

Nozokomiyal Gram Negatif Bakteriyemi

Dr. Mehmet BAKIR*

* Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas.

Hastane infeksiyonları, mortalite, morbidite ve maliyet artışının yanında getirdiği sosyal sorunlar nedeni ile ilgi odağı oluşturmaya devam etmektedir (1). Hastane infeksiyonları, hastaneye kabul edilen hastaların %5-10'unda karşılaşılan, en sık üriner sistem infeksiyonu, cerrahi alan infeksiyonu, solunum sistemi infeksiyonu ve bakteriyemi şeklinde ortaya çıkar (2-5). Bakteriyemi nozokomiyal infeksiyonlar içinde önemli bir grubu oluşturmaktadır. Antibiyotik tedavisindeki gelişmelere, yoğun bakım şartlarındaki tüm ilerlemelere rağmen mortalite hala yüksektir ve %18-50 arasında değişmektedir (4,6). Son yıllarda nozokomiyal bakteriyemi etkenleri arasında gram negatif bakterilerin insidansının azaldığı belirtilmesine karşın hala önemi sürdürmektedir.

NOZOKOMİYAL GRAM NEGATİF BAKTERİYEMİLERİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) tarafından düzenli bilgi toplama işlemi başlatılmadan önceki veriler, daha çok eğitim hastanelerinde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Martin, 1991 yılında gram

negatif bakteriler ile ilgili bir derleme çalışmasında daha önceki epidemiyolojik verilere değinmiştir (7). Buna göre hastaneye kabul edilen her 1000 olguda görülme sıklığı 1951'de 0.75, 1958'de 3.9, 1966'da 8.1 ve 1967-1969'da ise 10.7 olarak verilmiştir. Kreger ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada 1965 yılında her 1000 kabulde 7 olgudan 1974'de 13 olguya yükseldiğini belirtmişlerdir (3). ABD'de yapılan çalışmalarda bakteriyemi insidansında dramatik artmalar olduğu vurgulanmıştır. "National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS)" verilerine göre 1979'da 100000'de 73.6'dan 1987'de 179'a yükseldiği görülmüştür (8).

Pittet ve Wenzel, nozokomiyal bakteriyemiler içindeki gram negatif bakterilerin insidansını 1980 yılında %52, 1992 yılında da %29 olarak bulmuşlardır (9). Benzer şekilde Geerdes ve arkadaşları, Berlin'de yaptıkları 980 olguyu içeren bir çalışmada gram negatif basillere bağlı bakteriyemilerin insidansının giderek azaldığını göstermişlerdir (10). Bu çalışmada gram negatif basillerin insidansı 1979'da %45'den 1989'da %39.8'e inmiştir. Shaberg ve arkadaşları, ABD'de Michigan Üniversite Hastanesi'nde yaptıkları bir araştırmada 1986-1989 yılları arasında gram negatif bakteriyemi insidansını %22 olarak bulmuşlardır (11). Gatell ve arkadaşları, 1983-1986 yılları arasında İspanya'da yaptıkları bir çalışmada gram negatif bakteriyemi oranını %45 olarak gözlemişlerdir (5). Türkiye'de Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada gram negatif bakteriyemi her 1000 kabulde 4.2 atak olarak tespit edilirken,

bu epizodların %60.8'inin nozokomiyal kökenli olduğu bildirilmiştir (4). NNIS'nin verilerine göre 1980-1982 yılları arasında nozokomiyal bakteriyemili olguların %42'sini gram negatif bakteriler oluştururken, 1990-1992 yılları arasında %20'sini oluşturmakta idi (12).

Hastane infeksiyonlarının sürveyansının en sağlıklı yapıldığı ABD'de gram negatif bakterilere bağlı nozokomiyal bakteriyemilerin insidansının giderek azaldığı görülmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde gram negatif bakterilere bağlı bakteriyemi oranlarının daha yüksek olduğu izlenilmektedir. İspanyada, Valles ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada, nozokomiyal sepsislerin %32'sini gram negatif basilin oluşturduğu tespit edilmiştir (13). Aynı çalışmada gram pozitif bakterilerin oranı ise %49.8'dir. 1988 yılında Craven ve arkadaşları ta-

rafından yapılan bir çalışmada dahili ve cerrahi yoğun bakım ünitelerinde gelişen nozokomiyal bakteriyemilerin %64'ünü gram negatif bakterilerin oluşturduğu bildirilmektedir (6). Spencer, 1992 yılında Batı Avrupa'da çok merkezi içeren bir çalışmasında yoğun bakım ünitelerindeki nozokomiyal bakteriyemilerin %25'e yakınının gram negatif basiller tarafından oluşturulduğunu belirtmiştir (Tablo 1) (14). Bu çalışmalarda görüldüğü gibi gram negatif basillere bağlı bakteriyemi oranları değişmekle beraber, hala bakteriyeminin önemli etkenleri arasındadır.

NOZOKOMİYAL GRAM NEGATİF BAKTERİYEMİDEN SORUMLU ETKENLER

Nozokomiyal sepsislere neden olan mikroorganizmaların dağılımı ülkeden ülkeye, hastaneden hastaneye hatta aynı hastane içinde ünite-

Tablo 1. Nozokomiyal Bakteriyemiye Neden Olan Etkenlerin Dağılımı (%).

