DOI: 10.48305/jims.v40.i680.0550

مجله دانشکده پزشکی اصفهان — سال چهلم/شماره‌ی ۶۸۰/هفته‌ی چهارم شهریور ۱۴۰۱

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۲/۱۱ — تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۶/۲ — تاریخ چاپ: ۱۴۰۱/۶/۲۸

مروری بر *کاندیدا اوریس*، قارچ بیماری‌زای نو ظهور مقاوم به دارو

فاطمه صفری[۱]، کاظم احمدی کیا[۲]، حسین میرهندی[۳]

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: *کاندیدا اوریس*، قارچ مخمری مقاوم به چند دارو، می‌تواند در طیفی از بیماران، از جمله مبتلایان به کووید-۱۹ و حتی افراد سالم، عفونت اولیه یا ثانویه ایجاد کند. بیماری‌های ناشی از این قارچ در کمتر از یک دهه در هر شش قاره‌ی انسان‌نشین و از بیش از ۴۵ کشور جهان و از جمله ایران گزارش شده است. سهولت انتشار، ماندگاری طولانی در محیط و مقاومت به چند داروی ضدقارچی، نگرانی‌های زیادی را پیرامون پیشگیری و مدیریت این قارچ برانگیخته است و هنوز چالش‌هایی جدی در شناسایی، درک مکانیسم مقاومت دارویی و پیشگیری از مرگ و میر مبتلایان به عفونت ناشی از این میکروارگانیسم وجود دارد. شناسایی صحیح و زودهنگام بیماران کلونیزه با *کاندیدا اوریس* برای شناسایی و پایش موارد بیماری، و نیز پیشگیری و کنترل طغیان‌های ناشی از آن بسیار مهم است. در این مقاله‌ی مروری، روند ظهور گسترده‌ی *کاندیدا اوریس* در جهان و ایران، تظاهرات بالینی، فاکتورهای خطر، مکانیسم‌های بیماری‌زایی، نقش کلونیزاسیون، پیشرفت‌ها و چالش‌های تشخیصی، مقاومت دارویی، گزینه‌های درمانی، پیشگیری و کنترل عفونت و همچنین موارد شیوع هم‌زمان عفونت *کاندیدا اوریس* در بیماران مبتلا به ویروس کووید-۱۹ بررسی شده است.

واژگان کلیدی: *کاندیدا اوریس*؛ تشخیص؛ مقاومت دارویی؛ اپیدمیولوژی

ارجاع: صفری فاطمه، احمدی کیا کاظم، میرهندی حسین. **مروری بر *کاندیدا اوریس*، قارچ بیماری‌زای نو ظهور مقاوم به دارو.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۱؛ ۴۰ (۶۸۰): ۵۶۲-۵۵۰

مقدمه

کاندیدا اوریس (*Candida auris*)، یک گونه اخیراً بروزیافته از شاخه‌ی *کاندیدا*/کلاویسپورا (*Clavispora*) است که اولین بار در سال ۲۰۰۹ در ژاپن از ترشحات گوش یک بیمار مبتلا به اوتیت شناسایی شد (*Auris* کلمه‌ای لاتین و به معنای گوش است) (۱). در دهه‌ی گذشته، عفونت‌های ناشی از *کاندیدا اوریس* به دلیل گسترش سریع در سراسر جهان و ویژگی مقاومت چند دارویی، به یک تهدید بالقوه‌ی جهانی تبدیل شده‌اند (۲). گزارش‌های اخیر نشانگر وجود کاندیدمی ناشی از این قارچ با مرگ و میر بالا است (۳). در مقایسه با سایر گونه‌های *کاندیدا*، *کاندیدا اوریس* به سرعت در میان بیماران مبتلا به نقص و یا ضعف ایمنی، عبارت‌اند از دیابت، نوتروپنی، بیماری‌های ریوی، بیماری‌های قلبی- عروقی، بیماری‌های کلیوی، جراحی، بستری شدن در بخش مراقبت‌های ویژه (Intensive care unit) ICU، مداخلات تجهیزات پزشکی، مانند کاتترها و تهویه‌ی مکانیکی، استفاده‌ی طولانی‌مدت از آنتی‌بیوتیک‌ها با طیف وسیع، داروهای ضدقارچی و درمان سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی انتشار می‌یابد و به طور مداوم روی پوست و سطوح بیمارستانی مستقر می‌شود (۴، ۵).

کاندیدا اوریس با تمایل به انتشار سریع در بیماران بدحال، پتانسیل تبدیل شدن به یک پاتوژن فرصت‌طلب در محیط‌های بیمارستانی را دارد، مطالعات مختلف وجود و بقای آن را در سطوح بیمارستانی، از جمله ملافه، تخت، میز، دماسنج و حتی بیماران تحت درمان ضدقارچی نشان داده‌اند (۴، ۶). اغلب جدایه‌های *کاندیدا اوریس* به یک یا چند داروی ضد قارچی، از جمله آزول‌ها (به ویژه فلوکونازول و وریکونازول)، پولیین‌ها (آمفوتریسین B)، فلوسیتوزین و اکینوکاندین‌ها (کاسپوفانژین، میکافانژین و آنیدولافانژین) مقاوم هستند (۳).

در حال حاضر، موارد عفونت با *کاندیدا اوریس* در سراسر جهان و بیش از ۴۵ کشور به ویژه در بیماران بدحال بستری در بیمارستان و

۱- دانشجوی دکتری میکروبیولوژی، گروه میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه قارچ و انگل‌شناسی پزشکی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- استاد، گروه قارچ و انگل‌شناسی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: حسین میرهندی: استاد، گروه قارچ و انگل‌شناسی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: s.h.mirhendi@gmail.com

عمدتاً بخش مراقبت‌های ویژه گزارش شده است (۵). یک چالش اساسی در تشخیص به موقع و درمان مناسب عفونت‌های *کاندیدا اوریس*، ناتوانی روش‌های بیوشیمیایی معمولی و تجاری موجود در آزمایشگاه‌های بالینی برای شناسایی این گونه است به نحوی که اغلب به اشتباه به عنوان سایر گونه‌های *کاندیدا* (*کاندیدا همولونی*، *کاندیدا فاماتا*، *کاندیدا گیلیرموندی*، *کاندیدا لوزیتانیا* و *کاندیدا پاراپسیلوزیس*) تشخیص داده می‌شود (۷). در واقع شناسایی جدایه‌های این قارچ مستلزم به کارگیری تکنیک‌های پیشرفته مانند تعیین توالی ناحیه‌ی ITS (Internal transcripe spacer)، DNA ریبوزومی و یا طیف‌سنجی جرمی (Matrix-assisted laser desorption/ionization) MALDI-TOF MS است (۸). جداسازی میکروارگانیسم از نواحی استریل و غیراستریل بدن، ممکن است کلونیزاسیون بدون علامت و شاید انتقال *کاندیدا اوریس* را به دنبال داشته باشد و لذا شناسایی اشتباه می‌تواند موجب تأخیر در پیشگیری از عفونت شود. در حال حاضر دستورالعمل درمانی رسمی از سوی مؤسسه‌ی استاندارد آزمایشگاه بالینی (Clinical and Laboratory Standards Institute) CLSI یا کمیته‌ی اروپایی تست حساسیت ضدمیکروبی (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) EUCAST در مورد حداقل غلظت مهارکننده‌ی (Minimum inhibitory concentration) MIC دارو برای *کاندیدا اوریس* وجود ندارد و مطالعات اندکی نیز در این خصوص به انجام رسیده است (۹).

با در نظر گرفتن موارد فوق در مورد اهمیت *کاندیدا اوریس*، در این مقاله موضوعات مختلف مرتبط با این قارچ نوظهور از جمله اپیدمیولوژی، عوامل خطر، بیماری‌زایی، کلونیزاسیون، روش‌های تشخیصی، مقاومت دارویی، گزینه‌های درمانی، مدیریت استراتژی‌های پیشگیری و کنترل عفونت و نیز بررسی شیوع همزمان *کاندیدا اوریس* در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ مرور شده است.

روش‌ها

این مطالعه به صورت مروری سیستماتیک در ارتباط با *کاندیدا اوریس*، قارچ مخمری مقاوم به چند دارو انجام شد. بدین ترتیب، جستجو در پایگاه‌های علمی Web of Sciences، Google Scholar، Scopus و PubMed و SID صورت گرفت. در استراتژی جستجو، ابتدا کلید واژه‌های جستجو شامل *کاندیدا اوریس*، اپیدمیولوژی، فاکتورهای خطر، مکانیسم‌های بیماری‌زایی، نقش کلونیزاسیون، پیشرفت‌ها و چالش‌های تشخیصی، مقاومت دارویی، گزینه‌های درمانی، پیشگیری و کنترل عفونت و همچنین موارد شیوع همزمان عفونت *کاندیدا اوریس* در بیماران مبتلا به ویروس کووید-۱۹ توسط پژوهشگران انتخاب گردید و مورد جستجو قرار گرفت. در گام بعدی، لیست کاملی از رفرنس همه‌ی مقالات تهیه و عنوان مقالات توسط محققان بررسی گردید و منابعی که غیرمرتبط با هدف طرح بودند، حذف شد. مقالات پژوهشی اصیل، مروری، گزارش موارد، کمی و کیفی انتخاب شدند. در نهایت، موارد و محتوای مورد نظر از مقالات انتخاب شده از سال ۲۰۰۹ تا ۲۰۲۲ استخراج گردید. در مجموع ۱۳۶ منبع مورد بررسی قرار گرفت و در نهایت، ۶۲ منبع با تأکید بر اهداف و پرسش‌های مطالعه انتخاب گردید.

