


Dünyayı Tehdit Eden Ölümcül Maya Mantarı

Candida auris

Dr. Abdullah Yılmaz [Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı

Dünya'da üç kıtada ve başta ABD olmak üzere dokuz ülkede hastanelerin yoğun bakımlarında ölümcül enfeksiyonlara neden olan *Candida auris*, bakterilerden sonra, çok sayıda ilaca dirençli olma unvanı olan ilk ve tek maya mantarıdır. Özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış olan kişilerde neden olduğu enfeksiyonlarda ölüm oranlarının %20-%60 arasında olduğu tespit edilmiştir. Standart tanı yöntemleri ile tanımlanması güç olan bu enfeksiyon ajanının tedavisinde ümit verici sonuçların alındığı SCY-078 adlı ilaç henüz araştırma aşamasındadır.



Mikrop dünyasının bakteriler ve virüslerden sonra en önemli olan ve sık karşılaşılan üyeleri mantarlardır. Mantarlar maya ve küf mantarları olarak ikiye ayrılır. *Candida albicans* başta olmak üzere candidalar mayaların en bilinen üyeleridir. Normalde sağlıklı insanın doğal florasının (vücutta doğal olarak bulunan mikroplar) bir üyesi iken,

herhangi bir nedenle bağışıklık sistemi baskılanmış olan hastalarda hayatı tehdit eden enfeksiyon hastalıklarına neden olabilirler. Bu günlerde tüm dünyada önemli bir tehdit haline gelmiş olan *C. auris* de sağlıklı bireylerde hastalık yapmayan, ama onlarda yuvalanarak (kolonizasyon) başkalarına bulaşabilen maya mantarlarının bir türüdür.

C*andida auris* ilk olarak 2009'da Japonya'da bir hastanın dış kulak yolu akıntısında tespit edildiği için "kulak" manasına gelen Latince *auris* ismi verilmiştir. ABD'de 2016'da sadece yedi vaka bildirilmişken 2017'de 122 vaka bildirilmiş olması, durumun ciddiyetini gözler önüne seriyor. Tehlikenin büyüklüğü vaka bildirimlerinin sayısına göre hesaplanırken, şu ana kadar çoklu ilaç direnci olan *C. auris* salgınları sadece Hindistan, Pakistan, Venezuela ve Kolombiya'dan bildirilmiştir.

C. auris enfeksiyonları, hastane enfeksiyonu (hastaneye yattıktan 48 saat sonra gelişen enfeksiyonlar) sınıfındadır. Bağışıklığı baskılanmış ve altta yatan ciddi hastalıkları olan kişilerde gelişir, başka hastalarda ve sağlıklı kişilerde ise kolonizasyona neden olur. En ciddi enfeksiyona neden olduğu kan dolaşımı sistemi dışında, idrar yolları, solunum sistemi, dış kulak yolu ve yara enfeksiyonu olarak karşımıza çıkar. En korkulan haliyle tüm ilaçlara dirençli suşlarıyla (türleri) salgınlara neden olabilir. CDC (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi) kayıtlarına göre, *C. auris* enfeksiyonu bildirilen ülkeler başta ABD ve İngiltere olmak üzere Pakistan, Hindistan, Kolombiya, Venezuela, Kuveyt, Güney Kore ve Güney Afrika'dır.

Neden Bu Kadar Ölümcül?

Mortalite oranının (ölümle sonuçlanma oranının) yüksek olmasının en önemli iki nedeni standart laboratuvarlarda *C. auris* enfeksiyonu tanısı koyulamadığı için tanı ve etkin ilaç tedavisinin gecikmesi ve çoklu ilaç direnci nedeniyle hastaların kaybedilmesidir.

Bristol Mikoloji Referans Laboratuvarı sorumlusu Dr. Andrew M. Borman'ın bildirdiğine göre, *C. auris*'i diğer candidalardan ayırmak standart koşullarda mümkün değil. Bu mantarlar ancak MALDİ-TOF tekniği veya DNA baz analizleriyle tanımlanabiliyor.

Hastalık Nasıl Meydana Gelir?

