

# 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

Kübra Kulaklı\*<sup>✉</sup>, Nazlı Arslan\*\*<sup>✉</sup>, Onur Gürsan\*\*\*<sup>✉</sup>, Aydan Özkütük\*<sup>✉</sup>

\* Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

\*\* Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

\*\*\* Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Atıf/Cite as:** Kulaklı K, Arslan N, Gürsan O, Özkütük A. İzmir'den ilk *Candida auris* izolasyonu: Amputasyon ile sonuçlanan polimikrobiyal diyabetik ayak enfeksiyonu. Turk Mikrobiyol Cemiyet Derg. 2023;53(1):47-54.

### Öz

*Candida auris*, yüksek virülansı, çoklu ilaç direnci, ciddi hastane enfeksiyonuna neden olması ve laboratuvar tanımlamasındaki zorluklar nedeniyle küresel bir tehdit oluşturmaktadır. İlk tanımlandığı 2009 yılından bu yana birçok ülkeden olgular rapor edilmiştir. Son zamanlarda ülkemizden de *C. auris* enfeksiyon olguları bildirilmektedir. Olgu, İzmir'den bildirilen ilk olgu olup ortopedi bölümünde yatan ileri diyabetik ayak enfeksiyonu olan 59 yaşındaki erkek hastadır. Dış merkezde bilateral femoropopliteal bypass operasyonu uygulanan hasta diyabetik ayak tanısını almıştır. İyileşmeyen nekrotik yaralar nedeniyle ortopedi bölümüne başvuran hastanın özgeçmişinde Tip 1 diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı mevcuttur. Hastaya uygulanan operasyonda sağ 2. metatars ve falanks çıkarılarak nekrotik doku debride edilmiştir. Yaradan alınan doku örneklerinin mikrobiyolojik değerlendirmelerinde maya ve gram negatif bakteri hücreleri görülmüş, kültür ve MALDI-TOF MS ile tanımlama yapılmıştır. Hastaya ampirik tazocin ve linezolid tedavisi başlanmıştır. Ameliyat sonrası dönemde devam eden yara akıntısı ve nekroz görünümü nedeniyle hasta diz eklemine yaklaşık 15 cm distalden ampute edilmiştir. Kültürde üreyen maya ve bakteri kolonileri MALDI-TOF MS ile sırasıyla *C. auris* ve *Klebsiella aerogenes* ve *Pseudomonas aureginosa* olarak tanımlanmıştır. *C. auris*, ITS bölgesi sekans analizi sonucunda %99 homoloji ile doğrulanmıştır. Yapılan antifungal duyarlılık çalışmasında MİK değerleri flukonazol, amfoterisin B ve kaspofungin için sırasıyla >64 µg/ml, 2 µg/ml ve 0.25 µg/ml olarak saptanmıştır. İkinci amputasyondan sonra yara çevresindeki dokudan alınan sürüntü örnekleri ve nazal sürüntü örneğinde *C. auris* üremesi saptanmamıştır. Diz altı amputasyon ile bu hasta için muhtemel iyileşme olduğu düşünülmüştür. Ülkemizde artık *C. auris* enfeksiyonları akla getirilmelidir. *C. auris*'in doğru tanımlanması ve gerçek prevalansının belirlenmesinde MALDI-TOF MS büyük kolaylık sağlamaktadır. *C. auris* enfeksiyonunda diyabetin en önemli predispozan faktörlerden biri olması nedeniyle diyabetik ayak enfeksiyonlarında etken olarak akılda tutulmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** *Candida auris*, diyabetik ayak, İzmir

### ABSTRACT

*Candida auris* is a rare yeast species with a global threat due to its high virulence, multi-drug resistance, serious nosocomial infections and difficulties in laboratory identification. Cases from many countries have been reported since it was first described in 2009. Recently, *C. auris* infections have been reported from our country. This is the first case reported from İzmir in a 59-year-old male patient with advanced diabetic foot infection, hospitalized in the department of orthopedics. The patient who underwent bilateral femoropopliteal bypass operation in another center was diagnosed with diabetic foot. The patient had non-healing necrotic wounds, and has a history of Type 1 diabetes, hypertension, hyperlipidemia, and coronary artery disease. In the surgical operation, the right 2nd metatarsal and phalanx of the patient were removed and the necrotic tissue was debrided. Yeast and gram negative bacterial cells were observed in the microbiological evaluation of tissue samples taken from the wound, and the species identification was made with culture and MALDI-TOF MS. Empirical tazocin and linezolid therapy were given to patient. The patient was amputated approximately 15 cm distal to the knee joint due to the ongoing wound discharge and necrosis in the postoperative period. Yeast and bacterial colonies grown in culture were identified by MALDI-TOF MS as *C. Auris*, *Klebsiella aerogenes* and *Pseudomonas aureginosa*. *C. auris* was confirmed with 99% homology as a result of ITS region sequence analysis. In the antifungal susceptibility study, MIC values for fluconazole, amphotericin B and caspofungin were >64 µg/ml, 2 µg/ml and 0.25 µg/ml respectively. *C. auris* growth was not detected in the swab samples taken from the tissue around the wound where the knee joint was amputated approximately 15 cm distal and in the nasal swab sample. Possible improvement was considered for this patient with below-knee amputation. From now on, *C. auris* infections should be kept in mind in our country. MALDI-TOF-MS provides great convenience in accurate identification and determination of the true prevalence of *C.auris*. Since diabetes is one of the most important predisposing factors in *C. auris* infection, it should be kept in mind as a factor in diabetic foot infections.

