

Candida dışında görülen mayaların sebep olduğu fungemiler: 10 yıllık tek merkez deneyimi

Firdevs Aksoy¹, Dilşat Tepe¹, Gürdal Yılmaz¹, Esra Özkaya², İlknur Tosun², Selçuk Kaya¹

¹KTÜ Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

²KTÜ Tıbbi Mikrobiyoloji AD

Sunum Planı

- Giriş-Amaç
- Yöntem
- Bulgular
- Sonuç

Giriş

- İnvaziv mantar enfeksiyonlarının (IFI) epidemiyolojisi, ampirik antifungal tedavi stratejileri ve antifungal profilaksi kullanımının artması nedeniyle değişmiştir.
- *Candida* spp., dünya genelinde invaziv mantar enfeksiyonlarının en yaygın nedenidir ve nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonu sebepleri arasında dördüncü sırada yer almaktadır.
- Bununla birlikte, *Candida* dışında görülen nadir mayalar (CDGM) *Cryptococcus*, *Malassezia*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces*, *Saprochaete* ve *Trichosporon* artan oranda bildirilmekte ve son yirmi yılda sporadik salgınlara neden olmaktadır.

- Kılavuzlarda fungemi yönetiminde ilk basamakta **ekinokandin** kullanımı önerilmektedir.
- Ancak Candida dışı mayaların büyük çoğunluğu , ekinokandinlere karŐı intrensek dirence veya azalmıŐ duyarlılığa sahiptir.
- Candida dışı nadir mayaların antifungal duyarlılık paternleri hakkındaki verilerin sınırlı olması ve duyarlılık breakpoint değerlerinin olmaması nedeniyle, bu mantarların yönetimine dair kanıtlar azdır.

Amaç

- Candida dışı mayaların neden olduğu fungemilerde
 - hastaların klinik özelliklerinin,
 - izolatların antifungal MİK değerlerinin
 - antifungal tedavilerinin etkinliğinin belirlenmesi

Yöntem

- 1 Ocak 2013, 1 Ocak 2022 tarihleri arasında
- Candida dışında nadir mayaların sebep olduğu fungemi
- Her hastada bir fungemi epizodu
- Retrospektif

İzolatların tanımlanması

- Klinik örnekler %5 koyun kanlı agar (Salubris, Türkiye), Eosin-Metilen-Mavi (EMB) agar (Oxoid, UK), çikolatalı agar (Salubris, Türkiye) ve Sabouraud dekstroz agar (SDA) besiyerine ekildi ve 24- 48 saat süreyle 35 °C ve 25 °C'de inkübe edildi.
- Büyüyen koloniler değerlendirildi. Koloniler, API ID 20C AUX (BioMerieux, Brussels, Belgium) ve matris destekli lazer desorpsiyon iyonizasyon-zaman uçuş kütle spektrometrisi (MALDI TOF-MS) (Bruker Daltonik GmbH, Leipzig, Germany) kullanılarak tanımlandı.

