

Enfeksiyon Etkeni Mantarların Zamana Göre Sıklık ve Tür Dağılımlarındaki Değişimler: 12 Yıllık (2008-2019) Mikoloji Laboratuvarı Verileri Ne Söylüyor?

Changing Trends in Isolation Frequencies and Species of Clinical Fungal Strains: What Do the 12-years (2008-2019) Mycology Laboratory Data Tell About?

Dolunay GÜLMEZ¹(ID), Ali Korhan SİĞ¹(ID), Nida AKAR¹(ID), Serhat DUYAN¹(ID), Sevtap ARIKAN AKDAĞLI¹(ID)

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

¹ Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Ankara, Turkey.

* Bu çalışmanın bir bölümü, 9. Tıbbi Mikolojide Trendler Kongresi'nde (9th Trends in Medical Mycology) (11-14 Ekim 2019, Fransa) sunulmuştur.

Makale Atfı: Gülmez D, Siğ AK, Akar N, Duyan S, Arıkan Akdağlı S. Enfeksiyon etkeni mantarların zamana göre sıklık ve tür dağılımlarındaki değişimler: 12 yıllık (2008-2019) mikoloji laboratuvarı verileri ne söylüyor? Mikrobiyol Bul 2021;55(1):53-66.

ÖZ

Mantarların etken olduğu enfeksiyonların sıklığı ve çeşitliliği artmakta, etken mantarların dağılımında yıllar içinde değişim ve bölgesel farklılıklar gözlenmektedir. Erken dönemde uygun tedavinin başlanabilmesi için, beklenen epidemiyolojik dağılımların bilinmesi önem taşımaktadır. Bu çalışmada, fungal enfeksiyon riski olan hastalar için bölgesel bir merkez olan Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri'nde, 12 yıl boyunca klinik örneklerden izole edilen mantarların sayısı, cins/tür düzeyinde dağılımları ve yıllar içindeki değişim retrospektif olarak araştırılmıştır. Bu amaçla, 2008-2019 yıllarına ait laboratuvar kayıtları incelenmiş, 19636 klinik örnekten 21813 mantar izole edildiği saptanmıştır. İlk (2008-2013) ve ikinci (2014-2019) altı yıllık dönem karşılaştırıldığında mantar üreyen örnek sayılarında 2.5 kat artış (ilk dönem; n= 5620, ikinci dönem; n= 14016) görülmüştür. En sık idrar (%45.0), alt solunum yolu (%30.7) ve kan (%6.8) örneklerinden mantar izole edilmiştir. Tüm örneklerde küf izolasyon oranı ikinci altı yıllık dönemde anlamlı olarak artmıştır (%8.3'ten %10.6'ya, p≤ 0.001). Beklendiği gibi, en sık izole edilen maya mantarı *Candida albicans* (%57.0) küf mantarı ise *Aspergillus fumigatus* kompleks (%50.4) olmuştur. İkinci altı yıllık dönemde, tüm örneklerde mayalar arasında *C. albicans* (%59.3'ten %56.0'ya, p≤ 0.001), küfler arasında *A. fumigatus* kompleks (%58.1'den %48.0'e, p≤ 0.001) izolasyonunun anlamlı olarak azaldığı belirlenmiştir. İdrar örneklerindeki mantar üremelerinde ilk sıraları *C. albicans* (%49.8), *Candida glabrata* kompleks (%15.6), *Candida tropicalis* (%8.9) ve *Candida kefyr* (%7.5) almıştır. Alt solunum yolu örneklerinden elde edilen küf üremelerinde en sık gözlenen etken olan *A. fumigatus* kompleks (%51.2), ilk altı yıllık dönemde %63.7'den ikinci dönemde %47.1'e düşmüştür (p≤ 0.001). Aynı dönemlerde diğer *Aspergillus* türleri (%25.5'ten %34.1'e, p= 0.002) ve *Aspergillus* dışı küfler (%36.3'ten %52.9'a, p≤ 0.01) artmıştır. Kan

İletişim (Correspondence): Doç. Dr. Dolunay Gülmez, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 312 305 15 60, **E-posta (E-mail):** dolunayglm@gmail.com

örneklerinden en sık *C.albicans* (%44.4), *Candida parapsilosis* kompleks (%21.5) ve *C.glabrata* kompleks (%13.0) üretilmiştir. İkinci altı yıllık dönemde ilk döneme göre *C.albicans* oranları %47.3'ten %42.2'ye düşmüştü ($p=0.059$) ve *C.glabrata* kompleks oranları %9.5'ten %15.5'e yükselmiştir ($p\leq 0.001$). Kan dışındaki steril örneklerden elde edilen ilk üç sıradaki etkenler *C.albicans* (%37.8), *C.glabrata* kompleks (%9.1) ve *C.parapsilosis* kompleks (%4.7) olmuştur. Ancak, mantar üreyen örnek sayısı ve tür dağılımının yıllar içinde büyük değişkenlik gösterdiği gözlenmiştir. Merkezimizde, 12 yıllık bir süreçte klinik örneklerden izole edilen mantar sayılarında büyük artış gözlenmiştir. Ayrıca sonuçlar, fungal enfeksiyon etkeni olarak antifungal ilaçlara azalmış duyarlılık gösteren ve/veya duyarlılık durumu bilinmeyen türlerin arttığını da göstermiştir. Fungal enfeksiyon etkeni dağılımlarında cins ve tür düzeyinde merkeze ya da bölgeye göre gözlenebilen farklılıklar, erken dönemde uygun tedavinin uygulanabilmesi için yerel verilerin kullanılmasını gerektirmektedir. Merkezimiz için gerçekleştirmiş olduğumuz gibi ülkemizde yeterli sayıda ve büyük merkezlerin katılımları ile yapılacak süreyans çalışmaları, epidemiyolojik verileri geniş kapsamlı olarak ortaya koyarak fungal enfeksiyonların yönetimi ile ilgili yaklaşımlara da katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Fungal enfeksiyon; fungal süreyans; fungal epidemiyoloji.