اپیدمیولوژی: کاندیدا اوریس، اولین بار در سال ۲۰۰۹ در ژاپن از کانال خارجی گوش یک خانم ۷۰ ساله جدا شد (۱). متعاقباً در همان سال، ۱۵ مورد از بیماران مبتلا به اوتیت مزمن در کره جنوبی (۱۰) و در سال ۲۰۱۱ سه مورد عفونت خون ناشی از *کاندیدا اوریس* در کره جنوبی گزارش شد (۷). با این حال، بررسی گذشته‌نگر جدایه‌های *کاندیدا* در کره جنوبی نشان داد که اولین جدایه‌ی *کاندیدا اوریس* در سال ۱۹۹۶ از نمونه‌ی خون یک کودک جدا شده است (۱۰). از آن زمان، عفونت‌های تهاجمی ناشی از *کاندیدا اوریس*، به ویژه کاندیدمی، افزایش یافته و اپیدمیولوژی کاندیدمی را در برخی کشورها تغییر داده است (۱۱). بر اساس تجزیه و تحلیل ژنتیکی، با استفاده از توالی‌یابی کل ژنوم (Whole genome sequencing) WGS جدایه‌های *کاندیدا اوریس* از قاره‌های مختلف (جنوب/شرق آسیا، آفریقا و آمریکای جنوبی)، معلوم شد پنج شاخه‌ی ژنتیکی مجزا از این قارچ وجود دارد که هر کدام احتمالاً به طور مستقل ظهور کرده‌اند. این شاخه‌ها به صورت Clade I تا Clade V، شامل آسیای جنوبی (I)، آسیای شرقی (II)، آفریقا (III)، آمریکای جنوبی (IV) و ایران (V)، طبقه‌بندی شده و با ده‌ها هزار پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی (Single nucleotide polymorphisms) SNPs از یکدیگر متمایز هستند (۱۲).

در ایران، اولین مورد ابتلا به اتومایکوزیس *کاندیدا اوریس* در سال ۲۰۱۹ در استان مازندران، شهر بابل از گوش یک دختر جوان جدا شد. علایم بیمار التهاب، ترشح، قرمزی و سوراخ شدن پرده گوش راست بود. بیمار هرگز به خارج از کشور سفر نکرده بود اما سابقه‌ی شنا در استخر عمومی را داشت. مخمر جدا شده مورد توالی‌یابی ناحیه‌ی rDNA ITS انجام گرفت و با ۹۹/۵ درصد شباهت به عنوان *کاندیدا اوریس* ثبت گردید. بر اساس تکنیک‌های ژنوتایپینگ، این جدایه با بیش از ۲۰۰،۰۰۰ پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی از سایر شاخه‌ها متمایز و به عنوان یک شاخه‌ی منحصربه‌فرد، «یعنی شاخه‌ی V یا شاخه‌ی ایرانی» توصیف شد (۱۳).

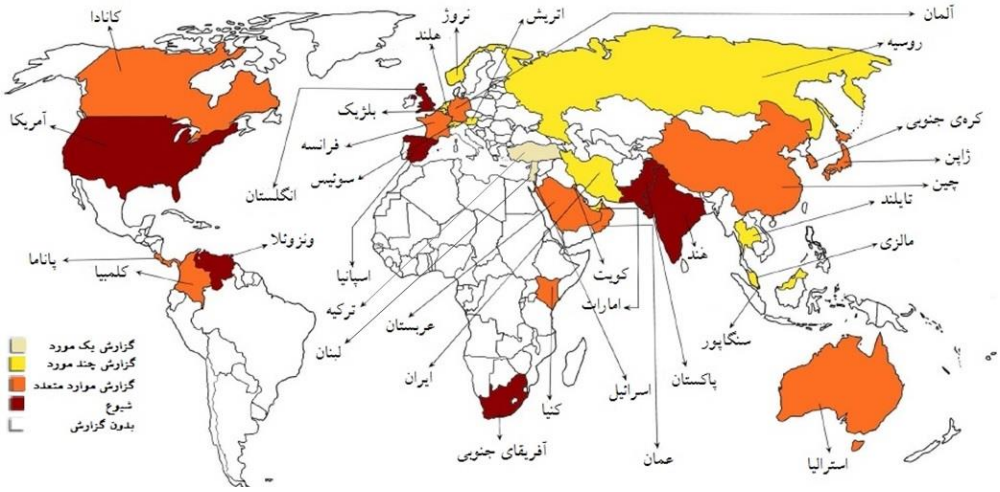
یک سال بعد جدایه‌ی دوم *کاندیدا اوریس* از مجرای خارجی گوش یک خانم ۴۰ ساله ساکن همان شهر با سیستم ایمنی سالم و سابقه‌ی سه ساله‌ی گوش‌درد دو طرفه، خارش شدید و ترشح کرم

رنگ از مجرای گوش جدا شد. این بیمار نیز سابقه‌ی سفر به خارج از کشور را نداشت. برخلاف جدایه‌ی اول این جدایه مقاومت ضدقارچی قابل توجهی به فلوکونازول داشت (۱۴). در سال ۲۰۲۱، جدایه‌ی سوم *کاندیدا اوریس* از یک خانم ۳۶ ساله مبتلا به عفونت مزمن گوش میانی (اتوماستوئیدیت) از اصفهان جداسازی و شناسایی شد. این بیمار نیز سابقه‌ی مسافرت به خارج از کشور را نداشت. بر اساس تکنیک‌های ژنوتایپینگ، این جدایه‌ی اصفهانی نیز در شاخه‌ی V جای گرفت. این مورد صدها کیلومتر دورتر از بابل، جایی که دو جدایه دیگر از کلاد V شناسایی شده، کشف شد. این یافته حاکی از این است که کلاد V *کاندیدا اوریس*، بومی ایران می‌باشد (۱۵).

یک گزارش جالب دیگر در ایران، مربوط به اولین مورد منتژیت ناشی از *کاندیدا اوریس* مقاوم به فلوکونازول در یک پسر ۳۰ ماهه است. بیمار سابقه‌ی ۳ ماه بستری در بیمارستانی در پاکستان به علت پنومونی نکروزان (Necrotizing pneumonia) با منشأ ناشناخته را داشت و متعاقباً در بیمارستان کودکان تهران بستری شده بود. بیمار هنگام بستری علایمی چون استفراغ، از دست دادن هوشیاری و تشنج مکرر داشت. طبق نتایج سی‌تی‌اسکن مغز، هیدروسفالی حاد گزارش شد و بررسی سیتولوژی CSF، وجود یک فرایند التهابی را پیشنهاد داد. در بررسی مستقیم CSF با جوهرهندی، سلول‌های مخمری در حال جوانه‌زدن مشاهده شد. مایع CSF تحت بررسی‌های آزمایشگاهی قارچ‌شناسی کشت و شناسایی مولکولی با استفاده از توالی‌یابی ناحیه rDNA ITS و همچنین تکنیک‌های ژنوتایپینگ قرار گرفت و جدایه‌ی *کاندیدا اوریس* تأیید گردید. این جدایه CSF *کاندیدا اوریس*، از نظر فیلوژنتیکی از سایر جدایه‌های *کاندیدا اوریس* ایران متفاوت و در شاخه آسیای جنوبی (I) قرار گرفت. لذا احتمالاً بیمار قبلاً در پاکستان با *کاندیدا اوریس* کلونیزه شده بوده است (۱۶).

شکل ۱، نشانگر انتشار جغرافیایی *کاندیدا اوریس* در سراسر جهان از سال ۲۰۰۹ تا ۲۰۲۱ بر اساس گزارش‌های موجود می‌باشد (۶). عوامل ظهور *کاندیدا اوریس* هنوز به خوبی معلوم نیست شاید در نتیجه‌ی تغییر آب و هوا، به ویژه گرم شدن کره‌ی زمین خلق شده باشد. این مخمر دمای محیط (۴۰ درجه‌ی سانتی‌گراد) و شرایط غلظت بالای نمک را به خوبی تحمل می‌کند و احتمالاً پیش از همراهی با حیوانات خونگرم و انسان‌ها، در تالاب‌ها می‌زیسته است. شاید افزایش استفاده از عوامل ضدقارچی جهت مقاصد درمانی و کشاورزی منجر به ظهور *کاندیدا اوریس* و همچنین سایر گونه‌های قارچی مقاوم به ضدقارچ‌ها شده باشد. ممکن است فعالیت‌های انسانی، مثلاً آن دسته که منجر به گرم شدن کره‌ی زمین می‌شوند، از محیط‌هایی حمایت کنند که امکان تکامل قارچ‌های جدیدی را فراهم کنند. احتمال می‌رود در آینده با تغییر دمای کره‌ی زمین، سطح CO_2 جو، رطوبت و سایر عوامل محیط طبیعی، شاهد ظهور پاتوژن‌های دیگری باشیم (۱۷).

تظاهرات بالینی عفونت‌های کاندیدا اوریس: کاندیدا اوریس، از نمونه‌های مختلفی چون مایعات استریل بدن از جمله خون، ترشحات تنفسی، ادرار، صفرا، بافت‌ها، زخم‌ها، ترشحات گوش، بینی، زیربغل، کشاله‌ران، پوست و مقعد افراد آلوده جدا شده است. برخلاف *کاندیدا آلبیکنس* که دستگاه گوارش و دستگاه ادراری-تناسلی افراد سالم را کلونیزه می‌کند، *کاندیدا اوریس* بیشتر روی پوست تجمع می‌یابد، هرچند به ندرت از مخاط روده، دهان و مری افراد آلوده نیز جدا شده است. تظاهرات بالینی و تجربیات آزمایشگاهی مؤید این است که *کاندیدا اوریس* قادر به کلونیزاسیون محیط‌های بی‌هوازی چون روده نیست. ظاهراً پپتید ضدمیکروبی بزاقی (هیستاتین ۵)، تأثیر ضد قارچی قوی بر *کاندیدا اوریس* دارد و کلونیزاسیون آن را در مخاط دهان محدود می‌کند (۲، ۱۸).



