

Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalarda *Candida* İnfeksiyonları: Nasıl Tanıyabiliriz?

Candida Infections in Intensive Care Unit Patients: How to Diagnose?

Beliz Bilgili 

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Candida infeksiyonu, yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde morbidite ve mortalite artışıyla ilişkili ciddi bir problemdir. Çoklu risk faktörlerinin ve ağır hastalıkların varlığı hastaları YBÜ'lerde mantar infeksiyonlarına karşı savunmasız bırakmaktadır. Etkin bir tedaviye erkenden başlamak için *Candida* infeksiyonlarının tanısının hızla koyulması gereklidir. Kritik hastada eşlik eden hastalıklar ve kompleks klinik durumlar nedeniyle *Candida* infeksiyonlarının tanısı, klinisyenler için oldukça zorlayıcı bir süreçtir. Etkenin kan kültürü, steril vücut sıvıları ve dokuda gösterilmesiyle veya histopatolojik olarak tanı konulmasının yanı sıra fungal ajanlara yönelik biyobelirteçler ve hastaya ait çeşitli risk faktörleri de klinik değerlendirmeye birlikte tanı amaçlı olarak kullanılmaktadır.

Klimik Dergisi 2019; 32(Özel Sayı 2): 135-9.

Anahtar Sözcükler: Kandidiyaz, kritik hastalık, biyobelirteçler.

Abstract

Candida infection is a serious problem associated with increased morbidity and mortality in intensive care unit (ICU). Multiple risk factors and severe diseases make patients vulnerable to fungal infections in ICUs. Diagnosis of *Candida* infections should be established rapidly in order to initiate the efficient treatment early. Diagnosis of *Candida* infections is a very challenging process for clinicians due to comorbidities and complex clinical conditions in the critically ill patients. Growth of the agent in blood, sterile body fluid and tissue cultures or histopathological diagnosis are the main methods for the diagnosis. The biomarkers for fungal agents and various risk factors of the patient are also used for diagnostic purposes with clinical evaluation.

Klimik Dergisi 2019; 32(Suppl. 2): 135-9.

Key Words: Candidiasis, critical illness, biomarkers.

Giriş

Candida infeksiyonu yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde morbidite ve mortalite artışıyla ilişkili ciddi bir problemdir. Çoklu risk faktörlerinin ve ağır hastalıkların varlığı hastaları YBÜ'lerde mantar infeksiyonlarına karşı savunmasız bırakmaktadır. Popülasyon yaşlandıkça ve yandaş hastalıkları olan hastaların yaşamları arttıkça, bu infeksiyon oranlarının artmaya devam etmesi beklenmektedir (1). YBÜ infeksiyonlarının %17'si *Candida* spp. kaynaklıdır (2). İnvazif kandidoz (İK)'un klinik spektrumunda en sık görülen durum kandidemidir. Kandidemi kan dolaşımı infeksiyonları arasında dördüncü en sık görülendir ve YBÜ hastalarında diğer servis hastalarına göre insidansı 10 kat daha fazladır. Kandidemiyle ilişkili ölüm oranlarının YBÜ hastalarında yaklaşık %40-60 ve

septik şoklu hastalarda %80-90 olduğu bildirilmiştir (1-3). Kan kültürü alınmasından antifungal tedavi başlanıcına kadar geçen zaman mortalite üzerinde etkilidir; 12 saatten daha kısa sürede tedavi başlanan hastalarda, başlanmayan hastalara göre mortalite azalmaktadır (4). Etkin bir tedaviye erkenden başlamak için *Candida* infeksiyonlarının tanısının hızla koyulması gereklidir. Kritik hastada yandaş hastalıklar ve kompleks klinik durumlar nedeniyle *Candida* infeksiyonlarının tanısı, klinisyenler için oldukça zorlayıcı bir süreçtir. Etkenin kan kültürü, steril vücut sıvıları ve dokuda gösterilmesinin veya histopatolojik tanı konulmasının yanı sıra fungal ajanlara yönelik biyobelirteçler ve hastaya ait çeşitli risk faktörleri de klinik değerlendirmeye birlikte tanı amaçlı olarak kullanılmaktadır.