ABSTRACT

The frequency and variety of infections caused by fungi are increasing. However, changes and inter-center and regional differences are observed in the distribution of fungal species over the years. It is important to update the epidemiological data in order to enable early and appropriate treatment. In this retrospective study, the number of fungi isolated from clinical samples, their distribution at the genus/species level and the variations over the years in Hacettepe University hospital which is a regional center for patients at risk of fungal infection were investigated. For this purpose, laboratory records from 2008-2019 were examined and 21813 fungal strains isolated from 19636 clinical samples were detected. When the first (2008-2013) and second (2014-2019) six-year periods were compared, a 2.5 fold increase was observed in the number of specimens yielding fungal growth (first period; $n=5620$, second period; $n=14016$). Fungi were most frequently isolated from urine (45.0%), lower respiratory tract (30.7%) and blood (6.8%) samples. Mould isolation rate in all samples increased significantly in the second six-year period (from 8.3% to 10.6%, $p\leq 0.001$). As expected, the most frequent yeast was *Candida albicans* (57.0%) and mould was *Aspergillus fumigatus* complex (50.4%). In the second six-year period, isolation of *C.albicans* (59.3% to 56.0%, $p\leq 0.001$) among yeasts and *A.fumigatus* complex (58.1% to 48.0%, $p\leq 0.001$) among moulds decreased significantly. In urine specimens, most common fungi were *C.albicans* (49.8%), *Candida glabrata* complex (15.6%), *Candida tropicalis* (8.9%) and *Candida kefir* (7.5%). In lower respiratory tract specimens, the most common mould was *A.fumigatus* complex (51.2%), which has decreased from 63.7% in the first six years to 47.1% in the second period ($p\leq 0.001$). Over the same period, other *Aspergillus* species (from 25.5% to 34.1%, $p=0.002$) and non-*Aspergillus* moulds (from 36.3% to 52.9%, $p\leq 0.001$) were increased. In blood samples, *C.albicans* (44.4%), *Candida parapsilosis* complex (21.5%) and *C.glabrata* complex (13.0%) were the most frequent species. In the second six-year period, the frequency of *C.albicans* decreased from 47.3% to 42.2% ($p=0.059$) and the frequency of *C.glabrata* complex increased from 9.5% to 15.5% ($p\leq 0.001$) when compared to the first period. For the sterile specimens other than blood, the most common species were *C.albicans* (37.8%), *C.glabrata* complex (9.1%) and *C.parapsilosis* complex (4.7%). However, the number of fungal isolates and the distribution of the species showed great variation over the years. In our center, a substantial increase in the number of fungal strains isolated from the clinical specimens were observed over a 12-years period. In addition and similar to previously published reports, the increase of strains belonging to species with decreased antifungal susceptibility and/or species with unknown susceptibility were detected. The use of local data is required in order to implement early and appropriate antifungal treatment because of inter-center and regional differences observed in epidemiological trends regarding the distributions of fungal genera and species. Surveillance studies to be conducted with the participation of large and sufficient numbers of centers in our country, as we have done for our center, will also contribute to approaches regarding the management of fungal infections by revealing the epidemiological data in a comprehensive manner.

Keywords: Fungal infection; fungal surveillance; fungal epidemiology.

GİRİŞ

Mantarların neden olduğu enfeksiyonlar, tüm dünyada çok sayıda bireyi etkilemektedir¹⁻⁴. Son on yıllarda, geçmişe göre invaziv fungal enfeksiyon sayılarının arttığını bildiren çalışmalar bulunmakta ve bu artış bağışıklık sistemini baskılayan tedavilerin uygulanmasındaki artışa bağlanmaktadır^{2,5,6}. İnvaziv fungal enfeksiyonlarda gözlenen mortalite, yeni antifungal ilaçlarla bazı durumlar için bir miktar azalma gösterebilse de halen yüksek seyretmektedir^{1,3}. Erken dönemde uygun antimikrobiyal tedavinin başlanabilmesi, tüm enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi fungal enfeksiyonlarda da prognoza önemli katkı sağlamaktadır¹⁻³. Mantarlarda genellikle üremenin yavaş olması nedeniyle enfeksiyon etkeninin saptanması, tür tanısı ve antifungal duyarlılık testleri zaman almaktadır. Bu durum, önceden ortaya konmuş, bilinen epidemiyolojik verilerin fungal enfeksiyonların uygun başlangıç tedavilerinin belirlenmesindeki önemini daha da artırmaktadır^{1,2}.

İnsanlarda enfeksiyona neden olan mantarlar, enfeksiyonların çoğunluğu göz önüne alınırsa, genellikle sınırlı bir çeşitliliğe sahiptir. Ancak, son yıllarda mantar enfeksiyonların oranlarında bildirilen artışlara, farklı mantar türlerinin neden olduğu enfeksiyonlardaki artış ve bazı daha az gözlenen türlerin ön plana çıkması da eşlik edebilmektedir¹⁻³. Farklı merkezlerde ve bazen de coğrafi bölgeye göre değişkenlik gözlenmekte, sık görülen *Candida albicans* ve *Aspergillus fumigatus* gibi türlerin oranlarının azaldığına dair bildirimler yapılmaktadır¹⁻³. Antifungal ilaçlara daha az duyarlı ya da dirençli türlere kaymalar yaşanabilmektedir^{1,2}. Yeni tanımlanan fungal patojenler de bildirilebilmektedir. Bu durum, *Candida auris* örneğinde çok çarpıcı olarak gözlenmiştir. İlk kez 2009'da bildirilmiş olan bu çoklu direnç gösteren patojen, inatçı salgınlara neden olabilme özelliğinin de etkisiyle bazı ülkelerde salgın dönemlerinde kandidemi etkeni olarak *C.albicans*'ı geride bırakmıştır³.

Fungal enfeksiyonlarda etkenlerin çeşitliliğinin artması ve bunlardan bir kısmının sık kullanılan antifungal ilaçlara doğal direnç göstermesi, ampirik tedavi seçiminin uygunluğunu etkileyerek prognozu önemli ölçüde ve olumsuz yönde değiştirebilme potansiyeline sahiptir. Tür çeşitliliğinin coğrafi bölgelere göre değişim gösterebildiği de bildirilmiştir¹⁻³.

Bu çalışmada, son on iki yıl içinde merkezimizde klinik örneklerden izole edilen mantar sayısının belirlenmesi, farklı türlerin görülme sıklığının saptanması ve zaman içindeki değişimin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, en sık incelenen örnek olması nedeniyle değerlendirmeye alınan idrar örneklerinden izole edilen mantarların yanı sıra, klinik önemleri nedeniyle, kan ve diğer steril örneklerden izole edilen mantarlar ve alt solunum yolu örneklerinden izole edilen küf mantarlarına odaklanılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 2008-2019 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Klinik Patoloji Laboratuvarı veya Mikoloji Laboratuvarı'na gönderilen ve mantar üremesi saptanarak Mikoloji Laboratuvarı'nda tanımlanan klinik örnekler alındı. Tüm klinik örneklerin kültür

için ekimi, inkübasyonu ve kültür sonuçlarının değerlendirilmesi standart mikolojik yöntemlere uygun olarak yapıldı⁷⁻⁹. Kan kültürleri için otomatize sistemler (2008-2013 ve 2018-2019 arasında BACTEC 9050, Becton Dickinson, ABD; 2013-2017 arasında BacT/Alert, bioMérieux, Fransa) kullanıldı. Mayalarda tür/tür kompleksi düzeyinde tanımlama için 2008-2018 arasında koloni morfolojisi, germ tüp testi, mısır unlu Tween 80 agarda mikroskopik morfoloji ve ID32C (bioMérieux, Fransa) ile belirlenen karbonhidrat kullanım profilinden yararlanıldı^{8,9}. Ayrıca, matriks aracılı lazer desorpsiyon iyonizasyon uçuş süresi kütle spektrometrisi ["matrix assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrophotometry" (MALDI-TOF MS)] yöntemi 2019 yılında kullanılmaya başlandı, geçiş döneminde ve yeterli skor elde edilememesi durumunda 2019 öncesi için belirtilen diğer testlerin sonuçları da değerlendirmeye alınarak tanımlama sonucu desteklendi. Küflerin cins/tür kompleksi düzeyinde tanımlanması için makroskopik ve mikroskopik morfolojiden yararlanıldı^{8,9}. Aynı klinik örnekte, bir aylık süre içinde aynı türe ait tekrarlayan üremeler değerlendirme dışında bırakıldı. Yıllara göre üreme olan örnek sayıları ve üreyen mikroorganizmaların dağılımı belirlendi.

