

Candida auris ve Antifungal İlaçlara Direnç Mekanizmaları

Candida auris and Mechanisms of Antifungal Drug Resistance

Şehnaz ALP¹ (ID), Sevtap ARIKAN AKDAĞLI² (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: Alp Ş, Arıkan Akdağlı S. *Candida auris* ve antifungal ilaçlara direnç mekanizmaları. *Mikrobiyol Bul* 2021;55(1):99-112.

ÖZ

Candida auris, 2009 yılında tanımlanmasının ardından günümüze kadar geçen süre içinde farklı bölge ve ülkelerde klinik örneklerden izole edilmiştir. Tanımlanmasında yaşanan sorunlar; antifungal ilaçlara direnç özelliği; hastane ortamında uzun süre varlığını sürdürebilme, ortam temizliğinde standart olarak kullanılan dezenfektanlara rağmen canlılığını koruyabilme, salgınlara neden olabilme potansiyeli ve görüldüğü bölge ve ülke sayısındaki belirgin artış nedeniyle üzerinde önemle durulan bir patojen haline gelen *C. auris*, neden olduğu invaziv enfeksiyonların tedavisinde yaşanan güçlükler, yüksek mortalite oranları ve sahip olduğu antifungal direnç özellikleriyle 2018 yılında Dünya’da en çok endişe duyulan ilk 10 mantar arasında yer almıştır. *C. auris* suşlarının %60-90’ının flukonazole dirençli olduğu, %10-30 kadarında amfoterisin B için yüksek minimum inhibitör konsantrasyon değerlerinin elde edildiği ve %5’e varabilen oranlarda ekinokandinlere karşı direnç gösterebildiği belirtilmektedir. *C. auris* suşlarında antifungal ilaç direncinden sorumlu mekanizmaları ortaya koyabilmek ve in vitro direnç ile klinik yanıt arasındaki korelasyonu saptayabilmek amacıyla devam etmekte olan çalışmalardan elde edilen veriler bu konudaki bilgi birikimine önemli katkı sağlamıştır. Mevcut veriler, *C. auris* suşlarında antifungal ilaç direncine neden olan mekanizmaların diğer *Candida* türlerindeki antifungal direnç mekanizmaları ile ortak özellik gösterebilmekle birlikte, ayrışan yönlerinin de bulunduğunu ortaya koymaktadır. Bu derleme yazıda, *C. auris*’in antifungal ilaçlara azalmış duyarlılık veya direncinden ve hastane ortamında sıra dışı bir şekilde canlılığını sürdürebilme potansiyelinden sorumlu moleküler mekanizmalar ve biyofilm ilişkili faktörler tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: *Candida auris*; antifungal direnç; azoller; ekinokandinler; amfoterisin B; flusitozin.

ABSTRACT

Candida auris has been isolated from clinical samples in different regions and countries since it was first described in 2009. Due to the difficulties in identification; decreased susceptibility or resistance to antifungal agents; exceptional capacity to colonize and persist on surfaces; ability to survive despite standard disinfection procedures; and significant increase in the number of regions and countries with reported cases, *C. auris* has become a global health concern and placed among the World’s ten most concerned fungi list in 2018. It is stated that 60-90% of *C. auris* strains are resistant to fluconazole, 10-

İletişim (Correspondence): Doç. Dr. Şehnaz Alp, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 312 305 1296, **E-posta (E-mail):** shehnaaz@hacettepe.edu.tr

30% exhibit high minimum inhibitory concentration values for amphotericin B, and up to 5% can be considered as resistant to echinocandins. Existing data obtained from ongoing research on molecular mechanisms of antifungal resistance in *C.auris* revealed some common features with other *Candida* species. However, diverging aspects are also reported. In this review article, current information on molecular mechanisms and biofilm-related factors responsible for decreased susceptibility or resistance to antifungal agents and unexpectedly high survival potential of *C.auris* have been discussed.

Keywords: *Candida auris*; antifungal resistance; azoles; echinocandins; amphotericin B; flucytosine.

Giriş

Candida haemulonii kompleksi içerisinde yer alan *Candida auris*, ilk olarak 2007 yılında Japonya'da bir hastanın dış kulak yolu akıntısından izole edilmiş, 2009 yılında tanımlanmış ve kulak kelimesinin Latince karşılığından yola çıkılarak 'auris' olarak isimlendirilmiştir¹⁻⁴. Aynı yıl içinde Güney Kore'de 15 farklı kulak izolatının saptanmış olması, *C.auris*'in özellikle kulakla sınırlı enfeksiyon oluşturan bir maya mantarı olduğunu düşündürmüştür⁴⁻⁶. Ancak, 2011 yılında Güney Kore'de kandidemi etkeni olarak izole edilmiş, geriye dönük taramalarda 1996 yılında kandidemiden sorumlu bir izolatin da bulunduğu belirlenmiştir⁷. Bu bildirimlerin ardından, farklı ülke ve bölgelerde kandidemi başta olmak üzere *C.auris*'e bağlı invaziv enfeksiyonların bildirimleri artmış⁸⁻¹³, bazı ülkelerde kandidemi epidemiyolojisinde değişimler ortaya çıkmış, Güney Afrika'daki birkaç merkezde *C.auris* en yaygın görülen fungal patojen olan *C.albicans*'ı geride bırakmıştır^{8,9}. Ek olarak, Avrupa ve Amerika kıtasında, aylar boyunca devam eden ve yoğun bakım ünitelerinin kapanmasıyla sonuçlanan salgınlar da bildirilmiştir^{12,14,15}.

C.auris türlerinin genom dizi analizlerinin yapılmasıyla, Doğu Asya, Güney Asya, Güney Afrika ve Güney Amerika olarak tanımlanan dört farklı klon varlığı ortaya konulmuştur^{16,17}. Henüz ülkemizde bildiri yapılan *C.auris* izolati bulunmamakla birlikte, 2018 yılında Avusturya'da belirlenen ilk olgunun, son yurt dışı seyahatini 2017 yılında Türkiye'ye yapıp Avusturya'ya dönmüş olan Türk asıllı bir Avusturya vatandaşı olması; ülkemizin uluslararası turizmde tercih edilmesi; seyahat rotaları üzerinde çok sayıda aktarma ve konaklamanın yapıldığı bir nokta olarak yer alması *C.auris*'in ülkemizde de ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir^{3,18}. Bu derleme yazıda, *C.auris*'in antifungal ilaçlara azalmış duyarlılık veya direncinden ve hastane ortamında sıra dışı bir şekilde canlılığını sürdürme potansiyelinden sorumlu moleküler mekanizmalar ve biyofilm ilişkili faktörler tartışılmıştır.

