

Yoğun Bakım Ünitesinde Ateş

Gökhan METAN*, Serhat ÜNAL*

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

Ateş, yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde yatırılarak tetkik ve tedavi edilen hastalarda en sık karşılaşılan problemlerden biridir. Hastanede yatarak tedavi gören hastaların yaklaşık üçte birinde yatışlarının bir döneminde ateş ortaya çıkmaktadır^[1]. Ateş etyolojisi içerisinde hem enfeksiyöz hem de enfeksiyon dışı nedenler bildirilmektedir^[2,3]. Bu yazıda YBÜ'lerde ateş etyolojisi ve ateşli hastaya yaklaşım tartışılacaktır.

TANIMLAR ve ATEŞ ÖLÇÜMÜ

Ateş tanımı ölçüldüğü vücut yüzeyine göre farklılık oluşturur. Normal vücut ısısının tespitine yönelik ilk geniş çaplı araştırma 19. yüzyılda Carl Reinhold August Wunderlich tarafından yapılmış; 25.000 erişkinden yaklaşık 1 milyon aksiller ölçüm yapılarak vücut ısısının 36.2°C ile 37.5°C arasında, ortalama 37.0°C olduğu gösterilmiştir^[4]. Sağlıklı gönüllülerde oral yoldan yapılan ölçümlerde ortalama vücut ısısı 36.8°C (35.6-38.2°C) olarak tespit edilirken; Amerikan Yoğun Bakım Derneği ve Enfeksiyon Hastalıkları Dernekleri 38.3°C ve üstünün ateş olarak kabul edilmesi ve klinik olarak altta yatan sebebin araştırılması gerektiğine dair uzlaşya varmıştır^[2].

Vücut ısısının ölçümü için en ideal yer pulmoner arter kabul edilmiş; buradan yapılan ölçümün kor ısı (iç organların ısı) konusunda en iyi bilgiyi verdiği

gösterilmiştir. Fakat ölçüm yapılması için pulmoner arter kateterizasyonu yapılması gerekliliği rutin olarak kullanılmasını olanaksızlaştırmıştır^[5]. İnfrared kulak termometresi ile ölçülen ısı pulmoner arterden ölçülen ısının çok az altında bulunurken, civa veya elektronik termometrelerle ölçülen rektal ısı ise kor ısısının çok az üstünde bulunmuştur^[5,6]. Rektal ölçüm hastalar açısından hoşnutsuzluk oluşturmasının yanı sıra nadiren rektal travmaya neden olabilir. Oral ölçüme göre 0.6°C daha yüksektir. Oral ısı ağızdan soluma, sıcak-soğuk yiyecek ve içecek tüketimi ile değişkenlik gösterirken; aksiller ısının kor ısısına göre çok farklı değerler vermesi kullanımını sınırlandırmıştır. YBÜ'lerde intravasküler termistör ölçümünü en güvenilir yöntem iken, infrared kulak termometresi veya rektumdan elektronik prob ile yapılan ölçüm uygun yöntemler olarak kabul edilmektedir^[2].

YBÜ'de ateş şekli pek çok zaman etyolojiyi belirlemek açısından yardımcı değildir. Hastaların genelde remittan veya intermittan ateşleri olur^[7]. Gram-negatif bakterilerin etken olduğu pnömonilerde ve santral sinir sistemi (SSS) hasarında ateş sürekli şekil alabilir^[7]. Ateş başladığı dönem tanı açısından ipucu verebilir. Mekanik ventilasyon (MV)'un başlangıcından 48 saat sonra ortaya çıkan ateş ventilatörle ilişkili pnömoni (VIP)'ye, ameliyattan beş-yedi gün sonra ortaya çıkan ateş apse oluşumuna işaret edebilir^[8,9]. İntraabdominal apse nedeniyle tedavi verilen hastalarda tedavinin 10-14. günlerinde ortaya çıkan ateş fungal infeksiyondan kaynaklanabilir^[10].

Fever in the Intensive Care Unit

Key Words: Fever, Intensive care

Anahtar Kelimeler: Ateş, Yoğun bakım

ATEŞ PATOGENEZİ ve İMMÜN CEVAP

Ateş, çeşitli endokrinolojik ve immünolojik sistemlerin aktivasyonu ile ortaya çıkan koru ısısında artışa neden olan kompleks fizyolojik bir reaksiyondur^[11]. Bakteriyel endo ve ekzotoksinler gibi dış uyaranlar kanda beyaz kürelerde endojen pirojenlerin yapımını artırır. Bu endojen pirojenler içinde en etkin olanları interlökin (IL)-1 ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) olarak sayılabilir. Bunların yanı sıra ateş cevabında interferonların ve IL-6'nın da önemli rolü vardır^[12]. Bu endojen pirojenler SSS'de lamina terminaliste organa vaskulosum (OVL) üzerine etki ederler. OVL anterior hipotalamus, septum pallidum ve preoptik nükleusun medial ve lateral kısımlarıyla çevrilmiştir^[13].

Sistemik dolaşıma salgılanan sitokinlerin sinir sistemini nasıl etkilediği halen tam olarak açıklanamamıştır. Kurulan hipoteze göre OVL seviyesindeki bir sızıntı SSS'nin endojen pirojenlerle etkileşimini sağlar. Yanı sıra sitokinlerin bu bölgeye aktif transportu, endotel hücrelerindeki sitokin reseptörlerinin sinyal iletiminde rol oynadığı düşünülmektedir^[14].

OVL endojen pirojenlere cevap olarak prostaglandin E₂ (PGE₂) sentezlenir. PGE₂ preoptik nükleusa etki ederek ısıya hassas nöronların ateşlenme hızını azaltır. Bu da ısı kaybını azaltan ve ısı üretimini arttıran mekanizmanın aktivasyonuna neden olur^[15].

Pek çok deneysel modelde lipopolisakkarid, TNF- α , IL-1 β tarafından febril cevabın uyarılması sonrası COX-2 mRNA'nın serebral vasküler yatakta arttığı gösterilmiştir^[16]. Farelerde yapılan deneylerde COX-2 tahribe uğratıldığında farelerin endotoksinle uyarılmalarına rağmen ateş cevabı oluşturmadığı görülmüştür ve insanlarda COX-2 seçici inhibitörlerin ateşi baskıladığı ortaya konmuştur^[17,18]. Yaklaşık 30 yıl önce nonsteroid antiinflamatuar ilaçların COX-2'yi inhibe ettikleri gösterilmiştir^[19]. Bu etki kısa bir süre sonra asetaminofen için de gösterilmiş, fakat bu etkinin sadece nöral COX-2 enzimleri için geçerli olduğu görülmüştür. Bu da asetaminofenin iyi bir anti-piretik olmasına rağmen antiinflamatuar etkisi olmadığını açıklamaktadır^[20].