شکل ۱. انتشار جغرافیایی *کاندیدا اوریس* در سراسر جهان از سال ۲۰۰۹ تا ۲۰۲۱ بر اساس گزارش‌های موجود (۶)

طبق مطالعات انجام شده در هند، تقریباً ۵ درصد موارد کاندیدمی در بخش مراقبت‌های ویژه توسط *کاندیدا اوریس* ایجاد شده است. سایر موارد گزارش شده شامل عفونت ادراری، اوتیت، عفونت زخم جراحی، آبسه‌های پوستی، میوکاردیت، منتژیت و عفونت استخوان است. عفونت معمولاً با اقامت طولانی در بخش مراقبت‌های ویژه، وجود بیماری‌های زمینه‌ای چون بیماری‌های تنفسی، جراحی عروق و قرار گرفتن در معرض داروهای ضد قارچی قبلی همراه است (۲). مشابه سایر عفونت‌های تهاجمی *کاندیدا*، عفونت *کاندیدا اوریس* نیز با میزان بالای مرگ و میر، از ۳۰ تا ۶۰ درصد، همراه است. مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها در آمریکا (CDC (Centers for Disease Control and Prevention، مرکز اروپایی پیشگیری و کنترل بیماری (European Centre for Disease Prevention and Control) ECDC و بهداشت عمومی انگلستان (Public Health England) PHE برای اطلاع پزشکان، آزمایشگاه‌ها، کادر پیشگیری از عفونت و مقامات بهداشت عمومی، هشدارهایی را پیرامون مخمر در حال ظهور، *کاندیدا اوریس*، منتشر کردند (۱۹).

فاکتورهای خطر: همچون سایر گونه‌های *کاندیدا*، فاکتورهای خطر ابتلا به عفونت‌های *کاندیدا اوریس* سن کم تولد، سنین بالا، دیابت ملیتوس، جراحی اخیر، دریافت پیوند، ابتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی، اوتیت مزمن، استفاده طولانی از کاتتر ورید مرکزی یا سوند مجرای ادراری، تغذیه‌ی غیردهانی، استفاده از داروهای سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی، همودیالیز، نوتروپنی، ابتلا به بیماری مزمن کلیوی و کبدی، ایدز، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف و داروهای ضد قارچی است (۲). برداشتن کاتتر، استراتژی ضروری مدیریت و درمان عفونت‌های ناشی از *کاندیدا اوریس* است. سرکوب سیستم ایمنی بیماران با استروئیدها و دیگر داروها یا اقدامات پزشکی چون پیوند عضو، توانایی سیستم ایمنی در جلوگیری از انتشار عفونت‌های تهاجمی *کاندیدا اوریس* را کاهش می‌دهد. آنتی‌باکتریال‌های وسیع‌الطیف و آنتی‌فانگال‌ها، باکتری‌ها و قارچ‌های غیربیماری‌زایی که باعث مهار رقابتی می‌شوند را از بین برده و به *کاندیدا اوریس* اجازه‌ی تکثیر می‌دهند. نتایج مطالعه‌ای گذشته‌نگر نشان داده که افزایش کلونیزاسیون *کاندیدا اوریس* یا ابتلا به عفونت این مخمر، با اسهال ناشی از مصرف تتراسایکلین و مشتقات نسل دوم تتراسایکلین (مینوسیکلین و تیگسیکلین) مرتبط است (۲).

مکانیسم بیماری‌زایی: مکانیسم‌های بیماری‌زایی *کاندیدا آلبیکنس* و دیگر گونه‌های *کاندیدا* تا حدود زیادی مطالعه شده، اما علت دقیق بیماری‌زایی *کاندیدا اوریس* هنوز در حال بررسی است. در یک مطالعه، بیماری‌زایی *کاندیدا اوریس* با سایر گونه‌های *کاندیدا* مانند *کاندیدا همولونی*، *کاندیدا گلابراتا* و *کاندیدا آلبیکنس* در مدل موشی مقایسه شد و بالاترین قدرت بیماری‌زایی برای *کاندیدا آلبیکنس* و به دنبال آن *کاندیدا اوریس*، *کاندیدا گلابراتا* و *کاندیدا همولونی* گزارش گردید (۲۰). بسیاری از ویژگی‌های بیماری‌زایی *کاندیدا اوریس* شبیه *کاندیدا آلبیکنس* است از جمله: ترشح آنزیم (فسفولیپازها، پروتئینازها و همولیزین‌ها) توسط قارچ که برای حمله به میزبان مورد استفاده قرار می‌گیرند، جذب مواد مغذی و آهن، سیستم دو جزئی هیستیدین- کیناز (Histidine kinase-2 component system)، efflux (Multidrug efflux)، ژن‌ها و مسیرهای دخیل در مدل‌سازی دیواره‌ی سلولی. در مطالعه‌ای روی ۱۶ جدایه مختلف *کاندیدا اوریس* از مناطق مختلف جغرافیایی معلوم شد که تولید فسفولیپازها و پروتئینازها وابسته به سویه می‌باشد (۶).

اغلب سویه‌های *کاندیدا اوریس* قادر به تشکیل بیوفیلم هستند. برخی سویه‌ها قادرند مجموعه‌های سلولی بزرگی را تشکیل دهند که حتی با ورتکس یا مواد شوینده‌ی فیزیکی نیز مختل نمی‌شوند. این ویژگی ممکن است زمان بقای *کاندیدا اوریس* در محیط‌های بیمارستانی را افزایش دهد. برخلاف *کاندیدا آلبیکنس*، *کاندیدا اوریس* فاقد خاصیت تبدیل مورفولوژیکی از فرم مخمری به شکل هیف است. جدایه‌های *کاندیدا اوریس* هیف تولید نکرده و یا فقط در شرایط خاصی هیف کاذب تولید می‌کنند (۲۱). با این وجود، Yue و همکاران، یک سیستم سوئیچینگ فنوتیپی ویژه در *کاندیدا اوریس* گزارش کردند که سلول‌ها را به فرم‌های مخمر معمولی، مخمر با قابلیت فیلامنتاسیون (FC) و سلول‌های رشته‌ای تبدیل می‌کند (۲۲). *کاندیدا اوریس* دارای خاصیت تحمل نمک و گرما (تا ۴۲ درجه‌ی سانتی‌گراد) است. این مقاومت حرارتی، ماندگاری *کاندیدا اوریس* را در بدن میزبان افزایش داده و ممکن است انتشار آن را در محیط تسهیل کند (۲۱). در مجموع برای درک بهتر مکانیسم بیماری‌زایی *کاندیدا اوریس*، تحقیقات بیشتری لازم است.

کلونیزاسیون: عفونت *کاندیدا اوریس* می‌تواند تا چندین ماه پس از اولین تشخیص در بیماران ادامه یافته یا عود کند و موجب شیوع و انتقال در بیمارستان‌ها شود (۲۳). در سومین گزارش از موارد *کاندیدا اوریس* در ایران (سال ۲۰۲۱) ما نشان دادیم، *کاندیدا اوریس* قادر است برای مدت طولانی (حداقل سه سال) کانال گوش را با وجود درمان ضد قارچی کلونیزه کند. بیمار در سال ۲۰۱۷ مبتلا به عفونت کانال خارجی گوش راست بوده است، اما زمانی که در سال ۲۰۲۱ مورد ارزیابی و نمونه‌گیری مجدد قرار می‌گیرد، *کاندیدا اوریس* از هر دو گوش بیمار شناسایی و جداسازی می‌شود، این احتمال وجود دارد که کلونیزه شدن گوش چپ، ناشی از دستکاری مکرر گوش با سواب مورد استفاده برای گوش عفونی باشد (۱۵). عوامل خطر برای

کلونیزاسیون شامل تماس با بیماران شناخته شده مبتلا به *کاندیدا اوریس* و یا تماس با محیط آلوده می‌باشد که این انتقال به حداقل ٤ ساعت تماس نیاز دارد و عفونت‌های تهاجمی در مدت زمان حداقل ٤٨ ساعت پس از پذیرش در بخش‌های مراقبت‌های ویژه به دست آمده است. علاوه بر این، *کاندیدا اوریس* می‌تواند با فراوانی حتی 10^6 سلول/ساعت از پوست کلونیزه جدا شود و لذا در ملافه، نوک کاتتر و سایر تجهیزات پزشکی، روی پنجره، کف اتاق، تخت، میز، پوست همراه بیماران و غیره یافت شده است. کلونیزاسیون *کاندیدا اوریس* در نقاط چین‌دار پوست، از جمله سینه، کشاله‌ی ران، زیر بغل، رکتوم و همچنین بینی، مجاری خارجی گوش، حلق، زخم‌ها، واژن و محل خروج کاتتر نیز گزارش شده است (۳). کاندیدمی ناشی از *کاندیدا اوریس* در بیماران بدحال، دارای کاتتر وریدی مرکزی و کاتترهای مجرای ادراری در بخش مراقبت‌های ویژه رخ داده است. از آن‌جا که در این بیماران، زمینه‌های تشدید عفونت، از جمله بدخیمی‌های هماتولوژیک و شرایط منجر به سرکوب سیستم ایمنی وجود دارد، لذا گرفتن نمونه‌ی سواب از این مناطق برای پایش *کاندیدا اوریس* توصیه می‌شود (٢٤). برای ارزیابی کلونیزاسیون *کاندیدا اوریس* باید نمونه‌گیری با سواب به دقت و به صورت ترکیبی از زیربغل و کشاله‌ی ران بیمار باشد (٢٥). در صورت تجویز داروهای ضد عفونی‌کننده‌ی موضعی، نمونه‌گیری باید ٤٨ ساعت قبل انجام گیرد. در صورت کشت منفی *کاندیدا اوریس*، نمونه‌برداری باید پس از هفت روز و قبل از قطع هرگونه اقدامات پیشگیری و توقف کنترل عفونت تکرار شود. لازم است نمونه‌گیری سه ماه بعد تکرار و کلونیزاسیون یا عفونت بیمار ارزیابی شود (٢٦).