C.auris ile Mücadelede Tanımlanmış Sorunlar

Farklı hayvan modellerinde yapılan karşılaştırmalı çalışmalar, *C.auris*'te suşa özgü virülans düzeylerinin gözlemlendiğini ve virülansın çoğunlukla *C.albicans*'tan daha düşük olduğunu göstermiştir^{16,19-22}. Bununla birlikte, *C.auris* salgınları sırasında, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış olgularda yüksek mortalite oranları bildirilmiş, diyabet, kardiyovasküler hastalık, pulmoner hastalık, sepsis veya antibiyotik tedavisi varlığının da önemli risk faktörleri olabileceği öne sürülmüştür^{16,23}. *C.auris* suşlarının %60-90 kadarında flukonazole direnç gözlemlendiği, %10-30 kadarının amfoterisin B için yüksek minimum inhibitör

konsantrasyon (MİK) değerleri ortaya koyduğu ve ekinokandinlere karşı da %5'e varabilen oranlarda direnç gösterebildiği belirtilmektedir²⁴⁻²⁶. *C.auris*'in klinik kullanımındaki antifungal ilaçlara karşı yüksek MİK değerlerine sahip olması^{16,27} ve standart mikolojik yöntemlerle tanımlanmasında yaşanan güçlükler, *C.auris* ile mücadeleyi zorlaştırmaktadır^{8,24}.

C.auris, hastane ortamında bir maya mantarından beklenmeyecek ölçüde yayılabilmiştir. Birleşik Krallık'taki bir hastanede, *C.auris* ile kolonize olmuş tek bir hastadan yayılımla hastanede yatan diğer hastalar arasında ardışık olgular gözlenmiş, patojenin sağlık personelinde de saptanmış olması insandan insana bulaş varlığını akla getirmiştir. Ayrıca, hastanedeki yatakların kenarlarında, pencere pervazlarında, monitör ve diğer cihazların yüzeylerinde de saptanmış olması, diğer *Candida* türlerinin aksine *C.auris*'in hastane ortamında varlığını sürdürebildiğini göstermiş ve konu ile ilgili klasik kavramları değiştirmiştir^{15,16}. Birleşik Krallık'taki bir diğer hastanedeki salgına yönelik araştırmada, koltuk altı sıcaklık problemleri gibi yeniden kullanılabilir ekipmanların kullanımının hastalara bulaşta birincil etmen olduğu belirlenmiş, bu durum da *C.auris*'in yüzeylerde hayatta kalma yeteneğini ortaya koymuştur^{16,28}.

C.auris'in hastane ortamında hayatta kalma kapasitesinin biyofilm oluşturma yeteneğine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Biyofilm, hücrelerin mikrokoloniler halinde bir arada bulunduğu ve bir glukan matriks tarafından çevrelenerek korunduğu bir büyüme formudur. Genellikle, matriks ile çevrelenmiş hücreler sesil hücreler, matriksin dışındaki hücreler ise planktonik hücreler olarak tanımlanır. Yüksek düzey dezenfeksiyon işlemlerine rağmen *C.auris*'in yüzeylerden elimine edilebilmesinin bu yapılanma nedeniyle güç olduğu kabul edilmektedir^{16,29}. Ayrıca, hastaların tedavisinde kullanılan sistemik antifungal ilaçlara direnç gösterebilme özelliğinde de *C.auris*'in biyofilm oluşturma potansiyelinin rol oynadığı öne sürülmektedir. Biyofilm oluşturan hücrelerin yaralardan ve kateter uçlarından izole edilmiş olması, *C.auris*'in biyofilm formunda canlılığını sürdürebildiğine işaret ederken^{16,19}, sesil hücrelerin bazı antifungal ilaçlara azalmış duyarlılık gösterdiği de ortaya konulmuştur^{16,30}. Bunun yanı sıra, biyofilm oluşturan *C.auris* suşlarının artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiş olması, biyofilmin önemli bir virülans faktörü olduğunu da düşündürmüştür^{16,19}.

C.auris, tanısı, tedavisi ve yayılımının önlenmesinde yaşanan güçlükler nedeniyle son 10 yılda dikkatleri üzerine çekmiş, 2018 yılında Dünya'da en çok endişe duyulan ilk 10 mantar listesine dahil edilmiştir²⁷. *C.auris*'in kullanılmakta olan antifungal ilaçlara intrinsik (primer veya doğal) direncinin yanı sıra sekonder (kazanılmış) direnç gelişiminin de önemli bir sorun olduğu belirtilmektedir^{2,20}.

Candida 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.

Candida türlerinde, epigenetik direnç olarak tanımlanan, geçici gen ekspresyonu ile mantar hücre fenotipinde değişikliğin ortaya çıkması ve ilaç baskısı altında ilaca karşı geçici direnç oluşumu da gözlenebilmektedir. İlaç etkisi ortadan kalktığında suş tekrar duyarlı fenotipe dönebilmektedir.

Genetik mutasyon düşük bir oranda da olsa kendiliğinden ortaya çıkabilmektedir. İlaça maruz kalındığında, duyarlı suşlar yerine mutant suşlar popülasyonda baskın hale gelmekte ve ilaç etkisi ortadan kalktığında da mutasyonla kazandığı özelliklerini korumaktadır. Antifungal ilaç direncinde, enfeksiyona neden olan veya kommensal olarak bulunan mantar hücrelerinin miktarı önemlidir. Hücre sayısının artması direncin ortaya çıkmasına neden olabilecek mutasyon olasılığının artmasıyla sonuçlanmaktadır. Antifungal tedavi sırasında fungal hücre miktarında ciddi bir azalma olur. Genetik değişiklik göstererek bu darboğazdan kendilerini kurtarabilenler popülasyonda yeni kazandıkları özellikleriyle baskın hale gelerek dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olabilirler³¹⁻³⁵.

Azol Grubu Antifungal İlaçlara Direnç Mekanizmaları

Ökaryotik hücre zarında bulunan başlıca sterol kolesterol olduğu halde, mantar hücre zarındaki başlıca steroller ergosterol ve zimosteroldür. Hücre zarı, sitoplazmanın bütünlüğünün korunmasına katkıda bulunan ve hücrenin madde alışverişini düzenleyen yapıdır. Ergosterol, mantar hücre zarındaki sterollerin büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Hücre gelişimi için eser miktarlarda yeterli olabilen ergosterol, hücre döngüsünde önemli bir rol üstlenmektedir. Zarın akışkanlığını ve bütünlüğünü sağlamasının yanı sıra, hücre büyümesinde ve bölünmesinde görev alan kitin sentetaz gibi enzimlerin fonksiyonları için ergosterol gereklidir. Mantar hücre zarındaki ergosterolün yerini miktar açısından diğer steroller alabilmekte, ancak hücre döngüsündeki işlevini karşılayamamaktadır. Ergosterol, *Candida* türlerinde *ERG11* geni tarafından kodlanan lanosterol 14-alfa-demetilaz enzimi aracılığıyla lanosterolün ergosterole dönüştürülmesiyle oluşmaktadır^{16,36,37}.

