

Nadir Etken Bir Maya: Üçüncü Basamak Üniversite Hastanesinde İzlenen *Rhodotorula mucilaginosa* Enfeksiyonu Olguları

A Rare Yeast: Cases of *Rhodotorula mucilaginosa* Infection Followed Up in a Tertiary University Hospital

Çağlayan Merve AYAZ¹(ID), Dolunay GÜLMEZ²(ID), Sevtap ARIKAN AKDAĞLI²(ID), Ömrüm UZUN¹(ID)

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

¹ Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey.

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

² Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Ankara, Turkey.

Makale Atfı: Ayaz ÇM, Gülmez D, Arıkan Akdağlı S, Uzun Ö. Nadir etken bir maya: üçüncü basamak üniversite hastanesinde izlenen *Rhodotorula mucilaginosa* enfeksiyonu olguları. Mikrobiyol Bul 2021;55(1):91-98.

ÖZ

Rhodotorula türleri çevrede yaygın olarak bulunan ancak insanlarda enfeksiyon etkeni olarak sık karşılaşılmayan maya mantarlarıdır. *Rhodotorula mucilaginosa*, *Rhodotorula glutinis* ve *Rhodotorula minuta* insanlarda hastalık oluşturan türlerdir. Mukozalardan izolasyonu gerçek enfeksiyon varlığı açısından şüphe uyandırsa da giderek artan sayıdaki invaziv işlemler, immünsupresif ilaçlar ve hastalıkların insanda yarattığı immün sistem yetersizlikleri nedeni ile günlük pratikte daha fazla karşılaşılmaktadır. Bu olgu raporunda, üçüncü basamak üniversite hastanesinde 2000-2018 yılları arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen *R.mucilaginosa* üremeleri sunulmuştur. İlk olgu, ağır immünsupresyona neden olan akut lösemisi, kronik akciğer hastalığı, hipertansiyonu ve konjestif kalp yetmezliği olan 82 yaşında bir erkektir. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, immünsupresif tedavi öyküsü, juguler kateter varlığı bu hastadaki risk faktörleridir. Hasta idrar kültüründe üreyen *Candida albicans* için flukonazol tedavisi alırken kan kültüründen *R.mucilaginosa* izole edilmiş ve hasta tedavi başlanmadan kaybedilmiştir. İkinci olgu doğumsal kalp hastalığı bulunan 34 yaşında bir kadın hastadır. Hastanın intrakardiyak defibrilatör yerinde akıntı gözlenmiş, çıkarılarak geçici pil takılmış ve uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik kullanmıştır. Kan kültüründe maya mantarı üremesi bildirildiğinde kaspofungin tedavisi başlanmıştır. Tanımlama *R.mucilaginosa* olarak raporlandığında tedavi amfoterisin B lipid kompleks olarak değiştirilmiş; ancak hasta 12 saat sonra kaybedilmiştir. Üçüncü olgu serebrovasküler olay nedeniyle yoğun bakıma kabul edilen, hipertansiyon, demans, diyabetes mellitus ve romatoid artritli olan 70 yaşında bir kadındır. Farklı immünsupresif tedaviler almış ve invaziv işlemler uygulanmıştır. Hastanın kateterden alınan kan kültüründen *R.mucilaginosa* izole edilmiş, periferik venden alınan kan kültüründe üreme olmamıştır. Ampirik olarak anidulafungin başlanmış, mayanın tanımlama sonucuna göre amfoterisin B lipid kompleks tedavisine geçilmiştir. Hasta antifungal tedavi kesildikten 10 gün sonra farklı nedenlerden kaybedilmiştir. Son olgumuz ise metastatik over kanseri ve sekonder asiti olan 55 yaşında bir kadındır. Geniş spektrumlu çoklu antibiyotik kullanılmış ve invaziv işlemler yapılmıştır. Üriner kateteri bulunan hastanın idrarından *R.mucilaginosa* ve *C.albicans* izole edilmiştir. Üriner kateter

