

KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN MANTARLARIN COVID-19 PANDEMİSİ ÖNCESİ VE SONRASI DÖNEMLERDEKİ DAĞILIMLARININ KARŞILAŞTIRILMASI: ALTI YILLIK GÖZLEMSEL BİR ÇALIŞMA

Fethiye ŞEVİK¹, Handenur ULUKAN¹, Rufig HASANLI¹, Sena ALGIN¹, Halil Furkan MARTLI¹, Esra KILIÇ¹, Sidre ERGANİŞ¹, Elif Ayça ŞAHİN¹, Gülendam BOZDAYI², Özlem GÜZEL TUNÇCAN³, Kayhan ÇAĞLAR¹, Ayşe KALKANCI¹

F. Şevik: 0009-0005-1544-934X, H. Ulukan: 0000-0002-3208-9746, R. Hasanlı: 0009-0008-8753-3147, S. Algin: 0000-0002-7323-6319, H. F. Martlı: 0000-0002-9696-8539, E. Kılıç: 0000-0001-5917-9007, S. Erganiş: 0000-0002-8068-796X, E. A. Şahin: 0000-0002-2215-2756, G. Bozdayı: 0000-0002-6036-6819, Ö. Güzel Tunçcan: 0000-0003-1611-0725, K. Çağlar: 0000-0001-7257-6453, Kalkancı A: 0000-0003-0961-7325

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji Bilim Dalı, ANKARA

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA

Telif Hakkı: Bu makale CC BY-NC-ND lisansı (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) ile dağıtılan açık erişimli bir makaledir ve telif hakkı © yazarlara aittir.



Öz

Kandidemilerde etken tür dağılımında ve antifungal duyarlılık durumundaki değişimler, hastalarda prognozu etkileyebilmektedir. Bu çalışma, COVID-19 pandemisi öncesi (2016-2019) ve sonrası (2020-2024) dönemlerde kan kültürlerinden izole edilen mantar türlerinin dağılımlarını ve antifungal duyarlılıklarını karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

Çalışmada, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 2016-2024 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen mantar türleri değerlendirilmiştir. Kan kültürleri COVID-19 öncesi ve COVID-19 sonrası dönemde BACT/ALERT® 3D cihazında inkübe edilmiştir. Üreyen mantarların tanımlanmasında pandemiden önce fenotipik yöntemler (ID32C) kullanılırken, pandemi sonrası dönemde VITEK® MS (MALDI-TOF MS) sisteminden yararlanılmıştır. Antifungal duyarlılık testleri CLSI M27-A3 mikrodilüsyon referans yöntemiyle yapılmıştır.

Gazi Üniversitesi Hastanesi'nde 2016-2019 ve 2020-2024 dönemlerinde alınan toplam 148734 kan kültürünün analizi yapılmıştır. COVID-19 öncesi dönemde pozitif kültür oranı %16 (8397/53835) ve mantar pozitifliği %5 (391/8397) iken, pandemi sonrası dönemde bu oranlar sırasıyla %17 (16.572/94.899) ve %5 (845/16.572) olarak saptanmıştır. En sık izole edilen dört tür her iki dönemde Candida albicans (%40→%39), Nakaseomyces glabratus (%19→%18), Candida parapsilosis (%14→%23) ve Candida tropicalis (%9→%7) olmuş, C. parapsilosis'teki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.011). MİK₉₀ değerleri esas alındığında flukonazol için C. tropicalis'te (4→8 µg/ml), vorikonazol için N. glabratus ve C. tropicalis'te (sırasıyla 0.25→2 ve 0.25→4 µg/ml), amfoterisin B için ise C. albicans ve C. parapsilosis'te (0.25→1 µg/ml) artış izlenmiştir. Bu bulgular, bazı türlerde antifungal duyarlılığın azaldığını ve dikkatli izlenmesi gerektiğini göstermektedir.

Pandemi öncesi ve sonrası dönemde etken dağılımlarında sınırlı farklılıklar izlenmiş, antifungal direnç açısından dikkat çekici artışlar gözlemlenmiştir. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarının düzenli aralıklarla tür ve duyarlılık dağılımlarını değerlendirmesi önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: antifungal duyarlılık, Candida, COVID-19, fungemi, kan kültürü

İletişim adresi: Ayşe Kalkancı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA
e-posta: aysekalkanci@email.com

Received/Geliş: 01.07.2025 Accepted/Kabul: 26.07.2025 Published Online/Online Yayın: 29.08.2025

*41. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde sunulmuştur. Sözlü sunum No SS099 (13-17 Kasım 2024, Antalya)

Atıf/Cite as: Şevik F, Ulukan H, Hasanlı R, Algin S, Martlı HF, Kılıç E, Erganiş S, Şahin EA, Bozdayı G, Güzel Tunçcan Ö, Çağlar K, Kalkancı A. Kan kültürlerinden izole edilen mantarların COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası dönemlerdeki dağılımlarının karşılaştırılması: Altı yıllık gözlemsel bir çalışma. ANKEM Derg. 2025;39(2):50-59.

ABSTRACT

Comparison of the Distribution of Fungal Isolates from Blood Cultures Before and After the COVID-19 Pandemic: A Six-Year Observational Study

Changes in the distribution of causative species and antifungal susceptibility in candidiasis might affect prognosis in patients. This study aims to compare the distribution and antifungal susceptibility of fungal species isolated from blood cultures before (2016-2019) and after (2020-2024) the COVID-19 pandemic.

In the study, fungal species isolated from blood cultures between 2016 and 2024 at the Medical Microbiology Laboratory of Gazi University Faculty of Medicine were evaluated. Blood cultures were incubated on the BACT/ALERT® 3D device during the pre-COVID-19 and post-COVID-19 periods. Phenotypic methods (ID32C) were used to identify the growing fungi before the pandemic, while the VITEK® MS (MALDI-TOF MS) system was used in the post-pandemic period. Antifungal susceptibility tests were performed using the CLSI M27-A3 microdilution reference method.

