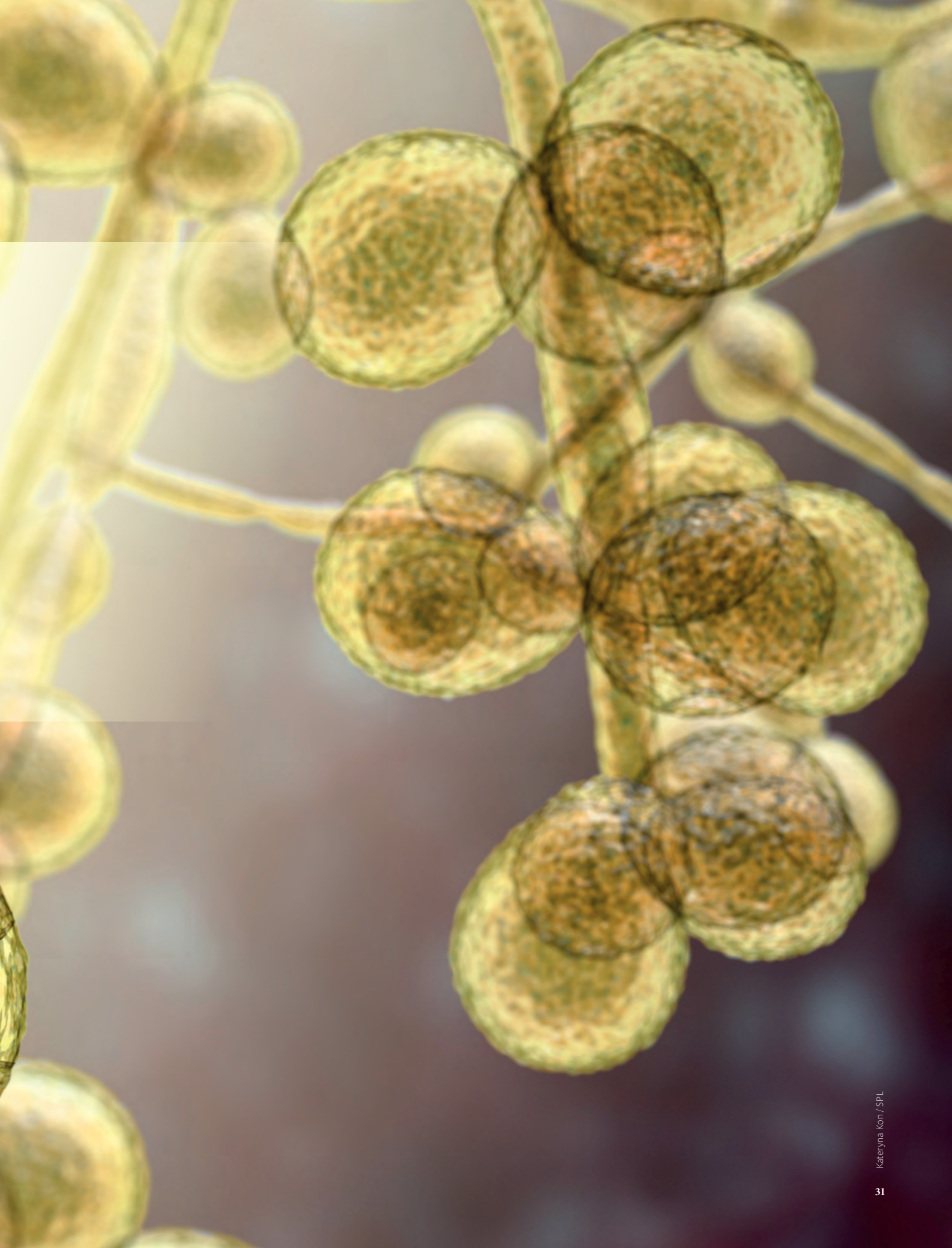


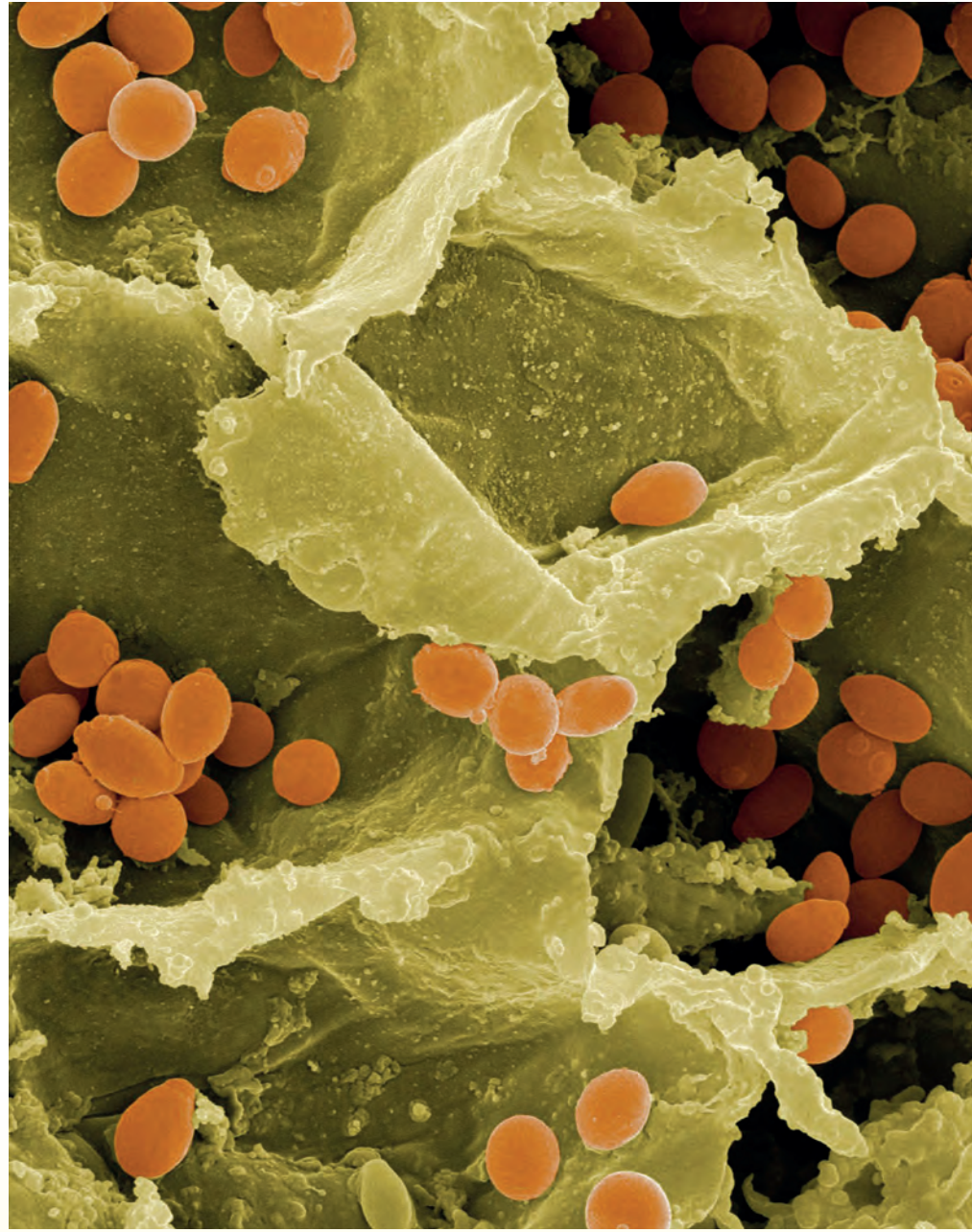
**YükseliŖe Geçen Yeni Bir
Küresel Sağlık Tehdidi:**