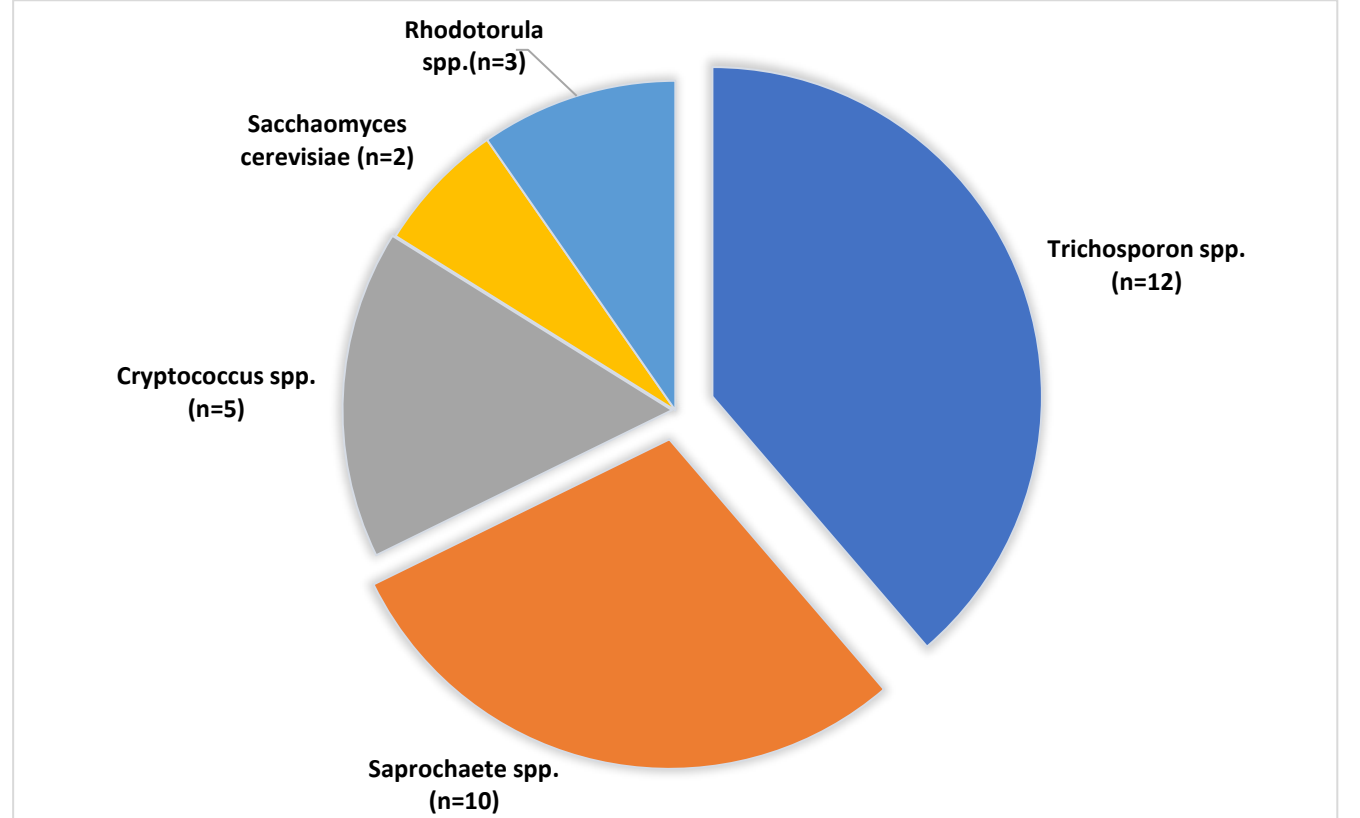
Antifungal duyarlılık

- Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) standartlarına dayalı olarak Sensititre[®] YeastOne (TREK Diagnostic System, East Grinstead, UK) kullanılarak oluşturuldu [12]

Bulgular

637 fungemi epizodu , 31(%2)'i candida dışı maya

- 11'i *Trichosporon asahii*,
- 1'i *Trichosporon coremiiforme*,
- 9'u *Saprochaete clavata* (eski adı ile *Geotrichum spp.*),
- 2'si *Saccharomyces cerevisiae*,
- 4'ü *Cryptococcus neoformans*,
- 1'i *Cryptococcus laurentii*,
- 2'si *Rhodotorula rubra*,
- 1'i *Rhodotorula mucilaginosa*



Grafik 1: Candida dışında görülen mayalar etken dağılımı

Tablo 1: Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri

	n	%
Ortalama yaş (\pm SD)	44,6 (\pm 23)	
Erkek cinsiyet	15	%48
Komorbiditeler		
Hematolojik Malignite	12	%38
Solid Organ Tümörü	5	%16
Kardiyovasküler Hastalıklar	3	%9
Diabetes Mellitus	9	%29
Predispozan Faktörler		
Antibiyotik Maruziyeti	26	%83
Santral Kateter	22	%70
Total Parenteral Nutrisyon	21	%67
Yoğun Bakım Yatışı	15	%48
Nötropeni (medyan 20 gün (IQR 10-45])	11	%35
Cerrahi Öykü	7	%22
Mortalite	16	%51

Komorbidite ve risk faktörleri

- 17 (%54) hasta **hematolojik malignite veya solid organ tümörü**
- 15 (%48) hasta **YBU takibi,**
- 22 (%70) hasta **santral venöz katater,**
- 11 (%35)'inde **nötropeni,** nötropeni medyan süresi 20 gün (IQR 10-45)idi.
- **Cerrahi öyküsü** olan 7 hasta → 6 intraabdominal
1 ortopedik cerrahi

Kültür

- Hastaların **15'inde** diğer bölgelerden alınan kültürlerde;
 - 4'ünde idrarda,
 - 3'ünde kataterde,
 - 2'sinde BOS' da ,
 - 1'inde santral venöz kateter ve alt solunum yolu izolatında,
 - 1'inde BOS ve alt solunum yolu izolatında,
 - 1'inde sanral venöz kateter ve periton kültüründe

