

**Applied molecular biology**

Vol.4, issu.6, Spring, 2025

p.p 95-117

Received:08/04/2025

Revised:03/02/2025

Accepted:10/05/2025

## **A comprehensive review of hospital-acquired infections caused by multi-drug resistant *Candida auris***

**Mehrdad Pashazadeh<sup>\*1</sup>, Ghazal KadkhodaeiIlkhchi<sup>2</sup>,  
FatemeH Niroumandbostanabad<sup>3</sup>, Abolfazl Jafari Sales<sup>4</sup>**

1.Assistant professor, Infectious Diseases Research Center, TaMS.C., Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

(Corresponding Author; mehrdadpashazadeh85@gmail.com,  
mehrdad.pashazadeh@iaau.ac.ir, orcid: 0009-0005-0694-4592)

2. Bachelor,Department of Cellular and Molecular Biology, Ta.C., Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

3. Bachelor,Department of Nursing, Ta.C., Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

4. Assistant professor , Department of Microbiology, Kaz.C., Islamic Azad University, Kazerun, Iran.

### **Abstract**

Fungal infections are increasingly recognized as a serious threat to human health globally. Surveillance and rapid detection of epidemics in healthcare settings are essential to prevent transmission and spread of these infections. When outbreaks of these infections are identified, their sources are typically related to contaminated hands of healthcare workers and medical equipment. One such infection is *Candida auris* (*C. auris*), which has an alarmingly high associated mortality rate, highlighting the urgent need for preventive measures and effective treatment. Its phenotypic similarity to other *Candida* species often leads to misidentification in standard laboratory environments, making complex molecular diagnostic techniques necessary for accurate diagnosis. This fungus primarily affects individuals with underlying diseases or immunodeficiencies, particularly those in intensive care units who are exposed to invasive equipment, such as central venous catheters, or are undergoing antibiotic or antifungal treatment. The aim of this study is to examine the outbreak trends, transmission routes, and diagnostic and therapeutic challenges associated with *C. auris* fungal infection in order to provide effective strategies for controlling, preventing and treating this

pathogen. The findings indicate that identification complexities, high drug resistance, and association with intensive care environments necessitate advanced diagnostic measures, medications, and extensive healthcare interventions.

**Keywords:** *Candida auris*, Antifungal agents, Infection, Multidrug resistance

زیست‌شناسی مولکولی کاربردی

سال چهارم/ شماره ۶/ بهار ۱۴۰۴

صفحات: ۹۵-۱۱۷

## بررسی مروری جامع عفونت‌های بیمارستانی ناشی از قارچ کاندیدا/ اوریس مقاوم به چند دارو

مهرداد پاشازاده\*<sup>۱</sup>، غزل کدخدایی ایلیخچی<sup>۲</sup>، فاطمه نیرومند بستان<sup>۳</sup>،

ابوالفضل جعفری ثالث<sup>۴</sup>

۱. استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، واحد علوم پزشکی تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران. (نویسنده مسئول: mehrdad.pashazadeh@iaau.ac.ir, orcid: 0009-0005-0694-4592, mehrdadpashazadeh85@gmail.com)

۲. کارشناسی، گروه زیست‌شناسی سلولی ملکولی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.

۳. کارشناسی، گروه پرستاری، دانشکده پزشکی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.

۴. استادیار، گروه میکروبیولوژی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران.

تاریخ بارگزاری: ۱۴۰۴/۰۱/۱۹ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۴/۰۲/۱۳ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۲/۲۰

### چکیده

عفونت‌های قارچی به‌طور فزاینده‌ای به‌عنوان تهدیدی جدی برای سلامت انسان در سطح جهانی شناخته می‌شوند. نظارت و تشخیص سریع اپیدمی‌ها در تنظیمات مراقبت‌های بهداشتی برای جلوگیری از انتقال و شیوع این عفونت‌ها ضروری است. زمانی که شیوع این عفونت‌ها شناسایی شدند، منابع آن‌ها معمولاً به دست‌های کارکنان بهداشت و تجهیزات پزشکی آلوده مربوط می‌شد. یکی از این عفونت‌ها کاندیدا اوریس (*Candida auris*) است که افزایش میزان مرگ‌ومیر مرتبط با آن بسیار زیاد بوده و ضرورت فوری برای اقدامات پیشگیرانه و درمان مؤثر را برجسته می‌کند. شباهت فنوتیپی آن با سایر گونه‌های کاندیدا اغلب منجر به شناسایی اشتباه در محیط‌های آزمایشگاهی استاندارد می‌شود و تکنیک‌های تشخیصی پیچیده مولکولی را برای تشخیص دقیق ضروری می‌کند. این قارچ، بیشتر افراد مبتلا به بیماری یا نقص ایمنی را

تحت تأثیر قرار می‌دهد و به‌ویژه کسانی که در بخش‌های مراقبت‌های ویژه قرار دارند که تحت تجهیزات تهاجمی مانند کاتترهای وریدی مرکزی یا تحت درمان آنتی‌بیوتیکی یا ضدقارچی قرار می‌گیرند. هدف از این مطالعه بررسی روند شیوع، راه‌های انتقال و چالش‌های تشخیصی و درمانی مرتبط با عفونت قارچی کاندیدا اوریس به منظور ارائه راهکارهایی مؤثر برای کنترل، پیشگیری و درمان این عامل بیماری‌زا است که یافته‌ها نشان می‌دهند که پیچیدگی‌های شناسایی، مقاومت بالای دارویی و ارتباط با محیط‌های مراقبت ویژه، نیاز به اقدامات تشخیصی پیشرفته، داروها و مداخلات بهداشتی گسترده را ضروری می‌سازد.

**کلمات کلیدی:** کاندیدا اوریس، عوامل ضدقارچی، عفونت، مقاومت چند دارویی.

#### مقدمه

عفونت‌های مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی (HAIs)<sup>۱</sup> به‌عنوان یکی از جدی‌ترین عوارض، برای بیماران در سطح جهانی شناخته می‌شوند [۱]. طبق آمار مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (CDC)<sup>۲</sup>، ۵ تا ۱۰ درصد از بیماران به این نوع عفونت‌ها دچار می‌شوند [۲]. از آنجا که ۳۰ تا ۷۰ درصد از این عفونت‌ها قابل پیشگیری هستند، اما شیوع بالای آن‌ها به دلیل وجود ارگانسیم‌های مقاوم به چند دارو، باعث افزایش عوارض و مرگ‌ومیر شده است. این عفونت‌ها اغلب در اثر استفاده از دستگاه‌هایی مانند کاتتر (Catheter) یا ونتیلاتور رخ می‌دهند [۳]. عفونت‌های بیمارستانی بعد از بستری شدن در بیمارستان، مشکلات بزرگی را در زمینه استفاده از روش‌های پزشکی تهاجمی و پاتوژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک به وجود می‌آورند و باعث طولانی شدن مدت بستری و افزایش هزینه‌های درمان می‌شوند [۴، ۵]. عفونت‌های قارچی به‌طور فزاینده‌ای به‌عنوان تهدیدی جدی برای سلامت انسان در سطح جهانی شناخته می‌شوند و حدود ۱٫۷ میلیارد نفر در سراسر جهان از این نوع عفونت‌ها رنج می‌برند که بیشتر آن‌ها شامل عفونت‌های سطحی پوست

