

# İnvazif Fungal İnfeksiyonların Epidemiyolojisi

## *Epidemiology of Invasive Fungal Infections*

Z. Çağla Karakoç 

İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

İnvazif fungal infeksiyon (İFI), günümüzde immünoşüpre hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Her ne kadar *Candida* türleri İFI'lerin ve *Candida albicans* invazif kandidozun en sık nedeni olsa da, son yıllarda dünyada *albicans* dışı türlerin sıklığının, flukonazol duyarlılığında azalmayla birlikte, giderek arttığı ve *Candida auris* gibi yeni türlerin ortaya çıktığı; *Aspergillus* ve nadir rastlanan küflerin insidansında da artış olduğu gözlenmektedir. Bu durum, immünoşüpre hasta sayısının artması, uygulanan agresif kemoterapilerin ve santral venöz kateterler gibi invazif araçların kullanımının artması ve antimikrobiyal profilaksi veya tedavi yaklaşımlarıyla ilişkilidir. İFI etkenlerinin tür ve direnç dağılımı da tüm dünyada olduğu gibi hastaneler arasında hatta aynı hastane içinde farklı bölümlerde bile değişkenlik gösterebilmekte ve hastalardaki predispozan faktörlere göre değişebilmektedir. Tüm bu nedenlerle, İFI'lerin değişen epidemiyolojisinin bilinmesi, önümüzdeki dekada da artışı öngörülen bu infeksiyonlarda, etkin tedavi ve profilaksi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından önemli olacaktır. *Klimik Dergisi 2019; 32(Özel Sayı 2): 118-23.*

**Anahtar Sözcükler:** İnvazif fungal infeksiyonlar, epidemiyoloji, risk faktörleri.

### Abstract

Invasive fungal infection (IFI) is still one of the leading causes of morbidity and mortality in immunosuppressed hosts. Although *Candida* species are the most common cause of IFIs and *Candida albicans* still remains the predominant cause of invasive candidiasis, emergence of non-*albicans* species has increased with the decreasing fluconazole sensitivity in the world. There is also an increase in the incidence of *Aspergillus*, new species such as *Candida auris*, and rare moulds. Many factors have likely contributed to this situation including the number of patients with increased immunosuppression and aggressive chemotherapy, increased use of invasive devices and antimicrobial prophylaxis or treatment approaches. Species and resistance distribution of IFI agents can vary between hospitals and even within different units in the same hospital as in the whole world and may vary according to predisposing factors of patients. Due to these reasons, understanding the changing epidemiology of IFIs is important in developing effective therapeutic and prophylactic approaches for these infections expected to increase in the next decade.

*Klimik Dergisi 2019; 32(Suppl. 2): 118-23.*

**Key Words:** Invasive fungal infections, epidemiology, risk factors.

### Giriş

İnvazif fungal infeksiyon (İFI), steril vücut sıvılarının, kanın ve iç organların tutulumuyla nitelenen, morbidite ve mortalitesi yüksek, derin yerleşimli, sistemik bir infeksiyon olup sıklığı son 20 yıldır tüm dünyada giderek artmaktadır (1). Günümüzde İFI'lerin sıklığındaki artışın en önde gelen nedenleri arasında, kanser ve organ nakli hastaları gibi özel konaklara uygulanan agresif kemoterapiler, santral venöz kateterler gibi invazif araçların kullanımındaki artış, artan immünoşüpre hasta

sayısı (kök hücre ve solid organ nakli, HIV infeksiyonu), antifungal/antimikrobik profilaksi veya tedavi uygulamaları gelmektedir (2). Öte yandan gelişen laboratuvar yöntemleriyle daha nadir etkenlerin identifikasyonunun artması da epidemiyolojik verilerin değişimine katkıda bulunmuştur (3,4). Tablo 1'de İFI'lerin epidemiyolojisindeki belli başlı değişiklikler özetlenmiştir (5).

