

# Yoğun Bakım Ünitesinde *Candida* İnfeksiyonları: Nasıl Tedavi Edelim?

## *Candida Infections in Intensive Care Unit: How to Treat?*

Esra Kazak 

Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

### Özet

Son yıllarda hastanede yatan hastalarda izlenen mantar infeksiyonlarının sayısı giderek artmaktadır. *Candida* türlerine bağlı kan dolaşımı infeksiyonları hastane kaynaklı mantar infeksiyonlarının çoğunu oluşturur. Tüm kandidemilerin üçü ikisi yoğun bakım ünitesi hastalarında görülmektedir. Mortalitesi yüksek olan bu durumda uygun tedavinin, erken dönemde başlanması mortaliteyi azaltmaktadır. Öte yandan tanı koymada zorluk, ilaç tedavilerinin ekonomik maliyeti, gereksiz ilaç kullanımının direnç gelişimi ve ekoloji üzerine etkisi, tedaviye başlanmasının önündeki başlıca engellerdir. Bu derlemede hangi durumda, hangi hastalarda, ne zaman ve hangi antifungal tedavinin başlanması gerektiği konusunda öneriler irdelenmiştir. *Klimik Dergisi 2019; 32(Özel Sayı 2): 154-62.*

**Anahtar Sözcükler:** Kandidemi, *Candida* infeksiyonları, yoğun bakım üniteleri, antifungal ilaçlar.

### Abstract

The number of fungal infections observed in hospitalized patients has been gradually increasing in recent years. Bloodstream infections due to *Candida* spp. constitute the majority of hospital-acquired fungal infections. Two-thirds of all candidemias occur in patients in the intensive care units. Early initiation of appropriate treatment decreases high mortality in these cases. On the other hand, difficulty in diagnosis, economic cost of drug treatments, development of resistance, and effect of unnecessary drug use on ecology are major obstacles to the initiation of treatment. The recommendations on which conditions, in which patients, and when and which antifungal therapy should be initiated are discussed in this review. *Klimik Dergisi 2019; 32(Suppl. 2):154-62.*

**Key Words:** Candidemia, *Candida* infections, intensive care units, antifungal agents.

### Giriş

Son yıllarda hastanede yatan hastalarda izlenen mantar infeksiyonları sayısı giderek artmaktadır. Bu duruma zemin hazırlayan faktörler arasında ileri yaşta hasta sayısının artması, invazif aletlerin geniş spektrumlu ve/veya uzun süreli antibiyotiklerin ve immün sistemi baskılayan ilaçların kullanımının yaygınlaşması ve primer hastalığı nedeniyle immün sistemi baskılanmış hasta sayısının artması sayılabilir. Hastane kaynaklı mantar infeksiyonlarının çoğunu *Candida* türlerine bağlı kan dolaşımı infeksiyonları oluşturur. *Candida* türleri çoğunlukla mukozaları ve cildi etkiler; ancak kandidürden endokardite pek çok farklı klinik duruma yol açabilirler. Etkenin kan dolaşımına geçmesi kandidemi, karaciğer, dalak, beyin, kalp ve göze yayılmasıyla invazif kandidoz

ortaya çıkabilir. Özofagus perforasyonunda toraksın, barsak perforasyonunda peritonun infekte olması gibi organ ve boşluklar direkt yayılımla da etkilenebilir (1).

### İnvazif *Candida* İnfeksiyonlarının Epidemiyoloji ve Etyolojisi

Amerika Birleşik Devletleri'nde kandidemiler nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonu nedenleri arasında 4. sırada, santral kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonları arasında 3. sırada yer almaktadır ve kan dolaşımı infeksiyonlarının %8-10'undan sorumludur. Avrupa'da ise kan dolaşımı infeksiyonlarının %2-3'ünü oluşturur ve en sık patojenler arasında 6. sıradadır (2,3). Ülkemizdeki yıllık kandidemi insidansı çalışmalarında 1-5.4/10 000 hasta günü arasında değişmektedir (4-6). Tüm kandidemile-

ORCID iD of the author: E.K. 0000-0002-7380-2501

Cite this article as: Kazak E. [Candida infections in intensive care unit: how to treat?]. *Klimik Derg.* 2019; 32(Suppl. 2): 154-62. Turkish.

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:**

Esra Kazak, Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Görükle, Bursa, Türkiye  
E-posta/E-mail: eskazak@uludag.edu.tr

(Geliş / Received: 20 Temmuz / July 2019; Kabul / Accepted: 30 Temmuz / July 2019)

DOI: 10.5152/kd.2019.60

rin yaklaşık yarısı, hatta üçte ikisi yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında görülmektedir (7,8). YBÜ'de hastada *Candida* enfeksiyonu gelişmesi mortalite için bağımsız risk faktörleri arasındadır (9). İnvazif *Candida* enfeksiyonlarının mortalitesi farklı yayınlarda %39-60 arasında değişmektedir (10-13). Bu hastalarda yüksek mortalitenin yanı sıra hastanede yatış süresinin uzaması ve tedavide kullanılan ajanlar nedeniyle ekonomik yükün artması da ayrı sorunlardır. Kandidemi insidansının giderek artmasına bağlı olarak antifungal kullanımı ve maliyetin arttığı gösterilmiştir (6). İnvazif *Candida* enfeksiyonlarının %40-60'ına *Candida albicans* neden olmaktadır. Ancak duyarlı popülasyonun artması ve laboratuvar tekniklerinin ilerlemesiyle yeni türlerin tanımlanabilmesi ve yaygın flukonazol kullanımı gibi nedenlerle eskiden patojen olmayan türlerin ve *albicans* dışı *Candida* türlerinin sayısı giderek artmaktadır (1,14) Yedi yıllık bir süre boyunca hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarının gözden geçirildiği bir çalışmada *Candida* türleri tüm pozitif kan kültürlerinin %9'unu oluşturmuştur. Etken genellikle azole duyarlı *Candida* türleri iken %2.4'ü de doğal olarak azole dirençli *Candida* türlerinden kaynaklanmıştır (15).

*C. albicans* dışı türlerin sayısının artışı özellikle ampirik tedavi seçiminde önem taşımaktadır. Çünkü türlere göre antifungal duyarlılıkları değişkenlik gösterebilir. En sık görülen non-*albicans Candida* türleri *C. parapsilosis*, *C. glabrata* ve *C. tropicalis*'tir. Daha az yaygın patojen türler, *C. krusei*, *C. dublinensis*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. lusitanae* ve *C. rugosa*'dır (14).

*C. krusei* flukonazole, *C. lusitanae* amfoterisin B (AmB)'ye karşı duyarlılığı azaldığı için önemlidir (14). *C. guilliermondii* neredeyse sadece AmB'ye karşı duyarlıdır; *C. tropicalis* pek çok antifungal ajana duyarlı iken, *C. glabrata*'nın özellikle flukonazole karşı duyarlılığı azalmıştır. *C. glabrata*'ya bağlı kandidemiler yaşlı popülasyonda ve onkoloji hastalarında daha sık görülür; YBÜ'lerde diğer türlerden daha yüksek mortalite izlenir (14-17).

