

# Travma Nedeniyle Acil Cerrahi Yoğun Bakım Biriminde Yatan Hastalarda Hastane Kökenli İnfeksiyonun Erken Tanısında Serum İnterlökin-6 ve C-Reaktif Protein Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Özden Ertuğrul<sup>1</sup>, M. Bülent Ertuğrul<sup>2</sup>, Aylin Yılmabaşar<sup>1</sup>, Hatice B. Ayabakan<sup>1</sup>, Sevda Kızıllırmak<sup>3</sup>, Sembol Türkmen<sup>1</sup>

**Özet:** Hastane kökenli infeksiyonlar yoğun bakımda yatan hastalarda önemli mortalite ve morbidite nedenleridir ve ekonomik maliyetleri oldukça fazladır. Travma nedeniyle yoğun bakım desteğine gereksinim duyan hastalarda ateş ve lökositöz gibi bulgular travmaya bağlı akut faz yanıtına veya infeksiyona bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bu nedenle bu hastalarda infeksiyon tanısının doğru ve güvenilir bir biçimde konulabilmesi için bazı belirteçlere gereksinim vardır. Bu amaçla travma nedeniyle İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Acil Cerrahi Yoğun Bakım Birimi'nde yatmış 41 erişkin hastada hastane kökenli infeksiyon gelişiminde interlökin-6 (IL-6), C-reaktif protein (CRP) ve lökosit düzeylerinin ilişkisi araştırılmıştır. Hastaların yattıkları anda ve hastane infeksiyonu tanısı konulduğunda alınan kan örneklerden CRP, IL-6 ve lökosit düzeyleri saptandı. Serum IL-6 ölçümü immünokemilüminesans yöntemiyle yapılmış ve bu amaçla DPC Immulite IL-6® (DPC-Biermann, Bad Nauheim, Germany) kiti, CRP ölçümü türbidimetrik yöntem ile yapılmış ve bu amaçla Turbiquant CRP® (Dade Behring, Mannheim, Germany) kiti kullanılmıştır. Çalışmaya alınan tüm hastaların 21'inde (%51) hastane kökenli infeksiyon gelişti. İnfeksiyon gelişen hastalarda başlangıç ve infeksiyon geliştiği sırada elde edilen IL-6 ve lökosit düzeyleri arasında istatistiksel fark bulunmamasına karşın CRP düzeyleri arasında anlamlı farklılık vardı (p<0.001). Bu çalışma, travma nedeniyle yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda hastane kökenli infeksiyon gelişmesi durumunda, CRP'nin infeksiyonun belirlenmesinde IL-6 ve lökosit düzeyine göre daha anlamlı olduğunu göstermiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Hastane kökenli infeksiyon, interlökin-6, C-reaktif protein.

**Summary:** Evaluation of serum interleukin-6 and C-reactive protein levels in early diagnosis of hospital-acquired infection developed in trauma patients hospitalized in a surgical emergency intensive care unit. Mortality and morbidity attributed to nosocomial infections (NI) are still major complications in intensive care unit (ICU). Patients with trauma frequently show fever and leukocytosis which may be caused by acute phase response or infection both requiring different forms of therapy. Suitable markers that could distinguish the inflammatory response to infection from other types of inflammation could be of great clinical importance. Beside conventional parameters of infection like C-reactive protein (CRP), a new inflammation parameter called interleukin-6 (IL-6) could serve as a useful marker for monitoring infectious complications in patients with trauma. The study included 41 adult patients with trauma admitted to the surgical ICU at Istanbul University, Istanbul Medical Faculty Hospital. Blood samples were obtained for measurement of serum concentrations of IL-6, CRP and white blood cell (WBC) count at admission to ICU and at the time of diagnosis of NI. IL-6 concentration was measured by immunochemiluminescent assay with the commercially available Immulite IL-6®. CRP was measured by immunoturbidimetry with the Turbiquant® CRP test kit. NI was diagnosed in 21 (51%) patients. Among the studied parameters, only CRP concentrations obtained at the onset of NI increased significantly compared with the initial values in the infected group (p< 0.001). Our data showed that, CRP is more valuable in the diagnosis of NI in patients with trauma than IL-6 and WBC count.