*Candida* türleri geçmişten günümüze İFI'lerde en sık saptanan etkindir; ancak son yıllarda *albicans* dışı türlerdeki artış ön plana geçmiştir. Değişen epidemiyoloji-

ORCID iD of the author: Z.Ç.K. 0000-0002-1618-740X

Cite this article as: Karakoç ZÇ. [Epidemiology of invasive fungal infections]. *Klimik Derg.* 2019; 32(Suppl. 2): 118-23. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Z. Çağla Karakoç, İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Zeytinburnu, İstanbul, Türkiye  
E-posta/E-mail: ckarakoc@gmail.com

(Geliş / Received: 29 Mayıs / May 2019; Kabul / Accepted: 20 Temmuz / July 2019)

DOI: 10.5152/kd.2019.53

**Tablo 1. İnvazif Fungal İnfeksiyonların Epidemiyolojisindeki Belli Başlı Değişimler (5)**

Epidemiyolojik Değişim	Değişime Yol Açan Etkenler
Organ nakli hastalarında invazif kandidozun azalması	Flukonazol profilaksisi
<i>Candida albicans</i> dışı türlerle olan invazif fungal infeksiyonların artması	Flukonazol profilaksisi
Yoğun bakım ve KOAH hastalarında invazif aspergilloz gelişmesi	Ciddi durumda olan hastaların yaşam süresinin uzaması İnvazif işlemlerin artması Kortikosteroid kullanımı
<i>Fumigatus</i> dışı <i>Aspergillus</i> türleriyle olan infeksiyonların artması	Laboratuvar tanı yöntemlerinin gelişmesi
Hematopoetik kök hücre ve solid organ nakli yapılanlarda invazif aspergillozun geç dönemde ortaya çıkışının artması	Nötropeni süresinin kısalması "Graft versus host" hastalığı İmmünoşüpresyonun uzaması
Zigomikozun artması	Vorikonazol profilaksisi

KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

de önem kazanan diğer etkenler arasında, *Aspergillus* türleri, *Mucorales* takımındaki türler, *Scedosporium* ve *Fusarium* türleri ve HIV-pozitif hastalarda daha sık saptanan *Cryptococcus* türleri gelmektedir. Bu yazıda bazı İFİ etkenlerinin epidemiyolojik özellikleri ve gelişiminde rol oynayan risk faktörleri ayrı başlıklar halinde irdelenecektir.

### İnvazif Kandidoz

İFİ'ler arasında en sık rastlanan etken *Candida* türleridir. Kandidemiler ise invazif kandidozun en sık rastlanan klinik şeklidir (6,7). Morbidite ve mortalitesi yüksek seyreden invazif kandidozun gerçek insidansı, kan kültürlerinin duyarlılığının %50'lerde olması, tanıya yardımcı testlerin ( $\beta$ -D-glukan) dünyada yaygın olarak kullanılmaması ve polimeraz zincir reaksiyonu temelli testlerdeki veri yetersizliği gibi nedenlerle tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca yapılan az sayıda topluma dayalı çalışmada insidans paydasında kullanılan nüfus sayısı iken, daha küçük çalışmalarda hasta günü, yoğun bakım ünitesi yatışı günü gibi değerler dikkate alınmıştır. Tüm bu nedenlerle bir karşılaştırma yapmak ve gerçek insidansı saptamak oldukça zordur. Literatürde bildirilen kandidemi insidansı 0.4-26.2/100000 ve 0.3-6.2/1000 hasta günü olarak saptanmış olup yakın zamandaki küresel tahminler yılda ~700 000 invazif kandidoz olgusu geliştiği yönündedir (8,9). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise kandidemi insidansı 0.56-1.23/1000 hasta yatışı, 0.3/1000 hasta günü olarak bildirilmiş ve yıllar içinde insidansın arttığı da belirlenmiştir (10-13). İnvazif kandidozda kaba mortalite %47 ve atfedilen mortalite %15-20 arasındadır (14).

Kandidemi etkenlerinin dağılımı coğrafi bölge ve hasta gruplarına göre değişmektedir. Dünyada flukonazol duyarlılığında azalmayla birlikte *Candida albicans* dışı türlere bağlı invazif kandidozların sıklığının giderek arttığı ve *C. auris* gibi yeni türlerin ortaya çıktığı, özellikle *C. glabrata*'da ekinokandin direncinin belirlendiği gözlenmektedir (15-18). Bu veriler çok merkezli 20 788 invazif kandidoz etkeninin dahil edildiği SENTRY çalışmasıyla desteklenmiştir. 1997-2016 yılları arasında yürütülen bu çalışmada, en sık etken %46.9 oranında *C. albicans* olarak saptanmış ve bunu sırasıyla *C. glabrata*