روش‌های شناسایی *کاندیدا اوریس*

روش‌های فنوتیپی: مورفولوژی *کاندیدا اوریس* بسیار شبیه دیگر گونه‌های *کاندیدا* است. در بررسی میکروسکوپی، کلنی *کاندیدا اوریس* به شکل سلول‌های مخمری بیضی شکل یا کشیده، به صورت تکی، زوج و یا گروهی مشاهده می‌شود. اندازه‌ی آن‌ها (۲-۳) × (۲/۵ × ۵) میکرومتر است (۳). *کاندیدا اوریس* در محیط‌های قارچ‌شناسی معمولی، مانند سابورودکستروز آگار و محیط‌های کروموژنیک در دمای بهینه ۳۷-٤٠ درجه‌ی سانتی‌گراد رشد می‌کند (شکل ۲). ممکن است برای غربالگری نمونه‌های بالینی اولیه به انکوباسیون طولانی‌مدت تا ۱۰ روز نیاز باشد. محیط‌های استاندارد رنگزا (کروموژنیک)، به دلیل عدم تمایز رنگ میان کلنی *کاندیدا اوریس* و سایر گونه‌های رایج *کاندیدا*، از جمله *کاندیدا کروزه‌ای* و نیز کمپلکس *کاندیدا گلابراتا* و *کاندیدا گیلیرموندی* امکان تشخیص افتراقی را نمی‌دهند (۲۷). اخیراً یک محیط کشت رنگزای جدید بنام کروم آگار *کاندیدا* پلاس (CHROMagar™ *Candida* Plus)، نتایج امیدوارکننده‌ای برای شناسایی و تمایز سریع *کاندیدا اوریس* از سایر گونه‌های *کاندیدا* داشته است. در این محیط، هر چهار کلاد *کاندیدا اوریس* دارای کلنی‌های کرم رنگ با هاله‌ی آبی متمایز می‌باشند. نکته‌ی قابل توجه این است که در میان بیش از ۵۰ گونه‌ی مختلف *کاندیدا* و جنس‌های مرتبط که به طور موازی کشت شده‌اند، تنها *کاندیدا دیدنسیا* (*Candida diddensiae*) ظاهر مشابهی داشته است (۲۸). کشت در محیط‌های مایع سابورودولسیتول غنی شده با سدیم کلرید ۱۰ درصد، به همراه کلرامفنیکل و جنتامایسین، در دمای ۳۷-٤٠ درجه‌ی سانتی‌گراد توسط CDC به عنوان روشی اختصاصی برای رشد *کاندیدا اوریس* معرفی شده است. این محیط، از توانایی منحصربه‌فرد *کاندیدا اوریس* برای رشد در دماهای بالا و شرایط نمکی (۱۰ درصد وزن/ حجم کلرید سدیم) استفاده می‌کند. *کاندیدا همولونی* (*Candida haemulonii*) و *کاندیدا دابس همولونی* (*Candida duobushaemulonii*) نیز می‌توانند در چنین شرایطی رشد کنند، اما برخلاف *کاندیدا اوریس* که از دولسیتول یا مانیتول به عنوان منبع کربن استفاده می‌کند، به گلوکز نیاز دارند (۲۷). مقاومت حرارتی *کاندیدا اوریس*، ویژگی بارزی است که در سایر گونه‌های رایج *کاندیدا* دیده نمی‌شود و از این ویژگی می‌توان جهت شناسایی آسان آن و تمایز آن از دیگر گونه‌ها استفاده کرد (۲۹).

محیط کشت	سابورودکستروزآگار	بریلیانس *کاندیدا* آگار	کروم آگار *کاندیدا*	کرومید *کاندیدا*	کروم آگار *کاندیدا* پلاس
کلنی کاندیدا اوریس	سفید تا کرم	بژ تا صورتی	صورتی کمرنگ	صورتی کمرنگ	کرم‌رنگ با هاله آبی

شکل ۲. کلنی‌های *کاندیدا اوریس* بر روی محیط کشت سابورودکستروز آگار و محیط‌های کروموژنیک (۲۷)

جدول ۱. شناسایی اشتباه *کاندیدا اوریس* با استفاده از روش‌های بیوشیمیایی تجاری

روش‌های بیوشیمیایی	تست جذب/ رشد	شناسایی اشتباه
API 20C AUX	تست جذب قندها	*کاندیدا سیک*، *رودوتروولا گلوتینیس*، *ساکارومایسز سرویزیه*
API *Candida*	تست جذب قندها	*کاندیدا فاماتا*
BD Phoenix	تست رشد	*کاندیدا کاتنولاتا*، *کاندیدا همولونی*
MicroScan	تست رشد	*کاندیدا فاماتا*، *کاندیدا گیلیرموندی*، *کاندیدا لوزیتانیا*، *کاندیدا پاراپسیلوزیس*، *کاندیدا آلبیکنس*، *کاندیدا تروپیکالس*
Vitek2	تست رشد	*کاندیدا همولونی*، *کاندیدا دابس همولونی*، *کاندیدا فاماتا*، *کاندیدا لوزیتانیا*
RapID Yeast Plus	تست رشد	*کاندیدا پاراپسیلوزیس*

ناتوانی *کاندیدا اوریس* در رشد روی محیط حاوی سیکلوهگزیماید (۰/۱–۰/۱۰ درصد) نیز می‌تواند نشانه‌ای برای شناسایی این مخمر بیماری‌زا باشد (۳۰). ناتوانی *کاندیدا اوریس* در ایجاد سودوهیف، لوله زایا (Germ tube)، کلامیدوکونیدیا و کلامیدوسپورها در کورن میل آگار (Cornmeal agar) توسط چندین محقق اثبات شده است. با این حال، این ویژگی‌های فنوتیپی در کلادهای مختلف قدری متفاوت است (۲۱). برای توصیف این تفاوت‌ها، مکانیسم یا عوامل ژنتیکی زمینه‌ای و شرایط محیطی مربوطه، به تحقیقات وسیع‌تر با تعداد سویه‌های *کاندیدا اوریس* بیشتری نیاز است.

روش‌های بیوشیمیایی: *کاندیدا اوریس* معمولاً در سیستم‌های بیوشیمیایی تجاری شناسایی مبتنی بر آزمایش‌های جذب/ رشد با استفاده از انواع ترکیبات کربن و نیتروژن با سایر گونه‌های *کاندیدا* یا غیر*کاندیدا* اشتباه می‌شود (۳۱) (جدول ۱). حتی آزمایشگاه‌های بالینی مرجع باید نسبت به احتمال وجود *کاندیدا اوریس* هوشیار باشند، زیرا این جدایه‌ها به دلیل همپوشانی پروفایل‌های بیوشیمیایی به درستی تشخیص داده نمی‌شوند (۲۶).

روش‌های مولکولی: در حال حاضر، متداول‌ترین روش برای شناسایی و تأیید هویت گونه‌ی *کاندیدا اوریس* از روی کلنی رشد یافته، تکثیر ناحیه‌ی rDNA۲۶S D1-D2 یا ناحیه‌ی ITS1-5.8S-ITS2 و به دنبال آن تعیین توالی (Sequencing) است. با این وجود، از آن‌جا که تعیین توالی DNA یک روش زمان‌بر و پرهزینه است و در همه‌ی آزمایشگاه‌های تشخیصی در دسترس نیست، کاربرد آن حداقل در کشورهای درحال توسعه محدود است (۲۶). روش‌های مستقل از کشت شامل PCR و یا real-time PCR، سنجش رزونانس مغناطیسی T2 (T2 Magnetic resonance) و روش LAMP (Loop-mediated isothermal amplification) مفید است. این روش‌ها حساسیت بالینی (محدوده‌ی تشخیص ۱ تا ۱۰ CFU/ واکنش) و ویژگی حدود ۹۰ درصد داشته و زمان شناسایی را از چند روز به چند ساعت کاهش داده‌اند و به این ترتیب، امکان شناسایی سریع بیماران واجد کلونیزاسیون نیز فراهم می‌گردد (۲۶).

اخیراً روش‌های PCR و real-time PCR اختصاصی گونه که می‌توانند *کاندیدا اوریس* و سایر گونه‌های مرتبط را با حساسیت و ویژگی بیشتر و زمان کوتاه‌تر شناسایی کنند، معرفی شده‌اند (۳۲، ۳۳). لازم به ذکر است، شناسایی مولکولی هر چهار مورد *کاندیدا اوریس* از ایران، ابتدا توسط تقویت ناحیه‌ی rDNA ITS و به دنبال آن تعیین توالی انجام گرفت (۱۳–۱۶).

تکنیک MALDI-TOF MS: MALDI-TOF MS یک روش مبتنی بر پروتئوم است که می‌تواند *کاندیدا اوریس* را از سایر گونه‌های *کاندیدا* متمایز کند (۳۰). طیف جرمی MALDI-TOF شبیه «اثر انگشت» خاص گونه‌های قارچی است که در مقایسه با طیف‌های از قبل معلوم موجود در پایگاه داده‌ی مرجع شناسایی می‌شود. نسخه‌های به‌روز شده از پایگاه داده‌های MALDI-TOF MS برای شناسایی *کاندیدا اوریس* ضروری است. دو پلتفرم MALDI-TOF Biotyper (Bruker-Daltonics) و MS (MALDI-TOF) VITEK (bioMérieux) با استفاده از یک کتابخانه‌ی به‌روز شده دردسترس محققین قرار دارد (۳۰). برای شناسایی سریع و دقیق *کاندیدا اوریس* یک پایگاه داده‌ی جدید MALDI-TOF با نام CMdb ایجاد شده است. پایگاه CMdb شامل ۲۲ نوع طیف برای *کاندیدا اوریس* و چهار گونه‌ی شبیه دیگر، از جمله *کاندیدا همولونی*، *کاندیدا دابس همولونی*، *کاندیدا کروزه‌ای* و *Kodamaea ohmeri* است (۳۴). در حال حاضر، MALDI TOF-MS به عنوان یکی از کارآمدترین ابزارهای شناسایی *کاندیدا اوریس*، با زمان کمتر از ۳ ساعت، است. پیاده‌سازی این تکنیک برای شناسایی روتین *کاندیدا اوریس* در آزمایشگاه میکروبیولوژی بالینی می‌تواند به بهبود مدیریت و در نتیجه تجویز زود هنگام مناسب‌ترین درمان ضد قارچی کمک کند. البته این تکنیک نیازمند دستگاه بسیار گرانقیمتی است که تهیه‌ی آن برای بسیاری از آزمایشگاه‌ها مشکل است (۳۰).

