



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE İZLENEN
CANDIDA AURIS'İN ETKEN OLDUĞU KANDİDEMİ
OLGULARINDA EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİN VE
CANDIDA AURIS İZOLATLARININ ANTİFUNGAL
DUYARLILIKLARININ SAPTANMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Pınar TUFANOĞLU

Antalya,2025



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE İZLENEN
CANDIDA AURIS'İN ETKEN OLDUĞU KANDİDEMİ
OLGULARINDA EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİN VE
CANDIDA AURIS İZOLATLARININ ANTİFUNGAL
DUYARLILIKLARININ SAPTANMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Pınar TUFANOĞLU

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Özlem KOYUNCU ÖZYURT

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya,2025

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca mesleki bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim, çalışmalarımda bana yol gösteren, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Özlem KOYUNCU ÖZYURT'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, mesleki yeteneklerimi kazanmamda emeği geçen değerli hocalarım başta Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. M. Dilara ÖĞÜNÇ olmak üzere, Prof. Dr. Dilek ÇOLAK'a, Prof. Dr. Derya MUTLU'ya, Prof. Dr. Gözde ÖNGÜT'e, Prof. Dr. Mete EYİGÖR'e, Prof. Dr. Esvet MUTLU'ya, Doç. Dr. Hatice YAZISIZ'a,

Asistanlık dönemim boyunca birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca her koşulda yanımda olan, sevgi ve destekleriyle bugüne gelmemi sağlayan anneme, babama ve tüm aileme

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kandida Türleri.....	3
2.1.1. Genel Özellikleri.....	3
2.1.2. Morfoloji, Kültür ve Biyokimyasal Özellikleri	3
2.1.3. Klinik	4
2.2. Kandidemi.....	5
2.2.1. Tanımı.....	5
2.2.2. Patogenez	5
2.3. <i>Candida Auris</i>	6
2.3.1. Genel Bilgiler.....	6
2.3.2. Tarihçesi	7
2.3.3. Taksonomisi	7
2.3.4. Epidemiyolojisi	9
2.3.5. Virölans Faktörleri	11
2.3.4.1.Termotolerans.....	12
2.3.4.2. Adezyon	12
2.3.4.3. Fenotipik Değişim ve Morfogenez	12
2.3.4.4. Enzim Aktivitesi.....	14
2.3.4.5. Biyofilm Üretimi.....	14
2.3.4.6. Hücre Duvarının Yapısal Organizasyonu	16
2.3.6. Tanı Yöntemleri	19
2.3.6.1. Agar Tabanlı Tanı Yöntemleri	20
2.3.6.2. Biyokimyasal Tanı Yöntemleri	21
2.3.6.3. Kütle Spektrometrisine Dayalı Tanı Yöntemi	22

2.3.6.4. Moleküler Tanı Yöntemleri	23
2.3.7. Klinik	25
2.3.7.1. Klinik Bulgular	25
2.3.7.2. Risk Faktörleri.....	27
2.3.8. Tarama ve Enfeksiyon Kontrolü	29
2.3.8.1. Kolonizasyon	29
2.3.8.2. Tarama	30
2.3.8.2. Enfeksiyon Önleme ve Kontrolü.....	31
2.3.9. Tedavi	33
2.3.9.1. Tedavi Protokolleri.....	33
2.3.9.2. Antifungal Duyarlılık Testleri	35
2.3.9.3. Antifungal Direnç Profili.....	40
2.3.9.4. Antifungal Direnç Mekanizmaları.....	40
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	43
3.1. <i>Candida auris</i> Suşlarının Seçilmesi.....	43
3.2. Suşların Tanımlanması	43
3.2.1. Gerekli Kimyasal Solüsyonların Hazırlanması.....	44
3.2.2. Genişletilmiş Direkt Transfer Yöntemi.....	44
3.2.3. Etanol–Formik Asit Ekstraksiyon Yöntemi.....	44
3.2.4. MALDI-TOF Verilerinin Değerlendirilmesi.....	45
3.3 Sensititre YeastOne YO10 Antifungal Duyarlılık Testi	45
3.3.1. <i>Kandida</i> Türleri İçin İnokülasyon Prosedürü	47
3.3.2. <i>Kandida</i> Türleri İçin Değerlendirme Prosedürü	47
3.4. Klinik Verilerin İncelenmesi ve Analizi	48
3.5. İstatistiksel Analiz.....	48
4.BULGULAR.....	50
4.1 Hastaların Klinik ve Demografik Özelliklerine Göre Değerlendirilmesi	50
4.2. Risk Faktörleri ve Mortalite Bulgularının Değerlendirilmesi.....	54
4.3. Antibiyotik ve Antifungal Kullanımının Üreme Öncesi ve Sonrası Değerlendirilmesi.....	58
4.4. Antifungal Duyarlılık Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi	59

5.TARTIŞMA	64
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	78
7.ÖZET.....	80
8.ABSTRACT.....	82
9.KAYNAKÇA	84



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AFST	Antifungal Duyarlılık Testi
ALS	Agglutinin-Like Sequence
ATCC	American Type Culture Collection
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHS	Kitin Sentaz
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
dECOFF	Türevlendirme yöntemiyle hesaplanmış epidemiyolojik sınır değer
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ECOFF	Epidemiyolojik sınır değer
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
EPA	Çevre Koruma Ajansı
FDA	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
HCCA	α -Cyano-4-hydroxycinnamic acid
HSGM	Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü
ITS	Internal Transcribed Spacer
KOB	Koloni Oluşturan Birim

KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MALDI-TOF MS	Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight Mass Spectrometry
MİK	Minimum İnhibitör Konsantasyon
MYA	Microorganism Yeast American Type Culture Collection
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RNA	Ribonükleik Asit
RPM	Dakikadaki Devir Sayısı
rRNA	Ribozomal Ribonükleik Asit
SAP	Salgısal Aspartil Proteazlar
SD	Standart Sapma
SDA	Sabouraud Dextrose Agar
SNP	Tek Nükleotid Polimorfizmi
SYO	Sensititre YeastOne
TPN	Total Parenteral Beslenme
TSB	Tryptic Soy Broth

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. CHROMagarda üremiş <i>C. auris</i> kolonileri	20
Şekil 3.1. Sensititre YeastOne YO10 Antifungal Duyarlılık	
Panelinin inokülasyon ve inkübasyon sonrası görüntüsü	46
Şekil 4.1. Cinsiyete göre hastaların dağılım yüzdesi	51
Şekil 4.2. Yoğun bakım ve diğer servisler arasında dağılım yüzdesi	53
Şekil 4.3. Mortalite ve taburculuk yüzdesi	55

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1. <i>C. auris</i> kladlarının karşılaştırmalı özellikleri	11
Tablo 2.2. Ekinokandin grubu antifungallerin erişkin ve pediatrik doz önerileri	35
Tablo 2.3. CDC tarafından belirlenen <i>C. auris</i> geçici MİK sınır değerleri	37
Tablo 3.1. Sensititre YeastOne YO10 Antifungal Duyarlılık test plağındaki antifungal ajanların yerleşimi ve konsantrasyonları	46
Tablo 4.1. <i>C. auris</i> kandidemisi gelişen hastaların demografik özellikleri	50
Tablo 4.2. Eşlik eden hastalıkların dağılımları	52
Tablo 4.3. <i>C. auris</i> kandidemisi gelişen hastaların klinik servislere göre dağılımı	53
Tablo 4.4. Hastalarda saptanan başlıca risk faktörleri	54
Tablo 4.5. <i>C. auris</i> üremesi öncesi klinik süreçlere ait süre dağılımları	55
Tablo 4.6. Risk faktörleri ve mortalite bulgularının değerlendirilmesi	57
Tablo 4.7. <i>C.auris</i> üremesi öncesi alınan antibiyotik tedavileri	58
Tablo 4.8. <i>C.auris</i> üremesi öncesi alınan antifungal tedaviler	58
Tablo 4.9. İzolatlarımızın antifungal MİK sonuçları	60
Tablo 4.10. <i>C. auris</i> izolatlarının CDC geçici sınır değerlerine göre yapılan antifungal duyarlılık değerlendirmesi	61
Tablo 4.11. <i>C. auris</i> izolatlarının EUCAST ECOFF sınır değerlerine göre yapılan değerlendirilmesi	62

Tablo 4.12. <i>C. auris</i> izolatlarının EUCAST sınır değerlerine göre yapılan değerlendirmesi	62
Tablo 4.13. Bir hastadan farklı tarihlerde izole edilen <i>C. auris</i> suşlarına ait antifungal duyarlılık profillerinin karşılaştırması	63



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde hastane kökenli enfeksiyonların neden olduğu artan morbidite, mortalite ve sağlık harcamaları, enfeksiyon kontrolüne yönelik araştırmaların ve önleyici uygulamaların önemini giderek artırmaktadır. Her sağlık kuruluşunun kendi hasta popülasyonunu, hastane florasını oluşturan mikroorganizmaları, bunların direnç paternlerini ve hastane enfeksiyonlarının sıklığını ve dağılımını iyi tanıması; etkili enfeksiyon kontrol stratejilerinin oluşturulmasında temel teşkil etmektedir (1) Son yıllarda invaziv fungal enfeksiyonların görülme sıklığında dünya genelinde belirgin bir artış bildirilmiştir. Özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda fırsatçı mantar enfeksiyonlarının insidansı, geçmiş yıllara kıyasla anlamlı şekilde yükselmiştir (2,3).

Yaşam süresinin uzaması, onkolojik tedaviler, organ nakilleri, immünsüpresif ilaçların daha yaygın kullanımı, uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik tedavileri ve invaziv girişimlerin artması; yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören hastalarda nozokomiyal kandida enfeksiyonlarının daha sık gözlenmesine neden olmaktadır (4,5). Bu durum, ciddi sonuçları olan sistemik enfeksiyonlara ve beraberinde yüksek oranda morbidite ile mortaliteye yol açmaktadır. Yoğun bakımda yatan hastalarda kandidemi, gecikmiş tanı ve antifungal direnç gibi nedenlerle ölüm oranlarını (%60'a varan oranda) önemli şekilde etkilemektedir (5,6).

Candida auris (*C.auris*) çoklu ilaç direnci, çevresel kalıcılığı ve sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlara neden olma potansiyeli ile dikkat çeken bir fungal patojendir. *C. auris*, hastane ortamlarında aylarca varlığını sürdürebilir, rutin dezenfektanlara dirençli olabilir. Çevresel dayanıklılık, tanı zorlukları ve artan antifungal direnç nedeniyle *C. auris*, sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyonlarda küresel çapta halk sağlığını tehdit eden bir etken olarak kabul edilmektedir. Hastane ortamlarında uzun süre canlı kalabilme özelliği, enfeksiyon kontrol önlemlerinin etkinliğini azaltmakta ve salgın riskini artırmaktadır. Çoklu dirençli hatta pan-dirençli suşların bildirilmesi, enfekte veya kolonize hastalarda yüksek mortalite oranları ile birlikte seyretmesi, *C. auris*'i hem halk sağlığı tehdidi hem de klinik açıdan öncelikli bir patojen haline getirmiştir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde

uzun süreli yatış, mekanik ventilatör desteği, invaziv girişimler, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gibi faktörlerle ilişkili enfeksiyonlar, santral venöz kateter, parenteral beslenme ve cerrahiler gibi risk faktörleri, *C. auris* gelişme olasılığını artırmaktadır. Bu özellikleri nedeniyle CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ve DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından öncelikli patojen olarak sınıflandırılmıştır. CDC 2019 raporunda “urgent threat” olarak tanımlanan ilk fungal patojendir (7,8)

Bu çalışmanın amacı, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde Ocak 2024–Haziran 2025 yılları arasında takip edilen ve kan kültürlerinde *C. auris* izole edilen hastaların klinik ve demografik özelliklerini incelemek; eşlik eden komorbiditeleri, risk faktörlerini, mortalite oranlarını ve tedavi süreçlerini değerlendirmektir. Ayrıca, hastalardan izole edilen *C. auris* suşlarının antifungal duyarlılıkları test edilerek, direnç paternleri analiz edilmiş ve olası pan-dirençli ya da çoklu dirençli suşların varlığı ortaya konmuştur. Bu sayede hem yerel antifungal direnç verilerinin oluşturulması hem de enfeksiyon kontrol önlemleri ve ampirik tedavi algoritmalarının güncellenmesine katkı sağlanması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kandida Türleri

2.1.1. Genel Özellikleri

Kandidalar, insanlarda hastalık yapabilen önemli fungal patojenler arasında yer almaktadır. Yaklaşık 150 kandida türü tanımlanmış olup bunlardan sadece az bir kısmı insanlarda kolonizasyon ya da enfeksiyon oluşturmaktadır. Çevrede yaygın olarak bulunabilen bu maya mantarları, konak savunma sisteminin baskılandığı durumlarda invaziv enfeksiyonlara yol açabilmektedir (9)

Klinik açıdan önemli kandida türleri; gastrointestinal sistem, solunum yolları, genitoüriner sistem, cilt ve tırnak gibi vücut bölgelerinde kolonize olabilir. Ayrıca hastane yüzeylerinden, cihazlardan ve sağlık çalışanlarının ellerinden de izole edilebilir. *Candida albicans* gibi bazı türlerin yüzeylerde uzun süre hayatta kalabildiği, hastanedeki yüzeylerde 4 aya kadar canlı kalabildiği bilinmektedir (10,11)

2.1.2. Morfoloji, Kültür ve Biyokimyasal Özellikleri

Kandidalar, Ascomycotina bölümünün Saccharomycotina takımında yer alır. Morfolojik olarak yuvarlak veya oval, 2-7 x 3-8,5 µm boyutunda, tomurcuklanarak çoğalan maya formunda (blastospor) mantarlardır. Deri ve gastrointestinal sistem mukozasının doğal florasında bulunurlar. Bazı istisnalar haricinde hepsi 25°C ya da 37°C'de 2-3 günde, pH 5,5 olan sabouraud dekstroz agarda 2-3 mm çapında, beyaz veya krem renginde, düzgün yüzeyli veya göbekli mat ya da parlak koloniler oluştururlar (12).

Mikroskopik incelemede maya hücreleri, psödohif ve hif formları gözlemlenebilir. Bu yapıların saptanmasında potasyum hidroksit, kalsifluor beyazı, giemsa ve gram gibi boyama yöntemlerinden yararlanılır (13).

Kandidalar rutin kan kültürü sistemlerinde üretilebilir ve özel mantar besiyerlerine ihtiyaç duymadan gelişebilir. Ancak, zenginleştirilmiş ortamlar (Sabouraud dekstroza agar, beyin-kalp infüzyon agar gibi) daha hızlı ve yoğun olarak üremelerini sağlar (10).

Tür tanımlamasında karbonhidrat asimilasyonu, fermantasyon testleri, üreaz üretimi gibi metabolik testler kullanılmakla birlikte günümüzde otomatize sistemler, özellikle MALDI-TOF MS (matriks assisted lazer desorption ionization time of flight massspectrometry) sıklıkla tercih edilmektedir (14).

2.1.3. Klinik

Kandida türlerinin yaptığı enfeksiyonlar, yüzeysel ve mukokutanöz enfeksiyonlardan sistemik kandidemi ve metastatik organ tutulumuna kadar geniş bir klinik spektrum oluşturur. İnvaziv kandidiyaz, yoğun bakımda yatan veya immünsüprese hastalarda önemli morbidite ve mortaliteye yol açan bir hastalığa dönüşmektedir (15).

Yüzeysel kandida enfeksiyonları arasında vulvovajinit, oral kandidiyaz, özefajit, cilt ve tırnak enfeksiyonları yer alır. Bu tablolar genellikle immünkompetan bireylerde lokalize seyrederek ve uygun lokal tedavi ve hijyen önlemleriyle kolayca tedavi edilebilir (16).

Ancak invaziv kandidiyaz tablosuna ilerlediğinde, hastalarda yüksek ateş, titreme ve sepsis sepsis gibi ciddi klinik bulgular görülebilir. Antibiyotik tedavisine rağmen düzelmeyen ateş ve persistan sistemik semptomlar da bu tabloyu düşündürmelidir. Kandidemi, kalp kapak enfeksiyonu (endokardit), göz içi enfeksiyon (endoftalmi), kemik eklemler enfeksiyonları, menenjit ve osteomyelit gibi organ tutulumlarına neden olabilir. Non-albicans türlerinin yaygınlaşması ile bu klinik riskler artmıştır (9,17).

Yoğun bakım ünitesinde invaziv kandidiyaz gelişen hastalarda mortalite oranı %30–50 arasında değişmektedir. Özellikle *C. auris* gibi dirençli suşlarda mortalitenin daha yüksek olduğu saptanmaktadır (15).

2.2. Kandidemi

2.2.1. Tanımı

Kandidemi, kandaki kandida türlerinin varlığıyla karakterize edilen ve invaziv kandidiyazın en yaygın klinik formudur. Son yıllarda hem albicans dışı kandida türlerinde hem de antifungal dirençli izolatlarda artış görülmektedir. Kandidemi, yoğun bakım ünitelerinde ve immünsüprese bireylerde yüksek morbidite ve mortalite oranlarıyla ilişkili önemli bir sağlık sorunudur (18). Kandidemiler genellikle endojen (örneğin gastrointestinal translokasyon) veya eksojen (örneğin santral venöz kateter, kontamine tıbbi cihazlar veya sağlık çalışanlarının elleri yoluyla) kaynaklı olabilir. Klinik olarak primer ve sekonder kandidemi olarak ikiye ayrılır. Primer kandidemi genellikle kandida türlerinin mukozal yüzeylerden (özellikle gastrointestinal sistem) translokasyonu ya da intravenöz kateter gibi cihazlar aracılığıyla direkt kan dolaşımına geçişi sonucu oluşur. Sekonder kandidemi ise genellikle intraabdominal enfeksiyonlar veya enfekte periton diyaliz kateterleri gibi odaklardan hematolojik yayılım ile ortaya çıkar (19,20).

2.2.2. Patogenezi

Kandida türleri, insan deri ve gastrointestinal sisteminin normal mikrobiyotasında yer alan komensal mayalardır ve sağlıklı bireylerin yaklaşık %60'ında kolonizasyon göstermektedir. Bu nedenle, invaziv kandidiyaz genellikle, konak savunmasının zayıfladığı durumlarda artmış ya da anormal kolonizasyonun bir sonucu olarak gelişmektedir(10).

Kandida enfeksiyonlarının gelişiminde temel olarak üç unsur rol oynamaktadır: Kandida türü ile kolonizasyon, fiziksel bariyerlerin (mukoza ve deri) bütünlüğünün bozulması ve konağın bağışıklık sistemindeki disfonksiyonlar.

Antibiyotik tedavisi, gastrointestinal mikrobiyotayı baskılayarak kandida kolonizasyonuna olanak tanır. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, bağırsakta bakteriyel rekabetin azalmasına ve kandida türlerinin çoğalmasına neden olur. Bu durum, özellikle yoğun bakım hastalarında invazif kandidiyaz gelişiminde kritik rol oynar.

Doğal bağışıklık sistemi, kandida enfeksiyonlarına karşı ilk savunma hattıdır. Nötrofiller, monositler, makrofajlar ve doğal öldürücü hücreler gibi fagositik hücreler, kandida türlerini tanıyarak ortadan kaldırmaya çalışır. Nötrofiller, özellikle blastosporları fagosite eder ve psödohif yapılarında hasar oluşturarak etkisiz hale getirir(21)

Hücrel bağışıklığın zayıfladığı durumlarda, kandida invazyonu kolaylaşır. Özellikle nötropeni, granülositopeni varlığı, edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromu, kemoterapi tedavisi veya hematolojik maligniteler varlığında invazif kandidiyaz riski yüksektir. Bu hastalarda sistemik enfeksiyon gelişme olasılığı belirgin şekilde artar (22)

2.3. *Candida Auris*

2.3.1. Genel Bilgiler

C. auris, çoklu ilaç direnci, çevresel kalıcılığı ve sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlara neden olma potansiyeli ile öne çıkan bir fungal patojendir. *C. auris*, hastane ortamlarında aylarca varlığını sürdürebilir, rutin dezenfektanlara dirençli olabilir. Çevresel dayanıklılık, tanı zorlukları ve artan antifungal direnç nedeniyle *C. auris*, sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyonlarda küresel bir halk sağlığı tehdidi olarak kabul edilmektedir. Hastane ortamlarında uzun süre hayatta kalabilme özelliği, enfeksiyon kontrol önlemlerinin etkinliğini azaltmakta ve salgın riskini artırmaktadır.

Bu özellikleri nedeniyle CDC ve DSÖ tarafından öncelikli patojen olarak sınıflandırılmıştır. CDC 2019 raporunda “urgent threat” olarak tanımlanan ilk fungal patojendir(7,8).

2.3.2. Tarihçesi

Mantar patojenleri her yıl bir milyardan fazla insan enfeksiyonuna neden olmakta ve bu da yılda 1,6 milyondan fazla ölüme yol açmaktadır (23). *Candida albicans* hala en sık izole edilen tür olsa da, non-albicans türlerinde artış bildirilmiştir. *C. auris*, ilk olarak 2009 yılında Japonya'da hastanede yatan bir hastanın dış kulak yolu örneğinden izole edilmiş, izole edildiği anatomik bölgeye atıfla 'auris' ismi verilmiştir(24).

Her ne kadar *C. auris* ilk kez 2009 yılında izole edilmiş olsa da, retrospektif çalışmalar bu türün ilk izolatlarının 1996 yılına kadar uzandığını ortaya koymuştur. Aynı yıl Güney Kore’de yapılan retrospektif bir çalışmada, 1996 yılında kan kültüründen izole edilen bir suşun *C. auris* ile %100 genetik benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Bu da *C. auris*’in klinik ortamda 2009’dan önce de var olduğunu ve invaziv enfeksiyonlara neden olabileceğini ortaya koymuştur(25).

2004–2006 yılları arasında Güney Kore’de *C. haemulonii* ile fenotipik benzerlik gösteren, ancak genetik analizlerle farklılık saptanan bazı maya izolatlarının gerçekte *C. auris* olabileceği öne sürülmüştür (26).

Takip eden yıllarda Hindistan, Pakistan, Güney Afrika, Güney Amerika, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) bildirilen salgınlar, *C. auris*’in hızlı bir biçimde küresel bir sağlık tehdidine dönüştüğünü göstermiştir. Özellikle 2024 yılında Avrupa ve Amerika’da antibiyotik direncinin de eşlik ettiği büyük salgınlar raporlanmıştır (27,28).

2.3.3. Taksonomisi

C. auris, Ascomycota şubesi, Pichiomycetes sınıfı, Serinales takımı, Debaryomycetaceae ailesi, Candida cinsinden bir maya mantarıdır (24).

C. auris, filogenetik olarak *Candida haemulonii* ve *Candida lusitanae* ile ilişkili olan bir maya türüdür. *Candida haemulonii* kompleksi, fırsatçı insan patojenleri olan *C. haemulonii sensu stricto*, *C. duobushaemulonii* ve *C. haemulonii var. vulnera* türlerini içermektedir. Ayrıca, *C. auris*, *C. pseudohaemulonii* ve *C. vulturna* türleriyle de filogenetik olarak yakından ilişkilidir ve bu nedenle sıklıkla aynı kompleks içerisinde değerlendirilir. Tanı yöntemlerinde kaydedilen gelişmeler sayesinde, *C. auris*'in doğru şekilde tanımlanması mümkün hale gelmiştir (29).

Son çalışmalarla birlikte şimdi *C. auris* 'in altı ayrı klada ayrıldığı kabul edilmektedir. Dört büyük genetik klad: Klad I (Güney Asya, Hindistan), Klad II (Doğu Asya, Japonya ve Kore), Klad III (Afrika, Güney Afrika) ve Klad IV'tür. (Güney Amerika, Venezuela). 2021 yılında İran kaynaklı izolatların oluşturduğu beşinci bir klad (Klad V) tanımlanmıştır. Yeni keşfedilen Klad VI, başta Bangladeş ve Singapur olmak üzere Güneydoğu Asya kaynaklı izolatlardan tanımlanmıştır. Bu genetik ayırım, coğrafi yayılımı ve antifungal duyarlılık paternleri açısından önemlidir (30).

Her klad, aralarında on binlere varan tek nükleotid polimorfizmi (SNP) farkı içerir. Bu da farklı coğrafi bölgelerde eş zamanlı ve bağımsız ortaya çıkışları destekler. Antifungal direnç profilleri kladdan klada belirgin farklılık gösterir: Klad I ve III, yüksek flukonazol ve ekinokandin direnci gösterirken; Klad II, V ve VI genellikle daha duyarlıdır (31).

- Klad I – Güney Asya: Yüksek direnç profili gösterir.
- Klad II – Doğu Asya: Daha duyarlı antifungal profile sahip olup genellikle dış kulak izolasyonlarından elde edilir ve invaziv enfeksiyonlara nadiren yol açar.
- Klad III – Afrika: Yüksek direnç profili gösterir.
- Klad IV – Güney Amerika: Yüksek direnç profili gösterir.
- Klad V – İran kaynaklı: Daha düşük antifungal direnç profili gösterir.
- Klad VI – Güneydoğu Asya (Bangladeş/Singapur): Daha düşük antifungal direnç profili gösterir.

2.3.4. Epidemiyolojisi

C. auris, ilk olarak 2009 yılında hastaneye yatırılan 70 yaşındaki bir Japon hastanın kulak kanalında keşfedilmiştir, ancak geriye dönük olarak yapılan ilk izolasyon 1996 yılına dayanmaktadır (24).

SENTRY antimikrobiyal sürveyans programı kapsamında 1997–2016 yılları arasında 41 ülkeden 150 sağlık merkezinden toplanan 20.788 invaziv *Candida* spp. izolatu incelenmiştir. Programda, 2009 yılı öncesinde *C. auris* izolatına rastlanmamış, ilk altı izolat 2009, 2013, 2014, 2015 ve 2016 yıllarında bildirilmiş; bunların tümü hastane kaynaklı kan kültür izolatlarından elde edilmiş ve hepsi flukonazole dirençli bulunmuştur.

Bu uluslararası veriler ışığında, Güney Afrika, Hindistan ve Kuveyt’te farklı hastanelerde bildirilen *C. auris* vakaları güçlü bir şekilde sağlık bakım ortamlarıyla ilişkilendirilmiş; izolatlar arasında klonal benzerlik tespit edilmiştir. Literatürdeki olguların çoğunun sağlık hizmetleriyle ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (32,33).

Avrupa’daki en erken vakaya ilişkin retrospektif analizler bu organizmanın 2007 yılında Hindistan’dan gelen bir vakada izole edildiğini ortaya koymuştur. Bu izolat, Güney Asya kökenli klad I’e ait olup, Fransız Ulusal İnvaziv Mikozylar ve Antifungaller Referans Merkezi tarafından, tanımlanamayan suşların rutin veri tabanı karşılaştırmalarında yeniden analiz edilmesiyle belirlenmiştir (34).

Avrupa’daki ilk salgınlar ise 2015 baharında bildirilmiştir. Türkiye’de ilk *C. auris* enfeksiyonu, Mart 2021’de İstanbul’daki bir yoğun bakım hastasının kan kültüründen izole edilmiş, bu vaka cerrahi sonrası yoğun bakım süreci içinde tanımlanmıştır (35). Takibinde yapılan çalışmalarda da sporadik vakalar olarak başka olgular bildirilmiştir (36,37). Kulaklı ve ark. (38) ise İzmir’den komplikasyonlu diyabetik ayak enfeksiyonu sonucunda ilk lokal *C. auris* izolasyonunu raporlamıştır.

Küresel düzeyde, *C. auris* altı kıtada 40’tan fazla ülkede izole edilmiştir ve sağlık hizmeti sunulan alanlarda salgınlara neden olarak halk sağlığı açısından ciddi bir sorun haline gelmiştir (39).

