



## YOĞUN BAKIMDA ENFEKSİYON DIŐI ATEŞ

**Dr. Mehmet ÖZALEVLI**

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı*

**Y**oğun bakım hastalarında görülen yeni ateş için mutlaka enfeksiyöz bir nedenin düşünülmesi ve araştırılması gerekmesine rağmen, göz önünde bulundurulması gereken belirli nonenfeksiyöz nedenlerde mevcuttur. İnfeksiyöz olmayan etyolojilerin bazıları enfeksiyonlar gibi yaşamı tehdit edici olabilir. Bunlar adrenal yetersizliği, tiroid fırtınası, malign hipertermi, malign nöroleptik sendrom veya sıcak çarpması gibidir (Tablo I). Lokal travma, hemoraji, tümör veya intrinsik hipotalamus işlev bozukluğu da yüksek ateşin nedenleri olabilir. Bu olaylarda ateş çok yüksek >41°C üzerine ulaşabilir. Yukarıda sayılan sebeplerden ötürü, enfeksiyon, ateş yükselten acil müdahale gerektiren tek neden değildir.

Ateşin altta yatan nedenini araőtırmak için Őu sorular sorulmalıdır:

Hangi ısı yüksekliği araőtırmalı? Bazı kaynaklarda ateş 38°C üzeri olarak tanımlanmıő iken diğer kaynaklar bunun >38.3°C olarak kabul etmiőtir. Normal vücut ısısı genellikle 37°C olarak kabul edilir. Sağlıklı bireylerde bu ısı 0.5-1°C derece arasında deđiőr, sirkadian ritim, menstüel siklus gibi. Ağır ekzersizle ısı 2-3 derece yükselir. Birçok aktivitenin etkilediği gibi YBÜ'nde çevresel kaynaklar, sıcak ışınlar, havalandırma, kardiyopulmoner bypas, peritoneal lavaj, dializ, kontinu hemofiltrasyon da ısıyı etkileyebilir. Termoregülatuar mekanizma antipiretik ya da immunosupresifler gibi ilaçlarla, SSS hasarı veya otonom sinir sistemi ile etkilenir. Bu nedenle anormal ısının fizyolojik bir oluőum, ilaç etkisi ya da çevresel faktörlerin etkisi ile olup olmadığını belirlemek güctür.

Aksine YBÜ'nde yatan, cerrahiye giden hastalar, bazı nörolojik patolojileri olanlar, bazı altta yatan hastalığı olan hastalar için, ateşin enfeksiyon belirtisi ve bulguları olmaksızın bazı yükselmeleri için laboratuvar tetkikleri istenmesi gerekemeyecektir. Bu durum hastanın dikkatli değerlendirilmesi, hekimin klinik deneyimi, hasta popülasyonu ile ilgilidir. Öte yandan enfekte hastaların önemli kısmında ateş normal ya da düşük olabilir. Bu durumlarda diğer semptomlar ve bulgular diğer şekilde açıklanamayan hipotansiyon, taőkardi, konfüzyon, titreme, deri lezyonları, solunum bulguları, oligüri, laktik asidoz, lökositoz, lökopeni, trombositopeni enfeksiyon araştırılması için ve agresif, hızlı tedavi için gerekçe olabilir. YBÜ'nde yatan >38.3 °C ateőü olan hastalar için enfeksiyon varlığı araőtırılmalıdır. Yeni baőlayan bir ateşin izleminde otomatize tesirler yerine hastanın kliniği araőtırlarak bulgular eőliđinde laboratuvar ve radyolojik araőtırmaya gidilmesi maliyet açısından daha uygun olacaktır. Bununla birlikte ateşin olmadığı, kliniği enfeksiyonu telkin eden olgularda laboratuvar araőtırmalar uygun olabilir.

Her bir yoğun bakım ünitesinde ateşin nedenlerini ortaya koymak için spesifik politikalar oluőturulmalıdır. Bu politikalar

oluőturulur iken yoğun bakım ünitesinin tipi (cerrahi, medikal, yanık v.s.); spesifik hasta popülasyonu (immunosupresyeye karşı immun sistemi normal, ya da yaőlıya karşı çocuklar gibi); son zamanlarda saptanan epidemiler (örneğin Clostridium difficile diyaresi ya da vankomisine dirençli enterokok gibi); veya endemik patojenler (metisiline dirençli S aureus gibi) durumlar göz önünde alınmalıdır.