Mantar Enfeksiyonları

İlay Çelik Sezer [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi



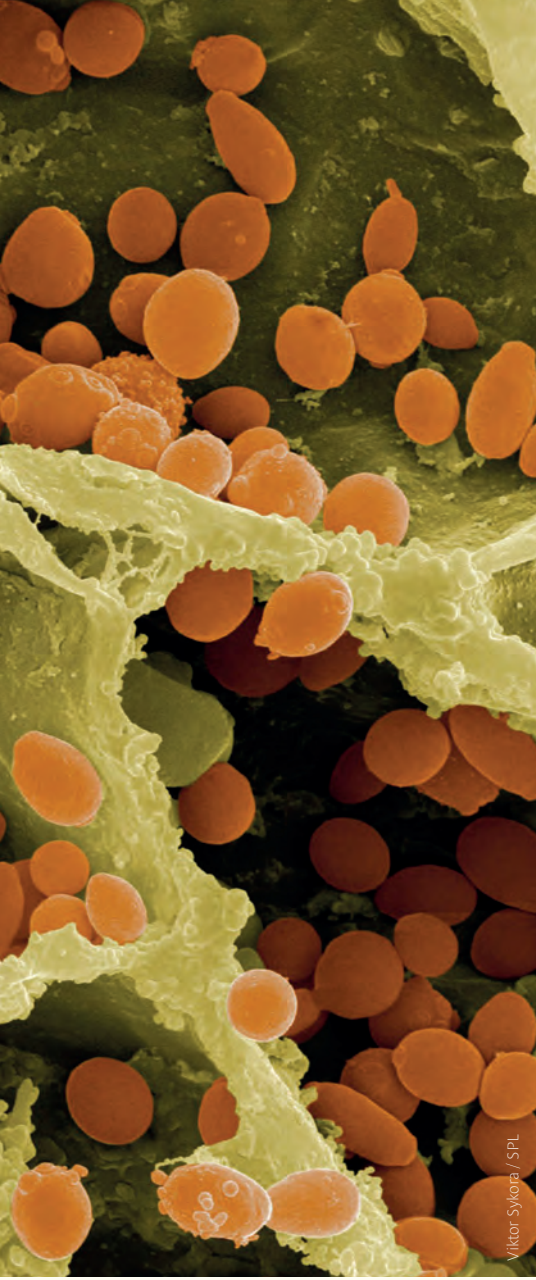
Enfeksiyon hastalıkları insanlığı tarih boyunca büyük sınavlardan geçirdi. Üçüncü yılını yaşadığımız COVID-19 pandemisi, enfeksiyon hastalıkları karşısındaki zayıflığımızın modern zamanlarda da devam ettiğinin çarpıcı bir hatırlatıcısı oldu. Nitekim bulaşıcı hastalıklar tüm dünyada hâlâ başlıca ölüm nedenleri arasında yer alıyor. Ne var ki enfeksiyon hastalıklarına yol açan bazı etmenler, her yıl milyonlarca insan için hayati tehlike oluşturmalarına rağmen gerek sağlıkçıların büyük bölümü, gerek sağlık otoriteleri gerekse genel kamuoyu tarafından ihmal ediliyor ve hatta yok sayılıyor. Enfeksiyon hastalıklarına neden olan mikroorganizmal mantarlar bunun en çarpıcı örneği. Bu durum tıp camiasını, COVID-19 pandemisinden de alınan derslerle bir çeşit alarm durumuna sevk etmiş olacak ki Dünya Sağlık Örgütü (WHO: World Health Organization) 25 Ekim’de öncelikli olarak tehlike arz eden mantar patojenlerini listelediği bir rapor yayımladı. İnvazif mantar enfeksiyonları aynı zamanda son yıllarda daha da önem kazanmaya başlayan “Tek Sağlık” çerçevesinin de bir konusu çünkü bu enfeksiyonlardan kaynaklanan tehlike, insan-çevre ilişkisine sıkı sıkıya bağlı. Üstelik bu tehlikeye



yönelik savunma hattımızdaki bilgi ve kapasite yetersizliği koordineli iş birliğine dayalı ve bütüncül yaklaşımlar gerektiriyor.

Her yıl 1,5 milyondan fazla insanın ölümünden sorumlu olan patojenik mantarlar, çeşitli nedenlerden dolayı insanlar için giderek daha büyük bir

tehdit oluşturuyor. İşin kötüsü, şimdiye kadar bu konuya gerekli önem verilmediği için bizi mantarlardan koruyabilecek ilaç sayısı çok az ve herhangi bir aşı bulunmuyor. Ayrıca mantar enfeksiyonları konusundaki temel bilimsel bilgiler ve veri akışı ile bunlara yönelik tanı imkânları da oldukça kısıtlı. Öncelik verilen bir



konu olmadığı için bu alandaki araştırmaları destekleyebilecek fonların miktarı da çok az. Sonuçta insanlık olarak, sözcelimi mantarlardan kaynaklanabilecek bir epidemi ya da pandemi konusunda diğer hiçbir enfeksiyon etmeni için olmadığı kadar hazırlıksız durumdayız.

Sağlık ve hijyen konusunda çok titiz olanlarımız için bile mantarlar büyük bir endişe ya da korku kaynağı olmaktan uzaktır. Mantar enfeksiyonu denince aklımıza genellikle ayak mantarı ya da vücudun başka dış bölgelerinde oluşan çeşitli enfeksiyonlar gelir. Bunlar da basit tedavilerle bertaraf edilebildiği ve hayati tehlike oluşturmaktan uzak oldukları için ciddi bir endişeye yol açmaz. Ancak mikroorganizmal mantarlar tüm insanlık için pek de farkında olmadığımız ve aslında giderek büyüyen bir tehlike kaynağı. Her yıl 1,7 milyon kişinin invazif (vücudun tamamına ya da belirli kısımlarına yayılan) mantar enfeksiyonları yüzünden hayatını kaybettiği tahmin ediliyor. Bir karşılaştırma yapmak gerekirse çok daha âşına olduğumuz hastalıklardan verem yıllık 1,5 milyon, sıtma ise yıllık 405.000 kişinin ölümüne yol açıyor. Yine de mantar enfeksiyonlarının tıbbi etkileri bu çarpıcı rakamların da ötesine geçiyor. Mantar enfeksiyonları her yıl bir milyardan fazla insanı etkiliyor ve bu vakaların 150 milyondan fazlası şiddetli ve hayati tehlike arz eden nitelikte seyrediyor. Üstelik halk sağlığı uygulamalarında mantar hastalıklarının izlemi zorunlu olmadığı için gerçek

vaka sayılarının tahminlerin de üzerinde olduğu düşünülüyor. Daha da önemlisi vaka sayıları sürekli artıyor. Böylece mantar enfeksiyonları yüksek morbidite (hastalığa neden olma) ve mortalite (ölüme neden olma) oranlarının yanı sıra yıkıcı sosyoekonomik sonuçlarıyla giderek daha büyük bir küresel sağlık tehdidi hâline geliyor.

Aslında invazif mantar enfeksiyonları alanında çalışan pek çok bilim insanı bu konunun ciddiyetinin uzun süredir farkında. Son beş yıldır söz konusu tehlike potansiyelini bilimsel gündeme taşımak amacıyla yazılan çok sayıda derleme makalesi bulunuyor. Bunlar mevcut durumu ve tehlikeyi ortaya koyuyor. Hatta bazı makalelerin başlığında “uyarı” sözcüğünü kullanma gereği bile duyulmuş. Şimdi ise bu uyarı kapsamlı bir biçimde, sağlık alanındaki en büyük otorite olan WHO tarafından yapıldı. WHO, 25 Ekim 2022’de Araştırma, Geliştirme ve Halk Sağlığı Eylemlerine Kılavuzluk İçin Öncelikli Mantar Patojenleri Listesi (WHO FPPL) raporunu yayımladı.

Bağışıklığı Zayıf Olanlar Daha Fazla Risk Altında

Türlerin coğrafi dağılımları farklı olsa da insanda patojenik etki gösteren mantarlar genellikle çevremizde yaygın olarak bulunuyor. Bunların çoğu tarafından üretilen sporlar ise havada uçuşuyor. Sonuç olarak insanlar her gün bioaerosoller (havada uçan biyolojik kaynaklı parçacıklar) hâlinde çok çeşitli patojenik mantarlara maruz kalıyor. Çevreden gelen mantarların çoğu sağlıklı insanlarda fark edilebilir bir hastalık belirtisine neden olmuyor. Ancak sağlık ya da bağışıklık sorunu yaşayan kişiler yüzeysel, alerjik, kronik ya da hayati tehlike arz eden çeşitli invazif mantar hastalıklarına karşı hassas kabul ediliyor. İnvazif mantar enfeksiyonları açısından en riskli kişiler, kronik akciğer hastalığı, verem geçmişi, HIV, kanser ve diyabet gibi altta yatan sağlık sorunları bulunanlar veya bağışıklık sistemi zayıflamış olanlar. Yoğun bakımda kritik durumda olan, girişimsel tıbbi müdahale geçiren, geniş spektrumlu antibiyotikler kullanan ve bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçlar kullanan kişiler de risk altında. Risk altındaki nüfus arttıkça invazif mantar hastalığı vakalarının sayısı da yükseliyor. Risk altındaki nüfusun artmasının başlıca nedenlerinden biri, modern tıptaki gelişmeler sonucunda çeşitli

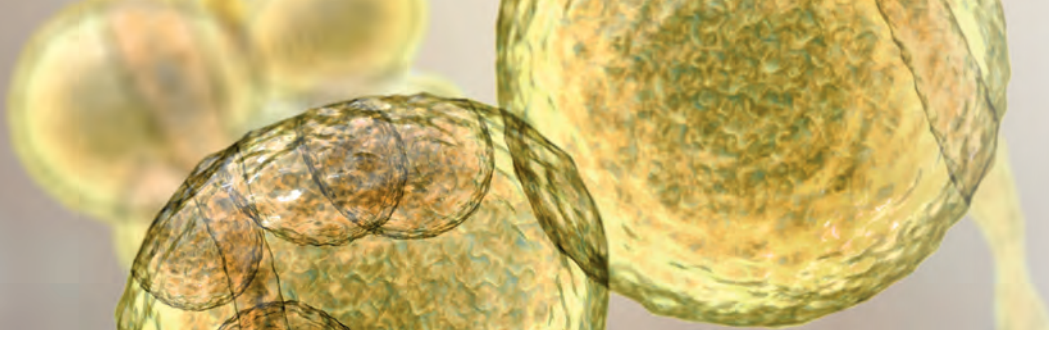


Patojenik mantarlar tamamen sağlıklı insanları da etkileyebilir ancak çoğunlukla insanların zayıf düşen bağışıklık sistemlerini fırsat biliyor. Hatta bu yüzden bunlara fırsatçı patojenler de deniyor. Aslında 60-70 yıl öncesine kadar bağışıklık sistemi sekteye uğrayan insanlar pek uzun yaşayamıyordu. Ayrıca bağışıklık sistemini kasıtlı olarak baskılayan tıbbi uygulamalar da yoktu. Dolayısıyla mantar enfeksiyonlarının tarihsel olarak görece daha az rastlanan enfeksiyonlar olması şaşırtıcı bir durum değil.