Amerika Birleşik Devletleri, günümüzde *C. auris* açısından en fazla vakanın bildirildiği ülke konumundadır. 2023 yılında yalnızca klinik örneklerden bildirilen vaka sayısı 4.514'e ulaşmıştır. CDC verilerine göre New York, 2025 itibarıyla yaklaşık 1.795 vaka ile en çok bildirimin yapıldığı eyalet olmuştur. 2016–2023 yılları arasında ülkede toplam 10.788 klinik vaka ve 21.195 koloni taşıyıcısı saptanmış; koloni taşıyıcılarının %6,9'unun klinik vakaya, %2,8'inin ise kan kültürü pozitifliğine ilerlediği bildirilmiştir. Bu durum, erken tanı, çevresel sürveyans ve izolasyon önlemlerinin ne denli hayati olduğunu göstermektedir (40).

Avrupa genelinde 2020 yılında 335 olan vaka sayısı 2021 yılında 655'e yükselmiş; özellikle İngiltere, İtalya ve İspanya gibi ülkelerde hastane kaynaklı salgınlar görülmüştür (41).

Moleküler epidemiyolojik çalışmalar, *C. auris*'in tüm genom dizileme teknikleriyle analiz edilmesi sonucunda, binlerce SNP farkına dayalı olarak altı büyük klada (Klad I–VI) ayrıldığını göstermektedir: Güney Asya (Klad I), Doğu Asya (Klad II), Afrika (Klad III), Güney Amerika (Klad IV), İran (Klad V) ve Endonezya/Malezya (Klad VI). Bu kladlar, yalnızca filogenetik olarak değil, aynı zamanda antifungal direnç paternleri ve epidemiyolojik davranışları bakımından da belirgin farklılıklar göstermektedir. Özellikle Klad IV, daha sabit bir genetik yapı gösterirken; Klad V ve VI, *C. auris*'in bilinmeyen genetik çeşitliliğini ortaya koymakta ve sürveyansın önemini vurgulamaktadır (39). Bu kladların karşılaştırmalı özellikleri Tablo 2.1'de özetlenmiştir (30,33,42,43).

Tablo 2.1. *C.auris* kladlarının karşılaştırmalı özellikleri

Özellik	Klad I	Klad II	Klad III	Klad IV	Klad V	Klad VI
Coğrafi Köken	Güney Asya (Hindistan, Pakistan)	Doğu Asya (Japonya, Güney Kore)	Afrika (Güney Afrika)	Güney Amerika (Venezuela, Kolombiya)	İran (tekil vakalar)	Endonezya/Malezya (yeni tanımlandı)
Genetik Farklılık	Belirgin, geniş yayılım	Genetik olarak en farklı klad	Orta düzey farklılık	Klad I'e genetik olarak yakın	Çok az izolat, benzersiz	Yeni, sınırlı verili, farklı
Antifungal Direnci	Yüksek (flukonazol, ekinokandin)	Düşük (genelde duyarlı)	Orta-yüksek (özellikle flukonazol)	Yüksek (çoklu direnç yaygın)	Bilinmiyor (az izolat)	Düşük-orta (erken verilere göre)
Amfoterisin B Direnci	%30'a kadar dirençli	Genelde duyarlı	Orta direnç	%30'a kadar dirençli	Bilinmiyor	Genelde duyarlı (erken veri)
Ekinokandin Direnci	<%5, ama bazı salgınlarda artış	Çok nadir	Bazı izolatlarda	Bildirilmiş	Veri yetersiz	Nadir
Flukonazol Direnci	%90+ dirençli	Düşük	%50-70 dirençli	%90+ dirençli	Bilinmiyor	Düşük-orta
Salgınlarla İlişki	Evet, yaygın	Hayır (izole vakalar)	Evet	Evet	Hayır	Şu anda hayır
Tanı Zorluğu (MALDI-TOF)	Orta düzey	Tanımlanması daha zor	Orta	Orta	Bilinmiyor	Bilinmiyor
PCR ile Tespiti	Mümkün	Mümkün	Mümkün	Mümkün	Veri yok	Veri yok
Referans Genom	Mevcut	Mevcut	Mevcut	Mevcut	Kısıtlı	Henüz yayımlanmadı

2.3.5. Virülans Faktörleri

C. auris, diğer kandida türlerine kıyasla birçok yönden farklılık gösteren, çok ilaca dirençli, çevresel stres faktörlerine dayanıklı ve tanıda zorluk çıkarabilen bir maya türüdür. Hastane yüzeylerinde uzun süre canlılığını koruyabilmesi ve farklı stres koşullarına uyum sağlayabilmesi, enfeksiyon kontrolünü güçleştirmektedir. Virülans faktörleri arasında hifa oluşumu, fosfolipaz ve proteinaz aktivitesi, adezyon yeteneği, biyofilm oluşumu, hücre morfolojik varyasyonlar (toplu ve tek hücreli formlar) ile termotolerans ve osmotolerans bulunur (44).

2.3.4.1. Termotolerans

C. auris, yüksek termotolerans özelliği ile dikkat çeken bir maya türüdür. Genellikle 30-42 °C arasında büyüme gösterir; optimum büyüme sıcaklığı 37-40 °C'dir. Bazı izolatların ise 47 °C gibi yüksek sıcaklıklarda dahi büyüebildiği bildirilmiştir(45,46).

2.3.4.2. Adezyon

Adezin proteinlerinin epitel, endotel ve mukoza hücrelerine tutunmayı sağlaması kolonizasyonun ilk aşaması olarak kabul edilmektedir. Özellikle kateteri mevcut olan hastalarda, kandida türlerinin tıbbi cihaz yüzeylerine tutunması ve biyofilm oluşturmalarının kandidemi gelişimine ve antifungal direnç oranlarının artmasına katkı sağladığı bilinmektedir (47).

2.3.4.3. Fenotipik Değişim ve Morfogenez

Kandida türleri, konak savunma mekanizmalarından kaçınmak ve çevresel koşullara uyum sağlamak amacıyla fenotipik değişim gösterir. *C. albicans*'ta gözlemlenen “beyaz-opak” geçişi ile tomurcuklanan hücrelerden filamentöz yapılara geçiş gibi morfolojik değişiklikler, hem virülansın hem de antifungal direnç mekanizmalarının evrimsel temelini oluşturur(48,49).

Fenotipik değişim, çevresel sinyallere hızlı adaptasyon sağlaması açısından patojenik mantarlar için temel bir stratejidir. Kandida türlerinde gözlenen bu geçişler, enfektif potansiyelin artmasına neden olur (50).

C. auris, çevresel koşullara bağlı olarak hücresel morfolojisinde değişkenlik gösterebilmektedir. Dağınık hücre diziliminden kümelenmiş yapıya, tek hücreli formdan filamentöz forma geçiş yapabilir. Bu fenotipik heterojenite, virülansını ve çevresel adaptasyon yeteneğini artıran önemli bir özelliktir (50,51).

Yapılan deneysel çalışmalarda, *C. auris*'in %10'dan yüksek NaCl konsantrasyonlarına tolerans gösterebildiği ve bu hipersalin ortamlarda psödohif benzeri yapılar geliştirdiği gösterilmiştir. Bu durum, morfolojik değişimlerin yalnızca konak adaptasyonunda değil, çevresel streslere karşı da koruyucu bir yanıt mekanizması olduğunu düşündürmektedir (50).

C. auris, tomurcuklanarak çoğalan bir mayadır. Bazı suşlar, tomurcuklanan hücreleri serbest bırakmayarak psdohifal benzeri kümelenmiş yapılar oluşturur. Bu yapı, yüzeylerde daha uzun süre kalıcılığa neden olurken, invaziv enfeksiyon potansiyelini de artırabilir (52,53). Çevresel koşullardaki değişikliklere yanıt olarak *C. auris*'in hifa benzeri yapılar oluşturduğu da gösterilmiştir. Yuvarlak maya formundan filamentöz morfolojiye geçiş, doku invazyonunu kolaylaştırarak enfeksiyonların daha şiddetli seyretmesine yol açabilir (54). Kesin mekanizmalar net olarak anlaşılamamıştır, ancak önceki çalışmalar, incelenen suşun hifal oluşum göstermeden de orta derecede invaziv enfeksiyona neden olabileceğini göstermiştir. İnvazyon mekanizmasına, endositozu kolaylaştıran hücre duvarı bileşenlerinin aracılık edebileceği varsayılmaktadır (55).

Her iki hücre tipi de biyofilm oluşturabilse de, kmelenmeyen hücreler daha güçlü biyofilmler geliştirir ve bu nedenle kümelenen izolatlara göre artan virülans ve patojenite ile ilişkilidir (52).

C. auris'in morfolojik değişim mekanizmalarını başlatan etkenlerin anlaşılması kritik öneme sahiptir. Yapılan alışmalar hidroksiüre, deoksiribonükleik asit (DNA) hasar yanıtı, uzun kodlamayan ribonükleik asit (RNA) silinmesi gibi genotoksik stres etkenlerinin ve yüksek tuz konsantrasyonlarının, filamentöz form gelişimini uyarabileceğini göstermektedir (56–58).

Bu bulgular, *C. auris*'in zorlu çevresel koşullarda hayatta kalma stratejisi olarak morfolojik geçişleri kullandığını göstermektedir; ancak bu geçişler sırasında hücre duvarı bileşiminin nasıl değiştiği halen net olarak bilinmemektedir. Kandida türleri üzerine yapılan önceki araştırmalar, enfeksiyon sürecinin başlangıcında

adezyon ve konak yüzeylerinde kolonizasyonun yer aldığını; bu sürecin biyofilm oluşumunu tetiklediğini ve sonrasında adeziv özelliklere sahip, lizis etkili hidrolitik enzimlerin sekresyonuna yol açabileceğini ortaya koymuştur(59).

2.3.4.4. Enzim Aktivitesi

C. auris'in patogenezinde önemli yer tutan salgısal aspartil proteinazlar (SAP), konak proteinlerinin yıkımını sağlayarak adezyon, invazyon ve immün sistemden kaçışı kolaylaştırır (32). Çoğu suş aktif SAP üretimi sergilemektedir, bu aktivitenin biyofilm oluşumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (60). *C. auris*'te yedi SAP geni tanımlanmış olup, özellikle Sapa3 virülans faktörü olarak öne çıkmaktadır ve Ras/cAMP/PKA sinyal yolu üzerinden biyofilm oluşumunu düzenlemektedir (61).

Fosfolipaz enzimleri, konak hücre membranındaki fosfolipidleri parçalayarak dokuya penetrasyonu kolaylaştırır. *C. auris* suşlarının çoğu zayıf fosfolipaz aktivitesi sergilemektedir (60).

Benzer şekilde, esteraz enzimi de ester bağlarını parçalayarak enfeksiyon sürecine katkıda bulunur; ancak *C. auris* suşlarında düşük düzeyde esteraz aktivitesi tespit edilmiştir (62).

2.3.4.5. Biyofilm Üretimi

Biyofilm; mikroorganizmaların hem canlı hem de cansız yüzeylere yapışarak, salgıladıkları ekzopolisakkarit matriks içerisinde bulundukları, birbirine ve bulunduğu yüzeye geri dönüşü olmayan bir şekilde tutundukları, genellikle konvansiyonel tedavilere dirençli yapılardır. Bu yapı hem antifungal ajanların hedefe ulaşmasını engelleyerek tedavi etkinliğini azaltmakta hem de konağın immün yanıtını zayıflatarak enfeksiyonun persiste olmasına neden olmaktadır (63)

Kandida türleri arasında biyofilm oluşturma yeteneği, virülansın önemli bir belirleyicisidir. Özellikle santral venöz kateter gibi yabancı cisimlerin yüzeylerinde oluşan biyofilm, sistemik yayılım riski taşıyan enfeksiyon odakları haline

gelebilir. Bu durum, biyofilm matrisinin antifungal ajanlara karşı fizyokimyasal bir bariyer görevi görmesinden kaynaklanmaktadır (64).

C. auris'in biyofilm oluşturma kapasitesinin, *C. albicans* gibi türlere göre daha sınırlı olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca, *C. auris* biyofilmlerinin homojen maya hücrelerinden oluştuğu belirtilmiştir. Biyofilm oluşumu sırasında salgılanan ekstraselüler veziküllerin hem epitel hücre adezyonunu artırdığı hem de antifungal direnç gelişimine katkı sağladığı gösterilmiştir (60,65). Yakın tarihli bir çalışma, bu ekstraselüler veziküllerin amfoterisin B (Amb) gibi antifungal ajanlara maruz kalırsa bile *C. auris*'in canlı kalmasına katkıda bulunduğunu göstermiştir (66).

Kandida türlerinin konak dokularına ve cansız yüzeylere tutunmasını sağlayan ana yapısal bileşenlerden biri, hücre duvarında yer alan ALS (Agglutinin-Like Sequence) proteinleridir. Bu glikoproteinler, aynı zamanda hücreler arası agregasyon ve biyofilm gelişimi açısından da kritik rol oynamaktadır (47,67)

Yakın tarihli bir çalışmada, farklı *C. auris* suşlarının koloni oluşturma ve biyofilm geliştirme kapasitelerinde önemli fenotipik değişkenlikler olduğu bildirilmiştir. Özellikle agregasyona eğilimli suşların, deri kolonizasyonu ve biyofilm oluşumu açısından daha yüksek yetenek sergilediği gösterilmiştir. Genomik düzeyde yapılan incelemeler, bu suşlarda ALS4 geninde amplifikasyon saptandığını ortaya koymuştur (68)

C. auris'in biyofilm oluşturarak hastane ortamında uzun süre yaşayabildiği ve kontamine yüzeylerde kuru biyofilm formunda haftalarca, hatta aylarca enfektif kalabildiği bildirilmektedir. Bu durum, enfeksiyon kontrol önlemleri açısından ciddi bir zorluk yaratmaktadır (69,70).

C. auris, biyofilm matriksi mannan-glukan polisakkaritleri açısından zengindir. Dominguez ve ark. (71) çalışmalarında matriksin tahrip edilmesinin ardından, test edilen tüm *C. auris* biyofilm izolatlarında flukonazole duyarlılığın anlamlı şekilde arttığını gözlemlemiştir.

Biyofilm oluşumu, hücrelerin antifungal ajanların potansiyel olarak öldürücü konsantrasyonlarına maruz kalma düzeyini azaltır. Bu durum, biyofilm ile ilişkili mantar enfeksiyonlarında gözlenen artmış antifungal ilaç direncine katkıda bulunmaktadır (72).

Biyofilm matriksi yalnızca ilaç direncine katkıda bulunmakla kalmaz, aynı zamanda konak bağışıklık sisteminden kaçışta da önemli bir rol oynar. Örneğin, *Candida albicans* biyofilm matriksinin nötrofil kaynaklı ekstrasellüler tuzakların oluşumunu engellediği gösterilmiştir; benzer mekanizmaların *C. auris* için de geçerli olabileceği düşünülmektedir (73).

2.3.4.6. Hücre Duvarının Yapısal Organizasyonu

C. auris'in patojenitesi, antifungal direnç mekanizmaları ve konak bağışıklığından kaçış stratejileri büyük ölçüde hücre duvarı yapısına bağlıdır. *C. auris*'in hücre duvarı, konak savunmasından kaçınmada, antifungal ajanlara dirençte ve çevresel strese adaptasyonda önemli roller üstlenmektedir. *C. auris* hücre duvarı bileşenlerinin yapısı virülansta önemli bir rol oynar. *C. auris* hücre duvarı, dış ve iç tabakalardan oluşan karmaşık bir yapıdır. Dış tabaka, yüksek oranda mannozillenmiş glikoproteinler ile yoğun bir şekilde kaplı fibrillerden oluşur. *C. auris*'in hücre duvarının bu mannan yapısı, adaptasyon ve bağışıklık yanıtından kaçışta kritik rol oynayan mannoz-a-1-fosfat yan zincirleri ile karakterize benzersiz bir yapıya sahiptir. Bu yapı; lineer O-bağlantılı mannan, dallı N-bağlantılı mannan (α -1,2, α -1,3 bağlantılı mannopiranoz) ve fosfolipomannan içerir (74). *C. auris*'in kendine özgü benzersiz mannan yapısı, *C. albicans*'tan ayrılmasına neden olur ve bağışıklık proteinleri ile etkileşimlerini etkiler. Bu farklı konfigürasyon, *C. auris*'in gelişmiş patojenitesi için kritik öneme sahiptir (75).

C. auris hücre duvarının en iç tabakası esas olarak β -(1,3)-glukan, β -(1,6)-glukan ve az miktarda kitin'den oluşur. Hücre duvarı tabakasının bileşenlerinin oranları ve organizasyonu, hücre duvarının yapı ve bütünlüğüne, konakçı bağışıklık sistemiyle etkileşimlerine katkıda bulunur (59).

Yapısal düzeyde incelendiğinde, *C. auris*'in hücre duvarı kendine özgü bir yapıdan oluşmaktadır. Bu özgünlük, α -(1,3)-glukan fraksiyonu, α -D-mannopiranoz

fraksiyonu, kitin kristallenme derecesi ve kitin asetilasyon derecesi olmak üzere dört temel metabolit fraksiyonunun miktarlarına bağlıdır. Pezzotti ve ark.'nın (76) analizleri, bu fraksiyonların miktarlarının kladlar ve alt kladlar arasında birkaç kat fark edebildiğini göstermiştir. Bu biyokimyasal farklılıklar, kladlar arasında gözlenen işlevsel çeşitliliğe önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır.

Bruno ve ark. (77), *C. auris*'in hücre duvarında yer alan mannan fraksiyonlarının, farklı kladlar arasındaki yapısal farklılıklarda belirleyici rol oynadığını ve bu yapıların iki özgün α -1,2 mannoz fosfat yan zinciri içeren MAN- α -1-fosfat motiflerinden oluştuğunu bildirmiştir. Bu istisnai glikan yapı, *C. auris*'in geleneksel antifungal ajanlara karşı direncinde ve klinik ortamlarda hızlı yayılma yetisinde etkili olabilir.

Tüm kandida türleri hücre duvarlarının yapısını değiştirme yeteneğine sahiptir. *C. auris*'teki genetik değişiklikler, mantar hücre duvarında yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açabilir (59). Bu farklı *C. auris* kladları ve alt klonlar arasında hücre duvarlarında ve membranlarda karakteristik yapısal farklılıkların varlığını açıklar (76). Örneğin, yeni bir çalışma, *C. auris*'in farelere enjekte edildiğinde agregatif bir forma geçebileceğini göstermiştir. Konak ortam tarafından indüklenen bu geçiş, hücre duvarı bütünlüğünü, hücre iskeleti özelliklerini ve hücre polarizasyonu düzenleyen genlerdeki genetik mutasyonlar tarafından yönlendirilir. Bu genetik değişiklikler agregatif fenotipe katkıda bulunur (78).

Kandida türleri genel olarak çevresel koşullara yanıt olarak hücre duvarı bileşimini değiştirebilirler. Bu yetenek, özellikle *C. auris*'te daha belirgin olup hem çevresel stres faktörlerine uyum sağlamak hem de antifungal ajanlara karşı direnç geliştirmek açısından kritik rol oynamaktadır (76). *C. auris*, sınırlı besin koşullarında, örneğin laktat gibi alternatif karbon kaynaklarına yönelmek zorunda kaldığında hücre duvarı biyosentezini yeniden düzenleyerek daha sert bir iç duvar tabakası oluşturur. Bu adaptasyon, hücrenin hayatta kalma kapasitesini artırır. Aynı zamanda glukan ve kitin yapılarının stabilitesi, hücre proliferasyonunun sürdürülebilmesi için kritik öneme sahiptir (79).

Hücre duvarı esnekliği, farklı kladlar arasında değişkenlik gösteren yapısal özelliklerle doğrudan ilişkilidir. Bu esneklik özellikle α -(1,3)-glukan gibi sert polisakkarit fraksiyonlarının miktarıyla ve organizasyonu ile ilişkilendirilmiştir (76). Ayrıca, dış çevresel etkilere ya da konak bağışıklığına karşı bireysel suşların gösterdiği direnç düzeyi, hücre duvarının geçirgenlik, hidrofobiklik ve sertlik dengesine bağlıdır (74). α -(1,3)-glikosidik bağlar, α -(1,6)-bağlara kıyasla daha hidrofobiktir, hücre duvarını daha sert, daha az geçirgen hale getirir. Bu bağların hücre duvarında baskın şekilde yer alması, antifungal ilaçlara karşı gelişen direncin artmasında önemli bir rol oynamaktadır (76).

Kitin fraksiyonu, belirli sayıda düzensiz polimer zincirlerinin bulunduğu bölgeler içerir. Bu rastgele yerleşmiş bölgeler kitin yapısını zayıflatır, bu da geçirgenliğin artmasına ve dolayısıyla hücrenin lizisine neden olur *C. auris*, *C. albicans*'a kıyasla daha düşük bir kitin içeriğine sahiptir, bu da hücre duvarını ozmotik strese daha esnek ve uyarlanabilir hale getirir (76).

Bazı antifungal bileşiklerin, özellikle ekinokandin sınıfından kaspofunginin, *C. auris* hücre duvarı üzerinde doğrudan etkileri gösterilmiştir. Kaspofungin, β -(1,3)-D-glukan sentaz enzimini kısmen inhibe ederek hücre duvarına β -(1,3)-glukanın katılımını azaltır. Bu durum, hücre duvarı bütünlüğünün bozulmasına, hücrede stres yanıtının tetiklenmesine ve adaptif hayatta kalma mekanizmaların devreye girmesine neden olur (80,81).

Bu adaptif yanıtlardan biri, kitin sentaz genlerinin (CHS1, CHS2) transkripsiyonel olarak upregülasyonu ile kitin sentezinin artırılmasıdır. Artan kitin düzeyi, azalan β -(1,3)-glukanın yerine geçerek hücre duvarını stabilize eder ve bu da antifungal direncin artmasına katkı sağlar (81,82).

2.3.6. Tanı Yöntemleri

C. auris enfeksiyonlarının yönetimindeki en önemli zorluklardan biri, antifungal tedavilerin gecikmeden başlanabilmesi için gerekli olan hızlı ve doğru tanıdır. Tanı süreci genellikle Chromagar™ gibi seçici ortamlar kullanılarak saf kolonilerin izole edilmesiyle başlar. Ardından, izolatlar biyokimyasal testler, moleküler teknikler veya MALDI-TOF MS gibi teknolojilerle tanımlanır (83). Ancak, mevcut yöntemlerle doğru, hızlı ve uygun maliyetli bir tanımlama testi elde etmek zor olabilmektedir. Bu durum, *C. auris*'in tür düzeyinde ayırt edilmesini sağlayacak yeni tanısal yaklaşımların geliştirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır (84).

Günümüzde, multilokus sekans tipleme ve tüm genom dizileme gibi yöntemler klon düzeyinde tanımlama için altın standart olsa da, bu yöntemler zaman ve maliyet açısından sınırlayıcıdır (85).

Konfokal raman spektroskopisi gibi gelişmiş optik tanı teknolojileri, canlı hücre kültürlerinde yüksek spektral ve mekansal çözünürlükle biyolojik veri çıkarımı sağlar. Bu yöntem, sadece klad düzeyinde tanımlamayı kolaylaştırmakla kalmaz, aynı zamanda *C. auris*'in virülans faktörleri, stres direnci ve metabolik profili hakkında bilgi sunarak hızlı tanı kitlerinin geliştirilmesine olanak sağlar (76).

C. auris'in güvenilir tanımlaması, özellikle MALDI-TOF MS teknolojileriyle mümkündür; ancak bazı otomatize sistemler, *C. auris*'i yanlışlıkla diğer kandida türleriyle karıştırabilir. Bu nedenle, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (HSGM) tarafından yayımlanan tanı algoritmasına göre tanı şu basamakları içermektedir:

1. Kromojenik besiyerine ekim
2. Morfolojik değerlendirme
3. Biyokimyasal testler
4. MALDI-TOF MS ile ön tanı

5. Ardından ribozomal RNA (rRNA) gen bölgeleri olan large subunit rRNA (D1/D2) ve ITS1–ITS2 bölgelerinin dizi analizi ile kesin doğrulama yapılması (86).

2.3.6.1. Agar Tabanlı Tanı Yöntemleri

Kromojenik besiyeri, kandida türlerinin tanımlanmasında onlarca yıldır temel bir tanısal araç olarak kullanılmaktadır. Kandida türleri genellikle koloni rengine göre (örneğin *C. krusei* için ayrıca koloni dokusu) tanımlanır. Piyasada pek çok farklı kromojenik besiyeri formülasyonu bulunmaktadır; ancak çoğu yalnızca *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei* ve bazı formülasyonlarda *C. glabrata* için tanımlama iddiası taşır (87).

Çoğu kromojenik besiyeri formülasyonu, *C. auris*'i güvenilir şekilde ayırt edemez. *C. auris* kolonileri krem, pembe, kırmızı veya mor renkte görünebilir ve yukarıda adı geçen dört tür dışındaki kandida türlerine benzer şekilde gözükabilir (88). Son zamanlarda, *C. auris*'i tanımlamaya özel iki yeni kromojenik besiyeri geliştirilmiştir: Bunlar, CHROMagar Candida Plus (CHROMagar, Fransa) ve HiCrome *C. auris* MDR Selective Agar (HiMedia, Hindistan) (89–91). CHROMagar Candida Plus üzerinde 48 saatlik inkübasyon sonrası *C. auris*, koloni etrafında mavi bir hale ile birlikte açık mavi koloniler oluşturur. Koloni rengi ile birlikte bu mavi hale oluşumu, *C. auris*'e özgü ayırt edici bir görünümdür (90) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. CHROMagarda üremiş *C. auris* kolonileri (90)

Dört ana *C. auris* kladını kapsayan 49 kandida izolatu üzerinde yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada, sadece CHROMagar Candida Plus, tüm *C. auris* izolatlarını doğru şekilde ayırt edebilmiştir. Ancak bu ortamda, *C. vulturna* ve *C. pseudohaemulonii* gibi yakın akraba türlerde yalancı pozitiflikler gözlenmiştir. Bu nedenle, koloni rengine dayanarak *C. auris* olduğu düşünülen izolatlar, sekanslama ya da MALDI-TOF MS gibi yöntemlerle kesin olarak doğrulanmalıdır (89).

Pal's medium ve CHROMagar kombinasyonu, *C. auris* ile *C. haemulonii* kompleksine ait türleri ayırt etmek için önerilmiştir. Ancak bu yaklaşım, yalnızca tanımlama bu iki tür grubuna indirgenmişse faydalıdır (92).

İki yeni seçici agar ortamı geliştirilmiştir. İlki %12.5 NaCl ve demir sülfat içeren ortamdır. Yüksek sıcaklıkla birlikte sadece *C. auris*'in seçici olarak büyümesine olanak tanır. Kan kültürlerinden direkt ekimle *C. auris* izolasyonu için de uygundur (93). Diğeri ise Ibrahim ve ark. (94) tarafından geliştirilen ortamdır. %10 NaCl, mannitol ve kristal violet içeren zenginleştirilmiş bir sıvı besiyeri olup, *C. auris*'e özgü seçici büyüme sağlar. Her iki ortam da, özellikle *C. haemulonii* kompleksindeki türler olmak üzere, daha fazla kandida türüyle doğrulanmaya ihtiyaç duymaktadır.