Ateőü araőtırmada odağa yönelik olarak yapılan istemler Őu soruları akla getirir;

Kan kültürleri ne zaman alınmalı? İntravasküler kateterlerin ne zaman kültürü yapılmalı veya çıkarılmalı? Solunum sekresyonları, idrar, gaita, veya BOS kültürleri ne zaman alınmalı? Ne zaman radyografik tetkikler yapılmalı?

YBÜ'nde klinik bulgular kuvvetle enfeksiyöz bir nedeni öngördüğünde kan kültürleri alınmalıdır. Kültür almadan önce alan ya %10 povidon iyodin ya da %1-2 iyodin ile temizlenmeli, kan almadan önce kuruyana kadar sırası ile 2 dakika ve 30 sn beklenmelidir. Kültür Őişesinin ağı kontaminasyonu azaltmak için sadece %70 alkolle silinmelidir. Çoğu durumda 2 adet kan kültürü yeterlidir, her bir örnek farklı venden eriŐkin hasta için 10-15ml 10 dakika ara ile alınmalıdır. 24 saat sonunda ilave kan kültürü klinik yargıya göre sadece bakteremi ve fungemi Őüphesi yüksek olan durumlarda alınmalıdır.

### Tanımlar ve mekanizmalar

Ateş "konak tarafından patojen veya yabancı olarak algılanan canlı (mikroorganizma) ya da cansız maddenin invazyonuna, genellikle (fakat mutlak değeril) multisellüler organizmanın (konağın) savunma mekanizmasının bir parçası olarak vücut ısısının yükseldiği bir durum" olarak tanımlanmıőtır. Febril cevap, sitokinlerin aracılık ettiği vücut ısısında yükselme, akut faz reaksiyonlarının oluőumu ve çeşitli fizyolojik, endokrinolojik ve immünolojik sistemlerin aktivasyonu ile karakterize, hastalığa karőın oluşan kompleks bir fizyolojik reaksiyondur. Ateş sırasında ısılaki regüle aruő, hipertermi epizodlarından ayıt edilmelidir. Ateşin tersine hipertermide pirojenik sitokinlerin direkt olarak rol almadığı ve standart antipiretiklere cevap vermeyen, regüle olmayan vücut ısısında bir yükselme söz konusudur. Hipertermi, kontrol edilemeyen ısı üretimi, uygunsuz ısı dağılımı veya defektif hipotalamik termoregülatuar içereri termoregülatör hemoőtazın bozukluğudur.

Ateőü kontrol eden fizyolojik yol, miktoorganizmalar ya da toksinler gibi eksojen pirojenlerin konak hücrelerini (özellikle makrofajlar) uyarak aşırı miktarda endojen pirojen yani pirojenik sitokin üretimine yol açmasıyla aktive olan kompleks bir kaskattır. Febril cevaba aracılık eden en önemli pirojenik sitokinler, IL-1, TNF  $\alpha$ , IL-6 ve interferon gammadır. Bunlar, hipo-



talamusun preoptik bölgesindeki reseptörlere bağlanarak fosfolipaz A2 'yi aktive ederler ve plazma membranı arasıdonik asidi serbestleştirir, siklooksijenaz yolunu açarlar. Nihayetinde bu etkileşim, termosensitif nöronların aktivatörü olduğu varsayılan prostaglandin E2 'nin oluşumuyla sonuçlanır.

### Klinik termometre

Isı ölçümünde kullanılan metod, vücudun termal durumunu belirlemede önemlidir. En iyi yöntem pulmoner arter kateteri içindeki termistör yoluyla pulmoner arter kan ısısının ölçülmesidir. bazı merkezlerde mesene ısısı, bir mesane kateter termistoru yoluyla monitorizasyonu yapılmaktadır ve ölçümler pulmoner kateter termistoru yoluyla yapılanlara çok benzer olmaktadır. Timpanik membran (TM) ısısının ölçümü, birçok yoğun bakımda tercih edilen methoddur, çünkü TM, vücut termoregulasyon merkezini oluşturan arterin bir dalıyla beslenmektedir ve bu yüzden diğer anatomik bölgelerden vücut ısısına daha yakın sonuç vereceği inancı mevcuttur. Ne yazık ki, değişik TM termometreleri ile yapılan çeşitli çalışmalar, bu alerlerin kullanışlı fakat oral ve rektal ölçümlerle uyumsuz sonuçlar verdiği göstermiştir. Yetişkinlerde, axiller ısı ölçümleri, çeşitli çalışmalarda, vücut ısısıyla uyumsuz ve düzensiz sonuçlar vermiştir.

