

Hızla yayılan çoklu ilaca dirençli maya mantarı: *Candida auris*

Rapidly spreading multi-drug resistant yeast: *Candida auris*

Tuğba AYHANCI¹, Mustafa ALTINDIŞ²

ÖZET

Candida auris, tanımlanmasından bu yana kısa bir süre içinde çeşitli ülkelerden rapor edilen ve çoklu ilaca direnç gösteren yeni bir *Candida* türüdür. İlk olarak dış kulaktan izole edildiği için bu ismi alan mantarın doğal rezervuarı bulunamamış, şu ana kadar sadece hastane ortamlarında izole edilmiştir. Konvansiyonel yöntemler ile yanlış tanımlanabilen mantarın gerçek prevalansı, bu nedenle bilinmemektedir. *C. auris*, diğer kandida türlerinde olduğu gibi kan dolaşımı enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonu, otit, cerrahi yara enfeksiyonları, kateter ilişkili cilt apseleri, miyokardit, menenjit, kemik enfeksiyonları ve yara enfeksiyonları gibi çeşitli invaziv enfeksiyonlara neden olmakta ve birçok hastane salgınından sorumlu tutulmaktadır. Geniş spektrumlu antibiyotik ve antifungal ajan kullanımı, diabetes mellitus, abdominal ve vasküler cerrahi, merkezi venöz kateterlerin varlığı, idrar kateterizasyonu, post-operatif dren yerleştirme, kronik böbrek hastalığı, kemoterapi, kan transfüzyonları, hemodiyaliz, total parenteral beslenme, yoğun bakımda kalış süresi, immünsüpresif durum diğer enfeksiyonlarda olduğu gibi *C. auris* için de artan risk faktörlerini oluşturmaktadır. *C. auris*; adherans, biyofilm oluşumu, fosfolipaz ve proteinaz enzimleri gibi çeşitli virülans faktörlerine sahiptir ve yaptığı enfeksiyonlar yüksek mortalite ile

ABSTRACT

Candida auris is a new type of *Candida* that has been reported in several countries and has been resistant to multiple drugs in a short time since its identification. This fungus, whose natural reservoir cannot be found, is almost exclusively isolated in hospital settings. The actual prevalence of mushroom misidentifiable by conventional methods is therefore not known. As with other *Candida* species, *C. auris* causes various invasive infections such as bloodstream infections, urinary tract infection, otitis, surgical wound infections, catheter-associated skin abscesses, myocarditis, meningitis, bone infections and wound infections, and is responsible for many hospital outbreaks. Use of broad-spectrum antibiotics and antifungal agents, diabetes mellitus, abdominal and vascular surgery, presence of central venous catheters, urinary catheterization, post-operative drain placement, chronic kidney disease, chemotherapy, blood transfusions, hemodialysis, total parenteral nutrition, duration of intensive care unit, the immunosuppressive condition also constitutes risk factors for *C. auris* as in other infections. *C. auris*; adherence has various virulence factors such as biofilm formation, phospholipase and proteinase enzymes, and infections may result in high mortality. Survival of

¹Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Sakarya

²Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya



İletişim / Corresponding Author : Tuğba AYHANCI

İstiklal Mah. 383 Sok. No.5 Daire 19 54100 Adapazarı - Türkiye

Tel : +90 544 236 22 46 E-posta / E-mail : tugba.ayhanci@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 20.05.2019

Kabul Tarihi / Accepted : 22.09.2019

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2019.26879

Ayhancı T, Altındış M. Hızla yayılan çoklu ilaca dirençli maya mantarı: *Candida auris*.

Türk Hij Den Biyol Derg, 2020; 77(1): 123-136

sonuçlanabilmektedir. Dış yüzeylerde uzun süre canlı kalabilmesi ve dezenfektanlara kısmen dirençli olması, mantar ile kolonizasyon ve sonrasında enfeksiyonu kolaylaştırmaktadır. Çoğu izolat, yüksek flukonazol ve amfoterisin B MİK (minimal inhibitör konsantrasyon) değerleri göstermektedir. Ekinokandinlere direnç durumunun ise farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Bazı izolatlara, üç ana antifungal sınıfa da direnç göstermekte ve persistan enfeksiyonlara neden olmaktadır. *C. auris*'in birinci basamak tedavisinde ekinokandin sınıfı antifungaller kullanılmaktadır. Ekinokandinlere direnç durumunda ise kombinasyon tedavileri önerilmektedir. Laboratuvarların rutin tanısında genel olarak yanlış tanımlanması, antifungal ajanlara direnç göstermesi ve küresel anlamda hızla yayılması bu patojen için endişe uyandırmaktadır. Bu derlemenin amacı, yeni tanımlanan bir tür olan *C. auris*'in mikrobiyolojik özellikleri, virülans faktörleri, antifungal direnç mekanizmaları ve küresel yayılımının irdelenmesi ile klinik açıdan farkındalık oluşturmaktır.

Anahtar Kelimeler: *C. auris*, antifungal ilaç direnci, azalmış biyofilm formasyonu

external surfaces and partial resistance to disinfectants facilitate colonization with fungi and subsequent infection. Most isolates show high at a finding of an elevated minimum inhibitory concentration (MIC) fluconazole and amphotericin B values. Resistance to echinocandins has been reported to differ. Some isolates are resistant to three major antifungal classes and cause persistent infection. In the first-line treatment of *C. auris*, echinocandin class antifungals are used. In case of resistance to echinocandins, combination therapies are recommended. The general misconfiguration of laboratory diagnoses, resistance to antifungal agents and rapid spread in the global sense arouses concern for this pathogen. The aim of this review is to describe *C. auris*, a newly described species; microbiological characteristics, virulence factors, antifungal resistance mechanisms and global dissemination are examined to create a clinical awareness.

Key Words: *C. auris*, antifungal drug resistance, biofilm formation

GİRİŞ

C. auris, keşfedilmesinden bu yana kısa bir süre içinde birçok bölgeden izole edilen ve mevcut antifungallere direnç oranı yüksek olduğu saptanan yeni bir patojendir. Doğal rezervuarı bulunamayan bu mantar, neredeyse sadece hastane ortamlarında izole edilmiştir (1). İlk olarak 2009 yılında hospitalize bir Japon hastanın dış kulak örneğinden izole edilen mantar (2), daha sonra Kore'de 15 hastada kronik otitis media etkeni olarak saptanmıştır (3). 'Auris' latince kulak anlamına gelmektedir. *C. auris* de adını ilk olarak tanımlandığı enfeksiyondan almıştır. Fakat bu mantar da diğer *Candida* türlerinde olduğu gibi sadece kulak enfeksiyonu değil birçok invaziv enfeksiyon ile ilişkili bulunmuştur. *C. auris* ile ilgili

bilinen en eski vaka, 1996 yılında Güney Kore'de bulunan pediatrik cerrahi hasta kanının DNA sekans analizi ile retrospektif olarak taranması sonucu tanımlanmıştır (4). Rapor edilen vakalar sonucu; *C. auris* ile enfeksiyonun çoğunlukla hospitalize ve kritik hasta grubunda görüldüğü, yüksek mortalite ile seyrettiği, antifungallere direnç gösterdiği ve mikrobiyolojik tanısının zor olduğu gözlenmiştir (5-10).