Ateşin ortaya çıkışıyla tetiklenen ısı şok cevabı (İŞC) sonucunda hücre yaşamı için son derece önemli olan ısı şok proteinleri (İŞP) ortaya çıkar. Bu cevap organizmaya sadece termotolerans değil, aynı zamanda değişik letal streslere karşı (örneğin; ekzotoksin) korunmayı da sağlar. İŞC ilk olarak 1962 yılında Ritosa tarafından ısı artışı karşısında *Drosophila* kromozomunda olan değişiklikleri fark edildiğinde rapor edilmiş, daha sonra yapılan çalışmalarda pek

çok organizmada oldukları ve yapılan DNA sekans çalışmalarıyla türler arası benzerlik gösterdikleri ortaya konulmuştur^[21-23]. İŞP'lerin antiinflamatuar etkileri olduğuna ait yaygın görüş birliği mevcuttur. İn vitro çalışmalarda İŞC'nin TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-10 seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir^[24]. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda İŞC'nin pek çok inflamatuar sitokinin sentezini arttıran nükleer faktör-kappa B (NF- κ B)'nin aktivitesini de azalttığı ortaya konulmuştur.

İŞC'nin önemi çeşitli deney ve klinik çalışmalarla da gösterilmiştir. Ryan ve arkadaşlarının sıçanları 39°C'den 42.5°C'ye kadar ısıtıp, 24 saat sonra öldürücü dozda ekzotoksin verdikleri çalışmada ısıtılan sıçanlardan hiçbiri ölmezken, kontrol grubunda mortalite %71.4 olarak gerçekleşmiştir^[25]. Bir başka çalışmada ısı tedavisi verildikten 18 saat sonra çekum bağlanmış ve sivri bir cisimle delinmiş, yedi günlük yaşam süreleri not edilen sıçanlarda ısıtılan grupta mortalitenin olmadığı, daha az organ hasarı ve daha az akciğer tahribi olduğu görülmüştür. Isı tedavisi alan sıçanlarda kısa bir süre sonra alınan biyopsi örneklerinde akciğer ve kalpte artmış İŞP görüldükçe, ısı tedavisi almayan grupta hastalıklarının hiçbir döneminde ölçülebilen İŞP tespit edilmemiştir^[26].

İŞP'lerin insanda sepsiste olan etkisini gözlemek amacıyla yapılan bir çalışmada sağlıklı gönüllüler, ağır sepsisli hastalar ve postoperatif dönemdeki durumu ağır hastalardan alınan lenfositlerden ekspres edilen İŞP 70 miktarına bakılmış; bazal olarak her üç grupta bir farklılık yokken, lenfositler ekzotoksin ile karşılaştırıldığında septik grupta İŞP'lerin belirgin olarak düşük miktarda olduğu görülmüştür. Ağır sepsisten çıkabilen hastaların lenfositlerinin ekzotoksinle karşılaşma sonrası İŞP üretimini arttırdığı tespit edilmiştir^[27].

NF- κ B aktivitesinin de septik şoktaki hastalarda mortalite ile doğru orantılı arttığı rapor edilmiştir. Bohrer ve arkadaşları günlük olarak periferik kandaki monositlerden elde edilen nükleer ekstraktlardan NF- κ B aktivitesini izlemişler, septik şoktan çıkan hastalara göre ölenlerde NF- κ B aktivitesinin daha fazla olduğunu göstermişlerdir^[28]. Paterson ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada, septik hastalarda sağlıklı gönüllülere göre NF- κ B aktivitesinin artmış olduğunu ortaya koymuşlardır^[29].

Bütün bu verilerin eşliğinde hipertermi ile beraber İŞC, NF- κ B inhibisyonu ve bunların sonucunda azalan sitokin üretimi ateşin ne zaman tedavi edilmesi gerektiğini, vücutta koruyucu bir fizyolojik refleks görevi yapan bu mekanizmanın ne zaman bas-

kılanması gerektiğini bir kez daha tartışma konusu olarak önümüze getirmektedir.

ATEŞİN KLİNİK ÖNEMİ

Ateş pek çok canlı türünde gözlenen immün bir cevaptır. Nadir istisnaları dışında sürüngenlerde, balıklarda, amfibiyenlerde ve pek çok omurgalı hayvanda görülebilir^[30]. Eski çağlarda ateş değişik hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Onbeşinci yüzyılda sıtma ve sifiliz tedavisinde ateşin kullanıldığını biliyoruz^[31]. Yanı sıra *Streptococcus pneumoniae* gibi bazı patojenler yüksek ısıda inhibe olmaktadır^[32].

Geleneksel olarak hekimler, özellikle çocuklarda yüksek ateş ile birlikte konvülsiyon ve beyin hasarına yol açacağını düşünerek antipiretik ajanların kullanımını sıkça tercih etmektedirler. Özellikle YBÜ gibi ateşle sık karşılaşılan merkezlerde bu yaklaşım beraberinde ekonomik olarak ağır maliyetler getirmektedir. Onsekiz yataklı bir YBÜ'de parasetamol veya soğuk uygulama ile yapılan ateş tedavileri yıllık maliyetinin 10.000-29.000 dolar arasında değiştiği rapor edilmiştir^[33]. Gozzoli ve arkadaşları, nörotravma ve derin hipoksisi olmayan, 38.5°C ve üstü ateşi olup septik inflamatuvar cevap sendromu kriterlerini taşıyan 38 yoğun bakım hastasında antipiretik tedavi vermemenin tedavi verilen gruba göre infeksiyon oranı, antibiyotik tedavisi, YBÜ'de ve hastanede kalış süresinde farklılık oluşturmadığını göstermişlerdir^[33]. Bryant ve arkadaşları yaptıkları retrospektif bir çalışmada, 218 gram-negatif bakteremili hastadan bakteremi gününde ölçülen en yüksek vücut ısısı değeriyle sağkalım arasında pozitif korelasyon olduğunu, Weinstein ve arkadaşları spontan bakteriyel peritonitte 38°C'nin üstü vücut ısısının sağkalım oranını arttırdığını rapor etmişlerdir^[34,35]. Dorn ve arkadaşları tarafından su çiçeğinde asetaminofen ile tedavi edilen grupta plasebo grubuna göre lezyonların daha uzun sürede kurutulduğu bildirilmiştir^[36].

Bütün bunların yanı sıra artmış vücut ısısı istenmeyen bir takım etkileri de beraberinde getirebilir. Her 1°C'lik ısı artışı için oksijen ihtiyacı %13 artar. Beraberinde karbondioksit üretiminde, kardiyak akımda ve enerji ihtiyacında artış meydana gelir^[37]. Bu değişiklikler kardiyopulmoner rezervi sınırlı hastalar için tehlikeli olabilir. Kranial travması olan hastalarda yüksek ateş hasarı artırabilir^[38].

YBÜ'DE ATEŞ NEDENLERİ

YBÜ'lerde genel olarak ateş nedeni olarak infeksiyöz sebepler ön planda düşünülürken, infeksiyon dışı nedenler de muhakkak göz önüne alınmalıdır. Pek çok noninfeksiyöz durum da proinflamatuvar si-

tokin salgılanmasını arttırarak ateşe neden olabilir. Akılda tutulması gereken bir başka önemli nokta ise her hastada infeksiyonun ateş ile beraber seyretmeyebileceğidir. Tablonun başlangıcında septik hastaların %10'u hipotermik, %30'u ise normotermik olabilir. Ateş cevabı oluşturamayan hastalarda mortalitenin belirgin bir şekilde daha fazla olduğu gösterilmiştir^[39].

