

Yoğun Bakımlarda İnvazif Küf Enfeksiyonları: Epidemiyoloji, Mikrobiyolojik Tanı ve Antifungal Direnç

Invasive Mould Infections in Intensive Care Units: Epidemiology, Microbiologic Diagnosis and Antifungal Resistance

Ali Korhan SİĞ¹, Sevtap ARIKAN AKDAĞLI¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara,
Türkiye

Cite this article as: Siğ AK, Arıkan Akdağlı S. Yoğun Bakımlarda İnvazif Küf Enfeksiyonları: Epidemiyoloji, Mikrobiyolojik Tanı ve Antifungal Direnç. Yoğun Bakım Derg 2019; 10 (2):63-69.

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Ali Korhan Siğ
E mail: dr_korhan@hotmail.com

©Copyright 2019 by Turkish Society of Medical and Surgical Intensive Care Medicine - Available online at www.dcyogunbakim.org

©Telif Hakkı 2019 Türk Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Derneği - Makale metnine www.dcyogunbakim.org web sayfasından ulaşılabilir

Received/ Geliş: 14.03.2019

Accepted/ Kabul: 28.03.2019

Available online/ Çevrimiçi yayın: 06.06.2019

ÖZ

İnvazif fungal enfeksiyonlar günümüzde görülme sıklığı artan, morbidite ve mortalitesi yüksek enfeksiyonlardır. İnvazif küf enfeksiyonları ise hem tanılabilirlikleri hem de yüksek mortalite oranları nedeniyle önem taşımaktadır. Antifungal ilaçların profilaktik, ampirik, preemtif kullanımları ile bu enfeksiyonlarda mortalite oranlarında göreceli bir düşüş gözlenebilirken, antifungal ilaçlara direnç oranlarında artış eğilimi dikkati çekmektedir. Öte yandan, immünyüpresyonu olan olgulardaki artışla birlikte, daha önce enfeksiyon etkeni olarak tanımlanmamış veya nadir görülen küflerin enfeksiyonlarına da daha sık rastlanı hale gelmiştir. Bunlara, tedavi altında gelişen ("breakthrough"), hastane kaynaklı ve immünyüpresyon dışı risk faktörleri olan olgularda gelişen küf enfeksiyonları da eklenmiştir.

İnvazif küf enfeksiyonlarının tanısı; klinik, radyolojik, histopatolojik ve mikrobiyolojik bulgu bileşenleriyle ve çok disiplinli bir yaklaşım ile konur. Ancak, yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda radyolojik ve klinik belirtilerin özgül olmaması ve enfeksiyonla kolonizasyonun ayırımı en büyük sorunlardır. Tanılabilir testlerin de yoğun bakım hastalarında duyarlılık ve özgüllük sorunlarının olabilmesi, tanıyı daha da güçleştirebilmektedir. Buna ek olarak, Mikoloji alanında yeterli olan rutin Mikrobiyoloji laboratuvarı sayısının sınırlı olması da önemli tanılabilir zorluklar yaratmaktadır.

Bu derlemede, yayımlanan rehberlerin ve güncel çalışmaların eşliğinde; yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda gelişen invazif küf enfeksiyonlarıyla ilgili epidemiyolojik veriler gözden geçirilmiş, mikrobiyolojik tanı yöntemleri özetlenmiş, antifungal direncin güncel durumu ve klinik yansımaları tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: amfoterisin B, azoller, ekinokandinler, aspergilloz, mukormikoz, invazif küf enfeksiyonu, invazif fungal enfeksiyon, yoğun bakım ünitesi

ABSTRACT

Invasive fungal infections present with a rising incidence and high morbidity and mortality rates. Among these infections are those due to moulds which draw particular attention per the diagnostic difficulties and higher mortality rates. While a relative decrease is observed in mortality rates regarding the use of prophylactic, empirical or preemptive antifungal regimens, there is a tendency of increase in antifungal resistance rates. Furthermore, due to increase in number of cases with immunosuppression, infections caused by rare and emerging moulds are now more frequently observed. Breakthrough infections, nosocomial infections, and infections due to risk factors other than immunosuppression are also a clinical concern.

Diagnosis of invasive mould infections requires a multidisciplinary approach with clinical, radiological, histopathological and microbiological data. However, nonspecificity of clinical signs and radiological findings and difficulties in differentiation of infection and colonization are major problems in patients with invasive mould infections in intensive care units. Limited availability of routine microbiology laboratories with adequate facilities in mycological diagnostics and problems in specificity and sensitivity of diagnostic tests for intensive care unit patients result in further difficulties in diagnosis of these infections.

In this review article, epidemiological data and microbiological diagnostic methods for invasive mould infections in intensive care units were reviewed per the published reports and the recommendations of current guidelines. Finally, antifungal resistance and clinical impact of resistance were discussed.

Keywords: amphotericin B, azoles, echinocandins, aspergillosis, mucormycosis, invasive mould infection, invasive fungal infection, intensive care unit

Giriş

İnvazif fungal enfeksiyonlar (IFE), günümüzde farklı risk gruplarında artan sıklıklarda görülmeye başlanan ve yüksek mortalite ile seyreden enfeksiyonlardır. Her ne kadar bu enfeksiyonlara çoğunlukla farklı nedenlere bağlı olarak bağışıklık sistemi normal fonksiyon görmeyen olgularda rastlanıyor olsa da, riskli hasta grubu açısından epidemiyolojik değişimler de yaşanmaktadır. Bu kavram içerisinde önem kazanan özel konak gruplarından birisi de yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) tedavi gören olgulardır. Yine, gerek eski antifungaller (Örn; amfoterisin B) ve gerekse de yeni geliştirilen antifungallerin (Örn; ekinokandinler) yoğun olarak klinik kullanımda olması, sık görülen İFE etkenlerinin izolasyon oranlarında göreceli bir azalışa sebep olurken, nadir görülen etkenlerde bir artışa ve daha önce enfeksiyon etkeni olarak rapor edilmemiş mantarların neden olduğu enfeksiyonların bildirilmeye başlanmasına neden olmaktadır. Öte yandan, yoğun çevresel (tarım ilacı gibi) ve klinik antifungal kullanımları, antifungal ilaçlara dirençli suşlar sorununu da gündeme getirmiştir (1-4). Bu derlemede, YBÜ'nde tedavi gören olgularda gözlenen invazif küf enfeksiyonları (İKE) ile ilgili güncel durum, özellikle epidemiyoloji, tanı ve antifungal direnç yönünden gözden geçirilmiştir.