Mantar izole edilen örneklerin dağılımı ve izole edilen mantar türlerinin yıllar içerisindeki değişimi, istatistiksel olarak değerlendirildi. Yıllara göre gözlenen farkların hesaplanması için Ki-kare testi kullanıldı. İki altı yıllık dönemde (2008-2013 ve 2014-2019) gözlenen değişim ise z test ile değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma süresinde 29120 klinik örnekte mantar üremesi saptanmıştır. Tekrarlayan üremeler çıkarıldığında 19636 klinik örnekte 21813 mantar türü izole edildiği belirlenmiştir. Örneklerden 2074'ünde (%10.6) birden fazla mantar türü üremesi saptanmıştır. Mantarlar en sık olarak idrar (%45.0), alt solunum yolu (%30.7) ve kan (periferik ven veya kateterden alınan kan, %6.8) örneklerinden izole edilmiştir. Mantar üremesi görülen klinik örneklerin yıllara göre dağılımları Tablo I'de verilmiş, toplam sayının 2008'de 791'den, 2019 yılında 3380'e yükseldiği gözlenmiştir. Yıllar içinde değişimler gözlenmekle birlikte, iki altı yıllık dönem (2008-2013 ile 2014-2019) karşılaştırıldığında mantar üreyen toplam örnek sayısı 2.5 kat artmış, tüm örnek türlerinde sayı olarak artış gözlenmiştir. Örnek türlerinin yüzde dağılımları da incelenmiş, alt solunum yolu örnekleri 2015 yılı ve sonrasında, "diğer örnekler" 2014 ve sonrasında anlamlı olarak artmıştır. Sayı olarak artma eğiliminde olmalarına karşın, yüzde olarak kan örnekleri 2014 ve sonrasında, püyyara örnekleri 2015 ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalmıştır.

Maya mantarlarında en sık *C. albicans* (%57.0) ve *Candida glabrata* kompleks (%12.3), küf mantarlarında ise en sık *Aspergillus fumigatus* kompleks (%50.4) ve diğer *Aspergillus* türleri (*Aspergillus flavus* kompleks, *Aspergillus niger* kompleks, *Aspergillus terreus* kompleks ve tanımlanamayan *Aspergillus* türleri; %31.3) üremesi gözlenmiştir. İzole edilen mantarların yıllara göre değişimi Tablo II'de verilmiştir. İkinci altı yıllık dönemde (2013-2019 arası) maya üreme oranı azalırken (%91.7'den %89.4'e, $p < 0.01$), küf üreme oranı artmıştır (%8.3'ten %10.6'ya, $p < 0.01$).

Tablo 1. Çalışma Süresince Mantar İzole Edilen Örnek Türlerinin Yıllara Göre Dağılımı [n (%)]

Örnek türü	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Toplam
İdrar	318 (40.2)	321 (42.4)	387 (48.9)	476 (49.9)	509 (50.0)	631 (48.2)	842 (53.1)	1102 (50.3)	1047 (46.2)	867 (41.6)	982 (39.1)	1352 (40.0)	8834 (45.0)
Alt solunum yolu	151 (19.1)	167 (22.1)	154 (19.4)	195 (20.5)	195 (19.1)	286 (21.9)	360 (22.7)	632 (28.9)	792 (35.0)	799 (38.4)	942 (37.5)	1350 (39.9)	6023 (30.7)
Kan	114 (14.4)	93 (12.3)	86 (10.9)	69 (7.2)	96 (9.4)	111 (8.5)	112 (7.1)	134 (6.1)	108 (4.8)	122 (5.9)	136 (5.4)	162 (4.8)	1343 (6.8)
Püç/Yara	67 (8.5)	63 (8.3)	60 (7.6)	65 (6.8)	75 (7.4)	81 (6.2)	104 (6.6)	95 (4.3)	100 (4.4)	88 (4.2)	128 (5.1)	143 (4.2)	1069 (5.4)
Diğer steril örnekler*	32 (4.0)	23 (3.0)	19 (2.4)	18 (1.9)	32 (3.1)	55 (4.2)	72 (4.5)	134 (6.1)	89 (3.9)	73 (3.5)	140 (5.6)	137 (4.1)	824 (4.2)
Diğer örnekler**	63 (8.0)	48 (6.3)	48 (6.1)	74 (7.8)	63 (6.2)	92 (7.0)	63 (4.0)	36 (1.6)	48 (2.1)	61 (2.9)	79 (3.1)	136 (4.0)	811 (4.1)
Vajen	39 (4.9)	31 (4.1)	21 (2.7)	25 (2.6)	16 (1.6)	24 (1.8)	23 (1.4)	30 (1.4)	46 (2.0)	41 (2.0)	68 (2.7)	75 (2.2)	439 (2.2)
Üst solunum yolu	7 (0.9)	11 (1.5)	17 (2.1)	31 (3.3)	33 (3.2)	28 (2.1)	11 (0.7)	27 (1.2)	35 (1.5)	32 (1.5)	36 (1.4)	25 (0.7)	293 (1.5)
Toplam	791 (100.0)	757 (100.0)	792 (100.0)	953 (100.0)	1019 (100.0)	1308 (100.0)	1587 (100.0)	2190 (100.0)	2265 (100.0)	2083 (100.0)	2511 (100.0)	3380 (100.0)	19636 (100.0)

* Beyin omurilik sıvısı, plevral sıvı, peritoneal sıvı, perikardiyal sıvı, eklem sıvısı, kemik iliği, safra, kist sıvısı, biyopsi.