A total of 148734 blood cultures collected at Gazi University Hospital between 2016-2019 and 2020-2024 were analyzed. In the pre-COVID-19 period, the positive culture rate was 16% (8397/53835) and the fungal positivity rate was 5% (391/8397), while in the post-pandemic period, these rates were 17% (16,572/94,899) and 5% (845/16,572), respectively. The four most frequently isolated species in both periods were *Candida albicans* (40% → 39%), *Nakaseomyces glabratus* (19% → 18%), *Candida parapsilosis* (14% → 23%), and *Candida tropicalis* (9% → 7%), with the increase in *C. parapsilosis* being statistically significant ($p=0.011$). Based on MIC₉₀ values, increase was detected for fluconazole in *C. tropicalis* (4→8 µg/ml), voriconazole in *N. glabratus* and *C. tropicalis* (0.25→2 and 0.25→4 µg/ml, respectively), and amphotericin B in *C. albicans* and *C. parapsilosis* (0.25→1 µg/ml). These findings indicate that antifungal susceptibility has decreased in some species and requires careful monitoring. Limited differences were observed in the distribution of pathogens before and after the pandemic, but notable increases in antifungal resistance were observed. It is recommended that clinical microbiology laboratories regularly evaluate species and susceptibility distributions.

Keywords: antifungal susceptibility, blood culture, *Candida*, COVID-19, fungemia

GİRİŞ

Fungemiler, özellikle yoğun bakım ünitelerinde izlenen ve başta *Candida* türleri olmak üzere fırsatçı maya ve küflerin neden olduğu invaziv mantar enfeksiyonlarıdır. Bu enfeksiyonlar, immünsüpresif durumlar, uzamış hastanede yatış, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, santral venöz kateter varlığı ve yoğun bakım tedavileri gibi risk faktörleri ile ilişkilidir. Kan dolaşımında mantarların izole edilmesiyle tanımlanan kandidemiler, sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlar arasında artan bir sorun oluşturmaktadır^(10,33).

Pandemi öncesi dönemde tüm dünyada ve ülkemizde benzer fungemi oranları bildirilmiştir^(27,37). *Candida albicans* en sık izole edilen tür konumundayken, *Nakaseomyces glabratus* (eski adı: *Candida glabrata*), *Candida parapsilosis* ve *Candida tropicalis* gibi non-*albicans* türler giderek artan sıklıkla bildirilmeye başlanmıştır. Son on yıl içinde ortaya çıkan *Candidozyma auris* (eski adı: *Candida auris*), çok ilaca dirençli yapısı ve salgın potansiyeli nedeniyle fungemilerin epidemiyolojisini dramatik biçimde etkilemiştir⁽³¹⁾. COVID-19 pandemisiyle birlikte invaziv fungal enfeksiyonlarda keskin bir artış yaşanmıştır. COVID-19 enfeksiyonuna bağlı immün disfonksiyon, steroid ve immünsüpresif ajan kullanımı, mekanik ventilasyon gibi faktörler, *Candida*, *Aspergillus* ve *Mucorales* türlerinin neden olduğu sekonder invaziv enfeksiyonların önünü açmıştır^(24,36). Bazı merkezlerde COVID-19 öncesinde %10-15 oranında saptanan kandidemi oranları, pandemi döneminde %25'lere ulaşmıştır^(8,20,15,18,25). Ayrıca, flukonazole dirençli *C. parapsilosis* suşları ve çoklu antifungal dirençli *C. auris* gibi türlerin daha sık izole edilmesi, antifungal yönetimi karmaşık hale getirmiştir^(1,26).

Bu çalışmada, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda COVID-19 pandemisi öncesi (2016-2019) ve sonrası (2020-2024) dönemlerde kan kültürlerinden izole edilen mantar türlerinin dağılımlarının ve antifungal duyarlılık profillerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu kapsamda, pandemi sürecinin mantar tür dağılımı ve antifungal duyarlılık üzerine etkisinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

GEREK VE YÖNTEM

Bu retrospektif tanımlayıcı çalışma arşiv verileri üzerinden yürütülmüş, çalışma için Gazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Tarih: 18.04.2025, Karar No: 061). Gazi

Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 2016–2024 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen mantar türlerinin verilerinin değerlendirilmesi ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma iki döneme ayrılmıştır: COVID-19 pandemisi öncesi dönem (Ocak 2016 – Aralık 2019) ve pandemi sonrası dönem (Ocak 2020 – Aralık 2024). Hastaların verilerini toplamak için hastaların elektronik tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. İncelenen veriler COVID-19 öncesi ve COVID-19 sonrası dönem olarak sınıflandırılmıştır. Kan kültürleri COVID-19 öncesi ve COVID-19 sonrası dönemde BACT/ALERT® 3D (BioMérieux, Marcy L'Étoile, Fransa) cihazında en az beş gün inkübe edilmiştir. Sinyal veren kan kültürleri gram boyama ile değerlendirildikten sonra kanlı, EMB ve SDA agarlara ekimi yapılmıştır. Ekim yapılan petriler 36°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. *Candida* ve diğer mayaların tür tanımlaması; COVID-19 öncesi dönemde ID32C karbonhidrat asimilasyon testi (BioMérieux, Marcy L'Étoile, Fransa) ve çimlenme borusu, mısır unlu Tween 80 agarda üreme morfolojisi gibi diğer fenotipik tanımlama yöntemleri kullanılarak; COVID-19 sonrası dönemde VITEK® MS (BioMérieux, Marcy L'Étoile, Fransa) cihazı ile yapılmıştır. Antifungal duyarlılık testleri COVID-19 öncesi dönemde amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol ve itraconazol için, COVID-19 sonrası dönemde amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol, kaspofungin-anidulafungin için Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M27-A3 kılavuzu referans mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak çalışılmıştır.

Çalışmamızda aynı hastanın aynı epizodundaki tekrarlayan mantar üremeleri değerlendirmeye alınmamıştır. Her hasta için yalnızca ilk izolat çalışmaya dahil edilmiştir. Böylece aynı enfeksiyon epizoduna ait mükerrer izolasyonların, tür dağılımı ve antifungal duyarlılık analizlerini yanıltıcı biçimde etkilemesi önlenmiştir. Bununla birlikte, aynı hastada farklı zamanlarda izole edilen mantar türleri, eğer klinik ve mikrobiyolojik açıdan yeni bir enfeksiyon epizodu olarak değerlendirilmişse çalışmaya dahil edilmiştir. Farklı epizod tanımı, hastanın önceki epizoda antifungal tedavi almasına rağmen aradan en az 14 gün geçmesi, yeni bir klinik tablo ile başvurusu ve izole edilen mantar türünün veya antifungal duyarlılık profilinin önceki epizottan farklılık göstermesi (örneğin tür değişimi veya MİK değerinde anlamlı artış) kriterlerine dayanmıştır. Hastaların üreyen mantar türü ve antifungal duyarlılık sonucu verileri Microsoft Excel uygulaması kullanılarak kategorize edilmiştir. Bu veriler daha sonra istatistik analiz için kullanılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Farklı dönemlerde izole edilen mantar türlerinin dağılımlarındaki değişimi değerlendirmek amacıyla Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. Analiz, 2016–2019 ve 2020–2024 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen başlıca 11 maya türüne ait gözlem sıklıkları üzerinden gerçekleştirilmiştir. Beklenen frekanslar ve gözlenen değerler karşılaştırılarak istatistiksel anlamlılık sınanmış, $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir. Ki-kare testi sonucunda iki dönem arasında tür dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı fark araştırılmıştır ($\chi^2=48.09$, $sd=10$, $p < 0.001$).