(%18.7), *C. parapsilosis* (%15.9), *C. tropicalis* (%9.3), *C. krusei* (%2.8) ve diğerleri (%6.5) izlemiştir. Yaklaşık 20 yıl süren bu çalışmada *C. albicans*'ın oranının yıllar içinde azalarak %57.1'den %46.4'e gerilediği, buna karşın *C. glabrata* ve *C. parapsilosis* türlerinin oranının arttığı gözlenmiştir. *C. glabrata* Latin Amerika dışındaki tüm coğrafi bölgelerde izole edilen en sık *albicans* dışı *Candida* olarak belirlenmiştir. Flukonazol ve ekinokandin direncinin *Candida* izolatlarında yaygın olmadığı, ancak *albicans* dışı türlerden olan *C. glabrata* ve *C. tropicalis*'te flukonazol ve ekinokandin direncinin arttığı gözlemlenmiştir (19).

Son yıllarda önemli bir patojen haline gelen *C. auris* ise ilk olarak 2009 yılında Japonya'da saptanmıştır (7). Sağlık bakımıyla ilişkili salgınlardan sorumlu olduğu bildirilmiştir ve birçok sistemik antifungale dirençli olduğundan mortalitesi de yüksek bir İFİ etkenidir. Diğer *Candida* türlerinden farklı olarak gastrointestinal sistem dışında deride kolonize olmaktadır (8). Günümüzde kullanılan rutin laboratuvar yöntemleriyle yanlış adlandırılması önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Fenotipik benzerliği nedeniyle çoğunlukla *C. haemulonii* olarak veya *C. famata*, *C. sake*, *C. catenulata*, tanımlanamayan *Candida* spp., *Rhodotorula glutinis* veya *Saccharomyces cerevisiae* olarak adlandırılabilmektedir (20-22). Antifungallere dirençli olması, standard laboratuvar yöntemleriyle tanıda zorluklar yaşanması ve sağlık bakımıyla ilişkili salgınlara neden olması nedeniyle global bir tehdit unsuru olan bu yeni patojenin nozokomiyal yayılımının önlenmesi için infeksiyon kontrol önlemlerine uyum oldukça önemlidir (23).

İnvazif *Candida* infeksiyonu oluşturan türler tüm dünyada olduğu gibi hastaneler arasında hatta aynı hastane içinde farklı bölümlerde bile değişkenlik gösterebilmektedir. Bu durum hastalardaki predispozan faktörlere bağlı olabileceği gibi antifungal kullanımı ve diğer faktörlerle de ilişkili olabilmektedir. Amerika ve Kuzey Avrupa'daki *C. glabrata* artışı, hematolojik kanseri olan hastalarda hem profilakside hem de tedavide yüksek oranda flukonazolün kullanımı sonucunda olabileceği gibi, ileri yaş, komorbidite, coğrafi farklılıklar, bazı antibiyotiklerin (piperasilin-tazobaktam, vankomisin) kullanımlarıyla da ilişkili olabilir. Güney Avrupa, Latin Amerika,

**Tablo 2. Klinik Olarak Sık Rastlanan *Candida albicans* Dışı Türlerin Epidemiyolojik Özellikleri**

Sık Rastlanan Türler	Epidemiyolojik Özellikler
<b><i>Candida glabrata</i></b>	<i>Coğrafi dağılım:</i> Amerika, Kanada, Kuzey ve Orta Avrupa, Avustralya (24,25) <i>Yaş grubu:</i> İleri yaş ve erişkinler (25,26) <i>Hedef hasta grupları:</i> Yoğun bakım hastaları, kanser merkezleri (hematopoetik kök hücre nakli ve hematolojik kanserler) (25) <i>Antifungal direnci:</i> Azollere duyarlılığın azalması, ekinokandinlere duyarlılığın azalması (24,25,27)
<b><i>Candida parapsilosis</i></b>	<i>Coğrafi dağılım:</i> Latin Amerika, Asya-Pasifik, Güney Avrupa, Akdeniz ülkeleri (24,25) <i>Yaş grubu:</i> Yenidoğanlar, çocuklar ve gençler (25,26) <i>Hedef hasta grupları ve riskler:</i> Santral venöz kateter kullanımı (biyofilm oluşumu), infeksiyon kontrol önlemlerine uyumsuzluk, yoğun bakım hastaları (27) <i>Antifungal direnci:</i> Flukonazol direnci düşük ve ekinokandinlere oldukça duyarlı (25)
<b><i>Candida tropicalis</i></b>	<i>Coğrafi dağılım:</i> Latin Amerika ve Asya'daki tropikal ülkeler (24,25) <i>Yaş grubu:</i> İleri yaş (25,26) <i>Hedef hasta grupları:</i> Kanser merkezleri (hematopoetik kök hücre nakli ve hematolojik kanserler), kullanılan flukonazol profilaksisi nedeniyle seleksiyon ve nötropeni (25) <i>Antifungal direnci:</i> Flukonazol direnci düşük ve ekinokandinlere oldukça duyarlı (25)
<b><i>Candida krusei</i></b>	<i>Yaş grubu:</i> İleri yaş (25,26) <i>Hedef hasta grupları:</i> Hemato-onkoloji ve yoğun bakım hastaları (artan oranda flukonazol kullanımıyla seleksiyon) (27,28) <i>Antifungal direnci:</i> Flukonazole intrensek olarak dirençli (25,28)