Azol grubu antifungal ilaçlar, ergosterol sentez yolağındaki lanosterol 14-alfa-demetilazı hedef alarak lanosterolden ergosterol oluşumunu engelleyerek etkinlik gösterirler. Lanosterol demetilaz, aktif kısmında hem grubu içeren bir sitokrom P-450 enzimidir. Azoller, içerdikleri azot grubu ile hemdeki demir atomuna bağlanarak lanosterolün demetilasyonu için gerekli olan oksijen aktivasyonunu önler. Ayrıca, azollerdeki ikinci bir azot grubu lanosterol demetilazın apoproteini ile direkt olarak etkileşmektedir. Apoprotein ile etkileşen bu ikinci azot grubunun azollerin enzime özgüllüğünü belirlediği düşünülmektedir. Azollerin lanosterol 14-alfa-demetilaz enzimi üzerindeki inhibitör etkisi ergosterol sentezini engellediği gibi, mantar hücrelerinde 14-alfa-metil sterollerin birikmesine neden olur ve biriken metil steroller toksik etkiyle zar fosfolipidlerinin düzenini ve zara bağlı enzimlerin fonksiyonlarını bozarak mantar hücre döngüsünü ve zar geçirgenliğini bozar^{16,31,37}.

Azol grubu antifungal ilaçlara direncin moleküler temelleri arasında, ergosterol sentezinde rol alan ve antifungal ilacın hedefi olan enzimin değişikliğe uğraması veya aşırı üretilmesi, ergosterol sentez yolağındaki başka bir enzimin değişikliğe uğratılması, ergos-

terol yerine antifungal ilaca afinitesi düşük alternatif sterollerin sentezlenmesi ve antifungal ilacın hücre dışına atımını sağlayan mekanizmalar yer almaktadır.

ERG11 Geninde Nokta Mutasyonlar

Lanosterolün ergosterole dönüşümünü sağlayan lanosterol 14-alfa-demetilaz enzimini kodlayan *ERG11* geninin sıcak nokta ('hotspot': HS) bölgesinde aminoasit değişikliklerine neden olan mutasyonlar, azol grubu antifungallerin hedefi olan proteinin yapısında değişikliğe ve ilacın bağlanma afinitesinde azalmaya yol açarak azol direncine neden olabilmektedir^{16,25}.

ERG11 genindeki, özellikle 105-165, 266-287 ve 405-488 numaralı amino asit dizileri arasında yer alan üç sıcak nokta bölgesindeki nokta mutasyonlarının *Candida* türlerinde azol grubu antifungal ilaçlara duyarlılığı azalttığı gösterilmiştir^{16,38}. Ayrıca, ergosterol sentez yolağında rol alan C5-sterol desatüراز ve D22-sterol desatüراز enzimlerinin üretiminden sorumlu *ERG3* veya *ERG5* genindeki defekt, ergosterol yerine azol grubu antifungal ilaçlara afinitesi düşük alternatif sterollerin sentezlenmesine ve azol direncine neden olabilmektedir^{35,36}.

Hindistan'daki olgulardan izole edilen 44 *C.auris* izolatının amino asit dizileri, sokak tipi (wild-type) *C.albicans* *ERG11* gen dizisiyle karşılaştırıldığında 15 yanlış anlamlı ('missense') mutasyon bulunmuştur²⁵. Yanlış anlamlı mutasyonlar, tek nükleotit değişimi sonucunda bir aminoasitin farklı bir aminoasite dönüşmesi ve bu dönüşümün fonksiyon değişimine neden olması ile sonuçlanan mutasyonlardır. Çalışmaya dahil edilen *C.auris* izolatlarında belirlenen 15 mutasyondan beşinin *C.albicans*'ta azol direnci ile ilişkisinin bilinmekte olan mutasyonlar olduğu, özellikle Y132F ile K143R olarak tanımlanan ve sıcak nokta bölgesinde yer alan iki varyantın çalışmadaki tüm dirençli izolatlarda saptandığı gösterilmiştir²⁵. Columbia'da izole edilen *C.auris* suşlarının *ERG11* geninde de Y132F ile K143R olarak tanımlanan varyantlar saptanmıştır. Bu iki mutasyonun *Saccharomyces cerevisiae*'de heterolog ekspresyonuyla azol grubu antifungaller için elde edilen MİK değerlerinin sokak tipi *C.auris*'in *ERG11* genini eksprese eden *S.cerevisiae* suşlarında elde edilen değerlere göre iki kat yüksek olduğu bulunmuştur³⁹.

ERG11 Geninin Aşırı Ekspresyonu

C.albicans'ta *ERG11*'in aşırı ekspresyonu da azol tedavisine dirençle ilişkilendirilmiştir. Lanosterol 14-alfa-demetilaz enziminin artan üretimi, antifungalın enzim üzerindeki inhibisyon kapasitesini aşarak tedaviye rağmen aktif sentezin devamını sağlar^{16,40}. Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile flukonazol yokluğunda flukonazole duyarlı ve flukonazole dirençli suşlar arasında *C.auris*'in *ERG11* geninin ekspresyonu açısından fark olmadığı ortaya konulmuştur. Flukonazol varlığında ise, flukonazole dirençli suşlarda flukonazol yokluğundaki kontrol suşa göre *ERG11* ekspresyonun arttığı gösterilmiştir^{16,25}. Bununla birlikte, flukonazolün *ERG11* ekspresyonu üzerindeki etkisi flukonazole duyarlı suşlar üzerinde test edilmemiştir. Bu nedenle, flukonazol varlığında artan *ERG11* ekspresyonunun dirençli suşlara özgü bir durum olduğu henüz kanıtlanmamıştır¹⁶.

Major Facilitator Superfamily (MFS) ve ATP Binding Cassette (ABC) Dışa Atım (Efflux) Pompaları

Dışa atım pompaları, ekzojen veya endojen kaynaklı maddelerin hücre zarı boyunca taşınarak hücre dışına atılmalarından sorumlu proteinlerdir. Bu pompaların bir bölümü, ilaçları hücre dışına atarak hücre içi ilaç konsantrasyonlarını ve hücre üzerindeki etkilerini azaltabilmektedir. Ökaryotik hücreler, ilaç direnciyle ilişkili ATP binding cassette transporters (ABC) ve major facilitator superfamily (MFS) olmak üzere iki tip dışa atım pompası içermektedir. Dışa atım pompaları azol grubu antifungaller gibi hidrofobik veya lipofilik toksik moleküllerin aktif dışa atımından sorumludur ve dışa atım pompalarını kodlayan genlerin (örn: *CDR* ve *MDR* genleri) aşırı ekspresyonu *Candida* türlerinde azol grubu antifungal ilaçlara karşı en önemli direnç mekanizmalarından biridir^{16,41,42}. Hindistan'da iki farklı çalışmada yapılan dizi analizlerinin sonucunda, *C.auris* suşlarının *C.albicans*'ın ABC ve MFS taşıyıcılarına ortolog çok sayıda gen içerdiği saptanmıştır^{43,44}. İsrail'de izole edilen *C.auris* suşları, floresan bir maddenin dışa atımının ölçülmesiyle yapılan karşılaştırmada *C.glabrata* ve *C.haemulonii*'ye göre daha yüksek bir ABC taşıyıcı aktivitesi göstermiştir²⁰.