YBÜ'DE İNFEKSİYON DIŞI ATEŞ NEDENLERİ

YBÜ'de infeksiyon dışı ateş nedenleri için oldukça geniş bir liste verilebilir. Tablo 1'de bu nedenler listelenmiştir. Kesin olarak sebebi bilinmemekle beraber infeksiyon dışı sebeplerde 38.9°C'nin üstündeki vücut ısısı sık rastlanan bir bulgu değildir^[40]. Bu hastalarda ön planda infeksiyöz sebepler düşünülürken, ilaç ateşinde ve kan ürünleri transfüzyonu sonrası 38.9°C'nin üstü ateş görülebileceği unutulmamalıdır^[41]. Hantson ve arkadaşları yüksek doz trisiklik antidepresan kullanımını takiben 43°C'ye kadar ateşi olan bir hasta bildirmişlerdir^[42]. Beta-laktam ve

Tablo 1. YBÜ'de infeksiyon dışı ateş nedenleri

- İlaç ateşi
- Kan ürünü transfüzyonu sonrası ateş
- Dekübit ülserleri
- İntravenöz uygulanan kontrasta bağlı reaksiyon
- Neoplastik ateş
- Flebit/tromboflebit
- Adrenal yetmezlik
- Gastrointestinal sistem kanaması
- Miyokard infarktüsü
- Serebral infarktüs veya kanama
- Subaraknoid kanama
- Hematom
- Pulmoner tromboemboli
- Derin ven trombozu
- Yağ embolisi
- Pankreatit
- Akalkalöz kolesistit
- Peritonit olmaksızın karaciğer sirozu
- İskemik kolon
- ARDS
- Gut/psödogut

ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu.

glikopeptid grubu antibiyotikler, prokainamid, difenilhidantoin kullanımı ateş nedeni olabilir^[43]. Hastaların periferik yaymalarında eozinofili görülmesi ilaç ateşi konusunda ipucu oluşturabilir.

Atektazi de klasik bir bilgi olarak en sık ifade edilen ateş nedenlerinden biridir. Pek çok cerrahi metninde ateşin sık bir nedeni olarak ifade edilmesine rağmen, Engoren, operasyon sonrası takip ettiği 100 kardiyak cerrahi hastasında ateş ile atektazi arasında bir ilişki gösterememiştir^[44]. Yapılan deneysel çalışmalar farklılık göstermektedir. Hayvanların ana bronş ligasyonu sonucu oluşturulan atektazi sonrası ateş görülmezken, Kisala ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada atelektatik akciğer makrofajlarına ait kültürlerde IL-1 ve TNF- α seviyesi daha yüksek bulunmuştur^[45,46]. Atektazinin ateş etyolojisindeki rolü tam olarak anlaşılmasa da muhtemelen zeminde bir akciğer enfeksiyonuyla beraber ateşe neden olduğu söylenebilir.

Kan ürünü transfüzyonu, özellikle trombosit süspansiyonlarının transfüzyonu ateşe neden olabilir. Febril reaksiyon genelde transfüzyona başlanmasından sonraki 30 dakika ile iki saat arasında başlarken, bu süre iki saatten 24 saate kadar da uzayabilir^[41,47].

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ise pulmoner enfeksiyon olmaksızın ateş ile karşımıza çıkabilir. Yanı sıra yedi günlük MV sonrası nozokomial pnömoni tanısı ile izlenen hastaların %34 ile %60'ında ARDS geliştiği bildirilmiştir^[48]. Klinik ve radyolojik olarak VİP ile ARDS'nin fibroproliferatif fazını ayırmak oldukça güçtür.

Kortikosteroidler mortaliteyi azaltmak ve akciğer hasarını en aza indirmekte etkin ajanlar olarak kullanılabilir^[49]. Bazı yazarlar, kortikosteroid tedavisi öncesi açık akciğer biyopsisi yapılarak histolojik olarak ARDS'nin fibroproliferatif fazının gösterilmesini ve enfeksiyonun ekarte edilmesini önermektedir.

Derin ven trombozu (DVT) yoğun bakım hastalarında sık olarak karşılaşılabilen bir komplikasyon olmakla beraber genelde ateş dışı diğer semptomlarla seyretmesi nedeniyle, YBÜ'deki hastada ateş nedeni araştırılırken rutin olarak venografi yapılması önerilmemektedir^[50]. İbrahim ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, yedi günden uzun süre MV ihtiyacı olan 110 hastadan 26'sında DVT geliştiğini izlemiş, bu hastalar arasında mortalite ve YBÜ'de kalış süresinde belirgin bir fark görmediklerini, fakat DVT gelişen hastalarda pulmoner tromboemboli (PTE) gelişme riskinin daha yüksek olduğunu vurgulamışlardır^[51]. PTE'de akciğer enfeksiyonu olmadan ateş ve

lökositöz görülebilir. Özellikle majör cerrahi girişim uygulanmış yoğun bakım hastaları yüksek risk altındadır. Hastanın vital bulgularında ve arter kan gazı incelemesinde akut değişikliklerin tespit edilmesi tanı açısından ipucu verir. Kesin tanıda en sık spiral bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılırken; Vieillard ve arkadaşları akut korpulmonale ile seyreden ana veya sağ pulmoner arteri tutan PTE'de radyolojik incelemeye gerek kalmadan transözefageal ekokardiyografi ile hızlı tanı konulabileceğini göstermişlerdir^[52].

Akalkalöz kolesistit nadir olarak karşılaşılan bir tablo olsa da acil tedavi gerektirmesi açısından önem taşır. YBÜ hastalarında %1.5 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Safra stazı, "end ekspiratuar" basınç yüksekliği ve parenteral nutrisyon başlıca risk faktörleridir. Ateş, sağ üst kadranda ağrısı, bulantı-kusma ile ortaya çıkar. Hepatobiliyer sistemin ultrasonografisinde kese duvarında 3 mm ve üzerinde kalınlaşma tespit edilmesinin tanısal duyarlılığı %100, özgüllüğü ise %90 olarak bildirilmiştir. Tedavi konusunda tam bir görüş birliği olmasa da ilk etapta perkütanöz kolesistostomi ilk tercih olabilir. Fakat 48 saat sonrası halen ateş ve karın ağrısı olan olgularda açık kolesistektomi önerilmektedir^[53-55].

YBÜ'DE ATEŞ NEDENİ OLARAK İNFEKSİYONLAR

YBÜ'ler genel olarak hayati organlara ait fonksiyon yetersizliği olan, bunun yanı sıra invaziv tanı ve tedavi yöntemlerine sıkça ihtiyaç duyan hasta popülasyonuna hizmet veren birimler olarak enfeksiyon oranı açısından ciddi bir yoğunluk taşımaktadır.

Eggimann ve Pittet yazdıkları geniş çaplı bir derlemede YBÜ'lerde enfeksiyon oranlarının %10 ile %57 arasında değiştiğini, bunların %2.6-26.5'ini solunum sistemi enfeksiyonlarının, %1.9-23.5'ini üriner sistem enfeksiyonları (ÜSİ)'nin, %0-22.8'ini kan dolaşımı enfeksiyonlarının, %0-19.6'sını ise yara veya yumuşak doku enfeksiyonlarının oluşturduğunu bildirmektedirler^[56]. Avrupa'da YBÜ'lerde enfeksiyon prevalansını konu alan 1417 YBÜ'nün izlendiği bir başka çalışmada, hastaların %20.6'sında YBÜ'de kazanılan bir enfeksiyon tespit edilirken; pnömoni %46.9 ile en sık görülen enfeksiyon olmuştur^[57]. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1986-1990 yılları arasında erişkin ve pediatrik YBÜ'lerdeki enfeksiyon oranlarının izlendiği çalışmada enfeksiyon oranı 1000 hasta günü için 23.7, 164.034 hastada %10 olarak bildirilmiştir^[50].