Asya ve Akdeniz ülkelerindeki *C. parapsilosis* artışı ise, infeksiyon kontrol önlemlerine uyumsuzluk, santral venöz kateter infeksiyonlarıyla, *C. krusei* veya *C. tropicalis*'teki artış ise hematolojik kanserler ve nötropeniyle ilişkilendirilmiştir (18,24). Tablo 2'de sık rastlanan bazı *albicans* dışı *Candida* türlerinin epidemiyolojik özellikleri özetlenmiştir (24-28).

*Candida* infeksiyonlarında doğru tedavinin seçimi için tür düzeyinde idantifikasyon yapılması, direncin giderek arttığı günümüzde oldukça önemlidir. Bugün için *C. albicans* suşlarının %98'den daha fazlası flukonazole duyarlıyken; *C. krusei* intrensek olarak flukonazole dirençli, yeni kuşak azollere ise duyarlıdır. *C. glabrata*'nın ise tedavi altında flukonazole duyarlılığı azalabilmekte ve ekinokandin direnci gelişebilmektedir. Önceden azol kullanımının da azole dirençli *Candida* türleriyle infeksiyon riskini artırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (29). Ülkemizde de literatürle benzer olarak, *Candida* türleri içinde *C. albicans* çoğunlukta olsa da *albicans* dışı *Candida*'ların son iki dekada arttığı (%53.7-62.8) görülmektedir. Çalışmalar, yapıldıkları hastane, hasta grupları ve üniteye göre farklılıklar göstermekle birlikte, kandidemilerde en sık saptanan *albicans* dışı etkenin *C. parapsilosis* olduğu ve yoğun bakım ünitesinde yatan ve invazif araç kullanımı olan hastalarda daha sık saptandığı belirlenmiştir (12,30-32).

### İnvazif Aspergilloz

*Aspergillus* spp., *Candida* türlerinden sonra ikinci İFİ etkenidir. *Aspergillus*'un 100'ün üzerinde türü olup, klinik olarak en sık saptananlar başta *A. fumigatus* (%60-92) olmak üzere, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*'tur (33,34). Nötropeni gelişen hematolojik kanser hastaları ve hematopoetik kök hücre nakli

yapılanlar, invazif aspergilloz (İA) için en yüksek risk grubunu oluşturmaktadırlar (35,36).

İA insidansı yıllar içinde artmakta olup, Fransa'dan yapılan bir çalışmada bu oran 2001'de 1.1/100 000 iken 2010 yılında 1.8/100 000'e ulaştığı belirlenmiştir (34). Dünyada her yıl yaklaşık 250 000 İA olgusu geliştiği tahmin edilmektedir (8). Aslında çok sayıda hastanın da tanı konulmadan kaybedildiği otopsi çalışmalarında gösterilmiştir (37). Tümü genelinde bakılacak olursa, İA ve diğer küf infeksiyonları, en sık olarak hematopoetik kök hücre nakli yapılanlarda görülmekte; solid organ nakilleri arasında ise İA en sık akciğer nakli (%8.3) sonrasında görülmektedir. İA, ciddi seyirli, hızla ilerleyen bir infeksiyondur ve yüksek riskli hasta gruplarında mortalitesi %30-85 arasındadır. Ancak erken tanı ve uygun tedaviyle bu oran %50'nin altına inmektedir. Akciğer nakli olgularının mortalitesi, yeni antifungal ajanların kullanıma girmesi, nakil sonrası yapılan bronkoskopik işlemler ve erken idantifikasyon sayesinde nispeten azalmıştır. Ancak İA karaciğer nakli olgularında daha düşük (%1.2) oranda görülmesine rağmen, tanının geç konması ve immün sistem disfonksiyonu (karaciğer yetmezliğine bağlı) nedeniyle mortalitesi (%85.7) oldukça yüksektir (38). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, düşük riskli olarak tanımlanmış bazı hasta gruplarında ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı, karaciğer yetmezliği, influenza, böbrek yetmezliği ya da diyabeti olan ve yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda giderek artan oranlarda *Aspergillus* spp. infeksiyonları belirlenmiştir. İA'nın tanısı tüm hasta grupları için zordur. Ancak yukarıda söz edilen ve düşük riskli olarak tanımlanan bu grupta belirlenmiş bir olgu tanımı ve spesifik tanı testlerinin olmaması gibi nedenlerle olgular gözden