C. auris, kuru ve nemli ortamlar dahil dış yüzeylerde 14 güne kadar canlı kalabilmektedir (11). Bu nedenle mantar ile kontamine olmuş yüzeyler, patojenin yayılmasında aracılık etmektedir. Antimikrobiyal özellikleri olan sentetik polimerlerin

tıbbi cihazlardaki potansiyel kullanımı, çok sayıda organizmaya karşı etkili olmasına rağmen *C. auris*'e karşı etkili bulunmamıştır (12). Dezenfektanların *C. auris*'e karşı etkinliği hakkında ise az sayıda veri bulunmaktadır. Kuaterner bileşiklere ve katyonik yüzey aktif ürünlere karşı dirençli görünen mantarın dezenfeksiyonunda, klor bazlı yüzey dezenfektanları en etkili ürün grubunu oluşturmaktadır. Aynı zamanda, hasta taburcu olduktan sonra çevresel dekontaminasyonda kullanılan ultraviyole ışığı ve hidrojen peroksit buharının da mantar üzerinde aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, dezenfeksiyon işlemlerine rağmen, *C. auris*'in hastane ortamından izolasyonu, patojen ve yüzeyler arasındaki etkileşim ve dezenfektanlara maruz kalma süresinin de önemini ortaya koymaktadır (13).

C. auris'in Mikrobiyolojik Özellikleri

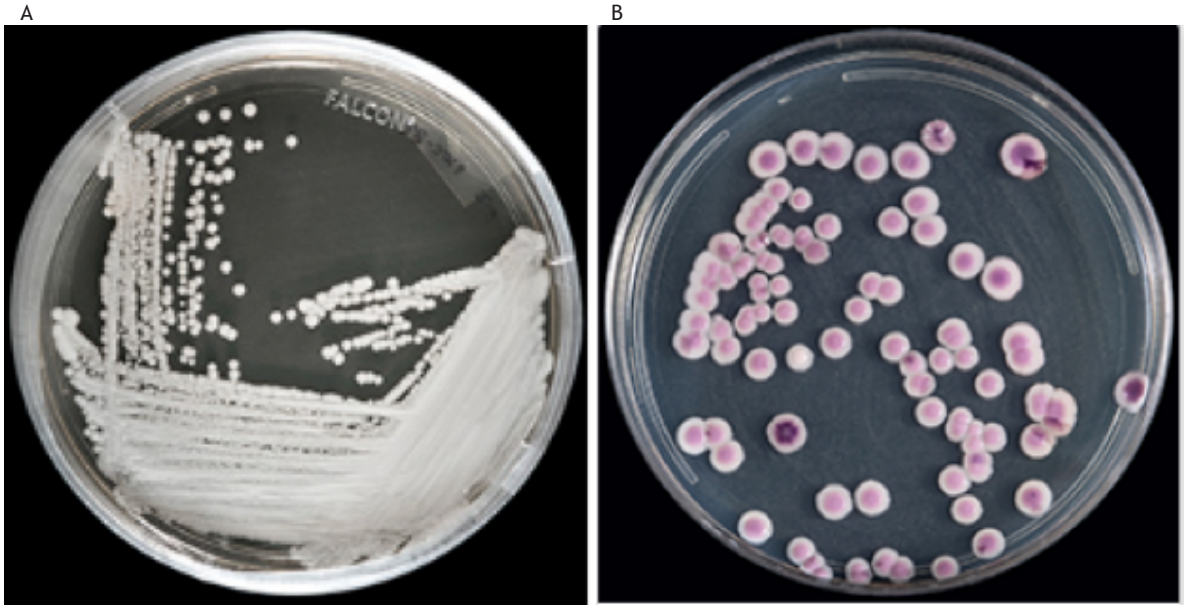
C. auris, Sabouraud Dextrose Agar (SDA) besiyerinde kenarları düz ve beyaz-krem renkli koloniler oluşturmaktadır. Kandidaların tanımlanmasında kullanılan CHROM Agar besiyerinde ise soluk veya koyu pembe bazen de bej renge görünmektedir (Şekil 1). *C. auris* kolonilerinin CHROM Agar besiyerindeki renk ve koloni morfolojileri, tanımlanmaya yardımcı olsa da tek tanı testi olarak kullanılmamalıdır. Çünkü *C. auris*'i diğer kandida türlerinden ayırt etmek zordur ve ek testlerin kullanılması gerekmektedir. *C. auris*, germ tüp oluşturmaz. Bazı suşların kültür ortamında; deterjan, ultraviyole ışığı veya diğer temizlik yöntemlerinin nüfuz etmesine izin verebilecek agregatlar oluşturduğu rapor edilmiştir.

Organizma, tuzlu ortam ve yüksek ısıya karşı tolerans göstermektedir. 42°C'de üreyebilmesi, özellikle *C. haemulonii* ve diğer kandida türleri ile ayırıcı tanısında kullanılmaktadır (5). Mikroskopik olarak incelendiğinde psöдохif oluşturmayan, oval yapılar gözlenirken; yüksek sodyum klorür konsantrasyonlarının kullanıldığı farklı kültür ortamlarında psöдохif benzeri yapılar oluşturmaktadır (14).

Genom analizleri, *C. auris*'in, *C. haemulonii*, *C. duobushaemulonii* ve *C. pseudohaemulonii* ile genetik olarak yakınlığını göstermiştir (15). Bu sebeple *C. auris*, genellikle biyokimyasal yöntemlerin kullanıldığı rutin tanısal laboratuvarlarda, sıklıkla *C. haemulonii* olarak yanlış tanımlanabilmektedir. Bunun yanı sıra API AUX 20C, VITEK-2 YST, BD Phoenix, and MicroScan gibi biyokimyasal bazlı ticari testlerde; *C. famata*, *C. sake*, *Rhodotorula glutinis*, *Rhodotorula mucilaginosa*, *Saccharomyces*, *C. catenulate*, *C. lusitanae*, *C. guilliermondii* ve *C. parapsilosis* gibi hatalı tanımlama sonucu verdiği gözlenmiştir (Tablo 1). Son çalışmalarda ise BioMerieux 'un VITEK-2 paneline bu mantarı eklemesi ile doğru sonuçlar elde edildiği raporlanmıştır. Matriks aracılı lazer dezorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI-TOF), *C. auris*'i diğer kandida türlerinden güvenilir şekilde ayırt edebilir. Ancak, MALDI-TOF cihazlarının referans veri tabanlarının tümü bu ayrımı gerçekleştirilememektedir (16). Yine, 28s rDNA'nın D1-D2 bölgesinin veya rDNA'nın internal transkribe bölgesinin (ITS) dizilimine dayanan PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) bazlı moleküler yöntemler de doğru ve güvenilir sonuç verse de bu yöntemler maliyet etkin olmadıkları için rutin tanıda kullanılmamaktadır (17).

