

Pulmoner Kandidiyaz

Halis Akalın

Özet: *Candida türlerine bağlı enfeksiyonlar özellikle yoğun bakım ünitelerindeki kritik hastalarda ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda görülmektedir. İnvazif Candida enfeksiyonları içinde en sık kandidemi görülmektedir. Pulmoner kandidiyaz ise oldukça nadirdir. Candida spp. bağışıklığı baskılanmış hastalarda pnömoni ayırıcı tanısında sıklıkla düşünülmesine karşın, kesin tanısı zordur ve histopatolojik olarak doğrulanmayı gerektirir. Balgam ve diğer alt solunum yolu örneklerinden Candida spp. izolasyonunun tanı değeri tartışmalıdır.*

Anahtar Sözcükler: *Candida enfeksiyonları, Candida pnömonisi.*

Summary: *Pulmonary candidiasis. Infections due to Candida spp. are seen especially in critically ill patients in intensive care units and immunocompromised patients. Candidemia is most frequently seen among the invasive Candida infections. Pulmonary candidiasis is rare. Diagnosis of pulmonary candidiasis is difficult although it is frequently considered differential diagnosis of pneumonia in immunocompromised patients and requires histopathological confirmation. The diagnostic value of Candida spp. isolation from sputum or specimens of lower respiratory tract is controversial.*

Key Words: *Candida infections, Candida pneumonia.*

Giriş

Candida türleri normal floranın bir üyesi olarak oral kavite, gastrointestinal kanal, cilt, genitouriner kanal ve hatta solunum yollarında bulunabilen fırsatçı mantarlardır. *Candida* türleri deri ve mukozaları tutan yüzeysel enfeksiyonlardan yaşamı tehdit eden invazif enfeksiyonlara kadar değişen geniş bir spektrumda enfeksiyonlara neden olur (1,2).

Epidemioloji ve Patogenez

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastaların artışı ile 1960'lı yıllardan itibaren invazif *Candida* enfeksiyonları artış göstermiştir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Sistemi (NNIS) verileri; fungal kan dolaşımı enfeksiyonlarının 1980-1990 yılları arasında hastaneden taburcu olan 1000 hasta başına 0.1'den 0.5'e ulaştığını göstermektedir. Bu çalışmada fungal kan dolaşımı enfeksiyonlarının %85.6'sında etken *Candida* spp. olarak saptanmıştır. Aynı sistem verilerine göre 1980'den 1989 yılına kadar *Candida* spp.'ye bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarında hastanelerin tipine bağlı olarak 1.8 ile 5.9 arasında değişen bir artış saptanmıştır. 1986-1989 yılları arasında ise, *Candida* spp. tüm kan dolaşımı enfeksiyonlarının %8'inde etken olarak dördüncü sırada yer almıştır. ABD'de bulunan M.D. Anderson Kanseri Merkezi verilerine bakıldığında ise 1988-1992 yılları arasındaki hematogen kandidiyaz insidansının 1000 başvuruya dört-altı arasında olduğu görülmektedir. Bu yüksek oran hastanenin onkolojik hastalara bakım verme özelliğini yansıtmaktadır (3).

Yine NNIS verilerine göre 1980-1990 yılları arasında yoğun bakım ünitelerinde gelişen tüm hastane enfeksiyonlarının %10.1'inden *Candida* spp.'nin sorumlu olduğu ve bu dönemde tüm hastane enfeksiyonlarında kandidemilerin beş kat, *Candi-*

da'ya bağlı üriner sistem enfeksiyonlarının iki kat ve *Candida* pnömonilerinin 1.6 kat arttığı rapor edilmiştir (1).

Tayvan'da bulunan bir üniversite hastanesinde histopatolojik incelemeye dayanılarak tanı konulan olguların alındığı çalışmada, 1988 yılında beş olan fungal pnömoni sayısı 1997 yılında 30 olarak saptanmıştır. Bu çalışmadaki 10 yıllık dönemde (1988-1997) 140 fungal pnömoni tanımlanmıştır. Bu olguların 20'sinde etken *Candida* spp. olarak bulunmuştur (4).

Yapılan çalışmalarda ventilatör ile ilişkili pnömoni düşünülen yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında solunum yolu örneklerinden fungusların izole edilme oranları (*Candida* spp. de dahil) %3.5-4.5 arasında bulunmuştur. Yine YBÜ'de takip edilen hastalarda yapılan postmortem çalışmalarda akciğer dokü örneklerinin kültürlerinde izole edilen mikroorganizmaların %7-17'sinin mayalar olduğu gösterilmiştir (5).

