



Yoğun Bakım Ünitesinde Fungal İnfeksiyonlara Yaklaşım

Ömrüm UZUN*

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, ANKARA

Hastanede yatan hastalarda fungal infeksiyonların insidansı son 20 yılda belirgin şekilde artmıştır. Bu artıştan en büyük payı yoğun bakım hastaları almıştır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1984 yılında yapılan ulusal bir araştırmada, hastanede gelişen kan dolaşımına ilişkin infeksiyonlarda *Candida* türleri sekizinci sırayı alırken, 1986-1990 yıllarını kapsayan benzer bir araştırmada koagülaz-negatif stafilokoklar, *Staphylococcus aureus* ve enterokokların ardından dördüncü sıraya yükselmiştir^[1]. Ulusal Nozokomiyal İnfeksiyon Sürveyansı (NNIS) hastanelerinin verileri, 1989 yılında 1980 yılına göre *Candida*'ya bağlı fungemilerin büyük eğitim hastanelerinde %487, küçük hastanelerde (200 yataktan küçük) %219 arttığını göstermiştir^[2]. En büyük artış, yanık ve travma hastalarında (1000 taburcuya karşı 16.1), kardiyak cerrahi girişim geçirenlerde (1000'de 11.2) ve genel cerrahi hastalarında (1000'de 7.3) olmuştur. NNIS verilerine göre, değişik yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde yatan hastalarda nozokomiyal fungal infeksiyon sıklığı, taburcu edilen her 1000 hasta başına 7-16 olgudur^[3]. İnvaziv kandidi-

yazisi hedefleyen çalışmalarda sıklık %2-35 arasında bildirilmiştir^[4,5]. Oranların bu kadar değişiklik göstermesi, infeksiyon tanımlarındaki farklılığa ve YBÜ'de yatan hastanın özelliklerine bağlıdır.

Hastanede yatan hastalarda aspergillozis olguları da yakın zamanlarda artış göstermiştir. "Memorial Sloan-Kettering Cancer Center"da otopsiler incelendiğinde, 1951-1963 yılları arasında yalnız 30 olgu saptanırken, 1964-1976 yıllarında çoğu hematolojik malign hastalığı olan 93 hastada aspergillozis belirlenmiş, yine aynı merkezden 1971 ve 1976 yılları arasında 91 hasta daha bildirilmiştir^[6-8]. Geçmişte sadece lösemik hastalarda gözlemlenen bu infeksiyonun birlikte bulunduğu altta yatan hastalıkların spektrumu çok genişlemiştir^[9]. Öte yandan, lösemili hastalarda aspergillozise artık daha erken, ilk remisyon indüksiyon tedavisi sırasında rastlanmaktadır.

Son yıllarda *Candida* ve *Aspergillus* türleri dışında *Fusarium*, *Alternaria*, *Curvularia* ve *Trichosporon* türleri gibi eskiden kontaminasyon ya da zararsız kolonizasyon olarak değerlendirilen oldukça fazla sayıda mantarın has-

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Ömrüm UZUN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 20.02.2003

Makalenin Kabul Tarihi: 25.02.2003

tanede yatan immünsüpre hastada invaziv enfeksiyona yol açabildiği anlaşılmıştır^[10].

HEMATOJEN CANDIDA İNFEKSİYONLARI

Risk Faktörleri

Nozokomiyal kandidemili hastalarda yapılan eşleştirmeli bir vaka-kontrol çalışmasında, univaryant analizde en güçlü risk faktörü olarak hastaya uygulanan antibiyotik sayısı saptanmıştır; üçten fazla sayıda antibiyotik alanlarda kandidemi riski hiç antibiyotik almayan veya en fazla iki antibiyotik alanlara göre 12.5 kat yüksek bulunmuştur^[11]. Aynı çalışmada, kandan başka vücut bölgelerinden *Candida* izole edilmesi, hemodiyaliz ve "Hickmann" kateteri diğer anlamlı risk faktörleri olarak saptanmıştır. Arteryel kateterler, "Swan-Ganz" kateterleri veya "Hickmann" dışı uzun kateterlerin kandidemi riskini arttırmadığı gözlemlenmiştir. Başka klinik çalışmalarda santral venöz kateterizasyonun kandidiyazis için bir risk faktörü oluşturup oluşturmadığı tartışmalıdır^[12-16]. Parenteral beslenme, malignite, nötropeni veya immünsüpresif tedavi, üretral kateterler, diyare, cerrahi girişimler, özellikle komplike gastrointestinal sistem (GİS) cerrahisi, kandidiyazis riskini arttıran diğer faktörlerdir. Bu risk faktörlerinin bilinmesi, hematojen kandidiyazis gelişme riskinin yüksek olduğu hasta grubunun belirlenmesini sağlar.

Patogenez

Normal endojen bağırsak florasının patojen bakterilerle kolonizasyonu engellediği bilinmektedir. Kolonda anaerobik bakteriler en önemli savunma hattını oluşturur. Ancak antibiyotik tedavisiyle patojen suşların aşırı çoğalması, direnç gelişimi veya dirençli suşların seçilmesi, sonuçta kolonizasyon direncinin kırılması söz konusudur. İnsanlarda mayalar dahil mikroorganizmaların kan dolaşımına geçmesinde en önemli giriş kapısı GİS'tir. *Candida*'nın intrensek motilitesi olmamasına karşın, sağlıklı kişide oral yolla alındıktan bir süre sonra bağırsak lümeninden transloke olabileceği bilinmektedir^[17,18]. Farelerde uçucu yağ asitlerinin ve sekonder safra tuzlarının mukus jelde kalın bir bakteri tabakası oluşturarak bağlanma yerleri için maya hücreleriyle yarıştığı ve *Candida albicans*'ın mukozaya tutunması ve yayılmasını azalttığı gösterilmiştir^[19]. Kobaylarda splanknik iskemi ve toplam vücut yüzeyinin %50'sinden fazlasında gelişen yanık-

larla fungal translokasyonun arttığı gözlemlenmiştir. Bir kez lamina propria'ya ulaştıktan sonra maya hücreleri lenfatiklerde ve kan damarlarında serbest olarak ya da makrofaj içinde saptanabilmektedir^[20].