Yüksek enfeksiyon oranlarının yanı sıra YBÜ'lerde izole edilen bakterilerde geniş spektrumlu antibiyotiklere karşı görülen yüksek düzeydeki direnç ayrı bir sorun oluşturmaktadır. Metisiline dirençli stafilokoklar,

vankomisine dirençli enterokoklar, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli*, indüklenebilir beta-laktamazlar salgılayan *Enterobacter*, *Citrobacter* ve *Serratia* türlerinin yanı sıra çoğul direnç mekanizmalarına sahip *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri ve *Stenotrophomonas maltophilia* YBÜ'lerde tedavide önemli problemlere yol açmaktadır.

YBÜ'lerde ateş nedeni olarak en sık rastlanan bakteriyel infeksiyonlar pnömoniler, ÜSİ'ler, kan dolaşımı infeksiyonları, cerrahi alan infeksiyonları şeklinde uzayan bir liste ile karşımıza çıkmaktadır. Tablo 2'de en sık rastlanan infeksiyonlar listelenmiştir.

Pnömoni

YBÜ'lerde hastaların pek çoğunda izlemlerinin bir döneminde MV ihtiyacı olması VİP tablosunu önemli bir sorun olarak ortaya çıkartmaktadır. Kırksekiz saatten uzun süre mekanik ventilatör kullanımının yanı sıra önceye ait geniş spektrumlu antibiyotik kullanım öyküsü, uzun süre YBÜ'de yatma, altta yatan hastalığın şiddeti, kronik obstrüktif akciğer hastalığı mevcudiyeti ve kortikosteroid kullanımı YBÜ'lerde tedavi gören hastalar için VİP açısından en önemli risk faktörleridir^[48]. MV sonrası hastaların yaklaşık %25'inde VİP geliştiği bildirilmiştir^[58]. 1986-1997 yılları arasındaki verileri içeren "National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS)" raporunda VİP oranı her 1000 ventilatör günü için 5.8-24.1 olarak rapor edilmiştir^[59]. Görülme sıklığındaki yoğunluğun ötesinde, mortalitesinin %20'nin üzerinde olması bu tablonun önemini arttırmaktadır^[60].

Ateş, respiratuar sekresyonda ve pürülansında artış, lökositoz ve akciğer grafisinde infiltrasyon, derinleşen hipoksi tanı açısından yardımcı ipuçlarıdır. Fakat bütün bu bulguların hiçbiri her zaman tanı için yeterli olmayabilir. PTE, ARDS, kalp yetmezliği ve pulmoner hemorajinin de benzer bulgularla ortaya

çıkabileceği unutulmamalı; VİP tanısı koyarken hastanın klinik, laboratuvar (hemogram, arter kan gazı incelemesi, derin trakeal aspirat yaymasının Gram boyaması) ve radyolojik verilerinin hep beraber analiz edilmesi gereklidir. Konvansiyonel akciğer grafisi ile yeterli bilgi edinilemediğinde tanı için BT kullanılması faydalı olacaktır.

Hastanın hastaneye kabulünden sonra ilk dört gün içerisinde (erken dönem) görülen VİP'de *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* ve gram-negatif enterik basiller etken olarak karşımıza çıkarken, altı gün ve daha uzun süre MV kullanımı olan hastalarda en sık metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* türleri izole edilmektedir^[61,62].

VİP tanısında yarı invaziv ve invaziv metotlar tedavinin planlanmasında yol gösterici rol oynar. Korunmuş fırça yöntemiyle alınan örneğin kantitatif kültüründe 1000 "colony forming unit (cfu)"/mL, bronkoalveoler lavaj (BAL)'da 10.000 cfu/mL ve kantitatif derin trakeal aspirat kültüründe 100.000 cfu/mL üreme olması klinik olarak anlamlı bulunmuştur^[62]. Yapılan çalışmalarda solunum yolu sekresyonlarının kantitatif kültürünün yapıldığı hasta grupları ile yapılmayan hastalarda mortalite, hastanede yatış süresi ve tedavi süresi arasında belirgin bir farklılık bulunmasa da; kantitatif kültür sonuçlarına göre VİP tanısı ekarte edilen, kültürlerinde üreme olmaması üzerine antibiyotikleri kesilen hastaların kültür pozitif hastalara göre mortalitesinin belirgin olarak daha düşük olduğu rapor edilmiştir^[63,64].

Uygun antibiyotik tedavisi en kısa sürede başlanmalı, tedavi seçimi için her merkez kendi YBÜ'sünde sık karşılaşılan patojenleri ve duyarlılık profillerini belirlemeye yönelik sürveyans çalışmalarını yapmalıdır.

MRSA, çoklu dirençli gram-negatif enterik basiller, *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türlerinin yanı sıra nadir olarak rastlanan patojenler de akıldan çıkartılmamalıdır. Karaciğer transplant hastalarında su veya havalandırmadan kaynaklanan *Legionella pneumophila* pnömonisi, kafa travması nedeniyle YBÜ'de aspirasyon pnömonisi tanısıyla izlenen hastalarda *Parachlamydia* etken olarak bildirilmiştir^[65,66]. Papazian ve arkadaşları bilinen bir immün-yetmezliği olmaksızın beş yıllık bir dönemde YBÜ'de tedavi gören 25 hastada sitomegalovirüse bağlı interstisyel pnömoni rapor etmiştir^[67].

Sinüzit

Entübe hastalarda paranazal sinüzit genelde sessiz bir klinikle seyreder. Bu sebeple YBÜ'lerde sık bir

Tablo 2. YBÜ'lerde en sık karşılaşılan infeksiyonlar

- Ventilatörle ilişkili pnömoni
- Sinüzit
- Kateter ilişkili sepsis
- Primer gram-negatif bakteri septisemisi
- *Clostridium difficile* kaynaklı diyare
- Abdominal sepsis
- Komplike yara yeri infeksiyonları

infeksiyon kaynağı olarak akla gelmez. Endotrakeal ve gastrik tüplerin oral olarak yerleştirilmesi sinüzit insidansını belirgin olarak düşürürken, bir haftayı aşan nazal entübasyonda sinüzit insidansının %85'e kadar çıktığı gösterilmiştir^[68].

Tanı için sıkça kullanılan yöntem paranazal sinüs tomografisidir. Kesin tanı için sinüs içerisindeki püyenin kantitatif kültür alınması gereklidir. Rouby ve arkadaşları yaptıkları çalışmada radyolojik olarak maksiller sinüzit tanısı alan hastaların ancak %38'inde gerçek infeksiyöz sinüzitin bulunduğu; intravenöz antibiyotik kullanmaksızın nazal tüplerin çekilmesi ve transnazal drenaj yapılması ile hastaların ateşlerinin düştüğünü ve beyaz küre sayısının normal sınırlara döndüğünü rapor etmiştir^[69].

YBÜ'de gelişen sinüzitler açısından bir başka önemli nokta ise yapılan üç farklı çalışmada sinüziti olan hastalarda VIP %29-67 arasında seyrederken, sinüziti olmayan grupta %5-43 arasında tespit edilmiş; hastaların %38-56'sında sinüslerden ve akciğerlerden aynı bakteriler izole edilmiş, yazarlar sinüzit tanısı ve tedavisinde ısrarcı olmanın VIP oranını azaltmakta etken olabileceğini belirtmişlerdir^[69-71].