### Alındığı tarih / Received:

04.03.2022 / 04.March.2022

### Kabul tarihi / Accepted:

24.08.2022 / 24.August.2022

### Yayın tarihi / Publication date:

24.03.2023 / 24.March.2023

### ORCID Kayıtları

K. Kulaklı 0000-0001-5852-485X

N. Arslan 0000-0002-5782-9288

O. Gürsan 0000-0002-6356-3834

A. Özkütük 0000-0002-1710-2287

✉ kubrakulakli@gmail.com

**Keywords:** *Candida auris*, diabetic foot, İzmir

## GİRİŞ

Son yıllarda, nadir görülen *Candida* türleri, çoklu antifungal ilaçlara karşı potansiyel dirençleri ve dünyanın birçok coğrafi bölgesinde prevalanslarının artması nedeniyle endişe uyandırmaktadır<sup>(1)</sup>. Diğer nadir *Candida* türlerine benzer şekilde, *Candida auris* fırsatçı, çok ilaca dirençli bir mantar olarak öne çıkmaktadır<sup>(1,2)</sup>. Bunlar arasında *C. auris*, hızlı küresel yayılımı ve yüksek virülans özellikleri ile sağlık merkezlerinde ortaya çıkan en ciddi patojen olarak görünmektedir<sup>(2)</sup>. Ayrıca *C. auris* aylarca süren hastane salgınlarına neden olma özelliği, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında tanımlama güçlükleri, yüksek mortalite ve morbidite oranı nedeniyle de küresel bir tehdit olarak bildirilmektedir<sup>(1)</sup>.

İlk bildirildiği 2009 yılından son günlere kadar, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından yaklaşık 47'den fazla ülkede *C. auris*'in neden olduğu birçok hastane kaynaklı sporadik vaka veya salgın rapor edilmiştir<sup>(1)</sup>. Ancak, dünya çapındaki *C. auris*'in kesin sayısı, tanımlanmasındaki zorluklar nedeniyle belirlenememiştir<sup>(3,4)</sup>. Matris ile desteklenmiş lazer desorpsiyon/ionizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) gibi otomatize sistemler, *C. auris* ve diğer birçok patojenin tanımlanması için güvenilir ve hızlı yöntemlerdir. Bu tür yöntemlerin yaygınlaşmasıyla birlikte birçok ülkede *C. auris* ile ilgili başlangıç vaka raporları giderek artmaktadır. *C. auris*'in prevalansı, bu yöntemlerin kullanılması ile daha doğru şekilde belirlenebilir<sup>(5)</sup>.

Son günlerde, ülkemizde İstanbul'dan *C. auris* enfeksiyon olguları bildirilmektedir<sup>(6-11)</sup>. Bu çalışmada İzmir'de saptanan ilk *C. auris* enfeksiyonu olgusunun bildirilmesi ve ülkemiz için yaklaşan bir tehdit olan *C. auris* enfeksiyonlarının önemine dikkat çekilmesi amaçlanmıştır. Bu verilerin bildirilmesi yerel *C. auris* epilemiyolojisine katkı sağlaması açısından önemlidir.

## OLGU

Olgumuz, tip 1 diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı olan 59 yaşında erkek hastadır. Hasta sağ ayak 3., 4. ve 5. falankslarında

iyileşmeyen nekrotik yaralar nedeniyle ortopedi bölümüne başvurmuş olup diyabetik ayak tanısı ile operasyon planlanması amacıyla ortopedi servisine yatırılıp yapılmıştır. Operasyon öncesinde COVID PCR testi yapılmış ve negatif olması üzerine operasyon gerçekleştirilmiştir. Operasyonda sağ 2. metatars ve falanks çıkarılarak nekrotik doku debride edilmiştir. Sağ topuk medialindeki enfekte yumuşak dokular debride edilip kemiğe ulaşıldığında, kemik dokusunda osteomyelit ile uyumlu görünüm saptanmıştır. Yara bölgesinden alınan doku örnekleri, kültür için mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Debridman sonrası genel durumu iyi olan hasta (ateş, nabız, bilinç koopere) bakımına serviste devam edilmiştir.

Yara bölgesinden alınan doku örneğinin direkt mikroskopik bakısında mantar elemanları görülmemiştir. Örnek Sabouraud Dekstroz Agar (SDA) ve antibiyotikli beyin kalp infüzyon (BHI) agarlara ekilmiştir. Örneklerin SDA'da 30°C, antibiyotikli BHI agarda 37°C'lik inkübasyonu sonucunda üremeler olmuş, kolonilerden yapılan Gram boyalı incelemelerde maya hücreleri görülmüştür. Konvansiyonel tanımlama yöntemleri olarak germ tüp (çimlenme borusu) testi, Chrom Agar *Candida* ve Mısır Unu Tween 80 agardaki morfolojiler değerlendirilmiştir. Germ tüp (çimlenme borusu) testi negatif, Chrom Agar *Candida* besiyerinde pembe koloniler, Mısır Unu Tween 80 agarda yalancı hif oluşturmaya basidosporlar görülmüştür. İleri tanımlama yöntemi olarak laboratuvarımızda konvansiyonel yöntemlerle birlikte eş zamanlı kullanılan MALDI-TOF MS (MALDI Biotyper CA System, Bruker, Billerica, Massachusetts, ABD) kullanılmış, maya kolonileri  $\geq 2$  log (skor) değerinde yüksek güven aralığıyla *C. auris* olarak tanımlanmıştır. İvedilikle enfeksiyon kontrol komitesine bildirim yapılarak gerekli izolasyonun yapılması sağlanmıştır.

