

Hematolojik Maligniteli Hastalarda *Candida auris* ve İnfeksiyon Kontrol Önlemleri: Bir Üniversite Hastanesi Deneyimi

Zeynep MEMİŞ, Halit ÖZSÜT, Zayre ERTURAN, İpek YÖNAL HİNDİLERDEN

İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi Hastane İnfeksiyon Kontrol Komitesi

İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Candida auris (*C. auris*), 2009'da isimlendirilip literatüre girmesinin ardından ve hızla dünya çapında yayılmış ve sağlık hizmetiyle ilişkili infeksiyon etkeni olarak birçok sporadik olgu veya salgın rapor edilmiştir.

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin (CDC) ABD'de *Candida auris* infeksiyonları 2019'da 476 klinik vakadan 2021'de 1471'e yükseldi. Kolonizasyon olguları 2021'de %200'den fazla artarak 4.041e ulaştı.

2022 yılında 2,377 infeksiyon 5,754 kolonizasyon olgusu

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

Country	Year of first report	Year of earliest isolate reported	Single case or multiple cases reported
Japan ^{12, 88}	2009	1997	Multiple cases
South Korea ¹	2011	1996	Multiple cases
India ^{6, 7}	2013	2009	Multiple cases
Kenya ¹	2014	2010	Multiple cases
South Africa ⁹	2014	2012	Multiple cases
Kuwait ¹⁰	2015	2014	Single case
Germany ^{16, 90}	2016	2015	Multiple cases
Norway ⁹⁰	2016	NR	Single case
Pakistan ⁵¹	2016	2008	Multiple cases
United Kingdom ³⁹	2016	2013	Multiple cases
United States ^{20, 91}	2016	2013	Multiple cases
Venezuela ^{1, 5}	2016	2012	Multiple cases
Canada ^{28, 29}	2017	2017	Multiple cases
Colombia ^{47, 48}	2017	2013	Multiple cases
Israel ³⁷	2017	2014	Multiple cases
Oman ⁶¹	2017	2016	Multiple cases
Panama ¹²	2017	2016	Multiple cases
Spain ^{30, 90}	2017	2016	Multiple cases
Austria ¹⁸	2018	2018	Single case
Belgium ¹⁶	2018	NR	Single case
France ^{16, 11}	2018	2017	Multiple cases
Malaysia ⁷¹	2018	NR	Single case
United Arab Emirates ⁹²	2018	2017	Single case

Hematolojik hastalarda *C. auris* olgularıyla ilgili literatürde veri azdır. Bu bildiride İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Servislerinde (nakil ünitesi dahil) **23.08.22-23.01.24 tarihleri arasında yapılan prospektif sürveyans verileri irdelenmiştir.**

Hematoloji hastalarında *Candida auris* yayılımının kontrolündeki zorlukların aktarılması amaçlanmıştır.

Hematoloji Servisinde *Candida auris* kolonizasyonu saptanan index olgunun ardından Hastane İnfeksiyonu Kontrol Komitesi prospektif sürveyansa başladı.

17 ay boyunca takip edilen 18 yaş üzeri hastalardan, tarama örneklerinde veya klinik örneklerde saptanan *C. auris* kolonizasyonu ve enfeksiyonu olan olgular incelenmeye dahil edildi.

İnfeksiyon/kolonizasyon öncesindeki 30 gün içerisinde uygulanan antimikrobikleri, kemoteropötikleri, yoğun bakım yatışları, invaziv işlemleri (kateter, sonda) kaydedildi.

Ayrıca üreme saptanan güne ait nötrofil değerleri ve üremeden sonraki 30 günlük mortaliteleri kaydedildi.

Mikrobiyolojik Deęerlendirme



Hastaların örneklerinde saptanan maya izolatları VITEK-2 YST sistemiyle tanımlanıp matriks araclı lazer desorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanlı kütle spektrometresi (MALDI TOF MS bioMerieux, Fransa) ile doğrulanarak *C.auris* olarak tanımlandı.