**Key Words:** Nosocomial infection, interleukin-6, C-reactive protein.

## Giriş

Tıptaki gelişmelerle birlikte ortaya çıkan hastane infeksiyonları (Hİ) yaşamı tehdit etmesi, iş gücü ve ekonomik kayıplara

neden olmasından dolayı tüm dünya ülkelerinde önemini korumaktadır (1,2). Özellikle yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalar yaşamı tehdit eden primer hastalıklarının yanı sıra bir veya birden fazla organ yetmezliği bulunabilen, her türlü tıbbi-cerrahi girişim ve monitörizasyonun en sık yapıldığı hasta grubunu oluşturur (3). Yaşam kurtarıcı olan tüm bu işlemler Hİ gibi büyük bir sorunu da beraberinde getirir ki bu sorun maliyet artışına neden olmakla kalmayıp, morbidite ve mortalite oranlarını da etkiler (4). Yoğun bakım ünitesinde yatan bu hastalarda hastane kökenli infeksiyonun erken tanısı günümüzde önemli bir sorundur. Özellikle travma nedeniyle yoğun bakım

(1) Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Biyokimya Laboratuvarı, Okmeydanı-İstanbul

(2) İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

(3) İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

desteğine gereksinim duyan hastalarda ateş, takikardi, hiper-ventilasyon ve lökositoz gibi sepsis benzeri bulgular her ikisi de farklı tedavi yaklaşımları gerektiren travmaya bağlı akut faz yanıtına veya enfeksiyona bağlı olarak ortaya çıkabilir (5). Bu hastalarda yaygın antibiyotik kullanımı antibiyotik direnci, ilaç toksisitesi ve maliyet etkinliği gibi sorunları da beraberinde getirmektedir. Bu hasta grubunda, alınan kültürlerin en az iki gün içinde sonuçlanıyor olmasından dolayı empirik antibiyotik kullanımı tedavide halen ilk basamağı oluşturmaktadır. Ayrıca negatif bakteriyolojik sonuçlar enfeksiyonun varlığını dışlamaktadır. Dolayısı ile travma hastalarında gelişebilecek hastane kökenli enfeksiyon tanısının doğrulanmasını veya dışlanmasını sağlayacak ve empirik antibiyotik seçimini haklı çıkaracak etkin ve doğru biyokimyasal testlere gereksinim vardır (6).

Sistemik inflamasyon yanıtı sırasında ortaya çıkan "akut faz belirteçleri" son yılların güncel konularından biri haline gelmiştir. En bilinen akut faz reaktanı olan C-reaktif protein (CRP) bu amaçla halen sık olarak kullanılmaktadır. Bunun dışında interlökin-6 (IL-6), prokalsitonin (PCT) ve tümör nekroz faktörü enfeksiyona bağlı sistemik inflamatuvar yanıtının olası belirteçleri olarak dikkat çekmektedir (7-9). Özellikle IL-6, inflamatuvar olaylarda mononükleer fagositlerden mikrobik uyarılara direkt yanıt olarak ve tümör nekroz faktörü ile interlökin-1 üretimine sekonder olarak salınan bir sitokindir. T hücresi aktivasyonunda, B hücrelerinin antikor sekresyonunda ve sitotoksik T hücrelerinin farklılaşmasında rol oynadığı gibi hepatositlerin akut faz proteinlerini sentezlemesinde de önemli bir tetikleyicidir (10,11).

Bu çalışmada, travma nedeniyle yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda hastane kökenli enfeksiyon tanısında IL-6 ile CRP'nin enfeksiyonu belirlemede etkinlikleri karşılaştırılmıştır.

### Yöntemler

Bu çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Acil Cerrahi Yoğun Bakım Birimi'ne travma nedeni ile yatırılan 15 yaş üstü 41 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların yoğun bakıma kabulleri sırasında herhangi bir enfeksiyonu olanlar, delici karın içi yaralanması olanlar ve yoğun bakıma alınmadan hemen önce abdominal cerrahi geçirmiş olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen her hastanın yaş, cinsiyet, travma şekli kaydedilmiş, Glasgow Koma Skoru, APACHE II skoru ve SOFA skoru hesaplanmıştır. Her hastadan yoğun bakıma kabul edildikleri ilk gün ve hastane kökenli enfeksiyon tanısı konduğu gün olmak üzere toplam iki kez serum IL-6 ve CRP tayini için kan alınmıştır. Enfeksiyon tanısı, enfeksiyon hastalıkları konsültanı tarafından Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'in hastane kökenli enfeksiyon kriterlerine göre konmuştur (12,13).

