

Mantarlar ve Epidemiyoloji

Dr Beyza Ener
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İlk Fark Edilen Canlılar

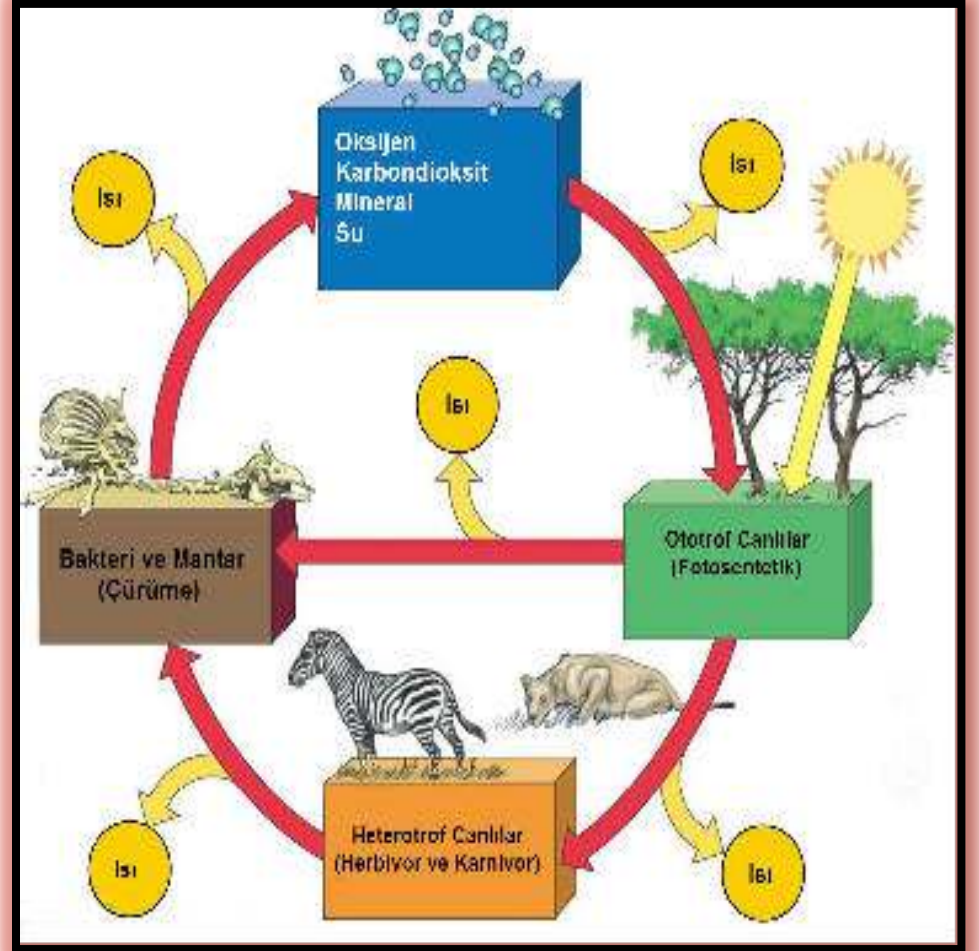


İlk Fark Edilen Canlılar



Mantarlar

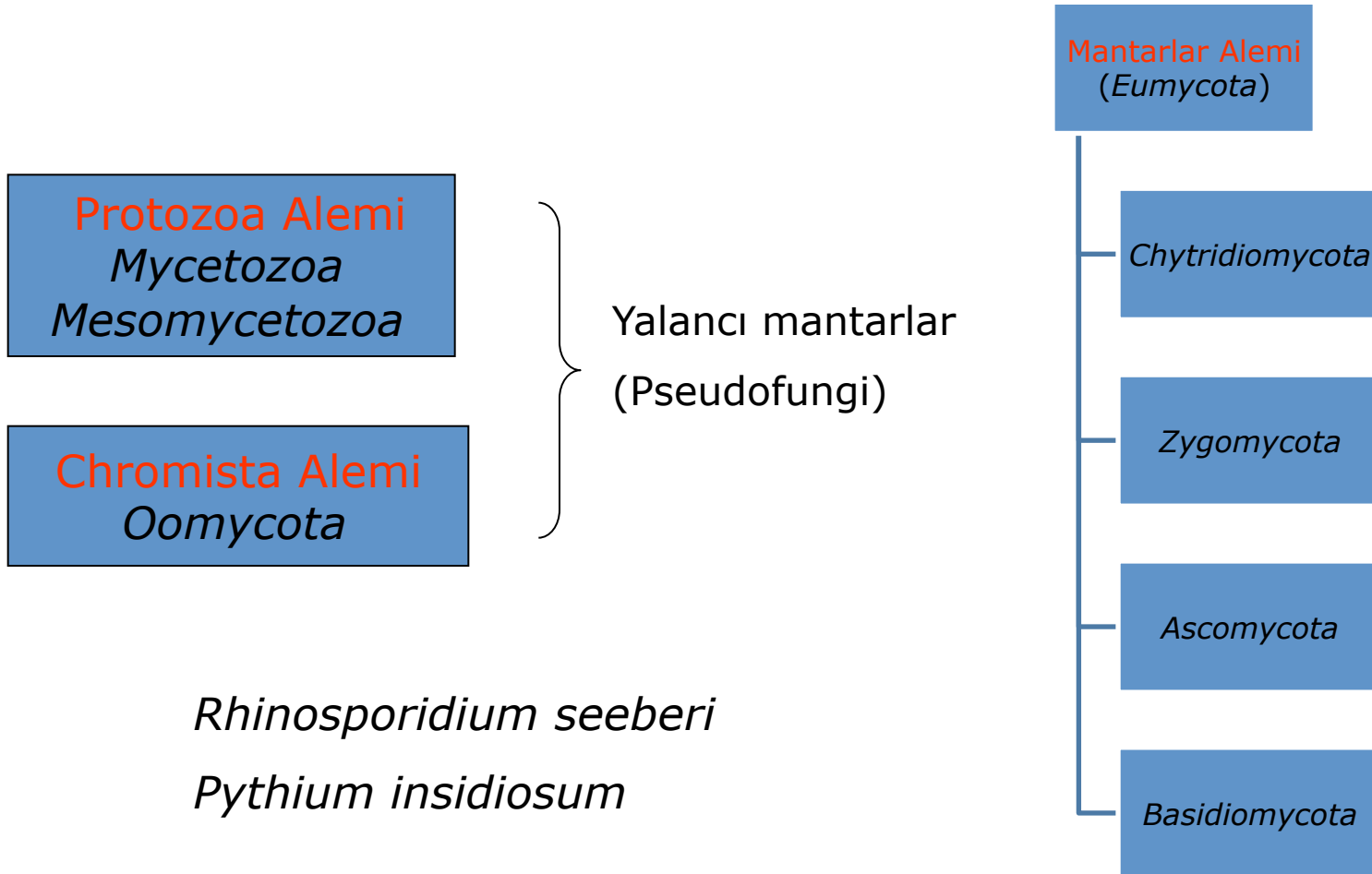
- 250 000 mantar türü
 - 100-150 tanesi patojen
- Mantarların yararları
 - Enerji döngüsünün sağlanması
 - Antibiyotik üretimi (penisilin)
 - Alkollü içecekler
 - Peynir yoğurt ekmek gibi gıdalar