ETKEN	NNIS (1980-82)	NNIS (1990-92)	FRANSA	SPENCER (1992)*
<i>E. coli</i>	13	5	14.2	6.5
<i>K. pneumoniae</i>	8	4		
Diğer <i>Klebsiella</i> 'lar	2	1		
<i>Enterobacter</i> spp.	6	4		
<i>P. aeruginosa</i>	6	3	13.5	9.7
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1		
<i>Enterobacter/Citrobacter/Serratia</i>			6.6	
<i>Klebsiella/Proteus</i>			11	
<i>Serratia</i> spp.	4	1		
<i>Citrobacter</i> spp.	1	1		
<i>Acinetobacter</i> spp.				8.1
TOPLAM GRAM NEGATİF BASİL	42	20	45.3	24.3
<i>S. aureus</i>	13	16	18.2	21.9
Koagülaz negatif stafilokoklar	11	30	4.7	44.9
<i>Enterococcus</i> spp.	7	9	5.9	10.9
<i>S. pneumoniae</i>			1.7	
TOPLAM GRAM POZİTİF BAKTERİ	31	55	30.5	76
Anaerop bakteriler			3.5	
Mantarlar	3	5		9.3
Diğerleri	24	20		

* Batı Avrupa'daki yoğun bakım ünitelerini içeren bir çalışmadan.

den üniteye değişmektedir (14). NNIS'nin verilerine göre 1978-1982 yılları arasında *E. coli* %13, *Enterobacter* ve *P. aeruginosa* %6, *K. pneumoniae* %8, diğer *Klebsiella* suşları %2 iken, 1990-1992 arasında *E. coli* %5, *Enterobacter* ve *K. pneumoniae* %4, *P. aeruginosa* %3 olarak bulunmuştur (Tablo 1) (12). Avrupa'da birçok merkezi içeren yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal bakteriyemi etkenlerinin dağılımı tespit edilmiştir. Bu çalışmaya göre *S. aureus* %21.9, *P. aeruginosa* %9.7, *E. coli* %6.5, *Acinetobacter* spp. %8.1, enterokoklar %10.9, koagülaz negatif stafilokoklar %44.9, mayalar ise %9.3 olarak bulunmuştur (Tablo 1). Schaberg ABD'de nozokomiyal bakteriyemilerin %6'sından *E. coli*, %4'ünden *P. aeruginosa*, %5'inden *Enterobacter* spp., %4'ünden de *K. pneumoniae*'nin sorumlu olduğunu belirtmiştir (11). Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada tüm nozokomiyal gram negatif bakteriyemilerin %34.7'sini *E. coli*, %32.2'sini *Enterobacter* spp., %13'ünü *Pseudomonas* spp., %6.3'ünü *Proteus* spp., %4.6'sını ise *Acinetobacter* türlerinin oluşturduğu görülmektedir (4). Gram negatif bakteriyemilere neden olan etkenlerin oranları değişmekle birlikte en sık etkenler *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp. ve *P. aeruginosa*'dır.

***E. coli*:** *E. coli*, kan kültürlerinden en sık üretilen etkidir. *E. coli* bakteriyemilerinin yaklaşık yarısı nozokomiyal kökenlidir. Tüm nozokomiyal bakteriyemilerin %5-27'sinin etkeni *E. coli*'dir (5,6,9,10-12,15). Grandsden ve arkadaşları, İngiltere'de 1970-1986 yılları arasında yaptıkları bir çalışmada *E. coli*'lerin oranının %15-30 arasında değiştiğini gözlemişlerdir (15). Hastanede ve toplumda kazanılan bakteriyemilerin en önemli primer infeksiyon alanı üriner sistemdir (12,15). Bütün *E. coli* bakteriyemilerine bağlı mortalite %20'dir. Ancak, üriner sistem dışındaki kaynaklardan gelişen *E. coli* sepsislerinde mortalitenin daha fazla olduğu belirtilmektedir (12).

***Enterobacter* spp.:** *Enterobacter* türleri, primer olarak da *E. cloacae* ve *E. aerogenes*'e bağlı sepsislerin yaklaşık %67-84'ü nozokomiyal kökenlidir ve %55'inde ise hastane infeksiyonu gelişmeden önce antibiyotik kullanma öyküsü vardır (16). Tüm nozokomiyal sepsisler içindeki oranı %4-6'dır (5,11,12,16). Bu olguların 1/3'ünde ise etken polimikrobiyaldir. *Enterobacter* türlerinin giriş alanları ise akciğerler, cerrahi alan infeksiyonları, üriner sistem ve bazen de santral venöz hatlardır. Daha önceki tıbbi araçların kullanılması ve

antibiyotik kullanımı *Enterobacter* türleri ile infeksiyon riskini arttırmaktadır. Mortalite oranı %24-69 arasında değişmektedir (16).

***Klebsiella* türleri:** *Klebsiella* türleri nozokomiyal sepsislerin %3-8'inden sorumludur (5,11,12). *Klebsiella* türlerine bağlı bakteriyemilerin yaklaşık 1/2'si ile 3/4'ü hastanede kazanılmaktadır. Bu olguların %25'den fazlasında etken polimikrobiyaldir. En önemli giriş alanı ise üriner sistem, akciğerler, bazen de gastrointestinal sistem ve kateterlerdir. Bakteriyeminin kaynağı pnömone ise prognoz daha kötü olmaya eğilimlidir. Mortalite oranları %25-55'dir (12).

***Serratia* spp.:** Nozokomiyal sepsislerin %2-4'ünden sorumludur (5,17). Genellikle üriner sistem, solunum yolları ya da periton içine uygulanan girişimler sonucu bu alanlarda gelişen infeksiyonlar sözkonusudur (17).

Citrobacter türlerine bağlı bakteriyemiler primer olarak nozokomiyal kökenlidir. Nozokomiyal sepsis içindeki oranı düşüktür. En sıklıkla yaşlı hastalarda gelişir. Üriner sistem, cerrahi yara infeksiyonu en sık primer infeksiyon alanıdır. Genellikle de primer infeksiyon alanında bir araç uygulanımı sözkonusudur. Mortalite %50 civarındadır (17).

P. aeruginosa bakteriyemisi granülozitopenili ve granülozit fonksiyonları bozuk hastalar yanında organ transplantasyonlu ve yanıklı hastalarda sık görülür. Bütün nozokomiyal sepsisli olguların %3-13.6'sından sorumludur. Giriş alanı, sıklıkla yanık, yara, solunum sistemi veya genitoüriner sistemdir. Mortalite oranı %32-61 arasında değişmektedir (12,18,19).

Diğer gram negatif mikroorganizmalar: *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia* son yıllarda hastane infeksiyonlarında sık olarak üretilen bakterilerdir, fakat nozokomiyal bakteriyemi oranları düşüktür (20). Ancak, Spencer, 1992 yılında Batı Avrupa'da yaptığı bir çalışmada *Acinetobacter* türlerini %8.1 oranında vermiştir. Bu etkenler beta-laktamlar, kinolonlar ve aminoglikozidler de dahil birçok antibiyotiğe dirençli olabilecekleri için tedavileri oldukça güçtür (20).