kaçabilmekte ve çoğunlukla tanı *post mortem* konulmaktadır (2,36). Günümüzde İA'nın en sık etkeni olan *A. fumigatus*'a etkili antifungaller, triazol (ilk seçenek) ve amfoterisin B iken, son zamanlarda tüm dünyadan artan oranlarda triazol direnci bildirilmektedir. Triazol direncinin bugün için belirli bir coğrafi dağılımının bulunmadığı, ancak hematolojik kanseri olan hasta gruplarında çok daha sık rastlandığı (%17-30) ve mortalitenin %100'e ulaştığı gösterilmiştir (33).

### Kriptokokoz

*Cryptococcus neoformans* ve *C. gattii*, immünoşüpre hastada sistemik mantar enfeksiyonuna neden olur. Kriptokokozda dominant patojen *C. neoformans*'tır. *C. neoformans* kuş dışkıyla kirlenmiş toprakta bulunur ve tüm dünyada yaygındır. *C. gattii* ise tropikal ve subtropikal bölgelerde bulunur (2). Kriptokokoz, dünyada yılda bir milyondan fazla olgu ve 650 000 ölümle en sık görülen öldürücü fungal hastalıklardan biridir. En sık rastlanan hastalık formu ise ileri dönemdeki HIV ile enfekte ve immünoşüpre hastalarda görülen kriptokok menenjitidir. Kriptokok menenjiti Avrupa'da nadir görülmektedir. Ancak Sahra altı Afrika'da HIV enfeksiyonun hızlı yayılmasına bağlı olarak insidansı 100-4000/100 000 arasında değişmekte ve mortalitesinin %50-70 olduğu tahmin edilmektedir (29,39). Tüm dünyada HIV enfeksiyonu en önde gelen risk faktörüdür; ancak gelişmiş ülkelerde antiretroviral tedavilerin yaygın kullanımıyla HIV ile ilişkili kriptokok menenjiti enfeksiyonu her geçen gün azalmakta ve mortalite %12'lerde seyretmektedir (40). Gelişmiş ülkelerde kriptokok menenjiti çoğunlukla solid organ nakli yapılanlarda (en sık böbrek nakli) %2.8 oranında ve geç dönemde (>18 ay) görülmektedir (3,29). *C. neoformans* ile ilgili ülkemizden yapılan retrospektif bir çalışmada, 1953-2003 yılları arasında tanı konulmuş kriptokokoz olguları incelenmiştir. Olguların %73.2'sinde merkezi sinir sistemi tutulumu olduğu, mortalitenin yüksek (%43.9) seyrettiği ve 1995 yılı sonrasında HIV-pozitif olgularla da karşılaşılmaya başlandığı vurgulanmıştır (41).

### Mukormikoz

Mukormikoz, *Mucorales* takımında yer alan mantarlar tarafından oluşturulan, yüksek mortalite ve morbiditeyle seyreden, anjiyoinvazif bir enfeksiyondur. Genel popülasyonda mukormikozun görülme sıklığını değerlendirecek güvenilir bir veri yoktur. Bazı araştırmalarda yıllık 0.5-1.2/1 000 000 olgu olduğu bildirilmiştir (42,43). Genel mortalite %54'tür. Bu oran eşlik eden komorbidite ve etkilenen vücut bölgesine bağlı olarak değişebilmekte ve disemine enfeksiyonlarda %96'ya kadar ulaşabilmektedir (44).