### Yoğun Bakım Ateşi

Hastanede yaran hastaların %29-36 'sında ateş bulunmaktadır. YB hastalarında ateş sıklığında en az bu kadar olması beklenmektedir, fakat bu spesifik olarak yayınlanmamıştır. Gerçekte ateş genellikle hastaların YB' a transferini ve YB 'dan taburcu olmasını geciktirmektedir. Yoğun bakım hastaları bozulmuş savunma sistemi, disfonksiyonel organ sistemleri ve çeşitli altta yatan hastalıkları olan hastalardır. İnvaziv kateterler ve diğer yabancı aletler yüzünden cilt ve mukozal yüzeylerdeki mikroorganizmaların kana invazyonu riski altındadırlar. Multiple antibiyotik uygulaması nedeniyle bu mikroorganizmalar hastane çevresindeki en dirençlisi olma eğilimindedir. Ayrıca, hastalar arasındaki yoğun trafik nedeniyle, yoğun bakımlar patojen mikroorganizmaların insandan insana yayılım yönünden hastane çevresinin en iletkin yerini oluştururlar.

### Ayırıcı Tanı

Yoğun bakım hastalarının bu özel karakteristikleri nedeniyle ateşin enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz sebepleri uzun bir liste oluşturur. Önemli nonenfeksiyöz sebepler arasında derin ven trombozu, miyokard enfarktüsü, ilaca bağlı hipersensitivite, idiyopatik enflamatuvar süreçler, endokrinopatiler ve ilaç-alkol çekilmesi yer alır Tablo-1.

Tablo 1. Non Enfeksiyöz Ateş Nedenleri

Post cerrahi	İlaç çekilme sendromları
Subaraknoid kanama ve stroke	
Dissektant aort anevrizması, Miyokard infarktüsü, Perikardit, Mezenterik iskemik, Vaskülit, Kollagen doku hastalığı	Neoplazm
Atelektazi, Pulmoner emboli, Kimyasal pnömoni	Isı çarpması
Pankreatit, İnflamatuvar barsak hastalıkları	Nöroleptik Malign Sendrom
Hipertiroidizm, Adrenal yetmezlik	Malign Hipertermi
İlaç ateşi	Transplant rejeksiyonu
Yanık	Derin ven trombozu, sickle cell anemi

### İlaçla İlgili Ateş

Hipersensitiviteye bağlı herhangi bir ilaç ateşe neden olabilir. Ayrıca bazı ilaçlar verilmiş yerlerinde lokal enflamasyon oluşturarak ateşe neden olabilirler, (Örn. Flebit, steril abseler, veya yumuşak doku reaksiyonu) en önemli örnekler Amfoterisin B, eritromisin, potasyum klorit ve sitotoksik kemoterapik ajanlardır. İlaçlar veya onların sunu sistemleri (çözelti, i.v. sıvı, veya intravasküler alerler) de pirojen veya daha seyrek olarak mikrobik konraminasyon içerebilirler. Bazı ilaçlar ayrıca ısı üretimini sınırlayabilir (örn, tiroksin), ısı dağılımını sınırlayabilir (örn, atropin veya epinefrin), veya termoregulasyonu değiştirebilir (örn butiroferonlar, fenotiyazinler, antihistaminikler veya antiparkinson ilaçlar ).

İlaç kategorileri arasında, ateş için en sık olarak antimikrobiyaller (özellikle  $\beta$ -laktam ilaçlar), antiaritmikler (özellikle kinidin ve prokainamid) ve antihipertansifler (mecil dopa) suçlanır. Bu ilaçların yol açtığı ateşin karakteristik bir yanı yoktur. Bu ilaçlar verilince ateş hemen aniden ortaya çıkmaz; gelişmesi günler alabilir ve düşmesi de günler sürebilir. Bir seride belirli ilaçların başlanmasından sonra ateşin çıkması ortalama 21 gün olarak (ort.8 gün ) saptanmıştır. Hastanın ısısının normale dönmesi 1-3 gün (genellikle) sürmektedir. Bazı ajanların kesilmesinden sonra 7 günden fazla süren ateşe rastlanmaktadır. Döktüti sadece küçük bir kısım hastada görülür, eozinofili de sık değildir.