Canlıların sınıflandırılması

- Kingdom Bacteria
- Kingdom Protozoa
- Kingdom Animalia
- **Kingdom Fungi**
- Kingdom Plantae
- Kingdom Chromista

Mantarların sınıflaması



Kingdom fungi

- Ökaryot, heterotrofik canlılar
 - Absorbsiyon ile beslenirler
- Aerop canlılar
- Hücre duvarı
 - Glukan, kitin, selüloz, kitosan
- Klorofilleri yoktur
- Hareketsizdirler
- Sporları ile çoğalırlar
- Pleomorfik canlılar
 - Teleomorph: Seksüel üreyenler (*Pseudallescheria boydii*)
 - Anamorph: Aseksüel üreyenler (*Scedosporium boydii*)
 - Synanamorph: (*Graphium eumorphum*)
- **Esas olarak fitopatojen**

Mantar Hastalıkları

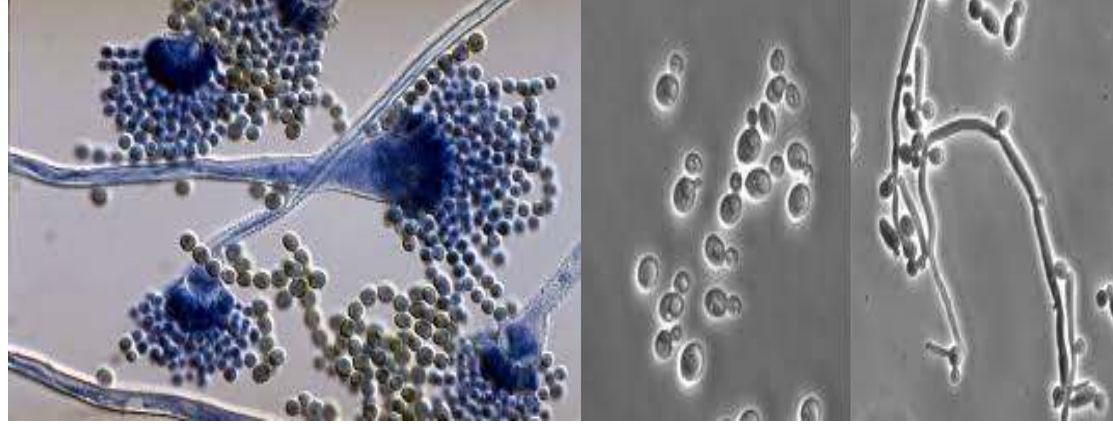
- Geniş spektrumlu antibiyotiklerin daha fazla kullanılması
- Kanser hastalarının yaşam sürelerinin uzaması
- Organ nakillerinin artması
- AIDS gibi yeni hastalıkların görülmesi

- Yüzeysel enfeksiyonlar
- Lokal invazif enfeksiyonlar
- Sistemik invazif enfeksiyonlar

- Endojen yol
- Ekzojen yola

İnvazif Fungal Enfeksiyonlar

- *Candida* türleri
- *Aspergillus* türleri
- *Pneumocystis jirovecii*
- *Cryptococcus neoformans*



- *Candida* dışı maya mantarları
- *Aspergillus* dışı küf mantarları

Trichosporon türleri
Malassezia türleri
Geotrichum candidum
Magnusiomyces capitatus
Saprochaete clavata