2.3.6.2. Biyokimyasal Tanı Yöntemleri

Karbonhidratlar, birçok organizma için başlıca metabolik karbon kaynağı olarak enerji üretimi ve biyomolekül sentezinde kullanılır. Karbonhidrat asimilasyon testleri ise, patojenik kandida türlerinin oksijen varlığında belirli bir karbonhidratı tek karbon kaynağı olarak kullanabilme yeteneğini değerlendirir ve elde edilen veriler, tür düzeyinde tanımlama için yol gösterir. Pek çok ticari tanımlama platformu, bakteri ve mantarların tanımlanmasında biyokimyasal asimilasyon ve fermentasyon paternlerini kullanmaktadır. Ancak bu yaklaşım, *C. auris*'in doğru tanımlanmasında önemli sorunlara yol açmaktadır. Bu sistemler genellikle tam tür eşleşmesi yerine, veritabanlarında en yakın profili gösteren türü raporlamaktadır. Bu yöntem, en sık karşılaşılan altı kandida türü (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*) için vakaların

%90–95’inde doğru sonuç verirken, daha az rastlanan %5–10’luk tür grubu için yanlış tanımlamalara neden olabilmektedir. Bazı ticari sistemler, doğru tür tanımlaması yapamadıklarında “tanımlanamadı” ifadesi yerine, aslında yanlış olan bir tür adını raporlayabilmektedir. Bu sistemler arasında Vitek 2 YST, API 20C AUX, BD Phoenix Maya Tanımlama Sistemi ve MicroScan yer almaktadır. Bu sınırlamalar nedeniyle, *C. auris*’in ilk klinik izolasyonlarında birçok yanlış tanımlama meydana gelmiştir. Örneğin, API 20C AUX veya API ID 32C sistemleri ile yapılan analizlerde *C. auris* sıklıkla *Rhodotorula glutinis*, *Saccharomyces cerevisiae* veya *Candida sake* olarak tanımlanmıştır. Vitek 2 sistemi kullanıldığında ise en sık *C. haemulonii* olarak yanlış tanımlama yapılmıştır. Bu tür hataları azaltmak amacıyla, *C. auris*’in ticari sistem veritabanlarına dahil edilmesine yönelik güncellemeler yapılmıştır. Örneğin, Vitek 2’nin 8.01 sürümü, Klad IV *C. auris* izolatlarını doğru şekilde tanımlayabilmektedir; ancak Klad I ve III izolatlarında tutarlı sonuçlar verememektedir. Vitek 2’nin 9.01 sürümü yayınlanmıştır; ancak bu yeni sürümün tanımlama kapsayıcılığını ne ölçüde artırdığına dair henüz bağımsız bir değerlendirme yayımlanmamıştır. Öte yandan, MicroScan WalkAway ve BD Phoenix sistemleri henüz *C. auris*’i veritabanlarına eklememiştir ve bu nedenle hâlâ yanlış tanımlamalara neden olabilmektedirler (95). Bu nedenlerle CDC, biyokimyasal temelli tanımlama sistemlerinde *C. auris* için ek doğrulama gerektiren durumları belirlemek amacıyla bir tanı algoritması geliştirmiştir. İlgili algoritma, sistem bazında doğrulama stratejilerini içermektedir (96).

2.3.6.3. Kütle Spektrometrisine Dayalı Tanı Yöntemi

MALDI-TOF MS, mikroorganizmaların tanımlanmasında güvenilir ve hızlı sonuçlar sunan yeni nesil bir teknolojidir ve klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında kullanım sıklığı giderek artmaktadır (97–99).

Bu yöntem, her mikroorganizmaya özgü protein profillerini analiz ederek adeta bir “biyolojik parmak izi” oluşturur ve bu sayede bakteri ile mantarların doğru bir şekilde tanımlanmasını mümkün kılar. Mikroorganizmalardan elde edilen protein, peptit ve diğer büyük biyomoleküller lazer darbeleriyle iyonlaştırılır;

iyonlar, kütlelerine bağlı olarak uçuş tüpünde farklı hızlarla ilerler ve dedektöre farklı zamanlarda ulaşır. Bu süreç sonucunda oluşan uçuş zamanı (TOF) spektrumları, sistemin veri tabanındaki referans spektrumlarla karşılaştırılarak mikroorganizmanın cins ve tür düzeyinde tanımlanması sağlanır (100).

C. auris yeni bir tür olduğundan ve başlangıçta veritabanlarında yer almadığından, MALDI-TOF MS kullanılarak yapılan ilk tanımlama girişimleri başarısız olmuştur. Ancak, *C. auris*'in çeşitli ülkelerde giderek daha fazla izole edilmesi ve yayılmasıyla birlikte, ticari MALDI-TOF MS üreticileri bu türü önce yalnızca araştırma amaçlı veritabanlarına, ardından Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı veritabanlarına dahil etmişlerdir. Günümüzde, dört ana *C. auris* kladına ait izolatlar: Vitek MS (bioMérieux, Durham, NC) sisteminde FDA onaylı IVD v3.2 veya RUO Saramis v4.14 veritabanları kullanılarak, Biotyper 2.0 Microflex LT (Bruker Daltonics, Inc., Billerica, MA) spektrometresinde ise CA system library (sürüm claim 4) veya RUO version 2014 ya da daha yeni veritabanları kullanılarak doğru şekilde tanımlanabilmektedir (101).

C.auris'i diğer kandida türlerinden kolayca ayırt edebilecek fenotipik özellikler yoktur. *C.auris*'i tanımlamanın en güvenilir yolu MALDI-TOF MS'dir (102).

2.3.6.4. Moleküler Tanı Yöntemleri

DNA dizileme, ilk olarak *C. auris*'in yeni bir tür olduğunun keşfinde, ardından da *C. auris*'in doğru şekilde tanımlanması ve *C. haemulonii* tür kompleksine ait yakın akraba türlerden ayırt edilmesinde önemli bir rol oynamıştır (103,104).

Tanımlama, 28S ribozomal gen bölgesindeki D1/D2 bölgesinin veya ribozomal cistronun ITS bölgesinin polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile çoğaltılması yoluyla gerçekleştirilebilir (105). Ne yazık ki, DNA dizileme çoğu klinik mikrobiyoloji laboratuvarında mevcut değildir ve dizileme işlemleri genellikle referans laboratuvarlarda yapılmaktadır.

Tür-spesifik primerler ve/veya restriksiyon uzunluk polimorfizmi analizleriyle yapılan konvansiyonel PCR, kandida türlerinin tanımlanmasında yıllardır kullanılmaktadır. Ancak, maliyetinin düşük olması ve kullanım kolaylığına sahip ticari yöntemlerin bulunması nedeniyle, bu yaklaşım araştırma ve referans laboratuvarları dışında yaygın olarak tercih edilmemektedir ve henüz ticarileştirilmemiştir. Ancak, sınırlı kaynaklara sahip bölgelerde, *C. auris* gibi yeni patojen türlerin tanımlanmasında konvansiyonel PCR yöntemi kullanılabilir. Bu yöntem, kromojenik besiyerleri ile ön tarama yapılan izolatların ardından PCR ile kimlik doğrulamasının yapıldığı bir algoritma içinde yer alabilir (106).

C. auris için birçok farklı DNA ekstraksiyon yöntemi, enzim kimyası, primer hedefi ve termal döngü cihazı platformları kullanılarak geliştirilmiş çeşitli gerçek zamanlı PCR ve izotermal amplifikasyon testleri de mevcuttur. Bu yöntemlerin her biri, geliştirildiği laboratuvara özgü olarak optimize edilmiştir; ancak laboratuvar geliştirmeli testleri uygulayabilen klinik laboratuvarlar için çeşitli seçenekler sunmaktadır (107,108).

Ayrıca, hazır karışım primer ve enzimler içeren ticari kitler de artık mevcuttur, örneğin:

- AurisID (OLM Diagnostics, İngiltere)
- Fungiplex (Bruker, Almanya)

Her ikisi de tarama örneklerinden veya doğrudan kandan *C. auris* tespiti için kullanılabilir. Benzer şekilde, BioGX *C. auris* kiti (BioGX, ABD) de BD Max sistemi (Becton, Dickinson and Company, ABD) ile uyumlu olarak geliştirilmiş olup, *C. auris*'in doğrudan klinik örneklerden moleküler tanısına olanak sağlamaktadır (109,110).

Bunlara ek olarak, T2 manyetik rezonans teknolojisine dayalı bir test geliştirilmiştir. Bu test başlangıçta kan örnekleri için geliştirilmiş olup, daha sonra kolonizasyon taramaları için de modifiye edilmiştir (40). T2 *C.auris* paneli, şu anda yalnızca araştırma amaçlı kullanım için piyasadadır ve tanısal kullanım için onaylanmamıştır.

ABD’de, FDA, *C. auris*’in pozitif kan kültürlerinde tespiti için aşağıdaki panellere onay vermiştir:

- GenMark Dx ePlex BCID-FP paneli
- BioFire BCID 2 paneli

Bu paneller, *C. auris* enfeksiyonlarının daha hızlı ve doğru şekilde tanınmasına olanak tanımaktadır (40,86).

2.3.7. Klinik

2.3.7.1. Klinik Bulgular

C. auris; kan, kalp, santral sinir sistemi, gözler, kemikler ve iç organlar gibi çeşitli bölgelere yayılabilen, invaziv kandidiyaz tablosuna neden olabilen patojenik bir maya türüdür. Küresel ölçekte yayılım göstermiş olan bu tür, özellikle yoğun bakımda izlenen kritik hastalar ve immünsüpresif bireyler (örneğin hematolojik malignitesi olan hastalar veya kemik iliği/organ nakli yapılmış bireyler) için ciddi bir nozokomiyal enfeksiyon etkenidir. *C. auris* enfeksiyonu gelişimiyle ilişkili başlıca risk faktörleri arasında hastanede uzun süreli yatış öyküsü ($\geq 10-15$ gün), santral venöz kateter kullanımı, mekanik ventilasyon desteği, total parenteral beslenme (TPN), sepsis, böbrek yetmezliği ve daha önceki antifungal tedavi öyküsü (özellikle triazol grubu ajanlar) yer almaktadır. Türkiye’de bildirilen sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyon verilerine göre, *C. auris* izolatlarının %96,6’sı kan dolaşımı enfeksiyonu olarak raporlanmıştır. Diğer enfeksiyon tipleri ise daha düşük oranlarda görülmektedir: Bunlar; pnömoni (%0,8), merkezi sinir sistemi enfeksiyonları (%0,8), yumuşak doku enfeksiyonları (%0,8), genital sistem enfeksiyonları (%0,4) ve endokardittir (%0,4) (86).

C. auris, invaziv enfeksiyonlara neden olabilme kapasitesi yüksek bir maya türü olup, özellikle intravenöz kateter varlığı veya cilt ve mukozal bariyer bütünlüğünün bozulduğu durumlarda daha derin dokulara penetre olarak kan dolaşımına ulaşabilir ve sistemik kandidiyaz tablosuna yol açabilir (111). Sistemik kandidiyaz ile cilt mikrobiyotasındaki değişiklikler arasında bir ilişki

gözlemlenmiştir. Özellikle bakteri kökenli mikrobiyotanın azalması, *C. auris*'in erken kolonizasyon aşamalarında belirgin bir artışla ilişkilendirilmiştir. Bu durum, konak savunmasının bozulması ve fırsatçı maya kolonizasyonu arasında doğrudan bir ilişki olabileceğini göstermektedir (112).

C. auris, hastanelerde salgınlara yol açabilen ve çoklu antifungal direnç profiline sahip bir patojen olarak ortaya çıkmış ve önem kazanmıştır. Bu durum, *C. auris*'in sağlık kuruluşlarında yayılımını önlemek amacıyla etkin ve yeterli enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanmasının önemini vurgulamaktadır. *C. auris* kaynaklı invaziv kandidiyaz olgularında bildirilen mortalite oranları %29 ile %53 arasında değişmektedir. Ayrıca, *C. auris* kandidemisi gelişen hastaların, diğer kandida türlerinin neden olduğu kandidemilere kıyasla hastane ve yoğun bakım ünitesinde yatış sürelerinin belirgin şekilde daha uzun olduğu bildirilmektedir. Yetişkin ve pediatrik *C. auris* kandidemisi olgularında hastanede yatış süresi medyan olarak 46–68 gün arasında değişmekte olup, bazı vakalarda bu süre 70–140 güne kadar uzayabilmektedir. Mevcut literatürde yeterli sayıda epidemiyolojik çalışma bulunmaması nedeniyle küresel yıllık insidans oranları kesin olarak ortaya konulamamaktadır. Bununla birlikte, son on yıldaki eğilimler, birçok ülkede bildirilen salgınlarla ilişkili olarak *C. auris* olgularında artış olduğunu göstermektedir. Ayrıca, COVID-19 pandemisi sürecinde, pek çok ülkede *C. auris* vaka sayılarında belirgin bir artış rapor edilmiştir (41).

C. auris, invaziv enfeksiyonlara neden olabildiği gibi, herhangi bir klinik belirti göstermeksizin hastalarda kolonize halde de bulunabilir. Klinik enfeksiyon durumları dışında, kolonizasyonun ortadan kaldırılması amacıyla antifungal tedavi önerilmemektedir. Şüpheli veya doğrulanmış olguların yönetiminde enfeksiyon hastalıkları, klinik mikrobiyoloji ve/veya çocuk enfeksiyon hastalıkları uzmanlarına danışılması; aynı zamanda enfeksiyon kontrol ekiplerinin bilgilendirilmesi gereklidir. Kolonizasyonun önlenmesi ve aktif sürveyans çalışmaları, özellikle kandida enfeksiyonu açısından yüksek risk taşıyan hasta gruplarının izlenmesinde büyük öneme sahiptir (86).

Diğer kandida türlerinden farklı olarak *C. auris*, bazı antifungal ajanlara karşı doğal (intrinsik) direnç göstermekte olup, pan-dirençli suşlar da tanımlanmıştır. Bu durum, mevcut tedavi seçeneklerinin kısıtlı kalmasına yol açmakta ve antifungal ajanlar arasında hem in vitro hem de in vivo düzeyde sinerji analizlerinin gerçekleştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Ayrıca, tanımlanan risk faktörleri temelinde potansiyel önleyici stratejilerin etkinliği ve uygulanabilirliği üzerine araştırmaların yürütülmesi gerekmektedir. Küresel ölçekte gerçekleştirilecek kapsamlı süveyans çalışmaları, *C. auris*'in yıllık insidansı, coğrafi dağılımı ve zaman içindeki eğilimleri hakkında daha güvenilir veriler sağlayarak hem klinik yönetim hem de halk sağlığı uygulamaları açısından önemli katkılar sunacaktır (41).

2.3.7.2. Risk Faktörleri

C. auris enfeksiyonları ile ilişkili risk faktörleri, çoğunlukla diğer kandida türlerinin neden olduğu invaziv kandidiyaz tablolarında tanımlanan risk faktörleriyle benzerlik göstermektedir (113). Bu enfeksiyonlar özellikle bağışıklığı baskılanmış bireylerde ve hastane ortamlarında uzun süreli invaziv girişimlere maruz kalan hastalarda daha sık gözlemlenmektedir. Ülkemiz Sağlık Bakanlığı HSGM tarafından yayınlanan Sağlık Hizmetlerinde *C. auris* 2025 Rehberi'nde *C.auris* enfeksiyonlarına ait risk faktörleri şu şekilde tanımlanmıştır:

1. Komorbiditeler ve İmmünsüpresyon Durumları:

- Hipertansiyon
- Diabetes mellitus
- Malignite (solid tümörler, hematolojik maligniteler)
- Kronik böbrek hastalığı
- Akut veya kronik kalp yetmezliği
- Akut böbrek yetmezliği
- İmmünsüpresif durumlar:
 - HIV enfeksiyonu
 - Nötropeni
 - Organ veya kemik iliği transplantasyonu

- Kemoterapi kullanımı
- Uzun süreli veya yüksek doz kortikosteroid tedavisi

2. İnvaziv Girişimler ve Cihaz Kullanımı:

- Santral venöz kateter varlığı
- İdrar sondası kullanımı
- Mekanik ventilasyon
- Endotrakeal entübasyon
- Nazogastrik tüp uygulaması
- Enteral beslenme
- Parenteral beslenme
- Son 30 gün içinde cerrahi girişim öyküsü
- Yoğun bakım ünitesine kabul

3. İlaç ve Antimikrobiyal Maruziyet:

- Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
- 30 gün içinde antifungal ajanlara maruz kalma
- Eşlik eden bakteriyemi veya kandidüri öyküsü

4. Destekleyici ve İnvaziv Tedaviler:

- Kan transfüzyonu
- Hemodiyaliz uygulamaları

Bu risk faktörleri, hastalarda *C. auris* kolonizasyonunu kolaylaştırmakta ve enfeksiyon gelişme olasılığını artırmaktadır. Klinik yönetimde bu parametrelerin dikkatle izlenmesi, erken tanı ve hedefe yönelik enfeksiyon kontrol stratejilerinin uygulanması açısından hayati öneme sahiptir (86).

2.3.8. Tarama ve Enfeksiyon Kontrolü

2.3.8.1. Kolonizasyon

C. auris sıklıkla deride kolonize olur, sağlık hizmeti ortamına dökülerek yüzeyleri ve tıbbi ekipmanları kontamine eder; bu durum hastalar arasında hızlı yayılımına ve salgınlara neden olabilir. Kolonize veya enfekte hastaların erken tespiti, uygun enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması açısından kritik önemdedir. *C. auris* kolonizasyonu uzun süre, hatta süresiz devam edebilir. Bu nedenle bilinen kolonize hastaların yeniden taranması önerilmez. Negatif sonuçlar, enfeksiyon kontrol önlemlerinin sonlandırılması için yeterli görülmemelidir.

C. auris kolonizasyonuna yönelik tarama yapılması, kolonize hastaların saptanmasını sağlayarak enfeksiyon önleme ve kontrol önlemlerinin etkin şekilde uygulanmasına olanak tanır. Tarama bulguları, *C. auris*'e karşı temas izolasyonu önlemlerinin uygulanması ve etkili dezenfektanların tercih edilmesi açısından yol gösterici olabilir (86).

Hangi hasta gruplarının taranacağı ve taramanın hangi aralıklarla gerçekleştirileceği belirlenirken çeşitli faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Bölgesel veya kurumsal düzeyde *C. auris* epidemiyolojisi, olgular arasındaki olası epidemiyolojik bağlantılar, bireysel hasta risk faktörleri ve taramanın amacı, uygun tarama stratejisinin belirlenmesinde önemlidir.

C. auris kolonizasyonu açısından yüksek risk taşıyan hasta gruplarında tarama yapılması önerilmektedir. Bu gruplar:

- 1) *C. auris* ile enfekte veya kolonize olduğu bilinen bir hasta ile epidemiyolojik bağlantısı olanlar.
- 2) *C. auris* enfeksiyonu için risk faktörleri bulunan hastalar
- 3) *C. auris* yükünün yüksek olduğu bilinen sağlık kuruluşlarından hizmet almış hastalar.

Taburcu edilmiş olsa dahi *C. auris* ile kolonize veya enfekte bir hasta ile aynı oda, ünite ya da diğer bakım alanlarının paylaşılmış olması; *C. auris* ile

kolonize veya enfekte bir bireyle eş zamanlı olarak aynı sağlık personelinin bakım alınması ya da bu hastalar tarafından kullanılmış tıbbi ekipmanlara maruz kalınması (özellikle yeterli temizlik ve dezenfeksiyonun sağlanmadığına dair şüphe bulunması durumunda) epidemiyolojik bağlantı örnekleri arasında yer almaktadır (86).

2.3.8.2. Tarama

C. auris kolonizasyonunun saptanmasında tarama, deri sürüntü örneklerinin test edilmesi ile kolonize hastaların belirlenmesine katkı sağlar. *C. auris* taraması amacıyla deri sürüntü örnekleri kullanılmakta olup, tek bir sürüntü çubuğu ile bilateral koltuk altı ve kasık bölgelerinden örnek alınması önerilmektedir. Mevcut veriler, bu bölgelerin *C. auris* kolonizasyonunun en sık görüldüğü ve tarama açısından uygun bölgeler olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte *C. auris*, burun delikleri, orofarenks, dış kulak yolu, vajina ve rektumdan alınan sürüntü örneklerinden de izole edilebilmiştir. Ancak bu bölgelerden alınan sürüntü örneklerinin kolonize hastaların saptanmasındaki rolü net değildir. Hasta sürüntü örnekleri, uygun taşıma besiyerleri kullanılarak laboratuvara iletilmelidir. Tarama sonuçları, hem enfeksiyon izlemi hem de enfeksiyon kontrol uygulamalarına yön vermektedir.

Sağlık kurumları; bölgesel epidemiyolojik veriler, hasta risk faktörleri, kurumun özellikleri ve taramanın hedefi doğrultusunda tarama stratejilerini belirler. Tarama; belirli bir ünite veya hastanede aynı anda bulunan tüm hastaların değerlendirildiği nokta prevalans araştırmaları şeklinde ya da belirli hastaların risk faktörleri, epidemiyolojik ilişkileri veya klinik özellikleri temel alınarak incelendiği hedefe yönelik yaklaşımlar ile gerçekleştirilebilmektedir.

Bununla birlikte, hedefe yönelik yaklaşım ile kolonize bazı hastaların saptanamama olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Devam eden bulaş varlığına ilişkin kanıt ya da şüphe durumunda, çoğu zaman nokta prevalans araştırmasının ardından genişletilmiş tarama veya takip taraması yapılması önerilmektedir. Sağlık çalışanlarının *C. auris* için rutin olarak taranması önerilmemektedir. Temas izolasyonu önlemleri ve el hijyeni uygulamaları gibi enfeksiyon kontrol

önlemlerine uyulması, sağlık çalışanlarına bulaşın önlenmesinde etkili olmaktadır. *C. auris* salgınları sırasında yapılan çalışmalarda, sağlık çalışanlarında kolonizasyonun nadiren saptandığı ya da hiç saptanmadığı bildirilmiştir (86).

C. auris ile enfekte veya kolonize olduğu bilinen hastaların yeniden taranması önerilmemektedir; çünkü sağlık kuruluşlarında yatan hastalar uzun süreli, hatta süresiz olarak kolonize olabilir. Kolonize hastalarda zaman zaman negatif tarama sonuçları elde edilse de, bunu takiben yeniden pozitiflik saptanabilmektedir. Bu nedenle, kolonize bir hastada elde edilen negatif sonuçlar, uygun enfeksiyon önleme ve kontrol önlemlerinin sonlandırılması için kriter olarak kullanılmamalıdır.

Sağlık kurumlarının, *C. auris* kolonizasyonunun saptanmasına yönelik tarama yöntemlerine karar verirken moleküler veya fenotipik yöntemlerden, kendi olanaklarına en uygun, en kısa sürede güvenilir sonuç sağlayan ve aynı zamanda maliyet etkin olan yöntemi tercih etmeleri önerilmektedir. Ülkemizde Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nde kolonizasyon taraması için kromojenik kandida agar üzerinde direkt ekim yöntemi kullanılmaktadır. 37–40°C'de 24–48 saat inkübasyon sonrası maya kolonileri değerlendirilmekte, şüpheli *C. auris* izolatları morfolojik inceleme (Mısır unlu Tween 80 agar), MALDI-TOF MS ile fenotipik identifikasyon ve genotipik doğrulama ile tanımlanmaktadır. Tüm suşların antifungal duyarlılıkları referans sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenerek “direnç izlemi” yapılmaktadır (86).

2.3.8.2. Enfeksiyon Önleme ve Kontrolü

C. auris, sağlık kurumlarında başlıca enfekte veya kolonize hastalarla direkt temas ya da kontamine yüzeyler, nesneler veya sağlık çalışanlarının elleri aracılığıyla indirekt temas yoluyla kolaylıkla yayılabilen bir patojendir. Bazı hastalarda *C. auris* ciddi semptomatik enfeksiyonlara yol açarken, bazı olgularda daha hafif klinik bulgularla seyredebilir. Enfekte veya kolonize hastalar, yatak korkulukları, kapı kolları ve taşınabilir tıbbi ekipmanlar gibi nesneleri ve çevresel yüzeyleri kontamine edebilir. *C. auris*'in cansız yüzeylerde uzun süre canlılığını

koruyabilmesi, çevresel dekontaminasyonu zorlaştırmaktadır. Kolonizasyonun süresine ilişkin kesin bir üst sınır bilinmemekte olup, günümüzde *C. auris* için etkinliği kanıtlanmış bir dekolonizasyon yaklaşımı bulunmamaktadır (86).

Çoklu ilaca dirençli mikroorganizmalarda olduğu gibi el hijyenine uyumun, uygun enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanmasının ve çevresel dezenfeksiyonun salgınları önlediği belirtilmektedir. Sağlık çalışanları, tüm hastalarda olduğu gibi, *C. auris* saptanmış hastalara sunulan sağlık hizmeti sırasında standart el hijyeni uygulamalarını yapmalıdır. Eller görünür şekilde kirli olmadığı sürece *C. auris* için alkol bazlı el antiseptiklerinin kullanımı önerilmektedir. Ancak ellerin görünür şekilde kirli olması durumunda, eller sabun ve su ile yıkanmalıdır. *C. albicans* veya diğer mantarlara karşı biyosidal etkili bazı ürünlerin *C. auris*'e karşı yeterli etkinliğe sahip olmadığı bildirilmiştir. Örneğin kuaterner amonyum bileşikler temelli ürünlerin *C. auris*'e karşı etkili olmadığı gösterilmiştir (86).

CDC, *C. auris*'e karşı etkinliği gösterilmiş Çevre Koruma Ajansı (EPA)'na kayıtlı hastane sınıfı bir dezenfektan kullanılmasını önermektedir (114). Bu listede yer alan ürünler erişilebilir değilse, sağlık kurumlarının *Clostridium difficile* sporlarına karşı etkili olduğu bilinen ve EPA'ya kayıtlı hastane sınıfı bir dezenfektan kullanabileceğini belirtmiştir (115). Hasta odaları ile hastaların bakım aldıkları tüm alanların kapsamlı günlük ve terminal temizliği/dezenfeksiyonu yapılmalıdır. Ayrıca hastaların bulunmuş olabileceği hastanenin diğer bölümlerinde de uygun temizlik ve dezenfeksiyon sağlanmalıdır. Günlük temizlik ve hasta taburcu olduktan sonra terminal temizlik işlemlerinin en az 8 saat ara ile üç kez yapılması önerilmektedir. Glukometreler, ateş ölçerler, tansiyon manşetleri, ultrason cihazları, tedavi arabaları, mekanik ventilatörler ve fizik tedavi ekipmanları gibi hastalar arasında ortak kullanılan tıbbi ekipmanlar *C. auris*'in yayılımında rol oynayabilir. Bu nedenle bu ekipmanların her kullanım sonrasında temizlenmesi ve dezenfekte edilmesi gereklidir (86).

Laboratuvarda olası ya da doğrulanmış *C. auris* izolatlarının saptanması halinde, ilgili klinik birimlere ve enfeksiyon kontrol ekiplerine hemen bilgi verilmesi gerekmektedir. *C. auris* enfeksiyonlarından diğer sağlık personelinin de haberdar olması sağlanmalıdır. Sağlık personeli ve ziyaretçileri alınması gereken önlemler konusunda bilgilendirmek amacıyla, hasta odası kapısında uygun izolasyon kartı/işareti bulundurulmalıdır. Sürveyans çalışmaları, bazı hastalarda *C. auris* kolonizasyonunun dört yılı aşan sürelerle devam edebildiğini göstermiştir. Bu bulgular, kolonizasyonun daha da uzun süreler boyunca devam edebileceğini düşündürmektedir (86).

2.3.9. Tedavi

2.3.9.1. Tedavi Protokolleri

C. auris enfeksiyonlarının tedavisinde yalnızca klinik olarak enfeksiyon bulgusu gösteren hastalara antifungal tedavi uygulanmalıdır. Tarama testlerinde pozitiflik saptanması durumunda, hastada enfeksiyon belirtileri veya semptomları yoksa tedavi başlanması önerilmemektedir. Aynı şekilde, *C. auris* ile kolonize hastalar ile solunum yolları veya idrar gibi invaziv olmayan bölgelerden *C. auris* izole edilen ancak sistemik enfeksiyon bulgusu göstermeyen hastalarda da tedavi verilmemelidir. Klinik olarak enfekte olduğu değerlendirilen hastalarda tedavi kararı, enfeksiyon hastalıkları, klinik mikrobiyoloji veya çocuk enfeksiyon hastalıkları uzmanının görüşü doğrultusunda verilmelidir. Tedavi süresince klinik yanıt titizlikle izlenmeli ve gerektiğinde antifungal rejim yeniden düzenlenmelidir.

