.

**Literatür Tarama:** P.Ö., S.F.Ö., H.Ç.

**Tasarım:** P.Ö., Ö.A., N.A.

**Veri toplama:** P.Ö., S.F.Ö., F.F.Ş., Ö.A.

**Analiz ve yorum:** P.Ö., Z.A.T.

**Makale yazımı:** P.Ö., Ö.A., F.F.Ş.

**Eleştirel incelenmesi:** P.Ö., Z.A.T.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluşun finansal destek sağlanmamıştır.

## Kaynaklar

- Baloch S, Baloch MA, Zheng T, Pei X. The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Tohoku J Exp Med.* 2020;250(4):271-278.
- Song G, Liang G, Liu W. Fungal Co-infections Associated with Global COVID-19 Pandemic: A Clinical and Diagnostic Perspective from China. *Mycopathologia.* 2020;185(4):599-606.
- Beardsley J, Halliday CL, Chen S C-A, Sorrel TC. Responding to the emergence of antifungal drug resistance: perspectives from the bench and the bedside. *Future Microbiol.* 2018;13:175-1191.
- Nami S, Mohammadi R, Vakili M, Khezripour K, Mirzael H, Morovati H. Fungal vaccines, mechanism of actions and immunology: a comprehensive review. *Biomed Pharm.* 2019;109:333-344.
- Pristov KE, Ghannoum MA. Resistance of Candida to azoles and echinocandins worldwide. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(7):792-798.
- Karakoç ZÇ. Epidemiology of invasive fungal infections. *Klimik Derg.* 2019;32:118-123.
- Arastehfar A, Carvalho A, Van De Veerdonk FL, Jenks JD, Köhler P, Krause R, et al. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)-From Immunology to Treatment. *J Fungi.* 2020;6(2):91.
- Eren S, Metin DY, Hilmioglu Polat S. Maya mantarlarının hızlı tanımlanmasında lizis filtrasyon sonrası MALDI TOF-MS yönteminin kullanımı, Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2021;51(4):421-7.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs Version 3.2, 2019. <https://www.eucast.org/astoffungi/clinicalbreakpointsforantifungals/> Erişim Tarihi: 10.09.2022.
- Gülmez D, Sığ AK, Akar N, Duyan S, Arıkan Akdağlı S. Enfeksiyon etkeni mantarların zamana göre sıklık ve tür dağılımlarındaki değişimler: 12 yıllık (2008-2019) mikoloji laboratuvarı verileri ne söylüyor? *Mikrobiyol Bul.* 2021;55(1):53-66.
- Arastehfar A, Carvalho A, Nguyen MH, Hedayati MT, Netea MG, Perlin DS, et al. COVID-19-Associated Candidiasis (CAC): An Underestimated Complication in the Absence of Immunological Predispositions?. *J Fungi.* 2020;6(4):211.
- Yang W, Cao Q, Qin L, Wang X, Cheng Z, Pan A, et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): a multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect.* 2020;80(4):388-393.
- Al-Hatmi AMS, Mohsin J, Al-Huraizi A, Khamis F. COVID-19 associated invasive candidiasis. *J Infect.* 2021;82(2):e45-e46.
- Lindberg E, Hammarström H, Ataollahy N, Kondori N. Species distribution and antifungal drug susceptibilities of yeasts isolated from the blood samples of patients with candidemia. *Sci Rep.* 2019;9(1):1-6.
- Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18026.
- Fuller J, Dingle TC, Bull A, Shokoples S, Laverdiere M, Baxter MR, et al. Species distribution and antifungal susceptibility of invasive Candida isolates from Canadian hospitals: results of the CANWARD 2011-16 study. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(4):iv48-iv54.
- Şanlı K, Selen Z. Kömürücü SZM, Şahin AS. Kan Kültürlerinde Üretilen Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarında Candida Epidemiyolojisi ve Antifungal Direnç Değişiminin İncelenmesi 2015-2019. *Dicle Med J.* 2021;48(4):796-805.
- Atik TK, Duran AÇ. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Candida Türlerinin Araştırılması. *Van Tıp Derg.* 2021;28(1):32-37.
- Ergon MC, Doluca Dereli M, Ener B, Atalay MA, Koç AN, Çerikçioğlu N ve ark. Türkiye'de altı yıllık zaman dilimi içerisinde kan kültürlerinden soyutlanan maya mantarlarının tür dağılımı: çok merkezli bir çalışma. *Mikrobiyol Bul.* 2020;54(4):638-646.
- Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalised patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):83-88.
- Ergon MC, Yucesoy M. Yoğun bakım ünitelerinden dört yıllık dönemde izole edilen mayaların tür dağılımının değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul.* 2005;39(3):309-318.
- Çiçek B, Yılmaz H, Mutlu Yılmaz E, Esen S, Birinci A. Candida epidemiyolojisindeki değişikliklerin araştırılması. *Mikrobiyol Bul.* 2015;49(3):423-431.
- Segrelles-Calvo G, S Araújo GR, Llopis-Pastor E, Carrillo J, Hernández-Hernández M, Rey L. Candida spp. co-infection in COVID-19 patients with severe pneumonia: Prevalence study and associated risk factors. *Respir Med.* 2021;188:106619.
- Jung SI, Shin JH, Song JH, Peck KR, Lee K, Kim MN et al. Multicenter surveillance of species distribution and antifungal susceptibilities of Candida bloodstream isolates in South Korea. *Med Mycol.* 2010;48(4):669-674.
- Er H, Özkalay Yılmaz N, Karaca Derici Y, Hancı S, Saba Çopur Ş. Kandidemi etkenlerinin tür dağılımı ve duyarlılıkları: Hastanemizde ampirik antifungal tedavi politikası değiştirilmeli mi? *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2021;51(2):150-5.