C.albicans'ta *CDR1* geni, azol direncinde rol oynayan ABC dışa atım pompasını kodlayan genidir. *C.auris*'te de *CDR1*'e homolog bir gen bulunmuş, bu genin silinmesi ile dirençli suşların 64-128 kat duyarlı hale gelebildiği gösterilmiştir⁴⁵.

Ekinokandinlere Direnç Mekanizmaları

Beta (1,3) D-glukan (BDG), çoğu patojenik mantarın hücre duvarında temel çapraz bağların bir bileşeni olarak görev yapan ve *Candida* türlerinde hücre duvar kütlesinin yaklaşık olarak %30-60'ını oluşturan dallı polisakaritlerdir. Ekinokandinler, BDG'nin sentezinde rol oynayan BDG sentaz enzim kompleksinin *FKS1* ve *FKS2* geni tarafından kodlanan iki katalitik alt birimini inhibe ederek etki gösterir. BDG sentezinin engellenmesi, hücre duvarındaki çapraz bağların oluşumunu bozarak belirgin ölçüde zayıflamış bir hücre duvar yapısına neden olur ve ozmotik kuvvete direnç gösteremeyen hücre duvarı parçalanır^{46,47}.

C.albicans ve diğer *C.auris* dışı *Candida* türlerinde, *FKS1* ve *FKS2*'nin aynı iki bölgesinde ekinokandin direncine yol açan birkaç mutasyon saptanmış ve sıcak nokta 1 ve 2 (HS1 ve HS2) olarak adlandırılmıştır. *C.albicans* suşlarındaki *FKS1* geninde bu sıcak noktalar 641-649 ve 1345-1365 numaralı amino asit dizileri arasında yer almaktadır^{16,48}. Bu sıcak nokta bölgelerinin dizi analizinin yapıldığı *C.auris* suşlarında S639F amino asidindeki değişikliğin tüm ekinokandinlere dirençten sorumlu olduğu bulunmuş, araştırmanın yapıldığı 38 *C.auris* suşu arasında ekinokandinlere direnç gösteren 4 suşun tümünde bu değişiklik gözlenirken duyarlı olan 34 suşun hiçbirinde saptanmamıştır^{16,25}. *C.auris* *FKS1* genindeki bu pozisyonun *C.albicans*'taki karşılığının *FKS1* geninde HS1'deki 645. bölgeye karşılık geldiği belirtilmiştir¹⁶. Ekinokandin dirençli *C.auris* suşlarında yapılan diğer çalışmalarda ise aynı bölgede S639Y ve S639P olarak tanımlanan farklı mutasyonların varlığı ortaya konulmuştur⁴⁹. S639P mutasyonu varlığının in vivo ekinokandin direncine neden olduğu deneysel fare modelinde de doğrulanmıştır⁵⁰.

C.auris genomunda *FKS2*'nin de bulunduğu bildirilmiş olmakla birlikte, günümüze kadar bu gende ekinokandin direnci ile ilişkili bir mutasyon saptanmamıştır^{16,44}.

Polyenlere Direnç Mekanizmaları

Polyenler, ergosterol içeren membranları hedef alan ve 60 yılı aşkın bir süredir anti-fungal tedavide kullanılmakta olan bir gruptur. Polyenler, mantar hücre zarında bulunan sterollere geri dönüşümsüz olarak bağlanıp, kanallar oluşturarak zarın bütünlüğünü bozar. Bu durum, özellikle potasyum iyonları başta olmak üzere katyonların, şekerlerin ve metabolitlerin kaybı ve zardaki proton gradientinin bozulmasıyla sonuçlanır. Ayrıca, hücre zarında katalaz ve peroksidaz gibi oksidatif enzimlerin miktarının azalmasıyla da zar bütünlüğü bozulmaktadır^{16,31,51}. Amfoterisin B, 1960 yılından bu yana sistemik anti-fungal tedavide yer almış bir polyendir. *C.auris* suşları arasında amfoterisin B'ye dirençli olanların varlığı bildirilmiş ancak dirence neden olan mekanizmalar yeterince aydınlatılmamıştır^{2,16}. *Candida* türlerinde, hücre zarının sterol bileşimindeki değişikliklerin amfoterisin B direncine neden olduğu vurgulanmaktadır^{52,53}. Daha önce azol grubu antifungal ilaçlarla tedavi görülmüş olunması durumunda, azol grubu ilaçların mantar hücre zarında amfoterisin B'nin hedefi olan sterollerin miktarında azalmaya neden olması veya mantar hücrelerinde ergosterol yerine amfoterisin B'ye bağlanma afinitesi düşük sterollerin sentezlenmesi de amfoterisin B'ye dirence neden olabilmektedir. Mantarın hücre duvarında melanin içermesi durumunda, amfoterisin B'nin melanin tarafından absorbe edilmesi; mantar hücre zarında sterol/fosfolipid oranında meydana gelen değişiklikler ve mantarın durağan üreme fazında olması amfoterisin B direncinden sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca, mantar hücrelerinde katalaz aktivitesinin artması oksidatif hasara duyarlılığın azalmasıyla amfoterisin B direncine aracılık etmektedir⁵¹. Ergosterol sentez yolağındaki enzimleri kodlayan *ERG2*, *ERG3*, *ERG5*, *ERG6* ve *ERG11* genlerindeki mutasyonların ilacın hedefi olan ergosterolün sentezinin azalmasına yol açtığı ve *Candida* türlerinde amfoterisin B direncinden sorumlu olduğu gösterilmiştir^{32,51}. Rhodes ve arkadaşları⁴⁹ Birleşik Krallık'ta amfoterisin B'ye azalmış duyarlılık gösteren 27 *C.auris* izolatında bu genlerdeki mutasyonları araştırmış ancak ilaca karşı azalmış duyarlılığı açıklayabilecek hiçbir varyant bulamışlardır.