NOZOKOMİYAL GRAM NEGATİF BAKTERİLERİN KAYNAĞI

E. coli bakteriyemisi tespit edilen olguların kan ve üriner sistemlerinde üretilen *E. coli* suşları

rı ile dışkı florasında bulunan suşlar çok kez aynı serotiptir. Bu nedenle *E. coli* bakteriyemilerinde kaynak genellikle endojendir ve hastanın gastrointestinal sistemidir. Diğer yandan sepsiste iki önemli etken olan *Klebsiella* ve *P. aeruginosa* genellikle normal insan dışkı florasında bulunmamaktadır. *P. aeruginosa*'nın fekal taşıyıcılığının %10'u geçmediği gösterilmiştir. Ayrıca kanser kemoterapisi nedeni ile hastaneye yatırılan hastalarda fekal taşıyıcılığın düşük olduğu fakat hastanede yattığı süre içinde oranın giderek arttığı bulunmuştur. Diğer yandan dışkıda bulunan suşlar ile bakteriyemiden sorumlu etkenlerin aynı olduğu gösterilmiştir. Bakteriyemi gelişen hastalarda bakteriyemi gelişmeden önce olguların %90'ında bu suş ile hastanın gastrointestinal sisteminin kolonize olduğu gösterilmiştir. Bu da gastrointestinal sistem kolonizasyonu ve bakteriyemi arasında önemli bir korelasyonun olduğunu göstermektedir. Hastanın gastrointestinal sistem kolonizasyonunu arttıran faktörler konak defansını bozan immünolojik bozukluklar ve antibiyotik kullanımı gibi faktörlerdir (21,22).

Diğer önemli bir alan ise orofarenkstir. Normal bir bireyin orofarenksinde gram negatif bakteri bulunmamaktadır. Ancak hasta hastaneye yattıktan sonra gram negatif bakteriler orofarenkste kolonize olmakta ve daha sonra solunum sistemi infeksiyonu ve bakteriyemilere neden olabilmektedir. Kolonizasyonu arttıran faktörler entübasyon, antibiyotik kullanımı, antiasit tedavisi, mekanik ventilasyon ve kemoterapötiklerin kullanımı gibi birçok faktörü içermektedir (23). Ayrıca, sağlık personelinin elleri ile de bulaşabilir. Hastane personellerinde yapılan incelemelerde yaklaşık yarısının gram negatif bakterileri geçici olarak ellerinde taşıdıkları görülmüştür. Sağlık personeli el yıkama işlemine uymuyor ise bu etkenleri bulaştırabilmektedir (21).

Kontamine olmuş sıvılar, kan ve kan ürünleri bakteriyemiler için kaynak oluşturabilir. *Enterobacter* türleri, *Citrobacter* ve *Serratia* ya da *Pseudomonas* gibi gram negatif basiller ile bakteriyemiler bildirilmiştir. Bu sıvılar daha önceden kontamine olabilecekleri gibi kullanım sırasında da kontamine olabilirler. Ayrıca son yıllarda tanı ve tedavi amacı ile tıpta yaygın olarak kullanılan araç ve gereçler (intravenöz kateterler, üriner kateterler, mekanik ventilasyon cihazları) kontamine olarak kaynak teşkil ederler (21,24).

NOZOKOMİYAL GRAM NEGATİF BAKTERİYEMİLERDE BAKTERİLERİN GİRİŞ ALANLARI

Nozokomiyal bakteriyemi ya primer bakteriyemi ya da sekonder bakteriyemi olarak gelişmektedir. Primer bakteriyemi belirlenen bir odak olmadan gelişir. Çoğunlukla da tanı ya da tedavi amacı ile kullanılan kateterler sorumludur. Kateterlere bağlı sepsis insidansı %3-17 arasında değişmektedir (9,25). ABD'de yılda hastaneye yatırılan 40 milyon insanın en az yarısına infüzyon tedavisi uygulandığı bildirilmektedir. Katetere veya intravenöz araçlara bağlı sepsisin en önemli etkenleri ise *S. aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar ve enterokoklardır. Daha az sıklıkla gram negatif basiller ve mantarlar sorumludur (9). Nozokomiyal bakteriyemilerin az bir kısmında infüzyon sıvısının kendisi kaynaktır. Bu olgularda *E. cloacae*, *E. agglomerans* ve *Serratia marcescens* gibi etkenler hakimdir. Benzer şekilde hemodiyaliz ile ilişkili sepsislerde vasküler giriş alanı infeksiyonundan veya diyalizatin kontaminasyonundan gelişen bakteriyemiler de tanımlanmıştır. Kontamine diyalizat nedeni ile gelişen sepsislerden gram negatif basiller ve özellikle de *P. aeruginosa* sorumludur (22,24).

Sekonder bakteriyemilerde belirlenen bir alan infeksiyonu ve takiben gelişen sepsis sözkonusudur. Giriş alanları cerrahi yaralar, solunum yolları ve üriner sistemdir (24).

Bakteriyemi ile ilişkili diğer önemli bir odak ise üriner sistemdir. Özellikle üriner sisteme uygulanan sondalar önemli bir kaynaktır. Hastaneye yatırılan hastaların %15-25'i sonda uygulamasına maruz kalmaktadır. Bu olguların yaklaşık %3'ünde semptomatik üriner sistem infeksiyonu gelişir (7). Nozokomiyal bakteriyemilerin %3.3-15'inin kaynağını oluşturmaktadır (Tablo 2). En sık etkenler *E. coli*, enterokok türleri, *P. aeruginosa*, *Candida* türleri ve *K. pneumoniae*'dir. Kısa ve uzun kateterizasyona bağlı olarak etkenlerin sıklığı değişmekle birlikte *E. coli*'nin en önemli etken olduğu görülmektedir (2,7,13).