İletişim (Correspondence): Dr. Çağlayan Merve Ayaz, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye. Tel (Phone): +90 312 305 1296, E-posta (E-mail): merve.ayz@hotmail.com

değiştirildikten sonra alınan idrar kültüründe üreme saptanmamıştır. Bu nedenle üremeler kolonizasyon olarak değerlendirilmiş, invaziv enfeksiyon riskinin yüksek olması nedeniyle *C.albicans* için flukonazol verilmiştir. Hasta farklı nedenlerden kaybedilmiştir. Tedavi yöntemlerinin gelişmesi ve çeşitlenmesi, daha önce gözlenmeyen bazı fırsatçı enfeksiyon etkenlerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. *Rhodotorula* türleri de yıllar içerisinde sıklığı artan nadir etkenlerdendir. Girişimsel uygulamalar yapılan ve uzun süreli immünsupresyonu olan hastalarda ekinokandin ve/veya flukonazol tedavisi verildiğinde klinik yanıt alınmazsa *Rhodotorula* türleri enfeksiyon etkeni olarak akla gelmelidir. Nadir görülen bu maya mantarına ait klinik tablolar, tedavi yanıtları, hastaların izlemi ve tedavi sonuçları hakkında veriler hala sınırlıdır. Bu olgu serisi, *R.mucilaginosa* enfeksiyonu/kolonizasyonu ile ilgili risk faktörlerine, hastaların klinik özelliklerine, izlem sonuçlarına ve tedavi seçeneklerine dikkat çekmek ve literatüre katkı sağlamak amacıyla sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: *Rhodotorula mucilaginosa*; fungal enfeksiyon; fungemi; fungemi risk faktörleri.

ABSTRACT

Rhodotorula species are yeasts that are common in the environment, but are not frequently encountered as an infectious agent in humans. *Rhodotorula mucilaginosa*, *Rhodotorula glutinis* and *Rhodotorula minuta* are the species that cause disease in humans. Although its isolation from mucosa is doubtful in terms of the presence of true infection, it is more frequently encountered in daily practice due to the increasing number of invasive procedures, immune system deficiencies caused by immunosuppressive drugs and diseases. *R.mucilaginosa* growth isolated from various clinical samples between 2000 and 2018 in a tertiary university hospital was presented in this case report. The first case was an 82-year-old man with chronic lung disease, hypertension, congestive heart failure and acute leukemia causing severe immunosuppression. Use of broad spectrum antibiotics, history of immunosuppressive therapy, presence of jugular catheter were the risk factors in this patient. *R.mucilaginosa* was isolated from blood culture while the patient was receiving fluconazole treatment for *Candida albicans* grown in urine culture and the patient died before starting the treatment. The second case was a 34-year-old female patient with congenital heart disease. Discharge was observed at the intracardiac defibrillator site of the patient, a temporary pacemaker was inserted, and she used broad spectrum antibiotics for a long time. When the yeast growth was reported in the blood culture, caspofungin treatment was initiated. Although the treatment was switched to amphotericin B lipid complex after the culture result was reported as *R.mucilaginosa*, the patient died after 12 hours. The third case was a 70-year-old woman with hypertension, dementia, diabetes mellitus and rheumatoid arthritis admitted to the intensive care unit due to cerebrovascular accident. She received different immunosuppressive treatments and had invasive procedures. *R.mucilaginosa* was isolated from the blood culture taken from the patient's catheter, and there was no growth in the blood culture obtained from the peripheral vein. Anidulafungin was started empirically, which was changed to amphotericin B lipid complex after the identification of the yeast. The patient died for various reasons 10 days after the antifungal treatment was stopped. Our last case was a 55-year-old woman with metastatic ovarian cancer and secondary ascites. Broad-spectrum multiple antibiotics were used and invasive procedures were performed. *R.mucilaginosa* and *C.albicans* were isolated from the urine of the patient who had a urinary catheter. No growth was detected from urine after changing the urinary catheter. Therefore, growths were evaluated as colonization, and fluconazole was administered for *C.albicans* due to the high risk of invasive infection. The patient was lost for different reasons. The development and diversity of the treatment methods lead to the emergence of some opportunistic infectious agents that were not observed previously. *Rhodotorula* species are one of the rare agents that have increased over the years. *Rhodotorula* species should be considered as the cause of an infection if no clinical response is obtained after echinocandin and/or fluconazole treatment in patients with long-term immunosuppression and invasive procedures. Data on clinical pictures, treatment responses, follow-up and treatment results of this rare yeast are still limited. This case series was presented to draw attention to the risk factors related to *R.mucilaginosa* infection/colonization, clinical characteristics of the patients, follow-up results and treatment options and to contribute to the literature.