Hangi türlerin bu farka anlamlı katkı sağladığını belirlemek amacıyla standardize edilmiş Pearson artık değerleri ("Standardized Pearson Residuals", SPR) hesaplanmıştır. Her tür için beklenen ve gözlenen değerler arasındaki fark, varyans ile normalize edilerek yorumlanmıştır. SPR için $|2|$ üzerindeki mutlak değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. SPR, gözlenen ("observed") ve beklenen ("expected") frekanslar arasındaki farkın anlamlılığını değerlendirmek, özellikle kontenjans tablolarındaki hücrel katkılarının büyüklüğünü görmek için kullanılmıştır. $SPR > 2$ ise, o hücredeki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Pozitif değer gözlenen frekansın beklenenden fazla, negatif değer ise beklenenden az olduğu anlamındadır.

Ayrıca, iki dönem arasındaki tür dağılımlarında gözlenen farkların hangi türlerden kaynaklandığını belirlemek amacıyla hücre düzeyinde katkı analizi yapılmış, bunun için de SPR hesaplanmıştır. Bu ölçütte her bir hücre için gözlenen değer ile beklenen değer farkı beklenen değer kareköküne bölünmüş ve ilgili hücrenin toplam Ki-kare istatistiğine olan katkısı incelenmiştir. SPR mutlak değeri 2'nin üzerinde ise, o hücredeki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Bu yöntemle, genel farklılığın ötesinde hangi türlerin epidemiyolojik değişime en çok katkı sağladığı belirlenmiştir.

BULGULAR

1. İki dönemin tür dağılımlarının karşılaştırma sonuçları

Çalışmada 2016-2019 döneminde toplam 53835 kan kültürü alınmış, bunların 8397'sinde (%16) üreme saptanmıştır. Bu pozitif kültürlerin 391'inde (%5) mantar üremesi görülmüştür. 2020-2024 döneminde ise 94899 kan kültürünün 16572'si pozitif (%18) bulunmuş ve 845'inde (%5) mantar izole edilmiştir. İki dönem

arasında toplam kültür pozitifliği oranı karşılaştırıldığında elde edilen $p=2.43 \times 10^{-20}$ ($p<0.001$) sonucu “istatistiksel olarak” farkın tesadüfi olmadığını göstermiştir. Ancak, mantar üreme oranındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.136$). İki dönem arasında pozitif kültür oranındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı çıkmasının temel sebebi, sayıları 53835 ve 94899’e ulaşan çok büyük iki grubun söz konusu olmasıdır. Standart hata küçük olduğu için, burada olduğu gibi, büyük örneklemelerde küçük farklar bile istatistiksel olarak anlamlı çıkabilmektedir. Bu farkın klinik olarak anlamlı olup olmadığı ayrı bir değerlendirme gerektirmektedir.

Her iki dönemde de en sık izole edilen türler *C. albicans* (%40 → %39), *N. glabratus* (%19 → %18), *C. parapsilosis* (%14 → %23) ve *C. tropicalis* (%9 → %7) olmuştur. COVID-19 pandemisi öncesi (2016-2019) ve sonrası (2020-2024) dönemler arasında en sık izole edilen dört türün iki dönem arasındaki dağılım farkı incelenmiş, Ki-kare (χ^2) değeri 11.10, serbestlik derecesi (df) 3, p-değeri 0.0112 bulunmuştur. Bu verilere göre, dört önemli türün dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0.05$). Pandemi döneminde *C. parapsilosis* izolatlarında anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p = 0.011$). Ayrıca *Pichia kudriavzevii* (eski adı: *Candida krusei*) ve *Trichosporon* türlerinde de anlamlı artış izlenmiştir. *C. auris* yalnızca pandemi sonrası dönemde bir kez (%0.1) izole edilmiştir.

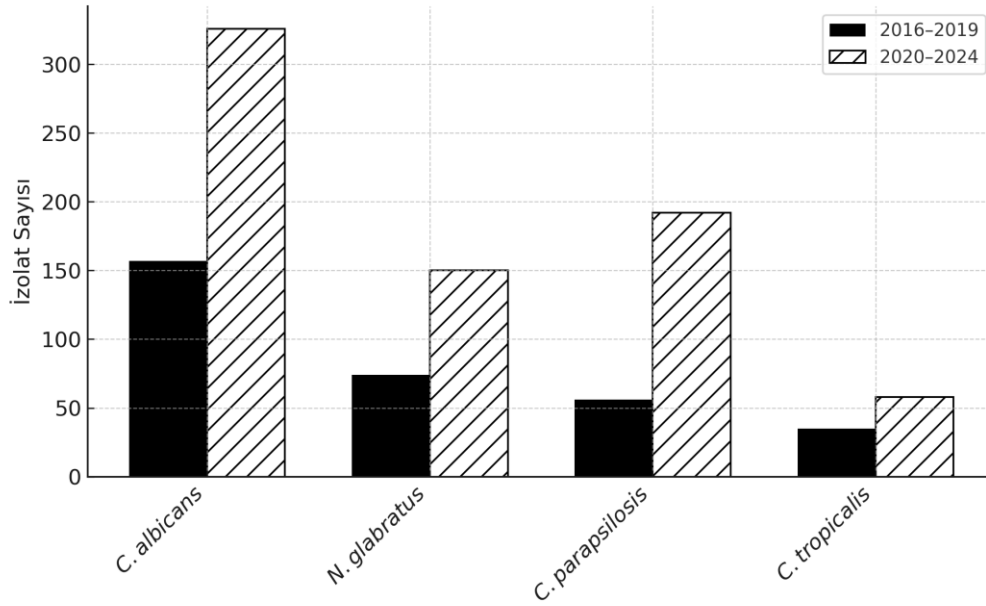
Standardize edilmiş SPR analizine göre *C. parapsilosis*, 2020–2024 döneminde beklenenden daha yüksek oranda izole edilmiştir (SPR = 1.54). Bu değer istatistiksel anlamlılık eşiği olan |2|’nin altında kalmakla birlikte, dört tür arasında en yüksek katkı değerine sahip olması nedeniyle genel farkın ortaya çıkmasında en belirgin katkısı sağlayan tür olarak öne çıkmıştır.