HSGM (2025) rehberine göre Türkiye’de önerilen tedavi yaklaşımı aşağıdaki şekildedir:

- Yetişkinler ve 2 aydan büyük çocuklar için önerilen ilk basamak antifungal ajanlar:
→ Ekinokandinler (örneğin: anidulafungin, kaspofungin, mikafungin)

- 2 aydan küçük bebekler için ilk tercih edilen antifungal tedavi:
→ Amfoterisin B deoksikolat (1 mg/kg/gün)

Not: Bu formülasyon Türkiye'de mevcut değildir.

Son yıllarda ekinokandin direnci ve hatta pan-dirençli *C. auris* izolatlarının bildirimi artış göstermektedir. Bu nedenle, tedaviye başlamadan önce mümkünse izolatın antifungal duyarlılığı değerlendirilmeli ve tedavi süresince direnç gelişimi yönünden klinik seyir dikkatle izlenmelidir (86).

CDC şu ana dek eldeki sınırlı klinik verilere dayanarak, *C. auris* enfeksiyonlarının tedavisinde ekinokandinleri birinci basamak antifungal ajan olarak önermektedir. Ekinokandin direnci gelişen olgularda alternatif tedavi seçenekleri ve kombinasyon rejimlerinin değerlendirilmesi gerekebilir (40,86).

Tablo 2.2. Ekinokandin grubu antifungallerin erişkin ve pediatrik doz önerileri

Ekinokandin	Erişkin doz	2 aylık ve üzeri pediatrik doz
Anidulafungin	Yükleme dozu 200 mg IV, sonra günlük 100 mg IV	Çocuklarda kullanımı onaylanmamıştır.
Kaspofungin	Yükleme dozu 70 mg IV, sonra günlük 50 mg IV	Yükleme dozu 70 mg/m ² /gün IV, sonra 50 mg/m ² /gün IV (vücut yüzey alanına göre)
Mikafungin	Günlük 100 mg IV	En az 40 kg ağırlığındaki çocuklarda 2 mg/kg/gün IV, 4 mg/kg/gün IV'ye kadar artırma seçeneği

2.3.9.2. Antifungal Duyarlılık Testleri

C. auris enfeksiyonlarının etkin tedavisi için yalnızca uygun antifungal ajanların seçilmesi yeterli değildir; tedavi süresince klinik yanıtın dikkatle izlenmesi ve antifungal duyarlılık testlerinin (AFST) yapılması da büyük önem taşır. Özellikle ampirik tedaviye başlanmadan önce, yerel epidemiyolojik veriler ve hastanın klinik risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır (86).

C. auris'e özgü antifungal duyarlılık eşik değerleri (breakpoint) henüz CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) ve EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) gibi kuruluşlar tarafından resmi olarak tanımlanmamıştır. Bu durum, antifungal duyarlılık testlerinin yorumlanmasını

zorlaştırmaktadır. Mevcut durumda, *C. auris* ile filogenetik olarak ilişkili diğer kandida türleri için belirlenen eşik değerler ve uzman görüşleri temel alınarak geçici yorumlayıcı değerler kullanılmaktadır. Ancak bu geçici değerler ile klinik tedavi başarısı arasındaki korelasyon henüz tam olarak netleştirilememiştir. Bu nedenle, bir antifungal ajan için yüksek bir Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MİK) değeri saptanması, o ilacın kullanımının otomatik olarak kontrendike olduğu anlamına gelmeyebilir. Özellikle sınırlı antifungal seçeneği bulunan hastalarda, daha önceki tedavi denemeleri başarısız olmuşsa, yüksek MİK'li ajanların da potansiyel olarak değerlendirilebileceği unutulmamalıdır (40).

CDC, CLSI sıvı mikrodilüsyon yöntemine dayalı olarak *C. auris* için geçici MİK eşik değerleri tanımlamıştır (Tablo 2.3). Bu değerler, klinik karar destek sürecinde rehberlik sağlamak amacıyla oluşturulmuştur. Ayrıca, küresel düzeyde epidemiyolojik izlem yapılabilmesi adına, antifungal duyarlılık testlerinin yaygınlaştırılması ve sonuçlarının raporlanması şiddetle tavsiye edilmektedir (40).

Tablo 2.3. CDC tarafından belirlenen *C. auris* geçici MİK sınır değerleri

Antifungal	Geçici MİK Sınır Değeri (mg/l)	Yorum
Flukonazol	≥ 32	CDC'ye göre izolatların ortalama MİK'i ≥ 256 mg/L; MİK ≥ 32 mg/L olan izolatlar genellikle Erg11 gen mutasyonuna sahiptir ve flukonazole yanıt vermeleri beklenmez.
Vorikonazol ve diğer 2. Jenerasyon Triazoller	N/A	Vorikonazol için spesifik sınır değer yoktur. Flukonazol duyarlılığına göre çıkarım yapılabilir. Ancak, flukonazole dirençli izolatlar diğer triazollere yine de duyarlı olabilir. Tedavi kararı vaka bazında verilmelidir.
Amfoterisin B	≥ 2	Hayvan modelleri ve PK/PD analizlerine göre MİK ≥ 2 mg/L olan izolatlar dirençli kabul edilir. Etest ile MİK 1,5 olarak bulunursa 2'ye yuvarlanmalıdır.
Anidulafungin	≥ 4	Geçici sınır değerler, farklı bölgelerden toplanan 100 izolatın MİK dağılımına dayanır. MİK ≥ 4 mg/L olan izolatlar dirençli kabul edilir.
Kaspofungin	≥ 2	MİK ≥ 2 mg/L olan izolatlar dirençli olarak değerlendirilir.
Mikafungin	≥ 4	MİK ≥ 4 mg/L olan izolatlar dirençli kabul edilir.

CDC tarafından bildirilen geçici MİK eşik değerlerine dayanarak yapılan değerlendirmelerde, *C. auris* izolatlarının önemli bir kısmının birden fazla antifungal ajan sınıfına karşı dirençli olduğu gösterilmiştir. Nitekim, Amerika

Birleşik Devletleri kaynaklı bazı *C. auris* izolatlarının, üç temel antifungal ilaç sınıfına karşı (azoller, ekinokandinler ve polienler) eş zamanlı direnç gösterdiği, yani pan-dirençli olduğu saptanmıştır. CDC, yalnızca ABD'de değil, farklı ülkelerde de pan-dirençli *C. auris* vakalarının bildirildiğini belirtmektedir. Mevcut veriler ışığında, ABD'deki *C. auris* izolatlarının yaklaşık %90'ı flukonazole, yaklaşık %30'u amfoterisin B'ye ve %2'sinden daha azı ekinokandinlere karşı dirençlidir. Ancak bu oranların, bazı durumlarda aynı hastadan elde edilen birden fazla izolatu içerebildiği ve zamanla daha fazla örnek test edildikçe değişkenlik gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (40).

Bu yüksek direnç oranları, *C. auris*'in 2009 yılında ilk kez tanımlanmasından bu yana dikkat çeken ve ayırt edici bir fenotipik özelliği olarak değerlendirilmektedir. Özellikle flukonazol ve amfoterisin B'ye karşı dirençli suşların yaygınlığı, tedavi protokollerinin gözden geçirilmesini zorunlu kılmaktadır. Buna karşın, vorikonazol, itrakonazol ve isavukonazol gibi diğer triazol grubu antifungallere ve ekinokandinlere karşı azalmış duyarlılık daha seyrek gözlenmektedir (40,116,117).

2025 yılında, EUCAST Antifungal Duyarlılık Testi Alt Komitesi, öncelikle amfoterisin B, ekinokandinler ve flusitozin için *C. auris*'e karşı epidemiyolojik kesme değerleri (ECOFF) ve ardından da klinik sınır değerleri belirlemiştir. ECOFF değerleri, çok merkezli verilerle oluşturulan vahşi tip ve vahşi olmayan tip popülasyon ayrımı sağlar. EUCAST bu verileri tedavi kararı vermekten çok epidemiyolojik direnç izlemi amacıyla önerir.

C. auris için EUCAST tarafından önerilen ECOFF ve klinik sınır değerler aşağıdaki gibidir: (118,119)

- **Amfoterisin B:**

- ECOFF: 2 mg/L
- Duyarlı (S): ≤ 0.001 mg/L
- Dirençli (R): >2 mg/L

- Bu, tüm vahşi tip dağılımının “artırılmış maruziyetle duyarlı (I)” kategorisinde olduğunu gösterir (önerilen doz: günlük 5 mg/kg lipozomal amfoterisin B).

- **Anidulafungin ve Mikafungin:**

- ECOFF: 0.25 mg/L
- Duyarlı (S): ≤ 0.25 mg/L
- Dirençli (R): > 0.25 mg/L

- **Rezafungin:**

- ECOFF: 0.125 mg/L

- **Flusitozin:**

- ECOFF: 0.5 mg/L

EUCAST önerilerine göre anidulafungin ve mikafungin açısından duyarlı (S) olarak sınıflandırılan izolatlar, kaspofungin için de duyarlı (S) olarak raporlanabilir. Azalmış duyarlılık (I) ise daha ileri analiz edilmesi gerektiğini belirtmektedir. Anidulafungin ve mikafungin arasında farklı sınıflandırma gösteren izolatların (örneğin, anidulafungin S ve mikafungin R) hedef gen dizilemesiyle daha ileri analiz edilmesi önerilmektedir. Bu izolatların, duyarlılıkta hafif azalmaya yol açabilecek düşük düzeyli mutasyonlar taşıyor olabileceği belirtilmektedir. Rezafungin için EUCAST, sınır değer belirlememiş; sadece ECOFF tanımlamıştır. Bunun nedeni, *C. auris* enfeksiyonlarının tedavisinde bu yeni ajan için henüz klinik deneyim bulunmamasıdır (119).

Arendrup ve ark. (120) 2017’de yaptıkları çalışmada EUCAST ve CLSI’ya ait MİK test yöntemlerini karşılaştırmışlardır. Buna göre: Flukonazole karşı yaygın direnç, diğer azollara karşı değişken duyarlılık, amfoterisin B ve ekinokandinlere karşı düşük oranda edinilmiş direnç bulunmuştur. Genel olarak, kandida türleri ile flukonazol ve vorikonazol için CLSI ve EUCAST yöntemleriyle elde edilen MİK değerlerinin iyi bir korelasyon gösterdiği, ancak EUCAST yöntemiyle elde edilen

MİK değerlerinin, özellikle amfoterisin B, anidulafungin, mikafungin ve posakonazol için genellikle daha düşük olduğu gözlenmiştir.

2.3.9.3. Antifungal Direnç Profili

Ekinokandinlere dirençli veya pan-dirençli *C. auris* enfeksiyonları için tedavi önerileri, şu an için sınırlı kanıtlara dayanmaktadır. Duyarlılık testlerinde ekinokandin direnci saptanmışsa veya ekinokandin ile tedaviye başlanan bir hastada ilk 5 gün içerisinde klinik yanıt alınamıyorsa, tedavi protokolü gözden geçirilmeli ve alternatif olarak lipozomal amfoterisin B (günlük doz: 5 mg/kg) tedavisi değerlendirilmelidir (86).

C. auris izolatlarının bazıları, üç ana antifungal ilaç sınıfına karşı (azoller, ekinokandinler, polienler) pan-dirençli olabilir. Bu durumda, in vitro çalışmalarda umut verici sonuçlar gösteren kombinasyon antifungal tedavi yaklaşımları potansiyel seçenekler olarak gündeme gelmiştir. Ancak bu kombinasyonların klinik etkinliği henüz insan çalışmalarıyla doğrulanmamıştır (86).

2.3.9.4. Antifungal Direnç Mekanizmaları

C. auris, antifungal ilaçların etkisinden kaçınmak için birkaç farklı moleküler mekanizma kullanır. Azol direnci; ATP Bağlayıcı Kasa ve Majör Taşıyıcı Süper Ailesi taşıyıcılarına ait ilaç taşıma pompalarının aşırı ekspresyonu ve ergosterol biyosentez yolunda değişiklikler (ERG11 geninin aşırı ekspresyonu ve ERG11'deki nokta mutasyonları, örn. Y132F veya K143R) ile ilişkilidir. *C. auris*'te ekinokandin direncinin ise, temel mantar hücre duvarı bileşeni olan β -(1,3)-D-glukanın sentezinden sorumlu enzimi kodlayan FKS1 genindeki mutasyonlardan kaynaklandığı gösterilmiştir. Ergosterol biyosentez yoluyla ilişkili genlerde meydana gelen tek nükleotid polimorfizmleri, sterol kompozisyonunda değişikliklere yol açmakta ve bu değişikliklerin polien grubu antifungallere (örneğin amfoterisin B) karşı gelişen direnç ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Ayrıca FUR1 genindeki (örn. F211I) potansiyel amino asit değişimleri de nükleozid analoglarına (örn. flusitozin) karşı dirençle ilişkilendirilmiştir (121,122).

Ortaya çıkan kanıtlar, TAC1B adlı çinko parmak transkripsiyon faktörünü kodlayan gendeki mutasyonların da *C. auris*'in antifungal direncinde rol oynayabileceğini göstermektedir (123).

C. auris'in edinilmiş ve doğal savunma biçimlerini bilmek, tedavi açısından çok önemlidir. *C. auris* hücre duvarı proteinleri ve polisakkaritleri, hücre duvarı bütünlüğü, adezyon ve biyofilm oluşumu dahil olmak üzere çeşitli direnç mekanizmalarına katkıda bulunur. Dış polisakkarit yapı esas olarak mannan zincirlerinden ve daha sert olan β -glukan ve kitinden oluşmaktadır. Mannan, biyofilmlerin yüzeylerde oluşumunu ve stabilitesini destekleyerek kalıcı olmasına katkı sağlar. Mannan, doğal bağışıklık hücreleri tarafından tanınmayı engelleyen bir kalkan görevi görür. Mannan tabakasının bozulması, altta bulunan β -glukanların açığa çıkmasına neden olarak doğal bağışıklık yanıtını artırır. *C. auris* biyofilmlerini çevreleyen ekstraselüler matriks ise mannan ve glukan açısından zengindir; bu yapı biyofilmin kalıcılığına ve antifungal direnç gelişimine katkı sağlar. β -glukan, FKS1 ve FKS2 genleri tarafından kodlanan β -glukan sentazlar ile sentezlenir (124). FKS1 ve FKS2 genlerinde birkaç mutasyon varlığı, ekinokandinlere karşı önemli bir direnç yolu açar (125).

Flukonazole dirençli *C. auris* suşlarında CHS1, CHS2 ve CHS3 genlerinin transkripsiyonu artmış olup, bu da kitin üretiminin artmasına yol açmaktadır (126). Kaspofungin tedavisine yanıt olarak da kitin sentezinin arttığı gözlemlenmiş ve bu durum, çapraz antifungal direnç gelişimine katkı sağlamıştır. Buna ek olarak, *C. auris*, çeşitli patojenik mantarların virülansını arttırdığı bilinen çok yönlü bir pigment olan melanini sentezleyebilme kapasitesine sahiptir (127). Melanin, bağışıklık yanıtları sırasında reaktif oksijen türlerini nötralize etme, antimikrobiyal peptitleri etkisiz hale getirme ve antifungal ilaçların etkinliğini azaltma gibi çeşitli savunma mekanizmalarında rol oynar (128). Melanin üretimi, özellikle oksidatif strese karşı koruyucu bir rol oynayarak virülansa katkıda bulunabilir. Bu süreçte kitin de melanizasyon sürecine katkıda bulunan bir yapı taşı olarak görev yapmaktadır. Ayrıca, kitin antifungal direnç mekanizmalarında önemli bir rol oynar. Biyofilmlerdeki yüksek kitin düzeyleri, konakçı dokulara ve tıbbi cihaz yüzeylerine karşı mekanik dayanıklılığı ve adezyonu artırarak mikroorganizmaların

kolonizasyonunu ve uzun süreli kalıcılığını desteklemektedir. Biyofilm oluşumu sürecinde, bazı yüzey proteinleri hücre duvarına aktarılmadan önce veya daha sonra β -glukanlara kovalent olarak bağlanmadan önce glikosilfosfatidilinositol ankrajları ile konjuge edilir. IFF4, CSA1, PGA26, PGA52, HYR3 ve ALS5 genleri tarafından kodlanan glikosilfosfatidilinositol ile bağlantılı adezin proteinlerinin, *C. auris* biyofilm oluşumu sırasında upregüle edildiği gösterilmiştir (129).

Amfoterisin B, özellikle diğer antifungal ajanların direnç nedeniyle etkisiz kaldığı durumlarda, ciddi mantar enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan güçlü bir antifungal ilaçtır (130). Etki mekanizması, mantar hücre zarının temel bileşenlerinden biri olan ergosterole bağlanarak zarda gözenekler oluşturmaya dayanır; bu da hücre içeriğinin sızmasına ve sonuç olarak hücre ölümüne yol açar. *C. auris*'te amfoterisin B direnci, sterol biyosentezinde görev alan *ERG6*, *ERG11*, *ERG3*, *HMG1*, *ERG10* ve *ERG12* gibi genlerdeki mutasyonlarla ilişkili dört ana sterol değişim tipiyle ilişkilidir. Bunun yanı sıra, özellikle kromozom 4 ve 6'daki kromozomal kopya sayısı değişiklikleri de direnç gelişimi sürecinde gözlemlenmiş ve edinilmiş amfoterisin B direncindeki olası rollerini ortaya koymuştur. Ayrıca, hücre dışı veziküllerin de amfoterisin B direncinde etkili olduğu gösterilmiştir (131).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma için Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan TBAEK-600 karar numarası ile etik onay alınmıştır.

Bu çalışmada kandidemi etkeni *C. auris* suşlarının antifungal duyarlılıklarının çıkarılması ve hastaların epidemiyolojik özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

3.1. *Candida auris* Suşlarının Seçilmesi

1 Ocak 2024 - 30 Haziran 2025 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi yataklı servislerinde izlenen hastalara ait kan kültürlerinden izole edilmiş *C. auris* kompleks izolatları çalışmaya dahil edildi. Her hasta için, hastane yatışı sırasında *C. auris* üremesi saptanan ilk kan kültürü, stok kayıtlarından geriye dönük tarama yapılarak belirlendi. Hastane yatışından 48 saat sonra, kan kültürlerinden en az birinde *C. auris* üremesi saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Her hastanın ilk kan kültürü üremesi dikkate alındı. Sonraki üremelerde, antifungal duyarlılık profiline bakılarak değişiklik saptanması durumunda ilgili izolat da çalışmaya dahil edildi.

3.2. Suşların Tanımlanması

%15 gliserol içeren Tryptic Soy Broth (TSB) içerisinde -80 °C'de saklanan suşlar, oda ısısında çözüldükten sonra Sabouraud Dekstroz Agar (SDA; BD, Almanya) ve %5 koyun kanlı agar (BD, Almanya) besiyerlerine pasajlandı ve 35–37 °C'de 24 saat inkübe edildi. Zayıf üreme gözlenen veya tek koloni görüntüsü elde edilemeyen plaklar için inkübasyon süresi 48 saate kadar uzatıldı.

Tanımlama işlemleri, MALDI-TOF MS cihazı (Zybio EXS 2600, EX-Smart Spect versiyon 1.1.1.1005) kullanılarak, 'genişletilmiş direkt transfer yöntemi' ve 'etanol-formik asit ekstraksiyon yöntemi' ile her suş için iki kez gerçekleştirildi. Kalite kontrol amacıyla, *C. parapsilosis* ATCC 22019 suşu ile *C. auris* Satoh et Makimura MYA-5001 suşu kullanıldı.

3.2.1. Gerekli Kimyasal Solüsyonların Hazırlanması

Organik çözücünün hazırlanması: 1 ml'lik ependorf tüpüne 475 µl deiyonize su koyuldu. Üzerine 500 µl asetonitril eklendi. Son olarak karışıma 25 µl trifloroasetik asit eklendikten sonra vortekslenerek homojenize edildi.

HCCA (α -Cyano-4-hydroxycinnamic acid) matriksin hazırlanması: Katı formdaki HCCA matriks maddesinden 5 mg, hassas terazi kullanılarak tartıldı ve kapaklı bir tüpe aktarıldı. Üzerine önceden hazırladığımız organik çözücünden 450 µl eklendi. Matriks tamamen çözünene kadar vortekslendi.

3.2.2. Genişletilmiş Direkt Transfer Yöntemi

1. Besiyeri plağından izole bir koloni seçilerek alındı.
2. Alınan koloni, target spot yüzeyine ince bir tabaka halinde yayıldı.
3. Spot üzerine %70'lik formik asit çözeltisinden 1 µl damlatıldı ve oda sıcaklığında kuruması beklendi.
4. Kuruma tamamlandıktan sonra, en geç 1 saat içinde spot üzerine 1 µl matriks çözeltisi eklendi ve tekrar oda sıcaklığında kurumasına izin verildi.
5. Hazırlanan spotlar, analiz amacıyla cihaza yerleştirildi.

3.2.3. Etanol–Formik Asit Ekstraksiyon Yöntemi

1. Bir ependorf tüpe 300 µl deiyonize su konuldu ve besiyerinde üreyen koloniden bir miktar alınarak bu suyun içine aktarıldı. Pipetle karıştırıldı ve vortekslendi.
2. Üzerine 900 µl etanol eklendi ve yeniden vortekslendi.
3. Karışım, 13.000 rpm'de 2 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası oluşan pelete zarar vermeden üstteki sıvı uzaklaştırıldı.
4. Santrifüj işlemi tekrarlanarak kalan etanol pipet yardımıyla alındı.
5. Etanolün tamamen buharlaşması için tüplerin kapağı açık şekilde oda sıcaklığında 2–3 dakika bekletildi.
6. Pelet miktarına bağlı olarak %70'lik formik asitten 1–80 µl arası eklendi ve vorteksle karıştırıldı.

7. Eklenen formik asit miktarı kadar asetonitril ilave edildi.
8. Karışım tekrar 13.000 rpm’de 2 dakika santrifüj edildi.
9. Üst fazdan 1 µl alınarak target spot üzerine damlatıldı ve kuruması beklendi.
10. Spot üzerine 1 µl matriks çözeltisi eklendi ve oda sıcaklığında kurutuldu.
11. Hazırlanan target spotlar analiz için cihaza yerleştirildi.

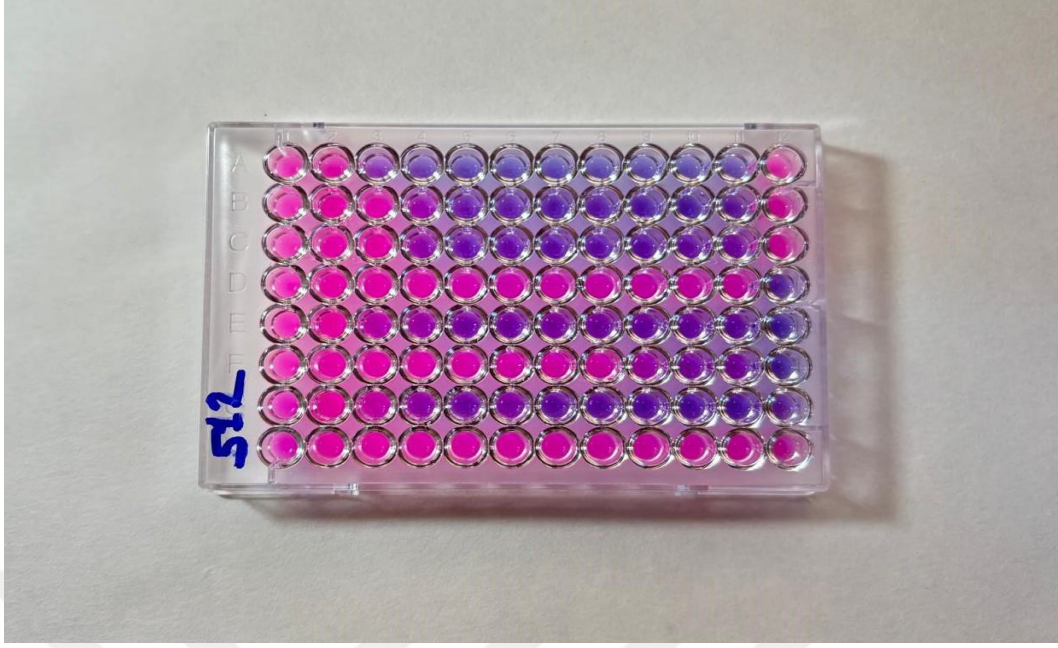
3.2.4. MALDI-TOF Verilerinin Değerlendirilmesi

MALDI-TOF MS yazılımı, her suşun özgün kütle spektrumunu veri tabanındaki referans spektrumlarla karşılaştırarak istatistiksel olarak değerlendirir ve 0.00–3.00 arasında değişen log (skor) değeri üretir. Skor ≥ 2.00 ise tanımlama yüksek güvenilirlikte olup “yeşil” olarak raporlanır. Direkt transfer yönteminde skor < 2.00 olduğunda ekstraksiyon (Genişletilmiş Direkt Transfer veya Etanol–Formik Asit) önerilir. Ekstraksiyon sonrası 1.70– < 2.00 aralığı “sarı” (düşük güvenilirlik), < 1.70 ise “kırmızı” (güvenilmez) olarak değerlendirilir.

3.3 Sensititre YeastOne YO10 Antifungal Duyarlılık Testi

Çalışma kapsamına alınan tüm izolatların antifungal duyarlılıkları, ticari Thermo Scientific Sensititre YeastOne YO10 (SYO) (TREK Diagnostic Systems) yöntemi kullanılarak değerlendirildi. SYO, kandida türlerinde anidulafungin, mikafungin, kaspofungin, 5-flusitozin, posakonazol, vorikonazol, itrakonazol, flukonazol ve amfoterisin B için MİK değeri saptanmasını sağlayan, 96 kuyucuklu kolorimetrik mikrodilüsyon esaslı bir test yöntemidir (Şekil 3.1). Her bir kuyucuk, belirli konsantrasyonlarda antifungal ajan ile birlikte kolorimetrik bir indikatör içermektedir. Antifungal etkinlik için üremenin izlenmediği en düşük antifungal konsantrasyon olan kuyucuk görsel olarak değerlendirilerek sonuç verilmektedir (132). Test plağında yer alan antifungal ajanların yerleşimi ve konsantrasyonları Tablo 3.1’de sunulmuştur.

Antifungal duyarlılık testlerinin kalite kontrolü amacıyla, SYO yöntemi için önerilen *C. parapsilosis* ATCC 22019 suşu kullanılmıştır.



