
CANDIDA AURIS ENFEKSİYONLARI

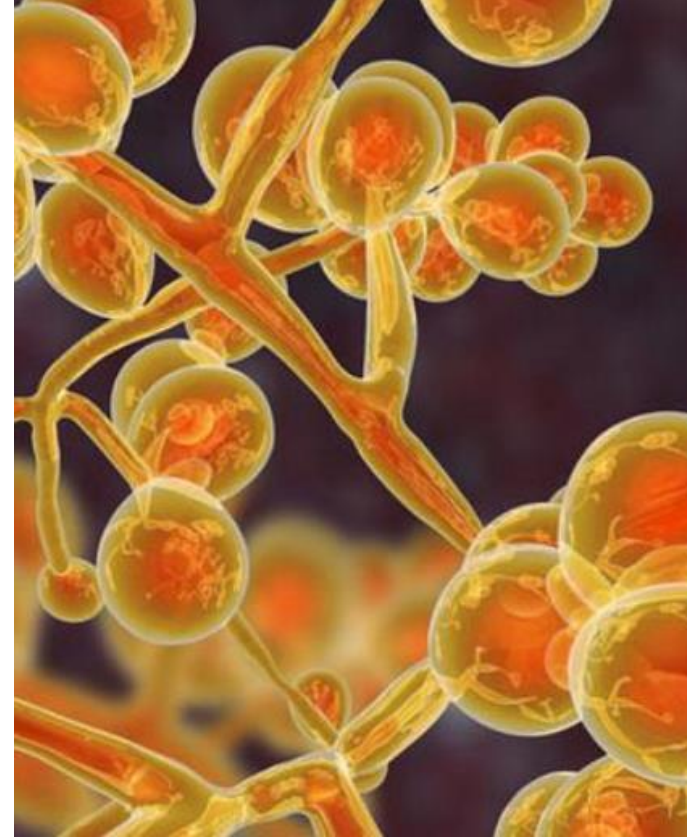
Dr. NURGÜL CERAN

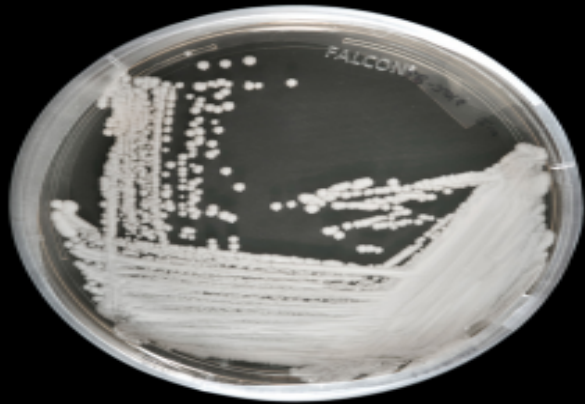


Candida Auris

Önemli Bir Patojen

- Tanımlanmasında yaşanan sorunlar
- Antifungal ilaçlara direnç özelliği
- Hastane ortamında uzun süre canlı kalabilme
- Standart kullanılan dezenfektanlar sonrası canlılığını koruyabilme
- Salgınlara neden olabilme potansiyeli
- Görüldüğü bölge/ülke sayısında belirgin artış





Candida auris: A drug-resistant germ that spreads in healthcare facilities

Candida auris (also called *C. auris*) is a fungus that causes serious infections. Patients with *C. auris* infection, their family members and other close contacts, public health officials, laboratory staff, and healthcare workers can all help stop it from spreading.

Why is *Candida auris* a problem?



It causes serious infections. *C. auris* can cause bloodstream infections and even death, particularly in hospital and nursing home patients with serious medical problems. More than 1 in 3 patients with invasive *C. auris* infection (for example, an infection that affects the blood, heart, or brain) die.



It's often resistant to medicines. Antifungal medicines commonly used to treat *Candida* infections often don't work for *Candida auris*. Some *C. auris* infections have been resistant to all three types of antifungal medicines.



It's becoming more common. Although *C. auris* was just discovered in 2009, it has spread quickly and caused infections in more than a dozen countries.



It's difficult to identify. *C. auris* can be misidentified as other types of fungi unless specialized laboratory technology is used. This misidentification might lead to a patient getting the wrong treatment.



It can spread in hospitals and nursing homes. *C. auris* has caused outbreaks in healthcare facilities and can spread through contact with affected patients and contaminated surfaces or equipment. Good hand hygiene and cleaning in healthcare facilities is important because *C. auris* can live on surfaces for several weeks.

Bacteria and Fungi Listed in the 2019 AR Threats Report

Urgent Threats

- [Carbapenem-resistant *Acinetobacter*](#)
- [*Candida auris*](#)
- [*Clostridioides difficile*](#)
- [Carbapenem-resistant *Enterobacterales*](#)
- [Drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*](#)

Serious Threats

- [Drug-resistant *Campylobacter*](#)
 - [Drug-resistant *Candida*](#)
 - [ESBL-producing *Enterobacterales*](#)
 - [Vancomycin-resistant *Enterococci* \(VRE\)](#)
 - [Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*](#)
 - [Drug-resistant nontyphoidal *Salmonella*](#)
 - [Drug-resistant *Salmonella* serotype Typhi](#)
 - [Drug-resistant *Shigella*](#)
 - [Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* \(MRSA\)](#)
 - [Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*](#)
 - [Drug-resistant Tuberculosis](#)
-

Epidemiyolojik Özellikleri

- C. auris tanımlanmasında konvansiyonel yöntemlerin yetersiz olduğu
 - Rutinde bu mayaların yanlış tanımlandığı görülmüştür
 - Gerçek prevalansı bilinmemektedir
 - İlk candidemi olguları 2011 yılında Kore'den bildirilmiştir. İzolatlardan birinin 1996 yılına ait olduğu ifade edilmiştir
 - Hindistan, Orta Doğu, Afrika, Güney Amerika ve Avrupa'da, coğrafi olarak uzak bölgelerde olgular ve kontrolü güç salgınlar oluşturmuştur
-

İlk Olgu Bildirimi 2009'da Japonya'dan

***Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital**

Kazuo Satoh^{1,2}, Koichi Makimura^{1,3}, Yayoi Hasumi¹, Yayoi Nishiyama¹, Katsuhisa Uchida¹ and Hideyo Yamaguchi¹

¹Teikyo University Institute of Medical Mycology, 359 Otsuka, Hachioji, Tokyo 192-0395, ²Japan Health Sciences Foundation, 13-4 Nihonbashi-Kodenmacho, Chuo-ku, Tokyo 103-0001 and ³Genome Research Center, Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine, Teikyo University, Otsuka 359, Hachioji, Tokyo 192-0395, Japan



Güney Kore 2009-2011

- **2009 report on 15 ear infection in patients at 5 hospitals**
 - Isolates from 2004–2006
- **2011 report of 3 *C. auris* blood stream infections in 1 hospital**
 - Isolates from 1996 and 2009
 - First report of invasive *C. auris* infection



Hindistan 2011

- **2011 report of 12 BSIs from 2 Delhi hospitals**
 - Isolates collected 2009–2011
- **2015 report of ICU associated candidemia in India: *C. auris* in 19 Indian ICUs**
 - Isolates collected 2011–2012



Candida auris: The recent emergence of a multidrug-resistant fungal pathogen

Kaitlin Forsberg^{1,2}, Kate Woodworth³, Maroya Walters³, Elizabeth L. Berkow¹,
Brendan Jackson¹, Tom Chiller¹ and Snigdha Vallabhaneni^{1,*}

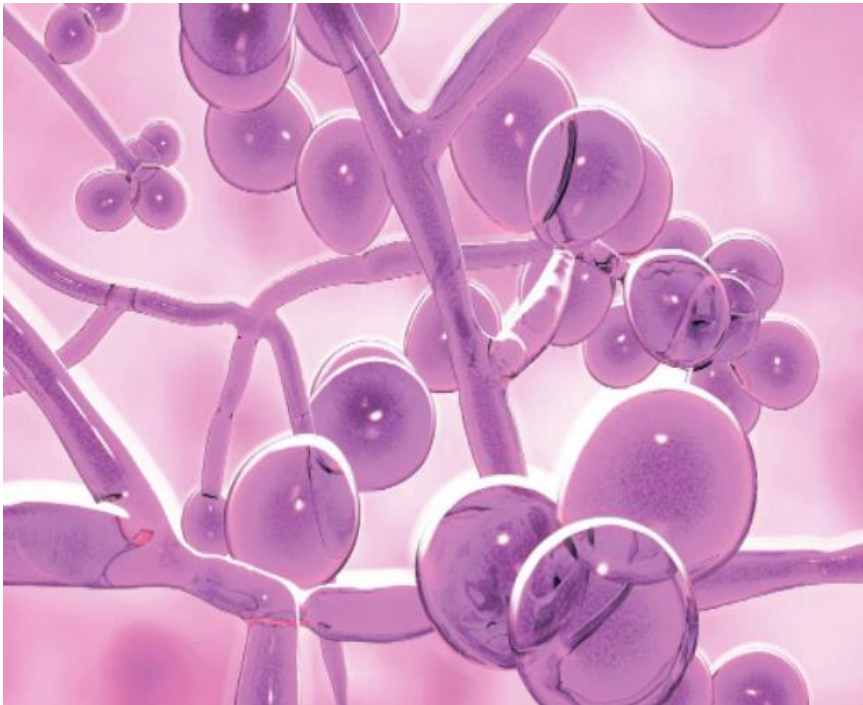


Table 1. Countries where *Candida auris* cases have been reported, as of March 2018.*

| Country | Year of first report | Year of earliest isolate reported | Single case or multiple cases reported |
|------------------------------------|----------------------|-----------------------------------|--|
| Japan ^{12, 89} | 2009 | 1997 | Multiple cases |
| South Korea ⁵ | 2011 | 1996 | Multiple cases |
| India ^{6,7} | 2013 | 2009 | Multiple cases |
| Kenya [†] | 2014 | 2010 | Multiple cases |
| South Africa ⁹ | 2014 | 2012 | Multiple cases |
| Kuwait ¹⁰ | 2015 | 2014 | Single case |
| Germany ^{16,90} | 2016 | 2015 | Multiple cases |
| Norway ⁹⁰ | 2016 | NR | Single case |
| Pakistan ⁵¹ | 2016 | 2008 | Multiple cases |
| United Kingdom ³⁹ | 2016 | 2013 | Multiple cases |
| United States ^{20,91} | 2016 | 2013 | Multiple cases |
| Venezuela ¹⁵ | 2016 | 2012 | Multiple cases |
| Canada ^{28,29} | 2017 | 2017 | Multiple cases |
| Colombia ^{47,48} | 2017 | 2013 | Multiple cases |
| Israel ³⁷ | 2017 | 2014 | Multiple cases |
| Oman ⁶¹ | 2017 | 2016 | Multiple cases |
| Panama ¹² | 2017 | 2016 | Multiple cases |
| Spain ^{50,90} | 2017 | 2016 | Multiple cases |
| Austria ¹⁶ | 2018 | 2018 | Single case |
| Belgium ¹⁶ | 2018 | NR | Single case |
| France ^{16,31} | 2018 | 2017 | Multiple cases |
| Malaysia ⁷¹ | 2018 | NR | Single case |
| United Arab Emirates ⁹² | 2018 | 2017 | Single case |

***C. auris* cases have been reported in >30 countries**



<https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/tracking-c-auris.html>