** Sürüntü, deri kazıntısı, tırnak, göz (konjonktival sürüntü, korneal sürüntü/kazıntı, vitreus), bilinmeyen.

Tablo II. Çalışma Süresi Boyunca İzole Edilen Mantarların Yıllara Göre Dağılımı [n (%)]

Tanımlama	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Toplam
<i>Candida albicans</i>	489 (57.0)	454 (59.5)	485 (62.7)	571 (60.7)	589 (59.4)	764 (57.5)	905 (56.7)	1304 (59.3)	1308 (56.4)	1269 (59.1)	1365 (56.1)	1684 (51.2)	11187 (57.0)
<i>Candida glabrata</i> kompleks	49 (5.7)	52 (6.8)	57 (7.4)	81 (8.6)	94 (9.5)	164 (12.3)	210 (13.1)	278 (12.6)	346 (14.9)	225 (10.5)	304 (12.5)	563 (17.1)	2423 (12.3)
<i>Candida tropicalis</i>	88 (10.3)	74 (9.7)	81 (10.5)	94 (10.0)	97 (9.8)	105 (7.9)	104 (6.5)	124 (5.6)	158 (6.8)	146 (6.8)	146 (6.0)	184 (5.6)	1401 (7.1)
<i>Candida parapsilosis</i> kompleks	71 (8.3)	47 (6.2)	34 (4.4)	54 (5.7)	41 (4.1)	87 (6.6)	94 (5.9)	124 (5.6)	99 (4.3)	132 (6.2)	137 (5.6)	137 (4.2)	1057 (5.4)
<i>Candida krusei</i>	32 (3.7)	23 (3.0)	16 (2.1)	15 (1.6)	43 (4.3)	50 (3.8)	51 (3.2)	69 (3.1)	72 (3.1)	85 (4.0)	90 (3.7)	160 (4.9)	706 (3.6)
<i>Candida kefyr</i>	33 (3.8)	29 (3.8)	26 (3.4)	31 (3.3)	41 (4.1)	76 (5.7)	70 (4.4)	126 (5.7)	168 (7.2)	145 (6.8)	183 (7.5)	249 (7.6)	1177 (6.0)
<i>Candida lusitanae</i>	17 (2.0)	10 (1.3)	13 (1.7)	14 (1.5)	19 (1.9)	22 (1.7)	20 (1.3)	25 (1.1)	42 (1.8)	58 (2.7)	50 (2.1)	53 (1.6)	343 (1.7)
<i>Candida dub- liniensis</i>	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.4)	10 (0.8)	15 (0.9)	23 (1.0)	33 (1.4)	26 (1.2)	38 (1.6)	94 (2.9)	248 (1.3)
Diğer <i>Candida</i> spp. ¹	27 (3.1)	27 (3.5)	25 (3.2)	32 (3.4)	35 (3.5)	16 (1.2)	54 (3.4)	52 (2.4)	37 (1.6)	27 (1.3)	53 (2.2)	58 (1.8)	443 (2.3)
<i>Trichosporon</i> spp.	41 (4.8)	42 (5.5)	35 (4.5)	42 (4.5)	25 (2.5)	26 (2.0)	57 (3.6)	57 (2.6)	21 (0.9)	11 (0.5)	41 (1.7)	75 (2.3)	473 (2.4)
<i>Saprochaete</i> <i>capitata</i>	2 (0.2)	4 (0.5)	1 (0.1)	4 (0.4)	4 (0.4)	7 (0.5)	10 (0.6)	12 (0.5)	11 (0.5)	5 (0.2)	15 (0.6)	12 (0.4)	87 (0.4)
Maya, diğer ²	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	7 (0.4)	6 (0.3)	13 (0.6)	10 (0.5)	3 (0.1)	17 (0.5)	58 (0.3)
Maya, tanımlana- mayan	7 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	12 (0.5)	7 (0.3)	8 (0.3)	3 (0.1)	37 (0.2)
Tüm mayalar	858 (100.0)	763 (100.0)	774 (100.0)	940 (100.0)	992 (100.0)	1328 (100.0)	1597 (100.0)	2200 (100.0)	2320 (100.0)	2146 (100.0)	2433 (100.0)	3289 (100.0)	19640 (100.0)

Tablo II. Çalışma için Saptanan Sürede İzole Edilen Mantarların Yıllara Göre Dağılımı [n (%)] (devamı)

Tanımlama	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Toplam
<i>Aspergillus fumigatus</i> kompleks	10 (55.6)	36 (64.3)	57 (58.8)	63 (59.4)	63 (57.3)	69 (54.8)	111 (58.1)	121 (50.2)	67 (36.2)	80 (41.7)	221 (50.0)	197 (48.2)	1095 (50.4)
Diğer <i>Aspergillus</i> spp.	6 (33.3)	15 (26.8)	26 (26.8)	30 (28.3)	31 (28.2)	45 (35.7)	68 (35.6)	76 (31.5)	77 (41.6)	68 (35.4)	110 (24.9)	128 (31.3)	680 (31.3)
Mucorales	0	2 (3.6)	1 (1.0)	1 (0.9)	0	2 (1.6)	2 (1.0)	9 (3.7)	8 (4.3)	4 (2.1)	7 (1.6)	7 (1.7)	43 (2.0)
<i>Fusarium</i> spp.	0	0	3 (3.1)	0	1 (0.9)	0	3 (1.6)	2 (0.8)	1 (0.5)	3 (1.6)	1 (0.2)	0	14 (0.6)
Dematسییöz mantarlar	0	0	0	0	0	0	0	4 (1.7)	4 (2.2)	3 (1.6)	8 (1.8)	7 (1.7)	26 (1.2)
Küf, diğer ³	0	1 (1.8)	3 (3.1)	5 (4.7)	11 (10.0)	5 (4.0)	4 (2.1)	16 (6.6)	16 (8.6)	19 (9.9)	51 (11.5)	41 (10.0)	172 (7.9)
Küf, tanımlanamayan	2 (11.1)	2 (3.6)	7 (7.2)	7 (6.6)	4 (3.6)	5 (4.0)	3 (1.6)	13 (5.4)	12 (6.5)	15 (7.8)	44 (10.0)	29 (7.1)	143 (6.6)
Tüm küfler	18 (100.0)	56 (100.0)	97 (100.0)	106 (100.0)	110 (100.0)	126 (100.0)	191 (100.0)	241 (100.0)	185 (100.0)	192 (100.0)	442 (100.0)	409 (100.0)	2173 (100.0)
Toplam (maya+küf)	876	819	871	1046	1102	1454	1788	2441	2505	2338	2875	3698	21813

