

Penyakit Jamur Invasif pada Pasien Penyakit Kritis

Gurmeet Singh

Divisi Respirologi dan Perawatan Penyakit Kritis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

Korespondensi: Dr. Gurmeet Singh, Sp.PD
No. kontak: +62-21-3149704, +62-8138519159
Email: gurmeetsingh10@yahoo.com

PENDAHULUAN

Insidens infeksi jamur, khususnya penyakit jamur invasif, di unit perawatan intensif (UPI) terus meningkat dalam beberapa tahun terakhir. Studi *Extended Prevalence of Infections in the ICU* (EPIC II) menemukan, jamur berperan dalam 19,4% dari seluruh kasus infeksi di UPI.¹ Sistem *National Nosocomial Infections Surveillance* di Amerika Serikat melaporkan peningkatan kejadian infeksi jamur dari 2,0 infeksi/1000 pasien yang dipulangkan pada tahun 1980 menjadi 3,8 infeksi/1000 pasien yang dipulangkan pada tahun 1990. Serupa dengan hal tersebut, Voss dkk. mencatat peningkatan insidens kandidemia di sebuah rumah sakit di Belanda, yaitu dari 4,7 kasus/10 000 pasien/hari pada tahun 1987 menjadi 7,4 kasus /10 000 pasien/hari pada tahun 1994. Penelitian-

penelitian saat ini melaporkan bahwa jamur terlibat hingga 17% dari seluruh infeksi-infeksi nosokomial, dan 9-12% dari infeksi darah nosokomial.²

Peningkatan infeksi jamur menggambarkan peningkatan jumlah pasien dengan sistem imunitas rendah yang membutuhkan perawatan intensif, antibiotik yang lebih banyak, perangkat bantuan hidup,

dan prosedur invasif yang lebih sering. Kelompok pasien ini memiliki faktor risiko untuk infeksi jamur, termasuk pembedahan abdomen, nutrisi parental, dan kondisi immunosupresi.²

Morbiditas dan mortalitas yang bermakna dilaporkan pada pasien UPI dengan penyakit jamur invasif. Pemberian terapi antijamur yang tepat dan cepat adalah penentu utama prognosis pasien. Meski demikian, diagnosis penyakit jamur invasif sangat sulit dilakukan pada populasi ini karena tidak adanya metode diagnostik noninvasif yang akurat.

Selain itu, tidak terdapat rekomendasi jelas berbasis bukti mengenai waktu dan metode deeskalasi terapi antijamur. Akibatnya, terapi antijamur empiris sering kali digunakan untuk periode yang lama di UPI.

Terapi antijamur berkepanjangan berkontribusi dalam pembengkakan biaya perawatan di rumah sakit dan dapat mendorong terjadinya resistansi antijamur.¹ Walaupun *Aspergillus* dan *Candida* masih menjadi patogen paling umum, spektrum mikosis invasif berubah dengan munculnya jamur patogen oportunistik lainnya, seperti *Fusarium*, *Zygomycetes*, dan *Scedosporium*. Infeksi patogen baru tersebut berpotensi mengancam jiwa jika terjadi bersamaan dengan *mold* (aspergillosis).³

EPIDEMIOLOGI

Dalam beberapa tahun terakhir, banyak sistem pengawasan sentinel yang telah ditegakkan terutama untuk infeksi kandida pada aliran darah (*bloodstream infection*, BSI). Meskipun program ini menghasilkan data

yang berharga, data tersebut belum cukup mewakili populasi umum sebagaimana sistem pengawasan berbasis populasi. Meski demikian, sistem sentinel memiliki desain dan metodologi yang lebih sederhana serta memerlukan tenaga kerja yang lebih sedikit dibandingkan sistem berbasis populasi. Oleh karena itu, sistem sentinel dapat melaporkan hasil secara cepat.⁴ Di lain pihak, berbagai usaha terus digencarkan untuk melakukan pengawasan aktif berbasis populasi terhadap sejumlah infeksi jamur invasif.^{5,6}

Penyakit Kandida Invasif

Candida spp. merupakan flora normal tubuh manusia. Hanya sejumlah kecil spesies dari genus ini

yang menyebabkan penyakit pada manusia. Infeksi kandida invasif terdiri atas kandidemia dengan atau tanpa endoftalmitis, infeksi hematogen diseminata, maupun infeksi satu situs organ dalam semisal peritonitis, meningitis, dan endokarditis infeksi. Ada pula kandidiasis hepatosplenikum yang sebagian besar ditemukan pada pasien dengan kelainan hematologis. Sumber infeksi kandida dapat bersifat endogen (flora gastrointestinal atau kolonisasi mukokutaneus) dan eksogen (kontaminasi dari tangan, obat, atau alat kesehatan seperti infus).⁷