Tarama için hastaların bilateral koltuk altı ve kasıklarından alınan sürüntü örnekleri CHROMOagar Candida besiyerine ekildi. Koloniler mısır unu-tween 80 agarda çizgi ekim yapıldı ve morfolojik olarak pseudohif oluşturmadığı görüldü.

İn vitro antifungal duyarlılık testleri için E test yöntemi kullanıldı ve Amerika Hastalık Önleme Merkezi (CDC)'nin geçici sınır değerlerine göre yorumlandı (Tablo 2).

İnfeksiyon Kontrolü Uygulamaları



C. auris infeksiyonu veya kolonizasyonu olan hastalar temas izolasyonuna alındı ve izolasyona hastanede kaldıkları süre boyunca edildi. Hastanın kullanılan araç gereçlerinin hastaya özel (tansiyon aleti, stetoskop gibi) olması sağlandı.

Sağlık çalışanlarına el hijyenin çapraz bulaşmadaki rolü anlatıldı ve *C.auris* infeksiyon kontrolü uygulamalarıyla ilgili eğitim verildi.

C.auris negatif hastalarda haftalık olarak, pozitif hastalarda 4-8 hafta aralıkla deri sürüntü kültürü taramaları önerildi . Taburculuk sonrası tekrar yatışları halinde hastalar pozitif olarak değerlendirilip izolasyonları ve taramaları tekrar başlatıldı.

Kolonize olarak takip edilen hastalarda invaziv gereçle ilişkili infeksiyonların önlenmesi açısından demet uygulamalarına özen gösterilmesi önerildi.

İnfeksiyon Kontrolü Uygulamaları



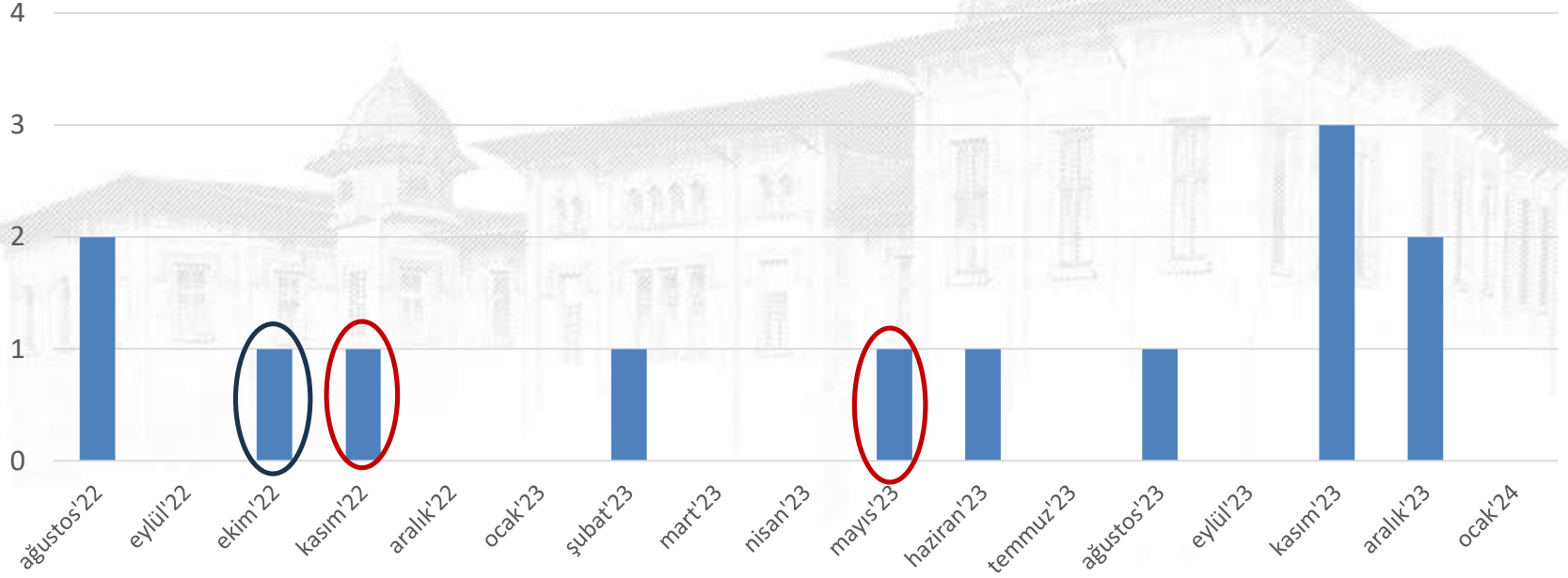
Kuarterner amonyum bileşigi içeren dezenfektanların *C. auris* için düşük aktivitesi bilindiğinden yer ve yüzeylerin (örn. yatak korkulukları, tekerlekli sandalyeler, komodinler, kapı kolları, musluk başlığı) dezenfeksiyonunda 1000 ppm Sodyum hipoklorit (standart oranın 2 katı, (%2 oranında)) kullanıldı.