Tüm türlerin dağılımı Tablo 1’de verilmektedir. Bu sonuçlar, pandemi sonrası dönemde *C. parapsilosis* türünde olası bir epidemiyolojik değişim olduğunu düşündürmekte, özellikle bu türün flukonazol direnci ile ilişkilendirilen kümelenme risklerinin dikkatle izlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. İki döneme ait en sık görülen ilk dört türün dağılımı Şekil 1’de görselleştirilmiştir.

Tablo 1. Pandemi öncesi ve sonrası dönemde kan kültürleri, üremelerin ve izole edilen mantarların dağılımı.

Bulgular	Pandemi öncesi 2016–2019 (n, %)	Pandemi sonrası 2020–2024 (n, %)	p değeri*
Toplam kan kültürü sayısı	53835	94899	—
Üreme olan kan kültürü sayısı	8397 (%16)	16572 (%18)	<0.001*
Mantar üreyen kan kültürü sayısı	391 (%5)	845 (%5)	0.136
Kan kültüründe üreyen mantarlar			
<i>Candida albicans</i>	157 (%40)	326 (%39)	0.642
<i>Nakaseomyces glabratus</i> (<i>Candida glabrata</i>)	74 (%19)	150 (%18)	0.675
<i>Candida parapsilosis</i>	56 (%14)	192 (%23)	0.001*
<i>Candida tropicalis</i>	35 (%9)	58 (%7)	0.239
<i>Kluyveromyces marxianus</i> (<i>Candida kefir</i>)	18 (%5)	25 (%3)	0.193
<i>Pichia kudriavzevii</i> (<i>Candida krusei</i>)	9 (%3)	40 (%5)	0.060
<i>Trichosporon species</i>	7 (%2)	24 (%3)	0.367
<i>Clavispora lusitaniae</i> (<i>Candida lusitaniae</i>)	3 (%1)	10 (%2)	0.713
Diğer <i>Candida</i> türleri	32 (%9)	16 (%2)	<0.001*
<i>Candida inconspicua</i>	0	3 (%1)	0.577
<i>Candida auris</i>	0	1 (%1)	1.000

p değerleri Pearson Ki-kare testi ile hesaplanmıştır. Anlamlı bulunan sonuçlar kalın yazılmış ve yıldız ile belirtilmiştir (: $p < 0.05$).



Şekil 1. En sık görülen ilk dört türün dağılımı açısından iki dönemin karşılaştırılması.

SPR analizine göre, tür dağılımındaki istatistiksel farkın en belirgin kaynağı *C. parapsilosis* olmuştur. Bu türün 2020-2024 döneminde beklenenden daha yüksek oranda izole edildiği ve pandemi sonrası dönemde ön plana çıktığı izlenmiştir (SPR=1.54). Buna karşın, *C. albicans*, *N. glabratus* ve *C. tropicalis* türlerinin oranlarında belirgin bir farklılık gözlenmemiştir (SPR değerleri |2|'nin altında kalmıştır). Bu analize ait sonuçlar Tablo 2'de verilmektedir.

Tablo 2. En sık görülen ilk dört tür dağılımının standardize Pearson artık (SPR) analizi sonuçları.

Tür	SPR değerleri	
	2016-2019	2020-2024
<i>Candida albicans</i>	0.71	-0.47
<i>Nakaseomyces glabratus (Candida glabrata)</i>	0.62	-0.42
<i>Candida parapsilosis</i>	-2.31	1.54
<i>Candida tropicalis</i>	1.20	-0.80

2. Antifungal Duyarlılık Sonuçları

Toplamda dört farklı türe ait izolatlar, 2016-2019 (pandemi öncesi) ve 2020-2024 (pandemi sonrası) dönemlerinde antifungal ilaçlara karşı duyarlılık açısından karşılaştırılmıştır. Her bir antifungal için MİK aralıkları, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri değerlendirilmiştir (Tablo 3).

C. albicans izolatlarında pandemi öncesi ve sonrası dönemlerdeki antifungal duyarlılık karşılaştırıldığında, amfoterisin B için MİK₅₀ değerinin de 0.12'den 0.25 µg/ml'ye, MİK₉₀ değerinin 0.25 µg/ml'den 1 µg/ml'ye 4 kat artışı duyarlılığın azaldığını düşündürmüştü, klinik olarak minimal ama yönsel bir direnç artışı izlenimi vermiştir. Flukonazol için pandemi öncesi MİK₉₀ değeri 4 µg/ml iken, pandemi sonrası 2 µg/ml olarak saptanmıştır.

N. glabratus izolatlarında pandemi öncesi ve sonrası antifungal duyarlılık incelenmiş, flukonazol MİK₉₀ değerinin her iki dönemde sabit kaldığı; ancak MİK₅₀ değerinin 2 µg/ml'den 8 µg/ml'ye yükseldiği görülmüştür. Vorikonazol MİK₉₀ değeri 0.25 µg/ml'den 2 µg/ml'ye, amfoterisin B MİK₉₀ değeri ise 0.5 µg/ml'den 1 µg/ml'ye yükselmiştir. Değerler, bu tür için düşük duyarlılık eğiliminin devam ettiğini göstermiştir.

C. parapsilosis izolatlarında amfoterisin B için pandemi öncesi MİK₅₀/MİK₉₀ değerleri 0.06/0.25 µg/ml iken pandemi sonrası bu değerler 0.5/1 µg/ml'ye yükselmiştir. Beklenmeyen bir durum olarak, flukonazol için MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerlerinde azalma (sırasıyla 4→2 µg/ml ve 16→8 µg/ml) gözlenmiştir. Bu nadir ve tartışılması gereken bir durumdur.