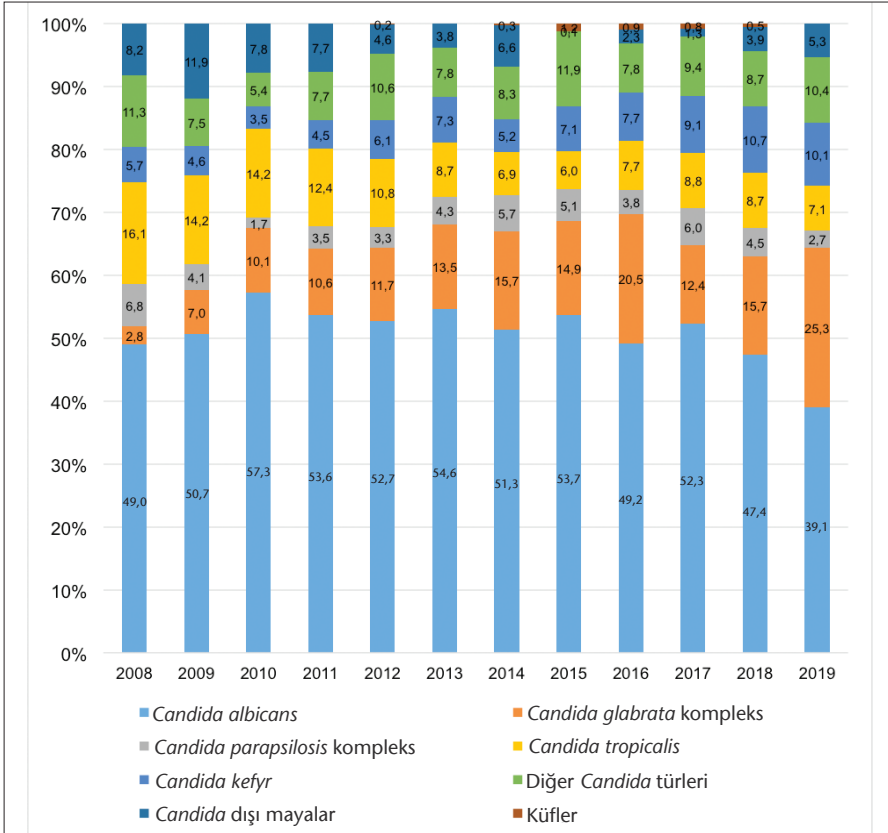
¹ *C.catenulata*, *C.curvata*, *C.fabianii*, *C.famata*, *C.guilliermondii* kompleksi, *C.lambica*, *C.lipolytica*, *C.inconspicua/norvegensis*, *C.inconspicua/norvegensis/krusei*, *C.norvegica*, *C.paratropicalis*, *C.pelluculosa*, *C.pulcherrima*, *C.rugosa*, *C.sake*, *C.utiilis*, *C.zeylanoides*, *Candida* spp.

² *Saccharomyces cerevisiae*, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus albidus*, *Geotrichum* spp., *Rhodotorula* spp., *Malassezia* spp.

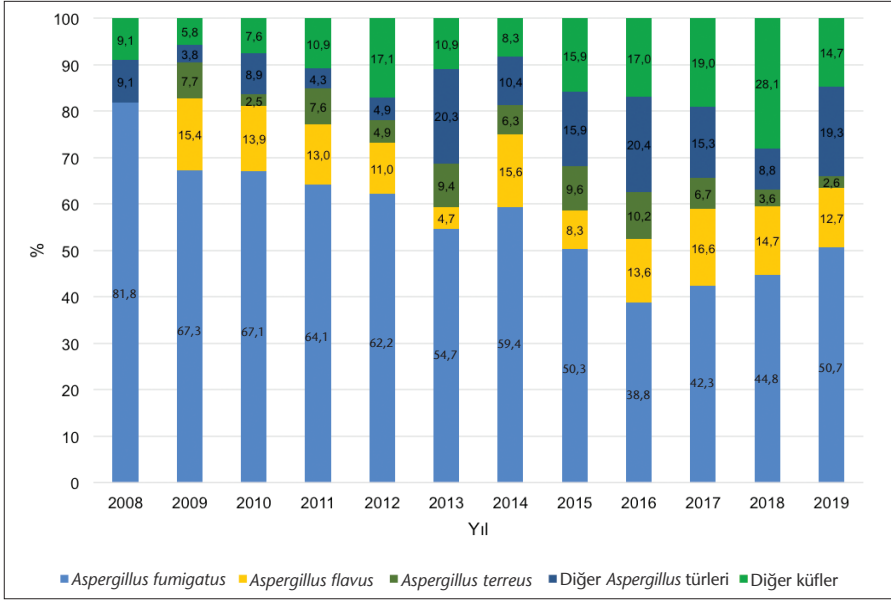
³ *Penicillium* spp., *Paeclomyces* spp., *Scedosporium* spp., *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., dermatofit.

En sık mantar üremesi görülen klinik örnek idrar (%45.0) olmuştur. İdrar örneklerinden en sık *C.albicans* (%49.8), *C.glabrata* kompleks (%15.6), *Candida tropicalis* (%8.9) ve *Candida kefir* (%7.5) izole edilmiştir. Çalışma süresince idrardan izole edilen türlerde yıllara göre değişim dalgalanmalar göstermiştir (Şekil 1). *C.albicans*'ta yıllar içinde bir azalma eğilimi gözlenmişse de istatistiksel değerlendirmede yıllar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. *C.glabrata* kompleks için gözlenen artma eğilimi incelendiğinde ise 2016 ve 2019 yıllarındaki artışın diğer yıllara göre anlamlı olduğu belirlenmiştir. *C.tropicalis* izolasyonunda 2013 yılı ve sonrasında anlamlı azalma gözlenmiştir. *C.kefir* izolasyonu yıllar içinde artış göstermesine karşın yıllık oranlarda anlamlı fark saptanmamıştır. İki altı yıllık dönem karşılaştırıldığında *C.parapsilosis* kompleks dışındaki tüm türlerdeki değişim anlamlı bulunmuştur.

En sık mantar üremesi gözlenen ikinci örnek türü olan alt solunum yolu örneklerinde klinik önem göz önüne alınarak, küf mantarı üremeleri değerlendirilmiştir (Şekil 2). Beklendiği şekilde, *A.fumigatus* kompleks en sık görülen (%51.2) küf mantarı olmuştur. Ancak, iki altı yıllık dönem (2008-2013 ile 2014-2019) kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı değişimler gözlenmiştir. Önemli olarak, *A.fumigatus* kompleks oranlarının an-



Şekil 1. İdrar örneklerinden izole edilen mantarların yıllara göre dağılımı.