Yeterli sayıda olmadıklarından servis hastalarında personel ayırımı yapılamadı. Ayrıca Hematoloji Servisinde bazı odalarda birden fazla hastanın takibi ve ortak tuvalet kullanımı tam bir kontrolün önündeki zorluklardan biri oldu. Yoğun kolonize olgu kümelenmesinin olduğu Kasım 2023 tarihinde Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi için hasta alımı kısıtlandı.

Hematoloji servislerinde *Candida auris* olgularının 17 ay içindeki dağılımı



Hematoloji Servislerinde *Candida auris* Olguları



Kolonize ve infekte hastaların risk faktörleri demografik ve klinik özellikleri



Hastalar	Komorbidite	Kullanılan Kemoterapi (son 30 gün)	Yatış - üreme arası süre	Kol. süreleri	İzole edilen yerler	Kullanılan Antimikrobik (son 30 gün)	Nötrofil Sayısı ($10^3/\mu\text{l}$)	İnvaziv işlemler	YBÜ yatışı (son 30 gün)	30 günlük mortalite
1- 34 y E Kolonizasyon	T hücreli Lenfoma /MAS	Etoposid	20	52	İdrar Deri	Meropenem, Vankomisin, Kolistin, Tigesiklin, Asiklovir, Vorikonazol, Amfoterisin B, Kaspofungin	6000	Sonda Santral kateter	Var	Yok
2- 70 y E Kolonizasyon	MDS KAH	Yok	25	3	Deri	Meropenem, Teikoplanin, Metronidazol	700	Yok	Yok	Yok
3- 40 y E Orofarengial kandidiyazis	AML	Sitozin Arabinozid (sitarabin, ARA-C)	45	21	İdrar Deri Ağız	Meropenem, Vorikonazol, Amfoterisin B, Vankomisin, Kolistin, Tigesiklin, Linezolid, Trimetoprim-sulfametoksazol	0	Yok	Yok	Var

Kolonize ve infekte hastaların risk faktörleri demografik ve klinik özellikleri



Hastalar	Komorbidite	Kullanılan Kemoterapi (son 30 gün)	Yatış - üreme arası süre	Kol. süreleri	İzole edilen yerler	Kullanılan Antimikrobik (son 30 gün)	Nötrofil Sayısı ($10^3/\mu\text{l}$)	İnvaziv işlemler	YBÜ yatışı (son 30 gün)	30 günlük mortalite
4-67 y E Kan dolaşımı İnfeksiyonu	T hücreli Lenfoma	CHOEP (Siklofosamid doksorubisin vinkristin etopozid, prednizon)	152	166	Kan ve Kateter Deri	Levofloksasin, Gansiklovir, Meropenem Tigesiklin,	0	Santral kateter	Yok	Yok
5-65y E Kolonizasyon	Nüks Multip Myelom	Yok	24	21	İdrar Deri	Piperasilintazobaktam, Meropenem,Vankomisin, Kaspofungin,Trimetoprim -sulfametoksazol, Levofloksasin	2440	Sonda	Yok	Var
6- 58 y E Kan dolaşımı İnfeksiyonu	KLL , Richter formasyonu	R-EPOCH (Rituksimab prednizon vinkristin etopozid siklofosamid doksorubisin)	53	36	Kan ve kateter Ağız	Meropenem, Vankomisin Levofloksasin, Flukonazol	60	Santral kateter	Yok	Yok