Keywords: *Rhodotorula mucilaginosa*; fungal infection; fungemia; fungemia risk factors.

GİRİŞ

Rhodotorula türleri çevrede yaygın olarak bulunan maya mantarlarıdır¹. İnsanların solunum sistemi, gastrointestinal sistem, genital sistem ve cilt mikrobiyotasında bulunabilmektedir². Pembeden kırmızıya kadar değişen tonlarda karotenoid pigmentli müköz koloniler oluşturmaları ve kapsüllü olmaları, *Rhodotorula* türlerinin önemli özellikleri arasındadır. *Rhodotorula mucilaginosa*, *Rhodotorula glutinis* ve *Rhodotorula minuta* insanlarda hastalık oluşturabilen türleridir¹. Saprotitik maya mantarı olan ve tüm yüzeylerde bulunabilen *Rhodotorula* türlerinin steril olmayan müköz alanlardan izolasyonu, gerçek enfeksiyon varlığı açısından soru işaretleri doğurabilmektedir. Yine de, santral venöz kateter ve benzeri yabancı cisim varlığı durumlarında daha sık enfeksiyon etkeni olabilmektedirler¹⁻². Kateter ilişkili fungemi, endokardit, menenjit, ventrikülit, peritonit, endoftalmit, keratit, lenfadenit ve cilt enfeksiyonları gelişmiş olgular bildirilmiştir¹⁻³.

Rhodotorula enfeksiyonlarında tedavide birinci seçenek olarak amfoterisin B önerilmektedir. Bunun dışında flusitozinin kullanıldığı veya amfoterisin B ile kombine edildiği olgular bulunmaktadır. *Rhodotorula* türlerinde ekinokandin ve flukonazole intrinsik direnç gözlenmektedir ve in vitro yüksek minimum inhibitör konsantrasyon değerleri saptanmaktadır. Hastalar ekinokandin ve flukonazol tedavisi alırken çeşitli klinik örneklerde *Rhodotorula* üremelerinin saptanabilmesi, bu durumu desteklemektedir¹⁻³.

Çalışmamızda, klinik örneklerde nadir karşılaşılan bu maya mantarının, immünsupresyon ve diğer risk faktörleri olan konaklarda akılda tutulması gereken bir etken olduğunu hatırlatmak amaçlanmıştır. Uygun ve zamanında başlanan tedavinin mortaliteyi azaltabileceği; ancak hastanın genel durumunun yaşam ve ölüm açısından belirleyici olduğu görülmektedir.

OLGU SUNUMU

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 06/10/2020 ve Karar no: 2020/16-42).

Hastanemizde 2000-2018 yılları arasında dört erişkin hastanın klinik örneğinden smke *Rhodotorula* izole edilmiştir. Olgularda görülen klinik tablo aşağıda özetlenmiştir.

Olgu 1 (Mart 2014)

İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesine genel durum bozukluğu ve sepsis ile kabul edilen 82 yaşında erkek hastada akut myeloid löseminin (AML) yanı sıra kronik akciğer hastalığı, hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği tanıları mevcuttu. Hastane yatışında genel durumunun kötü olması nedeni ile AML tedavisi için yalnızca subkutan sitozin arabinosid kemoterapisi verildi. Takibinde solunum sıkıntısı gelişen hasta entübe edildi ve juguler kateter yerleştirildi. Nötropenik ateş, pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonu nedeni ile meropenem, sefaperazon-sulbaktam, piperasilin-tazobaktam, kolistin ve vankomisin gibi geniş spektrumlu antibiyotik tedavileri verildi. İdrar kültüründe *Candida albicans* üremesi olması nedeni ile flukonazol tedavisi başlandı, son dozu alırken ateşi çıkan hastada

odak taraması yapıldı. Hasta kültür alındıktan üç gün sonra uygun antifungal tedavi başlanamadan sepsis ve çoklu organ yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Alınan kan kültüründe hastanın ölümünden sonra *R.mucilaginosa* üremesi gözlemlendi. Flukonazol tedavisi altında gelişen bu üreme "breakthrough" fungemi olarak değerlendirildi.