XXX

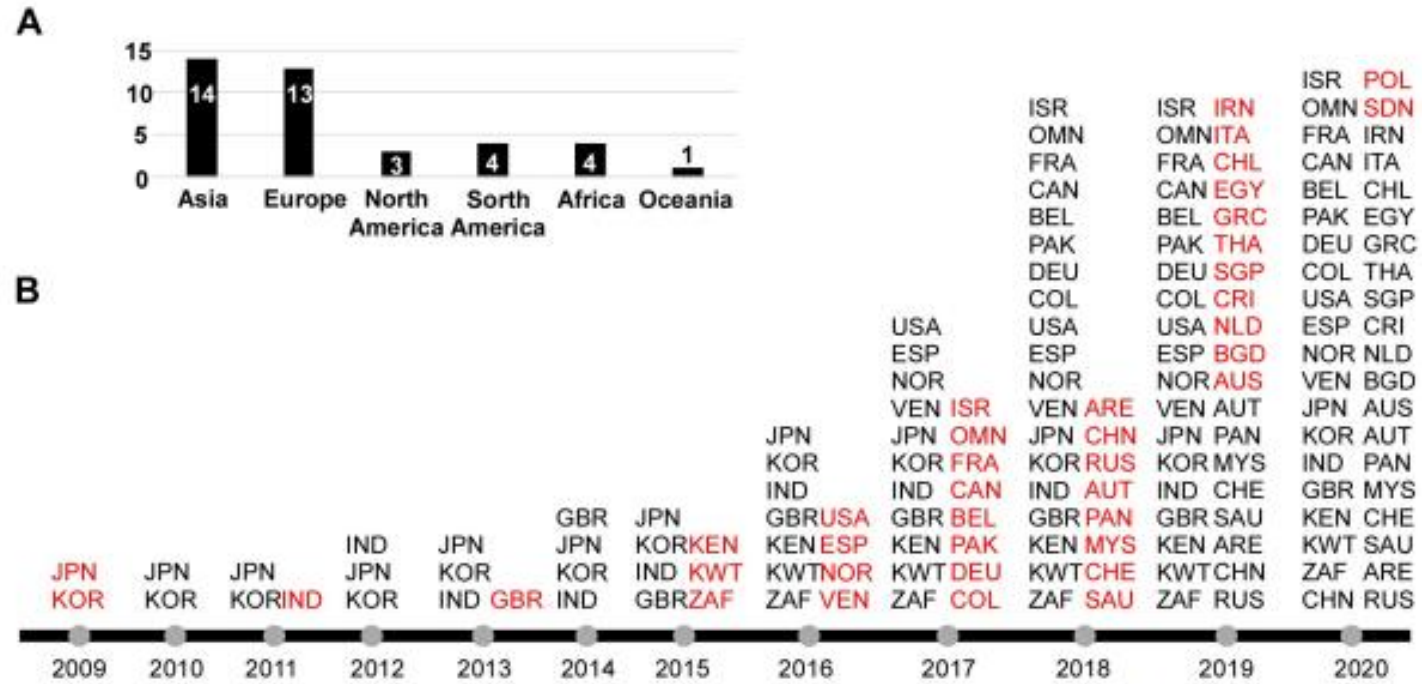
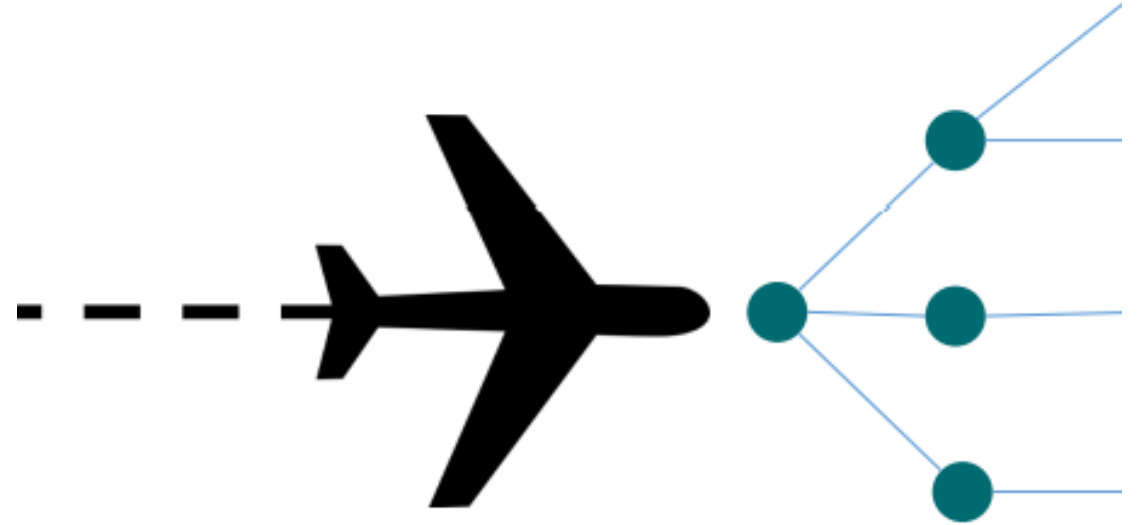


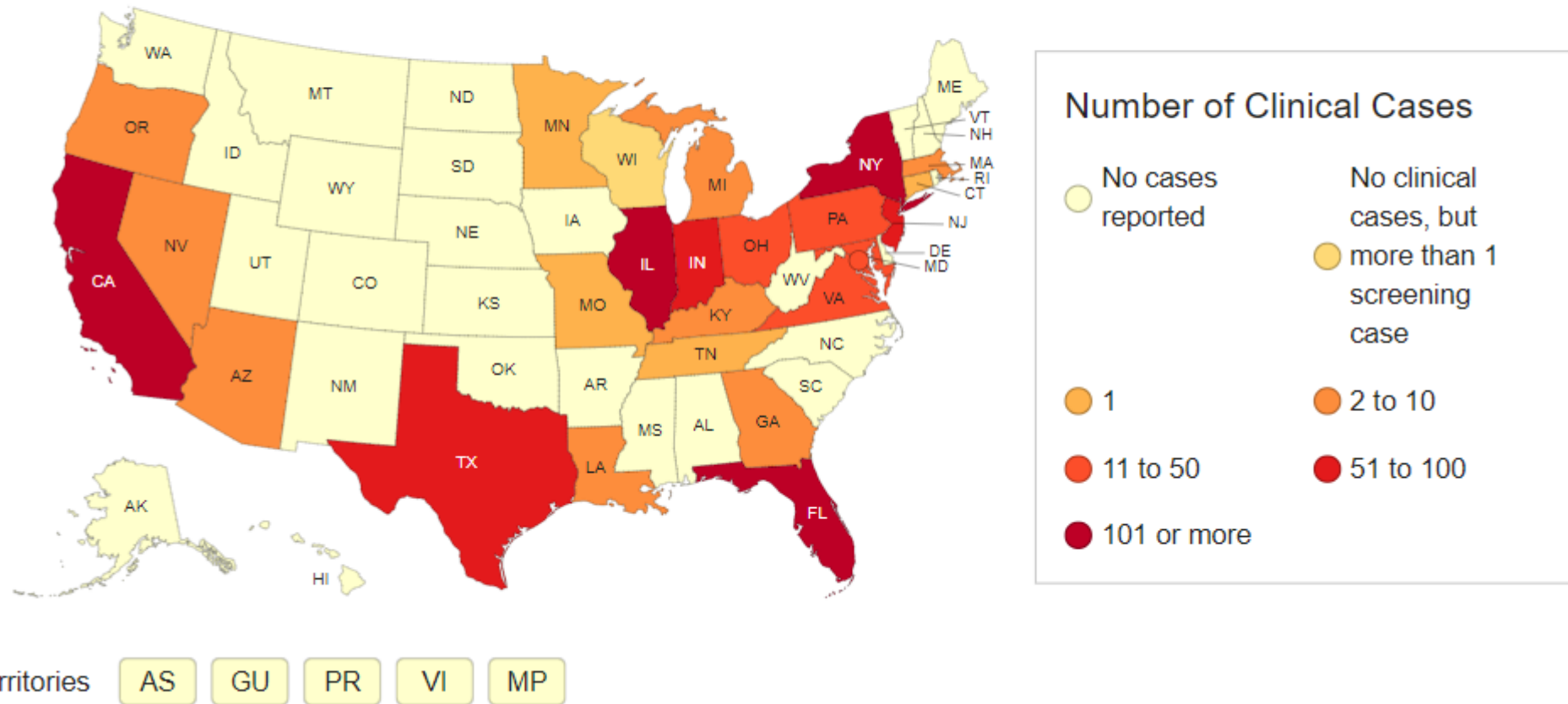
Fig 2. Countries with reported cases of *C. auris* infection or colonization from January 2009 to June 2020. (A) Number of countries belonging to each continent that have reported infection or colonization with *C. auris*. (B) Countries with reported cases from January 2009 to June 2020. The first reported case from each country is denoted in red text. ARE, United Arab Emirates; AUS, Australia; AUT, Austria; BEL, Belgium; BGD, Bangladesh; CAN, Canada; CHE, Switzerland; CHL, Chile; CHN, China; COL, Colombia; CRI, Costa Rica; DEU, Germany; EGY, Egypt; ESP, Spain; FRA, France; GBR, United Kingdom; GRC, Greece; IND, India; IRN, Iran; ISR, Israel; ITA, Italy; JPN, Japan; KEN, Kenya; KOR, Korea (South); KWT, Kuwait; MYS, Malaysia; NLD, the Netherlands; NOR, Norway; OMN, Oman; PAK, Pakistan; PAN, Panama; POL, Poland; RUS, Russia; SAU, Saudi Arabia; SDN, Sudan; SGP, Singapore; THA, Thailand; USA, United States of America; VEN, Venezuela; ZAF, South Africa.

-
- 2016 yılında ABD'de CDC bir uyarı yayınlamış, etken burada da farklı hastanelerde saptanmıştır
 - C. aurisin 2009 öncesinde nadir olduğu gösterilmiştir
 - Bildirimi yapılan ülkelerde olgu sayılarında artış olmuştur
 - Avrupa'da ECDC 2018'e kadar 620 olgu bildirilmiş, ABD'de 29.10.2019'a kadar sayı 836'ya yükselmiştir



Recent data

Reported clinical cases of *Candida auris*, March 1, 2021-February 28, 2022

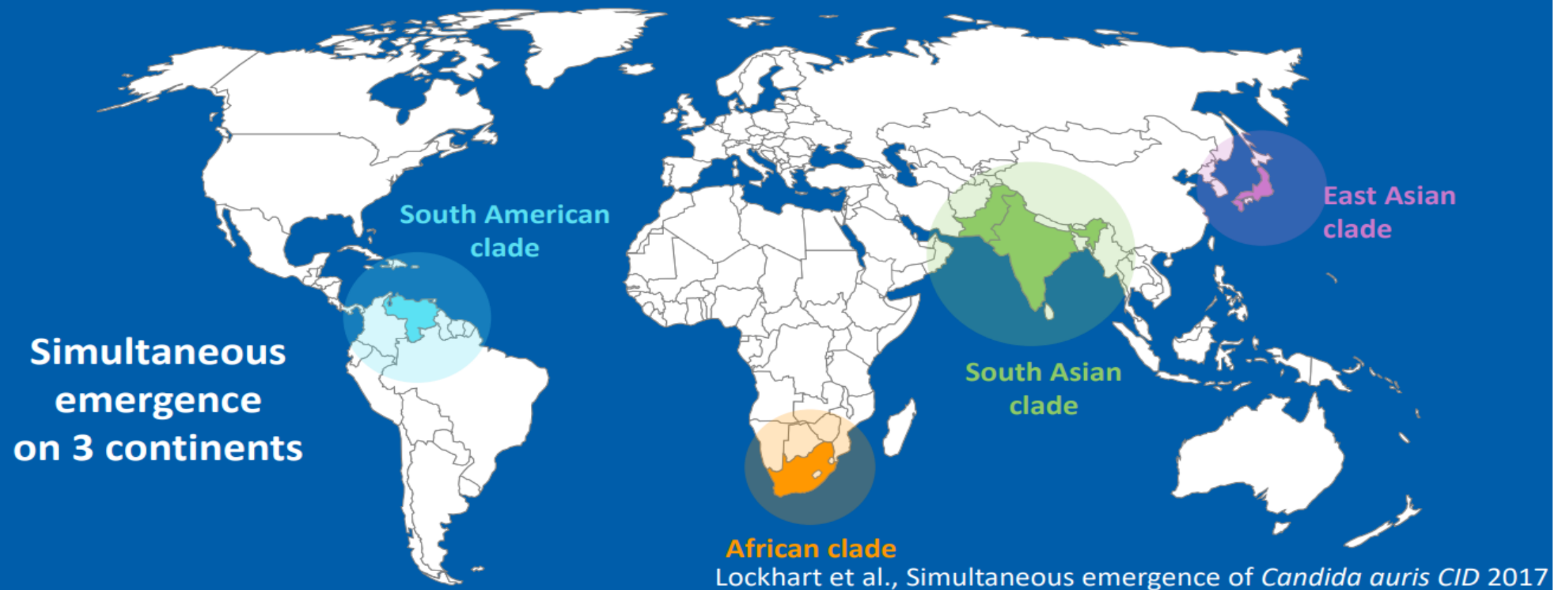


Klonal Özellikler



- Farklı coğrafik bölgelerden izole edilen *C. auris* suşlarında genotipik ve fenotipik ayrımlar vardır
 - Bölgeler arasındaki suşlarda klonal ilişki açısından genom analizleriyle incelendiğinde klonal olarak yakın olup küçük farklılıkların olduğu dört ana klon tespit edilmiştir:
 - Doğu Asya-Japonya
 - Güney Asya- Hindistan, Pakistan
 - Güney Afrika
 - Güney Amerika - Venezüella
-

Strong phylogeographic structure – 4 clades



Mikrobiyolojik Özellikleri

- *C. auris* suşlarının fenotipik ve biyokimyasal özellikleri, diğer türlerden ayırırda yeterli değildir
 - SDA'da kenarları düz ve beyaz-krem renkli koloniler
 - CHROM Agar besiyerinde soluk veya koyu pembe, bazen bej renkli koloniler gözlenir
 - Germ tüp oluşturmaz
 - Tuzlu ortam ve yüksek ısıya karşı tolerandır
 - 42 °C'de ürer
 - Mikroskopik olarak incelendiğinde psödohip oluşturmayan oval yapılar gözlenir
-

SDA



Chromagar



Mikrobiyolojik Özellikleri

- *C. auris*'in farklı klinik izolatları fenotipik olarak agregatif ve nonagregatif iki büyüme özelliğine sahiptir.
- Büyük agregatlar oluşturup ayrılamayan izolatlar agregatif fenotip olarak adlandırılır.
- Nonagregatif fenotipler, patojenite çalışmalarında agregatif fenotiplerden belirgin olarak daha patojen bulunmuşlardır.
- Nonagregatif fenotip biyofilm oluşturma yeteneğiyle ilişkilidir ve antifungal ajanlara intrinsik direnç de neden olur.