*C. parapsilosis* YBÜ'lerde daha yaygın bir tür olup, çoğunlukla kateterli hastalarda, özellikle total parenteral nutrisyon alanlarda karşılaşılmaktadır (4,5). Diğer patojenlerden daha az virülandır. Ancak ekinokandin duyarlılığı değişkendir. Ülkemizde çok merkezli bir çalışmada *C. parapsilosis* suşlarında ekinokandin direnci saptanmamıştır. Ancak bu suşlarda flukonazol direnci %7.7 olarak bildirilmiştir (18). Yaptığımız bir çalışmada *C. parapsilosis* suşlarında azol direnci %18.2 saptanmıştır (5).

Bazı çalışmalarda azollere duyarlı olarak kabul edilen *C. albicans*, *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* enfeksiyonlarının bu ilaçla tedavi yanıtının düşük olabileceği gösterilmiştir (5,19). Erkek cinsiyet, kronik akciğer hastalığı, santral venöz kateter, önceki antifungal kullanımı gibi çeşitli bağımsız faktörler flukonazole duyarlılıkta azalmayla ilişkili bulunmuştur (19). Son yıllarda YBÜ'lerde salgın yapabilen bir diğer etken de *C. auris*'tir. Çevresel yüzeylere de yayılan etken çoğunlukla çoklu ilaç direncine sahip olabilir. Tedavisinde ekinokandinler önerilmiştir (20).

### İnvazif *Candida* İnfeksiyonu Tanısındaki Güçlükler

*Candida* lokal epidemiyolojisini sadece hastane bazında değil, ünite bazında da bilmek, uygun ampirik veya preemp-

tif tedaviyi başlamak açısından önemlidir. Tedavi başlanmasındaki gecikmenin mortalite üzerinde etkileri gösterilmiştir (21). Uygun ve hızlı tedavi başlamada en büyük engel tanı koymadaki zorluktur. Tanıda klinik inceleme, kültür, radyolojik bulgular ve histopatoloji önemlidir. Ancak kültürlerde üremenin ortaya çıkışı ve tür tanımlaması zor ve zaman alıcı olabilir. Örneğin kandidemide kan kültürlerinde sadece %50-70'inde üreme olur (17). Üreme olsa da tür düzeyinde tanımlama ve duyarlılık testlerinin sonuçlanması zaman alır. Derin yerleşimli *Candida* enfeksiyonlarında kan kültüründe üreme saptanmayabilir; dokudan örnek almak ise hastanın altta yatan hastalığı nedeniyle zor olabilir. Organ tutulumunda radyolojik bulgular konağın immün yanıtına göre değiştiği için, immün sistemi baskılanmış hastalarda sorun olabilir. Bu nedenle son zamanlarda tanıda mantar hücre duvarı bileşenlerinin immünojenik ölçümüne dayalı mannan ve  $\beta$ -D-glukan (BDG) testi gibi testler kullanılmaktadır. Bu testler tanıdaki sıkıntılar nedeniyle risk altındaki hastaları belirlemek için uygun tedavinin başlanmasında yardımcı olabilir. Ancak testlerin özgüllük ve duyarlılığıyla ilgili farklı veriler mevcuttur. BDG testinin sınırlı değeri 80 pg/ml üzerinde, başka bir yayında ise 250 pg/ml üzerinde kabul edildiğinde yüksek riskli hastalardaki kandidemi öngörüsünde faydalı olduğu gösterilmiştir (22,23). Bunun yanı sıra tedavi altında BDG düzeyinde azalma başarılı klinik yanıtla paralel bulunmuştur (23,24). Bazı testlerin birlikte değerlendirilmesi duyarlılığı artırabilir. Örneğin invazif kandidoz şüphesi olan hastalarda kanda dolaşımdaki *Candida* mannan antijen seviyelerinin artması %58 duyarlılığa ve %93 özgüllüğe, anti-mannan antikörlerinin saptanması %59 duyarlılığa ve %83 özgüllüğe sahiptir. Mannan ve anti-mannan antikör testi kombine edildiğinde duyarlılık %83'e yükselmiştir; ancak özgüllük %86'da kalmıştır (25).

Kandidemi göstergesi olarak kullanılacak farklı test arayışları vardır. C-reaktif protein (CRP) değerlerinin kandidemide bakteriyemiye göre daha düşük seyrettiğini bildiren yayınlara mevcuttur (26,27). Sitokin düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada "transforming growth factor" (TGF)- $\beta$ 1, interleükin (IL)-17, IL-23, serum amiloid A düzeylerinin belirteç olarak kullanılabileceği, ancak prokalsitonin ve serum amiloid A düzeylerinin bakteriyemide daha yüksek seyrettiği, CRP değerlerinde kandidemi ve bakteriyemi grupları arasında fark görülmediği saptanmıştır (28). Birden fazla belirtecin birleştirildiği örneğin polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve nanopartikül bazlı hibridizasyonu birleştiren bir test üretilmiştir. Ancak maliyet etkinliği tartışmalıdır (17).

### İnvazif *Candida* İnfeksiyonu İçin Risk Faktörleri

Birçok çalışmada belirli risk faktörlerinin invazif kandidoz gelişme olasılığını artırdığı gösterilmiştir. YBÜ'de yatan hastalarda invazif *Candida* enfeksiyonlarına en duyarlı tipik hasta, anastomoz hattından sızıntı nedeniyle sekonder peritonitli, postoperatif kritik hasta veya uzun süreli çoklu geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine tabi tutulmuş hastalardır. Genel olarak invazif *Candida* enfeksiyonu için risk faktörleri arasında <1 ay veya >65 yaş olması, yüksek "acute physiologic assessment and chronic health evaluation" (APACHE) II skoru, balgam ve dışkı gibi örneklerde bilinen *Candida* kolonizasyonu, santral venöz kateter olması, uzun süreli geniş

spektrumlu antibiyotik kullanımı, abdominal cerrahi uygulanmış olması, parenteral beslenme, ağır mukozit, malignite, solid organ nakli ve böbrek yetmezliği olması sayılabilir (29-34).

Cerrahi girişim uygulanan hastalarda yapılan bir çalışmada kandidemi için risk faktörleri araştırılmıştır. Fungal infeksiyonların insidansı 0.98/10 000 hasta günü iken, santral venöz kateter yerleştirildiğinde bu oranın 1.42/1000 cerrahi yoğun bakım gününe çıktığı gösterilmiştir. Çok değişkenli analiz kullanıldığında risk faktörleri, cerrahi işlem, akut böbrek yetmezliği, parenteral nütrisyon ve cerrahi hastalarda trilümen kateter varlığı olarak tespit edilmiştir (35). Cerrahi YBÜ'de kandidoz tedavisi gören hastaların genellikle çoklu organ yetmezliği ve cerrahi sonrası peritonit ve septik şok nedeniyle tedavi aldığı gösterilmiştir (36). Bazı *Candida* türlerinin bazı hasta gruplarında ve risk faktörleri varlığında daha sık görüldüğü gösterilmiştir (1,37) (Tablo 1).