Nozokomiyal pnömoni olguların çoğunda gram negatif basiller etkindir. Trakeanın entübasyonu, mekanik ventilasyon, antiasit kullanımı, aspirasyon ve antibiyotik kullanımı karşılaşılan önemli risk faktörleridir. Nozokomiyal pnömoni bütün nozokomiyal infeksiyonların %13-18'inden sorumludur ve yoğun bakım ünitesinde ventile edilen hastaların %7-44'ünde gelişir. Etkenler, hastanın hastanede kalış süresi, hastane

Tablo 2. *İnfeksiyon Yerine Göre Sekonder Bakteriyemi Gelişme Oranları.*

İNFEKSİYON ALANI	BAKTERİYEMİ ORANI (%)
Cerrahi boşluk veya organ infeksiyonu	2.4- 39.7
Alt solunum yolu infeksiyonu	5.8-17.5
Üriner sistem infeksiyonu	3.3-15
Cerrahi insizyon infeksiyonu	3.1-13.1
Diğer alanlar	4.9

florası ve daha önce antibiyotik kullanılıp kullanılmamasına bağlı olarak değişir. Erken başlangıçlı pnömonilerde (entübasyonu takip eden 4 gün içinde gelişen) etkenler daha çok gram pozitif bakterilerdir (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *S. aureus* ve aerobik gram negatif basiller). Gram negatif basiller daha çok altta risk faktörü olan olgularda etkindir. Geç başlayan pnömonilerde (entübasyonu takip eden 4. günden sonra başlayan) *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *S. marcescens*, *E. coli* ve diğer gram negatif basiller etkindir (23). Nozokomiyal pnömoniye bağlı bakteriyemilerin sıklığının %5.8-17.5 arasında olduğu bildirilmiştir (Tablo 2) (2,5,7,13).

Organ ya da cerrahi boşluk infeksiyonu ile ilgili sekonder bakteriyemi değişen sıklıkla gelişir. Bir araştırmada abdominal histerektomiden sonra %2.4'lik bir oran bulunurken, kardiyak cerrahiden sonra %39.7 olarak tespit edilmiştir. Aynı araştırmada insizyonel alan infeksiyonunu takiben ise en sık kardiyak cerrahi sonrası (%13.2) tespit edilmiştir (2).

GRAM NEGATİF BAKTERİYEMİ GELİŞMESİNDE ÖNEMLİ OLAN KONAĞA AİT RİSK FAKTÖRLERİ

Anatomik Bariyerlerin Bozulması: Deri ve mukozalar, konağı patojen ve potansiyel patojen mikroorganizmalara karşı korumaktadır. Bütünlüğü bozulmamış deri ve mukoza gerek mekanik olarak gerekse de içerdiği antibakteriyel maddeler ve normal flora üyeleri ile infeksiyonların gelişmesine karşı koyar. Gram negatif bakteri sepsislerinde sıklıkla deri ve mukozaların bütünlüğünü bozan bir girişim vardır. Bunlar damar içi araç ve gereçler, üriner sisteme uygulanan kateterler ve solunum yollarına uygulanan solunum destekleyici cihazlardır (21,26,27).

Devitalize Dokular: Kan akımı olmadığı için koruyucu olan antikorlar, fagositler hücreler ve

kompleman bu alanda yeteri düzeyde olamayacaktır. Bu nedenle infeksiyon ve sepsise yatkınlık olacaktır (27).

Granülositopeni ve Granülosit Fonksiyon Bozuklukları: Nötrofiller, bakterilere karşı ilk savunma alanını oluşturur. Granülositopeni, gram negatif basil sepsisi ve özellikle de *P. aeruginosa* için önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca tirozlu ve diabetli hastalarda nötrofillerde öldürme ve kemotaksis fonksiyonlarındaki bozulma nedeni ile sepsise yatkınlık sözkonusudur (21,26,27).

İmmün Defektler: Humoral (opsonik ve bakterisidal antikorların kaybı) ve sellüler (antijenik uyarılara karşı makrofajlarda cevap yetersizliği) immün bozukluklar hastayı sepsise yatkın kılar (21,27).

Kompleman Defektleri: Farklı kompleman komponentlerindeki herediter defektler hastayı sepsise yatkın kılar (27).

Yukarıda belirtilenler dışında nozokomiyal bakteriyemi gelişme riskini arttıran faktörler Tablo 3'te görülmektedir.

GRAM NEGATİF BAKTERİYEMİ GELİŞMESİNDE MİKROORGANİZMAYA AİT FAKTÖRLER

Gram negatif bakteriyemilerde etken genellikle hastanın kendi florasına aittir. Bakterinin adheransı, seruma dirençliliği, antifagositik yüzey içermesi, hücre içinde canlılığını koruyabilme özelliği, enzim ve toksinleri infeksiyon gelişmesinde önemli rol oynar. Gram negatif bakterilerin lipopolisakkarid yapıları ve toksinleri birçok biyolojik sistemi aktive eder ve sepsisdeki patofizyolojik değişiklikler meydana gelir (26,29,30). Gram negatif basillerin biyolojik aktivitesi olan yapı ve ürünleri Tablo 4'de görülmektedir.

Lipopolisakkaridin lipid A kısmı patogenezen sorumlu tutulmaktadır. Lipid A, pirofosfatlar

Tablo 3. Nozokomiyal Bakteriyemi Riskini Arttıran Faktörler (28).

1. 65 yaş üzeri,
2. Hastaneye daha önce yatmış olma (6 ay içinde),
3. Sonuç olarak veya hızlı olarak fatal seyreden bir hastalığın olması,
4. Üç günden daha uzun süren üriner kateterin varlığı,
5. Santral ya da periferik intravenöz kateterlerin 14 günden daha uzun süre kalması,
6. Yüksek riskli cerrahi (alt abdomen, kardiyak cerrahi ve torasik cerrahi),
7. Yoğun bakım ünitesinde kalma.

Tablo 4. Gram Negatif Bakterilerin Biyolojik Aktivitesi Olan Yapı ve Ürünleri.

<i>E. coli</i>	Endotoksin
	Alfa hemolizin
	K antijenleri
<i>P. aeruginosa</i>	Endotoksin
	Lökositidin
	Hemoliziner
	Polisakkarid slime (antifagositik yüzey)
	Kollajenaz ve elastaz
	Pigmentler

ve yağ asitlerinden oluşan bir glikozamindir. Endotoksin deney hayvanlarına enjekte edildiğinde sepsis belirtileri ortaya çıkar, yüksek doz verildiğinde ise ölüme yol açar. Bu hücre yapısı ile birlikte toksinler organizmada değişik biyolojik sistemleri aktive eder ve sepsiste fizyopatolojik değişiklikleri oluşturan endojen mediatörlerin açığa çıkmasına neden olur (26,29,31,32).