### Biyokimyasal Yöntem

Serum IL-6 ölçümü immünokemilüminesans yöntemle yapılmış ve bu amaçla DPC Immulite IL-6® (DPC-Bi-ermann, Bad Nauheim, Germany) kiti,

CRP ölçümü turbidimetrik yöntem ile yapılmış ve bu amaçla Turbiquant® (Dade Behring, Mainheim, Germany) kiti kullanılmıştır. IL-6 için normal değer < 9.7 pg/ml, CRP için normal değer < 5 mg/Lt olarak alınmıştır.

### Mikrobiyolojik Yöntem

Mikrobiyolojik tanı için alınan tüm örnekler %5 koyun kanlı, MacConkey ve Sabouraud dekstroza agar ekimleri yapıldıktan sonra 35°C inkübe edildi. Üremeler 24-48 saat sonra değerlendirildi. Kan kültürleri için üremeyi sinyal ile saptayan BacT/Alert® (Organon Teknika, Durham, NC) sistemi kullanıldı. Ateşi 38.3°C'nin üzerinde olan hastalardan üçer şişe kan kültürü alındı ve en az iki şişede aynı etkenin üretilmesi kan kültürü olumluluğu olarak değerlendirildi. Üreme sonrası izole edilen bakteriler rutin laboratuvar yöntemleri ile tanımlandı (14). Antibiyotik duyarlılık testleri NCCLS M2-A7 ve M100-S11'de tanımlandığı biçimde disk difüzyon yöntemi ile yapıldı (15,16).

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizde sayısal değişkenlerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bire bir eşlenmiş olan bağımlı grupların karşılaştırılmasında ise Wilcoxon testi kullanıldı. İstatistiksel analiz için p<0.05 istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

### Sonuçlar

Çalışma kapsamına İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Acil Cerrahi Yoğun Bakım Birimi'ne travma nedeni ile yatırılan 15 yaş üstü 41 hasta alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların 34'ü (%83) erkek, 7'si (%17) kadındı. Hastaların yaş ortalaması±SD 39.85±19.74 yıl, APACHE II skoru ortalaması±SD 12.76±7.14, Glasgow koma skoru (GCS) ortalaması±SD 10.95±4.14, SOFA skoru ortalaması±SD 5±2.56, lökosit düzeyi ortalaması±SD 14 521.46±6 043.2/mm<sup>3</sup>, CRP değerleri ortalaması±SD 61.02±49.95 mg/Lt, IL-6 değerleri ortalaması±SD 110.6±191.6 pg/ml olarak bulundu. Çalışmaya alınan hastaların yoğun bakıma kabulleri sırasında 33'ünde multitravma (kafa ve/veya göğüs ve/veya karın ve/veya ekstremit) mevcuttu. On üç hastada sadece kafa, 3 hastada sadece karın, bir hastada sadece göğüs ve bir hastada ise sadece ekstremit travması vardı.

Çalışmaya alınan hastaların 21'inde (%51) hastane kökenli enfeksiyon gelişti. Enfeksiyon gelişme günü ortalaması±SD 6.62±3.5 idi. Enfeksiyon gelişen hastaların 12'sine (%29.1)

**Tablo 1. Hastaların Başlangıç Verilerinin Enfeksiyon Gelişen ve Gelişmeyen Gruplarda Karşılaştırılması**

Özellik	İnfeksiyon Var (n=21)	İnfeksiyon Yok (n=20)	p
Yaş (yıl)	37.86	41.95	0.764
APACHE II	14.05	11.40	0.204
Glasgow koma skoru	11.33	10.55	0.512
SOFA skoru	5.67	4.3	0.115
Lökosit (/mm <sup>3</sup> )	13 109.52	16 004	0.240
C-reaktif protein (mg/Lt)	49.39	62.93	0.886
İnterlökin-6 (pg/ml)	113.12	104.59	0.481

