



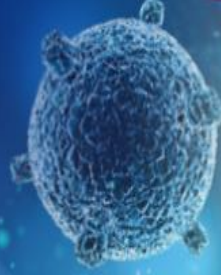
12. TÜRKİYE EKMUD BİLİMSEL KONGRESİ

18-22 Mayıs | Susesi Kongre Merkezi
2024 | ANTALYA





12. TÜRKİYE
EKMUD
BİLİMSEL KONGRESİ



18-22 Mayıs | Susesi Kongre Merkezi
2024 | **ANTALYA**

İnvaziv Kandidiyazis Febril Nötropeni Kursu (İnvaziv Fungal Enfeksiyonlar Çalışma Grubu)

Dr.Nagehan Didem Sarı

SUNUM PLANI

- Giriş
- Epidemiyoloji
- Risk Faktörleri
- Patogenez
- Tanı
- Derin Doku Kandidiyazisi
- Tedavi

Tanımlar

Ateş,

- Oral tek sefer $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$
veya
- Bir saat süreyle $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$

• Koltukaltı ölçüm vücut sıcaklığını doğru göstermeyebilir

• Rektal ölçüm kolonize barsak mikroorganizmalarının mukoza ve yumuşak dokuya geçme riski

Nötropeni,

- Nötrofil düzeyi $< 500/\text{mm}^3$ olan
veya
- Nötrofil düzeyi 48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi' beklenen durumlar
- Derin nötropeni $< 100/\text{mm}^3$

Nötropenik hastada ateş epidemiyolojisi

- Ateşli nötropenik atakların yaklaşık % 20-30'unda enfektif bir kaynak tanımlanır.
- Nötropenik ateşe bağlı mortalite %2-12
- Genellikle enfeksiyonun tek kanıtı hastaların % 10 -25'inde belgelenen bakteriyemidir.
- Tanımlanan enfeksiyonların yaklaşık % 80'i hastanın endojen florasından kaynaklanıyor.
- Solid tümörler %10-50
- Hematolojik maligniteler >%80

Febril Nötropeni Hastalarında Enfeksiyöz Nedenler

- Epizotların %20-30'unda klinik olarak kanıtlanmış enfeksiyon saptanıyor.
- FEN kan kültür pozitifliği: %20
- Klinik enfeksiyon: %22.9
- Mikrobiyolojik tanımlı enfeksiyon: %36.2
- En sık kan dolaşımı (%26), pnömoni (%19) ve yumuşak doku enfeksiyonları (%11)
- Nedeni açıklanamayan ateş: %40.7

*Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. J Infect. 2014;68(4):321. Epub 2013 Dec 24
** invasive gram-positive bacterial infection in cancer patients.. Clin Infect Dis. 2014;59 Suppl 5:S331.

Bakteriler

- *Avrupa'daki bazı kanser merkezlerinde, S. aureus kan dolaşımı izolatları arasında metisiline direnç hakimdir **
- Anaerobik bakteriler sindirim sisteminde bol miktarda bulunmasına rağmen nötropenik ateşi olan hastalardan izole edilen nadir patojenlerdir.
- Ancak, nekrotizan mukozit, sinüzit, periodontal selülit, perirektal selülit, intraabdominal veya pelvik enfeksiyon ve nötropenik enterokolit (tiflit) patogeneğine katkıda bulunabilirler ve anaerobik bakteriyemiye neden olabilirler.
- Polimikrobiyal enfeksiyonların sıklığı artmakta **

* Morris PG, Hassan T, McNamara M, Hassan A, Wiig R, Grogan L, Breathnach OS, Smyth E, Humphreys H. Emergence of MRSA in positive blood cultures from patients with febrile neutropenia--a cause for concern. Support Care Cancer. 2008 Sep;16(9):1085-8. doi: 10.1007/s00520-007-0398-5. Epub 2008 Feb 15. PMID: 18274787.

** Pagano L, Caira M, Nosari A, Rossi G, Viale P, Aversa F, Tumbarello M; Hema e-Chart Group, Italy. Etiology of febrile episodes in patients with acute myeloid leukemia: results from the Hema e-Chart Registry. Arch Intern Med. 2011 Sep 12;171(16):1502-3. doi: 10.1001/archinternmed.2011.374. PMID: 21911638.

Mantarlar

- Nötropenik hastalarda ilk ateş atağının nedeni nadiren mantarlardır.*
- Nötropeninin süresi ve şiddeti,
- Uzun süreli antibiyotik kullanımı ,
- Kemoterapi sikluslarının sayısı arttıkça artar.
- İnvaziv mantar enfeksiyonları, kalıcı veya tekrarlayan nötropenik ateşin bir nedeni olarak daha sonra ortaya çıkar.

- *C.albicans* kandidemilerin çoğunu oluşturur; *C.glabrata*, *C.parapsilosis*, *C.tropikalis* ve *C.krusei*, kandidemi ve invaziv kandidiyazda izole edilen en yaygın non-albican *Candida* türleridir.
- Flukonazol profilaksisi uygulandığında kandidemilerin büyük bir kısmı non-albican *Candida* türlerinden kaynaklanmaktadır ve bu etkenlerde azol direncine karşı dikkatli olunmalıdır.
- Özellikle santral venöz kateterle ilişkili enfeksiyonların yaygın mantar nedenleridir ve yaygın kandidiyaza neden olabilir.

Diğer Mantarlar

- *Aspergillus spp.*
- *Mukormikoz spp.*
- *Fusarium spp.*
- Endemik mantarlarla (*Histoplazma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* ve *Coccidioides spp*) yeni enfeksiyon veya reaktivasyon enfeksiyonu, özellikle uzun süreli glukokortikoid kullanımı veya diğer immünosupresyon durumunda, endemik bölgelerde yaşayan veya buralara seyahat eden hastalarda da dikkate alınmalıdır.

Kandidemi

**Derin Doku Kandidiyazisi
(Hepatosplenik)**

**Mukozal
ve
Kutanöz
Kandidiyazis**

KANDİDİYAZİS

Leroy O, Crit Care Med. 2009;37(5):1612

Clancy CJ, Clin Infect Dis. 2013;56(9):1284

Candida sp Epidemiyolojisi

- ABD'de nasokomial kan dolaşımı enfeksiyonu (KDE) 4.
- Kateter ilişkili KDE 3.sırada KDE %8-10
- Avrupa'da KDE 6.sırada %2-3'den sorumlu 0,2-0,38/1000 hasta başvurusu
- Ülkemizde 1-5.4/10.000 hasta günü
- Candidemi olgularının 2/3'ü YBÜ hastası
- Mortalitesi %39-63
- *C.albicans* %40-60 etken

Non-albicans candidalar

- *C.parapsilosis*: YBÜ'de daha yaygın, SVK ve TPN ile ilişkili
- *C.glabrata*: yaşlı ve onkolojik tedavi görenlerde, DM hastalarda daha sık. Mortalitesi YBÜ'de daha yüksek

Profilaksizde posakonazol, itrakonazol ve flukonazol kullanımı ile

- Kolonize hasta sayıları artışı
- Flukonazol kullanımı ile 2 kat *C. krusei* artışı
- Posakonazol ve itrakonazol kullanımı ile 2-4 kat *C. glabrata* artışı

*Mann PA et al. Antimicrob Agents Chemother 2009

**Asano Mori Y. Int J Hematol 2010

Table 1 Annual incidence rate of candidaemia in different countries and regions

Country/region	Year of publication	No. of candidaemia episodes	Annual incidence rate	30-day mortality rate	Reference
Europe					
Finland	2010	603	2.9/100,000 inhabitants	35%	(Poikonen et al. 2010)
Iceland	2013	1677	5.7/100,000 inhabitants	30%	(Asmundsdottir et al. 2013)
Sweden	2013	385	4.2/100,000 inhabitants	NA	(Ericsson et al. 2013)
France	2014	15,570	3.6/100,000 inhabitants	NA	(Bitar et al. 2014)
Spain	2012	1357	0.9/1000 admissions	NA	(Pemán et al. 2012)
Spain	2014	773	8.1/100,000 inhabitants	31.5%	(Puig-Asensio et al. 2014)
Portugal	2014	231	0.9/1000 admissions	25%	(Faria-Ramos et al. 2014)
Norway	2015	1677	3.9/100,000 inhabitants	NA	(Hesstvedt et al. 2015)
Italy	2017	868	1.3/1000 admissions	NA	(Prigitano et al. 2016)
Belgium	2017	338	3.8/1000 admissions	NA	(Trouvé et al. 2017)
Denmark	2018	1883	8.4/100,000 inhabitants	NA	(Astvad et al. 2018)
Africa					
South Africa	2013	266	0.3/1000 admissions	NA	(Kreusch and Karstaedt 2013)
America					
Canada	2008	453	3/100,000 inhabitants	NA	(St-Germain et al. 2008)
USA	2012	2675	13.3–26.2/100,000 inhabitants	28–29%	(Cleveland et al. 2012)
USA	2015	515	9.5–14.4/100,000 inhabitants	NA	(Cleveland et al. 2015)
Peru	2017	453	2/1000 admissions	40%	(Rodríguez et al. 2017)
Asia					
Japan	2014	165	NA	32%	(Morii et al. 2014)
China, India, Singapore Taiwan and Thailand	2015	1601	1.22/1000 admissions	NA	(Tan et al. 2015)
Australasia and Oceania					
Australia	2017	527	2.4/100,000 inhabitants	NA	(Chapman et al. 2017)