Mikrobiyolojik Özellikleri

- C. haemulonii
 - C. duobushaemulonii
 - C. pseudohaemulonii ile genetik yakınlığı gösterilmiştir
 - C. auris, biyokimyasal yöntemlerin kullanıldığı rutin laboratuvarlarda yanlış olarak C. haemulonii olarak tanımlanır
 - API AUX 20C, VITEK-2 YST, BD Phoenix ve Microscan gibi sistemlerde hatalı tanımlamalar verilmiştir
 - Biomerieux'un VITEK-2 paneline bu suşu eklemesi ile doğru sonuçlar alınabilmiş
-

Ayırıcı Tanı Yöntemleri

MALDI-TOF (matriks aracılı lazer dezorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanı kütle spectrometresi) *C. auris*'i diğer kandida türlerinden güvenilir şekilde ayırt edebilir

PCR bazlı bazı (28srDNA'nın D1-D2 bölgesinin veya rDNA'nın internal transkribe bölgesinin dizilimine dayanan) moleküler yöntemler de doğru ve güvenilir sonuç verse de maliyet etkinliği açısından değerlendirilmelidir.

| Diagnostic method (manufacturer) | Misidentification example(s) (reference[s]) |
|----------------------------------|--|
| Biochemical | |
| API 20CAUX | <i>Rhodotorula glutinis</i> (5, 31, 33) <i>C. sake</i> (3, 15, 34) Unidentified (35) |
| API Candida | <i>C. famata</i> (12) |
| Phoenix (BD Diagnostics) | <i>C. haemulonii</i> , <i>C. catenulate</i> (31) |
| Vitek | <i>C. haemulonii</i> (3–5, 7, 12, 14, 15, 26, 27, 33–36) <i>C. lusitaniae</i> (15) <i>C. famata</i> (3, 27) |
| MicroScan (Beckman Coulter) | <i>C. famata</i> , <i>C. lusitaniae</i> , <i>C. guilliermondii</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> (12, 31) |
| MALDI-TOF MS | |
| Vitek MS (bioMérieux) | <i>C. albicans</i> , <i>C. haemulonii</i> (29) Not identified (28, 36) |

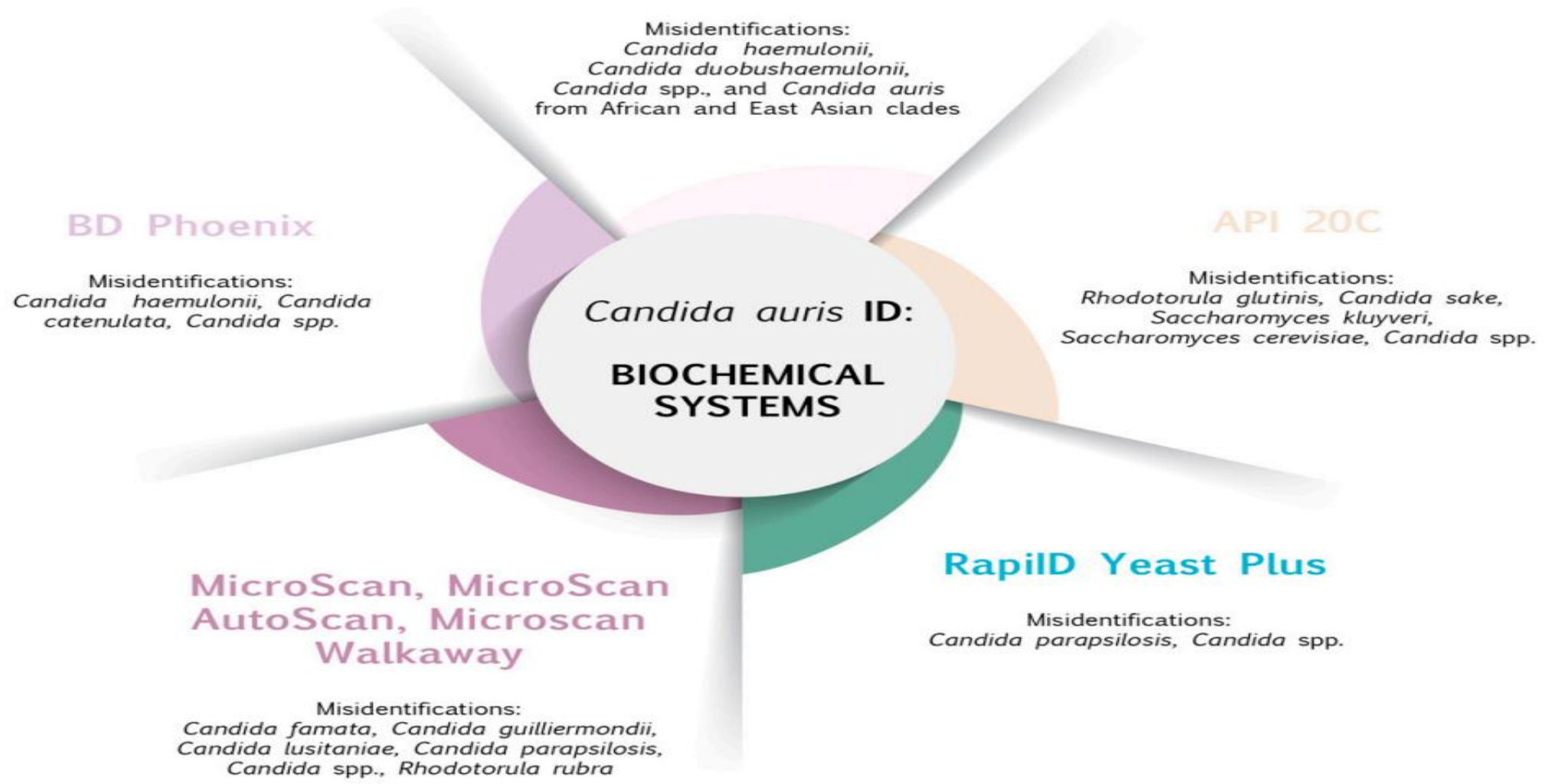
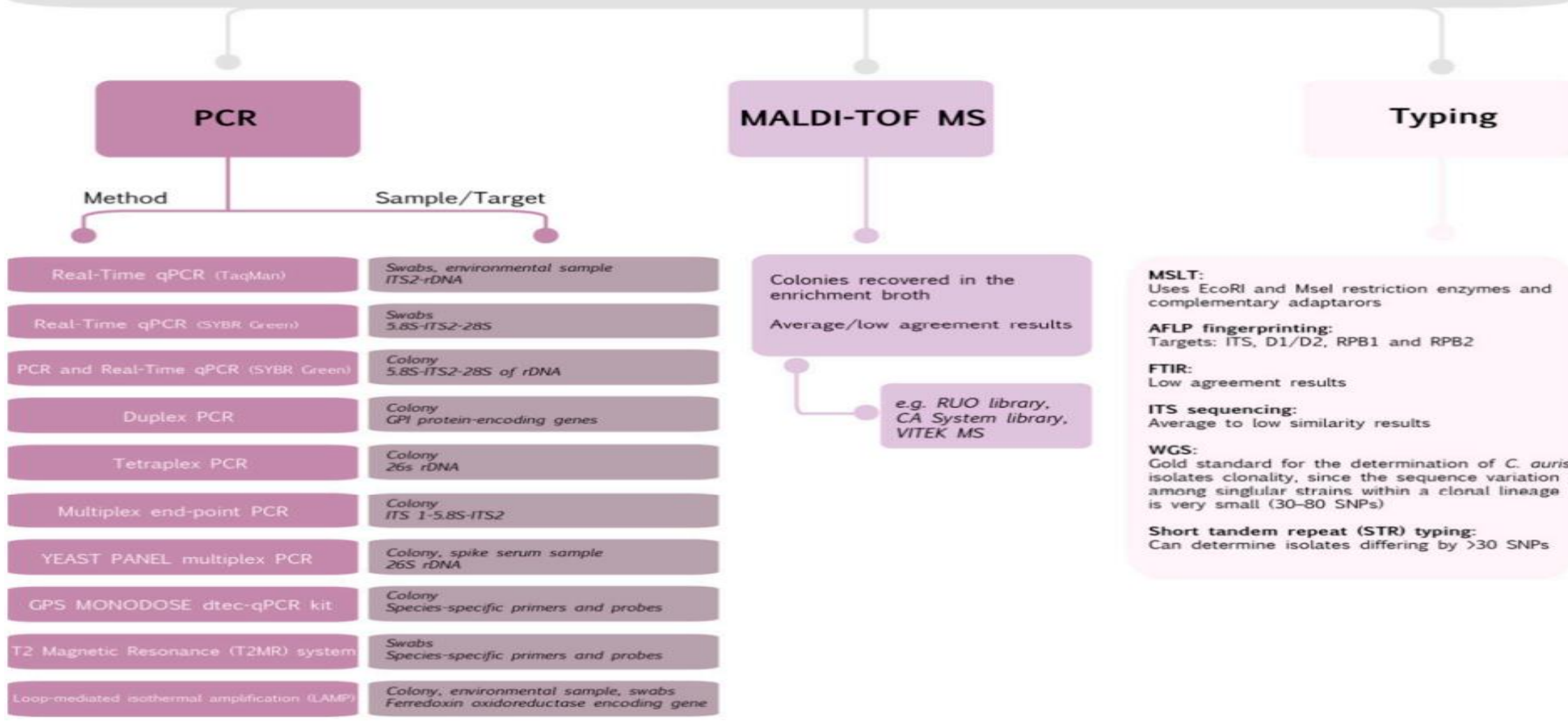
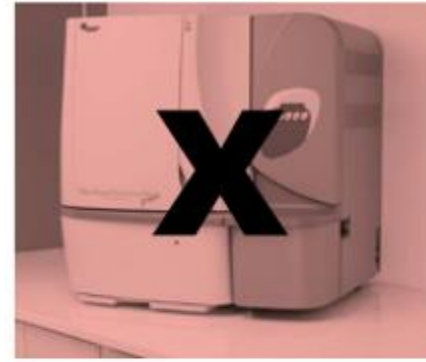
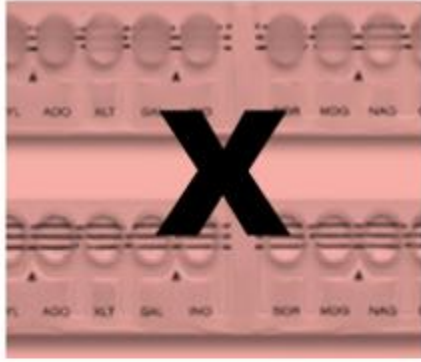


Figure 1. Biochemical-based methods commonly used to identify *C. auris* and species associated with misidentification

Candida auris ID: MOLECULAR-BASED SYSTEMS



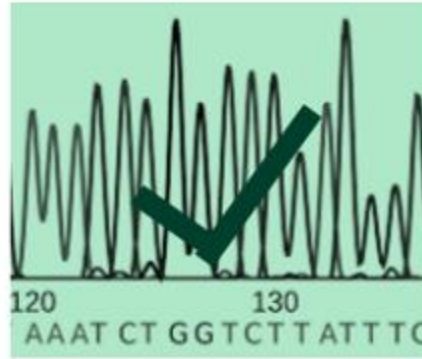
Ayırıcı Tanı Yöntemleri



* Ver 8.01 software



* RUO with Saramis Ver 4.14



Klinik Özellikleri

Bu türün de çeşitli invaziv enfeksiyonlara neden olduğu görülmüştür

Kan dolaşım enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, otit, CYE, miyokardit, menenjit, kemik ve yara enfeksiyonları gözlenmiştir.