Üriner Sistem İnfeksiyonları (ÜSİ)

ÜSİ'ler YBÜ'lerdeki infeksiyonların %25-50'sini oluşturur. Hastaların %90'ından fazlasında sıvı dengesini izleyebilmek amacıyla üriner kateterizasyon uygulanması en önemli risk faktörüdür. NNIS raporunda kateter ilişkili ÜSİ her 1000 kateter günü için 5.3-10.5 olarak rapor edilmiştir^[59]. Kısa süre içerisinde hastanın kolon florası kateteri kolonize eder. İdrarda lökosit varlığı kolonizasyonu infeksiyondan ayırmada güvenilir bir bulgu değildir^[72]. Herhangi bir semptom olmaksızın iki farklı idrar kültüründe aynı bakterinin 100.000 cfu/mL üremesi asemptomatik bakteriüri olarak kabul edilir. Üriner sisteme yönelik cerrahi girişim planlanmayan, üriner sistemde obstrüksiyon ve taşı bulunmayan hastalarda asemptomatik bakteriürinin tedavisi önerilmez.

Kateter İlişkili Bakteremi

YBÜ'lerde intravenöz sıvı ve kan ürünlerinin transfüzyonu, ilaç uygulamaları ve hemodinamik monitörizasyon amacıyla artan yoğunlukta santral venöz kateter (SVK) kullanımı beraberinde kateter ilişkili bakteremi insidansında da belirgin artışa neden olmuştur. NNIS raporunda bakteremi oranı her 1000 SVK günü için 4.6-14.6 olarak rapor edilmiştir^[59]. SVK'ların %25'inde kolonizasyon oluşurken, kolonize kateterlerin %20-30'unda kateter ilişkili sepsis ortaya çıkmaktadır. *S. aureus* ve koagülaz-ne-

gatif stafilokoklar en sık karşılaşılan etkenlerdir. Bunları enterokoklar, gram-negatif bakteriler ve artan sıklıkta kandida türleri izlemektedir^[73].

Kateter infeksiyonu tanısı konulması için eş zamanlı alınan kateter ve periferik kan kültürlerinde kateterden alınan örnekte iki saat veya daha önce üreme olması, kateter çekildiyse kantitatif kültüründe 1000 cfu/mL üreme, kateterin besiyeri üzerinde yuvarlama yöntemiyle ekilmesi sonucu aynı bakteri kolonisinden 15 cfu üreme olması gereklidir^[74].

İnternal juguler ve femoral kateterlerde subklavian kateterlere göre; polivinil klorid ve polietilen kateterlerde poliüretan, teflon, silikon ve çelik titanyum kateterlere göre infeksiyon gelişme riski daha yüksektir^[75,76].

Yüzeyleri klorheksidin, gümüş sülfadiazin, minosiklin ve rifampisin kaplı kateterlerde infeksiyon oranının azaldığına dair literatürde yayınlar bulunmakla beraber kullanımdaki kesin yerleri belirlenmemiştir. Bu kateterlerin daha çok dört-on gün süreli kısa kateterizasyonda kolonizasyona engel olabildiği tespit edilmiştir^[75,76].

Hemodinamik olarak stabil olan hastalarda tünel infeksiyonu bulunmadığı sürece öncelikle kateter çekilmeden tedavi denenmelidir. Tedaviye yanıt ve üreyen patojenin türüne göre ileri tedavinin planlanması önerilmektedir. Kolonize veya infekte kateter çekilirken rehber tel aracılığıyla aynı yerden kateter takılırsa bu kateterin de kısa sürede kolonize olduğu gösterilmiştir^[77].

Cerrahi Alan İnfeksiyonları

Herhangi bir cerrahi girişim uygulanmış olan hastalarda YBÜ izlemlerinde ateş tespit edildiğinde, hastalar muhakkak cerrahi alan infeksiyonu açısından değerlendirilmelidir. Uygulanan cerrahi prosedürler, süreyans metodları ve hasta popülasyonundaki farklılıklar nedeniyle literatürde bildirilen cerrahi alan infeksiyonu oranları değişkenlik göstermekle beraber NNIS verilerine göre bütün hastane infeksiyonları içerisinde üçüncü sırada (%14-16), cerrahi girişimde bulunan olgularda ise birinci sırada olduğu bildirilmiştir^[78]. Ülkemizde ise farklı merkezlerden %20 ve üzerinde oranlar bildirilmektedir^[79].

MRSA, koagülaz-negatif stafilokoklar, enterokoklar ve gram-negatif enterik bakteriler en sık karşılaşılan etkenlerdir. NNIS rakamlarına göre son 10 yıl içerisinde etken patojenler sıralamasında belirgin bir değişiklik olmazken, artan antibiyotik direnci sorun olmaya devam etmektedir^[78,80].

Abdominal cerrahi öyküsü olan hastalarda intra-abdominal kolleksiyon ve apse oluşumu açısından hastalar abdominal BT ile değerlendirilmelidir.

Santral Sinir Sistemi (SSS) İnfeksiyonları

En sık görüldüğü ünite tahmin edilebileceği gibi beyin cerrahisi YBÜ'leridir. Diğer infeksiyonlara göre görülme sıklığı az olmakla beraber yüksek mortalitesi açısından büyük önem taşır^[81]. Hastalarda çok zaman postoperatif menenjit veya şant infeksiyonu olarak görülür. Bu dönemde hastaları menenjit tanısı için en önemli ipuçları olan bilinç değişikliği ve meninks irritasyon bulguları yönünden sağlıklı olarak değerlendirmenin güçlüğü göz önüne alındığında, hastanın ateşini açıklayan başka bir neden bulunmadığında lumbal ponksiyon yapmakta geç kalınmalıdır. Beyin omurilik sıvısında beyaz küre artışı ve nötrofil hakimiyeti, proteinin 100 mg/dL'den yüksek, glikozun 40 mg/dL'nin altında olması tanısaldır. Lumbal ponksiyon yapılamadan tedaviye başlandığında sonrasında alınan kültür ve Gram boyası sonuçları negatif olabilir, fakat ilk 48-72 saatte biyokimyasal parametrelerde ve hücre sayısında belirgin değişiklik beklenmez^[82].

Clostridium difficile Koliti

C. difficile hastaneye yatan hastaların yaklaşık %20'sinde gaitada tespit edilirken, bunların sadece üçte birinde diyare gelişir. Ateş, abdominal kramp, diyare ile başlayan tablo antibiyotik kullanımından hemen sonra başlayabileceği gibi semptomların başlangıcı birkaç haftaya kadar da gecikebilir. Tablo psödomembranöz enterokolite dönüşürse hayatı tehdit eden fulminant kolit ile karşı karşıya kalınabilir^[83].

Periferik lökositozun yanı sıra gaitada lökosit görülmesi siktir. Tanıda altın standart doku kültürüdür, fakat uygulama güçlüğü nedeniyle gaitada toksin A ve B'nin ELISA yöntemiyle tespiti en sık kullanılan, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek yöntemlerdir. Test için farklı zamanlarda alınmış iki gaita örneğinin gönderilmesi önerilmektedir^[84].