NA not available

Quindós G, Marcos-Arias C, San-Millán R, Mateo E, Eraso E. The continuous changes in the aetiology and epidemiology of invasive candidiasis: from familiar *Candida albicans* to multiresistant *Candida auris*. *Int Microbiol.* 2018 Sep;21(3):107-119. doi: 10.1007/s10123-018-0014-1. Epub 2018 Jul 6. PMID: 30810955

Guideline adherence and survival of patients with candidaemia in Europe: results from the ECMM Candida III multinational European observational cohort study



Martin Hoenigl, Jon Salmanton-García, Matthias Egger, Jean-Pierre Gangneux, Tihana Bicanic, Sevtap Arikan-Akdagli, Ana Alastruey-Izquierdo, Nikolai Klimko, Aleksandra Barac, Volkan Özenci, Eelco F J Meijer, Nina Khanna, Matteo Bassetti, Riina Rautemaa-Richardson, Katrien Lagrou, Kai-Manuel Adam, Emin Halis Akalin, Murat Akova, Valentina Arsic Arsenijevic, Avinash Aujayeb, Ola Blennow, Stéphane Bretagne, François Danion, Blandine Denis, Nick Alexander de Jonge, Guillaume Desoubieux, Lubos Drgona, Nurettin Erben, Andrea Gori, Julio García Rodríguez, Carolina Garcia-Vidal, Daniele Roberto Giacobbe, Anna L Goodman, Petr Hamal, Helena Hammarström, Cristina Toscano, Fanny Lanternier, Cornelia Lass-Flörl, Deborah E A Lockhart, Thomas Longval, Laura Loughlin, Tadeja Matos, Malgorzata Mikulska, Manjusha Narayanan, Sonia Martín-Pérez, Juergen Prattes, Benedict Rogers, Laman Rahimli, Maite Ruiz, Emmanuel Roilides, Michael Samarkos, Ulrike Scharmann, Uluhan Sili, Oguz Resat Sipahi, Alena Sivakova, Joerg Steinmann, Janina Trauth, Ozge Turhan, Jens Van Praet, Antonio Vena, P Lewis White, Birgit Willinger, Anna Maria Tortorano, Maiken C Arendrup, Philipp Koehler*, Oliver A Cornely*, on behalf of the ECMM Candida III Study Group†

- Avrupa çok merkezli , gözlemsel kohort çalışması, Temmuz 2018- Mart 2022, 632 kandidemi
- Mortalite %46 (atfedilen mortalite %37)
- İleri yaş, YBÜ yatışı ve nadir kandida türleri mortalitenin bağımsız belirteçleri
- EQUAL kandida skorunun düşük olması, yüksek mortalite ile ilişkili
- Ekinokandin tedavisi düşük mortalite (%42 vs %53) ilişkili
- *C. albicans* (%44), *C. glabrata* (%20), *C. parapsilosis* (%13), *C. tropicalis* (%7), *C. krusei* (%3) ve diğerleri (%13),
- *C. auris* (%2)

ORIGINAL ARTICLE

- İnsidans 0.10 to 0.30 olgu/1000 hasta günü
- *C. albicans* %48,1
- *C. parapsilosis* (%25,1), *C. glabrata* (%11,7)
- SVK nonalbican kandidemi risk faktörü

Epidemiology and cost implications of candidemia, a 6-year analysis from a developing country

Aysegul Ulu Kilic¹ | Emine Alp¹ | Fatma Cevahir² | Zeynep Ture³ | Nuran Yozgat⁴

TABLE 3 Distribution of candidemia cases, infection rates, 30-day mortality, fluconazole resistance and antifungal use by units (2010-2016)

Parameters	Haematology	Paediatric ICUs	Medical ICUs	General Surgery ICUs	Anaesthesia and reanimation ICUs
Number of patients with candidemia	36	48	34	43	23
Candidemia rate (1000 patient/days)	0.60	2.27	1.06	2.33	0.99
The rate of non-albicans candidemia	19/36 (52.7)	22 (45.8)	16 (47.0)	26 (60.4)	8 (34.8)
30-day mortality	18/36 (50)	13 (27.0)	23 (67.6)	29 (67.4)	9 (39.1)
Fluconazole resistance rate	7/33 (21.2)	2/46 (4.3)	5/30 (16.6)	1/32 (3.1)	0/19 (0.0)
Fluconazole use (DDD) ^a	27	62	84	63	44
Caspofungin use (DDD—50 mg)	59	15	38	9	9

^aThe oral use of fluconazole (DDD) in ICUs was only very few, so were ignored. Patients hospitalised in haematology department commonly have used oral fluconazole prophylaxis. Oral DDD of fluconazole calculated separately for these patients were 100.

Original Article

Epidemiology of Nosocomial Candidemia, Mortality, and Antifungal Resistance: 7-Year Experience in Turkey

Selda Aydın^{1*}, Okan Derin², Meyha Sahin¹, Rumeysa Dinleyici³, Mesut Yilmaz¹, Bahadır Ceylan¹,
Ayse Istanbulu Tosun⁴, Recep Ozturk¹, and Ali Mert⁵

Ocak 2013- Aralık 2019
230 hastada 241 Kandidemi epizodu
Hastaların %53'ü YBÜ'de

Table 1. Characteristics of 230 patients and 241 candidemia episodes observed between 2013 and 2019

	No.	%
Age, mean (range)	63 (18–100) years	
Sex		
Female	103	
Male	127	
Comorbidity		
Hypertension	86	38
Diabetes mellitus	54	23
Chronic obstructive pulmonary disease	28	12
Coronary artery disease	30	13
Congestive heart failure	26	11
Chronic renal failure	18	8
Cerebrovascular event	25	11
Solid-organ malignancy	106	46
Hematological malignancy	14	6
Solid-organ transplantation	10	4
Surgical procedure type		
General surgery	46	20
Cardiovascular surgery	26	11
Urological surgery	12	5
Others	28	12
Admitting service at time of candidemia		
Medical	70	30.4
Surgical	41	17.8
Intensive care unit	130	56.5
Predisposing factors		
Surgery	112	49
Urinary catheter	133	59
Central venous catheter	109	48
Total parenteral nutrition	117	52
Corticosteroids	64	28.5
Chemotherapy	79	35
Use of antibiotic agents ≥ 10 days	143	63.8
Prior antifungal use	58	25.8
Catheter related candidemia attack	91	37.7
Candida species		
<i>Candida albicans</i>	123	51
<i>Candida glabrata</i>	36	15
<i>Candida parapsilosi</i>	35	14.5
<i>Candida tropicalis</i>	17	7
Other <i>Candida</i> spp.	30	12.5
Time of candidemia (after hospitalization), median (range)	15 (4–30) days	
Time of mortality (after candidemia), median (range)	18 (1–94) days	
Crude mortality in 241 candidemia episodes	127	52.7

230

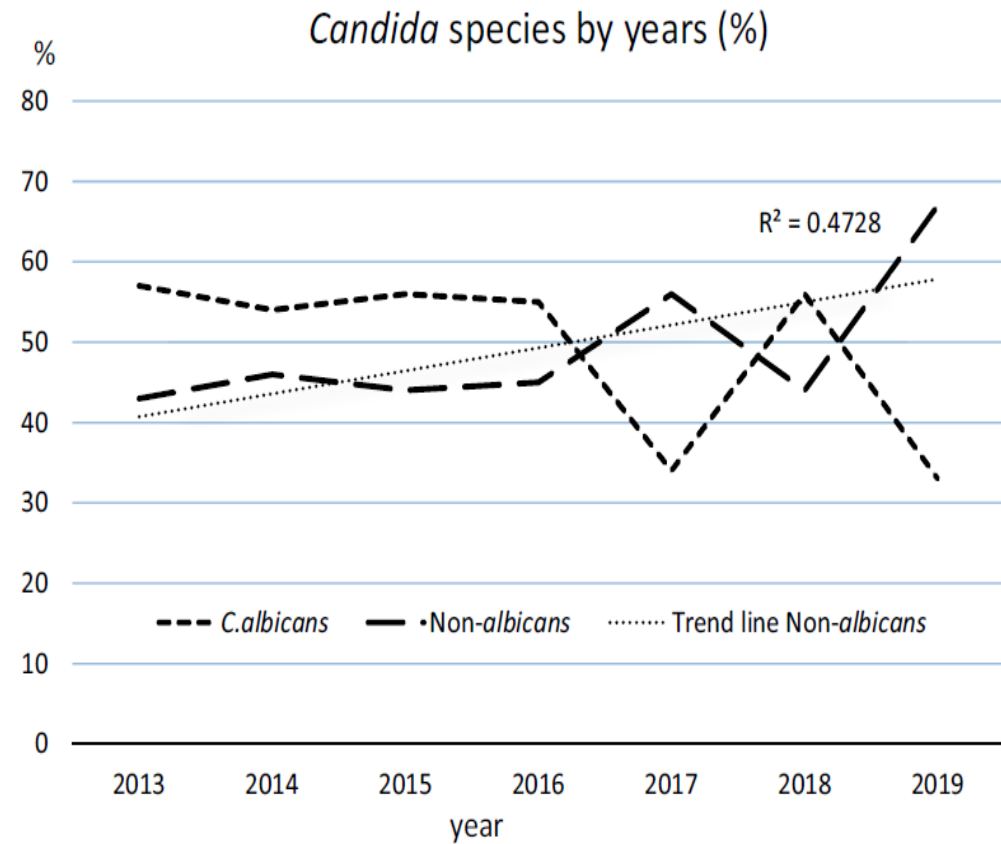





















Fig. 3. (Color online) *C. albicans* and non-*albicans* *Candida* spp. distribution according to years (from 2013 to 2019).

WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action

- Karşılanmamış Ar-Ge ihtiyaçları ve halk sağlığı açısından önemleri dikkate alınarak sınıflandırma yapıldı.
- moleküler tabanlı teknolojilerle taksonomik hatalar düzeltiliyor, terminoloji değişiyor

Critical group	High group	Medium group
 <i>Cryptococcus neoformans</i>	 <i>Nakaseomyces glabrata</i> (<i>Candida glabrata</i>)	 <i>Scedosporium</i> spp.
 <i>Candida auris</i>	 <i>Histoplasma</i> spp.	 <i>Lomentospora prolificans</i>
 <i>Aspergillus fumigatus</i>	 Eumycetoma causative agents	 <i>Coccidioides</i> spp.
 <i>Candida albicans</i>	 Mucorales	 <i>Pichia kudriavzevii</i> (<i>Candida krusei</i>)
	 <i>Fusarium</i> spp.	 <i>Cryptococcus gattii</i>
	 <i>Candida tropicalis</i>	 <i>Talaromyces marneffeii</i>
	 <i>Candida parapsilosis</i>	 <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		 <i>Paracoccidioides</i> spp.

Önemli Kandidiyazis Etkenleri

Candida albicans

- İnsanların %90'ı kolonize
- Tüm dünyada en sık etken
- Tüm organları tutabilir, en sık kandidemi
- Endojen kaynaklı enfeksiyon (GİS)

Candida parapsilosis

- İnsanların %10'u kolonize
- Yenidoğan ve yaşlılarda sık
- Güçlü biyofilm özelliği
- Çoğunlukla eksojen kaynaklı enfeksiyon (TPN, tıbbi cihaz, kötü el hijyeni)
- Duyarlılık: Flukonazol > Ekinokandin. Flukonazol direnci artmakta

Candida krusei
(*Pichia kudriavzevii*)

- Mukozal membranlarda geçici kolonizasyon
- Transplant alıcıları ve hematolojik malignitelerde sık
- İntrinsik flukonazol direnci mevcut.

Candida glabrata
(*Nakaseomyces glabratus*)

- Sağlıklı mikrobiyal florada kolonizasyon
- Endojen enfeksiyon etkeni, ancak toprak ve suda da mevcut
- Kuzey Amerika ve Avrupa'da, mortalitede ikinci sırada (%40-60)
- Doz bağımlı flukonazol direnci (kandidemilerinde yüksek doz)

Candida tropicalis

- Sağlıklı mikrobiyal florada kolonizasyon
- Endojen enfeksiyon etkeni, ancak toprak ve suda da yaygın.
- Kuzey yarım kürede, kanser hastalarında önemli etken
- Flukonazol dirençli izolatlarda artış
- Güçlü biyofilm üretimi, yoğun bakımlarda salgın riski

Candida auris

- Japonya-2009'da dış kulak yolundan (AURIS) izole
- Ciltte kolonizasyon. Kolonize olan kişilerin %10'unda invaziv enfeksiyon gelişmekte.
- Sağlık bakımı ilişkili salgınlar
- Majör invaziv kandidiyazis patojeni olma yolunda hızla ilerlemekte. Azollere dirençli

Candida auris

- Standart yöntemlerde tanıda zorluk (otomatize sistem; *C. haemulonii*, *C. famata*, *C. lusitanae*, *Rhodotorula glutinis*, *Saccoromyces cerevisiae* yanlış tanımlama, CLSI ve eucast eşik değerler yok ; CDC CLSI mikrodilüsyon yönt.)
- Direnç; flukonazol; %60-90, AmB; %10-30, Ekinokandin; %0-7, iki antifungal; %41, üç antifungal; %4
- Biyofilm , termotolerans, ozmotolerans
- İnatçı çevre ve yüzey kolonizasyonu
- Dezenfektanlara direnç; quartener amonyuma dirençli
- SBIİ salgınlar
- İnsidans ve prevelansı artıyor
- mortalite yüksek

EDITORIAL

Open Access

The global challenge of *Candida auris* in the intensive care unit



Andrea Cortegiani^{1*}, Giovanni Misseri¹, Antonino Giarratano¹, Matteo Bassetti² and David Eyre³

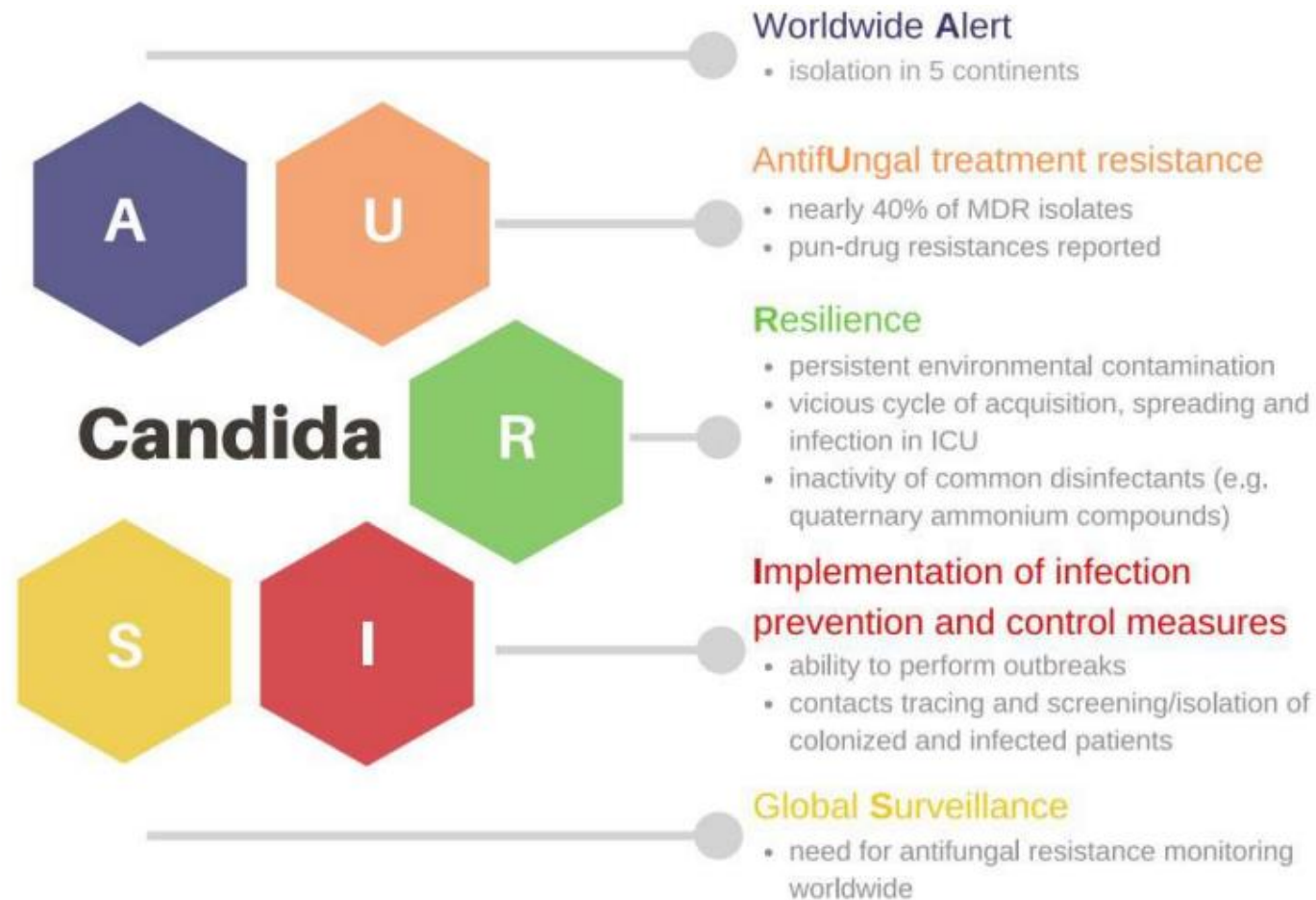


TABLE 2 Misidentification of *C. auris* by different diagnostic methods

Diagnostic method (manufacturer)	Misidentification example(s) (reference[s])
Biochemical	
API 20CAUX	<i>Rhodotorula glutinis</i> (5, 31, 33) <i>C. sake</i> (3, 15, 34) Unidentified (35)
API Candida	<i>C. famata</i> (12)
Phoenix (BD Diagnostics)	<i>C. haemulonii</i> , <i>C. catenulate</i> (31)
Vitek	<i>C. haemulonii</i> (3–5, 7, 12, 14, 15, 26, 27, 33–36) <i>C. lusitaniae</i> (15) <i>C. famata</i> (3, 27)
MicroScan (Beckman Coulter)	<i>C. famata</i> , <i>C. lusitaniae</i> , <i>C. guilliermondii</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> (12, 31)
MALDI-TOF MS	
Vitek MS (bioMérieux)	<i>C. albicans</i> , <i>C. haemulonii</i> (29) Not identified (28, 36)
MALDI Biotyper (Bruker Daltonics)	<i>Neisseria meningitidis</i> serogroup A, <i>Pseudomonas rhizosphaerae</i> (29) ^a

^aSubsequently, samples were identified as containing *C. auris* by ITS sequencing of ear swab samples; the bacteria isolated by MALDI-TOF MS likely represent colonizing bacteria.