Mucorales takımı
Fusarium türleri
Pseudallesheria/Scedosporium

İnvazif Fungal Enfeksiyonlara Sebep Olan Türlerin Dağılımı

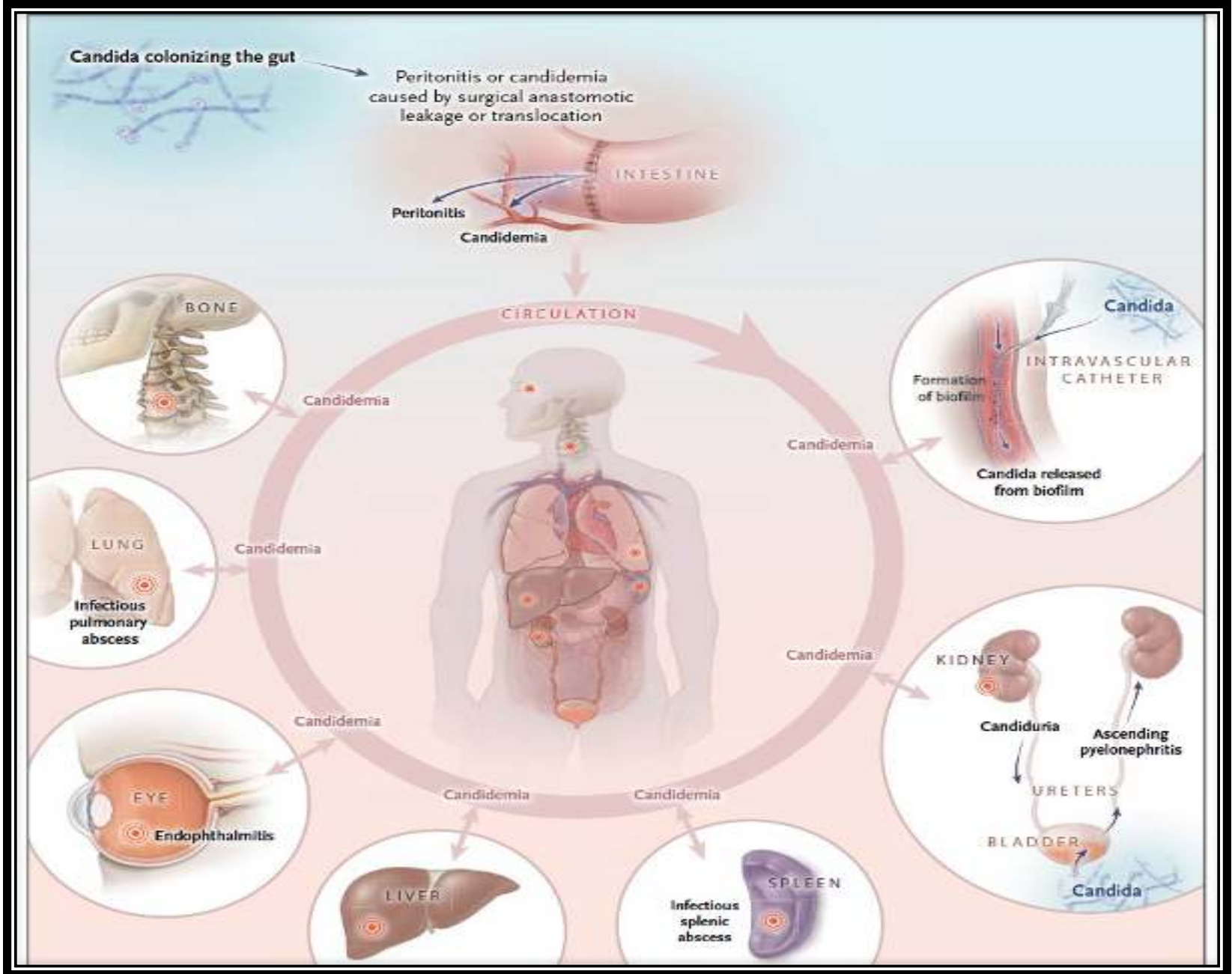
Pathogen group	% Infections by clinical service (N)								Total
	GMED	HEME	SCT	HIV	NICU	SOT	ST	SURG	
	(3,640)	(1,010)	(377)	(263)	(54)	(886)	(863)	(1,906)	(6,031)
<i>Candida</i> spp.	81.7	42.6	31.6	32.7	96.3	57.2	89.2	91.2	75.0
<i>Cryptococcus</i> spp.	4.0	2.1	0.0	48.7	0.0	6.4	1.6	1.0	4.5
Other yeasts ^c	1.2	3.3	2.7	3.4	0.0	1.0	1.2	0.8	1.4
<i>Aspergillus</i> spp.	8.3	33.8	50.7	4.9	1.9	26.0	4.9	3.4	12.3
Zygomycetes	1.1	5.2	6.4	1.1	1.9	1.7	0.0	0.6	1.4
Other mould ^d	1.6	7.6	6.4	1.5	0.0	4.7	1.3	1.5	2.7
Endemic fungi	1.9	1.2	0.5	7.6	0.0	2.6	0.8	0.7	1.6

Candida Türleri



Candida Türlerinin Oluşturdukları Hastalıklar

- Kutanöz enfeksiyonlar
 - Intertrigo
 - Onikomikoz vs
- Mukozal enfeksiyonlar
 - Orafaringeal kandidoz
 - Özofagus kandidozu
- Kronik mukokutanöz kandidoz
- Lokal enfeksiyonlar
- Kandidemi ve invazif kandidoz



Kandidemi ve İnvazif Kandidoz Risk Faktörleri

- Genel risk faktörleri

- Hematoloji-Onkoloji
- Nötropeni
- Abdominal cerrahi
- Solid organ nakli
- Premature olmak
- >70 yaş olmak

- Riski arttıran özellikler

- YBÜ >7 gün
- Santral venöz katater
- Diyaliz
- Çoklu antibiyotik kullanımı
- TPN
- Kolonizasyon

Kandidemi İnsidansı

Popülasyona dayalı sürveyans (1-26/100 000)

- Popülasyona dayalı sürveyans
- Sentinal sürveyans
- Lokal sürveyans (sıklık, tür dağılımı, antifungal direnç)

• Iowa	1998-2001		6,0
• San Francisco	1992-1993		7,1
• Atlanta (CDC)	1992-1993		8,7
	2008-2011		13,3
• Connecticut (CDC)	1998-2000		7,1
• Baltimore (CDC)	1998-2000	24	
	2008-2011		<u>26,2</u>
• Danimarka	2003-2004		11
	2004-2009		8,6
	2010-2011		9,4
• Diğer Avrupa ülkeleri	1990-2010		<u>1-5</u>
• Avustralya	2001-2004		<u>1,81</u>

- Kao AS et al. CID 1999; 29: 1164-1170
- Diekema DJ et al. JCM 2002; 40: 1298-1302
- Hajjeh RA et al. JCM 2004; 42: 1519-1527
- Cleveland AA et al. CID 2012; 55: 1352-1361
- Arendrup MC et al. JCM 2011; 49: 325-334.
- Arendrup MC et al. JCM 2005; 43: 4434-40.
- Arendrup MC et al. CMI2013;19:E343-E353.
- Chen S et al. Emerg Infect Dis. 2006;12:1508-1516.
- Zilberberg MD et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29:978-980.
- Lockhart SR et al. JCM 2012;50:3435-3442.

