

### Öz

**Amaç:** Kandidemi, hastane infeksiyonları arasında sıklığı artan; *Candida albicans* ve non-*albicans Candida* (NAC) türleri ile gelişen ciddi bir infeksiyondur. Çalışmamızda, yatan hastalarda kandidemi etkenlerine göre klinik ve laboratuvar verilerin irdelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Hastanemiz laboratuvarında 2017-2019 yıllarında kan kültüründe maya üremesi olan 31 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların klinik ve laboratuvar verileri incelendi. *C.albicans* ve NAC türü maya üremesine göre gruplar arasında farklılıklar değerlendirildi.

**Bulgular:** Olguların %58'i kadın ve % 52'sinde malignite saptandı. %48'inde kandidemi etkeni olarak *C.albicans* saptanırken, %52'sinde NAC üredi. Santral venöz kateter varlığı, total parenteral nutrisyon varlığı ve erken üreme oranı (<24 saat) NAC grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. İki grup arasında prokalsitonin, CRP, lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit ve albumin laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.

**Sonuç:** Hastanede yatışı uzamış hastalarda kandidemi önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Risk faktörlerini bilmek ve erken tanı yaklaşımları infeksiyonla mücadelede katkı sağlayacaktır.

**Anahtar sözcükler:** Kandidemi, Risk faktörleri, Biyokimyasal testler

### Abstract

**Purpose:** Candidemia, a serious infection caused by *Candida albicans* and non-*albicans Candida* (NAC) species, is an increasing cause of nosocomial infections, We aimed to determine clinical and laboratory features for the patients with candidemia in this study.

**Materials and Methods:** 31 patients with candidemia, between 2017-2019 were retrospectively analyzed. Clinical and laboratory data of the patients were examined. Differences between groups were evaluated according to the growth of *C.albicans* and NAC.

**Results:** 58% of the cases were women and 52% of the cases had malignancy. *C.albicans* was detected as the cause of candidemia in 48%, while NAC was produced in 52%. Central venous catheter and total parenteral nutrition and early growth rate (<24 hours) were found to be significantly higher in the NAC group. When the laboratory values of procalcitonin, CRP, leukocyte, neutrophil, lymphocyte, thrombocyte, and albumin were compared between the two groups, no significant difference was found.

**Conclusion:** Candidemia continues to be an important problem in patients with prolonged hospitalization. Identification of risk factors and early diagnosis approaches will lead to better management of preventive and therapeutic measures.

**Key words:** Candidemia, Risk factors, Biochemical tests

<sup>1</sup> Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD (Orcid no: 0000-0003-3799-1090)

<sup>2</sup> Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD (Orcid no: 0000-0002-4276-0783)

<sup>3</sup> Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD (Orcid no: 0000-0001-5114-8660)

<sup>4</sup> Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD (Orcid no: 0000-0003-4108-0847)

## Giriş

Kandidemi tanı ve tedavide yarattığı zorluklar ile hastanede yatan hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. İmmunosupresyona neden olan tedaviler ve hastanede uygulanan invazif girişimlerin yıllar içinde giderek artışı kandidemi oranlarını da artırmaktadır (1, 2). Kandidemi etkeni olan kandida türlerinin %90'ını *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* ve *Candida krusei* oluşturmaktadır (3). En sık saptanan etken *C. albicans* olsa da farklı coğrafik bölgelerde *C. glabrata* ve *C. parapsilosis* oranı artmaktadır (4,5). Türkiye'de son yıllarda yapılan çalışmalarda non-*albicans* *Candida* (NAC) türlerinin arttığı görülmektedir (6,7). Bu çalışmada, *C. albicans* ve NAC türlerinin neden olduğu kandidemi olgularında klinik ve laboratuvar özellikleri irdelenmiştir.

## Gereç ve Yöntem

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde, 2017-2019 yıllarında izlenen ve kan kültüründe *Candida* türü maya üremesi olan 18 yaş üstündeki hastaların klinik ve laboratuvar verileri hastane ve merkez laboratuvar kayıtlarından retrospektif olarak değerlendirildi.

Kandidemi, klinik hastalık varlığında en az 1 şişede *Candida* türü mayanın izolasyonu olarak tanımlandı. Her bir hasta için tek bir kandidemi atağı çalışmaya alındı. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri geriye dönük olarak hastane bilgi sisteminden elde edilerek incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, yattığı birim gibi özelliklerinin yanı sıra üriner kateter (ÜK), nazogastrik sonda (NG), total parenteral nutrisyon (TPN), santral venöz kateter (SVK) varlığı ve altta yatan hastalığı hastane kayıtlarından ve hasta dosyalarından geriye dönük olarak saptandı.

