

Türkiye’de İlk COVID-19 Pozitif *Candida auris* Fungemi Olgusu

First Case of COVID-19 Positive *Candida auris* Fungemia in Turkey

Yasemin BÖLÜKBAŞI¹(ID), Gonca ERKÖSE GENÇ¹(ID), Günseli ORHUN²(ID), Mert Ahmet KUŞKUCU³(ID), Atahan ÇAĞATAY⁴(ID), Mustafa ÖNEL¹(ID), Betigül ÖNGEN¹(ID), Ali AĞAÇFİDAN¹(ID), Figen ESEN²(ID), Zayre ERTURAN¹(ID)

¹ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

¹ Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Istanbul, Turkey.

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul.

² Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Istanbul, Turkey.

³ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

³ Istanbul University-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Istanbul, Turkey.

⁴ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul.

⁴ Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul, Turkey.

*Bu çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı onayı ile gerçekleştirilmiştir (2021-04-26T22_43_16).

Makale Atfı: Bölükbaşı Y, Erköse Genç G, Orhun G, Kuşkucu MA, Çağatay A, Önel M ve ark. Türkiye’de ilk COVID-19 pozitif *Candida auris* fungemi olgusu. Mikrobiyol Bul 2021;55(4):648-655.

ÖZ

Candida auris, hastane enfeksiyonlarına ve salgınlara yol açabilmesi nedeniyle son yıllarda önem kazanmış, antifungallere ve dezenfeksiyon işlemlerine dirençli, ticari sistemlerle sıklıkla yanlış tanımlanabilen bir mantar türüdür. Bazı ülkelerde hastanelerde *C.auris*’e bağlı salgınlar bildirilmiştir. Virülansının *Candida albicans*’a göre daha düşük olduğu ancak bağırsıklığı baskılanmış kişilerde olguların yüksek mortaliteyle seyrettiği belirlenmiştir. Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19)’u ağır olarak geçiren veya altta yatan başka hastalıklara bağlı olarak bağırsıklığı baskılanmış kişilerde ciddi komplikasyonlara ve ölüme yol açabilen invaziv mantar enfeksiyonu gelişme sıklığında artış saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda kandidemi gelişen COVID-19 hastalarından *C.auris* izolasyonunda artış olduğu belirlenmiştir. Bu raporda Türkiye’de saptanan ilk COVID-19 pozitif *C.auris* fungemi olgusu sunulmuştur. Bu olguda geçirilmiş miyokard infarktüsü, diabetes mellitus (DM), tek böbreğini bağışlama ve akciğer kanseri nedeniyle lobektomi operasyonu öyküsü olan 71 yaşındaki erkek hasta toraks BT’sinde viral pnömoni ile uyumlu bulgular nedeniyle pandemi göğüs cerrahisi servisine yatırılmış, 2 x 600 mg favipiravir ve 1 x 6 mg deksametazon IV tedavisine başlanmıştır. Ağır akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi pozitif olarak sonuçlanan hastanın ilerleyen günlerde sol akciğerinde şiddetli tutulum saptanmıştır. Antibiyotik ve ardından sağ juguler ven kateteri takılarak tokilizumab tedavisine başlanmıştır. Solunum sıkıntısının artması üzerine hasta pandemi reanimasyon ünitesine transfer edilmiştir. Hastanın hemokültüründe maya üremesi saptanmıştır. Üreyen maya suşu API ID 32C (bioMerieux, Fransa) ile tanımlanamamış (*Sacchromyces kluyveri*; *Candida sake*, kabul edilemez profil), VITEK MS, MALDI TOF (bioMerieux, Fransa) ile *C.auris* olarak tanımlanmış (%99.9) ve dizi analizi