Hematojen kandidiyazisli hastalarda yapılan bir otopsi çalışmasında, akut lösemili hastaların hemen hepsinde GİS'te yaygın tutulum ve submukozal invazyon saptanmıştır^[21]. Nötropenik kanser hastalarını kapsayan retrospektif bir seride, birden fazla vücut bölgesi kolonize olan hastaların %32'sinde dissemine kandidiyazis gelişirken, bu oran kolonize olmayan hastalarda %0.5 olarak bulunmuştur^[22].

Sonuç olarak şöyle bir hipotez ileri sürmek akla yatkın gelmektedir: Hastanede yatan hastada, hücresel bağışıklığı baskılayan bir enfeksiyon veya travma ile birlikte geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, mukozal yüzeylerde *Candida*'nın aşırı çoğalmasına neden olur. Daha sonra nötrofil migrasyon ve mikrobisidal aktivitesinin baskılanması ve GİS mukozasının bütünlüğünün bozulması, enfeksiyonun yayılmasıyla sonuçlanır.

Tanı

YBÜ'de yatan ve hematojen *Candida* enfeksiyonu için risk faktörlerini taşıyan bir hastanın incelemesi, balgam, orofarenks, gaita, idrar, dren yerleri ve kan kültürlerinin alınmasıyla başlar. Herhangi bir bölgede *Candida* saptanmayan bir hastada kandidiyazis gelişmesi son derece nadirdir. Buna karşılık, otopside kandidiyazis olduğu kanıtlanan hastaların antemortem kan kültürlerinin pozitif olma olasılığı %30-50 arasında değişmektedir^[23-26].

Steril bölgelerden alınan yaymalarda maya hücrelerinin görülmesi, kandidiyazis tanısı için önemli olmakla birlikte, duyarlılığı düşüktür. Doku incelemesinde hematoksilen eozin, periyodik asid-Schiff (PAS) ve Gomori'nin metenammin gümüş boyası tanıda yararlıdır. Derin dokuların biyopsi örneklerinde *Candida* organizmalarının görülmesi, kandidiyazisin kesin tanısını sağlar.

Tedavi

Hematojen *Candida* enfeksiyonunun tedavisinde 400 mg/gün dozundaki flukonazol ile 0.5-0.6 mg/kg/gün dozundaki amfoterisin B'nin eşdeğer etkinlikte olduğu gösterilmiştir^[27-30]. Hastada hangi antifungal ilacın seçileceği, has-

tanın genel durumuna ve infekte eden suşa bağlıdır^[31,32]. Genel bir yaklaşım olarak, daha önceden azol tedavisi almamış, hemodinamik olarak stabil hastalara ≥ 400 mg/gün dozunda flukonazol başlanır. Hemodinamik olarak stabil olmayan hastada da flukonazol ile başarılı sonuçlar alınmıştır; ancak daha geniş spektrumu nedeniyle amfoterisin B (≥ 0.7 mg/kg/gün) tercih edilebilir. Yenidoğanda kandidiyazis tedavisinde, toksisitesinin düşüklüğü ve diğer antifungal ilaçlarla deneyim eksikliği nedeniyle amfoterisin B kullanılır.

Hasta *Candida krusei* ile infekte ise amfoterisin B 1.0 mg/kg/gün, *Candida glabrata* ile infekte ise amfoterisin B ≥ 0.7 mg/kg/gün; buna karşılık *Candida lusitanae* ile infekte ise flukonazol ≥ 6 mg/kg/gün önerilir. İnfeksiyonun belirti ve bulguları kaybolduktan ve son pozitif kan kültüründen sonra iki hafta daha tedaviye devam edilmesi önerilmektedir^[31].

Kandidemi saptanan hastada santral venöz kateterin çıkartılmasının gerekip gerekmediği tartışmalıdır. Kateterin rolü ve çıkartılmasının tedavi sonucu üzerine etkisini primer olarak inceleyen bir çalışma ne yazık ki yoktur. Durumu stabil, düşük konsantrasyonda fungemisi olan ve organ infeksiyonu saptanmayan hastalarda santral venöz kateterin yerinde bırakılması ve bu hastaların yakından izlenmesi, genel durumda bozulma olursa veya antifungal tedaviye başladıktan sonra iki-üç gün içinde klinik bir düzelme sağlanamazsa kateterin çıkarılması akılcı bir yaklaşımdır.

Candida Endoftalmiti

Candida endoftalmiti tanısı, birçok organa hematojen yayılım anlamına gelir ve hemen antifungal tedaviye başlanmalıdır. Prospektif, karşılaştırmalı klinik araştırmalar olmamasına karşın yaygın kabul gören yaklaşım yüksek doz (1.0 mg/kg/gün) amfoterisin B ve 5-fluorositozin kombinasyonudur. Amfoterisin B'nin göze geçişi iyi değildir, bu nedenle ağır olgularda intraoküler amfoterisin B uygulaması gerekebilir. Göze geçişi çok iyi olan flukonazol ile başarılı tedavi bildiren vaka raporları vardır^[33].

Endojen endoftalmitli bir hastada optimal süresi bilinmemekle birlikte, genellikle 6-12 hafta tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Tanının konulmasında, tedaviye yanıtın izlenmesinde, komplikasyonların saptanmasında ve görme kaybını önlemek için parsiyel vitrektomi

gerekip gerekmediğinin ve zamanının belirlenmesinde oftalmolojik izlem şarttır.

Süpüratif Tromboflebit

Hematojen kandidiyazisin nadir görülen ama önemli bir komplikasyonu, uzun süreli kateterizasyon sonucu travmatize olan damarda süpüratif tromboflebit gelişmesidir. İntravasküler infeksiyonun tanısında en önemli ipucu, persistan ve yüksek konsantrasyonda kandidemidir. Tedavide antifungal ilaçların yanı sıra, santral venöz kateter çıkarılmalı ve infekte ven eksize edilmelidir. Venin eksize edilmediği durumlarda kan kültürleri pozitif kalmaya devam eder.