Laboratuvar verilerinde, kan kültürleri için BioMérieux BacT / ALERT 3D® (France) otomatize kan kültürü sistemi kullanıldı. Üreme olan kan kültürlerinden, Gram boyama ve %5 koyun kanlı agar, MacConkey agar, çikolata agar, Sabouraud dekstroz agar besiyerlerine ekim yapıldı. Ekim yapılan plaklar, 35°C 'de 24-48 saat bekletildi. İzole edilen *Candida* suşlarının idenfikasyonu VITEK 2 Compact (bioMérieux-Fransa) otomatize sistemi ile yapıldı.

İnkübasyondan sonraki ilk 24 saat içinde pozitif sinyali verilen kan kültürü şişleri olan olgular erken üreme olarak tanımlandı. Yirmi dört saatten sonra pozitif sinyali veren örnekler ise geç üreme olarak tanımlandı. Kan kültüründe üremenin saptandığı günde hastaların hemogram, CRP, prokalsitonin, albumin değerleri hastane bilgi

sisteminden geriye dönük olarak saptandı. Son üç ay içinde antibiyotik kullandığı saptanan olgularda, antibiyotik kullanım öyküsü "var" olarak kabul edildi. Hastanın hastanede yatışı sırasında yapılan SVK takma, ameliyat, plöroken, apse drenajı, parasentez ve biyopsi uygulamaları cerrahi girişim olarak tanımlandı.

*C. albicans* ve NAC üreyen olgular iki gruba ayrılarak klinik ve laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırıldı.

Verilerin istatistiksel analizi için, İstatistiksel Paket (SPSS Inc.; Chicago, IL, ABD) 15.0 Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, ve yüzde olarak kullanıldı. Kategorik değişkenler için Ki-Kare testi, normal dağılım gösteren değişkenler için Student t-testi kullanıldı. Dağılımı normal olmayan sürekli varyasyon gösteren değişkenlerde Mann Whitney U istatistiksel analizleri yapıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma için, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (2020/900/66) etik kurul onayı alındı.

## Bulgular

Çalışma süresi içinde 31 kandidemi atağı olan hasta değerlendirildi. Olguların %58'i kadın idi. Olguların ortalama yaşı 69,13±15,68 olarak saptandı. Nozokomiyal kandidemi olarak değerlendirilen bu olguların %23'ü yoğun bakım biriminde yatarken %77'si dahili ve cerrahi servislerde yatmakta idi. Olguların %52'sinde malignite saptandı (Tablo 1).

Olguların %48'inde kandidemi etkeni olarak *C. albicans* saptanırken, %52'sinde NAC üredi. Kan kültürlerinde *C. albicans* ve NAC üreyen olguların klinik özellikleri karşılaştırıldığında; SVK varlığı, TPN varlığı ve erken üreme oranı (<24 saat) NAC grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla p:0,012, p:0,012, p:0,007). *C. albicans* grubunda kadın cinsiyeti oranı %47 saptanırken NAC grubunda %69 idi, ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Her iki gruptaki klinik özellikler tablo 2'de gösterildi.

*C. albicans* ve NAC grubundaki laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. Prokalsitonin, CRP, lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit ve albumin değerleri açısından her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 3).

## Tartışma

Kandideminin en sık etkeni *C. albicans* olup

<b>Tablo 1.</b> Kandidemi ile seyreden hastaların klinik özellikleri	
Klinik Özellikleri	
(n=31)	
Yaş (ortalama ± Standart sapma)	69,13±15,68
Cinsiyet n (%)	
- Kadın	18 (58)
- Erkek	13 (42)
Yattığı Birim n (%)	
- Yoğun bakım birim	7 (23)
- Servis	24 (77)
Malignite n (%)	16 (52)
48 Saatten uzun hastanede yatış n (%)	100 (100)
Cerrahi girişim n (%)	20 (64)
Sonda varlığı n (%)	29 (93)
Katater varlığı (%)	26 (84)
Kortikosteroid kullanımı n (%)	15 (48)
Antibiyotik kullanım hikayesi n (%)	100 (100)
Total parenteral nütrisyon n (%)	26 (84)
Erken üreme (<24 saat) n (%)	18 (58)
Laboratuvar	
(ortalama ± standart sapma)	
Prokalsitonin(ng/mL)	1,28 ± 2,48
CRP(mg/L)	12,68 ± 8,51
Lökosit( $\mu$ L)	10415,72 ± 5275,34
Nötrofil( $\mu$ L)	9033,87 ± 4170,91
Lenfosit( $\mu$ L)	1131,93 ± 666,64
Trombosit( $\mu$ L)	152709,7 ± 122488,7
Albümin(g/dL)	2,40 ± 0,37
Etkenler (%)	
- C. albicans	48,4
- NAC	51,6