Epidemiyolojisi

C. auris tanımlanmasında, konvansiyonel yöntemlerin yetersiz olduğu ve rutin laboratuvarlarda bu maya mantarının sıklıkla yanlış tanımlandığı görülmüştür. Bu nedenle gerçek prevalans ve epidemiyoloji bilinmemektedir (18). Tanıda yaşanan zorluklar nedeniyle, bu mayanın son zamanlarda ortaya çıkıp çıkmadığını, geçmişte yanlış tanımlanıp tanımlandığını araştırmak amacıyla yapılan retrospektif SENTRY (Antimikrobiyal Surveyans Programı) çalışmasında dört kıtadan toplanan 15.271 izolat içerisinde 2009 öncesine ait *C. auris* izolatı bulunamamıştır. Fakat aynı çalışma grubu 2008 yılında Pakistan'da daha önce tanımlanmamış bir *C. auris* izolatı tanımlamıştır (19). 2011 yılında ise



Şekil 1. *C. auris*'in koloni morfolojisi A: SDA besiyeri B: CHROM Agar besiyeri (15).

Tablo 1. Farklı tanı testleri ile gerçekleştirilen yanlış tanımlama sonuçları (17. Kaynaktan uyarlanmıştır).

Tanı Testi	Yanlış Tanımlama Örnekleri
API 20CAUX	<i>Rhodotorula glutinis</i> <i>C. sake</i>
API Candida	<i>C. Famata</i>
Phoenix (BD Diagnostics)	<i>C. haemulonii</i> <i>C. catenulate</i>
Vitek	<i>C. haemulonii</i> <i>C. lusitaniae</i> <i>C. famata</i> <i>C. famata</i> <i>C. lusitaniae</i>
MicroScan (Beckman Coulter)	<i>C.guilliermondii</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i>
MALDI-TOF MS	<i>C. albicans</i> <i>C. haemulonii</i>
Vitek MS (bioMérieux)	Not identified

Lee ve ark., (4); yüksek düzeyde antifungal direnci gösteren ve invaziv enfeksiyona neden olan ilk üç

fungemi vakası rapor etmiştir. Eldeki verilere göre, 1996 yılı öncesine ait tanımlanmamış bir *C. auris*

şu bulunmaktadır (13). *C. auris*, ilk izolasyonundan sonra genomik sekans sonucu Kore’de 15 hastada kronik otitis media etkeni olarak saptanmıştır (3). Daha sonra ise Hindistan, Pakistan Güney Kore, Malezya, Güney Afrika, Kenya, İsrail, Kuveyt, Birleşik Arap Emirlikleri, Çin, Birleşik Krallık, Venezuela, Rusya, Kanada, Panama, Kolombiya’ya da içeren en az 30 ülkeden rapor edilmiştir (Şekil 2). Bu süreçte, sporadik vakaların yanı sıra birçok ülkeden salgın bildirimleri yapılmıştır. Avrupa’da 2013-2017 yıllarında arasında yaşanan dört salgında rapor edilen 620 vaka; Kolombiya, Hindistan, Pakistan, Panama,

İspanya, İngiltere, ABD ve Venezuela’da (20) yaşanan diğer salgınlar, mantarın kısa süre içerisinde hızla yayıldığına kanıt oluşturmaktadır (13).

Birçok ülkeden kısa süre içerisinde bildirilen salgın ve sporadik vakalardaki *C. auris* izolatlarının klonal ilişkisinin belirlenmesi amacıyla yapılan genom analiz çalışmalarında; izolatların klonal olarak yakın oldukları fakat küçük farklılıklar içerdiği, bu nedenle *C. auris*’in ortaya çıkışının bağımsız olduğu ve her birinin yerel olarak yayıldığı görülmüştür (19). Şekil 3’de kronolojik sıraya göre rapor edilen *C. auris* enfeksiyonları gösterilmiştir.

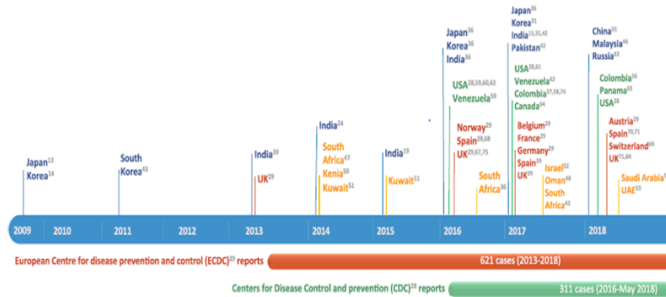


Tek bir *C. auris* vakası; Avusturya, Belçika, İran, Malezya, Hollanda, Norveç, İsviçre, Tayvan ve Birleşik Arap Emirlikleri’nden bildirilmiştir.

Çoklu *C. auris* vakası; Avustralya, Kanada, Çin, Kolombiya, Fransa, Almanya, Hindistan, İsrail, Japonya, Kenya, Kuveyt, Umman, Pakistan, Panama, Rusya, Suudi Arabistan, Singapur, Güney Afrika, Güney Kore, İspanya, İngiltere, Amerika Birleşik Devletleri (öncelikle New York City, New Jersey ve Chicago bölgesinden) ve Venezuela; Bu ülkelerin bazılarında, birden fazla hastanede *C. auris*’in yaygın transmisyonu belgelenmiştir.

ABD’de *C. auris* vakası; son zamanlarda Hindistan, Kenya, Kuveyt, Pakistan, Güney Afrika, Birleşik Arap Emirlikleri ve Venezüella’daki sağlık hizmetlerinde kalmış hastalarda bulunmuş ve maya transmisyonu belgelenmiştir.

Şekil 2. 31 Mart 2019 itibariyle *C. auris* vakalarının rapor edildiği ülkeler (18. kaynaktan uyarlanmıştır).



Şekil 3. Kronolojik sıraya göre rapor edilen *C. auris* olguları (13).

Klinik Semptomları ve Risk Faktörleri

C. auris, ilk olarak kulak enfeksiyonundan izole edilmiş olsa da, bu mantarın da diğer kandida türleri gibi çeşitli invaziv enfeksiyonlara neden olduğu görülmüştür. Kan dolaşımı enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonu, otit, cerrahi yara enfeksiyonları, kateter ilişkili cilt apseleri, miyokardit, menenjit, kemik enfeksiyonları ve yara enfeksiyonları gibi birçok enfeksiyon, mantarın ilişkili bulunduğu enfeksiyonlardır (6,8). Yaptığı sistemik enfeksiyonlarda, bulgular spesifik değildir ve diğer sistemik enfeksiyonlardan ayırt etmek zordur. Ayrıca her yaşta görülebilmektedir. Bu durumlarda mortalite oranları %35, 2-60 gibi yüksek oranlarda seyretmektedir (21,22). Yapılan çalışmalarda *Candida* enfeksiyonlarının neden olduğu mortalite oranlarının diğer ülkelere kıyasla ülkemizde daha yüksek seyrettiği görülmüştür (23). Bununla birlikte mantar; akciğerler, idrar yolu, cilt ve yumuşak doku ve genital sitemde kolonize olabilmektedir. Bu durumlarda enfeksiyon belirti ve bulguların varlığı, diğer mantar türlerinde olduğu gibi *C. auris* için de kolonizasyon ve enfeksiyon ayırımı yapmak için yardımcı olmaktadır (24). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) *C. auris*'in steril olmayan vücut bölgelerinden izolasyonunda, enfeksiyon klinik belirtileri yok ise diğer mantar türlerinde olduğu gibi *C. auris* için de tedavi önermemektedir (25).