hastalıkları tedavi etmekte etkili olup bağışıklık sistemini baskılayan bir dizi tıbbi müdahalenin (örneğin, kansere yönelik kemoterapi ve immünoterapiler ile organ nakli gibi tedavilerin) daha erişilebilir hâle gelerek yaygınlaşması. Öte yandan sürekli yeni risk grupları belirleniyor. Yaşlı insanlar, kronik obstrüktif akciğer hastaları, karaciğer ve böbrek hastaları, influenza gibi viral solunum yolu hastalıkları geçirmekte olanlar ve daha önce tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonu geçirenler de bunların arasında. Pandemi sürecinde COVID-19 hastaları da mantar enfeksiyonlarına (özellikle *Aspergillus spp.* cinsi ve *Candida auris* başta olmak üzere *Candida spp.* cinsi mantarlar ile Hindistan'da Mucoromycota türlerine ait mantarlardan kaynaklı hastalıklara)

hassasiyet gösteren bir grup olarak öne çıktı.

COVID-19 enfeksiyonunu çok ağır geçiren hastalar yoğun bakım servislerinde enfeksiyonu ve yangıyı bertaraf etmeye yönelik yoğun ilaç tedavilerine tabi tutuluyordu. Bu tedaviler belki de çoğunu virüsten kurtarabilirdi ancak bağışıklık baskılayıcı etki gösteren ilaçlar, hastaların doğal bağışıklığını devre dışı bırakıyor; geniş spektrumlu antibiyotikler de normal şartlarda vücuttaki mikroorganizmaları kontrol altında tutan yararlı bakterilerin ölümüne neden oluyordu. Bu durum hastaları ortamda bulunabilecek başka patojenlere karşı sıra dışı ölçüde savunmasız bırakıyordu. Bazıları yukarıda belirtilen patojenik mantar



türleri, bu fırsatı değerlendirerek COVID-19 hastalarında ikincil enfeksiyonlar oluştuyordu.

2021 baharında, COVID-19 pandemisinin Hindistan'daki ikinci dalgası sırasında milyonlarca kişi koronavirüs enfeksiyonu üzerine ikincil enfeksiyon olarak "kara mantar" olarak da anılan mukormikoz enfeksiyonuna yakalandı. Hastalığın nedeni Mucorales takımından küf mantarları idi. Bu mantar burun boşluklarına, sinüslere, gözlere ve gözleri çevreleyen kemiklere, hatta beyne kadar yayılıyor ve bazı insanları kör edip bazılarının da ölümüne yol açıyordu. Diğer yandan, benzer dönemlerde, ABD ve Avrupa'daki Aspergillus enfeksiyonlarında olduğu gibi başka patojenik mantarlar da kendini göstermeye başladı. Aslına bakılırsa ikincil enfeksiyon olarak gelişen bu salgınlar, çevrede belki de henüz varlığından haberdar olmadığımız potansiyel mantar patojenlerinin fırsat bulduklarında bizi nasıl zor durumda bırakabileceklerine yönelik önemli bir uyarı niteliğindedir.

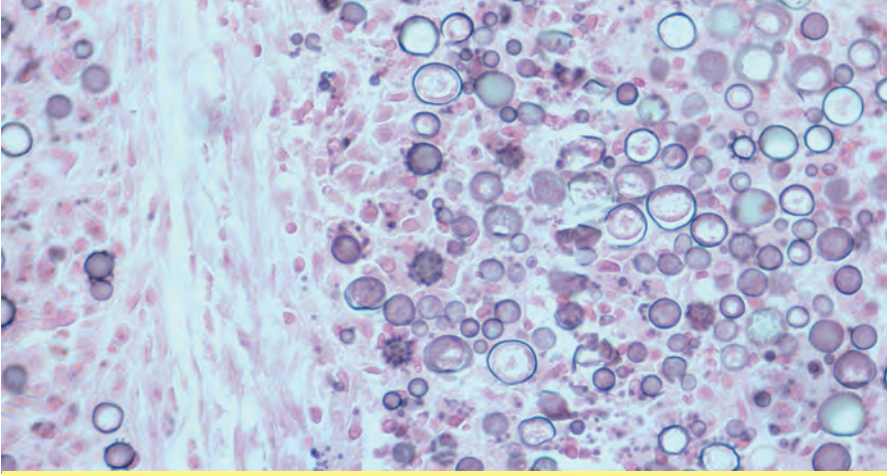
Mantarlar Tüm Dünyada Etkili

Mantar enfeksiyonları tüm dünyada insanların yaşam kalitesini düşüren ve bazen de hayati tehlike oluşturan önemli bir küresel sağlık sorunu. Mantar Enfeksiyonları İçin Küresel Eylem Fonunun (Global Action Fund for Fungal Infections, GAFFI) tahminlerine göre her yıl çeşitli yaşlarda 300 milyon kişi ciddi bir mantar enfeksiyonu geçiriyor ve bu enfeksiyonlardan dolayı hayatını kaybedenlerin sayısı 1,5 milyonu geçiyor.

Öte yandan, özellikle tüm bünyeyi etkileyen invazif mantar enfeksiyonları bilim ve tıp gündeminde yeni yeni önem kazanmaya başladı. Bunun önemli nedenlerinden biri son 10-20 yıldır ilk defa ortaya çıkan birtakım patojenik mantarların dikkat çekici salgınlara neden olması. Örneğin 2012'de ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) omurgalarından metilprednizolon enjeksiyonu alan hastalar arasında merkezî sinir sistemini etkileyen bir mantar enfeksiyonunun yayıldığını duyurdu. Etkilenen hastaların çoğunluğu son derece nadir görülen *Exserohilum rostratum* adlı bir mantar yüzünden menenjitte yakalanmıştı. Bu salgın

Kritik Öncelikli Grup	Yüksek Öncelikli Grup	Orta Öncelikli Grup
 <i>Cryptococcus neoformans</i>	 <i>Nakaseomyces glabrata</i> (<i>Candida glabrata</i>)	 <i>Scedosporium</i> spp.
 <i>Candida auris</i>	 <i>Histoplasma</i> spp.	 <i>Lomentospora prolificans</i>
 <i>Aspergillus fumigatus</i>	 Eumycetoma causative agents	 <i>Coccidioides</i> spp.
 <i>Candida albicans</i>	 Mucorales	 <i>Pichia kudriavzevii</i> (<i>Candida krusei</i>)
	 <i>Fusarium</i> spp.	 <i>Cryptococcus gattii</i>
	 <i>Candida tropicalis</i>	 <i>Talaromyces marneffei</i>
	 <i>Candida parapsilosis</i>	 <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		 <i>Paracoccidioides</i> spp.

Dünya Sağlık Örgütü'nün WHO FPPL raporunda açıkladığı öncelikli olarak tehlike arz eden mantar patojenleri listesi



CNRI/SPL

Sağlıklı insanlarda ölümcül hastalık oluşturabilen çok az sayıda mantar türü var. Bunlar da genellikle nadir bulunan ve sadece belirli coğrafi bölgelerde, örneğin Güney Amerika'da, rastlanan türler. Ancak küresel ısınmanın etkileri sonucunda bu tür mantarların görülme sıklığının ve yayıldıkları coğrafyanın artmasından endişe duyuluyor. Yukarıda parakoksidioidomikoz adı verilen hastalığa sebep olan *Paracoccidioides brasiliensis* türü mantarın enfekte ettiği bir karaciğer hücresinin ışık mikroskobu altındaki bir kesiti görülüyor. En çok Güney Amerika'daki erkekleri etkileyen bu mantar, deriyi ve mukus zarlarını enfekte ederek lezyonlara ve ülserlere ya da iç organları etkileyerek ateş, kilo kaybı, nefes darlığı, öksürük ve göğüs ağrısı gibi belirtilere neden oluyor.

181.000'i ölümlerle sonuçlanıyor. Her yıl 400.000'den fazla kişi pnömokistik zatürreye yakalanıyor ve tedavi imkânlarına erişmeden hayatını kaybediyor. COVID-19 pandemisi döneminde de invazif kandidiyaz ve aspergilloz vakalarının büyük oranda arttığı biliniyor.