**Tablo 2. İnfeksiyon Gelişen Hastaların Başlangıç ve İnfeksiyon Gelişiminde Belirteçlerin Karşılaştırılması**

Belirteçler	Çalışma Başlangıcı (n=21)	İnfeksiyon Başlangıcı (n=21)	p
Lökosit (/mm <sup>3</sup> )	13 109.52	13 432.86	0.794
C-reaktif protein (mg/lt)	49.39	167.22	<0.001
İnterlökin-6 (pg/ml)	113.12	107.24	0.931

ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP), 3'üne (%7.3) bakteriyemi, 2'sine (%4.9) kateter infeksiyonu, 2'sine (%4.9) menenjit, 1'ine (%2.4) karın içi apse, 1'ine (%2.4) pyelonefrit tanıları konuldu. İzole edilen 21 infeksiyon etkeninin 11'i *Staphylococcus aureus* (%52.3) (dokuzu metisiline dirençli *S. aureus*) 6'sı (%28.6) *Pseudomonas aeruginosa*, 2'si (%9.5) *Acinetobacter* spp., 1'i (%4.8) *Escherichia coli* ve 1'i (%4.8) metisiline dirençli koagülaz-negatif stafillokok şeklindeydi. Menenjit tanısı konulan 2 (%4.9) hastada ise etken saptanamadı. VİP tanısı konulan hastalardan ikisinde ise ikişer etken saptandı.

İnfeksiyon gelişen ve gelişmeyen hastaların başlangıç verileri karşılaştırıldığında (Tablo 1) gruplar arasında yaş, cinsiyet dağılımları ve APACHE II skoru, GCS, SOFA skoru, lökosit, CRP, IL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

İnfeksiyon gelişen 21 hastanın yoğun bakıma girişlerinde saptanan lökosit, CRP ve IL-6 değerleri ile infeksiyonun geliştiği anda saptanan lökosit, CRP ve IL-6 değerleri karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmektedir. İnfeksiyon gelişen 21 hastanın başlangıç ve infeksiyon gelişim anındaki IL-6 ve lökosit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamışken her iki grup arasında CRP düzeyleri arasında infeksiyon gelişen grupta daha yüksek olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0.001).

### İrdeleme

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar hastanede yatan hastaların küçük bir bölümünü oluşturmalarına karşın tüm hastane infeksiyonlarının % 25'i bu gruptadır. Diğer bölümlerde yatan hastalara göre bu hasta grubunda Hİ görülme sıklığı 5-10 kat daha yüksektir (17). Çalışmaya 41 hasta alındı ve bunların 21'inde (%51) Hİ gelişti. Göreceli olarak yüksek olan bu oran çalışmanın yapıldığı acil cerrahi yoğun bakım ünitesinin özelliklerine bağlı olabilir. Bu üniteye sadece acil cerrahi gerektiren ağır olgular kabul edilmektedir. Bu konuda literatürde benzer veriler yer almaktadır. Miller ve arkadaşları (18) yapmış oldukları çalışmada travma yoğun bakım ünitesindeki Hİ oranını %56 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda VİP en sık görülen (%29.1) Hİ olarak bulundu. Bu sonuç literatürle uyumluydu (19,20). İnfeksiyon etkeni bakteriler açısından değerlendirildiğinde izole edilen bakteriler bu bölümde daha önce yapmış olduğumuz çalışmalarla benzerdi (21).

IL-6, CRP düzeyleri ve lökosit sayısının normal değerleri sırası ile <9.7 pg/ml, <5 mg/lt ve < 9 000/mm<sup>3</sup> olarak kabul edilmiştir. Tüm hastalar göz önüne alındığında yoğun bakıma kabul sırasındaki ortalama IL-6, CRP düzeyleri ve lökosit sayısı sırası ile 110.6 pg/ml, 61.02 mg/lt, 14.521/mm<sup>3</sup> olarak bu-

lundu ve bu değerlerin hepsi normal değerlerin üzerinde idi. IL-6, CRP düzeyleri ve lökosit sayısındaki bu artış travma sonrası oluşan doku hasarına bağlı olabilir. IL-6 ve CRP düzeylerinin travma sonrasında arttığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (22,23). CRP'nin esas görevi hasarlı dokudan açığa çıkan potansiyel olarak toksik otojen maddeleri tanımak, bağlamak, detoksifiye etmek ve dolaşımdan uzaklaştırmaktır ve