### Yoğun Bakım Ünitesindeki Hastalarda *Candida* Kolonizasyonu

*Candida* infeksiyonları için risk faktörlerinin çok çeşitli olması ve YBÜ'deki pek çok hastayı kapsamaması, hekimi tedaviye başlanacak hasta ve etkin tedavi seçiminde zorlayabilir. *Candida* kolonizasyonu, invazif kandidoz gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilir; çünkü fiziksel bariyerlerin çoğunlukla bozulduğu YBÜ hastalarında kolonizasyon patogenezi de önemli bir rol oynar. Nitekim kolonize olan *Candida* türlerinin rektum, akciğer ve üriner sistemde kolonize olan *Candida* türleriyle aynı olduğu gösterilmiştir (38). *Candida* spp.

**Tablo 1. Belirli *Candida* Türlerinin İzole Edildiği Hastalardaki Risk Faktörleri (1,37)**

<i>Candida</i> Türleri	Risk Faktörleri
<i>C. albicans</i>	Uzamış yoğun bakım ünitesi yatışı, kortikosteroid kullanımı, uzamış antibiyotik kullanımı, santral venöz kateter, GIS cerrahisi, TPN kullanımı, pankreatit, nötropeni, APACHE II skoru >20, hemodiyaliz, malnütrisyon, birden fazla alanda kolonizasyon, majör travma, %50'den fazla alanda yanık olması
<i>C. glabrata</i>	Yaşlılık, malignite, TPN, SVK, solid organ transplantı alıcıları, piperasilin-tazobaktam, vankomisin ve linezolid gibi antibiyotik kullanımı, flukonazole maruz kalma
<i>C. parapsilosis</i>	SVK veya implante araç olanlar, TPN alanlar
<i>C. tropicalis</i>	Hematoloji hastaları, nötropeni
<i>C. krusei</i>	Hematolojik maligniteler, nötropeni, yakın tarihte GIS operasyonu öyküsü, piperasilin-tazobaktam ve vankomisin gibi antibiyotik kullanımı, flukonazole maruz kalma
<i>C. guilliermondii</i>	İntravasküler kateter

GIS: gastrointestinal system, TPN: total parenteral nütrisyon, APACHE II: "acute physiologic assessment and chronic health evaluation" II, SVK: santral venöz kateter.

kolonizasyonu, hastalarda genotipik olarak aynı suşla invazif kandidoz gelişmesi için bağımsız bir risk faktörüdür. Tedavi alacak ya da profilaksi verilecek hastaları belirlemek için risk faktörleri eklenerek veya eklenmeden, kolonize alanların taranmasıyla birtakım puanlamalar yapılmıştır. En sık kullanılanlardan biri olan *Candida* kolonizasyon indeksi (KI), *Candida* spp. için kültür pozitif sürveyans alanı sayısının, kültür alınan vücut bölgesi sayısına oranı olarak belirlenmiştir. Düzeltilmiş *Candida* KI'de ise semikantitatif kültürlerdeki *Candida* spp. kolonizasyonunun hem yoğunluğu hem de derecesi dikkate alınmıştır. Düzeltilmiş KI, yoğun üreme saptanan vücut bölgesi sayısının, *Candida* spp. saptanan vücut bölgesi sayısına oranının, *Candida* KI ile çarpımı sonucunda elde edilmektedir. Düzeltilmiş KI'nin sonraki mantar infeksiyonları için pozitif prediktif değeri >%66 olarak bulunmuş; *Candida* KI >0.4 olmasının ise preemtif antifungal tedavi başlatılmasını desteklediği bildirilmiştir (39). Başka bir çalışmada, Leon ve arkadaşları (32) başvuru öncesi cerrahi, total parenteral beslenme, ağır sepsis ve multifokal kolonizasyon gibi risk faktörlerinin değerlendirilmesiyle bir *Candida* skorlama sistemi önermiştir. Puanlama sistemine göre sınır değeri 2.5'in üzerindeki, antifungal profilaksi tedavisinden fayda görebilecek yüksek riskli hastalardır (32,33). Bir başka çalışmada ise sistemik antibiyotik tedavisi, total parenteral beslenme, diyaliz, steroid veya immünoşüpresif ajan kullanımı, majör cerrahi veya pankreatit ve santral venöz kateter varlığının risk faktörü olarak ele alındığı bir skorlama sistemi üzerinden kandidemi riski hesaplanmaya çalışılmıştır (40).

### İnvazif *Candida* İnfeksiyonlarına Karşı Antifungal Profilaksi

İnvazif *Candida* infeksiyonlarının mortalitesinin yüksek olması ve tanı koymadaki zorluk da düşünüldüğünde, tedaviye erkenden başlanması ve hatta bazı hastalarda profilaksi uygulanması gerekebilir. Profilaksi, herhangi bir belirti, semptom veya mikrobiyolojik kanıtı olmayan, klinik tanısı olmayan ancak yüksek risk altındaki kişileri kapsar. Yapılan bir çalışmada flukonazol verilmesinin gastrointestinal sistem (GIS) perforasyonu olan hastalarda *Candida* peritonitini %50 oranında azalttığı gösterilmiştir (41). Profilaksi uygulanmasının invazif kandidoz gelişmesi olasılığını azalttığı, ancak sağkalım üzerinde çok etkili olmadığı konusunda görüşler de mevcuttur (42). Ayrıca flukonazol kullanımıyla azol direnci artabileceği veya flukonazole doğal dirençli patojenlerle infeksiyonlar ortaya çıkabileceği için flukonazolün gereksiz kullanımından kaçınılmalıdır. Bu nedenle antifungal profilaksiye, invazif fungal infeksiyonların görülme sıklığının en az %10 olduğu yüksek riskli hasta gruplarında başlanması uygun bulunmuştur (43). İnvazif kandidoz riski yüksek olan YBÜ hastalarında profilaksi uygulanması Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) tarafından onaylanmıştır. IDSA kılavuzunun önerisine göre invazif kandidoz insidansı yüksek (>%5) olan yetişkin YBÜ hastalarında flukonazol 800 mg İV yükleme, sonrasında 400 mg İV dozda kullanılabilir. Flukonazol alamayan hastalarda alternatif tedavi ekinokandin olabilir. Bunun dışında klorheksidinle günlük temizlik de düşünülebilir (44). Yüksek risk grupları arasında akut nekrotizan pankreatit, tekrarlayan gastrointestinal perforasyonlar, anastomoz kaçağı olanlar ve

solid organ veya alojenik kök hücre transplantasyonu olan hastalar bulunur. Avrupa İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Derneği (ESCMID) önerilerine göre profilaksi önerilen hastalar ise yakın zamanda abdominal cerrahi geçirmiş ve tekrarlayan gastrointestinal perforasyonlar veya anastomoz kaçağı olanlardır (45).

### İnvazif *Candida* İnfeksiyonlarının Tedavisinde Genel İlkeler

Ampirik tedavi uygulaması, antifungal tedavi için kılavuzların da desteklediği bir yaklaşımdır. Ampirik tedavide özellikle riskli hastalarda hastanın klinik durumu, infeksiyon belirtileri ve semptomlarına göre, infeksiyon geliştiği düşünülen hastalarda, olası etken ve duyarlılığı düşünülerek tedavi başlanır. YBÜ'de takipli, 3-7 günlük antibiyotik tedavisine yanıtızsız, *Candida* türleriyle kolonize, batin cerrahisi, anastomoz kaçağı, pankreatiti olan, ciddi durumdaki ve ağır sepsisli hastalarda ampirik tedavi gündeme gelir. Buradaki sorunun gecikmesi olasılığıdır.