İlaç ateşinin tanısı, ilacın başlanması ve kesilmesi ile ateşin ilişkisi esasına dayanır. Tanıyı doğrulamak için hastalar ilaçla tekrar karşılaştırılabilir, fakat bu sadece ilaç gerekli ve alternatifleri yoksa yapılır.

### Malign Hipertermi ve Nöroleptik Malign Sendrom

İki önemli sendrom, eğer tedavi edilmezse sonuçları kötü olacağı için, özellikle ateş çok yüksek olduğundan dikkat çekmektedir. Malign hipertermi, yoğun bakımdan çok operasyon odasında tanınmaktadır, fakat bu durumun başlangıcı 24 saat kadar uzayabilir. Süksinilkolin ve inhalasyon anestetikler (en sık nedeni halotandır) neden olur. Bu hipertermik sendromun, iskelet kasında sitoplazmik kalsiyum kontrolünü disregülasyonunun aracılık ettiği genetik olarak tayin edilmiş bir cevap olduğuna inanılmaktadır. Bu kalsiyum disregülasyonunun sonucu ateşi oluşturan ve kreatinin fosfokinaz konsantrasyonunu arttıran yoğun kas kontraksiyonudur.

Seyrekle olmasına rağmen, ikinci bir hipertermik sendrom olan nöroleptik malign sendrom, malign hipertermiye göre yoğun bakımda daha sıklıkla tanı alır. Antipsikotik nöroleptik medikasyonlarla-fenotiyazinler, tiyoksantinler ve butirofenonlar-güçlü bir ilişki içerisindedir Haloperidol muhtemelen yoğun bakım hastalarında bu sendromla ilgili en sık rapor edilen ilaçtır. Nöroleptik malign sendrom, ateşi oluşturan ve kreatinin fosfokinaz konsantrasyonunu arttıran kas rijiditesi şeklinde açığa çıkar. Fakat malign hipertermiden farklı olarak kas kontraksiyonu santraldir.

### İlaç Çekilmeleri

Ateş, alkol çekilmesi ve sedatif-hipnotik ilaçlarla, opioidlerle ilişkili sendromun belirtisi olabilir. Bu durumlarla ilişkili oronomik hiperaktivite taşikardi, rakipne diaforez ve hiperrefeksi gibi çeşitli derecelerde hipertermi ile de sonuçlanabilir.



bilir. Bu ilaç kullanımı öyküsü alınmayabileceğinden, yoğun bakım hastalarında tanı arlanabilir.

## Kan ve Kan Ürünleri

Kan ürünlerinin (özellikle eritrosit ve plarelet) transfüzyonu ile ilişkili ateş, en sık olarak multiple transfüzyon alan hastalarda ortaya çıkar. Eritrosit transfüzyonuna karşı bir reaksiyon sadece ateş şeklinde ortaya çıkabilir veya intravasküler hemoliz yada ARDS oluşumuyla beraber ortaya çıkabilir.

Vazodilatasyon, eritroderma ve bazen hiporansiyonla beraber görülen ateş, mikroorganizmaların hızlı öldürülüşü, organizmaların lizisi ile biyolojik aktif fragmanların salınışı ve sonucunda sitokinlerin aktivasyonu (Jarish-Herxheimer fenomeni) ile ilişkili bulunmuştur. Bu reaksiyon en iyi sifiliz tedavisi ile ilişkili olarak tarif edilir, fakat diğer enfeksiyonların da akut tedavisi sırasında oluşabilir. Ateş ayrıca, büyük miktarda tümör hücrelerinin hızlı yıkımıyla oluşan, tümör lizis sendromunun bir parçası olabilir.

Sirokine bağlı ateş, IL-2 granulosit makrofaj stimüle edici faktör ve bazen de granulosit koloni stimüle edici faktör infüzyonu ile ilişkili olarak ortaya çıkar.