Şekil 3.1. Sensititre YeastOne YO10 Antifungal Duyarlılık Panelinin inokülasyon ve inkübasyon sonrası görüntüsü

Tablo 3.1. Sensititre YeastOne YO10 Antifungal Duyarlılık test plağındaki antifungal ajanların yerleşimi ve konsantrasyonları (mg/L) (132)

PK	AND 0.015	AND 0.03	AND 0.06	AND 0.12	AND 0.25	AND 0.5	AND 1	AND 2	AND 4	AND 8	AMB 0.12
MF 0.008	MF 0.015	MF 0.03	MF 0.06	MF 0.12	MF 0.25	MF 0.5	MF 1	MF 2	MF 4	MF 8	AMB 0.25
CAS 0.008	CAS 0.015	CAS 0.03	CAS 0.06	CAS 0.12	CAS 0.25	CAS 0.5	CAS 1	CAS 2	CAS 4	CAS 8	AMB 0.5
FC 0.06	FC 0.12	FC 0.25	FC 0.5	FC 1	FC 2	FC 4	FC 8	FC 16	FC 32	FC 64	AMB 1
PZ 0.008	PZ 0.015	PZ 0.03	PZ 0.06	PZ 0.12	PZ 0.25	PZ 0.5	PZ 1	PZ 2	PZ 4	PZ 8	AMB 2
VOR 0.008	VOR 0.015	VOR 0.03	VOR 0.06	VOR 0.12	VOR 0.25	VOR 0.5	VOR 1	VOR 2	VOR 4	VOR 8	AMB 4
IZ 0.015	IZ 0.03	IZ 0.06	IZ 0.12	IZ 0.25	IZ 0.5	IZ 1	IZ 2	IZ 4	IZ 8	IZ 16	AMB 8
FZ 0.12	FZ 0.25	FZ 0.5	FZ 1	FZ 2	FZ 4	FZ 8	FZ 16	FZ 32	FZ 64	FZ 128	FZ 256

PK: Pozitif Kontrol, AND: Anidulafungin, MF: Mikafungin, CAS: Kaspofungin, FC: Flusitozin, PZ: Posakonazol, VOR: Vorikonazol, IZ: İtrakonazol, FZ: Flukonazol, AMB: Amfoterisin

3.3.1. Kandida Türleri İçin İnokülasyon Prosedürü (132)

1. 24 saatlik inkübasyon sonrası SDA besiyerinden saf maya kültürlerinden çapı >1mm olan iyi izole edilmiş birkaç koloni seçilerek demineralize su ile süspansiyon hazırlandı.
2. Hazırlanan süspansiyon 15 saniye vorteks ile karıştırılarak homojenizasyon sağlandı ve 0.5 McFarland stardardına göre bulanıklık ayarlaması yapıldı.
3. $1.5-8 \times 10^3$ KOB/ml konsantrasyonunda inokülüm elde etmek amacıyla, süspansiyondan 20 µl 11 ml hacmindeki YeastOne inokülüm tüpüne aktarıldı. Bu aşamaya kadar olan işlemlerin tümü 15 dk içinde yapıldı.
4. Elde edilen inokülümden manuel pipet kullanılarak 100 µl çekildi, test plağındaki her bir kuyucuğa dağıtıldı.
5. Tüm kuyucukların üzeri yapışkan bant ile kapatılarak plakanın sızdırmazlığı sağlandı.
6. Plaklar, 35–37 °C’de en az 24 saat süreyle inkübasyona bırakıldı.

3.3.2. Kandida Türleri İçin Değerlendirme Prosedürü (132)

1. 24-25 saatlik inkübasyon sonrasında, pozitif büyüme kontrol kuyucuğunun kırmızı renk olması durumunda test sonuçları değerlendirildi. Mavi veya soluk mor olması durumunda inkübasyon 24 saat daha uzatıldıktan sonra yeniden okuma yapıldı.
2. Test plağında yer alan antifungal ajanların bulunduğu kuyucuklarda, mantar üremesi kolorimetrik indikatör aracılığıyla maviden (üreme yok) kırmızıya (üreme var) doğru renk değişimi ile izlendi. MİK değeri, herhangi bir renk değişiminin gözlenmediği, yani üremenin inhibe olduğu en düşük antifungal konsantrasyonu gösteren kuyucuğun belirlenmesi ile saptandı.

3. Amfoterisin B için MİK değeri, pozitif büyüme kontrol kuyucuğuna kıyasla belirgin renk değişimi gösteren ilk kuyucuk değerlendirilerek belirlendi.
4. Azol grubu antifungal ajanlar ve flusitozin açısından MİK, pozitif büyüme kontrol kuyusuna kıyasla daha düşük yoğunlukta bir renk değişimi izlenen ilk kuyucuk değerlendirilerek belirlendi.
5. Ekinokandin grubu antifungaller için MİK değeri, pozitif kontrol kuyucuğuna kıyasla daha düşük yoğunlukta bir renk değişimi gösteren ilk kuyucuk değerlendirilerek belirlendi.
6. Elde edilen MİK değerleri, üretici firmanın önerdiği şekilde CDC tarafından bildirilen geçici eşik değerler dikkate alınarak yorumlandı.

3.4. Klinik Verilerin İncelenmesi ve Analizi

Hastanemiz Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 1 Ocak 2024- 30 Haziran 2025 tarihleri arasında kan kültürlerinde *C. auris* üremesi saptanan hastalara ait klinik veriler retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri, yatış yapılan klinik birim, yatış tarihi ve nedeni, altta yatan hastalıklar, nötropeni varlığı (<2000/mm³), abdominal operasyon öyküsü, immünsüpresif ilaç ve steroid kullanımı, kemoterapi öyküsü, TPN kullanımı, santral venöz kateter ve üriner kateter varlığı, üremeden önceki 30 gün içinde kullanılmış olan antibiyotik ve antifungal ajanlar gibi risk faktörleri, hastane yatışından kandidemi gelişimine kadar geçen süre, kandidemi tedavisinde kullanılan ajanlar ve tedavi süreleri klinik seyir ve izolatların antifungal MİK değerleri elektronik kayıtlar üzerinden incelenerek kaydedildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerinin analizi için IBM SPSS Statistics for Windows, Versiyon 25.0. (Armonk, NY) kullanıldı. Hasta verilerinin normallik dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılan verinin raporlaması ortalama $\pm$ SD, normal

dağılmayan verinin raporlaması ise medyan (min-maks) veya medyan (IQR) kullanılarak yapıldı. Risk faktörlerinin mortalite üzerine etkisini analiz etmek için; normal dağılan sürekli değişkenlerde bağımsız örneklem T testi, normal dağılmayan sürekli değişkenlerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde ise Fisher exact test kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

1 Ocak 2024 – 30 Haziran 2025 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Merkezi Laboratuvarı Tıbbi Mikrobiyoloji Biriminde toplam 38.757 adet kan kültürü örneği gönderilmiştir. Bu örneklerin 4.518’inde (%11,66) mikrobiyal üreme saptanmıştır. Üreme saptanan örnekler arasında 446’sında (%9,87) kandida türleri izole edilmiştir. Tüm gönderilen kan kültürleri içinde kandida üremesi oranı %1,15 olarak bulunmuştur. Kandida izolatları arasında ise 33 (%7,40) izolatın, *Candida auris* olduğu tespit edilmiştir.

İzolatların % 9,5’i (n=2) 2024 yılından, %90,5’i (n=19) 2025 yılından izole edilmiştir.

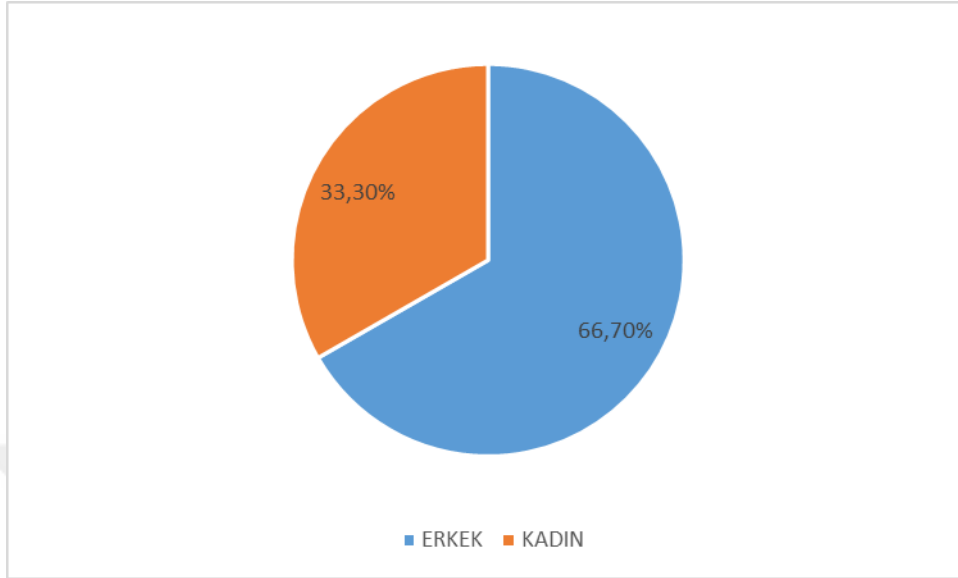
4.1 Hastaların Klinik ve Demografik Özelliklerine Göre Değerlendirilmesi

Tablo 4.1. *C. auris* kandidemisi gelişen hastaların demografik özellikleri

ÖZELLİK	DEĞER
Yaş Ortalaması $\pm$ SS	60,3 $\pm$ 18,2
Cinsiyet (Erkek)	14 (%66,7)
Cinsiyet (Kadın)	7 (%33,3)

Hastalarımızın yaş aralığı 19-91 arasında idi. Yaş ortaması 60,3 $\pm$ 18,2 olarak bulunmuştur.

Hastaların %66,7'si erkek, %33,3'ü kadın cinsiyettedir. (Şekil 4.1)



Şekil 4.1. Cinsiyete göre hastaların dağılım yüzdesi

C. auris izole edilen hastalarda en sık görülen eşlik eden hastalıklar sırasıyla kalp yetmezliği (%33,3), malignite (%28,6) ve hipertansiyon (%28,6) olarak belirlenmiştir. Diabetes mellitus (%19,0) ve kronik akciğer hastalıkları (%14,3) da dikkat çeken diğer komorbiditelerdir. Hastalarda eşlik eden hastalıkların dağılımları Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Eşlik eden hastalıkların dağılımları

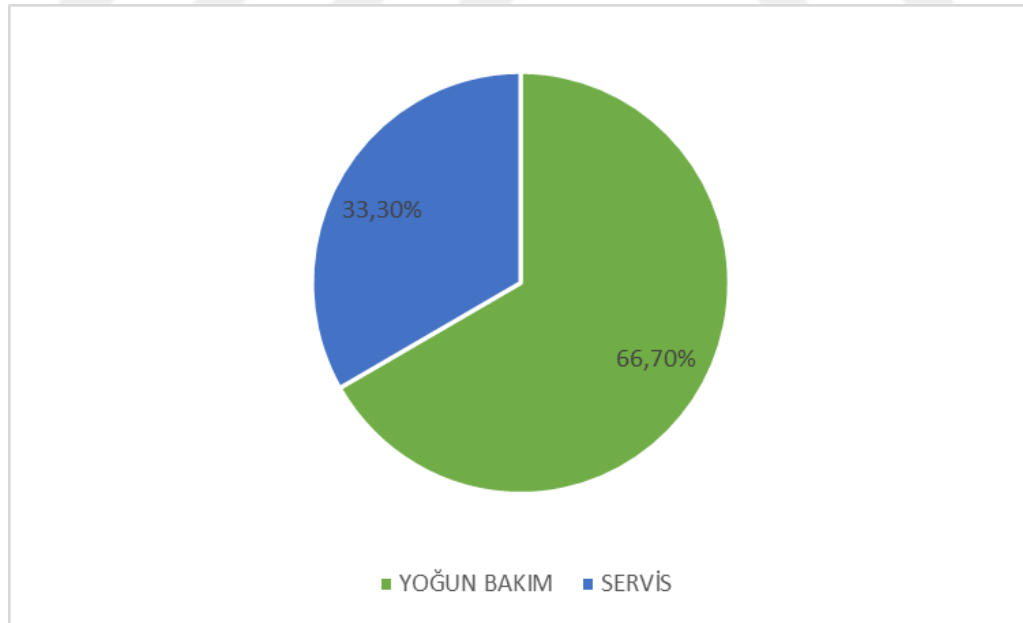
Eşlik Eden Hastalık	n	%
Kalp Yetmezliği	7	33.3
Malignite	6	28.6
Hipertansiyon	6	28.6
Diabetes Mellitus	4	19.0
Kronik Akciğer Hastalığı (Astım, KOAH)	3	14.3
Koroner Arter Hastalığı	2	9.5
Serebrovasküler Olay (SVO)	2	9.5
Kronik Böbrek Hastalığı	1	4.7
Aort Diseksiyonu	1	4.7
Epilepsi	1	4.7
Serebral Palsi	1	4.7

Hastalarımızın % 66,7'si (n=14) yoğun bakımlarda yatan hastalar, % 33,3'ü (n=7) diğer servislerde (Hematoloji, Genel Cerrahi, Beyin Cerrahisi, Göğüs Cerrahisi, Kardiyoloji servisleri) yatan hastalardan oluşmaktaydı. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. *C. auris* kandidemisi gelişen hastaların klinik servislere göre dağılımı

Klinik bölüm	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Anestezi Yoğun Bakım	7	33,3
Kalp Damar Cerrahisi Yoğun Bakım	6	28,6
Koroner Yoğun Bakım	2	9,5
Hematoloji Servisi	2	9,5
Genel Cerrahi Servisi	1	4,8
Beyin Cerrahisi Servisi	1	4,8
Göğüs Cerrahisi Servisi	1	4,8
Kardiyoloji Servisi	1	4,8
TOPLAM	21	100

Hastalarımızın % 66,7'si (n=14) yoğun bakımlarda yatan hastalar, % 33,3'ü (n=7) diğer servislerde yatan hastalardan oluşmaktaydı. (Şekil 4.2)



Şekil 4.2. Yoğun bakım ve diğer servisler arasında dağılım yüzdesi

4.2. Risk Faktörleri ve Mortalite Bulgularının Değerlendirilmesi

Tablo 4.4. Hastalarda saptanan başlıca risk faktörleri

Risk Faktörü	N (%)
Üriner kateter	21 (100)
<i>C.auris</i> üremesi öncesi antibiyotik kullanımı	21 (100)
Mekanik ventilasyon	18 (85,7)
Santral venöz kateter	17 (81)
Kortikosteroid kullanımı	10 (47,6)
<i>C.auris</i> üremesi öncesi antifungal kullanımı	10 (47,6)
Total parenteral beslenme	6 (28,6)
Hemodiyaliz	3 (14,3)
Nötropeni	2 (9,5)

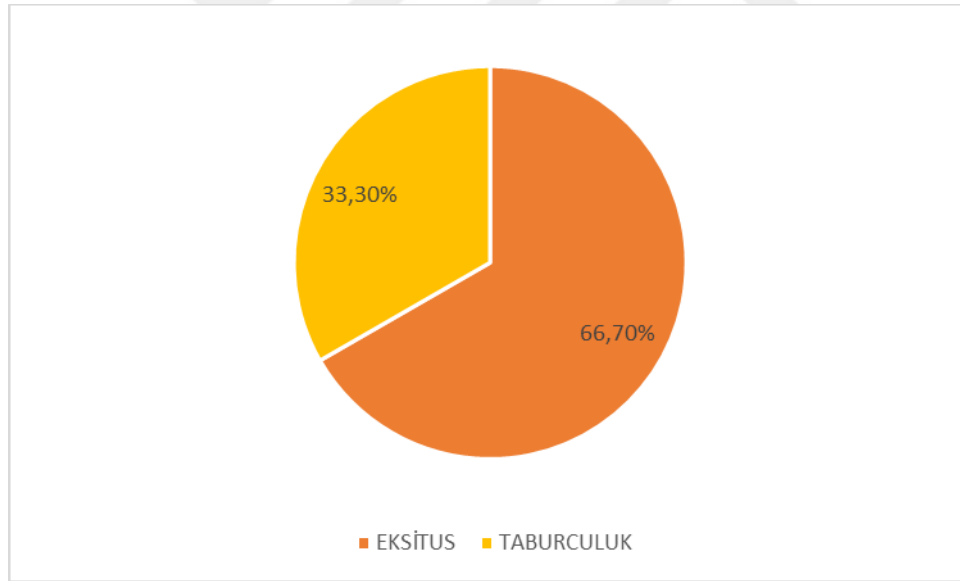
Hastalarımızda en sık görülen risk faktörleri üriner kateter kullanımı ve öncesinde antibiyotik kullanımıdır. Olguların tamamında (%100) mevcuttur. Antibiyotik kullanımının yalnızca varlığı değil, aynı zamanda birden fazla antibiyotiğin eş zamanlı uygulanması da olguların çoğunda söz konusudur (Tablo 4.4).

Tablo 4.5. *C. auris* üremesi öncesi klinik süreçlere ait süre dağılımları

Üreme Öncesi Hastane Yatış Süre Medyan (Min-maks)	36 (9 – 165) Gün
Mekanik Ventilasyon Gün Medyan (Min-maks)	14 (1-92) Gün
Kortikosteroid Gün Medyan (Min-maks)	16 (2-143) Gün

C. auris üremesi öncesinde hastaların medyan hastane yatış süresi 36 gündür. Mekanik ventilasyon süresi medyan 14 gün, kortikosteroid kullanım süresi ise 16 gün olarak bulunmuştur (Tablo 4.5).

Genel mortalite oranı %66,7 olup, %33,3'ü taburcu olmuştur (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Mortalite ve taburculuk yüzdesi

Kaybedilen hastaların çoğunda:

- Çoklu antibiyotik ve antifungal kullanımı,
- Uzun süreli yoğun bakım yatışı,
- Genellikle eşlik eden kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kalp yetmezliği, malignite gibi ek komorbiditeler bulunmaktadır.



Tablo 4.6. Risk faktörleri ve mortalite bulgularının değerlendirilmesi

	Mortalite (+) (n=14)	Mortalite (-) (n=7)	P değeri
Yaş yıl ort. $\pm$ SD	59,6 $\pm$ 21,7	61,7 $\pm$ 9,2	0,813
Cinsiyet Kadın n (%)	5 (35,7)	2 (28,6)	0,743
Yoğun.bakım yatışı n (%)	12 (85,7)	2 (28,6)	0,017
Ek enfeksiyon /üreme öncesi antibiyotik kullanımı	13 (92,9)	4 (57,1)	0,088
Üreme öncesi hastanede yatış süre gün medyan (IQR)	43,5 (63)	19 (21)	0,057
Parenteral tedavi n (%)	6 (42,9)	0	0,061
Mekanik ventilasyon n (%)	14 (100)	4 (57,1)	0,026
Mekanik ventilasyon gün medyan (IQR)	17 (90)	10 (14)	0,202
Hemodiyaliz n (%)	3 (21,4)	0	0,521
Nötropeni n (%)	2 (14,3)	0	0,533
Kortikosteroid kullanımı n (%)	7 (50)	3 (42,9)	1,000
Kortikostreoid gün medyan (IQR)	46 (82)	15 (13)	0,137
Üreme öncesi AF kullanımı (+) n (%)	9 (64,3)	1 (14,3)	0,063
Üreme öncesi AF kullanımı gün ort. $\pm$ SD	9,2 $\pm$ 5	14	0,395

AF:Antifungal

Buna göre yoğun bakımda yatış ve mekanik ventilatör kullanımı *C. auris* enfeksiyonunda kötü prognoz için anlamlı ($p < 0.05$) risk faktörleri olarak bulunmuştur (Tablo 4.6).

4.3. Antibiyotik ve Antifungal Kullanımının Üreme Öncesi ve Sonrası Değerlendirilmesi

C. auris üremesi öncesinde tüm hastalarda (%100) antibiyotik kullanımı mevcuttur. En sık tercih edilen antibiyotik grubu karbapenemler olup, hastaların %95,2'si meropenem kullanmıştır. Bunu sırasıyla polimiksin grubu (%52,4), glikopeptid grubu (%47,6), ve tigesiklin (%14,3) izlemektedir. Ayrıca hastaların %47,6'sında “diğer” antibiyotik grupları da kullanılmıştır. Bu veriler, *C. auris* enfeksiyonu gelişen hastalarda çoklu antibiyotik kullanımının yaygın olduğunu göstermektedir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. *C. auris* üremesi öncesi alınan antibiyotik tedavileri

<i>C.auris</i> üremesi öncesi kullanılan antibiyotik	n (%)
Meropenem	20 (95,2)
Polimiksin grubu	11 (52,4)
Glikopeptid grubu	10 (47,6)
Tigesiklin	3 (14,3)
Diğer	10 (47,6)

C. auris üremesi öncesi alınan antifungal tedavide en yaygın kullanılan antifungaller; anidulafungin, kaspofungin, flukonazol ve amfoterisin B'dir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. *C.auris* üremesi öncesi alınan antifungal tedaviler

Endikasyon	Kullanılan Antifungal	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
İdrarda <i>C. auris</i> üremesi	Kaspofungin, Anidulafungin	4	19
İdrarda diğer kandida türleri üremesi	Flukonazol	3	14,2
Dirençli ateş	Kaspofungin	1	4,7
Fungal sinüzit	Amfoterisin B	1	4,7

İdrarda *C. auris* üremesi nedeniyle antifungal başlanan 4 hastada (%19) tercih edilen ajanlar kaspofungin ve anidulofungin olmuştur. Bu, *C. auris*'in flukonazole dirençli olması nedeniyle ekinokandin grubunun ilk tercih olduğunu göstermektedir. İdrarda diğer kandida türlerinin üremesi nedeniyle 3 hastada (%14,2) flukonazol kullanılmıştır. Bu, non-auris kandida türlerine karşı flukonazolün etkinliğini ve tercih edildiğini göstermektedir. Dirençli ateş nedeniyle 1 hastaya kaspofungin, fungal sinüzit nedeniyle 1 hastaya ise amfoterisin B başlanmıştır (her biri %4,7).

C. auris üremesi saptanan tüm hastalara en az bir sistemik antifungal tedavi başlanmıştır. Tedavide en sık tercih edilen ajan kaspofungin olup, çoğunlukla ilk seçenek olarak kullanılmıştır. Diğer tercih edilen ekinokandinler arasında anidulofungin ve mikafungin yer almaktadır.

Bazı olgularda kombine antifungal tedavi ya da ajanlar arasında geçiş tedavileri uygulanmıştır. Tedavi süreleri 1 gün ile 45 gün arasında değişmekte olup, en uzun tedavi süresi, mikafungin ile uygulanan 45 günlük tedavi olarak kaydedilmiştir.

Bazı olgularda kombine antifungal tedavi ya da ajanlar arasında geçiş tedavileri uygulanmıştır.

4.4. Antifungal Duyarlılık Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Çalışmamızda ATCC 22019 *C. parapsilosis* kalite kontrol suşunun antifungal duyarlılık MİK değerleri EUCAST ve CLSI rehberlerinde belirtilen MİK değer aralıklarına göre beklenen değerlerde bulunmuştur.

Bizim izolatlarımızın antifungal MİK sonuçları Tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.9. İzolatlarımızın antifungal MİK sonuçları

No	flukanozol	vorikonazol	posakanozol	itrakonazol	kaspofungin	mikafungin	anidulafungin	amfoterisin b	flusitozin
697	256	0.12	0.008	0.03	0.03	0.03	0.03	0.5	0.12
655	>256	0.25	0.015	0.03	0.06	0.03	0.03	0.5	0.5
590	128	0.25	0.008	0.015	0.06	0.03	0.03	1	0.5
514	256	0.5	0.008	0.015	0.12	0.03	0.03	0.25	0.06
741	>256	0.03	0.015	0.06	0.03	0.03	0.015	0.5	8
687	128	0.5	0.008	0.015	0.06	0.03	0.03	1	0.25
762	256	1	0.03	0.06	0.06	0.03	0.03	0.5	32
628	>256	2	0.03	0.12	0.5	0.06	0.12	0.5	>64
650	>256	2	0.03	0.12	8	8	8	0.5	>64
602	>256	2	0.03	0.06	0.25	0.06	0.06	0.5	>64
735	>256	0.06	0.03	0.06	0.06	0.03	0.03	0.5	1
537	>256	4	0.06	0.12	0.25	0.06	0.12	1	>64
770	>256	0.5	0.015	0.03	4	2	2	0.5	64
774	128	0.5	0.015	0.03	0.06	0.06	0.03	1	0.5
368	256	0.5	0.015	0.03	0.03	0.03	0.015	0.5	8
278	>256	0.5	0.015	0.06	0.06	0.03	0.03	0.5	16
256	>256	1	0.015	0.06	0.06	0.03	0.03	0.5	64
782	256	0.5	0.008	0.03	0.06	0.03	0.12	1	0.5
512	256	2	0.03	0.06	0.03	0.06	0.015	1	>64
796	128	0.5	0.015	0.03	0.03	0.03	0.015	0.5	64
797	128	0.5	0.008	0.015	0.03	0.03	0.015	0.5	32

Tablo 4.10 ve Tablo 4.11’de CDC ve EUCAST’e göre izolatlarımıza ait MİK değerlendirilmesi verilmiştir.

CDC'ye göre *C. auris* izolatlarının antifungal duyarlılık profili incelendiğinde, tüm izolatlar flukonazole karşı dirençli (%100 direnç) bulunmuştur. Anidulafungin ve mikafungin için %95,2 duyarlılık, sadece %4,8 direnç gözlenmiştir. Kaspofungin için duyarlılık oranı biraz daha düşük (%90,5), direnç %9,5 saptanmıştır. Amfoterisin B için %100 duyarlılık gözlenmiştir (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. *C. auris* izolatlarının CDC geçici sınır değerlerine göre yapılan antifungal duyarlılık değerlendirmesi

Antifungal	Duyarlı (n, %)	Ara Duyarlılık (n, %)	Dirençli (n, %)
Flukonazol	0 (%0)	0 (%0)	21 (%100)
Anidulofungin	20 (%95,2)	0 (%0)	1 (%4,8)
Mikafungin	20 (%95,2)	0 (%0)	1 (%4,8)
Kaspofungin	19 (%90,5)	0 (%0)	2 (%9,5)
Amfoterisin B	21 (%100)	0 (%0)	0 (%0)

EUCAST'a göre değerlendirildiğinde, amfoterisin B için tüm izolatların vahşi tip (%100) olduğu görülmektedir. Ekinokandin grubu antifungallerden anidulafungin ve mikafungin için izolatların %90,5'i vahşi tip olarak değerlendirilmiştir. Geri kalan %9,5'lik kısmında ise mutasyon ya da direnç gelişimi olasılığı bulunmaktadır. Flusitozin için izolatların yalnızca %33,3'ü vahşi tip olarak sınıflandırılmışken, %66,7'si potansiyel olarak dirençli (non-wild type) olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 4.11. *C. auris* izolatlarının EUCAST ECOFF sınır değerlerine göre yapılan değerlendirmesi

Antifungal	Vahşi tip (n, %)	Vahşi olmayan tip (n, %)
Amfoterisin B	21(%100)	0(%0)
Anidulafungin	19 (%90,4)	2(%9,6)
Mikafungin	19 (%90,4)	2(%9,6)
Flusitozin	7 (%33,3)	14(%66,7)

EUCAST sınır değerler önerilerine göre amfoterisin B için tüm izolatlarımız artırılmış maruziyetle duyarlı (I) olarak, mikafungin 2 izolat ve anidulafungin 2 izolat dirençli olarak yorumlanmıştır (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. *C. auris* izolatlarının EUCAST sınır değerlerine göre yapılan değerlendirmesi

Antifungal Ajan	EUCAST 2025 Sınır Değeri	Dirençli (n, %)	Duyarlı n (n, %)	Artırılmış maruziyetle duyarlı (n, %)
Amfoterisin B	$S \leq 0.001$ mg/L $R > 2$ mg/L	0 (%0)	0 (%0)	21 (%100)
Mikafungin	$S \leq 0.25$ mg/L $R > 0.25$ mg/L	2 (%9,5)	19 (%90,5)	-
Anidulafungin	$S \leq 0.25$ mg/L $R > 0.25$ mg/L	2 (%9,5)	19 (%90,5)	-

Bir hastadan farklı tarihlerde alınan kan kültürlerinde *C. auris* izole edilmiştir. Tablo 4.13’de, bu izolatlara ait antifungal duyarlılık profilleri karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir.