- Fungemi saptanma süresi medyan **16 gün** (IQR 7-30)
- **16** (%53) hasta exitus
- Fungemi başlangıcından ölüme kadar geçen medyan süre **6 gün** (IQR 3,5-9,5)
- Kan kültürü alındıktan sonra mayaların tür düzeyinde tanımlaması için geçen süre (24 hasta) medyan süre **120 saat** (IQR 84- 137)
- **8 hasta** kan kültüründe ek olarak ***Candida spp.***
6 *C. albicans*, 1 *C. krusei*, 1 *C. kefyr* ve 1 *C. parapsilosis*

- **31 suşun 25'ine antifungal duyarlılık testi**
- 25 suş [*T. asahii* (n=9), *T. coremiiforme* (n=1), *S. clavata* (n=9), *S. cerevisiae*(n=1), *C. neoformans* (n=1), *C. laurentii* (n=1), *R. mucilaginosa* (n=1), *R. rubra*(n=1)] için mevcut
- Vorikonazol, itrakonazol ve posakonazol için **MİK değerleri ≤ 0.015 ile $1 \mu\text{g/mL}$** arasında
- Amfoterisin B için MİK değerleri *T. asahii*'de **$0.25-2 \mu\text{g/mL}$** ; *S. clavata*'ta **$0.5-1 \mu\text{g/mL}$** ; *S.cerevisiae*'de **$0.002 \mu\text{g/mL}$** idi.
- *C. laurentii* suşunun sırası ile azol, amfoterisin B ve flukonazol için MİK değerleri sırası ile **>8 , 2 ve $>256 \mu\text{g/mL}$** idi.

Tablo 2: Antifungal minimum inhibitör konsantrasyon (MIK) aralıkları ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

Maya	Amfoterisin-B	Flukonazol	Itrakonazol	Vorikonazol	Posakonazol	Kaspofungin	Mikafungin	Anidulofungin
Trichosporon asahii(9)	0.25-2	2-4	0.12-0.25	0.03- 1	0.12-0.5	8	8	8
Trichosporon coremiiforme (1)	1	1	0.12	0.015	0.06	8	8	8
Saprochaete clavata (9)	0.5-1	4-32	0.06-2	0.06-1	0.12-1	2-8	0.5-4	1-2
Saccharomyces cerevisiae (1)	0.002	--	1	1	8	0.12	--	--
Rhodotorula rubra(2)	0.5	0.5-2	0.06-0.12	0.08-0.03	0.03	0.25-5	1	1
Rhodotorula mucilaginosa (1)	0.25	256	1	2	1	8	8	8
Cryptococcus neoformans (1)	0.12	2	<0.015	<0.015-0.08	0.015	8	8	8
Cryptococcus laurentii(1)	2	>256	>16	>8	>8	0.12	0.06	0.12

Hasta Yönetimi

Saprochaete clavata → 9 hasta

- 8 hematolojik malignite (AML, ALL, Folliküler Lenfoma), 1 metastatik kolon ca
- Ampirik tedavi **5 hasta liposomal amfoterisin-b, 3 hasta kaspofungin,**
- Ampirik tedavi alan bir hasta kan kültüründe maya bildirilmesinden önce exitus oldu

4 liposomal
amfoterisin-b



Liposomal Amfoterisin B (MİK:0.5-1 µg/mL)
ve vorikonazol (MİK:0.06-0.5 µg/mL)

2 kaspofungin



Liposomal Amfoterisin B (MİK:0.5 µg/mL) ve
vorikonazol (MİK:0.12- 0.5 µg/mL)

1 kaspofungin



vorikonazol (MİK:0.5 µg/mL)

Tablo 3: *Saprochaete spp.* üreyen hastaların özellikleri ve antifungal duyarlılıkları

Nu	Yaş	Primer Hastalık	Ampirik Tedavi	Te dav ini kaç ıncı gü nü üre me	Kan dışında izole edilen materyal	Antifungal Duyarlılık (µg/mL)						Tedavi Revizyonu	Sonuç
						Amfoterisin-B	Flukonazol	Itrakonazol	Vorikonazol	Posakonazol	Kaspofungin		
8	18/K	All	L.Amfoterisin B	3	Bronkoalveolar Lavaj	1	32	--	0.5	1	8	L.Amfoterisin B ve Vorikonazol	exitus
10	52/K	Aml Relaps	L.Amfoterisin B	5		1	16	0.25	0.25	0.5	8	L.Amfoterisin B ve Vorikonazol	exitus
12	60/K	Foliküler Lenfoma	Kaspofungin	12	Santral Katater	0.5	4	0.12	0.12	0.25	0	L.Amfoterisin B ve Vorikonazol	exitus
13	63/K	Kolon Cea	Tedavi yok	--		1	32	--	0.5	1	8	L.Amfoterisin B	tedavi
14	17/E	Aml	L.Amfoterisin B	34	Santral Katater, Doku Biyopsi	0.5	16	0.25	0.12	0.25	2	L.Amfoterisin B ve Vorikonazol	exitus
15	61/E	Aml	Kaspofungin	8		0.5	16	0.25	0.25	0.5	8	Maya bildirilmesinden önce exitus	exitus
19	63/E	Aml	Kaspofungin	6	Santral Katater, Bronkoalveolar Lavaj	0.5	8	2	0.5	1	>4	L.Amfoterisin B ve Vorikonazol	exitus
20	29/K	T Hücreli Lenfoblastik Lenfoma	L.Amfoterisin B	10		0.5	4	0.06	0.06	0.12	4	L.Amfoterisin B ve Vorikonazol	exitus
25	42/K	Aml Relaps	L.Amfoterisin B	8		0.5	4	0.12	1	0.25	--	Vorikonazol	exitus