1. healthcare-acquired infection

2. Centers for Disease Control and Prevention

و غشاهای مخاطی است. گونه‌های کاندیدا یکی از عوامل اصلی ایجاد عفونت‌های قارچی و چهارمین عامل مهم عفونت‌های بیمارستانی به‌شمار می‌روند. هر ساله، حدود ۴۰۰ هزار عفونت خون ناشی از گونه‌های کاندیدا در سطح جهانی گزارش می‌شود که میزان مرگ‌ومیر آن‌ها بیش از ۴۰ درصد بوده [۶] و این نرخ اکنون به ۶۰ درصد رسیده است [۷]. کاندیدا اوریس (*Candida auris*) یک پاتوژن قارچی نوظهور است که اولین بار در سال ۲۰۰۹ در ژاپن شناسایی شد و به سرعت در بسیاری از کشورهای دنیا گسترش یافت [۸]. کاندیدا اوریس اولین بار پس از جدا شدن از کانال گوش خارجی یک بیمار بستری در یک بیمارستان در ژاپن جداسازی شد [۹]. این قارچ بیشتر با عفونت‌های گوش و زخم‌ها شناخته شده [۱۰] و در محیط‌های بیمارستانی، جایی که می‌تواند برای مدت طولانی روی سطوح باقی بماند، یافت می‌شود [۱۱]. نگرانی اصلی در مورد این قارچ، مقاومت آن به داروهای ضدقارچی است؛ به‌طوری‌که حدود ۹۰ درصد از ایزوله‌های آن نسبت به فلوکونازول (*fluconazole*)، ۳۰ درصد در برابر آمفوتریسین B (*amphotericin B*) و ۵ درصد در برابر اکینوکاندین‌ها (*echinocandins*) مقاوم هستند [۱۲]. این ویژگی‌ها خطر زیادی برای بیماران مبتلا به بیماری‌های شدید ایجاد می‌کند و امکان انتقال این قارچ از فرد به فرد در بیمارستان‌ها نیز وجود دارد. علاوه بر این، کاندیدا اوریس قابلیت زنده ماندن در سطوح بی‌جان را داشته و ضدعفونی‌کننده‌های معمول برای از بین بردن این قارچ مؤثر نیستند [۸]. عفونت‌های ناشی از مخمرهای کاندیدا به‌عنوان کاندیدیازیس شناخته می‌شوند. از میان ۱۵۰ گونه کاندیدا، برخی از آن‌ها بخشی از میکروبیوتای (فلور میکروبی) طبیعی ما هستند و فقط ۱۰ درصد از آن‌ها موجب عفونت در انسان است [۱۳]. کاندیدیازیس تهاجمی بیشتر در بیماران مبتلا به بیماری‌های جدی و مزمن، به‌ویژه در افراد سالخورده یا کسانی که مدت طولانی در بیمارستان بستری هستند، مشاهده می‌شود. دیگر عواملی که خطر ابتلا به این عفونت را افزایش می‌دهند، استفاده از دستگاه‌های پزشکی تهاجمی، مصرف آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف، جراحی‌های پیچیده، پیوند سلول‌های بنیادی و درمان‌های سرکوب‌کننده سیستم ایمنی (مانند درمان‌های مربوط به ایدز و داروهای ضدسرطان) هستند [۱۰، ۱۴]. این مطالعه یک بررسی جامع از اپیدمیولوژی کاندیدا اوریس، مکانیسم‌های مقاومت در

برابر درمان و علائم بالینی ارائه می‌دهد. علاوه بر این، چالش‌های تشخیص و درمان را مورد بحث قرار داده و بر اهمیت مداخلات پیشگیرانه برای مدیریت این تهدید در حال ظهور سلامت جهانی تأکید می‌کند.

### عفونت‌های بیمارستانی

عفونت‌های مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی (HAIs: Healthcare-Acquired Infection) در قرن ۲۱، به دلیل توسعه فناوری‌های پیشرفته در حمایت از زندگی و درمان‌های سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، کنترل عفونت‌های بیمارستانی اهمیت زیادی پیدا کرد. از این رو، عفونت‌های بیمارستانی به‌طور سیستماتیک در کشورهای توسعه‌یافته مورد توجه قرار گرفته‌اند [۱۵، ۱۶]. عفونت‌هایی که در طول اقامت بیمار در بیمارستان ایجاد شده ممکن است شامل عفونت‌هایی باشد که در عرض ۴۸ ساعت پس از ترک بیمارستان، ۳۰ روز پس از دریافت مراقبت‌های بهداشتی یا حتی تا ۹۰ روز پس از عمل جراحی خاص ظاهر می‌شوند [۱۷]. عفونت‌ها یک‌پنجم از کل ویزیت‌های بخش اورژانس (ED)<sup>۱</sup> را تشکیل می‌دهند [۱۸، ۱۹]. HAI از جمله علل اصلی ابتلا و مرگومیر در ایالات متحده هستند [۲۰، ۲۱]. HAIs اغلب از پردازش نامناسب دستگاه‌های پزشکی، تمیز کردن محیط زیست نامناسب در تنظیمات مراقبت‌های بهداشتی و محصولات پزشکی آلوده سرچشمه می‌گیرند [۲۲] که یکی از راهکارهای کاهش عفونت‌های مرتبط با خدمات بهداشتی و ارتقا کیفیت اقدامات پیشگیری و کنترل بیماری‌ها، راه‌اندازی برنامه‌های کنترل عفونت بیمارستانی (HICPs: Hospital Infection Control Programs) است [۲۳، ۲۴]. در طول سال‌ها، تحقیقات متعددی برای شناسایی و اندازه‌گیری این مشکل در حال گسترش بهداشت عمومی انجام شده است. براساس مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۲ انجام و در ۲۰۰۷ منتشر شد، تعداد عفونت‌های اکتسابی بیمارستانی در بیمارستان‌های ایالات متحده حدود ۱,۷ میلیون مورد گزارش شده است و این عفونت‌ها تقریباً با ۹۹,۰۰۰ مورد مرگومیر مرتبط بوده‌اند [۲۰]. از آنجا که مدت زمان بستری بیماران مبتلا به عفونت بین یک تا هفت روز متغیر است، بیماری‌های

---

1. Emergency Department

عفونی بار نسبتاً بزرگی را بر روی سیستم بهداشت و درمان ایجاد می‌کنند [۱۹, ۲۵]. مجموعه باکتری‌های انتروباکتر کلوآکه (ECC: *Enterobacter cloacae* complex)، که شامل انتروباکتر کلوآکه (*Enterobacter cloacae*)، انتروباکتر اسبوریا (*Enterobacter asburiae*)، انتروباکتر هورمایچی (*Enterobacter hormaechei*)، انتروباکتر کوبه‌ای (*Enterobacter kobei*)، انتروباکتر لودویجیای (*Enterobacter ludwigii*) و انتروباکتر نیمی‌پرسورالیس (*Enterobacter nimipressuralis*) است، یک گروه مهم از پاتوژن‌های فرصت‌طلب به‌شمار می‌آیند. این باکتری‌ها می‌توانند عفونت‌های مرتبط با بیمارستان از جمله ذات‌الریه، عفونت‌های مجاری ادراری، عفونت‌های داخل شکمی و عفونت‌های خون (BSI) را ایجاد کنند [۲۶, ۲۷]. مجموعه انتروباکتر کلوآکه به‌طور گسترده‌ای در محیط طبیعی و همچنین در دستگاه گوارش انسان پراکنده است، درعین حال این مجموعه به‌عنوان سومین باکتری رایج که در خانواده انتروباکترالس (*Enterobacteriales*) پس از اشریشیاکلی (*Escherichia coli*) و کلبسیلا پنومونیه (*Klebsiella pneumoniae*) به‌ویژه در زمینه عفونت‌های اکتسابی در بیمارستان جداسازی می‌شود [۲۸, ۲۹]. در سال‌های اخیر، ظهور مجدد عفونت‌های استرپتوکوکی رخ داده است، درحالی‌که بروز عفونت‌های کلبسیلا پنومونیه و اشریشیاکلی کاهش یافته است. کلبسیلا پنومونیه از ۷ به ۵ درصد، اشریشیاکلی از ۲۳ به ۱۶ درصد کاهش یافت [۳۰]. در طول افزایش اولیه بیماری همه‌گیر بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (COVID-19)، تخمین زده شد که عفونت‌های بیمارستانی ۱۰ تا ۲۰ درصد از عفونت‌ها را در میان بیماران بستری تشکیل می‌دهند [۳۱]. قبل از شروع همه‌گیری کروناویروس، اقدامات پیشگیری و کنترل عفونت (IPC: Infection Prevention and Control) در برابر ویروس‌های تنفسی بر روی مسیرهای پراکنی ذرات هوا، پراکنش قطره و ویروس در وسایل مختلف تمرکز داشت [۳۱, ۳۲]. کاندیدا تروپیکالیس (*Candida tropicalis*) یکی از عوامل ایجادکننده کاندیدپاز خون (کاندیدمی) است که به‌ویژه در بیمارانی که دارای ضعف سیستم ایمنی هستند، شایع است. این پاتوژن در آسیا و آمریکای لاتین بسیار شایع بوده و به‌عنوان یکی از مهم‌ترین گونه‌های کاندیدا شناخته می‌شود [۳۳, ۳۴]. کاندیدا تروپیکالیس

به‌ندرت در شیوع‌های بیمارستانی نقش دارد، در مقایسه با سایر مخمرها مانند کاندیدا پاراپسیلوزیس (*Candida parapsilosis*) یا کاندیدا اوریس تعداد کمی از شیوع‌های گزارش شده کاندیدا تروپیکالیس عمدتاً در بخش‌های مراقبت ویژه نوزادان و بزرگسالان رخ داده‌اند [۳۳].