Tablo 4.13. Bir hastadan farklı tarihlerde izole edilen *C. auris* suşlarına ait antifungal duyarlılık profillerinin karşılaştırması

Antifungal	İzolat 628	İzolat 650	Değişim
Flukonazol	>256	>256	Yüksek direnç, değişiklik yok
Vorikonazol	2.0	2.0	Stabil
Kaspofungin	0.5	8.0	MİK 16 kat artmış
Mikafungin	0.06	8.0	MİK >100 kat artmış
Anidulafungin	0.12	8.0	MİK 66 kat artmış
Amfoterisin B	0.5	0.5	Stabil
Flusitozin	>64	>64	Stabil
Posakonazol	0.03	0.03	Stabil
Itrakonazol	0.12	0.12	Stabil

İlk izolatın flukonazol ve flusitozin dışındaki antifungal ajanlara duyarlı olduğu saptanan hastaya 15 gün süreyle anidulafungin tedavisi uygulanmıştır. Tedavinin 16. gününde alınan kan kültüründe yeniden *C. auris* üremesi saptanmıştır. Elde edilen iki izolat karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde:

- Ekinokandin grubu antifungaller (kaspofungin, mikafungin, anidulafungin) için belirgin düzeyde MİK artışı gözlenmiştir.
- Triazol grubu antifungallerin (vorikonazol, itrakonazol, posakonazol) MİK değerlerinde değişiklik izlenmemiştir.
- Flukonazol ve flusitozin, başlangıçtan itibaren yüksek MİK değerleri göstermiştir.
- Amfoterisin B için MİK değerinde değişiklik gözlenmemiştir.

5. TARTIŞMA

C. auris, 2019 yılında CDC tarafından acil halk sağlığı tehdidi oluşturan mikroorganizma olarak tanımlanmış, ayrıca 2022’de DSÖ’nün yayımladığı mantar öncelikli patojenler listesinde kritik düzeyde öneme sahip patojenler arasında sınıflandırılmıştır. Sağlık hizmeti ilişkili salgınlara neden olabilmesi ve kandidemi başta olmak üzere yüksek mortalite ile seyreden invaziv enfeksiyonlara yol açması, *C. auris*’in küresel halk sağlığı açısından ciddi bir risk etkeni olarak değerlendirilmesine neden olmuştur (40,86).

Dünyanın pek çok yerinde olduğu gibi, ülkemizde de *C. auris* ile kolonize veya enfekte hastalara dair bildirimler devam etmektedir. Yapılan çalışmalarda *C. auris* enfeksiyonu tanısı alan hastalarda erkek cinsiyetin daha baskın olduğu görülmektedir. Örneğin, 20 olguyu içeren bir başka çalışmada 13 hasta erkek, 7 hasta kadın olup, medyan yaş 52 olarak saptanmıştır (133). Bir başka çalışmada 56 hastanın %58,9’unun erkek (n=33), %41,1’inin ise kadın (n=23) olduğu ve hastaların yaş ortalamasının $65,05 \pm 16,86$ yıl olduğu bildirilmiştir (134). Benzer şekilde, Reslan ve ark. (135) tarafından bildirilen 21 olguluk seride hastaların %57’si erkek (n=12), %43’ü kadın (n=9) olup; ortalama yaş erkeklerde 71 (57–80), kadınlarda ise 63 (34–82) olarak belirtilmiştir. Ülkemizde HSGM Sağlık Hizmetlerinde *C. auris* Rehberi verilerine göre 2024 yılında toplanan *C. auris* üremelerine ait verilerde %56,3 oranıyla *C. auris*’in erkeklerde daha fazla görüldüğü ve hastaların yaş ortalamasının $64,5 \pm 18,4$ olduğu belirtilmiştir (86). Bu veriler, *C. auris* enfeksiyonlarının erkeklerde daha sık görüldüğüne dair eğilimi desteklemektedir. Bizim çalışmamızda da *C. auris* üremesi olan hastaların yaş ortalaması: $60,3 \pm 18,2$ bulunmuştur. Erkeklerde %66,7, kadınlarda ise %33,3 sıklıkta görüldüğü saptanmıştır. İleri yaş ve erkek cinsiyette daha sık görülmesi literatürü desteklemektedir. Ancak hasta profillerinin demografik özelliklerinin coğrafik bölge farklılıklarına bağlı olarak değişebileceği unutulmamalıdır.

C. auris enfeksiyonlarının %70-80 oranlarında en sık yoğun bakım ünitelerinde görüldüğü, literatürde çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Uzun yatış süreleri, invaziv girişimlerin fazlalığı ve tıbbi cihaz kullanımının yaygınlığı

nedeniyle yoğun bakımların *C. auris* salgınları açısından özellikle riskli alanlar olduğu vurgulanmıştır (136–139). Ülkemiz HSGM verilerine göre hastaların %81,6 oranında yoğun bakımda yattıkları belirtilmiştir (86). Çalışmamızda hastalarımızın %66,7'si (n=14) yoğun bakımlarda yatan hastalar, % 33,3'ü (n=7) diğer servislerde (Hematoloji, Genel Cerrahi, Beyin Cerrahisi, Göğüs Cerrahisi, Kardiyoloji servisi) yatan hastalardan oluşmaktaydı. En yüksek vaka oranı anestezi yoğun bakım bölümünde (%33,3) gözlenmiştir. Bu durum, yoğun invaziv girişimlerin (mekanik ventilasyon, santral venöz kateter, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı vb.) *C. auris* enfeksiyonları açısından önemli risk faktörleri olduğunu düşündürmektedir. Kalp damar cerrahisi yoğun bakım ünitesinde gözlenen yüksek oranın (%28,6), bu hastalarda ciddi cerrahi girişimlerin uygulanması, hastanede uzun süreli yatış ve cerrahi sonrası gelişen immünsüpresyona bağlı olabileceği düşünülmüştür. Kardiyovasküler hastalığı olan, genellikle ileri yaşta ve invaziv cihazlarla izlenen hastalarda risk devam etmektedir.

C. auris pek çok invaziv enfeksiyona yol açabilmekle birlikte, en sık kandidemi etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır (140). *C. auris* kandidemisi gelişen hastalarda, genellikle altta yatan hastalıklar ve predispozan faktörlerin bulunduğu bildirilmektedir. Brino ve ark. (141) uzun süreli hastane yatışı, yoğun bakım ünitesinde kalış öyküsü, mekanik ventilasyon, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, geçirilmiş cerrahi girişimler ve antifungal veya geniş spektrumlu antibiyotik kullanımını, *C. auris* kandidemisi için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlamıştır.

Ülkemizde HSGM 2025 rehberine göre en sık altta yatan hastalıklar hipertansiyon (%35,7), diabetes mellitus (%27,7), serebrovasküler hastalık (%17,7), KOAH (%13,4) olarak sıralanmıştır (86). Bizim çalışmamızda hastalarımızda benzer şekilde altta yatan hastalıklar kalp yetmezliği (%33,3), hipertansiyon (%28,6), malignite (%28,6), diabetes mellitus (%19), kronik akciğer hastalığı (Astım, KOAH) (%14,3) olarak bulunmuştur.

İspanya'dan Ruiz-Gaitán ve ark.'nın (139) yaptığı bir çalışmada, çalışmaya 140 adet *C. auris* pozitif kültür dahil edilmiş ve bunların 41'inde kandidemi saptanmıştır. Kandidemi ile ilişkili risk faktörleri, önceki antibiyotik kullanımı

(%100), santral venöz kateter varlığı (%100), idrar sondası (%95,1) varlığı, eski cerrahi girişim öyküsü (%85,4), TPN kullanımı (%80,5), mekanik ventilasyon uygulanması (%73), hemodiyaliz (%12,2), nötropeni (%7,3), önceki kandidemi öyküsü (%4,9) olarak sıralanmıştır (139).

Pakistan'dan yapılan ve 92 *C. auris* pozitif hastayı içeren başka bir çalışmada, bu hastaların 38'inde kandidemi tespit edilmiştir. Risk faktörleri yalnızca kandidemi gelişen hastalar için değil, tüm 92 enfekte hasta için analiz edilmiştir. Bu çalışmada *C. auris* enfeksiyonu ile ilişkili risk faktörleri, son 90 gün içinde antibiyotik kullanımı (%95,6), santral kateterler ve drenler dahil kateter bulunması (%88), cerrahi girişimler (%57); bunların da %13'ü intraabdominal cerrahilerdir, son 30 gün içinde yoğun bakım ünitesine yatış (%44,6) olarak belirlenmiştir (142).

Hindistan'dan Rudramurthy ve ark.'nın (143) yaptığı bir diğer çalışmaya, 19 yoğun bakım ünitesinden 74 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmada uzamış yoğun bakım ünitesinde yatış, üreme öncesi antifungal kullanımı ve solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olması, *C. auris* enfeksiyonu ile ilişkili risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Yazarlar, santral venöz kateter kullanımı ile *C. auris* enfeksiyonları arasında bir ilişki saptamamışlardır.

Mohsin ve ark. (144) ise Umman'dan 21 yetişkin ve 2 pediatrik *C. auris* kandidemili hasta içeren bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada en sık saptanan risk faktörleri arasında geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, idrar sondası varlığı ve santral venöz kateter kullanımı yer almıştır.

Ülkemizde ilk olarak 2021 yılında görülen *C. auris* kandidemi vaka sayıları giderek artmaktadır. Ülkemizdeki *C. auris* kandidemisi olgularında da bu risk faktörlerinin çoğunun bulunduğu gözlemlenmiştir (35–37,145,146). HSGM'nin yayınladığı verilerde idrar sondası varlığı %80,8, santral kateter varlığı %71,3, mekanik ventilasyon desteği olması %56,1, nazogastrik tüp kullanımı %43,9, endotrakeal entübasyon uygulaması %40,2 oranlarında bulunmuş ve kateter varlığı en sık gözlenen risk faktörlerinden olmuştur (86). Bizim çalışmamızda hastaların tümünde idrar sondası mevcuttu ve %81'inde santral venöz kateter varken, mekanik ventilasyon uygulama oranı %85,7 olarak yüksek oranlarda görülmüştür. Bu tür

invaziv işlemlerin yoğun bakım ünitelerinde daha sık uygulanması, bu birimlerde *C. auris* enfeksiyonlarının daha yüksek oranda görülmesiyle uyumlu bir bulgu olarak değerlendirilmektedir.

Yine HSGM tarafından yayımlanan verilere göre, hastaların üremeden önceki 30 gün içinde antibiyotik kullanımına bakıldığında, en sık kullanılan antibiyotiğin meropenem (%66,2) olduğu belirlenmiştir. Bunu sırasıyla glikopeptid grubu antibiyotikler (%41,7) ve piperasilin-tazobaktam (%38,5) takip etmiştir (86). Bizim çalışmamızda hastaların *C. auris* üremesinden önce antibiyotik ve antifungal kullandıkları gözlenmiştir. Hastalarımızın hepsinde *C. auris* üremesi olmadan önce antibiyotik kullanımı vardı. Bu hastalardan, %81'inde (n=17) *C. auris*'in yanı sıra kan kültürlerinde çoklu ilaca dirençli Enterobacteralesler, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* üremesi ve ayrıca 10 hastada immün modülatör ilaç kullanım öyküsü mevcuttu. Kullanılan antibiyotiklerden, %95,2 oranında meropenem en sık kullanılan antibiyotik olup, onu kolistin (%52,4) ve glikopeptid grubu (% 47,6) antibiyotikler takip etmektedir. Hastaların %90,5'i (n=19) çoklu antibiyotik (ör. meropenem + kolistin + tigesiklin) ve/veya antifungal kombinasyonları almıştı. Bu tür kombine antibiyotik tedavileri hem immün sistemi baskılayabilir hem de dirençli patojenlerin seleksiyonunu artırabilir. Bu durum, aynı zamanda geniş spektrumlu antibiyotiklerin normal mikrobiyotayı baskılayarak fırsatçı fungal patojenlere ortam hazırladığını düşündürmektedir.

Kandida türlerinde, duyarlı bir suşun ilaca maruz kalması durumunda daha dirençli bir suş ile değişim ortaya çıkabilmektedir. Bu değişimde, ilaç suşun direnç geliştirmesine neden olmamakta, sadece popülasyondaki daha dirençli suşların seleksiyonunu sağlamaktadır. Bu dirençli türler kommensal organizmalar olarak sağlıklı kişilerde duyarlı türlerle bir arada bulunabilir. Enfeksiyon ortaya çıktığında, uygulanan antifungal tedavi duyarlı türlerin baskılanmasına ve daha dirençli türlerin baskın hale geçmesine olanak tanıyabilmektedir (147). CDC ve ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) gibi otoriteler, *C. auris* enfeksiyonu için risk faktörleri arasında daha önce alınan antifungal tedaviyi de saymaktadır (102,148). Çeşitli çalışmalarda, *C. auris* ile enfekte hastaların önemli bir kısmının enfeksiyon öncesinde antifungal tedavi aldığı gösterilmiştir (33,149) .

Çalışmamızda, hastaların %47,6'sına (n=10) *C. auris* üremesi öncesinde antifungal tedavi uygulandığı tespit edilmiştir. En sık tercih edilen ajanlar ekinokandin grubu antifungaller olmuştur. Bununla birlikte, flukonazol ve amfoterisin B de farklı enfeksiyon etkenlerine yönelik olarak kullanılmıştır. Örneğin, bir hastada idrar kültüründe *C. tropicalis*, bir diğerinde ise *C. albicans* üremesi saptanmış ve bu hastalara flukonazol tedavisi başlanmıştır. Bu iki hastada daha sonra gelişen *C. auris* enfeksiyonu, flukonazol kullanımının dirençli *C. auris* suşlarının seçilimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir; bu durum daha önce yapılan çalışmalarda da bildirilmiştir (111,150).

Elde edilen bu veriler, *C. auris* enfeksiyonunun gelişmesinden önce uygulanan antibiyotik ve antifungal tedavilerin muhtemel etkisini ortaya koymaktadır. Özellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerin ve immünsüpresif etkili antifungallerin kullanımı, dirençli fungal patojenlerin (örneğin *C. auris*) kolonizasyonu ve invazyonu için uygun bir ortam oluşturabilir.

Hastalarımız risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde; tüm hastalarda üriner kateter bulunması, %85,7'sinde mekanik ventilasyon uygulanması, %81'inde santral venöz kateter olması, %66,7'sinin yoğun bakım ünitesinde izlenmesi, %95,7'sinin çoklu antibiyotik tedavisi alıyor olması ve %71,4'ünde bir veya birden fazla komorbid hastalık bulunması, literatürle uyumlu şekilde en sık karşılaşılan risk faktörleri olarak öne çıkmaktadır.

C. auris, etken olarak sıklıkla kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edilmektedir ve neden olduğu hastane kaynaklı enfeksiyonlar yüksek mortalite ile seyretmektedir (151). Dünya genelinde yapılan çalışmalarda, *C. auris* kandidemisine bağlı mortalite oranlarının %0 ile %72 arasında değiştiği bildirilmiştir. Ancak, bu hastalarda sıklıkla eşlik eden diğer ciddi hastalıklar olması nedeniyle, sadece *C. auris* kandidemisine doğrudan atfedilebilecek mortalite oranına ilişkin net bir bilgi mevcut değildir (152–154).

C. auris, diğer kandida türlerine kıyasla gösterdiği belirgin ve yaygın antifungal direnç profili nedeniyle özellikle immünsüprese bireylerde kalıcı enfeksiyonlara yol açabilmekte ve bu durum kötü prognozla ilişkilendirilmektedir.

C. auris kaynaklı kandidemi ve septisemi vakalarında bildirilen hastane içi kaba mortalite oranları literatürde %72'ye kadar çıkabilmektedir (44).

Ülkemizden Ocak 2021 ile Haziran 2023 tarihleri arasında bildirilen ve sağkalım verilerine ulaşılan toplam on altı *C. auris* kandidemisi vakasının değerlendirilmesinde, kaba mortalite oranlarının %0 ile %100 arasında değişkenlik gösterdiği tespit edilmiştir. Bazı olgularda hastalar uygun antifungal tedaviye rağmen yaşamını kaybederken, bazı vakalarda ise antifungal tedavi başlanamadan ya da eşlik eden kardiyak hastalıklar ve maligniteler gibi ciddi komorbiditeler nedeniyle mortalite meydana gelmiştir (35–37,146,155).

Benzer şekilde, bizim çalışmamızda kaba mortalite oranı %66,7 olarak saptanmıştır. Hem kadın hem erkek hastalarda mortalite oranı yüksektir. Kadınlarda az farkla daha yüksek mortalite görülmüştür, ancak iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p \geq 0,05$). Mortalite oranıyla ilişkili olarak çalışmamızda yoğun bakım yatışının olması ($p=0,017$) ve mekanik ventilasyon uygulanmış olması ($p=0,026$) anlamlı bulunmuştur.

C. auris kandidemisi, yüksek mortalite oranları ile seyreden ciddi bir enfeksiyon olmakla birlikte, çalışmamızda yaşamını yitiren hastaların büyük çoğunluğunda mortalitenin temel nedeninin altta yatan komorbid hastalıklar ve eşlik eden dirençli bakteriyel enfeksiyonlar olduğu görülmüştür. Özellikle kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, maligniteler gibi sistemik komorbiditelerin varlığı ya da immünsüpresif tedavi öyküsü, ölümle sonuçlanan olgularda sık rastlanan faktörlerdir. Hastaların heterojen klinik profilleri nedeniyle mortalitenin doğrudan *C. auris* kandidemisine atfedilip atfedilemeyeceğini belirlemek güç olmuş; bu nedenle kandidemiye özgü spesifik bir mortalite oranı hesaplanamamıştır.

Özellikle yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören ve komorbid hastalıkları bulunan bireyler için kandidemi önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Bu hasta grubunda uygun antifungal ajanın belirlenerek tedaviye hızla başlanması büyük önem taşımaktadır. *C. auris*'in antifungal ajanlara karşı direnç oranlarının değişkenlik göstermesi, antifungal duyarlılık testlerinin uygulanmasını zorunlu kılmaktadır (40). CLSI ve EUCAST tarafından önerilen referans sıvı mikrodilüsyon

yöntemleri antifungal duyarlılık testlerinde altın standart olarak kabul edilmekle birlikte, bu yöntemlerin rutin laboratuvar uygulamalarında kullanımı iş gücü gereksinimi ve zaman alıcı olmaları nedeniyle sınırlı kalmaktadır.

C. auris enfeksiyonlarında tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması ve amfoterisin B ile ekinokandinlere karşı gözlenen direnç oranlarının coğrafi bölgelere göre farklılık göstermesi, tedavi yönetiminde antifungal duyarlılık test sonuçlarının rehberliğini zorunlu kılmaktadır (40,156,157). Ayrıca *C. auris*'in farklı antifungal sınıflara karşı direnç geliştirme potansiyeli, sürekli izlem gerektirmekte ve doğru şekilde yapılmış AFST'nin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır (156,157).

Dünya genelinden izole edilen *C. auris* suşları, flukonazole karşı genellikle klad-spesifik direnç göstermekte olup, diğer triazoller, amfoterisin B ve ekinokandinlere karşı duyarlılık profilleri ise değişkenlik göstermektedir (40). Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nden bildirilen *C. auris* izolatlarının yaklaşık %90'ı flukonazole, %30'u amfoterisin B'ye ve yaklaşık %5'i ekinokandinlere dirençlidir. Hindistan kaynaklı izolatlarda ise bu oranlar sırasıyla %90–95, %7–37 ve <%2 olarak bildirilmiştir. Flukonazole karşı direnç oranları çoğu kladda oldukça yüksek saptanırken, klad II izolatlarında flukonazol direnci yalnızca birkaç izolatta görülmüştür. Ayrıca, aynı klada ait izolatlar arasında bile diğer triazollere karşı duyarlılık düzeylerinin önemli ölçüde değişkenlik gösterebildiği rapor edilmiştir (158,159).

Günümüzde *C. auris* kandidemisinin tedavisinde birinci basamak antifungal ajan olarak ekinokandinler önerilmektedir. Ancak, *C. auris* enfeksiyonlarında tedavi sırasında ortaya çıkan direnç gelişimi ve buna bağlı klinik başarısızlıklar bildirilmiştir. Ekinokandin tedavisi uygulanan bazı hastalarda tedaviye rağmen enfeksiyonun devam etmesi, ayrıca *C. auris* izolatlarında flukonazole karşı bildirilen yüksek direnç oranı (%91), lipozomal amfoterisin B tedavisinin alternatif tedavi seçenekleri arasında ön plana çıkmasına yol açmaktadır (160).

Bir çalışmada ise *C. auris* izolatlarının önemli bir bölümünün, yaygın olarak kullanılan azol grubu antifungallerden flukonazole karşı dirençli olduğu bildirilmiştir; bu oran yaklaşık %44,29 olarak saptanmıştır. Flukonazolü takiben direnç oranları sırasıyla amfoterisin B için %15,46, vorikonazol için %12,67,

kaspofungin için %3,48 ve flusitozin için %1,95 olarak raporlanmıştır (45). *C. auris* suşları genel olarak ekinokandinler ve DNA analogu olan flusitozine karşı duyarlılığını korumaktadır. Ancak izolatların yaklaşık %5'inin tüm antifungal gruplara karşı pan-dirençli olması, ciddi bir klinik endişe kaynağıdır.

Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde, tüm *C. auris* izolatlarının flukonazole dirençli olduğu (MİK değerleri ≥ 32 –256 mg/L) gözlemlenmiştir. Diğer antifungaller için bildirilen MİK aralıkları; vorikonazol için 0.12–>8 mg/L, amfoterisin B için 1–4 mg/L, mikafungin için 0.06–0.25 mg/L, kaspofungin için 0.06–>8 mg/L ve anidulafungin için 0.06–0.25 mg/L olarak belirtilmiştir (35–37,161–163).

Kömeç ve ark.'nın (37) yaptığı 3 olguyu sundukları çalışmada sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile saptadıkları MİK değerlerini flukonazol >256 µg/ml, itrakonazol 0,25 µg/ml, posakonazol 0,03-0,015 µg/ml aralığında, vorikonazol 0,25-1 µg/ml aralığında, anidulafungin 0,25 µg/ml, kaspofungin 0,25 µg/ml olarak bulmuşlardır.

Bölükbaşı ve ark.'nın (36) sundukları vakada E test (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) yöntemi kullanılarak ölçülen 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 belirlenmiştir.

Bir başka olgu sunumunda sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile *C. auris* izolatı için MİK değerleri flukonazol >64 µg/ml, amfoterisin B 2 µg/ml ve kaspofungin 0.25 µg/ml olarak saptanmıştır (38).

Yine ülkemizde SYO ile yapılan bir olgu sunumunda MİK değerleri amfoterisin B için 2 µg/ml, flukonazol için >256 µg/ml, vorikonazol için >8 µg/ml, itrakonazol için >16 µg/ml, posakonazol için >8 µg/ml, kaspofungin için >8 µg/ml, anidulafungin için 0,25 µg/ml ve mikafungin için 0,25 µg/ml olarak bulunmuştur (146).

Farklı bir çalışmada otomatize sistem ve E test kullanılarak yapılan başka bir olgu serisinde dört izolatın antifungal MİK değerleri amfoterisin B 8 mg/L,

flukonazol 16 mg/L, vorikonazol $\leq 0,12$ mg/L, mikafungin $\leq 0,06-0,12$ mg/L, kaspofungin 0,25 değerlerinde bulunmuştur (161).

Çalışmamızda SYO kullanılarak bulunan antifungal MİK aralıkları şu şekildedir:

Flukonazol: 128-256 mg/L	Amfoterisin B: 0.25-1 mg/L
Vorikonazol: 0,06-4 mg/L	Flusitozin: 0.12 - >64 mg/L
Kaspofungin: 0.03-8 mg/L	Posakonazol: 0.008-0.03 mg/L
Mikafungin: 0.03-8 mg/L	İtrakonazol: 0.015- 0.03 mg/L
Anidulafungin: 0.015-8 mg/L	

SYO, kullanıma hazır olması ve kullanım kolaylığı nedeniyle mayaların antifungal duyarlılık testleri için yaygın olarak kullanılan bir ticari kolorimetrik testtir (164). Ancak SYO, yaygın kandida türleri için optimize edilmiştir. Bu da, her türün kendine özgü büyüme hızı, büyüme paterni ve metabolik özellikleri nedeniyle, yeni türlerin test edilmesini güçleştirebilir. SYO ve sıvı mikrodilüsyon yöntemleriyle elde edilen MİK dağılımları arasındaki farklılıklar göz önüne alındığında, bazı türlerde vahşi olmayan tip (non-WT) izolatların tespitine olanak tanıyan SYO'ya özgü ECOFF değerleri belirlenmiştir (165,166).

Siopi ve ark.'nın (167) yaptığı çalışmada, kolorimetrik SYO yöntemiyle gerçekleştirilen tekrarlanan deneyler arasında mutlak deneyler arası uyum oranı %70 olarak bulunmuştur. Buna karşılık, $\pm 1 \log_2$ dilüsyon içerisindeki sonuçlar dikkate alındığında, yani esansiyel uyum açısından değerlendirildiğinde, uyum oranı %100 olarak saptanmıştır. Ancak genel olarak CLSI yöntemi ile kolorimetrik SYO yöntemi karşılaştırıldığında, ± 1 iki kat dilüsyon içerisindeki esansiyel uyumun düşük olduğu ve yalnızca %29 oranında gerçekleştiği görülmüştür. Bu iki yöntem arasındaki MİK değerlerinin medyan farkı ise 2 iki kat dilüsyon (0 ila 3 aralığında) olarak belirlenmiştir. ± 2 iki kat dilüsyon içerisindeki esansiyel uyum ise %88 gibi daha yüksek bir orana ulaşmıştır.

Bizim çalışmamızda SYO ile MİK belirlenmiştir. Buna göre ülkemizde yapılan çalışmalardan, MİK belirlemede mikrodilüsyon yöntemi kullanılanlarla karşılaştırıldığında ± 2 iki kat dilüsyon farklılıklar gözlenmiştir.

Genel olarak *C. auris* suşları, flukonazole karşı çok yüksek oranlarda direnç gösterirken; diğer azoller, amfoterisin B ve ekinokandinlere karşı değişken duyarlılık sergilemektedir. Bu durum, özellikle çoklu eşlik eden hastalıkları (komorbiditeleri) olan hastalardaki invaziv *C. auris* enfeksiyonlarının antifungal tedavisini son derece güç hale getirmektedir (52). Bizim izolatlarımızın hepsinde flukonazol direnci görülmektedir. Yapılan diğer çalışmalarda *C. auris*'in farklı genetik kladlarına ait flukonazol dirençli suşlarında, üç spesifik bölgede (Y132F, K143R ve F126L veya VF125AL) Erg11 mutasyonları tespit edilmiştir (168). Bizim izolatlarımızda da bu mutasyonlardan biri olabilir. Sekanslama yapılamaması bu konuda izolatlarımız hakkında daha ileri düzeyde bilgi almamızı kısıtlamıştır.

Flukonazol dışında triazol grubu içerisinde yer alan diğer antifungal ajanların kategorik yorumu için CDC ve EUCAST geçici klinik sınır değer bildirmemektedir. CDC bu antifungaller için flukonazol duyarlılığına bakılarak değerlendirme yapılabileceğini ancak bununla birlikte, flukonazole dirençli izolatların bazen diğer triazollere yanıt verebileceğini belirtmiştir. Her izolat/hasta için kombine tedavide kullanılabileceği durumlarda MİK değerinin ölçülmesi gerektiğini belirtmektedir. Arendrup ve ark.'nın (120) 123 *C. auris* izolatı ile yapılan çalışmasında sekiz antifungal ajan için MİK değerleri CLSI ve EUCAST yöntemlerine göre değerlendirilmiş ve görsel, istatistiksel, türevlendirme olmak üzere üç farklı yöntemle ECOFF değeri saptanmaya çalışılmıştır. Bu çalışmada vorikonazol için CLSI yöntemi esas alındığında dECOFF değeri 1 mg/L olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda izolatlarımızın vorikonazol MİK sınır değerleri 0,06-4 mg/L arasında olup, MİK50 ve MİK90 değerleri sırasıyla 0.5 mg/L ve 2 mg/L olarak saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda vorikonazol MİK değer aralıkları 0.12–>8 mg/L olarak saptanmıştır (35–37,161–163).