Son zamanlarda mukormikozun epidemiyolojisinin değiştiği ve özellikle yeni etkenlere ve duyarlı popülasyonun artmasına bağlı olarak insidansının da arttığı bildirilmiştir. İnsidanstaki artış Asya'da çok daha fazla olmakla beraber tüm dünyada görülmüştür. Asya'da en önde gelen risk faktörü diyabet; ancak, tüberküloz ve kronik böbrek yetersizliği de yeni risk gruplarını oluşturmaktadır. Gelişmiş ülkelerde ise hematolojik kanser tedavilerine ve organ nakli sonrası yoğun immünoşüpreyona bağlı olarak mukormikoz insidansı artmıştır. Rinoserebral form, genellikle diyabetiklerde görülürken; pulmoner mukormikoz, hematolojik malignitesi olanlarda ve organ nakli yapılanlarda görülmektedir. İlgili çeken bir

diğer durum da Asya ve Hindistan'da immünoşüpre olmayan hasta grubundaki izole renal mukormikoz olgularıdır. Mukormikoza neden olan etkenler, coğrafi bölgeler arasında farklılıklar göstermektedir. *Rhizopus arrhizus* dünyada izole edilen en yaygın tür olmasına rağmen, *Apophysomyces variabilis* Asya'da, *Lichtheimia* spp. ise Avrupa'da baskındır. Yeni etkenlerden *Rhizopus homothallicus*, *Mucor irregularis* ve *Thamnostylum lucknowense* de Asya'dan bildirilmiştir (45).

Her ne kadar mukormikoz olgularının çoğu sporadik olarak görülürse de, gerek tahta dil basacakları, hastane çarşaf-ları ve bina inşaatı gibi bazı risk faktörlerine bağlı sağlık bakımıyla ilişkili salgınlar, gerekse 2011 yılında bir kasırga sırasında yaralanan insanlar arasında olduğu gibi toplumda ortaya çıkan salgınlar da bildirilmiştir (44).

### Scedosporium ve Fusarium

Mantar enfeksiyonlarının nadir etkenleri arasında olan *Fusarium* ve *Scedosporium* türleri, son iki dekada hematolojik kanserli hastalarda artan oranlarda bildirilmektedir. Antifungal kullanımı sonucu seçici çoğalma, çevresel faktörler ve immünoşüpreyasyon bu küflerin ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır. Hızlı progresyon, kötü prognoz ve benzer organ tutulumları nedeniyle oluşturdukları enfeksiyonları, diğer küf enfeksiyonlarından (*Aspergillus* ve *Mucorales*) ayırt etmek oldukça zordur. Mortaliteli yüksektir ve çoğunlukla amfoterisin B'ye dirençlidirler (2).

*Fusarium* türleri bağıışıklığı baskılanmamış bireylerde deri, tırnak ve kornea enfeksiyonlarına neden olurken, immünoşüpre hastalarda derin mantar enfeksiyonlarına neden olmaktadır (2). Hematopoetik kök hücre nakli yapılanlarda *Candida* spp., *Aspergillus* spp. enfeksiyonları ve mukormikozdan sonra dördüncü sıklıkta bildirilen İF'dir (46). Uzamış ve ağır nötropeni olan ve/veya ağır T hücre yetersizliği bulunan hastalar yüksek riskli grubu oluşturmaktadır. İnsanda patojen olan *Fusarium* türleri, *F. solani* (~%50), *F. oxysporum* (~%20), *F. verticillioideis* (~%10) ve *F. moniliforme* (~%10)'dir. Mortalite, disemine formda %75'in üzerinde seyretmektedir (47).

*Scedosporium* türleri ise çevrede hemen her yerde bulunan mantarlardır. Enfeksiyon çoğunlukla sporların inhalasyonu veya deriye direkt inokülasyonla olmaktadır. Günümüzde immünoşüpre hastalarda invazif akciğer, deri enfeksiyonu ve disemine enfeksiyonla beyin ve kemik tutulumu da yapabilen fırsatçı mantarlardır. Tıbbi önemi olan başlıca türler *S. apiospermium* ve *S. prolificans*'tır (48). *Scedosporium* türlerine bağlı enfeksiyonlar yüksek bir mortaliteyle (>%50) seyretmektedir (2).