ORCID iD of the author: B.B. 0000-0003-3466-0771

Cite this article as: Bilgili B. [Candida infections in intensive care unit patients: how to diagnose?]. *Klimik Derg.* 2019; 32(Suppl. 2): 135-9. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Beliz Bilgili, Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Başbüyük, Maltepe, İstanbul, Türkiye

E-posta/E-mail: belizbilgili@gmail.com

(Geliş / Received: 22 Mayıs / May 2019; Kabul / Accepted: 13 Temmuz / July 2019)

DOI: 10.5152/kd.2019.57

Candida İnfeksiyonlarının Kültüre Dayalı Laboratuvar Tanısı

İK'nin erken ve doğru tanısında çeşitli laboratuvar yöntemleri kullanılmaktadır. Kan ve steril vücut sıvısı kültürleri veya derin dokuda histopatolojik tanı, altın standarddır (5). Ancak kültürlerin geç sonuçlanması, etkin bir tedavinin başlanmasını geciktireceği gibi kritik hastaların çoğu histopatolojik tanı veya doku kültürleri için gerekli derin doku örneklemeye işlemlerini tolere edemez. İK, şu üç durumu kapsar: [1] derin yerleşimli kandidozla ilişkili olmayan kandidemi (en sık görülen form), [2] derin yerleşimli kandidozla ilişkili kandidemi, [3] kandidemi olmaksızın derin yerleşimli kandidoz (6).

İK'de pozitif kan kültürü canlı *Candida* hücrelerini ortaya koyar. Negatif kan kültürü ise dolaşımda *Candida* olmadığını yansıtabildiği gibi, alınan miktardaki kan örneğinde canlı *Candida* konsantrasyonunun yetersiz olmasına, mikroorganizmaların dolaşıma aralıklı salınımına veya kandidemi olmadan derin yerleşimli kandidoz varlığına da bağlı olabilir. İK'de %50 hastada pozitif olan kan kültürlerinin duyarlılığı, kan kültürü tekniklerindeki gelişmelerle birlikte en fazla %70'e kadar çıkabilmiştir (7). Kan kültürünün bir diğer kısıtlılığı, pozitif üreme sonuçlarının ortalama 2-3 gün içinde alınması, hatta bu sürenin 8 güne kadar uzayabilmesidir (8).

Candida İnfeksiyonlarının Kültüre Dayalı Olmayan Laboratuvar Tanısı

Kültüre dayalı tanı testlerin düşük duyarlılığı ve derin yerleşimli kandidozda doku kültürü ve histopatolojik tanının rutin olarak kullanılmasındaki güçlükler nedeniyle, erken tanı ve tedavinin yönlendirilmesi amacıyla, yeni biyobelirteçler ve *Candida* DNA'sını belirleyen polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemleri de kullanılabilir. Bu amaçla kullanılan biyobelirteçler, β -D-glukan (BDG) ve mannan/anti-mannan antijen ve antikorlarıdır.

β -D-Glukan

BDG, *Candida* ve diğer funguslarda hücre duvarı bileşenidir. 11 çalışma içeren bir meta-analizde BDG'nin İK tanısı için duyarlılığı %57-97 ve özgüllüğü %56-93 olarak belirlenmiştir (9). Nötropenik olmayan kritik hastaları içeren, dokümanite kandidemi ve/veya intraabdominal kandidoz varlığında BDG'nin tanısal doğruluğunu test eden çalışmalarda, negatif öngörü değeri %77'nin üzerinde (10,11); Posteraro ve arkadaşları (12)'nin yaptığı çalışmada ise %98.7 olarak bulunmuştur. Bu çalışmaların hepsinde BDG eşik değeri 80 pg/ml olarak belirlenmiştir. BDG pozitifliği intraabdominal kandidozda 5 gün erken tanı konulmasını sağladığı gibi, hastalık ciddiyeti ve hasta sonuçlarıyla korelasyon göstermiştir. Optimal sonuçlar için birbirini takip eden iki test sonucunda pozitiflik gösterilmelidir (10). İki çalışmada BDG düzeylerinin tedavi başarısıyla korelasyon gösterdiği ortaya konmuş olsa da BDG düzeylerinin kinetik değişiklikleri hakkındaki veriler yetersizdir (10,13). BDG düzeylerinin izlenmesiyle antifungal tedavi yönetimi yapılabilmesi için ileri klinik çalışmalara gereksinim vardır.