C. tropicalis izolatlarında flukonazol ve amfoterisin B için MIC_{50} ve MIC_{90} değerleri pandemi sonrasında artmıştır. Ancak, dikkati vorikonazol MIC_{90} değerindeki 16 kat artış (0.25→4 µg/ml) çekmiş, tedavi başarısızlığı riski oluşturabileceği öngörülmüştür. Ancak, bu değişikliklerin hiçbirisi istatistiksel açıdan anlamlı farklı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Genel olarak, duyarlılık karşılaştırması sırasında özellikle bazı türlerde yoğunlaşan antifungal MIC_{90} değerlerinde artışlar gözlenmiştir. Bu durum azalan duyarlılığa işaret etmektedir. En belirgin duyarlılık azalışı *C. tropicalis*'te gözlemlenmiştir. *C. albicans*'ta ve *C. parapsilosis*'te ise amfoterisin B duyarlılığı azalmış görülmektedir. Anidulafungin, tüm türlerde düşük MIC değerleriyle en güvenilir antifungal ajan olarak öne çıkmış ancak pandemi öncesi izolatlar test edilmediği için dönem karşılaştırması yapılamamıştır. İki dönemde de en sık izole edilen dört türe ait pandemi öncesi ve sonrası elde edilen MIC değerleri Tablo 3'te görülmektedir. Bu bulgulara göre, flukonazol MIC değerlerinin özellikle pandemi sonrası dönemde *Candida* türlerinde artma eğilimi gösterdiği, dolayısıyla antifungal duyarlılıkta azalma olduğu görülmektedir.

Tablo 3. Pandemi öncesi ve sonrasındaki kandidemilerde en sık izole edilen dört türe ait minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) aralığı, MIC_{50} ve MIC_{90} değerleri (µg/ml).

2016-2019						2020-2024					
Türler		AMB	FLU	VORI	ITRA	Türler		AMB	FLU	VORI	ANI
<i>C. albicans</i> (n=147)	MİK aralığı	0.03 - 1	0.06 - 16	0.06 - 4	0.03 - 2	<i>C. albicans</i> (n=247)	MİK aralığı	0.03 - 2	0.12 - 16	0.12 - 4	0.03 - 4
	MİK ₅₀	0.12	0.25	0.12	0.06		MİK ₅₀	0.25	0.25	0.12	0.12
	MİK ₉₀	0.25	4	0.25	0.12		MİK ₉₀	1	2	0.25	0.25
<i>N. glabratus</i> (n=73)	MİK aralığı	0.03 - 4	0.25 - 32	0.12 - 8	0.03 - 2	<i>C. parapsilosis</i> (n=147)	MİK aralığı	0.03 - 2	0.25 - 16	0.12 - 2	0.12 - 2
	MİK ₅₀	0.25	2	0.12	0.06		MİK ₅₀	0.5	2	0.12	0.25
	MİK ₉₀	0.5	16	0.25	0.12		MİK ₉₀	1	8	0.25	0.5
<i>C. parapsilosis</i> (n=45)	MİK aralığı	0.03 - 0.5	0.25 - 32	0.12 - 0.5	0.03 - 0.25	<i>N. glabratus</i> (n=100)	MİK aralığı	0.03 - 4	0.25 - 32	0.12 - 8	0.12 - 8
	MİK ₅₀	0.06	4	0.12	0.03		MİK ₅₀	0.12	8	0.25	0.12
	MİK ₉₀	0.25	16	0.5	0.06		MİK ₉₀	1	16	2	0.25
<i>C. tropicalis</i> (n=35)	MİK aralığı	0.03 - 1	0.06 - 16	0.06 - 4	0.03 - 1	<i>C. tropicalis</i> (n=49)	MİK aralığı	0.03 - 2	0.25 - 16	0.12 - 8	0.12 - 4
	MİK ₅₀	0.12	0.25	0.12	0.06		MİK ₅₀	0.25	2	0.12	0.12
	MİK ₉₀	0.25	4	0.25	0.12		MİK ₉₀	1	8	4	1

AMB: Amfoterisin B, FLU: Flukonazol, VORI: Vorikonazol, ITRA: Itrakonazol, ANI: Anidulafungin

TARTIŞMA

Fungemiler, özellikle yoğun bakımda takip edilen, invaziv girişim uygulanan ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ciddi mortaliteyle seyreden nozokomiyal enfeksiyonlardır⁽⁹⁾. Türkiye'de yapılan çalışmalarda, *Candida* türlerinin nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonları içinde en sık izole edilen fungal patojen olduğu bildirilmiştir⁽²⁾. Şanlı ve ark.'nın⁽²⁹⁾ 2015-2019 yılları arasında nöroloji yoğun bakım ünitesinde yürüttüğü retrospektif analizde, kandidemi gelişen hastalarda en sık izole edilen türün *C. albicans* olduğu; ancak non-albicans türlerin (özellikle *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* -*N. glabratus*) artış eğiliminde olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde, Eren ve ark.⁽¹²⁾ çalışmalarında *C. albicans* (%11.83), *C. parapsilosis* (%10.39) ve *C. glabrata*-*N. glabratus*'u (%10.39) en sık izole edilen türler olarak rapor etmişlerdir. Çalışmalarında *Candida* türlerinin antifungal duyarlılık testleri sonucunda *N. glabratus* flukonazol için, *C. parapsilosis* ise kaspofungin için riskli tür olarak gösterilmiştir. Bu bulgular, Türkiye'deki hastane ortamlarında tür dağılımı ve direnç paternlerinin dikkatle izlenmesi gerektiğini göstermektedir.

Pandemi süreci, tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de fungemilerin sıklığını ve tür dağılımını etkilemiştir⁽³²⁾. Bizim bu çalışmamızda, pandemi sonrası dönemde pozitif kan kültürü oranında istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenmiş olsa da (%15.6'dan %17.5'e, $p<0.001$), bu farkın klinik açıdan anlamlılığı sınırlı olabilir. Zira çok büyük örneklem büyüklüğü, küçük oransal farkların da istatistiksel olarak anlamlı çıkmasına yol açmaktadır. Bu nedenle yorum yapılırken istatistiksel anlamlılık ile klinik anlam arasındaki fark göz önünde bulundurulmalıdır. En sık izole edilen dört ana tür olan *C. albicans*, *N. glabratus*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*