C. auris enfeksiyonuna bağlı risk faktörlerinin belirlenmesi için Rudramurthy ve ark., (8) Hindistan yoğun bakımdaki 27 vakayı *C. auris* ve non- *auris* olmak üzere analiz etmiş ve risk faktörleri açısından bir farklılık gözlenmemiştir. Diğer kandida türlerinde olduğu gibi; geniş spektrumlu antibiyotik ve antifungal ajan kullanımı, diabetes mellitus, abdominal ve vasküler cerrahi, merkezi venöz kateterlerin varlığı, idrar kateterizasyonu, post-operatif dren yerleştirme, kronik böbrek hastalığı, kemoterapi, kan transfüzyonları, hemodiyaliz, total parenteral beslenme, yoğun bakımda kalış süresi, immünsüpresif

durum *C. auris* için de artan risk faktörlerini oluşturmaktadır (26). Ayrıca, *C. auris* insidansı; hematolojik malignitelerin supresif tedavisinde, kemik iliği supresyonunda ve transplantasyon sonrası immünsüpresif ajanların kullanıldığı durumlarda belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (27).

Virülans Faktörleri

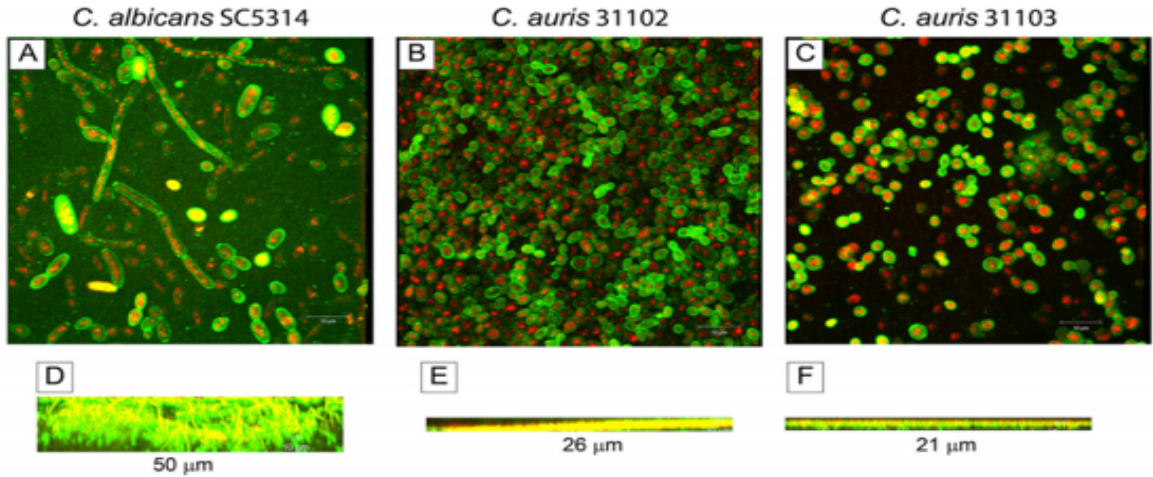
C. auris; adherans, biyofilm oluşumu, ekstraselüler enzim üretimi (fosfolipaz, proteinaz) gibi çeşitli virülans faktörlerine sahiptir. Tablo 2'de *C. auris*'in virülans faktörleri ve direnç genleri sunulmaktadır. Larkin ve ark. (28); Japonya, Hindistan, Güney Kore ve Almanya'dan izole edilen 16 *C. auris* izolatının morfolojik ve virülans karakterlerini araştırdıklarında; *C. albicans*'a kıyasla *C. auris*'te azalmış biyofilm oluşumu gözlemlemiştir. Ayrıca, *C. auris*'in oluşturduğu biyofilm tabakası mikroskopik olarak incelendiğinde maya hücreleri görülürken; *C. albicans*, maya ve hif yapılardan oluşan heterojen bir görünüm sergilemiştir (Şekil 4) (28). Sherry ve ark., (29) da *C. auris*'in üç ana antifungal sınıfına karşı, antifungal dirençli biyofilm oluşturma kabiliyetini tanımlamıştır. *C. auris*'in patojenitesinin araştırıldığı bir çalışmada, maya izolatlarının farklı formlar sergilediği ve agregatif formların agregatif olmayan formlara göre daha az patojen özellik gösterdiği gözlenmiştir (30).

C. auris'in Antifungal Direnç Profili ve Mekanizması

C. auris'in; sıklıkla azol ve poliyenlere yüksek oranda dirençli olduğu, ekinokandinlere ise değişen oranlarda direnç gösterdiği görülmüştür. Yapılan çalışmalar da diğer *Candida* türlerinin de en sık azol ve poliyen direnci gösterdiği ekinokandinlere karşı oluşan direncin daha az olduğu görülmüştür (31). Bazı suşlar ise her üç sınıfa da dirençli olup panrezistan özellik göstermektedir. Genellikle yüksek flukanazol direnci gösteren bu maya mantarı için Hindistan ve Kolombiya'da 2-8 mg/L gibi düşük MIK değerlerinin etkili olduğu kaydedilmiştir (32-35). Vorikonazol, amfoterisin B ve kaspofungin için ise yüksek MIK değerleri raporlanmıştır. Sekiz yıllık bir süre boyunca

Tablo 2. *C. auris* virülans ve direnç faktörleri (13. Kaynaktan uyarlanmıştır).

Virulans genleri
Hemolisin, aspartil proteinazlar, lipazlar, fosfatazlar, mannosil transferazlar, fosfolipaz, integrinler, adezinler, Zn (II) 2 cys 6 transkripsiyon faktörü
Direnç genleri
Azoller direnci
Taşıyıcı proteinleri ve effluks pompaları (ATP bağlayıcı kaset ABC; majör kolaylaştırıcı süper aile MFS; CDR1, CDR2, MDR1 upregülasyonu)
ERG 11 mutasyonları (Y132F, K143R ve F126T)
ERG 11 upregülasyonu
Ekinokandin direnci
FKS1 / 2 (ekinokandin ilaç hedefi 1,3-beta-glukan sentaz)
Yüzeyle ve plastik malzemelere (örneğin kateterler) yapışma
Biyofilm oluşumu
Hüresel morfoloji (aggregatif ve non-aggregatif form)
Rudimanter psödohif oluşumu

**Şekil 3.** Biyofilm formasyonu. A: *C. albicans*'ın oluşturduğu heterojen (maya ve hif) görünüm. B-C: *C. auris*'in homojen maya formasyonu D-E: yandan görünüm (27).