Debridman operasyonu sonrası hastaya enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu sonucunda ampirik tazobaktam+pierasilin ve linezolid tedavisi başlanmıştır. Bakteriyoloji laboratuvarına da gelen yara bölgesinden alınan doku örneklerinin mikroskopik direkt bakısında 1-2 lökosit ve Gram (-) basil görülmüş, yara kültüründe *Klebsiella aerogenes* ve *Pseudomonas aeruginosa* üremesi saptanmıştır.

Sonuç Ortopedi Bölümü ve Enfeksiyon Hastalıkları Bölümüne bildirilmiştir. Yapılan antibiyotik duyarlılık testinde indüklenebilir  $\beta$ -laktamaz direnci saptanmıştır. İndüklenebilir  $\beta$ -laktamaz dirençli *Klebsiella aerogenes* ve *Pseudomonas aeruginosa* saptanması üzerine tekrar enfeksiyon konsültasyonu sonrası siprofiloksasin ve tazobaktam+piperasilin olarak tedavi değiştirilmiştir. Aynı örneğin SDA kültüründe maya kolonisi MALDI-TOF MS ile *C. auris* olarak tanımlanmıştır ve enfeksiyon komitesine bildirilmiştir.

*Candida auris* tanımlanmasında MALDI-TOF MS doğru sonuç veren iyi bir yöntem olsa da, genellikle sonuçların Sanger sekans analizi ile doğrulanması önerilmektedir. Özellikle ülkemiz ve ilimiz gibi bu etkenin henüz görülmediği bölgelerde sonuçların doğrulanması gereklidir. *C. auris* sonucunun moleküler doğrulaması için ITS sekans analizi yapılmıştır. ITS1/2 gen bölgesine ait ITS 1 (5' TCC GTA GGT GAA CCT GCG G 3') ve ITS 4 (5' TCC TCC GCT TAT TGA TAT GC 3) primerleri ile PZT gerçekleştirilmiştir. Total reaksiyon hacmi 20  $\mu$ l; 2  $\mu$ l 10X Taq Buffer, 1.6  $\mu$ l 2.5 mM dNTP, 1  $\mu$ l forward and reverse Primer, 1-2  $\mu$ l Template DNA (20 ng), 0.2  $\mu$ l Taq (2.5 U/ $\mu$ l) ve kalanı distile su olacak şekilde hazırlanmıştır. PZT döngü koşulları; 95°C'de 5 dakika başlangıç; 95°C'de 0.5 dakika denatürasyon, 55°C'de 2 dakika bağlanma ve 68°C'de 1.5 dakika uzamadan oluşan 30 döngü; 1 döngü 68°C'de 10 dakika son uzama olarak uygulanmıştır. PZT ürünleri, Montage PCR Cleanup (Millipore) kiti ile saflaştırılmıştır. Saflaştırılan PZT ürünleri aynı primerler kullanılarak çift yönlü sekanslanmıştır. Sekans reaksiyonları Big Dye terminator cycle sekans kiti v.3.1 (Applied Biosystems, ABD) kullanarak yapılmıştır. BlastN veritabanı ile sekans analizi yapılmış, izolatin %99 homoloji ile *C. auris* olduğu saptanmıştır (Erişim Numarası KP326383).

CLSI M27-A3 yönergelerine uygun olarak antifungal duyarlılık testi mikrodilüsyon yöntemi ile çalışılarak flukonazol, amfoterisin B ve kaspofungin için MİK değerleri belirlenmiştir<sup>(12)</sup>. Flukonazol, amfoterisin B MİK ve kaspofungin için MİK değerleri sırasıyla >64  $\mu$ g/ml, 2  $\mu$ g/ml ve MİK 0.25  $\mu$ g/ml olarak saptanmıştır.

İlk amputasyon operasyonundan bir hafta sonra, ameliyat sonrası dönemde devam eden yara akıntısı ve nekroz görünümü nedeniyle hastaya yeniden amputasyon planlanmıştır. Gram negatif bakteri üremeleri için antibiyotik tedavisi devam ederken aynı zamanda diz ekleminin yaklaşık 15 cm distalinden bacak ampute edilmiştir. Hastanın iki hafta sonra yapılan poliklinik kontrolünde ampute yara bölgesinden alınan sürüntü örneklerine ek olarak nazal sürüntü örneği de alınarak kolonizasyon açısından da inceleme yapılmış, alınan örneklerde bakteri veya maya üremesi saptanmamıştır. Hastanın genel durumunun da ameliyat sonrası iyi olması, diz altı amputasyonu ile iyileşmenin sağlandığını düşündürmüştür. Amputasyon sonrası genel durumunun iyi olması üzerine üç gün sonra hasta taburcu edilmiştir.