için yapılan karşılaştırmalı analizde, COVID-19 pandemisi öncesi (2016–2019) ve sonrası (2020–2024) dönemler arasında tür dağılımlarında anlamlı fark saptanmıştır ($\chi^2=11.10$, $sd=3$, $p=0.011$). SPR analizine göre, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde en belirgin kaynağı *C. parapsilosis* olmuştur. Bu türün 2020–2024 döneminde beklenenden daha yüksek oranda izole edildiği ve pandemi sonrası dönemde ön plana çıktığı izlenmiştir (SPR=1.54). Buna karşın, *C. albicans*, *N. glabratus* ve *C. tropicalis* türlerinde belirgin bir farklılık gözlenmemiştir (SPR<|2|). Bu sonuçlar, pandemi sonrası dönemde *C. parapsilosis* türünde olası bir epidemiyolojik değişim olduğunu düşündürmüştür, özellikle bu türün flukonazol direnci ile ilişkilendirilen kümelenme risklerinin dikkatle izlenmesi gerektiğini ortaya koymuştur^(6,23,30). *C. parapsilosis*, özellikle kateter ilişkili fungemilerde, total parenteral beslenme alan hastalarda ve yeni doğan yoğun bakım ünitelerinde öne çıkan bir türdür. Diğer *Candida* türlerinden farklı olarak biyofilm oluşturma kapasitesi nispeten düşüktür, ancak plastik yüzeylere tutunma yeteneği yüksektir ve eller yoluyla bulaşma eğilimi belirgindir. Pandemi süresince sağlık personeli sayısının azalması, el hijyenine uyumda azalma ve yoğun hasta yükü gibi faktörler, *C. parapsilosis* gibi çevresel bulaşı ön planda olan türlerin yayılımını kolaylaştırmış olabilir. Ayrıca, pandemi öncesine göre daha uzun süreli kateter kullanımı ve artan parenteral nutrisyon ihtiyacı da bu türün izolasyon oranlarında artışa katkı sunmuş olabilir^(25,26).

Çalışmamızda pandemi öncesi ve sonrası dönemde farklı tür tanımlama sistemlerinin kullanılması (ID32C vs. MALDI-TOF MS), özellikle nadir türlerin tanımlanmasında tanısal duyarlılık farkı yaratabileceğinden, elde edilen bazı tür frekanslarını etkilemiş olabileceği bir kısıtlılık olarak kayıt edilmelidir. Ancak; çalışmamızda hem pandemi öncesi hem de sonrası dönemde en sık izole edilen türler *C. albicans*, *N. glabratus*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* olarak benzer kalmıştır. Bu dört ana türün tanımlanmasında hem ID32C hem de MALDI-TOF MS yönteminin yüksek özgüllük ve duyarlılık ile doğru tanı sağladığı bilinmektedir⁽²⁴⁾. Dolayısıyla, temel bulgularımızı etkileyebilecek sistematik bir yanılma riski düşük olarak değerlendirilmiştir.

Dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de antifungal direnç önemli bir sorun haline gelmiştir. Türkiye kaynaklı çalışmalarda, ekinokandinlere karşı *C. glabrata* suşlarında azalan duyarlılık ve azol grubu antifungallere karşı *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* gibi türlerde artan direnç bildirilmektedir. Bu direnç paterni, ampirik antifungal tedavi stratejilerinin yeniden değerlendirilmesini gerektirmektedir⁽⁵⁾. Çalışmamızda, *C. parapsilosis* izolatlarında flukonazol MIC₉₀ değerinin pandemi sonrası dönemde 16 µg/ml'den 8 µg/ml'ye düşmesi, literatürde sık rastlanmayan bir bulgudur. Bu durumun çeşitli olası nedenleri göz önünde bulundurulmalıdır. Öncelikle, pandemi sonrası dönemde izole edilen *C. parapsilosis* suşlarının genetik açıdan daha duyarlı alt klonlara ait olması ya da direnç genlerini taşıyan baskın bir klonun azalması söz konusu olabilir. Ayrıca enfeksiyon kontrol önlemlerinde yaşanan değişikliklerin flukonazol maruziyeti altında farklı popülasyon baskılamaları oluşturmaları da olasıdır. Öte yandan, laboratuvar ortamındaki teknik varyasyonlar ya da flukonazol stok çözeltisi ve test koşullarına dair küçük farklılıklar da sonuçları etkileyebilir. Bu nedenle, bu değişimin klinik yansımalarının ve epidemiyolojik sürdürülebilirliğinin daha ileri çalışmalarda moleküler tiplendirme ve klonal analiz yöntemleriyle desteklenmesi gerekmektedir.

COVID-19 pandemisi, kandidemi insidansını küresel ölçekte değiştirmiştir. Szekely ve ark.⁽²⁸⁾ tarafından bildirilen Avrupa çok merkezli veriler, COVID-19 pandemisi sırasında kandidemi oranlarının belirgin şekilde arttığını, özellikle yoğun bakımlarda *C. auris* gibi dirençli türlerin salgınlar oluşturduğunu ortaya koymuştur. Bazı merkezlerde de pandemi döneminde flukonazol dirençli *C. parapsilosis* kümelenmeleri tanımlanmış ve bu durum enfeksiyon kontrol önlemlerinin gözden geçirilmesini zorunlu kılmıştır^(13,21).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren hastalarda immün disfonksiyon, yoğun antibiyotik kullanımı, invaziv girişimler ve kortikosteroid tedavisi kandidemiler için önemli risk faktörleri haline gelmiştir^(11,14,22). Enfeksiyon kontrol önlemlerinin her dönemde sekteye uğraması, kişisel koruyucu ekipman yetersizliği ve el hijyeni uyumundaki azalma, *Candida* enfeksiyonlarının yayılımını kolaylaştırmıştır. Ayrıca antibiyotiklerin geniş spektrumlu ve yaygın kullanımı, mikrobiyota üzerinde olumsuz etkiler yaratarak fırsatçı fungal enfeksiyonların önünü açmıştır^(3,16).

Antifungal direnç açısından değerlendirildiğinde, özellikle *C. auris*'in çok ilaca dirençli profili, hem tedavi seçeneklerini kısıtlamakta hem de hastane kaynaklı salgınlara neden olmaktadır. 2020 sonrası artan şekilde bildirilen *C. auris* izolatlarında yüksek düzeyde ekinokandin direnci gözlenmiştir ve bu durum, yerel sürveyans ve genotiplendirme çalışmalarının gerekliliğini ortaya koymaktadır^(7,34).