Hindistan'daki 10 hastaneden elde edilen 350 izolat ile gerçekleştirilen *C. auris* antifungal duyarlılık testinde, mantar suşlarının %90'ının flukonazole (MIK \geq 32-64 mg/L), %2'sinin ekinokandinlere (MIK \geq 8 mg/L), %8'nin amfoterisin B (MIK \geq 2 mg/L) ve %2,3'ünün vorikonazole (MIK \geq 16 mg/L) dirençli olduğu saptanmıştır (34). Kolombiya'da, klinik kan örnekleri, vücut swap örnekleri ve hastanelerdeki çevresel örneklerden elde edilen tüm izolatların

ise vorikonazol, itrakonazol, izokonazol ve ekinokandinlere düşük MIK gösterdiği gözlemlenmiştir. Görüldüğü gibi *C. auris*'in genel olarak azol ve poliyen direnci gösterdiği bilinse de bu antifungallere duyarlı olduğu saptanan bölgeler de bulunmaktadır. Azollere duyarlılık oranlarının coğrafi bölgelere göre farklılık göstermesi, bu bölgelerde klonal olarak bağımsız çoğalması gibi direnç gelişiminin de lokalize olduğunu göstermektedir (13).

Azol Direnci

Azol grubu antifungal ilaçlar, mantar hücre zarında bulunan ergosterol sentezi için gerekli, lanostreol-ergosterol dönüşümünü sağlayan ve bir sitokrom p450 enzimi olan 14 a-demetilaz enziminin inhibisyonu ile aktivite gösterir. *C. auris* ise 14 a-demetilaz enziminin sentezlendiği gende (ERG11) gerçekleştirdiği nokta mutasyonları ile bu ilaçlara karşı direnç geliştirmektedir. Yapılan çalışmalarda dirençli *C. auris* suşlarının gen bölgelerinde; Y132F, K143R, F126L aminoasit rezidülerinde değişimler gözlenmiştir. Önceki çalışmalarda *C. auris*'te gözlenen Y132F, K143R ve F126L gibi spesifik ERG11 substitüsyonlarının *C. albicans*'ta da görüldüğü ve doğrudan dirençle ilişkili olduğu ayrıca *Saccharomyces cerevisiae*'deki heterolog ekspresyonda da

azolere azalmış duyarlılık gösterdiği gözlenmiştir (36, 37). Ayrıca *C. albicans*'ta tanımlanmış azol direncindeki diğer mekanizmalardan olan ERG11 gen ekspresyonundaki artışın ve CDR1, CDR2, MDR1 gibi effluks pompalarının upregülasyonunun, *C. auris* izolatlarında da direnç gelişimine neden olduğu görülmüştür (35).

Ekinokandin Direnci

Ekinokandin direncinin ana mekanizmasını, ilaç hedefi olan 1,3-beta-glukan sentazı kodlayan FKS1 genindeki mutasyonlar oluşturmaktadır. Hindistan'da spesifik FKS primerlerinin kullanılarak yapıldığı gen analizinde 38 izolatın dördünün pan-ekinokandin direnci (MIK >8 mg/L) olduğu gözlenmiştir (34). Dirençli izolatlarda, *C. albicans*'a benzer şekilde

Tablo 3. Yetişkin ve iki yaşından büyük çocuklarda *C. auris* enfeksiyonları için başlangıç tedavisi (24.kaynaktan uyarlanmıştır).

Ekinokandin	Yetişkin doz	Pediyatrik doz
Anidulafungin	Yükleme dozu 200 mg IV, Sonra günlük 100 mg IV	Çocuklarda kullanımı yoktur
Kaspofungin	Yükleme dozu 200 mg IV, Sonra günlük 100 mg IV	Yükleme dozu 70mg / m ² / gün IV, sonra 50mg / m ² / gün IV (vücut yüzey alanına göre)
Mikafungin	Günlük 100 mg IV	2 mg / kg / gün IV 40 kg çocuklarda 4 mg / kg / güne çıkılabilir

Tablo 4. Yenidoğan ve iki yaşından küçük infantlarda *C. auris* enfeksiyonları için başlangıç tedavisi (24. Kaynaktan uyarlanmıştır).

Ekinokandin	Yetişkin doz
Kaspofungin	25 mg / m ² / gün IV (vücut yüzey alanına göre)
Mikafungin	Günde 10 mg IV

S639F amino substitisyonu tespit edilmiştir. Ayrıca Londra'daki kardiyotorasik salgından elde edilen hem ekinokandinlere hem de 5-flusitazine karşı dirençli bir *C. auris* izolatında, S652Y aminoasit substitüsü görülmüştür (38).

Amfoterisin B Direnci

C. auris'in neden olduğu Amfoterisin B direncinin temel mekanizması bilinmemektedir (13).

Tedavi

Ekinokandinler, genel olarak azollere ve amfoterisin B'ye direnç gösteren *C. auris* enfeksiyonları için birinci basamak tedaviyi oluşturmaktadır (Tablo 3 ve 4). Ekinokandinlere direnç durumunda ise lipozomal amfoterisin B tek ajan olarak veya ekinokandinler ile kombinasyon tedavisi olarak reçete edilebilir (26, 27, 39, 40). Direnç durumunda, bulaşıcı hastalıklar uzmanıyla konsültasyon önerilmektedir. Ayrıca itrakonazol, posakonazol ve izavukonazol gibi azollerin in vitro etki gösteren MİK değerleri düşük bulunmuştur. Genel olarak yüksek azol direnci gösteren mayanın, bu antifungallerde düşük MİK sergilemesi, maya izolatlarının daha önce bu ilaçlar ile karşılaşmamış olması ve azolün hedef proteinin farklı yapısı gibi nedenlerle açıklanmaktadır (21). Öte yandan mikafungin ve vorikanazolün sinerjistik etkisinin araştırıldığı in vitro incelemeler, özellikle dirençli suşlarda kombinasyon tedavisi için umut vericidir.

C. auris'in çoklu ilaca direnç gösterdiği ve yüksek prelevans ile seyrettiği göz önüne alındığında, yeni antifungal sınıflarına ihtiyaç görülmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda yeni bir antifungal olan 1,3-B-D-glukan sentez inhibitörü SCY-078'in, ekinokandinlere dirençli *C. auris* izolatlarında in vivo ve in vitro aktivite gösterdiği ve biyofilm oluşumunu engellediği görülmüştür. Ayrıca oral alınması ve protein hedeflerindeki mutasyonlardan etkilenmemesi bu ilaç için avantaj oluşturmaktadır (41). VT-1598, *C. auris* izolatları dahil mantarlar üzerinde geniş aktiviteye sahip yeni üretilmiş başka bir azol ilacıdır

(MİK aralığı 0,03-8 mg/L) (42, 43). Eldeki verilere göre, çoklu ilaca dirençli enfeksiyonların potansiyel tedavisinde kullanılan ve antimikrobiyal peptidlerden olan θ -defensinler, gelecekte antifungal tedavi için de bir şablon olacaktır (44). APX001 ise antifungallere dirençli suşlar ve invazif mantar enfeksiyonlarının tedavisi için geliştirilmiş, geniş spektrumlu yeni antifungal ajanlardandır (45).