İK tanısında BDG kullanımı, kültürlerle yardımcı test olarak Avrupa İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Derneği (ESCMID) kılavuzunda (kanıt düzeyi II) öneri olarak

yer almaktadır (14). BDG, *Candida* için spesifik değildir; diğer mantarların (*Trichosporon* spp., *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp. vb.) hücre duvarında da yer almaktadır. Bu nedenle risk grubundaki hastada BDG pozitifliği durumunda etkenin ortaya konulması için kültüre ihtiyaç vardır (15). Ancak empirik tedaviden fayda görecektir riskli hastayı belirlemede ve yüksek negatif öngörü değeri sayesinde İK'nin dışlanmasında oldukça faydalıdır (16). Diğer fungal infeksiyonlar varlığında yalancı pozitiflik olabileceği gibi, bakteriyel infeksiyonlar, mukozit, bazı antibakteriyel ilaçlar (piperasilin-tazobaktam, amoksisilin-klavulanat), glukan içeren cerrahi objeler, selüloz membranlı hemodiyaliz varlığında da yalancı pozitiflik görülmektedir (15). Kritik hastada yalancı pozitifliğe yol açan durumlarla sıklıkla karşılaşılabilen pozitif BDG testinin kullanımı bu hasta grubunda kısıtlı iken, yüksek negatif öngörü değeri sayesinde negatif BDG testi oldukça değerlidir.

Mannan/Anti-Mannan Antijen ve Antikorları

Mannan antijeni (Mn), *Candida* hücre duvar bileşeni olan polisakarid yapılı mannanı, anti-mannan antikorları (anti-Mn IgG) mannan antijenine karşı oluşan IgG'leri tespit eder. En iyi sonuçlar ikisinin birlikte araştırılmasıyla elde edilir. Nötropenik olmayan kritik hastaları içeren 7 çalışmanın dahil edildiği meta-analiz sonucunda, Mn ve anti-Mn IgG'nin duyarlılıkları %58 ve %93, özgüllükleri %59 ve %83 olarak bulunmuştur. Bu iki test kombine edildiğinde, en iyi performansı *C. albicans*, *C. tropicalis* ve *C. glabrata* için göstermişlerdir (17). ESCMID kılavuzunda Mn ve anti-Mn IgG'nin kombine kullanımı, kandidemi tanısı için önerilirken (kanıt kalitesi düzey II), İK için önerilmemiştir (14). Mn ve anti-Mn IgG'nin günlük klinik pratiğimizde yer alabilmesi için, İK riski yüksek farklı hasta gruplarını dahil eden prospektif çalışmalarla pozitif ve negatif öngörü değerlerinin ortaya konulması gereklidir.

Candida Nükleik Asidinin Belirlenmesi

Candida DNA'sının PCR yöntemiyle saptanması esasına dayanan testler, çok güçlü bir tanı değerine sahiptir (18). PCR, kandideminin erken tanısında kullanılabilir ve cansız mikroorganizmaları da saptayabilir (19). 54 çalışmayı içeren, 4894 hastanın dahil edildiği meta-analizde, 963 kanıtlanmış/olası ve kuşkuolu İK tanısında PCR'in performansı değerlendirilmiştir. Kanıtlanmış/olası İK olgularında duyarlılık %95, özgüllük %92 olarak bulunmuştur. Kuşkuolu İK olgularında PCR ve kan kültürünün duyarlılıkları sırasıyla %85 ve %38 olarak belirlenmiştir. PCR, pozitif kan kültürü sonuçlarından 1 günle 4 hafta arasında değişen süre kadar önce sonuçlanmıştır. *Candida* kolonizasyonu olan hastalarla ilgili veriler, testin özgüllüğünü düşürmüştür (20). PCR yönteminde en büyük engel, ticari olarak ulaşılabilmemesinin kolay olmamasıdır. Bu testler henüz standardize edilmemiş ve çok merkezli çalışmalarla onaylanmamış oldukları için İK erken tanısındaki geçerlilikleri belirsizdir.