son yıllarda NAC oranında artış saptanmıştır. Amerika birleşik devletlerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada, incelenen 2019 olgunu %54'ü NAC, %46'sı C. albicans olarak tespit edilmiştir (8). Türkiye'den yapılan bir çalışmada C. albicans ve NAC oranları sırasıyla %51,1 ve 48,9 olarak saptanmıştır (9). Çalışmamızda da C. albicans ve NAC dağılımı (C. albicans %48,6, NAC %51,4) önceki çalışmaya benzer olarak saptanmıştır. Medeiros ve arkadaşlarının yaptığı epidemiyolojik çalışmada kandidemi gelişen

olgularında ortalama yaş (56 yaş) çalışmamıza göre daha düşük bulunmuştur (10). Başka bir çalışmada, kandidemi olgularının 1/3'ü yoğun bakımda gelişmektedir. Özellikle NAC türlerinin etken olduğu kandidemi olgularında, malignitelerin sıklıkla eşlik ettiği gösterilmiştir(11). Çalışmamızda, farklı olarak, olguların sadece %23'ü yoğun bakımda izlenirken malignite oranı NAC grubuna göre C.albicans grubunda (C. albicans: %37, NAC: %67) daha yüksek saptanmıştır. Ancak bu fark istatistiksel açıdan

**Tablo 2.** C. albicans ve NAC ile kandidemi gelişen hastaların demografik özellikleri

Klinik Durum	C. albicans (n=15)	NAC (n=16)	p
Yaş (ortalama ± Standart sapma)	70,73±14,58	67,62±16,97	0,59
Cinsiyet (%)			
- Kadın	47	69	0,213
- Erkek	53	31	
Yattığı Birim (%)			
- Yoğun bakım birim	13	31	0,233
- Servis	87	69	
Malignite	67	37	0,104
48 Saatten uzun hastanede yatış	% 100	% 100	-
Cerrahi girişim	% 60	% 68	0,611
Sonda varlığı	% 93	% 100	0,294
Katater varlığı	% 67	% 100	<b>0,012</b>
Kortikosteroid kullanımı	% 47	% 50	0,853
Antibiyotik kullanım hikayesi	% 100	% 100	-
Total parenteralnütrisyon	% 67	% 100	<b>0,012</b>
Erken üreme (<24 saat)	33	81	<b>0,007</b>

**Tablo 3.** C. albicans ve NAC ile kandidemi gelişen hastaların laboratuvar özellikleri

Test	C. albicans (n=15)	NAC (n=16)	p
Prokalsitonin(ng/mL)	1,32 ± 2,91	1,25 ± 2,22	0,915
CRP(mg/L)	12,89 ± 9,65	13,23± 8,38	0,777
Lökosit(μL)	11191,46±6690,83	10040,00±3632,02	0,756
Nötrofil(μL)	9905,33± 4878,94	8216,88±3332,34	0,641
Lenfosit (μL)	1178,00±759,31	1088,75±588,74	0,909
Trombosit (μL)	177200,00±155926,81	129750,00±78438,51	0,756
Albümin (g/dL)	2,41 ± 0,41	2,4 ± 0,34	1,00

anlamli bulunmamıştır. Yıllar içinde kandidemilerin seyrinin takip edildiği bir çalışmada, en çok artış organ nakil servislerinde ve cerrahi yoğun bakım birimlerinde izlenmiştir. Aynı çalışmada en sık kaynak (%92,5) SVK olarak saptanmıştır (12). Prospektif kontrollü bir çalışmada, SVK varlığı ve TPN kullanımı kandidemi için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (13). Çalışmamızda olguların %23'ü yoğun bakım biriminde idi. Ayrıca SVK varlığı %84, TPN kullanımı %84 olarak saptandı. Ek olarak çalışmamızda NAC grubunda, C. albicans grubuna göre TPN

kullanım ve SVK varlığı istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Kortikosteroid kullanımı, kandidemi için bir risk faktörü olup mortaliteyi sağkalıma olumsuz etkisi vardır (14,15). Çalışmamızda da olguların %48'inde kortikosteroid kullanım saptanmıştır. C. albicans ve NAC grupları arasında kortikosteroid kullanımı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Kandidemisi olan hastalarda, erken tanı konulması önemlidir. Çünkü antifungal tedavisinin geç

başlanması mortaliteyi etkilediği gösterilmiştir (16). Kandideminin laboratuvar tansında kan kültürü pozitifliği altın standarttır. Günümüzde kullanılan kan kültürü yöntemleriyle yapılan çalışmalarda kandida türlerini saptama süresi ortalama olarak  $4.1 \pm 2,66$  gün olarak saptanmıştır (17).