Vankomisine dirençli enterokokların YBÜ'lerde ciddi bir problem oluşturduğu göz önüne alınarak metronidazol oral vankomisine göre tedavide öncelikle seçilecek ajan olmalıdır.

Viral İnfeksiyonlar

Erişkin hastalarda YBÜ'de infeksiyöz ateş nedeni araştırıldığında viral infeksiyonlarla nadir olarak karşılaşılırken özellikle yenidoğan YBÜ'lerinde respiratuar sinsiyal virüse bağlı pek çok salgın rapor edilmiştir. Erişkin hastalarda nadir de olsa YBÜ'de

önemli viral etken sitomegalovirüstür. Heininger ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, bir yıl içerisinde aşkar immünyetmezliği olmayan 56 yoğun bakım hastasının dördünde sitomegalovirüs infeksiyonu tespit edilmiş, hastalardan ikisinde tablo viremi olarak seyredirken bir hastada pnömoni diğer hastada ise ensefalit saptanmıştır. İki hastada tablo mortal seyretmiştir^[85].

Fungal İnfeksiyonlar

Fungal infeksiyonların oranı hastane infeksiyonları içerisinde büyük bir artış göstermiştir. NNIS verilerine göre 1989 yılına göre kandida türlerine bağlı fungemi oranı 200 yataktan büyük eğitim hastanelerinde %487 artarken, 200 yataktan küçük hastanelerde bu artış oranı %219 olmuştur^[86]. Yine NNIS verilerine göre bu infeksiyonların oranı YBÜ'lerden taburcu edilen her 1000 hasta için 7-16 olgudur^[87].

Bu oranlardaki belirgin artışa rağmen, nötrope-nik olmayan hastalarda üriner kateter ve trakeal aspiratlardan gönderilen kültürlerin sonuçları invaziv kandidiyazisten çok kolonizasyonu göstermesi nedeniyle dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Sağlıklı insanların %30'u kandida türleri ile kolonizeyken, antibiyotik kullanımıyla bu oran %70'e kadar çıkar^[88]. Sistemik kandidiyazisi olan hastaların %80'inde kandidüri görülmesine rağmen üriner sistem kaynaklı kandidemi oldukça nadirdir^[89].

Fungal infeksiyonlar içerisinde en sık etken olarak karşımıza kandida türleri çıkarken, özellikle zeminde belirgin bir immünyetmezlik olan hastalarda *Aspergillus*, *Fusarium*, *Curvularia* ve *Trichosporon* türlerinin de invaziv infeksiyonlara neden olabildikleri anlaşılmıştır. Mantar infeksiyonları kandidüriden perikardit, endokardit, pnömoni, osteomyelit ve menenjite kadar pek çok farklı klinik tablo ile kendini gösterebilir. Tedavide en sık azol türevleri kullanılırken, dirençli kandida infeksiyonlarında ve küf mantarları ile ortaya çıkan infeksiyonlarda amfoterisin B kullanılmaktadır. Kaspofungin, vorikonazol ve posakonazol amfoterisin B'ye alternatif oluşturabilecek etkin seçeneklerdir^[90].

Yoğun bakıma kabul edilen her hastaya rutin olarak antifungal profilaksi önerilmemektedir^[91]. Tekrarlayan kolon perforasyonu olan hastalarda, karaciğer ve pankreas alıcılarında flukonazol ile yapılan profilaksinin etkin olduğu gösterilmiştir^[92,93]. Profilaksi verilen hastalarda azollere dirençli suşların seçilebileceği, bunlarla invaziv infeksiyonların görülebileceği akıldan çıkartılmamalıdır.

ATEŞLİ HASTAYA YAKLAŞIM

YBÜ'lerde ateş görülme sıklığı göz önüne alındığında hastanın ateş etyolojisi açısından değerlendirilmesinde maliyet-etkinlik prensibi göz önüne alınmalıdır.

Değerlendirmeye ayrıntılı fizik muayene, hastanın medikal öyküsü ve uygulanan tedavileri gözden geçirilerek başlanmalı, infeksiyon dışı ateş nedenleri ekarte edilmeye çalışılmalıdır. Akciğer grafisi çekilerek hastanın kan kültürleri alınmalıdır. Kan kültürü alınması için en uygun zaman ateşin pik yapmasını beklemeden üşüme ve titreme ile ateşin yükselmeye başladığı dönemdir. En az iki adet kan kültürü farklı venlerden alınmalı, hastaya acil olarak ampirik antibiyotik tedavisi başlanmayacaksa aralarında bir saatlik bir periyod bırakılmalıdır. Hastanın SVK'sı mevcutsa muhakkak perifer venle eş zamanlı kateterden de kan kültürü alınmalıdır.

İnfeksiyon odağı saptanamayan ve vital bulguları stabil olan hastaların (normotansif, bilinç düzeyinde yeni başlangıçlı bir değişiklik yok, idrar çıkışında azalma yok, trombosit sayısı normal ve ilerleyen koagülopatisi yok) kan kültürleri alınarak izlenmeleri uygun olacaktır. Tüm nötropenik hastalar ve klinik olarak sepsisle uyumlu bulguları olan hastalara acil olarak kültürleri alındıktan sonra geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalı; bu süreç içerisinde infeksiyon odağının saptanmasına yönelik ileri tetkikler planlanmalıdır. Tedaviye başlanırken hastanın altta yatan hastalığı, YBÜ'de yatış süresi gibi konak faktörlerinin yanı sıra muhakkak o üniteye sık izole edilen patojenlerle ilgili direnç profili de göz önüne alınmalıdır.

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS)'na ait bulgular izlenen hastalarda infeksiyöz-noninfeksiyöz nedenleri birbirinden ayırabilmek için çeşitli biyokimyasal belirteçler araştırılmıştır. Prokalsitonin ve neopterin bu konuda üzerinde en fazla çalışılan belirteçler olmuş, fakat sistemik inflamasyonu infeksiyondan kesin sınırlarla ayırmak açısından duyarlılık ve özgüllükleri yeterli bulunmamıştır^[94].

YOĞUN BAKIMDA ATEŞ TEDAVİSİ

Ateş vücudun fizyolojik bir tepkisidir. Tedavi planlanırken antipiretik tedavinin yararı ve riskleri (ilaç maliyeti, toksik yan etkiler,...) göz önüne alınmalı, her vaka kendi içinde değerlendirilmelidir. Kardiyopulmoner rezervi kısıtlı hastalar, akut SSS hasarı olan hastalar ve vücut ısısı 40°C'nin üzerine çıkan hastalar için antipiretik tedavi önerilmektedir^[7,95].

Sıkça uygulanan dışarıdan soğutma yönteminde vücutta metabolizma hızı artar, soğuk ortama karşı bedeni korumaya yönelik metabolik ve vasküler düzenleme sonucu ortaya dirençli ateş çıkabilir^[96].

Asetaminofen en sık kullanılan antipiretik ajan olarak karşımıza çıkar. Yan etki profili açısından genelde güvenilir görülmeyle beraber terapötik dozda glutasyon rezervi düşük olan (alkolik, malnütre,...) hastalarda akut hepatite yol açtığı bildirilmiştir. Cormio ve arkadaşları yaptıkları çalışmada akut serebrovasküler hasarlı hastalarda düşük doz diklofenak sodyumun sürekli infüzyonu ile renal ve hepatik fonksiyonları etkilemeden normotermimin sağlanabildiğini göstermişlerdir^[97].

