

Nozokomiyal Sepsis: Etyoloji ve Mikrobiyolojik Tanısı

Dr. Bülent SÜMERKAN

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri.

Düzenli hasta ve hastalık verilerine sahip ülkelerin başında gelen Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde her yıl 35 milyon kişinin hastaneye yatarak tedavi gördüğü, bu hastalar arasında 2.5 milyon kişide hastane infeksiyonu geliştiği ve bu infeksiyonların %10'unun bakteriyemi olduğu bildirilmektedir. Nozokomiyal bakteriyemi, oluşturduğu ekonomik kayıplar bir yana, hastaların ortalama iki hafta daha fazladan hastanede kalmalarına neden olmaktadır. Ayrıca nozokomiyal bakteriyemi sonucu ölüm hızı %25-50 gibi yüksek oranlardadır (1).

NOZOKOMİYAL BAKTERİYEMİ

Nozokomiyal bakteriyemi, hastanın hastaneye yatışını takiben 48 saat ya da daha fazla bir süre sonra kanından klinik olarak anlamlı bir bakteri ya da mantarın izolasyonu şeklinde tarif edilir (2). Hastada semptom ve bulgular olmadan bir kan kültürü veya çok sayıda alınan kan kültürlerinin yalnız biri pozitif bulunabilir. Bu durumda izole edilen bakteri sıklıkla kontaminant olarak kabul edilir. Ancak her şeye rağmen bu şekilde pozitif bulunan kan kültürü için "önemsizdir" diyebilmek için hasta dikkatle de-

ğerlendirilmelidir. Daha önceleri çoğunlukla kontaminant olarak kabul edilen koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) günümüzde primer nozokomiyal bakteriyemi nedenlerinin başında gelmektedir. Bu bakteriler tek kan kültüründen izole edilseler bile, bir bakteriyemi nedeni olabilecekleri daima hatırdadır (3,4).

Nozokomiyal bakteriyemiler, primer ve sekonder olmak üzere iki kategoride incelenebilir (2). Primer bakteriyemide kan kültürü pozitif bulunduğunda izole edilen organizmanın aynısı ile başka bir anatomik bölgede tanımlanabilen bir infeksiyon odağı bulunmaz. İntravenöz veya arter içine yerleştirilmiş kateterlere bağlı gelişen bakteriyemi epizodları primer bakteriyemi olarak sınıflanır. "National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS)" bakteriyemiyi ya laboratuvarca kanıtlanmış infeksiyon ya da klinik sepsis olarak tanımlamaktadır.

Sekonder bakteriyemiler ise vücudun başka bir bölgesinde kanıtlanmış bir infeksiyona neden olan mikroorganizma ile bu infeksiyon sonrası gelişen bakteriyemilerdir (2). Pürülan bir tromboflebit sözkonusu olduğunda veya intravenöz kateter bölgesinde lokal infeksiyon varlığında bakteriyemi intravenöz katetere sekonder bir bakteriyemi olarak kabul edilir.

ETYOLOJİ

Primer Bakteriyemi

Bindokuzyüzyetmişli yıllara gelinceye kadar nozokomiyal infeksiyonların mikrobiyal etyoloji-

si belli ajanlardan oluşurken, 1980'li yıllarda etyolojide önemli değişiklikler meydana gelmiştir. Schaberg'in de belirttiği gibi bu değişiklikler başlangıçta kolayca tedavi edilebilen patojenlerden daha dirençli suşlara doğru kayma şeklinde olmuştur (5).

NNIS'ye bağlı hastanelerde primer nozokomiyal bakteriyemi oluşturan mikroorganizma türlerinde 1975 ile 1983 yılları arasında fazla bir değişiklik olmamıştır (Tablo 1) (5,6). 1983 yılına gelindiğinde KNS'lerin neden olduğu primer bakteriyemilerin oranı %6.5'ten %14.2'ye çıkarak bu bakterilerle bakteriyemi görülme sıklığı ikiye katlanmıştır. Yine bu yılda *Candida* türleri sıralamada ilk onda yerlerini almıştır. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus* 1970'li yılların ortalarında sıralamada başta gelen ilk üç patojen iken, *E. coli* ve *K. pneumoniae* 1983 yılında ve 1986-1989 yılları arasında primer nozokomiyal bakteriyemi epizodlarının ancak %10'undan sorumlu bulunmuşlardır. *S. aureus* ise halen nozokomiyal bakteriyemi etkenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Bu bakteri 1986-1989 yılları arasında primer nozokomiyal bakteriyemi epizodlarının %16.3'üne neden olmuştur.