***Trichosporon spp* → 12 hasta**

- 4 hastada ampirik antifungal, 2 liposomal Amfoterisin-B, 1 kaspofungin ve 1 vorikonazol tercih edilmişti. Ampirik tedavi başlanan grupta mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4: *Trichosporon spp.* üreyen hastaların özellikleri ve tedavi yönetimi

Yaş	Primer hastalık	Kaçınıcı gün	İzole edilen materyal	Tedavi	Odak uzaklaştırılması	Sonuç
71	metastatik mesane ca	15	kan, nefrostomi	vorikonazol (MİK:0.03 µg/mL)	---	exitus
73	prostat ca	24	kan, nefrostomi	vorikonazol (MİK:0.03 µg/mL) →GFR<10 Liposomal Amfoterisin B (MİK:0.25 µg/mL)	---	exitus
56	over ca	10	kan, nefrostomi	vorikonazol (MİK:1 µg/mL)	nefrostomiler revize edildi	tedavi
77	akciğer adenoca	22	kan, katater	flukonazol <i>C. parapsilosis</i> (MİK:0.125 µg/mL) ve <i>T. asahii</i> (MİK:2 µg/mL)	katater ve sonda uzaklaştırıldı	tedavi

***Rhodotorula rubra* → 2 hasta**

- Amfoterisin-B, vorikonazol, itrakonazol ve posakonazol antifungal duyarlılık MIK sonuçları düşük saptandı.
- Bu hastalardan biri 18 yaşında generalize distoni ile takipli, pnömoni nedeni ile YBU 20.gününde, ampirik flukonazol başlandı, tedavinin 7.gününde kan kültüründe maya bildirilmesi üzerine tedavi kaspofungin (MIK:0.5 µg/mL) şeklinde revize edildi.
- Santral venöz kanda ve periferik venöz kan kültüründe CDGM bildirilen hastada, katater uzaklaştırıldıktan sonra antifungal 20 gün süre ile verildi ve tedavi oldu.

Ampirik tedavi alan hastalar (n=16);

- liposomal amfoterisin-b (n=7), kaspofungin (n=4), flukonazol (n=3), vorikanazol (n=1), anidilofungin (n=1),

Ampirik tedavi almayan hastalar (n=15);

- 2 hasta kan kültüründe maya üremesi bildirilmeden önce exitus
- Maya üreme sinyali bildirildikten sonra ampirik olarak **en sık liposomal amfoterisin-b (n=7)** başlandı (vorikonazol (n=4), flukonazol (n=2)).



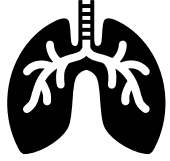
Ampirik olarak uygun tedavi başlanmış olan **13 hastanın 10'u yaşarken**, uygun tedavi tedavi başlanmamış olan 18 hastanın yalnızca 5'i yaşadı [**p=0.01**, OR:8.67, (CI:%95 1.66-45.2)].



EİYS 2 hasta → kan kültüründe ***C. neoformans***,

- Liposomal amfoterisin-B ve flusitozin/flukanazol
- 1 hasta exitus

COVID-19



- Komorbiditesi olmayan 44 yaşında erkek hasta, COVID-19 YBU 30. gününde, kan ve alt solunum yolu izolatında ***T. asahii***

- Literatür → COVID-19 ile takip edilen hastalarda *Candida spp* ve *Aspergillus spp* neden olduğu invaziv fungal enfeksiyonlar bildirilmiştir.
- COVID-19 ilişkili Cryptococcus enfeksiyonlarının incelendiği bir derlemede yaş ortalaması 73 ve hastaların tümünde en az bir komorbidite varlığı bildirilmiştir.