Infeksi kandida pada aliran darah mewakili sebagian besar infeksi jamur. Pada sebuah penelitian surveilans seluruh negara di Amerika Serikat, *Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance* (SCOPE), *Candida spp.* menempati posisi keempat tertinggi di antara seluruh BSI yang didapat di rumah sakit (9%). Mayoritas dari infeksi ini (51%) ditemukan di UPI.⁸ Studi oleh Almirante dkk. menunjukkan insidens 4,3/100 000 populasi di Spanyol, sementara penelitian lain di Islandia menemukan peningkatan dari 4,3 menjadi 5,7 kasus per 100 000 populasi.^{9,10} Pada penelitian lain yang menginklusi 106 institusi di tujuh negara Eropa, angka kejadian kandidemia berkisar antara 0,20 hingga 0,38/1000 pasien yang masuk rumah sakit.¹¹

Sayangnya, data insidens infeksi kandida invasif pada pasien penyakit kritis masih terbatas sehingga belum mengarah pada kesimpulan yang padu. Pada sebuah penelitian mengenai BSI di UPI yang dilakukan di Australia, infeksi kandida menempati posisi keempat (15,5%).¹² Sementara itu, menurut Meyer dkk., insidens kandidemia nosokomial primer pada 682 UPI di Jerman tetap stabil dalam kurun lima tahun.¹³ Pada sebuah penelitian terbaru dari Italia, sebanyak 105 episode infeksi kandida invasif terjadi dalam kurun 18 bulan.¹⁴ Sebuah penelitian multisentral prospektif berskala besar di Prancis menyatakan, jamur diidentifikasi pada 3,2% pasien dengan infeksi mikrobiologis yang terdokumentasikan.¹⁵ Lebih lanjut, studi multinasional EURO-Bact mengenai BSI terkait perawatan di UPI menunjukkan bahwa kandidemia menempati posisi ketiga di bawah isolat Gram-negatif dan Gram-positif dengan proporsi 7,4%.¹⁶

Perbedaan hasil berbagai penelitian di atas dapat disebabkan oleh perbedaan karakteristik demografis, variasi praktik layanan kesehatan, perbedaan komorbiditas, dan macam populasi yang diteliti. Walaupun begitu, insidens kandidiasis invasif yang

sebenarnya mungkin lebih tinggi daripada jumlah yang berhasil didokumentasikan karena sulitnya mendiagnosis kandidiasis invasif sebelum terjadi kandidemia.^{17,18}

Bloodstream infection akibat kandida telah diketahui sebagai penyebab morbiditas dan mortalitas pada pasien penyakit kritis. Meski angka mortalitas kasar bervariasi antara satu penelitian dengan penelitian lainnya, sebagian besar penulis melaporkan persentase yang tinggi (39-60%) disertai beban finansial yang memberatkan.^{8,19} Mortalitas dianggap sebagai indeks yang lebih baik untuk memperkirakan dampak UPI walaupun parameter ini lebih sulit untuk divalidasi. Kesulitan utamanya adalah membedakan antara mortalitas yang disebabkan oleh kandidemia dan mortalitas akibat penyakit dasar yang berat.

Pada sebuah tinjauan sistematis mengenai mortalitas terkait kandidemia, Falagas dkk. mengikutsertakan tujuh penelitian dengan kisaran mortalitas 5-71%. Dalam enam penelitian, ditemukan perbedaan mortalitas yang bermakna antara kasus dan kontrol. Lamanya masa rawat dan biaya rawat di rumah sakit juga lebih tinggi secara signifikan dibandingkan kontrol.²⁰ Bila kandidemia bermanifestasi menjadi tanda-tanda sepsis atau syok sepsis, mortalitas dan beban finansial terkait akan semakin meningkat.²¹