C. auris Bulaşması

C. parapsilozis'in yoğun bakım ünitelerinde yaptığı salgınlar dışında, tarihsel olarak kandida türlerinin hastane ortamlarında salgın yaptığı düşünülmemiştir (46-48). *C. auris* ise hastane ortamlarında kolayca yayılmasından dolayı, diğer maya türleri arasında farklılık göstermektedir (49).

Kolonizasyon, *C. auris* ile enfeksiyonda ve mantarın yayılmasında önemli bir faktördür. Aslında, çoğu kandida türü gastrointestinal yol, deri, tırnak ve diğer vücut bölgelerinde kommensal olarak bulanmaktadır (50). *C. auris*'in deriye tropizmi olduğu görülmektedir. Kolonizasyon bölgelerinin araştırıldığı çalışmalarda; *C. auris* en çok aksilla, kasık ve daha sonra burun deliklerinden izole edilmiştir. İdrar, dışkı, vajina ve rektum bunu takip eden diğer örneklerdir (11). *C. auris* ile enfekte bireylerde, genel olarak enfeksiyon sonrası özellikle deride kolonizasyon tespit edilmiştir. Bununla birlikte kolonizasyon, enfeksiyon olmadan da gerçekleşebilmektedir (39). Her ne kadar *C. auris* ile asemptomatik kolonizasyonda antifungal tedavi gerekmez de kolonizasyonun invaziv enfeksiyona dönüşmesi ve bireyler arası aktarımın önlenmesi için kolonize hastaların mutlaka tanımlanması gerekmektedir.

C. auris, hastanede yatan hastalar arasında geçiş sağlayabilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, enfekte hastaların yakın temas ettiği kişiler *C. auris* kolonizasyonu açısından tarandığında %12'sinin bu patojen ile kolonize olduğu görülmüştür (39). Aynı şekilde, Hindistan'da yapılan taramalarda ise indeks vaka ile temas sonucu hastaların %21'inde kolonizasyon tespit edilmiştir. Bu çalışmalar, *C. auris*

ile kolonizasyonun, birkaç saat ya da birkaç gün gibi kısa sürede ve hızla gerçekleştiğini göstermiştir (51).

Sağlık personeli, *C. auris*'in bir hastadan diğerine bulaşmasında önemli rol oynayabilmektedir. Özellikle el hijyeni ve temas önlemlerinin yetersiz olması, kontamine ekipmanların taşınması ve kullanılması bu patojen için bulaşı kolaylaştırmaktadır. Kuzey Hindistan'da yapılan bir çalışmada, dört sağlık çalışanının elinde (%2,8) *C. auris* tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda bu durumun el hijyeni yetersizliğinden kaynaklandığı anlaşılmıştır (39). Birleşik Krallık'ta yapılan salgın araştırmasında ise burun, aksilla, kasık ve boğazlar örnekleri taranan 250'den fazla sağlık çalışanı içerisinde bir hemşirenin *C. auris* ile kolonize olduğu saptanmıştır (52).

C. auris Enfeksiyonlarında Korunma ve Kontrol

C. auris'in; birçok ülkede hızla yayılması, yüksek mortalite ile seyreden invaziv enfeksiyonlara neden olması ve mevcut antifungal ajanlara dirençli olması bu patojen için enfeksiyon kontrol önlemlerinin önemini göstermektedir. Enfeksiyonunu önlenmesi ve kontrolü için İngiltere, Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Güney Afrika'da çeşitli rehberler yayınlanmıştır. Ortaya çıkan bu patojen hakkında sınırlı veri olduğundan kılavuzun çoğu, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (CRE) gibi diğer dirençli organizmalardan elde edilen verilerin tahminine dayanarak hazırlanmıştır (17).

Çevre izolasyonu çalışmalarda *C. auris*, genel olarak hastane ortamlarından izole edilmiştir. Hastanın temas ettiği alanlar da mantar ile kontaminasyona neden olmakta ve böylece hastane salgınlarına neden olduğu görülmektedir. Bu aşamada *C. auris*'in klinik ve enfeksiyon kontrol komitesine derhal bildirilmesi, enfeksiyon kontrol önlemlerinin zamanında uygulanması ve kolonizasyonu bulunan hastalarda enfeksiyon gelişiminin engellenmesi için oldukça önemlidir. Bir *C. auris* vakası tespit edildiği zaman olgu, ayrıntılı olarak araştırılmalı ve hasta ile yakın teması olan kişiler taşıyıcılık açısından

taranmalıdır.

Hastanelerde alınabilecek enfeksiyon kontrol önlemleri arasında; temas önlemleri, tek kişilik oda izolasyonu, kolonize veya enfekte olan hastalar için özel hemşire uygulamaları bulunmaktadır. Ayrıca, hali hazırda dekolonizasyon için bir protokol bulunmadığından ve izolasyonun sonlandırılmasının ne zaman güvenli olduğu bilinmediğinden, bu önlemlerin hastanın hastaneden taburcu oluncaya kadar uygulanması gerekmektedir. Hasta taburcu olduktan sonra ise kalmış olduğu odanın; klor bazlı dezenfektanlar (1000 ppm konsantrasyonunda), hidrojen-peroksit veya fungusit aktivitesi olan diğer dezenfektanlar ile terminal temizlik ve dezenfeksiyonu, mantarın trasmisyonun engellenmesi için önemlidir. Kuarterner amonyum bileşikler, *C. auris* üzerinde düşük aktivite gösterdiğinden tercih edilmemelidir.

Salgın durumunda, ortak ekipmanlar yerine tek kullanımlık ya da *C. auris* ile enfekte veya kolonize olan hastaya özgü ekipman kullanmak uygulanması gereken diğer bir önlemdir. İzleme cihazları, termometreler, nabız oksimetreler, kan basıncı ölçüm cihazları gibi yeniden kullanılabilir ekipmanların kullanıldığı durumlarda, bu aletlerin temizlik ve dezenfeksiyonunun üreticinin talimatlarına göre yapılması da önemlidir. Çevre örneklerinin veya sağlık çalışanlarının rutin taranması ise önerilen çalışmalar arasında bulunmamaktadır.

