

Türkiye’de *Candida auris* Kandidemisi: Anadolu’da İlk Olgu

Candida auris Candidemia in Türkiye: First Case in Anatolia

Filiz ORAK¹, Damla GÜLDEREN², Yavuz ORAK³, Hafize ÖKSÜZ³

¹ Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

² Necip Fazıl Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Kahramanmaraş, Türkiye

³ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

İlk kez 2009 yılında tanımlanan *Candida auris*, çeşitli ülkelerde salgınlara neden olmasından dolayı önem kazanmış yeni bir patojendir. Enfeksiyona bağlı tedavi zorlukları, yüksek ölüm oranları ve direnç özellikleri nedeni ile dünyanın en korkulan 10 mantarı arasında yerini almıştır. Bugüne kadar ülkemizde bildirilen tüm olgular İstanbul ve İzmir’den bildirilmiş olup, olgumuz Anadolu’da tespit edilen ilk *C. auris* fungemi olgusudur. Bu çalışmada *C. auris*’e bağlı bir kandidemi olgusu ve *C. auris*’in neden olduğu enfeksiyonlar, risk faktörleri, tanımlama yöntemleri ve tedavi seçeneklerindeki sınırlamalar tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: *Candida auris*, antifungal duyarlılık testi, DNA dizi analizi

Abstract

Candida auris, first identified in 2009, is a new pathogen that has gained importance due to causing epidemics in various countries. It has taken place among the 10 most feared fungi in the world due to infection-related treatment difficulties, high mortality rates, and resistance properties. In our country, all cases have been reported from Istanbul and Izmir, and our case is the first *C. auris* fungemia case detected in Anatolia. In this study, a case of candidemia due to *C. auris* and infections caused by *C. auris*, risk factors, identification methods, and limitations in treatment options are discussed.

Keywords: *Candida auris*, antifungal susceptibility test, DNA sequence analysis

Yazışma Adresi: Damla GÜLDEREN, Necip Fazıl Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +90 5317902333 **e-mail:** damla.gulderen@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0001-5153-7391, 0000-0002-6645-9266, 0000-0002-8356-6223, 0000-0001-5963-6861

Geliş tarihi: 12.3.2024

Kabul tarihi: 19.6.2024

DOI: 10.17517/ksutfd.1451439

GİRİŞ

C. auris ilk defa 2009 yılında Japon bir hastanın dış kulak yolu kültüründen izole edilerek tanımlanmıştır. İzole edildiği bölgeye göre bu ajana *C. auris* adı verilmiştir (1). Hayvan veya çevresel rezervuarı henüz bilinmemektedir (2). Biyofilm oluşumu, aderans, proteinaz ve fosfolipaz enzimleri gibi çeşitli virülans faktörlerine sahiptir ve neden olduğu enfeksiyonlar yüksek mortalite ile sonuçlanabilmektedir (3). *C. auris* enfeksiyonlarının kliniği ve risk faktörleri diğer *Candida* türleri ile benzerlik göstermektedir. Etken kandidemi, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, kemik enfeksiyonları, cerrahi yaralar dahil olmak üzere deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile ilişkilendirilmiştir (2). *C. auris*, otomatize tanımlama sistemleri gibi fenotipik yöntemlerin kullanıldığı rutin laboratuvarlarda sıklıkla yanlış tanımlanmaktadır (4). Bu nedenle gerçek prevalansı bilinmemektedir. Flukonazol ve amfoterisin B gibi antifungaller için genellikle yüksek minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri gösterir (5,6) Ayrıca *C. auris*'in hastane ortamında uzun süre hayatta kalabilmesi ve standart dezenfeksiyon prosedürlerine dirençli olması, onu korkulan on fungal patojenden biri haline getirmektedir (3,6).

OLGU SUNUMU

Bilinen ek hastalığı olmayan 23 yaşında erkek hasta, 22.04.2022 tarihinde araç içi trafik kazası sonrası C4-C5 vertebra deplase fraktürü nedeniyle iki kez dış merkezde ameliyat olmuş ve yaklaşık 3 ay boyunca yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilmiştir. Dış merkezde takibi sırasında ailesinin isteği üzerine 20.07.2022 tarihinde hastanemize sevk edilerek Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ'ne yatırılıp yapıldı. Genel durumu kötü, bilinci açık, oryantasyon- kooperasyonu kısmi, hipotansif ve tetraplejik olan hasta, trakeostomi kanülü ile mekanik ventilatörde basınç kontrollü, mekanik ventilasyon modunda takip edilmeye başlandı. Yaşamal destek gereksinimi bulunan hastaya invazif hemodinamik monitörizasyon uygulandı. Üriner kateter ve sağ juguler vene kateter takıldı.