T2 Manyetik Rezonans

Nanopartikül bazlı hibridizasyon ve PCR tekniklerinin kombine edildiği T2 manyetik rezonans (T2MR), 1 CFU/ml kadar miktarda bile en sık karşılaşılan beş *Candida* türünü saptayabilir. İK'de özgüllüğünün %99.4 olduğu gösterilmiştir.

T2MR *Candida* paneli, yüksek negatif öngörü değeri ve hızlı sonuç verme (ortalama 4 saat) özellikleriyle ampirik antifungal tedavi alan hasta sayısında azalma sağlayabilir (21,22). T2MR'nin performansı derin yerleşimli kandidoz vakalarında araştırılmamıştır. Yayımlanmış klinik çalışmalarda umut veren bazı kanıtlara rağmen, T2MR'nin kandidemi olmayan İK'deki performansını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Oldukça pahalı bir yöntem olduğu bilinmelidir (23).

Candida İnfeksiyonlarının Tanısında Klinik Yaklaşım

İK tanısında yatak başı kullanıma uygun, yaygın, standardize edilmiş bir laboratuvar yöntemi olmadığı için, tanı ve tedavi, hastaya ait risk faktörlerinin ve kolonizasyon durumunun değerlendirildiği klinik yaklaşımlarla yönlendirilmektedir. Klinik yaklaşımın amacı İK için riskli hastaları belirlemektir.

Risk Faktörleri

Erişkin YBÜ hastalarında İK için risk faktörleri, uzamış YBÜ yatışı, akut böbrek yetmezliği, hemodiyaliz, geniş spektrumlu antibiyotik, santral venöz kateter, total parenteral nütrisyon, ciddi akut pankreatit, abdominal cerrahi, immünoşüpresyon, çok odaklı *Candida* kolonizasyonu (24,25) (Tablo 1). Sık hastane yatışı olan yaşlı hastalarda dünya çapında epidemik hale gelen *Clostridium difficile* infeksiyonu ve karbapenemaz üreten *Klebsiella pneumoniae* kolonizasyonu, kandidemi için belirlenen yeni risk faktörleridir (26,27).

Tablo 1. İnvazif Kandidoz İçin Risk Faktörleri

Risk Faktörleri	
• Uzun yoğun bakım ünitesi yatışı	• Santral venöz kateter
• Akut böbrek yetersizliği	• Total parenteral nütrisyon
• Hemodiyaliz	• Ciddi akut pankreatit
• Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı	• Abdominal cerrahi
• İmmünoşüpresyon	• Çok odaklı <i>Candida</i> kolonizasyonu

Tablo 2. İnvazif Kandidoz Tanısında Klinik Skorlamalar

Skorlama Sistemi	Ölçütler	Yorum
Candida Skoru (35)	Sepsis (2 puan)	Duyarlılık: %81
	Total parenteral nütrisyon (1 puan)	Özgüllük: %74
	Cerrahi (1 puan)	NÖD: %98
	Çok odaklı kolonizasyon (1 puan)	
Ostrosky-Zeichner Formülü (38)	3 majör kriter: mekanik ventilasyon, geniş spektrumlu antibiyotik ve santral venöz kateter varlığı	Duyarlılık: %90
	1 minör kriter: total parenteral nütrisyon, diyaliz, majör cerrahi, pankreatit, steroid veya immünoşüpresif tedavi	Özgüllük: %48 NÖD: %99

NÖD: negatif öngörü değeri.