buna bağlı olarak travma sonrası doku hasarı nedeniyle CRP düzeyi yükselmektedir (24-26). Ancak Giannoudis ve arkadaşları (27) 31 künt travmalı hastada yaptıkları çalışmada, başvuru sırasında bakılan CRP düzeylerinin normal sınırlarda olduğunu, IL-6 düzeyleri ise yüksek olarak saptandığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda, infeksiyon gelişmeyen gruptaki hastaların IL-6, CRP düzeyleri ve lökosit sayıları ölçülmedi. Bizim amacımız infeksiyon gelişen grupta bu belirteçlerin değişimini değerlendirmektir. Bu nedenle infeksiyon gelişen gruptaki hastaların başlangıç değerleri kontrol grubu olarak alındı.

CRP infeksiyona karşı oluşan inflamatuvar yanıtın önemli bir göstergesidir (20). Çalışmamızda da Hİ gelişen hastalarda CRP başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p< 0.001). Ancak Hİ gelişen hastaların başlangıç IL-6 ve lökosit değerleri ile infeksiyon geliştiği andaki değerleri arasında farklılık saptanmadı. Mikrobiyolojik olarak bakteriyemisi kanıtlanmış hastalarda veya sepsis belirtisi olan hastalarda IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler hastalığın ciddiyeti ile orantılı olarak artmaktadır. Bu da septik şok gelişiminde bu sitokinin önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir (28). İnfeksiyonu olmayan sistemik inflamatuvar yanıt sendromu olan hastalarla sepsisli hastaların IL-6, CRP ve prokalsitonin düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada diğer iki belirtece göre IL-6'nın sepsisin ayırımında daha kullanışlı olduğu belirtilmiştir (29). Bu konuda yayımlanmış pek çok çalışma IL-6'nın sepsis veya septik şokun göstergesi olarak kullanışlı bir belirteç olacağını bildirmektedir (30-32). Çalışmamızda yer alan hastalar içinde 3 hastada bakteriyemi gelişmiştir. Bu hastaların üçünde de CRP artmış olarak bulunurken IL-6 biri dışında diğer ikisinde başlangıç değerlerin üzerindeydi ve her iki hasta da sepsis kriterlerini karşılamaktaydı. Diğer hastalarda ise böyle bir yükseklik saptanmadı. Hastalarımıza infeksiyon tanısının erken konması ve buna bağlı olarak tedaviye erken dönemde başlanması sepsis gelişimini büyük ölçüde önlemiştir ve bu durum IL-6 düzeyinin artmasını engellemiş olabilir. Menenjit gelişen iki hastada IL-6 düzeyleri infeksiyon tanısı konulduğu sırada normal sınırlarda idi. Ancak bu hastaların CRP düzeylerinde anlamlı bir artış vardı. Uysal ve arkadaşları (33) menenjitli hastalarda yapmış oldukları çalışmada 27 bakteriyel menenjitli hastanın yaklaşık yarısında (%59) IL-6'nın serum düzeylerinde artış olduğunu bildirmişlerdir.

Sonuç olarak; başlangıçta infeksiyonu olmayan ve sonrasında hastane kökenli infeksiyon tanısı konmuş olan 21 hastanın infeksiyon belirteçlerinin karşılaştırılmasında IL-6 ve lökosit düzeylerinde infeksiyonun belirlenebilmesi açısından anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Ancak CRP düzeylerinin

karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir. Bu çalışma yoğun bakım ünitesinde yatan travmalı hastalarda hastane kökenli infeksiyon gelişmesinde CRP'nin infeksiyonun belirlenmesinde IL-6 ve lökosit düzeyi-göre daha anlamlı olduğunu göstermiştir.