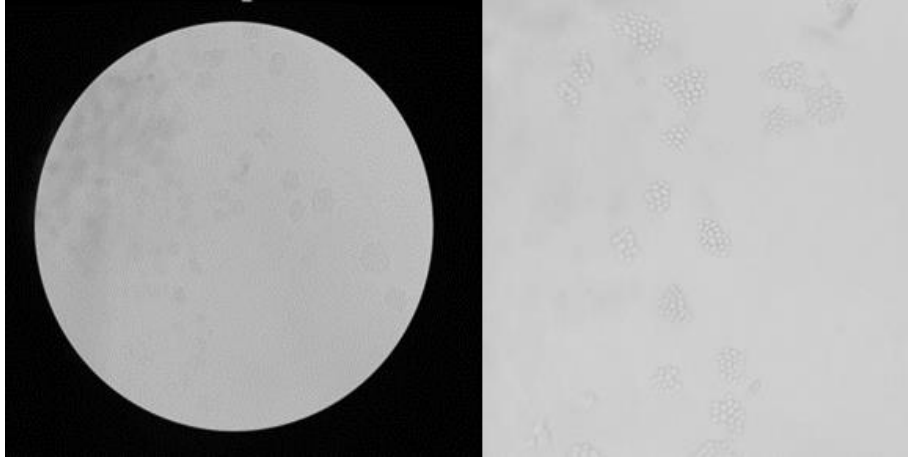
Hastanın yatışından sonra farklı zamanlarda alınan solunum örneği kültürlerinde karbapenemaz üreten *Klebsiella pneumoniae*, çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* tespit edildi. Ayrıca yara yeri sürüntü örneklerinde çoklu ilaca dirençli *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* tanımlanırken, kan kültürlerinden ise *P. aeruginosa*, *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Candida glabrata* izole edildi. Buna göre hastaya farklı zaman aralıklarında seftazidim-avibaktam, meropenem, amikasin, polimiksin E, vankomisin ve mikafungin uygulandı. Hastanın yatışının 78. gününde alınan kan kültürlerinde *C. auris*

üremesi saptandı. Hastaya başlangıçta 1 x 70 mg yükleme dozunun ardından 1 x 50 mg kaspofungin verildi. Kaspofungin tedavisi sırasında gūnaşırı alınan kan kültürlerinde *C. auris* üremeye devam etmesi üzerine antifungal tedavi 10. günün sonunda kesildi ve antifungal duyarlılık test sonucuna göre hastaya 1 x 100 mg mikafungin başlandı. Mikafungin tedavisinin altıncı gününde hastanın kültürlerinde üreme olmaması sonucu antifungal tedaviye iki hafta daha devam edildi. Tedavinin 20. gününde tam iyileşme ile antifungal tedavi kesildi. Yoğun bakım ünitesinde standart izolasyon önlemlerine uygun olarak takip edilen hastanın, başvurduğu tarihten bu yana diğer kültürlerde *C. auris* üremesine rastlanmadı. Bu süreçte *C. auris* enfeksiyonu tek bir olgu ile sınırlı kaldı. Yaşam desteği gerektiren hastanın yoğun bakımda takip ve tedavisi devam ederken, yatışının 147. gününde (13.12.2022) solunum yetmezliği nedeniyle kardiyak arrest meydana geldi ve hasta, kardiyopulmoner resüsitasyona rağmen hayatını kaybetti.

Hasta örnekleri mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilerek, %5 koyun kanlı agar (BD, ABD), eozin metilen blue agar (BD, ABD) ve Sabouraud's dextrose agar (SDA) (BD, ABD)'a ekilerek 37°C ve 42°C'de inkübe edildi. SDA'da üreyen maya kolonileri, morfolojik özelliklerinin belirlenmesi amacıyla mısır unu agarına (HiMedia, Hindistan) ekildi ve blastokonidyum, klamidiaspor ve hif oluşumu açısından mikroskop altında incelendi. Mikroskopik incelemede gruplar halinde oval formda tomurcuklanmış maya hücreleri gözlenirken, hif oluşumu saptanmadı (**Şekil 1**). Mayanın hem 37°C hem de 42°C'de ürettiği gözlemlendi.