İnsidans stabil

Kandidemi İnsidansı

Sentinal Çok Merkezli Sürveyans

(0,38-2,5/1000 yatış/çıkış)

• ABD	1996-2003	1,9- <u>2,4</u>
• İspanya	2002-2003	0,53
	2008-2009	1,09
	2009-2010	0,92
• İtalya	1997-1999	<u>0,38</u>
	2009	1,19
• Latin Amerika	2008-2010	1,18
• Brezilya	2003-2004	<u>2,49</u>
	2008-2010	1,38

İnsidans stabil

Spesifik Popülasyonda İnsidans

- Neonatal yoğun bakımlarda
2,7-12,8 / 1000 başvuru / çıkış
- Erişkin yoğun bakımlar
0,33-1,4 / 1000 başvuru / çıkış
- Çocuk ve erişkin yoğun bakımlar
7,4 / 1000 başvuru / çıkış
- Kansere merkezleri
0,7-1,5 / 1000 başvuru / çıkış

Kandidemi İnsidansı

Ülkemizde Tek Merkezli Sürveyans (0,3-2,09/1000 yatış/çıkış)

• Samsun (OMU)	2009-2012	<u>0,3</u>
• Mersin (MÜ)	2004-2009	<u>2,09</u>
• İzmir (DEU)	2000-2003	0,56
• İstanbul (HNH)	2004-2007	0,42
• Bursa (UU)	1996-2012	1,8

- Çiçek B et al. Mikrobiyol Bul 2015; 49: 423-431
- Horasan EŞ et al. Mycopathologia 2010; 170:263–268
- Yapar N et al. Mycoses 2006; 49:134–138
- Erdem İ et al. Med Princ Pract 2010;19:463–467
- Kazak E et al. Mycoses 2014; 57:623-629.

Kandidemi İnsidansı

- Nozokomiyal kan dolaşımı etkenleri arasında %8-10 oranında
- Etken olarak 2-4. sırada

Rank	Pathogen	% of isolates ^b
1	Coagulase-negative staphylococci	31.3
2	<i>Staphylococcus aureus</i>	20.2
3	<i>Enterococcus</i> spp.	9.4
4	<i>Candida</i> spp.	9.0
5	<i>Escherichia coli</i>	5.6
6	<i>Klebsiella</i> spp.	4.8
7	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4.3
8	<i>Enterobacter</i> spp.	3.9
9	<i>Serratia</i> spp.	1.7
10	<i>Acinetobacter baumannii</i>	1.3

1.	KNS	70
2.	<i>Klebsiella</i>	33
3.	<i>Acinetobacter</i>	31
4.	<i>E coli</i>	27
5.	<i>Candida</i> (%9.5)	27
6.	<i>S aureus</i>	25
7.	<i>Enterococcus</i>	18
8.	<i>Enterobacter</i>	13
9.	<i>Pseudomonas</i>	10

- Mortalite ve hastanede kalış süreleri uzar
- Maliyetlerde ciddi yükselmeye neden olur

Kandidemilerde Tür Dağılım

- *C. albicans*
- *C. glabrata*
- *C. krusei*
- *C. parapsilosis*
- *C. tropicalis*



Olguların %95-97

Kandidemilerde Tür Dağılım

- Tür dağılımı coğrafi bölgeye göre değişebilir
- Tür dağılımı risk gruplarına göre değişebilir
 - *C. glabrata* ve *C. krusei* azol proflaksisi yapılanlarda (KIT)
 - *C. parapsilosis* yoğun bakımlar ve çocuk hastalar
 - *C. glabrata* >70 yaş
 - *C. tropicalis* hematoloji/onkoloji hastaları

Kandidemilerde Tür Dağılımı

Artemis Çalışması (1997-2007)

- Kuzey Amerika
 - C.a. %49
 - C.g. %21
 - C. k. %3
 - C.p. %14
 - C.t. %7
- Latin Amerika
 - C.a. %52
 - C.g. %7
 - C. k. %1
 - C.p. %10
 - C.t. %13
- Avrupa
 - C.a. %68
 - C.g. %11
 - C. k. %3
 - C.p. %4
 - C.t. %5
- Asya-Pasifik
 - C.a. %64
 - C.g. %13
 - C. k. %1
 - C.p. %7
 - C.t. %12

Sentry Çalışması (2008-2009)

- Kuzey Amerika
 - C.a. %43
 - C.g. %24
 - C. k. %2
 - C.p. %17
 - C.t. %10
- Latin Amerika
 - C.a. %43
 - C.g. %5
 - C. k. %1
 - C.p. %25
 - C.t. %17
- Avrupa
 - C.a. %55
 - C.g. %15,7
 - C. k. %3
 - C.p. %14
 - C.t. %7
- Asya-Pasifik
 - C.a. %57
 - C.g. %14
 - C. k. %2
 - C.p. %14
 - C.t. %12

Kandidemilerde Tür Dağılım

- *C. albicans*'ın azalma eğilimi var
- *C. glabrata* Kuzey Amerika ve Avrupa ülkeleri için sorun
- *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* Latin Amerika ve Asya pasifik ülkeleri için sorun
- *C. krusei* hiçbir bölgede çok yüksek değil

SORU

- Ülkemizde *Candida albicans*'dan sonra kan kültürlerinden ikinci sırada izole edilen tür aşağıdakilerden hangisidir?
 - a- *C. tropicalis*
 - b- *C. glabrata*
 - c- *C. krusei*
 - d- *C. parapsilosis*

Çalışma Dönemi	Merkez	CA	CP	CT	CG	CK
1995-2000	Ankara (Saraçlı ve ark)	42	32	10	-	4
1996-1998	Ankara (Bengisu ve ark)	48,2	24,2	2,3	4,6	6,9
1996-2000	Ankara (Tekeli ve ark)	65	16	4	1	3
2001-2010	Ankara (Alp 2015)	58,3	15,2	13,4	6,8	-
1996-2000	İzmir (Hilmioğlu ve ark)	31,8	-	36,7	-	-
2000-2003	İzmir (Yapar 2006)	57,7	12,3	20,2	3,8	1
2008-2009	Ege (Yapar 2011)	45,8	14,5	24,1	4,8	-
1996-2007	Bursa (Gürcüoğlu 2008)	45,1	26	6,8	3,5	7
1996-2012	Bursa (Kazak 2014)	43,8	26,5	8,4	5,5	5,8
1994-2000	İstanbul (Bakır ve ark)	37,2	32,2	12,2	5	0,7
2005-2008	Trabzon (aydın ve ark)	34,3	28,9	8,4	6,6	2,4

Candida Türlerinde Antifungal Direnç

Azol ve Ekinokandin direncinin takip edilmesi gerekiyor

Susceptibility category as determined by CLSI Interpretive Criteria^b

Species	AMB	FLC	ITR	VOR	Echinocandins
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S/? ^c
<i>C. glabrata</i>	S/NS	SDD/R	SDD/R	S/NS	S/R
<i>C. krusei</i>	S/NS	R	SDD/R	S	S

Candida Türlerinde Antifungal Direnç

- *C. albicans* = Flu ve Eki %1-2
Cleveland AA et al. Clin Infect Dis (2012) 55:1352–61.