Bu olgu sunumu için hastadan aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

## TARTIŞMA

*Candida auris*, bulaşıcılığı, çoklu antifungallere karşı yüksek direnç oranları ve yüksek mortalite ve morbidite oranları nedeniyle yeni bir "süper ajan" olarak düşünülen maya patojenidir<sup>(13)</sup>. Ayrıca, dezenfektanlara karşı dirençli olabilmesiyle ekipman ve yüzeyin kalıcı kontaminantı olarak dikkat çekici bir enfeksiyöz ajandır<sup>(14)</sup>. Bu nedenle hastanede yatan kritik hastalar arasında hızla yayılma özelliğine sahiptir ve kontrol edilemez hale gelebilir<sup>(15)</sup>. Kısa bir süre içinde, çeşitli bölgelerden *C. auris* kaynaklı birçok tekrarlanan salgınlar rapor edilmiştir. 2020 yılında yayınlanan sistematik bir derleme ve meta-analizde, çoğunluğu Güney Afrika, Amerika Birleşik Devletleri, Hindistan, İspanya, İngiltere, Güney Kore, Kolombiya ve Pakistan olmak üzere 33'ten fazla ülkede 4000'den fazla vakanın bildirildiği belirlenmiştir<sup>(13)</sup>.

Türkiye'de 2019 yılına kadar herhangi bir *C. auris* vakası saptanmamıştır. Türkiye'ye komşu ülkelerden biri olan Yunanistan'da, *C. auris* ilişkili ilk vaka 2019 yılında kistik fibrozisli hastada rapor edilmiştir<sup>(14)</sup>. Bunun nedeni, tanı araçlarının sınırlı kapasitesi olabilir, çünkü rutin laboratuvar tekniklerine dayalı tanımlamada *C. auris* gözden kaçabilir. *C. auris*

genellikle bazı otomatize yöntemlerle *Candida haemulonii*, *Candida famata*, *Candida sake*, *Candida lusitanaea*, *Saccharomyces cerevisiae* ve *Rhodotorula glutinis* olarak yanlış tanımlanabilmektedir. *C. auris*'i diğer mayalardan ayıran en güvenilir tanımlama yöntemleri MALDI-TOF MS ve ribozomal DNA dizi analizidir<sup>(16)</sup>. Özellikle MALDI-TOF MS, hızlı ve ucuz bir yöntem olmasının yanı sıra güvenilirliğinden dolayı Türkiye'de rutin mikrobiyolojik tanımlama laboratuvarlarında giderek daha fazla uygulamaya girmektedir. Bu sayede *C. auris* artık Türkiye'de fark edilir hale gelmiştir. Bizim olgumuz dışında 2021 yılında ülkemizden *C. auris* enfeksiyonu olgularını içeren beş adet makale ve iki bildiri bulunmaktadır<sup>(6-11)</sup>.

İlk *C. auris* enfeksiyon olgusu, Kurt ve ark.<sup>(6)</sup> tarafından Mart 2021'de bildirilmiştir. *C. auris*, ileri aort stenozu tanısı konan 81 yaşındaki hastanın kanından izole edilmiştir ve MALDI-TOF MS ile tanımlanmış, sonuçlar dizi analizi ile doğrulanmıştır<sup>(6)</sup>. Haziran 2021 yılında yayınlanan diğer bir makalede *C. auris* ilişkili üç olgu bildirilmektedir. Kasım 2020-Ocak 2021 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesinde yatan üç hastanın kan, kateter ve idrar örneklerinden *C. auris* izole edilmiştir. Bu çalışmada, koloniler MALDI-TOF MS yönteminin yanı sıra API 20C AUX (API; bioMérieux, Fransa) ve API ID 32C (API; bioMérieux, Fransa) ile tanımlanmıştır. Üç izolat, API 20C AUX tarafından *Rhodotorula glutinis* ve API ID 32C tarafından *Lachancea kluyverii* olarak tanımlanmış, ancak MALDI-TOF MS ile yapılan tanımlamada bu üç izolatin *C. auris* olduğu belirlenmiştir. Sonuçlar dizi analizi ile de doğrulanmıştır<sup>(7)</sup>. Temmuz 2021'de bir başka merkezden bir *C. auris* enfeksiyonu olgusu yayımlanmıştır. Bu olguda *C. auris*, SARS-CoV-2 pozitif ilişkili ciddi sol akciğer tutulumu olan, 71 yaşındaki erkek hastanın kan kültüründen izole edilmiştir. İzolat önce API ID 32C (bioMérieux, Fransa) ile *Saccharomyces kluyveri*, *C. sake* olarak tanımlanmış, sonra VITEK MALDI-TOF MS (bioMérieux, Fransa) yöntemiyle *C. auris* olarak tanımlanmış ve dizi analizi ile sonuç doğrulanmıştır<sup>(8)</sup>. İstanbul Gaziosmanpaşa Eğitim Araştırma hastanesi'nden Teke ve ark.<sup>(9)</sup> tarafından Haziran 2021 de beyin tümörü olan 18 yaşında erkek bir hastada *C. auris* kaynaklı sepsis bildirilmiştir. Vitek 2 sistemi ile tanımlanan kan ve kateter kültüründe üreyen izolatların sırasıyla *C. auris* ve *Cryptococcus laurentii* saptanmıştır. MALDI-