## Enfeksiyon Olmadan Ateşe Neden Olan Enflamatuvar Durumlar

Kimyasal tromboflebiti ven enfeksiyonundan ayırt etmek güç olabilir. Periferden verilen çeşitli ilaçlar, venlerin enflamasyonu ile yüksek derecede ilgilidir (özellikle penisilinler, eritromisin, vankomisin, amfoterisin B, Potasyum klorit ekleri ve bazı kemoterapotik ajanlar).

Belirli enflamatuvar işlemler ateşe neden olabilir, özellikle pulmoner enfarkt ve ARDS 'nin fibroproliferatif fazı. Ek olarak, akut veya kronik pankreatit de hemodinamik instabilite gibi ateşle ilgili olabilir

Myokard Enfarktusu, İlk kez 1937 yılındaki bir çalışmada, ateş myokard infarktusunun bir belirtisi olarak değerlendirilmiştir. 1974 yılında myokard infarktının bir işareti olarak ateşin önemi 334 hastalık bir prospektif çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre akut Myokard infarktusu en sık olarak 2. günde ateşe neden olmakta, seyrek olarak 39.5 °C 'yi aşmakta ve yine seyrek olarak 8. günden sonra devam etmekte ayrıca transmural enfarkt olanlarda subendokardiyal enfarkt olanlara göre daha fazla ateş görülmektedir. Fakat ateş bazen myokard enfarktı sürecinde geç dönemde Dressler sendromunun bir özelliği olarak ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca kardiyotorasik cerrahi sonrası postperikardiyotomi sendromunu belirtisi olarak da oluşabilir.

Endokrin Aciller, Hipertiroidi ve adrenal kriz ara sıra yükselmiş vücut ısısı ile görülen iki endokrin acilidir. Fakat ısıdaki bu yükselmeler ateşten çok hipertermiyi yansıtır. Hipertiroidisi varken tanı almamış ve cerrahi stresine veya akut hastalığa maruz kalan hastalar tiroid fırtınası gelişimi riski altındadır. Hipertermi, mental durum değişiklikleri taşikardi, hiporansiyon, kusma ve diyare ile karakterize bir sendromdur. Akut adrenal kriz ise vücut ısısında ani artış, hiporansiyon ve hiperdinamik durumla karakterizedir.

Yoğun bakım hastalarında, altta yatan hastalığı (örn. Astım, kollajen doku hastalığı) nedeniyle ekzojen kortikosteroid alanlarda, ek glikokortikoid ve mineralokortikoid hormonların verilmesiyle akut adrenal yetmezlik ortaya çıkabilir. Bir çok diğer nonenfeksiyöz durum yoğun bakımda ateşe sebep olabilir. Subaracnoid hemoraji, Gut, yağ embolisi ve transplant rejeksiyo-

nu iyi bilinen nedenlerdendir. Karetere bağlı veya spontan derin ven trombozuda ateşle ilişkili olabilir. Ateşin nonenfeksiyöz nedeninin tanımı fizik muayene, tüm ilaçların, tedavilerin ve ortamın gözden geçirilmesi gibi hastanın dikkatlice değerlendirilmesini gerektirir. (enfeksiyöz nedenler gibi)

## Değerlendirme

Ateşi olan yoğun bakım hasrası değerlendirilirken, klinisyen ilk olarak ateşin ileri araştırma gerektirdiğinden emin olmalıdır. Ateşin değerlendirilme kararı hastadan hastaya farklılık göstermesine rağmen, Society of Critical Care Medicine ve Infectious Disease Society of America 'nın yayınladığı klavuzda bazı genel prensipler yer almıştır. İlk olarak hasranın ısısının normalin üstünde olduğu saptanarak ateşin varlığı doğrulanmalıdır. Fakat normalin üst sınırı değişkenlik gösterir; bu da çeşitli faktörlere bağlıdır (örneğin ısısının ölçüldüğü yer, ölçüldüğü zaman, dışarının ısısı). Klinik pratikte,  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  'lık bir oral ısı tanısal değerlendirilmeyi gerektiren yererlikte olarak tanımlanmaktadır. Ateşin değerlendirilmesi tam bir öykü ve fizik muayene ile başlar. Ne yazık ki yoğun bakım hastaları doğru öykü almada ve kapsamlı bir fizik muayene uygulamada en zor hastalardır.