KAYNAKLAR

1. Cunha BA, Shea KW. Fever in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:185-209.
2. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett J, et al. Practice parameters for evaluating new fever in critically ill adult patients. Task Force of the American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine in collaboration with the Infectious Disease Society of America. *Crit Care Med* 1998;26:392-408.
3. Mackowiak PA. Physiological rationale for suppression of fever. *Clin Infect Dis* 2000;31(Suppl 5):185-9.
4. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *JAMA* 1992;268:1578-80.
5. Schmitz T, Bair N, Falk M, et al. A comparison of five methods of temperature measurement in febrile intensive care patients. *Am J Crit Care* 1995;4:286-92.
6. Erickson RS, Kirklin SK. Comparison of ear-based, bladder, oral, and axillary methods for core temperature measurement. *Crit Care Med* 1993;21:1528-34.
7. Mackowiak PA. Concepts of fever. *Arch Intern Med* 1998;158:1870-81.
8. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia: A multivariate analysis. *JAMA* 1993;270:1965-70.
9. Hiyama DT, Zinner MJ. Surgical complications. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, et al (eds). *Principles of Surgery*. New York: McGraw-Hill, 1994:455-87.
10. Nolla-Salas J, Sitges-Serra A, Leon-Gil C, et al. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: Analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. Study Group of Fungal Infection in the ICU. *Intensive Care Med* 1997;23:23-30.
11. Plaisance KI, Mackowiak PA. Antipyretic therapy: Physiologic rationale, diagnostic implications, and clinical consequences. *Arch Intern Med* 2000;160:449-56.
12. Netea MG, Kullberg BJ, Van der Meer JW. Circulating cytokines as mediators of fever. *Clin Infect Dis* 2000;31(Suppl 5):178-84.
13. Boulant JA. Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. *Clin Infect Dis* 2000;31(Suppl 5):157-61.

14. Luheshi GN. Cytokines and fever. Mechanisms and sites of action. *Ann N Y Acad Sci* 1998;856:83-9.
15. Mackowiak PA, Bartlett JG, Borden EC, et al. Concepts of fever. Recent advances and lingering dogma. *Clin Infect Dis* 1997;25:119-38.
16. Simmons DL, Wagner D, Westover K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen, cyclooxygenase 2, and fever. *Clin Infect Dis* 2000;31(Suppl 5):211-8.
17. Li S, Wang Y, Matsumura K, Ballou LR, Morham SG, Blatteis CM. The febrile response to lipopolysaccharide is blocked in cyclooxygenase-2(-/-), but not in cyclooxygenase-1(-/-) mice. *Brain Res* 1999;825:86-94.
18. Schwartz JI, Chan CC, Mukhopadhyay S, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition by rofecoxib reverses naturally occurring fever in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:653-60.
19. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971;231:232-5.
20. Flower RJ, Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature* 1972;240:410-1.
21. Kregel KC. Heat shock proteins: Modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance. *J Appl Physiol* 2002;92:2177-86.
22. Ritossa F. A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in *Drosophila*. *Experientia* 1962;18:571-3.
23. Malhotra V, Wong HR. Interactions between the heat shock response and the nuclear factor-kappa B signaling pathway. *Crit Care Med* 2002; 30(Suppl 1):89-95.
24. Flohe S, Dominguez Fernandez E, Ackermann M, Hirsch T, Borgermann J, Schade FU. Endotoxin tolerance in rats: Expression of TNF-alpha, IL-6, IL-10, VCAM-1 AND HSP 70 in lung and liver during endotoxin shock. *Cytokine* 1999;11:796-804.
25. Ryan AJ, Flanagan SW, Moseley PL, Gisolfi CV. Acute heat stress protects rats against endotoxin shock. *J Appl Physiol* 1992;73:1517-22.
26. Villar J, Ribeiro SP, Mullen JB, Kuliszewski M, Post M, Slutsky AS. Induction of the heat shock response reduces mortality rate and organ damage in a sepsis-induced acute lung injury model. *Crit Care Med* 1994;22:914-21.
27. Schroeder S, Lindemann C, Hoeft A, et al. Impaired inducibility of heat shock protein 70 in peripheral blood lymphocytes of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 1999;27:1080-4.
28. Bohrer H, Qiu F, Zimmerman T, et al. Role of NF-kappaB in the mortality of sepsis. *J Clin Invest* 1997;100:972-85.
29. Paterson RL, Galley HF, Dhillon JK, Webster NR. Increased nuclear factor kappa B activation in critically ill patients who die. *Crit Care Med* 2000; 28:1047-51.
30. Kluger MJ, Kozak W, Conn CA, et al. The adaptive value of fever. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:1-20.
31. Dennie CC. A history of syphilis. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1962.
32. Styrt B, Sugarman B. Antipyresis and fever. *Arch Intern Med* 1990;150:1589-97.
33. Gozzoli V, Schottker P, Suter PM, Ricou B. Is it worth treating fever in intensive care unit patients? Preliminary results from a randomized trial of the effect of external cooling. *Arch Intern Med* 2001;161:121-3.
34. Bryant RE, Hood AF, Hood CE, Koenig MG. Factors affecting mortality of gram-negative rod bacteremia. *Arch Intern Med* 1971;127:120-8.
35. Weinstein MR, Lannini PB, Stratton CW, et al. Spontaneous bacterial peritonitis: A review of 28 cases with emphasis on improved survival and factors influencing prognosis. *Am J Med* 1978;64:592-8.
36. Dorn TF, DeAngelis C, Baumgardner RA, et al. Acetaminophen: More harm than good for chickenpox? *J Pediatr* 1989;114:1045-8.
37. Manthous CA, Hall JB, Olson D, et al. Effect of cooling on oxygen consumption in febrile critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:10-4.
38. Ginsberg MD, Busto R. Combating hyperthermia in acute stroke: A significant clinical concern. *Stroke* 1998;29:529-34.
39. Clemmer TP, Fisher CJ Jr, Bone RC, et al. Hypothermia in the sepsis syndrome and clinical outcome. The Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1992;20:1395-401.
40. Cunha BA. Fever in the critical care unit. *Crit Care Clin* 1998;14:1-14.
41. Barton JC. Nonhemolytic, noninfectious transfusion reactions. *Semin Hematol* 1981;18:95-121.
42. Hantson P, Benaissa M, Clemessy JL, Baud FJ. Hypertermia complicating tricyclic antidepressant overdose. *Intensive Care Med* 1996;22:453-5.
43. Mackowiak PA, LeMaistre CF. Drug fever: A critical appraisal of conventional concepts; an analysis of 51 episodes in two Dallas hospitals and 97 episodes reported in the English literature. *Ann Intern Med* 1987;106:728-33.
44. Engoren M. Lack of association between atelectasis and fever. *Chest* 1995;107:81-4.
45. Lansing AM. Mechanism of fever in pulmonary atelectasis. *Arch Surg* 1963;87:168-74.
46. Kisala JM, Ayala A, Stephan RN, et al. A model of pulmonary atelectasis in rats: Activation of alveolar macrophage and cytokine release. *Am J Physiol* 1993;264(3 Pt 2):610-4.
47. Snyder EL, Stack G. Febrile and nonimmune transfusions reactions. In: Rossi EC, Simon TL, Moss GS (eds). *Principles of Transfusion Medicine*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1991.
48. Joseph P. Lynch hospital-acquired pneumonia risk factors, microbiology, and treatment. *Chest* 2001;119:373-84.
49. Meduri GU, Headley S, Golden E, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;280:159-65.
50. Marik PE, Andrews L, Maini B. The incidence of deep venous thrombosis in ICU patients. *Chest* 1997;111:661-4.
51. Ibrahim EH, Iregui M, Prentice D, Sherman G, Kollef MH, Shannon W. Deep vein thrombosis during prolonged mechanical ventilation despite prophylaxis. *Crit Care Med* 2002;30:771-4.