Türkiye'den bildirilen ve kandidemi olgularında antifungal duyarlılığı değerlendiren ilk çok merkezli çalışma 1997-2017 arasındaki dönemi değerlendirmiştir. Bu çalışmada flukonazol direnci *C. parapsilosis* için

%7.7, *C. glabrata* için ise %0.9 olarak bildirilmiş; ayrıca ekinokandin direnci saptanmamıştır. Ancak bazı merkezlerde *C. parapsilosis* izolatlarında flukonazol direncinin %47.1'e kadar çıktığı gözlenmiştir⁽⁴⁾. Bizim çalışmamızda ise pandemi sonrası dönemde *C. parapsilosis* izolatlarında anlamlı artış ($p=0.011$) izlenmiş ve amfoterisin B için $MİK_{90}$ değeri 0.25'ten 1 $\mu g/ml$ 'ye yükselmiştir. Flukonazol için $MİK_{50}/MİK_{90}$ değerlerinde düşüş olsa da bu durum, önceki verilerle birlikte ele alındığında, pandemi sonrası dönemdeki antifungal kullanım, enfeksiyon kontrol pratikleri ve klonal yayılım olasılıklarının antifungal duyarlılık paternlerinde değişim oluşturabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, Türkiye verileri; kandidemilerin tür dağılımında non-albicans suşların yükselişe geçtiğini, antifungal direnç oranlarının arttığını ve COVID-19 pandemisinin hem sıklık hem de etken yönünden belirgin bir kırılma noktası oluşturduğunu göstermektedir. Bu durum, enfeksiyon kontrol uygulamaları ile birlikte, tür düzeyinde tanı ve antifungal duyarlılık testlerinin rutin hale getirilmesini zorunlu kılmaktadır^(17,35).

Bu bulgular ışığında, COVID-19 pandemisinin merkezimizde kandidemi epidemiyolojisini belirgin biçimde değiştirdiği söylenebilir⁽¹⁹⁾. Türkiye'de yapılan çalışmalar, küresel eğilimlerle paralellik göstermekte; artan non-albicans tür dağılımı, antifungal direnç paternleri ve enfeksiyon kontrolünde yaşanan zorluklar ön plana çıkmaktadır. Bu veriler, ülkemizde sürekli sürveyansın, hızlı tanı yöntemlerinin ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin etkinliğinin artırılmasının önemini vurgulamaktadır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Gazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Tarih: 18.04.2025, Karar No: 061).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: This study has been approved by the Gazi University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (Date: 18.04.2025, Decision No: 061).

Conflict of Interest: The authors have revealed no conflicts of interest.

Financial Support: No financial support has been received for the project.

KAYNAKLAR

1. Abdoli A, Falahi S, Kenarkoobi A. COVID-19-associated opportunistic infections: a snapshot on the current reports. Clin Exp Med. 2022; 22: 327-46. <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00751-7>
2. Alkan Çeviker S, Günel Ö, Kılış SS, Köksal E, Tahmaz A. Üçüncü basamak hastanede sağlık hizmeti ile ilişkili kandidemilerin epidemiyolojisi ve mikrobiyolojik özellikleri: Tek merkez deneyimi. Muğla Sıtkı Koçman Üni Tıp Derg. 2020;7(1):12-7.
3. Alwazeh MJ, Alnimr A, Al Nassri SA, Alwarthan SM, Alhajri M, AlShehail BM, Almubarak M, Alghamdi NS, Wali HA. Microbiological trends and mortality risk factors of central line-associated bloodstream infections in an academic medical center 2015–2020. Antimicrob Resist Infect Control. 2023;12:128. <https://doi.org/10.1186/s13756-023-01338-5>
4. Arikan-Akdaglı S, Gülmez D, Doğan Ö, Çerikçioğlu N, Doluca Dereli M, Birinci A, Yıldırım ŞT, Ener B, Öz Y, Metin DY, Hilmioglu-Polat S, Kalkancı A, Koç N, Erturan Z, Fındık D. First multicentre report of in vitro resistance rates in candidaemia isolates in Turkey. J Glob Antimicrob Resist. 2019;18:230-4. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.04.003>.
5. Beder D, Esenkaya Taşbent F, Doğan M. Kan kültürlerinde tespit edilen Candida izolatlarının dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. ANKEM Derg. 2020;34(3):77-85. <https://doi.org/10.5222/ankem.2020.077>
6. Bektaş AD, Yasa EO, Habip Z, Koçoğlu E. Çocuklarda invaziv kandida enfeksiyonlarında risk faktörlerinin değerlendirilmesi. J Pediatr Inf. 2023;17(3):147-55. <https://doi.org/10.5578/ced.20239714>
7. Bays DJ, Jenkins EN, Lyman M, Chiller T, Strong N, Ostrosky-Zeichner L, Hoenigl M, Pappas PG, Thompson III GR. Epidemiology of invasive candidiasis. Clin Epidemiol. 2024;16:549-66. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S459600>