- Bu vakada olduğu gibi genç ve COVID-19 dışında immunsuprese durumu olmayan vakalarda CDGM gelişimine ait risk faktörlerine dair daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
- COVID-19 hastalarını tedavi ederken bu fırsatçı enfeksiyon için yüksek klinik şüpheyi sürdürmek, bu pandemi ile ilişkili mortaliteyi önlemek için gereklidir.

Sonuçlar:



Kılavuz, CDGM tedavisinde belirli antifungal tedavileri önermekle birlikte, birçok nadir maya enfeksiyonunun yönetimi, üzerinde düşünölmüş ve bireyselleştirilmiş yaklaşımlar gerektirir.



Candida dışındaki nadir mayaların erken tanısına ve antifungal duyarlılık paternlerine yönelik ileri çalışmalar, bu mayaların tedavisinde klinisyenlere yol gösterecektir.

Referanslar

1. M. H. Miceli, J. A. Díaz, and S. A. Lee, "Emerging opportunistic yeast infections," *Lancet Infect. Dis.*, vol. 11, no. 2, pp. 142–151, Feb. 2011, doi: 10.1016/S1473-3099(10)70218-8.
2. A. Chang, D. Neofytos, and D. Horn, "Candidemia in the 21st century," <http://dx.doi.org/10.2217/17460913.3.4.463>, vol. 3, no. 4, pp. 463–472, Jul. 2008, doi: 10.2217/17460913.3.4.463.
3. M. Fernández-Ruiz et al., "Fungemia due to rare opportunistic yeasts: data from a population-based surveillance in Spain," *Med. Mycol.*, vol. 55, no. 2, pp. 125–136, Feb. 2017, doi: 10.1093/MMY/MYW055.
4. A. Ulu-Kilic et al., "Saprochaete capitata as an emerging fungus among patients with haematological malignancies," *Mycoses*, vol. 58, no. 8, pp. 491–497, Aug. 2015, doi: 10.1111/MYC.12347.
5. M. MANTADAKIS, E. G.-C. Lab, and undefined 2003, "Rhodotorula species fungemia: a threat to the immunocompromised host," researchgate.net, Accessed: Feb. 10, 2022. [Online]. Available: https://www.researchgate.net/profile/Elpis-Mantadakis-2/publication/10895244_Rhodotorula_species_fungemia_A_threat_to_the_immunocompromised_host/links/5958a27caca272c78abee884/Rhodotorula-species-fungemia-A-threat-to-the-immunocompromised-host.pdf.
6. P. G. Pappas et al., "Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 62, no. 4. Oxford University Press, pp. e1–e50, Nov. 04, 2015, doi: 10.1093/cid/civ933.
7. F. Tissot et al., "ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients," *Haematologica*, vol. 102, no. 3, p. 433, Feb. 2017, doi: 10.3324/HAEMATOL.2016.152900.
8. M. C. Arendrup et al., "ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections," *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 20 Suppl 3, no. S3, pp. 76–98, 2014, doi: 10.1111/1469-0691.12360.
9. D. P. Kontoyiannis, "Echinocandin-Based Initial Therapy in Fungemic Patients with Cancer: A Focus on Recent Guidelines of the Infectious Diseases Society of America," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 49, no. 4, pp. 638–639, Aug. 2009, doi: 10.1086/603585.
10. G. Garcia-Effron, D. P. Kontoyiannis, R. E. Lewis, and D. S. Perlin, "Caspofungin-resistant *Candida tropicalis* strains causing breakthrough fungemia in patients at high risk for hematologic malignancies," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 52, no. 11, pp. 4181–4183, Nov. 2008, doi: 10.1128/AAC.00802-08.
11. S. Y. Lin et al., "The epidemiology of non-*Candida* yeast isolated from blood: The Asia Surveillance Study," *Mycoses*, vol. 62, no. 2, pp. 112–120, Feb. 2019, doi: 10.1111/MYC.12852.
12. M. Barbara D. Alexander, MD, "M27/Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts, 4th Edition," pp. 1-56238-827–4, [Online]. Available: <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m27/>.

TEŐEKKÜRLER

Fungemi insidansı

%2

- Danimarka'da ülke çapında 8 yıllık surveyans raporunda bu oran **%0.7** [13] iken,
- İspanya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada **%1.8** [3]
- Amerika'da kanser hastalarının dahil edildiği bir çalışmada bu **oran 100.000 hasta gününde 2.1 vaka** [14]
- Ülkemizde yapılan tek merkezli bir çalışmada bu oran **%2.2** [15],
- 2018 yılında Asya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada çok daha yüksek bir insidans oranı **%8.1** [11]

- Danimarka ve Fransa'da gerçekleştirilen popülasyona dayalı çalışmalarla uyumlu şekilde merkezimizde nadir mayalardan **en sık *Trichosporon spp* ve *Saprochaete clavata* (eski adı ile *Geotrichum spp.*)** izole edilmiştir [3,8].
- Ayrıca alışmamızda izole edilen üçüncü en sık patojen ***Saccharomyces spp.*** de **ARTEMIS** alışmasında baskın tür olarak bildirilmiştir[13,17]

Mortalite

%53

- Güncel yayınlar 46.2% [3], 47% [15], %54 [16].