## Tedavi

Tedavide temel amaç, sebebi orradan kaldırmaktır. Ateşi süprese etmenin gerekip gerekmediği tartışmalıdır. Çünkü vücut ısısındaki yükselmenin zararlı olduğu kesin değildir ve antipiretik redavinin kar/zarar oranı tartışmalıdır. Ayrıca ateş normal ve yararlı olduğu için, ikincisi hastanın iyileşip iyileşmediğini gösteren önemli bir fizik muayene bulgusu olması nedeniyle rutin tedavisi önerilmiyor.

Yapılan çalışmalarda ateşin düşürülmesinin survı ' yi uzatmadığı görülmüştür., buradan yola çıkarak çok az yoğun bakım hastasının ateşinin düşürülmesi gerekeceği savunulmaktadır. Bunların içinde akut serebral hadisesi, sınırlı kardiyovasküler rezervi veya  $40^{\circ}\text{C}$  'nin üstünde ateşi olanlar tedavi edilmelidir diğerleri için bekle gör politikası uygulanmalıdır.

Su çiçeği geçiren çocuklarda yapılan bir çalışmada, ateşi düşürmek için asetaminofen verilen çocuklarda lezyonlardan uzamış viral dağılım olduğu tespit edilmiş. Bir başka çalışmada ise kullanılan antipiretiklerin Rhinovirüs enfeksiyonuna bağlı semptomlarda artma olduğunu göstermiştir. Ayrıca tedavi edilmeyen ateş gerçekte yararlı olabilir, örneğin enfeksiyonlu kertenkelelerde ve sepsis oluşturulan farelerde yapılan çalışmalarda survıyı anlamlı şekilde arttırmıştır.

Retrospektif insan verileri, spontan bakteriyel peritonitte  $38^{\circ}\text{C}$  'nin üstünde bir ateşin daha iyi bir survıyle ilgili olduğunu göstermiştir.

Ateş ayrıca antikor üretimini ve immün fonksiyonun diğer aktivitelerini arttırmaktadır, dolayısıyla her ateş tedavi edilmemelidir.

## Kaynaklar

1. Paul E. Marik Fever in the ICU. Chest . 2000; 117: 855-869
2. Begany T. Intensivist oppose routine treatment of fever in the icu. pulmonary reviews.com 2000; 5(6)
3. Naomi PO'Grady, Philip S. Baric, John G. Bartlett et al. Practice Guidelines for Evaluating New Fever in Critically Ill Adult Patients. Clinical Infectious Diseases. 1998; 26: 1042-59
4. Ö Arslan, M Arat, M. Matrak ve arkadaşları. random donör trombosit suspansiyonu ile tek donör trombosit suspansiyonunun febril hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyon oranları açısından karşılaştırılması. Turkish Journal of Haematology. 2002; 19(3)



5. Pankey GA. Ochsner Clinic Reports on Serious Hospital Infections 1999;11(3) 1-8
6. Mackowiak PA, LeMaistre CF. Drug Fever: A critical appraisal of conventional concepts. *Annals of Internal Medicine*. 1987; 106:728-733.
7. Arbo MJ, Fine MJ, Hanusa BH, Sefcik T, Kapoor WN. Fever of nosocomial origin: etiology, risk factors, and outcomes. *Am J Med* 1993; 95: 505-12.
8. Cunha A. Drug fever: the importance of recognition. *Postgrad Med* 1986; 80:123-29.
9. Cunha BA. The clinical significance of fever patterns. *Infect Dis Clin North America* 1996; 10: 33-43
10. Garibaldi RA. Hospital acquired urinary tract infections. In: Wenzel RP, ed. *Prevention and control of nosocomial infections*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993: 600-13.
11. Garner JS. CDC guidelines for the prevention of surgical wound infections, 1985. *Infect Control* 1986; 7: 193-200.
12. Mermel LA, Parenteau S, Tow SM. The risk of midline catheterization in hospitalized patients. A prospective study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 841-4.
13. O'Grady NP, Baric PS, Bardett JG, et al. Practice Guidelines for Evaluating New Fever in Critically Ill Adult Patients. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1042-59.
14. 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.
15. Tandberg D, Sklar DP. Temperature measurement and the clinical significance of fever. Brillmann JC, Quenzer RW (eds), In: *Infectious Diseases in Emergency Medicine*. Lippincott Raven Publ, Philadelphia, 2nd ed. 1998: 19-29.