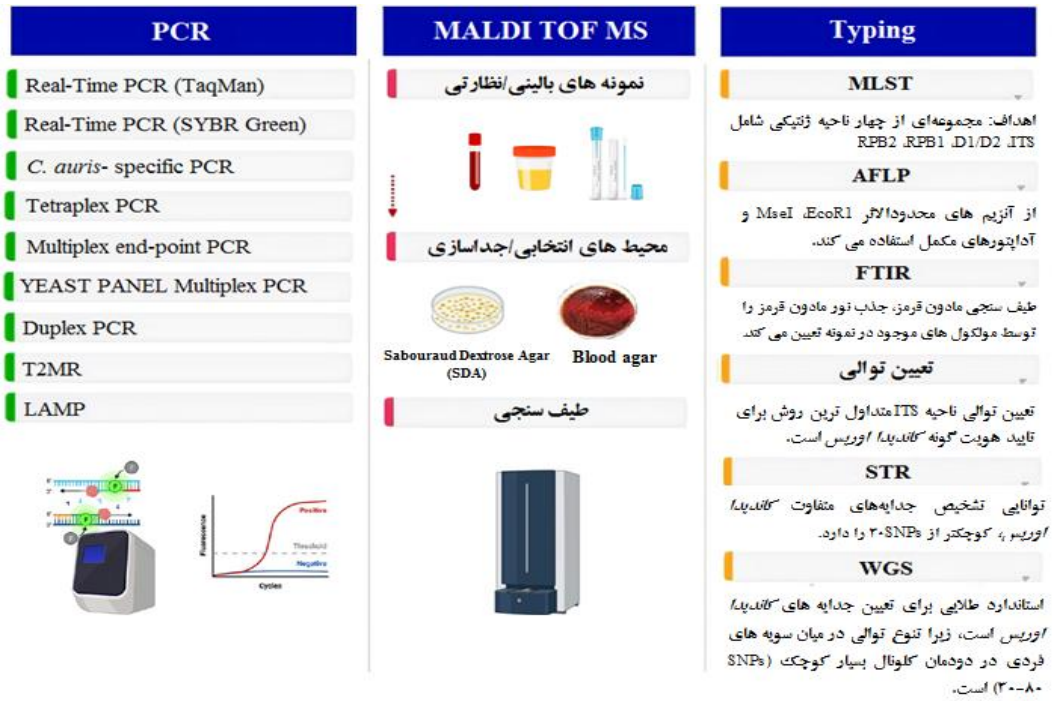
تایپینگ (Typing): تایپینگ، به روش تعیین توالی چند کانونی MLST (Multilocus sequence typing)، تجزیه و تحلیل پروتئومی با MALDI-TOF MS، پلی مورفیسم طولی قطعه‌ی تقویت شده (Amplified fragment length polymorphism)

AFLP، میکروساتلایت (تکرارهای کوتاه پشت سر هم) STR's (Short tandem repeats) و تعیین توالی کل ژنوم، می‌تواند برای ارزیابی ارتباط ژنتیکی جدایه‌های *کاندیدا اوریس* و یا تعیین کلاد مربوطه مورد استفاده قرار گیرد (۲۶، ۳۵).

به تازگی برای شناسایی جدایه‌های *کاندیدا اوریس*، طیف‌سنجی مادون قرمز FTIR (Fourier- transform infrared) مورد مطالعه قرار گرفته است. استفاده از این روش آسان سریع است و نتایج نهایی هر نمونه طی ۱ تا ۲ ساعت آماده می‌شود (۳۶). نتایج برخی مطالعات نشان می‌دهد که میکروساتلایت ابزاری انتخابی برای تحقیق پیرامون شیوع *کاندیدا اوریس* است زیرا با این تکنیک می‌توان جدایه‌ها را مطابق با داده‌های تعیین توالی کل ژنوم در چهار خوشه اصلی گروه‌بندی کرد (۳۶). با استفاده از تکنیک‌های ژنوتایپینگ از جمله MALDI TOF-MS، میکروساتلایت و تعیین توالی کل ژنوم، هویت ۳ از ٤ مورد *کاندیدا اوریس* گزارش شده از ایران (جدایه‌ی اول، جدایه‌ی سوم و جدایه‌ی چهارم) به عنوان *کاندیدا اوریس* ثبت گردید (۱۳، ۱۵، ۱٦). رویکردهای مختلف شناسایی و گروه‌بندی *کاندیدا اوریس* در شکل ۳ خلاصه شده است (۲٦، ۳۷).

مقاومت در برابر داروهای ضد قارچی

یکی از نگران‌کننده‌ترین جنبه‌های بالینی مخمر نوظهور *کاندیدا اوریس* که گزینه‌های درمانی را به شدت محدود می‌کند، مقاومت آن در برابر هر سه گروه اصلی داروهای ضد قارچی (آزول‌ها، اکینوکاندین‌ها و پولیین‌ها) است (۳۸). مقاومت چند دارویی MDR (Multidrug-resistant)، یعنی مقاومت در برابر بیش از دو کلاس ضد قارچی، در تقریباً ٤۰ درصد از جدایه‌های *کاندیدا اوریس* مشاهده می‌شود. بنابراین در صورت وجود مخمر ناشناس مقاوم به بیش از یک داروی ضد قارچی، لازم است تست‌های اختصاصی شناسایی *کاندیدا اوریس* انجام شود (۱۲). شیوع *کاندیدا اوریس* و سایر گونه‌های غیر *آلبیکنس* MDR *کاندیدا* به دلیل استفاده نادرست از داروهای ضد قارچی موجود مانند فلوکونازول بیش از حد افزایش یافته است. بر این اساس، نظارت ضد میکروبی به کار گرفته شده است که به وضوح نقاط شکست MIC را برای تمایز بین جدایه‌های حساس و مقاوم تعیین می‌کند. با وجود عدم وجود دستورالعمل رسمی برای نقاط شکست MIC در جدایه‌های *کاندیدا اوریس*، توزیع فعلی بر اساس دستورالعمل‌های قبلی مؤسسه‌ی استاندارد آزمایشگاه بالینی و یا کمیته‌ی اروپایی تست حساسیت ضد میکروبی است، که برای سایر گونه‌های *کاندیدا* تنظیم شده است. مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری و سایر گروه‌های تحقیقاتی قبلاً مقاومت بالای *کاندیدا اوریس* در برابر فلوکونازول و حساسیت متغیر به سایر آزول‌ها را اعلام کرده‌اند (٦). مقاومت در برابر فلوکونازول می‌تواند سرنخی برای رهگیری عفونت با *کاندیدا اوریس* باشد (۳).



شکل ۳. رویکردهای مختلف مورد استفاده، جهت شناسایی *کاندیدا اوریس*

کاندیدا اوریس همچنین حساسیت متغیری نسبت به سایر داروهای ضد قارچی ترپازول (یعنی وریکونازول، پوساکونازول، ایتراکونازول و ایزاوکونازول) دارد. پیشنهاد شده است که مقاومت متغیر به سایر آزول‌ها علاوه بر فلوکونازول، ممکن است به دلیل وجود جمعیت مخلوطی از سویه‌های *کاندیدا اوریس* مقاوم و حساس (از نوع وحشی و غیروحشی) یا وجود مکانیسم‌های مختلف مقاومت در جمعیت مورد آزمایش باشد. به عبارت دیگر، مجموع مکانیسم(های) مقاومت در سویه‌های مختلف تشکیل‌دهنده‌ی جمعیت می‌تواند حداقل غلظت مهارکنندگی (MIC) نهایی را تحت تأثیر قرار دهد (۳۹).

کاندیدا اوریس ممکن است به آمفوتریسین B مقاوم باشد. مکانیسم اصلی مقاومت به آمفوتریسین B هنوز در *کاندیدا اوریس* مشخص نشده و برخی آن را با کاهش محتوای ارگوسترول در غشای سلولی مرتبط می‌دانند (۴۰). با توجه به مقاومت نسبتاً پایین جدایه‌های *کاندیدا اوریس* در برابر اکینوکاندین‌ها، برای کاهش مرگ و میر بیماران مشکوک، شروع اولیه‌ی درمان با اکینوکاندین پیش از آزمایش تعیین حساسیت ضدقارچی توصیه شده است (۴۱). مطالعات بیشتری در مورد مکانیسم‌های مقاومت *کاندیدا اوریس* برای رمزگشایی ماهیت MDR این پاتوژن مورد نیاز است. همانند سایر گونه‌های *کاندیدا*، efflux، جهش در ERG و FKS و تشکیل بیوفیلم، به عنوان مکانیسم‌های مقاومت *کاندیدا اوریس* گزارش شده است (۳).

گزینه‌های درمانی

هنوز یک پروتکل رسمی مدیریت عفونت و یک داروی ضدقارچی یا رژیم مناسب برای عفونت‌های *کاندیدا اوریس* تعریف نشده و انتخاب درمان بستگی به نتایج آزمایش تعیین حساسیت ضدقارچی دارد، زیرا مقاومت به اکینوکاندین و آمفوتریسین B در مناطق مختلف دنیا متغیر است (۴۲). کاسپوفانژین، میکافانژین یا آنیدولافانژین اولین درمان تجربی انتخابی، به عنوان جایگزین آمفوتریسین B لیپوزومی (۳ میلی‌گرم در کیلوگرم) هستند. همچنین نتایج نشان داده که آمفوتریسین B لیپوزومی باعث مهار تشکیل بیوفیلم *کاندیدا اوریس* شده و می‌تواند در درمان‌های ترکیبی با اکینوکاندین استفاده شود (۶). سمیت بیشتر آمفوتریسین B در مقایسه با آزول‌ها و اکینوکاندین‌ها، استفاده‌ی بالینی را محدود می‌کند. در حال حاضر، پزشکان استفاده از درمان تجربی اکینوکاندین را توصیه می‌کنند، زیرا مؤثرترین فعالیت را در برابر این عامل بیماری‌زا دارد. ظهور داروهای ضدقارچی جدید، SCY-078 و VT-1598، که کارآیی ۱۰۰ درصد را در برابر عفونت‌های *کاندیدا اوریس* نشان داده‌اند، یک خبر امیدبخش محسوب می‌شود (۴۳).