Fungemi gelişme süresi

16 gün

- Literatürde **18 - 47 gün** arasında [16,17].



- ✓ Hematolojik malignite veya solid organ tümörü ile takip edilen 17 hastanın kemoterapi protokolleri veya komorbiditeleri nedeni ile sık hastane yatış öyküsü
- ✓ Yoğun bakımda yatmakta olan 15 hastanın dahili veya cerrahi kliniklerden YBU'a devir

Saprochaete clavata

- İmmünsüpresif hasta grubunda bildirimini artan bir etken
- Akdeniz ülkelerinde
- Ekinokandinlere in vitro dirençli,
- **Hematolojik malignite** ile takip edilen hastalarda vaka serileri [21][22][24]
- Hastaların biri hariç tümü hematolojik malignite ile takipli
- ***S. clavata*, *S. capitata*** olarak yanlış tanımlanır
- Sekiz *S. clavata* izolatu, MALDI–TOF MS biotyper 3.1 veri tabanı ile nükleotid dizileme analizi ile uyumlu olarak tanımlanmıştır [19].

- 9 hastada **antifungal duyarlılık** sonuçları incelendiğinde,
 - amfoterisin B (MİK:0.5-1 µg/mL) ve
 - vorikonazol (MİK:0.06-1 µg/mL) MİK değerleri düşük saptanırken,
 - flukonazol (MİK:4-32 µg/mL) ve
 - ekinokandin (MİK:2-8 µg/mL) MİK değerleri yüksek saptanmıştır (tablo 3).
- Bir derlemede, ekinokandin tedavisi alan 5 hematoloji hastasında breakthrough enfeksiyona yol açmış ve hastalar fungemi sonucu hayatını kaybetmiştir [23].
- Ülkemizde ***S. clavata***'ya benzer özelliklere sahip ***S. capitata*** üreyen hastalar incelenmiş ve 18 hastanın 9'u Amfoterisin-B ve vorikonazol ile başarılı tedavi edilmiştir [4].

- Nötropeni altında ateşi devam eden hematolojik hastalarda ampirik tedavi olarak kılavuz önerisi doğrultusunda **liposomal amfoterisin-B (All)** veya **kaspofungin (All)** tercih edilmiştir [7].
- Kültür sonucuna göre vorikonazol ve/veya liposomal amfoterisin-B şeklinde antifungal tedavi revizyonuna rağmen hematolojik malignite nedeni ile takip edilen hastaların tümü exitus oldu.



MİK değerleri benzer, mortalite oranlarındaki fark?

- ✓ **ampirik tedavide ekinokandin** kullanımı
- ✓ *Saprochaete spp.*'nin **dissemine enfeksiyona** neden olması

- Literatürde → karaciğer, dalak, lenf nodu, kemik iliği gibi multipl organ tutulumları olan **sistemik enfeksiyonlar** izlenmiştir. Ayrıca alt solunum yolu izolatu, santral venöz kateter, cilt ve yumuşak doku gibi farklı materyallerden izole edilmiştir [22,23,24].
- Çalışmamızda hastalardan yalnızca birinde oral mukozadan alınan doku biyopsi kültüründe etken izole edilmiş olup, klinik olarak unstabil hastaların çoğunda visceral tutulumu dair tetkik yapılamadığı görülmüştür.

Trichosporon spp.

- *Trichosporon asahii*, *Trichosporon coremiiforme* suşları için **vorikonazol, itrakonazol ve posakonazol** antifungal duyarlılık **MİK değerleri düşük** saptandı.
- **Amfoterisin-B** için 7 hastada MİK: 1 µg/mL, bir hastada MİK: 2 µg/mL şeklinde **yüksek** saptandı.

Trichosporon spp., **amfoterisin-B in vitro dirençli** olması nedeni ile tedavisinde **ilk basamakta vorikonazol (BIII)** önerilmektedir ayrıca **flukonazol (CIII)** kullanılabileceğini gösterilmiş [8].