Çalışmamızda, olguların %58'inde 24 saatten daha kısa sürede kan kültüründe üreme saptanmıştır. NAC grubunda *C.albicans* grubunda göre erken üreme (<24 saat) oranı belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır. Kandidemi olgularında klinik bulgular hafif ateşli dönemlerden, bakteriyel infeksiyona benzer ağır sepsis tablosuna kadar geniş bir yelpazede değişmektedir. Prokalsitonin yüksekliği, bakteriyel sepsis tanısında başarıyla kullanılmakta olup, çalışmalarda kandidemide düşük prokalsitonin düzeyi gösterilmiştir (18, 19, 20). Bakteriyemi ve fungemi arasında prokalsitonin düzeyi arasında fark olsa da kandidemide prokalsitonin bakılmasının yararlı olduğu gösterilen yayınlar mevcuttur (21). Pieralli ve arkadaşları tarafından yapılan kontrollü bir çalışmada, bakteriyemisi olan olgularla karşılaştırıldığında, prokalsitonin düzeyinin <2.5ng/ml olması kandidemi tanısı için anlamlı risk oluşturduğunu göstermiştir (22). Çalışmamızda, olguların ortalama prokalsitonin düzeyi yüksek ( $1,28 \pm 2,48$ ) bulundu. Benzer olarak lökositöz ve CRP yüksekliği olgularımızda saptanmıştır. Ancak *C. albicans* ve NAC grupları arasında bu laboratuvar bulguları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda, olguların tedavisinde kullanılan antifungal ajanlar, olguların klinik sonuçları ve antifungal duyarlılık testlerinin yer almaması çalışmamızın sınırlayıcıları arasındadır.

Sonuç olarak bu çalışmada, TPN kullanımı ve SVK varlığı NAC grubunda, *C. albicans* grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ek olarak NAC türleri laboratuvarında *C. albicans*'a göre anlamlı olarak daha erken (<24 saat) üremiştir. Dolayısıyla kan dolaşım infeksiyonu düşünülen hastalarda özellikle TPN kullanımı ve SVK varlığında kandideminin düşünülmesi gerektiğine ve kan kültürünün tanısız değerinin önemli olduğuna dikkati çekmekteyiz.

**İletişim:** Aslı Karadeniz

**E-Posta:** asli.karadeniz@maltepe.edu.tr

## Kaynaklar

1. Lepak A, Andes D. Fungal sepsis: optimizing antifungal therapy in the critical care setting. *Crit Care Clin.* 2011 Jan;27(1):123-47. doi:

- 10.1016/j.ccc.2010.11.001. PMID: 21144990.
2. Neofytos D, Lu K, Hatfield-Seung A, et al. Epidemiology, outcomes, and risk factors of invasive fungal infections in adult patients with acute myelogenous leukemia after induction chemotherapy. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013 Feb;75(2):144-9. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.10.001. Epub 2012 Nov 8. PMID: 23142166; PMCID: PMC3986043.
3. Antinori S, Milazzo L, Sollima S, Galli M, Corbellino M. Candidemia and invasive candidiasis in adults: A narrative review. *Eur J Intern Med.* 2016 Oct;34:21-28. doi: 10.1016/j.ejim.2016.06.029. Epub 2016 Jul 7. PMID: 27394927.
4. Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Jun;20 Suppl 6:5-10. doi: 10.1111/1469-0691.12539. Epub 2014 Mar 6. PMID: 24506442.
5. Salehi M, Ghomi Z, Mirshahi R, Dehghan Manshadi SA, Rezahosseini O. Epidemiology and Outcomes of Candidemia in a Referral Center in Tehran. *Caspian J Intern Med.* 2019 Winter;10(1):73-79. doi: 10.22088/cjim.10.1.73. PMID: 30858944; PMCID: PMC6386322.
6. Kilic AU, Basaga SM, Cevahir F, Cakir O, Doganay M, Alp E. Risk prediction for candidemia in surgical intensive care unit patients. *North Clin Istanb.* 2020 Jun 1;7(4):348-353. doi: 10.14744/nci.2020.27136. PMID: 33043259; PMCID: PMC7521091.
7. Haciseyitoğlu D, Çağ Y. An outbreak of candidemia due to *Candida parapsilosis* in an adult intensive care unit. *Infez Med.* 2019 Dec 1;27(4):403-409. PMID: 31846990.
8. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis.* 2009 Jun 15;48(12):1695-703. doi: 10.1086/599039. PMID: 19441981.
9. Çiçek B, Yılmaz H, Mutlu Yılmaz E, Esen Ş, Birinci A. *Candida* epidemiyolojisindeki değişikliklerin araştırılması [Investigation of the changes in *Candida* epidemiology]. *Mikrobiyol Bul.* 2015 Jul;49(3):423-31. Turkish. doi: 10.5578/mb.9647. PMID: 26313283.
10. Medeiros MAP, Melo APV, Bento AO, et al. Epidemiology and prognostic factors of nosocomial candidemia in Northeast Brazil: A six-year retrospective study. *PLoS One.* 2019 Aug 22;14(8):e0221033. doi: 10.1371/journal.pone.0221033. PMID: 31437188; PMCID: PMC6705852.
11. Israel S, Amit S, Israel A, Livneh A, Nir-Paz R, Korem M. The Epidemiology and Susceptibility of