Enterokokların (1986-1989 arasında %8.5) ve *Candida* türlerinin (1975'te %3'ten az, 1986-1989 arasında %7.8) neden olduğu primer nozokomiyal bakteriyemi oranlarındaki artış bu infeksiyonların kontrolü için kaygı doğurmaktadır. KNS'ler, primer bakteriyemi epizodlarının %28'ini oluşturmakta ve bu infeksiyonların en başta gelen patojenleri olarak görülmektedir.

KNS'lerin neden olduğu nozokomiyal infeksiyonlar 1980 yılında %4 oranında iken 1986-1989 yılları arasında bu oran %9'a çıkmıştır. Bu artışta KNS'lerle oluşan bakteriyemilerin payı çok fazladır (7).

Eğitim veren büyük hastanelerde 1980 yılından 1989 yılına gelirken, primer bakteriyemiye neden olan patojenlere bakıldığında gram negatif bakteriler dışındaki tüm mikroorganizma gruplarındaki oranlarda bir artış sözkonusudur. Özellikle KNS'ler, *Candida* türleri, *S. aureus* ve enterokokların oranlarındaki artışlar dikkat çekicidir. Örneğin KNS'lerin oranındaki artış 1980'den 1989'a %754 oranında olmuştur (1,7). Morrison ve arkadaşları, 1978-1984 yılları arasında bakteriyemiden sorumlu mikroorganizmalar arasında sadece KNS'ler ve *Candida* türleri arasındaki artışın diğer gruplara göre anlamlı şekilde olduğunu göstermişlerdir (8). Pittet ve arkadaşları nozokomiyal infeksiyon surveyansı programı çerçevesinde yaptıkları prospektif bir çalışmada 1980-1992 yılları arasında bakteriyemiye neden olan patojenleri incelemişlerdir (9). Bu süre boyunca bakteriyemi epizodlarının %59'unun primer, %41'inin ise sekonder bakteriyemi epizodu olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar bu çalışma süresinde patojenlere özgü gruplarda önemli değişiklikler olduğunu saptamışlardır. 1981-1983 arasında aerop gram negatif çomaklar bakteriyemisinin en sık rastlanan etkenleri (bakteriyemilerin %52'si) olarak bulunurken, 1990-1992 yılları arasında bu bakteriler bakteriyemilerin ancak %29'unu oluşturmuşlardır. Bunun yanısıra çalış-

Tablo 1. Nozokomiyal Primer Bakteriyemi Etkenleri (%).*

	1975		1983		1986-89
<i>S. aureus</i>	14.3	KNS	14.2	KNS	27.7
<i>E. coli</i>	14.1	<i>S. aureus</i>	12.9	<i>S. aureus</i>	16.3
<i>Klebsiella</i> spp.	9.1	<i>Klebsiella</i> spp.	9.1	<i>Enterococcus</i> spp.	8.5
<i>S. epidermidis</i>	6.5	D gr. streptokoklar	7.3	<i>Candida</i> spp.	7.8
<i>Bacteroides</i>	6.3	<i>Enterobacter</i> spp.	6.9	<i>E. coli</i>	6.0
D grubu streptokoklar	6.0	<i>P. aeruginosa</i>	6.1	<i>Enterobacter</i> spp.	5.0
<i>Enterobacter</i> spp.	5.7	<i>Candida</i> spp.	5.6	<i>Proteus mirabilis</i>	5.0
<i>P. aeruginosa</i>	4.5	<i>Bacteroides</i>	3.4	<i>K. pneumoniae</i>	4.5
<i>Proteus-Providencia</i>	3.9	<i>Serratia</i> spp.	2.8	<i>P. aeruginosa</i>	4.4
<i>Serratia</i> spp.	3.8	Streptokoklar	2.8	Streptokoklar	3.8

* 5 ve 6 nolu kaynaklardan uyarlanmıştır.

ma periyodu sırasında gram pozitif kokların neden olduğu bakteriyemilerin oranının %42'den %54'e çıktığını göstermişlerdir (1.4 kat artış). *Candida* türleri ile oluşan bakteriyemilerin oranı 1981-1983 döneminde %2.5 iken, bu oran 1990-1992 döneminde %7.1'e çıkmıştır.