Fizyopatoloji

Gram negatif bakterilerin endotoksini (lipopolisakkarid) hücrenin parçalanması ile dolaşıma geçer. Mononükleer fagositler, endotel hücreleri ve diğer birçok hücreyi etkileyerek inflamatuvar mediatörlerin açığa çıkmasına neden olur (26,29,31,32).

Lipopolisakkarid (LPS), lipopolisakkarid bağlayan proteine (LBP) bağlanır. Bu protein LPS'yi hücre yüzeyinde ya da serbest olarak bulunan CD 14 olarak isimlendirilen diğer bir proteine transfer eder. CD 14, bilinmeyen bir mekanizma ile sinyalleri hücrenin nükleusuna iletir. İnflama-

tuvar hücrelerin LPS ile aktivasyonu ile sitokinler salınır. Polimorfonükleer lökositlerde bulunan gram negatif bakteriler için sitotoksik özelliği olan bakterisidal permeabilite arttırıcı protein (BPI), LPS-CD 14 etkileşimi kompetitif olarak inhibe eder (31-33).

LPS'nin inflamatuvar hücreleri aktive etmesi sonucu, TNF ve IL-1 oluşur. Bu sitokinler, diğer sitokinlerin serbestleşmesi yanında aradionik asit metabolizması aktivasyonunu, kompleman sistemi, koagülasyon sistemi ve nitrat oksit sentezi indüksiyonu sağlar (31-36).

Kompleman Sisteminin Aktivasyonu: Kompleman sistemi gram negatif bakterilerin yüksek doz uygulanması ile ya da LPS verilmesinden sonra aktive olur. Bu sistemin aktivasyonu hedef antijenin opsonizasyonu ve fagositozunu sağlar. Ayrıca nötrofillerin hedef alana yönelmesini sağlar.

Endotel Hasarı ve Permeabilitesinin Artması: Endotoksin, TNF, IL-1, PAF, lökatrienler, Tromboxan-A₂ gibi mediatörler endotel permeabilitesini arttırır. Ayrıca, komplemanın aktivasyonu ile aktive olan nötrofillerden salınan toksik oksijen radikalleri ve lizozomal enzimler aracılığı ile damar permeabilitesi artar ve endotel hasarı meydana gelir. Hasarlanan endotel bazal membranına trombositlerin tutulması ve fibrinin oturması kolaylaşır ve mikrotrombüsler oluşur. Herhangi bir anatomik organda yeterli endotel hasarı oluşunca organ yetmezliği gelişir (26,31,35,36).

Koagülasyon Sistemi ve Fibrinolitik Sistemin Aktivasyonu: Hageman faktörü (Faktör 12)'nin aktivasyonu plazminogeni plazmine çevirir ve intrinsek yoldan koagülasyon başlar ve fibrinojen fibrine dönüşür, pıhtılaşma başlar. Bu fibrinolitik aktiviteyi arttırır. Koagülasyonun akti-

vasyonu trombozis trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin (Faktör II, V, VIII) tüketimi ile sonuçlanan yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC) tablosu ortaya çıkar. DIC, gram negatif bakteriyel sepsisli hastalarda prognozu kötü etkileyen bir komplikasyondur (26,29).

Sepsiste gelişen patofizyolojik olaylar sonucunda bir yandan vazoaaktif maddelerin salınımı ile sistemik damar direnci azalır. Bunun sonucu dokulara giden kan akımı azalır. "Myocardial depressant substance" ve TNF miyokardı deprese eder. PAF, kalp üzerine negatif inotropik etkiye sahiptir ve arteriyel kan basıncını durdurur. Lökotrien C4, D4, E4, koroner ve miyokard kan akımını azaltır (31-33). Sonuç olarak sepsiste şok gelişir.

Sepsiste Klinik

Ateş ya da hipotermi sepsisin en önemli belirtisidir. Bununla birlikte sepsiste farklı sistem bulguları ortaya çıkar. Solunum sistemi belirtileri sepsiste erken ortaya çıkar. Hiperventilasyon şeklinde kendini gösterir. Kardiovasküler sistem ile ilgili belirtiler görülebilir. Erken dönemde periferik damar direncinde bir azalma ve kalp debisinde bir artış vardır. Bunun net sonucu ise hipotansiyondur. Sepsisin geç döneminde ise kalp debisi azalabilir ve periferik damar direnci ise ya düşük kalmaya devam eder ya da damar daralması nedeni ile yükselebilir. Buna rağmen sepsisin geç döneminde de hipotansiyon görülebilir. Sepsiste oryantasyon bozukluğu, letarji, ajitasyon veya duyarlılık azalması gibi santral sinir sistemi belirtileri görülebilir. Diğer yandan böbrek yetmezliğine ait belirtiler (oligüri ya da anüri) ve karaciğer fonksiyon bozukluğu sonucu sarılık görülür (28).

Ektima gangrenozum denilen deri bulgusu *P. aeruginosa*'da görülen önemli bir deri bulgusudur. Lezyon, yuvarlak ya da oval, 1-5 cm. ebadlarında etrafı deriden kabarık endure ve kızarıklık ortasında ise nekrotik bir ülser şeklindedir. Ektima benzeri lezyonlar *Aeromonas hydrophilia*, *E. coli*, *Klebsiella* ve *Serratia* türleri ile gelişen sepsiste de görülebilmektedir (28).

GNB SEPSİSİNDE TEDAVİLER

Sepsis hızlı bir şekilde ölümle sonlanabilecek hastalıktır. Bu nedenle tanısı konulunca hemen tedavisi başlanılmalıdır.

1. Antibiyotik tedavisi,

2. Destekleyici tedavi,

3. Yeni tedavi yaklaşımları.

ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

İnfeksiyona bağlı sepsis şüphesi bulunduğu uygun bir empirik tedavi başlanılmalıdır. Nozokomiyal gram negatif bakteri sepsisinde uygun antibakteriyel tedavi için bakteriyeminin geliştiği ünite, bu üniteye infeksiyondan sorumlu mikroorganizmalar, bu mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılığı ve infeksiyonun geliştiği sistem hakkında bilgi sahibi olmalıyız.