TABLE 3 *Candida auris* infection cases by disease type reported in the literature

Type of disease or location of isolation ^b	No. of cases (reference[s])
Candidemia	291 (3–5, 7, 8, 10, 12, 14–16, 26, 27, 57, 58, 70, 71)
Central venous catheter tip	2 (70)
CNS	1 (12)
ENT	21 ^a (1, 17, 58, 70, 72)
Respiratory tract	18 (26, 27, 36, 70)
Urogenital system	17 (12, 27, 56)
Abdominal	13 (12, 27, 70)
Skin and soft tissue, including surgical wounds	12 (3, 10, 27, 70)
Bone	2 (12, 70)

^aTwo associated with otomastoiditis and 19 from ear swabs of patients with otitis externa.

^bCNS, central nervous system; ENT, ear, nose, and throat.

Atfedilen Mortalite ? Rapor edilmiş değişik oranlar (%28->50). Altta yatan hastalıktan bağımsız, kandidemi kaynaklı oranları söylemek zor

ORIGINAL ARTICLE

A *Candida auris* Outbreak and Its Control in an Intensive Care Setting

David W. Eyre, D.Phil., Anna E. Sheppard, Ph.D., Hilary Madder, F.A.N.Z.C.A.,
Ian Moir, Ruth Moroney, M.Sc., T. Phuong Quan, M.Sc., David Griffiths, B.Sc.,
Sophie George, M.Sc., Lisa Butcher, M.Sc., Marcus Morgan, M.Sc., Robert Newnham,
Mary Sunderland, B.Sc., Tiphonie Clarke, B.A., Dona Foster, Ph.D.,
Peter Hoffman, B.Sc., Andrew M. Borman, Ph.D., Elizabeth M. Johnson, Ph.D.,
Ginny Moore, Ph.D., Colin S. Brown, F.R.C.Path., A. Sarah Walker, Ph.D.,
Tim E.A. Peto, F.R.C.P., Derrick W. Crook, F.R.C.Path., and Katie J.M. Jeffery, Ph.D.

Kolonizasyon ve Enfeksiyon için Risk Faktörleri:

- YBÜ'de kalış süresi,
- Yüksek nötrofil sayısı,
- Aksiller tekrar kullanılabilir ateş ölçüm problemlerinin kullanımı (bu çalışmada salgın nedeninin bu problemler olduğu saptanmış),
- Sistemik flukonazol tedavisi

RİSK FAKTÖRLERİ

KONAĞA AİT FAKTÖRLER

- Granülositopeni
- Hematolojik maligniteler, Solid kanserler
- Kemoterapi veya radyasyon tedavisi
- Kortikosteroidler
- Uzun süreli hastanede yatış
- Bakteriyel enfeksiyon
- Yanıklar, Şiddetli travma
- GIS Cerrahisi
- Erken doğum
- Hemodiyaliz
- Akut ve kronik böbrek yetmezliği

TEDAVİYE İLİŞKİN FAKTÖRLER

- Kemik iliği nakli, Solid organ nakli (karaciğer, böbrek)
- Parenteral hiperalimentasyon
- Foley kateterler
- Geniş spektrumlu antibiyotikler
- Santral kateterler
- 3 günden uzun mekanik ventilasyon

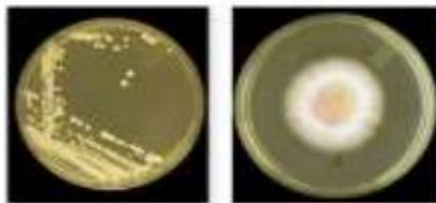
*Cleveland AA, Harrison LH, Farley MM, Hollick R, Stein B, Chiller TM, Lockhart SR, Park BJ. Declining incidence of candidemia and the shifting epidemiology of Candida resistance in two US metropolitan areas, 2008-2013: results from population-based surveillance. PLoS One. 2015 Mar 30;10(3):e0120452.

**Arendrup MC, Sulim S, Holm A, Nielsen L, Nielsen SD, Knudsen JD, Drenck NE, Christensen JJ, Johansen HK. Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia. J Clin Microbiol. 2011 Sep;49(9):3300-8.

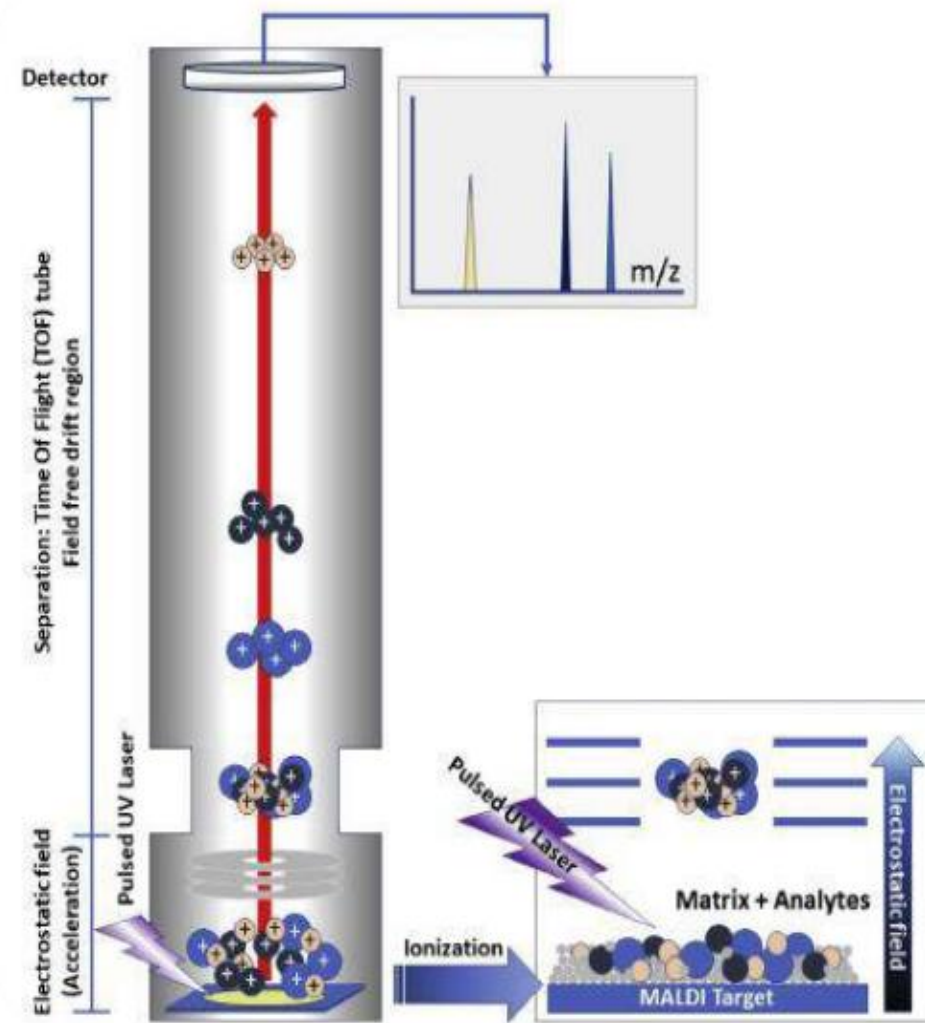
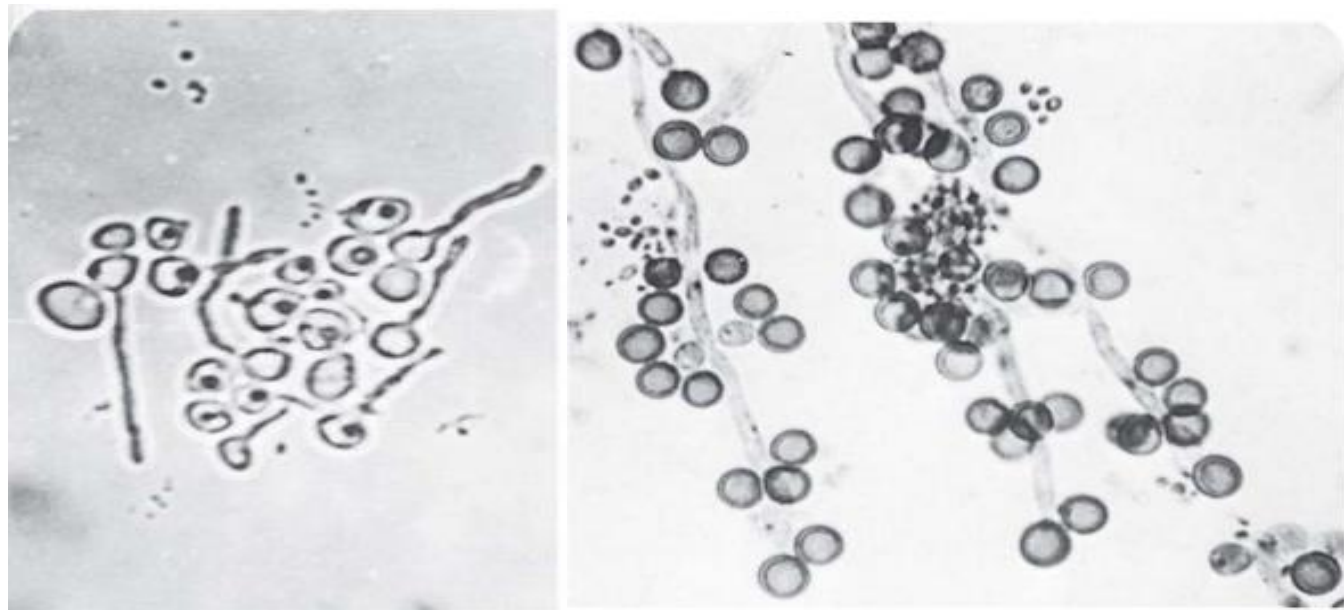
***Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, Madec Y, Denoeud-Ndam L, Wolff M, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F; French Mycosis Study Group. Worrisome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002-2010). Intensive Care Med. 2014 Sep;40(9):1303-12.