Flusitazine Direnç Mekanizmaları

Kimyasal olarak bir pirimidin olan flusitozin (5-florositozin) mantar hücrelerine sitozin permeaz aracılığıyla alınır ve sitozin deaminaz ile deamine edilerek 5-florourasile dönüşür. Memeli hücrelerinde sitozin deaminaz bulunmadığı veya çok az miktarda bulunduğu için flusitozinin mantara özgü olduğu kabul edilir. 5-florourasil, hücresel pirimidin oluşumunda rol alan urasil fosforibozil transferaz enzimi aracılığıyla 5-floroüridin monofosfata ve 5-floroüridin 5'-trifosfata dönüştürülür. 5-floroüridin monofosfat, DNA sentezi için esansiyel bir enzim olan timidilat sentetazı inhibe ederken, fungal RNA yapısına urasil yerine 5-floroüridin 5'-trifosfatın katılmasıyla protein sentezi engellenir^{31,54,55}. Sitozin permeaz enzimini kodlayan *FCY2* genindeki nokta mutasyonlar flusitozinin hücre içine alınımının azalmasına neden olurken sitozin deaminazı kodlayan *FCY1* genindeki ve urasil

fosforibozil transferazi kodlayan *FUR1* genindeki nokta mutasyonlar ilacın aktivasyonunda ve metabolizmasında değişikliğe neden olur^{16,54-56}. *C.auris* dışındaki *Candida* türlerinde, flusitozine kazanılmış dirençten özellikle *FUR1* genindeki nokta mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır^{16,38,54}.

Rhodes ve arkadaşları⁴⁹ flusitozine dirençli bir *C.auris* suşunun dizi analizini yapmış ve *FUR1* geninde F211I olarak tanımlanan bir amino asit değişikliği saptamıştır. Ancak, bu yanlış anlamlı mutasyonun diğer *Candida* türlerinde bilinen bir karşılığı bulunmadığı için, test edilen *C.auris* suşundaki flusitozin direncine neden olup olmadığını belirlemek üzere ek çalışmalara gereksinim olduğu belirtilmiştir¹⁶.

Biyofilm Kaynaklı Antifungal Direnç

Mantarların çoğunda gözlenen biyofilm oluşturma yeteneği antifungal ilaç direncine neden olan bir diğer özelliktir. Tıbbi önemi olan mantarların büyük bir bölümü (özellikle *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Trichosporon*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Trichophyton*, *Malassezia*, *Pneumocystis* türleri, *Mucorales* takımındaki küf mantarları ve *Histoplasma capsulatum*) biyofilm oluşturabilen organizmalar olarak tanımlanırlar⁵⁷.

Biyofilm oluşumu, uygun bir tabaka veya yüzeye planktonik hücrelerin yapışması, kolonizasyonu, ekstraselüler matriks üretimi, olgunlaşma ve dağılımı içeren ardışık bir süreçtir^{57,58}. Ekstraselüler matriks, özellikle protein, nükleik asit, fosfolipid, lipid ve amiloid fibriller ile ekstraselüler DNA içerebilen bir yapıya sahiptir. Ekstraselüler matriks, biyofilmin mekanik stabilitesini sağlayan, harici bir sindirim sistemi, besin, enerji ve geri dönüşüm kaynağı gibi işlev gören, hücreler arası iletişimin ve sinerjistik birliğin sağlanmasında hücrelerin etkileşiminde rol oynayan bir yapı olarak biyofilme oldukça önemli özellikler kazandırmaktadır⁵⁷. Biyofilm yapısındaki mantar hücre yoğunluğu, sinyal molekülleri aracılığıyla iletişim ve koordinasyonun sağlanması ("quorum sensing"), dışa atım pompalarının aktivitesi, hücrelerin persistansı, ekstraselüler matriks ve ilaç hedeflerinin aşırı ekspresyonu gibi biyofilme özgü faktörler antifungal dirence katkı sağlamaktadır. Ayrıca, ekstraselüler matriksin, konak immün yanıtından korunmayı sağlayan, antimikrobialerin biyofilm içine fiziksel olarak geçişini ve böylece biyofilm içindeki miktarını azaltan bir yapı olarak antifungal direncine neden olduğu kabul edilmektedir^{57,59}.

Biyofilm oluşumundaki erken döneme göre, ara dönem ve olgunlaşmanın gerçekleştiği dönemlerde biyofilm zarındaki ergosterol düzeylerinin belirgin olarak azaldığı, bu değişikliğin azol direncinden sorumlu olabileceği belirtilmektedir. Biyofilmdaki dışa atım pompalarının antifungal direnç gelişimindeki rolünün araştırıldığı çalışmalarda, biyofilm oluşumunun erken döneminde (ilk 24 saat) *CDR* gen ekspresyonu baskın halde bulunurken, 24 saat sonrasındaki dönemde sadece *MDR1*'in aşırı ekspresyonu saptanmış ve *C.albicans*'ın planktonik halde azollere duyarlı iken biyofilm içinde direnç gösterdiği belirlenmiştir^{57,60}. Dışa atım pompalarının ekspresyonunun özellikle ekstraselüler matriks oluşumu gerçekleşmeden önceki erken dönemde antifungal direncinden sorumlu olduğuna ilişkin bulgular *C.glabrata*, *C.tropicalis* ve *A.fumigatus* ile yapılan çalışmalarda da saptanmıştır⁵⁷.

Biyofilm oluşumu sırasında, ekstraselüler matriksin karbonhidrat yapısındaki başlıca bileşeni beta-1,3 glukandır. Bu yapının, azoller, ekinokandinleri, pirimidinleri ve polyenleri bir sünger gibi tutarak *C.albicans*'ın oluşturduğu biyofilmlerdeki antifungal direncinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Non-albicans *Candida* türlerinde de ekstraselüler matriksin beta-1,3 glukana içerdiği ve özgül bağlanmalar aracılığıyla azol direncine neden olduğu belirtilmektedir⁵⁷. Biyofilm yapısındaki persistan hücreler, hücre duvar sentezi yapmayan veya az miktarda sentez yapan dormant (uyuyan) hücrelerdir. Persistan hücrelerin, mayaların oluşturduğu biyofilmlerde bulunurken planktonik popülasyonda bulunmadığı, antimikrobiyal ilaçların persistan hücrelerdeki hedef moleküllerine bağlanarak biriktiği ancak hücre ölümünü gerçekleştiremediği belirtilmektedir^{57,59}.