Kolonizasyon İndeksi

YBÜ'ye yatışta hastaların %5-15'i *Candida* ile kolonize iken, yatış sürecinde bu oran %50-80'e çıkmaktadır. Bu hastaların %5-30'unda İK gelişmektedir. Gastrointestinal sistem kolonizasyonu primer/intraabdominal kandidozda ana rol oynarken, cilt kolonizasyonu ve sağlık çalışanlarının el hijyeni, ekzojen yol olarak kateterle ilişkili *Candida* infeksiyonlarına yol açmaktadır. Primer/intraabdominal kandidozla kateterle ilişkili *Candida* infeksiyonlarını ayırt etmek oldukça önemlidir; çünkü primer kandidozla ilişkili mortalite kateterle ilişkili kandidoza göre çok daha fazladır (28).

Candida kolonizasyonu ile infeksiyon arasındaki ilişki ilk kez Pittet ve arkadaşları (29) tarafından gösterilmiştir. Cilt, gastrointestinal ve ürogenital sistem mukozalarının *Candida* ile kolonizasyonunun değerlendirildiği "kolonizasyon indeksi", İK gelişimi için bağımsız risk faktörüdür. Kolonizasyon indeksi, kolonize bölge sayısının, örnek alınan toplam bölge sayısına bölünmesiyle hesaplanır. Kolonizasyon indeksi ≥ 0.5 değeri, İK tanısından 6 gün önce tüm infekte hastaları saptamıştır (29,30). Kolonizasyon indeksinin klinik yararlılığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Özellikle risk grubundaki hastalarda profilaksi başlanmasıyla kolonizasyonda azalma (31), düzeltilmiş kolonizasyon indeksi >0.4 olan hastalara preemtif tedaviyle İK hızının %7'den %3.6'ya geriletilmesi (32), abdominal cerrahi sonrası kolonizasyon indeksi artışının İK gelişimiyle korelasyonu ortaya konmuştur (33). Medikal hastalarda cerrahi hastalara göre daha yüksek kolonizasyon indeksi olduğu, 7 günden daha uzun yatan 92 medikal hastanın 36'sında kolonizasyon indeksinin >0.5 olduğu ve bu hastaların 6'sında İK geliştiği gösterilmiştir (34). Kolonizasyon indeksi için negatif öngörü değeri %100, pozitif öngörü değeri %66, duyarlılık %64, özgüllük %69.7 olarak bulunmuştur (12).

Klinik Skorlamalar

Skorlama sistemleri, klinik risk faktörleriyle *Candida* kolonizasyon indeksini kombine ederek İK'nin öngörülebilirliğini artırmak amacıyla geliştirilmiştir.

Candida skoru: Leon ve arkadaşları (35)'nin 1699 hastayı içeren prospektif çalışmasında, 97 (%6) hastada İK gelişmiş ve cerrahi varlığı, total parenteral nütrisyon, çok odaklı

kolonizasyon ve sepsis, İK için risk faktörü olarak belirlenmiştir. *Candida* skorunun >2.5 olmasının, İK için %81 duyarlılık, %74 özgüllük, %98 negatif öngörü değeri ve %16 pozitif öngörü değeri gösterdiği bulunmuştur. Skorda sepsis için 2 puan, diğer risk faktörlerine birer puan verilmiştir (Tablo 2). Yedi günden uzun YBÜ yatışı olan, nötropenik olmayan, kolonize hastalardan, *Candida* skoru <3 olanlarda İK gelişme riskinin düşük olduğu bulunmuştur (16). Leroy ve arkadaşları (36) da *Candida* skorunun, hastane kökenli ağır sepsis ya da septik şoku olan 94 YBÜ hastası arasında, erken antifungal tedaviden yararlanacak olanları (skor >3), İK olasılığı çok zayıf olanlardan (skor ≤3) ayırt etmek için bir araç olduğunu doğrulamıştır. *Candida* skorunun İK'yi öngörebilme yeteneği farklı çalışmalarla ortaya konmuş olsa da *Candida* skorunun kılavuzluğunda profilaktik antifungal başlanmasının etkinliğini değerlendiren prospektif bir çalışma yoktur (10,12,16).