Candida pnömonileri bağışıklığı baskılanmış hastalarda bile nadir olarak ortaya çıkmaktadır. Kanseri varlığında, nötropeni, kemoterapi alanlarda, hematolojik malignitesi olanlarda veya organ transplant hastalarında gelişen *Candida* pnömonisi immün sistemde ciddi bir baskılanmaya işaret etmektedir. Bunun dışında *Candida* pnömonileri daha çok YBÜ'de olan veya operasyon sonrası dönemde bulunan hastalarda bildirilmiştir. *Candida* pnömonileri diabetes mellitus'u olan veya alkol bağımlısı veya kronik akciğer parenkim hasarı olan ve belirgin immün yetmezliği olmayan hastalarda da tanımlanmıştır. Uzun süreli steroid kullanan hastalar da bu yönden yüksek bir risk altındadır (1,6,7).

Fagon ve arkadaşları (8) YBÜ'de takip edilen ve *Candida* spp.'ye bağlı pnömoni veya kolonizasyonu olan kritik hastalarda önceden antibiyotik kullanımı veya steroid kullanımının daha sık olduğunu saptamışlardır.

Candida pnömonilerinin patogenezinde iki farklı yol mevcuttur. Birincisi kolonize olmuş *Candida*'ları içeren orofarinks

içeriğinin aspirasyonudur (primer pnömoni) ve bu nadir olarak oluşur. İkincisi ve daha sık görüleni ise, hematogen yol ile yayılan *Candida*'ların akciğerde ve aynı zamanda diğer birçok organda lezyonlar oluşturmasıdır (9).

Mononükleer fagositler ve nötrofiller genel olarak *Candida* spp.'ye karşı savunmada yer alan en önemli hücrelerdir. Yapılan deneysel çalışmalarda alveolar makrofajların da önemli bir rol oynadıkları gösterilmiştir (1). Yine yapılan deneysel çalışmalarda pulmoner surfaktan protein D'nin *C. albicans*'a karşı ilk basamak savunmada görev aldığı gösterilmiştir (10).

Kanser hastalarında yapılan otopsi çalışmalarında; sistemik kandidiyazı ve akciğer belirtileri olan bağışıklığı kırılmış hastalardaki akciğer patolojisi, mayaları içeren lökositler ile birlikte damarların bulunduğu nekrotizan vaskülit lezyonlarını göstermektedir. Buna karşın, sistemik kandidiyazın olmadığı hastalarda ise akciğer lezyonları alveol tutulumunu gösterir; fakat vaskülit yoktur (1).

Klinik Özellikler

Pulmoner kandidiyaz fokal bir infiltrasyon, hematogen yayılım gösteren hastalarda difüz bilateral miliyer yayılım veya nadir olarak aspergillomadan ayırt edilemeyen bir mantar topu şeklinde ortaya çıkabilir. Diğer belirti ve bulgular; öksürük, ateş, solunum sıkıntısı ve bazen hemoptizidir. Primer *Candida* pnömonilerinde en önemli klinik belirtiler ateş ve tışıne olarak bildirilmiştir. Bu hastalarda plevra tutulumuna bağlı göğüs ağrısı olabilir. Disemine hastalığı olanlarda cilt lezyonları, endoftalmi ve karaciğer metastazları da görülebilir (6,11-13).