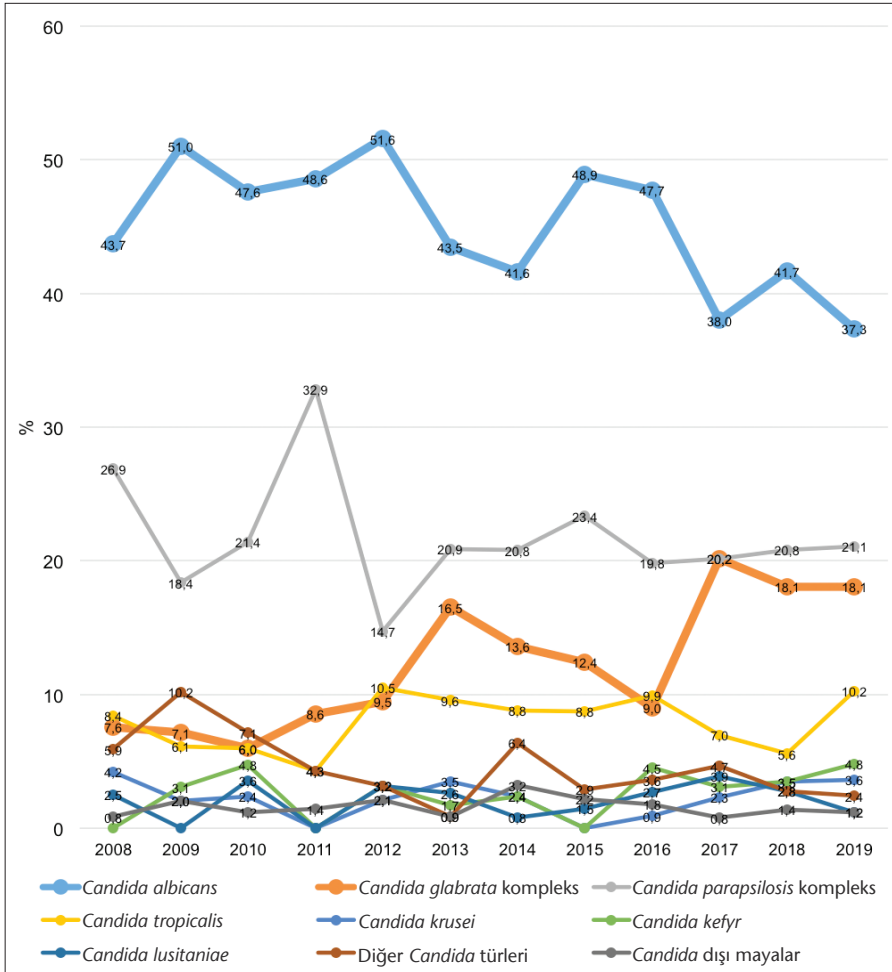


Şekil 2. Alt solunum yolu örneklerinde küf üremelerinin yıllar göre dağılımı.

lamı olarak düştüğü (%63.7'den %47.1'e, $p \leq 0.001$) gözlenmiştir. Bu durumun hem diğer *A.fumigatus* dışındaki *Aspergillus* türlerindeki (%25.5'ten %34.1'e, $p = 0.001$), hem de *Aspergillus* dışı küflerdeki (*Penicillium* spp., *Mucorales* takımına ait küf mantarları, *Scedosporium* spp., *Alternaria* spp., *Paecilomyces* spp., dematisiyöz mantarlar ve tanımlanamayan küf mantarları; %10.8'den %18.7'ye, $p \leq 0.001$) artıştan kaynaklandığı gözlenmiştir.

Kan örneklerinden izole edilen maya türlerinde ise, ilk sıraları *C.albicans* (%44.4), *Candida parapsilosis* kompleks (%21.5) ve *C.glabrata* kompleks (%13.0) almış, tür dağılımı yıllar içinde dalgalanmalar göstermiştir (Şekil 3). İlk ve ikinci altı yıllık dönemde (2008-2013 ve 2014-2019) kan kültürlerinden izole edilen *C.albicans* oranlarındaki azalma (%47.3'ten %42.2'ye, $p = 0.059$) ve *C.glabrata* kompleks oranlarındaki artış (%9.5'ten %15.5'e, $p \leq 0.001$) eğilimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, tedavi seçimi yönünden önem taşıyan bu bulgu dikkat çekmiştir.

Öte yandan, kan dışındaki steril örneklerden elde edilen mantarların sayısı ve tür dağılımı yıllar içinde büyük değişkenlik göstermiştir (Şekil 4). En sık izole edilen mantarlar *C.albicans* (%37.8), *C.glabrata* kompleks (%9.1) ve *C.parapsilosis* kompleks (%4.7) olmuştur. Kan dışı steril örneklerdeki toplam üremeler içinde küflerin %30.3'lük bir orana ulaşması dikkati çekmiştir. İzole edilen mantarlarda iki altı yıllık dönemde küf mantarı izolasyonundaki yükselme ile *C.parapsilosis* kompleks ve *Candida* dışındaki maya oranlarındaki düşüş anlamlı bulunmuştur ($p \leq 0.001$). *Candida* dışı mayalarda 2008 yılına ait az sayıda izolatan ($n = 37$) oranları etkilediği gözlenmiştir. Bu izolatlar arasında, hemodiyaliz ünitesinden gelen periton sıvısı örneklerinden izole edilen sekiz *Trichosporon*

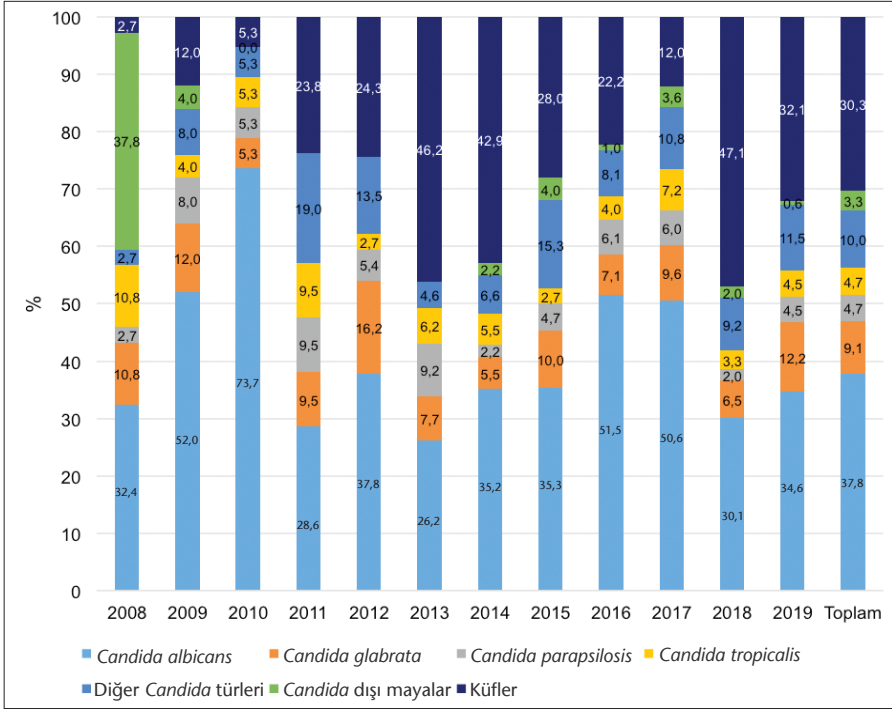


Şekil 3. Kan örneklerinden üreyen mayalarda yıllara göre değişim.

asahii ve beş tanımlanamayan maya (14/37, %37.8) bulunmaktadır. Bu nedenle, istatistiksel olarak anlamlı bulunan artışın gerçek bir azalma eğilimini yansıtmadığı görülmüştür.