Olgu 2 (Mart 2014)

Aritmojenik sağ ventrikül displazisi ve herediter miyopatisi olan 34 yaşında kadın hasta, intrakardiyak defibrilatör (İKD) yerinde akıntı şikayeti ile kardiyoloji bölümüne başvurmuş ve hastaneye yatırılmıştır. Hastanın, aynı şikayet ile daha önce başka merkezlere de başvurduğu; ayakta ve yatarak siprofloksasin, piperasilin-tazobaktam ve teikoplanin tedavisi aldığı öğrenildi. Hastanemizde defibrilatörün kablosu çıkarılarak, geçici pil takıldı. İşlem sırasında alınan örneklerde *Escherichia coli* ve metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* üredi. Pil cebi enfeksiyonu tanısı ile sefepim başlanan hastada sepsis gelişmesi üzerine sefepim kesilerek meropenem ve vankomisin başlandı. Tedavi tamamlandıktan sonra gelişen pnömoni için meropenem, kolistin ve linezolid tedavileri de verildi. İzleminde entübasyon, femoral kateter yerleştirilmesi ve yoğun vazopressör desteği ve akut plevral effüzyon için göğüs tüpü takılması gereken hastanın alınan kan kültüründe maya mantarı üremesi saptandı ve ampirik kaspofungin tedavisi başlandı. Tedavinin altıncı gününde üreyen mayanın *R.mucilaginosa* olduğu bildirildi ve tedavi amfoterisin B lipid kompleks olarak değiştirildi. Takibinde sepsis, akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) ve çoklu organ yetmezliği gelişen hasta, amfoterisin B lipid kompleks başlandıktan 12 saat sonra kaybedildi.

Olgu 3 (Nisan 2012)

Serebrovasküler olay nedeni ile Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesine kabul edilen 70 yaşında kadın hastanın öyküsünde hipertansiyon, demans, diyabetes mellitus ve romatoid artritinin bulunduğu öğrenildi. Hastanın, romatoid artrit nedeni ile 20 yıldan uzun süre immünsupresif tedavi (lenflunamid ve sülfasalazin) aldığı saptandı. Yatışından sonra bilinci kötüleşen hastaya nazogastrik tüp takıldı, manyetik rezonans görüntülemelerinde yeni enfarkt alanları saptanınca vaskülit ön tanısı ile yüksek doz steroid tedavisi verildi. Enfarkt nedeni ile heparin tedavisi alan hastada sekonder akciğer kanaması gelişti ve entübe edilmesi gerekti. Ayrıca, juguler kateter yerleştirilmesi, trakeostomi ve gastrostomi gibi invaziv işlemler uygulandı. Ateşi ve hipotansiyonu olan hastanın kateterden alınan kan kültüründe maya görüldüğü için ampirik olarak anidulafungin başlandı, periferik vendeden alınan kan kültüründe üreme olmadı. Tedavinin dördüncü gününde, üreyen maya *R.mucilaginosa* olarak tanımlandı ve tedavi amfoterisin B lipid kompleks olarak değiştirildi. Hastanın kateteri çekilerek tedavi 14 güne tamamlandı. Antifungal tedavi kesildikten 21 gün sonra alınan kültürlerde üreme olmadı. Hasta 10 gün sonra solunum ve kardiyak yetmezlik gelişmesi nedeni ile kaybedildi.

Olgu 4 (Haziran 2014)

Metastatik over kanseri tanısı ile izlenen 55 yaşında kadın hasta, tekrarlayan asiti olması nedeni ile kalıcı periton kateteri ve üriner sonda ile takip edildi. Hastanın periton

kateterinden alınan kültürlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sentezleyen *E.coli* ve *Enterococcus faecium* üremesi gözlemlendi. Peritonit tedavisi için siprofloksasin ve teikoplanin başlanarak, klinik yanıt alınmadığı için tedavi ertapenem ve teikoplanin olarak değiştirildi. Uzun süreli üriner kateteri bulunan hastanın idrar kültüründe *C.albicans* ve *R.mucilaginosa* üredi. Hastanın üriner sistem semptomu öyküsü olmaması ve üriner kateter çıkarıldıktan sonra alınan kontrol idrar kültüründe üreme olmaması nedeniyle üremeler kolonizasyon olarak kabul edildi. Ancak, hastanın kandidemi riskinin yüksek olması nedeniyle flukonazol profilaksisi verildi. Takibinde septik şok ve çoklu organ yetmezliği gelişen hasta beş gün sonra hayatını kaybetti.