Salgın yönetiminde, tüm sağlık gruplarında farkındalık yaratmak ve eğitim vermek temel aşamayı oluşturmaktadır. Burada salgının kaynağını belirlemek için yapılacak epidemiyolojik araştırmaların bir an önce başlatılması ise başka vakaların önlenmesi için yararlı olacaktır. Salgın kontrolünde en etkili yol, hasta izolasyonu ile birlikte çevre temizlik ve dezenfeksiyonudur. Sağlık çalışanlarının el hijyeni ile uyumluluğunu geliştirmek için eğitim ve uygulama denetimleri, temas önlemleri ve çevresel temizliğin uygulanmasının denetlenmesi önemli destekleyici müdahalelerdir. El hijyeni, enfeksiyon kontrolünün

en temel bileşenlerinden biridir. *C. auris* için el dezenfeksiyonunda; sabun ve su, alkol bazlı el losyonları veya alkol-klorheksidin bazlı el losyonları kullanılabilir. Bununla birlikte, enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygun bir biçimde uygulanması için gerekli kaynakları sağlamak amacıyla hastane üst düzey yönetim desteğine ihtiyaç bulunmaktadır (53).

SONUÇ

C. auris, invaziv enfeksiyonlara neden olan ve mevcut antifungallere dirençli yeni bir maya türü olarak karşımıza çıkmaktadır. Tanımlanmasının

ardından kısa süre içerisinde birçok bölgeden rapor edilmesi, bu maya mantarının hızla yayıldığını göstermektedir. *C. auris*, birçok ülkede hastanelerde yatan hastalarda ciddi salgınlara neden olmakta ve yüksek mortalite ile seyretmektedir. Antifungallere gösterdiği direnç ise hızlı yayılımı kadar önem arz eden diğer bir konudur. Bu patojenin kontrolü için organizmanın doğru tanımlanması, uygun tedavi edilmesi ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin zamanında uygulanması oldukça önemlidir. Özellikle tedaviye yanıt vermeyen olgularda *C. auris* akılda tutulmalı ve antifungal duyarlılık testi sonuçlarına göre antifungal terapi revize edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Ku TSN, Walraven CJ, Lee SA. *Candida auris*: disinfectants and implications for infection control. *Front Microbiol*, 2018; 9: 726.
2. Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. *Candida auris* spp. a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol*, 2009; 53: 41-4.
3. Kim MN, Shin JH, Sung H, Lee K, Kim EC, Ryoo N, et al. *Candida haemulonii* and closely related species at 5 university hospitals in Korea: identification, antifungal susceptibility, and clinical features. *Clin Infect Dis*, 2009; 48: 57-61.
4. Lee WG, Shin JH, Uh Y, Kang MG, Kim SH, Park KH, et al. First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*. *J Clin Microbiol*, 2011; 49: 3139-42.
5. Kathuria S, Singh PK, Sharma C, Prakash A, Masih A, Kumar A, et al. Multidrug-resistant *Candida auris* misidentified as *Candida haemulonii*: characterization by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry and DNA sequencing and its antifungal susceptibility profile variability by Vitek 2, CLSI broth microdilution, and Etest method. *J Clin Microbiol*, 2015; 53: 1823-30.
6. Chowdhary A, Voss A, Meis JF. Multidrug-resistant *Candida auris*: "new kid on the block" in hospital-associated infections? *J Hosp Infect*, 2016; 94: 209-12.
7. Kim TH, Kweon OJ, Kim HR, Lee MK. Identification of uncommon *Candida* species using commercial identification systems. *J Microbiol Biotechnol*, 2016; 26: 06-13.

8. Rudramurthy SM, Chakrabarti A, Paul RA, Sood P, Kaur H, Capoor MR, et al. Candida auris candidaemia in Indian ICUs: analysis of risk factors. *J Antimicrob Chemother*, 2017; 72: 1794-801.
9. Ben-Ami R, Berman J, Novikov A, Bash E, Shachor-Meyouhas Y, Zakin S, et al. Multidrug-resistant Candida haemulonii and C. auris, Tel Aviv, Israel. *Emerg Infect Dis*, 2017; 23: 195-203.
10. Osei SJ. Candida auris: a systematic review and meta-analysis of current updates on an emerging multidrug-resistant pathogen. *Microbiologyopen*, 2018;7(4): e00578.
11. Welsh RM, Bentz ML, Shams A, Houston H, Lyons A, Rose LJ, et al. Survival, persistence, and isolation of the emerging multidrug-resistant pathogenic yeast Candida auris on a plastic health care surface. *J Clin Microbiol*, 2017; 55: 2996-3005.
12. Chauhan R, Loonker S. Synthesis, characterization and biological evaluation of chitosan epoxy n-methyl piperazine as antimicrobial agent. *Int J Pharm Sci Rev Res*, 2017; 45: 266 -70.
13. Cortegiani A, Misseri G, Fasciana T, Giammanco A, Giarratano A, Chowdhary A. Epidemiology, clinical characteristics, resistance, and treatment of infections by Candida auris. *J Intensive Care*, 2018; 6: 69.
14. Borman AM, Szekely A, Johnson EM. Comparative pathogenicity of United Kingdom isolates of the emerging pathogen Candida auris and other key pathogenic Candida species. *Clin Sci and Epidemiol*, 2016;1: e00189-16.
15. Munoz JF, Gade L, Chow NA, Loparev VN, Juieng P, Farrer RA, et al. Genomic basis of multidrug-resistance, mating, and virulence in Candida auris and related emerging species. *bioRxiv*, 2018: 299917.
16. Anonymous. <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/recommendations.html>, (Erişim Tarihi: 15.05. 2019).
17. Jeffery-Smith A, Taori SK, Schelenz S, Jeffery K, Johnson EM, Borman A. Candida auris incident management team, Manuel R, Brown CS. Candida auris: a review of the literature. *Clin Microbiol Rev*, 2018; 31: e00029-17.
18. Anonymous. <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/tracking-c-auris.html>, (Erişim Tarihi: 15.05. 2019).
19. Lockhart SR, Berkow EL, Chow N, Welsh RM. Candida auris for the clinical microbiology laboratory: not your grandfather's Candida species. *Clin Microbiol Newsl*, 2017; 39: 99-103.
20. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, et al. Simultaneous emergence of multidrug-resistant Candida auris on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clin Infect Dis*, 2017;64(2): 134-40.
21. Sayeed MA, Farooqi J, Jabeen K, Awan S, Mahmood SF. Clinical spectrum and factors impacting outcome of Candida auris: a single center study from Pakistan. *BMC Infect Dis*, 2019; 19: 384.
22. Morales-López SE, Parra-Giraldo CM, Ceballos-Garzón A, Martínez HP, Rodríguez GJ, Álvarez-Moreno CA, et al. Invasive infections with multidrug-resistant yeast Candida auris, Colombia. *Emerg Infect Dis*, 2017; 23(1): 162-4.
23. Çetin Ş, Sav H, Çelik İ, Bolat E, Afsar-Çağır F, Bulut T, et al. Yoğun bakım ünitesinde gelişen sağlık bakımı ile ilişkili Candida infeksiyonlarının değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2019; 76(2): 169-76.
24. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2016; 15:62(4): e1-50.
25. Anonymous. <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-treatment.html>, (Erişim Tarihi: 15.05. 2019).