TOF MS ile yapılan tanımlamada her iki izolat *C. auris* olarak saptanmış ve sonuçlar dizi analizi ile doğrulanmıştır. İstanbul, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi'nden Mayıs 2020-Ağustos 2021 tarihleri arasında yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültüründen izole edilen 157 mayanın %6.3 (10 izolat)'ünün *C. auris* olduğu bildirilmiştir<sup>(10)</sup>. Ülkemizden bir diğer *C. auris* enfeksiyonunun, 2021 yılında artan solunum sıkıntısı ile İstanbul, Haydarpaşa Numune hastanesinin acil servisine başvuran ve entübe edilerek yoğun bakımda yatan 89 yaşındaki kadın hastanın kanında MALDI-TOF MS ve sanger sekansı ile saptandığı bildirilmiştir<sup>(11)</sup>. Ülkemizden bildirilen yayınlarda ilk *C. auris* olgusunun 2020 yılında izole edildiği anlaşılmakta, ancak *C. auris* enfeksiyonlarını tanımlayan uluslararası çok merkezli bir çalışmada da Pendik Hastanesi ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden 2019 yılına ait *C. auris* izolatları yer aldığı görülmektedir<sup>(17)</sup>.

Bildirilen tüm *C. auris* enfeksiyonu olgularının hepsi İstanbul ile sınırlıdır. Bu güncel raporda ise İzmir'den ilk *C. auris* olgusu bildirilmektedir. Bu olgu da ülkemizde ilk olguların bildirilmeye başlandığı tarihe yakın bir zamanda, Nisan 2021'de görülmüştür. Bildirilen yayınların çoğunda *C. auris* kan kültüründen izole edilmiştir. Bu olguda ise *C. auris*, diyabetik ayak tanısı olan 59 yaşındaki erkek hastanın perioperatif yarısından alınan doku kültüründen izole edilmiştir. Laboratuvarımızda rutin işlemlerde konvansiyonel yöntemlerle birlikte eş zamanlı olarak kullanılmakta olan MALDI-TOF MS ile izolat *C. auris* olarak tanımlanmıştır.

Altta yatan hastalıkların varlığı ve hastanede yatıyor olmak maya mantarı enfeksiyonlarının gelişimi için önemli predispozan faktörlerdir. Hu ve ark.<sup>(18)</sup>, 2009-2020 yılları arasında dünya çapında *C. auris* enfeksiyonlarının klinik özelliklerini retrospektif olarak analiz etmişlerdir. 748 *C. auris* enfeksiyonuna sahip hastada en önemli komorbid hastalık incelenmiş ve en yüksek komorbid faktörün % 20 ile diabetes mellitus olduğu belirlenmiştir. Bu oranları karaciğer hastalıkları, travma ve kulak hastalıkları takip etmiştir. *C. auris* enfeksiyonu gelişiminde en önemli risk faktörünün ise geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı olduğu bildirilmiştir<sup>(18)</sup>. Benzer

şekilde, *C. auris* enfeksiyonlarını içeren uluslararası çok merkezli çalışmada, 54 olgu içerisinde, diyabetin en yaygın komorbid hastalık olduğu saptanmıştır<sup>(17)</sup>. Bu olgu raporunda da diğer çalışmalarda bildirildiği üzere, hastada *C. auris* enfeksiyonu gelişiminde baskın bir komorbid hastalık olan diyabet öyküsü yaklaşık 20 yıldır bulunmaktadır ve diyabetin kronik bir makrovasküler komplikasyonu olan periferik vasküler hastalık gelişmiştir. Bu hastalığın da diyabetik ayağa progrese olması nedeniyle vaka amputasyon ile sonuçlanmıştır.

Diabetes mellitus, kronik hiperglisemi ve ciddi komplikasyonlarla karakterize metabolik bir hastalıktır. Diyabetik ayak ülseri, diabetes mellitus'un en yaygın komplikasyonlarından biridir ve hastaneye yatışların ve travma dışı alt ekstremitte amputasyonlarının önde gelen nedenidir. Hastaların %10-15'ini yaşamlarının bir döneminde ayak ülseri gelişimi riski taşımaktadır<sup>(19,20)</sup>. Diyabetik ayak ülseri, mikrobiyal enfeksiyonlar için önemli bir predispozan faktördür. Diyabetik ayak enfeksiyonları (DFI'ler) önemli bir morbidite nedenidir ve diyabetle ilişkili en sık hastaneye yatış nedenleri arasındadır. Enfeksiyon alttaki kemik de dahil olmak üzere daha derin yapılara ilerlerse diyabetik ayak osteomyeliti (DFO) gelişebilmektedir. Hastaneye başvuran diyabetik ayak enfeksiyonlu hastaların %44-68'inde DFO gelişmektedir<sup>(21)</sup>. Diyabetik ayak ülserleri ve osteomyelit olgularında sıklıkla etken bakterilerdir. Hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakteriler sıklıkla izole edilmektedir. Coğrafik bölgelere göre diyabetik ayak enfeksiyonlarından izole edilen etkenlerde farklılıklar görülmektedir. Ülkemizde sıklıkla Gram negatif etkenler (*Pseudomonas* spp, *Escherichia coli*) bildirilmektedir. İleri evre diyabetik ayak enfeksiyonlarında da Gram negatif etkenlerin görülme sıklığı daha fazladır. Orta ve şiddetli diyabetik ayak enfeksiyonları genellikle polimikrobiyaldir<sup>(19,22)</sup>. Bu diyabetik ayak enfeksiyon olgusunda yara bölgesinden alınan doku örneklerinde iki indüklenebilir Beta laktamaz dirençli Gram negatif etken (*P. aereginosa*, *Klebsiella pneumoniae*) ve *C. auris* birlikte saptanmıştır. Bu iki antimikrobiyal dirençli bakteri ve mantar birlikte saptanması enfeksiyonun kemik dokuya ilerleyerek ampütasyona varmasına neden olmuştur. Diyabetik ayak enfeksiyonlarında mantar türleri daha az sıklıkla