Kültür ve Tanımlama

Etken mantarın izolasyonu için, kan örnekleri aerobik kan kültürü şişelerine ekildi ve otomatize BacT/ALERT 3D sisteminde (BioMérieux, Fransa) inkübe edildi. Pozitif sinyal veren kan kültürü şişelerinden hazırlanan preparatlar Gram boyama yöntemi ile incelendi, maya görülen şişelerden Sabouraud dekstroz agara (Acumedia, Neogen, ABD) ekim yapıldı ve 37°C'de inkübe edildi. İdrar kültüründeki üreme ise, kanlı agar ve MacConkey agara yapılan ekim sonrasında elde edildi. Gram boyama ile üremenin maya olduğu görüldüğünde Sabouraud dekstroz agara pasaj yapılarak 37°C'de üreyen kolonilerin makroskopik özellikleri incelendi. Üreyen maya mantarları kolonilerinin makroskopik özellikleri, germ tüp testi, mısır unlu tween 80 besiyerindeki morfolojik görünüm ve ID32C kiti (BioMérieux, Fransa) ile elde edilen asimilasyon profili ile cins ve tür düzeyinde tanımlandı. *Rhodotorula* kolonilerinin Sabouraud dekstroz agarda oluşturdukları en az 48 saat inkübasyon sonrasında belirginleşen pembe-kırmızı pigment ile diğer mayalardan farklılık gösterdiği gözlemlendi. Kolonilerin düzgün, bazı izolatlarda mukoid görünümlü olduğu izlendi, çini mürekkebi ile boyamada kapsül varlığı gözlemlendi. Tanı koydurucu olmamakla birlikte, mısır unlu tween 80 besiyerinde tomurcuklu mayalar ve nadir psödohipler görüldü, bu morfoloji *Rhodotorula* türleri ile uyumlu bulundu⁴. İzole edilen *Rhodotorula* türlerinin antifungal duyarlılıkları "Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI) önerilerine uygun olarak sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile tespit edildi⁵ (Tablo I). *Rhodotorula* türlerinde bilinen intrinsik ekinokandin direnci nedeniyle ekinokandin sonuçları sunulmadı. Olgu 4'ten elde edilen izolatın antifungal duyarlılık testi için kullanılan standart koşullarda kontrol üremesinin zayıf olması nedeniyle test sonucu rapor edilmedi.

Tablo I. Olgulardaki *Rhodotorula mucilaginosa* Üremelerinin Antifungal Minimum İnhibitör Konsantrasyon Değerleri (mg/ml)

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
Amfoterisin B	2	1	1
Flukonazol	8	64	> 64
Vorikonazol	0.25	1	2

* *Rhodotorula* türlerinin ekinokandinlere intrinsik dirençli olması nedeniyle sonuçlar rapor edilmemiştir.

TARTIŞMA

Günümüz tıp pratiğinde artan sıklıkta uygulanan girişimsel işlemler, immüsupresyon ve eşlik eden hastalıklar duyarlı konakta invaziv *Rhodotorula* enfeksiyonlarının gelişmesine neden olabilmektedir. *Rhodotorula* enfeksiyonları için risk oluşturan faktörler arasında santral kateter varlığı, steroid kullanımı, hematolojik ve solid organ malignitesi, kemoterapi, intravenöz ilaç kullanımı, periton diyaliz kateteri varlığı, abdominal cerrahi, geniş yanıklar, antibiyotik kullanım öyküsü, siroz ve parenteral nütrisyon sayılabilir⁶.

Rhodotorula türleri arasında klinik örneklerden enfeksiyon etkeni olarak en sık rastlanan tür *R.mucilaginosa*'dır. *R.glutinis* daha az gözlenmekte, *R.minuta* ise nadir olarak görülmektedir⁴. Burada sunulan olgularda, izolatların tamamı ID32C kiti ile *R.mucilaginosa* olarak tanımlanmıştır. ID32C kiti veri tabanında her üç tür de bulunmaktadır. Ancak, çalışmanın retrospektif olması nedeni ile moleküler yöntemlerle tür tanısı doğrulanamamıştır.