Ostrosky-Zeichner formülü: Dört günden daha fazla YBÜ'de yatan, 2890 kanıtlanmış veya kuşkulu İK hastasının dahil edildiği retrospektif bir çalışma sonucunda geliştirilen modelde, 2 majör kriterin (sistemik antibiyotik kullanımı ve santral venöz kateter varlığı) ve 2 minör kriterin (total parenteral nütrisyon, diyaliz, majör cerrahi, pankreatit veya steroid, immünoşüpresif tedavi) varlığı, İK için %34 duyarlılık, %90 özgüllük ve %97 negatif öngörü değeri göstermiştir. Bu modelle İK'lerin %34'ü yakalanabilmiştir (37). Yazarlar, daha sonra bu modeli, 3 majör kriter (mekanik ventilasyon, geniş spektrumlu antibiyotik, santral venöz kateter varlığı), 1 minör kriter (total parenteral nütrisyon, diyaliz, majör cerrahi, pankreatit, steroid veya immünoşüpresif tedavi) olacak şekilde revize ederek %90 duyarlılık, %48 özgüllük ve %99 negatif öngörü değeri elde etmiş ve İK'lerin %90'ını yakalayabilmişlerdir (38) (Tablo 2).

Candida infeksiyonlarında klinik yaklaşım için kullanılan kolonizasyon indeksi ve skorlama sistemlerinin en önemli özellikleri negatif öngörü değerlerinin yüksek olmasıdır. Bu sayede İK riski düşük hastalar belirlenerek gereksiz preempatif/profilaktik antifungal uygulamasından kaçınılması sağlanarak olası direnç gelişimi önlenabilir ve maliyet azaltılabilir.

Sonuç

YBÜ'lerde yüksek morbidite ve mortaliteye sahip *Candida* infeksiyonlarında hasta sonuçlarını iyileştirecek yaklaşımlar, yeni antifungal tedavilerden daha çok, tedavi stratejilerinin uygun hastada en kısa sürede uygulanmasıdır. Tedavi başlanacak hastanın en kısa sürede belirlenebilmesi için klinik risk faktörleriyle kültüre dayalı olmayan laboratuvar testlerinin birlikte kullanımı, klinik yönlendirme için önemlidir. Ancak kültüre dayalı olmayan laboratuvar testlerinin antifungal tedavi sürecinin yönlendirilmesinde kullanımıyla ilgili yeterli bilgi yoktur.

Çıkar Çatışması

Yazar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

1. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, *et al.* Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis.* 2003; 37(9): 1172-7. [CrossRef]
2. Vincent JL, Rello J, Marshall J, *et al.* International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009; 302(21): 2323-9. [CrossRef]
3. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospital: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(3): 309-17. [CrossRef]
4. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until the positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49(9): 3640-5. [CrossRef]
5. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis.* 2013; 56(9): 1284-92. [CrossRef]
6. Schell WA, Benton JL, Smith PB, *et al.* Evaluation of a digital microfluidic real-time PCR platform to detect DNA of *Candida albicans* in blood. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; 31(9): 2237-45. [CrossRef]
7. Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Bennett J, Kullberg BJ. Deeply invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am.* 2002; 16(4): 821-35. [CrossRef]
8. Pfeiffer CD, Samsa GP, Schell WA, Reller LB, Perfect JR, Alexander BD. Quantification of *Candida* CFU in initial positive blood cultures. *J Clin Microbiol.* 2011; 49(8): 2879-83. [CrossRef]
9. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. β -D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(6): 750-70. [CrossRef]
10. Tissot F, Lamoth F, Hauser PM, *et al.* β -glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture negative intra-abdominal candidiasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188(9): 1100-9. [CrossRef]
11. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, *et al.* Value of β -D-glucan and *Candida albicans* germ tube antibody for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in patients with severe abdominal conditions. *Intensive Care Med.* 2012; 38(8): 1315-25. [CrossRef]
12. 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)- β -D-glucan assay, *Candida* score, and colonization index. *Crit Care.* 2011; 15(5): R249. [CrossRef]
13. Jaijakul S, Vazquez JA, Swanson RN, Ostrosky-Zeichner L. (1,3)- β -D-glucan as a prognostic marker of treatment response in invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(4): 521-6. [CrossRef]
14. Cuenca-Estralla M, Verweij PE, Arendup MC, *et al.* ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18(Suppl. 7): 9-18. [CrossRef]
15. Wheat JL. Approach to the diagnosis of invasive aspergillosis and candidiasis. *Clin Chest Med.* 2009; 30(2): 367-77. [CrossRef]
16. 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]
17. 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]