- *C. glabrata* ikinci sırada yer alan tür (%18-25)

Flu R= %9



%14 (ABD)

Eki R= %4,9



%12,3 (ABD)

Eki R= %1



% 4 (Avrupa)

Pfaller MA et al. JCM 2003; 41:2176–9.

Pfaller MA et al. JCM 2009; 47:3185–90

Alexander BD et al. CID 2013; 56:1724–32.

Arendrup MC et al. Curr Opin Infect Dis 2014; 27:484–92.

- Flukonazol dirençli *C. glabrata*'ların %14,8'i ekinokandin dirençli
- Ekinokandin dirençli *C. glabrata*'ların %36,2'si flukonazol dirençli

***Candida* Türlerinde Antifungal Direnç**

***C. parapsilosis* tür kompleksi = Ekinokandinler**

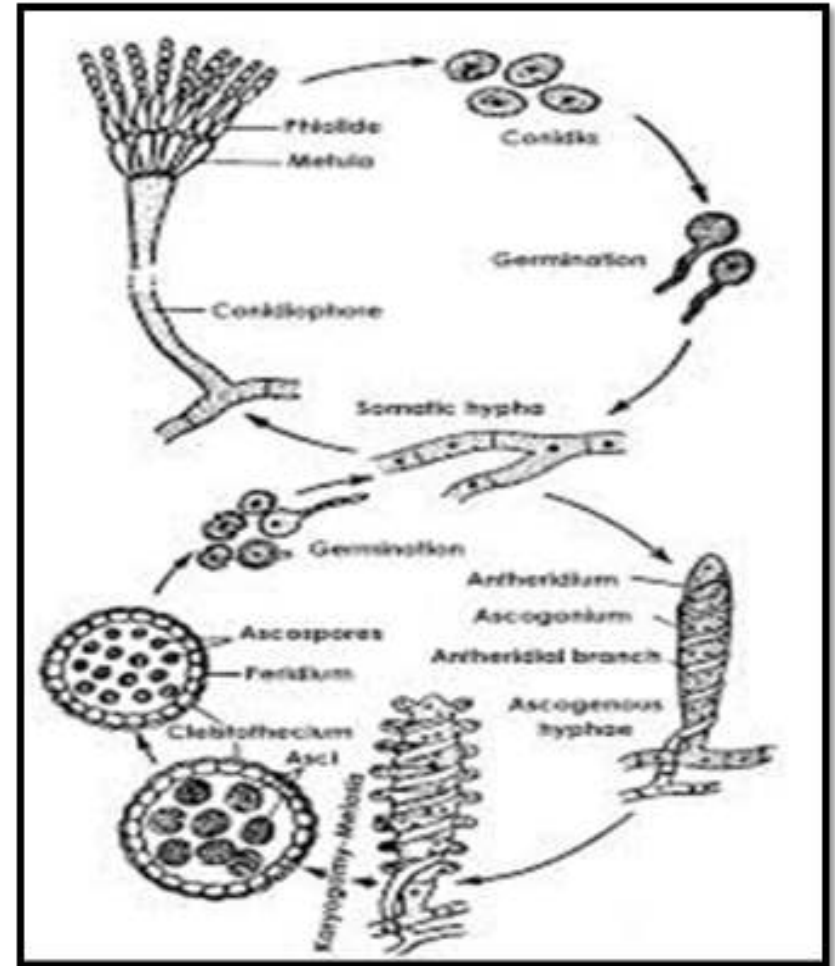
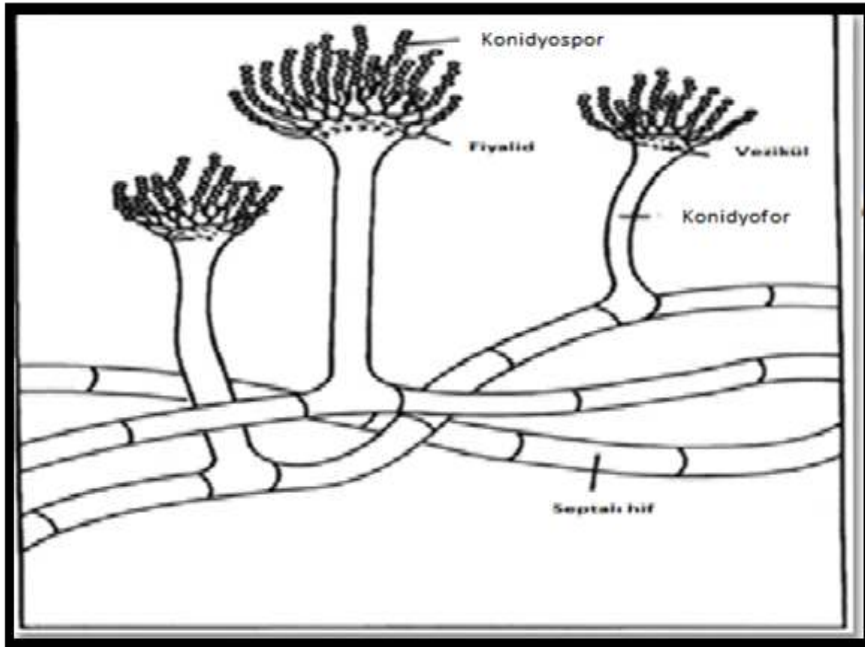
- β -1,3 glucan synthase enzimini kodlayan FKS genlerinde doğal polimorfizm nedeniyle MİK değerleri yüksek
- Genel olarak flukonazol direnci yüksek değil (%4)
- Finlandiya direnci daha çok vurgulayan bir ülke