داروی ضدقارچی جدید SCY-078، یک مهارکننده سنتز D-β-۱،۳-گلوکان است، که به صورت خوراکی در دسترس بوده و دارای فعالیت ضدقارچی قوی علیه گونه‌های مختلف *کاندیدا* از جمله جدایه‌های *کاندیدا اوریس* است. علاوه بر این، این دارو باعث مهار رشد، مهار تقسیم سلولی و فعالیت ضدبیوفیلمی علیه *کاندیدا اوریس* می‌شود. دارو SCY-078 تحت تأثیر جهش‌های معمول در اهداف پروتئینی قرار نمی‌گیرد، و در برابر سویه‌های مقاوم به اکینوکاندین فعال است، اما برای بیماران کلونیزه توصیه نمی‌شود (۴۳). داروی ضدقارچی خوراکی، تترازول VT-1598، با اثر بر روی آنزیم Cyp51 (لانسترول ۱٤α – دمتیلاز) قارچی به روشی بسیار انتخابی در مقایسه با سایر آزول‌ها، از تبدیل لانوسترول به ارگوسترول جلوگیری، در نتیجه منجر به اختلال در مسیر بیوسنتزی ارگوسترول می‌شود. این داروی جدید، در شرایط آزمایشگاهی فعالیت خود را در برابر مجموعه بزرگی از جدایه‌های *کاندیدا اوریس*، از جمله سویه‌های هر یک از چهار شاخه‌ی شناخته شده نشان داده است (٤٤).

پیشگیری و کنترل عفونت

کاندیدا اوریس، به دلیل توانایی انتشار سریع و دارا بودن فنوتیپ مقاومت چند دارویی به عنوان یک میکروارگانیسم مهم اپیدمیولوژیک شناخته شده است. به همین دلیل، تشخیص آن مستلزم اجرای اقدامات اساسی کنترل عفونت است (۲). ریشه‌کن کردن *کاندیدا اوریس* نسبت به سایر گونه‌های قارچی و باکتریایی سخت‌تر است و موانع مهمی از جمله، تشکیل بیوفیلم‌های محیطی، ساختار مورفولوژیکی و یا فنوتیپ تجمیعی *کاندیدا اوریس*، سیستم سوئیچینگ فنوتیپی، مقاومت در برابر چند دارو و ویژگی تحمل درجه‌ی حرارت بالا و شوری (۲، ۳، ۱۱)، در رفع آلودگی محیطی و کلونیزاسیون بیماران و ریشه‌کنی این مخمر وجود دارد. پروتکل غربالگری و روش‌های کنترل و پیشگیری از عفونت‌ها بایستی در نظر گرفته شود و لذا مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری آمریکا و بهداشت عمومی انگلستان، توصیه‌هایی برای مدیریت بیماران مبتلا به *کاندیدا اوریس* منتشر کرده‌اند (٤٥). در جدول ۲، اقدامات کنترل و پیشگیری از عفونت *کاندیدا اوریس* به طور خلاصه درج شده است (۳، ٤۲).

عفونت‌های همزمان *کاندیدا اوریس* و کووید-۱۹

عفونت‌های باکتریایی یا قارچی فرصت‌طلب نیز در زمره‌ی عوامل مختلفی که منجر به مرگ و میر بیشتر بیماران کووید-۱۹ می‌شوند، قرار دارند (٤٦). عفونت‌های هم‌زمان قارچی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید در چین، فرانسه، آلمان، هند، ایران و سایر کشورها گزارش شد (٤۷-۵۱).

جدول ۲. توصیه‌های پیشگیری و کنترل عفونت

بیماران
– جدا کردن بیماران کلونیزه یا آلوده که بیشترین خطر انتقال را دارند (مانند افراد دارای ترشحات غیرمعمول یا اسهال) در اتاق‌های مجزا، ترجیحاً با حمام و توالت اختصاصی. – علامت‌گذاری بیماران کلونیزه یا آلوده به *کاندیدا اوریس* تا زمان ترخیص و غربالگری ناحیه‌ی زیربغل و کشاله‌ی ران و سایر نواحی (بینی، ادرار، گلو، زخم‌ها و محل خروج کاتتر). – گزارش اطلاعات کامل در ارتباط با عفونت *کاندیدا اوریس* هنگام انتقال بیمار به سایر مراکز بهداشتی و درمانی. – غربالگری هفتگی بیماران بستری پس از آنتی‌بیوتیک درمانی یا مداخلات دیگر مانند شیمی‌درمانی (به دلیل عود *کاندیدا اوریس*). – بیمارانی که در تماس نزدیک با افراد آلوده یا دارای سابقه‌ی اقامت در کشوری با شیوع عفونت *کاندیدا اوریس* هستند باید تا ۳ هفته نتیجه‌ی کشت منفی را ارائه دهند. – محدود کردن ملاقات بیماران آلوده، ممنوعیت اشتراک تجهیزات میان بیماران مبتلا و سایر بخش‌ها، هنگام مراجعه به رادیولوژی در حالت ایده‌آل، بیماران آلوده باید در انتهای برنامه قرار داده شوند تا از انتشار آلودگی به سایر بیماران جلوگیری شود. – استفاده از دیسک‌های محافظ آغشته به کلرهگزیدین برای همه‌ی نقاط خروجی کاتترها جهت جلوگیری از عفونت خونی *کاندیدا اوریس* – شستشوی بدن بیماران با محلول‌های کلرهگزیدین گلوکونات، دهان‌شویه‌های کلرهگزیدین، پماد بینی، نیستاتین موضعی و تربینافین به مدت ۵ روز جهت جلوگیری از کلونیزاسیون. – استفاده از محصولات و تجهیزات پزشکی یک‌بار مصرف، اجتناب از به اشتراک گذاشتن لوازم شخصی بیماران از جمله حوله، لباس، لوازم آرایشی، کرم‌ها، پمادها و غیره پس از ترخیص مطابق اصول سایر عفونت‌های قارچی. – استفاده از لباس‌های بیمارستانی یا لباس‌هایی که در دمای بالا شسته شده‌اند (با توجه به این واقعیت که *کاندیدا اوریس* روی پارچه کتانی به مدت ۸ روز زنده می‌ماند)، تعویض روزانه‌ی ملافه و لباس بیمار جهت جلوگیری از کلونیزاسیون پوست. – بررسی بیماران آلوده یا کلونیزه با باکتری‌های گرم منفی تولیدکننده‌ی کارباپنماز (Carbapenemase-producing Gram-negative bacteria) از نظر آلودگی با *کاندیدا اوریس*.
کارکنان مراقبت‌های بهداشتی
– رعایت بهداشت دست‌ها قبل، حین و بعد از ارائه‌ی مراقبت با ضدعفونی‌کننده‌های حاوی الکل (ABHS (Alcohol-based hand sanitizer یا آب و صابون، در دسترس بودن مقادیر کافی صابون، حوله و سینک‌های بدون پارچه، تعویض دستکش قبل و بعد از هر تماس با بیمار آلوده – استفاده از روپوش آستین بلند و ماسک جراحی (با توجه به اینکه افراد اغلب (ناخودآگاه) صورت خود را لمس می‌کنند) و محافظت از چشم/ محافظ صورت هنگام انجام مراحل تولید آئروسل برای ورود به اتاق بیماران مبتلا به *کاندیدا اوریس*. – پرسنلی که در تماس نزدیک با افراد آلوده هستند تا زمان ارائه‌ی کشت منفی در ۳ هفته، باید تحت احتیاط‌های شدید تماس قرار گیرند.
نظارت محیط
ضدعفونی روزانه‌ی محیط اطراف بیمار، حداقل دوبار در روز، شامل همه‌ی سطوح لمسی با ترکیبات توصیه شده: – هیپوکلریت سدیم با غلظت ppm ۱۰۰۰؛ با این حال، عوامل هیپوکلریت سدیم قوی به ویژه غلظت ppm ۵۰۰۰ می‌تواند برای کارکنان بسیار سمی باشد. – محلول‌های کلر در غلظت‌های بالا (۰/۵ درصد) در ترکیب با بخار پراکسید هیدروژن یا اشعه ماوراء بنفش، پاک‌کننده‌های پوست مبتنی بر ید و کلرهگزیدین (بسته به فرمول) و یا پوویدون ید (Povidone-iodine) – الکل اتیلیک، استیک اسید، فنل‌ها و ترکیبات آمونیوم چهار ظرفیتی (QACs (Quaternary ammonium compounds فعالیت نسبتاً ضعیفی دارند، با این حال، الکل ۷۰ درصد برای سطوح کوچک مؤثر است. – ضدعفونی تجهیزات پزشکی مشترک مانند دماسنج‌های دیجیتالی و دستگاه‌های تنظیم‌کننده‌ی اکسیژن (نوک انگشت) با مادون قرمز یا سایر ضدعفونی‌کننده‌های مؤثر. – استفاده از ضدعفونی‌کننده‌های مؤثر در برابر اسپورهای *کلستریدیوم دیفیسل*. – جهت کلونیزاسیون‌زدایی *کاندیدا اوریس* در سیستم‌های زهکشی سینک، باید آب ازن شده به طور مؤثر مورد استفاده گیرد.