18. McMullan R, Metwally L, Coyle PV, *et al.* A prospective clinical trial of real-time polymerase chain reaction assay for the diagnosis of candidemia in nonneutropenic, critically ill adults. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(6): 890-6. [\[CrossRef\]](#)
19. Khot PD, Fredricks DN. PCR-based diagnosis of human fungal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2009; 7(10): 1201-22. [\[CrossRef\]](#)
20. Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 2011; 49(2): 665-70. [\[CrossRef\]](#)
21. Neely LA, Audeh M, Phung NA, *et al.* T2 magnetic resonance enables nanoparticle-mediated rapid detection of candidemia in whole blood. *Sci Transl Med.* 2013; 5(182): 182ra54. [\[CrossRef\]](#)
22. Mylonakis E, Clancy CJ, Ostrosky-Zeichner L, *et al.* T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2015; 60(6): 892-9. [\[CrossRef\]](#)
23. Zacharioudakis IM, Zervou FN, Mylonakis E. T2 magnetic resonance assay: Overview of available data and clinical implications. *J Fungi (Basel).* 2018; 4(2). pii: E45. [\[CrossRef\]](#)
24. 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. [\[CrossRef\]](#)
25. Jordà-Marcos R, Alvarez-Lerma F, Jurado M, *et al.* Risk factors for candidemia in critically ill patients: a prospective surveillance study. *Mycoses.* 2007; 50(4): 302-10. [\[CrossRef\]](#)
26. Guastalegname M, Russo A, Falcone M, Giuliano S, Venditti M. Candidemia subsequent to severe infection due to *Clostridium difficile*: is there a link? *Clin Infect Dis.* 2013; 57(5): 772-4. [\[CrossRef\]](#)
27. Papadimitriou-Olivgeris M, Spiliopoulou A, Fligou F, *et al.* Association of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* colonization or infection with *Candida* isolation and selection of non-albicans species. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014; 80(3): 227-32. [\[CrossRef\]](#)
28. Leon C, Ostrosky-Zeichner L, Schuster M. What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2014; 40(6): 808-19. [\[CrossRef\]](#)
29. 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. [\[CrossRef\]](#)
30. Eggimann P, Pittet D. *Candida* colonization index and subsequent infection in critically ill surgical patients. 20 years later. *Intensive Care Med.* 2014; 40(10): 1429-48. [\[CrossRef\]](#)
31. Garbino J, Lew PD, Romand JA, Hugonnet S, Auckenthaler R, Pittet D. Prevention of severe *Candida* infections in non-neutropenic, high-risk, critically ill patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination. *Intensive Care Med.* 2002; 28(12): 1708-17. [\[CrossRef\]](#)
32. Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, Tran V, Blasco V, Milloin M, *et al.* Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med.* 2004; 32(12): 2443-9. [\[CrossRef\]](#)
33. Agvald-Ohman C, Klingspor L, Hjelmqvist H, Edlund C. Invasive candidiasis in long-term patients at a multidisciplinary intensive care unit: *Candida* colonization index, risk factors, treatment and outcome. *Scand J Infect Dis.* 2008; 40(2): 145-53. [\[CrossRef\]](#)
34. Charles PE, Dalle F, Aube H, *et al.* *Candida* spp. colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. *Intensive Care Med.* 2005; 31(3): 393-400. [\[CrossRef\]](#)
35. 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. [\[CrossRef\]](#)
36. Leroy G, Lambiotte F, Thévenin D, *et al.* Evaluation of "Candida score" in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. *Ann Intensive Care.* 2011; 1(1): 50. [\[CrossRef\]](#)
37. 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. [\[CrossRef\]](#)
38. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG, Shoham S, *et al.* Improvement of a clinical prediction rule for clinical trials on prophylaxis for invasive candidiasis in intensive care unit. *Mycoses.* 2011; 54(1): 46-51. [\[CrossRef\]](#)