Uygun antibiyotik seçimi için:

1. *Nozokomiyal gram negatif bakteri sepsisinin geliştiği ünite*: Hastane içinde etken ve direnç oranları bir servisten diğerine değişebilir. Ağır hastaların yattığı ve antibiyotiklerin yoğun kullanıldığı ünitelerde direnç gelişme oranı daha fazladır. Bunun gibi hastanenin farklı ünitelerindeki etken ve direnç durumunun sürekli olarak belirlenmesi gereklidir (20).

2. *Sepsisin geliştiği primer infeksiyon alanının belirlenmesi*: Primer infeksiyon alanının tespit edilmesi muhtemel etkeni belirleme açısından önemlidir. Makale içinde geniş olarak belirtildiği gibi farklı alanlardan gelişen infeksiyonlarda etken değişiktir. Örnek olarak 4 gün yoğun bakım ünitesinde yattıktan sonra gelişen nozokomiyal pnömoni ve sepsislerde etkenler *P. aeruginosa*, *Enterobacter* türleri ya da diğer gram negatif bakterilerdir. Dört günden daha kısa süre yatan hastalarda *S. pneumoniae*, *S. aureus* ve *H. influenzae* gibi etkenler daha sıktır (23). Üriner sistem kaynaklı sepsislerde *Enterobacteriaceae* grubu bakteriler, *P. aeruginosa* ve enterokoklar sık olarak tespit edilmektedir (7,13). Diğer yandan primer infeksiyon alanı seçilecek antibiyotiğin belirlenmesi açısından da önemlidir. İnfeksiyon alanına yeterli ve etkin dozda antibiyotiğin ulaşmasını sağlamak açısından gereklidir.

3. *Muhtemel etkenler ve antibiyotik duyarlılık durumu*: Empirik antibiyotik seçimine yardımcı olan en önemli faktörlerden biridir. Extended-spectrum beta-laktamaz üreten *E. coli* yada *Klebsiella* türlerinin yaygın olduğu bir üniteye geniş spektrumlu penisilinler ve 3. kuşak sefalosporinler kullanılamaz ve beta-laktam + beta-laktamaz inhibitörleri, karbapenemler ve kinolonlar kullanılabilir. *Enterobacter*, *Citrobacter* ve *Serratia* türlerinden herhangi biri muhtemel etken ve Bush Grup I sefalosporinaz enzimi aşırı üretilmekte ise kar-

bapenemler hariç bütün beta-laktamlara direnç bulunur. Bu alanlarda karbapenemler ve kinolonlar kullanılabilir. *P. aeruginosa*'nın etken olabileceği alanlarda antipsödomonal antibiyotiklere direnç oranlarının bilinmesi etkili bir kombinasyonun yapılması için gereklidir. Son yıllarda hastane infeksiyonlarında giderek artan oranlarda karşılaşılan *S. maltophilia*, *B. cepacia* ve *Acinetobacter* türleri birçok antibiyotiğe dirençli olabilir (20).

4. *Nötropenik hastada*: Periferik kanda polimorfonükleer lökositlerin ve bant nötrofillerin mutlak değerinin $500/mm^3$ altında olması ile karakterizedir. Bu hastalarda mortalite ve morbidite çok yüksek olduğu için hızlı bir şekilde tanı konularak tedavi başlanmalıdır. Seçilecek antibiyotığın belirlenmesinde yine o servisin florası ve antibiyotik duyarlılık durumu belirleyicidir. Bu hastalarda sıklıkla bir aminoglikozid ile bir beta-laktam antibiyotik kombine edilmektedir. Amikasin, gentamisin, tobramisin ve netilmisin gibi aminoglikozidlerden etkili olan herhangi biri seçilir ve günlük total doz günde bir kez verilir. Eğer duyarlı ise bir antipsödomonal penisilin (mezlosilin veya piperasilin) ya da sefalosporin (seftazidim, sefoperazon, sefpirom veya sefepim) aminoglikozidlerle kombine kullanılır. Bu olgularda karbapenemlerin kombinasyon kadar etkili olduğu fakat eğer etken olarak *P. aeruginosa* gösterilmiş ise mutlaka bir aminoglikozid ile kombine edilmeleri önerilmektedir. Seftazidim ile monoterapi önerilse de direnç sorunu nedeni ile ciddi hatalara neden olabilir (19,29,37,38,39).

Üriner sistem primer infeksiyon alanı ise, muhtemel etkenler, *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri, *P. aeruginosa* veya enterokoklardır. İdrarın Gram boyamasında gram pozitif koklar yok veya gram negatif basiller var ise kinolonlar ya da antipsödomonal bir sefalosporin seçilir (11,29,40).

Solunum yollarından kaynaklanan sepsislerde erken ve geç dönem nozokomiyal pnömonilerde etkenler farklıdır. Erken başlangıçlı pnömoniye bağlı bir sepsis olgusunda gram pozitif etkenler ön plandadır ve tedavi bunlara yönelik olmalıdır. Geç başlangıçlı pnömonilerde gram negatif basiller (*P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp., *E. coli*, *Klebsiella* spp. gibi) sık karşılaşılan etkenlerdir ve antipsödomonal tedavi, geniş spektrumlu beta-laktam + beta-laktamaz inhibitörleri, 4. kuşak sefalosporinler, karbapenemler ve florokinolonlar verilebilir (23).

Kateterlere bağlı sepsislerde ilk önce stafilokoklar akla gelmeli ve buna yönelik tedavi verilmelidir. Eğer tedaviye cevap alınamaz ise gram negatif bakteriler ve *Candida* türleri düşünülmelidir (37).

Cerrahi yara infeksiyonu primer infeksiyon alanı ise stafilokoklar, streptokoklar, gram negatif bakteriler ve anaeroplardan etken olabilir. Bu durumda beta-laktam + beta-laktamaz inhibitörler (sulbaktam-ampisilin, klavulonat-amoksisilin, sulbaktam-sefoperazon) ya da klindamisin bir aminoglikozid ile kombine edilebilir veya karbapenem verilir (37).