Yayımlanan bir derlemede, literatürde *Rhodotorula* türlerinin en sık (%48.6) olarak fungemiye yol açtığı belirtilmiştir⁶. Hastanemizde 18 yıllık bir dönemde dört hastadan *R.mucilaginosa* izole edilmiştir. Bu olgularda; fungemi için risk faktörlerinden santral venöz kateter varlığı, uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı öyküsü, yoğun bakım ünitesinde yatış, total parenteral nütrisyon, altta yatan malign hastalık veya immüsupresif tedavi faktörlerinden en az birinin mevcut olduğu belirlenmiştir. *Rhodotorula fungemisi* Olgu 1 ve Olgu 2'de görülmüştür. Olgu 1, üreme saptanan kan kültürünün alınmasından üç gün sonra hayatını kaybetmiş, antifungal tedavi başlanamamıştır. Olgu 2'ye ampirik olarak başlanan kaspofungin, kültür sonucu ile 3 mg/kg amfoterisin B lipid kompleks olarak değiştirilmiştir. Hasta uygun antifungal tedavi başladıktan 12 saat sonra hayatını kaybetmiştir.

Rhodotorula türlerinin biyofilm oluşturabildiği bilinmektedir⁷. Olgu 3'te *R.mucilaginosa* kateterden alınan kan kültüründe üremiş, eş zamanlı alınan kan kültüründe gösterilememiştir. Bu olguda mevcut olan santral venöz kateter, biyofilm oluşumu yönünden risk oluşturmuştur. Olgu, kan kültüründe üreme olmamasına rağmen, invaziv enfeksiyon tedavi protokolüne uygun olarak 5 mg/kg amfoterisin B lipid kompleks ile tedavi edilmiştir. Bunun nedeni; hastanın ateşinin ve hipotansiyonunun devam etmesi, vazopressör ihtiyacında artış olması ve bu klinik tablo eşliğinde fungemi öncesi erken aşamada *R.mucilaginosa*'nın kateterden izole edilmiş olmasıdır.

Literatürde, bir vakada *Rhodotorula* ilişkili üriner sistem enfeksiyonu bildirilmiştir⁶. Olgu 4'te idrar kültüründeki üreme, enfeksiyon olarak kabul edilmemiştir. Bu hastada uzun süreli üriner kateter bulunması, hastanın üriner sistem semptomu olmaması ve *R.mucilaginosa* ile eş zamanlı *C.albicans* üremesi olması kolonizasyon lehine değerlendirilmiştir. Üriner sonda değişimi sonrasında idrar kültüründe üreme saptanmamıştır. *Rhodotorula* türlerinin biyofilm oluşturma yeteneğinin bu olgudaki üriner kateter kolonizasyonunu açıklayabileceği düşünülmüştür.

Burada bildirilen dört hastanın hepsinde mortalite görülmüştür. Bu durum ilk iki fungemi olgusunda *Rhodotorula* enfeksiyonu ile ilişkilendirilebilir. Her iki olgu da etken için uygun ve yeterli sürede antifungal tedavi alamamıştır. Olgu 3'te hasta antifungal tedavi tamamlanıp kan kültürleri negatif olduktan sonra kaybedilmiştir. Olgu 4'te ise üremenin kolonizasyon olduğu düşünülmüş, mortalite diğer etkenlere bağlanmıştır.

Bildirilen olgulardaki *Rhodotorula* üremelerinden biri 2012 yılında; diğer üçü 2014 yılında gerçekleşmiştir. 2014 yılı olgularında hastaların takip edildiği servislerin ve bakım veren sağlık personelin farklı oluşu, hastaların ortak alan kullanımının bulunmaması ve antifungal duyarlılık testlerinde farklı sonuçlar gözlenmesi (Tablo I); enfeksiyonların klonal bir yayılmadan çok farklı suşlarla geliştiğini düşündürmektedir. Literatür taraması yapıldığında da *Rhodotorula* türleri ile ilişkili hastane içi salgına rastlanılan bir tek yayın bulunmuştur⁸. Bu salgında, yenidoğan ünitesinde santral vasküler kateteri olan dört olguda kan kültürlerinde *R.mucilaginosa* üretilmiş, çevre ve personel taramalarında kaynak saptanamamıştır. Tüm olgular amfoterisin B tedavisi almış ve sonraki takiplerinde sekel saptanmamıştır.