بیماران مبتلا به کووید-۱۹، در معرض ابتلا به عفونت‌های قارچی فرصت‌طلب، از جمله آسپرژیلوزیس ریوی، موکورمایکوزیس، کاندیدیازیس یا پنومونی پنوموسیستیس قرار دارند. این عفونت‌های ثانویه بیشتر در بیماران مسن مبتلا به سندرم دیسترس حاد تنفسی رخ می‌دهد که در بخش مراقبت‌های ویژه بستری شده‌اند، آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف دریافت می‌کنند، تحت تهویه‌ی تهاجمی (لوله‌گذاری/ انتوبه) یا غیرتهاجمی (دستگاه اکسیژن) قرار دارند و یا از درمان‌های سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی با کورتیکواستروئیدها بهره می‌گیرند (۵۱). در این میان، انتقال میکروارگانیسم‌های مقاوم به چند دارو، از جمله *کاندیدا اوریس* در بیماران کووید-۱۹ بستری در ICU، به دلیل میزان بالای مقاومت دارویی و سهولت انتقال در محیط‌های بیمارستانی، یک تهدید جدی برای سلامت محسوب می‌شود زیرا عفونت با کووید-۱۹ ممکن است شرایط ایده‌آلی را برای شیوع عفونت در ICU فراهم کند. اقامت طولانی در ICU، بیماری‌های تنفسی، جراحی عروق، وجود کاتتر وریدی، سوند ادراری، جراحی در ۳۰ روز گذشته و قرار گرفتن طولانی‌مدت در

معرض داروهای ضد قارچی، شایع‌ترین عوامل خطر برای ابتلا به *کاندیدا اوریس* هستند (۵۲). طی بستری در ICU، تنوع فیلوژنتیکی میکروبیوم پوست کاهش قابل‌ملاحظه‌ای می‌یابد و در نتیجه کلونیزاسیون پوست به شدت با مدت زمان بستری در بیمارستان ارتباط دارد. در بخش مراقبت‌های ویژه، کلونیزاسیون پوست توسط *کاندیدا اوریس* و اغلب قبل از عفونت بالینی رخ می‌دهد (۵۳).

اخیراً نشان داده شده، پوست، محل مهمی برای کلونیزاسیون *کاندیدا اوریس* در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ است و به خوبی با کلونیزاسیون زیربغل، کشاله‌ی ران و بینی (مناطق مرطوب) همراه می‌باشد. سلول‌های مخمر زنده به طور مداوم از پوست بیماران مبتلا ریزش کرده و محیط بیمارستان را آلوده می‌کند (۵۳). در مطالعه‌ای روی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در هند، کاندیدمی در ۱۵ نفر از ۵۹۶ بیمار بستری در ICU تشخیص داده شد و عامل کاندیدمی در ۱۰ نفر از این بیماران، *کاندیدا اوریس* گزارش گردید (۵۴). اخبار فراوانی از موارد عفونت همزمان *کاندیدا اوریس* در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه کووید-۱۹ از لبنان (۵۵)، ایالات متحده آمریکا (۵۶، ۵۷)، برزیل (۵۳، ۵۸)، ایتالیا (۵۹، ۶۰)، هند (۵۴)، مکزیک (۶۱) و کلمبیا (۶۲) در نیمسال دوم ۲۰۲۰ گزارش شده است. تراکم بالای جمعیت، بهداشت نامناسب، مهاجرت و سفرهای بین‌المللی به طور قابل‌توجهی به همه‌گیری هر دو بیماری کمک می‌کنند (۵۵). این احتمال وجود دارد که محدودیت منابع برای انجام اقدامات کنترل عفونت، زمینه‌ی مساعدی را برای گسترش *کاندیدا اوریس* فراهم کند. در نتیجه، هشدار به جامعه‌ی پزشکی جهانی در مورد پتانسیل *کاندیدا اوریس* به عنوان یک عامل خطر مضاعف در زمان همه‌گیری کووید-۱۹، ضروری است (۵۸). خوشبختانه تا زمان نگارش این مقاله‌ی مروری، هیچ گزارشی مبنی بر عفونت‌های همزمان *کاندیدا اوریس* و کووید-۱۹ از ایران گزارش نشده است، به نظر می‌رسد، حداقل در زمان حاضر، *کاندیدا اوریس* علت شایع عفونت‌های قارچی سیستمیک یا سطحی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹در ایران نیست.

نتیجه‌گیری

مخمر نوظهور *کاندیدا اوریس*، به دلیل میزان بالای مرگ و میر، مقاومت چند دارویی، پایداری در محیط، چالش‌های تشخیصی و انتقال افقی، می‌تواند به یک تهدید جدی در سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی در هر جای جهان، تبدیل شود. توانایی شناسایی دقیق *کاندیدا اوریس* در آزمایشگاه‌های مرجع قارچ‌شناسی پزشکی بسیار با اهمیت است و استفاده از روش‌های پیشرفته‌تری چون MALDI-TOF MS و روش‌های مبتنی بر DNA ضروری می‌نماید. اگرچه اغلب منشأ اولیه‌ی *کاندیدا اوریس* جدا شده از بیماران مبهم است، پایش *کاندیدا اوریس در* محیط و نیز غربالگری بیماران مشکوک با سابقه‌ی سفر به مناطق بومی این قارچ و تماس با پرسنل مراقبت‌های بهداشتی خارجی باید مورد توجه قرار گیرد. افزایش آگاهی کادر بهداشت و درمان در مورد عفونت، بروزرسانی پیشرفت روش‌های تشخیصی جهت کنترل عفونت *کاندیدا اوریس* و محدود کردن گسترش این عامل بیماری‌زا امری ضروری است. ممکن است در دوران همه‌گیری ویروس کووید-۱۹ و بروز خستگی در پرسنل مجرب مراقبت‌های بهداشتی و حجم بالای کار آنان، مشکل جدی در ارتباط با این قارچ اتفاق افتد. مطالعات نظارتی برای درک شیوع دقیق این پاتوژن مقاوم چند دارویی نوظهور، در ایران نیز ضروری است.

References

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(1): 41-4.
2. Du H, Bing J, Hu T, Ennis CL, Nobile CJ, Huang G. Candida auris: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. PLoS Pathog 2020; 16(10): e1008921.
3. Sekyere JO. Candida auris: A systematic review and meta-analysis of current updates on an emerging multidrug-resistant pathogen. Microbiologyopen 2018; 7(4): e00578.
4. 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(4): 891-9.
5. Vaseghi N, Sharifisooraki J, Khodadadi H, Nami S, Safari F, Ahangarkani F, et al. Global prevalence and subgroup analyses of coronavirus disease (COVID-19) associated candida auris infections (CACa): A systematic review and meta-analysis. Mycoses 2022; 65(7): 683-703.
6. Lone SA, Ahmad A. Candida auris-the growing menace to global health. Mycoses 2019; 62(8): 620-37.
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(9): 3139-42.
8. Kathuria S, Singh PK, Sharma C, Prakash A, Masih A, Kumar A, et al. Multidrug-resistant Candida auris misidentified as Candida haemulonii: characterization by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry and DNA sequencing and its antifungal susceptibility profile variability by Vitek 2, CLSI broth microdilution, and Etest method. J Clin

Microbiol 2015; 53(6): 1823-30.
9. Lepak AJ, Zhao M, Berkow EL, Lockhart SR, Andes DR. Pharmacodynamic Optimization for the Treatment of Invasive Candida auris Infection. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61(8): e00791-17.
10. 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(6): e57-61.
11. 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(1): 30.
12. 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(2): 134-40.
13. Abastabar M, Haghani I, Ahangarkani F, Rezai MS, Taghizadeh Armaki M, Roodgari S, et al. Candida auris otomycosis in Iran and review of recent literature. Mycoses 2019; 62(2): 101-5.
14. Taghizadeh Armaki M, Mahdavi Omran S, Kiakojuri K, Khojasteh S, Jafarzadeh J, Tavakoli M, et al. First fluconazole-resistant Candida auris isolated from fungal otitis in Iran. Curr Med Mycol 2021; 7(1): 51-4.
15. Safari F, Madani M, Badali H, Kargoshaie AA, Fakhim H, Kheirollahi M, et al. A chronic autochthonous fifth clade case of candida auris otomycosis in Iran. Mycopathologia 2022; 187(1): 121-7.
16. Mirhendi H, Charsizadeh A, Aboutalebian S, Mohammadpour M, Nikmanesh B, de Groot T, et al. South Asian (Clade I) candida auris meningitis in a pediatric patient in Iran with a review of the literature. Mycoses 2022; 65(2): 134-9.
17. Fisher MC, Henk DA, Briggs CJ, Brownstein JS, Madoff LC, McCraw SL, et al. Emerging fungal threats to animal, plant and ecosystem health. Nature 2012; 484(7393): 186-94.
18. Pathirana RU, Friedman J, Norris HL, Salvatori O, McCall AD, Kay J, et al. Fluconazole-resistant Candida auris is susceptible to salivary histatin 5 killing and to intrinsic host defenses. Antimicrob Agents Chemother 2018; 62(2): e01872-17.
19. Spivak ES, Hanson KE. Candida auris: an emerging fungal pathogen. J Clin Microbiol 2018; 56(2): e01588-17.
20. 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(6): 377-82.
21. 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(4): e00189-16.
22. Yue H, Bing J, Zheng Q, Zhang Y, Hu T, Du H, et al. Filamentation in Candida auris, an emerging fungal pathogen of humans: passage through the mammalian body induces a heritable phenotypic switch. Emerg Microbes Infect 2018; 7(1): 188.
23. Vallabhaneni S, Kallen A, Tsay S, Chow N, Welsh R, Kerins J, et al. Investigation of the first seven reported cases of Candida auris, a globally emerging invasive, multidrug-resistant fungus-United States, May 2013-August 2016. MMWR 2016; 65(44): 1234-7.
24. 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(1): 35.
25. Safari F, Madani M, Mirhendi H, Kheirollahi M. Evaluation of candida auris colonization using clinical skin swabs: A single-center study in Isfahan, Iran. J Health Rep Technol 2022; 8(3): e121844.
26. Fasciana T, Cortegiani A, Ippolito M, Giarratano A, Di Quattro O, Lipari D, et al. Candida auris: an overview of how to screen, detect, test and control this emerging pathogen. Antibiotics (Basel) 2020; 9(11): 778.
27. Keighley C, Garnham K, Harch SA, Robertson M, Chaw K, Teng JC, et al. Candida auris: Diagnostic challenges and emerging opportunities for the clinical microbiology laboratory. Curr Fungal Infect Rep 2021; 15(3): 116-26.
28. Borman AM, Fraser M, Johnson EM. CHROMagarTM Candida Plus: A novel chromogenic agar that permits the rapid identification of Candida auris. Med Mycol 2021; 59(3): 253-8.
29. 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(1): 93.
30. Mahmoudi S, Agha Kuchak Afshari S, Aghaei Gharehbolagh S, Mirhendi H, Makimura K. Methods for identification of Candida auris, the yeast of global public health concern: A review. J Mycol Med 2019; 29(2): 174-9.
31. Mizusawa M, Miller H, Green R, Lee R, Durante M, Perkins R, et al. Can multidrug-resistant Candida auris be reliably identified in clinical microbiology laboratories? J Clin Microbiol 2017; 55(2): 638-40.
32. Kordalewska M, Perlin DS. Identification of drug resistant Candida auris. Front Microbiol 2019; 10: 1918.
33. Aboutalebian S, Ahmadikia K, Fakhim H, Chabavizadeh J, Okhovat A, Nikaeen M, et al. Direct detection and identification of the most common bacteria and fungi causing otitis externa by a stepwise multiplex PCR. Front Cell Infect Microbiol 2021; 11: 644060.
34. Bao JR, Master RN, Azad KN, Schwab DA, Clark RB, Jones RS, et al. Rapid, accurate identification of Candida auris by using a novel matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) database (library). J Clin Microbiol 2018; 56(4): e01700-17.
35. Hare RK, Arastehfar A, Rosendahl S, Charsizadeh A, Daneshnia F, Eshaghi H, et al. Candidemia among hospitalized pediatric patients caused by several clonal lineages of Candida parapsilosis. J Fungi (Basel) 2022; 8(2): 183.