Maya kolonilerini tanımlamak için BD Phoenix 100 otomatize tanımlama sistemi (Becton Dickinson, ABD) kullanıldı ve %99 güven değeri ile 'Candida haemulonii/ auris' olarak tanımlandı. Sonucu doğrulamak için DNA dizi analizi yapıldı. Bunun için ITS1 ve ITS4 bölgeleri polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile çoğaltıldı. Nükleotid dizileri, PCR primerleri ve BigD-ye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Macrogen, Amsterdam, Hollanda) kullanılarak Sanger yöntemi (Applied Biosystems, Foster City, ABD) ile analiz edildi. Konsensüs dizisini oluşturmak için BioEdit yazılımında CAP contig montaj algoritması kullanıldı. Nükleotid dizisi, NCBI'de BLAST yöntemi kullanılarak gen bankasındaki dizilerle karşılaştırıldı ve %99,46 benzerlik oranıyla "*Candida auris*" olduğu tanımlandı. İzole edilen nükleotid dizisi OP967937.1 erişim numarasıyla GenBank veri tabanına kayıt edildi. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/OP967937.1>).

Antifungal duyarlılık testi; amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol, posakonazol, itrakonazol, anidulafungin, kaspofungin, mikafungin ve flusitozin için sıvı mikrodilüsyon yöntemi (Mikronaut-Am Antifungal Agents



Şekil 1. Mısır unu agarda *C. auris*'in mikroskopik görünümü

MIC, Bruker Daltonics, GmbH & Co. KG, Almanya) kullanılarak belirlendi. MİK değerleri amfoterisin B için 0,25 µg/ml; flukonazol için 64 µg/ml; vorikonazol için 4 µg/ml; posakonazol için 2 µg/ml; itrakonazol için 4 µg/ml; anidulafungin için 0,06 µg/ml; kaspofungin için 8 µg/ml; mikafungin için 0,03 µg/ml ve flusitozin için 0,25 µg/ml olarak belirlendi ve ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC)'nin belirlediği geçici sınır değerlerine göre yorumlandı (7) (Tablo 1).

TARTIŞMA

C. auris son on yılda hastalık etkeni olarak önem kazanmış ve birçok ülkede hastane salgınlarına neden olmuştur (8, 9). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ilk salgın, 2012-2013 yılları arasında, bir tıp merkezinde takip edilen 18 hastada *C. auris*'e bağlı kandidemi olarak tanımlanmıştır (8). Schelenz ve ark. Londra'da *C. auris*'in neden olduğu 50 hastayı kapsayan ilk salgını bildirmiştir (9). Ülkemizde ise *C. auris*'e bağlı ilk kandidemi olgusu Mart 2021'de İstanbul'da tanımlanmıştır (10). Yine Kömeç ve ark. İstanbul'dan üç olgu tanımlarken, Bölükbaşı

ve ark. COVID-19 pozitif bir hastadan *C. auris* izole ettiklerini bildirmişlerdir (11, 12).

Literatüre göre İstanbul dışında ilk *C. auris* olgusu Mart 2023'te İzmir'den bildirilmiştir (13). Ülkemizde şu ana kadar bildirilen olgular İstanbul ve İzmir'de tespit edilmiş olup henüz herhangi bir salgın saptanmamıştır.

C. auris'in neden olduğu enfeksiyonlar genellikle kan dolaşımı, cerrahi yara ve kulak enfeksiyonlarıdır. Ayrıca *C. auris* ile ilişkili miyokardit, menenjit ve kemik enfeksiyonları da tanımlanmıştır (2). Morales-López ve ark. 2016 yılında *C. auris* ile enfekte olan 17 hastanın 13'ünde (%76,49) kandidemi geliştiğini, kalan hastaların 4'ünde (%23,6) etkenin periton sıvısı, beyin omurilik sıvısı, kemik ve idrar kültürlerinden izole edildiğini bildirmişlerdir (14). Chowdhury ve ark.'nın çalışmasına göre, Hindistan'da bir hastanede takip edilen *C. auris* ile enfekte 12 hastadan yedisinde kandidemi geliştiği saptanmıştır (15). Bizim olgumuzda kandidemi sadece bir hasta ile sınırlı kaldı ve diğer kültürlerden *C. auris* izole edilmedi.