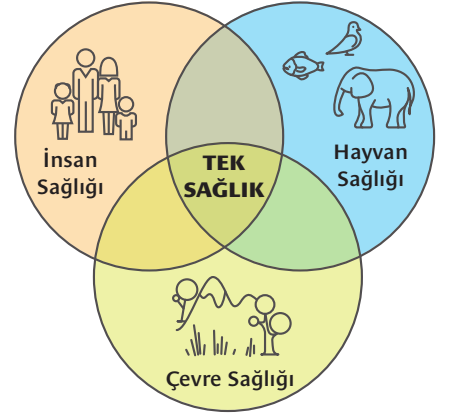
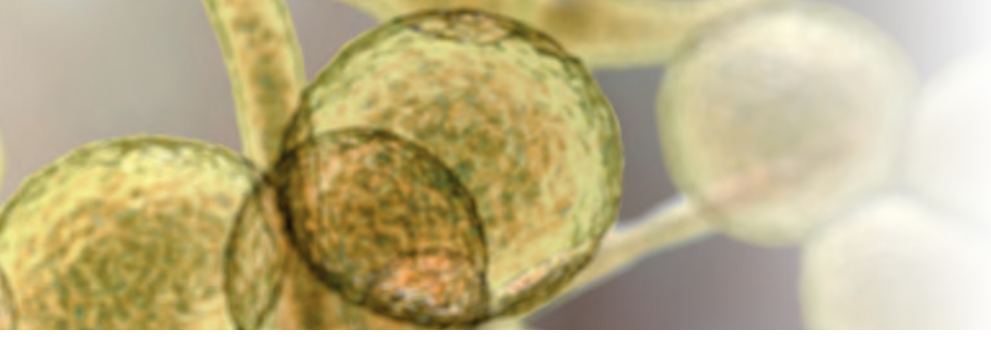
GAFFI, bağışıklık sistemi genellikle sağlam olan bireyler üzerinde fokal (bölgesel) mantar hastalıklarının yıkıcı etkilerine de dikkat çekiyor. Fokal mantar hastalıkları bütün vücudu değil, yalnızca vücudun belirli kısımlarını etkiliyor. GAFFI'nin tahminlerine göre mantar keratiti yüzünden her yıl bir milyondan fazla göz göremez duruma geliyor. Yaklaşık bir milyon kişide cilt mikozu (ciltte mantar enfeksiyonu) ortaya çıkıyor. Bu da baş ağrısı ya da diş çürüğünün görülme sıklığına yakın bir oran. Mantar sporları 10 milyonun üzerinde insanın solunum yolunda kayda değer ölçüde reaksiyona sebep oluyor. Mantar enfeksiyonlarının morbidite oranları da oldukça yüksek. Örneğin kromoblastomikoz ve Madura ayağı olarak da bilinen miçetoma enfeksiyonları; deride, deri altı dokularda ve deri altında kalan kemiklerde tahrip edici deformasyonlara neden olmakla kalmayıp hastayı zayıf düşüren sağlık sorunlarına ve hastaların toplumdan dışlanmasına yol açabiliyor.

beklenmedik biçimde ortaya çıkan mantar hastalıklarına bir örnekti ve mantarlar âleminin sahip olduğu patojenik potansiyelin altını çiziyordu. *E. rostratum* salgınında enfeksiyon kapamayan hastanın 750 hastanın 60'tan fazlası hayatını kaybetti.

COVID-19 pandemisi başlamadan önce de *C. auris* tüm dünyada bağışıklık sistemi zayıf kişilerde başlıca tüm antifungal ilaçlara dirençli enfeksiyonlar oluşturmasıyla gündeme gelmişti. Brezilya'nın Rio de Janeiro şehrinde ortaya çıkan *Sporothrix brasiliensis* adlı bir mantar türü yüzünden tarihteki en büyük sporotrikoz epidemisi yaşanıyor. Parakoksidioidomikoz

Latin Amerika'daki en önemli invazif mantar hastalıklarından biri ve Brezilya'da bağışıklık sistemi sağlam kişilerde invazif mantar enfeksiyonuna bağlı ölümlerin ilk sıradaki nedeni.

COVID-19 pandemisi başlamadan kısa bir süre önce yapılan tahminlere göre; dünya çapında her yıl 3 milyon kronik pulmoner aspergilloz, 700.000 invazif kandidiyaz, 250.000 invazif aspergilloz, 100.000 histoplazmoz ve 10 milyonun üzerinde mantar kaynaklı astım vakası görülüyor. Dünya çapında her yıl 220.000 yeni kriptokok menenjitisi vakası ortaya çıkıyor ve (Sahra altı Afrika'da yoğunlaşmak üzere) bunların



Son yıllarda giderek önem kazanmaya başlayan Tek Sağlık yaklaşımı bu sayımızda, Dr. Özlem Ak tarafından hazırlanan yazıda ayrıntılı olarak ele alınıyor.

İlaç Çeşitlerinin Az Olması ve İlaçlara Direnç Sorunu

İnvazif mantar enfeksiyonlarına yönelik en büyük dezavantajlarımızdan biri insanlarda kullanımı onaylanmış sadece birkaç çeşit ilaç bulunması. Bunun önemli bir nedeni invazif mantar hastalıkları alanındaki araştırmalara ayrılan finansal kaynak miktarının çok düşük olması. Hatta bu durum mantar hastalıklarının mortalite düzeyiyle bu konudaki araştırmaların aldığı fonlar arasındaki büyük dengesizliğe işaret ediyor. Örneğin mantarlar küresel ölçekte yıllık olarak yaklaşık 1,7 milyon ölüme neden olurken sıtma 429.000 (2015 itibarıyla) ve verem 1,6 milyon (2017 itibarıyla) ölüme neden oluyor. Buna karşılık 2015'te yayımlanan bir makaleye göre sıtma ve verem araştırmaları birlikte değerlendirildiğinde enfeksiyon hastalıklarına yapılan toplam araştırma ve geliştirme yatırımının %35,5'ini alıyor. Mantar enfeksiyonu araştırmalarının aldığı fonların toplamı ise (güncel istatistiklere göre) enfeksiyon hastalıklarına ayrılan fonun sadece %1,5'ine karşılık geliyor.

Günümüzde tıbbi uygulamalarda kullanılabilen sadece dört çeşit antifungal (mantarların üremesini engelleyen) ilaç (azoller, ekinokandinler, pirimidinler ve polienler) bulunuyor ve geliştirilmekte olan sadece birkaç yeni ilaç adayı var. Mevcut antifungal ilaçlar etkili olsalar da bir dizi yan etkileri bulunuyor. Dolayısıyla bu ilaçların kullanımı uzmanlık gerektiriyor ve başka ilaçlarla etkileşimleri hayli yaygın. İşin içine tedavi sürelerinin uzun tutulması gerektiği de girince bu etkileşimler hasta güvenliğini ve tedavi sonucunu riske atıyor.

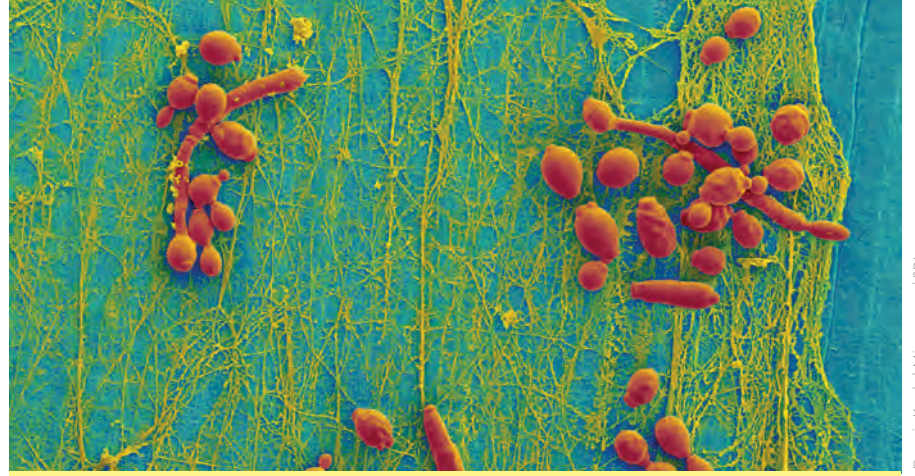
Ayrıca kaliteli ilaçlara ve tanı testlerine makul maliyetlerle erişim imkânı coğrafi olarak eşitsiz bir şekilde dağılmış durumda. Bu durum hastalık yükünün en ağır olduğu bölgelerde kaynak kısıtı yaşandığı için daha da vahim. Sonuç olarak pek çok mantar enfeksiyonu teşhis ve tedavi edilemiyor. Pek çok durumda hastalığın mantar enfeksiyonu olduğu bile anlaşılıyor ve yanlış tedaviler uygulanıyor. Bazı durumlarda da hastalığın mantar enfeksiyonu olduğu anlaşıldığında iş işten geçmiş oluyor. Enfeksiyona yol açan patojenler çoğu durumda mikrobiyolojik olarak doğrulanamıyor ve çoğu yerde izlem verileri ya çok düşük kalitede oluyor ya da hiç mevcut olmuyor.