Bu enfeksiyonlarda bulgular spesifik değildir ve diğer sistemik enfeksiyonlardan ayırmak zor

Her yaşta görülebilir

Mortalite oranları %35 (2-60)

CANDIDA AURIS: A REVIEW OF THE LITERATURE

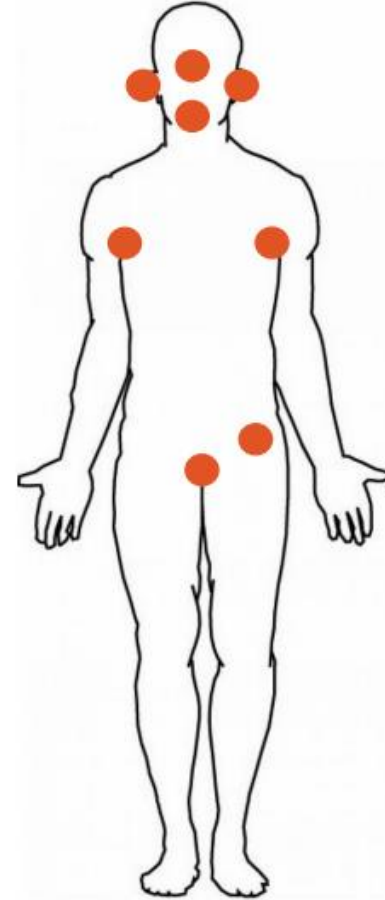
- Jeffery-Smith et al. *Clinic Microbiology Reviews*. 2018; 31(1), e00029-17

TABLE 3 *Candida auris* infection cases by disease type reported in the literature

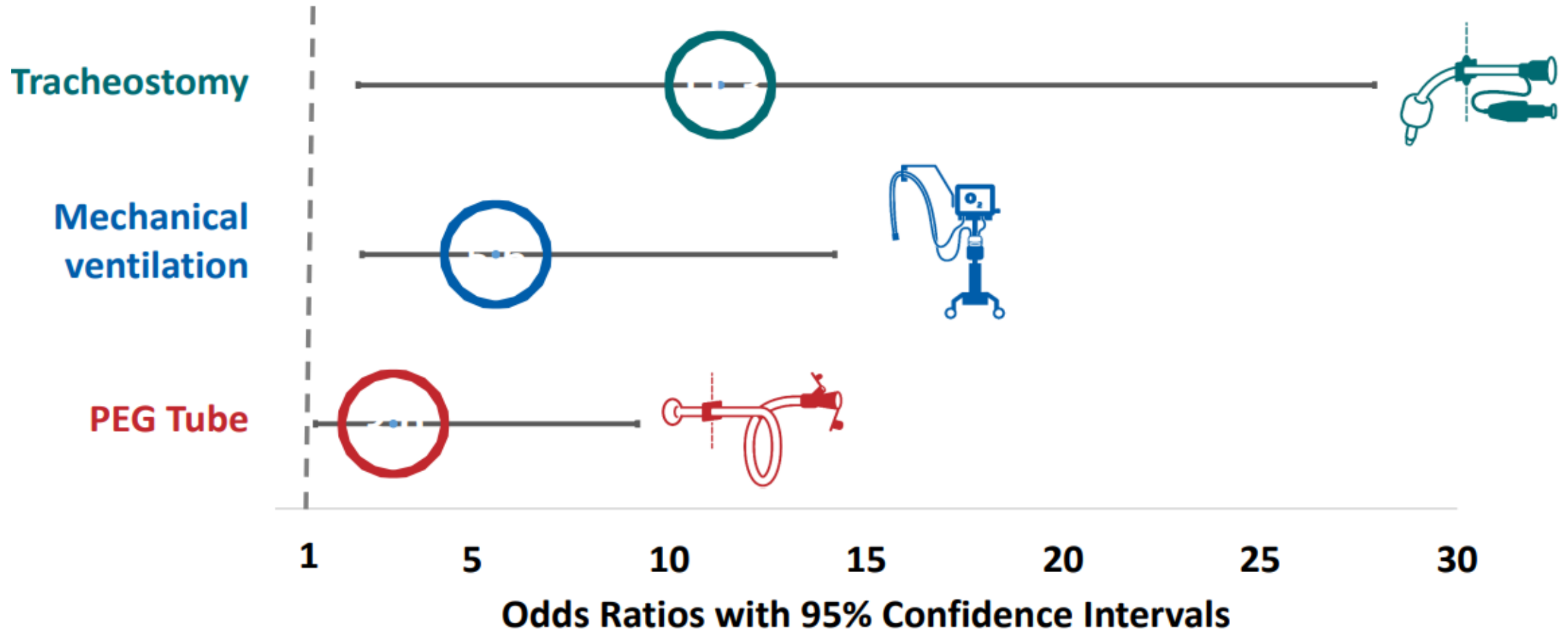
| Type of disease or location of Isolation ^b | No. of cases (reference[s]) |
|---|--|
| Candidemia | 291 (3–5, 7, 8, 10, 12, 14–16, 26, 27, 57, 58, 70, 71) |
| Central venous catheter tip | 2 (70) |
| CNS | 1 (12) |
| ENT | 21 ^a (1, 17, 58, 70, 72) |
| Respiratory tract | 18 (26, 27, 36, 70) |
| Urogenital system | 17 (12, 27, 56) |
| Abdominal | 13 (12, 27, 70) |
| Skin and soft tissue, including surgical wounds | 12 (3, 10, 27, 70) |
| Bone | 2 (12, 70) |

Kolonizasyon

- C. auris, akciğerler, üriner sistem, cilt ve yumuşak doku, genital sistemde kolonize olabilir.
- Kolonizasyon-enfeksiyon ayrımında enfeksiyon belirti ve bulguların varlığı yardımcı olmaktadır.
- Steril olmayan bölgelerden izole edildiğinde, enfeksiyon klinik belirtileri yoksa CDC tedavi önermemektedir.



Risk Faktörleri



Risk Faktörleri

- Diğer kandida türlerine benzer risk faktörleri söz konusudur:
 - Geniş spektrumlu antibiyotik ve antifungal kullanımı
 - Diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı
 - Abdominal ve vasküler cerrahi
 - Merkezi venöz kateterlerin, idrar kateterlerinin varlığı
 - Kemoterapi, hemodializ, total parenteral beslenme
 - Yoğun bakımda kalış süresi, immünsüpresif durum
 - Kan transfüzyonu
-



Risk Faktörleri

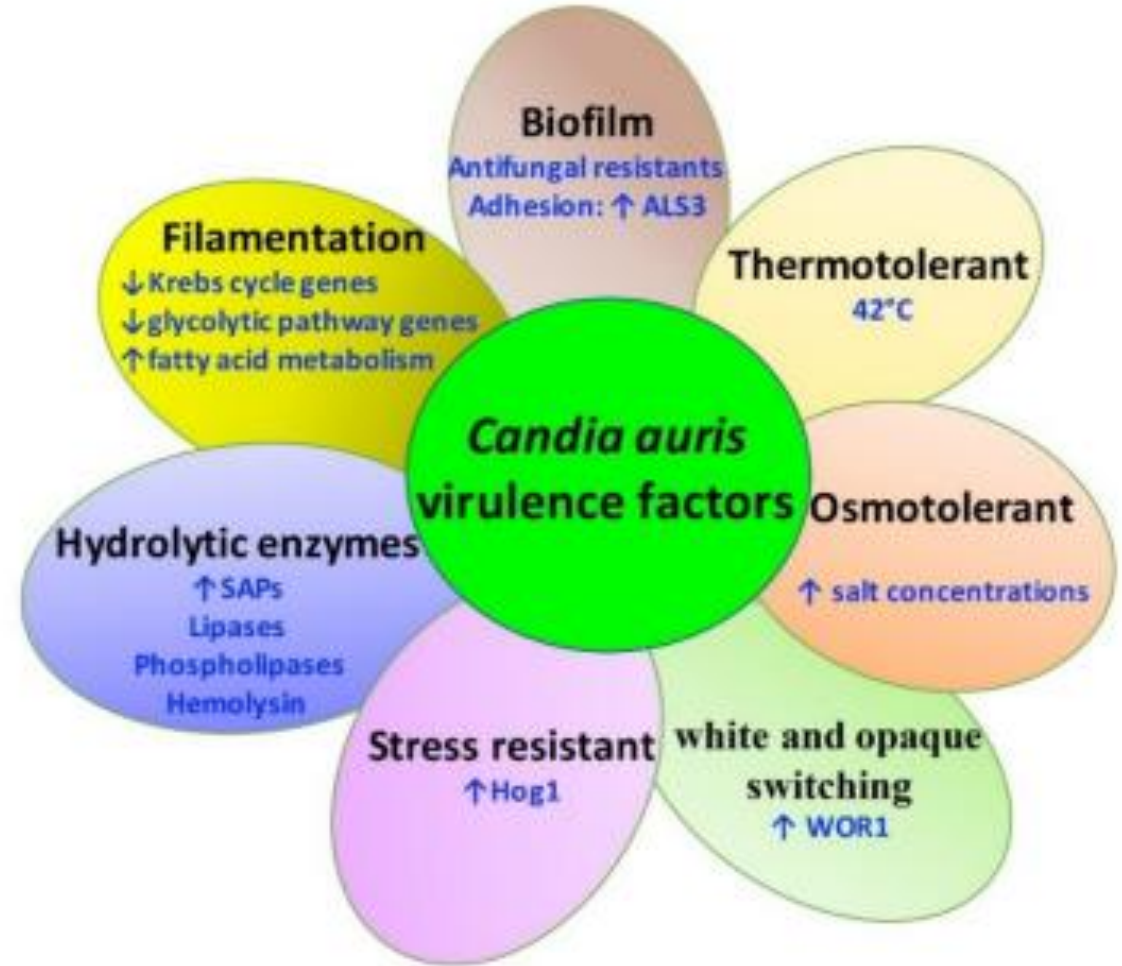
- İshal, gastrointestinal dekompresyon
 - Diğer kandida türleriyle kolonizasyon/enfeksiyon
 - Tetrasiklin tedavisi
-
- Hematolojik malignitelerin süpresif tedavisinde,
 - Kemik iliği süpresyonunda,
 - Transplantasyon sonrası immünsüpresif ajanların kullanıldığı durumlarda,
- Candida auris insidansı yüksek bulunmuştur.
-

Virülans Faktörleri

Adherans

Biyofilm oluşumu

Ekstraselüler enzim üretimi (fosfolipaz, proteinaz)



Biyofilm Özellikleri

- Biyofilm, hücrelerin mikrokoloniler halinde bir arada bulunduğu ve glukan bir matriksle çevrelenerek korunduğu bir büyüme formudur
 - Matriks ile çevrelenmiş hücreler sesil hücre, matriks dışındaki hücreler planktonik hücre olarak tanımlanır
 - Yüksek düzey dezenfektan kullanılmasına rağmen erdike edilememesi
 - Sistemik antifungallere direnç geliştirmesi
 - Bu özelliği nedeniyledir
 - Biyofilm oluşturan suşların ayrıca artmış morbidite ve mortaliteyle ilişkilendirilmesi biyofilmin aynı zamanda virülans faktörü olduğunu destekler
-

DİRENÇ GELİŞİMİ

- Kandida türlerinde bir suşun ilaca maruz kalması sonrası daha dirençli bir suşla değişim ortaya çıkar
 - Popülasyondaki dirençli suşlar seleksiyona uğrar
 - Kandida türlerinde epigenetik direnç olarak tanımlanan, geçici gen ekspresyonu ile mantar hücre fenotipinde değişikliğin ortaya çıkması ve ilaç baskısı altında ilaca karşı geçici direnç oluşumu ortaya çıkar. İlaç etkisi ortadan kalktığında suş tekrar duyarlı fenotipe dönebilir
 - Genetik mutasyon düşük bir oranda da olsa kendiliğinden ortaya çıkmakta, ilaca maruz kalındığında mutant suşlar baskın hale gelip ilaç etkisi ortadan kalktığında da mutasyonla kazanılan direnç özellikleri kalıcı olmaktadır.
-

Candida auris'in Antifungal Direnç Profili

- Azol ve poliyenlere yüksek oranda dirençli
- Ekinokandinlere değişen oranlarda dirençli
- İzolatların %90'ının flukonazole (MIK> 32-64 mg/lt)
- %2'sinin ekinokandinlere (MIK> 8mg/lt)
- %8'inin amfoterisin B (MIK> 2 mg/lt)
- %2.3'ünün vorikonazole (MIK> 16 mg/lt) dirençli

1



>90%
Azoles

2



7%
Echinocandins

3



35%
Polyenes

Antifungaller, Etki ve Direnç Özellikleri

| ANTİFUNGAL İLAÇ SINIFI | ETKİ MEKANİZMASI | DİRENÇ MEKANİZMASI |
|------------------------|---|--|
| AZOLLER | Lanosterol $1-\alpha$ -demetilaz inhibisyonu Lanosterolün ergosterole dönüşümünü önler Hücre membran bütünlüğünde bozulma | ATP bağlayan kaset ve MFS (majör fasilitatör süperfamiliy) aşırı üretimi ERG-1 nokta mutasyonu: Y132F ve K143-R |
| POLYENLER | Sitoplazmik membranda ergosterol molekülüne bağlayıp; por oluşumuyla oksidatif hasar sonucu hücre geçirgenliğini bozmak | Sterol biyosentezi ile ilişkili ERG1, ERG2, ERG6 ve ERG13'ü içeren genlerin indüksiyonu |
| EKİNOKANDİNLER | B-1-D-glukan sentaz enziminin inhibisyonu Hücre duvarı formasyonun defekti | S639Y, S639P ile ilişkili FKS-1 geninde HS mutasyonu FKS-2 geninde S639Y mutasyonu |
| FLUSİTOZİNLER | Mantarin nükleik asit sentezinin inhibisyonu | FUR1 geninde mutasyon(aa diziliminde değişiklik oluşturan yanlış anlamlı mutasyon) FCY1 ve FCY2 genlerinde mutasyon |

Kandidalarda Moleküler Direnç Mekanizmaları

| | Drug Class | | | |
|----------------------------------|--|--|---|--|
| | Amphotericin B | Echinocandins | Azoles | Flucytosine |
| Drug target | Ergosterol | Glucan synthase | P450 demethylase | DNA and RNA synthesis |
| Resistance mechanism | | | | |
| Target gene mutation | <i>ERG2, 3, 5, 6 and 11</i> → less ergosterol | <i>FKS1 and FKS2</i> → less binding | <i>ERG11</i> → less binding | |
| Target up-regulation | | | <i>UPC2</i> , Duplication of chromosome 5 Isochromosomes | |
| Efflux pumps | | | <i>CDR^a, MFS^a</i> <i>CgSNQ2, PDH1 (C. glabrata specifically)</i> | |
| Reduced drug uptake | | | | Loss of permease |
| Reduced intracellular activation | | | | <i>FCA1^b (C. albicans),</i> <i>FCY1^b (C. glabrata)</i> <i>FUR1^c</i> |

Simultaneous Emergence of Multidrug-Resistant *Candida auris* on 3 Continents Confirmed by Whole-Genome Sequencing and Epidemiological Analyses

Shawn R. Lockhart,¹ Kizee A. Etienne,¹ Snigdha Vallabhaneni,¹ Joveria Farooqi,⁴ Anuradha Chowdhary,⁶ Nelesh P. Govender,⁷

Table 2. Antifungal Susceptibility Data for 54 *Candida auris* Isolates

| Antifungal | MIC Range, µg/mL | MIC ₅₀ , µg/mL | MIC ₉₀ , µg/mL |
|----------------|------------------|---------------------------|---------------------------|
| Fluconazole | 4–256 | 128 | 256 |
| Voriconazole | 0.03–16 | 2 | 8 |
| Itraconazole | 0.125–2 | 0.5 | 1 |
| Posaconazole | 0.06–1 | 0.5 | 1 |
| Caspofungin | 0.03–16 | 0.25 | 1 |
| Anidulafungin | 0.125–16 | 0.5 | 1 |
| Micafungin | 0.06–4 | 0.25 | 2 |
| Flucytosine | 0.125–128 | 0.125 | 0.5 |
| Amphotericin B | 0.38–4 | 1 | 2 |

Abbreviations: MIC, minimum inhibitory concentration; MIC₅₀, MIC for 50% of isolates; MIC₉₀, MIC for 90% of isolates.