C.auris'in oluşturduğu biyofilm içindeki sesil hücrelerin test edilen antifungal ilaçlar için saptanan MİK değerleri, biyofilm dışındaki planktonik hücreler için saptanan değerlerden belirgin olarak yüksek bulunmuştur. MİK değerlerindeki bu farkın vorikonazole karşı 4 kat, amfoterisin B'ye karşı 20 kat, mikafungine karşı 60 kata kadar çıkabildiği belirtilmiştir^{16,30}. Benzer şekilde, minimal biyofilm eradikasyon konsantrasyonlarının, ekinokandin ve azol MİK değerlerinden 512 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir^{16,61}. Bu durumların varlığı daha önce *C.albicans* için de ortaya konulmuştur⁶². Yükselmiş MİK değerlerinden sorumlu mekanizmaları aydınlatmak amacıyla Kean ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, MFS ve ABC dışa atım pompalarını kodlayan genlerin ekspresyonlarının planktonik hücrelere kıyasla sesil hücrelerde arttığı ('upregulation') (2-4 kat), buna karşılık gelen proteinlerin aktivitesinde de 2 kat artış olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, dışa atım pompası inhibitörleri ile muamele edildiğinde, 12 saat sonra sesil hücrelerin antifungal duyarlılığında 4-16 kat artış ortaya çıkmıştır. Bu bulgu, dışa atım pompalarının sesil hücrelerin antifungal direncinde önemli bir rol oynadığını düşündürmüştür^{16,63}. *C.albicans*'ta, ekzopolimer matriksin tüm antifungal ilaç sınıflarına spesifik olmayan bir şekilde bağlandığı ve antifungal hücrelerin dışında tuttuğu bilinmektedir^{16,57}. *Candida* türleri ortak bir polisakkarit yapısını paylaştığından, aynı mekanizmanın *C.auris*'te de korunmuş olabileceği öne sürülmüş^{16,63} ve Dominguez ve arkadaşlarının⁶⁴ in vitro ve in vivo çalışmalarıyla doğrulanmıştır.

Hastane Ortamında Kalıcılık

C.auris'in yüzeylerdeki kolonizasyon ve kalıcılık kapasitesi, sıra dışı bir özellik olarak kabul edilmektedir. *C.albicans*'a göre nemli yüzeylerde oldukça uzun süre dayanabilmekte^{16,65}, ciltte ve plastik yüzeylerde kolonizasyon kapasitesi ile bilinen *C.parapsilosis*'e benzer şekilde yüzeylerde metabolik aktivitesini uzun süre devam ettirebilmektedir^{16,65,66}.

C.auris'in yüzeylerdeki uzun süreli sağ kalım nedenlerini irdeleyen çalışmalar, sıcaklığa ve diğer stres faktörlerine karşı artmış bir çevresel direncin ortaya çıkmasının veya biyofilm oluşumunun sorumlu olduğunu öne sürmüştür^{16,29}. Günümüze kadar çevresel yüzeylerden biyofilm oluşturan bir suşun izole edilmemiş olması, biyofilm hipotezi üzerindeki tartışmaların devam etmesine neden olmuştur. Bununla birlikte, her iki olasılığın birbirini dışlamadığı, hatta biyofilm oluşumunun artmış çevresel stres direncinin nedeni olabileceği de belirtilmiştir¹⁶. *C.auris*'in hastane ortamındaki kalıcılığı, bu patojenin

dezenfeksiyon işlemlerine gösterdiği direnç nedeniyle artmaktadır. Sodyum hipoklorit ve perasetik asidin paslanmaz çelik, polimer (polyester lameller) ve selüloz yüzeylerdeki etkinliği araştırılmıştır. Her iki dezenfektan da *C.auris* hücrelerine karşı önemli ölçüde etkinlik gösterebilmiş olmakla birlikte gözeneksiz yüzeylere (paslanmaz çelik ve polyester lameller) sodyum hipoklorit uygulandıktan sonra bazı canlı hücrelerin kaldığı saptanmıştır. Daha yüksek konsantrasyonlarda (10.000 ppm sodyum hipoklorit) ve daha uzun süre (5 dakika) uygulandığında, koloni sayısında belirgin azalma olduğu ancak patojenin tamamen ortadan kaldırılamadığı gösterilmiştir^{16,29}. Yüksek düzey bir dezenfektan olan perasetik asit için yapılan denemelerde, paslanmaz çeliğin aksine polimer yüzeylerdeki uygulamanın ardından üreme gözlenmemiş, *C.glabrata* ve *C.albicans* ile yapılan denemelerde de benzer sonuçlar alınmıştır^{16,67}.

ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri [Centers for Disease Control and Prevention (CDC)], yapılan çalışmaların sonuçlarına dayanarak *C.auris* için dezenfeksiyon amacıyla *Clostridium difficile* sporlarına karşı etkili dezenfektanların kullanılmasını önermektedir. Alternatif olarak, %0.5-1.4'lük hidrojen peroksit veya izopropil alkol ve/veya etil alkol eklenmiş dörtlü (kuvaterner) amonyum bileşiklerinin de kullanılabileceği belirtilmektedir^{16,68}. Ultraviyole-C'nin de yüzey dezenfeksiyonu için bir aday olabileceği belirtilmiş, uygun mesafeden yeterli süre uygulandığında *C.auris* kolonilerini ortadan kaldırabildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu yöntemin hastane ortamında kullanılması önerilmeden önce daha ileri çalışmaların yapılmasına gereksinim olduğu da vurgulanmıştır^{16,69}.