Endokardit

Prostetik kapağı veya doğal kapakta harabiyeti olan hastalarda hematojen kandidiyazis endokardite neden olabilir. Endokardit için diğer risk faktörleri intravenöz (IV) uyuşturucu kullanımı ve santral venöz kateterizasyondur. Klinik tablo bakteriyel endokarditten ayırt edilemez, ancak embolilere daha sık rastlanır. Embolizasyon veya kalp yetmezliğine bağlı mortalitenin önüne geçmek için kapak replasmanı şarttır. Standart antifungal tedavi amfoterisin B (\pm flusitozin) olmuştur. Amfoterisin B tedavisinden sonra flukonazol ile uzun süreli süpresyon yapılan olgular bildirilmiştir^[34,35].

Perikardit

Seyrek rastlanan bu komplikasyon, kardiyak cerrahi geçiren hastalarda, malign hastalığı ve konakçı savunma mekanizmalarında bozukluk olan hastalarda gelişebilmektedir. Cerrahi drenajla birlikte amfoterisin B önerilir^[36].

Osteomyelit

Candida osteomyeliti en sık median sternotomi komplikasyonu olarak gelişir. Hematojen yayılıma bağlı osteomyelit ise vertebra cisimlerinde yerleşir. Sırt ağrısı ve ateş, daha sonra radikülopati izlenir. Başarılı bir tedavi için pürülan materyal drene edilmeli ve cerrahi debridman uygulanmalıdır. Başlangıçta iki-üç hafta amfoterisin B, ardından 6-12 ay flukonazol tedavisi akılcı bir yaklaşımdır.

Menenjit

Candida menenjiti yenidoğanda hematojen infeksiyon sırasında, nöroşirürjikal girişim veya ventriküloperitoneal şant komplikasyonu olarak gelişebilir. İnfeksiyon sinsi seyredir.

Standart tedavi amfoterisin B ve flusitozin kombinasyonudur. İnfekte şant çıkarılmalıdır.

DIĞER CANDIDA İNFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ

Oral Kandidiyazis

Oral kandidiyazis, sıklıkla dil, sert ve yumuşak damakları da içine alan, inflame bir orofarenksi örten beyaz renkte psödomembran şeklinde görülür. Kontrollü çalışmalarda nistatin süspansiyonu, klotrimazol, oral ketokonazol ve oral flukonazolün klinik semptomları ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. Nistatin günde dört kez 5 mL süspansiyon şeklinde verilmeli ve hastaya yutmadan önce ağzını iyice çalkaması söylenmelidir. Refrakter veya rekürren infeksiyonda sistemik etkili azoller ya da IV amfoterisin B (azol dirençli olgularda) tercih edilir.

Özefajit

Uzun süre hastanede yatan ve yatışı sepsis gibi ciddi infeksiyöz epizodlarla seyreden hastalarda mukozal yüzeyleri tutan kandidiyazis son derece sık rastlanan bir otopsi bulgusudur. Histolojik incelemede tomurcuklanan veya psödomişel oluşturmuş maya hücreleriyle birlikte epitel bütünlüğünün bozulması ve submukozada inflamatuvar reaksiyon dikkati çeker. Bu lezyonlar GİS'in hemen her tarafında olmakla birlikte, özefagus ve ince bağırsaklarda sıktır. Lezyonlar, hematojen yayılım için bir giriş kapısı oluşturur. Bu nedenle özefajit, sistemik etkili antifungallerle tedavi edilmelidir. İlk seçilecek ilaç flukonazoldür (200 mg/gün). Endoskopi ile kanıtlanan ve flukonazole yanıt vermeyen olgularda düşük doz (0.2-0.4 mg/kg/gün) amfoterisin B kullanılmalıdır. Tedaviye semptomlar düzeldikten sonra on gün daha devam edilmelidir.

Peritonit ve İntraabdominal Apse

Cerrahi hastalarda belki de en tartışmalı konu, intraabdominal apse, peritonit veya fistül drenajında *Candida* ürediği zaman sistemik antifungal tedavi gerekip gerekmediğidir. İntraabdominal infeksiyonlarda *Candida* genellikle polimikrobiyal bir infeksiyonun komponenti olarak bulunur ve komplike bir infeksiyonda ya da immünsüprese hastalarda dikkate alınmalıdır^[37,38]. Uzun süre antibiyotik tedavisi alan ve hastanede yatan, parenteral hiperalimentationasyon uygulanan hastalarda tekrarlayan intraabdominal infeksiyonlar, karın boşluğuyla

dış ortam arasında fistül veya dren yolları gibi yaygın bir komünikasyonun bulunması, hematojen yayılım olasılığını arttıran faktörlerdir.

Candida türleriyle kolanjit, pankreas apsesi veya karaciğer apsesi geliştiği bildirilmiştir^[39-41]. Bu soruna daha çok malignite için kateter yerleştirilen hastalarda rastlanmaktadır. Sistemik antifungal tedavi ve kateterin değiştirilmesi gereklidir.

Yara İnfeksiyonları

Dren veya yara yerlerinden *Candida* türlerinin izole edilmesi bu organizmanın infeksiyona neden olduğu anlamına gelmez, çoğunlukla kolonizasyon söz konusudur. Ancak uygun antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen, aynı yerden birkaç kez aynı *Candida* türünün izole edildiği durumda sistemik antifungal tedavi uygulanmalıdır. Koroner arter "by-pass" cerrahisi sonrası sternal yara kültüründe *Candida* gösterilirse, osteomyelit gelişmesini önlemek için antifungal tedavi verilmesi uygundur.