Epidemiyoloji: Risk Faktörleri ve Etkenler Yönünden Genel Bilgiler

IFE gelişiminde rol oynayan risk faktörleri çoğunlukla hematolojik bir malignite, kemik iliği veya organ nakli, YBÜ'nde bulunma, ağır klinik tablo, kontrol edilemeyen diyabetes mellitus, geçirilmiş büyük cerrahi girişim ya da HIV enfeksiyonudur. Altta yatan bu patoloji, İFE etkenlerinin epidemiyolojisini de doğrudan etkilemektedir (2,3,5). İFE'ye mayalardan özellikle *Candida* türleri sebep olurken, küflerde en sık *Aspergillus* türleri öne çıkmaktadır. İKE'lerin %90'a yakınında *Aspergillus* türleri etken olarak göze çarpmakta (İnvazif Aspergilloz; IA), bu cinsi Mucorales takımı üyeleri (Mukormikoz) ile *Fusarium* ve *Scedosporium* türleri takip etmektedir (2). Çok nadir görülseler de, *Paecilomyces* ve *Phialemonium* türleri ile esmer (dematisiyöz) mantarlar İKE etkeni olarak izole edilebilmektedir (3,5). Avrupa'nın çeşitli ülkelerinden bildiren IA görülme insidansı, hasta topluluğunun niteliklerine ve coğrafyaya göre değişiklik göstermekle birlikte %0,4-23 arasındadır (2). *A. fumigatus* kompleks'in etken olduğu enfeksiyonlar, tüm İKE'ler içerisinde başı çekmektedir. Bu cins içerisinde ikincil olarak, tropikal iklimin hakim olduğu alanlarda *A. flavus* kompleks göze çarpmaktadır. *A. terreus* da Avrupa'dan bildiren etkenlerden biridir. Genellikle mukormikoz olguları aspergilloz olgularını takip etse de Brezilya gibi Güney Amerika ülkelerinden fusaryoz yüksek oranlarda bildirilmiştir (6). Mucorales takımı üyeleri, nadir görülen hiyalohifomikoz etkenleri (*Fusarium* spp., *Scedosporium* spp.) ve feohifomikoz etkenlerine bağlı (*Bipolaris* spp., *Exophiala* spp., *Wangiella* spp.) İKE olgularında yükselen oranlar bildirilmektedir (3). YBÜ'lerdeki hastaların %17-25'inde İFE gelişmektedir (7,8). Bu enfeksiyonların %10'undan fazlası da İKE'dur (9). YBÜ'lerde IA insidansı %0,3-5,8 iken, mortalitesi %80'in üzerindedir (10). Hematolojik hastalarda daha yüksek oranlarda görülseler de, bu gruptan olmayan YBÜ hastalarının %4'ünde IA gelişmektedir (11). Mukormikoz ve diğer etkenler için YBÜ'lerine özel epidemiyolojik veriler çok kısıtlıdır. Ülkemizden veriler ise YBÜ'leri özelinde çok yetersizdir. Ülkemizden kısa süre önce yayınlanan bir makalede,

YBÜ'lerindeki enfeksiyon, sepsis ve septik şok hastalarının ancak %60'a yakınında bir etken izole edilebilmiş, küflerden sadece *Aspergillus* spp. raporlanmış, o da mikroorganizmaların ancak %0,3'ü olarak bildirilmiştir (12). Burada izole edilebilen etken oranının azlığına, İKE tanısı koymanın güçlüğüne ve klinik tabloların özgül olmamasına dikkat etmek gerekir. Muhtemelen İFE etkenleri güncel epidemiyolojik verilerde mevcut olandan daha fazla enfeksiyona neden olmaktadır, ancak etken izole edilemeden ve tanı konulamadan hastalar kaybedilmektedir.

Yenidoğan grubunda özellikle yenidoğan bakımının ilerlemesi ile birlikte, prematüre ve/veya bağışıklık sistemi sorunlu hasta topluluğunun daha çok yaşatılabilmesiyle, İFE görülme sıklığında da artış gözlenmiştir. Ancak yine de prematür yenidoğanlarda küf enfeksiyonları nadir görülmektedir. Epidemiyolojik olarak kısıtlı veri olsa da, enfeksiyona neden olan küflerin dağılımı erişkinler ile benzerdir. En çok *Aspergillus* ve Mucorales takımı kaynaklı enfeksiyonlar görülmektedir. Bunlar çoğunlukla cilt travması, kateter varlığı vb risk faktörleri nedeniyle kutanöz enfeksiyonlardır ancak bunların disseminasyon riski de vardır (13). Yenidoğan birimlerinde, tahta dil basacakları ve kontamine kapama örtüleri Mucorales kaynağı olarak bildirilmiştir (14).

Hastanın birincil patolojisine göre İKE etkeni ve etkenin görülme sıklığı değişkenlik göstermektedir. *Aspergillus* türlerinin neden olduğu İKE olgularına bakıldığında, çoğunluk olguda altta yatan faktörün başta hematolojik maligniteler ve hematopoietik kök hücre nakli olmak üzere, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), astım, solid organ nakilleri ile solid organ tümörleri olduğu dikkati çekmektedir. Bu olgularda *Aspergillus* kaynaklı İFE için risk faktörleri; nötropeni, geniş spektrumlu ve uzun süreli antibiyotik tedavisi, kortikosteroid ve diğer bağışıklık sistemine etkili ilaçların kullanımı, graft-versus-host hastalığı (GvHD) ve kistik fibroz (KF) (*Aspergillus* kolonizasyonu) olarak tanımlanmıştır. Hastada sitomegalovirüs (CMV), influenza, *Pneumocystis jirovecii* enfeksiyonu ve dekompanse siroz varlığı da risk faktörleri (hatta prognostik faktör) arasında sayılmaktadır. Mukormikoz olgularında, aynı risk faktörlerine, kontrol edil(e)meyen diyabetes mellitus, deferoksamin tedavisi, cilt bütünlüğünün bozulması (yanıklar) ve ağır travmalar, cerrahi yaralar ve vorikonazol profilaksisi eklenmektedir. Diğer İKE etkenleri için de risk faktörleri belirtilenler ile benzerlik göstermektedir (2,3,6).