***Candida* Türlerinde Antifungal Direnç**

C. tropicalis

- Azol ve ekinokondin direnci düşük kabul ediliyor (%2-5)
- Japonya'da %40

Aspergillus Türleri



Aspergillus türleri



- Toprak
- Tohumlar
- Çayır/Çimen
- Hava
- Sular
- Kompost

- Havalandırma sistemlerinden
- İnşaat alanlarından
- Yiyeceklerden
- Saksı çiçeklerinden
- Halı ve benzeri yer döşemelerinden
- Su sistemlerinden

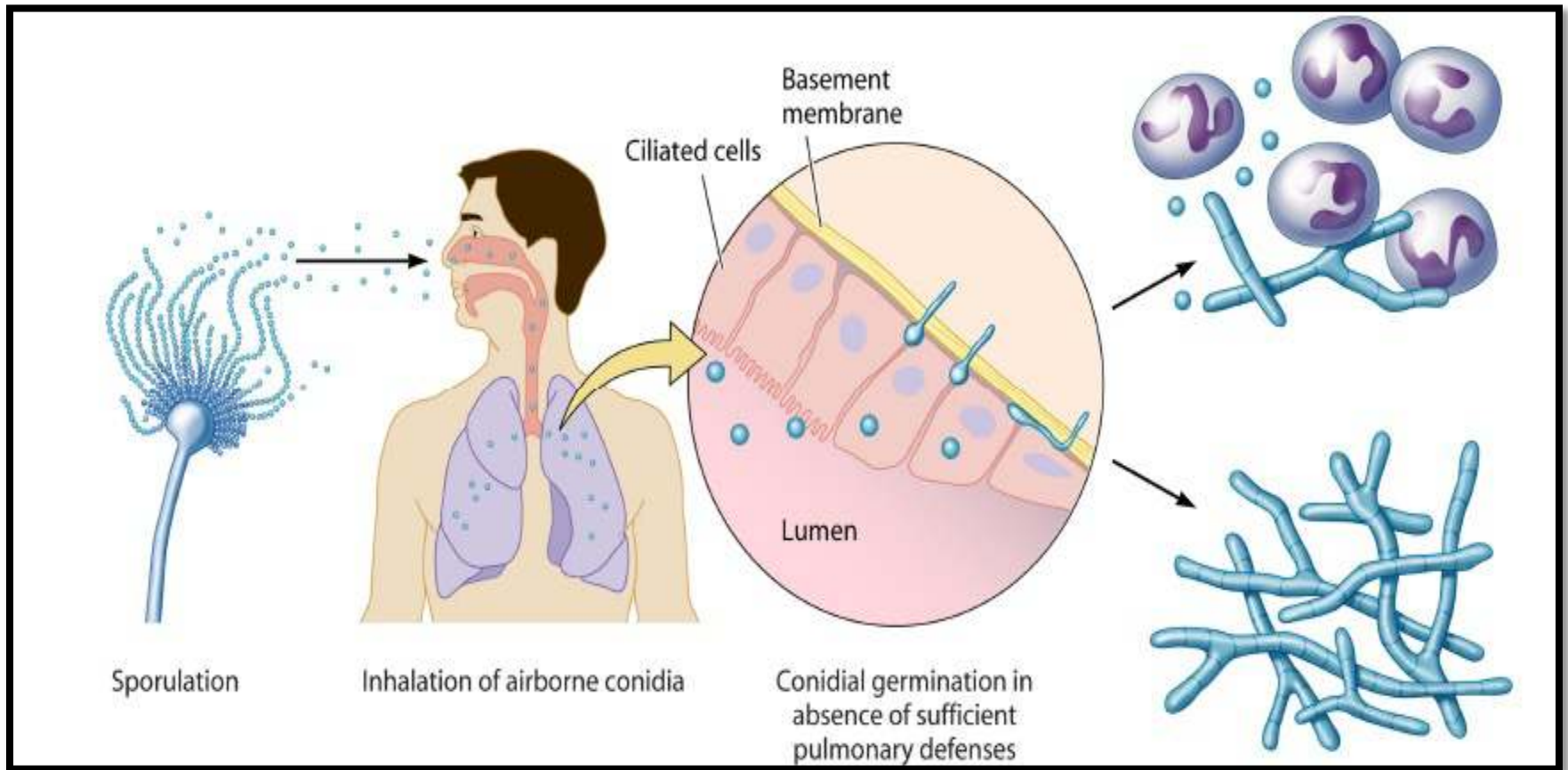
Aspergillus Türlerinin Sınıflaması

Biyolojik Sınıflama	Yapay Sınıflama
Mantarlar alemi <ul style="list-style-type: none">• <i>Ascomycota</i> bölümü• <i>Euascmycetes</i> sınıfı• <i>Eurotiales</i> takımı• <i>Trichocomaceae</i> ailesi<ul style="list-style-type: none">✓ <i>Emericella</i> cinsi✓ <i>Eurotium</i> cinsi✓ <i>Fennellia</i> cinsi✓ <i>Neosartorya</i> cinsi✓ <i>Petromyces</i> cinsi	Mantarlar alemi <ul style="list-style-type: none">• Hyphomycetes sınıfı• Fumigati seksiyonu<ul style="list-style-type: none">✓ <i>A fumigatus</i>✓ <i>Neosartorya fischerii</i>✓ <i>A lentilus</i>• Flavi seksiyonu<ul style="list-style-type: none">✓ <i>A flavus</i>• Nigri seksiyonu<ul style="list-style-type: none">✓ <i>A niger</i>• Terrei seksiyonu<ul style="list-style-type: none">✓ <i>A terreus</i>• Nidulantes seksiyonu<ul style="list-style-type: none">• <i>A nidulans</i>