C. auris'in patojenitesini (hastalık yapma mekanizmasını) incelemek üzere balmumu güvesi larvaları kullanılmış, *C. auris* mantarı enjekte edilen larvalardaki enfeksiyonun gelişimi mercek altına alınmıştır. Başka maya hücrelerinden farklı olarak *C. auris* hücrelerinin bir kısmının tomurcuklanma sonrası bölünmeden hızlı bir çoğalmaya neden olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca bu mantarların hifalar (ince dallanmış tüp benzeri yapılar) olmadan da hastalığa neden oldukları tespit edilmiştir.

C. auris'in hastalara takılan kataterlerde (damar içi araç) ince biyofilmler oluşturarak çoğaldığı, buralarda önce kolonize olduğu ve ardından da enfeksiyona yol açtığı anlaşılmıştır. Bir kısmının ise dokuları parçalayan yıkıcı enzimler aracılığıyla etki ettiği belirlenmiştir.



Yoğun bakım bölümlerinde yapılan cerrahi işlem gerektiren uygulamalar ve tedaviler *C. auris* enfeksiyonu açısından risklidir.

C. auris uygun dezenfektanla temizlenmemiş her türlü yüzeyde aylarca canlı kalabildiği için hastalar arasında yayılabilir ve kolayca salgına neden olabilir. Mantarın en çok izole edildiği yer kan dolaşımıdır; ayrıca idrar yolları, solunum sistemi ve dış kulak yolu başlıca enfeksiyon odaklarıdır.

C. auris ile İlgili Bilimsel Analizler

2012-2015 yılları arasında 54 hastayı inceleyen CDC araştırmacılarından Shawn R. Lockhart ve arkadaşlarının tespit ettiği *C. auris* enfeksiyonu vakalarının %41'inde şeker hastalığı, %73'ünde santral venöz kataterizasyon (yoğun bakım ünitelerinde ve ameliyathanelerde venöz yani toplardamar yolu açma işlemi) öyküsü vardı. %51'i de ameliyat geçirmişti.

Mikroorganizmalarda çoklu ilaç direnci farklı şekillerde ortaya çıkar. PDR (pan drug resistance) tabiri özellikle tüm ilaçlara dirençli olanlar için kullanılır. Mantarlar için çoklu ilaç direnci tabiri ilk kez bir maya mantarı olan *C. auris* için kullanılmıştır. Bu etkenin mantar tedavisinde kullanılan anti-fungal ilaç gruplarının tümüne birden dirençli olduğunu ifade eder. Bu direnci gösterenlerin oranı %4 olarak bildirilmiştir.

İlginç olan şuydu: *C. auris* mantarı tespit edilen hastaların %41'i o sırada zaten sistemik anti-fungal (mantar ilacı) tedavisi almaktaydı. Bu hastaların %61'inde kan dolaşımı enfeksiyonu gelişmişti ve vakaların %59'u ölümle sonuçlanmıştı. İlaç direnci analizi sonuçlarına göre *C. auris* suşlarının %93'ü flukonazol, %53'ü vorikanazol, %35'i lipozomal amfoterisin-B, %7'si ekinokandinler ve %6'sı flucytosin'e dirençliydi. Ayrıca iki ilaca aynı anda dirençli olan vakalar %41 iken, hastaların %4'ünde izole (tespit) edilen suşlar tüm ilaçlara dirençliydi.



Yoğun bakımlarda tek kişilik izolasyon (tecrit) odalarında yapılan tedaviyle enfeksiyonun yayılması önlenebilir.

Tanı Nasıl Konulur?

Tanda kan, idrar ve diğer vücut sıvılarından alınan örneklerin kültürünün yapılması (besi yerinde üretilmesi) esastır. Üretilen mantarın tanımlanması standart mikrobiyoloji laboratuvarlarında yapılamaz, ancak MALDI-TOF tekniği veya DNA bazlı analiz yöntemleri kullanılan merkezlerde yapılabilir. Bu tür referans laboratuvarlarına gönderilmeyen mantar örneklerinin yanlışlıkla *Candida haemulonii* veya *Saccharomyces cerevisiae* olarak tanımlandığı bildirilmiştir.