YBÜ hastalarındaki ampirik tedavinin kandidemi ve mortalite üzerinde etkili olduğu gösterilmemiştir (46,47). Bu durum, erken dönemde infeksiyonun varlığını destekleyen testlerin geliştirilerek, bunlara dayalı bir tedavi seçeneğini, yani preemtif tedaviyi gündeme getirmiştir. Preemtif tedavi yaklaşımında radyolojik ve serolojik tanı metodlarının sürveyansıyla hastalığa erken dönemde müdahale amaçlanmaktadır. Mantar varlığının, daha gerçek infeksiyon bulguları ortaya çıkmadan mikrobiyolojik olarak ve biyobelirteçlerle kanıtlanmasına dayanır. Bunlar arasında kültür teknikleriyle *Candida* Kl veya *Candida* skorunun hesaplanmasının yanı sıra PCR teknikleri ve 1,3-β-D-glukan, mannan/anti-mannan antikoru, *C. albicans* germ tüpü antikoru (CAGTA) gibi biyobelirteçler vardır. Erken tedavideki problemler ise antifungallerin maliyeti, toksisite riski ve direnç gelişmesi olasılığıdır. Klinik risk faktörleri ve farklı bölgelerde *Candida* kolonizasyonu olsa da genel durumu stabil olan hastalarda preemtif tedavi için henüz bir indikasyon yoktur. Seçilecek antifungalı belirlemede o bölgede, hastanede, hatta o ünite de en sık görülen etkene yönelik epidemiyolojik veriler, olası etkenin duyarlılığı, hastanın alta yatan hastalıkları, daha önceki kullanılan antifungal tedavi, hastalığın ciddiyeti ve tutulum bölgesi yol gösterir (45).

IDSA kılavuzlarına göre risk faktörü olan ve sepsis bulguları olan hastalarda en kısa sürede antifungal tedaviye başlanmalıdır. Başlangıç tedavisinde genel olarak ekinokandinler önerilmektedir. Aslında flukonazol kandidemide hâlâ en sık kullanılan ve etkili bir seçenektir. Ancak azole doğal veya kazanılmış direnç gösteren etkenlerin giderek artışı ve fungistatik oluşu, flukonazolün ampirik tedavideki kullanımını kısıtlamaktadır. Daha önce azole maruz kalmamış, azole dirençli *Candida* türüyle kolonize olmayan hastalarda ve *albicans* dışı *Candida* oranının düşük olduğu YBÜ'lerde ampirik tedavide flukonazol seçilebilir (13,44). AmB'nin lipid formülasyonu da diğer antifungallerin kullanılmadığı durumlarda bir alternatif olabilir. Ortalama tedavi süresi iki hafta olup, ampirik tedaviye 4-5 günde klinik yanıt olmayan ve ampirik tedaviye başlandıktan sonraki dönemde invazif kandidoz bulgusu saptanmamış, yüksek negatif prediktif değeri olan kültür dışı tanı

yöntemleri negatif sonuçlanmışsa tedaviyi kesmek gerekebilir (44). ESCMID kılavuzunda da fungemi düşünüldüğünde erken dönemde başlanacak tedavinin mortalite üzerinde olumlu etkisinin olacağı vurgulanmıştır. Ancak tedavi başlanması için uygun zaman ve antifungal konusunda net veri olmadığı belirtilmiştir (45).

Ampirik tedavide vorikonazol kullanımı tartışmalıdır. Çünkü flukonazole göre pahalıdır; ilaç-ilaç etkileşimi ve yan etkileri ampirik tedavide ilk seçenek oluşunu engellemektedir. Ekinokandinlerin verilemediği veya hastalık bölgesi açısından uygun olmadığı durumlarda bir alternatif olabilir. Çünkü flukonazol direnci olsa da bazı suşlar vorikonazole duyarlı olabilir. Örneğin *C. krusei* gibi etkenlerde ardışık oral tedavide bir seçenek olabilir (44).

Belgelenmiş *Candida* infeksiyonlarında hastaya, kliniğe uygun, etkene uygun antifungal seçimi yapılabilir. Kandidemide kan kültürlerinde sinyal pozitifliği saptanıp, maya üremesi gösterildiği anda tedaviye başlanmalıdır. Tür tanımlaması ve duyarlılık sonuçlarına göre değişiklik yapılabilir. Steril bölgeden alınan biyopsi veya aspirasyon materyalinin histopatolojik incelemesinde maya görülmesi veya klinik ve radyolojik olarak infeksiyonla uyumlu olan hastada, steril bir bölgeden, aseptik koşullarda alınan örnekte *Candida* spp. üremesi, hedefe yönelik antifungal tedaviyi gerektirir. ESCMID kılavuzu stabil olmayan hastalarda ilk olarak ekinokandin kullanımını önermekte, IDSA kılavuzu ise stabil olan hastalarda flukonazol; stabil olmayan veya yakın zamanda flukonazol kullanılmış hastalarda ekinokandin önermektedir (44,45). Azol ve ekinokandin direncinden şüphelenilen olgularda ise lipozomal AmB önerilir.

Genel olarak *Candida* türlerinin pek çoğu ekinokandinlere duyarlıdır. Ekinokandinle mantarın eradikasyonunun daha iyi olduğu, kandidemi persistans oranının daha düşük, klinik başarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (48,49). *C. parapsilosis* suşlarının ekinokandin için minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK)'nun daha yüksek olduğu bildirilmiş, fakat klinik ve mikrobiyolojik yanıtlar arasında bir fark bulunmamıştır (50,51). Başka bir çalışmada anidulafunginin fungemideki eradikasyon oranının flukonazolden daha düşük olduğu saptanmıştır (52).

Hastalık bölgesi de ilaç tercihinde önemlidir. Örneğin idrar yoluna ekinokandin grubu antifungallerin geçişinin olmaması idrar yolu infeksiyonlarında kullanımlarını sınırlamaktadır. Benzer şekilde göz tutulumunda ekinokandin penetrasyonu az olduğu için azol tercih edilir.

Kandidozlu hastalarda kaynak kontrolü için kateter, implante edilmiş kalp pili gibi aletlerin değişimi önemlidir. Özellikle *C. parapsilosis* etkeni ise dirençli biyofilm yapabildiği göz önüne alınarak kateter çıkarılmalıdır (53). İlk 48 saatte uygun antifungal verilmesiyle birlikte kateterin çekilmesi mortaliteyi azaltmaktadır (54). Çeşitli nedenlerle kateterin değiştirilemediği durumlarda biyofilm üzerine daha etkili antifungal tercihi yapılabilir. Örneğin kaspofungin, mikafungin ve lipozomal AmB biyofilm içindeki patojene etkilidir (55). *Candida* infeksiyonlarında tedaviye 48-72 saat içinde yanıt vermeyen olgularda metastatik infeksiyon odakları araştırılmalıdır. Kan kültüründe *Candida* üremesi olanlarda ardışık kan kültürleri alınmalı; endokardit açısından kalp, en-

doftalmi açısından fundoskopik muayeneyle göz değerlendirilmelidir. Ayrıca yanıt alınamayan olgularda direnç profili göz önünde bulundurulmalı; dozun yetersiz olabileceği dikkate alınmalıdır (14). Endoftalmi açısından değerlendirmenin, IDSA rehberinde nötropenik olmayan hastalarda tanı sonrası ilk hafta içinde, nötropenikse nötrofil sayısı düzeldikten sonra; Alman rehberinde ise antifungal tedavi kesilmeden önce yapılması önerilmiştir (44,56).