26. Azar MM, Turbett SE, Fishman JA, Pierce VM. Donor-derived transmission of *Candida auris* during lung transplantation. *Clin Infect Dis*, 2017; 65: 1040-2.
27. Vallabhaneni S, Kallen A, Tsay S, Chow N, Welsh R, Kerins J, et al. 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: 296-9.
28. Larkin E, Hager C, Chandra J, Mukherjee PK, Retuerto M, Salem I, et al. The emerging pathogen *Candida auris*: growth phenotype, virulence factors, activity of antifungals, and effect of SCY-078, a novel glucan synthesis inhibitor, on growth morphology and biofilm formation. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017; 61(5): pii: e02396-16.
29. Sherry L, Ramage G, Kean R, Borman A, Johnson EM, Richardson MD, et al. Biofilm-forming capability of highly virulent, multidrug-resistant *Candida auris*. *Emerg Infect Dis*, 2017;23: 328-31.
30. Borman AM, Szekely A, Johnson EM. Comparative pathogenicity of United Kingdom isolates of the emerging pathogen *Candida auris* and other key pathogenic *Candida* species. *MSphere*, 2016;1: e00189-16.
31. Aydemir Ö, Demiray T, Köroğlu M, Aydemir Y, Altındış M. Emerge of non-*albicans* *Candida* species; evaluation of *Candida* species and antifungal susceptibilities according to years. *Int J Med Sci*, 2017; 28: 6.
32. Escandón P. Notes from the field: surveillance for *Candida auris* Colombia, September 2016-May 2017. *Morb Mortal Wkly Rep*, 2018;67: 459-60.
33. Escandón P, Chow NA, Caceres DH, Gade L, Berkow EL, Armstrong P, et al. Molecular epidemiology of *Candida auris* in Colombia reveals a highly related, country-wide colonization with regional patterns in amphotericin B resistance. *Clin Infect Dis*, 2019; 1: 68(1): 15-21.
34. Chowdhary A, Prakash A, Sharma C, Kordalewska M, Kumar A, Sarma S, et al. A multicentre study of antifungal susceptibility patterns among 350 *Candida auris* isolates (2009-17) in India: role of the ERG11 and FKS1 genes in azole and echinocandin resistance. *J Antimicrob Chemother*, 2018;73: 891-9.
35. Mathur P, Hasan F, Singh PK, Malhotra R, Walia K, Chowdhary A. Five-year profile of candidemia at an Indian trauma center: high rates of *Candida auris* blood stream infections. *Mycoses*, 2018;61: 674-80.
36. Morio F, Loge C, Besse B, Hennequin C, Le Pape P. Screening for amino acid substitutions in the *Candida albicans* Erg11 protein of azole-susceptible and azole-resistant clinical isolates: new substitutions and a review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2010;66: 373-84.
37. Xiang M-J, Liu J-Y, Ni P-H, Wang S, Shi C, Wei B, et al. Erg11 mutations associated with azole resistance in clinical isolates of *Candida albicans*. *FEMS Yeast Res*, 2013;13: 386-93.
38. Rhodes J, Abdolrasouli A, Farrer RA, Cuomo CA, Aanensen DM, Armstrong- James D, et al. Genomic epidemiology of the UK outbreak of the emerging human fungal pathogen *Candida auris*. *Emerg Microbes Infect*, 2018; 7:43.
39. Tsay S, Welsh RM, Adams EH, Chow NA, Gade L, Berkow EL, et al. Notes from the field: ongoing transmission of *Candida auris* in health care facilities - United States, June 2016-May 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2017; 66: 514-5.
40. Ruiz Gaitan AC, Moret A, Lopez Hontangas JL, Molina JM, Aleixandre Lopez AI, Cabezas AH, et al. Nosocomial fungemia by *Candida auris*: first four reported cases in continental Europe. *Rev Iberoam Micol*, 2017;34: 23-7.
41. Berkow EL, Angulo D, Lockhart SR. In vitro activity of a novel glucan synthase inhibitor, SCY-078, against clinical isolates of *Candida auris*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017;61: e00435-17.

42. Wiederhold, NP, Patterson HP, Tran BH, Yates CM, Schotzinger RJ, Garvey EP. Fungal-specific Cyp51 inhibitor VT-1598 demonstrates in vitro activity against *Candida* and *Cryptococcus* species, endemic fungi, including *Coccidioides* species, *Aspergillus* species and *Rhizopus arrhizus*. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73, 404-8.
43. Wiederhold NP, Lockhart SR, Najvar LK, Berkow EL, Jaramillo R, Olivo M. The fungal cyp51-specific inhibitor vt-1598 demonstrates in vitro and in vivo activity against *Candida auris*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019; 63(3): pii: e02233-18.
44. Basso V, Garcia A, Tran DQ, Schaal JB, Tran P, Ngole D, et al. Fungicidal potency and mechanisms of theta-Defensins against multidrug-resistant *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018;62: e00111-8.
45. Hager CL, Larkin EL, Long L, Zohra Abidi F, Shaw KJ, Ghannoum MA. In vitro and in vivo evaluation of the antifungal activity of APX001A/APX001 against *Candida auris*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018; 62 (3): pii: e02319-17.
46. Magobo RE, Naicker SD, Wadula J, Nchabeleng M, Coovadia S, Hoosen A, et al. Detection of neonatal unit clusters of *Candida parapsilosis* fungaemia by microsatellite genotyping: results from laboratory-based sentinel surveillance, South Africa, 2009-2010. *Mycoses*, 2017; 60: 320-7.
47. Pinhati HM, Casulari LA, Souza AC, Siqueira RA, Damasceno CM, Colombo AL. Outbreak of candidemia caused by fluconazole resistant *Candida parapsilosis* strains in an intensive care unit. *BMC Infect Dis*, 2016; 16: 433.
48. Lupetti A, Tavanti A, Davini P, Ghelardi E, Corsini V, Merusi I, et al. Horizontal transmission of *Candida parapsilosis* candidemia in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol*, 2002; 40 (7): 2363-9.
49. Forsberg K, Woodworth K, Walters M, Berkow EL, Jackson B, Chiller T, et al. *Candida auris*: the recent emergence of a multidrug-resistant fungal pathogen. *Med Mycol*, 2019, 57(1): 1-12.
50. Richardson M, Richardson MD, Warnock DW. *Fungal Infection: Diagnosis and Management*, 4th ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2012.
51. Biswal M, Rudramurthy SM, Jain N, Shanth AS, Sharma D, Jain K, et al. Controlling a possible outbreak of *Candida auris* infection: lessons learnt from multiple interventions. *J Hosp Infect*, 2017; 97: 363-70.
52. Schelenz S, Hagen F, Rhodes JL, Abdolrasouli A, Chowdhary A, Hall A, et al. First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2016; 5: 35.
53. Anonymous. <http://www.promedmail.org/post/20180425.5767936>, (Erişim Tarihi: 15.05.2019).