Tedavisi

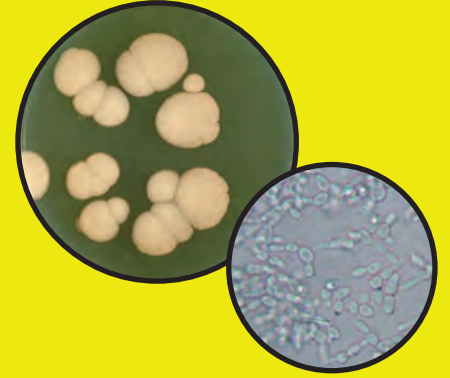
CDC'nin önerilerine göre çoklu ilaç direnci bildirilmeyen ülkelerde *C. auris* enfeksiyonlarının empirik tedavisinde (önerilen ilk seçeneğin uygulandığı tedavi) kullanılacak olan ilaçlar Anidulafungin, Caspofungin ve Myc fungin'dir. Çoklu ilaç direnci olan enfeksiyonların tedavisi için ise henüz araştırma ve geliştirme aşamasındaki yeni bir anti-fungal olan SCY-078 adlı ilaçla ilgili ilk sonuçlar hayli ümit verici. Cleveland Tıp Merkezi Medikal Mikoloji (fungus-mantar bilimleri) Bölümü'nden Prof. Dr. Mahmoud Ghannoun ve arkadaşlarının yaptığı araştırmaya göre, SCY-078'in *C. auris*'e karşı hayli etkili olduğu tespit edilmiştir. Yapılan açıklamaya göre ilaç mantarın gelişimini önüyor. Bunu da anti-biyofilm aktivitesi ve hücre bölünmesi inhibisyonuyla (hücre bölünmesini önleyerek) gerçekleştiriyor.

Enfeksiyon

Nasıl Kontrol Edilmeli?

Erken tanı koymak ve tedaviye başlamak asıl amaç olmalı. Bir yandan da yeni vakaların gelişmesine neden olabilecek gereksiz her türlü antibiyoterapiden (antibiyotik tedavisi) ve cerrahi işlem gerektiren uygulamalardan kaçınılmalıdır.

C. auris enfeksiyonu tespit edilen hastalar tek kişilik izolasyon (tecrit) odalarına alınmalı ve taburcu edildikten sonra yeniden hastaneye gelen hastalar *C. auris* varlığı açısından taramalıdır. *Emergency Infectious Diseases* adlı dergide yayımlanan bir çalışmaya göre el yıkama, eldiven takma, bone ve önlük kullanma gibi



Besi yerinde *C. auris*'in üretilmesi (üstte) *C. auris*'in mikroskopta laktofenol mavisıyla gösterilmesi (altta)

standart enfeksiyon kontrol önlemlerine ek olarak tıbbi araç gereç ve malzemelerin, cildin ve yaraların yüzey dezenfeksiyonunda (mikroptan arındırılmasında) klorheksidin (%0,05-%4,0 konsantrasyonlarında) kullanılması enfeksiyonun yayılmasını önlemede etkili olmaktadır.

Ülkemizde henüz bildirim yapılmamış olan ve hakkında makale bulunmayan *C. auris*'in dünyada yayılmasına engel olabilmek için, özellikle enfeksiyonun salgın yaptığı ülkelerden gelen hastaların çoklu ilaç direnci olan *C. auris* taşıyıcılığı açısından taraması önerilmektedir. ■

Kaynaklar

<https://medicalxpress.com/news/2016-08-fungal-fatal-infections-hospitalized-patients.html>

<https://medicalxpress.com/news/2017-02-systematic-deadly-antibiotic-resistant-fungus.html>

<https://academic.oup.com/cid/article/64/2/134/2706620/Simultaneous-Emergence-of-Multidrug-Resistant#.WTVUHV3KG5k.email>

<https://medicalxpress.com/news/2016-11-cases-deadly-fungal-infection-emerge.html>