Hastalarda tedavi süresi belirlemede kültür sonucu negatif olarak bildirilene dek en az günde bir kan kültürü alınması önerilir (45). Organ tutulumunun olmadığı durumlarda yeterli tedavi için negatif kan kültüründen sonraki 2 hafta ilaca devam edilmelidir. Ampirik tedavi başladıktan sonra kültür sonucuna göre tedavi değişikliği yapılabilir. Daha dar spektrumlu antifungal tercih edilebilir (14,44,45). Klinik olarak stabil hastalarda IDSA rehberine göre genellikle 5-7 gün sonra, ESCMID kılavuzuna göre 10 gün sonra eğer suş duyarlı ise ve tekrarlayan kan kültürü sonuçlarında üreme yoksa ekino-kandinden veya AmB'den flukonazole geçiş önerilir. Azole duyarlı *C. glabrata* suşlarında ise yüksek doz flukonazol (800 mg) veya vorikonazole (200-300 mg) geçilebilir. Yukarıda da belirtildiği gibi *C. krusei* gibi etkenlerde ardışık oral tedavide vorikonazol bir seçenek olabilir (44,45).

## Lokal *Candida* Enfeksiyonlarında Antifungal Tedavi Yaklaşımları

### İdrar Yolu Enfeksiyonları

*Candida* türleri fungus topuyla komplike olan asandan bir pyelonefrite yol açabilir; üriner sisteme hematogen yolla da yayılabilir. YBÜ'de izlenen sondalı hastalar düşünülecek olursa, idrar yolu örneğinde *Candida* izolasyonunda önemli nokta, izolatin kolonizan mı etken mi olduğunun ayırt edilmesi ve tedavi gerektirip gerektirmediğidir. Bu konuda idrar tetkikinde pyüri varlığı yol gösteremeyebilir. Çünkü hastaların %25'indeki pyüri bakteriyel koinfeksiyon varlığını gösterebilir. Genel yaklaşım, asemptomatik olan hastalarda idrar sondasının değiştirilmesinin yeterli olduğudur. Ancak idrar yolu enfeksiyonu bulgusu olmasa da nedeni bilinmeyen sepsisi veya ateşi olan nötropenik hastalardaki ve 1500 gramın altında düşük doğum ağırlıklı bebeklerdeki kandidüri, bir kandidemi göstergesi olabileceğinden ya da hastaya invazif işlem uygulanacaksa sistemik hastalık riski açısından tedavi vermek gerekli olabilir (44). Dikkat edilmesi gereken nokta, seçilecek antifungalın üriner sistemde yeterli konsantrasyona ulaşabilecek bir ajan olmasıdır. AmB'nin lipid formülasyonu idrarda yeterli konsantrasyona ulaşamayabilir. Bu nedenle üriner sistem enfeksiyonunda kullanılması önerilmez (44,57). Benzer şekilde ekino-kandinlerin aktif formunun idrara geçişinin az olmasından dolayı üriner sistem enfeksiyonlarında yeri pek yoktur (44). Ancak hematogen yolla geçiş olduğu düşünülen ve sadece böbrekte lokalize olan enfeksiyonlarda başarılı olabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur (58). Ürolojik prosedür uygulanacak olanlara oral flukonazol 400 mg veya AmB deoksikolat 0.3-0.6 mg/kg işlem öncesi ve sonrası uygulanması önerilir. Tedavide ise flukonazole duyarlı mikroorganizmalar için 2 hafta oral flukonazol 200 mg/gün, *C. krusei* ve flukonazole dirençli

*C. glabrata* enfeksiyonları için 1-7 gün AmB deoksikolat 0.3-0.6 mg/kg önerilir. AmB deoksikolatla 5 gün mesane irigasyonunun dirençli mikroorganizmalara karşı işe yarayabileceği belirtilmiştir. Üriner sistemi tıkayan nedenin ortadan kaldırılması önemlidir. Miselyum ve mayaların birikimiyle oluşan fungus topları mesane veya böbrekte tıkanmaya sebep olup tedavi başarısızlığına neden olabilir. Bu nedenle görüntüleme yardımcı olabilir (45). Fungus topu saptandığında cerrahi girişim uygulanması önceliklidir (44,45). ESCMID kılavuzunda, pyelonefrit için duyarlı suşlara karşı flukonazol; IDSA kılavuzundan farklı olarak, dirençli suşlara karşı lipozomal AmB (A öneri gücünde), bunların yanı sıra 9-28 gün kaspofungin (C öneri gücünde) önerilmektedir (45).

### Akciğer Enfeksiyonları

Balgamda yaygın olarak izole edilen mayaların etken olarak kabul edilmesi tartışmalıdır. Bağışıklığı zayıflamamış bir hastada *Candida* pnömonisi nadir görülür. Nitekim YBÜ hastalarından balgam kültüründe *Candida* spp. saptananların %25'inden daha azında bir pnömoni olduğu gösterilebilmiştir (14). *Candida* pnömonisinin kesin tanısı için akciğer biyopsisi ve patolojik inceleme gereklidir; geliştiği zaman *Candida* pnömonisi acil tedavi gerektiren zor bir durumdur (45). Nötropeni, immün sistemi baskılayıcı ilaç kullanımı ve bağışıklığı zayıflamış hastalarda eğer *Candida* pnömonisiyle uyumlu klinik ve radyolojik bulgular varsa ve pnömoniyi açıklayacak başka bir neden bulunamıyorsa antifungal tedavi verilebilir. Bunun yanı sıra hastada kandidemi ve yaygın *Candida* enfeksiyonu düşünülüyorsa balgamda *Candida* izolasyonu anlamlı olabilir (14). Antifungal seçiminde tüm antifungaller akciğer dokusuna yeterli geçişe sahip olduğu için hastanın altta yatan hastalığı, karaciğer ve böbrek fonksiyonları ve etkenin duyarlılığı önem kazanmaktadır.

### Göz Tutulumları

Duyarlı suşlar için flukonazol veya vorikonazol tercih edilebilir. Bunların yanı sıra AmB deoksikolat ve ardışık olarak flukonazol verilebilir (48). Lipozomal AmB ile ilgili yayınlar çelişkilidir. IDSA kılavuzunda azole dirençli suşlar için alternatif tedavide lipozomal AmB yer almaktadır (44). Vitreal tutulumda sistemik tedavinin yanı sıra vitrektomiyle birlikte intraküler AmB uygulaması önerilir (45). Tedavi süresi en az 4-6 hafta olmalıdır (44).