Hematolojik malignitelerde İFİ risk belirlenmesi neden önemli?

- Tanı da hızlı ve güvenilir yöntemlerin olmayışı riskin belirlenmesini zorunlu
- Riskin belirlenmesi, mortalite ve morbidite oranlarında azalmayı sağlayabilir
- Riskin belirlenmesi ile erken tanı ve tedavi, yatış yatışı süresini kısaltır ve planlı tedavide gecikmeleri engeller
- Gereksiz maliyet, ilaç etkileşimleri ve direnci azaltılabilir
- Risk belirlenmesi, antifungal profilaksiste doğru yaklaşımı getirir

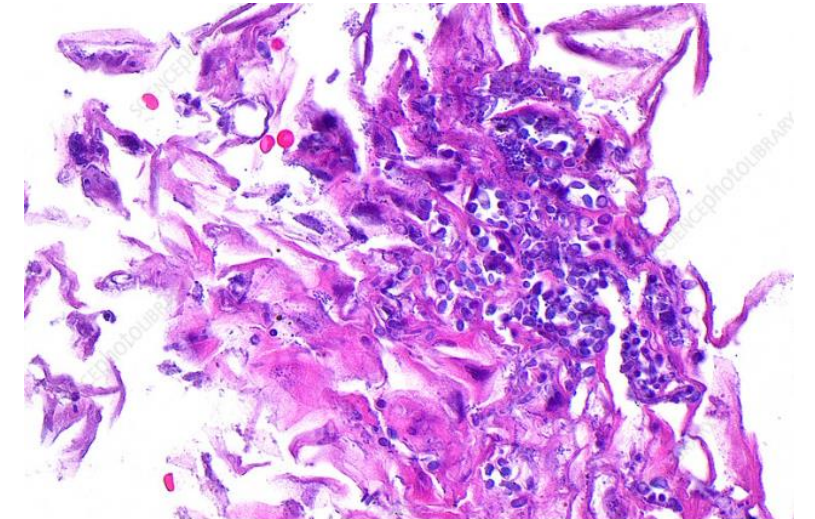
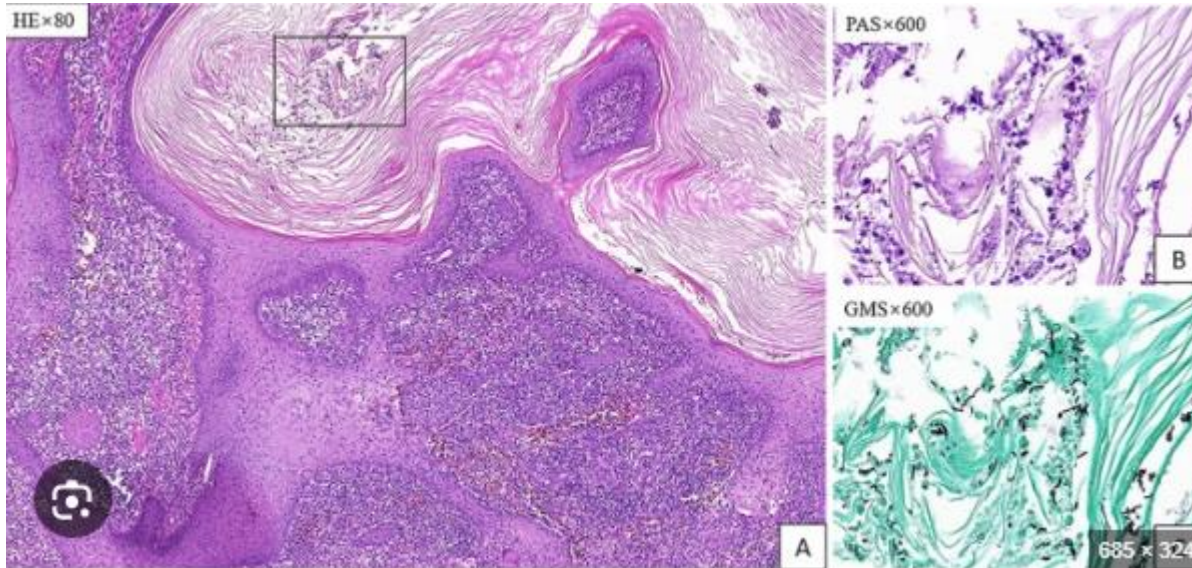


TANI



İnvasiv Kandidiyazis Tanısı

- Klinik bulgu
- Mikrobiyolojik bulgu
- Radyolojik bulgu
- Histopatolojik bulgu



Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri

Table 2. Diagnostic Tests for Invasive Candidiasis.*

Test and Specimen Type	Sensitivity %	Specificity %	Findings from Studies	Comments
Culture (blood)	21–71	NA	Per-patient sensitivity (based on autopsy studies) may be underestimated since patients with positive antemortem blood cultures but with no evidence of organ infection on autopsy were not included ^{9,17}	Obtain daily blood cultures (total volume, 40–60 ml in 10-ml bottles for adults) and additional sets during febrile episodes; sensitivity can be increased by including a mycosis bottle. ¹⁸
β -D (blood)	65–100	31–79	Performance depends on cutoff value and no. of positive samples required ¹⁹ Sensitivity is species-dependent: <i>C. krusei</i> , 100%, 3 cases; <i>C. tropicalis</i> , 91%, 11 cases; <i>C. albicans</i> , 83%, 36 cases; <i>C. glabrata</i> , 81%, 26 cases; <i>C. parapsilosis</i> , 72%, 18 cases ²⁰	Not specific for candida. Positive test result requires confirmation and identification of infecting organism (<i>aspergillus</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i> or candida). ^{18,21} Many potential sources for contamination: hemodialysis with cellulose membranes, human blood products (immunoglobulins or albumin), amoxicillin-clavulanate or piperacillin-tazobactam, severe bacterial infections, surgical sponges and gauzes containing glucan, and severe mucositis. ²²⁻²⁴ High negative predictive value in several studies with intermediate prevalence. ²⁰ However, limited sensitivity in other studies suggests that negative predictive value may be insufficient in high-risk patients. ^{19,21,25} Candida mannan antigen and antimannan antibodies tests may be preferable for circumstances in which candida is main fungal pathogen and risk of false positive β -D-glucan test is high. ^{25,26}
Candida mannan antigen and anti-mannan antibodies (blood or CSF)	Per patient, 83 (IQR, 79–87); per sample, 62 (IQR, 55–68)	Per patient, 86 (IQR, 82–90); per sample, 96 (IQR, 94–98)	Sensitivity and specificity results were given per patient and per sample ²² Sensitivity is species-dependent and lower for <i>C. parapsilosis</i> and <i>C. krusei</i> (40–50%) than for <i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> and <i>C. tropicalis</i> (80–100%) ²⁶	Combined antigen-antibody test required for maximum sensitivity. Used to detect blood-culture negative hepatosplenic candidiasis and CNS candidiasis. ²²
PCR assay (blood)				
Noncommercial	82–98	87–98	Patients had candidemia or invasive candidiasis ²⁷ ; results based on meta-analysis of range of in-house multiplex PCR assays	PCR formats specific for detection of candida preferred since they are less prone to contamination by airborne fungi and fungal DNA. In general, sensitivities are similar to those of culture results for candidemia and better for deep-seated candidiasis, with shorter turnaround time. Lack of multicenter validation. ²⁷ For deep-seated candidiasis, sensitivity and specificity higher than with β -D-glucan. ^{17,28}
SeptiFast	48–72	99	Results based on meta-analysis ²⁹	Detects <i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i> , and <i>Aspergillus fumigatus</i> . Labor-intensive. Risk of false positive results for aspergillus.
T2Candida Panel	91	94	Multicenter study among 1501 patients (6 of 1501 candidemic) and additional 250 spiked samples ^{30†}	Detects <i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. parapsilosis</i> , and <i>C. tropicalis</i> . Appears promising but validation in higher-risk populations needed.