- 2 hasta tedavi başarılı; flukonazol (MİK:2 µg/mL) ve vorikanazol (MİK:1 µg/mL) kullanıldı.
- Literatür → *Trichosporon spp* suşlarında amfoterisin-B için çalışmamızla benzer şekilde yüksek MİK değerleri [3]
- 185 hastanın incelendiği bir **derlemede** liposomal amfoterisin-B verilen hastalarda tedavi başarısızlığı daha sık, vorikonazol ve/veya liposomal amfoterisin-B, triazol kombinasyonu alan hasta grubunda anlamlı şekilde olumlu sonuçlar [26].

Rhodotorula rubra

- Amfoterisin B, vorikanazol, itrakonazol ve posakonazol antifungal duyarlılık **MİK değerleri düşük** saptanmıştır (tablo 2).

Rhodotorula spp'nin azol ve **ekinokandin in vitro dirençli** olması nedeni ile **Amfoterisin-B(AII) ve flusitozin(AII)** ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir[8].

- Literatür → *Rhodotorula spp.* üreyen hastalarda **kaspofungin altında breakthrough enfeksiyon** bildirilmiştir [25].
- Bizim vakamızda flukonazol tedavisi altında maya bildirilmesi üzerine tedavi kaspofungin olarak revize edilmiş ve klinik düzelme izlenen, ateş yanıtı alınan hastada MİK değeri düşük (MİK:0.5 µg/mL) saptanması üzerine tedavi devam edilmiş ve yanıt alınmıştır.

Referanslar

1. M. H. Miceli, J. A. Díaz, and S. A. Lee, "Emerging opportunistic yeast infections," *Lancet Infect. Dis.*, vol. 11, no. 2, pp. 142–151, Feb. 2011, doi: 10.1016/S1473-3099(10)70218-8.
2. A. Chang, D. Neofytos, and D. Horn, "Candidemia in the 21st century," <http://dx.doi.org/10.2217/17460913.3.4.463>, vol. 3, no. 4, pp. 463–472, Jul. 2008, doi: 10.2217/17460913.3.4.463.
3. M. Fernández-Ruiz et al., "Fungemia due to rare opportunistic yeasts: data from a population-based surveillance in Spain," *Med. Mycol.*, vol. 55, no. 2, pp. 125–136, Feb. 2017, doi: 10.1093/MMY/MYW055.
4. A. Ulu-Kilic et al., "Saprochaete capitata as an emerging fungus among patients with haematological malignancies," *Mycoses*, vol. 58, no. 8, pp. 491–497, Aug. 2015, doi: 10.1111/MYC.12347.
5. M. MANTADAKIS, E. G.-C. Lab, and undefined 2003, "Rhodotorula species fungemia: a threat to the immunocompromised host," *researchgate.net*, Accessed: Feb. 10, 2022. [Online]. Available: https://www.researchgate.net/profile/Elpis-Mantadakis-2/publication/10895244_Rhodotorula_species_fungemia_A_threat_to_the_immunocompromised_host/links/5958a27caca272c78abee884/Rhodotorula-species-fungemia-A-threat-to-the-immunocompromised-host.pdf.
6. P. G. Pappas et al., "Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 62, no. 4. Oxford University Press, pp. e1–e50, Nov. 04, 2015, doi: 10.1093/cid/civ933.
7. F. Tissot et al., "ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients," *Haematologica*, vol. 102, no. 3, p. 433, Feb. 2017, doi: 10.3324/HAEMATOL.2016.152900.
8. M. C. Arendrup et al., "ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections," *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 20 Suppl 3, no. S3, pp. 76–98, 2014, doi: 10.1111/1469-0691.12360.
9. D. P. Kontoyiannis, "Echinocandin-Based Initial Therapy in Fungemic Patients with Cancer: A Focus on Recent Guidelines of the Infectious Diseases Society of America," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 49, no. 4, pp. 638–639, Aug. 2009, doi: 10.1086/603585.
10. G. Garcia-Effron, D. P. Kontoyiannis, R. E. Lewis, and D. S. Perlin, "Caspofungin-resistant *Candida tropicalis* strains causing breakthrough fungemia in patients at high risk for hematologic malignancies," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 52, no. 11, pp. 4181–4183, Nov. 2008, doi: 10.1128/AAC.00802-08.
11. S. Y. Lin et al., "The epidemiology of non-*Candida* yeast isolated from blood: The Asia Surveillance Study," *Mycoses*, vol. 62, no. 2, pp. 112–120, Feb. 2019, doi: 10.1111/MYC.12852.
12. M. Barbara D. Alexander, MD, "M27/Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts, 4th Edition," pp. 1-56238-827–4, [Online]. Available: <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m27/>.