Kolonize ve infekte hastaların risk faktörleri demografik ve klinik özellikleri



Hastalar	Komorbidite	Kullanılan Kemoterapi (son 30 gün)	Yatış - üreme arası süre	Kol. süreleri	İzole edilen yerler	Kullanılan Antimikrobik (son 30 gün)	Nötrofil Sayısı ($10^3/\mu\text{l}$)	İnvaziv işlemler	YBÜ yatışı (son 30 gün)	30 günlük mortalite
7-66 y E Kolonizasyon	MSS Lenfoması HT, DM, KAH	MATRix Metotreksat siterabin, thiotepa, rituksimab	84	61	Deri Kateter	Vankomisin, Meropenem	13140	Santral kateter	Yok	Yok
8-60 y K Kolonizasyon	Mantle cell lenfoma HT	Otolog nakil (13.gün)	26	62	İdrar Deri	Sefepim,Vankomisin, Mikafungin,Meronem Kolistin, Amfoterisin B, Seftazidim-avibaktam, Tigesiklin, Fosfomisin, Metronidazol	550	Sonda Santral Katater	Var	Yok
9-45 y E Kolonizasyon	B hücreli ALL	Allonakil (25.gün)	41	94	Deri	Piperasilin-tazobaktam, Teikoplanin, Meropenem, Flukonazol	680	Santral kateter	Yok	Yok

Kolonize ve infekte hastaların risk faktörleri demografik ve klinik özellikleri



Hastalar	Komorbidite	Kullanılan Kemoterapi (son 30 gün)	Yatış - üreme arası süre	Kol. süreleri	İzole edilen yerler	Kullanılan Antimikrobik (son 30 gün)	Nötrofil Sayısı ($10^3/\mu\text{l}$)	İnvaziv işlemler	YBÜ yatışı (son 30 gün)	30 günlük mortalite
10-51 y E Kolonizasyon	ALL GVHD	Allonakil (12. gün)	35	72	Deri Ağız	Meropenem, Vankomisin, Levofloksasin	1850	Santral kateter	Yok	Yok
11- 60 y E Kolonizasyon	MDS	Allonakil (13.gün)	31	85	Ağız Balgam. İdrar	Casporfungin, Meropenem, Vankomisin	1930	Santral kateter	Yok	Yok
12-20 y E Kolonizasyon	AML, Gulien-Barre Nöroborelyoz	Yok	93	42	Ağız, İdrar Deri	Seftriakson, Doksisisiklin, Amfoterisin B	1860	Sonda	Yok	Yok
13-46 y E Kolonizasyon	Nüks Diffüz B Hücreli Lenfoma	R-ICE (Rituksimab ifosfamid karboplatin etoposid)	112	35	Deri	Meropenem	6260	Santral kateter	Yok	Yok

Kan ve idrar kültüründe üremesi olan hastalar için gradyan difüzyon yöntemi (E test, bioMerieux) MiC (minimum inhibitör konsantrasyon) sonuçları