### Çıkar Çatışması

Yazar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

### Kaynaklar

1. Webb BJ, Ferraro JP, Rea S, Kaufusi S, Goodman BE, Spalding J. Epidemiology and clinical features of invasive fungal infection in a US health care network. *Open Forum Infect Dis.* 2018; 5(8): ofy187. [CrossRef]
2. Enoch DA, Yang H, Aliyu SH, Micallef C. The changing epidemiology of invasive fungal infections. *Methods Mol Biol.* 2017; 1508: 17-65. [CrossRef]



3. Mitchell TG, Verweij P, Hoepelman AI. Opportunistic and systemic fungi. In: Cohen J, Powderly WG, Opal SM, eds. *Infectious Diseases*. 3<sup>rd</sup> ed. Edinburgh: Mosby Elsevier, 2010: 1823-52.
4. Limper AH, Adenis A, Le T, Harrison TS. Fungal infections in HIV/AIDS. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17(11): e334-43. [CrossRef]
5. Castón-Osorio JJ, Rivero A, Torre-Cisneros J. Epidemiology of invasive fungal infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2008; 32(Suppl. 2): S103-9. [CrossRef]
6. Warnock DW. Trends in the epidemiology of invasive fungal infections. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi*. 2007; 48(1): 1-12. [CrossRef]
7. Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. *Candida auris* spp. a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol*. 2009; 53(1): 41-4. [CrossRef]
8. Lamoth F, Lockhart SR, Berkow EL, Calandra T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73(Suppl 1): i4-13. [CrossRef]
9. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and multi-national prevalence of fungal diseases-estimate precision. *J Fungi (Basel)*. 2017; 3(4). pii: E57. [CrossRef]
10. Yapar N, Uysal U, Yucesoy M, Cakir N, Yuca A. Nosocomial bloodstream infections associated with *Candida* species in a Turkish University Hospital. *Mycoses*. 2006; 49(2): 134-8. [CrossRef]
11. Ulu Kilic A, Alp E, Cevahir F, Ture Z, Yozgat N. Epidemiology and cost implications of candidemia, a 6-year analysis from a developing country. *Mycoses*. 2017; 60(3): 198-203. [CrossRef]
12. Yapar N, Pullukcu H, Avkan-Oguz V, et al. Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: a multicenter case-control study. *Med Mycol*. 2011; 49(1): 26-31. [CrossRef]
13. Yeşilkaya A, Azap Ö, Aydın M, Akçil Ok M. Epidemiology, species distribution, clinical characteristics and mortality of candidemia in a tertiary care university hospital in Turkey, 2007-2014. *Mycoses*. 2017; 60(7): 433-9. [CrossRef]
14. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(5): 503-35. [CrossRef]
15. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(12): 1695-703. [CrossRef]
16. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med*. 2009; 37(5): 1612-8. [CrossRef]
17. Lamoth F, Lockhart SR, Berkow EL, Calandra T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73(Suppl. 1): i4-13. [CrossRef]
18. Falagas ME, Roussos N, Vardakas KZ. Relative frequency of *albicans* and the various non-*albicans* *Candida* spp among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: a systematic review. *Int J Infect Dis*. 2010; 14(11): e954-66. [CrossRef]
19. Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN. Twenty years of the SENTRY antifungal surveillance program: Results for *Candida* species from 1997-2016. *Open Forum Infect Dis*. 2019; 6(Suppl. 1): S79-94. [CrossRef]
20. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases. Identification of *Candida auris* [Internet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention [erişim 29 Mayıs 2019]. <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/recommendations.html>.
21. Tsay S, Kallen A, Jackson BR, et al. Approach to the investigation and management of patients with *Candida auris*, an emerging multidrug-resistant yeast. *Clin Infect Dis*. 2018; 66(2): 306-11. [CrossRef]
22. Lamoth F, Kontoyiannis DP. The *Candida auris* alert: Facts and perspectives. *J Infect Dis*. 2018; 217(4): 516-20. [CrossRef]
23. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases. Infection Prevention and Control for *Candida auris* [Internet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention [erişim 29 Mayıs 2019]. <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-infection-control.html>.
24. Colombo AL, de Almeida Júnior JN, Slavin MA, Chen SC, Sorrell TC. *Candida* and invasive mould diseases in non-neutropenic critically ill patients and patients with haematological cancer. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17(11): e344-56. [CrossRef]
25. Quindós G, Marcos-Arias C, San-Millán R, Mateo E, Eraso E. The continuous changes in the aetiology and epidemiology of invasive candidiasis: from familiar *Candida albicans* to multi-resistant *Candida auris*. *Int Microbiol*. 2018; 21(3): 107-19. [CrossRef]
26. Caggiano G, Coretti C, Bartolomeo N, Lovero G, De Giglio O, Montagna MT. *Candida* bloodstream infections in Italy: Changing epidemiology during 16 years of surveillance. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 256580. [CrossRef]
27. Bassetti M, Peghin MTimsit JF. The current treatment landscape: candidiasis. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71(Suppl. 2): ii13-22. [CrossRef]
28. Giri S, Kindo AJ. A review of *Candida* species causing bloodstream infection. *Indian J Med Microbiol*. 2012; 30(3): 270-8. [CrossRef]
29. Schmiedel Y, Zimmerli S. Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and *Pneumocystis pneumonia*. *Swiss Med Wkly*. 2016; 146: w14281. [CrossRef]
30. Akkoyun Bilgi E, Sav H, Zarsarsız G, Özakkaş F, Kiraz N. Bir üniversite hastanesinde kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı. *Dicle Tıp Derg*. 2015; 42(3): 368-72.
31. Bakir M, Cerikcioglu N, Barton R, Yagci A. Epidemiology of candidemia in a Turkish tertiary care hospital. *APMIS*. 2006; 114(9): 601-10. [CrossRef]
32. Çiçek B, Yılmaz H, Mutlu Yılmaz E, Esen Ş, Birinci A. *Candida* epidemiyolojisindeki değişikliklerin araştırılması. *Mikrobiyol Bü*. 2015; 49(3): 423-31. [CrossRef]
33. Rybak JM, Fortwendel JR, Rogers PD. Emerging threat of triazole-resistant *Aspergillus fumigatus*. *J Antimicrob Chemother*. 2019; 74(4): 835-42. [CrossRef]
34. Danion F, Rouzaud C, Duréault A, et al. Why are so many cases of invasive aspergillosis missed? *Med Mycol*. 2019; 57(Suppl. 2): S94-103. [CrossRef]
35. Oren I, Paul M. Up to date epidemiology, diagnosis and management of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(Suppl. 6): 1-4. [CrossRef]
36. Vazquez JA, Tovar-Torres MP, Hingwe A, Cheema F, Welch VL, Ford KD. The changing epidemiology of invasive aspergillosis in the non-traditional host: Risk factors and outcomes. *Pulm Crit Care Med*. 2016; 1(3): 67-71. [CrossRef]
37. Suzuki Y, Kume H, Togano T, Kanoh Y, Ohto H. Epidemiology of visceral mycoses in autopsy cases in Japan: the data from 1989 to 2009 in the Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan. *Med Mycol*. 2013; 51(5): 522-6. [CrossRef]
38. Neofytos D, Chatzis O, Nasioudis D, et al. Swiss Transplant Cohort Study Epidemiology, risk factors and outcomes of invasive