### کاندیدا اوریس

در تاریخ ۲۵ اکتبر ۲۰۲۲، سازمان بهداشت جهانی (WHO: World Health Organization) فهرستی از ۱۹ پاتوژن قارچی پرخطر را منتشر کرد که بزرگ‌ترین تهدید برای سلامت عمومی محسوب می‌شوند [۳۵]. کاندیدا اوریس یک قارچ مخمری است که اخیراً به‌عنوان یک تهدید مهم برای بهداشت عمومی در سراسر جهان شناخته شده است. مقاومت بالای این قارچ در برابر بسیاری از داروهای ضدقارچ، به‌ویژه در محیط‌های بیمارستانی، چالش‌های زیادی را برای کنترل و درمان عفونت‌ها به‌وجود می‌آورد [۳۶]. کاندیدا اوریس یک پاتوژن نوظهور است که باعث عفونت‌های بیمارستانی می‌شود و می‌تواند یک چالش جدی برای سلامت جهانی در نظر گرفته شود [۳۷]. کاندیدا اوریس برای نخستین‌بار در سال ۲۰۰۹ در یک ایزوله از کانال گوش یک بیمار در ژاپن شناسایی شد و به‌دلیل توانایی آن در چسبیدن به پوست انسان و اشیاء بی‌جان و مقاومت بالایش، اغلب باعث شیوع بیماری‌های پیچیده در مراکز بهداشتی می‌شود [۳۸]. از زمان کشف آن در سال ۲۰۰۹، در بیش از ۳۰ کشور شناسایی و مشاهده شده است [۳۹]. کاندیدا اوریس چالش‌های قابل‌توجهی را برای سیستم‌های بهداشتی در سراسر جهان ارائه می‌دهد [۴۰]. ممکن است این بیماری باعث عفونت‌های تهاجمی همراه با مرگ‌ومیر بالا شود [۳۷]. مخمرهای جنس کاندیدا می‌توانند طیف وسیعی از مشکلات بالینی از جمله عفونت‌های جریان خون (BSIs: blood system infections) کاندیدیازیس داخل شکمی، کاندیدیازیس عمیق و عفونت‌های سطحی را ایجاد کنند [۴۱]. در طول چند دهه گذشته، عفونت‌های قارچی به‌طور چشمگیری به‌عنوان یک نگرانی جدی برای سلامت انسان شناخته شده، به‌ویژه برای بیماران مبتلا به نقص ایمنی و افرادی که با بیماری‌های جدی در بیمارستان بستری شده‌اند [۴۲]. از

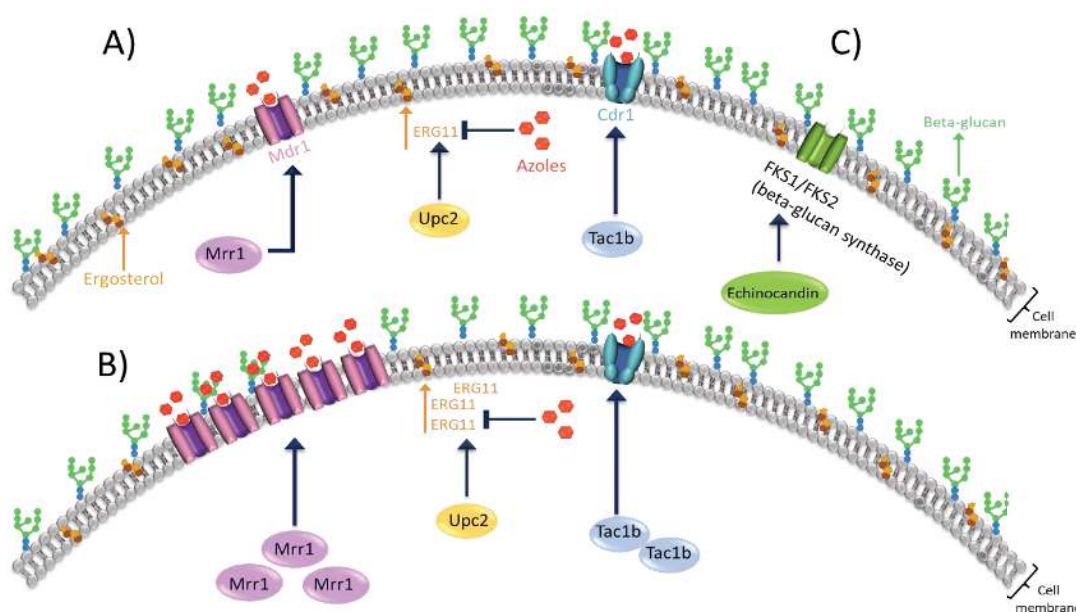
حدود ۲۰۰ گونه کاندیدا که تاکنون شناسایی شده‌اند، تنها ۱۵ مورد از عفونت‌های انسانی جدا شده‌اند [۴۳]. نقش بالینی عفونت کاندیدا اوریس مشابه سایر گونه‌های کاندیدا بوده و از نواحی مختلف بدن بینی، گلو، خلط، ریه‌ها، حفره پلور، قلب، خون، کبد، حفره شکمی (مایع شکمی)، نمونه‌های رکتال یا مدفوع، ادرار، واژن، استخوان، ناحیه زیر بغل، کشاله ران، زخم‌ها یا بافت‌های جراحی، چرک، گوش و مغز به دست آمده است [۳۷]. تنها تعداد کمی از گونه‌های کاندیدا، کاندیدا آلبیکنس (*Candida albicans*)، کاندیدا گلابراتا (*Candida glabrata*)، کاندیدا دابلینینسیس (*Candida dubliniensis*) و کاندیدا پاراپسیلوزیس، می‌توانند به صورت موفقیت‌آمیز به بدن میزبان انسانی نفوذ کنند [۴۳]. تقریباً ۹۰ درصد از کل مرگ‌ومیرهای ناشی از عفونت‌های قارچی، توسط گونه‌های کاندیدا، آسپرژیلوس (*Aspergillus*) یا کریپتوکوکوس (*Cryptococcus*) ایجاد می‌شوند. کاندیدا اوریس توانایی کلونیزاسیون پایدار بر روی پوست انسان و سطوح غیرزنده در محیط‌های درمانی را دارد که این امر انتقال کلونال درون بیمارستانی و بین بیمارستانی را تسهیل کرده و منجر به بروز همه‌گیری‌های گسترده در مراکز بهداشتی-درمانی می‌شود [۴۴].

### مکانیسم مقاومت دارویی

جدی‌ترین مشکل در درمان عفونت‌های ناشی از کاندیدا اوریس مقاومت چندگانه آن به گروه‌های مختلف ضدقارچ است. مکانیسم عمل آزول‌ها (Azoles) مبتنی بر مهار هدفمند ۱۴- $\alpha$ -استرول دیمتیلاز که آنزیمی است تبدیل لانوسترول (*Lanosterol*) (عنصر اصلی و لازم برای بسیاری از استروئیدهای مهم در بدن) به ارگوسترول (*Ergosterol*) (یک استرول در دیواره قارچ‌ها) را تسهیل می‌کند. این آنزیم به فعالیت سیتوکروم P450 قارچی وابسته است. آزول‌ها بر متابولیسم استرول‌ها در سلول‌های مخمر تأثیر می‌گذارند و سنتز لیپیدهای غشایی را مختل می‌کنند؛ بنابراین اثر قارچ‌زایی دارند. در کاندیدا، ارگوسترول مهم‌ترین لیپید ساختاری غشای سلولی است که نفوذپذیری و سیالیت آن‌ها را تضمین می‌کند [۴۵، ۴۶]. این مخمر به اکینداندین‌ها حساس بوده که آن را برای درمان خط اول مناسب می‌سازد. کاندیدا اوریس از انواع