görülme ve bu nedenle mantar etyolojilerinin belirlenmesi sıklıkla ihmal edilmektedir. Mantar etkenleri arasında, *Candida* türleri diyabetik ayak enfeksiyonlarında en yaygın fırsatçı patojenlerdir<sup>(23)</sup>. Diyabetik ayak enfeksiyon olgularından *Candida* sp. izole edilme sıklığı %5-21 arasında değişmektedir<sup>(24)</sup>. En sık saptanan etken *C. albicans* olmakla birlikte, *albicans* dışı *Candida* türleri de diyabetik ayak enfeksiyonlarından izole edilen önemli patojenler olarak ortaya çıkmaktadır. Ülkemizde diyabetik enfeksiyonunda mantar etkenlerini araştıran güncel bir yayında, *C. albicans* dışında en sık *Candida glabrata* saptanmıştır<sup>(23)</sup>. Sunulan diyabetik ayak enfeksiyon olgusunda flukonazol ve amfoterisin B ye dirençli *C. auris* saptanmıştır. Çok ilaca dirençli bu tür mantar ve bakteri etkenleri diyabetli hastaların enfekte doku örneklerinde giderek artan sıklıkla bildirilmektedir. Dirençli bakteriyel ve mantar etkenleri iyileşmeyen enfeksiyonlara neden olabilmekte ve ampütasyon riskini arttırmaktadır. Bu nedenle saptanan tüm olguların ve antimikrobiyal duyarlılık verilerinin bildirilmesi enfeksiyon kontrolü açısından önemlidir.

*Candida auris*'in en korkutucu özelliği, birçok antifungal sınıfına karşı direnç geliştirme potansiyeline sahip olmasıdır. 2019 yılında New York'ta yapılan bir çalışmada azoller, polienler ve ekinokandinler olmak üzere üç sınıf antifungale dirençli olarak tanımlanan pan-dirençli izolatlar rapor edilmiştir<sup>(25)</sup>. Türkiye'den *C. auris* izolatlarını içeren uluslararası çok merkezli çalışmada 54 *C. auris* izolatının antifungal duyarlılığı incelenmiş olup flukonazol ve amfoterisin B'ye karşı duyarlı izolat sayısının düşük olduğu saptanmıştır (%22 ve %48 sırasıyla); en duyarlı ilaçların sırasıyla mikafungin, kaspofungin ve anidulafungin olduğu belirlenmiştir<sup>(17)</sup>. İstanbul'dan bildirilen çalışmalarda<sup>(6-11)</sup>, flukonazol için yüksek MİK değeri (> 32 µg/mL ve > 256 µg/mL arasında) saptanırken diğer azollerin (vorikonazol, itrakonazol ve posakonazol) MİK değerleri düşük bulunmuştur. Ayrıca ekinokandinler (anidulafungin ve kaspofungin) için düşük MİK değeri bildirilmiştir. Bu çalışmalarda amfoterisin B için MİK değerinin 1 ile 2 arasında değiştiği görülmüştür. Amfoterisin B ve/veya ekinokandinler (anidulafungin veya kaspofungin) dahil edilerek tedavi sağlanabildiği görülmüştür<sup>(6-11)</sup>. Bu olgu sunumunda flukonazol, amfoterisin B ve kaspofungin'in antifungal duyarlılıkları CLSI M27A3

rehberine göre belirlenmiştir. Benzer şekilde ekinokandinler (kasprofungin) en duyarlı ilaçlar iken, flukonazol (>64 µg/mL) ve amfoterisin B için yüksek MİK değeri (2 µg/mL) elde edilmiştir. Hasta üreyen Gram negatif bakterileri için kombine antibiyotik tedavisi almış, bu süreçte henüz maya üremesi görülmediği için antifungal tedavi uygulanmamıştır. Doku örneğinin gönderildiği operasyondan yedi gün sonra, doku kültüründeki maya üremesinin *C. auris* olarak doğrulanması sürecinde, post-operatif dönemde gelişen ve ilerleyen nekroz nedeniyle hastaya diz eklemine yaklaşık 15 cm distalinden yeniden amputasyon uygulanması gerekmiştir. Vital bulguları stabil, genel durumu iyi olan ve takiplerinde herhangi bir problem görülmeyen hasta ortopedi poliklinik kontrolü önerilerek operasyondan üç gün sonra taburcu edilmiştir. Olgumuzda *C. auris* enfeksiyonu kaynak bölgenin cerrahi olarak çıkarılması nedeniyle yayılmadan kontrol altına alınmış, etkenin kolonizasyon mu enfeksiyon etkeni mi ayrımı tam olarak yapılamamış, bununla birlikte alınan kontrol örneklerinde tekrar üremenin olmaması kolonizasyon başlangıçta olsa dahi bu süreçte devam etmediğini düşündürmüştür.