Özetlenecek olursa günümüzde KNS'ler, *S. aureus*, enterokoklar ve *Candida* türleri primer nozokomiyal bakteriyemi etyolojisinde başta gelen mikroorganizmalardır. Streptokoklar, diğer gram pozitif bakteriler ve aerob gram negatif çomaklar daha alt sıralarda bulunmaktadır. Ayrıca polimikrobiyal bakteriyemilerde artış gözlenmektedir.

Sekonder Bakteriyemi

Bundan 15 yıl önce Maki nozokomiyal endemik bakteriyemilerin büyük bir bölümünün postoperatif yara veya intraabdominal kaynaklı, idrar yolu infeksiyonları veya pnömoni sonrası gelişen sekonder bakteriyemiler olarak bildirilmiştir (10). Aerob gram negatif basiller bu infeksiyonların 2/3'ünden sorumlu bulunmuştur. Bu patern 1980'li yılların ortalarına kadar devam etmiştir. NNIS'nin son verilerine göre nozokomiyal bakteriyemilerin ancak yarısı sekonder bakteriyemi şeklindedir. 1975 yılında NNIS'ye göre *E. coli*, *S. aureus* ve *K. pneumoniae* sekonder bakteriyeminin en başta gelen nedenleri arasında iken (sırasıyla %20, %18 ve %11), 1983 yılında *E. coli* yedinci sıraya düşmüş, *S. aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* ile meydana gelen sekonder bakteriyemi epizodları bu süre zarfında ikiye katlanmıştır

(11). Scheckler ve arkadaşları 1970-1973 yılları arasında ve 1982 yılında sekonder bakteriyemiye en fazla kaynak olan bölgelerin karın içi ve üriner sistem olduğunu göstermişlerdir (12). Yazarlar sekonder bakteriyemiye neden olan infeksiyon odaklarında bir değişiklik gözlemez iken primer bakteriyemi oranının %143'lük bir artış gösterdiğini bildirmişlerdir. Tablo 2'de görüldüğü gibi sekonder bakteriyemiye neden olan infeksiyon odakları en fazla solunum ve ürogenital sistem infeksiyonlarıdır (9,13-15). Sekonder bakteriyemilerin kaynağı infeksiyona neden olan mikroorganizmalara göre de değişmektedir. *S. aureus*'un neden olduğu sekonder bakteriyemi sıklıkla solunum yolları, intravenöz kateter ve infekte hemodiyaliz fistüllerinden kaynaklanır. Nozokomiyal üriner sistem infeksiyonları sonrası oluşan sekonder bakteriyemi nedenleri arasında *Serratia marcescens* başta gelirken *Staphylococcus epidermidis* en son sıradadır (12).

MİKROBİYOLOJİK TANI

Kan Kültürü Tekniği

Kanda bakteri ya da mantarların varlığını göstermek amacıyla kandan mikrobiyolojik kültür yapılır. Örnek alma zamanı ile örneğin pozitif bulunması zamanı arasındaki süreyi kısaltmaya yönelik birçok kan kültürü sistemi geliştirilmiş ve günümüzde kullanıma sunulmuştur (16,17). Kan kültürü almada kullanılacak bölgeler dikkatli bir şekilde seçilmeli ve uygun bir şekilde temizlenmelidir. Kan kültürleri alınırken iyi bir deri antisepsisinin uygulanması gerekir. Aksi halde deri-

Tablo 2. Sekonder Bakteriyemi Kaynakları.

	WEINSTEIN (13) 1975-1977 n= 500 (%)	GATELL (14) 1983-1986 n= 543 (%)	ROBERTS (15) 1984-1987 n= 1244 (%)	PİTTET (9) 1981-1992 n= 3464 (%)
Primer bakteriyemi	25	53	18	59
Sekonder bakteriyemi kaynakları				
Solunum sistemi	18	8.7	17	12
Ürogenital sistem	17	18	16	8.3
Gastrointestinal sistem	8.6	14	8.0	2.0
Cerrahi yara	4.2	2.1	13	10

Tablo 3. Kan Kültürü Endikasyonları.