Kandidüri

Üriner sistemden *Candida* izolasyonu genellikle perirektal veya genital bölgeden kontaminasyon, uzun süreli kateterizasyon sonucu mesanenin kolonizasyonu veya diyabet gibi mesanenin tam boşalmasını engelleyen hastalıklarda görülür. *Candida*'nın idrarda hızla çoğalabildiği düşünülürse, idrar kültüründe yüksek sayıda *Candida* üremesi kontaminasyon veya kolonizasyonu infeksiyondan ayırt ettirmez. Buna karşılık, doku invazyonu olan hastalarda 10^3 /mL *Candida* üreyebilir^[42]. Piyüri genellikle infeksiyonun bir göstergesi olarak kabul edilir, ancak kateterli bir hastada infeksiyon olmadan da kateterin mekanik etkisiyle piyüri gelişebilir.

Asemptomatik kandidürde temel yaklaşım, risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasıdır. Genel olarak, immünkompromize hastalarda kandidüri çok nadiren kandidemiye neden olmaktadır^[43]. Mesanede kateteri bulunan asemptomatik kandidürlü hastaların tedavisi önerilmemektedir, kateterin çıkarılması veya değiştirilmesi yeterlidir^[44]. Antifungal tedavi ile kandidüri ortadan kaldırılabilir, ancak tedavi bitiminden iki hafta sonra tedavi alan ve almayanlar arasında kandidüri sıklığı açısından bir fark saptanamamıştır. Ancak renal transplantasyon yapılmış hastalarda, düşük doğum ağırlıklı be-

beklerde, nötropenik hastalarda ve ürolojik bir girişim yapılacak olanlarda sistemik bir enfeksiyonu önlemek için antifungal tedavi uygulanmalıdır. Kandidüri tedavisinde yıllardır mesanenin amfoterisin B ile irrigasyonuna başvurulmuştur. Ancak bu yöntemin etkinliğini gösteren prospektif kontrollü bir çalışma yoktur. Oral flukonazol 7-14 gün süreyle verildiğinde güvenilir ve etkili bir tedavi yöntemidir.

Candida türleriyle gelişen üriner sistem enfeksiyonları sistit, piyelonefrit, ureterde mantar topu ve renal apse olarak incelenebilir. Sistit tanısı için hastada semptomların yanı sıra sistoskopide difüz eritem veya fungal plaklar, kandidüri ve piyüri saptanmalıdır. Tedavi olarak üç-lümenli kateter varsa 50 mg/L/gün amfoterisin B ile beş gün süreyle mesane irrigasyonu yapılabilir. Flukonazolün idrarda yüksek konsantrasyona erişmesi nedeniyle 200 mg/gün flukonazol uygun bir seçenektir.

Piyelonefrit genellikle diyabeti ve böbrek yetmezliği olan ya da obstrüktif üropatili hastalarda gelişir. Sistemik antifungal tedaviyle birlikte, üst üriner sistemin nefrostomi ile yeterli drenajı şarttır. Mantar topu varsa cerrahi olarak çıkarılması ve sistemik antifungal tedavi uygulanması gerekir. Nefrostomi kateterinden yüksek konsantrasyonda amfoterisin B veya flukonazol verilerek glomerül filtrasyon hızı düşük olan hastada yeterli ilaç konsantrasyonu sağlanabilir. Ancak lokal tedaviyle birlikte mutlaka sistemik antifungal tedavi de uygulanmalıdır, ilaçlar hematojen *Candida* enfeksiyonunda kullanılan dozlarda verilmelidir.

ASPERGİLLOZİS

Aspergillus türleri çeşitli hastalık tablolarına neden olabilir. Ancak hastanede yatan hastalarda esas olarak invaziv pulmoner aspergillozis, *Aspergillus*'a bağlı sinüzit ve dissemine aspergillozis gelişir. Bu hastalık tabloları için başlıca risk faktörü immünsüpresyon, uzun süren ve derin nötropeni, kortikosteroid tedavisidir. Hematolojik malign hastalığı olmayan yoğun bakım hastalarında seyrek rastlanır. NNIS verilerine göre 1980-1990 yılları arasında nozokomiyal fungal enfeksiyonların sadece %1.3'ü *Aspergillus*'a bağlı iken, bu oran özel bakım ve tedavi merkezlerinde çok daha yüksektir^[3]. Hastanede ya da yakınında inşaat yapılması ile epidemiler olduğu bilinmektedir^[45].

Akut İnvaziv Pulmoner Aspergillozis

İmmünsüprese hastalarda en sık rastlanan hastalık tablosu akut invaziv pulmoner aspergillozistir^[46,47]. Hastaların büyük çoğunluğu sitotoksik kemoterapi sonrası uzun süreli nötropenik, yüksek doz kortikosteroid alan kişilerdir.

Etken hava yollarıyla alınır. Bu nedenle, akciğerler ve sinüsler genellikle ilk enfeksiyon odağıdır. Histopatolojik olarak önce konidia çoğalır, bunu hiflerin endobronşiyal proliferasyonu, pulmoner arteriollere ve akciğer parankimine invazyon ve sonunda iskemik nekroz izler. *Aspergillus* hiflerinin kan damarlarını invaze etme özelliği, tromboz ve hemorajik infarktlarla seyreden hematojen yayılımdan sorumludur.

Hastaların 1/4'ünde veya 1/3'ünde bu hastalığa ilişkin semptom ve bulgular yoktur. Hastalık ilerledikçe semptomlar ortaya çıkar. Başlangıçta kuru öksürük ve ateş saptanır. Ancak kortikosteroid alan hastalarda ateş olmayabilir. Genellikle plöretik tarzda göğüs ağrısı vardır; bazen plevral frotman duyulabilir. Başlangıç döneminde hemoptizi nadirdir. Bazı hastalarda pulmoner emboliye benzeyen bir klinik tablo gelişir. Nötropenik hastalarda pnömotoraks oluşabilir. Pulmoner zigomikozdan ayırt edici hiçbir semptom veya bulgu yoktur.

Fokal hastalığın prognozu, dissemine ve bilateral hastalıktan daha iyidir. Fokal hastalık daha yavaş ilerler, rezeksiyon uygulanabilir. Difüz hastalığı olanlarda hipoksemi, bazen hipokapni saptanır, lökosit sayısı ve serum biyokimya değerleri normaldir; bazen bilirubin ve laktat dehidrogenaz değerleri nonspesifik yükselir. Koagülopati gelişebilir. Akut lösemili hastalarda serum fibrinojen değerleri yüksektir.