Tedavi Altında Gelişen Enfeksiyonlar

Antifungal ilaçların kullanımına ve etki spektrumlarına bağlı olarak, İFE'lere "breakthrough" (tedavi altında gelişen) enfeksiyonlar da eklenmiştir. İKE riski taşıyan olgularda profilaksi, ampirik ve preemtif antifungal kullanımı seçeneklerinin uluslararası rehberlerce önerilmesi ile birlikte özellikle IA olgularında azalma ve genel olarak IA prognozunda olumlu etki söz konusu olabilmektedir. Öte yandan, mukormikoz başta olmak üzere, uygulanan antifungal etkinliğinin görece düşük olduğu küflerin neden olduğu, tedavi altında gelişen invazif enfeksiyonlar görülmeye başlanmıştır. Anlaşılacağı üzere, uygulanan antifungal ilaca, hastaya ait faktörlere, altta yatan hastalığın kontrolüne ve yerel epidemiyolojiye göre bu enfeksiyonlara neden olan etkenler de değişmektedir. Antifungal ilaç yönünden, etki spektrumu ve buna bağlı olarak primer direncin gözlemlendiği mantar türleri ya da

enfeksiyon etkeni suş için edinilmiş (sekonder) direncin varlığı, tedavi altında gelişen enfeksiyon etkenlerinde belirleyici rol oynamaktadır. Primer direnç yönünden, daha önce de değinildiği gibi, vorikonazol tedavisi altında gelişen mukormikoz en tipik örnektir (3,15-18).

Hastane Kaynaklı Salgınlar

Risk grubu içindeki ve YBÜ'deki hastalarda, hastane kaynaklı fungal enfeksiyon salgınları da görülebilmektedir. Çeşitli türlerdeki küflerin neden olduğu hastane/hasta-bakım kaynaklı İFE olgularında kaynaklar genellikle hastane havalandırmaları, hastanelerde yapılan tadilatlar ve inşaatlar, kontamine tıbbi solüsyonlar veya tıbbi alet ile cihazlar olmaktadır (1). Bu tür enfeksiyonlar ülkelerin sosyoekonomik koşulları ile ilişkili gözükmemektedir ki düşük ve orta gelirli ülkelerden daha sıklıkla bildirilmektedirler. Bu durum muhtemelen yetersiz enfeksiyon kontrol önlemlerinden kaynaklanmaktadır (19). Bu nedenle, bu hasta gruplarının hastane enfeksiyon kontrol komiteleri kontrolünde tutulması, hastane ortamında küf enfeksiyonu riski oluşturacak durum varsa bertaraf edilmesi veya edilemiyorsa hastaların maruziyetten korunması esastır (1).

Gösterilebilen Risk Faktörü Olmayan Olgularda Gelişen İKE

Her ne kadar risk faktörleri İKE gelişmesi için altyapıyı hazırlasa da, bu tür vakalarda hastalığın tipik klinik tablosunun görülmemesi, gerek hekimlerin İKE'den şüphelenmemesine gerekse de tanının zorlaşmasına neden olmaktadır. Örneğin; nötropenik ve nötropenik olmayan hastaların aspergilloz olgularında hem klinik tablo farklı olabilmekte hem de tanısal testlerin duyarlılık ve özgüllükleri değişkenlik göstermektedir (3,6,20). Öte yandan, geriye dönük otopsi çalışmaları, hasta risk faktörü taşısa bile, yapılan testlere rağmen İKE tanısı al(a)mamış ve ancak otopsi sonucu etkenin anlaşılabilirdiği, göz ardı edilemeyecek sayıda olgu olduğunu göstermektedir (21).

İKE ve Mortalite

Küf enfeksiyonlarının mortalite oranları genel olarak mayalara göre daha yüksektir. Mortalite oranları hesaplanırken, hastanın diğer eşlik eden patolojileri ile küf enfeksiyonunun kendisinden kaynaklanan mortaliteyi ayırmak çok zor olsa da, yapılan çalışmalarda gerek profilaktik ve ampirik antifungal uygulamalarıyla küf enfeksiyonunun engellenmesi ile, gerekse de erken tanı ve küf enfeksiyonuna yönelik doğru tedavi ile mortalite oranlarında anlamlı bir düşüş sağlandığı gösterilmiştir (3,5,6). Birincil patolojiye göre değişmekle birlikte, IA olgularında mortalite %38'lerden %100'lere kadar geniş yelpazededir. Mucorales enfeksiyonlarında %60'ın üzerindeyken, diğer küflerde %50-90 arasındadır (2,3,6). Hastanın bağışıklık durumu (nötropeni varlığı, kemik iliği transplantı yapılması gibi), hematolojik malignitesinin olması, antifungal direnç varlığı ve hastanın YBÜ'de yatışı mortaliteyi en çok arttıran bağımsız faktörlerdir (2,5,22).

Yoğun Bakım Üniteleri (YBÜ) Özelinde İKE

Yapılan otopsi çalışmalarında, İFE'ler tanı konulamayan enfeksiyonlar açısından önemli bir gruptur. Burada kolonizasyon ile enfeksiyon ayrımı konusunda yaşanan zorluklar ile radyolojik ve klinik belirtilerin özgül olmaması en büyük sorunlardır. Ek

olarak, özellikle bazı serolojik tanısal testlerin hematolojik olmayan YBÜ hastaları için duyarlılık ve özgüllük sorunları göstermesi de, testlerin güvenilirliğini sorgulatmaktadır (20,23).