استراتژی‌های مولکولی مختلف برای دور زدن اثرات ضدقارچ استفاده کرده و مقاومت آزول را با بیان بیش از حد یا ایجاد جهش نقطه‌ای ژن *ERG11* ایجاد می‌کند که آنزیم لانواسترویل- $\alpha$ -۱۴-دمیلاز را رمزگذاری می‌کند و از اتصال آزول‌ها به هدف خود جلوگیری می‌کند. علاوه بر این، کاندیدا اوریس می‌تواند غلظت داخلی ضدقارچ‌ها را با بیان بیش از حد ژن *MDR1* کاهش دهد [۴۷, ۴۸]. *MDR1* و *CDR1*، هر دو در ایزوله‌های کاندیدا اوریس مقاوم در برابر آزول بیش از حد بیان شده‌اند، اما تنها حذف *CDR1* منجر به کاهش قابل توجهی در مقادیر (Minimum Inhibitory Concentration) *MIC* آزول شد. اهمیت این پمپ تأیید شده است که در آن حذف *CDR1* برای افزایش ۸ برابر حساسیت فلوکونازول کافی است [۴۹]. مقاومت در کاندیدا اوریس به جهش ژن‌های *ERG* نسبت داده می‌شود که پروتئین‌های دخیل در تولید ارگوسترول را کدگذاری می‌کنند و ادغام این جزء را در غشای سلولی تسهیل می‌کنند. روش‌های توالی ژن و تقویت DNA نشان داده است که شباهت‌هایی در میان سایر گونه‌های کاندیدا برای ژن *ERG11* وجود دارد و برای مقاومت در برابر کلاس‌های آزول جهش یافته است [۵۰]. مقاومت در برابر اکیندین‌ها ناشی از جهش‌ها یا جایگزینی‌ها در ژن *FKS1* است که آنزیم  $\beta$ 1-3 گلوکان سنتاز، عنصر اساسی دیواره سلولی قارچ را رمزگذاری می‌کند. علاوه بر این، مقاومت به آمفوتریسین B از طریق جهش در ژن *ERG11* ایجاد شده، در نتیجه بیوسنتز ارگوسترول را مختل می‌کند [۴۸]. جهش‌های توالی ژن و SNP در امتداد ژن *ERG* می‌توانند حساسیت کمتری به آمفوتریسین B ایجاد کنند و مکانیسم مقاومت را برای جلوگیری از سایر کلاس‌های دارو از هدف قرار دادن بیوسنتز ارگوسترول و جلوگیری از آنزیم‌های مهارکننده نشان دهند، که باعث می‌شود یکپارچگی غشای سلولی را به خطر بیندازد [۵۱, ۵۲]. فاکتور رونویسی *Upc2* یک تنظیم‌کننده کلیدی مقاومت آزول در گونه‌های کاندیدا نشان داده شده است [۵۳]. فعال‌سازی بیش از حد *Upc2* منجر به بیان قابل توجهی از *TAC1b* می‌شد که با این حال، بسیار پایین‌تر از آن در سویه *Tac1b*-hyperactivated بوده و احتمالاً به همین دلیل برای ایجاد افزایش بیان *CDR1* کافی نیست. همان‌طور که در کاندیدا گلابراتا مشاهده شد، تنظیم *Cdr1* برای القای مقاومت آزول در غیاب *Upc2* کافی نیست [۵۴] و

همچنین از تنظیم احتمالی Tac1b توسط Upe2 در کاندیدا اوریس پشتیبانی می‌کند که در کاندیدا گلابرتا نیز نشان داده شده است [۵۵]. ارتباط بین Upe2 و مسیر Mrr1/Mdr1 در کاندیدا اوریس بیشتر مرتبط بوده و بیش‌فعال‌سازی Upe2 می‌تواند بیان بیش از حد از MDR1 و MRR1 را ایجاد کند. فعال‌سازی بیش از حد Upe2 به سطح بیان MRR1 که در مقایسه با سویه Mrr1-hyperactivated، که سطح بیان MDR1 بالاتر بود، پایین‌تر است، می‌رسد. این نشان می‌دهد که Upe2 می‌تواند Mdr1 را با مکانیسم‌هایی که توسط Mrr1 واسطه می‌شوند و همچنین مستقل از Mrr1، تنظیم کند. توانایی Upe2 برای القای بیان بیش از حد MDR1 حتی در غیاب Mrr1 تأیید شده است که حذف UPC2 در زمینه ژنتیکی دارای Mrr1 بیش‌فعال، تأثیر بیشتری بر بیان MDR1 تا حذف MRR1 در زمینه ژنتیکی دارای Upe2 بیش‌فعال دارد و نشان‌دهنده آن است که Upe2 ممکن است یک عامل رونویسی غالب کنترل Mdr1 باشد [۵۶]. Upe2 یک تنظیم‌کننده اصلی و جهانی مقاومت آزول در کاندیدا اوریس است و با سایر مسیرهای مقاومت مهم ارتباط متقابل دارد؛ همان‌طور که قبلاً در سایر کاندیدا نشان داده شد، ویژگی‌های متمایز در مورد اتصالات Upe2 با سایر مسیرهای مقاومت آزول در کاندیدا اوریس در مقایسه با کاندیدا آلبیکانس و کاندیدا گلابرتا را برجسته می‌کند. در کاندیدا اوریس، ارتباط بین Upe2 و مسیر Mrr1/Mdr1 در مقایسه با دوگونه دیگر غالب است [۵۳] (شکل ۱(A,B)). اکینوکاندین‌ها به بتا گلوکان سنتاز متصل می‌شوند و آن را مهار می‌کنند که ساختار دیواره سلولی را مختل می‌کند. اکینوکاندین‌ها از جمله کاسپوفونژین (Caspofungin)، میکافونژین (Micafungin) و آنیدولافونژین (Anidulafungin) دیواره سلولی قارچی را هدف قرار می‌دهند. اکینوکاندین‌ها از هگزاپپتیدهای حلقوی با اصلاحات زنجیره جانبی لیپید تشکیل شده‌اند که عمل ضدقارچی را ممکن می‌سازند و سنتز یک جزء اصلی دیواره سلولی را از طریق اتصال غیررقابتی به زیر واحد Fks1 آنزیم  $\beta$ 1-3 گلوکان سنتاز مهار می‌کنند. این عمل اثر قارچ‌کش را افزایش می‌دهد [۵۷] (شکل ۱(C)). خلاصه‌ای از مکانیسم مقاومت قارچ کاندیدا اوریس، در مقابل داروهای درمانی در جدول ۱ قابل مشاهده است.



شکل ۱. مکانیسم مقاومت دارویی کاندیدا اوریس

جدول ۱. مقاومت کاندیدا اوریس در مقابل داروهای درمانی و مکانیسم مقاومت

مکانیسم مقاومت دارویی	داروها
افزایش بیان بیش از حد پمپ‌های افلاکس و حذف ژن در کاندیدا آلبیکانس، <i>CDR1</i> جهش در ژن <i>ERG11</i> [۵۸-۶۱]	آزول‌ها (فلوکونازول، تریازول (Triazole)، ایتراکونازول (itraconazole)، وریکونازول (voriconazole)، پوساکونازول (posaconazole))
جهش در <i>ERG2,3,5,6,11</i> [۵۹, ۶۲, ۶۳]	آمفوتریسین B
مهار سنتز 1,3-β-D-glucan و جهش‌های نقطه‌ای در <i>FKS1</i> [۸, ۶۲, ۶۴, ۶۵]	اکینوکاندین
مهار آنزیم بتا-۱،۳-گلوکان سنتتاز (-1,3-β-glucan synthase)، سنتز بتا-گلوکان (جزء ضروری دیواره سلولی قارچ) را مختل می‌کند [۶۶].	اکینوکاندین‌ها میکافونژین
جهش S639F در <i>FKS1</i> [۶, ۶۵]	کاسپوفانژین
جایگزینی اسید آمینه F211I در ژن <i>FUR1</i> [۶۲, ۶۳]	فلوسیتوزین (Flucytosine)