13. W. Alegria and P. K. Patel, "The Current State of Antifungal Stewardship in Immunocompromised Populations," *J. fungi (Basel, Switzerland)*, vol. 7, no. 5, May 2021, doi: 10.3390/JOF7050352.
14. M. C. Arendrup et al., "Epidemiological changes with potential implication for antifungal prescription recommendations for fungaemia: data from a nationwide fungaemia surveillance programme," *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 19, no. 8, 2013, doi: 10.1111/1469-0691.12212.
15. M. N. Chitasombat, D. P. Kofteridis, Y. Jiang, J. Tarrand, R. E. Lewis, and D. P. Kontoyiannis, "Rare opportunistic (non-Candida, non-Cryptococcus) yeast bloodstream infections in patients with cancer," *J. Infect.*, vol. 64, no. 1, pp. 68–75, Jan. 2012, doi: 10.1016/J.JINF.2011.11.002.
16. S. Alp, D. Gulmez, C. M. Ayaz, S. Arikan-Akdagli, and M. Akova, "Fungaemia due to rare yeasts in a tertiary care university centre within 18 years," *Mycoses*, vol. 63, no. 5, pp. 488–493, May 2020, doi: 10.1111/MYC.13072.
17. M. Yamamoto et al., "Clinical characteristics and risk factors of non-Candida fungaemia," *BMC Infect. Dis.*, vol. 13, no. 1, pp. 1–6, May 2013, doi: 10.1186/1471-2334-13-247/TABLES/3.
18. M. A. Pfaller et al., "Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: 10.5-year analysis of susceptibilities of noncandidal yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing," *J. Clin. Microbiol.*, vol. 47, no. 1, pp. 117–123, Jan. 2009, doi: 10.1128/JCM.01747-08.
19. H. Kangul, N. Ozcan, N. Uzuner, M. Mete, and U. Mert Erginer, "Saprochaete clavata (Geotrichum clavatum) septicemia in a patient with multiple myeloma; An emerging case from Southeastern Turkey," *Curr. Med. Mycol.*, vol. 6, no. 4, Feb. 2020, doi: 10.18502/CMM.6.4.5440.
20. E. Ozkaya, I. Tosun, E. F. Tufekçi, C. Kurtulusburuk, N. Kaklıkkaya, And F. Aydın, "Identification and antifungal susceptibility of Saprochaete clavata from invasive infections in Turkey," *Acta Microbiol. Immunol. Hung.*, vol. 67, no. 4, pp. 252–257, Dec. 2020, doi: 10.1556/030.2020.01301.
21. P. Pavone et al., "Disseminated fungal infection due to Saprochaete clavata in a kidney transplant recipient," *J. Mycol. Med.*, vol. 29, no. 3, pp. 278–281, Sep. 2019, doi: 10.1016/J.MYCMED.2019.06.002.
22. M. I. Del Principe et al., "A cluster of Geotrichum clavatum (Saprochaete clavata) infection in haematological patients: a first Italian report and review of literature," *Mycoses*, vol. 59, no. 9, pp. 594–601, Sep. 2016, doi: 10.1111/MYC.12508.
23. N. Pemmaraju, A. V. Shetty, V. G. Prieto, N. Jain, D. P. Kontoyiannis, and G. Borthakur, "Disseminated Saprochaete capitata (formerly known as Geotrichum capitatum and Blastoschizomyces capitatus) in a patient with acute myeloid leukemia," *Eur. J. Haematol.*, vol. 93, no. 6, pp. 543–544, Dec. 2014, doi: 10.1111/EJH.12303.
24. C. Schuermans et al., "Breakthrough Saprochaete capitata infections in patients receiving echinocandins: Case report and review of the literature," *Med. Mycol.*, vol. 49, no. 4, pp. 414–418, May 2011, doi: 10.3109/13693786.2010.535179/2/TMMY_A_535179_O_F0002G.JPEG.
25. T. J. Henrich, F. M. Marty, D. A. Milner, and A. R. Thorner, "Disseminated Geotrichum candidum infection in a patient with relapsed acute myelogenous leukemia following allogeneic stem cell transplantation and review of the literature," *Transpl. Infect. Dis.*, vol. 11, no. 5, pp. 458–462, Oct. 2009, doi: 10.1111/J.1399-3062.2009.00418.X.
26. D. J. Diekema, B. Petroelje, S. A. Messer, R. J. Hollis, and M. A. Pfaller, "Activities of Available and Investigational Antifungal Agents against Rhodotorula Species," *J. Clin. Microbiol.*, vol. 43, no. 1, p. 476, Jan. 2005, doi: 10.1128/JCM.43.1.476-478.2005.