İletişim (Correspondence): Doç. Dr. Gonca Erköse Genç, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı 34093 Fatih, İstanbul, Türkiye. **E-posta (E-mail):** goncaerkose@yahoo.com

ile doğrulanmıştır. Antibiyotik duyarlılık gradiyent test yöntemiyle gerçekleştirilmiş ve minimum inhibitör konsantrasyonu değerleri amfoterisin B için 3 µg/ml; flukonazol için > 256 µg/ml; vorikonazol için 0.19 µg/ml; itraconazol için 0.19 µg/ml; posakonazol için 0.016 µg/ml; kaspofungin için 1 µg/ml ve anidulafungin için 0.094 µg/ml olarak belirlenmiştir. Hastanın tedavisi meropenem 3 x 1 g, vankomisin 2 x 1 g, kaspofungin 1 x 70 mg şeklinde düzenlenmiş; kaspofungine yükleme dozundan sonra 1 x 50 mg, vankomisine ise tedavinin üçüncü gününden itibaren 1 x 1 g/48 saat olarak devam edilmiştir. Hasta, kandidemi gelişmesinin ardından dokuzuncu günde eksitus olmuştur. Bu olgu, Türkiye’de saptanan ilk COVID-19 pozitif *C.auris* fungemisi olgusudur ve COVID-19 hasta oranının yüksek olduğu ülkemizde yoğun bakımda gelişen fungemilerde *C.auris* açısından dikkatli olunması gerektiğini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: Mantar enfeksiyonu; *Candida*; *Candida auris*; kandidemi; fungemi.

ABSTRACT

Candida auris is a species of fungus that has gained importance in recent years owing to its ability to cause hospital infections and epidemics, resistant to antifungal agents and disinfection processes and frequently misidentified by commercial systems. Hospital outbreaks caused by *C.auris* have been reported from some countries. It has been determined that *C.auris* has lower virulence than *Candida albicans*; however, it is associated with high mortality rates in immunocompromised individuals. An increase in the incidence of invasive fungal infections which can lead to serious complications and death, has been identified in severe coronavirus-2019 (COVID-19) patients or immunocompromised individuals with underlying disease. Studies demonstrated an increase in the frequency of *C.auris* isolation in COVID-19 patients with candidemia. In this report, the first case of COVID-19 positive *C.auris* fungemia detected in Turkey was presented. A 71-year-old male patient with a history of myocardial infarction, diabetes mellitus, donation of a single kidney and lobectomy surgery due to lung cancer was hospitalized in the pandemic thoracic surgery service due to the findings consistent with viral pneumonia on thoracic computed tomography. Favipiravir 2 x 600 mg and intravenous dexamethasone 1 x 6 mg therapy was administered. The patient tested positive for SARS-CoV-2 polymerase chain reaction, and severe involvement of the left lung was detected in the following days. Antibiotics were administered, followed by insertion of a right jugular vein catheter and initiation of tocilizumab. The patient was transferred to the intensive care unit due to increased respiratory distress. Yeast growth was detected in the patient’s hemoculture. The yeast strain could not be identified using API ID 32C (bioMérieux, France) (*Sacchromyces kluyveri*, *Candida sake*, unacceptable profile), but was identified as *C.auris* using the VITEK MALDI TOF MS (bioMérieux, France) (99.9%) system and confirmed by sequencing. The minimum inhibitor concentration values were detected as 3 µg/ml for amphotericin B; > 256 µg/ml for fluconazole; 0.19 µg/ml for voriconazole; 0.19 µg/ml for itraconazole; 0.016 µg/ml for posaconazole; 1 µg/ml for caspofungin and 0.094 µg/ml for anidulafungin by using the antibiotic gradient method. The patient’s initial treatment comprised meropenem 3 x 1 g, vancomycin 2 x 1 g, caspofungin 1 x 70 mg, and continued as caspofungine 1 x 50 mg after the loading dose, and vancomycin 1 x 1 g/48 hours from the third day of treatment. The patient died on the ninth day after developing candidemia. The present case is the first case of fungemia caused by *C.auris* in a COVID-19 positive patient in Turkey, and it emphasizes the need of caution for fungemia due to *C.auris* in intensive care units in our country which has a high COVID-19 incidence.

Keywords: Fungal infection; *Candida*; *Candida auris*; candidemia, bloodstream infection.