İnvaziv aspergillozis akciğer grafisinde çok çeşitli görünüm sergileyebilir. Kaviteasyon ve tabanı plevraya oturan kama şeklindeki lezyonlar, invaziv aspergillozis için tipiktir. Daha sık olarak, kaviteasyon gösteren veya göstermeyen nodüller lezyonlar izlenir. Nadir olmakla birlikte difüz bir infiltrasyon saptanabilir, bu durumda ayırıcı tanı için daha ileri tanısal girişimler yapılmalıdır. Hastalığın başlangıç dönemlerinde akciğer grafisi tamamen normal olabilir, ancak bilgisayarlı tomografik incelemede lezyonlar görülebilir. Nötropenik konakçıda beklenen görünüm, küçük nodüller ve/ve-

ya tabanı plevraya oturan keskin kenarlı, çevresi düşük dansitede (halo işareti) lezyonlardır. Hastanın nötropenisinin düzelmesiyle birlikte bu nodüller kaviteleşir ve hilal belirtisi ("air crescent sign") ortaya çıkar. Halo ve hilal belirtilerine tipik olarak *Aspergillus* infeksiyonunda rastlanır, ancak zigomiçes, trikosporon, blastoşizomiçes infeksiyonlarında da gelişebilir. Patolojik bulgular, bu görünümünün infarkt alanlarını temsil ettiğini göstermiştir.

Akut İnvaziv *Aspergillus* Sinüziti

Erken semptomlar bakteriyel infeksiyondan farklı değildir. Ateş, öksürük ve baş ağrısı sıktır. Burun akıntısı, sinüslerde ağrı ve boğaz ağrısı bulunabilir. Fizik incelemede ön burun deliklerinin görünümü tamamen normal olabilir. Kabuklanma ve ülserasyon öncesinde, iskemiye bağlı olarak duyarlılığı azalmış alanların olup olmadığı araştırılmalıdır. Bazen tutulan tek bölge sinüs olmakla birlikte damak, orbita veya beyne yayılım nispeten hızlı ve sıktır. *Aspergillus* sinüziti pulmoner tutulumla birlikte olabilir.

Tanıda sinüs grafilerinin duyarlılığı düşüktür, bakteriyel ve fungal sinüzit arasında bir ayrıma olanak sağlamaz. Bilgisayarlı tomografilerde sinüslerde sıvıya bağlı opaklaşma ve kemik dokunun harabiyeti saptanabilir. Manyetik rezonans görüntüleme T₁ ağırlıklı kesitlerde bakteriyel sinüzit ile aynı bulguların olmasına karşılık T₂ ağırlıklı kesitlerde bakteriyel sinüzitin aksine sinyal yoğunluğunda azalma izlenir.

Dissemine Aspergillozis

İnvaziv aspergillozis nedeniyle ölen hastaların otopsilerinde hastalığın yaygın olduğu saptanmaktadır. Ancak serebral ve kütanöz aspergillozis olmadıkça, ölümden önce dissemine hastalığın tanınması pek mümkün değildir. Terminal dönemde gelişen sarılık ve dissemine intravasküler koagülasyonun nedeni bilinmemektedir.

Kütanöz Aspergillozis

Deri tutulumu primer olabileceği gibi, dissemine hastalık sırasında da görülebilir. Primer kütanöz aspergillozis sıklıkla, lösemi veya lenfomalı sitotoksik tedavi alan hastalarda veya immünsüpresif tedavi altındaki organ transplant alıcılarında, HIV-pozitif hastalarda bildirilmiştir^[48]. Bu hasta grubunda kontamine intravasküler kanüller veya "Hickmann" kate-

terleri, kontamine bant, gazlı bez sargısı ve kol tahtalarının kullanımı sırasında meydana gelen minör travmalarda ve yanıklarda yerleşir. Lokal predispozan nedenler ortadan kaldırıldıktan sonra nötropenin düzelmesi, lezyonların sınırlanmasında rol oynayan en önemli faktördür. İster primer olsun isterse dissemine hastalık sırasında gelişsin, lezyonun görünümü piyoderma gangrenozuma benzer. Başlangıçta çevre dokudan kabarık bir eritem alanı halindeyken hızla büyür, orta kısmının rengi mora, daha sonra siyaha dönüşür ve nekroza gider. Histopatolojik incelemede kan damarlarını invaze eden hif yapıları ve infarkt saptanır. Lezyonun ilerleme hızı hastanın immün durumuna bağlıdır.

Serebral Aspergillozis

İnvaziv aspergillozisli hastaların %10-20'sinde serebral tutulum söz konusudur. Hastalığın ilerleme hızı konakçıya göre değişir. Meningizm nadirdir. Ağır immünsüprese hastalarda ölümden hemen önce mental durumda bozulma ve konvülsiyonlar gibi nonspesifik belirtiler ortaya çıkar, diğerlerinde fokal kitle etkisinin belirti ve bulguları izlenebilir. Bilgisayarlı tomografilerde bir veya çok sayıda, hipodens, sınırları belirgin lezyonlar saptanır. Hastanın lökosit sayısı yeterli ise çevresinde halka şeklinde kontrast tutulumu ve ödem belirgindir. Ayırıcı tanı konakçının özelliğine bağlıdır. Karaciğer transplant alıcılarında en sık beyin apsesi nedeni *Aspergillus* olmakla birlikte, infarktlar ve kanama gibi noninfeksiyöz nedenlere daha sık rastlanır. Diğer solid organ transplant alıcılarında aspergillozis ve diğer infeksiyöz nedenler eşit sıklıkta izlenir. Kesin tanı için lezyondan biyopsi veya aspirasyon şarttır.