Aspergillosis

Di antara resipien *hematopoietic stem cell transplantation* (HSCT) dan kelompok resipien risiko tinggi *solid organ transplant* (SOT), aspergillosis invasif telah muncul sebagai penyebab utama mortalitas terkait infeksi. Akan tetapi, deteksi aspergillosis invasif pada kelompok ini sulit karena sejumlah alasan. Kurangnya definisi kasus yang konsisten dan tidak adanya mekanisme pengawasan yang efektif membuat perbandingan hasil berbagai penelitian menjadi sulit. Sebagian besar penelitian terdahulu dilakukan terhadap resipien HSCT di Amerika Serikat sehingga tidak mewakili kelompok pasien, institusi, atau negara-negara lainnya.²²

Pada sebuah analisis interim dari data TransNet, insiden aspergillosis invasif diestimasi sekitar 4621 resipien HSCT dan 4110 resipien SOT di 19 rumah sakit yang tersebar di seluruh Amerika Serikat selama periode 22 bulan pada tahun 2001 dan 2002. Insiden kumulatif agregat dari aspergillosis setelah 12 bulan adalah 0,5% setelah HSCT autolog, 2,3% setelah HSCT alogenetik dari donor dengan hubungan darah

dan kecocokan HLA, 3,2% setelah transplantasi dari donor dengan HLA yang tidak cocok, dan 3,9% setelah transplantasi dari donor yang tidak berhubungan darah. Luaran pasien tiga bulan setelah diagnosis infeksi aspergillosis cukup buruk dengan kisaran angka mortalitas 53,8% pada pasien transplan autolog hingga 84,6% antara transplan dengan donor yang tidak berhubungan darah.²³

Risiko aspergillosis paling besar terjadi pada fase setelah pemasangan *graft*. Imunosupresi akibat mekanisme *host-versus-host* paling nyata terlihat dan fungsi sel T masih sangat lemah. *Aspergillus fumigatus* masih menjadi spesies penyebab aspergillosis invasif tersering. Spesies lainnya yang dihubungkan dengan infeksi setelah HSCT adalah *A. flavus* (19%) dan *A. terreus* (16%).²³

Kriptokokosis

Kriptokokosis tergolong jarang ditemukan sebelum meledaknya epidemi HIV, namun kemudian muncul sebagai penyebab penting morbiditas dan mortalitas pada orang dengan HIV-AIDS (ODHA) di negara maju maupun berkembang. Regio Afrika sub-Sahara sebagai pengemban beban terbesar epidemi AIDS global, dengan hampir 64% dari populasi terinfeksi HIV di dunia, memiliki angka kejadian kriptokokosis sebesar 95 per 100 000 penduduk atau 14 per 1000 ODHA.²⁴

Zigomikosis

Zigomikosis tidak begitu lazim ditemukan sebagai infeksi jamur invasif. Meski demikian, dalam beberapa dekade terakhir, zigomikosis semakin sering muncul terutama pada resipien HSCT dan pasien dengan keganasan hematologis.²⁵⁻²⁸ Selain menyebabkan penyakit pada individu dengan supresi imun berat, zigomikosis juga dapat menyebabkan infeksi mematikan pada populasi yang luas, termasuk pasien DM, pasien yang mendapat terapi deferoksamin, pasien yang menerima injeksi obat-obatan, dan populasi tanpa gangguan imunologis yang jelas.²⁷

Kelas Zigomikota dibagi dalam dua kelompok, yaitu Entomoptorales and Mukorales. Mukorales menyebabkan mukormikosis, yakni infeksi jamur invasif tersering ketiga yang ditemukan pada manusia.²⁹ Vorikonazol, suatu triazol generasi kedua, yang merupakan terapi pilihan untuk aspergillosis invasif serta profilaksis antijamur pada pasien *immunocompromised*, tidak efektif untuk pengobatan zigomikosis.³⁰

FAKTOR RISIKO PENYAKIT JAMUR INVASIF

Faktor risiko infeksi jamur invasif yang diteliti bervariasi antara satu studi dengan studi lainnya. Berdasarkan data dari sepuluh penelitian, Tabel 1 melaporkan seluruh faktor risiko yang didapatkan bermakna secara statistik pada analisis multivariat jika dihubungkan dengan kejadian penyakit jamur invasif pada satu studi atau lebih.³¹⁻³⁴