36. Vatanshenassan M, Boekhout T, Mauder N, Robert V, Maier T, Meis JF, et al. Evaluation of microsatellite typing, ITS sequencing, AFLP fingerprinting, MALDI-TOF MS, and Fourier-transform infrared spectroscopy analysis of Candida auris. J Fungi (Basel) 2020; 6(3): 146.
37. de Groot T, Puts Y, Berrio I, Chowdhary A, Meis JF. Development of Candida auris short tandem repeat typing and its application to a global collection of isolates. mBio 2020; 11(1): e02971-19.
38. 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(1): 686.
39. 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(6): e00485-17.
40. Rodrigues ML. The multifunctional fungal ergosterol. mBio 2018; 9(5): e01755-18.
41. Todd B. Clinical alert: Candida auris. Am J Nurs 2017; 117(4): 53-5.
42. Ademe M, Girma F. Candida auris: From multidrug resistance to pan-resistant strains. Infect Drug Resist 2020; 13: 1287-94.
43. Larkin E, Hager C, Chandra J, Mukherjee PK, Retuerto M, Salem I, et al. The emerging pathogen Candida auris: growth phenotype, virulence factors, activity of antifungals, and effect of SCY-078, a novel glucan synthesis inhibitor, on growth morphology and biofilm formation. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61(5): e02396-16.
44. Wiederhold NP, Lockhart SR, Najvar LK, Berkow EL, Jaramillo R, Olivo M, et al. The fungal Cyp51-specific inhibitor VT-1598 demonstrates in vitro and in vivo activity against Candida auris. Antimicrob Agents Chemother 2019; 63(3): e02233-18.
45. Tsay S, Kallen A, Jackson BR, Chiller TM, Vallabhaneni S. Approach to the investigation and management of patients with Candida auris, an emerging multidrug-resistant yeast. Clin Infect Di 2018; 66(2): 306-11.
46. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; 382(18): 1708-20.
47. Song G, Liang G, Liu W. Fungal co-infections associated with global COVID-19 pandemic: a clinical and diagnostic perspective from China. Mycopathologia 2020; 185(4): 599-606.
48. Verweij PE, Gangneux JP, Bassetti M, Brüggemann RJ, Cornely OA, Koehler P, et al. Diagnosing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. Lancet Microbe 2020; 1(2): e53-5.
49. Gangneux JP, Bougnoux ME, Dannaoui E, Cornet M, Zahar JR. Invasive fungal diseases during COVID-19: We should be prepared. J Mycol Med 2020; 30(2): 100971.
50. Alanio A, Dellière S, Fodil S, Bretagne S, Mégarbane B. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. Lancet Respir Med 2020; 8(6): e48-9.
51. Salehi M, Ahmadikia K, Badali H, Khodavaisy S. Opportunistic fungal infections in the epidemic area of COVID-19: a clinical and diagnostic perspective from Iran. Mycopathologia 2020; 185(4): 607-11.
52. Chowdhary A, Sharma A. The lurking scourge of multidrug resistant Candida auris in times of COVID-19 pandemic. J Glob Antimicrob Resist 2020; 22: 175-6.
53. de Almeida Jr JN, Brandão IB, Francisco EC, de Almeida SLR, de Oliveira Dias P, Pereira FM, et al. Axillary digital thermometers uplifted a multidrug-susceptible Candida auris outbreak among COVID-19 patients in Brazil. Mycoses 2021; 64(9):1062-72.
54. Chowdhary A, Tarai B, Singh A, Sharma A. Multidrug-resistant Candida auris infections in critically ill coronavirus disease patients, India, April-July 2020. Emerg Infect Dis 2020; 26(11): 2694-6.
55. Allaw F, Zahreddine NK, Ibrahim A, Tannous J, Taleb H, Bizri AR, et al. First Candida auris outbreak during a COVID-19 pandemic in a Tertiary-Care Center in Lebanon. Pathogens 2021; 10(2): 157.
56. Prestel C, Anderson E, Forsberg K, Lyman M, de Perio MA, Kuhar D, et al. Candida auris outbreak in a COVID-19 specialty care unit-Florida, July-August 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021; 70(2): 56-7.
57. Hanson BM, Dinh AQ, Tran TT, Arenas S, Pronty D, Gershengorn HB, et al. Candida auris invasive infections during a COVID-19 case surge. Antimicrob Agents Chemother 2021; 65(10): e0114621.
58. de Almeida Jr N, Francisco EC, Hagen F, Brandão IB, Pereira FM, Presta Dias PH, et al. Emergence of Candida auris in Brazil in a COVID-19 intensive care unit. J Fungi (Basel) 2021; 7(3): 220.
59. Magnasco L, Mikulska M, Giacobbe DR, Taramasso L, Vena A, Dentone C, et al. Spread of carbapenem-resistant Gram-negatives and Candida auris during the COVID-19 pandemic in critically ill patients: one step back in antimicrobial stewardship? Microorganisms 2021; 9(1): 95.
60. Di Pilato V, Codda G, Ball L, Giacobbe DR, Willison E, Mikulska M, et al. Molecular epidemiological investigation of a nsocomial cluster of C. auris: Evidence of recent emergence in Italy and ease of transmission during the COVID-19 pandemic. J Fungi (Basel) 2021; 7(2): 140.
61. Villanueva-Lozano H, de J Treviño-Rangel R, González GM, Ramírez-Elizondo MT, Lara-Medrano R, Aleman-Bocanegra MC, et al. Outbreak of Candida auris infection in a COVID-19 hospital in Mexico. Clin Microbiol Infect 2021; 27(5): 813-6.
62. Rodriguez JY, Le Pape P, Lopez O, Esquea K, Labiosa AL, Alvarez-Moreno C. Candida auris: a latent threat to critically ill patients with coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis 2021; 73(9): e2836-7.

DOI: *10.48305/jims.v40.i680.0550*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 40, No. 680, 4th Week, September 2022**

Received: 24.08.2022 Accepted: 02.03.2022 Published: 19.09.2022

A Review on *Candida Auris*, an Emerging Drug-resistant Fungal Pathogen

Fatemeh Safari[1], Kazem Ahmadikia[2], Hossein Mirhendi[3]

Review Article

Abstract

Candida auris, a multidrug-resistant yeast, can cause primary or secondary infections in a wide range of patients, including those diagnosed with the new coronavirus to even healthy individuals. The fungus has been reported in less than a decade on all six continents and in more than 45 countries. Ease of distribution, long shelf life, and resistance to several antifungal drugs have raised concerns about the prevention and management of patients with *C. auris* infection. Recent reports indicate serious challenges in identifying, understanding the mechanism of drug resistance, and preventing mortality from the infection with this microorganism. Given the prevalence of COVID-19 infection, it is important to identify patients colonized with *C. auris* correctly and at the early stages, to control and prevent a possible outbreak. In this article, the widespread occurrence of infections due to *C. auris* in the world and Iran, its clinical manifestations, risk factors, pathogenic mechanisms, diagnostic enhancements and challenges, drug resistance, treatment options, prevention, and control as well as concomitant *C. auris* infections in patients with COVID-19 virus, are reviewed.

Keywords: *Candida auris*; Diagnosis; Drug resistance; Epidemiology

Citation: Safari F, Ahmadikia K, Mirhendi H. **A Review on *Candida Auris*, an Emerging Drug-resistant Fungal Pathogen.** J Isfahan Med Sch 2022; 40(680): 550-62

1- PhD Candidate in Microbiology, Department of Microbiology, Falavarjan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran
2- Assistant Professor, Department of Medical Parasitology and Mycology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3- Professor, Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Hossein Mirhendi, Professor, Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: s.h.mirhendi@gmail.com