Dört antifungal ilaç sınıfından azoller, görece daha etkili olmaları, daha düşük toksisite göstermeleri, bağımsızlık sistemini düzenleyici kapasiteleri ve ağız yoluyla uygulama olanağı sağlamalarından dolayı tıbbi açıdan öne çıkıyor. Bu avantajlardan ötürü azoller tedavi ve yüksek riskli hasta gruplarında önlem amaçlı olarak daha yaygın kullanılıyor. Dolayısıyla azollere karşı antifungal direnç gelişimi ve azole karşı daha az hassas patojen soyları ortaya çıkıyor. Aslında antifungal direncin ortaya çıkmasında antifungal ilaçların tarımsal amaçlı olarak da kullanılmasının çok önemli bir payı var. Örneğin tarımsal kullanım yüzünden çevreden alınan numunelerde azole dirençli mantarlara rastlanma oranı Avrupa'da %15-20 civarında, Asya'da ise %80'in üzerinde. Ayrıca azole dirençli *Aspergillus fumigatus* mantarının sebep olduğu enfeksiyon oranları da giderek artıyor.

Antifungal ilaçların tarım alanında kontrolsüz bir şekilde kullanımı, Tek Sağlık yaklaşımı açısından da olumsuz bir uygulama örneği. Zira gıda güvenliğini sağlamaya yönelik bir eylem sağlık güvenliğini tehlikeye düşürüyor. Oysa Tek Sağlık prensibinde farklı alanlardaki ve sektörlerdeki uygulamalar, sağlığa “bütüncül” yaklaşmalı; karşılıklı etkileşimler hesaba katılmalı ve tüm bunlar koordineli bir iş birliği içerisinde planlanmalıdır.

Antifungal ilaç çeşitlerinin sayıca azlığı insan sağlığını sadece hastaların tedavi seçeneklerini kısıtlayarak tedaviyi zorlaştırmak yoluyla etkilemiyor. Tıbben kullanımı onaylanmış antifungal ilaçlar, başka seçenek olmadığı için on yıllardır aynı zamanda tarımsal amaçlarla da kullanılıyor. İnsanlarda patojenik etki gösteren mantarların çoğu çevremizde de yaşıyor. Dolayısıyla mantar ilaçlarının tarımsal alanlarda kullanılması, patojenik mantar türlerinde ilaç direnci oluşma riskini beraberinde getiriyor.

Mantar sporları çevrede bol ve yaygın olarak bulunuyor. Sağlıklı insanlar her gün bu sporları hiçbir sorun yaşamadan soluyor çünkü bağışıklık sistemleri bunlarla kolayca başa çıkabiliyor. Ancak stres ya da kısa süreli kortikosteroid kullanımı gibi etkiler bile bağışıklık sistemini ciddi bir mantar enfeksiyonunun



Dennis Kunkel Microscopy / SPL

Modern tıbbın sunduğu imkânların daha erişilebilir hâle gelmesiyle kateterler ve yapay kalp kapakçıkları gibi medikal cihazların kullanımının yaygınlaşması, mantarların biyofilm oluşturma riskinin artmasına neden oldu. Biyofilm organizasyonunda mikroorganizmalar kendilerini fiziksel ve kimyasal saldırılardan koruyacak şekilde hücre dışı matris içinde bir arada bulunuyor. Dolayısıyla biyofilmler genellikle mevcut tedavilere direnç gösteriyor. Aslında invazif mantar hastalıklarının yüksek mortalite oranının nedenlerinden biri bu şekilde biyofilm oluşturmaları. Yanda bir hastadan çıkarılmış medikal bir kateterin *Candida albicans* türü mantarlarla enfekte olmuş iç yüzeyinin taramalı elektron mikroskobu görüntüsü yer alıyor.

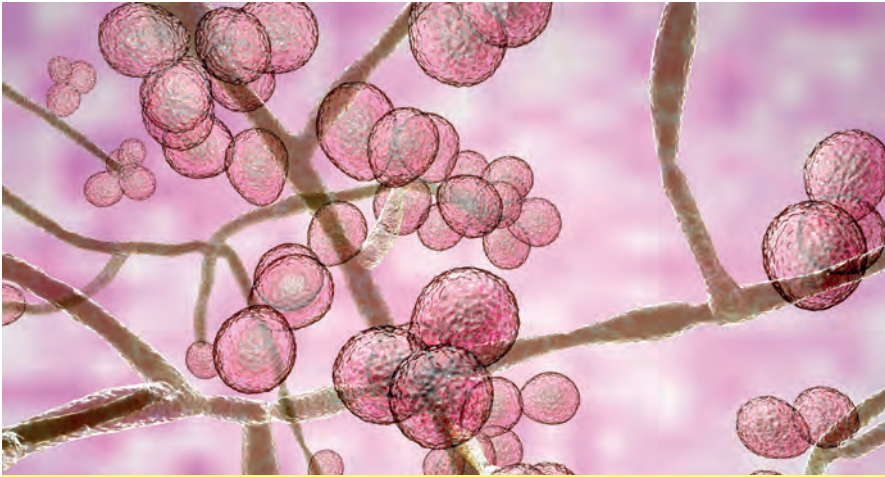
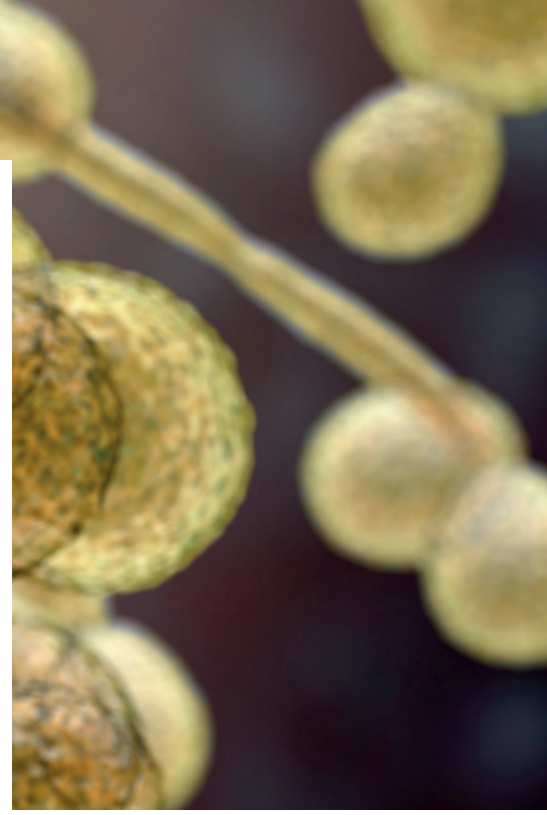
oluşmasına izin verecek ölçüde baskılayabiliyor. İşte bu durumda oluşan hastalık sıklıkla öldürücü olabilir. İnvazif mantar enfeksiyonlarında mortalite oranı %50'ye ulaşabiliyor. Tabii ki bu, soluduğumuz her mantar sporu bizi hasta edebilir anlamına gelmiyor. Ancak insanda patojenik etki gösterme özelliğine sahip mantarların insanlara çevreden sporlar yoluyla bulaşması mümkün. Pek çok mantar hastalığının yakın çevremizden kaynaklandığı moleküler epidemiyoloji çalışmalarıyla defalarca gösterildi. Bu da çevrede bulunan mantarların antifungal ilaçlara karşı direnç kazanmasının

insan sağlığı açısından ne kadar büyük bir tehdit oluşturduğuna işaret ediyor.

Antifungal ilaç direncinin yaygınlaşmaya başlaması üzerine ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) 2019'da *Candida* cinsi maya mantarlarını “ciddi tehdit” kategorisine dâhil etti. Bu kategori, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ya da vankomisine dirençli *Enterococci* (VRE) bakterilerinininki ile aynı tehlike derecesini temsil ediyor. İlaç dirençli mantarların çarpıcı bir örneği de CDC tarafından daha da yüksek bir tehlike kategorisine dâhil edilen

Faydalı Bitki-Mantar Etkileşimleri

Bitki-mantar etkileşimlerinin çoğunluğunun hem bitkiler hem de mantarlar için yararlı olduğu unutulmaması gereken önemli bir husus. Bu simbiyotik etkileşim bitkinin büyümesini, gelişimini, topraktaki kaynaklardan yararlanmasını ve strese karşı direnç kazanmasını destekliyor. Örneğin, *Trichoderma* mantarları tarım ürünlerinin biyolojik olarak gübrenmesine yardımcı oluyor. Tarım alanlarına *Trichoderma hamatum* ve *Trichoderma koningii* türü mantarlar eklenmesi ürün verimini %300'e varan oranlarda artırabiliyor. *Trichoderma spp.* cinsi mantarlar ayrıca mikoparazitizmde (bir mantar türünün diğerine doğrudan saldırması) de rol oynuyor ve bitki patojeni olan çeşitli mantar türlerine karşı biyolojik kontrol ajanı olarak tanımlanıyor. Dolayısıyla mikoparazitizm temelli stratejilerin tarımsal üretimde kimyasalların ve antifungallerin kullanımını azaltma potansiyeli bulunuyor.