Hasta YBÜ'de olsa da etkene göre risk faktörleri genel İKE epidemiyolojisi ile benzerlik göstermektedir (3). Ancak tanımlanmış immüsupresyon durumu olmamasına rağmen, YBÜ'lerindeki hastalarda artan oranlarda İKE (özellikle IA) olguları bildirilmektedir. YBÜ havalandırma sistemleri ile kontamine su ve tıbbi sıvıların da enfeksiyon gelişmesinde etkisi olabileceği belirtilmektedir. Öte yandan YBÜ'de hastaların kateter, mekanik ventilasyon gibi invazif girişimlere daha çok maruz kalması, uzun süreli ve yoğun antibiyotik kullanımı, sepsis ve benzeri olgularda kullanılan kortikosteroid tedavileri ve organ yetmezliklerinin etkili olduğu düşünülmektedir (20,23). Burada özellikle başlı başına İKE için risk faktörü olan KOAH üzerinde durmak gerekir. Dünya'da KOAH prevalansı %8-20 arasında değişmekte ve bu hastaların da %25'i YBÜ'lerine kabul edilmekte, mekanik ventilasyona ihtiyaç duymaktadır. YBÜ'ne kabule gerek görülen ve görülmeyen tüm KOAH hastalarının tedavilerinde sistemik ve inhale kortikosteroidlerin yeri vardır. Yani bir KOAH hastası, İKE için çok sayıda risk faktörünü eşzamanlı olarak taşımaktadır (24,25).

Yoğun bakım ünitelerinde invazif maya enfeksiyonları, küf enfeksiyonlarına göre 7 kat daha fazla görülmektedir. Ancak, İKE olguları, daha yüksek oranlarda mortaliteye yol açmaktadır (%35-80; genel olarak %60'ın üzerinde). IA, YBÜ enfeksiyonları içinde en yüksek oranda görülen küf enfeksiyonudur (%0,3-6,9) ve mortalitesi %80'in üzerindedir (9,23,26). Bildirilen mukormikoz vakalarında da yıllara göre bir artış gözlenmekle birlikte, YBÜ'ne özel epidemiyolojik veri bulunmamaktadır. Mukormikoz olguları 0,43-1,2/1.000.000 oranlarında görülmesine rağmen, mukormikoz olgularının %37'si YBÜ'nde tanı almaktadır (23).

Tanı

İKE tanısı; klinik, radyolojik, histopatolojik ve mikrobiyolojik bulgu bileşenleri olan çok disiplinli bir yaklaşım ile konur. Buradaki temel husus, bu tanısal yaklaşımların birlikte kullanımının esas olmasıdır. Bu derleme yazıda ise, sadece mikrobiyolojik tanı ele alınmıştır.

Mikrobiyolojik tanı yöntemi olarak kültür, tanının kesinleşmesi ve özellikle antifungal duyarlılık testi yapılabilmesi açısından önem taşımaktadır ve altın standarttır. Ancak, kültürün duyarlılığı düşüktür ve kültürde kontaminasyon ile bu hastalardan kimi zaman örnek alınımının zor/kontraendike olması gibi durumlar şeklinde sorunlar ile karşı karşıya gelinebilmektedir. Örnek alındığında ilk işlem direk mikroskopi olmaktadır. IA olgularında, direk mikroskopik incelemede pozitiflik ancak ortalama %50 oranında tespit edilebilmektedir (20). Buradan anlaşılan, negatif mikroskopinin enfeksiyonu ekarte etmediğidir. Floresan boya kullanımı (kalkoflor beyaz vb.), duyarlılığı önemli ölçüde arttırmakta, ayrıca yüksek pozitif prediktif değer göstermektedir (hasta IA değil ise, %89-100 negatif floresan mikroskopi sonucu alınır) (27). Öte yandan mikroskopi pozitif olsa bile, mikroskopi ile tür tayini yapmak mümkün değildir (28). Bu nedenle kültür şarttır. Transplant hastalarında gelişen pulmoner aspergilloz olgularında balgam kültürlerinin ancak %34'ünde, bronkoalveolar lavaj (BAL) kültürlerinin ise ancak %62'sinde kültür pozitifliği gözlemlenmiştir

(29). YBÜ hastalarında kültür pozitif olsa bile kolonizasyon ile enfeksiyonun ayrımı ayrı bir sorundur (20). Eğer yapılabılırsa, histopatolojik inceleme bu durumda yararlıdır.

Her ne kadar konvansiyonel kültür İKE olgularının mikrobiyolojik tanısında klinik verilerle birlikte tanı koydurucu olsa da, hızlı tanı konulması ve acil tedaviye başlanması esas olan bu olgularda, kültür sonucunu beklemek erken tedavi şansı vermez. Mikoloji alanında uluslararası standartlarda işlev gören ve deneyimli uzman personeli olan rutin mikrobiyoloji laboratuvarı sayısı da sınırlıdır. Hızlı tanıya katkı amacıyla, 1,3-β-D-glukan (serum), galaktomannan (BAL, serum), *Aspergillus* immunokromatografik test ("Lateral flow device"-LFD) (BAL) ve moleküler testler (PCR) (BAL) geliştirilmiştir. Bu testlerin kültüre göre en önemli avantajı hızlı sonuç vermeleridir, ancak duyarlılık ve özgüllükleri, hastanın komorbiditelerinden ve ilaç kullanımı gibi birçok faktörden önemli ölçüde etkilenmektedir (3,6,20,29). Ayrıca bu testler, özellikle hemato-onkolojik hasta grupları için geliştirildiğinden YBÜ hastaları ile ilgili veri daha sınırlıdır (20). Bir diğer husus, bu testlerin çoğunlukla IA için geliştirilmiş olması ve *Aspergillus* dışındaki küf enfeksiyonları için özgül belirteçlerin olmamasıdır (6). Bu nedenle *Aspergillus* dışı İKE olgularında tanı diğer parametrelerin değerlendirilmesi ile olmaktadır. Testlerin kullanım alanları, rehberlerin öneri ve kanıt düzeyleri ile testler hakkındaki önemli hususlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Antifungal Direnç