Sonuç

C.auris'in patojenite ve virülans kapasitesi oldukça endişe vericidir. Bunun yanı sıra, dünyanın farklı bölgelerinde olguların ve salgınların görülmüş olması ve izole edilen suşların klinik kullanımda olan antifungal ilaçlara azalmış duyarlılık veya direnç göstermesi, *C.auris*'in neden olduğu enfeksiyonlarda endişenin daha da büyümesine neden olmuştur. Araştırmacılar, *C.auris* suşlarında gözlenen antifungal dirençten veya azalmış duyarlılıktan sorumlu mekanizmaları açıklayabilmek için diğer *Candida* türleri, özellikle *C.albicans* ile ilgili mevcut bilgilerden yararlanmıştır. *ERG11*'deki nokta mutasyonlarının ve ABC taşıyıcısı Cdr1'in aşırı ekspresyonunun flukonazol duyarlılığını azalttığı kanıtlanmış, *FKS1*'deki bir amino asit değişikliğinin *C.auris*'in ekinokandinlere duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir. Flusitozine dirençli bir *C.auris* suşunda *FUR1*'de mutasyon varlığı tanımlanmıştır ancak bu mutasyonun dirençten sorumlu olduğunun kanıtlanması gerekmektedir. İlaç duyarlılığını azalttığı gösterildiği için biyofilm oluşumunun ayrı bir direnç mekanizması olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, biyofilmin *C.albicans* gibi iyi bilinen türlerde bile yeterince anlaşılamayan, araştırılması zor bir karmaşık yapı olduğunun akılda tutulması, bu büyüme formunda yer alan tüm süreçleri aydınlatmak için daha ileri araştırmaların yapılması gerektiği belirtilmektedir¹⁶. *C.auris*'in hastane ortamında yüzeylere yapışabilme ve standart dezenfeksiyon işlemlerine karşı koyabilme yeteneği, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlara neden olma ve antifungal ilaçlara direnç veya azalmış duyarlılık gösterebilme potansiyeli, önemli bir sorun olarak güncelliğini korumaya devam etmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. 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: 41-4.
2. Lockhart SR. *Candida auris* and multidrug resistance: Defining the new normal. *Fungal Genet Biol* 2019; 131: 103243.
3. Gülmez D. *Candida auris*: on yılda dünyaya yayılmayı başaran fungal patojen. *FLORA* 2019; 24: 263-71.
4. Kean R, Brown J, Gulmez D, Ware A, Ramage G. *Candida auris*: a decade of understanding of an enigmatic pathogenic yeast. *J Fungi (Basel)* 2020; 6: 30.
5. Kim MN, Shin JH, Sung H, Lee K, Kim EC, Ryoo N, et al. *Candida haemulonii* and closely related species at 5 university hospitals in Korea: identification, antifungal susceptibility, and clinical features. *Clin Infect Dis* 2009; 48: e57-61.
6. Spivak ES, Hanson KE. *Candida auris*: an emerging fungal pathogen. *J Clin Microbiol* 2018; 56: e01588-17.
7. Lee WG, Shin JH, Uh Y, Kang MG, Kim SH, Park KH, et al. First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 3139-42.
8. 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: 116-21.
9. Adam RD, Revathi G, Okinda N, Fontaine M, Shah J, Kagotho E, et al. Analysis of *Candida auris* fungemia at a single facility in Kenya. *Int J Infect Dis* 2019; 85: 182-7.
10. van Schalkwyk E, Mpenbe RS, Thomas J, Shuping L, Ismail H, Lowman W, et al; GERMS-SA. epidemiologic shift in candidemia driven by *Candida auris*, South Africa, 2016-2017. *Emerg Infect Dis* 2019; 25: 1698-707.
11. Mathur P, Hasan F, Singh PK, Malhotra R, Walia K, Chowdhary A. Five-year profile of candidaemia at an Indian trauma centre: High rates of *Candida auris* blood stream infections. *Mycoses* 2018; 61: 674-80.
12. Calvo B, Melo AS, Perozo-Mena A, Hernandez M, Francisco EC, Hagen F, et al. First report of *Candida auris* in America: Clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. *J Infect* 2016; 73: 369-74.
13. Rudramurthy SM, Chakrabarti A, Paul RA, Sood P, Kaur H, Capoor MR, et al. *Candida auris* candidaemia in Indian ICUs: analysis of risk factors. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 1794-801.
14. Ruiz-Gaitán A, Moret AM, Tasiás-Pitarch M, Alexandre-López AI, Martínez-Morel H, Calabuig E, et al. An outbreak due to *Candida auris* with prolonged colonisation and candidaemia in a tertiary care European hospital. *Mycoses* 2018; 61: 498-505.
15. Schelenz S, Hagen F, Rhodes JL, Abdolrasouli A, Chowdhary A, Hall A, et al. First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. *Antimicrob Resist Infect Control* 2016; 5: 35.
16. Chaabane F, Graf A, Jequier L, Coste AT. Review on antifungal resistance mechanisms in the emerging pathogen *Candida auris*. *Front Microbiol* 2019; 10: 2788.
17. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, et al. Simultaneous Emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 134-40.
18. Pekard-Amenitsch S, Schriebl A, Posawetz W, Willinger B, Kolli B, Buzina W. Isolation of *Candida auris* from ear of otherwise healthy patient, Austria, 2018. *Emerg Infect Dis* 2018; 24: 1596-7.
19. Borman AM, Szekely A, Johnson EM. Comparative pathogenicity of united kingdom isolates of the emerging pathogen *Candida auris* and other key pathogenic *Candida* species. *mSphere* 2016; 1: e00189-16.
20. Ben-Ami R, Berman J, Novikov A, Bash E, Shachor-Meyouhas Y, Zakim S, et al. Multidrug-resistant *Candida haemulonii* and *C. auris*, Tel Aviv, Israel. *Emerg Infect Dis* 2017; 23: 195-203.

21. Fakhim H, Vaezi A, Dannaoui E, Chowdhary A, Nasiry D, Faeli L, et al. Comparative virulence of *Candida auris* with *Candida haemulonii*, *Candida glabrata* and *Candida albicans* in a murine model. *Mycoses* 2018; 61: 377-82.
22. Wang X, Bing J, Zheng Q, Zhang F, Liu J, Yue H, et al. The first isolate of *Candida auris* in China: clinical and biological aspects. *Emerg Microbes Infect* 2018; 7: 93.
23. Osei Sekyere J. *Candida auris*: A systematic review and meta-analysis of current updates on an emerging multidrug-resistant pathogen. *Microbiologyopen* 2018; 7: e00578.
24. Arikan-Akdagli S, Ghannoum M, Meis JF. Antifungal resistance: specific focus on multidrug resistance in *Candida auris* and secondary azole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *J Fungi (Basel)* 2018; 4: 129.
25. Chowdhary A, Prakash A, Sharma C, Kordalewska M, Kumar A, Sarma S, 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. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 891-9.
26. Arendrup MC, Prakash A, Meletiadis 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: e00485-17.
27. Hyde KD, Al-Hatmi AMS, Andersen B, Boekhout T, Buzina W, Dawson TL Jr, et al. The world's ten most feared fungi. *Fungal Diversity* 2018; 93: 161-94.
28. Eyre DW, Sheppard AE, Madder H, Moir I, Moroney R, Quan TP, et al. A *Candida auris* outbreak and its control in an intensive care setting. *N Engl J Med* 2018; 379: 1322-31.
29. Kean R, Sherry L, Townsend E, McKloud E, Short B, Akinbobola A, et al. Surface disinfection challenges for *Candida auris*: an in-vitro study. *J Hosp Infect* 2018; 98: 433-6.
30. Sherry L, Ramage G, Kean R, Borman A, Johnson EM, Richardson MD, et al. Biofilm-forming capability of highly virulent, multidrug-resistant *Candida auris*. *Emerg Infect Dis* 2017; 23: 328-31.
31. White TC, Marr KA, Bowden RA. Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 382-402.
32. Arendrup MC, Patterson TF. Multidrug-resistant *Candida*: epidemiology, molecular mechanisms, and treatment. *J Infect Dis* 2017; 216(suppl3): S445-S51.
33. Arastehfar A, Lass-Flörl C, Garcia-Rubio R, Daneshnia F, Ilkit M, Boekhout T, et al. The quiet and underappreciated rise of drug-resistant invasive fungal pathogens. *J. Fungi* 2020; 6: 138.
34. Robbins N, Caplan T, Cowen LE. Molecular evolution of antifungal drug resistance. *Annu Rev Microbiol* 2017; 71: 753-75.
35. Bhattacharya S, Sae-Tia S, Fries BC. Candidiasis and mechanisms of antifungal resistance. *Antibiotics* 2020; 9: 312.
36. Parks LW, Casey WM. Physiological implications of sterol biosynthesis in yeast. *Annual Review of Microbiology* 1995; 49: 95-116.
37. UpToDate. Pharmacology of azoles. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-azoles> (Accessed date: 28 October 2020)
38. Vandeputte P, Ferrari S, Coste AT. Antifungal resistance and new strategies to control fungal infections. *Int J Microbiol* 2012; 2012: 713687.
39. Healey KR, Kordalewska M, Jiménez Ortigosa C, Singh A, Berrío I, Chowdhary A, et al. Limited *ERG11* mutations identified in isolates of *Candida auris* directly contribute to reduced azole susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62: e01427-18.
40. Lopez-Ribot JL, McAtee RK, Lee LN, Kirkpatrick WR, White TC, Sanglard D, et al. Distinct patterns of gene expression associated with development of fluconazole resistance in serial *Candida albicans* isolates from human immunodeficiency virus-infected patients with oropharyngeal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2932-7.
41. Schuetzner-Muehlbauer M, Willinger B, Egnér R, Ecker G, Kuchler K. Reversal of antifungal resistance mediated by ABC efflux pumps from *Candida albicans* functionally expressed in yeast. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22: 291-300.