Bağışıklığı kırılmış hastalardaki invazif fungal infeksiyonların tanımlarında bir uzlaşma sağlanmıştır. Bu uzlaşma raporuna göre kanıtlanmış pulmoner kandidiyaz için histopatolojik tanı (müköz membranlar dışındaki dokulardan) gereklidir. Bununla birlikte, bu uzlaşma raporuna göre kanıtlanmış invazif fungal infeksiyonlar (mayalar) için idrar, sinüsler ve müköz membranlar hariç normal olarak steril ve klinik veya radyolojik olarak infeksiyonla uyumlu bir bölgeden steril yöntemle alınan örnekte üreme olması da yeterlidir. Bu durumu pulmoner kandidiyaz için düşündüğümüzde klinik veya radyolojik olarak pnömoni varlığında plevral sıvıda *Candida* spp. üremesi de kanıtlanmış infeksiyon için yeterlidir. Olası (probable) ve mümkün (possible) pulmoner kandidiyaz açısından bu kriterlere sırasıyla bakıldığında ise; olası pulmoner kandidiyaz için konağa ait faktörlerin biri + kandidemi veya üriner kateter yokluğunda iki farklı idrar kültüründe *Candida* spp. üremesi veya *Candida* silendirlerinin görülmesi + alt solunum yolu ile ilgili bir major (veya iki minor) klinik bulgu varlığı; mümkün pulmoner kandidiyaz için ise konağa ait faktörlerin biri + kandidemi veya üriner kateter yokluğunda iki farklı idrar kültüründe *Candida* spp. üremesi veya *Candida* silendirlerinin görülmesi veya alt solunum yolu ile ilgili bir major (veya iki minor) klinik bulgu varlığı gereklidir. Bu tanımların sürveyans ve ortak dilin kullanılması amacı ile oluşturulmuş olduğu ve klinikte tanı koymak için veya dışlama kriteri olarak kullanılmaması gerektiği unutulmamalıdır (14).

Bağışıklığı kırılmamış ve kritik hastalığı nedeniyle yoğun bakımda takip edilen hastalarda ise yukarıdaki gibi tanımlar için henüz uzlaşma yoktur. İnvazif kandidiyaz teriminin birbiri-

ne yakın fakat ayrı iki farklı durumu tanımladığı düşünülebilir. Bunlar kandidemi ve sistemik (veya disemine) kandidiyazdır. Kandidemi kan kültüründe *Candida* spp. üremesidir. Disemine kandidiyaz ise normal olarak steril ve birbirine komşu olmayan bölgelerden kültür veya histopatoloji ile invazyonun gösterilmesidir. Bu bulgular hematogen yayılımın varlığını gösterir ve pulmoner kandidiyaz genellikle hematogen yayılım sonucu gelişmektedir (12).

Tanı

Candida spp. bağışıklığı kırılmış hastalarda oluşan pnömonilerde sıklıkla ayırıcı tanıda düşünülmesine karşın kesin tanısı kolay değildir ve histopatolojik olarak doğrulamayı gerektirir. Genel olarak bakıldığında solunum yollarının *Candida* spp. ile kolonizasyonu gerçek *Candida* pnömonilerinin her iki formuna göre oldukça sık görülen bir durumdur. Bağışıklığı kırılmış bir hastada alt solunum yolu ile ilgili belirti ve bulgular acil olarak bir PA akciğer grafisi incelemesini gerektirir. Subakut başlayan fokal veya multifokal konsolidasyonlar bir fungal infeksiyon için destekleyicidir. Bununla birlikte pulmoner kandidiyaz difüz bir infiltrasyon ile ortaya çıkabilir ve bu radyolojik görünüm aspergilloz, *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi, sitomegalovirus ve diğer viral infeksiyonlar, miliyer tüberküloz ve infeksiyöz olmayan durumlarda da olabileceğinden ayırıcı tanı yapılması gereklidir. Bilgisayarlı tomografi, PA grafilere daha duyarlıdır ve PA grafilere infiltrasyon yokluğunda veya bu yöntemle görülemeyen değişikliklerde oldukça yararlıdır. Febril nötropenisi olan ve üç-beş günlük antibakteriyel tedaviye rağmen ateşi devam eden hastalarda akciğer bilgisayarlı tomografisi mutlaka yapılmalıdır. Bilgisayarlı tomografi ayrıca biyopsi gibi invazif işlemlerin yapılabilmesine yardımcı olabilir. Difüz infiltrasyonlarda bronkoalveolar lavaj örneğinin incelemesi tanıya yardımcı olabilir (9,15,16).

C. albicans'ın eozinofilik pnömoni de yapabileceği akıldan tutulmalıdır (17).

Balgam ve diğer alt solunum yolu örnekleri kültürlerinden *Candida* spp. üremesinin tanı değeri oldukça tartışmalıdır. Orofarinks ve gastrointestinal kanalda kolonize olan *Candida*'lar solunum yollarına yayılabilir ve sonuçta alveollere ulaşabilir. Bundan dolayı endobronşial örnekler pozitif olduğu halde pnömoniyeye ait klinik veya patolojik bulgu saptanamaz (1).