Katerinya Kom / SPL

Tek hücreli bir maya mantarı olan *Candida auris*'in bilgisayar ortamında oluşturulmuş bir görüntüsü. Yüksek mortaliteye sahip invazif kandidiyaza neden olan bu mantar, mevcut antifungal ilaçların çoğuna direnç gösteriyor; bazı soyları ise tüm antifungal ilaçlara dirençli. Çoklu ilaç direncine sahip mantarlar, hâlihazırda bulunan az sayıdaki ilacın sunduğu tedavi imkânlarını da kısıtlayarak invazif mantar enfeksiyonlarının bir kısmının tedavi edilemez kılıyor. Bu yüzden yeni antifungal ilaçların geliştirilmesi daha da önem kazanıyor.

düşündüler ancak farklı yerlerde enfeksiyona yol açan *C. auris* soylarının birbiriyle ilgisiz olduğunu görünce şaşırıldılar. Bu durum bu patojenin birden fazla yerde bağımsız olarak ortaya çıktığı anlamına geliyordu.

C. auris diğer patojenik mantarlardan farklı olarak hastadan hastaya kolayca geçebiliyor. Ayrıca ilaçlara karşı dirençliliği de endişe verici durumda. Yapılan çalışmalarda incelenen izolatların (izole edilen mantar örnekleri) %90'unun en az bir antifungal ilaca, %30'unun en az iki antifungal ilaca, %1'inin ise üç antifungal ilaç sınıfına birden dirençli olduğu görüldü. *C. auris* enfeksiyonu geçiren hastaların üçte biri 30 gün içinde hayatını kaybediyor. Şimdiye kadar 50'ye yakın ülkede binlerce vaka görüldü. *C. auris* bazı yerlerde sağlık merkezlerini ele geçirdi. Bu patojen soğuk ve sert

Candida auris. "Acil tehdit" olarak etiketlenen *C. auris*, ilk önce 2009'da Japonya'da bir hastanın kulaklarında tespit edildi ve birkaç yıl içinde Venezuela,

İran, Rusya ve Güney Afrika'dan da vaka haberleri gelmeye başladı. Başlangıçta bilim insanları bu yayılımın insanların seyahatlerinden kaynaklandığını



Antifungal ilaç direnci hem tedavi gören hastalarda hem de çevrede ortaya çıkabiliyor. Antifungal tedavi gören hastalarda ilaç direnci tedavi sırasında sıfırdan ortaya çıkıp tedaviyi başarısızlığa uğratabiliyor. Bu durum özellikle hastanelerde görülen kan enfeksiyonlarının başlıca etmeni olan ve antifungal ilaçlara karşı yaygın direnç gelişimi gösteren Candida maya mantarları için geçerli. Öte yandan insanda patojenik etki gösteren mantarların çevrede tarımsal uygulama kaynaklı antifungal ilaçlara maruz kalması da ilaç direncinin ortaya çıkmasında etkili.

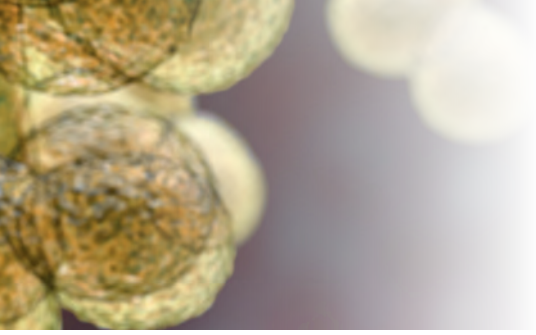
Antifungal İlaç Direncinin İzlenmesi

Mantar enfeksiyonlarının izlenmesi konusunda iki önemli husus, mantarların ilaçlara direncini ve hassasiyetini test etmek. Antifungal ilaç direncinin yaygın olarak test edilmesi ve izlenmesi, direncin kaynağının ve doğasının anlaşılmasına, olası salgınları önleyici tedbirlerin vakitlice alınmasına ve antifungal ilaç direnciyle mücadele etmeye yönelik geniş çaplı stratejilerin belirlenmesine katkı sağlayabilir. Mantarların ilaçlara hassasiyetinin yaygın olarak test edilmesi ve izlenmesi ise tedavilerde doğru ilaçların belirlenmesi, bunların gerekli ve yeterli uygulama dozlarının düzenlenmesi, ilaç direncine giden süreçte vakitlice tedbirler alınması ve ayrıca ilaç direncinin ortaya çıkışının ve doğasının daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Antibiyotik direncini izlemeye yönelik uluslararası kapsamlı programlar olduğu hâlde, mantarlar yakın zamana kadar çoğu antimikrobiyal direnç izleme programının dışında tutulmuştu. Son yıllarda mantarları da dâhil eden programlar mevcutsa da bunlar az sayıdaki mantar türüne odaklanıyor ve görece az sayıda katılımcı merkezden veri toplanabiliyor. Dolayısıyla antifungal direncin izlenmesi konusunda küresel çapta büyük bir eksiklik mevcut. Bu alanda araştırma, klinik ve endüstri alanlarından paydaşların yer alacağı ve çok sayıda merkezin veri akışı sağlayacağı bir iş birliği ağının acilen kurulması gerekiyor.

yüzeylerde hayatta kalabiliyor, bazı dezenfektanlara karşı da direnç gösteriyordu. Öyle ki istila ettiği bazı hastaneler patojenden kurtulmak için tüm ekipmanı ve duvarları söküp atmak zorunda kaldı. Patojen hızla yayılan salgınlara neden oldu ve hastalığa yakalananlar arasında üçte ikiyeye varan ölüm oranlarına rastlandı.

Aslında mantar enfeksiyonlarıyla en iyi mücadele yolu diğer tüm enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi ilaç değil aşı. Ne yazık ki şu anda mantar hastalıklarına karşı hiçbir aşı bulunmuyor.

Mantar enfeksiyonlarının genel olarak ihmal edilmiş olması, bu alandaki bilimsel araştırmaların ve dolayısıyla temel bilimsel bilgi birikiminin hayli kısıtlı kalmasına sebep oldu. Bu da ihtiyaç duyulan maddi kaynaklar bulunsa bile gerek ilaç gerekse aşı çalışmalarının ivme kazanmasının önünde kayda değer bir engel. Bir karşılaştırma yapmak gerekirse, her ne kadar COVID-19 salgını başladığında koronavirüse karşı mevcut bir aşı yok idiyse de koronavirüsler bilimsel olarak hayli kapsamlı şekilde incelenmiş bir patojen grubuydu ve mevcut



bilgi birikimi aşı çalışmalarının hızlı bir şekilde başlayıp başarıya ulaşmasında etkili oldu. Bu durumda benzer bir bilgi birikiminin mantar enfeksiyonları için de oluşturulması öncelik arz eden bir hedef. Nitekim bu WHO FPPL raporunda da vurgulanan bir konu.

Mantar enfeksiyonlarıyla ilgili bilimsel bilgi birikiminin kısıtlı olmasının en önemli nedenlerinden biri de bu hastalıklarla ilgili izlem verilerinin çok yetersiz olması. Dünya genelinde mantar enfeksiyonlarında hastalık etmeni patojenin belirlenebilmesi için gerekli ekipman ve uzmanlık konusunda yaygın bir yetersizlik söz konusu. Tabii ki bu durum ülkelerin sosyoekonomik düzeylerine göre değişkenlik gösteriyor. Ancak imkânları görece daha iyi olan ülkelerde bile tanı prosedürlerinin standartlaştırılmasıyla ilgili sorunlar var. Dolayısıyla Tek Sağlık çerçevesinde mantar enfeksiyonlarıyla ilgili atılması gereken en öncelikli adımlardan biri tüm dünyada tanı imkânlarını iyileştirmeye ve standartlaştırmaya yönelik iş birlikli tedbirler olmalı. Bu husus da yine WHO FPPL raporunda vurgulanıyor.

Mantarlar, Biyoçeşitliliği ve Tarımı da Tehdit Ediyor

İnvazif mantar enfeksiyonlarının insanlar arasında endişeye yol açacak boyutlarda ve yaygınlıkta görülmeye başlaması görece yeni bir gelişme. Ancak bitkiler ve hayvanlar âlemine baktığımızda durum hiç de öyle değil. Mantarlar öteden beri bitkilerin ve soğukkanlı hayvanların başlıca patojenleri arasında. Hatta çevresel tahribatın doğal dengeleri bozması ve iklim değişikliğinin neden olduğu değişimler yüzünden mantar enfeksiyonları doğadaki pek çok hayvan türü (örneğin yılan, balık, mercan, böcek türleri) üzerinde yok olma derecesine varan tahribatlara yol açıyor. Son yıllarda *Batrachochytrium dendrobatidis* (kitrid mantar) tüm dünyada amfibi popülasyonlarını kırıp geçirdi ve bazı tahminlere göre 500 amfibi türünün popülasyonlarında ciddi azalmalara neden oldu -ki bu bilinen her 16 amfibi türünden biri anlamına gelen bir sayı. Doğadaki bitki türleri de mantarlardan nasibini alıyor. Mantar enfeksiyonlarının doğadaki bitki ve hayvan türleri üzerindeki tehdidi biyoçeşitlilik üzerinde bir baskı unsuru oluşturarak insan refahını dolaylı yollarla olumsuz etkiliyor.