42. Morschhäuser J, Barker KS, Liu TT, BlaB-Warmuth J, Homayouni R, Rogers PD. The transcription factor Mrr1p controls expression of the *MDR1* efflux pump and mediates multidrug resistance in *Candida albicans*. *PLoS Pathog* 2007; 3: e164.
43. Chatterjee S, Alampalli SV, Nageshan RK, Chettiar ST, Joshi S, Tatu US. Draft genome of a commonly misdiagnosed multidrug resistant pathogen *Candida auris*. *BMC Genomics* 2015; 16: 686.
44. Sharma C, Kumar N, Pandey R, Meis JF, Chowdhary A. Whole genome sequencing of emerging multidrug resistant *Candida auris* isolates in India demonstrates low genetic variation. *New Microbes New Infect* 2016; 13: 77-82.
45. 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: e00057-19.
46. Martins IM, Cortés JC, Muñoz J, Moreno MB, Ramos M, Clemente-Ramos JA, et al. Differential activities of three families of specific beta (1,3) glucan synthase inhibitors in wild-type and resistant strains of fission yeast. *J Biol Chem* 2011; 286: 3484-96.
47. UpToDate. Pharmacology of echinocandins. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-echinocandins> (Accessed date: 28 October 2020)
48. Park S, Kelly R, Kahn JN, Robles J, Hsu MJ, Register E, 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: 3264-73.
49. Rhodes J, Abdolrasouli A, Farrer RA, Cuomo CA, Aanensen DM, Armstrong-James D, et al. Genomic epidemiology of the UK outbreak of the emerging human fungal pathogen *Candida auris*. *Emerg Microbes Infect* 2018; 7: 43.
50. Kordalewska M, Lee A, Park S, Berrio I, Chowdhary A, Zhao Y, et al. Understanding echinocandin resistance in the emerging pathogen *Candida auris*. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62: e00238-18.
51. de-Oliveira SC, Rodrigues AG. *Candida albicans* antifungal resistance and tolerance in bloodstream infections: the triad yeast-host-antifungal. *Microorganisms* 2020; 8: 154.
52. Haynes MP, Chong PL, Buckley HR, Pieringer RA. Fluorescence studies on the molecular action of amphotericin B on susceptible and resistant fungal cells. *Biochemistry* 1996; 35: 7983-92.
53. Nolte FS, Parkinson T, Falconer DJ, Dix S, Williams J, Gilmore C, et al. Isolation and characterization of fluconazole- and amphotericin B-resistant *Candida albicans* from blood of two patients with leukemia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 196-9.
54. Spampinato C, Leonardi D. *Candida* Infections, causes, targets, and resistance mechanisms: traditional and alternative antifungal agents. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 204237.
55. Gopinathan S, Janagond AB, Agatha D, Thenmozhivalli PR. Detection of *FUR1* gene in 5-Flucytosine resistant *Candida* isolates in vaginal candidiasis patients. *J Clin Diagn Res* 2013; 7: 2452-5.
56. Waldorf AR, Polak A. Mechanisms of action of 5-fluorocytosine. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23: 79-85.
57. Scorzoni L, de Paula e Silva ACA, Marcos CM, Assato PA, de Melo WCA, de Oliveira HC, et al. Antifungal therapy: new advances in the understanding and treatment of mycosis. *Front Microbiol* 2017; 8: 36.
58. Fanning S, Mitchell AP. Fungal biofilms. *PLoS Pathog* 2012; 8: e1002585.
59. Lewis, K. Persister cells, dormancy and infectious disease. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5: 48-56.
60. Ramage G, Bachmann S, Patterson TF, Wickes BL, López-Ribot JL. Investigation of multidrug efflux pumps in relation to fluconazole resistance in *Candida albicans* biofilms. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 973-80.
61. Romera D, Aguilera-Correa JJ, Gadea I, Viñuela-Sandoval L, García-Rodríguez J, Esteban J. *Candida auris*: a comparison between planktonic and biofilm susceptibility to antifungal drugs. *J Med Microbiol* 2019; 68: 1353-8.
62. Hawser SP, Douglas LJ. Resistance of *Candida albicans* biofilms to antifungal agents in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2128-31.
63. Kean R, Delaney C, Sherry L, Borman A, Johnson EM, Richardson MD, et al. Transcriptome assembly and profiling of *Candida auris* reveals novel insights into biofilm-mediated resistance. *mSphere* 2018; 3: e00334-18.

64. Dominguez EG, Zarnowski R, Choy HL, Zhao M, Sanchez H, Nett JE, et al. Conserved role for biofilm matrix polysaccharides in *Candida auris* drug resistance. *mSphere* 2019; 4: e00680-18.
65. Piedrahita CT, Cadnum JL, Jencson AL, Shaikh AA, Ghannoum MA, Donskey CJ. Environmental surfaces in healthcare facilities are a potential source for transmission of *Candida auris* and other *Candida* Species. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017; 38: 1107-9.
66. Welsh RM, Bentz ML, Shams A, Houston H, Lyons A, Rose LJ, et al. Survival, persistence, and isolation of the emerging multidrug-resistant pathogenic yeast *Candida auris* on a plastic health care surface. *J Clin Microbiol* 2017; 55: 2996-3005.
67. Cadnum JL, Shaikh AA, Piedrahita CT, Sankar T, Jencson AL, Larkin EL, et al. Effectiveness of disinfectants against *Candida auris* and other *Candida* species. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017; 38: 1240-3.
68. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Infection prevention and control for *Candida auris*. Available from: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-Candida/c-auris-infection-control.html> (Accessed date: 28 October 2020).
69. de Groot T, Chowdhary A, Meis JF, Voss A. Killing of *Candida auris* by UV-C: Importance of exposure time and distance. *Mycoses* 2019; 62: 408-12.