### پیشگیری و درمان کاندیدا اوریس

کاندیدا اوریس به‌عنوان یک پاتوژن محیطی، عامل آلوده‌کننده در طبیعت و مقاوم در برابر چند دارو با پتانسیل ایجاد عفونت‌های قارچی تهاجمی که می‌تواند بر روی سطوح در برابر ضدعفونی‌کننده‌های سخت، محیط‌های با نمک و درجه حرارت بالا برای مدت طولانی زنده باقی بماند و این ویژگی‌ها باعث می‌شود که کنترل و پیشگیری از گسترش آن در محیط‌های بیمارستانی چالش‌برانگیز باشد و مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها از آن به‌عنوان تهدید جدی یاد کند [۶۷-۶۹]. کنترل و پیشگیری از گسترش کاندیدا اوریس نیاز به همکاری بین‌المللی و استفاده از روش‌های تشخیصی و پیگیری مناسب دارد [۷۰]، که شناسایی دقیق کاندیدا اوریس با استفاده از تکنیک‌های پیشرفته‌تری مانند توالی‌یابی DNA، آزمایش‌های تقویت اسید نوکلئیک و طیف‌سنجی جرمی بوده و روش‌های سنتی جوابگو نیست و یونیزاسیون جذب لیزری به کمک ماتریس-زمان طیف‌سنجی جرم پرواز (MALDI-TOF MS) در مقایسه با روش‌های دیگر برای تشخیص بهتر است [۷۱-۷۳]. جدیداً، فرمولاسیون‌هایی از شبکه‌های کروموزنیک به‌طور اختصاصی برای شناسایی کاندیدا اوریس، از جمله CHROMagar™ Candida Plus (Chromagar، فرانسه) و... استفاده می‌شود. در CHROMagar™ Candida Plus، گونه‌های کاندیدا اوریس کلونی‌ها سفیدرنگ با هاله‌های آبی-سبز تشکیل دادند که پس از ۷۲ ساعت انکوباسیون در دمای °C ۳۵ در مقایسه با ۴۸ ساعت، آشکارتر بودند. با این حال، تمایز بین گونه‌های نزدیک به هم مانند *C. haemulonii*، *C. pseudohaemulonii* و *C. duobushaemulonii* مستلزم در نظر گرفتن پارامترهای دیگری غیر از رنگ، از جمله اندازه کلونی و توانایی رشد در دمای °C ۳۵ بود [۷۴]. توسعه داروهایی با مکانیسم‌های عمل جدید، همچون ایبرکسافونگرپ (ibrexafungerp) و فوسمانوژپیکس (fosmanogepix)، می‌تواند به‌عنوان یک گزینه مؤثر در مقابله با سویه‌های مقاوم کاندیدا اوریس و تعداد اندکی گونه‌های دیگر مقاوم به چند دارو، باشد. رزافونگین (rezafungin) امکان تجویز دارو را به‌صورت هفتگی برای درمان ایزوله‌های حساس به اکینوکاندین فراهم می‌کند و می‌تواند یک راهکار مؤثر برای درمان سرپایی بوده و به کاهش فشار انتخابی در کلاس‌های جدید ضدقارچ‌ها منجر شود. کلاس‌های

جدید ضدقارچ در حال پیشرفت هستند، از جمله این کلاس‌های مانوگپیکس (Manogepix) / فوسمانوگپیکس (Manogepix) و تترازول‌ها (Tetrazole) هستند [۷۵]. یکی از نگران‌کننده‌ترین ویژگی‌های کاندیدا اوریس، کاهش حساسیت آن به آزول‌ها و پلی‌ان‌ها و در برخی موارد نیز به اکینوکاندین‌ها و انفولانزا است که این مسئله گزینه‌های درمانی ضدقارچ برای بیماران مبتلا را به شدت محدود کرده است. تریازول‌ها، مانند فلوکونازول، جزء درمان‌های کلیدی برای عفونت‌های کاندیدا به‌شمار رفته و همچنین اکینوکاندین‌ها در حال حاضر به‌عنوان اولین انتخاب برای درمان عفونت‌های تهاجمی کاندیدا اوریس به‌دلیل کارایی بالا و مشخصات ایمنی مطلوب و همچنین با توجه به شیوع فراوان مقاومت به آزول‌ها و حساسیت متغیر به آمفوتریسین در نظر گرفته می‌شوند [۷۰، ۷۵]. اکینوکاندین‌ها به‌عنوان درمان اول برای عفونت در بزرگسالان و کودکان با سن بیشتر از ۲ ماه توصیه می‌شوند. برای نوزادان و شیرخواران زیر ۲ ماه، آمفوتریسین B دزوکسی کلات (AmB deoxycholate) توصیه می‌گردد [۶۹]. ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIg) <sup>۱</sup> قادر است در مقابل کاندیدا اوریس و کاندیدا آلبیکانس عفونت‌های منتشر شده در مدل‌های A/J و C57BL/6 موش مقابله کند که با نتایج و شواهد، اثرات محافظتی IVIg با آنتی‌بادی‌های محافظ موجود در سرم طبیعی به‌دست‌آمده از انسان در مقابل کاندیدای بیماری‌زا همراه بوده IVIg می‌تواند یک درمان نوین یا درمانی به‌عنوان کمک در کنار داروهای ضدقارچ مدرن علیه کاندیدیازیس باشد [۷۶]. استفاده از ابزارهای جدید مانند IR-BT<sup>۲</sup> می‌تواند در تجزیه و تحلیل سریع و قابل‌اعتماد شیوع میکروبی و برای مقایسه و تعیین همبستگی بین میکروارگانیزم‌های مختلف در بیمارستان‌ها مفید باشد [۷۱، ۷۷].

### بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه روسو (Rossow) و همکارانش نشان داد که شیوع کاندیدا اوریس، به‌ویژه در مراکز درمانی با دوره‌های بستری طولانی‌مدت، رو به افزایش است [۷۸] که در

1. Intravenous Immunoglobulin

2. IR-Biotyper

مطالعه آکینوسوگلو (Akinosoglou) و همکاران نیز مورد تأیید قرار گرفت [۷۹]. مطالعه اعجاز و همکاران، وجود کاندیدا اوریس را در بیماران دچار نقص ایمنی بستری در بخش‌های مراقبت ویژه تأیید کرده و مقاومت بالای این قارچ، به‌ویژه در برابر فلوکونازول، را گزارش کرده است [۸۰]. مطالعه انجام شده در هند، پاکستان، آفریقای جنوبی، کنیا، انگلستان، اسپانیا، سنگاپور، ونزوئلا، کلمبیا، برزیل و ایالات متحده شیوع عمده عفونت‌های جریان خون کاندیدا اوریس در مراکز مراقبت‌های بهداشتی را گزارش کرد [۳۸] که شیوع فعال این قارچ در ایالت‌هایی نظیر واشنگتن، نوادا، ایلینوی و نیویورک در اوایل سال ۲۰۲۴، نگرانی‌های قابل توجهی را در میان نهادهای مراقبت‌های درمانی برجسته کرده است [۸۱]. اما در مطالعه ساچو (Sachu) و همکاران، از میان ۲۲۹ بیمار مورد بررسی در هنگام پذیرش، تنها یک مورد استعمار با کاندیدا اوریس شناسایی شد [۸۲]، که این شیوع پایین در غربالگری با نتایج مطالعه شارپ (Sharp) و همکاران همخوانی داشت [۸۳]. در هند و آفریقای جنوبی، به ترتیب عامل حدود ۴۰ درصد و ۲۵ درصد موارد کاندیدی در برخی محیط‌های خاص مراقبت‌های بهداشتی گزارش شد [۸۴]. هند به‌عنوان شایع‌ترین منطقه برای عفونت کاندیدا اوریس شناخته شد که این قارچ در ۱۹ مورد از ۲۷ بخش مراقبت ویژه یافت شد [۸۶]. در مطالعه‌ای که توسط کیلانی (Kilani) و همکاران در عربستان انجام شد، مشخص گردید کاندیدا اوریس عامل کاندیدیازیس تهاجمی است و می‌تواند جریان خون، سیستم عصبی مرکزی و اندام‌های داخلی را درگیر کند و همچنین این اختلالات در شمال ایتالیا و سایر کشورها نیز گزارش شد [۸۷].

کاندیدا اوریس، قارچی مقاوم به چند دارو، به‌عنوان یک خطر جدی برای سلامت جهانی مطرح است. این پاتوژن به‌دلیل مقاومت بالا به داروهای رایج ضدقارچ، توانایی بقا در شرایط محیطی دشوار و انتشار سریع در محیط‌های بیمارستانی، مهار آن را دشوار ساخته است. تشخیص دقیق این قارچ مستلزم بهره‌گیری از فناوری‌های پیشرفته‌ای نظیر توالی‌یابی DNA و طیف‌سنجی جرمی است؛ چرا که روش‌های سنتی اغلب در شناسایی آن ناکارآمد هستند. درمان عفونت‌های ناشی از کاندیدا اوریس نیز به‌دلیل مقاومت دارویی گسترده، پیچیده بوده و نیازمند توسعه داروهای نوین یا درمان‌های ترکیبی نظیر

ایبرکسافونگروپ و رزافونگین است. برای جلوگیری از شیوع این قارچ، اجرای اقدامات کنترلی از جمله ایزوله‌سازی بیماران، ضدعفونی دقیق محیط و رعایت بهداشت دست ضروری است. همچنین، همکاری‌های بین‌المللی، همراه با به‌کارگیری روش‌های تشخیص سریع و پیگیری‌های دقیق اپیدمیولوژیک، نقش کلیدی در کنترل و پیشگیری از گسترش این تهدید جهانی ایفا می‌کنند.