Tablo 1. *C. auris* izolatında antifungaller için belirlenen MİK değerleri (µg/ml)

Antifungal türü	MİK Değerleri (µg/ml)
Amfoterisin B	0,25
Flukonazol	64*
Vorikonazol	4*
Posakonazol	2*
İtrakonazol	4*
Anidulafungin	0,06
Kaspofungin	8*
Mikafungin	0,03

* MİK değerleri CDC tarafından belirlenen geçici sınır değerlerinden yüksek

C. auris enfeksiyonu için YBÜ'nde uzun süreli yatış öyküsü, geniş spektrumlu antimikrobiyal kullanımı, antifungal ilaç kullanımı, altta yatan solunum yolu hastalığı, vasküler cerrahi, santral venöz kateter, üriner kateter varlığı risk faktörleri olarak bildirilmektedir (16). Calvo ve ark.'nın çalışmalarında *C. auris* kandidemisi gelişen 18 hastanın tamamında risk faktörlerinin (antimikrobiyal ilaç kullanımı, venöz kateter ve damar cerrahisi öyküsü) var olduğu bildirilmiştir (8). Bizim olgumuzda da uzun süreli YBÜ'nde kalma öyküsü, mekanik ventilatör, idrar ve santral venöz kateteri, geniş spektrumlu antibiyotik ve antifungal ilaç kullanımı gibi risk faktörleri bulunmakta idi.

C. auris, API 20C AUX, VITEK-2 YST, BD Phoenix ve MicroScan gibi biyokimyasal analize dayalı testler ile yanlış tanımlanmaktadır. Genellikle *Candida haemulonii*, *Candida duobushaemulonii*, *Candida catenulata*, *Candida famata*, *Candida sake* veya tanımlanamayan olarak belirlenmektedir (17). Doğru tanımlama moleküler yöntemler veya MALDI TOF (Matriks destekli Lazer Desorpsiyon/İyonizasyon) sistemi ile yapılmaktadır (5). Kim ve ark.'nın çalışmalarında 15 *Candida* izolatını, API 20C sistem ile Rhodotorula glutinis ve VITEK 2 YST yeast card sistemi ile *C. haemulonii* olarak tanımlamışlar ve moleküler yöntem kullanarak bu izolatların aslında *C. auris* olduğunu göstermişlerdir (18). Bölükbaşı ve ark. da API ID 32C ile *Sacchromyces kluyveri* ve *Candida sake* olarak tanımladıkları izolatları MALDI TOF MS yöntemi ile *C. auris* olarak bildirmişler (12). Bu olguda ise BD Phoenix 100 otomatize tanımlama sistemi ile 'Candida haemulonii/auris' olarak tanımlanan izolatın daha sonra DNA dizi analizi ile *C. auris* ile %99,49 uyumlu olduğu belirlenmiştir.

Çoğu laboratuvarında MALDI-TOF ve DNA dizi analizi olanaklarının bulunmaması etkenin yanlış tanımlanmasına neden olmakta, bu durum uygun ilaç rejiminin seçilmesini ve etkene karşı enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınmasını engellemektedir.

C. auris enfeksiyonlarında belirlenen yüksek mortalite oranları, etkenin yaygın olarak kullanılan birçok antifungal ajana dirençli olmasına bağlanmaktadır. Literatürde *C. auris* izolatlarının flukonazole (%60-90) büyük oranda, amfoterisin B (%10-30) ve ekinokandinlere (%0-5) ise değişen oranlarda dirençli olduğu belirtilmektedir (6). Yeni türe özgü antifungal MİK değerleri henüz belirlenmemiş olup, CDC geçici sınır değerlerini flukonazol için $\geq 32 \mu\text{g/ml}$, amfoterisin B ve kaspofungin için ≥ 2 , mikafungin ve anidulafungin için $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ olarak önermektedir (7).

Chow ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 296 izolatın %80'inin flukonazole, %23'ünün amfoterisin B'ye ve %7'sinin mikafungine dirençli olduğu belirlen-

miştir. Antifungal duyarlılık testleri, flukonazol ve mikafungin için mikrodilüsyon yöntemi ile, amfoterisin B için ise gradiyent difüzyon yöntemi ile çalışılmıştır. Sonuçlar CLSI M27-S4'ye göre yorumlanarak; flukonazol için $\geq 32 \mu\text{g/ml}$, mikafungin için $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ ve amfoterisin B için $> 1 \mu\text{g/ml}$ olarak değerlendirilmiştir (19). Adams ve ark.'nın yaptığı çalışmada, 51 *C. auris* izolatının 50'si (%98) flukonazole, 15'i (%29) amfoterisin B'ye dirençli olarak değerlendirilirken, ekinokandinler için direnç bildirilmemiştir (20). Bizim çalışmamızda ise *C. auris* izolatının flukonazol (MIC:64 $\mu\text{g/ml}$) ve kaspofungine (MIC:8 $\mu\text{g/ml}$) dirençli olduğu; amfoterisin B (MİK: 0,25 $\mu\text{g/ml}$), anidulafungin (MİK: 0,06 $\mu\text{g/ml}$) ve mikafungine (MİK: 0,03 $\mu\text{g/ml}$) duyarlı olduğu belirlenmiştir. Hastanın kaspofungin tedavisine yanıt vermemesi nedeni ile bir diğer ekinokandin olan mikafungin tercih edildi.