GİRİŞ

Candida auris son yıllarda hastanelerde salgınlara neden olan çok ilaca dirençli (ÇİD) bir mantar türüdür. Antifungal dirençli olması, ticari sistemlerle sıklıkla yanlış tanımlanması; deride, kulak kanalında, nazal kavitede ve hastane ortamındaki kuru ve nemli yüzeylerde kolonize olma özelliği sebebiyle hastane enfeksiyonlarına ve hatta salgınlara yol açabilmesi, önem kazanmasına neden olmuştur¹. İngiltere², İspanya³, Hindistan⁴,

Pakistan⁵, Güney Afrika⁶, Amerika⁷ ve Güney Amerika'da⁸, sağlık kurumlarında *C.auris*'e bağlı salgınlar bildirilmiştir. Bunlardan başka 14 ülkeden birer olgu, 24 ülkeden ise birden fazla olgu bildirilmiştir⁹.

C.auris, *Candida haemulonii* kompleksi içinde yer almaktadır. Genom analizi çalışmaları *C.auris*'in nadir izole edilen türler olan *Candida haemulonii*, *Candida duobushaemulonii* ve *Candida pseudohaemulonii* ile ve ayrıca *Candida lusitanae* ile yakın olduğunu göstermiştir. Isıya ve ozmotik strese dayanıklı olan bu tür 42°C'de ve %10 tuz içeren besiyerinde üreyebilmektedir¹⁰. İlk kez 2007 yılında 70 yaşındaki Japon kadın hastanın dış kulak kanalıdan izole edilmiş; 2009 yılında tanımlanarak kulak kelimesinin latince karşılığı ile isimlendirilmiştir¹¹. Geçmişe yönelik olarak yapılan taramalarda *C.auris*'in ilk izolasyonunun 1996 yılında Güney Kore'de bir yaşındaki hastadan kandidemi etkeni olarak gerçekleştiği belirlenmiştir¹². Genom dizi analizlerinin sonucunda *C.auris*'in Doğu Asya, Güney Asya, Güney Afrika ve Güney Amerika'da saptanan dört farklı klonunun olduğu saptanmıştır¹⁰.

C.auris suşlarının %80-100'ünde flukonazol direnci görülmüş, %23-40'ında amfoterisin B için yüksek minimum inhibitör konsantrasyonu değerleri belirlenmiş ve %0-7'sinde ekinokandinlere direnç tespit edilmiştir^{2,5,7,13,14}. Yapılan araştırmalarda *C.auris*'in virülansının *Candida albicans*'a göre daha düşük olduğu ancak diyabet, kardiyovasküler ve akciğer hastalıklarının, sepsis ve antibiyotik tedavisinin önemli risk faktörleri oluşturduğu ve bağışıklığı baskılanmış kişilerde olguların yüksek mortaliteyle seyrettiği bildirilmiştir. Biyofilm oluşturma özelliği sayesinde hastanedeki çeşitli yüzeylerde kolonize olmaktadır. Diğer *Candida* türlerine göre dezenfeksiyon işlemlerine daha dirençli olması, hastane ortamında uzun süre kalıcı olmasında rol oynamaktadır. *C.auris* salgınları bildirilen hastanelerde yaygın hastane çevresi kontaminasyonu belirlenmiştir^{1,15}.

Bu raporda Türkiye'de saptanan ilk COVID-19 pozitif *C.auris* fungemi olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Geçirilmiş miyokard enfarktüsü, diabetes mellitus ve tek böbreğini bağışlama öyküsü olan 71 yaşındaki erkek hastaya, skuamöz hücreli akciğer kanseri nedeniyle 30 Ekim 2020 tarihinde sağ alt lobektomi operasyonu yapıldı. Hastanın postoperatif takibi sırasında yanında bulunan refakatçisinde ateş sebebiyle yapılan ağır solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testinin sonucunun pozitif olması nedeniyle hasta 12 Kasım 2020 tarihinde İstanbul Tıp Fakültesi'ne başvurdu. Toraks BT'sinde viral pnömoni ile uyumlu bulgular nedeniyle aynı gün pandemi göğüs cerrahisi servisine yatırıldı. Yatış sırasında C-reaktif protein (CRP)= 138.38 mg/dl, prokalsitonin= 0.96 ng/ml, pro-B tipi natriüretik peptid (BNP)= 215.9 pg/ml, ferritin= 1853 ng/ml, troponin T= 23.18 pg/ml, kırmızı küre sayısı= $4.39 \times 10^6/\mu\text{l}$, hemoglobin= 13.2 g/dl, hematokrit= 39.6 (%), fibrinojen= 575 mg/dl, D-dimer= 2860 $\mu\text{g/L}$, nötrofil= $5.6 \times 10^3/\mu\text{l}$, lenfosit= $1.1 \times 10^3/\mu\text{l}$ ve beyaz küre sayısı= $7.1 \times 10^3/\mu\text{l}$ olarak saptanan hastaya ağır koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) tablosu şüphesiyle 2 x 600 mg favipiravir ile 1 x 6 mg deksametazon IV başlandı.