İNVAZİV ASPERGİLLUS İNFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ

İnvaziv aspergillozis tedavi edilmezse %100 fatal sonuçlanır. Hastalığın ilerlemesi konakçı faktörleriyle yakından ilişkilidir. Tedavi yanıtı hasta grubuna, tutulan organa ve daha az oranda da seçilen tedaviye bağlıdır. En iyi yanıt oranları, risk altındaki hastaya agresif tanısal yaklaşım ve erken empirik antifungal tedavi ile elde edilir. Yanıt yetersiz ise beklenmeden tedavi değiştirilmeli, akciğerlerdeki fokal lezyonlar cerrahi rezeksiyonla çıkarılmalıdır.

İmmünsüprese konakçıda invaziv aspergillozis tedavisinde ilk seçenek hala amfoterisin

B'dir^[49]. Amfoterisin B, 1.0-1.25 mg/kg/gün dozunda uygulanır. Hastada böbrek yetmezliği gelişirse veya tedavi öncesi renal fonksiyon bozukluğu varsa (serum kreatinin \geq 2 mg/dL), yeterli dozda (\geq 500 mg kümülatif) amfoterisin B uygulamasına karşın tedavi altında fungal enfeksiyonda ilerleme saptanırsa veya yanıt alınmazsa, amfoterisin B'nin lipid formülasyonlarından biri kullanılabilir. Açık çalışma sonuçlarına göre amfoterisin B'nin lipid formülasyonlarıyla elde edilen yanıt oranlarının, en az amfoterisin B deoksikolat kadar olduğu söylenebilir. Amfoterisin B'nin lipid formülasyonlarının tedavideki optimal dozu bilinmemektedir. Yeterli veri sağlanana dek, bu enfeksiyonun ciddi sonuçları ve daha iyi yanıt elde etme olasılığı dikkate alınırsa yüksek dozda uygulama rasyonel bir yaklaşımdır.

İtrakonazol, halen piyasada bulunan *Aspergillus*'a etkili bir azoldür. Amfoterisin B ile karşılaştırmalı randomize çalışma verilerinin elimizde olmaması, bu ilacın biyoyararlanım sorunu göz önüne alındığında önemli bir dezavantaj yaratmaktadır. Hasta tok karnına ilaç dozunu alırsa, bağırsak fonksiyonları iyi ise, P-450 sistemini aktive eden bir ilaç (rifampin, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin) kullanmıyorsa ve HIV seronegatif ise, hafif klinik tabloda itrakonazol ilk seçenek olarak kullanılabilir. Biyoyararlanımı daha iyi olan ve IV formülasyonu da bulunan itrakonazol-siklodekstrin kombinasyonunun etkinliği konusunda elimizde veri yoktur. Az sayıda açık çalışmada ekinokandinler ve başta vorikonazol olmak üzere yeni azollerin etkili olduğu gösterilmiştir^[50,51].

İnvaziv aspergilloziste tedavinin süresi de oldukça tartışmalıdır. Bulgularda gerileme sağlandıktan sonra en az bir ay süreyle stabil kalma, tedaviyi kesme kriterini oluşturabilir. Ancak her hasta tek başına değerlendirilmelidir. İmmünsüpresyon devam ediyorsa ve altta yatan hastalık kontrol altında değil veya relaps ise tedavi süresi uzatılabilir.

Cerrahi rezeksiyon, fokal pulmoner aspergilloziste, kemik iliği transplantasyonu veya yüksek-doz kemoterapi öncesi sebat eden pulmoner infiltrasyonda, önemli hemoptizide veya ana damarlara ya da hava yollarına bası yapan lezyonlarda endikedir. Akut *Aspergillus* sinüzitinde agresif cerrahinin bir yararı gösterilememiştir.

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE GÖRÜLEBİLECEK DİĞER FUNGAL İNFEKSİYONLAR

Zigomikozis (Mukormikozis)

Zigomikoz için risk faktörlerinin başında diyabetik ketoasidoz, sitotoksik kemoterapiye bağlı immünsüpresyon, kortikosteroid tedavisi, organ transplantasyonu, deri bütünlüğünün bozulması (flaster, kol tahtası, ağır yanıklar) ve postoperatif dönemde uzun süre hastanede yatış gelmektedir. İnfeksiyon rinoserebral, paranasal, pulmoner, gastrointestinal, kütanöz ve çok nadiren dissemine formda olabilir. En sık olarak *Zygomycetes* sınıfında yer alan *Rhizopus oryzae* ile gelişen zigomikozis, karakteristik olarak kan damarlarını tutar ve yaygın doku nekrozlarıyla seyreden bir klinik tabloya neden olur. Rinoserebral formu sert damak, orbita veya nazal mukozada siyah bir eskar şeklinde başlar. Pulmoner formu aspergillozise benzer, başlangıçta bronkopnömoni tarzındadır, zamanla tromboz ve infarktlar gelişir ve fatal hemoptiziyle sonuçlanabilir. Kesin tanı kültür ile konur; histopatolojik inceleme diğer filamentöz mantarlardan kesin bir ayırım yapmaya yeterli değildir. Tedavi, amfoterisin B ile birlikte erken dönemde iyi bir cerrahi debridmandır, tek başına antifungal tedavi hemen daima başarısızlıkla sonuçlanmaktadır. Canlılığını yitirmiş hiçbir doku kalmayana dek agresif cerrahi debridman uygulanmalıdır.

DİSSEMİNE TRİKOSPORONİZİS

Trichosporon türleri son 20 yılda lösemili hastalarda önemli patojenler olarak karşımıza çıkmıştır. ABD'de *Trichosporon beigeli*'ye sık rastlanırken, Avrupa'da ilk sırayı *Blastoschizomyces capitatus* (*Trichosporon capitatum*) almaktadır. Dissemine enfeksiyonun patogenezini ve tedavisi hakkında pek bilgi olmamasına karşın, GİS ve solunum yollarının kolonizasyonu, giriş kapısının bu iki yer olduğunu düşündürmektedir. Klinik tablo dissemine kandidiyazisi taklit eder, akut enfeksiyon deri lezyonları, fungemi, pulmoner infiltrasyonlar, renal ve oküler tutulum ve şokla karakterizedir; kronik dissemine trikosporonozis ise klinik ve görüntüleme bulgularıyla kronik dissemine kandidiyazisten ayırt edilemez^[52]. Histopatolojik olarak artrokonidia, blastokonidia, hif ve psödohifler izlenir; *Cryptococcus neoformans* için lateks aglütinasyon testi pozitif olabilir.