Tabel 1. Faktor Risiko dan Estmasi Risiko

Faktor risiko	Penelitian	OR (IK95%)	p
Pembedahan			
Bedah abdomen umum	Agvald-Ohman dkk., 2008	60,7 (7,3-tak berhingga)	0,001
Bedah apapun	Blumberg dkk., 2001	7,3 (1-53,8)	0,05
Bedah elektif	Jordà-Marcos dkk., 2007	2,75 (1,17-6,45)	0,02
Bedah saat masuk di UPI	León dkk., 2006	2,71 (1,45-5,06)	<0,001
Prosedur gastrointestinal	Chow dkk., 2008	2,24 (1,49-3,38) ^β	<0,001 ^β
Operasi mayor pra-UPI	Chow dkk., 2008	2,12 (1,14-3,97) ^β	0,02 ^β
Operasi mayor saat dirawat di UPI	Chow dkk., 2008	1,26 ^α	0,04 ^α
Prosedur bedah multiple	McKinnon dkk., 2001	NR	≤0,05
Nutrisi parenteral total			
Durasi nutrisi parenteral total/hari	Chow dkk., 2008	11 (5,52 to 21,7) ^α	<0,01 ^α
		2,87 (1,4-5,9) ^β	<0,01 ^β
		3,89 (1,73-8,78)	0,001
Nutrisi parenteral total	Jordà-Marcos dkk., 2007	3,6 (1,8-7,5)	<0,001
	Blumberg dkk., 2001	2,48 (1,16-5,31)	<0,001
	León dkk., 2006	NR	<0,001
	Borzota & Beardsley, 1999		
Kolonisasi jamur			
Fokus organ digestif	Ibàñez-Nolla dkk., 2004	20,24 (6,11-67,03)	<0,001
Indeks kolonisasi ≥5	Agvald-Ohman dkk., 2008	19,1 (2,38-435)	0,017
Non-kandida albikans saat skrining	Ibàñez-Nolla dkk., 2004	11,68 (1,93-70,63)	0,007
Fokus organ respiratori	Ibàñez-Nolla dkk., 2004	6,55 (1,25-34,3)	0,026
Kolonisasi <i>Candida</i>	Jordà-Marcos dkk., 2007	4,12 (1,82-9,33)	0,001
	León dkk., 2006	3,04 (1,45-6,39)	<0,001
<i>Corrected</i> indeks kolonisasi <i>Candida</i>	Pitet dkk., 1994	4,01 (2,16-7,45)	<0,001

Tabel 1. (sambungan)

Faktor risiko	Penelitian	OR (IK95%)	p
Terapi pengganti ginjal Durasi hemodialisis/hari dengan risiko	Chow dkk., 2008	3,84 (1,75-8,4) ^α	<0,001 ^α
		6,2 (2,67-14,4) ^β	<0,001 ^β
Hemodialisis awitan baru Hemofiltrasi	Paphitou dkk., 2005	5,4 (2,5-11,8)	0,029
	Jordà-Marcos dkk., 2007	1,96 (1,06-3,62)	0,032
Infeksi/sepsis Nosokomial Sepsis berat Bakteremia enteric	Michalopoulos dkk., 2003	9,4 (2,5-48,3)	<0,001
	León dkk., 2006	7,68 (4,14-14,22)	<0,001
	Chow dkk., 2008	3,45 (1,38-8,63) ^α	<0,01 ^α
		3,43 (1,39-8,48) ^β	<0,01 ^β
Ventilasi mekanik Ventilasi mekanik >10 hari Ventilasi mekanik setelah hari ke-3	Michalopoulos dkk., 2003	28,2 (3,6-119,5)	<0,001
	McKinnon dkk., 2001	NR	≤0,05
Diabetes	Paphitou dkk., 2005	2,8 (1,6-4,7)	0,053
	Michalopoulos dkk., 2003	2,4 (1,3-13,5)	<0,01
Skor APACHE II atau APACHE III Skor APACHE II Skor APACHE III	Pitet dkk., 1994	1,03 (1,01-1,05)	0,007
	Ibàñez-Nolla dkk., 2004	1,03 (1,00-1,06)	0,004
CPB >120 menit	Michalopoulos dkk., 2003	8,1 (2,9-23,6)	<0,01
Gagal ginjal akut	Blumberg dkk., 2001	4,2 (2,1-8,3)	<0,001
Antibiotik spektrum luas	Paphitou dkk., 2005	3,0(1,8-5,0)	0,028
Transfusi sel darah merah	Chow dkk., 2008	1,97 (0,98-3,99) ^α	0,06 ^α
		2,72 (1,33-5,58) ^β	<0,01 ^β
Pengobatan antjamur	Blumberg dkk., 2001	0,3 (0,1-0,6)	<0,001
Kateter vena sentral	McKinnon dkk., 2001	NR	≤0,05
Diare	McKinnon dkk., 2001	NR	≤0,05
Penggunaan kateter perifer	McKinnon dkk., 2001	NR	≤0,05

Keterangan: UPI=Unit Perawatan Intensif; APACHE=Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CPB=cardiopulmonary bypass; NR=not reported. ^α=OR for outcomes in *Candida albicans*; ^β=OR for outcomes in *Candida non-albicans*. ^αData dikombinasikan dari kedua artikel penelitian EPCAN.