Destekleyici Tedavi

1. *Sıvı tedavisi*: Sol atrial diastol sonu basınç ölçülerek sıvı tedavisi yapılmalıdır. Serum fizyolojik ve plazma verilir. Anemi var ise tam kan verilir (28,29,37).

2. *Sempatomimetik ajanlar*: Dopamin veya dobutamin en sık uygulanan ajanlardır. Bu ilaçlar yeterli sıvı uygulamasından sonra verilmelidir (28,29,37).

3. *Antikoagülan tedavi*: Yaygın damar içi pıhtılaşması olan hastalarda önerilmektedir. Bu amaçla heparin uygulanır fakat mortalite üzerine etkisi gösterilememiştir (29,37).

Yeni Tedavi Yaklaşımları

1. *Antiendotoksin tedavi*: O-yan zincire karşı elde edilen antikorlar serotipe özgül ve komplemana bağımlı bakterisidal aktivite göstermektedir. Serotipe özgül olması nedeni ile kullanımı pratik değildir. Çünkü bütün serotiplere karşı ayrı ayrı antikor hazırlamayı gerektirir. Bu ise pratik olarak olanaksızdır.

2. *Kor epitoplari ve lipid A'ya karşı antikorlar*: Gram negatif bakterilerin kor polisakaridleri veya lipid A benzer bir yapıya sahiptir. Bu benzerlikten yararlanarak J5 gibi poliklonal veya E5 ve HA-1A gibi monoklonal antikorlar geliştirilmiştir (30,31,33).

J5 Poliklonal Antikoru: Hayvan çalışmalarında J5 antiserumu verilen grupta mortalitenin anlamlı bir şekilde azaldığı bildirilmiş fakat gram negatif septik şoklu hastalarda anti-J5 IgG'nin mortalite ve sistemik komplikasyonlar üzerine bir etkisi saptanamamıştır (30,31,33). Yüksek riskli hastalarda insan J5 serumu veya immün plazmasının yararı gösterilememiştir.

Monoklonal E5 ve HA-1A Antikorları: E5 farelerden elde edilen IgM yapısında bir antikor, HA-1A ise insan orijinli IgM yapısındadır. Her iki grup antikorla da hayvan çalışmalarında olumlu sonuçlar elde edilmiştir. E5 ile yapılan çok merkezli randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda mortalite üzerine etkisi gösterilememiş fakat refrakter şoku olmayan hastalarda kontrol grubuna göre hayatta kalma oranının daha iyi olduğu bildirilmiştir. HA-1A ile yapılan çalışmalarda hastalarda mortalite üzerine etkisi gösterilememiştir (30,31,37).

3. **Antisitokin Tedavileri:** Bu amaçla anti-TNF antikorları ve IL-1 antagonistleri uygulanmaktadır. Anti-TNF antikorlarının mortaliteyi azalttığı fakat bunun anlamlı olmadığı bulunmuştur. Başka bir çalışmada da düşük dozda rekombinan insan dimerik TNF reseptörlerinin mortaliteyi etkilemediği, orta ve yüksek dozda ise mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. TNF- α -soluble reseptörleri kullanılmış fakat sonuç alınamamıştır (30,31,33).

IL-1 antagonistleri ile ilgili çalışmalar ise IL-1 reseptör antagonistleri ile sınırlıdır. Çok merkezli çift kör faz III çalışmalarda faydası gösterilmemiştir (30,31).

4. **Nitric Oxide Synthase (NOS) İnhibitörleri:** Sepsiste damar endoteliumundan salınan Nitric Oxide (NO), alta bulunan kas dokusuna difüze olur ve cGMP'yi arttırarak vazodilatasyona yol açar. Deneysel çalışmalarda Nitric Oxide Synthase'in selektif inhibitörü N_G- γ -L-arginine methyl ester (L-NAME) ve selektif olmayan inhibitörü L-canavanine'in hemodinamik ve metabolik sonuçlar üzerine olumlu etkilerinin olmasına karşın, hayatta kalış süresine etkileri tartışmalı bulunmuştur (41).

5. **Siklooksijenaz İnhibitörleri:** Hayvan çalışmalarında bakteriyel müdahaleden önce ya da hemen sonra verildiklerinde koruyuculuk sağlamıştır. İbuprofen ile yapılan insan çalışmalarında ateş, kalp hızı ve laktik asit seviyelerinin düşme olmasına karşın, mortalite ve organ yetmezliğini azaltmamıştır (42).

6. **Nötrofillere Yönelik Tedavi Yaklaşımı:** G-CSF, bağıışıklık sisteminin baskılandığı infeksiyon modellerinde G-CSF'nin yararlı olduğu bildirilmiştir. Nötrofil sayısını ve endotoksinin klerensini arttırır, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu ve ortalama arteriyel kan basıncını arttırır (30).