Küflerde antifungal direnci bugün sıklıkla tartışılan bir konudur. Antifungal direnç, primer yani antifungal ilaçla karşılaşmaksızın ve doğal direnç şeklinde olabildiği gibi, sekonder (kazanılmış, edinilmiş) yani enfekte eden suşun ilaca maruz kalması nedeniyle gelişen direnç şeklinde de olabilmektedir. Antifungal direncin saptanması için etken küf klinik örnekten üretilebilmeli ve antifungal duyarlılık testi yapılmalıdır. Bunun için kullanılacak iki referans yöntem mevcuttur; The Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) ve European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) referans yöntemleri. Bu iki yöntem, geniş epidemiyolojik çalışmalar sonucunda belirli küflerde farklı antifungaller için epidemiyolojik eşik değerler (ECOFF) belirlenmiştir. Bir küf antifungal duyarlılık için test edildiğinde, ECOFF değerlerinin altında kalan bir minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri tespit edilirse bu suş vahşi tip ("wild type") kabul edilmekte ve suşun o antifungale karşı herhangi bir direnç mekanizması içermediği öngörülmektedir. ECOFF üzeri bir MİK değeri tespit edilir ise edinilmiş bir direnç mekanizmasına işaret etmektedir. Ancak ECOFF değeri, klinik veri içermeyen bir değer olduğundan, ilgili küfün test edilen antifungale duyarlılığı (yani hastanın o ilaçla tedavi edilebilirliği) konusunda bir yorum yapılamaz. Bunun için klinik eşik değerler (CBP) belirlenmiştir. EUCAST yönteminde bazı *Aspergillus* türleri ve antifungal ilaçlar için belirlenmiş CBP ler mevcuttur. CBP üzerindeki MİK sonuçları mikroorganizma ve antifungale göre doza bağımlı duyarlı (SDD), orta duyarlı (I) veya dirençli (R) şeklinde raporlanabilirken, altındakiler ise duyarlı (S) şeklinde raporlanır. CLSI ve EUCAST dökümanlarında her küf için her antifungale karşı ECOFF ve/veya CBP verisi bulunmamaktadır. Bu durum, yeterli çalışmaların henüz yapılamamış olmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, laboratuvar, CBP verisi olanlarda duyarlılık raporlaması yapabilirken, olmayanlarda ECOFF verisine göre ancak vahşi tip veya değil raporlaması yapabilir. Bir

mikroorganizmanın vahşi tip olmaması durumunda mikroorganizma ilaç direnci potansiyeli gösterdiğinden, genel olarak o ilacın birincil tedavide tercih edilmemesi tavsiye edilir. Herhangi bir CBP ya da ECOFF değeri bulunmayan suş ve antifungallerde ise laboratuvar sadece MİK düzeyini raporlar (30,31).

Aspergillus: *Aspergillus* cinsinden *A.ustus* ve *A.niger* kompleks içindeki bazı türler azollere karşı, *A.terreus*, *A.flavus* kompleks ile *A.nidulans* amfoterisin B'ye karşı, *A.lentulus* (*A.fumigatus* kompleks üyesi) azollere ve amfoterisin B'ye karşı direnç veya azalmış duyarlılık göstermektedir (16,22,32).

Profilaksi, ampirik veya tedavi amaçlı antifungallerin uzun süreli ve sıklıkla kullanılması, antifungal direnç gelişimini etkileyebilmektedir. Öte yandan, özellikle *Aspergillus* türleri için, tarım ilacı olarak azol grubu pestisitlerin yoğun kullanımı sebebiyle de, klinik suşlarda antifungal direnci artmaktadır (22,33). Bu konudaki çalışmalar çoğunlukla *A. fumigatus* kompleks üzerine yoğunlaşmıştır ve bu etkene karşı kullanılan ana ilaçlar olan azollere direnç (tüm azollere direnç göz önüne alındığında) %1-20 arasında değişmektedir (34). Ancak burada mühim olan, antifungal direncin klinik yansımalarıdır ki *A. fumigatus* kompleks'in neden olduğu İKE olgularında triazol direncinin gözlenmesinin mortalite ile doğrudan ilişkili olduğu belirlenmiştir (dirençli olgularda; %88-100) (33-35). Ayrıca, IA için, YBÜ'lerdeki hastalarda ve yüksek risk faktörü taşıyan hastalarda azol dirençli *Aspergillus* suşlarına daha çok rastlanmaktadır (33). Öte yandan direnç-mortalite ilişkisi kuramayan çalışmalar da vardır. Bu durum, antifungal direncin yanında hastadaki diğer faktörlerin de mortalite üzerindeki etkisini göstermektedir (nötropeninin devam etmesi, komorbiditeler gibi) (32). Burada, çok geniş kapsamlı bir meta analiz çalışmasında tespit edilen; "enfeksiyon etkeni olan mantar antifungal ilaca duyarlı ise %91, dirençli ise %48 klinik başarı sağlanır" sonucunu hatırlatmak gerekir (36). YBÜ'leri özelinde ise direnç-mortalite ilişkisi belirgin değildir ve konu daha geniş kapsamlı çalışmalara muhtaçtır (35).

Günümüzde sadece küf cinslerinin tayini artık etkin tedavi için yeterli değildir. Tür düzeyinde tanımlama ve gerektiğinde antifungal direnci için tarama yapmak (örn: *Aspergillus fumigatus* suşlarında azol direnci için agar tarama testi) rutin mikrobiyolojide bugün tavsiye edilen tekniklerdir (37). Bir tür kompleksi içinde bulunan ve morfolojik olarak ayrılamayan kriptik türler sebebiyle, aynı tür kompleksi içerisinde dahi antifungal duyarlılık profilleri çok değişebilmektedir (16). Üstelik kriptik türler hakkında prevalans bilgisi çok sınırlıdır ve antifungallere karşı yüksek MİK değerleri tedavi başarısızlığı ile doğrudan ilişkilendirilebilmektedir (22).