Antifungal Susceptibility Testing

Antifungal susceptibility testing was performed on 54 isolates. The MIC range and the MICs for 50% and 90% of isolates are shown in [Table 2](#), and the MIC distribution is shown in [Supplemental Table 2](#). Using stringent break points, 50 isolates (93%) were resistant to fluconazole, 29 (54%) to voriconazole (≥ 2 µg/mL), 19 (35%) to amphotericin B (7 from Pakistan and 12 from India), 4 (7%) to echinocandins (2 from India and 2 from South Africa), and 3 (6%) (from India) were resistant to flucytosine. Two isolates, both from India, were resistant to fluconazole, voriconazole, echinocandins, and amphotericin B. In all, 22 (41%) isolates were resistant to ≥ 2 classes of antifungals.



C. auris'in azol ve poliyenlere duyarlı olduğu saptanan bölgeler vardır



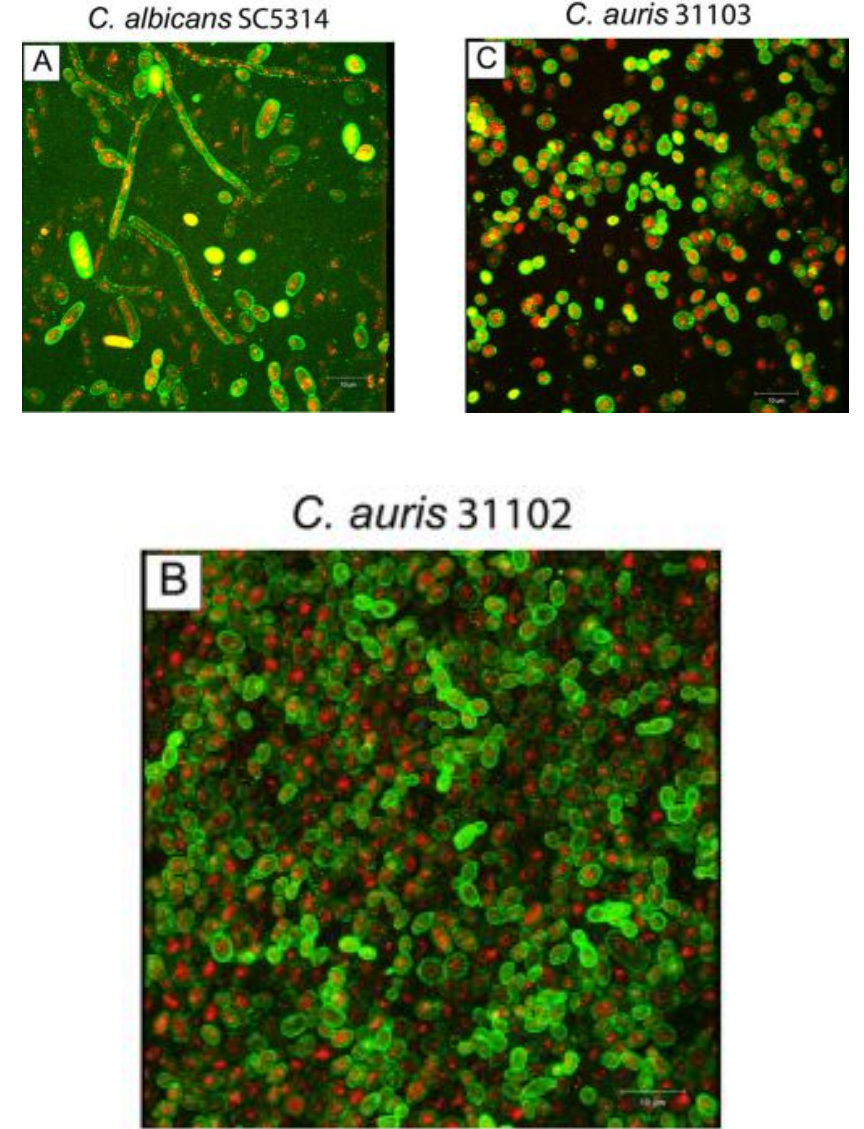
Bölgelere göre saptanan azol duyarlılığı (bölgelerde klonal yayılımda olduğu gibi), direnç gelişiminin de lokalize olduğunu göstermektedir

Dışa Atım Pompaları

- DAP'ları, ekzojen veya endojen kaynaklı maddelerin hücre zarı boyunca taşınarak hücre dışına atılımlarından sorumlu proteinlerdir.
 - Ökaryotik hücreler , ilaç direnciyle ilişkili ATP binding cassette transpoters (ABC) ve majör facilitator superfamily (MFS) olmak üzere iki dışa atım pompası içermektedir.
 - Dışa atım pompalarını kodlayan genlerin (CDR ve MDR genleri) aşırı ekspresyonu kandida türlerinde azol grubu antifungal ilaçlara karşı en önemli direnç mekanizmalarından biridir.
 - *C. auris* suşlarının *C. glabrata* ve *C. haemulonii*'ye göre daha yüksek bir ABC taşıyıcı aktivitesi göstermiştir.
 - *C. auris*'te CDR1'e homolog bir gen bulunmuş, bu genin silinmesi ile dirençli suşların 64-128 kat duyarlı hale gelebildiği gösterilmiştir.
-

Biyofilmin direnç gelişimine katkısı

- Biyofilm yapısındaki mantar hücre yoğunluğu
 - Sinyal molekülleri aracılığıyla iletişim sağlamaları
 - Dışa atım pompalarının aktivitesi
 - Hücrelerin persistansı
 - Ekstraselüler matriks ve ilaç hedeflerinin aşırı ekspresyonu biyofilme özgü faktörler dirence neden olur
 - Ekstraselüler matriks, konak immün yanıtından koruyan , antimikrobiyallerin biyofilm içine geçişini azaltan yapısı nedeniyle de antifungal dirence neden olur
-



Biyofilmin direnç gelişimine katkısı

- *C. auris*'in oluşturduğu biyofilm içindeki sesil hücrelerin antifungaller için MIK değeri, planktonik hücreler için saptanan değerden belirgin olarak yüksek bulunmuştur.
- MIK değerindeki bu farklılık vorikonazole karşı 4 kat, amfoterisin B'ye karşı 20 kat, mikafungine karşı 60 kat yüksek olabildiği belirtilmiştir.
- Dışa atım pompası inhibitörleri ile işlem gördüğünde, 12 saat sonra sesil hücrelerin antifungal duyarlılığında 4-16 kat artış olduğu saptanmıştır.

Antifungal Duyarlılık

- İnvaziv enfeksiyonların tedavisinde antifungal DT gerekmektedir.
 - CLSI ve EUCAST henüz C.auris için klinik eşik değer belirlememiştir.
 - CDC tarafından CLSI mikrodilüsyon yöntemi için önerilmiş eşik değerler;
 - Flukonazol >32 µg/ml
 - amfoterisin B >2 µg/ml
 - kaspofungin >2 µg/ml
 - anidulafungin ve mikafungin >4 µg/ml.
 - Flukonazol dışı azoller için eşik değer olarak >1µg/ml kullanılabilir.
 - EUCAST yöntemi ile de CLSI yöntemine benzer MIK sonuçları elde edilmiştir.
-

C.auris Enfeksiyonlarında Tedavi

Ekinokandinler, C. auris enfeksiyonları için birinci basamak tedaviyi oluşturmaktadır

Ekinokandinlere direnç oluşması durumunda lipozomal amfotericin B tek başına veya kombine olarak verilebilir

Çok İlaça Dirençli *Candida auris* Tedavisi

TABLE 1 *In vitro* interactions of caspofungin with fluconazole and voriconazole against *Candida auris*

| Strain no. | CAS + FLU ^b | | | | CAS + VRC ^b | | | |
|-----------------------------|------------------------|-----|---------|----------|------------------------|-----|-----------|----------|
| | MIC (µg/ml) | | | | MIC (µg/ml) | | | |
| | CAS | FLU | CAS/FLU | FICI/INT | CAS | VRC | CAS/VRC | FICI/INT |
| VPCI 482/P/13 ^a | 2 | ≥64 | 1/32 | 0.75/IND | 2 | 2 | 1/0.5 | 0.75/IND |
| VPCI 1132/P/13 ^a | 2 | 32 | 1/8 | 0.75/IND | 2 | 0.5 | 1/0.063 | 0.62/IND |
| VPCI 1133/P/13 ^a | 4 | ≥64 | 2/64 | 1/IND | 4 | 1 | 2/0.25 | 0.75/IND |
| VPCI 265/P/14 ^a | 4 | 32 | 2/32 | 1.5/IND | 4 | 8 | 2/0.25 | 0.75/IND |
| VPCI 1510/P/14 ^a | 0.5 | 32 | 0.5/32 | 2/IND | 0.5 | 4 | 0.5/4 | 2/IND |
| VPCI 1514/P/14 ^a | 1 | ≥64 | 0.5/32 | 0.75/IND | 1 | 0.5 | 1/0.25 | 1.5/IND |
| VPCI 266/P/14 ^a | 2 | ≥64 | 1/32 | 0.75/IND | 2 | 0.5 | 1/0.25 | 1/IND |
| VPCI 267/P/14 ^a | 2 | 32 | 1/8 | 0.75/IND | 2 | 0.5 | 2/0.063 | 0.62/IND |
| VPCI 487/P/14 ^a | 1 | ≥64 | 0.5/8 | 0.56/IND | 1 | 1 | 0.5/0.125 | 0.62/IND |
| VPCI 518/P/14 ^a | 0.5 | ≥64 | 0.25/8 | 0.56/IND | 0.5 | 1 | 0.25/0.25 | 0.75/IND |

^aFluconazole-resistant isolates ($n = 10$).

^bCAS, caspofungin; FLU, fluconazole; VRC, voriconazole; FICI, fractional inhibitory concentration index; IND, indifference; SYN, synergy; INT, interpretation.

Candida auris Tedavisinde Antifungal Kombinasyonlar

TABLE 2 *In vitro* interactions of micafungin with fluconazole and voriconazole against *Candida auris*

| Strain no. | MFG + FLU ^c | | | | MFG + VRC ^c | | | |
|-------------------------------|------------------------|-----|---------|----------|------------------------|-----|-------------|----------|
| | MIC (μg/ml) | | | | MIC (μg/ml) | | | |
| | MFG | FLU | MFG/FLU | FICI/INT | MFG | VRC | MFG/VRC | FICI/INT |
| VPCI 482/P/13 ^a | 0.25 | ≥64 | 0.25/64 | 1.5/IND | 0.25 | 2 | 0.016/0.5 | 0.31/SYN |
| VPCI 1132/P/13 ^a | 0.5 | 32 | 0.25/4 | 0.62/IND | 0.5 | 0.5 | 0.016/0.125 | 0.28/SYN |
| VPCI 1133/P/13 ^{a,b} | 8 | ≥64 | 4/32 | 0.75/IND | 8 | 1 | 2/0.25 | 0.5/SYN |
| VPCI 265/P/14 ^a | 0.5 | 32 | 0.5/8 | 1.25/IND | 0.5 | 8 | 0.063/1 | 0.25/SYN |
| VPCI 1510/P/14 ^a | 0.125 | 32 | 0.063/8 | 0.75/IND | 0.125 | 4 | 0.016/0.25 | 0.19/SYN |
| VPCI 1514/P/14 ^{a,b} | 8 | ≥64 | 8/16 | 1.12/IND | 8 | 0.5 | 1/0.125 | 0.37/SYN |
| VPCI 266/P/14 ^a | 0.25 | ≥64 | 0.25/32 | 1.25/IND | 0.25 | 0.5 | 0.008/0.125 | 0.28/SYN |
| VPCI 267/P/14 ^{a,b} | 8 | 32 | 8/8 | 1.25/IND | 8 | 0.5 | 1/0.125 | 0.37/SYN |
| VPCI 487/P/14 ^a | 4 | ≥64 | 4/32 | 1.25/IND | 4 | 1 | 0.5/0.125 | 0.25/SYN |
| VPCI 518/P/14 ^a | 0.5 | ≥64 | 0.25/64 | 1/IND | 0.5 | 1 | 0.016/0.125 | 0.15/SYN |

^aFluconazole-resistant isolates (*n* = 10).