### پیشنهادات

با توجه به ویژگی‌های منحصر به فرد کاندیدا اوریس از جمله مقاومت چندارویی گسترده، توانایی تشکیل بیوفیلم و بقای طولانی‌مدت در محیط‌های بیمارستانی، مدیریت مؤثر این پاتوژن نیازمند رویکردی یکپارچه و چندوجهی است که شامل توسعه درمان‌های نوین مبتنی بر فناوری‌های پیشرفته (مانند نانوداروها، پپتیدهای ضد میکروبی و روش‌های ویرایش ژن)، بهبود روش‌های تشخیص سریع با استفاده از پلتفرم‌های مولکولی و هوش مصنوعی، اجرای پروتکل‌های سختگیرانه کنترل عفونت در مراکز درمانی و تقویت همکاری‌های بین‌المللی برای پایش و گزارش سویه‌های مقاوم می‌باشد. تمرکز بر پژوهش‌های میان‌رشته‌ای و بهره‌گیری از دستاوردهای حوزه‌هایی مانند نانوپزشکی، بیوانفورماتیک و اومیکس می‌تواند افق‌های جدیدی در پیشگیری، تشخیص و درمان این تهدید جدی بهداشتی ایجاد کند.

### مشارکت

غ.ک.ا و ف.ن.ب.ا در جمع‌آوری متن، بررسی و ویرایش داده‌ها و متن نقش دارند. غ.ک.ا. در طراحی شکل‌ها نقش دارد. ا.ج.ث، م.پ بر روند کلی مقاله نظارت داشته و در ایده‌پردازی اولیه متن نقش دارند. همه نویسندگان مقاله نهایی را خوانده و تأیید کرده‌اند.

## References

- [1] Organization, W. H., (2011). *Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide*.
- [2] Weinstein, R. A., (1988). "Nosocomial infection update". *Emerging infectious diseases*, vol. 4, no. 3, p.416.
- [3] Hammoud, S., Amer, F., Lohner, S. and Kocsis, B., (2020). "Patient education on infection control: A systematic review," *American journal of infection control*, vol. 48, no. 12, pp.1506-1515.
- [4] Kubde, D., Badge, A. K., Ugemuge, S. and Shahu, S., (2023). "Importance of Hospital Infection Control," (in eng), *Cureus*, vol. 15, no. 12, p. e50931, doi: 10.7759/cureus.50931.
- [5] Teus, J. K., Mithen, L., Green, H., Hutton, A. and Fernandez, R., (2024). "Impact of infection prevention and control practices, including personal protective equipment, on the prevalence of hospital-acquired infections in acute care hospitals during COVID-19: a systematic review and meta-analysis," *Journal of Hospital Infection*, vol. 147, pp.32-39.
- [6] Du, H., Bing, J., Hu, T., Ennis, C. L., Nobile, C. J. and Huang, G., "Candida auris: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence," (in eng), *PLoS Pathog*, vol. 16, no. 10, p.e1008921, Oct 2020, doi: 10.1371/journal.ppat.1008921.
- [7] Wang, S., *et al.*, (2024). "Review of treatment options for a multidrug-resistant fungus: Candida auris," *Medical Mycology*, vol. 62, no. 1, p. myad127.
- [8] Pallotta, F., Viale, P., and Barchiesi, F., (2023). "Candida auris: the new fungal threat," (in eng), *Infez Med*, vol. 31, no. 3, pp.323-328, doi: 10.53854/liim-3103-6.
- [9] Satoh, K., Makimura, K., Hasumi, Y., Nishiyama, Y., Uchida, K., and Yamaguchi, H., (2009). "Candida auris sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital," *Microbiology and immunology*, vol. 53, no. 1, pp.41-44.
- [10] Sabino, R., Veríssimo, C., Pereira Á, A., and Antunes, F., (2020). "Candida auris, an Agent of Hospital-Associated Outbreaks: Which Challenging Issues Do We Need to Have in Mind?," (in eng), *Microorganisms*, vol. 8, no. 2, Jan 28, doi: 10.3390/microorganisms8020181.
- [11] Eyre, D. W., *et al.*, (2018). "A Candida auris outbreak and its control in an intensive care setting," *New England Journal of Medicine*, vol. 379, no. 14, pp.1322-1331.
- [12] Watkins, R. R., Gowen, R., Lionakis, M. S. and Ghannoum, M., (2022). "Update on the Pathogenesis, Virulence, and Treatment of Candida auris," (in eng), *Pathog Immun*, vol. 7, no. 2, pp.46-65, doi: 10.20411/pai.v7i2.535.
- [13] Yapar, N., (2014). "Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis," *Therapeutics and clinical risk management*, pp 95-105.
- [14] McCarty, T. P. and Pappas, P. G., (2016). "Invasive candidiasis," *Infectious*

- Disease Clinics*, vol. 30, no. 1, pp.103-124.
- [15] Nogueira Junior, C., Mello, D. S., Padoveze, M. C., Boszczowski, I., Levin, A. S. and Lacerda, R. A., (2014). "Characterization of epidemiological surveillance systems for healthcare-associated infections (HAI) in the world and challenges for Brazil," (in eng), *Cad Saude Publica*, vol. 30, no. 1, pp.11-20, doi: 10.1590/0102-311x00044113.
- [16] Padoveze, M. C. and Fortaleza, C. M., (2014). "Healthcare-associated infections: challenges to public health in Brazil," (in engpor), *Rev Saude Publica*, vol. 48, no. 6, pp.995-1001, doi: 10.1590/s0034-8910.2014048004825.
- [17] Yu, X. L., *et al.*, (2024) "Urgent call for attention to diabetes-associated hospital infections," (in eng), *World J Diabetes*, vol. 15, no. 8, pp.1683-1691, doi: 10.4239/wjd.v15.i8.1683.
- [18] Hajj, J., Blaine, N., Salavaci, J. and Jacoby, D., (2018). "The “centrality of sepsis”: a review on incidence, mortality, and cost of care," in *Healthcare*, vol. 6, no. 3: MDPI, p.90.
- [19] Mulders, M. C., Vural, S., Boekhoud, L., Olgers, T. J., Ter Maaten, J. C. and Bouma, H. R., (2025). "A clinical prediction model for safe early discharge of patients with an infection at the emergency department," *The American journal of emergency medicine*, vol. 87, pp.8-15.
- [20] McFee, R. B., (2009). "Nosocomial or hospital-acquired infections: an overview," (in eng), *Dis Mon*, vol. 55, no. 7, pp. 422-38, doi: 10.1016/j.disamonth.2009.03.014.
- [21] Scheurer, D., Hicks, L., Cook, E. and Schnipper, J., (2007). "Accuracy of ICD-9 coding for *Clostridium difficile* infections: a retrospective cohort," *Epidemiology & Infection*, vol. 135, no. 6, pp.1010-1013.
- [22] Alshamrani, M. M., *et al.*, (2025). "Determinants of non-compliance with hand hygiene using a covert direct observation methodology," *Infection Prevention in Practice*, p.100442.
- [23] Alvim, A. L. S., Couto, B. and Gazzinelli, A., (2020). "Quality of the hospital infection control programs: an integrative review," (in poreng), *Rev Gaucha Enferm*, vol. 41, p. e20190360, doi: 10.1590/1983-1447.2020.20190360.
- [24] Alves, D. C. I. and Lacerda, R. A., (2015). "Avaliação de Programas de Controle de Infecção relacionada a Assistência à Saúde de Hospitais," *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, vol. 49, pp.65-73.
- [25] Álvaro-Meca, A., *et al.*, (2018). "Epidemiological trends of sepsis in the twenty-first century (2000–2013): an analysis of incidence, mortality, and associated costs in Spain," *Population health metrics*, vol. 16, pp.1-11.
- [26] Han, M., *et al.*, (2025). "Clinical Characteristics and Risk Factors for Multidrug-Resistant *Enterobacter cloacae* Complex Bacteremia in a Chinese Tertiary Hospital: A Decade Review (2013–2022)," *Infection and Drug Resistance*, pp.427-440.