Tedavide yetişkin ve 2 aydan büyük çocuklar için sıklıkla ilk tercih olarak kabul edilen ekinokandin grubu antifungallerdir (40). Yapılan çalışmalarda ekinokandinlere karşı direnç %1-5 arasında değişen düşük oranlarda bildirilmiştir (146,159,169). Farklı bir meta-analizde ekinokandin grubu antifungal ajanlar

arasında kaspofunginin, mikafungin ve anidulafungine kıyasla daha yüksek direnç oranına sahip olduğu görülmüştür (153).

FKS1 geninin sıcak nokta 1 (hot-spot 1) bölgesinde yer alan S639 pozisyonundaki S639F, S639P ve S639Y mutasyonları, *C. auris*'in ekinokandin direncine katkıda bulunan değişiklikler olarak belirlenmiştir. Bu mutasyonlar, hedef enzim olan β -(1,3)-glukan sentazın ilaca duyarlılığını azaltmaktadır. Bu mutasyonlar arasında FKS1'deki S639P, ekinokandin direnciyle en sık ilişkilendirilen mutasyondur. *C. auris* genomunda tek kopya halinde bulunan FKS2 geninde ise ekinokandin direnciyle ilişkili herhangi bir mutasyon saptanmamıştır (170).

Çalışmamızda da en sık tercih edilen antifungal grubu ekinokandinler olarak belirlenmiştir. CDC'nin önerdiği sınır değerlere göre; izolatlarımızdan ikisi (%9,5) kaspofungine dirençli, biri (%4,8) mikofungine dirençli, biri (%4,8) de anidulafungine dirençli olarak bulunmuştur. EUCAST 2025 sınırı değerler önerisine göre iki izolat (%9,5) mikafungin için ve iki izolat (%9,5) anidulafungin için dirençli olarak yorumlanmıştır. Anidulafungin için CDC sınır değeri ≥ 4 mg/L olarak verirken, EUCAST bu değeri $\leq 0,25$ olarak vermiştir. Bir hastanın anidulafungin için MİK değerinin 2 çıkmasından dolayı CDC ve EUCAST'e göre farklı duyarlılıkta saptanmıştır.

Bir izolatımız tüm ekinokandinlere dirençli olarak bulunmuştur. Bu izolatın ait olduğu hastada, izolat önce ekinokandinlere duyarlıyken ardından tedavi başladıktan 16 gün sonra tekrar kan kültüründe üreme olmuş ve yeni üreyen *C. auris* izolatı ekinokandinlere dirençli bulunmuştur. Bunun nedeninin tedavi altındayken mutasyonla direnç geliştirebilme özelliğini kazanmasından veya yeni bir *C. auris* izolatıyla enfekte olmuş olabileme ihtimalinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Kesin sonuç için daha ileri tetkiklerle bu izolatın gen mutasyon varlığının araştırılması veya sekans analizinin yapılması gerekmektedir.

CDC, *C. auris* için lipozomal amfoterisin B'yi ikinci basamak tedavi seçeneği olarak önermektedir, ancak bunun için günlük 5 mg/kg'lık yüksek dozun kullanılması gerekmektedir (standart doz olan 3 mg/kg yerine). EUCAST, amfoterisin B'nin "artırılmış maruziyetle duyarlı (I)" kategorisinde

sınıflandırılmasını desteklemektedir (171). Yakın zamanda yapılmış bir meta-analiz, *C. auris* izolatlarında amfoterisin B'ye karşı görece düşük bir direnç oranı (%12) olduğunu ortaya koymuştur (153). Ancak, Sensititre YeastOne yöntemiyle yapılan testlerde bu oran %27'ye, E test yöntemiyle ise %50'ye kadar çıkabilmektedir (172,173).

Maphanga ve ark. (172) çalışmalarında amfoterisin B için >1 mg/L MİK değerlerine rağmen, moleküler düzeyde amfoterisin B direnci ile ilişkilendirilen ERG3, ERG5, ERG6 ve/veya ERG10 genlerinde herhangi bir mutasyon saptamamıştır.

CDC yakın zamanda amfoterisin B duyarlılık sonuçlarının dikkatle yorumlanması gerektiğini bildirmiştir; çünkü farklı test yöntemleri kullanıldığında *C. auris* için elde edilen amfoterisin B MİK değerlerinde anlamlı düzeyde değişkenlik gözlenmektedir (40). 2022 yılında CLSI, 2024 yılında ise EUCAST, *C. auris*'in amfoterisin B duyarlılığının değerlendirilmesine ilişkin birer uyarı notu yayımlamıştır. Bu uyarılarda, referans sıvı mikrodilüsyon yöntemi dışında kalan testlerin sonuçlarının dikkatle ele alınması gerektiği vurgulanmıştır (174,175). Bu uyarıyı destekleyen çeşitli çalışmalar, bazı ticari test yöntemlerinin sıvı mikrodilüsyon ile uyumsuz sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur. Örneğin, gradiyent şerit yöntemi (Liofilchem, İtalya), sıvı mikrodilüsyon yöntemine kıyasla daha yüksek oranda direnç saptamıştır (176). Benzer biçimde, farklı ticari yöntemler olan VITEK2 (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ve Sensititre YeastOne (ThermoFisher, ABD) paneliyle yapılan testlerde de uyumsuzluklar bildirilmiştir (177). Hızla yayılan ve yüksek mortaliteye neden olabilen *C. auris* enfeksiyonlarında, antifungal duyarlılık testlerinin henüz standart hale getirilmemiş olması, özellikle amfoterisin B için tek bir yöntemle elde edilen sonuçların yanlış tedavi tercihlerine yol açma riskini artırmaktadır. Mutlaka referans yöntemle birlikte değerlendirilmesi gerektiği önemle belirtilmektedir (174,175).

Bizim çalışmamızda hem EUCAST hem CDC'nin önerdiği MİK sınır değerlerine göre yapılan değerlendirmede amfoterisin B'ye karşı direnç gözlenmemiştir. MİK değerleri 0.25-1 mg/L arasında bulunmuştur. Ancak CDC SYO ile amfoterisin B duyarlılığının değerlendirilmesinin yanlış sonuçlara neden

olabileceğini söylemektedir. CLSI ve EUCAST tarafından geliştirilen referans sıvı mikrodilüsyon yöntemleri, AFST için altın standart olarak kabul edilsede, bu yöntemlerin iş yükünün fazla olması ve zaman alıcı olması, rutin laboratuvar uygulamalarında kullanımını zorlaştırmaktadır. Bizim çalışmamızda sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak Amp B için ± 2 kat dilüsyon farkını gözeterek dirençli suşların belirlenmesi gerekmektedir. MİK değeri SYO ile 1 bulunan izolatların dirençli olabileceklerinin gözden kaçırılmaması gerekir. Sonuçlar, referans yöntem olarak kabul edilen sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile tekrar edilmelidir.

Bazı *C. auris* klinik izolatlarının, tüm antifungal ilaç sınıflarına direnç kazandığı görülmüştür (178,179). Bu pan-dirençli suşlarla yapılan çalışmalarda amfoterisin B veya ekinokandin ile flusitozinin in vitro kombine rejimlerinin daha iyi terapötik etki gösterdiği saptanmıştır. Flusitozinin *C. auris*'e karşı in vitro düzeyde iyi aktivite göstermesi, diğer antifungallerle kombine kullanımında antagonizma gözlenmemesi ve bu tür organizmalar için genel olarak tedavi seçeneklerinin sınırlı olması, flusitozini, seçilmiş vakalarda kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak potansiyel açıdan faydalı kılmaktadır (180). Kombinasyon tedavilerinde flusitozin kullanımı, özellikle ekinokandin direnci, tekrarlayan enfeksiyonlar veya merkezi sinir sistemi veya idrar yolları gibi ekinokandin dağılımının sınırlı olduğu vücut bölgelerinin enfeksiyonlarında umut verici bir yaklaşım olarak ortaya çıkmaktadır (181). Ancak Klad I'den gelenler, flusitozine belirgin bir direnç sergiler (182). *C. auris*'te flusitozin direncinin altında yatan kesin moleküler mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır (181). Jacobs ve ark. (178) flusitozine dirençli izolatlarda, FCY1, FUR1 ve ADE17 genlerinde mutasyonlar saptamıştır. Flusitozin için hem EUCAST hem de CDC tarafından sınır değer verilmemiştir. İzolatlarımızın flusitozin için MİK değerleri 0.12 - >64 mg/L aralığında bulunmuştur. Ancak çalışmamızda EUCAST ECOFF değerlerine göre izolatlarımızın %33,3'ünün (n=7) flusitozin için vahşi tipte olduğu gözlenmiştir. Bu durum, bu izolatların bilinen bir antifungal direnç mekanizması taşımadığını göstermektedir. İzolatlarımızın %66,7'si vahşi olmayan tiptedir. Bu izolatlar referans yöntemle doğrulanmalıdır. Kombine tedavide kullanımları için

tedavi dozu, enfeksiyonun yeri ve hastanın durumu gibi faktörler de dikkate alınmalıdır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak, çalışmanın tek merkezli olması, nispeten küçük bir hasta popülasyonu üzerinde gerçekleştirilmiş olması, sonuçların genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Ayrıca izolatlarımıza referans sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile MİK değerlerine bakılarak karşılaştırma yapılamamıştır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada *C. auris* kandidemisi gelişen 21 hastanın çoğunluğunun ileri yaşta ve erkek olduğu, sık olarak üriner ve santral kateter uygulaması yapıldığı, *C. auris* üremesi öncesi antibiyotik kullanım öyküsü olduğu, immünsüpresif tedavi (steroid) aldığı, önemli bir kısmında da komorbid hastalıkların bulunduğu ve beraberinde dirençli bakteri enfeksiyonları bulunduğu saptanmıştır. Risk faktörleri arttıkça *C. auris* enfeksiyonu görülme olasılığının da artmakta olduğu gözlenmiştir. *C. auris* kandidemisi olan hastalarda mortalite oranı yüksektir (%66.7). Cinsiyete göre taburculuk veya ölüm oranlarında belirgin fark olmamakla birlikte, hastanın yoğun bakım ünitesinde yatışının olması ve hastaya mekanik ventilasyon uygulanmasının mortalite riskini artırabileceği gözlemlenmiştir.

Çalışmamızdan elde edilen bulgular literatür verileriyle birlikte ele alındığında, *C. auris* izolatlarının antifungal duyarlılık ve direnç paternlerinin farklılıklar gösterdiği dikkat çekmektedir. Gözlenen bu farklılıkların; potansiyel genetik çeşitlilik, ve hastaların daha önce antifungal ajanlara maruz kalıp kalmadığı gibi etmenlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda, erken dönemde doğru tanının konulması ve uygun antifungal tedavinin gecikmeden uygulanması, klinik seyir ve hasta prognozu üzerinde belirleyici bir rol oynamaktadır.

Hastalarda antibiyotik ve antifungal ajanların yönetimi kritik önem taşımaktadır. Geniş spektrumlu çoklu antibiyotik ajanların gereksiz ve uzun süreli kullanımını sınırlandırılmalıdır. Antifungal profilaksi alan hastalarda gelişebilecek *C. auris* enfeksiyonu olasılığına karşı yakın takip yapılmalı, direnç gelişimi göz önünde bulundurulmalıdır.

Ekinokandin grubu antifungaller tedavide en sık kullanılan ve tercih edilen ajanlardır.

Tedaviye rağmen enfeksiyon gelişen vakalar, özellikle idrar yolu enfeksiyonlarının sistemik yayılıma evrilebildiğini göstermektedir. Bazı vakalarda uzun süreli tedavi gerekmiş olup, bu da tedavi süresinin enfeksiyonun yayılımına ve hastanın kliniğine göre bireyselleştirilmesi gerektiğini göstermektedir.

C. auris, çoklu ilaç direnci, çevresel kalıcılığı ve sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlara neden olma potansiyeli ile dikkat çeken bir fungal patojendir.

Her sağlık kuruluşunun kendi hasta popülasyonunu, hastane florasını oluşturan mikroorganizmaları, direnç paternlerini iyi tanması; etkili enfeksiyon kontrol stratejilerinin oluşturulmasında temel teşkil etmektedir.



7. ÖZET

Çalışmamızda kandidemi etkeni *Candida auris* suşlarının; MALDI-TOF MS yöntemiyle tanımlanması, antifungal duyarlılıklarının çıkarılması, hastaların epidemiyolojik özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. 1 Ocak 2024- 30 Haziran 2025 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi yataklı servislerinde takip edilen hastaların, kan kültürlerinden izole edilmiş 21 *Candida auris* izolatları çalışmaya alınmıştır. İzolatlar MALDI-TOF MS (Zybio EXS 2600, EX-Smart Spect versiyon 1.1.1.1005) cihazı kullanılarak tanımlanmıştır. Antifungal duyarlılık testleri ise ticari kolorimetrik mikrodilüsyon yöntemi olan Thermo Scientific Sensititre YeastOne YO10 (SYO) (TREK Diagnostic Systems) yöntemi kullanılarak çalışılmıştır. Hastaların yaşı, cinsiyeti, yattığı klinik birim, yatış tarihi ve nedeni, altta yatan hastalıklar, nötropeni varlığı (<2000/mm³), abdominal operasyon öyküsü, immunsupresif ilaç ve steroid kullanımı, kemoterapi, santral venöz kateter varlığı, TPN kullanımı, üriner kateter varlığı, kullanılan antibiyotik ve antifungal ajanlar gibi risk faktörleri, hastaneye yatıştan kaç gün sonra kandideminin başladığı, kandidemi tedavisi, kullanılan ajanlar ve süreleri ve sonrasındaki klinik durum ve izolatların antifungal MİK değerleri elektronik ortamda incelenip kaydedildi.

İzolatların elde edildiği 21 hastanın 14'ü (%66,7) erkek, 7'si (%33,3) kadın, yaş ortalaması 60,3 ± 18,2 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda hastalarımızın %66,7'si (n=14) yoğun bakımlarda yatan hastalar, %33,3'ü (n=7) diğer servislerde (hematoloji, genel cerrahi, beyin cerrahisi, göğüs cerrahisi, kardiyoloji servisleri) yatan hastalardan oluşmaktaydı. En yüksek vaka oranı anestezi yoğun bakım bölümünde (%33,3) gözlenmiştir.

Risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde; hastalarımızın tamamında üriner kateter mevcuttu ve *C. auris* üremesi öncesi antibiyotik kullanım öyküsü bulunmaktaydı. Ayrıca %85,7'sinde mekanik ventilasyon desteği olması, %81'inde santral venöz kateter kullanımı olması ve % 66,7'sinin yoğun bakım yatışı olması en sık rastlanılan risk faktörleri olarak belirlendi.

En sık eşlik eden hastalıklar kalp yetmezliği (%33,3), malignite (%28,6) ve hipertansiyon (%28,6) idi. Üreme öncesi en sık kullanılan antibiyotikler karbapenem (%95,2) ve polimiksin grubu (%52,4) iken, %42,9 hastada üreme öncesi antifungal tedavi öyküsü vardı. Genel mortalite oranı %66,7 olarak bulundu.

Antifungal duyarlılık değerlendirmesinde, CDC'ye göre; izolatlarımızın hepsinde flukonazol direnci saptanmıştır. Anidulafungin ve mikafungin için %4,8 (n=1) oranında, kaspofungin için %9,5 (n=2) oranında direnç saptanmıştır. Amfoterisin B ye karşı direnç gözlenmemiştir.

EUCAST sınır değerler önerilerine göre amfoterisin B için tüm izolatlarımız arttırılmış maruziyetle duyarlı (I) olarak, mikafungin ve anidulafungin %9,5 (n=2) oranında dirençli olarak yorumlanmıştır.

C. auris, çoklu ilaç direnci, çevresel kalıcılığı ve sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlara neden olma potansiyeli ile dikkat çeken bir fungal patojendir. Her sağlık kuruluşunun kendi hasta popülasyonunu, hastane florasını oluşturan mikroorganizmaları iyi tanıması ve yerel direnç paternlerini belirlemesi; ampirik tedavi yaklaşımlarının düzenlenmesinde, uygun antifungal tedavi seçiminde ve mortaliteyi azaltmada önem taşımaktadır.

Anahtar Sözcükler: *Candida auris*, Kandidemi, Antifungal direnç

8. ABSTRACT

In this study, we aimed to identify *Candida auris* strains isolated from candidemia cases using the MALDI-TOF MS method, determine their antifungal susceptibility profiles, and evaluate the epidemiological characteristics of the affected patients. A total of 21 *Candida auris* isolates obtained from blood cultures of hospitalized patients in Akdeniz University Hospital between January 1, 2024, and June 31, 2025, were included in the study. Isolates were identified using the MALDI-TOF MS device (Zybio EXS 2600, EX-Smart Spect version 1.1.1.1005). Antifungal susceptibility testing was performed using the commercial colorimetric microdilution method, Thermo Scientific Sensititre YeastOne YO10 (SYO) (TREK Diagnostic Systems).

Demographic and clinical data were collected from electronic records, including patients' age, gender, hospital ward, admission date, reason for hospitalization, underlying conditions, presence of neutropenia ($<2000/\text{mm}^3$), history of abdominal surgery, use of immunosuppressive drugs and steroids, chemotherapy, central venous catheter use, total parenteral nutrition (TPN), presence of urinary catheter, administered antibiotics and antifungals, time to candidemia onset after hospitalization, candidemia treatment, agents used and duration, clinical outcomes, and antifungal MIC values of the isolates.

Of the 21 patients from whom isolates were obtained, 14 (%66,7) were male and 7 (%33,3) were female, with a mean age of 60.3 ± 18.2 years. In our study, %66,7 (n=14) of the patients were admitted to intensive care units, while %33,3 (n=7) were hospitalized in other departments (Hematology, General Surgery, Neurosurgery, Thoracic Surgery, Cardiology). The highest case rate was observed in the Anesthesiology intensive care unit (%33,3).

In terms of risk factors, all patients had urinary catheterization and a history of antibiotic use prior to the isolation of *Candida auris*. Mechanical ventilation was present in %85,7 of cases, central venous catheter use in 81 and intensive care unit admission in %66,7. The most common comorbidities were heart failure (%33,3), malignancy (%28,6), and hypertension (%28,6). Carbapenems (%95,2) and

polymyxins (%52,4) were the most frequently used antibiotics before isolation, and %42,9 of patients had received antifungal therapy prior to isolation. The overall mortality rate was %66,7.

According to CDC criteria, all isolates were resistant to fluconazole. Resistance to anidulafungin and micafungin was observed in %4,8 (n=1) of isolates, and resistance to caspofungin in %9,5 (n=2). No resistance to amphotericin B was detected. Based on EUCAST recommendations, all isolates were classified as susceptible, increased exposure (I), to amphotericin B, while resistance to micafungin and anidulafungin was identified in %9,5 (n=2) of isolates.

Candida auris is an emerging fungal pathogen of concern due to its multidrug resistance, environmental persistence, and association with healthcare-associated infections. Awareness of local patient characteristics and resistance patterns is essential for optimizing empirical therapy and reducing mortality.

Keywords: *Candida auris*, Candidemia, Antifungal resistance

9. KAYNAKÇA

1. Jahagirdar VL, Davane MS, Aradye SC, Nagoba BS. <i>Candida</i> species as potential nosocomial pathogens – A review. *Electronic Journal of General Medicine*. 2018;15(2).
2. Noppè E, Robert J, Eloff P, Keane S, Martin-Loeches I. A Narrative Review of Invasive Candidiasis in the Intensive Care Unit.
3. Bassetti M, Giacobbe DR, Agvald-Ohman C, et al. Invasive Fungal Diseases in Adult Patients in Intensive Care Unit (FUNDICU): 2024 consensus definitions from ESGCIP, EFISG, ESICM, ECOMM, MSGERC, ISAC, and ISHAM. *Intensive Care Med*. 2024;50(4):502-515.
4. Méan M, Marchetti O, Calandra T. Bench-to-bedside review: Candida infections in the intensive care unit. *Crit Care*. 2008;12(1):204.
5. Salmanton-García J, Cornely OA, Stemler J, et al. Attributable mortality of candidemia – Results from the ECOMM Candida III multinational European Observational Cohort Study. *Journal of Infection*. 2024;89(3):106229.
6. Thomas-Rüddel DO, Schlattmann P, Pletz M, Kurzai O, Bloos F. Risk Factors for Invasive Candida Infection in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2022;161(2):345-355.
7. Ragusa P, Prinzivalli A, Pizzini S, et al. Candida auris: A bibliometric analysis of an emerging global health threat. *J Infect Public Health*. 2023;16(10):1696-1702.
8. Bhargava A, Klammer K, Sharma M, Ortiz D, Saravolatz L. Candida auris: A Continuing Threat. *Microorganisms*. 2025;13(3).
9. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. Champion EW, ed. *N Engl J Med*. 2015;373(15):1445-1456.
10. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nature Reviews Disease Primers* 2018 4:1. 2018;4(1):1-20.
11. Ha JF, Italiano CM, Heath CH, Shih S, Rea S, Wood FM. Candidemia and invasive candidiasis: A review of the literature for the burns surgeon. *Burns*. 2011;37(2):181-195.

12. Authors: Willke Topçu A, Şahin G, Doğanay M. Etkenlere göre enfeksiyonlar . In: Willke Topçu A, Şahin G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Vol 4. Nobel Tıp Kitabevleri; 2017:2097-2129.
13. Britto F, Dmello.A X, Shetty A, Thakkilipati H, Udupa R, Shetty J V. Microbial investigations of fungal infections: An overview. *International Journal of Oral Care and Research*. 2019;7(2):56.
14. Lacroix C, Gicquel A, Sendid B, et al. Evaluation of two matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) systems for the identification of *Candida* species. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014;20(2):153-158.
15. Mallick DC, Kaushik N, Goyal L, Mallick L, Singh P. A Comprehensive Review of Candidemia and Invasive Candidiasis in Adults: Focus on the Emerging Multidrug-Resistant Fungus *Candida auris*. *Diseases 2025, Vol 13, Page 93*. 2025;13(4):93.
16. Davidson L, Netea MG, Kullberg BJ. Patient Susceptibility to Candidiasis—A Potential for Adjunctive Immunotherapy. *Journal of Fungi*. 2018;4(1):9.
17. Shin SU, Yu Y han, Kim SS, et al. Clinical characteristics and risk factors for complications of candidaemia in adults: Focus on endophthalmitis, endocarditis, and osteoarticular infections. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;93:126-132.
18. Antinori S, Milazzo L, Sollima S, Galli M, Corbellino M. Candidemia and invasive candidiasis in adults: A narrative review. *Eur J Intern Med*. 2016;34:21-28.
19. Clancy CJ, Nguyen MH. Diagnosing Invasive Candidiasis. *J Clin Microbiol*. 2018;56(5):e01909-17.
20. Charsizadeh A, Nikmanesh B, Ahmadi B, et al. Frequency of *Candida* Species Isolated from Patients in Children's Medical Center, Tehran, Iran. *Archives of Pediatric Infectious Diseases 2018 6:1*. 2018;6(1).
21. Van De Veerdonk FL, Kullberg BJ, Netea MG. Pathogenesis of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16(5):453-459.
22. Pappas PG. Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20(3):485-506.
23. Rokas A. Evolution of the human pathogenic lifestyle in fungi. *Nature Microbiology 2022 7:5*. 2022;7(5):607-619.

24. 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):41-44.
25. Lee WG, Shin JH, Uh Y, et al. First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*. *J Clin Microbiol.* 2011;49(9):3139-3142.
26. Kim MN, Shin JH, Sung H, et al. *Candida haemulonii* and closely related species at 5 university hospitals in Korea: Identification, antifungal susceptibility, and clinical features. *Clinical Infectious Diseases.* 2009;48(6).
27. Barbian HJ, Lie L, Kittner A, et al. *Candida auris* Outbreak and Epidemiologic Response in Burn Intensive Care Unit, Illinois, USA, 2021–2023. *Emerg Infect Dis.* 2025;31(3):438.
28. Ianooulopoulou AP, Sidiropoulou A, Samourli T, et al. *Candida auris* : Outbreak, surveillance and epidemiological monitoring in Northern Greece. *Med Mycol.* 2024;62:62.
29. Gómez-Gaviria M, Martínez-álvarez JA, Chávez-Santiago JO, Mora-Montes HM. *Candida haemulonii* Complex and *Candida auris*: Biology, Virulence Factors, Immune Response, and Multidrug Resistance. *Infect Drug Resist.* 2023;16:1455-1470.
30. Suphavilai C, Ko KKK, Lim KM, et al. Detection and characterisation of a sixth *Candida auris* clade in Singapore: a genomic and phenotypic study. *Lancet Microbe.* 2024;5(9):100878.
31. Gifford H, Rhodes J, Farrer RA. The diverse genomes of *Candida auris*. *Lancet Microbe.* 2024;5(9).
32. Rhodes J, Fisher MC. Global epidemiology of emerging *Candida auris*. *Curr Opin Microbiol.* 2019;52:84-89.
33. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, et al. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clinical Infectious Diseases.* 2017;64(2):134-140.
34. Desnos-Ollivier M, Fekkar A, Bretagne S. Earliest case of *Candida auris* infection imported in 2007 in Europe from India prior to the 2009 description in Japan. *Journal of Medical Mycology.* 2021;31(3):101139.

35. Kurt AF, Kuskucu MA, Balkan IİI, et al. Candida auris Fungemia and a local spread taken under control with infection control measures: First report from Turkey. *Indian J Med Microbiol.* 2021;39(2):228-230.
36. Bölükbaşı Y, Erköse Genç G, Orhun G, et al. Türkiye’de İlk COVID-19 Pozitif Candida auris Fungemi Olgusu First Case of COVID-19 Positive Candida auris Fungemia in Turkey.
37. KÖMEÇ S, KARABIÇAK N, CEYLAN AN, GÜLMEZ A, ÖZALP O. Three candida auris case reports from istanbul, turkey. *Mikrobiyol Bul.* 2021;55(3):452-460.
38. Kulaklı K, Arslan N, Gürsan O, et al. İzmir’den İlk Candida auris İzolasyonu: Amputasyon İle Sonuçlanan Polimikrobiyal Diyabetik Ayak Enfeksiyonu First Candida auris Infection Case from İzmir: Polymicrobial Diabetic Foot Infection Resulting in Amputation. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2023;53(1):47-54.
39. Desoubeaux G, Coste AT, Imbert C, Hennequin C. Overview about Candida auris: What’s up 12 years after its first description? *Journal of Medical Mycology.* 2022;32(2).
40. Tracking C. auris | Candida auris (C. auris) | CDC.
41. Organization WH. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. *Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.* 2022;1:1-48.
42. Chow NA, Muñoz JF, Gade L, et al. Tracing the evolutionary history and global expansion of candida auris using population genomic analyses. *mBio.* 2020;11(2).
43. Muñoz JF, Gade L, Chow NA, et al. Genomic insights into multidrug-resistance, mating and virulence in Candida auris and related emerging species. *Nat Commun.* 2018;9(1).
44. Cortegiani A, Misseri G, Fasciana T, Giammanco A, Giarratano A, Chowdhary A. Epidemiology, clinical characteristics, resistance, and treatment of infections by Candida auris. *J Intensive Care.* 2018;6(1).
45. Osei Sekyere J. Candida auris: A systematic review and meta-analysis of current updates on an emerging multidrug-resistant pathogen. *Microbiologyopen.* 2018;7(4).
46. Heaney H, Laing J, Paterson L, et al. The environmental stress sensitivities of pathogenic candida species, including candida auris, and implications for their spread in the hospital setting. *Med Mycol.* 2020;58(6):744-755.