Aslında mantar enfeksiyonlarının bitkileri tehdidi insan yaşamı

üzerinde yoğun etkilere sahip. Zira mantar enfeksiyonları, ana gıda kaynağımız olan tarımın en önemli sorunlarından biri olageldi. 1840'lı yıllarda İrlanda'da yaşanan büyük kıtlık, mantarların tarım bitkileri üzerindeki yıkıcı etkilerinin tarihî bir vesikası niteliğinde. O dönemde mantarumsı bir organizma olan *Phytophthora infestans*, İrlanda'da patates bitkilerini yok ederek (nüfusun sekizde birine karşılık gelen) bir milyon kadar insanın açlıktan ölmesine neden oldu. Daha önce mantar kabul edilen bu canlı, şimdi çok benzer bir organizma olan su küfü olarak sınıflandırılıyor. 1870'lerde de kahve yaprak pası olarak bilinen *Hemileia vastatrix*, Güney Asya'daki kahve



Fotoğrafta *Gymnosporangium sabinae* türü mantarların neden olduğu armut pası hastalığından etkilenen bir armut ağacının yaprakları görülüyor. Tarımla ilgili sektörler, mantar hastalıklarının her zaman farkında olduğu hâlde; mantar enfeksiyonları insan ve hayvan hastalıkları açısından büyük ölçüde ihmal edilmiş durumda.

bitkilerini yok ederek Hindistan ve Sri Lanka'daki kolonyal tarım faaliyetlerinin tamamen değişmesine ve kahve üretiminin Orta ve Güney Amerika'ya kaymasına neden oldu.

Mantarlar yüzünden her yıl gıda amaçlı yetiştirilen tarım ürünlerinin yaklaşık üçte biri yok oluyor. Bu durum büyük ekonomik kayba yol açıyor ve küresel yoksulluğu kötüleştiriyor. Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü'nün (FAO) 2009-2010 hasat istatistiklerine göre mantarlar küresel olarak en önemli beş tarım ürününde (pirinç, buğday, mısır, patates, soya fasulyesi) büyük kayıplara sebep oluyor. Eğer bu kayıplar önlenirse, kurtarılan ürünlerin 2011'de yedi milyar olan dünya nüfusunun %8,5'ini beslemeye yeteceği hesaplanmış. Öte yandan varsayımsal olarak bu beş tarım ürünü aynı anda zarar görürse dünya nüfusunun %61'i aç kalabilir.

Omurgasız hayvanlar üzerinde etkili mantar enfeksiyonları da ekolojik dengeleri bozarak tarımsal kayba neden olabiliyor. Örneğin, arılar *Ascosphaera* ve *Aspergillus* cinsi mantarların oluşturduğu enfeksiyonlara karşı hassas. Dünyada tarımsal üretimin büyük ölçüde arıların sağladığı tozlaşmaya dayandığı hesaba katıldığında, arıların mantar enfeksiyonlarıyla kırma uğramasının ne kadar büyük bir felakete yol açabileceği anlaşılabilir.



Aspergillus flavus türü bir mantarın spor üreten yapısı olan konidioforun çevresel taramalı elektron mikroskopuyla (ESEM) elde edilen bir görüntüsü. Çevrede bulunan mantarlar küresel ısınma nedeniyle ortaya çıkan kuraklık şartlarında daha fazla spor üretiliyor. Bu da insanların havada uçan sporları soluyarak çevre kaynaklı mantarlara daha fazla maruz kalmasına ve olası patojenik mantarlarla temas etmesine zemin hazırlıyor.

Ana Kalkanımız Vücut Sıcaklığımız

Mantar enfeksiyonlarının bu kadar çok canlıda görülmesinin nedenlerinden biri mantarların kendi içinde çok çeşitli ve yaygın bir canlı grubu olması. Mantarlar tüm dünyaya yayılmış durumda ve aslında onlarla sürekli temas hâlindeyiz. Örneğin her nefeste 100 ila 700.000 mantar sporu soluduğumuz tahmin ediliyor. İnsanlar olarak biz de mantar enfeksiyonları geçirebiliyoruz ancak mantarlar bizim için nadiren öldürücü olabiliyor. Bunun çok

önemli bir nedeni var: Bizler sıcakkanlı canlılarız. Sıcakkanlı vücut ortamları genellikle mantarların hayatta kalmasına izin vermeyecek kadar yüksek sıcaklıklara sahip. John Hopkins Bloomberg Halk Sağlığı Okulu öğretim üyesi, hekim ve mikrobiyolog Arturo Casadevall'ın bir araştırmasında yaptığı tahminlere göre; mantar türlerinin %95'i ortalama insan vücudu sıcaklığında yaşayamaz. Aslında bu sıcaklık engelini etkisini, kışı atlatmak üzere vücut sıcaklıklarını düşürerek kış uykusuna yatan hayvanlarda gözlemlemek mümkün. Örneğin, yarasaya popülasyonları yakın zamanda beyaz burun sendromu adı verilen bir mantar enfeksiyonu yüzünden büyük yıklara uğradı. Bu enfeksiyon, yarasaları kış uykusuna yattıkları, dolayısıyla da vücut sıcaklıklarının

Güney Amerika'daki Sporothrix Salgını

1998 yazında Rio de Janeiro'da yüzlerce sokak kedisinin vücudunda korkutucu yaralar görülmeye başlandı. Kedilerin pençelerinde ve kulaklarında akıntılı yaralar, gözlerinde perdeneme ve şişme, yüzlerinde tomurcuklanan tümörsü lezyonlar gibi belirtiler vardı. Rio'da kediler insanlarla iç içe yaşar. Çocuklar kedilerle oynar ve özellikle yoksul muhitlerde kadınlar fare ve sıçanları evlerden uzak tutmak için kedileri yakınlarında tutar. Çok geçmeden çocukların ve annelerin bazıları da hastalık belirtileri göstermeye başladı. Bunların ellerinde pürüzlü yuvarlak yaralar açılıyor ve sert kırmızı yumrular âdeta bir yol izlemiş gibi kollarından yukarıya doğru diziliyordu.

2001 yılında Rio'daki bir hastane ve araştırma enstitüsü olan Oswaldo Cruz Vakfından araştırmacılar, son üç yıl içinde çoğunluğu anneler ve büyükanne olmak üzere benzer yumrular ve sızıntılı lezyonlar gösteren toplam 178 kişiyi tedavi ettiklerini fark ettiler. Bunların neredeyse tamamı günlük yaşamlarında kedilerle temas hâlindeydi. Araştırmacılar bu kişilerdeki ve yakındaki bir veteriner kliniğinde tedavi gören kedilerdeki enfeksiyonları incelediklerinde Sporothrix adlı mantarlara rastladılar.

Sporothrix cinsine ait çeşitli mantar türleri, toprakta ve bitkiler üzerinde yaşıyor; bir kesik ya da sıyrık yoluyla vücuda girince maya mantarı biçiminde tomurcuklanan bir yapıya bürünüyor. Geçmişte bulaşıcı olmayan bu maya mantarı formu, salgında bulaşıcı özellik gösteriyordu. Kedilerin birbirlerini ve onlarla ilgilenen insanları hasta etmesi de bu şekilde meydana gelmişti. Yaralarındaki ve salyalarındaki mantarlar birbirlerine temas ettiklerinde ya da hapşırıklarında kediler arasında yayılmış, kedilerin tırmalaması ve ısırması ya da kedileri okşama yoluyla da insanlara geçmişti. Enfeksiyonlar deriden lenf düğümlerine, kan dolaşımına, gözlerle ve iç organlara yayılıyordu. Brezilya'daki doktorlardan gelen bazı vaka raporlarında insanların beyninde oluşan kistlerden bile söz ediliyordu.

Bu bulaşıcı etkiye sahip mantar *Sporothrix brasiliensis* adlı yeni bir tür olarak ilan edildi. 2004'te Cruz Vakfı bünyesinde 759 hasta tedavi edilirken bu sayı 2011'de 4.100'e ulaştı. 2020 yılında daha da yayılan hastalığın Brezilya'daki vaka sayısı 12.000'i aştı. Hastalık Paraguay, Arjantin, Bolivya, Kolombiya ve Panama'ya da yayıldı. Kedilerin taşıdığı bir hastalığın bu kadar geniş bir coğrafyaya nasıl yayılabildiği ilk başta anlaşılamadı. Ancak Brezilya ve Arjantin'de aynı hastalık kedilerin yanı sıra sıçanlarda da görülünce hastalığı yük gemilerine giren enfekte kemirgenlerin taşımış olabileceği düşünüldü.