### Merkezi Sinir Sistemi Tutulumları

Başlangıç tedavisi olarak 10 hafta flusitozin ve lipozomal AmB, daha sonra flukonazol tedavisi önerilir. Tedavi tüm semptomlar ve radyolojik bulgular düzelene dek sürmelidir (44). Yüksek doz flukonazol tedavisi de önerilir (45). Ancak vorikonazol tedavisiyle ilgili bilgiler çelişkilidir. Vorikonazolün beyin dokusunda dağılımı iyi olmasına rağmen beyin omurilik sıvısındaki konsantrasyonu düşüktür (59). Alman Hematoloji ve Onkoloji Derneği kılavuzunda hematoloji ve onkoloji hastalarında İV vorikonazol öneri gücü ve kanıt kalitesi CIII olacak şekilde önerilmiştir (60). Merkezi sinir sistemi tutulumunda infekte cihazlar çıkarılmalıdır. Eğer ventriküler cihazlar çıkarılmıyorsa ventrikül içine AmB deoksikolat 0.01-0.5 mg, 2 ml %5 dekstroz içinde uygulanabilir (44).

### **İnfektif Endokarditler**

Cerrahi girişim öncelikli tedavi olup, antifungal olarak ESCMID kılavuzu lipozomal AmB ve flusitozin tedavisi, IDSA ise bunun yanı sıra alternatif tedavide yüksek doz ekinokandin (kaspofungin 150 mg/gün, mikafungin 150 mg/gün, anidulafungin 200 mg/gün) önermektedir. Duyarlı *Candida* üremesi olan, kan kültüründe *Candida* negatifliği sağlanan, klinik durumu stabil hastalarda ardışık tedavide İV flukonazol 400-800 mg önerilir. Flukonazole duyarlı olmayıp, diğer azollere duyarlı suşlarda, ardışık tedavide, oral vorikonazol ve posakonazol de seçenekler arasındadır. Tedavi süresi cerrahi girişim sonrası en az 6 haftadır. Hatta apse olanlarda daha uzun sürebilir. Eğer kapak değişimi yapılmıyorsa ardışık tedavide önerilen doz flukonazolla uzun süreli baskılama tedavisi önerilir. Doğal ve yapay kapaklar için benzer öneriler geçerlidir. "Pacemaker" ve implante edilebilen kardiyak cihazlarda öncelikli olan yabancı cismin çıkarılmasıdır. Tedavi endokarditle benzerdir. Ancak çıkarılmayacak ventrikül destek cihazı söz konusu olduğunda cihaz kaldığı süre boyunca kronik baskılayıcı tedavi önerilir (44,45).

### **Gastrointestinal Sistem İnfeksiyonları**

Tanısı cerrahi girişim veya aspirasyonla elde edilen pürülan veya nekrotik örneklerde kültürde *Candida* varlığının saptanmasıyla konulur. Yakın dönemde abdominal ameliyat geçirmiş olanlardaki anastomoz kaçaklarında ve nekrotizan pankreatit dahil kandidemi risk faktörleri olanlarda ampirik tedavi düşünülmelidir. Uygun drenaj veya debridmanla kaynak kontrolü önemlidir. Tedavisi kandidemiyle aynı olup, süresi kaynak kontrolü ve yanıtı göre belirlenmektedir (45).

### **Süpüratif Tromboflebitler**

Kateterin çıkarılması ve drenaj önerilir. Lipozomal AmB veya flukonazol veya ekinokandin (kaspofungin 150 mg/gün, mikafungin 150 mg/gün, anidulafungin 200 mg/gün) tedavileri önerilir. Trombozun gerilemesi, klinik ve kültür sonuçları da desteklerse, tedavi süresini belirleyebilir; eğer eşlik eden kandidemi de varsa kan kültürü negatifleştikten sonra en az 2 hafta tedavi verilir (45).

### **Kemik ve Eklem İnfeksiyonları**

IDSA rehberine göre osteomyelit durumunda toplam 6-12 ay, septik artritte toplam 6 hafta flukonazol 400 mg/gün (6 mg/kg/gün) veya en az iki hafta ekinokandin (kaspofungin 70/50 mg/gün, mikafungin 100 mg/gün, anidulafungin 100 mg/gün), sonrasında flukonazol tedavileri önerilir. Lipozomal AmB tedavisi daha az tercih edilen bir tedavidir (44). ESCMID rehberinde ise 6-12 ay flukonazol (400 mg) veya 2-6 hafta lipozomal AmB (3 mg/kg/gün), takiben 5-11 ay flukonazol önerilmiştir. Bunların dışında 6 haftadan uzun süre posakonazol 800 mg, 6-12 hafta vorikonazol 6 mg/kg (CRP düzeyi ve eritrosit sedimentasyon hızı normale dönene dek) veya 3 hafta kaspofungin 100 mg, takiben 4 haftadan uzun süre flukonazol 400 mg, olgu sunumlarıyla desteklenmiş diğer tedavi seçenekleri arasındadır (45). Her iki rehberde de özellikle septik artritte cerrahi uygulanması, protez varlığında çıkarılması, çıkarılmıyorsa uzun süreli flukonazol baskılaması önerilmektedir (44,45).

### ***Candida* Türlerine Bağlı İnfeksiyonlarda Antifungal Seçimi**

Azol, poliyen ve ekinokandinlerden oluşan 3 ana antifungal grubu mevcuttur. Antifungal seçiminde, epidemiyolojik sonuçlar, etkenin duyarlılığı, infeksiyonun bölgesi dışında, hastanın karaciğer ve böbrek fonksiyonları, ilaç-ilaç etkileşimi yönünden aldığı immünoşüpresif ve diğer ilaçlar ve tabii ki maliyet önemlidir. Genel olarak azoller *Candida* türlerine karşı fungistatik iken, AmB ve ekinokandinler ise fungisiddir (61). Vasküler cihazların çıkarılmadığı durumlarda biyofilm içinde etkin olup olmaması da ilaç seçiminde yol gösterir. Antifungallerle ilgili genel bir durum ilaçların lipofilik olup, proteine yüksek oranda bağlanmaları, hastalıklarla ilişkili patofizyolojik değişikliklerin doku veya kanda uygun konsantrasyona ulaşmayı engelleyip, klinik başarısızlığa sebep olabilmeleridir. Örneğin sepsiste mikrovasküler yetersizlik nedeniyle flukonazolün hedef doku interstisyel sıvıdaki düzeyi düşük olabilir; böylece etkinliği azalabilir. Antifungaller genellikle karaciğerde metabolize edilseler de renal replasman tedavisiyle klirensleri etkilebilir. Bu durum özellikle böbrek ve karaciğer fonksiyonları bozulmuş olan YBÜ hastalarında önem kazanmaktadır. Flukonazol tedavisinde renal replasman tedavisi varlığında daha yüksek doz uygulanması gerekirken, ekinokandinler renal replasman tedavisinden çok etkilenmez. Ancak yüksek oranda proteine bağlandığı için hipoalbuminemi durumunda farmakokinetiği belirgin olarak değişir (17,62,63). Azol grubu antifungallerin kritik ve kritik olmayan hastalardaki farmakokinetiğini karşılaştıran veriler, <6 mg/kg altındaki dozlarda flukonazolün eğri altında kalan alan (AUC)/MİK hedefine ulaşamaması nedeniyle standard idame dozunun bu seviyede olması gerektiğini düşündürmüştür. Vorikonazolün en az AmB deoksikolat kadar etkili olduğu saptanmış, ancak kullanımında en önemli nokta, ilaç-ilaç etkileşimi ve kan düzeyidir (64,65). İlaç düzeyi takibi, antifungallerin doz uygulamalarında önemlidir (17,65,66). Bu nedenle ilaç dozu hastaların özelliklerine göre kişiselleştirilmelidir. Kombinasyon tedavisinin kurtarma tedavisinde başarılı olduğuna dair yayınlar mevcuttur. Ancak henüz net bir fikir birliği yoktur (2).