TARTIŞMA

Tüm dünyada son birkaç on yıldır mantarlara bağlı hastalıkların prevalansında artış gözlenmektedir. Bağışıklık sistemini baskılayan tedavilerin sıklığının artması ve süresinin uzaması, kistik fibrozis gibi fungal enfeksiyonlara zemin hazırlayan kronik hastalıklarda yaşam beklentilerinin yükselmesi gibi koşullar mantar hastalıklarının sıklığında ve etken mantarların çeşitliliğindeki değişime zemin hazırlamıştır^{1,2,6}. Değişimin invaziv mantar enfeksiyonlarında daha belirgin olduğu görülmektedir. Almanya'dan bir çalışma, 2006-



Şekil 4. Steril örneklerde maya ve küf mantarı üremelerinin yıllara göre dağılımı.

2008 ile 2016-2018 yıllarını kapsayan iki dönemdeki kandidemi olgu sayısını karşılaştırmış ve farkın anlamlı olduğunu belirtmiştir⁶. Kistik fibrozis gibi akciğerde mikroorganizmaların kolonizasyonunu ve hasar oluşturmasını kolaylaştıran hastalıklarda da alt solunum yolu kültürlerinden mantar izolasyonu daha sık görülmeye ve hastalık ilişkisi ortaya konmaya başlamıştır^{10,11}. Amerika Birleşik Devletleri'nde 257 kistik fibrozis merkezine ait altı yaş ve üstündeki hasta verileri incelenmiş ve 2003 ile 2011 yılları arasında diğer enfeksiyon etkenlerine oranla *Candida* ve *Aspergillus* izolasyonunun arttığı bildirilmiştir¹⁰. İdrar kültürlerinde mantar izolasyonunun arttığını belirten yayınlar da bulunmaktadır^{1,12}. Ülkemizde de klinik örneklerden elde edilen mantarlarda Ergon ve arkadaşları¹³, Nisan 2001-Aralık 2004 arasında, Çiçek ve arkadaşları¹⁴ 2009-Haziran 2012 arasında artış bildirmiş; ancak, istatistiksel bir değerlendirme yapmamışlardır. Hastanemizde pediatrik, dahili, cerrahi ve onkolojik yoğun bakım üniteleri bulunmakta ve çok sayıda bağışıklık sistemi yetersiz/baskılanmış hasta tedavi görmektedir. Ayrıca, kistik fibrozis gibi alt solunum yolunda kolonizasyon/enfeksiyon için risk faktörü olan hastalar için bölgesel bir merkez konumundadır. Bu durum, fungal hastalıklar için risk faktörü olan çok sayıda hastaya ait örneğin laboratuvarımıza gelmesine ve deneyimli bir ekip tarafından değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Çalışma süresince merkezimizde mantar üreyen örneklerdeki artış özellikle alt solunum yolu, kan ve steril vücut sıvıları gibi invaziv örneklerde ve idrar örneklerinde üreyen mantar sayılarında belirginleşmiştir. Tüm dünyada önemini koruyarak devam

eden ve epidemiyolojilerindeki değişimlerle ayrı bir önem arz eden dermatofit enfeksiyonları, bu retrospektif değerlendirme çalışmamızın kapsamı dışındadır.

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarında en sık incelenen örnekler olan idrar, genellikle mantar üremelerinin de en sık gözleendiği örnek türü olmaktadır. Çiçek ve arkadaşları¹⁴ mantar üremesi olan 1238 izolattan %67'sini idrar, %25.4'ünü ise kan örneklerinden üretmişlerdir. Ergon ve arkadaşları¹³ yoğun bakım ünitelerindeki mantar üremelerinin %62.1'ini idrardan, %13.6'sını kandan, %8.7'sini ise alt solunum yolu örneklerinde elde etmişlerdir. Bu çalışmada da en sık mantar üremesi gözlenen örnek idrar (%45.0) olmakla birlikte, alt solunum yolu (%30.7) örnekleri de önemli yer tutmuştur. Ancak, alt solunum yolu örneklerinin %71.5'ini balgam örnekleri oluşturmuş ve oral mikobiyota kökenli maya üremeleri ekarte edilememiştir.

Mantarların doğadaki çeşitliliğine oranla, klinik örneklerden izole edilen türler sınırlıdır^{1-3,5}. Fungal enfeksiyonlarda etken olan maya mantarlarında bölgesel farklılıklar gözlenebilmekle birlikte; *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.parapsilosis* ve *Candida krusei* çoğu merkezde çoğunluğu oluşturmaktadır¹⁻³. Yüzeysel kandidozlarda *C.albicans* etkenlerin %90'ından fazlasını oluşturabilmektedir². Ancak, invaziv kandidozlarda diğer *Candida* türlerinin ağırlığı artmaya başlamış, albicans-dışı *Candida* türlerinin çoğunluğu oluşturduğu, hatta bazı durumlarda *C.albicans*'ın ilk sırayı kaybettiği de bildirilmiştir^{2,3,15}. Örneğin, kandidemilerde pediatrik yoğun bakım ünitelerinde *C.parapsilosis* ilk sıraya yerleşebilmekte veya aylar süren bir salgınla *C.auris* ilk sıraya taşınabilmektedir^{14,15}. Kanada'dan çok merkezli bir çalışma, kan dolaşımı enfeksiyonlarından en sık *C.albicans* (%49.6), *C.glabrata* (%20.8) ve *C.parapsilosis* (%12.0) izole edildiğini bildirmiştir. Çalışmanın kapsadığı 2011-2016 yıllarında *C.albicans* oranındaki azalma (%60.9'dan %42.1'ye) ve *C.glabrata* oranındaki artma (%16.4'dan %22.4'ye) anlamlı bulunmuştur¹⁶. İdrar örneklerinde benzer dağılımlar bildirilmiştir. İdrar kültürü sonuçlarını inceleyen bir meta analizde, üremelerin %27.8'inin mantarlardan oluştuğunu ve en sık rastlanan etkenin *C.albicans* olduğunu saptamıştır¹⁷. Japonya'da bir merkez 2009-2011 yılları arasında idrar örneklerinden izole edilen *Candida* türlerinin %90'a yakını *C.albicans* ve *C.glabrata*'nın oluşturduğunu belirtmiştir¹². Ülkemizden bildirilen veriler; idrar kültürlerinde *C.albicans*, *C.parapsilosis* ve *C.tropicalis*'in en sık görülen fungal etkenler olduğunu ve yıllar içinde oranlarda değişkenlik gözlenebildiğini göstermiştir^{13,14}. Bizim merkezimizde tüm örneklerden izole edilen mayalar arasında ilk sırayı alan *C.albicans*'ı *C.glabrata* kompleks takip etmekte, üçüncü sırada ise *C.tropicalis* yer almaktadır (Tablo 2). *C.kefyr* dördüncü sıraya yerleşerek sık görülen maya türleri arasında dikkati çekmiştir. Ülkemizde daha önce de *C.kefyr* izolasyonunda artış gözleyen merkezler olmuş, yüksek oranlar farklı ülkelerden de bildirilmiştir¹⁸. İdrar örneklerinde bu sıralama değişmemiştir. Ancak, kan ve diğer steril örneklerde *C.albicans* ve *C.glabrata* kompleks ile birlikte *C.parapsilosis* kompleks ilk üçü oluşturmuştur. Biyofilm yapma yeteneği ve ekzojen bulaşabilme özelliğinin *C.parapsilosis* komplekse hastane ortamındaki riskli hasta popülasyonunda invaziv enfeksiyon oluşturmaya için avantaj sağladığı düşünülebilir¹⁻³.