Aspergillus dışı Küf Mantarları: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. ve *Lomentospora prolificans* (önceden *Scedosporium prolificans*) gibi suşların tanımlanması da bu cins/türler için geçerli olan primer antifungal direnç bilgileri nedeniyle tedavi protokollerini doğrudan değiştirebilmektedir (38). *Fusarium* türleri genel olarak azollere ve amfoterisin B'ye dirençli iken ya da yeterli düzeyde duyarlı değilken, Mucorales takımı vorikonazole doğal dirençlidir. Öte yandan, *L. prolificans* tüm ilaçlara gösterdiği direnç ile çok ciddi bir sorundur (22,38).

Etken suşa göre MİK değerleri ve direnç durumu değiştiğinden, herhangi bir İKE'den şüphelenildiğinde ve/veya risk faktörlerini

taşıyan hasta ile karşılaştığında; tanıda, profilakside, ampirik yaklaşımda, preemtif ve tedavi yaklaşımlarında mevcut direnç epidemiyolojisi verilerinin ve güncel tedavi kılavuzlarının incelenmesi önem arz etmektedir (16, 38-40).

Güncel Durum ve Sonuçlar

Gerek tanısal zorluklar, gerek İKE konusundaki klinik farkındalık düzeyi ve gerekse de mikoloji konusunda yetkin laboratuvarlar ile uzmanların kısıtlı sayıda bulunması, İKE etkenlerinin izolasyonunu

ve tanımlanmasını sınırlamaktadır. Daha önce bahsedilen otopsi çalışmalarından da öngörülebileceği gibi, İKE prevalans ve insidansının çalışmalarla tespit edilenlerden daha yüksek olması beklenmektedir (12,14,27).

Yapılan çalışmalar dramatik bir sonuç ortaya koymuştur ki antifungal ilaçların doğru kullanımı ve tanısal testlerin artı ile eksileri hususlarında önemli bilgi noksanlıkları söz konusudur (6). Bu durumların ortadan kaldırılması için son yıllarda yayımlanan rehberler yönlendirici olmuştur (16,38-41). Hastanın erken

Tablo 1. İKE Tanısında Serolojik ve Moleküler Testler ile Özellikleri. (3,6,13,16,20,23,26,29,38,39,41 numaralı kaynaklardan uyarlanmıştır.)

Test	Klinik Örnek	ESCMID-ECMM-ERS <i>Aspergillus</i> Rehberi Öneri ve Kanıt Düzeyi	ESCMID-ECMM Mukormikoz Rehberi Öneri ve Kanıt Düzeyi	ESCMID-ECMM Diğer Hiyalohifomikoz Etkenleri Rehberi Öneri ve Kanıt Düzeyi ^b	(Varsa) YBÜ ile İlgili Notlar	Notlar ve Özel Durumlar
1,3-β-D-glukan (Panfungal test; <i>Cryptococcus</i> ve Mucorales dışı mantarlar için)	Serum	C II	D III	B III	YBÜ hastaları için duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür.	<i>Pneumocystis jirovecii</i> ve <i>Candida</i> türleri gibi mantarlarda da pozitif sonuç verir. IV albümin veya immunoglobülin uygulanması, hemodiyaliz yapılması, yara örtüleri, bakteriyel enfeksiyonlar, batin cerrahisi ve siroz, β-glukan düzeylerini yükseltebilen yalancı pozitiflik nedenleridir. NPD'si yüksek olduğundan tanıyı ekarte etmede değerlidir. Bu test, mukormikoz tanısında kullanılamaz. İA tanısında faydalıdır, tarama testi olarak uygulandığında tekrarlayan testler önerilir. Diğer mikoza (<i>Penicillium</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Paecilomyces</i> , <i>Saprochaete capitata</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i>), intestinal mukoziti veya GVHD olan olgularda da pozitif sonuç verebilir. β-laktam antibiyotiklerin kullanılması ve neonatal olgularda florada bulunan <i>Bifidobacterium</i> spp nedeniyle yalancı pozitif sonuçlar alınabilir. Küf etkili antifungal profilaksi alanlarda tavsiye edilmez. Galaktomannan negatifliği ile eşlik eden radyolojik bulgularda İKE şüphesi, mukormikozu akla getirmelidir.
	Serum	A I (Nötropenili hastalarda A II, YBÜ'de B II, Antifungal profilaksi alanlarda D II)	B III	B III	YBÜ'deki ve nötropenisi olmayan hastalarda duyarlılık sorunu vardır	Galaktomannan negatifliği ile eşlik eden radyolojik bulgularda İKE şüphesi, mukormikozu akla getirmelidir.
Galaktomannan (<i>Aspergillus</i> Antijen testi)	BAL	A II	B III	B III	YBÜ'deki ve nötropenik olmayan hastalarda galaktomannan analizi için tavsiye edilen örnek türüdür.	Galaktomannan negatifliği ile eşlik eden radyolojik bulgularda İKE şüphesi, mukormikozu akla getirmelidir.
	“Lateral-Flow Device” LFD- <i>Aspergillus</i>	BAL	B II	-	-	İA tanısında faydalıdır ve galaktomannan antijeni ile birlikte kullanımı önerilir. Hematolojik maligniteli, solid organ nakilli hastalarda duyarlılık %100, özgüllük %81'dir.
PCR	BAL, BOS	B II	B II ^a	C III	-	IA tanısında faydalıdır. Hematolojik maligniteli hastalarda BOS PCR duyarlılık %100, özgüllük %93'tür. PCR ve galaktomannan antijen testinin birlikte kullanımı önerilir (Özellikle, hematolojik hastalarda A II).
	Kan, Serum, Doku	B II	B II ^a	C III	-	İA tanısında faydalıdır. Özellikle özgüllüğü yüksektir; doku örneklerinde %96-100 düzeyindedir.

BAL: Bronkoalveolar lavaj; BOS: Beyin-Omurilik Sıvısı; NPD: Negatif Prediktif Değer; PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu; GVHD: Graft-Versus-Host Hastalığı.