El-Ebiary ve arkadaşları (5)'nin nötropenik olmayan, 72 saatten fazla olmak üzere mekanik ventilasyon desteğinde olan ve 21'inde akciğer grafisinde infiltrasyon olan 25 hastada yaptıkları bir çalışmada; ölümden hemen sonra hastalar mekanik ventilasyondan ayrılmamış ve endotrakeal aspirat (ETA), korunmuş fırça yöntemi (PSB), korunmuş bronkoalveolar lavaj (p-BAL), bronkoskopi kılavuzluğunda akciğer biyopsisi (hasta başına iki örnek) ve kör biyopsi (birçok farklı akciğer bölgesinden-ortalama hasta başına 14 örnek) örnekleri alınmıştır. 10 hastanın (%40) pulmoner biyopsi örneğinde *Candida* spp. üremesi saptanmıştır. 25 hastanın sadece ikisinde (%8) pulmoner kandidiyaz kanıtlanmıştır (birinde histopatolojik olarak, diğeri ise plevral sıvıda *Candida* spp. üremesi ile). Biyopsi örneğinde *Candida* spp. üremeyen 15 hastanın hiçbirinde histopatolojik olarak *Candida* pnömonisi saptanmamıştır. Kanıtlanmış iki pulmoner kandidiyaz olgusu dikkate alındığında ETA,

PSB, p-BAL, kılavuz eşliğinde biyopsi ve kör biyopsi için duyarlılık sırasıyla %100, %50, %50, %75 ve %100; özgülük ise %67, %55, %70, %33 ve %20 olarak bulunmuştur. *Candida* spp. açısından kantitatif olarak bu yöntemler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sonuçta bu çalışmada kantitatif kültürlerin gerçek pulmoner kandidiyaz tanısında yeterli olmadığı gösterilmiştir.

Rello ve arkadaşları (18)'nin nötropenik olmayan 37 hastada yaptıkları bir çalışmada bronkoskopik örneklerdeki anlamlı (PSB \geq 1000 kob/ml) üremelerin pulmoner kandidiyaz tanısı için yararlı olmadığı saptanmıştır.

Kontoyiannis ve arkadaşları (19)'nin kanserli hastalarda yaptıkları bir çalışmada ise 1995-1999 yılları arasında 676 hastaya otopsi yapılmış ve 254 olguda (%38) histopatolojik olarak pnömoni saptanmış ve bu 254 olgunun 36'sında ise (%14) pulmoner kandidiyaz histopatolojik olarak gösterilmiştir. Retrospektif olarak bu 254 olgunun ölmeden önceki son dört hafta içinde alınmış olan balgam ve BAL kültür sonuçları incelenmiş ve pulmoner kandidiyaz olarak kesin tanı alan olgular dikate alınarak yapılan değerlendirmede balgam ve BAL kültürlerinin pulmoner kandidiyaz tanısı için duyarlılıkları sırasıyla %85 ve %71, özgülükleri ise sırasıyla %60 ve %57 olarak bulunmuştur. Pozitif prediktif değer sırasıyla %42 ve %29, negatif prediktif değer ise %93 ve %89 olarak bulunmuştur.

Saito ve arkadaşları (20) ise BAL sonuçlarının akut lösemisi ve pnömonisi olan hasta grubunda pulmoner kandidiyaz tanısı açısından duyarlılık ve özgülüğünü sırasıyla %75 ve %100 olarak bulmuşlardır.

Von Eiff ve arkadaşları (21) ise histopatolojik olarak kanıtlanmış 10 *Candida* pnömonisinin yedisinde BAL ile tanı konulabildiğini bildirmişlerdir.

Wood ve arkadaşları (22) travma geçirmiş kritik hastalarda BAL örneğinde 100 000 kob/ml'nin altındaki *Candida* üremelerinde antifungal tedaviye gerek olmadığını göstermişlerdir.

Yukarıdaki çalışmalara bakıldığında solunum yolu örneklerinde *Candida* spp. üremesi her ne kadar pulmoner kandidiyaz tanısı açısından çok değerli olmasa da, solunum yollarındaki kolonizasyon sistemik kandidiyaz için bir risk faktörü olabilir.

Pittet ve arkadaşları (23) yaptıkları bir çalışmada *Candida* kolonizasyonunun derin yerleşimli kandidiyaz için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişler; farklı anatomik bölgelerden (trakea, idrar, cilt, dışkı, cerrahi yaralar ve drenaj sıvısı gibi) alınan örneklerdeki üremelerin, kolonizasyon indeksinin (pozitif bölge sayısı/kültür alınan bölge sayısı) hesaplanmasında kullanılabileceğini bildirmişler ve kolonizasyon indeksi 0.5'ten büyük olan hastalarda derin yerleşimli *Candida* infeksiyonu gelişme riskini artmış olarak saptamışlardır.