* CFS denotes cerebrospinal fluid, CNS central nervous system, ICU intensive care unit, IQR interquartile range, NA not available, and PCR polymerase chain reaction. For further information see Cleveland et al.,² Arendrup et al.,⁶ and Lortholary et al.⁷

† A spiked sample is a negative sample to which candida has been added.

Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium

J. Peter Donnelly,¹ Sharon C. Chen,² Carol A. Kauffman,³ William J. Steinbach,⁴ John W. Baddley,⁵ Paul E. Verweij,⁶ Cornelius J. Clancy,⁷ John R. Wingard,⁸ Shawn R. Lockhart,⁹ Andreas H. Groll,¹⁰ Tania C. Sorrell,¹¹ Matteo Bassetti,¹² Hamdi Akan,¹³ Barbara D. Alexander,¹⁴ David Andes,¹⁵ Elie Azoulay,¹⁶ Ralf Bialek,¹⁷ Robert W. Bradsher Jr,¹⁸ Stephane Bretagne,¹⁹ Thierry Calandra,²⁰ Angela M. Caliendo,²¹ Elio Castagnola,²² Mario Cruciani,²³ Manuel Cuenca-Estrella,²⁴ Catherine F. Decker,²⁵ Sujal R. Desai,²⁶ Brian Fisher,²⁷ Thomas Harrison,²⁸ Claus Peter Heussel,²⁹ Henrik E. Jensen,³⁰ Christopher C. Kibbler,³¹ Dimitrios P. Kontoyiannis,³² Bart-Jan Kullberg,³³ Katrien Lagrou,³⁴ Frédéric Lamoth,³⁵ Thomas Lehrnbecher,³⁶ Jurgen Loeffler,³⁷ Olivier Lortholary,³⁸ Johan Maertens,³⁹ Oscar Marchetti,²⁰ Kieren A. Marr,⁴⁰ Henry Masur,⁴¹ Jacques F. Meis,⁴² C. Orla Morrissey,⁴³ Marcio Nucci,⁴⁴ Luis Ostrosky-Zeichner,⁴⁵ Livio Pagano,⁴⁶ Thomas F. Patterson,⁴⁷ John R. Perfect,¹⁴ Zdenek Racil,⁴⁸ Emmanuel Roilides,⁴⁹ Marcus Ruhnke,⁵⁰ Cornelia Schaefer Prokop,⁵¹ Shmuel Shoham,⁴⁰ Monica A. Slavin,⁵² David A. Stevens,⁵³ George R. Thompson III,⁵⁴ Jose A. Vazquez,⁵⁵ Claudio Viscoli,⁵⁶ Thomas J. Walsh,⁵⁷ Adilia Warris,⁵⁸ L. Joseph Wheat,⁵⁹ P. Lewis White,⁶⁰ Theoklis E. Zaoutis,⁶¹ and Peter G. Pappas⁵

Altın standart: steril bölgeden pozitif kültür ya da histopatolojik inceleme

1. Steril bölgeden alınan örneğin histopatolojik sitopatolojik ya da direkt mikroskopik incelemesinde yalancı ya da gerçek *Candida* hiflerinin görülmesi
2. Klinik ya da radyolojik olarak enfeksiyonla uyumlu olan, steril bölgeden alınan kültürde üreme olması
3. Parafin emdirilmiş doku kesitlerinden PCR
4. Kan kültür pozitifliği

Table 3. Other Probable Invasive Diseases

Candidiasis

Host factors

Recent history of neutropenia $<0.5 \times 10^9$ neutrophils/L (<500 neutrophils/ mm^3 for >10 days) temporally related to the onset of invasive fungal disease

Hematologic malignancy

Receipt of an allogeneic stem cell transplant

Solid organ transplant recipient

Prolonged use of corticosteroids (excluding among patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis) at a therapeutic dose of ≥ 0.3 mg/kg corticosteroids for ≥ 3 weeks in the past 60 days

Treatment with other recognized T-cell immunosuppressants, such as calcineurin inhibitors, tumor necrosis factor- α blockers, lymphocyte-specific monoclonal antibodies, immunosuppressive nucleoside analogues during the past 90 days

Inherited severe immunodeficiency (such as chronic granulomatous disease, STAT 3 deficiency, CARD9 deficiency, STAT-1 gain of function, or severe combined immunodeficiency)

Acute graft-versus-host disease grade III or IV involving the gut, lungs, or liver that is refractory to first-line treatment with steroids

Clinical features

At least 1 of the following 2 entities after an episode of candidemia within the previous 2 weeks:

Small, target-like abscesses in liver or spleen (bull's-eye lesions) or in the brain, or, meningeal enhancement

Progressive retinal exudates or vitreal opacities on ophthalmologic examination

Mycological evidence

β -D-glucan (Fungitell) ≥ 80 ng/L (pg/mL) detected in at least 2 consecutive serum samples provided that other etiologies have been excluded

Positive T2Candida^a

Tanı ve Tedavide yaklaşım

- Risk faktörlerinin iyi belirlenmesi
- Gerçek enfeksiyon/kolonizasyon ayrımı
- Belirteçlerin doğru kullanımı
- Antifungal duyarlılık testleri
- Tanı konduğunda enfeksiyon odaklarının tespiti ve uzaklaştırılması
- Erken ve etkili tedavi

Kandidemi saptandığında

- EKO
- Göz muayenesi
- Görüntüleme

Ekokardiyografi

- Endokardit insidansı %1.9-11.5,
- Prostetik kapak varsa prevelansı %33, risk faktörü yok ise %3, (persistan kandidemide dikkat)
- İnfektif endokardit öyküsü olan veya damar içi uyuşturucu kullananlarda gerekli Trans Ösofagiyal EKO tercihen
- Kandidemi kaynak kontrolü sağlanamazsa yapılmalı
- Nötropenik hastada kaynak genellikle gastrointestinal
- Kandidemili hastalarda rutin EKO yapılması önerilmez

Göz muayenesi

- Gözdibi ??
- Endoftalmit insidans <%1 Amerika oftalmoloji derneği rutin değil, sadece risk gruplarında araştırılmalı (>7000 hastanın dahil edildiği sistematik inceleme, tanımlar tutarsız, bildirim fazla, yeni çalışmalarda göz tutulum oranı az ve yeni tedavilerle sonuçlar iyi, rutin tarama önerilmiyor, belki risk grupları*
- Nötropenik hastalarda koroidal ve vitreal infeksiyon bulguları minimal, nötropeni düzeldikten sonraki haftaya ertelenmeli

*Breazzano MP, Day HR Jr, Bloch KC, Tanaka S, Cherney EF, Sternberg P Jr, Donahue SP, Bond JB 3rd. Utility of Ophthalmologic Screening for Patients With Candida Bloodstream Infections: A Systematic Review. JAMA Ophthalmol. 2019 Jun 1;137(6):698-710. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2019.0733. PMID: 30998819.

Abdominal görüntüleme (BT-USG)

- Nadiren, karaciğer ve dalak abseleri kandideminin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir
- Abdominal semptomları, karaciğer enzim anormallikleri ve/veya inatçı ateşi olan kişilerde düşünülmelidir

Hepatosplenik Kandidiyazis (Kronik Dissemine Kandidiyazis)

Epidemiyoloji: Genellikle nütropeni atağında yakın zamanda iyileşen hematolojik maligniteli hastalarda ortaya çıkar. Nütropenik olmayan hastalar arasında az sayıda vaka tanımlanmıştır*

- Profilaksi ve ampirik tedavi için antifungal ajanların kullanımının yaygınlaştığı göz önüne alındığında, kronik dissemine kandidiyaz nispeten nadirdir

Risk faktörleri :

- Akut lösemi
- Özellikle antifungal profilaksi yokluğunda uzun süreli nütropeni (≥ 10 gün boyunca < 500 nötrofil/mikroL)
- Geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygulanması
- Mukozal bariyer bozulması
- Kalıcı bir intravasküler kateterin varlığı

*Boussen I, Lisan Q, Raffoux E, Di Blasi R, Boissel N, Oksenhendler E, Adès L, Xhaard A, Bretagne S, Alanio A, Molina JM, Denis B. Hepatosplenic Candidiasis in Patients With Hematological Malignancies: A 13-Year Retrospective Cohort Study. Open Forum Infect Dis. 2022 Mar 7;9(4):ofac088.

PATOJENEZ:Uzamış nütropeni ve mukozal bütünlüğün bozulması durumunda *Candida* türlerinin gastrointestinal sistemden kan dolaşımına girmesi sonucu geliştiği düşünülmektedir. Genellikle nütropeni döneminde kandidemi sıklıkla tespit edilememiştir.