52. Vieillard-Baron A, Qanadli SD, Antakly Y, et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale: A comparison with radiological procedures. *Intensive Care Med* 1998;24:429-33.
53. Roslyn JJ, Zinner MJ. Gallbladder and extrahepatic biliary system. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, et al (eds). *Principles of Surgery*. New York: McGraw-Hill, 1994:1367-99.
54. Barie PS, Fischer E. Acute acalculous cholecystitis. *J Am Coll Surg* 1995;180:232-44.
55. Kiviniemi H, Makela JT, Autio R, et al. Percutaneous cholecystostomy in acute cholecystitis in high-risk patients: An analysis of 69 patients. *Int Surg* 1998;83:299-302.
56. Eggimann P, Pittet D. Infection control in the ICU. *Chest* 2001;120:2059-93.
57. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995;274:639-44.
58. Torres A, Aznar R, Gatell JM, et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:523-8.
59. National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS) report. Data summary from October 1986-1997 issued May 1997: A report from the NNIS System. *Am J Infect Control* 1997;157:1151-8.
60. Timsit JF, Chevret S, Valcke J, et al. Mortality of nosocomial pneumonia in ventilated patients: Influence of diagnostic tools. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:116-23.
61. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:531-9.
62. Hastane Kökenli Pnömoni Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Bülteni* 1998;(Ek 1):15-25.
63. Wahl WL, Franklin GA, Brant MM, et al. Does bronchoalveolar lavage enhance our ability to treat ventilator associated pneumonia in a trauma-burn intensive care unit? *J Trauma* 2003;54:633-8.
64. Kollef MH, Bock KR, Richards RD, et al. The safety and diagnostic accuracy of minibronchoalveolar lavage in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995;122:743-8.
65. Singh N, Gayowski T, Wagener M, Marino IR, Yu VL. Pulmonary infections in liver transplant recipients receiving tacrolimus. Changing pattern of microbial etiologies. *Transplantation* 1996;15:61:396-401.
66. Greub G, Boyadjiev I, La Scola B, Raoult D, Martin C. Serological hint suggesting that Parachlamydiaceae are agents of pneumonia in polytraumatized intensive care patients. *Ann N Y Acad Sci* 2003;990:311-9.
67. Papazian L, Fraise A, Garbe L, et al. Cytomegalovirus. An unexpected cause of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 1996;84:280-7.
68. Hansen M, Poulsen MR, Bendixen DK, Hartmann-Andersen F. Incidence of sinusitis in patients with nasotracheal intubation. *Br J Anaesth* 1988;61:231-2.
69. Rouby JJ, Laurent P, Gosnach M, et al. Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:776-83.
70. Holzapfel L, Chastang C, Demingon G, Bohe J, Piralla B, Coupry A. A randomized study assessing the systematic search for maxillary sinusitis in nasotracheally mechanically ventilated patients. Influence of nosocomial maxillary sinusitis on the occurrence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:695-701.
71. Holzapfel L, Chevret S, Madinier G, et al. Influence of long-term oro- or nasotracheal intubation on nosocomial maxillary sinusitis and pneumonia: Results of a prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1993;21:1132-8.
72. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:609-19.
73. Paul E. Marik fever in the ICU. *Chest* 2000;117:855-69.
74. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:222-42.
75. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:759-69.
76. Leblebicioğlu H, Öztürk R. Santral venöz kateter ilişkili infeksiyonlar: Tanı ve önlem metodlarında yeni yaklaşımlar. *Yoğun Bakım Dergisi* 2002;2(Ek 1):97-105.
77. Öztürk R. Damar içi kateterlere bağlı infeksiyonlar ve korunma. Ünal S, Doğanay M (editörler). *Hastane İnfeksiyonları*. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 489-518.
78. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:250-78; quiz 279-80.
79. Dokuzoğuz B. Cerrahi alan infeksiyonlarında mikrobiyoloji ve epidemiyoloji. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2001;5:84-7.
80. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986-April 1996, issued May 1996. A report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Am J Infect Control* 1996;24:380-8.
81. Morris A, Low DE. Nosocomial bacterial meningitis, including central nervous system shunt infections. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:735-50.
82. Gantz NM, Tkatch LS. Nosocomial central nervous system infections. In: Mayhall CG (ed). *Hospital Epidemiology and Infection Control*. 2nd ed. Philadelphia: Williams and Wilkins, 1999:301-22.
83. Lai KK, Melvin ZS, Menard MJ, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: Epidemiology, risk factors, and infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:628-32.
84. Manabe YC, Vinetz JM, Moore RD, et al. *Clostridium difficile* colitis: An efficient clinical approach to diagnosis. *Ann Intern Med* 1995;123:835-40.
85. Heining A, Jahn G, Engel C, Notheisen T, Unertl K, Hamprecht K. Human cytomegalovirus infections in nonimmunosuppressed critically ill patients. *Crit Care Med* 2001;29:541-7.

86. Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, et al. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991;91(3B):86-9.
87. Beck-Sague C, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. *J Infect Dis* 1993;167:1247-51.
88. Petri MG, Konig J, Moecke HP, et al. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: A prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy, Divisions of Mycology and Pneumonia Research. *Intensive Care Med* 1997;23:317-25.
89. Nolla-Salas J, Sitges-Serra A, Leon-Gil C, et al. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: Analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. Study Group of Fungal Infection in the ICU. *Intensive Care Med* 1997;23:23-30.
90. Uzun Ö. Yoğun bakım ünitesinde fungal enfeksiyonlara yaklaşım. *Yoğun Bakım Dergisi* 2003;3:135-44.
91. Rex JH, Sobel JD. Prophylactic antifungal therapy in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2001;32:1191-200.
92. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, et al. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2001;233:542-8.
93. Garbino J, Lew DP, Romand JA, Hugonnet S, Auckenthaler R, Pittet D. Prevention of severe *Candida* infections in nonneutropenic, high-risk, critically ill patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination. *Intensive Care Med* 2002;28:1708-17.
94. Ruokonen E, Ilkka L, Niskanen M, Takala J. Procalcitonin and neopterin as indicators of infection in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:398-404.
95. Mackowiak PA, Bartlett JG, Borden EC, et al. Concepts of fever: Recent advances and lingering dogma. *Clin Infect Dis* 1997;25:119-38.
96. O'Donnel J, Axelrod P, Fisher C, et al. Use of and effectiveness of hypothermia blankets for febrile patients in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1997;24:1208-13.
97. Cormio M, Citerio G, Spear S, Fumagalli R, Pesenti A. Control of fever by continuous, low-dose diclofenac sodium infusion in acute cerebral damage patients. *Intensive Care Med* 2000;26:552-7.

Yazışma Adresi:

Dr. Gökhan METAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi

06100 Sıhhiye-ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 09.08.2004

Kabul Tarihi: 16.08.2004