- Candidemia in Jerusalem, Israel. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019 Oct 11;9:352. doi: 10.3389/fcimb.2019.00352. PMID: 31681629; PMCID: PMC6801307.
12. Kim EJ, Lee E, Kwak YG, et al. Trends in the Epidemiology of Candidemia in Intensive Care Units From 2006 to 2017: Results From the Korean National Healthcare-Associated Infections Surveillance System. *Front Med (Lausanne).* 2020 Dec 17;7:606976. doi: 10.3389/fmed.2020.606976. PMID: 33392229; PMCID: PMC7773785.
  13. Poissy J, Damonti L, Bignon A, et al. Risk factors for candidemia: a prospective matched case-control study. *Crit Care.* 2020 Mar 18;24(1):109. doi: 10.1186/s13054-020-2766-1. PMID: 32188500; PMCID: PMC7081522.
  14. Chen S, Slavin M, Nguyen Q, et al. Active surveillance for candidemia, Australia. *Emerg Infect Dis.* 2006 Oct;12(10):1508-16. doi: 10.3201/eid1210.060389. PMID: 17176564; PMCID: PMC3290948.
  15. Alves PGV, Melo SGO, Bessa MAS, et al. Risk factors associated with mortality among patients who had candidemia in a university hospital. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020 Jun 22;53:e20190206. doi: 10.1590/0037-8682-0206-2019. PMID: 32578699; PMCID: PMC7310371.
  16. Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis.* 2006 Jul 1;43(1):25-31. doi: 10.1086/504810. Epub 2006 May 16. PMID: 16758414.
  17. Muñoz P, Bernaldo de Quirós JC, Berenguer J, et al. Impact of the BACTEC NR system in detecting *Candida* fungemia. *J Clin Microbiol.* 1990 Mar;28(3):639-41. doi: 10.1128/JCM.28.3.639-641.1990. PMID: 2324285; PMCID: PMC269685.
  18. Bassetti M, Russo A, Righi E, et al. Role of procalcitonin in bacteremic patients and its potential use in predicting infection etiology. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019 Feb;17(2):99-105. doi: 10.1080/14787210.2019.1562335. Epub 2018 Dec 30. PMID: 30582713.
  19. Raineri SM, Cortegiani A, Vitale F, Iozzo P, Giarratano A. Procalcitonin for the diagnosis of invasive candidiasis: what is the evidence? *J Intensive Care.* 2017 Sep 25;5:58. doi: 10.1186/s40560-017-0252-x. PMID: 28975031; PMCID: PMC5613326.
  20. Martini A, Gottin L, Menestrina N, Schweiger V, Simion D, Vincent JL. Procalcitonin levels in surgical patients at risk of candidemia. *J Infect.* 2010 Jun;60(6):425-30. doi: 10.1016/j.jinf.2010.03.003. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20226210.
  21. Cortegiani A, Misseri G, Ippolito M, et al. Procalcitonin levels in candidemia versus bacteremia: a systematic review. *Crit Care.* 2019 May 28;23(1):190. doi: 10.1186/s13054-019-2481-y. Erratum in: *Crit Care.* 2019 Oct 11;23(1):322. PMID: 31138262; PMCID: PMC6537202.
  22. Pieralli F, Corbo L, Torrigiani A et al. Usefulness of procalcitonin in differentiating *Candida* and bacterial blood stream infections in critically ill septic patients outside the intensive care unit. *Intern Emerg Med.* 2017 Aug;12(5):629-635. doi: 10.1007/s11739-017-1627-7. Epub 2017 Feb 4. PMID: 28161884.