^bMicafungin-resistant isolates (*n* = 3).

^cMFG, micafungin; FLU, fluconazole; VRC, voriconazole; FICI, fractional inhibitory concentration index; IND, indifference; SYN, synergy; INT, interpretation.

Yeni Antifungaller

- İbrexafungerp (SCY-078): 1,3-B-D-glukan sentez inhibitörü. Ekinokandinlere dirençli *C. auris* suşlarında in vivo ve in vitro aktivite gösterdiği ve biyofilm oluşumunu engellediği görülmüştür. Oral alınır ve protein hedeflerindeki mutasyonlardan etkilenmez (avantajları)
 - VT-1598, *C. auris* dahil mantarlar üzerinde geniş aktiviteye sahip azoldür. MİK aralığı: 0.03-8 mg/lt
 - Manogepix (APX001): İnvaziv ve dirençli mantar enfeksiyonlarının tedavisi için geliştirilmiştir
 - Rezafungin (CD101)
-

In Vitro Activity of Manogepix against Multidrug-Resistant and Panresistant *Candida auris* from the New York Outbreak

YanChun Zhu,^a Shannon Kilburn,^a Mili Kapoor,^c Sudha Chaturvedi,^{a,b} Karen Joy Shaw,^d  Vishnu Chaturvedi^{a,b}

- Manogepix (MGX-APX001A) küçük moleküllü antifungal ajanların ilk sınıfıdır. Fungal inositol asilazı hedef alır (Fosmanogepix (APX001), aktif MGX için prodrug'tır.).
- Hücre duvarı bütünlüğü, germ tüp oluşumu, biyofilm oluşumu inhibe olur. Fungal büyüme engellenir.
- *C. crusei* dışında tüm kandida türlerine karşı etkilidir.
- 10 antifungalle karşılaştırıldığında MIC90 değeri AFG, CAS ve MFG'den 8-32 kat, Azollerden 16-64 kat, AMB'den 64 kat, 5FC'den 1000 kat daha aktiftir.

Volume 64 Issue 11 e01124-20 Antimicrobial Agents and Chemotherapy

TABLE 1 Summary of the susceptibility of 200 NY *C. auris* isolates^a

| Antifungal | GM | Mode | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | Range |
|------------|------|------|-------------------|-------------------|---------------|
| MGX | 0.02 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 0.004 to 0.06 |
| AFG | 0.33 | 0.50 | 0.25 | 1.0 | 0.03 to 8 |
| CAS | 0.14 | 0.25 | 0.12 | 0.25 | 0.016 to >16 |
| MFG | 0.16 | 0.12 | 0.12 | 0.25 | 0.06 to 4 |
| FLC | 246 | 256 | 256 | 256 | 32 to >256 |
| ISA | 0.71 | 1 | 1 | 1.0 | 0.03 to 2 |
| ITC | 0.58 | 1 | 0.5 | 1.0 | 0.125 to 1 |
| POS | 0.20 | 0.25 | 0.25 | 0.5 | 0.03 to 1 |
| VRC | 1.67 | 2 | 2 | 2 | 0.06 to 4 |
| AMB | 1.35 | 2 | 1 | 2 | 0.125 to 32 |
| 5FC | 0.14 | 0.06 | 0.064 | 32 | 0.023 to 32 |

^aAll values are mg/liter.

TABLE 3 *C. auris* MIC distributions for MGX and comparators

| Antifungal | No. of isolates by MIC (mg/liter) ^a | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|--|----------|-------|-------|-------|-------|-------------------|-------|------|-------|-------|------------------|------------------|------|------------------|------|-------------------|-------------------|----------|----|---|----------|----------|----------|----------------------|----------|----------|------------|
| | 0.001 | 0.002 | 0.004 | 0.008 | 0.016 | 0.023 | 0.03 | 0.047 | 0.06 | 0.064 | 0.094 | 0.125 | 0.25 | 0.38 | 0.5 | 0.75 | 1 | 2 | 3 | 4 | 8 | 16 | 24 | 32 | 64 | 128 | ≥256 | |
| MGX | 0 | 0 | 1 | 13 | 77 | | <u>106</u> | 3 | | | | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | | |
| AFG | | | | 0 | 0 | | 1 | 9 | | | | 35 | 63 | | <u>71</u> | | 6 | 4 | | 10 | 1 | 0 | | | | | | |
| CAS | | | | 0 | 6 | | 25 | 27 | | | | 61 | <u>64</u> | | 4 | | 2 | 3 | | 2 | 0 | 5 | | | 1^b | | | |
| MFG | | | | 0 | 0 | | 0 | 25 | | | | 130 | 25 | | 3 | | 3 | 4 | | 10 | 0 | | | | | | | |
| FLC | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | | | 2 | 1 | 3 | 194 |
| ISA | | | 0 | 0 | 0 | | 2 | 1 | | | | 3 | 5 | | 69 | | <u>118</u> | 2 | | 0 | 0 | | | | | | | |
| ITC | | | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | | | 2 | 43 | | 66 | | <u>88</u> | 1 | | 0 | 0 | 0 | | | | | | |
| POS | | | | 0 | 0 | | 15 | 26 | | | | 19 | <u>80</u> | | 59 | | 1 | 0 | | 0 | 0 | 0 | | | | | | |
| VRC | | | | 0 | 0 | | 0 | 1 | | | | 1 | 1 | | 3 | | 44 | <u>140</u> | | 10 | 0 | 0 | | | | | | |
| AMB | | | | | | | | | | | | 1 | 3 | 3 | 3 | 37 | 60 | <u>79</u> | 8 | | | 2 | 3 | 1 | | | | |
| 5FC | | | | | | 1 | | 7 | | | | <u>23</u> | 12 | 5 | | | | | | | | | | | | | 6 | |

^aModal MIC values are indicated by underlining and bold font. Shaded values indicate non-wild-type MIC values.

^bCAS value >16 mg/liter.

TABLE 4 MGX MIC values for panresistant *C. auris*

| <i>C. auris</i> strain | MIC (mg/liter) by antifungal agent | | | | | | | | | | |
|------------------------|------------------------------------|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|-------|-------|
| | FLC | VRC | ITC | ISA | POS | AFG | CAS | MFG | AMB | 5FC | MGX |
| 17-24 | 256 | 2 | 0.5 | 0.5 | 0.25 | 4 | >16 | 4 | 2 | 0.064 | 0.016 |
| 18-2 | 256 | 2 | 1 | 1 | 0.25 | 8 | 2 | 4 | 2 | 0.064 | 0.016 |
| 19-42 | 256 | 2 | 1 | 1 | 0.25 | 4 | 16 | 4 | 2 | | 0.016 |
| 19-43 | 256 | 2 | 1 | 1 | 0.25 | 4 | 16 | 4 | 2 | | 0.016 |
| 19-4 | 256 | 2 | 0.5 | 0.5 | 0.25 | 4 | 2 | 4 | 2 | | 0.016 |
| 20-1 | 256 | 2 | 0.5 | 1 | 0.25 | 4 | 4 | 4 | 2 | | 0.008 |

İbrexafungerp-SCY078

- Beta-D-glukan sentaz inhibitörüdür.
- Hedef enzim etkileşimi açısından diğer antifungallerden farklıdır.
- Oral ve IV formları vardır

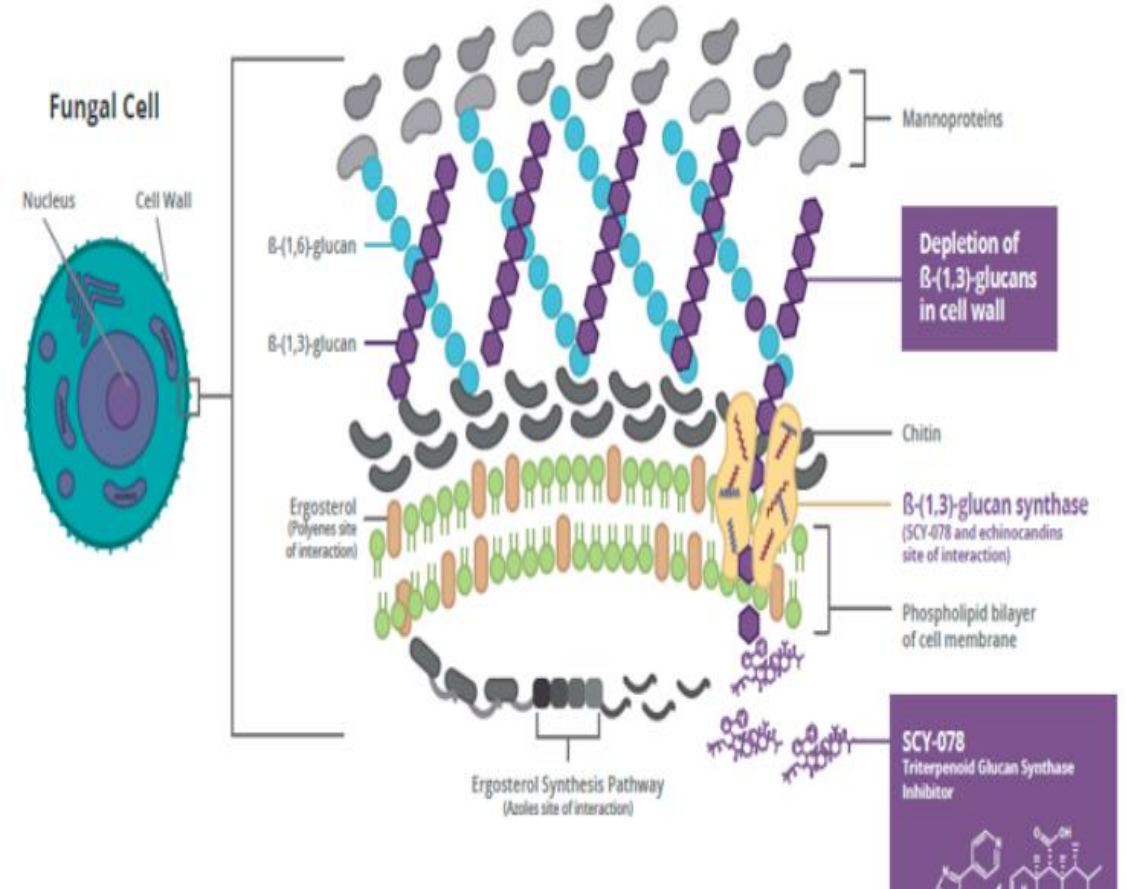


Table 1. In vitro activity of ibrexafungerp and comparators against *C. auris* isolates [33].

| Drug (No. of Isolates) | MIC ₅₀ ^a | Modal MIC | MIC Range |
|---------------------------------|--------------------------------|-----------|-----------|
| Ibrexafungerp (<i>n</i> = 122) | 0.5 | 0.5 | 0.06–2 |
| Anidulafungin | 0.125 | 0.06 | 0.016–>32 |
| Micafungin | 0.125 | 0.125 | 0.03–>32 |
| Amphotericin B | 1 | 1 | 0.5–1 |
| Fluconazole | ≥64 | ≥64 | 0.5–≥64 |
| Voriconazole | 0.5 | Bimodal | ≤0.004–4 |
| Isavuconazole | 0.125 | Trimodal | ≤0.004–2 |

^a μg/mL; Ibrexafungerp minimum inhibitory concentration (MIC) values for eight isolates with S639F *fkp1* mutations ranged from 0.25 to 0.5 μg/mL.