Hastaya 15 Kasım 2020 tarihinde yapılan SARS-CoV-2 PCR testi (DS Coronex COVID-19 multiplex qRt-PCR test kit, DS Bio ve Nano Teknoloji, Ankara, Türkiye) pozitif olarak sonuçlandı. Toraks BT'sinde 17 Kasım 2020 tarihinde sol akciğerde şiddetli tutulum saptandı. Bakterioloji Laboratuvarına 18 Kasım 2020 tarihinde gönderilen balgam kültüründe maya üremesi saptandı fakat kolonizasyon olarak değerlendirildiğinden tanımlama yapılmadı. 18 Kasım 2020 tarihinde piperasilin-tazobaktam 3 x 4.5 g IV ve siprofloksasin 2 x 400 IV başlandı. Hastaya 24 Kasım 2020 tarihinde sağ jugular ven kateteri takılarak tokilizumab tedavisine başlandı. Hastada gelişen yüzeysel yaradan kültür için örnek alınarak enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi ve kültür sonucu "metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok" şeklinde bildirildi. Aynı tarihte Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen idrar örneğinde 50000 cfu/ml *C. albicans* üremesi saptandı. Suşun tanımlanması mısır unlu jeloza morfolojik inceleme ve API ID 32C (bioMerieux, Fransa) ile yapıldı.

Hasta, solunum sıkıntısının artması üzerine 25 Kasım 2020 tarihinde pandemi reanimasyon ünitesine transfer edildi. Laboratuvar bulguları; beyaz küre sayısı= $31.2 \times 10^3/\mu\text{l}$, nötrofil= $29.9 \times 10^3/\mu\text{l}$, lenfosit= $0.7 \times 10^3/\mu\text{l}$, CRP= mg/dl, ferritin= 914 ng/ml, pro-BNP= 487 pg/ml, D-dimer= 3500 $\mu\text{g/l}$ olarak belirlendi. Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji laboratuvarına 24 Kasım 2020 tarihinde gönderilen dört kan kültüründen iki kan kültürü şişesinde üreme saptanmazken, diğer ikisinde *Candida* cinsinden maya üremesi olduğu rapor edildi. Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikrobiyoloji Laboratuvarına 25 Kasım 2020 tarihinde gönderilen dört kan kültüründen ikisinde *Enterococcus* spp. ürerken, diğer ikisinde maya üredi ve tanımlama için Mikoloji Laboratuvarına gönderildi. Enterokok üremesi deri kontaminasyonu olarak değerlendirmekle birlikte hastanın ciddi durumu nedeniyle antibiyotik duyarlılık testi yapılarak hastanın tedavisi meropenem 3 x 1 g, vankomisin 2 x 1 g, kaspofungin 1 x 70 mg (yükleme dozu) şeklinde düzenlendi. Kaspofungine yükleme dozundan sonra 1 x 50 mg, vankomisine ise tedavinin üçüncü gününden itibaren 1 x 1 g/48 saat olarak devam edildi.

Üreyen maya kolonilerinden mısır unlu jeloza çizgi ekim yapılarak oda sıcaklığında 48 saat inkübe edildi. Blastosporlar gözlenirken, hif oluşumu saptanmadı. Mayayı tür düzeyinde tanımlamak amacıyla API ID 32C (bioMerieux, Fransa) test kiti kullanıldı. Test sonucu "*Sacchromyces kluyveri*; *Candida sake*, kabul edilemez profil" olarak belirlendi. Ardından izolat VITEK matrisi aracılı lazer desorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanlı kütle spektrometresi [matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI TOF MS)] (bioMerieux, Fransa) ile test edildi ve *C. auris* olarak tanımlandı (%99.9).