### **Antifungal Tedavide İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Konsültasyonunun Rolü**

Karmaşık ve maliyetli bir konu olan YBÜ'de antifungal tedavi seçiminin infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji konsültasyonu ile yapılması önemlidir. Örneğin Amado ve arkadaşları (67)'nin 2008-2013 yıllarını kapsayan çalışmasında, çeşitli türlere bağlı kandidemisi olan hastalarda infeksiyon hastalıkları bölümüne danışılmasının, seçilen antifungal ilaç sınıfı ve kullanım süresi üzerine ve her nedene bağlı 90 günlük mortalite üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Kandideminin tedavisinde flukonazol kullanımının, infeksiyon hastalıkları konsültasyonu istenenlerde (%67.7), istenmeyenlere göre (%27.4) anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p<0.0001$ ). Genel tedavi süresinin, infeksiyon hastalıkları bölümüne danışılanlarda daha uzun olduğu gösterilmiş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0.0885$ ). İnfeksiyon hastalıkları konsültasyonu olan hastalardaki mor-

talite oranı, konsültasyonu olmayanlara göre daha düşük olarak izlenmiştir (%43.2'e karşılık %61.1). Çalışmada, ekinokandin başlanan olguların %53.5'inde enfeksiyon hastalıkları bölümüne danışılmasıyla birlikte ortalama 3.6 gün sonra flukonazole geçilmiştir. Enfeksiyon hastalıklarına danışılmadığında, olguların %71'inde ekinokandin tedavisine ihtiyaç duyulduğuna dair net kanıt olmadığı halde, ekinokandin tedavisi sürdürülmüş ve bunun da önemli ölçüde artan ilaç maliyetlerine yol açtığı belirtilmiştir.

Sonuç olarak, *Candida* enfeksiyonları, özellikle tanısının zor olması, en kısa sürede tedavi başlanması gerekliliği, mortalitesinin ve ilaç maliyetinin yüksek olması ve uygunsuz tedaviyle dirençli suşların ortaya çıkma olasılığı dolayısıyla önemlidir. Uygun tedavi düzenlenmesi ve idamesinde pek çok parametrenin dikkate alınması gerekir ve uzmanlık gerektirir. Bu nedenle tedavinin enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanı kontrolünde düzenlenmesi önerilir. Her hasta için tedavi seçeneklerinin özelleşmesi gerektiği de göz ardı edilmemelidir.

#### Çıkar Çatışması

Yazar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

#### Kaynaklar

- Matthaiou DK, Christodouloupoulou T, Dimopoulos G. How to treat fungal infections in ICU patients. *BMC Infect Dis.* 2015; 15: 205. [CrossRef]
- Mean M, Marchetti O, Calandra T. Bench-to bedside review: Candida infections in the intensive care unit. *Crit Care.* 2008; 12(1): 204. [CrossRef]
- Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis.* 2004; 38(3): 311-20. [CrossRef]
- Gürcüoğlu E, Ener B, Akalın H, et al. Epidemiology of nosocomial candidaemia in a university hospital: a 12-year study. *Epidemiol Infect.* 2010; 138(9): 1328-35. [CrossRef]
- Kazak E, Akın H, Ener B, et al. An investigation of Candida species isolated from blood cultures during 17 years in a university hospital. *Mycoses.* 2014; 57(10): 623-9. [CrossRef]
- 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]
- Tabah A, Koulenti D, Laupland K, et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study. *Intensive Care Med.* 2012; 38(12): 1930-45. [CrossRef]
- Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in Candida bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(4): O245-54. [CrossRef]
- Baykara N, Akalın H, Arslantaş MK, et al. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study. *Crit Care.* 2018; 22(1): 93. [CrossRef]
- Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis.* 2003; 37(9): 1172-7. [CrossRef]
- Colombo AL, Guimaraes T, Sukienik T, et al. Prognostic factors and historical trends in the epidemiology of candidemia in critically ill patients: an analysis of five multicenter studies sequentially conducted over a 9-year period. *Intensive Care Med.* 2014; 40(10): 1489-98. [CrossRef]
- Kett DK, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL; Extended Prevalence of Infection in ICU Study (EPIC II) Group of Investigators. Candida bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med.* 2011; 39(4): 665-7. [CrossRef]
- Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, et al. Worrying trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002-2010). *Intensive Care Med.* 2014; 40(9): 1303-12. [CrossRef]
- Ashley ES. Fungal infections in the intensive care unit. In: *Pharmacotherapy Self-Assessment Program (PSAP): Critical and Urgent Care.* Seventh ed. Book 2. Lenexa, KS: American College of Clinical Pharmacy, 2010: 61-73.
- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(3): 309-17. [CrossRef]
- Alp S, Arıkan-Akdaglı S, Gülmez D, Ascioğlu S, Uzun O, Akova M. Epidemiology of candidemia in a tertiary care university hospital: a ten-year experience with 381 candidemi episodes between 2001-2010. *Mycoses.* 2015; 58(8): 498-505. [CrossRef]
- Calandra T, Roberts JA, Antonelli M, Basetti M, Vincent JL. Diagnosis and management of invasive candidiasis in the ICU: an updated approach to an old enemy. *Crit Care.* 2016; 20(1): 125-30. [CrossRef]
- Arıkan-Akdaglı S, Gülmez D, Doğan Ö, et al. First multicenter report of in vitro resistance rates in candidemia isolates in Turkey. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019; 18: 230-4. [CrossRef]
- Oxman DA, Chow JK, Frenzl G, et al. Candidemia associated with decreased in vitro fluconazole susceptibility: is Candida speciation predictive of the susceptibility pattern? *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65(7): 1460-5. [CrossRef]
- Cortegiani A, Misseri G, Fasciana T, Giammanco A, Giarratano A, Chowdhary A. Epidemiology, clinical characteristics, resistance, and treatment of infections by Candida auris. *J Intensive Care.* 2018; 6: 69. [CrossRef]
- Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of Candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49(9): 3640-5. [CrossRef]
- He S, Hang JP, Zhang L, Wang F, Zhang DC, Gong FH. A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of serum 1,3- $\beta$ -D-glucan for invasive fungal infection: focus on cutoff levels. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015; 48(4): 351-61. [CrossRef]
- Posteraro B, De Pascale G, Tumbarello M, et al. Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: a prospective comparison of (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-glucan assay, Candida score, and colonization index. *Crit Care.* 2011; 15(5): R249. [CrossRef]
- Jaijakul S, Vazquez JA, Swanson RN, Ostrosky-Zeichner L. (1,3)- $\beta$ -D-glucan as a prognostic marker of treatment response in invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(4): 521-6. [CrossRef]
- Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C, Third European Conference on Infections in Leukemia Group. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care.* 2010; 14(6): R222. [CrossRef]
- Petrikos G, Christofilopoulou S, Tentolouris NK, Charvalos EA, Kosmidis CJ, Daikos GL. Value of measuring serum procalcitonin, C-reactive protein, and mannan antigens to distinguish fungal from bacterial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24(4): 272-5. [CrossRef]