Dissemine trikosporozisin prognozu oldukça kötüdür. *Trichosporon* türleri amfoterisin B'ye nispeten dirençlidir; flukonazol in vitro etkili görünmektedir.

DİSSEMİNE FUSARIUM İNFEKSİYONLARI

Fusarium moniliforme, *Fusarium solani*, *Fusarium oxysporum* ve *Fusarium dimerum* gibi farklı *Fusarium* türleriyle infeksiyonlar bildirilmiştir. Bu organizma özellikle hematolojik malignitesi olanlarda dissemine aspergillozise benzer bir klinik tabloya neden olur; histopatolojik olarak aspergillozisten ayırt edilemez. İnfeksiyonun giriş yeri genellikle sinüsler, akciğerler ve deridir. Aspergillozisten farklı olarak, daha sık dissemine olur, deri lezyonları daha çok sayıdadır ve kan kültürleri %75 oranında pozitifdir^[53].

Dissemine *Fusarium* infeksiyonları çoğunlukla fatal seyrederek, sonucu belirleyen en önemli faktör konakçının immün durumu olup, nötropeninin düzelmesidir. *Fusarium* türleri genellikle bütün antifungal ilaçlara dirençlidir. Ancak bazı olgularda yüksek doz amfoterisin B ve flusitozin kombinasyonuna yanıt alınabilmektedir.

Geçmişte kontaminasyon veya zararsız kolonizasyon kabul edilen *Curvularia* türleri, *Alternaria* türleri, *Bipolaris* veya *T. beigeli* gibi mantarların immünsüpre hastalarda ciddi infeksiyonlara yol açabildiği yakın zamanlarda gösterilmiştir. Böyle bir hastada herhangi bir vücut bölgesinden bir mantar izole edildiğinde, bu suşun klinik önemi olup olmadığının infeksiyon hastalıkları uzmanınca değerlendirilmesi gerekir.

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE ANTİFUNGAL PROFİLAKSİ

Antifungal profilaksi uygulanması için iki istatistiksel kriterin sağlanması gerekir. Birincisi, profilaksi ile mümkünse infeksiyon oranında dört-beş kat bir düşüş olmalıdır. İkincisi, böyle bir yaklaşım, infeksiyon oranı %10 veya daha yüksek olan hasta gruplarında uygulanmalıdır^[54].

YBÜ'de yatan hastaların büyük bir kısmının nötropenik olmadığına dayanarak, profilakside hedefin *Candida* ile kısıtlanması akılcı bir yaklaşımdır. Antifungal profilaksinin tekrarlayan bağırsak perforasyonu olan hasta-

larda, karaciğer ve pankreas transplant alıcılarda etkili olduğu gösterilmiştir^[55,56]. Bu amaçla en çok tercih edilen antifungal ilaç flukonazoldür. Ancak YBÜ'ye kabul edilen her hastaya rutin antifungal profilaksi önerilmemektedir. Bunun nedeni, profilaksinin olumsuz sonuçlarından olan dirençli suşların seçimi ve ilaca bağlı toksisite olasılığıdır. Oldukça güvenli olarak bilinen azol grubu antifungal ilaçların dirençli suşların seçilmesine yol açtığı bilinmektedir.

YBÜ'de antifungal profilaksiden yararlanacak hasta grubunun belirlenmesi çok zordur. Bunun başlıca nedeni, elimizdeki tanı yöntemlerinin duyarlılığının düşük oluşudur. Tanı yöntemlerinde gelecekte sağlanacak ilerlemeler, bu sorunun çözümüne katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

1. Jarvis WR, Martone WJ. Predominant pathogens in hospital infections. J Antimicrob Chemother 1992; 29(Suppl A):19-24.
2. Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, et al. Trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1986-1989. Am J Med 1991;91(Suppl 3B):86-95.
3. Beck-Sagué CM, Jarvis WM, the National Nosocomial Infections Surveillance System. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. J Infect Dis 1993; 167:1247-51.
4. Petri MG, König J, Moecke HP, et al. Epidemiology of invasive candidiasis in ICU patients: A prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. Intensive Care Med 1997;23:317-25.
5. Mahr CC, Fildes JJ, Becker EJ, et al. The alarming rate of fungal recovery in critically ill trauma patients with unresolved sepsis. Crit Care Med 1995; 23(Suppl 1):154.
6. Hunter RVP, Lieberman PH, Collings HS. Aspergilliosis in a cancer hospital. Cancer 1964;17:747-56.
7. Meyer RD, Young LS, Armstrong D, Yu B. Aspergilliosis complicating neoplastic disease. Am J Med 1973;54:6-15.
8. Fisher BD, Armstrong D, Yu B, Gold JMV. Invasive aspergilliosis: Progress in early diagnosis and treatment. Am J Med 1981;71:571-7.
9. Bodey GP, Vartivarian S. Aspergilliosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989;8:413-37.
10. Perfect JR, Schell WA. The new fungal opportunists are coming. Clin Infect Dis 1996;22(Suppl 2):112-8.
11. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, et al. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. Arch Intern Med 1989;149:2349-53.