47. Santana DJ, Anku JAE, Zhao G, et al. A *Candida auris*–specific adhesin, Scf1, governs surface association, colonization, and virulence. *Science (1979)*. 2023;381(6665):1461-1467.
48. Nobile CJ, Johnson AD. *Candida albicans* Biofilms and Human Disease. *Annu Rev Microbiol*. 2015;69(1):71.
49. Mallick EM, Bergeron AC, Jones SK, et al. Phenotypic plasticity regulates *Candida albicans* interactions and virulence in the vertebrate host. *Front Microbiol*. 2016;7(MAY):203534.
50. Yue H, Bing J, Zheng Q, et al. Filamentation in *Candida auris*, an emerging fungal pathogen of humans: passage through the mammalian body induces a heritable phenotypic switch. *Emerg Microbes Infect*. 2018;7(1):188.
51. Brown JL, Delaney C, Short B, et al. *Candida auris* Phenotypic Heterogeneity Determines Pathogenicity In Vitro . *mSphere*. 2020;5(3).
52. Du H, Bing J, Hu T, Ennis CL, Nobile CJ, Huang G. *Candida auris*: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. *PLoS Pathog*. 2020;16(10).
53. de Cássia Orlandi Sardi J, Silva DR, Soares Mendes-Giannini MJ, Rosalen PL. *Candida auris*: Epidemiology, risk factors, virulence, resistance, and therapeutic options. *Microb Pathog*. 2018;125:116-121.
54. Huang G. Regulation of phenotypic transitions in the fungal pathogen *Candida albicans*. *Virulence*. 2012;3(3):251-261.
55. Hassan Y, Chew SY, Than LTL. *Candida glabrata*: Pathogenicity and resistance mechanisms for adaptation and survival. *Journal of Fungi*. 2021;7(8).
56. Gao J, Chow EWL, Wang H, et al. LncRNA DINOR is a virulence factor and global regulator of stress responses in *Candida auris*. *Nat Microbiol*. 2021;6(7):842-851.
57. Bravo Ruiz G, Ross ZK, Gow NAR, Lorenz A. Pseudohyphal Growth of the Emerging Pathogen *Candida auris* Is Triggered by Genotoxic Stress through the S Phase Checkpoint. *mSphere*. 2020;5(2).
58. Wang X, Bing J, Zheng Q, et al. The first isolate of *Candida auris* in China: Clinical and biological aspects article. *Emerg Microbes Infect*. 2018;7(1).
59. Dakalbab S, Hamdy R, Holigová P, et al. Uniqueness of *Candida auris* cell wall in morphogenesis, virulence, resistance, and immune evasion. *Microbiol Res*. 2024;286.

60. Larkin E, Hager C, Chandra J, et al. The emerging pathogen *Candida auris*: Growth phenotype, virulence factors, activity of antifungals, and effect of SCY-078, a novel glucan synthesis inhibitor, on growth morphology and biofilm formation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(5).
61. Kim JS, Lee KT, Bahn YS. Secreted aspartyl protease 3 regulated by the Ras/cAMP/PKA pathway promotes the virulence of *Candida auris*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13.
62. Li C, Wang J, Li H, et al. Suppressing the virulence factors of *Candida auris* with baicalein through multifaceted mechanisms. *Arch Microbiol*. 2024;206(8).
63. Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the Natural environment to infectious diseases. *Nature Reviews Microbiology* 2004 2:2. 2004;2(2):95-108.
64. Tüzüner U, İnci R, Erbakan N, et al. *Candida* türlerinde biyofilm oluşumunun modifiye mikropalak ve modifiye XTT redüksiyon yöntemleri ile saptanması Detection of biofilm formation in *Candida* species with modified microplate and modified XTT reduction methods. *Araştırma Makalesi / Research Paper Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine*. 2017;56(4):178-182.
65. Zamith-Miranda D, Heyman HM, Couvillion SP, et al. Comparative Molecular and Immunoregulatory Analysis of Extracellular Vesicles from *Candida albicans* and *Candida auris*. *mSystems*. 2021;6(4).
66. Chan W, Chow FWN, Tsang CC, et al. Induction of amphotericin B resistance in susceptible *Candida auris* by extracellular vesicles. *Emerg Microbes Infect*. 2022;11(1):1900-1909.
67. Wang TW, Sofras D, Montelongo-Jauregui D, et al. Functional redundancy in *Candida auris* cell surface adhesins crucial for cell-cell interaction and aggregation. *Nature Communications* 2024 15:1. 2024;15(1):1-11.
68. Pelletier C, Shaw S, Alsayegh S, Brown AJP, Lorenz A. *Candida auris* undergoes adhesin-dependent and -independent cellular aggregation. *PLoS Pathog*. 2024;20(3):e1012076.
69. Ledwoch K, Maillard JY. *Candida auris* Dry Surface Biofilm (DSB) for Disinfectant Efficacy Testing. *Materials*. 2018;12(1):18.
70. Abdolrasouli A, Armstrong-James D, Ryan L, Schelenz S. In vitro efficacy of disinfectants utilised for skin decolonisation and environmental decontamination during a hospital outbreak with *Candida auris*. *Mycoses*. 2017;60(11):758-763.

71. Dominguez EG, Zarnowski R, Choy HL, et al. Conserved Role for Biofilm Matrix Polysaccharides in *Candida auris* Drug Resistance . *mSphere*. 2019;4(1).
72. Sherry L, Ramage G, Kean R, et al. Biofilm-forming capability of highly virulent, multidrug-resistant *Candida auris*. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(2):328-331.
73. Johnson CJ, Cabezas-Olcoz J, Kernien JF, et al. The Extracellular Matrix of *Candida albicans* Biofilms Impairs Formation of Neutrophil Extracellular Traps. *PLoS Pathog*. 2016;12(9).
74. Wang Y, Zou Y, Chen X, et al. Innate immune responses against the fungal pathogen *Candida auris*. *Nature Communications* 2022 13:1. 2022;13(1):1-20.
75. Yan L, Xia K, Yu Y, et al. Unique Cell Surface Mannan of Yeast Pathogen *Candida auris* with Selective Binding to IgG. *ACS Infect Dis*. 2020;6(5):1018-1031.
76. Pezzotti G, Kobara M, Nakaya T, et al. Raman Metabolomics of *Candida auris* Clades: Profiling and Barcode Identification. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19).
77. Bruno M, Kersten S, Bain JM, et al. Transcriptional and functional insights into the host immune response against the emerging fungal pathogen *Candida auris*. *Nature Microbiology* 2020 5:12. 2020;5(12):1516-1531.
78. Bing J, Guan Z, Zheng T, et al. Rapid evolution of an adaptive multicellular morphology of *Candida auris* during systemic infection. *Nature Communications* 2024 15:1. 2024;15(1):1-19.
79. Chang CK, Yang MC, Chen HF, Liao YL, Lan CY. The Role of Sfp1 in *Candida albicans* Cell Wall Maintenance. *Journal of Fungi*. 2022;8(11).
80. Zamith-Miranda D, Amatuzzi RF, Munhoz da Rocha IF, et al. Transcriptional and translational landscape of *Candida auris* in response to caspofungin. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021;19:5264-5277.
81. Sharma D, Paul RA, Chakrabarti A, et al. Caspofungin resistance in *Candida auris* due to mutations in Fks1 with adjunctive role of chitin and key cell wall stress response pathway genes. *bioRxiv*. Published online July 10, 2020:2020.07.09.196600.
82. Shahi G, Kumar M, Skwarecki AS, et al. Fluconazole resistant *Candida auris* clinical isolates have increased levels of cell wall chitin and increased

susceptibility to a glucosamine-6-phosphate synthase inhibitor. *The Cell Surface*. 2022;8.

83. Hong H, Ximing Y, Jinghan M, et al. Candida auris infection; diagnosis, and resistance mechanism using high-throughput sequencing technology: a case report and literature review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13.
84. Keighley C, Garnham K, Harch SAJ, et al. Candida auris: Diagnostic Challenges and Emerging Opportunities for the Clinical Microbiology Laboratory. *Curr Fungal Infect Rep*. 2021;15(3):116-126.
85. Narayanan A, Selvakumar P, Siddharthan R, Sanyal K. ClaID: a Rapid Method of Clade-Level Identification of the Multidrug Resistant Human Fungal Pathogen Candida auris. *Microbiol Spectr*. 2022;10(2).
86. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. *Sağlık Hizmetlerinde Candida Auris Tanı Rehberi*.; 2025.
87. Bernal S, Mazuelos EM, García M, Aller AI, Martínez MA, Gutiérrez MJ. Evaluation of CHROMagar candida medium for the isolation and presumptive identification of species of candida of clinical importance. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1996;24(4):201-204.
88. Centers for Disease Control and Prevention. Tracking Candida auris. Centers for Disease Control and Prevention.
89. De Jong AW, Dieleman C, Carbia M, Tap RM, Hagen F. Performance of two novel chromogenic media for the identification of multidrug-resistant candida auris compared with other commercially available formulations. *J Clin Microbiol*. 2021;59(4).
90. Borman AM, Fraser M, Johnson EM. Chromagartmcandida plus: A novel chromogenic agar that permits the rapid identification of candida auris. *Med Mycol*. 2021;59(3):253-258.
91. Mulet Bayona J V., Salvador García C, Tormo Palop N, Gimeno Cardona C. Evaluation of a novel chromogenic medium for Candida spp. identification and comparison with CHROMagar™ Candida for the detection of Candida auris in surveillance samples. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;98(4).
92. Kumar A, Sachu A, Mohan K, Vinod V, Dinesh K, Karim S. Diferenciación sencilla y de bajo coste de Candida auris del complejo Candida haemulonii con el empleo del medio CHROMagar Candida enriquecido con medio de Pal. *Rev Iberoam Micol*. 2017;34(2):109-111.

93. Das S, Singh S, Tawde Y, et al. A selective medium for isolation and detection of *Candida auris*, an emerging pathogen. *J Clin Microbiol*. 2021;59(2).
94. Ibrahim A, Peyclit L, Abdallah R, et al. Sca medium: A new culture medium for the isolation of all *Candida auris* clades. *Journal of Fungi*. 2021;7(6).
95. Centers for Disease Control and Prevention. *Candida auris*. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
96. Centers for Disease Control and Prevention. *Testing Algorithm for Identification of Candida Auris by Method.*; 2023.
97. Croxatto A, Prod'hom G, Greub G. Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology. *FEMS Microbiol Rev*. 2012;36(2):380-407.
98. Wieser A, Schneider L, Jung J, Schubert S. MALDI-TOF MS in microbiological diagnostics-identification of microorganisms and beyond (mini review). *Appl Microbiol Biotechnol*. 2012;93(3):965-974.
99. Kassim A, Pflüger V, Premji Z, Daubenberger C, Revathi G. Comparison of biomarker based Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) and conventional methods in the identification of clinically relevant bacteria and yeast. *BMC Microbiol*. 2017;17(1).
100. Mikrobiyolojik Tanımlamada MALDI-TOF MS Uygulamaları. 2014;13(5):421-426.
101. Lockhart SR, Lyman MM, Joseph Sexton D. Tools for Detecting a “Superbug”: Updates on *Candida auris* Testing. *J Clin Microbiol*. 2022;60(5).
102. Preventing the Spread of *C. auris* | *Candida auris* (*C. auris*) | CDC.
103. Magobo RE, Corcoran C, Seetharam S, Govender NP. *Candida auris*—Associated Candidemia, South Africa. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(7):1250.
104. Chowdhary A, Sharma C, Duggal S, et al. New Clonal Strain of *Candida auris*, Delhi, India: New Clonal Strain of *Candida auris*, Delhi, India. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(10):1670.
105. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, et al. Simultaneous Emergence of Multidrug-Resistant *Candida auris* on 3 Continents Confirmed by Whole-Genome Sequencing and Epidemiological Analyses. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;64(2):134-140.

106. Lockhart SR, Lyman MM, Joseph Sexton D. Tools for Detecting a “Superbug”: Updates on *Candida auris* Testing. *J Clin Microbiol.* 2022;60(5).
107. Yamamoto M, Alshahni MM, Tamura T, et al. Rapid detection of *Candida auris* based on loop-mediated isothermal amplification (LAMP). *J Clin Microbiol.* 2018;56(9).
108. Alvarado M, Bartolomé Álvarez J, Lockhart SR, et al. Identification of *Candida auris* and related species by multiplex PCR based on unique GPI protein-encoding genes. *Mycoses.* 2021;64(2):194-202.
109. Sattler J, Noster J, Brunke A, et al. Comparison of Two Commercially Available qPCR Kits for the Detection of *Candida auris*. *Journal of Fungi* 2021, Vol 7, Page 154. 2021;7(2):154.
110. Mulet Bayona J V., Salvador García C, Tormo Palop N, Gimeno Cardona C. Validation and implementation of a commercial real-time PCR assay for direct detection of *Candida auris* from surveillance samples. *Mycoses.* 2021;64(6):612-615.
111. Koleri J, Petkar HM, Hussam HA, Muna MA. *Candida auris* Blood stream infection- a descriptive study from Qatar. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):1-7.
112. Tharp B, Zheng R, Bryak G, et al. Role of Microbiota in the Skin Colonization of *Candida auris*. *mSphere.* 2023;8(1).
113. Sarma S, Upadhyay S. Current perspective on emergence, diagnosis and drug resistance in *Candida auris*. *Infect Drug Resist.* 2017;10:155-165.
114. EPA’s Registered Antimicrobial Products Effective Against *Candida auris* [List P] | US EPA.
115. EPA’s Registered Antimicrobial Products Effective Against *Clostridioides difficile* (C. diff) Spores [List K] | US EPA.
116. Garcia-Bustos V, Cabanero-Navalon MD, Ruiz-Saurí A, et al. What do we know about *Candida auris*? State of the art, knowledge gaps, and future directions. *Microorganisms.* 2021;9(10).
117. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, et al. *Candida auris*: An Overview of the Emerging Drug-Resistant Fungal Infection. *Infect Chemother.* 2022;54(2):236-246.
118. General Changes Clinical breakpoints and ECOFFs for yeasts Clinical breakpoints and ECOFFs for moulds Clinical breakpoints and ECOFFs for dermatophytes Antimicrobial susceptibility tests on groups of organisms or

agents for which there are no EUCAST breakpoints European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.

119. Arendrup MC, Guinea J, Arikian-Akdagli S, et al. How to interpret MICs of amphotericin B, echinocandins and flucytosine against *Candida auris* (*Candidozyma auris*) according to the newly established European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) breakpoints. *Clin Microbiol Infect*. Published online July 2025.
120. Arendrup MC, Prakash A, Meletiadiis J, Sharma C, Chowdhary A. Comparison of EUCAST and CLSI reference microdilution mics of eight antifungal compounds for *Candida auris* and associated tentative epidemiological cutoff values. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(6).
121. Rybak JM, Doorley LA, Nishimoto AT, Barker KS, Palmer GE, Rogers PD. Abrogation of Triazole Resistance upon Deletion of CDR1 in a Clinical Isolate of *Candida auris*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(4).
122. Rybak JM, Muñoz JF, Barker KS, et al. Mutations in TAC1B: A novel genetic determinant of clinical fluconazole resistance in *Candida auris*. *mBio*. 2020;11(3).
123. Chaabane F, Graf A, Jequier L, Coste AT. Review on Antifungal Resistance Mechanisms in the Emerging Pathogen *Candida auris*. *Front Microbiol*. 2019;10.
124. Martins IM, Cortés JCG, Muñoz J, et al. Differential activities of three families of specific $\beta(1,3)$ glucan synthase inhibitors in wild-type and resistant strains of fission yeast. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(5):3484-3496.
125. Park S, Kelly R, Kahn JN, et al. Specific substitutions in the echinocandin target Fks1p account for reduced susceptibility of rare laboratory and clinical *Candida* sp. isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(8):3264-3273.
126. Shahi G, Kumar M, Skwarecki AS, et al. Fluconazole resistant *Candida auris* clinical isolates have increased levels of cell wall chitin and increased susceptibility to a glucosamine-6-phosphate synthase inhibitor. *The Cell Surface*. 2022;8.
127. Smith DFQ, Mudrak NJ, Zamith-Miranda D, et al. Melanization of *Candida auris* Is Associated with Alteration of Extracellular pH. *Journal of Fungi*. 2022;8(10):1068.

128. Liu N, Tu J, Huang Y, et al. Target- and prodrug-based design for fungal diseases and cancer-associated fungal infections. *Adv Drug Deliv Rev.* 2023;197:114819.
129. Kean R, Delaney C, Sherry L, et al. Transcriptome Assembly and Profiling of *Candida auris* Reveals Novel Insights into Biofilm-Mediated Resistance . *mSphere.* 2018;3(4).
130. Carolus H, Pierson S, Lagrou K, Van Dijck P. Amphotericin b and other polyenes—discovery, clinical use, mode of action and drug resistance. *Journal of Fungi.* 2020;6(4):1-20.
131. Carolus H, Sofras D, Boccarella G, et al. Acquired amphotericin B resistance leads to fitness trade-offs that can be mitigated by compensatory evolution in *Candida auris*. *Nat Microbiol.* 2024;9(12):3304-3320.
132. Instructions for Use Thermo Scientific Sensititre YeastOne Susceptibility Plates. Published online 2017.
133. Guan Q, Alasmari F, Li C, et al. Independent introductions and nosocomial transmission of *Candida auris* in Saudi Arabia — a genomic epidemiological study of an outbreak from a hospital in Riyadh . *Microbiol Spectr.* 2025;13(3).
134. Al Jabi S, El-Lababidi R, Abidi E, Afif C, El Nekidy WS. Clinical Outcomes Amongst Patients Infected With *Candida Auris*: A Single-Center Study. *Mycoses.* 2025;68(4).
135. Reslan L, Araj GF, Finianos M, et al. Molecular Characterization of *Candida auris* Isolates at a Major Tertiary Care Center in Lebanon. *Front Microbiol.* 2022;12.
136. Subhi A, Alshamsi S, Vitus A, Harazeen A. Prevalence and Outcomes of *Candida auris* Infections in a Tertiary Hospital in the United Arab Emirates (UAE). *Cureus.* 2024;16(9).
137. Reslan L, Araj GF, Finianos M, et al. Molecular Characterization of *Candida auris* Isolates at a Major Tertiary Care Center in Lebanon. *Front Microbiol.* 2022;12.
138. Schelenz S, Hagen F, Rhodes JL, et al. First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2016;5(1).
139. Ruiz-Gaitán A, Moret AM, Tacias-Pitarch M, et al. An outbreak due to *Candida auris* with prolonged colonisation and candidaemia in a tertiary care European hospital. *Mycoses.* 2018;61(7):498-505.

140. Koleri J, Petkar HM, Hussam HA, Muna MA. Candida auris Blood stream infection- a descriptive study from Qatar. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1).
141. Briano F, Magnasco L, Sepulcri C, et al. Candida auris Candidemia in Critically Ill, Colonized Patients: Cumulative Incidence and Risk Factors. *Infect Dis Ther*. 2022;11(3):1149-1160.
142. Sayeed MA, Farooqi J, Jabeen K, Awan S, Mahmood SF. Clinical spectrum and factors impacting outcome of Candida auris: A single center study from Pakistan. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1).
143. Rudramurthy SM, Chakrabarti A, Paul RA, et al. Candida auris candidaemia in Indian ICUs: Analysis of risk factors. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;72(6):1794-1801.
144. Mohsin J, Weerakoon S, Ahmed S, et al. A cluster of Candida Auris blood stream infections in a tertiary care hospital in Oman from 2016 to 2019. *Antibiotics*. 2020;9(10):1-11.
145. Erturk Sengel B, Ekren BY, Sayin E, et al. Nosocomial infection of C. auris in COVID-19 Intensive Care Unit in Türkiye and Phylogenetic Analysis of Isolates. *Mycopathologia*. 2023;188(5):765-773.
146. TEKE L, ALTUNOK ES, MORALAR DG, TEKE L, ALTUNOK ES, MORALAR DG. The Second Case of Candida auris Candidemia from Turkey: An Impending Threat to the Global Health. *Mediterranean Journal of Infection Microbes and Antimicrobials*. 2021;10.
147. Alp Ş, Arikan Akdağlı S, Üniversitesi Tıp Fakültesi H, Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı E. Candida auris ve Antifungal İlaçlara Direnç Mekanizmaları Candida auris and Mechanisms of Antifungal Drug Resistance.
148. Kohlenberg A, Struelens MJ, Monnet DL, et al. Rapid risk assessment: Candida auris in healthcare settings – Europe. *Eurosurveillance*. 2018;23(13).
149. Chowdhary A, Jain K, Chauhan N. Candida auris Genetics and Emergence. *Annu Rev Microbiol*. 2023;77:583-602.
150. Ninan MM, Sahni RD, Chacko B, Balaji V, Michael JS. Candida auris: Clinical profile, diagnostic challenge and susceptibility pattern: Experience from a tertiary-care centre in South India. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;21:181-185.
151. Jeffery-Smith A, Taori SK, Schelenz S, et al. Candida auris: A review of the literature. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(1).

152. Geremia N, Brugnaro P, Solinas M, Scarparo C, Panese S. Candida auris as an Emergent Public Health Problem: A Current Update on European Outbreaks and Cases. *Healthcare (Switzerland)*. 2023;11(3).
153. Chen J, Tian S, Han X, et al. Is the superbug fungus really so scary? A systematic review and meta-analysis of global epidemiology and mortality of Candida auris. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1).
154. Ahmad S, Alfouzan W. Candida auris: Epidemiology, diagnosis, pathogenesis, antifungal susceptibility, and infection control measures to combat the spread of infections in healthcare facilities. *Microorganisms*. 2021;9(4).
155. Kulaklı K, Arslan N, Gürsan O, et al. İzmir’den İlk Candida auris İzolasyonu: Amputasyon İle Sonuçlanan Polimikrobiyal Diyabetik Ayak Enfeksiyonu First Candida auris Infection Case from İzmir: Polymicrobial Diabetic Foot Infection Resulting in Amputation. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2023;53(1):47-54.
156. Dennis EK, Chaturvedi S, Chaturvedi V. So Many Diagnostic Tests, So Little Time: Review and Preview of Candida auris Testing in Clinical and Public Health Laboratories. *Front Microbiol*. 2021;12.
157. Biagi MJ, Wiederhold NP, Gibas C, et al. Development of High-Level Echinocandin Resistance in a Patient With Recurrent Candida auris Candidemia Secondary to Chronic Candiduria. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(7).
158. Zhu YC, O’Brien B, Leach L, et al. Laboratory Analysis of an Outbreak of Candida auris in New York from 2016 to 2018: Impact and lessons learned. *J Clin Microbiol*. 2020;58(4).
159. Alfouzan W, Ahmad S, Dhar R, et al. Molecular epidemiology of candida auris outbreak in a major secondary-care hospital in Kuwait. *Journal of Fungi*. 2020;6(4):1-18.
160. Chen J, Tian S, Han X, et al. Is the superbug fungus really so scary? A systematic review and meta-analysis of global epidemiology and mortality of Candida auris. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):1-10.
161. Arıcı N, Kansak N, Adaleti R, Şenbayrak S, Aksaray S. Detection, Screening, and Antifungal Susceptibility of the Current Threat Candida auris: A Tertiary Hospital Experience.
162. Kulaklı K, Arslan N, Gürsan O, et al. İzmir’den İlk Candida auris İzolasyonu: Amputasyon İle Sonuçlanan Polimikrobiyal Diyabetik Ayak Enfeksiyonu First Candida auris Infection Case from İzmir: Polymicrobial

Diabetic Foot Infection Resulting in Amputation. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2023;53(1):47-54.

163. 6. ULUSAL KLİNİK MİKROBİYOLOJİ HİBRİD KONGRESİ.
164. Kidd SE, Crawford LC, Halliday CL. Antifungal Susceptibility Testing and Identification. *Infect Dis Clin North Am.* 2021;35(2):313-339.
165. Espinel-Ingroff A, Turnidge J, Alastruey-Izquierdo A, et al. Method-dependent epidemiological cutoff values for detection of triazole resistance in *Candida* and *Aspergillus* species for the Sensititre Yeastone colorimetric broth and etest agar diffusion methods. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(1).
166. Cantón E, Pemán J, Hervás D, et al. Comparison of three statistical methods for establishing tentative wild-type population and epidemiological cutoff values for echinocandins, amphotericin B, flucytosine, and six *Candida* species as determined by the colorimetric sensititre yeastone method. *J Clin Microbiol.* 2012;50(12):3921-3926.
167. Siopi M, Peroukidou I, Beredaki MI, et al. Overestimation of Amphotericin B Resistance in *Candida auris* with Sensititre YeastOne Antifungal Susceptibility Testing: a Need for Adjustment for Correct Interpretation. *Microbiol Spectr.* 2023;11(3).
168. Jangir P, Kalra S, Tanwar S, Bari VK. Azole resistance in *Candida auris*: mechanisms and combinatorial therapy. *APMIS.* 2023;131(8):442-462.
169. Escandón P, Cáceres DH, Lizarazo D, Lockhart SR, Lyman M, Duarte C. Laboratory-based surveillance of *Candida auris* in Colombia, 2016–2020. *Mycoses.* 2022;65(2):222-225.
170. Kim JS, Cha H, Bahn YS. Comprehensive Overview of *Candida auris*: An Emerging Multidrug-Resistant Fungal Pathogen. *J Microbiol Biotechnol.* 2024;34(7 July):1365-1375.
171. Arendrup MC, Guinea J, Arikian-Akdagli S, et al. How to interpret MICs of amphotericin B, echinocandins and flucytosine against *Candida auris* (*Candidozyma auris*) according to the newly established European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) breakpoints. *Clin Microbiol Infect.* Published online July 2025.
172. Maphanga TG, Mpembe RS, Naicker SD, Govender NP. In Vitro Antifungal Activity of Manogepix and Other Antifungal Agents against South African *Candida auris* Isolates from Bloodstream Infections. *Microbiol Spectr.* 2022;10(1).

173. Kilburn S, Innes G, Quinn M, et al. Antifungal Resistance Trends of *Candida auris* Clinical Isolates in New York and New Jersey from 2016 to 2020. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(3).
174. 2022 AST Hot Topic | News | CLSI.
175. eucast: Warning against the use of AST devices for amphotericin B testing of *Candida auris*.
176. Arendrup MC, Lockhart SR, Wiederhold N. *Candida auris* MIC testing by EUCAST and clinical and laboratory standards institute broth microdilution, and gradient diffusion strips; to be or not to be amphotericin B resistant? *Clinical Microbiology and Infection*. 2025;31(1):108-112.
177. Siopi M, Pachoulis I, Leventaki S, et al. Evaluation of the Vitek 2 system for antifungal susceptibility testing of *Candida auris* using a representative international panel of clinical isolates: overestimation of amphotericin B resistance and underestimation of fluconazole resistance. *J Clin Microbiol*. 2024;62(4).
178. Jacobs SE, Jacobs JL, Dennis EK, et al. *Candida auris* Pan-Drug-Resistant to Four Classes of Antifungal Agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(7).
179. Lyman M, Forsberg K, Sexton DJ, et al. Worsening Spread of *Candida auris* in the United States, 2019 to 2021. *Ann Intern Med*. 2023;176(4):489-495.
180. Bidaud AL, Botterel F, Chowdhary A, Dannaouia E. In Vitro Antifungal Combination of Flucytosine with Amphotericin B, Voriconazole, or Micafungin against *Candida auris* Shows No Antagonism. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(12).
181. Phan-Canh T, Nguyen-Le DM, Luu PL, Khunweeraphong N, Kuchler K. Rapid in vitro evolution of flucytosine resistance in *Candida auris* . *mSphere*. 2025;10(4).
182. Chowdhary A, Prakash A, Sharma C, et al. A multicentre study of antifungal susceptibility patterns among 350 *Candida auris* isolates (2009-17) in India: Role of the ERG11 and FKS1 genes in azole and echinocandin resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;73(4):891-899.