Sonucun moleküler olarak doğrulanması amacıyla dizi analizi yapıldı. Bunun için ITS1-4 bölgesi PCR yöntemiyle çoğaltıldı. Sanger dizileme yöntemiyle ABI Prism 3100 Genetic Analizörde (Applied Biosystems, Foster City, ABD) dizilendi. Dizi verileri gen bankasındaki dizilerle BLAST yöntemi kullanılarak karşılaştırıldı (Kabul No: MZ451122).

Antifungal duyarlılık testi; amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, kaspofungin ve anidulafungin için RPMI 1640 besiyerinde (Sigma, St.Louis, MO,

ABD) ETEST (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) kullanılarak gerçekleştirildi. Minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri amfoterisin B için 3 µg/ml; flukonazol için >256 µg/ml; vorikonazol için 0.19 µg/ml; itrakonazol için 0.19 µg/ml; posakonazol için 0.016 µg/ml; kaspofungin için 1 µg/ml ve anidulafungin için 0.094 µg/ml olarak belirlendi.

Hasta 3 Aralık 2020 tarihinde, kandidemi gelişmesinin ardından dokuzuncu günde, kardiyak arrest nedeniyle kardiyopulmoner resüsitasyon uygulamasına yanıt alınamaya-
rak eksitus oldu.

TARTIŞMA

COVID-19'u ağır olarak geçiren kişilerde ciddi komplikasyonlara ve ölüme yol açabilen invaziv mantar enfeksiyonu gelişme sıklığında artış saptanmıştır. Uzun süre hastanede (≥ 50 gün) veya yoğun bakım ünitesinde yatış, santral venöz kateter varlığı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve solunum cihazı desteği almak risk faktörleri arasında yer almaktadır¹⁶⁻¹⁸. Olgumuzda COVID-19 pozitifliği dışında DM, lobektomi, santral venöz kateter, antibiyotik, kortikosteroid ve IL-6 reseptör blokleri kullanımı gibi predispozan faktörler bulunmaktadır.

Kandidemi gelişen COVID-19 hastalarından *C.auris* izolasyonunda artış olduğu bildirilmiştir^{14,16,19,20}. Rodriguez ve arkadaşları¹⁹ Kolombiya'da 20 ağır COVID-19 hastasında fungemi geliştiğini, en sık izole edilen türün altı olgu (%30) ile *C.auris* olduğunu bildirmiştir. Chowdhary ve arkadaşları¹⁴ Hindistan'da yoğun bakımdaki 586 COVID-19 hastasının 15 (%2.5)'inde kandidemi geliştiğini, 10 hastada (%66.6) etkenin *C.auris* olduğunu belirlemiştir. İtalya'da Magnasco ve arkadaşları²⁰ yoğun bakımdaki 118 COVID-19 hastasını *C.auris* kolonizasyonu açısından taramış, hastaların altısından (%5.1) izole etmişlerdir. Üçü önceden kolonize olanlar olmak üzere, hastaların 4 (%66.7)'ünde *C.auris* kandidemisi gelişmiştir.

C.auris kandidemisi olgularında ölüm oranı altta yatan hastalık, hastanın yaşı ve tedavi sürecine bağlı olarak %32-66 arasında değişiklik göstermektedir^{5,10,14,19}. Bu olguda da hasta eksitus olmuştur.

C.auris API (bioMérieux, Fransa), VITEK-2 (bioMérieux, Fransa), Phoenix (BD Diagnostic Systems, ABD) ve RapID Yeast Plus (Remel, ABD) gibi biyokimyasal temelli identifikasyon sistemleri ile *C.haemulonii*, *C.famata*, *C.sake*, *C.parapsilosis*, *C.duobushaemulonii* ve *Saccharomyces cerevisiae* olarak yanlış tanımlanabilmektedir. Veritabanları güncellenmiş olan VITEK-2 (bioMérieux, Fransa) versiyon 8.01, VITEK MALDI-TOF MS (bioMérieux, Fransa) Saramis versiyon 4.14 ve MALDI Biotyper MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics, ABD) sistemleriyle tanımlanabilmektedir¹.