Sonuç olarak yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere tüm yataklı kliniklerde yatan hastalarda türü belirlenemeyen ilaca dirençli invazif *Candida* enfeksiyonlarında *C. auris*'in etken olabileceği akılda tutulmalıdır.

Etik ve Hasta Onamı: Bu çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 27.12.2022, Karar No: 13/39). Olgu için hasta yakınından aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı: Tüm yazarlar makaleye eşit olarak katkı sunduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. *Candida auris* sp. Nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol.* 2009;53:41-44.
2. Jeffery-Smith A, Taori SK, Schelenz S, Jeffery K, Johnson EM, Borman A, et al. *Candida auris*: a review of the literature. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31 (1):10-1128.
3. Ayhancı T, Altındış M. Hızla yayılan çoklu ilaca dirençli maya mantarı: *Candida auris*. *Turk Hij Den Biyol Derg.* 2020;77(1):123-136.
4. Tsay S, Kallen A, Jackson BR, Chiller TM, Vallabhaneni S. Approach to the investigation and management of patients with *Candida auris*, an emerging multidrug-resistant yeast. *Clinical Infectious Diseases* 2018;66(2):306-311.
5. Alp Ş, Akdağlı SA. *Candida auris* ve antifungal ilaçlara direnç mekanizmaları. *Mikrobiyol Bul.* 2021;55(1):99-112.
6. Hyde KD, Al-Hatmi A, Andersen B, Boekhout T, Buzina W, Dawson TL, et al. The world's ten most feared fungi. *Fungal Divers.* 2018;93(1):161-194.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for identification of *Candida auris*. <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/recommendations.html>
8. Calvo B, Melo AS, Perozo-Mena A, Hernandez M, Francisco EC, Hagen F, et al. First report of *Candida auris* in America: clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. *J Infect.* 2016;73(4):369-374.

9. 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(1):1-7.
10. Kurt AF, Kuskucu MA, Balkan II, Baris A, Yazgan Z, Öz AS, et al. *Candida auris* Fungemia and a local spread taken under control with infection control measures: First report from Turkey. *Indian J Med Microbiol*. 2021;39(2):228-230.
11. Kömeç S, Karabıçak N, Ceylan AN, Gülmez A, Özalp O. Türkiye İstanbul'dan bildirilen üç *Candida auris* olgusu. *Mikrobiyol Bul*. 2021;55(3):452-460.
12. Bölükbaşı Y, Orhun G, Kuşkucu MA, Çağatay A, Önel M, Öngen B, et al. Türkiye'de ilk COVID-19 pozitif *Candida auris* fungemi olgusu. *Mikrobiyol Bul*. 2021;55(4):648-655.
13. Kulaklı K, Arslan N, Gürsan O, Özkütük, A. İzmir'den ilk *Candida auris* izolasyonu: Amputasyon ile sonuçlanan polimikrobiyal diyabetik ayak enfeksiyonu. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2023;53(1):47-54.
14. 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*, *Emerg Infect Dis*. 2017;23(1):162-164.
15. Chowdhary A, Anil Kumar V, Sharma C, Prakash A, Agarwal K, Babu R, et al. Multidrug-resistant endemic clonal strain of *Candida auris* in India. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(6):919-926.
16. 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;72:1794-1801.
17. Mizusawa M, Miller H, Green R, Lee R, Durante M, Perkins R, et al. Can multidrug-resistant *Candida auris* be reliably identified in clinical microbiology laboratories? *J Clin Microbiol*. 2017;55(2):638-640.
18. 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(6):57-61.
19. Chow NA, Muñoz JF, Gade L, Berkow EL, Li X, Welsh RM, et al. Tracing the evolutionary history and global expansion of *Candida auris* using population genomic analyses. *MBio*. 2020;11(2):10-1128.
20. Adams E, Quinn M, Tsay S, Poirot E, Chaturvedi S, Southwick K, et al. *Candida auris* in healthcare facilities. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(10):1816-1824.