^aTicari kit bulunmamaktadır. ^b*Fusarium*, *Scedosporium* ve diğer türler

Öneri Düzeyleri: A) Güçlü Öneri; B) Orta Düzeyde Öneri; C) Düşük Düzeyde Öneri; D) Önerilmez

Kanıt Düzeyleri: I) En az bir randomize kontrollü çalışma; II) En az bir iyi tasarlanmış randomize olmayan çalışma; III) Bilinen otoritelerin görüşleri, vaka çalışmaları, uzman komisyonu raporları

ESCMID-ECMM feohifomikoz rehberine göre, feohifomikoz etkenlerinin neden olduğu invazif enfeksiyonların tanısında tabloda belirtilen testler ile ilgili veri yoktur. Tanı, klinik verilere ve etkenin klinik örnekten izole edilmesine dayanır.

dönemde tanı alabilmesi, profilaksi, preemtif veya etkene özgü tedavi amaçlı antifungallerin doğru uygulanması doğrudan doğruya antifungal direnç ve hasta mortalitesi ile ilişkilidir (3,22). Farklı bölgelerden YBÜ'lerinden yayımlanan çalışmalarda, örneğin IA için, önemli farklılıklar gösteren insidans ile mortalite oranları raporlanmıştır (6). YBÜ'lerindeki İKE kaynaklı mortalite oranları genele göre daha yüksektir. Bundaki temel sebep, hastaların çok sayıda komorbiditesinin olması ve hastaların tipik klinik tabloyu göstermemesidir (23,29). Bu da, aslında İKE tanısının ve tedavisinin zorluğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle, İKE geliştiğinden şüphelenilme bile risk grubundaki hastalar için, hastanın primer olarak tedavisini üstlenen branş hekimi ile birlikte, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanı, Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarı ve Enfeksiyon Kontrol Komitesinin multidisipliner yaklaşımı; klinik, radyolojik ve konvansiyonel mikrobiyolojik

testler ile fungal biyobelirteçler kullanılarak hastaların yakından takibi, kritik öneme sahiptir. Burada hastaların risk faktörlerinin belirlenmesi, İKE erken tanısı ile buna bağlı olarak erken tedavi başlanması ve rehberlerin öncülüğünde tüm bunların algoritmik olarak gerçekleştirilmesi; mortalite ve morbiditenin azaltılabilmesi açısından önemlidir.

Günümüzde uluslararası ve çeşitli branşlardan uzman gruplarının yayımladıkları, güncel rehberlere uyarak, klinikte kullanılacak skorlamalar geliştirilmesi için çalışmalar da devam etmektedir (örn; EQUAL "Aspergillus Score 2018" ve "Mucormycosis Score") (42,43). Ayrıca, tanı zorluğunu mümkün olduğunca aşabilmek için YBÜ'leri özelinde tanı kriterleri oluşturma çalışmaları da devam etmektedir (FUNDICU projesi) (44).

YAZAR KATKILARI:

Fikir: SAA, AKS; **Tasarım:** AKS, SAA; **Denetleme:** SAA; **Malzemeler:** SAA, AKS; **Veri Toplanması ve/veya İşlemesi:** SAA, AKS; **Analiz ve/veya Yorum:** SAA; **Literatür Taraması:** SAA, AKS; **Yazıyı Yazan:** AKS, SAA; **Eleştirel İnceleme:** SAA.

AUTHOR CONTRIBUTIONS:

Concept: SAA, AKS; **Design:** AKS, SAA; **Supervision:** SAA; **Materials:** SAA, AKS; **Data Collection and/or Processing:** SAA, AKS; **Analysis and/or Interpretation:** SAA; **Literature Search:** SAA, AKS; **Writing Manuscript:** AKS, SAA; **Critical Review:** SAA.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- Benedict K, Richardson M, Vallabhaneni S, et al. Emerging issues, challenges, and changing epidemiology of fungal disease outbreaks. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: e403-e11. [CrossRef]
- Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses* 2009; 52: 197-205. [CrossRef]
- Maschmeyer G, Calandra T, Singh N, et al. Invasive mould infections: a multi-disciplinary update. *Med Mycol* 2009; 47: 571-583. [CrossRef]
- Vazquez JA. Invasive fungal infections in the intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31: 79-86. [CrossRef]
- Slavin M, Van Hal S, Sorrell T, et al. Invasive infections due to filamentous fungi other than *Aspergillus*: epidemiology and determinants of mortality. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 490.e1-490.e10. [CrossRef]
- Colombo AL, de Almeida Júnior JN, Slavin MA, et al. Candida and invasive mould diseases in non-neutropenic critically ill patients and patients with haematological cancer. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: e344-e356. [CrossRef]
- Gullo A. Invasive fungal infections. *Drugs* 2009; 69: 65-73. [CrossRef]
- Gupta R, Malik A, Rizvi M, Ahmed M. An Alarming Increase of Fungal Infections in Intensive Care Unit: Challenges in the Diagnosis and Treatment. *J Appl Pharm Sci* 2016; 6: 114-119. [CrossRef]
- Montagna M, Caggiano G, Lovero G, et al. Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). *Infection* 2013; 41: 645-653. [CrossRef]
- Bassetti M, Bouza E. Invasive mould infections in the ICU setting: complexities and solutions. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72(suppl_1): i39-i47. [CrossRef]
- Ostrosky-Zeichner L, Al-Obaidi M. Invasive fungal infections in the intensive care unit. *Infect Dis Clin N Am* 2017; 31: 475-487. [CrossRef]
- Baykara N, Akalın H, Arslantaş MK, et al. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study. *Crit Care* 2018; 22: 93. [CrossRef]
- Arendrup MC, Fisher BT, Zaoutis TE. Invasive fungal infections in the paediatric and neonatal population: diagnostics and management issues. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 613-624. [CrossRef]
- Yıldız Y, Dizbay M. Yoğun Bakım Ünitelerinde İnvaziv Mantar Enfeksiyonları. *Türkiye Klinikleri J Intensive Care-Special Topics* 2018; 4: 64-73.
- Perkhofer S, Lass-Flörl C, Hell M, et al. The Nationwide Austrian Aspergillus Registry: a prospective data collection on epidemiology, therapy and outcome of invasive mould infections in immunocompromised and/or immunosuppressed patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36: 531-536. [CrossRef]
- Ullmann AJ, Aguado JM, Arkan-Akdaglı S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: e1-e38. [CrossRef]
- Lionakis MS, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Breakthrough Invasive Mold Infections in the Hematology Patient: Current Concepts and Future Directions. *Clin Infect Dis* 2018; 67:1621-30. [CrossRef]