Bu çalışmadaki izolat API ID 32C ile tanımlanamamış, VITEK MALDI-TOF MS ile *C.auris* olarak belirlenmiştir (%99.9) ve ITS 1-4 gen bölgesinin dizi analizi ile sonuç doğrulanmıştır. *C.auris*'in biyokimyasal temelli identifikasyon sistemleri ile tanımlanamaması veya yanlış tanımlanması, MALDI-TOF MS ve dizi analizi imkanlarının ise çoğu laboratuvar

bulunmaması, hızlı ve doğru identifikasyonunu ve uygun tedaviye başlanmasını zorlaştırmaktadır.

C.auris ÇİD bir fungal patojendir^{1,10}. Flukonazole genellikle dirençli olup (%80-100), diğer azollere, amfoterisin B (%23-40) ve ekinokandinlere (%0-7) duyarlılığı değişkenlik göstermektedir^{2,5,7,13,14}. Henüz Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü [Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)] ve Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi [The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)], MİK sınır değerlerini belirlememiştir ancak Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri [Centers for Disease Control and Prevention (CDC)] geçici sınır değerlerini anidulafungin ve mikafungin için $\geq 4 \mu\text{g/ml}$, kaspofungin ve amfoterisin B için $\geq 2 \mu\text{g/ml}$, flukonazol için $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ olarak önermiştir⁹.

Chow ve arkadaşları¹³, 296 suşun %80'inin flukonazole, %23'ünün amfoterisin B'ye, %7'sinin mikafungine dirençli olduğunu belirlemiştir. Flukonazole ve mikafungine duyarlılık mikrodilüsyon; amfoterisin B'ye duyarlılık ise antibiyotik gradiyent yöntemiyle araştırılmıştır. Esas aldıkları MİK sınır değerleri; flukonazol için $\geq 32 \mu\text{g/ml}$, amfoterisin B için $> 1 \mu\text{g/ml}$, mikafungin için $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ 'dir. Lockhart ve arkadaşları⁵ flukonazol için $\geq 32 \mu\text{g/ml}$, amfoterisin B için $\geq 2 \mu\text{g/ml}$, ekinokandinler için $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ olarak esas aldıkları sınır değerlerine göre, mikrodilüsyon yöntemiyle test ettikleri 54 izolatın %93'ünün flukonazole, %35'inin amfoterisin B'ye, %7'sinin ekinokandinlere dirençli olduğunu bildirmiştir. Adams ve arkadaşlarının azol ile ekinokandin duyarlılığını mikrodilüsyon ve amfoterisin B duyarlılığını antibiyotik gradiyent yöntemiyle araştırdıkları çalışmada⁷, elde ettikleri sonuçları CDC'nin önerdiği sınır değerler ile yorumladıklarında, 51 izolatın %98'ini flukonazole, %29'unu amfoterisin B'ye dirençli bulurken, ekinokandinlere direnç saptamamışlardır.

Olgumuzdan izole edilen suş CDC'nin önerdiği sınır değerler doğrultusunda değerlendirildiğinde, flukonazol ve amfoterisin B'ye dirençli, kaspofungin ve anidulafungine duyarlı olduğu görülmüştür. Tedavi için sınırlı veriler bulunmakla birlikte, CDC ekinokandin kullanımını önermektedir⁹. Olgumuzda kaspofungin kullanılmasına karşın hasta eksitus olmuştur.

Hastamızda kandidemi öncesinde kolonizasyon açısından bir inceleme yapılmamıştır. Hasta, kan kültüründeki üreme tanımlanmadan önce eksitus olduğundan pozitiflik sonrasında da kolonizasyon araştırılamamıştır. Ayrıca, COVID-19 pandemi servisi hastanın ölümünden sonra dezenfekte edildiğinden, ortam taraması yapılamamıştır. Bununla birlikte, başka hiçbir hastanın örneğinden *C.auris* izole edilmemiştir. Bunun, yoğun bakım ünitesinde uygulanan enfeksiyon kontrol önlemlerinin başarılı olmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Türkiye'de *C.auris* ilk kez 2019 yılında İstanbul Cerrahpaşa Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Ünitesinde yatan COVID-19 olmayan ve başarılı bir şekilde tedavi edilen kandidemili bir hastadan izole edilmiştir²¹.