Tabel 2 melaporkan seluruh faktor risiko bermakna yang diteliti dan jumlah penelitian yang berhubungan dengan kejadian penyakit jamur invasif, baik pada analisis univariat dan multivariat.³¹⁻³⁴

Dari tabel di atas, terdapat sejumlah faktor risiko yang diteliti dalam lebih dari satu studi, yakni kolonisasi jamur, terapi pengganti ginjal, infeksi dan sepsis, ventilasi mekanik, diabetes melitus, dan skor APACHE. Sayangnya, studi-studi yang meneliti faktor risiko tertentu belum memiliki standar operasional yang seragam sehingga hasilnya sulit dibandingkan. Situs dan sumber infeksi untuk faktor risiko kolonisasi

jamur dan sepsis berbeda-beda pada setiap penelitian. Begitu pun tipe dan waktu ekspos terhadap dialisis untuk faktor risiko terapi pengganti ginjal dan durasi pemakaian untuk faktor risiko ventilasi mekanik.

Sejumlah faktor risiko lainnya diidentifikasi berhubungan secara signifikan dengan penyakit jamur invasif dari analisis multivariat pada studi tunggal. Faktor-faktor tersebut terdiri atas bedah pintas kardiopulmoner, gagal ginjal akut, penggunaan antibiotik spektrum luas, transfusi sel darah merah, penggunaan obat-obatan antijamur, penggunaan kateter vena sentral, dan penggunaan kateter perifer

Tabel 2. Perbandingan Studi Faktor Risiko yang Dihubungkan dengan Penyakit Jamur Invasif

Faktor risiko	Jumlah penelitian	Jumlah penelitian yang menemukan hubungan bermakna pada analisis univariat	Jumlah penelitian yang menemukan hubungan bermakna pada analisis multivariat
Pembedahan	7	5	5
Nutrisi parenteral total	6	6	4
Kolonisasi jamur	5	4	4
Terapi pengganti ginjal	7	5	3
Infeksi/sepsis	5	3	3
Ventilasi mekanik	5	2	2
Diabetes	4	3	2
Skor APACHE II atau APACHE III	8	2	2
Kateter vena sentral	7	4	1
Antibiotik spektrum luas	8	5	1
Waktu <i>bypass</i> kardiopulmoner >120 menit	1	1	1
Transfusi sel darah merah	3	3	1
Pengobatan antjamur	4	2	1
Gagal ginjal akut	2	1	1
Diare	1	1	1
Kateter perifer	1	1	1

Keterangan: APACHE=Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CPB=cardiopulmonary bypass.

(Tabel 2). Perlu dicatat bahwa dua penelitian meneliti hubungan antara netropenia dan penyakit jamur invasif namun tidak satu pun menunjukkan hubungan yang signifikan. Serupa dengan hal tersebut, kelima penelitian tentang penyakit jamur invasif terkait penggunaan terapi immunosupresan tidak menemukan hubungan signifikan.³¹⁻³⁴