MiC ($\mu\text{g/mL}$)	Flukonazol	Amfoterisin B	Anidulafungin	Mikafungin	Kaspofungin	Vorikonazol
<i>C. auris</i> 1 İdrar		>32 (dirençli)	0,008 (duyarlı)	0,032 (duyarlı)		0,125 (belirtilmemiş)
<i>C. auris</i> 2 kan	>256 (dirençli)	1.5 (duyarlı)	0,032 (duyarlı)	-		0.064 (belirtilmemiş)
<i>C. auris</i> 3 idrar		8 (dirençli)			0,250 (duyarlı)	0,125 (belirtilmemiş)
<i>C. auris</i> 4 idrar	>256 (dirençli)	1.5 (duyarlı)		0.125 (duyarlı)	0.125 (duyarlı)	-
<i>C. auris</i> 5 idrar		0,75 (duyarlı)	0,012 (duyarlı)			32 (belirtilmemiş)

CDC *C. auris* antifungal duyarlılık geçici direnç sınır değerleri: flukonazol, $\geq 32 \mu\text{g/mL}$; amfoterisin B, $\geq 2 \mu\text{g/mL}$; anidulafungin, $\geq 4 \mu\text{g/mL}$; mikafungin, $\geq 4 \mu\text{g/mL}$; kaspofungin (BOS), $\geq 2 \mu\text{g/mL}$; vorikonazol belirtilmemiş.

Bulgular



Saptanan 13 olgunun ortalama yaşı 52,4 olup, %91'i erkekti.

Başlatılan prospektif sürveyans kapsamında 10 hastada kolonizasyon saptandı.

İnfeksiyon tanıları CDC'nin SHİİ tanı kriterlerine göre konuldu. İki hasta mukozal bariyer hasarlı-laboratuvar tarafından doğrulanmış kan dolaşımı infeksiyonu, bir hastaya ağız boşluğu infeksiyonu (orofarengial kandidiyazis) tanısı aldı. İnfeksiyon gelişen olgularımızın **  de 30 gün içerisinde kemoterapi almış, n tropenik, geniş spektrumlu antibiyotik öyküsü olan, erkek hastalardı.** Kan dolaşımı infeksiyonu olan iki hastanın da santral venöz kateteri mevcuttu.

Kandidemik hastalarda kaspofungin tedavisiyle kateter çekildikten sonraki 3. gün fungemi kontrol altına alındı.

Bulgular



Otolog veya allogenik nakil sonrası birinci ayında (12 gün-25 gün) kolonizasyon saptanan dört hasta yakından izlendi, hastaların takiplerinde *C. auris* enfeksiyonu gelişmedi.

Yatışlarından kolonizasyon veya enfeksiyonlarına kadar geçen süre median 41 gün (20-152) dü. Kolonizasyon süreleri (ilk ve en son pozitif olan tarama kültürlerinin arasındaki süre) medyan 52 gün (3-166 gün) dü.

17 aylık Enfeksiyon insidansı: $3 / 225 \times 100$: % 1,33

17 aylık Kolonizasyon insidansı: $10 / 225 \times 100$: % 4,44

İnfekte hastalar 30 günlük mortalite $1/3$: %33

Kolonize hastalar 30 günlük mortalite : $1/10$: %10

Tartışma ve Sonuç



Birçok çalışmada erkek hastalarda daha sık olduğu görülmüş ancak bunun nedeni açıklanamamıştır. Bizim serimizde de olguların %90'ını erkekdi.

Literatürdeki mortalite oranları %35 (%2-60)

Hastane yatış süresi ortalama 135,5 gün olan (27-338 gün) bu hastaların devam eden kolonizasyonu yayılımının durdurulmasındaki ana zorluklardan olarak karşımıza çıkmıştır.

Servislerde hasta hemşire oranı açısından **personel ayırımı** daha zor olmaktadır.

Kolonize olguların infekte olgulardan yaklaşık 3 kat fazla olması, buzdüğünün görünmeyen kısmı hakkında fikir vermiş ve taramaların önemini ortaya koymuştur.

Santral venöz kateteri olan kolonize hastalarda infeksiyon gelişmemesinde, **önlem paketlerine uyumun** katkısı olduğu düşünülmüştür.