Table 2. In vitro activity of ibrexafungerp against a compilation of 445 *C. auris* isolates [47].

| Reference | No. of Isolates | MIC, $\mu\text{g/mL}$ | | | |
|----------------------------|-----------------|-----------------------|-------------------|------|-----------|
| | | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | Mode | MIC Range |
| Berkow et al., 2017 [24] | 107 | 1 | 1 | 1 | 0.0625–2 |
| Larkin et al., 2017 [27] | 16 | 1 | 1 | 1 | 0.5–1 |
| Zhu et al., 2020 [32] | 200 | 0.5 | 1 | 0.5 | 0.0625–8 |
| Arendrup et al., 2020 [33] | 122 | 0.5 | 1 | 0.5 | 0.0625–2 |
| Overall | 445 | 0.5 | 1 | 0.5 | 0.625–8 |

Rezafungin- (CD101)

- Anidulafungin'in yapısal bir analogudur
- Kandida türleri için MIK değeri belirlenememiştir.
- Yarılanma ömrü uzundur (130 saat). Haftada bir kullanılır

TABLE 1 *In vitro* activity of rezafungin against Nordic *Candida* isolates and *C. auris* isolates from India as determined by EUCAST E.Def 7.3.1

| Yeast | n | No. with MIC (mg/liter) ^a : | | | | | | | | | | | MIC range (mg/liter) | MIC50 (mg/liter) | MIC90 (mg/liter) | WT-UL ^b (mg/liter) | | |
|------------------------|-----|--|------|------|-------|----------|----------|----------|----------|----|----------|--------|----------------------|------------------|------------------|-------------------------------|-------|-------|
| | | 0.016 | 0.03 | 0.06 | 0.125 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | ≥8 | Visual | | | | 97.5% | 99% | |
| Nordic isolates | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>C. albicans</i> | 569 | 28 | 221 | 282 | 27 | 8 | 2 | 1 | | | | | 0.016 to 1 | 0.06 | 0.06 | 0.125 | 0.125 | 0.125 |
| <i>C. glabrata</i> | 328 | | 1 | 87 | 214 | 16 | 5 | 1 | 4 | | | | 0.03 to 2 | 0.125 | 0.125 | 0.25 | 0.25 | 0.25 |
| <i>C. krusei</i> | 82 | | 2 | 26 | 47 | 6 | | 1 | | | | | 0.03 to 1 | 0.125 | 0.125 | 0.25 | 0.25 | 0.25 |
| <i>C. tropicalis</i> | 73 | | 2 | 19 | 43 | 7 | | 1 | 1 | | | | 0.03 to 2 | 0.125 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 |
| <i>C. dubliniensis</i> | 68 | | 8 | 28 | 29 | 1 | | 1 | 1 | | | | 0.03 to 2 | 0.06 | 0.125 | 0.25 | 0.25 | 0.25 |
| <i>C. parapsilosis</i> | 61 | | | | | | | 8 | 40 | 13 | | | 1 to 4 | 2 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| <i>C. lusitaniae</i> | 20 | | | | 10 | 8 | 2 | | | | | | 0.125 to 0.4 | 0.125 | 0.25 | 0.5 | 0.25 | 0.25 |
| <i>S. cerevisiae</i> | 15 | | | | 6 | 8 | 1 | | | | | | 0.125 to 0.5 | 0.25 | 0.25 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| Other <i>Candida</i> | 55 | | 2 | 16 | 7 | 1 | 11 | 11 | 6 | | 1 | | 0.03 to >4 | 0.5 | 2 | ND | ND | ND |
| Other yeast | 22 | | 2 | 2 | 1 | | | 1 | | 2 | 14 | | 0.03 to >4 | >4 | >4 | ND | ND | ND |
| Indian isolates | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>C. auris</i> | 122 | | | 3 | 22 | 63 | 16 | 7 | 3 | | 8 | | 0.06 to 16 | 0.25 | 1 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |

TABLE 2 Comparison of rezafungin MICs to those of other licensed antifungal agents for 1,293 contemporary Nordic clinical *Candida* isolates and 122 *C. auris* isolates from India

| Species | Rezafungin | | | Anidulafungin | | | Micafungin | | | Amphotericin B | | | Fluconazole | | |
|--------------------------|----------------------|----------------------|------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------------|----------------------|-----------|-----------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------------|
| | MIC range (mg/liter) | Modal MIC (mg/liter) | % (n) >WT-UL | MIC range (mg/liter) | Modal MIC (mg/liter) | % (n) >ECOFF | MIC range (mg/liter) | Modal MIC | % (n) >ECOFF | MIC range (mg/liter) | Modal MIC (mg/liter) | % (n) >ECOFF | MIC range (mg/liter) | Modal MIC (mg/liter) | % (n) >ECOFF |
| Nordic clinical isolates | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>C. albicans</i> | 0.016 to 1 | 0.06 | 1.9 (11) | 0.004 to 0.25 | 0.004 | 1.1 (6) | 0.004 to 2 | 0.016 | 6.2 (35) ^a | 0.06 to 0.5 | 0.25 | 0 (0) ^a | 0.03 to >64 | 0.125 | 5.6 (32) ^a |
| <i>C. glabrata</i> | 0.03 to 2 | 0.125 | 3.0 (10) | 0.008 to 1 | 0.03 | 3.3 (11) | 0.008 to 0.5 | 0.016 | 4.9 (16) | 0.03 to 1 | 0.25 | 0 (0) ^a | 0.5 to >64 | 4 | 8.2 (27) ^a |
| <i>C. krusei</i> | 0.03 to 1 | 0.125 | 1.2 (1) | 0.016 to 0.25 | 0.03 | 2.4 (2) | 0.06 to 4 | 0.125 | 3.7 (3) | 0.5 to 1 | 0.5 | 0 (0) | 8 to >64 | 16 | ND |
| <i>C. tropicalis</i> | 0.03 to 2 | 0.125 | 2.7 (2) | 0.008 to 2 | 0.03 | 2.7 (2) | 0.016 to 2 | 0.03 | 2.7 (2) | 0.125 to 1 | 0.25 | 0 (0) | 0.125 to >64 | 0.5 | 8.2 (6) |
| <i>C. dubliniensis</i> | 0.03 to 2 | 0.125 | 2.9 (2) | 0.004 to 0.25 | 0.008 | 2.9 ^b (2) | 0.08 to 2 | 0.03 | 2.9 ^b (2) | 0.03 to 0.25 | 0.06 | 0 ^b (0) | 0.06 to 64 | 0.125 | 5.9 ^b (4) |
| <i>C. parapsilosis</i> | 1 to 4 | 2 | 0 (0) | 0.25 to 2 | 1 | 0 (0) | 0.25 to 4 | 2 | 0 (0) | 0.125 to 1 | 0.5 | 0 (0) | 0.25 to 64 | 0.5 | 4.9 (3) |
| <i>C. lusitanae</i> | 0.125 to 0.4 | 0.125 | 0 (0) | 0.03 to 0.25 | 0.03 | 5.0 ^b (1) | 0.03 to 0.5 | 0.06 | 5.0 ^b (1) | 0.06 to 1 | 0.125 | 5.0 ^b (1) | 0.25 to 32 | 0.5 | 10.0 ^b (2) |
| <i>S. cerevisiae</i> | 0.125 to 0.5 | 0.25 | 0 (0) | 0.016 to 0.125 | 0.06 | 0 ^b (0) | 0.06 to 0.25 | 0.125 | 0 ^b (0) | 0.03 to 1 | 0.25 | 0 ^b (0) | 0.25 to 32 | 8 | 0 ^b (0) |
| Other <i>Candida</i> | 0.03 to >4 | 0.06 | ND ^f | 0.004 to 4 | 0.25 | ND | 0.016 to 0.5 | 0.25 | ND | 0.06 to >4 | 0.25 | ND | 0.25 to >64 | 0.25 | ND |
| Other yeast | 0.03 to >4 | >4 | ND | 0.004 to >4 | >4 | ND | 0.008 to >4 | >4 | ND | 0.03 to 2 | 0.25 | ND | 0.125 to >64 | 4 | ND |
| Indian clinical isolates | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>C. auris</i> | 0.06 to 16 | 0.25 | 14.8 ^c (18) | 0.016 to >32 | 0.06 | 27.0 ^c (33) ^a | 0.03 to >32 | 0.125 | 6.6 ^c (8) | 0.5 to 1 | 1 | 0 ^d (0) ^a | 0.5 to >64 | >64 | 99.2 ^e (121) ^a |

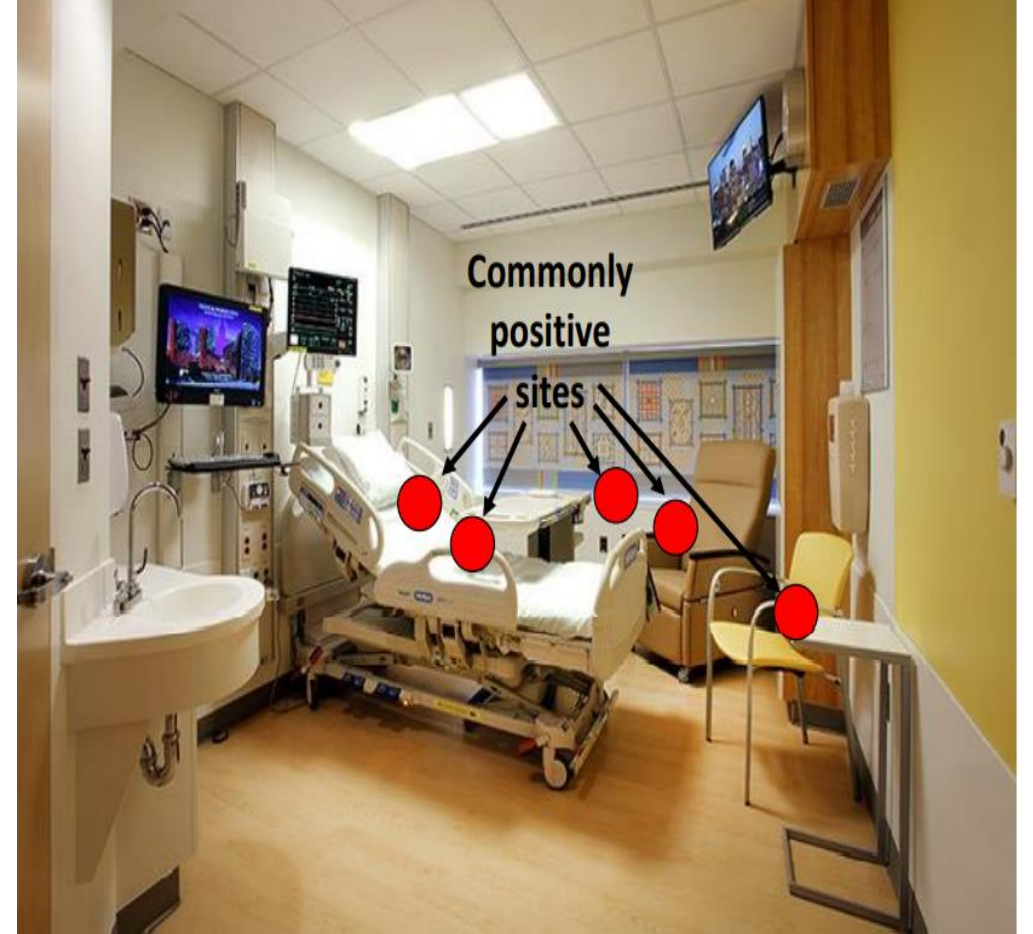
^aThe proportion of isolates with MICs greater than 16 mg/liter is different from that for micafungin ($P < 0.05$).

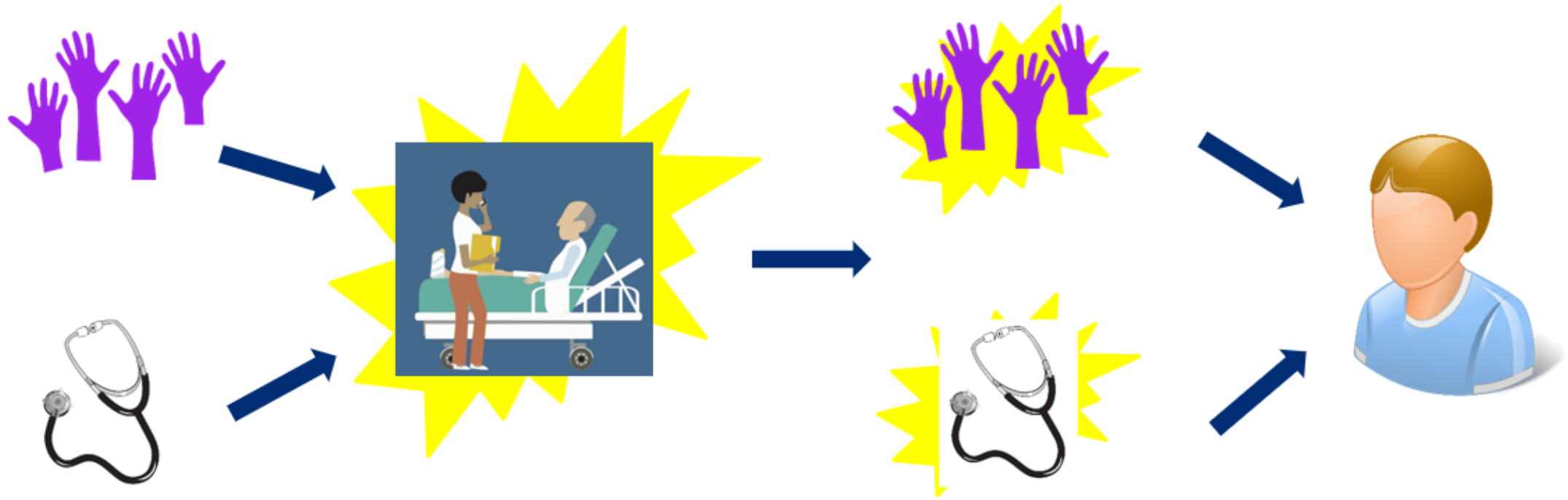
Candida auris Bulaş Özelliği

- Kolonizasyon: C. aurisin enfeksiyonu ve mantarın yayılmasında önemli bir faktördür.
 - C. auris'in deriye tropizmi olduğu bilinmektedir.
 - En yaygın kolonize olduğu bölgeler: aksilla, kasık ve burun delikleridir.
 - Kolonizasyon enfeksiyon olmadan da gözlenir.
 - C. auris ile kolonizasyonda antifungal tedavi gerekmesi de kolonizasyonun invaziv enfeksiyona dönüşmemesi ve bulaşın önlenmesi için kolonize hastaların tanımlanması gerekir.
-

Hastane Ortamında Bulaşma

- C. auris hastanede yatan hastalar arasında geçiş sağlamaktadır.
- Enfekte hastaların yakın temaslıları C. auris kolonizasyonu açısından tarandığında %12 kolonizasyon saptanmıştır.
- Hindistan'da yapılan çalışmada indeks olgu ile temas eden hastaların %21'inde kolonizasyon saptanmıştır.
- C. auris sağlık personeli aracılığıyla da bir hastadan diğerine taşınabilmektedir.