DAFTAR PUSTAKA

1. Rüping MJ, Vehreschild JJ, Oliver A, Cornely OA. Patients at high risk of invasive fungal infections. *Drugs* 2008; 68:1941-62.
2. Zein M, Decrucq EP, Kalaoun A, Bouton O, Wallyn FA, Baranzelli A, et al. Factors predicting prolonged empirical antifungal treatment in critically ill patients. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2014; 13:11.
3. Peres BD, Villalobos HR, Dimopoulos G, Melot C, Vincent JL. Potential risk factors for infection with *Candida spp.* in critically ill patients. *Clin Microbiol and Infect* 2004; 10:550-5.
4. Das R, Ranganathan R. An overview of changing trends in systemic fungal infection [cited 2014 May 18]. Available from: <http://www.webmedcentral.com>.
5. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouer SA. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol* 2006; 44:2816-23.
6. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Lyon GM. Incidence of bloodstream infections due to species *Candida* and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol* 2004; 42:1519-27.
7. Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, Sofair AN, Huie-White S. Excess mortality, hospital stay and cost due to candidemia: a case control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infection Control Hospital Epidemiology* 2005; 26:540-7.
8. Paramythiotou E, Frantzeskaki F, Flevari A, Armaganidis A, Dimopoulos G. Invasive fungal infections in the ICU: how to approach, how to treat. *Molecules* 2014; 19:1085-119.
9. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39:309-17.
10. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2005; 43:1829-35.
11. Asmundsdottir LR, Erlendsdottir H, Gottfredsson M. Nationwide study of candidemia, antifungal use and antifungal drug resistance in Iceland, 2000 to 2011. *J Clin Microbiol* 2013; 51:841-8.
12. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O, et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23:317-22.
13. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Sherry N, Taori GC, Crozier TM, et al. Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: incidence and attributable mortality. *Crit Care* 2011; 15:R100.
14. Meyer E, Geffers C, Gastmeier P, Schwab F. No increase in primary nosocomial candidemia in 682 German intensive care units during 2006 to 2011. *Euro Surveill* 2013; 18.
15. Montagna MT, Caggiano G, Lovero G, de Giglio O, Coretti C, Cuna T, et al. Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). *Infection* 2013; 41:645-53.
16. Quenot JP, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou JC, et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care* 2013; 17:R65.
17. Tabah A, Kouletti D, Laupland K, Misset B, Valles J, Bruzzi de Carvalho F, et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study. *Intensiv Care Med* 2012; 38:1930-45.
18. Alangaden GJ. Nosocomial fungal infections: epidemiology, infection control, and prevention. *Infect Dis Clin North Am* 2011; 1:201-25.
19. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care* 2010; 14:R222.
20. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1232-9.
21. Falagas ME, Roussos N, Vardakas KZ. Relative frequency of albicans and the various non-albicans *Candida spp.* among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2010; 14:954-66.
22. Bloos F, Bayer O, Sachse S, Straube E, Reinhart K, Kortgen A. Attributable costs of patients with candidemia and implications of polymerase chain reaction-based pathogen detection on antifungal therapy in patients with sepsis. *J Crit Care* 2013; 28:2-8.
23. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Crey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 2002; 100:4358-66.
24. Morgan J, Wannemuehler KA, Marr KA, Hadley S. Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: interim results of a prospective multicenter surveillance program. *Med Mycol* 2005; 43:49-58.
25. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. 2006 Report on the Global AIDS Epidemic: Executive Summary. UNAIDS; 2006.
26. McCarthy KM, Morgan J, Wannemuehler KA, Mirza SA, et al. Population-based surveillance for cryptococcosis in an antiretroviral-naïve South African province with a high HIV seroprevalence. *AIDS* 2006; 20(17):2199-206.
27. Kauffman CA. Zygomycosis: re-emergence of an old pathogen. *Clin Infect Dis* 2004; 39:588-90.
28. Rodin MM, Zaoutis TE, Buchanan WI, Knudsen TA, Sarkisova TA. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005; 41:634-53.
29. Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, Chamilos G. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of *Aspergillus*-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis* 2005; 191:1350-60.
30. Zaragoza R, Peman J, Salavert M, Viudes A, Solé A, Jarque I, et al. Multidisciplinary approach to the treatment of invasive fungal infections in adult patients: prophylaxis, empirical, preemptive or targeted therapy, which is the best in the different hosts? *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4:1261-80.
31. Yang SP, Chen YY, Hsu HS, Wang FD, Liang-yu, Chen LY, et al. A risk factor analysis of healthcare-associated fungal infections in an intensive care unit: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2013; 13:10.
32. Muskett H, Shahin J, Eyres G, Harvey S, Rowan K, Harrison D. Risk factors for invasive fungal disease in critically ill adult patients: a systematic review. *Crit Care* 2011; 15:R287.
33. Eggimann B, Bille J, Marchetti O. Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Annals of Intensive Care* 2011; 1:37.
34. Paswan, AK, Raju DC, Singh DK, Dubey RK, Mishra PK. An observational study of the risk factors and incidence of invasive fungal infections in ICU patients. *Anaesth Pain & Intensive Care* 2013; 17:136-40.