145 kandidemi olgusunun incelendiği bir çalışmada; kandidemi saptanmadan önce hastaların 31'inde (%21.4) *Candida* spp. ile kolonizasyon saptanmıştır. En sık kolonizasyon saptanan mikrobiyolojik örnekler idrar ve solunum yolu örnekleri olarak bulunmuştur (24).

Tedavi

Maligniteli ve/veya Nötropenik Hastalar

Malignitesi olan hastalardaki primer *Candida* pnömonilerinde mortalite oldukça yüksektir. Bu hastalardaki invazif

Candida infeksiyonlarının başarılı olarak tedavi edilmesinde erken tanı ve etkin bir tedavi oldukça önem taşır. Klinik şüphe varlığında, tanı çalışmaları devam ederken ampirik antifungal tedavi başlanmalıdır (25-27).

Primer *Candida* pnömonilerinin çoğunun amfoterisin-B'nin 0.7-1 mg/kg/gün dozunda verilmesi ile tedavisinin yapılabildiği bildirilmiştir. Hematojen yayılma bağlı kandidiyaz (akut disemine kandidiyaz) ile birlikte olan sekonder pnömonilerde ise tedavi akut disemine kandidiyaz (hematojen kandidiyaz) gibi yapılmalıdır (28,29).

Lequaglie ve arkadaşları (30) özofagus veya akciğer malignitesi olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada; *Candida tropicalis*'in neden olduğu yedi pulmoner kandidiyaz olgusunu lipozomal amfoterisin-B 1-2.2 mg/kg/gün (günlük en yüksek toplam doz 100 mg) şeklinde 10 günlük bir sürede başarı ile tedavi ettiklerini bildirmişlerdir.

Bağıışıklığı Kırılmamış Hastalar

Alt solunum yolu örneklerinden *Candida* spp. izolasyonu primer pnömoniden çok kolonizasyonu yansıtır. YBÜ'lerde takip edilen hastalarda bu kolonizasyon kolaylıkla oluşabilir. İn-vazif kandidiyaz için diğer risk faktörleri bulunmadığı sürece antifungal tedavi gerekmez. Birbirine komşu olmayan anatomik bölgelerdeki (idrar ve balgam gibi) multipl anatomik bölge kolonizasyonu kandidemi gelişimi açısından çok önemli bir prediktif faktördür ve kritik hastalarda antifungal tedavi başlanması açısından bir uyarıcı olabilir (31).

Pittet ve arkadaşları (23) kolonizasyon indeksinin %50 ve üzerinde olmasının anlamlı olarak infeksiyon-kolonizasyon ayırımı yaptığını saptamışlardır; fakat bu kolonizasyon indeksi geniş prospektif klinik çalışmalarda denenmemiştir. Kolonizasyon indeksinin temel alınarak preemtif antifungal tedavi başlanması, risk faktörlerine dayanılarak profilaksi yapılmasına göre daha objektif görünmektedir ve gereksiz antifungal kullanımının ve yarattığı direnç probleminin önüne geçebilir (12,32).

Bu hastalardaki *Candida* pnömonilerinde amfoterisin-B 0.6 mg/kg/gün kullanılabilir. Flukonazole dirençli bir *Candida* spp. infeksiyonu düşünülmeyen durumlarda flukonazol (başlangıçta 12 mg/kg/gün ve daha sonra 6 mg/kg/gün, ayrıca uygun klinik durumda IV'den PO tedaviye geçilebilir) alternatif olabilir. Lipid formülünde amfoterisin-B kullanımını gereken durumlarda ise 1.5 mg/kg/gün verilebilir (33).

Genel olarak pulmoner kandidiyaz için tedavi süreleri konusunda kanıtı dayanan açık bir öneri yoktur ve bu durumda en uygun yol hastaların durumuna göre tedavi süresinin ayarlanması gibi gözükmektedir.