- Kanda mikroorganizmaların varlığını düşündüren klinik durumlar: Ateş, üşüme, taşikardi, taşipne,
- İnfeksiyöz olmayan nedenlerle açıklanamayan ateş ve hipotansiyon,
- Nötropeni sırasında ateş,
- Ateş yokluğunda:
 - Fokal enfeksiyonu olan hasta (pnömoni, menenjit, osteomyelit),
 - Genel durumu bozulan yaşlılar (konfüzyon, ani mental durum değişikliği),
 - Renal yetmezliği ve açıklanamayan lökositozu olan hasta,
 - İmmün sistemi bozulmuş veya yoğun bakım altındaki hastada açıklanamayan pulmoner, renal veya hepatik fonksiyon bozukluğu, açıklanamayan hemodinamik bozukluklar.

de kolonize olan KNS'ler, *Corynebacterium* türleri ve *Propionibacterium* türleri gibi etkenler kontaminasyona neden olur (18). Bu mikroorganizmaların bazı durumlarda nozokomiyal bakteriyemi nedeni oldukları düşünülürse, kan kültürlerinden ürediklerinde bakteriyemi etkeni olup olmadıklarına karar vermenin ne kadar zor olacağı ortadadır. Kan alınacak bölge önce %70'lik etil ya da izopropil alkol ile silindikten sonra %2'lik tennürdiyot veya %10'luk povidon iyodin solüsyonu ile silinmelidir. Ayrıca kan kültürü şişelerinin lastik tıparları da benzer şekilde dezenfekte edilmelidir. Bu işlemler sırasında antiseptiklere etkilerini gösterebilecek temas zamanının tanınması önemlidir (en az 30-60 sn). Kan kültürünün ne zaman alınacağı, kaç kan kültürü alınacağı, anaerob kültürlerin yararlı olup olmayacağı çeşitli derlemelerde tartışılmıştır (16,17). Aslında mikroorganizmalar kanda en fazla buldukları andan 30-60 dakika sonra ateş yükselir. Ateş yükseldiğinde genellikle mikroorganizmalar kanda pek bulunmazlar. Kan alınması için en iyi zaman üşüme ve titremelerin başladığı ateşin ortaya çıkmasından önceki zamandır. Sıklıkla karşılaşılan patojenlerle meydana gelen bakteriyemi ve fungemi epizodlarının kanda saptanması için 24 saatlik bir zaman zarfında 2 ya da 3 kan örneğinin (şişe değil) alınmasının yeterli olabileceği düşünülmektedir. Her kan kültürü seti içerisinde anaerob şişenin bulunması gerekmez. Bakteriyemi kaynağı olarak anaerob bakterilerin neden olduğu bir odak düşünülürse anaerob şişe önerilebilir.

Damar (arter ya da ven) içi kateterlerden kültür amacıyla kan alınmamalıdır. Kontaminasyon olasılığı artar.

Kan kültürlerinde mikroorganizmaların üretilmesindeki başarı, kültürü yapılacak kan hacmi ile yakından ilişkilidir. Düşük kan hacimleri ile kandan mikroorganizmaların eldesi yüksek hacimlere göre anlamlı olarak düşüktür. Yapılan bir çalışmada 3.5 ml ve daha az kan volümü alınarak elde edilen pozitif kan kültürü oranı %69 bulunurken 7 ml ve daha fazla kan örneği alındığında pozitiflik oranı %92 bulunmuştur. Alınan kanın hacmi kan kültürlerinin duyarlılığını etkileyen faktörlerin en önemlisidir (19). Erişkin hastalardan her damar içine girişte 10-20 ml kan alınması önerilmektedir. Bu öneri bakteriyemisi olan hastaların %50'sinde kanın 1 ml'sinde 1 CFU'ya eşit ve daha az mikroorganizma bulunduğunu gösteren çalışmalara dayanmaktadır. Yine erişkinlerde yapılan çalışmalarda alınan her fazla 1 ml kan örneği, kan kültürünü pozitif bulma oranını %3 oranında arttırmaktadır (19).