KAYNAKLAR

1. Jarvis WR. Selected Aspects of the Socioeconomic Impact of Nosocomial Infections: Morbidity, Mortality, Cost, and Prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:552-7.
2. Horan TC, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Edwards JR, Reid CR and NNIS. Nosocomial infections in Surgical Patients in the United States, January 1986- June 1992. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993;14:73-80.
3. Kreger BE, Craven DE, Carling PC, McCabe WRR. Gram-negative bacteremia, III: Reassessment of etiology, epidemiology, and ecology in 612 patients. *Am J Med* 1980;68:332-43.
4. Uzun Ö, Akalın HE, Hayran M, Ünal S. Factors Influencing Prognosis in Bacteremia Due to Gram-negative Organisms: Evaluation of 448 Episodes in a Turkish University Hospital. *Clin Infect Dis* 1992;15:866-73.
5. Gatell M, Trilla A, Latorre X, Almella M, Mensa J and et al. Nosocomial Bacteremia in a large Spanish Teaching Hospital: Analysis of Factors Influencing prognosis. *Rev Infect Dis* 1991;10:203-9.
6. Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA, Kollisch NR, Barry MA, et al. Nosocomial Infection and Fatality in Medical and Surgical Intensive Care Unit Patients. *Arch Intern Med* 1988;148: 1161-8.
7. Martin MA. Epidemiology and Clinical Impact of Gram negative Sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1991;5:739-52.
8. Center for Disease Control. Increase in National Hospital Discharge Survey Rates for Septicemia-United State, 1979-1987. *MMWR* 1990;39:31-4.
9. Pittet D, Wenzel RP. Association of Secondary and Polymicrobial Nosocomial Bloodstream Infections with Higher Mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:813-9.
10. Geedes HF, Ziegler D, Lode H, Hund M, Loehr A and et al. Septicemia in 980 Patients at a University Hospital in Berlin: Prospective Studies During 10 Selected Years Between 1979 and 1989. *Clin Infect Dis* 1992;15:991-1002.
11. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major Trends in the Microbial Etiology of Nosocomial Infection. *Am J Med* 1991;91 (suppl3B): 3B. 72S-3B. 75S.
12. Harnhanan R, Weinstein RA. *Enterobacteriaceae*. In: Mayhal CG (ed), *Hospital Epidemiology on Infection Control*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996;345-61.
13. Valles J, Leon C, Alvarez-Lerma. Nosocomial Bacteremia in Critically Ill Patients: A multicenter study evaluating Epidemiology and Prognosis. *Clin Infect Dis* 1979;24:387-95.
14. Spencer RC. Predominant Pathogens Found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care Study. *Eur J Clin Microbiol Infect* 1996;15:281-5.
15. Gransden WR, Eykyn SJ, Phillips I, Rowe B. Bacteremia Due to *Echerichia coli*: A study of 861 Episodes. *Rev Infect Dis* 1990;12:1008-18.

16. Bodey GP, Elting L, Rodriguez I. Bacteremia Caused by *Enterobacter*: 15 years of experience in a cancer hospital. *Rev Infect Dis* 1991;13:550-8.
17. Eisenstein BI. *Enterobacterales*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th edition. New York: Churchill Livingstone, 1995;1964-80.
18. Koll BS, Brown AE. The Changing Epidemiology of Infections at Cancer Hospital. *Clin Infect Dis* 1993;17(suppl 2):322-8.
19. Ehni WF, Reller B, Ellison III RT. Bacteremia in Granulocytopenic Patients in a Tertiary Care General Hospital. *Rev Infect Dis* 1991;13:613-9.
20. Spencer RC, Bauernfeind A, Garcia-Rodriguez J, Jarlier W, Pfaller M, et al. Surveillance of the current ressitance of nosocomial pathogens to antibacterials. *Clin Mic Infect* 1997;3 (suppl 1):21-35.
21. Young LS, Stevens P, Kaijser B. Gram-negative pathogens in Septicaemic Infections. *Scand J Infect Dis* 1982;31(suppl):78-94.
22. Selden R, Lee S, Wang WLL, Bennett JV, Eickhoff TC. Nosocomial *Klebsiella* Infections: Intestinal Colonization as a Reservoir. *Ann Intern Med* 1971;74:657-64.
23. Francioli P, Chastre J, Langer M, Santos JJ, Shah PM, Torres A. Ventilator-associated pneumoniae-understanding epidemiology and pathogenesis to guide prevention and empiric therapy. *Clin Microbiol Infect* 1997;3(suppl1):61-76.
24. Maki DG, Rhame FS, Mackel DC, Bennett JV. Nationwide Epidemic of Septicemia Caused by Contaminated Intravenous Products. *Am J Med* 1976;60:471-85.
25. Maki DG. Nosocomial Bacteremia: An Epidemiologic Overview. *Am J Med* 1980;70:719-32
26. Doğanay M. Sepsis Yeni Tanımlar ve Patogenez. *Flora* 1996;1:3-10.
27. Whitnack E. Sepsis. In: Schaechter M, Medoff G, Eisenstein BI (eds), Mechanism of Microbial Diseases, Second edition. Baltimore: Williams and Wilkins, 1993;770-8.
28. Trilla A, Gatell JM, Mensa J, Latorre X, Almella M, et al. Risk Factors for Nosocomial Bacteremia a Large Spanish Teaching Hospital: a case control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991;12:150-6.
29. Young LS. Sepsis Syndrome. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th edition. New York: Churchill Livingstone, 1995;690-705.
30. Nathanson C, Hoffman WD, Suffredini AF, Eichacker PQ, Danner RL. Selected Treatment Strategies for Septic Shock Based on Proposed Mechanisms of Pathogenesis. *Ann Intern Med* 1994;120:771-83.
31. Darville T, Giroir B, Jacobs R. The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS): Immunology and Potential Immunotherapy. *Infection* 1993;21:279-90.
32. Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of Septic Shock. *New Engl J Med* 1993;328:1471-7.
33. Engin A. Yoğun bakım hastasında sepsis patogenezini ve tedavi önerileri. *ANKEM Derg* 1997;11:353-64.
34. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991;115:457-69.
35. Bone RC. Gram positive organisms and sepsis. *Arch Intern Med* 1994;154:26-34.
36. Beal AL, Cerra FB. Multiple organ failure syndrome. *JAMA* 1994;271:226-33.
37. Akova M. Sepsiste antimikrobiyal ve destekleyici tedavi. In: Uzun Ö (ed), Sepsis ve Sekelleri, Ankara: Hacettepe, 1996;27-36.
38. Calandra T, Cometta A. Antibiotic therapy for Gram negative bacteremia. *Infect Dis Clin North Am* 1991;817-35.
39. Young LS. Empirical Antimicrobial therapy in the neutropenic host. *New Engl J Med* 1986;315:580-1.
40. Sobel JD, Kaye D. Urinary Tract Infection. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th edition. New York: Churchill Livingstone, 1995;662-89.
41. Liaudet L, Rosselet A, Schaller MD, Markert M, Perret C, Feihl F. Nonselective versus selective inhibition of inducible nitric oxide synthase in experimental endotoxic shock. *J Infect Dis* 1998;177:127-32.
42. Warren HS. Strategies for treatment of sepsis. *New Engl J Med* 1997;336:952-3.

YAZIŞMA ADRESİ:

Doç. Dr. Mehmet BAKIR

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi

Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları

Anabilim Dalı

SİVAS