Sonuç olarak, *C.auris* ile ilgili çalışmalar artarak devam etmektedir. Antifungallere azalmış duyarlılık veya direnç göstermesi tedavi seçeneklerini kısıtlamakta, ölüm oranlarının artmasına neden olmaktadır. Özellikle yoğun bakım servislerinde gerekli tedbirlerin alınması, kolonizasyon ve enfeksiyon açısından hastaların takip edilmesi, salgınların önlenmesi açısından gereklidir. Sunduğumuz olgu, ülkemizde saptanan ilk COVID-19 pozitif *C.auris* fungemisi olgusudur.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. ElBaradei A. A decade after the emergence of *Candida auris*: what do we know? Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2020; 39(9): 1617-27.
2. 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.
3. 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(1): 23-7.
4. Chowdhary A, Sharma C, Duggal S, Agarwal K, Prakash A, Singh PK, et al. New clonal strain of *Candida auris*, Delhi, India. Emerg Infect Dis 2013; 19(10): 1670-3.
5. 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.
6. Govender NP, Magobo RE, Mpenbe R, Mhlanga M, Matlapeng P, Corcoran C, et al. *Candida auris* in South Africa, 2012-2016. Emerg Infect Dis 2018; 24(11): 2036-40.
7. Adams E, Quinn M, Tsay S, Poirot E, Chaturvedi S, Southwick K, et al. *Candida auris* in healthcare facilities, New York, USA, 2013-2017. Emerg Infect Dis 2018; 24(10): 1816-24.
8. Bidaud AL, Chowdhary A, Dannaoui E. *Candida auris*: an emerging drug resistant yeast-a mini-review. J Mycol Med 2018; 28(3): 568-73.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Candida auris*. Available from: <https://www.cdc.gov/fungal/Candida-auris/index.html> (Accessed date: 5 Apr 2021).
10. Rossato L, Colombo AL. *Candida auris*: what have we learned about its mechanisms of pathogenicity? Front Microbiol 2018; 9: 3081.
11. 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(1): 41-4.
12. 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): 5761.
13. Chow NA, Munoz 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): e03364-19.
14. Chowdhary A, Tarai B, Singh A, Sharma A. Multidrug-resistant *Candida auris* infections in critically ill coronavirus disease patients, India, April-July 2020. Emerg Infect Dis 2020; 26(11): 2694-6.
15. Alp Ş, Arıkan Akdağlı S. *Candida auris* ve antifungal ilaçlara direnç mekanizmaları. Mikrobiyol Bul 2021; 55(1): 99-112.

16. Arastehfar A, Carvalho A, Nguyen MH, Hedayati MT, Netea MG, Perlin DS, et al. COVID-19-associated candidiasis (CAC): an underestimated complication in the absence of immunological predispositions? *J Fungi* 2020; 6(4): 211-23.
17. Song G, Liang G, Liu W. Fungal co-infections associated with global COVID-19 pandemic: a clinical and diagnostic perspective from China. *Mycopathologia* 2020; 185(4): 599-606.
18. Segrelles-Calvo G, de S Araujo GR, Frases S. Systemic mycoses: a potential alert for complications in COVID-19 patients. *Future Microbiol* 2020; 15(14): 1405-13.
19. Rodriguez JY, Le Pape P, Lopez O, Esquea K, Labiosa AL, Alvarez-Moreno C. *Candida auris*: a latent threat to critically ill patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa1595.
20. Magnasco L, Mikulska M, Giacobbe DR, Taramasso L, Vena A, Dentone C, et al. Spread of carbapenem-resistant Gram-negatives and *Candida auris* during the COVID-19 pandemic in critically ill patients: one step back in antimicrobial stewardship? *Microorganisms* 2021; 9(1): 95-105.
21. Kurt AF, Kuskucu MA, Balkan II, Baris A, Yazgan Z, Oz 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): 145-268.