Kelly ve arkadaşları 10 ml Isolator, kan kültürü sistemi ile BACTEC 6838 nonradyometrik reçneli kan kültürü sistemini kıyaslamışlardır (20). İki sistem ile sırasıyla %85 ve %72 oranında klinik önemi olan mikroorganizma saptamışlardır. Anaerob bakteriler, stafilokoklar ve mayalar her iki sistemde dengeli olarak bulunurken, gram negatif çomaklar ve streptokok türleri Isolator sistemle anlamlı olarak fazla saptanmıştır. Ancak sayılan bu avantajlarına rağmen Isolator sistem hem zaman alıcı bir yöntemdir, hem de örnek alma sırasında kontaminasyon riski yüksektir. Genel olarak funguslar Isolator sistemle BACTEC'e göre daha fazla izole edilse de *Candida* türleri, kriptomoklar ve filamantöz mantarların izolasyonunda iki sistem arasında bir fark yoktur (21). Sonuç olarak her iki sistem de kan örnekleri incelenirken ortamda bulunabilecek antibiyotikleri uzak-

laştırıcı özelliklere sahiptir. BacT/Alert (Organon Teknika) kan kültürü sistemine katılan FAN kan kültürü şişeleri, şişeler içerisindeki antibiyotik nötralize eden Ecosorb maddesi ile bu özelliklere ulaşmıştır. Özellikle antimikrobiyal tedavi altındaki nozokomiyal bakteriyemili hastalar için avantajlı sistemler olarak kabul edilebilirler.

Kan Kültürü İçin Endikasyonlar

Bakteriyemiden kuşku duyulduğunda kan kültürü yapılmalıdır. İnfeksiyonu düşündüren en önemli bulgulardan biri ateştir. Ancak bazı hasta gruplarında (immün sistemi baskılanmış hastalar, çocuklar, renal bozukluğu olan hastalar, yaşlılar) ateş, infeksiyon ile birlikte bulunmayabilir. Yaşlılarda mental durumda değişiklikler veya konfüzyon ateş olmaksızın bakteriyeminin belirtisi olabilir. Nötropeni sırasında ateş, infeksiyondan şüphe için önemli bir kriterdir. Yoğun bakım hastalarında ateş nedenini belirlemek her zaman kolay değildir. Her ateş yükselmesi de infeksiyonun belirtisi olmayabilir. Ancak yine de açıklanamayan ateş, organ fonksiyon bozuklukları, hemodinamik instabilite yoğun bakım hastalarından kan kültürü alınmasını gerektiren durumlardır (Tablo 3) (16).

Bakteriyemi belirlendikten sonra tekrar veya takip kültürleri bazı durumlarda önem taşır. Klinik olarak kötüye giden veya uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen iyileşme görülmeyen hastalarda kan kültürlerinin tekrarı şarttır. Örneğin *S. aureus* bakteriyemisi olan hastalarda ateş tedavie rağmen 5-7 günden fazla sürüyorsa kan kültürleri tekrarlanmalıdır çünkü bir endokardit sorunu ile karşılaşmak olasıdır (22).

Kan Kültürü Dışındaki Tanı Yöntemleri

Kan kültürü yöntemlerinin dışında boyalı bir "Buffy-coat" yaymasının dikkatli bir gözle incelenmesi yararlı olabilir. Ancak zaman alıcıdır ve yalancı negatiflikleri fazla olan bir tekniktir.

Sepsisin klinik belirtileri gürültülü veya sessiz olabilir. Bakteriyemi ve septik şokla birlikte kan dolaşımına endotoksin ve/veya sitokinler salınır. Endotoksinlerin neden olduğu bazı mekanizmalar sonucu tümör nekrozis faktör, interlökin-1 ve interlökin-6 gibi sitokinlerin gram negatif ve gram pozitif bakterilerin ve mayaların neden olduğu sepsislerde kandaki seviyelerinin arttığı bilinmektedir (23,24). Klinik olarak sepsis, pozitif kan kültürü olmadan da bulunabilir. Bu koşullarda endotoksin/sitotoksin kan düzeyleri tanıda yardımcı olabilecek belirleyicilerdir.