Rhodotorula enfeksiyonlarının tedavisinde, uluslararası tanı ve tedavi kılavuzunda primer olarak bir amfoterisin B formülasyonunun kullanılması önerilmektedir⁹. Tedavide flusitozin seçilebilecek diğer bir antifungal ilaçtır. *Rhodotorula* türleri intrinsik olarak flukonazole ve ekinokandinlere dirençli olarak kabul edilmektedir^{3,7,10} Flukonazol ve ekinokandin kullanımları sırasında *Rhodotorula*'ya bağlı "breakthrough" enfeksiyonların görülmesi, tedavide bu ilaçların tercih edilmeme nedenlerini açıklamakta, direnç ile ilgili bu önemli noktayı vurgulamaktadır¹⁰⁻¹². Burada sunulan ilk vakada da flukonazol tedavisi altında hastada ateşin ortaya çıkması üzerine alınan kan kültüründe *R.mucilaginosa* üremesi tespit edilmiştir.

Günümüzde immün yetmezliği olan ve/veya altta yatan hastalığı bulunan hastaların uzun süre hayatta kalmaları ve daha çok invaziv işlem geçirmeleri nedeniyle fırsatçı enfeksiyonlar daha sık gözlenmektedir. Bu durum, nadir görülen etkenlere bağlı fırsatçı fungal enfeksiyonların sıklığını da nispeten artırmıştır. *Rhodotorula* türleri ilk vakanın bildirildiği (1960)¹³ yılından bu zamana kadar giderek artan sayıdaki olgularda etken olarak bildirilmiştir. Başta fungemi olmak üzere; santral sinir sistemi enfeksiyonları, peritonit, cilt enfeksiyonları, endokardit gibi birçok hastalıkta enfeksiyon etkeni olarak izole edilmeye başlanmıştır⁶. Buradaki olgular, risk faktörleri varlığında *Rhodotorula* cinsine bağlı enfeksiyonların nadir de olsa görülebileceğine dikkat çekmek ve *Rhodotorula*'nın antifungal direnci ve tedavi seçenekleri yönünden önem arz ettiği noktalara vurgu yapmak amacıyla sunulmuştur.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 06/10/2020 ve Karar no: 2020/16-42).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Wirth F, Goldani LZ. Epidemiology of *Rhodotorula*: an emerging pathogen. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2012; 2012: 465717.
2. Kim HA, Hyun M, Ryu SY. Catheter-associated *Rhodotorula mucilaginosa* fungemia in an immunocompetent host. *Infect Chemother* 2013; 45(3): 339-42.
3. Falces-Romero I, Cendejas-Bueno E, Romero-Gómez MP, García-Rodríguez J. Isolation of *Rhodotorula mucilaginosa* from blood cultures in a tertiary care hospital. *Mycoses* 2018; 61(1): 35-9.
4. Larone DH. Medically Important Fungi: A Guide to Identification. 2011, 5th ed. ASM Press., Washington DC.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; fourth informational supplement. CLSI document M27-S4. Clinical and Laboratory Standards Institute 2012, Wayne, PA.
6. Ioannou P, Vamvoukaki R, Samonis G. *Rhodotorula* species infections in humans: A systematic review. *Mycoses* 2019; 62(2): 90-100.
7. Nunes JM, Bizerra FC, Ferreira RC, Colombo AL. Molecular identification, antifungal susceptibility profile, and biofilm formation of clinical and environmental *Rhodotorula* species isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(1): 382-9.
8. Perniola R, Faneschi ML, Manso E, Pizzolante M, Rizzo A, Sticchi Damiani A, et al. *Rhodotorula mucilaginosa* outbreak in neonatal intensive care unit: microbiological features, clinical presentation, and analysis of related variables. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25(3): 193-6.
9. Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, Meis JF, Cornely OA, Lortholary O. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 Suppl 3: 76-98.
10. Wang CH, Hsueh PR, Chen FL, Lee WS. Breakthrough fungemia caused by *Rhodotorula mucilaginosa* during anidulafungin therapy. *J Microbiol Immunol Infect* 2019; 52(4): 674-5.
11. Hof H. *Rhodotorula* spp. in the gut-foe or friend? *GMS Infect Dis* 2019; 7: Doc 02.
12. Potenza L, Chitasombat MN, Klimko N, Bettelli F, Dragonetti G, Del Principe MI, et al. *Rhodotorula* infection in haematological patient: Risk factors and outcome. *Mycoses* 2019; 62(3): 223-9.
13. Louria DB, Greenberg SM, Molander DW. Fungemia caused by certain nonpathogenic strains of the family *Cryptococcaceae*. Report of two cases due to *Rhodotorula* and *Torulopsis glabrata*. *N Engl J Med* 1960; 263: 1281-4.