- Nötrofil sayısı normale geldikten sonra

- 1- Granülomatöz (süpüratif değil) inflamasyonun histopatolojik bulguları

- 2- Nötrofil fonksiyon ve sayısının iyileşmesini takiben semptomların ve radyografik bulguların gelişimi (örneğin, immün yeniden yapılanmanın bir formu olarak) yer alır

- Kronik yaygın kandidiyaz vakalarının çoğu (bir organizmanın tanımlandığı) *Candida albicans*'a atfedilebilir . (*Candida tropikalıs* , *Candida parapsilosis* , *Candida glabrata* ve *Candida krusei* gibi diğer türler nadirdir)

KLİNİK BULGULAR

Belirti ve semptomlar: Kronik yaygın kandidiyazı olan hastalar genellikle nötrofil iyileşmesinden sonraki iki hafta içinde ortaya çıkar; nadiren birkaç aya kadar gecikebilir. Nötropenik iken tanı konan vaka çok nadir*

Kronik dissemine kandidiyazın en sık görülen klinik özelliği, geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen ateştir. Ek semptomlar arasında sağ üst kadran hassasiyeti, hepatomegali, splenomegali, bulantı, kusma ve anoreksi yer alabilir.

*Sallah S, Semelka RC, Wehbie R, Sallah W, Nguyen NP, Vos P. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukaemia. Br J Haematol. 1999 Sep;106(3):697-701. doi: 10.1046/j.1365-2141.1999.01592.x. PMID: 10468858.

Laboratuvar bulguları

- Laboratuvar testleri tipik olarak yüksek serum alkalın fosfataz konsantrasyonunu gösterir.*
- Ancak bu parametre tedaviye yanıtı yönlendirmek için kullanılmamalıdır
- Daha nadir görülen; hafif yükselmiş aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz ve bilirubin ile lökositoz yer alır
- Tanısı için serum beta-D-glukan antijen ve antikorunun birlikte ölçümünün kronik yaygın kandidiyazın öngörülmesinde duyarlılığı ve özgüllüğünün yüksek olduğunu bildirilmiş

Kimi değerlendirmeli ? - Yakın zamanda (genellikle önceki iki hafta içinde) nötroopenisi olan ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ateşle başvuran hastalarda; ek olarak sağ üst kadran hassasiyeti, hepatomegali, splenomegali, bulantı, kusma ve/veya anoreksi de bulunabilir.

Tanısal değerlendirme - Laboratuvar testlerini (tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, beta-D-glukan testi), tüm kültürlerin alınması ve radyografik görüntülemeyi içerir

BT: Kronik dissemine kandidiyazın saptanmasındaki duyarlılığı

% 57 ila 90' dır*

MR: BT karakteristik bulgular göstermiyorsa, daha yüksek duyarlılık ve özgüllük (sırasıyla yüzde 100 ve yüzde 96) dikkate alınarak MR'a başvurulmalıdır. **

Görüntüleme bulguları karaciğer ve/veya dalakta çok sayıda hipodens nodüler lezyonlardan (mikro abseleri temsil eder) oluşur; bazen böbrekler de etkilenir. Görüntüleme kontrastla yapılırsa, periferik çift halkalı merkezi bir kontrastlanma ("hedef lezyon") görülebilir

*Masood A, Sallah S. Chronic disseminated candidiasis in patients with acute leukemia: emphasis on diagnostic definition and treatment. Leuk Res. 2005 May;29(5):493-501. doi: 10.1016/j.leukres.2004.10.003. Epub 2004 Dec 30. PMID: 15755501.

**Kontoyiannis DP, Luna MA, Samuels BI, Bodey GP. Hepatosplenic candidiasis. A manifestation of chronic disseminated candidiasis. Infect Dis Clin North Am. 2000 Sep;14(3):721-39. doi: 10.1016/s0891-5520(05)70128-8. PMID: 10987117.

AYIRICI TANI

- Tüberküloz - Yaygın (miliyer) tüberküloz
- Karaciğer absesi - Görünümleri süreye bağlı olarak değişir; daha olgun abselerin sıvı bileşenleri daha fazladır.
- Tekrarlayan hematolojik malignite - Tanı kemik iliği biyopsisi ile konur.
- Sarkoidoz - Karaciğer tutulumu vakaların %5-20'sinde görülür. Kontrastlı batın BT'de tipik bulgular hepatomegali ve boyutları 1 mm-3 cm'ye kadar değişen çok sayıda hipodens nodüler lezyonlardır.
- Siroz - Siroz, hepatik yapının bozulması ve radyografik görüntülemeye çok sayıda rejeneratif nodülün varlığı ile karakterize edilir.

Takip yönetimi: Klinik bulgular genellikle antifungal tedaviye başladıktan sonraki 2-8 hafta içinde iyileşir. Ancak uygun antifungal tedaviye rağmen ateş haftalarca devam edebilir; bu immün yeniden yapılanmayı yansıtabilir. Bu gibi durumlarda alternatif enfeksiyon nedenleri dışlanmalıdır.

Görüntülemeyle yönlendirilen tedavi süresi - Takip amaçlı bilgisayarlı tomografi görüntülemesi her 2-3 ayda bir yapılmalıdır. Tedaviye, lezyonlarda kalıcı iyileşme veya kalsifikasyon görülene kadar devam edilmelidir; (yaklaşık 6 ay sürer.)

Kronik yaygın kandidiyaz tedavisinin tamamlanmasının ardından, nüksetmeyi önlemek için sonraki immünsüpresyon dönemlerinde (kemoterapi veya hematopoietik kök hücre nakli gibi) profilaksi verilmelidir.

Kandidiyaziste Tedavi

Antifungal Tedavi

- Tedavide 12-24 saatlik gecikmeler mortaliteyi %100'e kadar arttırır
- Enfeksiyon kaynağının bulunmalı ve ortadan kaldırılmalı
- Çıkarılan tüm kateter ve yabancı cisimlerin kültüre gönderilmeli
- Enfeksiyon kaynağından cerrahi debridman yapılmalı, abse varsa direne edilmeli
- Erken ve etkin bir antifungal başlanmalı
- Antifungal tedavide gecikme, uygunsuz ajan ya da yetersiz doz mortalide artışa neden olmaktadır

- Günlük kan kültürü alınması(üremesiz son kan kültüründen sonra en az 14 gün, organ tutulumları varsa süre uzuyor..)
- İnvazif kandidozlu olguların yalnızca % 21-71'inde kan kültür pozitifliği
- Kan kültür sayısı ya da kan miktarı arttırarak duyarlılık arttırılabilir.*
- Aynı zamanda alınan kan kültürlerinin tümünde üreme yoksa kaynağın kateter dışı olma olasılığı yüksek, başka kaynak ara !!!**

*Clancy, C.J. et al. Clin. Infect. Dis. 2013, 56, 1284-1292**E. Bouza, L. Alcalá, P. Muñoz, P. Martín-Rabadán, M. Guembe, M. Rodríguez-Créixems, On behalf of the GEIDI and the COMIC study groups, Can microbiologists help to assess catheter involvement in candidaemic patients before removal?, Clinical Microbiology and Infection, 19-2, 2013, Pages E129-E135,

Antifungal Tedavi

- Başlangıç tedavisi ekinokandin olmalı
- Anidulafungin: 200 mg yükleme dozu, ardından günde 100 mg IV
- Caspofungin: 70 mg yükleme dozu, ardından günde 50 mg IV
- Micafungin: Günlük 100 mg IV
- Nötropenik olmayan, hafif/orta seyirli ve flukonazole dirençli bir organizmaya (*C. glabrata* veya *C. krusei* gibi) sahip olmayan hastalarda, flukonazol (1. gün 800 mg [12 mg/kg] yükleme dozu, ardından 400 mg [6 mg/kg] oral veya IV günlük) alternatif

- *C. glabrata* etken ise, duyarlı olması koşuluyla yüksek doz flukonazol günde 800 mg (12 mg/kg) günlük veya vorikonazol günde iki kez 200-300 (3-4 mg/kg) verilebilir
- Direnç ya da diğer ajanlara yan etki varsa, amfoterisin B'nin lipid formülasyonları (günde 3 ila 5 mg/kg IV)
- Antifungal tedavinin başlamasından ve kateterin çıkarılmasından sonra her gün veya gün aşırı kan kültürleri alınmalı
- Kan kültürleri pozitif kalmaya devam ederse, enfektif endokardit veya abse gibi bir metastatik odak araştırması yapılmalı