KAYNAKLAR

1. Pittet D. Nosocomial Bloodstream Infections. In: Wenzel RP (ed). Prevention and Control of Nosocomial Infections, 2nd ed, Baltimore: Williams&Wilkins, 1993;512-55.
2. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al. CDC definition for nosocomial infections. Am J Infect Control 1988;16:128-40.
3. Ponce de Leon S, Wenzel RP. Hospital acquired bloodstream infections with *Staphylococcus epidermidis*. Am J Med 1984;77:639-44.
4. Martin MA, Pfaller MA, Wenzel RP. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia. Mortality and hospital stay. Ann Intern Med 1989;110:9-16.
5. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection 1991;91:72-5.
6. US Centers for Disease Control and Prevention. Nosocomial infection surveillance, 1983. CDC Surv Summ 1984;33:9-22.
7. Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, et al. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1986-89. National Nosocomial Infections Surveillance System. Am J Med 1991;91:86-9.
8. Morrison AJ Jr, Freer CV, Searcy MA, et al. Nosocomial bloodstream infections: secular trends in a state wide surveillance program in Virginia. Infect Control 1986;7:550-3.
9. Pittet D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections: secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths. Arch Intern Med 1995;155:1177-84.
10. Maki DG. Nosocomial bacteremia: an epidemiologic overview. Am J Med 1981;70:719-32.
11. Hamory BH. Nosocomial bloodstream and intravascular device-related infections. In: Wenzel RP (ed). Prevention and Control of Nosocomial Infections, 1st ed, Baltimore: Williams&Wilkins, 1987; 283-319.
12. Scheckler WE, Scheibel W, Kresge D. Temporary trends in septicemia in a community hospital. Am J Med 1991;91:90-4.
13. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, et al. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. Rev Infect Dis 1983;5:35-53.
14. Gatell JM, Trilla A, Latorre X, et al. Nosocomial bacteremia in a large Spanish teaching hospital: analysis of factors influencing prognosis. Rev Infect Dis 1988;10:203-10.
15. Roberts FJ, Geere IW, Coldman A. A three-year study of positive blood cultures, with emphasis on prognosis. Rev Infect Dis 1991;13:34-46.
16. Dunne WM Jr, Nolte FS, Wilson ML. Cumitech 1 B: blood cultures III. American Society for Microbiology, 1997.
17. Chandrasekar PH, Brown WJ. Clinical issues of blood cultures. Arch Intern Med 1994;154:841-49.

18. Başustaoğlu A, Gün H. Kan kültürleri hakkında bilmemiz gerekenler. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 1998;2:15-9.
19. Mermel LA, Maki DG. Detection of bacteremia in adults: consequences of culturing an inadequate volume of blood. Ann Intern Med 1993;119:270-2.
20. Kelly MT, Roberts FJ, Henry D, et al. Clinical comparison of isolator and BACTEC resin media for blood culture. J Clin Microbiol 1990;28:1925-7.
21. Koontz FP, Flint KK, Reynolds JK, et al. Multicenter comparison of the high volume (10 ml) NR BACTEC PLUS system and the standard (5 ml) NR BACTEC system. Diagn Microbiol Infect Dis 1991;14:1111-8.
22. Levine DP, Fromm BS, Reddy BR. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. Ann Intern Med 1991;115:674-80.
23. Brandzaeg P, Kierulf P, Gaustad P. Plasma endotoxin is a predictor of multiple organ failure and death in systemic meningococcal disease. J Infect Dis 1989;159:195-204.
24. Calandra T, Baumgartner JD, Grau GE. Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferogamma, and interferon-alpha in the serum of patients with septic shock. J Infect Dis 1990;161:982.

YAZIŞMA ADRESİ:

Doç. Dr. Bülent SÜMERKAN
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
KAYSERİ

İnfeksiyon Kontrol Hemşireliği Eğitim Kursu 9-15 Kasım 1998 - ANKARA

Müracaat: Dr. Sibel AfiÇIO/LU AKHAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, <ç Hastal>klar> Anabilim Dal> ,

<nfeksiyon Hastal>klar> Ünitesi 06100 Hacettepe - ANKARA

Faks: 0312. 310 41 79