27. Fu Y, Chen J, Cai B, *et al.* The use of PCT, CRP, IL-6 and SAA in critically ill patients for an early distinction between candidemia and gram positive/negative bacteremia. *J Infect.* 2012; 64(4): 438-40. [CrossRef]
28. Akin H, Akalin H, Budak F, *et al.* Alterations of serum cytokine levels and their relation with inflammatory markers in candidemia. *Med Mycol.* 2015; 53(3): 258-68. [CrossRef]
29. Yang SP, Chen YY, Hsu HS, Wang FD, Chen LY, Fung CP. A risk factor analysis of healthcare-associated fungal infections in an intensive care unit: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2013; 13: 10. [CrossRef]
30. Holley A, Dulhunty J, Blot S, *et al.* Temporal trends, risk factors and outcomes in albicans and non-albicans candidaemia: an international epidemiological study in four multidisciplinary intensive care units. *Int J Antimicrob Agents.* 2009; 33(6): 554.e1-7. [CrossRef]
31. Jorda-Marcos R, Alvarez-Lerma F, Jurado M, *et al.* Risk factors for candidaemia in critically ill patients: a prospective surveillance study. *Mycoses.* 2007; 50(4): 302-10. [CrossRef]
32. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, *et al.* A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in non-neutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med.* 2006; 34(3): 730-7. [CrossRef]
33. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, *et al.* Usefulness of the "Candida score" for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2009; 37(5): 1624-33. [CrossRef]
34. Chakrabarti A, Sood P, Rudramurthy SM, *et al.* Incidence, characteristics and outcome of ICU-acquired candidemia in India. *Intensive Care Med.* 2015; 41(2): 285-95. [CrossRef]
35. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, *et al.* Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clin Infect Dis.* 2001; 33(2): 177-86. [CrossRef]
36. Bouza E, Muñoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents.* 2008; 32(Suppl. 2): 87-91. [CrossRef]
37. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care.* 2010; 16(5): 445-52. [CrossRef]
38. Gürcüoğlu E, Akalin H, Ener B, Gedikoğlu S. Colonisation in adult patients with nosocomial candidemia. *Mycoses.* 2012; 55(3): 269-75. [CrossRef]
39. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* 1994; 220(6): 751-8. [CrossRef]
40. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, *et al.* Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007; 26(4): 271-6. [CrossRef]
41. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Systematic review and meta-analysis of antifungal agents for preventing fungal infections in liver transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006; 25(9): 549-61. [CrossRef]
42. Playford EG, Lipman J, Sorrell TC. Prophylaxis, empirical and preemptive treatment of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16(5): 470-4. [CrossRef]
43. Dupont H, Mahjoub Y, Chouaki T, Lorne E, Zogheib E. Antifungal prevention of systemic candidiasis in immunocompetent ICU adults: systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Crit Care Med.* 2017; 45(11): 1937-45. [CrossRef]
44. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, *et al.* Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 62(4): e1-50 [CrossRef]
45. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, *et al.* ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18(7): 19-37. [CrossRef]
46. Bailly S, Bouadma L, Azoulay E, *et al.* Failure of empirical systemic antifungal therapy in mechanically ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 191(10): 1139-46. [CrossRef]
47. Mognhieh R, Kanafani ZA, Kanj SS. Antifungal use in intensive care units: another uncertainty that highlights the need for precision medicine. *J Thorac Dis.* 2016; 8(12): E1672-5. [CrossRef]
48. Lin KY, Chen PY, Chuang YC, *et al.* Effectiveness of echinocandins versus fluconazole for treatment of persistent candidemia: A time-dependent analysis. *J Infect.* 2018; 77(3): 242-8. [CrossRef]
49. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, *et al.* Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(8): 1110-22. [CrossRef]
50. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, *et al.* Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2002; 347(25): 2020-9. [CrossRef]
51. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, *et al.* Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(7): 883-93. [CrossRef]
52. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, *et al.* Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2007; 356(24): 2472-82. [CrossRef]
53. Beed M, Sherman R, Holden S. Fungal infections and critically ill adults. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain.* 2014; 14(6): 262-7. [CrossRef]
54. Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, García-Cabrera E, Ruiz Pérez de Pipaón M, Hernández-Caballero C, Lepe-Jiménez JA. Impact on hospital mortality of catheter removal and adequate antifungal therapy in *Candida* spp. bloodstream infections. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68(1): 206-13. [CrossRef]
55. Kuhn DM, George T, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46(6): 1773-80. [CrossRef]
56. Ruhnke M, Rickerts V, Cornely OA, *et al.* Diagnosis and therapy of *Candida* infections: joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Mycoses.* 2011; 54(4): 279-310. [CrossRef]
57. Agustin J, Lacson S, Raffalli J, Aguero-Rosenfeld ME, Wormser GP. Failure of a lipid amphotericin B preparation to eradicate candiduria: preliminary findings based on three cases. *Clin Infect Dis.* 1999; 29(3): 686-7. [CrossRef]
58. Sobel JD, Bradshaw SK, Lipka CJ, Kartsonis NA. Caspofungin in the treatment of symptomatic candiduria. *Clin Infect Dis.* 2007; 44(5): e46-9. [CrossRef]
59. Weiler S, Fiegl D, MacFarland R, *et al.* Human tissue distribution of voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(2): 925-8. [CrossRef]
60. Schmidt-Hieber M, Silling G, Schalk E, *et al.* CNS infections in patients with hematological disorders (including allogeneic stem-cell transplantation) - Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol.* 2016; 27(7): 1207-25. [CrossRef]



61. Wong-Beringer A, Kriengkauykiat J. Systemic antifungal therapy: new options, new challenges. *Pharmacotherapy*. 2003; 23(11): 1441-62. [\[CrossRef\]](#)
62. Muilwijk EW, Schouten JA, van Leeuwen HJ, et al. Pharmacokinetics of caspofungin in ICU patients. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69(12): 3294-9. [\[CrossRef\]](#)
63. Grau S, Luque S, Campillo N, et al. Plasma and peritoneal fluid population pharmacokinetics of micafungin in post-surgical patients with severe peritonitis. *J Antimicrob Chemother*. 2015; 70(10): 2854-61. [\[CrossRef\]](#)
64. Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(5): 630-7. [\[CrossRef\]](#)
65. Smith J, Safdar N, Knasinski V, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50(4): 1570-2. [\[CrossRef\]](#)
66. Sinnollareddy MG, Roberts JA, Lipman J, et al. Pharmacokinetic variability and exposures of fluconazole, anidulafungin, and caspofungin in intensive care unit patients: data from multinational Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit (DALI) patients study. *Crit Care*. 2015; 19: 33. [\[CrossRef\]](#)
67. Amado C, Blair P, Keiser J, Siegel MO. The impact of infectious diseases consultation on the choice of antifungal therapy in patients with candidemia. *Infect Dis Clin Pract*. 2017; 25(1): 33-6. [\[CrossRef\]](#)