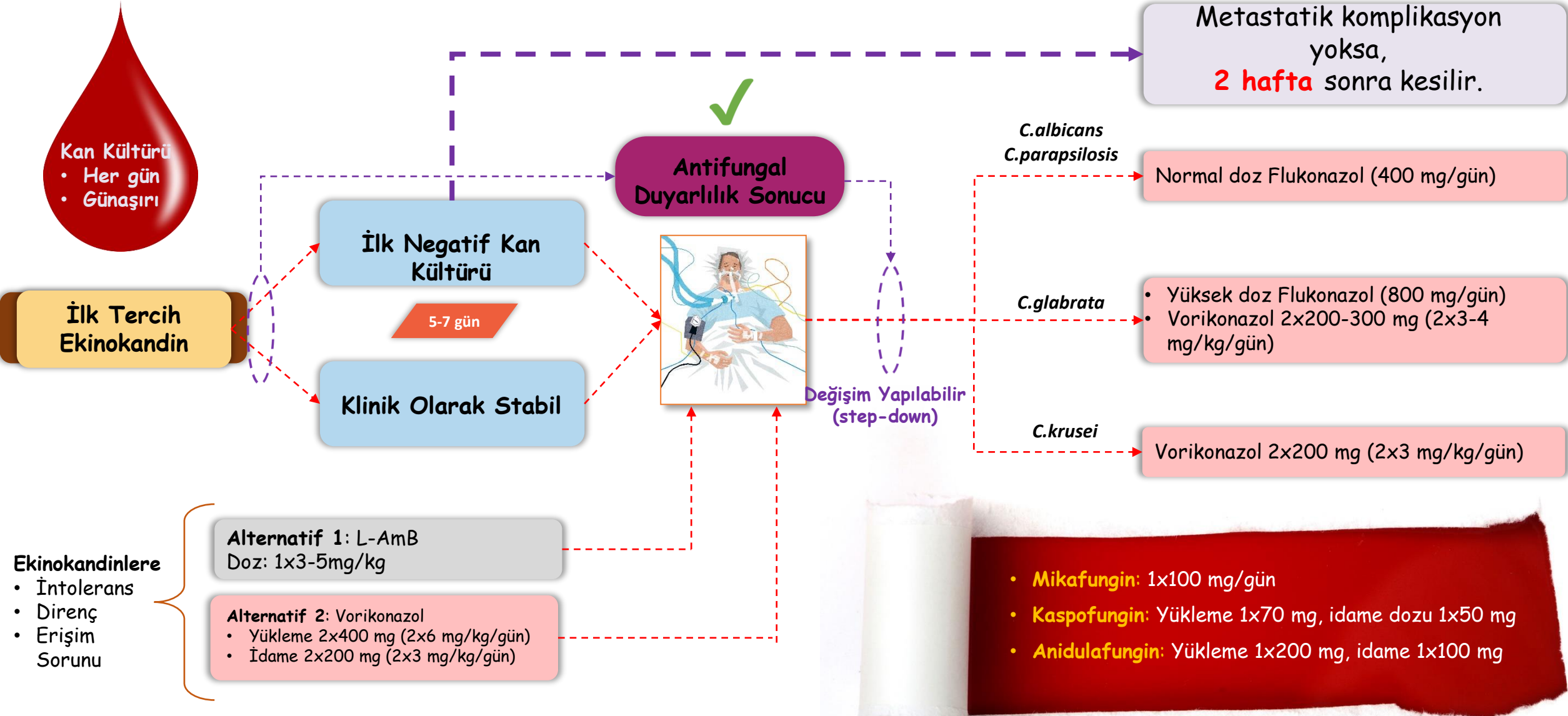
De eskalarasyon- Hastada iyileşme görüldükten sonra, oral flukonazol (oral olarak günde bir kez 400 mg [6 mg/kg]) ile kademeli tedavi uygulanmalıdır. Etkili antimikrobiyal tedavi ortamında bile ateş ve diğer semptomlar uzayabilir; Ayrıca inatçı inflamasyona bağlı olarak radyografik bulgular zamanla kötüleşebilir.

Flukonazole dirençli bir izolat nedeniyle enfeksiyonu olan hastalar için (önceden C. glabrata veya C. krusei kandidemisi olanlar gibi), Duyarlılık sonuçlarına göre vorikonazol veya posakonazol ile kademeli tedavi önerilir .

Tedavi süresi

- Metastatik komplikasyonları olmayan kandidemi için önerilen tedavi süresi, kan kültürü negatifleşmesinden ve kandidemiye atfedilebilen semptomların çözülmesinden sonra 2 haftadır
- İntraabdominal kandidoz gibi derin yerleşimli invazif kandidozda, tedavi süresi normalde birkaç haftadan 6-12 aya kadar değişir

Kandidemi Tedavisi





Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO)

Sibylle C. Mellinghoff^{1,2} • Jens Panse³ • Nael Alakel⁴ • Gerhard Behre⁵ • Dieter Buchheidt⁶ • Maximilian Christopeit⁷ • Justin Hasenkamp⁸ • Michael Kiehl⁹ • Michael Koldehoff¹⁰ • Stefan W. Krause¹¹ • Nicola Lehnert¹² • Marie von Lilienfeld-Toal¹³ • Annika Y. Löhnert² • Georg Maschmeyer¹⁴ • Daniel Teschner¹⁵ • Andrew J. Ullmann¹⁶ • Olaf Penack¹⁷ • Markus Ruhnke¹⁸ • Karin Mayer¹⁹ • Helmut Ostermann²⁰ • Hans-H. Wolf²¹ • Oliver A. Cornely^{1,2,22}

Received: 7 October 2017 / Accepted: 22 November 2017 / Published online: 7 December 2017

© The Author(s) 2017. This article is an open access publication

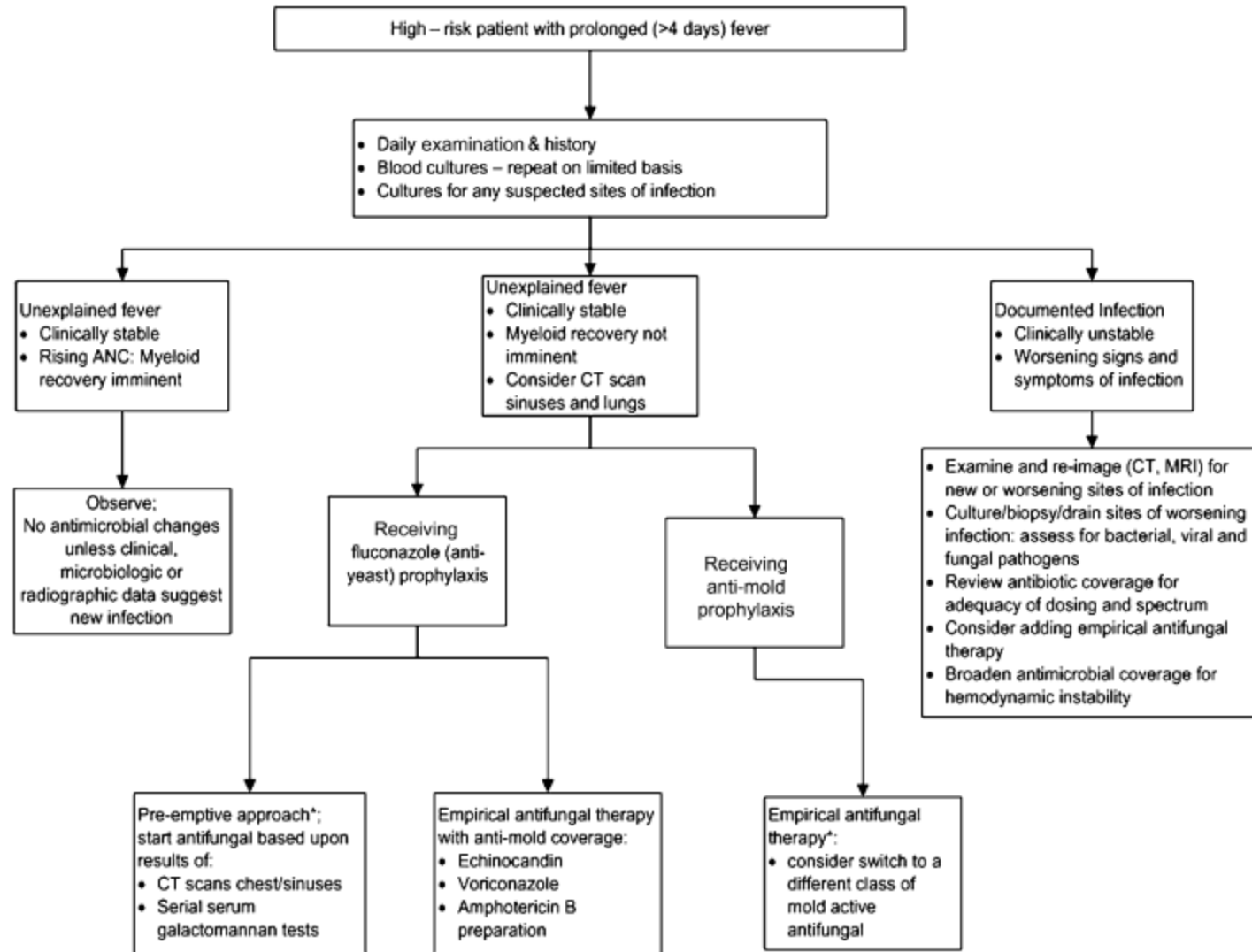


Figure 3. High-risk patient with fever after 4 days of empirical antibiotics. *C. difficile*, *Clostridium difficile*; IV, intravenous.



Arendrup MC. Candida and candidaemia. Susceptibility and epidemiology. Dan Med J. 2013 Nov;60(11):B4698. PMID: 24192246.

19 MAYIS

Atatürk'ü Anma,
Gençlik ve Spor Bayramı

"Gençler!

*Benim gelecekteki emellerimi
gerçekleştirmeyi üstlenen gençler!*

*Bir gün bu memleketi sizin gibi beni anlamış
bir gençliğe bırakacağımdan dolayı çok
memnun ve mesudum"*

M. K. Atatürk