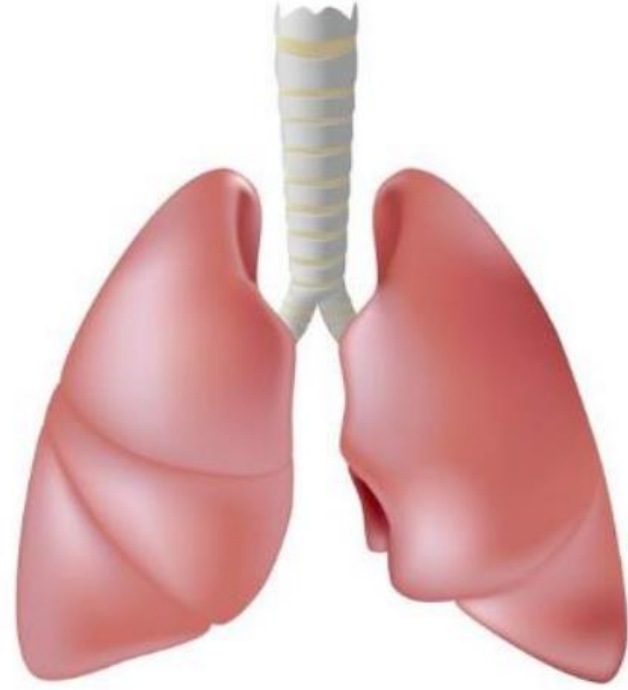


C. AURISIN YAYILMASI

Mobil ekipmanlar



Organ Transplantı



XXXXXXXXXX

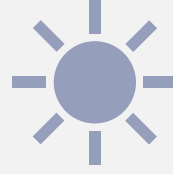
Hastane Koşullarına Direnç

- C. auris'in yüzeylerdeki kolonizasyon ve kalıcılık kapasitesi belirgin olarak yüksektir.
 - C. albicans'a göre nemli yüzeylerde oldukça uzun süre dayanabilmektedir.
 - C. auris'in çevrede uzun sağkalımı, sıcaklığa ve diğer çevresel faktörlere artmış bir çevresel direncin olması ve biyofilm oluşumunun sorumlu olduğu bildirilmiştir.
-

Hastane Koşullarına Direnç

- C. auris'in hastane ortamında kalıcılığı dezenfeksiyon işlemlerine gösterdiği direnç nedeniyle artmaktadır.
- Sodyum hipoklorite standart dozlarda dirençli olabilmektedir.
- Perasetik asit genelde etkili bulunmuştur.
- Hidrojen peroksit, izopropil alkol eklenmiş quaterner amonyum bileşikleri kullanılabilir. Tek başına etkili değil
- Ultraviyole-C'nin de yüzey dezenfeksiyonu için kullanılabileceği belirtilmiştir.

Ortamda Canlılık Süresi



C. auris kuru ve nemli yüzeylerde en az 14 gün canlı kaldığı ve kültürü yapılabildiği gösterilmiştir. (*Piedrahita et al, 2017*)



Kontamine yataklardan yedi güne kadar kültürü yapılmıştır. (*Biswall et al, 2017*)



Deride (hasta ve sağlık çalışanı) haftalarca ve ayı geçen sürede kolonize kalır. (*Vallabhaneni et al, 2016*)

TABLE 2 | Surface disinfectants tested against *C. auris*.

| Disinfectant | Concentrations tested (contact time in minutes) | Effective | Level of evidence | Comments | Reference |
|--|--|-----------|-------------------|---|--|
| Chlorine | 0.39% (1), 0.65% (1), 0.825% (1), 1% (10), 2% (10), 1000 ppm (3, 5, 180, 1800), 10000 ppm (3, 180, 1800) | Yes | Good | Most extensively studied. Can cause ocular irritation, or oropharyngeal, esophageal, and gastric burns. Can corrode metals at concentrations > 500 ppm. | Abdolrasouli et al., 2017; Biswal et al., 2017; Cadnum et al., 2017b; Moore et al., 2017 |
| Hydrogen peroxide | 8 g/m ³ (?), 1.4% (1) | Yes | Moderate | | Abdolrasouli et al., 2017; Cadnum et al., 2017b |
| Hydrogen peroxide+silver nitrate | 11% (60) | Yes | Low | | Biswal et al., 2017 |
| Phenolics | 5% (?) | Yes | Low | Not FDA-approved for use as high-level disinfectant but can be used to preclean before terminal sterilization. | Biswal et al., 2017 |
| Glutaraldehyde | 2% (20) | Yes | Low | Expensive and toxic. Should be used for medical equipment cleaning. | Biswal et al., 2017 |
| Alcohols | 29.4% (0.5) | Yes | Low | Difficult to achieve prolonged contact time due to rapid evaporation. Flammable. May harden rubber and certain plastic tubing after prolonged and repeated use. | Cadnum et al., 2017b |
| Acetic acid | >5% (3) | No | Low | | Cadnum et al., 2017b |
| Peracetic acid | 2000 ppm (5, 10) | Yes | Low | For medical equipment cleaning. Can corrode certain metals. | Kean et al., 2018 |
| Peracetic acid+hydrogen peroxide+acetic acid | 1200 ppm/<1% (3) | Yes | Low | | Cadnum et al., 2017b |
| Quaternary ammonium compounds | 2% didecyldimethyl ammonium chloride (60), alkyl dimethyl ammonium chlorides (10), didecyldimethyl ammonium chloride/dimethylbenzyl ammonium chloride (10) | No | Low | | Biswal et al., 2017; Cadnum et al., 2017b |

TABLE 3 | Antiseptics tested against *C. auris*.

| Disinfectant | Concentrations tested (contact time in minutes used) | Effective | Level of Evidence | Comments | Reference |
|--|---|------------------|--------------------------|---|---|
| Chlorhexidine gluconate | <0.02% (1440), 0.5% (0.5), 2% (2), 4% (3, 180, 1800) | Yes | Good | Most studied antiseptic. Limited clinical evaluation. | Schelenz et al., 2016; Abdolrasouli et al., 2017; Moore et al., 2017; Sherry et al., 2017 |
| Chlorhexidine gluconate in isopropyl alcohol | 2%/70% (2) | Yes | Low | <i>In vitro</i> testing only. | Moore et al., 2017 |
| Povidone-iodine | 10% (2, 3, 180, 1800) | Yes | Moderate | <i>In vitro</i> testing only. | Abdolrasouli et al., 2017; Moore et al., 2017; |
| Alcohol | 70% | Yes | Low | Limited clinical evaluation. | Biswal et al., 2017 |

TABLE 1 | Recommendations from major world health organizations for infection control of *Candida auris*.

| Health Organization | Environmental disinfection | Decolonization procedure | Hand hygiene procedure |
|---|--|--|--|
| Centers for Disease Control and Prevention | Daily and terminal cleaning with use of an EPA-registered hospital-grade disinfectant effective against <i>C. difficile</i> spores. | No recommendations. | Use alcohol-based hand sanitizer or hand washing with soap and water, before and after donning gloves. |
| Public Health England | Terminal cleaning with use of a hypochlorite at 1000 ppm. Equipment should be cleaned according to manufacturer's instructions. | No recommendations. | Hand washing with soap and water followed by alcohol-based hand sanitizer on dried hands, before and after donning gloves. |
| European Centre for Disease Prevention and Control | Terminal cleaning with disinfectants with certified antifungal activity. | No recommendations. | No recommendations. |
| Centre for Opportunistic, Tropical and Hospital Infections (South Africa) | Regular and terminal cleaning with chlorine-releasing agent at 1000 ppm. Consider hydrogen peroxide vapor in terminal cleaning, if feasible. | Not recommended due to limited evidence. | Hand washing with soap and water, especially with soiling, followed use of alcohol-based hand sanitizer. |
| Pan American Health Organization/World Health Organization | Daily and terminal cleaning with soap and water followed by 0.1% bleach. Clean, disinfect, or sterilize equipment and appliances as per the type of material, after use by the patient. Machine wash linens and clothes. | No recommendations. | No recommendations. |

Stopping the spread of *Candida auris*

CDC is working with public health partners, healthcare workers, and laboratories to stop the spread of *C. auris* in healthcare settings. Here's how CDC is asking everyone to help:



Family members and other close contacts of patients with *C. auris*

- » Clean your hands with hand sanitizer or soap and water before and after touching a patient with *C. auris* or equipment in his or her room.
- » Remind healthcare workers to clean their hands.



Laboratory staff, healthcare workers, and public health officials

- » Know when to suspect *C. auris* and how to properly identify it.
- » Report cases quickly to public health departments.
- » For healthcare workers, clean hands correctly and use precautions like wearing gowns and gloves to prevent spread.
- » Clean patient rooms thoroughly with a disinfectant that works against *C. auris*.
- » Investigate *C. auris* cases quickly and determine additional ways to prevent spread.
- » Check the CDC website for the most up-to-date guidance on identifying and managing *C. auris*: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/recommendations.html>.



Candida auris Enfeksiyonlarında Korunma ve Kontrol

C. auris klinik ve EKK'ne bildirilmeli

EK önlemlerinin zamanında uygulanması

Kolonize hastalarda enfeksiyon gelişiminin önlenmesi önemli

Hastanelerde alınabilecek EK önlemleri: Temas izolasyonu, tek kişilik odada izlem, özel hemşire uygulaması

İzolasyonun sonlandırılma süresi belli değil. Taburcu olana kadar önlemler devam etmeli

Ortak ekipman yerine tek kullanımlık ekipman uygulanmalı

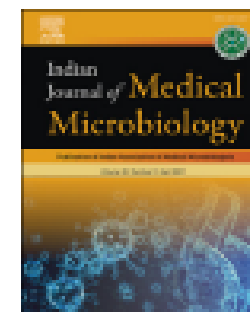
Tüm sağlık gruplarında farkındalık yaratmak ve eğitim vermek



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Indian Journal of Medical Microbiology

journal homepage: www.journals.elsevier.com/indian-journal-of-medical-microbiology



Original Research Article

Candida auris Fungemia and a local spread taken under control with infection control measures: First report from Turkey



Ahmet Furkan Kurt^a, Mert Ahmet Kuskucu^b, Ilker Inanc Balkan^a, Ayse Baris^c, Zeynep Yazgan^b, Ayşe Serife Oz^b, Ayse Istanbulu Tosun^d, Bilgul Mete^{a,*}, Fehmi Tabak^a, Gokhan Aygun^b

^a Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa School of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul, Turkey











^b Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa School of Medicine, Department of Medical Microbiology, Istanbul, Turkey

^c Health Sciences University, Hamidiye Sisli Etfal Educating and Training Hospital, Department of Medical Microbiology, Istanbul, Turkey

^d Istanbul Medipol University, Medical Faculty, Department of Medical Microbiology, Istanbul, Turkey

Article

International Multicentre Study of *Candida auris* Infections

Nirav Pandya ¹, Yasemin Cag ², Nenad Pandak ³, Abdullah Umut Pekok ⁴, Aruna Poojary ⁵,
Folusakin Ayoade ⁶, Teresa Fasciana ⁷, Anna Giammanco ⁷, Hulya Caskurlu ², Dhanji P. Rajani ⁸,
Yogesh Kumar Gupta ⁹, Ilker Inanc Balkan ¹⁰, Ejaz Ahmed Khan ¹¹ and Hakan Erdem ^{12,*}

Türkiye İstanbul'dan Bildirilen Üç *Candida auris* Olgusu

Three *Candida auris* Case Reports from Istanbul, Turkey

Selda KÖMEÇ¹(ID), Nilgün KARABIÇAK²(ID), Ayşe Nur CEYLAN¹(ID),
Abdurrahman GÜLMEZ¹(ID), Onur ÖZALP³(ID)

¹ Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul.

² Başakşehir Çam and Sakura City Hospital, Laboratory of Medical Microbiology, İstanbul, Turkey.

³ Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul.

Geliş Tarihi (Received): 29.04.2021 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 14.07.2021

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)



SONUÇ

- C. auris, patojenitesi, virölansı yüksek bir mikroorganizma
- Kontrol için mikroorganizmanın doğru tanımlanması önemli
- Tanı rutin laboratuvar testleriyle yapılamamakta, özel donanım gerektirmektedir
- Klinik örneklerden yüksek direnç oranları saptanan kandida türlerinde Candida auristen şüphelenilmeli ve etken yeniden tanımlanmalıdır.



Teşekkürlerimle