Enfeksiyon kaynaklarının analizi, bulaşın izlenmesi ve enfeksiyon kontrol önlemleri, bulaş dinamiklerini anlamak ve salgınları önlemek için çok önemlidir. *C. auris* hızla yayılabileceğinden temas önlemleri, tek kişilik oda izolasyonu, kolonize veya enfekte hastaların takibini içeren enfeksiyon kontrol önlemleri hızlıca alınmalıdır<sup>(3)</sup>. İstanbul'dan Kurt ve ark.<sup>(6)</sup> kaynak araştırmasında çevresel yüzeylerden (mekanik ventilatör ekipmanı, hasta yatakları, ortak nesnelere, destekleyici bakım ekipmanları, telefonlar, kapı kolları, bilgisayar klavyeleri vb.) ve hastaların nasal, inguinal ve aksiller bölgelerinden sürüntü örnekleri almışlar, aynı bölümdeki bir hastanın sadece aksiller sürüntü örneğinde *C. auris* tespit etmişlerdir. Bu hasta da tek kişilik odada izole edilerek enfeksiyon kontrol önlemleri alınmıştır. Ancak, çevresel örneklerden *C. auris* izole edilmemiş, bu nedenle kaynak tam olarak belirlenememiştir<sup>(6)</sup>. İlk temas veya enfeksiyon kaynağı birçok raporda tanımlanamamıştır<sup>(1,6)</sup>. *C. auris* tanımlanması için geçen sürede çevreye ve hastaya yapılan müdahalelerin (temizlik uygulama yöntemleri, hastane personellerinin sürekli değişmesi, hastaya yapılan müdahaleler vb.) çok

çeşitli olması kaynak araştırmalarında karıştırıcı faktör olarak etki gösterebilir. Olgumuzda *C. auris* izolasyonu enfeksiyon kontrol komitesine derhal bildirilse de kaynak taraması açısından olgumuz bazı kısıtlılıklara sahiptir. Hastalık Önleme ve Koruma Merkezi (CDC) kolonizasyon kaynağının belirlenmesi için hastanın iki taraflı aksilla ve inguinal bölge taramasını önermektedir. Bu bölgeler en yaygın ve duyarlı bölgeler olmakla birlikte burun, ağız, dış kulak kanalları, idrar, yara ve rektum bölgelerinin de kolonizasyon taraması için kullanıldığı bilinmektedir. Bu olguda kaynak analizi için hastanın aksiller ve koltuk altı bölgelerinden örnek alınmasını hastanın kabul etmemesi nedeniyle daha az duyarlı bölgeler olan nazal sürüntü ve amputasyon yara bölgesinden sürüntü örnekleri alınmıştır. Örneklerde maya üremesi saptanmamıştır. Hastayla yapılan görüşmede yurt dışı bağlantısı olmadığı ancak kısa süre önce bir dış merkezde ameliyat öyküsü olduğu öğrenilmiştir. Bu süreçte enfeksiyon tek bir olgu ve yara bölgesi ile sınırlı kalmış, hastanın *C. auris* saptanan doku bölgesi tamamen çıkarıldıktan kısa süre sonra, yoğun bakım ihtiyacı olmaması ve genel durumunun iyi olması üzerine hasta taburcu edilmiştir.

Son olarak, Türkiye'deki klinisyenler ve mikrobiyologlar artık *C. auris* enfeksiyonları ile karşı karşıyadır ve olası salgınların ve enfeksiyonun yayılımının önlenmesi için gerekli kontrol önlemlerinin alınması konusunda birlikte etkileşim halinde olmalıdırlar. Özellikle, tedaviye dirençli bir maya enfeksiyonu görüldüğünde *C. auris* mutlaka akla getirilmelidir. *C. haemulonii* veya *C. famata* tespit edildiği durumda izolatların MALDI-TOF MS tarafından doğrulanması önemlidir. *C. auris* enfeksiyonunun MALDI-TOF MS gibi yöntemlerle doğru ve hızlı tanımlanması, enfeksiyona hızlı müdahalede ve uygun tedavinin belirlenmesinde kritiktir. Diyabetik ayak enfeksiyonlarında olduğu gibi özellikle diyabet varlığında bu etken için uyanık olunmalıdır. Tanımlama yapılar yapılmaz *C. auris*'in enfeksiyon kontrol komitesine bildirilmesi ve kontrol önlemlerinin alınması hastane ilişkili enfeksiyonun ve salgınların önlenmesi açısından şüphesiz büyük önem taşımaktadır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansman:** Yoktur/bildirilmemiştir.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Funding:** None/not declared.