- aspergillosis in solid organ transplant recipients in the Swiss Transplant Cohort Study. *Transpl Infect Dis.* 2018; 20(4): e12898. [CrossRef]
39. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS.* 2009; 23(4): 525-30. [CrossRef]
40. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases. *C. neoformans* Infection Statistics [Internet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention [erişim 29 Mayıs 2019]. <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/cryptococcosis-neoformans/index.html>.
41. Kantarcioğlu AS, Yücel A. Türkiye’de insan kriptokokkozunun epidemiyolojisi (1953-2003). *Cerrahpaşa Tıp Derg.* 2003; 34(2): 95-109.
42. Lass-Flörl C, Cuenca-Estrella M. Changes in the epidemiological landscape of invasive mould infections and disease. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72(Suppl. 1): i5-11. [CrossRef]
43. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, *et al.* Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(5): 634-53. [CrossRef]
44. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases. Mucormycosis Statistics [Internet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention [erişim 29 Mayıs 2019]. <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/mucormycosis/statistics.html>.
45. Prakash H, Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. *J Fungi (Basel).* 2019; 5(1). pii: E26. [CrossRef]
46. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, *et al.* Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis.* 2010; 50(8): 1091-100. [CrossRef]
47. Nucci M, Anaissie E. Fusarium infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* 2007; 20(4): 695-704. [CrossRef]
48. Cortez KJ, Roilides E, Quiroz-Telles F, *et al.* Infections caused by *Scedosporium* spp. *Clin Microbiol Rev.* 2008; 21(1): 157-97. [CrossRef]