26. Batçık Ş, Bahçeci İ, Kazancıoğlu L, Kazdal H, Özcan M. Yoğun Bakım Ünitelerinde İzole Edilen Candida Türleri ve Antifungal Duyarlılıkları: Üç yıllık Çalışma. Van Tıp Derg. 2021; 28(3):459-465.
27. Altın N, Cesur S, Toros GY, Koldaş K, Solgun G, Şencan İ. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların klinik örneklerinden izole edilen Candida türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. Ortadoğu tıp dergisi. 2018;10(2):130-134.
28. Savcı Ü, Yılmaz N. Çeşitli örneklerden izole edilen Candidaların tür dağılımı ve antifungal direnç oranları. Turk J Clin Lab 2017;8(3):85-90.
29. Pfaller MA, Casanheira M, Lockhart SR, Ahlquist AM, Messer SA, Jones RN. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of Candida glabrata. J Clin Microbiol. 2012;4:1199e203.
30. Fidan EE, Karabulut S, Çerikçioğlu N, Erdin B N, Kılıç PE. İstanbul'da bir devlet hastanesinde YBÜ hastalarının kan kültürlerine izole edilen Candida parapsilosis kökenlerinde azollere karşı yüksek MİK değerleri. 13. Antimikrobik Kemoterapi Günleri 6-8 Nisan 2018, İstanbul; 2018:O-27.
31. Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. The Lancet Infectious Diseases. 2017;17:383-392.
32. Shields RK, Nguyen MH, Clancy CJ. Clinical perspectives on echinocandin resistance among Candida species. Curr Opin Infect Dis. 2015;28:514e22.
33. Zuza-Alves DL, Silva-Rocha WP, Chaves GM. An update on Candida tropicalis based on basic and clinical approaches. Front Microbiol. 2017;8:1927.
34. Kostakoğlu U, Yılmaz G, Köksal İ. Mantar enfeksiyonları; Etken Dağılımı ve Tedavi Cevabı. FLORA. 2018;23(2):73-78.
35. Sullivan DJ, Moran GP, Pinjon E, Al-Mosaid A, Stokes C, Vaughan C et al. Comparison of epidemiology, drug resistance mechanisms, and virulence of Candida dubliniensis and Candida albicans. FEMS Yeast Rev. 2004;4:369e76.
36. Saha K, Sit NK, Maji A, Jash. Recovery of fluconazole sensitive Candida ciferrii in a diabetic chronic obstructive pulmonary disease patient presenting with pneumonia. Lung India 2013;30:338-340.
37. Kaur R, Goyal R, Dhakad MS, Bhalla P, Kumar R. Epidemiology and Virulence Determinants including Biofilm Profile of Candida Infections in an ICU in a Tertiary Hospital in India. doi: 10.1155/2014/303491