### Kaynaklar

- Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG. The nationwide nosocomial infection rate. A new need for vital statistics. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 159-67
- Geyik M, Kökoğlu Ö, Hoşoğlu S, Ayaz C, Boşnak V. Dicle Üniversitesi hastanesinde nozokomial infeksiyonlar:1998. *Hastane İnfeksiyon Derg* 2000; 4 :160-3
- Gündeş S, Baykara N, Özdamar D, et al. Bir yoğun bakım ünitesinde nozokomial infeksiyonlar ve infeksiyon risk faktörlerinin incelenmesi. *Hastane İnfeksiyon Derg* 2003; 7: 153-6
- Wenzel RP, Thompson RL, Landry SM, et al. Hospital-acquired infections in intensive care unit patients: an overview with emphasis on epidemics. *Infect Control* 1983; 4: 371-5
- Biffi WL, Moore EE, Moore FA, Peterson VM. Interleukin-6 in the injured patient. Marker of injury or mediator of inflammation? *Ann Surg* 1996; 224: 647-64
- Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 498-504
- Steinmetz HT, Herberich A, Bertram M, Diehl V. Increase in interleukin-6 serum level preceding fever in granulocytopenia and correlation with death from sepsis. *J Infect Dis* 1995;171:225-8
- Vincent JL. Procalcitonin: the marker of sepsis? *Crit Care Med* 2000; 28: 1226-8
- Demirdağ K, Özden M, Gödekmerdan A, Cihangiroğlu A. Sepsis olgularında prokalsitonin, TNF- $\alpha$  ve C-reaktif protein düzeylerinin değerlendirilmesi. *Klinik Derg* 2003; 16(1): 21-4
- Damas P, Ledoux D, Nys M, et al. Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg* 1992; 215: 356-62
- Heney D, Lewis IJ, Evans SW, Banks R, Bailey CC, Whicher JT. Interleukin-6 and its relationship to C-reactive protein and fever in children with febrile neutropenia. *J Infect Dis* 1992; 165: 886-90
- Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13: 606-8
- Gamer JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-40
- Ballow A, Hausler W, Herman K, Isenberg H, Shadomy I. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington DC: American Society for Microbiology, 1991
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 11th Informational Supplement. NCCLS Document M100-S11. Villanova, Pa: NCCLS, 2001
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Tests*. 7th ed. Approved Standard NCCLS Document M2-A7. Villanova, Pa: NCCLS, 2000
- Trilla A. Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive care units. *Intensive Care Med* 1994; 20(Suppl 3): S1-4
- Miller PR, Munn DD, Meredith JW, Chang MC. Systemic inflammatory response syndrome in the trauma intensive care unit: who is infected? *J Trauma* 1999; 47: 1004-8
- No authors listed. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986-April 1997, issued May 1997. A report from the NNIS System. *Am J Infect Control* 1997; 25(6): 477-87
- Tejada Artigas A, Bello Dronca S, Chacon Valles E, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 304-9
- Ertuğrul B, Öncü S, Çağatay A, Punar M, Özüt H, Eraksoy H, Çallangu S. Acil cerrahi servis ve acil cerrahi yoğun bakım biriminde hastane infeksiyonu etkenleri ve antibiyotik duyarlılıkları [Özet]. In: Cengiz AT, Erdem B, Dolapçı Gİ, Tekeli FA, eds. *XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi* (8-13 Ekim 2000, Antalya) Program ve Özet Kitabı. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti & Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2000: 348
- Hoch RC, Rodriguez R, Manning T, et al. Effects of accidental trauma on cytokine and endotoxin production. *Crit Care Med* 1993; 21: 839-45
- Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G, Strecker W, Kinzl L, Bruckner UB. Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans? *Arch Surg* 2000; 135: 291-5
- Rothenburger M, Markewitz A, Lenz T, et al. Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reactive protein. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 275-9
- Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samii K. Procalcitonin and C-reactive protein during the early post-traumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 1998; 24: 185-8
- Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003; 123: 2043-9
- Giannoudis PV, Smith MR, Evans RT, Bellamy MC, Guillou PJ. Serum CRP and IL-6 levels after trauma. Not predictive of septic complications in 31 patients. *Acta Orthop Scand* 1998; 69: 184-8
- De Werra I, Jaccard C, Corradin SB, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997; 25: 607-13
- Du B, Pan J, Chen D, Li Y. Serum procalcitonin and interleukin-6 levels may help to differentiate systemic inflammatory response of infectious and non-infectious origin. *Chin Med J* 2003; 116: 538-42
- Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersma RJ, et al. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood* 1989; 74: 1704-10
- Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartmann P, Pohlandt F. Interleukin-6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 1994; 93: 54-8
- Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 396-402
- Uysal G, Tülek N, Yüksel G, Yüksel S. Menenjitlerde serum ve beyin-omurilik sıvısında C-reaktif protein ve interleukin-6 düzeyi. *Klinik Derg* 1999; 12: 89-92