8. Brandt FP, Sawazaki JA, Cavalcante RS. Epidemiology of candidemia during COVID-19 pandemic era in a teaching hospital: A non-concurrent cohort study. *Med Mycol.* 2024;62(7):myae069. <https://doi.org/10.1093/mmy/myae069>
9. Çiçek-Kolak Ç, Erman-Daloğlu A, Özhak B, Ögünç D, Günseren F. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde izlenen yetişkin hastalarda kandidemi epidemiyolojisi, Candida türlerinin antifungal duyarlılıkları ve mortalite üzerine etkileri. *Klimik Derg.* 2019;32(3):250-8. <https://doi.org/10.5152/kd.2019.71>
10. Denning DW. Global incidence and mortality of severe fungal disease. *Lancet Infect Dis.* 2024;24(7):e428-e438. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00692-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00692-8)
11. Erdal B, Keskin B, Altıntaş N, Kiraz N. COVID-19 hastalarında sekonder enfeksiyonlar ve literatürün gözden geçirilmesi: Üniversite hastanesinde yapılan retrospektif bir çalışma. *ANKEM Derg.* 2022;36(2):64-73. <https://doi.org/10.54962/ankemderg.1163275>
12. Eren E, Sav H, Beştepe Dursun Z. Araştırma hastanesinde yoğun bakım ünitelerindeki hastalardan izole edilen Candida türlerinin epidemiyolojisi ve antifungal duyarlılığı. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2022;79(1):93-102. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2022.34356>
13. Hoenigl M, Seidel D, Sprute R, Cunha C, Oliverio M, Goldman GH, et al. COVID-19-associated fungal infections. *Nat Microbiol.* 2022;7:1127-40. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01172-2>
14. Kangabam N, Nethravathy V. An overview of opportunistic fungal infections associated with COVID-19. *3 Biotech.* 2023;13:231. <https://doi.org/10.1007/s13205-023-03648-2>
15. Lin GL, Chang PH, Lee IK, Chen YC, Lee CH. Clinical characteristics and outcomes of patients with candidemia during the COVID-19 pandemic: Insights from experience in the Omicron era. *J Microbiol Immunol Infect.* 2024;57(5):812-21. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2024.07.014>
16. Lutufyo TE, Qin W, Chen X. Central line associated bloodstream infection in adult intensive care unit population -Changes in epidemiology, diagnosis, prevention, and addition of new technologies. *Advan Infect Dis.* 2022;12:252-80. <https://doi.org/10.4236/aid.2022.122022>
17. Maffezzoli P, Kestler M, Burillo A, Corcione S, De Rosa FG, Muñoz P, Bouza E. Diagnostic and prognostic value of time to positivity in blood cultures. An opinion paper. *Rev Esp Quimioter.* 2025;38(1):8-20. <https://doi.org/10.37201/req/094.2024>
18. 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. *Mycoses.* 2021;64(6):634-40. <https://doi.org/10.1111/myc.13258>
19. Najafzadeh MJ, Shaban T, Zarrinfar H, Sedaghat A, Hosseinikargar N, Berenji F, Jalali M, Lackner M, James JE, Ilkit M, Lass-Flörl C. COVID-19 associated candidemia: From a shift in fungal epidemiology to a rise in azole drug resistance. *Med Mycol.* 2024;62(4):myae031. <https://doi.org/10.1093/mmy/myae031>
20. Ntziora F, Giannitsioti E. Bloodstream infections in the era of the COVID-19 pandemic: Changing epidemiology of antimicrobial resistance in the intensive care unit. *J Intensive Med.* 2024;4(3):269-80. <https://doi.org/10.1016/j.jointm.2023.12.004>
21. Öner P, Öner F, Aytaç Ö, Şenol FF, Arı N, Çağlar H, Aşçı Toraman Z. COVID-19 tanılı hastalardan izole edilen Candida türleri ve antifungal duyarlılıklarının pandemi öncesi dönem ile karşılaştırılması. *Harran Üni Tıp Fak Derg.* 2023;20(1):31-8. <https://doi.org/10.35440/hutfd.1134599>
22. Ozalp O, Komec S, Unsel M, Gunduz A, Altuntas Aydın O. Analysis of candidemia cases in a city hospital during the COVID-19 pandemic. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2024;28(6):2558-68. https://doi.org/10.26355/eurrev_202403_35762
23. Özdemir K, Kocaoğlu C, Sayın Kutlu S, Ergin Ç, Kutlu M. Epidemiology, risk factors and mortality of candidemia: case-control study. *FLORA.* 2020;25(2):206-12. <https://doi.org/10.5578/flora.68736>
24. Parsons MG, Diekema DJ. What is new in fungal infections?. *Mod Pathol.* 2023;36(6):100187. <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2023.100187>
25. Sargın-Altunok E, Batirel A, Ersöz Z, Akay-Güven D, Öztürk-Aydemir S. COVID-19, santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyon riskini artırıyor mu? *KLiMiK Derg.* 2022;35(3):191-5. <https://doi.org/10.36519/kd.2022.4272>

26. Siopi M, Georgiou PC, Paranos P, Beredaki MI, Tarpatzi A, Kalogeropoulou E, Damianidou S, Vasilakopoulou A, Karakosta P, Pournaras S, Meletiadis J. Increase in candidemia cases and emergence of fluconazole-resistant *Candida parapsilosis* and *C. auris* isolates in a tertiary care academic hospital during the COVID-19 pandemic, Greece, 2020 to 2023. *Euro Surveill.* 2024;29(29):2300661. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.29.2300661>.
27. Solmaz N, Kuşcu F, Candevir A, Kömür S, Kurtaran B, İnal AS, Ertürk D, Kibar F, Taşova Y. Üçüncü basamak bir hastanede kandidemi epidemiyolojisi ve mortalite risk faktörlerinin değerlendirilmesi: 11 yıllık retrospektif bir çalışma. *FLORA* 2025;30(1):79-90. <https://doi.org/10.5578/flora.2025011322>
28. Szekely J, Rakchang W, Rattanaphan P, Kositpantawong N. Fluconazole and echinocandin resistance of *Candida* species in invasive candidiasis at a university hospital during pre-COVID-19 and the COVID-19 outbreak. *Epidemiol Infect.* 2023;151:e146. <https://doi.org/10.1017/S0950268823001346.6>
29. Şanlı K, Mart Kömürcü SZ, Şahin AS. Kan kültürlerinde üretilen yoğun bakım ünitesi hastalarında *Candida* epidemiyolojisi ve antifungal direnç değişiminin incelenmesi, 2015-2019. *Dicle Med J.* 2021;48(4):796-805. <https://doi.org/10.5798/dicletip.1037792>
30. Tepe D, Aksoy F, Yılmaz G, Tosun İ, Özkaya E, Kaya S. Fungemia due to rare yeasts other than *Candida*: 10 years of single-center experience. *Med J Infect Microb Antimicrob.* 2023;12:9. <https://doi.org/10.4274/mjima.galenos.2023.2022.92023;12:9>
31. Tsai CS, Lee SS, Chen WC, Tseng CH, Lee NY, Chen PL, Li MC, Syue LS, Lo CL, Ko WC, Hung YP. COVID-19-associated candidiasis and the emerging concern of *Candida auris* infections. *J Microbiol Immunol Infect.* 2023;56(4):672-9. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.12.002>.
32. Uyar C, Yıldız E, Genç Ö, Ak Ö, Koçak E, Alkan S, Balcı C, Korkmaz P, Özatağ DM, Aslan H. Evaluation of candidemia risk factors and *Candida* species distribution in intensive care units among patients with and without COVID-19. *Saudi Med J.* 2024;45(6):606-16. <https://doi.org/10.15537/smj.2024.45.6.20240102>.
33. Suleyman G, Alangaden GJ. Nosocomial fungal infections: epidemiology, infection control, and prevention. *Infect Dis Clin North Am.* 2021;35(4):1027-53. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.08.002>
34. Shin SU, Bae S, Cho D, Lee A, Jeong HS, Hwang S, Kim S, Kim M, Kim SE, Kim UJ, Kang SJ, Park KH, Chang HH, Jung SI. Comparison of clinical characteristics and outcomes in candidaemia patients with and without COVID-19: a multicentre retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2024;24(1):1473. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-10373-5>.
35. Orosz L, Burián K. The "COVID effect" in culture-based clinical microbiology: Changes induced by COVID-19 pandemic in a Hungarian tertiary care center. *J Infect Public Health.* 2024;17(7):102453. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2024.05.041>
36. Wiederhold NP. Emerging fungal infections: New species, new names, and antifungal resistance. *Clin Chem.* 2021;68(1):83-90. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvab217>
37. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004;39(3):309-17. <https://doi.org/10.1086/421946>.