## KAYNAKLAR

- 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):807. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040807>
- Arastehfar A, Fang W, Badali H, et al. Low-cost tetraplex PCR for the global spreading multi-drug resistant fungus, *Candida auris* and its phylogenetic relatives. *Front Microbiol*. 2018;9:1119. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01119>
- Ayhanci T, Altindış M. Hızla yayılan çoklu ilaca dirençli maya mantarı: *Candida auris*. *Türk Hij Den Biyol Derg*. 2020;77(1):123-36. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2019.26879>
- Iguchi S, Itakura Y, Yoshida A, et al. *Candida auris*: A pathogen difficult to identify, treat, and eradicate and its characteristics in Japanese strains. *J Infect Chemother*. 2019;25(10):743-9. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.05.034>
- Irinyi L, Serena C, Garcia-Hermoso D, et al. International Society of Human and Animal Mycology (ISHAM)-ITS reference DNA barcoding database - The quality controlled standard tool for routine identification of human and animal pathogenic fungi. *Med Mycol*. 2015;53(4):313-37. <https://doi.org/10.1093/mmy/myv008>
- Kurt AF, Kuskucu MA, Balkan II, 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):228-30. <https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2021.03.007>
- Kömeç S, Karabıçak N, Ceylan AN, Gülmez A, Özalp O. Türkiye İstanbul'dan bildirilen üç *Candida auris* olgusu. *Mikrobiyol Bul*. 2021;55(3):452-60. <https://doi.org/10.5578/MB.20219814>
- Bölükbaşı Y, Erköse Genç G, Orhun G, et al. Türkiye'de ilk COVID-19 pozitif *Candida auris* fungemi olgusu. *Mikrobiyol Bul*. 2021;55(4):648-55. <https://doi.org/10.5578/mb.20219716>
- Teke L, Sargın Altunok E, Genç Moralar D. The second case of *Candida auris* candidemia from Turkey: An impending threat to the global health. *Mediterr J Infect Microbes Antimicrob*. 2021;10:48. <https://doi.org/10.4274/mjima.galenos.2021.2021.48>
- Öncel B, Ceylan AN. Yoğun bakım ünitelerindeki tehdit; İnvaziv maya enfeksiyonları ve çoklu ilaca dirençli *C. auris*. 6. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Hibrid Kongresi, 20-24 Ekim 2021, Online; 2021:SS-025.
- Aslan M, Turan D, Altunal L N, Aksaray S. Laboratuvarımızda izole edilen ilk *C. auris* olgusu. 6. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Hibrid Kongresi, 20-24 Ekim 2021, Online; 2021:SS-026.
- Rex JH, Alexander BD, Andes D, et al. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: Approved standard - Third edition; 2008.
- 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):827. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05543-0>
- Stathi A, Loukou I, Kirikou H, et al. Isolation of *Candida auris* from cystic fibrosis patient, Greece, april 2019. *Eurosurveillance*. 2019;24(29):1900400. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.29.1900400>
- 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;21:181-5. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.10.018>
- Chakrabarti A, Sood P. On the emergence, spread and resistance of *Candida auris*: Host, pathogen and environmental tipping points. *J Med Microbiol*. 2021;70(3):001318. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001318>
- Pandya N, Cag Y, Pandak N, et al. International multicentre study of *Candida auris* infections. *J Fungi*. 2021;7(10):878. <https://doi.org/10.3390/jof7100878>
- Hu S, Zhu F, Jiang W, et al. Retrospective analysis of the clinical characteristics of *Candida auris* infection worldwide from 2009 to 2020. *Front Microbiol*. 2021;12:658329. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.658329>
- Utlu Y, Başak O, Bozkurt-Kozan F, Bülent Ertuğrul M. Diyabetik ayak infeksiyonlarında etkenler ve çoğul dirençli patojenlerle ilişkili faktörler. *Klimik Derg*. 2019;32(1):84-9. <https://doi.org/10.5152/kd.2019.18>
- Musyoki VM, Mutai W, Ngugi N, Otieno F, Masika MM. Speciation and antifungal susceptibility of *Candida* isolates from diabetic foot ulcer patients in a tertiary hospital in Kenya. *Pan Afr Med J*. 2022;41:34. <https://doi.org/10.11604/pamj.2022.41.34.30815>

21. Pitocco D, Spanu T, Di Leo M, et al. Diabetic foot infections: A comprehensive overview. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(2 Suppl):26-37. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201904\\_17471](https://doi.org/10.26355/eurrev_201904_17471)
22. Taori SK. Infected diabetic foot including osteomyelitis. In: Edmonds EE, Sumpio BE, editors. *Limb Salvage of the Diabetic Foot.* Springer Cham; 2019: 389-516. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-17918-6>
23. Öztürk AM, Taşbakan MI, Metin DY, et al. A neglected causative agent in diabetic foot infection: A retrospective evaluation of 13 patients with fungal etiology. *Turkish J Med Sci.* 2019;49(1):81-6. <https://doi.org/10.3906/sag-1809-74>
24. Manikandan J, Jaikumar S. Prevalence and characterization of opportunistic candidal infection among diabetic foot ulcer patients, Puducherry. *Ann Rom Soc Cell Biol.* 2021;25(2):3490-500.
25. Ostrowsky B, Greenko J, Adams E, et al. *Candida auris* isolates resistant to Three classes of antifungal medications - New York, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(1):6-9. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6901a2>