Küf mantarları arasında en sık *Aspergillus* türleri, bunların içinde de en sık *A.fumigatus* kompleks fungal enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır^{1,2,5}. Dünyada invaziv fungal enfeksiyonlarda izole edilen *A.fumigatus* oranlarında azalma, diğer *Aspergillus* türlerinde ve *Aspergillus* dışı türlerde artma eğilimi görülmektedir^{1,2}. Merkezimizde alt solunum yolu örneklerinde *A.fumigatus* kompleks izolatlarının oranı, ikinci altı yıllık dönemde, öncesine kıyasla önemli ölçüde azalmış ve daha az yaygın *Aspergillus* türlerinin ve *Aspergillus* dışındaki küflerin izolasyon oranı artmıştır.

Bu çalışmada veriler tek bir merkeze ait olmasına karşın, klinik örneklerden izole edilen mantarların sayı ve türlerinin yıllara göre değişimi çok sayıda (n= 21813) izolat ile incelenmiştir. Merkezimizde, klinik örneklerden üreyen mantar türleri ve sıklıklarının literatürde yaygın olarak bildirilen tür dağılımlarına benzer bir profil gösterdiği belirlenmiştir. Bununla birlikte, incelenen 12 yıllık zaman diliminin ikinci yarısında azalmış azol duyarlılığı ile bilinen *C.glabrata* kompleks, nadir görülen maya türleri ve *A.fumigatus* dışındaki küfler gibi duyarlılık verileri sınırlı olan türlerin izolasyonuna doğru bir kayma tespit edilmiştir. Bu gelişme, fungal enfeksiyonlarda ampirik tedavilerin belirlenebilmesi için yerel verilerin güncellenmesinin önemine dikkat çekmektedir. Klinik örneklerden izole edilen mantar türlerinin hastalarda alta yatan hastalıklara, invaziv işlemlere ve antifungal kullanımına bağlı olarak değişebildiği bilinmektedir¹⁻³. Ülkemizde fungal epidemiyolojinin kapsamlı olarak ortaya konabilmesi için laboratuvar verileri ile birlikte hasta verilerinin değerlendirildiği prospektif ve çok merkezli sürveyans çalışmaları yararlı olacaktır.

TEŞEKKÜR

İstatistiksel değerlendirmedeki yardımları için Dr. Öğr. Gör. Sevilay Karahan'a teşekkür ederiz.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için etik kurulu onayı gerekmemektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Richardson M, Lass-Flörl C. Changing epidemiology of systemic fungal infections. Clin Microbiol Infect 2008; 14 Suppl 45-24.
2. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive mycoses in North America. Crit Rev Microbiol 2010; 36(1): 1-53.
3. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. Nat Rev Dis Primers 2018; 4:18026.
4. Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Global burden of allergic bronchopulmonary aspergillosis with asthma and its complication chronic pulmonary aspergillosis in adults. Med Mycol 2013; 51(4): 361-70.
5. Suleyman G, Alangaden GJ. Nosocomial fungal infections: epidemiology, infection control, and prevention. Infect Dis Clin North Am 2016; 30(4): 1023-52.

6. Mohr A, Simon M, Joha T, Hanses F, Salzberger B, Hitzenbichler F. Epidemiology of candidemia and impact of infectious disease consultation on survival and care. *Infection* 2020; 48(2): 275-84.
7. CLSI. CLSI Document M54-A. Principles and Procedures for Detection of Fungi in Clinical Specimens-Direct Examination and Culture, Approved Guideline. 2012, 1st ed. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
8. Walsh TJ, Hayden RT, Larone DH. Larone's Medically Important Fungi: A Guide to Identification. 2018, 6th ed. ASM Press, Washington DC.
9. St-Germain G, Summerbell R. Identifying Fungi: A Clinical Laboratory Handbook. 2011, 2nd ed. Star Publishing Company, Inc., Korea.
10. Granchelli AM, Adler FR, Keogh RH, Kartsonaki C, Cox DR, Theodore GL. Microbial interactions in the cystic fibrosis airway. *J Clin Microbiol* 2018; 56(8): e00354-18.
11. Tracy MC, Moss RB. The myriad challenges of respiratory fungal infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2018; 53(S3): S75-S85.
12. Osawa K, Shigemura K, Yoshida H, Fujisawa M, Arakawa S. *Candida* urinary tract infection and *Candida* species susceptibilities to antifungal agents. *J Antibiot (Tokyo)* 2013; 66(11): 651-4.
13. Ergon MC, Yucesoy M. Yoğun bakım ünitelerinden dört yıllık dönemde izole edilen mayaların tür dağılımının değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2005; 39(3): 309-18.
14. Çiçek B, Yılmaz H, Mutlu Yılmaz E, Esen S, Birinci A. *Candida* epidemiyolojisindeki değişikliklerin araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2015; 49(3): 423-31.
15. Gülmez D. *Candida auris*: On yılda dünyaya yayılmayı başaran fungal patojen. *Flora* 2019; 24(4): 263-71.
16. Fuller J, Dingle TC, Bull A, Shokoples S, Laverdiere M, Baxter MR, et al. Species distribution and antifungal susceptibility of invasive *Candida* isolates from Canadian hospitals: results of the CANWARD 2011-16 study. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74(Suppl 4): iv48-iv54.
17. Peng D, Li X, Liu P, Luo M, Chen S, Su K, et al. Epidemiology of pathogens and antimicrobial resistance of catheter-associated urinary tract infections in intensive care units: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control* 2018; 46(12): e8-e90.
18. Çuhadar T, Kalkancı A. Önem kazanan patojen: *Candida kefyr (Kluyveromyces marxianus)*. *Mikrobiyol Bul* 2017; 51(4): 387-95.