Kaynaklar

1. Azoulay E, Schlemmer B. Candida in lung specimens from non-neutropenic ICU patients: infection and colonization? In: Vincent JL, ed. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin: Springer, 2003: 188-98
2. Eggiman P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 685-702
3. Hobson RP. The global epidemiology of invasive *Candida* infections-is the tide turning? *J Hosp Infect* 2003; 55: 159-68
4. Chen KY, Ko SC, Hsueh PR, Luh KT, Yang PC. Pulmonary fungal infection. Emphasis on microbiological spectra, patient outco-

- me, and prognostic factors. *Chest* 2001; 120: 177-84
5. El-Ebiary M, Torres A, Fabregas N, *et al.* Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 583-90
 6. Owens MW, Green DS, George RB. Treatment of fungal pneumonia. <http://www.chestnet.org/education/pneu/vol15/lesson22.html>
 7. Blaschke S, Don M, Schillinger W, Ruchel R. *Candida* pneumonia in patients without definitive immunodeficiency. *Mycoses* 2002; 45(Suppl 3): 22-6
 8. Fagon JY, Lavarde A, Novara G. Nosocomial *Candida* infections of the lower respiratory tract in ICU patients [Abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; A650
 9. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, *et al.* Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 662-78
 10. van Rozendaal BAWM, van Spriegel AB, van de Winkel JGJ, Hagsman HP. Role of pulmonary surfactant protein D in innate defense against *Candida albicans*. *J Infect Dis* 2000; 182: 917-22
 11. Shelly MA, Poe RH, Kapner LB. Pulmonary mycetoma due to *Candida albicans*: case report and review. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 133-5
 12. Eggiman P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 685-702
 13. Petrocheilou-Paschou V, Georgilis K, Kontoyannis D, *et al.* Pneumonia due to *Candida krusei*. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 806-9
 14. Aşçıoğlu S, Rex HJ, Pauw B de, *et al.* Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7-14
 15. Denning DW, Evans EGV, Kibbler CC, *et al.* Guidelines for the investigation of invasive fungal infections in haematological malignancy and solid organ transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 424-36
 16. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, *et al.* 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-51
 17. Matsuno O, Ueno T, Takenaka R, *et al.* Acute eosinophilic pneumonia caused by *Candida albicans*. *Respir Med* 2007; 101: 1609-12
 18. Rello J, Esandi MA, Diaz E, Mariscal D, Gallego M, Valles J. The role of *Candida* sp isolated from bronchoscopic samples in nonneutropenic patients. *Chest* 1998; 114: 146-9
 19. Kontoyiannis DP, Reddy BT, Torres HA, *et al.* Pulmonary candidiasis in patients with cancer: an autopsy study. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 400-3
 20. Saito H, Anaissie EJ, Morice RC, Dekmezian R, Bodey GP. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary infiltration patients with acute leukemia. *Chest* 1988; 94(4): 745-9
 21. von Eiff M, Roos N, Fegeler W, *et al.* Hospital-acquired *Candida* and *Aspergillus* pneumonia-diagnostic approaches and clinical findings. *J Hosp Infect* 1996; 32(1): 17-28
 22. Wood GC, Mueller EW, Croce MA, Boucher BA, Fabian TC. *Candida* sp. isolated from bronchoalveolar lavage: clinical significance in critically ill trauma patients. *Intensive Care Med* 2006; 32: 599-603
 23. 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
 24. Viudes A, Peman J, Canton E, Ubeda P, Lopez-Ribot JL, Gobernado M. Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 767-74
 25. Haron E, Vartivarian S, Anaissie E, Dekmezian R, Bodey GP. Primary *Candida* pneumonia. Experience at a large cancer center and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72(3): 137-42
 26. Groll AH, Walsh TJ. Invasive fungal infections in the neutropenic cancer patient. *Abstr Hematol Oncol* 2003; 6(1): 18-26
 27. Bag R. Fungal pneumonias in transplant recipients. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 193-8
 28. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, *et al.* Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38(2): 161-89
 29. Saubolle MA. Fungal pneumonias. *Semin Respir Infect* 2000; 15(2): 162-77
 30. Lequaglie C. Liposomal amphotericin B (Ambisome): efficacy and safety of low-dose therapy in pulmonary fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49(Suppl): 49-50
 31. Munoz P, Burillo A, Bouza E. Criteria used when initiating antifungal therapy against *Candida* spp. in the intensive care unit. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15: 83-90
 32. Heslet L, Mosgaard F, Tvede M. Fungal infection in critically ill patients. In: Vincent JL, ed. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin: Springer, 2001: 162-74
 33. Eggiman P, Garbino J, Pittet D. Management of *Candida* species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 772-85