- [27] Annavajhala, M. K., Gomez-Simmonds, A. and Uhlemann, A.-C., (2019). "Multidrug-resistant *Enterobacter cloacae* complex emerging as a global, diversifying threat," *Frontiers in microbiology*, vol. 10, p.44.
- [28] Dong, X., *et al.*, (2022). "Whole-genome sequencing-based species classification, multilocus sequence typing, and antimicrobial resistance mechanism analysis of the *Enterobacter cloacae* complex in Southern China," *Microbiology Spectrum*, vol. 10, no. 6, pp. e02160-22.
- [29] Liu, Y., *et al.*, (2025). "Clinical characteristics, prognosis and treatment of bloodstream infections with *Enterobacter cloacae* complex in a Chinese Tertiary Hospital: a retrospective study," *Infection and Drug Resistance*, pp.1811-1825.
- [30] Khan, H. A., Ahmad, A. and Mehboob, R., (2015). "Nosocomial infections and their control strategies," *Asian pacific journal of tropical biomedicine*, vol. 5, no. 7, pp.509-514.
- [31] Brock, R. C., *et al.*, (2025). "Efficacy of air cleaning units for preventing SARS-CoV-2 and other hospital-acquired infections on medicine for older people wards: a quasi-experimental controlled before-and-after study," *Journal of Hospital Infection*, vol. 155, pp.1-8.
- [32] Jimenez, J. L., *et al.*, (2022). "What were the historical reasons for the resistance to recognizing airborne transmission during the COVID-19 pandemic?," *Indoor air*, vol. 32, no. 8, p. e13070.
- [33] Spruijtenburg, B., *et al.*, (2025). "Genotyping of *Candida tropicalis* isolates uncovers nosocomial transmission of two lineages in Italian tertiary care hospital," *Journal of Hospital Infection*, vol. 155, pp.115-122.
- [34] Zuza-Alves, D. L., Silva-Rocha, W. P. and Chaves, G. M., (2017). "An update on *Candida tropicalis* based on basic and clinical approaches," *Frontiers in microbiology*, vol. 8, p.1927.
- [35] De Gaetano, S., Midiri, A., Mancuso, G., Avola, M. G. and Biondo, C., (2024). "Candida auris Outbreaks: Current Status and Future Perspectives," *Microorganisms*, vol. 12, no. 5, p.927.
- [36] Sokou, R., *et al.*, (2024). "Candida auris infection, a rapidly emerging threat in the neonatal intensive care units: a systematic review," *Journal of Clinical Medicine*, vol. 13, no. 6, p.1586.
- [37] Sikora, A., Hashmi, M. F. and Zahra, F., (2024). "Candida auris," in *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Muhammad Hashmi declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Farah Zahra declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.
- [38] Lionakis, M. S. and Chowdhary, A., (2024). "Candida auris infections," *New England Journal of Medicine*, vol. 391, no. 20, pp.1924-1935.
- [39] Rhodes, J. and Fisher, M. C., "Global epidemiology of emerging *Candida*

- auris," *Current opinion in microbiology*, vol. 52, pp.84-89, 2019.
- [40] Yune, P. S., Coe, J., Rao, M. and Lin, M. Y. (2023). "Candida auris in skilled nursing facilities," (in eng), *The Adv Infect Dis*, vol. 10, p.20499361231189958, Jan-Dec, doi: 10.1177/20499361231189958.
- [41] Cortegiani, A., Misseri, G., Fasciana, T., Giammanco, A., Giarratano, and Chowdhary, A., (2018). "Epidemiology, clinical characteristics, resistance, and treatment of infections by Candida auris," *Journal of intensive care*, vol. 6, pp.1-13.
- [42] Kordalewska, M. and Perlin, D. S., (2019). "Identification of drug resistant Candida auris," *Frontiers in microbiology*, vol. 10, p.1918.
- [43] Polke, M., Hube, B. and Jacobsen, I. D., (2014). "Candida survival strategies," (in eng), *Adv Appl Microbiol*, vol. 91, pp.139-235, 2015, doi: 10.1016/bs.aambs.2014.12.002.
- [44] Chowdhary, A., Jain, K. and Chauhan, N., (2023). "Candida auris genetics and emergence," *Annual Review of Microbiology*, vol. 77, no. 1, pp.583-602.
- [45] Dhingra, S. and Cramer, R. A., (2017). "Regulation of sterol biosynthesis in the human fungal pathogen *Aspergillus fumigatus*: opportunities for therapeutic development," *Frontiers in microbiology*, vol. 8, p.92.
- [46] Malinová, Z., Čonková, E. and Váczi, P., (2023). "Biofilm Formation in Medically Important Candida Species," (in eng), *J Fungi (Basel)*, vol. 9, no. 10, Sep 22, doi: 10.3390/jof9100955.
- [47] Muñoz, J. F., *et al.*, (2018). "Genomic insights into multidrug-resistance, mating and virulence in *Candida auris* and related emerging species," *Nature communications*, vol. 9, no. 1, p.5346.
- [48] Hetta, H. F., Ramadan, Y. N., Al-Kadmy, I. M. S., Ellah, N. H. A., Shbibe, L., and Battah, B., (2023). "Nanotechnology-Based Strategies to Combat Multidrug-Resistant *Candida auris* Infections," (in eng), *Pathogens*, vol. 12, no. 8, Aug 13, doi: 10.3390/pathogens12081033.
- [49] Lee, Y., Puumala, E., Robbins, N. and Cowen, L. E., (2021). "Antifungal Drug Resistance: Molecular Mechanisms in *Candida albicans* and Beyond," (in eng), *Chem Rev*, vol. 121, no. 6, pp.3390-3411, Mar 24, doi: 10.1021/acs.chemrev.0c00199.
- [50] Hou, X., Lee, A., Jiménez-Ortigosa, C., Kordalewska, M., Perlin, D. S. and Zhao, Y., (2019). "Rapid Detection of ERG11-Associated Azole Resistance and FKS-Associated Echinocandin Resistance in *Candida auris*," (in eng), *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 63, no. 1, Jan, doi: 10.1128/aac.01811-18.
- [51] Chaabane, F., Graf, A., Jequier, L. and Coste, A. T., (2019). "Review on Antifungal Resistance Mechanisms in the Emerging Pathogen *Candida auris*," (in eng), *Front Microbiol*, vol. 10, p.2788, doi: 10.3389/fmicb.2019.02788.
- [52] Fenton, A., and John, G. K., (2024). "Candida auris Resistance Mechanisms to Amphotericin B Alternative Treatments Development," *Current Clinical Microbiology Reports*, vol. 11, no. 3, pp.166-176.