18. Lafaurie M, Lapalu J, Raffoux E, et al. High rate of breakthrough invasive aspergillosis among patients receiving caspofungin for persistent fever and neutropenia. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1191-6. [[CrossRef](#)]
19. Cole DC, Govender NP, Chakrabarti A, et al. Improvement of fungal disease identification and management: combined health systems and public health approaches. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: e412-e419. [[CrossRef](#)]
20. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, et al. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2007; 45(2): 205-216. [[CrossRef](#)]
21. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica* 2006; 91: 986-9. [[CrossRef](#)]
22. Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: e383-e392. [[CrossRef](#)]
23. Bassetti M, Bouza E. Invasive mould infections in the ICU setting: complexities and solutions. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72(suppl_1): i39-i47. [[CrossRef](#)]
24. Akkutuk Ongel E, Karakurt Z, Salturk C, et al. How do COPD comorbidities affect ICU outcomes? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 1187-96. [[CrossRef](#)]
25. Abroug F, Ouanes I, Abroug S, et al. Systemic corticosteroids in acute exacerbation of COPD: a meta-analysis of controlled studies with emphasis on ICU patients. *Ann Intensive Care* 2014; 4: 32. [[CrossRef](#)]
26. Moura S, Cerqueira L, Almeida A. Invasive pulmonary aspergillosis: current diagnostic methodologies and a new molecular approach. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018; 37: 1393-403. [[CrossRef](#)]
27. Harrington BJ, Hageage Jr GJ. Calcofluor white: a review of its uses and applications in clinical mycology and parasitology. *Lab Med* 2003; 34: 361-7. [[CrossRef](#)]
28. Paiva JA, Mergulhao P, Pereira JM. Aspergillus and other respiratory fungal infections in the ICU: diagnosis and management. *Curr Opin Infect Dis* 2018; 31: 187-93. [[CrossRef](#)]
29. Morace G, Borghi E. Fungal infections in ICU patients: epidemiology and the role of diagnostics. *Minerva Anesthesiol* 2010; 76: 950-956.
30. Espinel-Ingroff A, Turnidge J. The role of epidemiological cutoff values (ECVs/ECOFFs) in antifungal susceptibility testing and interpretation for uncommon yeasts and moulds. *Rev Iberoam Micol* 2016; 33: 63-75. [[CrossRef](#)]
31. Arendrup MC, Cuenca-Estrella M, Lass-Flörl C, Hope WW. Breakpoints for antifungal agents: An update from EUCAST focusing on echinocandins against *Candida* spp. And triazoles against *Aspergillus* spp.. *Drug Resist Updat* 2013; 16:81-95. [[CrossRef](#)]
32. Arikani-Akdagli S, Ghannoum M, Meis J. Antifungal Resistance: Specific Focus on Multidrug Resistance in *Candida auris* and Secondary Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus*. *J Fungi* 2018; 4:129. [[CrossRef](#)]
33. Rybak JM, Fortwendel JR, Rogers PD. Emerging threat of triazole resistant *Aspergillus fumigatus*. *J Antimicrob Chemother* 2018; 74:835-42. [[CrossRef](#)]
34. Chong GM, Van der Beek MT, Von dem Borne PA, et al. PCR-based detection of *Aspergillus fumigatus* Cyp51A mutations on bronchoalveolar lavage: a multicentre validation of the AsperGenius assay® in 201 patients with haematological disease suspected for invasive aspergillosis. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 3528-35. [[CrossRef](#)]
35. Lestrade PP, Bentvelsen RG, Schauwvlieghe AFAD, et al. Voriconazole resistance and mortality in invasive aspergillosis: A multicenter retrospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2018; 68:1463-71. [[CrossRef](#)]
36. Rex JH, Pfaller MA. Has antifungal susceptibility testing come of age?. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 982-9. [[CrossRef](#)]
37. Guinea J, Verweij PE, Meletiadis J, et al. How to: EUCAST recommendations on the screening procedure E.Def 10.1 for the detection of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* isolates using four-well azole-containing agar plates. *Clin Microbiol Infect* 2018; 25:681-7. [[CrossRef](#)]
38. Tortorano A, Richardson M, Roilides E, et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 27-46. [[CrossRef](#)]
39. Cornely OA, Arikani-Akdagli S, Dannaoui E, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 5-26. [[CrossRef](#)]
40. Patterson TF, Thompson III GR, Denning DW, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 63: e1-60. [[CrossRef](#)]
41. Chowdhary A, Meis J, Guarro J, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohyphomycosis: diseases caused by black fungi. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 47-75. [[CrossRef](#)]
42. Cornely OA, Koehler P, Arenz D, Mellinshoff SC. EQUAL Aspergillosis Score 2018: An ECMM score derived from current guidelines to measure QUALity of the clinical management of invasive pulmonary aspergillosis. *Mycoses* 2018; 61: 833-836. [[CrossRef](#)]
43. Koehler P, Mellinshoff SC, Lagrou K, et al. Development and validation of the European QUALity (EQUAL) score for mucormycosis management in haematology. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74:1704-12. [[CrossRef](#)]
44. Bassetti M, Scudeller L, Giacobbe DR, et al. Developing definitions for invasive fungal diseases in critically ill adult patients in intensive care units. Protocol of the FUNgal infections Definitions in ICU patients (FUNDICU) project. *Mycoses* 2018; 62:310-9. [[CrossRef](#)]