Uzmanlar salgının devam edeceğini öngörüyor. Pek çok bilim insanı gibi mikolog Tom Chiller de bu tür salgınları bir uyarı niteliğinde değerlendiriyor. Chiller'a göre mantarlar âlemi sınırları zorlayarak yeni konakçılar için fırsat kolluyor. Yaklaşık beş milyon tür arasında insanda hastalığa neden olduğu bilinen sadece 300 tür bulunduğu göz önüne alındığında, mantarlar âleminin patojenik potansiyeli daha bariz hâle geliyor.

her zamankinden düşük olduğu dönemde yakalıyor. Mantarların öldürücü etkisinden yüksek vücut sıcaklığımız sayesinde korunduğumuz doğru olabilir ancak gezegenimiz ısındıkça bu durum değişebilir. Son küresel tahminlere göre ciddi tedbirlerin

alınmaması durumunda Dünya'nın ortalama sıcaklığı yüzyıl sonuna kadar 2,4 ila 2,6 °C artabilir. İşte bu birkaç derecelik fark, mantarlara karşı bizi koruyan sıcaklık engelini aşundurabilir. Mantar türleri giderek daha yüksek sıcaklıklarda yaşayabilir hâle gelirse vücut sıcaklığımızda

hayatta kalma özelliği kazanabilir. Nitekim mantar enfeksiyonları şimdiden sıcak bölgelerde daha yaygın. Yine de insanın iç vücut sıcaklığı ile tropikal ortam sıcaklıkları arasında hâlâ ince fakat kritik bir çizgi var. Ancak dünya ısınmaya devam ettikçe giderek daha çok

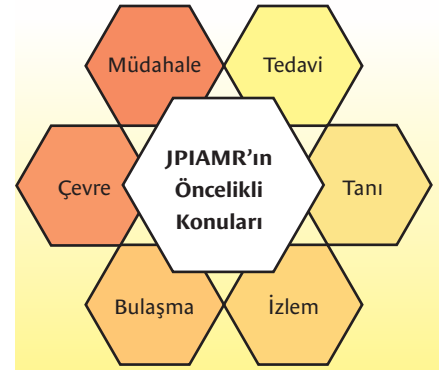


richcary / iStock

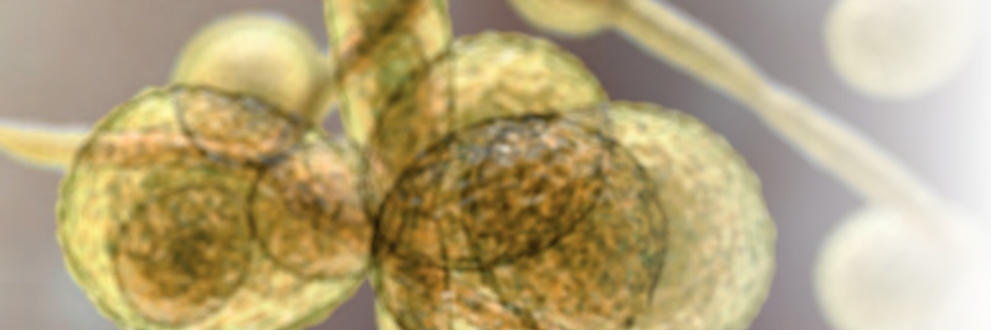
İnsanların çevreye mantar enfeksiyonlarındaki artış üzerinde etkisi olan bir başka müdahalesi ise tarım ve yerleşim amacıyla doğal alanları işgal edip doğadaki mantarlarla konakçıları arasındaki sağlam dengeyi bozmaları. Bu durum mantarları başka olası konakçılar aramaya itiyor. Dünya çapındaki eşya ve hayvan trafiği de mantarların bir bölgeden diğerine taşınmasında etkili oluyor. Egzotik mantar türleri ulaştıkları coğrafyalarda insanlar üzerinde patojenik etki gösterebiliyor.

sayıdaki bölgenin sıcaklığı insan iç vücut sıcaklığına yaklaşacak. Mantarlar da er ya da geç buna uyum sağlayacak. Böyle bir durumda insanların vücudunda kendilerine yepyeni bir yaşama ortamı bulabilirler. Aslında Casadevall bunun kısmen de olsa şimdiden gerçekleştiğini, tüm dünyada görülen *C. auris* vakalarının bunun göstergesi olduğunu düşünüyor. Nitekim yapılan bir araştırmada bu mantarın yakın akrabalarına göre daha yüksek sıcaklıklarda büyüyüp çoğalabildiği gösterildi. Küresel ısınmanın gidişatı dikkate alındığında bunun ortaya çıkan son mantar enfeksiyonu olmayacağı da aşikâr. Casadevall'a göre, küresel

sıcaklıktaki her yarım derece santigratlık artış, vücudumuzla mantarlar arasındaki sıcaklık engelini %5 azaltabilir. Casadevall ve ekibi, vücut sıcaklığımıza çok yakın sıcaklıklarda yaşayan ve dolayısıyla insanlara geçme ihtimali en yüksek olan mantar türlerini belirlemeye çalışıyor. Ancak henüz bir sonuca ulaşmaktan hayli uzaklar çünkü hangi türlerden şüphelenmeleri gerektiği ve bunların nerede yaşadığı bile belirsiz. *C. auris*'in 2009'da tıp literatüründe boy göstermeden önce bilim dünyası tarafından bilinmeyen bir tür olduğunu düşünürsek bu arayışın ne kadar zor bir uğraş olduğunu anlayabiliriz.



Tek Sağlık çerçevesinin aktörlerinden Antimikrobiyal Dirence Yönelik Birleşik Programlama İnisiyatifi (Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance, JPIAMR) konsorsiyumu antifungal ilaç direnci sorununu ilk kez 2021 yılının nisan ayında Antimikrobiyal Dirence Yönelik Stratejik Araştırma ve Yenilik Gündemi'ne (Strategic Research and Innovation Agenda on Antimicrobial Resistance) dâhil etti. JPIAMR'nin odaklandığı öncelikli altı konu var.



Küresel Ölçekte Eyleme Geçilmesi Şart

Bizi bekleyen görece yeni bir tehlike olan invazif mantar enfeksiyonları konusunda insanlık olarak farkındalık geliştirmemiz ve gerekli tedbirlere yönelik çaba harcamamız gerekiyor. COVID-19 pandemisi salgın hastalıkların sadece sağlığımızı değil, hayatımızın her alanını nasıl altüst edebileceğini gözler önüne serdi. Ancak mantar enfeksiyonlarıyla mücadele konusunda bizi meşakkatli bir yol bekliyor çünkü ihmal edilen bu alanda çok ciddi bir bilgi birikimi eksikliği var. Söz gelimi, mantar enfeksiyonlarıyla ilgili bilgi seviyemiz, COVID-19 salgını başladığı sırada virüs

enfeksiyonları ile ilgili olarak sahip olduğumuz bilgi birikimi seviyesinin çok gerisinde. Bu yüzden öncelikle WHO FPPL raporunda da vurgulandığı üzere, bu konudaki bilimsel araştırmalara, yeni antifungal ilaçlar geliştirilmesi ve tanı imkânlarının iyileştirilmesi konuları öncelikli olmak üzere, araştırma fonları artırılarak hız kazandırılması şart. Geliştirilecek yeni ilaçların hem mevcut ilaçlardan farklı hedeflere ve etki mekanizmalarına hem de daha iyi güvenlik profillerine sahip olması gerekiyor. Bununla birlikte bunların sadece insanda kullanılmak üzere geliştirilip insan kullanımına mahsus tutulması da önemli bir husus. Ayrıca mevcut antifungal ilaçların kullanımının optimize edilmesine yönelik araştırmalara ve yeniliklere de

ihtiyaç duyuluyor. Tabii meselenin bir de sosyal adalet boyutu var. Mantar enfeksiyonlarına ilişkin tanı, tedavi ve izlem olanaklarının en kötü durumda olduğu yerler genellikle bu enfeksiyonlardan en fazla zarar gören bölgeler. Bu yüzden, yine WHO FPPL raporunda vurgulandığı gibi, bu bölgelerde antifungal ilaçlara ve tanı imkânlarına erişimin geliştirilmesi için gerekli politik adımların atılması şart. Öte yandan gerek Dünya Sağlık Örgütü'nün WHO FPPL raporuyla mantar enfeksiyonları tehlikesine karşı insanlığı harekete geçirme girişimi, gerekse Tek Sağlık çerçevesine mantar enfeksiyonları konusunun da dâhil edilmesi, bu büyük sağlık sorunu karşısında küresel ölçekte eyleme geçilmesinin uzak ve belirsiz bir hedef olmadığını sevindirici göstergeleri. ■

Kaynaklar

- WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action, World Health Organization, <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>
- Fisher, M. C. ve ark., Tackling the emerging threat of antifungal resistance to human health, *Nature Reviews Microbiology*, Cilt 20, s.557-571. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00720-1> (2022)
- Kainz, K., Bauer, M. A., Madeo, F., Carmona-Gutierrez, D., Fungal infections in humans: the silent crisis, *Microbial Cell*, Cilt 7, No. 6. doi: 10.15698/mic2020.06.718 (2020)
- Rodríguez M. L., Nosanchuk, J. D., Fungal diseases as neglected pathogens: A wake-up call to public health officials, *Neglected Tropical Diseases*. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007964E> (2020)
- Almeida, F., Rodrigues, M. L., Coelho, C., The Still Underestimated Problem of Fungal Diseases Worldwide, *Frontiers in Microbiology*, Cilt 10., Makale no. 214. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00214> (2019)
- <https://www.wired.com/story/fungi-climate-change-medicine-health/>
- <https://magazine.jhsph.edu/2021/rise-invasive-fungi>
- <https://magazine.jhsph.edu/2022/why-fungal-diseases-are-increasing-threat>
- <https://www.scientificamerican.com/article/deadly-fungi-are-the-newest-emerging-microbe-threat-all-over-the-world/>
- <https://www.newscientist.com/article/mg23130860-600-killer-fungi-why-mould-is-creeping-up-on-us/>