12. Klein JJ, Watanakunakorn C. Hospital-acquired fungemia. Its natural course and clinical significance. *Am J Med* 1975;67:51-8.
13. Harvey RL, Myers JP. Nosocomial fungemia in a large community teaching hospital. *Arch Intern Med* 1987;147:2117-20.
14. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, et al. Candidemia in a tertiary care hospital: Epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* 1992;15:414-21.
15. Meunier F, Aoun M, Bitar N. Candidemia in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 1992;14 (Suppl 1):120-5.
16. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun Ö, Raad I, Pinzcowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1997;24:1122-8.
17. Krause W, Matheis H, Wulf K. Fungaemia and funguria after oral administration of *Candida albicans*. *Lancet* 1969;1:598-9.
18. Cole GT, Halawa A, Anaissie EJ. The role of the gastrointestinal tract in hematogenous candidiasis: From the laboratory to bedside. *Clin Infect Dis* 1996;22(Suppl 2):73-88.
19. Kennedy MJ, Volz PA. Ecology of *Candida albicans* gut colonization: Inhibition of *Candida* adhesion, colonization, and dissemination from the gastrointestinal tract by bacterial antagonism. *Infect Immun* 1985;49:654-63.
20. Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF, et al. The process of microbial translocation. *Ann Surg* 1990;212:496-512.
21. Walsh TJ, Merz WG. Pathologic features in the human alimentary tract associated with the invasiveness of *Candida tropicalis*. *Am J Clin Pathol* 1986;85:498-502.
22. Martino P, Girmenia C, Venditti M, et al. *Candida* colonization and systemic infection in neutropenic patients. A retrospective study. *Cancer* 1989;64:2030-4.
23. Bernhardt HE, Orlando JC, Benfield JR, et al. Disseminated candidiasis in surgical patients. *Surg Gynecol Obstet* 1972;134:819-25.
24. Gaines JD, Remington JS. Disseminated candidiasis in the surgical patient. *Surgery* 1972;72:730-6.
25. Solomkin JS, Flohr AB, Quie PG, et al. The role of *Candida* in intraperitoneal infections. *Surgery* 1980;83:524-30.
26. Parker JC Jr, McCloskey JJ, Knauer KA. Pathobiologic features of human candidiasis: A common deep mycosis of the brain, heart, and kidney in the altered host. *Am J Clin Pathol* 1976;65:991-1000.
27. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *New Engl J Med* 1994;331:1325-30.
28. Phillips P, Shafran S, Garber G, et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in nonneutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:1325-30.
29. Anaissie EJ, Rex JH, Uzun O, Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *Am J Med* 1998;104:238-45.
30. Nguyen MH, Peacock JE, Tanner DC, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med* 1995;155:2429-35.
31. Uzun O, Anaissie EJ. Problems and controversies in the management of hematogenous candidiasis. *Clin Infect Dis* 1996;22(Suppl 2):95-101.
32. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000;30:662-78.
33. Brod RD, Flynn HW Jr, Clarkson JG, et al. Endogenous *Candida* endophthalmitis: Management without intravenous amphotericin B. *Ophthalmology* 1990;97:666-74.
34. Isalaska BJ, Stanbridge TN. Fluconazole in the treatment of candidal prosthetic valve endocarditis. *Br Med J* 1988;297:178-9.
35. Czwerniec FS, Bilsker MS, Kamerman ML, et al. Long-term survival after fluconazole therapy of candidal prosthetic valve endocarditis. *Am J Med* 1993;94:545-6.
36. Rabinovici R, Szweczyk D, Ovadia P, Greenspan JR, Sivalingam JJ. *Candida* pericarditis: Clinical profile and treatment. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1200-4.
37. Solomkin JS, Flohr AB, Quie PG, Simmons RL. The role of *Candida* in intraperitoneal infections. *Surgery* 1980;88:524-30.
38. Calandra T, Schneider R, Bille J, Mosimann F, Francioli P. Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet* 1989;2:1437-40.
39. Hiatt JR, Kobayashi MR, Doty JE, et al. Acalculous *Candida* cholecystitis: A complication of critical surgical illness. *Am Surg* 1991;57:825-7.
40. Keiser P, Keay S. Candidal pancreatic abscesses: Report of two cases and review. *Clin Infect Dis* 1992;14:884-8.
41. Finkelstein R, Wichtig C, Hashmonai M. *Candida albicans* liver abscesses. *Infection* 1985;13:243-4.
42. Lundstrom T, Sobel JD. Nosocomial candiduria: A review. *Clin Infect Dis* 2001;32:1602-7.
43. Kauffman CA, Vazquez JD, Sobel JD, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000;30:14-8.
44. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, et al. Candiduria: A randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. *Clin Infect Dis* 2000;30:19-24.
45. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:499-511.

46. Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: Review of 2,121 published cases. *Rev Infect Dis* 1990;12:1147-201.
47. Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998;26:781-805.
48. Arıkan S, Uzun Ö, Çetinkaya Y, Kocagöz S, Akova M, Ünal S. Primary cutaneous aspergillosis in human immunodeficiency virus-infected patients: Two cases and review. *Clin Infect Dis* 1998;27:641-3.
49. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* 2000;30:696-709.
50. Maertens J, Raad I, Sable CA, et al. Multicenter, noncomparative study to evaluate safety and efficacy of caspofungin (CAS) in adults with invasive aspergillosis (IA) refractory (R) or intolerant (I) to amphotericin B (AMB), AMB lipid formulations (Lipid AMB), or azoles. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Abstr. 1103, Toronto, Ontario, Kanada, 17-20 Eylül 2000.
51. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Open, randomised comparison of voriconazole (VRC) and amphotericin B (AmB) followed by other licensed antifungal therapy (OLAT) for primary therapy of invasive aspergillosis (IA). 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Abstr. J-680, Chicago, III, USA, 16-19 Aralık 2001.
52. Bodey GP. What's new in fungal infection in leukemic patients. *Leuk Lymphoma* 1993;11(Suppl 2):127-35.
53. Boutati EI, Anaissie EJ. *Fusarium*, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: Ten years experience at a cancer center and implications for management. *Blood* 1997;90:999-1008.
54. Rex JH, Sobel JD. Prophylactic antifungal therapy in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2001;32:1191-200.
55. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, et al. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2001;233:542-8.
56. Garbino J, Lew DP, Romand JA, Hugonnet S, Auckenthaler R, Pittet D. Prevention of severe *Candida* infections in nonneutropenic, high-risk, critically ill patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination. *Intensive Care Med* 2002;28:1708-17.