Aspergillus Türlerinin Yaptığı Hastalıklar

- Toksik hastalıklar
 - Mikotoksinler (ör. Aflatoksin)
- Alerjik hastalıklar (Atopik kişiler ve kistik fibroz gibi hastalığı olanlarda)
 - Alerjik sinüzit
 - Alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA)
- Kronik nekrotizan akciğer aspergillozu (CNPA)
 - Yapısal akciğer hastalığı olanlarda (ör. Bronşektazi)
- Lokal enfeksiyonlar
 - Keratit, otit, protez, şant, yara ve cerrahi sonrası gelişen enfeksiyonlar
- Aspergilloma (Mantar topu)
 - Akciğer kavitelerinde
 - Sinüslerde
- İnvazif aspergilloz (Bağışıklığı baskılanmış hastalarda)
 - İnvazif pulmoner aspergilloz
 - İnvazif sinonazal aspergilloz
 - Yaygın (dissemine) aspergilloz

invazif Aspergilloz



Aspergillozda Tür Dağılımı

- *A. fumigatus* tür kompleksi
 - En sık karşılaşılan etken
 - Görülme sıklığı azalıyor
- *A. flavus* tür kompleksi
 - Sino-nazal aspergillozlarda daha fazla
- *A. terreus* tür kompleksi
 - Amfoterisin daha az etkili
- *A. nigar* tür kompleksi
 - Prognoz daha iyi olduğu tür
- *A. nidulans* tür kompleksi
 - Kronik granülomatöz hastalıkla ilişkili
- Nadir tanımlanması zor türler
 - Prognoz kötü

İnvazif Aspergillozda Risk Grupları

- Hematolojik maliniteler
- Kemik iliği nakli
 - Allojenik
- Solid tümörler
- Solid organ alıcıları
 - Akciğer nakli
- KOAH/Astma/Yapısal akciğer hastalığı olanlar
 - Klinik bulgular silik, mortalite yüksek
- Yoğun bakım hastaları

IA olgularının %76

- Nötropeni
- Kortikosteroid kullanımı
- *Aspergillus* kolonizasyonu
- CMV enfeksiyonu
- GvHD

İnvazif Aspergilloz Görülme sıklığı

Hematolojik Malinite	%5-24
Allojenik KIT	%5-10
Otolog KIT	%1-2
Solid organ nakli	%1-15
• Karaciğer nakli	• %1-9
• Böbrek nakli	• %0,7-4
• Akciğer nakli	• %4-23
• Kalp/Akciğer nakli	• 1-14
• Diğer grup (Yoğun bakım, KOAH vs)	%2-7

Lass-Flör C. Mycoses 2009; 52: 197–205

Ambasta A et al. Medical Mycology 2015; 0.1093/mmy/myv026

Pfaller MA et al. Critical Reviews in Microbiology 2010; 36:1-53

İnvazif Aspergillozda Sağ Kalım

%40-65

Solid organ alıcıları>Otolog KİT>Solid tümörler>Allo KİT>Hematolojik malinite

Lass-Flör C. *Mycoses* 2009; 52: 197–205

Ambasta A et al. *Medical Mycology* 2015; 0.1093/mmy/myv026

Pfaller MA et al. *Critical Reviews in Microbiology* 2010; 36:1-53

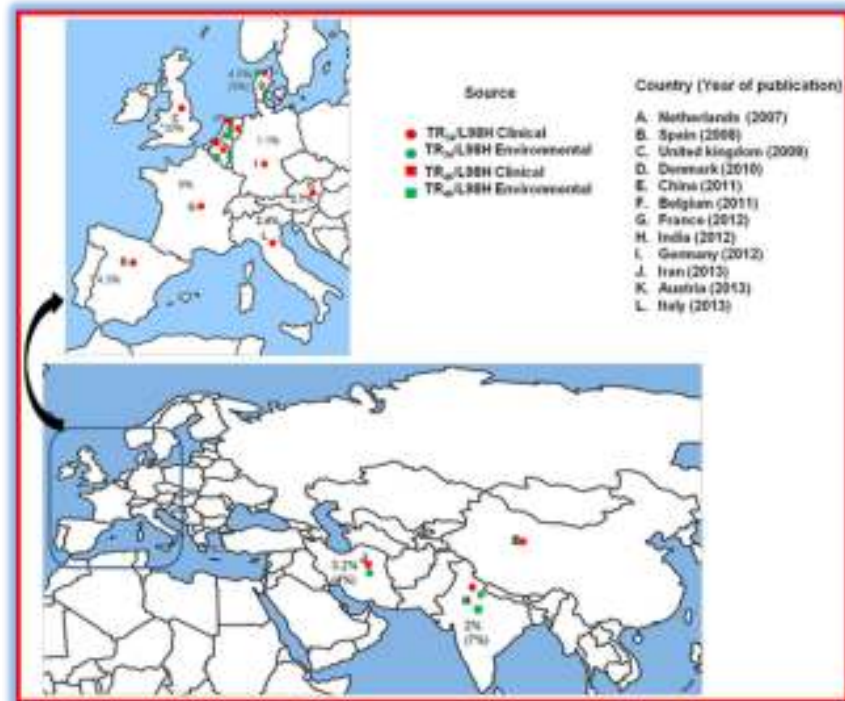
Invazif Fungal Enefeksiyonlar ve Direnç Epidemiyolojisi 2

- *A. fumigatus*: Azol direnci

A. fumigatus azol direnci
İtr, Vor, Pos
Coğrafi değişimler

- İngiltere = %6 → %27
- Hollanda = %8
- ABD = %0,6

Vermeulen E et al. Curr Opin Infect Dis (2013)
26:493–500



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Infection and Chemotherapy

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/jic>



Original article

First determination of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* strains carrying the TR34/L98H mutations in Turkey

Gülşah Ece Özmerdiven^a, Seçil Ak^b, Beyza Ener^{a, *}, Harun Ağca^a, Burcu Dalyan Cilo^a, Berrin Tunca^b, Halis Akalın^c

^a Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Görükle, 16059 Bursa, Turkey

^b Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Görükle, 16059 Bursa, Turkey

^c Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Görükle, 16059 Bursa, Turkey