- [53] Li, J., Aubry, L., Brandalise, D., Coste Alix, T., Sanglard, D. and Lamoth, F., (2024). "Upc2-mediated mechanisms of azole resistance in *Candida auris*," *Microbiology Spectrum*, vol. 12, no. 2, pp. e03526-23, doi: 10.1128/spectrum.03526-23.
- [54] Whaley, S. G., *et al.*, (2014). "UPC2A is required for high-level azole antifungal resistance in *Candida glabrata*," (in eng), *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 58, no. 8, pp.4543-54, Aug, doi: 10.1128/aac.02217-13.
- [55] Vu, B. G., Thomas, G. H. and Moye-Rowley, W. S., (2019). "Evidence that Ergosterol Biosynthesis Modulates Activity of the Pdr1 Transcription Factor in *Candida glabrata*," (in eng), *mBio*, vol. 10, no. 3, Jun 11, doi: 10.1128/mBio.00934-19.
- [56] Schubert, S., *et al.*, (2011). "Regulation of efflux pump expression and drug resistance by the transcription factors Mrr1, Upc2, and Cap1 in *Candida albicans*," (in eng), *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 55, no. 5, pp.2212-23, May, doi: 10.1128/aac.01343-10.
- [57] Czajka, K. M., *et al.*, (2023). "Molecular Mechanisms Associated with Antifungal Resistance in Pathogenic *Candida* Species," *Cells*, vol. 12, no. 22, p.2655.
- [58] Rybak, J. M., Doorley, L. A., Nishimoto, A. T., Barker, K. S., Palmer, G. E. and Rogers, P. D., (2019). "Abrogation of triazole resistance upon deletion of CDR1 in a clinical isolate of *Candida auris*," *Antimicrobial agents and chemotherapy*, vol. 63, no. 4, pp. 10.1128/aac. 00057-19.
- [59] Pallotta, F.,. Viale, P. and Barchiesi, F., (2023). "*Candida auris*: the new fungal threat," *Le Infezioni in Medicina*, vol. 31, no. 3, p.323.
- [60] Eldesouky, H. E., Salama, E. A., Lanman, N. A., Hazbun, T. R. and Seleem, M. N., (2020). "Potent synergistic interactions between lopinavir and azole antifungal drugs against emerging multidrug-resistant *Candida auris*," *Antimicrobial agents and chemotherapy*, vol. 65, no. 1, pp.10.1128/aac. 00684-20.
- [61] Pristov, K. and Ghannoum, M., (2019). "Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide," *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 25, no. 7, pp.792-798.
- [62] Chaabane, F., Graf, A., Jequier, L., and Coste, A. T., (2019). "Review on Antifungal Resistance Mechanisms in the Emerging Pathogen *Candida auris*," (in English), *Frontiers in Microbiology*, Mini Review vol. 10, -November-29 2019, doi: 10.3389/fmicb.2019.02788.
- [63] Arendrup, M. C. and Patterson, T. F., (2017). "Multidrug-resistant *Candida*: epidemiology, molecular mechanisms, and treatment", *The Journal of infectious diseases*, vol. 216, no. suppl\_3, pp. S445-S451.
- [64] Martins, I. M., *et al.*, (2011). "Differential activities of three families of specific  $\beta$  (1, 3) glucan synthase inhibitors in wild-type and resistant strains of fission yeast," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 286, no. 5, pp.3484-3496.

- [65] Kiyohara, M., *et al.*, (2023). "Evaluation of a Novel FKS1 R1354H Mutation Associated with Caspofungin Resistance in *Candida auris* Using the CRISPR-Cas9 System," *Journal of Fungi*, vol. 9, no. 5, p.529. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/2309-608X/9/5/529>.
- [66] Bhattacharya, S., Sae-Tia, S. and Fries, B. C., (2020). "Candidiasis and mechanisms of antifungal resistance," *Antibiotics*, vol. 9, no. 6, p.312.
- [67] Griffith, N. and Danziger, L., (2020). "Candida auris Urinary Tract Infections and Possible Treatment," *Antibiotics*, vol. 9, no. 12, p.898. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/2079-6382/9/12/898>.
- [68] Watkins, R. R., Gowen, R., Lionakis, M. S. and Ghannoum, M., (2022). "Update on the Pathogenesis, Virulence, and Treatment of *Candida auris*," *Pathogens and Immunity*, vol. 7, no. 2, p.46.
- [69] Černáková, L., Roudbary, M., Brás, S., Tafaj, S. and Rodrigues, C. F., (2021). "Candida auris: a quick review on identification, current treatments, and challenges," *International journal of molecular sciences*, vol. 22, no. 9, p. 4470.
- [70] Hata, D. J., Humphries, R., Lockhart, S. R. and Committee, f. t. C. o. A. P. M., (2019). "Candida auris: An Emerging Yeast Pathogen Posing Distinct Challenges for Laboratory Diagnostics, Treatment, and Infection Prevention," *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, vol. 144, no. 1, pp.107-114, doi: 10.5858/arpa.2018-0508-RA.
- [71] Curtoni, A., *et al.*, (2024). "Fourier Transform Infrared Spectroscopy Application for *Candida auris* Outbreak Typing in a Referral Intensive Care Unit: Phylogenetic Analysis and Clustering Cut-Off Definition," *Microorganisms*, vol. 12, no. 7, p.1312. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/2076-2607/12/7/1312>.
- [72] Fasciana, T., *et al.*, (2020). "Candida auris: An Overview of How to Screen, Detect, Test and Control This Emerging Pathogen," *Antibiotics*, vol. 9, no. 11, p. 778. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/2079-6382/9/11/778>.
- [73] Keighley, C., *et al.*, (2021). "Candida auris: Diagnostic Challenges and Emerging Opportunities for the Clinical Microbiology Laboratory," *Current Fungal Infection Reports*, vol. 15, no. 3, pp. 116-126, doi: 10.1007/s12281-021-00420-y.
- [74] Tamura, T., Alshahni, M. M. and Makimura, K. (2022). "Evaluation of CHROMagar™ *Candida* Plus chromogenic agar for the presumptive identification of *Candida auris*," *Microbiology and Immunology*, vol. 66, no. 6, pp.292-298.
- [75] Giacobbe, D. R., *et al.*, (2021). "Recent advances and future perspectives in the pharmacological treatment of *Candida auris* infections," *Expert Review of Clinical Pharmacology*, vol. 14, no. 10, pp.1205-1220, doi: 10.1080/17512433.2021.1949285.
- [76] Xin, H., Rosario-Colon, J. A. and Eberle, K., (2023). "Novel intravenous

- immunoglobulin therapy for the prevention and treatment of *Candida auris* and *candida albicans* disseminated candidiasis," *MSphere*, vol. 8, no. 1, pp. e00584-22.
- [77] Aldejohann, A. M., Wiese-Posselt, M., Gastmeier, P., and Kurzai, O., (2022). "Expert recommendations for prevention and management of *Candida auris* transmission," *Mycoses*, vol. 65, no. 6, pp.590-598.
- [78] Rossow, J., *et al.*, (2021). "Factors associated with *Candida auris* colonization and transmission in skilled nursing facilities with ventilator units, New York, 2016–2018," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 72, no. 11, pp. e753-e760.
- [79] Akinosoglou, K., *et al.*, (2025). "Patterns and Predictors of *Candida auris* Candidemia with Multidrug-Resistant Bacterial Co-Infections: Results from the CANDI-MDR Study," *Journal of Fungi*, vol. 11, no. 6, p.407.
- [80] Ejaz, H., *et al.*, (2025). "Investigation of multi-drug resistant *Candida auris* using species-specific molecular markers in immunocompromised patients from a tertiary care hospital in Quetta, Pakistan," *PLoS One*, vol. 20, no. 4, p. e0319485.
- [81] Reedy, J. M., Fernando, T., Awuor, S. O., Omwenga, E. O., Koutchma, T., and Mariita, R. M., (2024). "Global Health Alert: Racing to Control Antimicrobial Resistant *Candida auris* and Waste Using UVC LED Technology".
- [82] Sachu, A., Sudersanan, H., Sunny, S., Mathew, P., Kumar, A. and David, A., (2024). "Is routine screening for *Candida auris* necessary in ICU?," (in eng), *Iran J Microbiol*, vol. 16, no. 5, pp. 708-715, Oct, doi: 10.18502/ijm.v16i5.16807.
- [83] Sharp, A., *et al.*, (2021). "Screening for *Candida auris* in patients admitted to eight intensive care units in England, 2017 to 2018," (in eng), *Euro Surveill*, vol. 26, no. 8, Feb, doi: 10.2807/1560-7917.Es.2021.26.8.1900730.
- [84] Shastri, P. S., Shankarnarayan, S. A., Oberoi, J., Rudramurthy, S. M., Watal, C. and Chakrabarti, A., (2020). "*Candida auris* candidaemia in an intensive care unit - Prospective observational study to evaluate epidemiology, risk factors, and outcome," (in eng), *J Crit Care*, vol. 57, pp.42-48, Jun, doi: 10.1016/j.jcrc.2020.01.004.
- [85] Nelson, R., (2023). "Emergence of resistant *Candida auris*," (in eng), *Lancet Microbe*, vol. 4, no. 6, p.e396, Jun, doi: 10.1016/s2666-5247(23)00143-x.
- [86] Rudramurthy, S. M., *et al.*, (2017). "*Candida auris* candidaemia in Indian ICUs: analysis of risk factors," (in eng), *J Antimicrob Chemother*, vol. 72, no. 6, pp.1794-1801, Jun 1, doi: 10.1093/jac/dkx034.
- [87] Kilani, M. A., *et al.*, (2024). "Epidemiological patterns of bacterial and fungal healthcare-associated infection outbreaks in Ministry of Health hospitals in Saudi Arabia, 2020-2021," *Journal of Infection and Public Health*, vol. 17, no. 4, pp.551-558.