Azol Maruziyeti

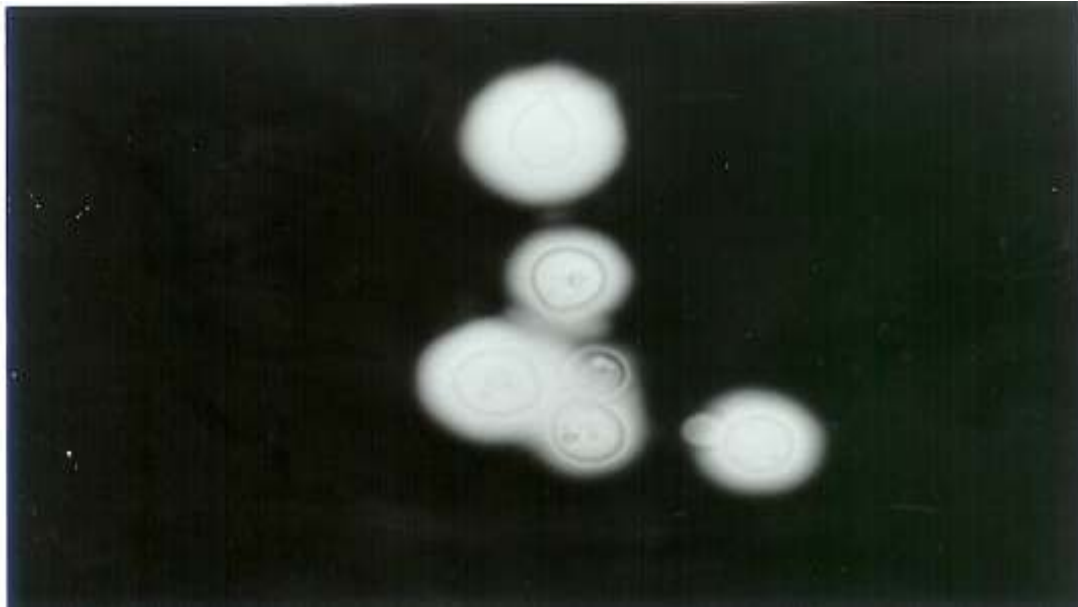
Daha önce kullanmış olmak

1. Kronik pulmoner aspergilloz, aspergilloma
2. Önceden azol kullanımı
3. Azol tedavisine klinik başarısızlık
4. Aynı örnekte hem dirençli hem de duyarlı suşların bulunması
5. Direnç mekanizması nokta mutasyonlar ve farklı
6. Azol dirençli suşlar arasında büyük genotipik varyasyonlar
7. Tek azol veya multi, pan azol direnç olabilmesi

Çevrede direnç gelişmesi

1. Tüm aspergillus hastalıkları
2. Hastaların 2/3'ünde önceden azol kullanımı yok
3. Azol tdv ile başarısızlık
4. Aynı örnekte hem dirençli hem de duyarlı suşların bulunması
5. Direnç mekanizmaları benzer TR34/L98H ve TR46/Y121F/T289A gibi
6. Dirençli suşlar arasında genetik farklılık az
7. Multi ya da pan azol direnç olabilmesi

Cryptococcus türleri



Cryptococcus türleri

- *C. neoformans*
 - var *neoformans* (serotip D)
 - var *grubii* (serotip A)
 - Güvercin pislikleri ile ilişkili
 - AIDS hastaları
 - Diğer bağışıklığı baskılanmış hastalar
- *C. gattii*
 - Okaliptus ve benzer diğer ağaçlar ile ilgili
 - Genellikle bağışıklığı normal hastalar

- İnhalasyonla sporların alınması
- Akciğer enfeksiyonu
- Kana karışma
- Menenjit ve diğer tutulumlar

***Cryptococcus* Enfeksiyon İnsidansı**

- Normal popülasyon
 - 0,2-0,8 / 100 000
- AIDS hastalar
 - 4-66 / 100 000
 - Son yıllar 0,4-7 / 100 000
- Mortalite devam ediyor
 - %11 AIDS hastaları
 - %21 diğer hastalar

Cryptococcus enfeksiyonları ve Direnç Epidemiyolojisi

- *C. neoformans*: Flu direnci
(MIK ≥ 16 $\mu\text{g/ml}$)

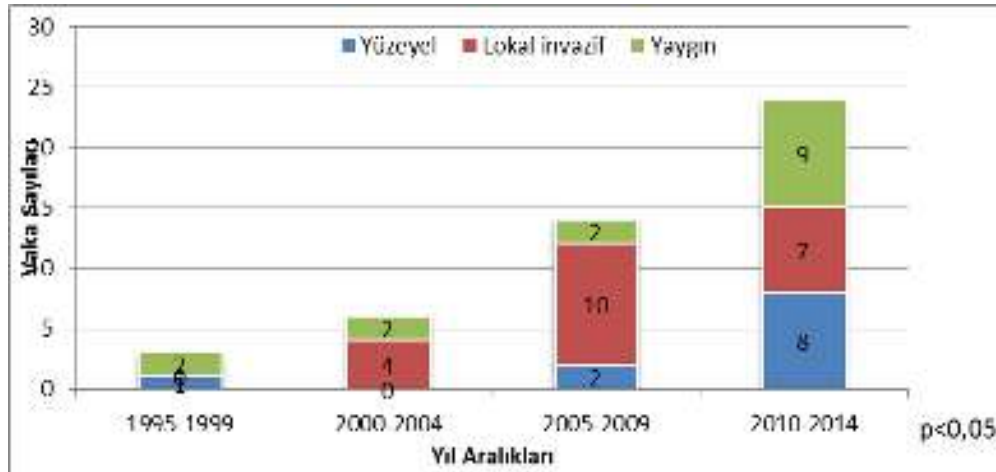
- Epidemiyolojik çalışmalar AIDS hastalarında
- 1990-1994 direnç = %28
- Günümüzde = %1

Highly active anti-retroviral therapy (HAART)

Aller AI et al. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:1544–8.
Pfaller MA et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2011; 71:252–9.

Diğer Türler

- *Mucorales* takımı
 - Hastalık seyri çok hızlı
 - Sinüsler, santral sinir sistemi, akciğer, deri, GIS
 - Hematolojik malinite, KIT, HIV, Ks kullanımı, diyabetik ketoasidoz, desferoksidin
- *Pneumocystis jirovecii*
 - HIV pozitif hastalarda
 - 3,9/1000 hasta
- *Fusarium* türleri



- Cilo BD, Al-Hatmi AMS, Seyedmousavi S et al. Emergence of fusarioses in a university hospital in Turkey during a 20-year period. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015; 34:1683-91.

SONUÇ

- Vücut ısısında üreyebilecek her mantarın hastalık yapabileceği unutulmamalı
- Her merkezin kendi epidemiyolojik verisinin olması gerekiyor
 - Sıklık, tür dağılımı, direnç epidemiyolojisi
- İdeal olan epidemiyolojik verilerin ülke bazında toplanması ve iyi bir istatistik analiz
- Çok merkezli çalışmalar