

Yoğun Bakımda Ateşin Yönetilmesi

Managing Fever in Critical Care

iD Emel Yıldız

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı,
Kütahya, Türkiye

ABSTRACT

Fever; is one of the most common abnormal symptoms in patients admitted to adult intensive care units (ICUs) and is associated with increased mortality in critically ill populations. Fever in the ICUs affects important diagnosis and treatment decisions. It usually occurs early, is often non-infective, and is usually benign. Fever in the ICUs can be caused by infectious and non-infectious reason.. The cornerstone of treatment is to treat the underlying cause of the fever. There is a need for the clinician to determine the best evidence-based approach for the identification and treatment of fever by paying attention to appropriate body temperature measurement, diagnostic evaluation, replacement of indwelling catheters, administration of antipyretic drugs, antibiotic therapy in critical patient follow-up in the ICUs, through literature analysis.

ÖZET

Ateş; yetişkin yoğun bakım ünitelerine (YBÜ) kabul edilen hastalarda en sık saptanan anormal belirtilerden biridir ve kritik hasta popülasyonlarında artan mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. YBÜ' de ateş, önemli tanı ve tedavi kararlarını etkilemektedir. Genellikle erken döneminde ortaya çıkar, sıklıkla enfektif değildir ve genellikle iyi huyludur. YBÜ' deki ateş enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nedenlerden kaynaklı olabilir. Tedavinin temel taşı, ateşin altında yatan nedeni tedavi etmektir. Klinisyenin yoğun bakımda kritik hasta takibinde uygun vücut ısısı ölçümüne, tanısız değerlendirilmeye, kalıcı kateterlerin değiştirilmesine, ateş düşürücü ilaçların uygulanmasına, antibiyotik tedavisine, dikkat ederek ateşi tanımlanması ve tedavisine yönelik en iyi kanıt dayalı yaklaşımın literatür analizi yoluyla belirlenmesine ihtiyaç vardır.

Keywords:

Fever
Critical care
Infectious
Non-infectious

Anahtar Kelimeler:

Ateş
Yoğun bakım
Enfeksiyöz
Nonenfeksiyöz

GİRİŞ

Ateş, organizmaların sıklıkla enfeksiyöz ajanlar karşısında kendilerini geçici olarak termal strese maruz bıraktığı bir yanıtıdır (1). Yüksek vücut ısısı, pireksi veya hipertermi olarak sınıflandırılır. Bu iki terim sıklıkla birbirinin yerine kullanılsa da, biyolojik mekanizmaları ve tedaviye yanıtları farklıdır bu nedenle ayrımları önemlidir. Amerikan Yoğun Bakım ve Enfeksiyon Hastalıkları Dernekleri yoğun bakım hastaları için oluşturdukları ortak rehberde 38.3°C ve üzerindeki vücut sıcaklığının ateş olarak değerlendirilmesini önermektedir (2). Ulusal Febril Nötropeni Derneği Çalışma Gurubu'nun hazırladığı kılavuzda ateş oral veya aksiller olarak bir kez 38.3°C'den yüksek veya 1 saat süre ile 38-38.2°C olması olarak tanımlanır. Mackowiak ve ark. ateş >41.1°C üzerinde ise hiperpireksi olarak tanımlanmaktadır (3). Ateş >41.1°C ise ilaç ateşi, santral ateş, kanama, travma, malignite, sıcak çarpması ve malign hipertermi düşünülmelidir. Düşük düzeyde ve 5 günden kısa süreli yükselmelerde genellikle enfeksiyon dışı nedenler düşünülmelidir. Bunlar; Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS), pankreatit, miyokard enfarktüsü, hematoma, pulmoner emboli, dekübit ülserleri ve derin ven trombozu düşünülmelidir. Düşük düzeyde ve 5 günden uzun süreli

ateşte nozokomiyal enfeksiyon, nedeni bilinmeyen ateş, ilaç ateşi, kateter ilişkili bakteriyüri, trakeabronşit akla gelmelidir. Ateş; endojen pirojenik ve antipiretik yollarla sıkı bir şekilde düzenlenen fizyolojik strese adaptif bir yanıtıdır ve hipotalamik ayar noktasındaki bir artışla ilişkilidir(4). Bu nedenle, ateşi olan hastalarda yüksek vücut ısısı, asetaminofen gibi ateş düşürücülere yanıt verir. Aksine, hipertermi sendromlarında meydana gelen yüksek vücut ısısı sıklıkla 41.0°C'yi aşar ve vücut sıcaklığındaki artış, hipotalamik ayar noktası ile ilişkili olmayan patolojik bir artış yansıtır. Hipertermideki bu yüksek sıcaklık ateş düşürücülere yanıt vermez. Pireksi ve ateş birbirinin yerine kullanılabilirken, hipertermi yada hiperpireksi, spesifik çevresel, farmakolojik veya endokrin uyaranlara eşlik eden sendromu ifade edecektir (Şekil 1) (5). Nöropatik malign sendrom, malign hipertermi ve serotonin sendromu en çok bilinen ilaç reaksiyonu sonrasında gelişen hipertermi durumlarıdır. Çeviker ve ark. esitalopram tedavisi alan hastada linezolidle bağlı gelişen serotonin sendromu bir olgunun takip ve tedavisini yapmışlardır (6).

Ateşli hastalık sırasında ortaya çıkan hipertermiye maruz kalmanın; gen ekspresyonu, hücre sinyali ve lökosit ve makrofaj alımını, endotelial parasellüler yolların

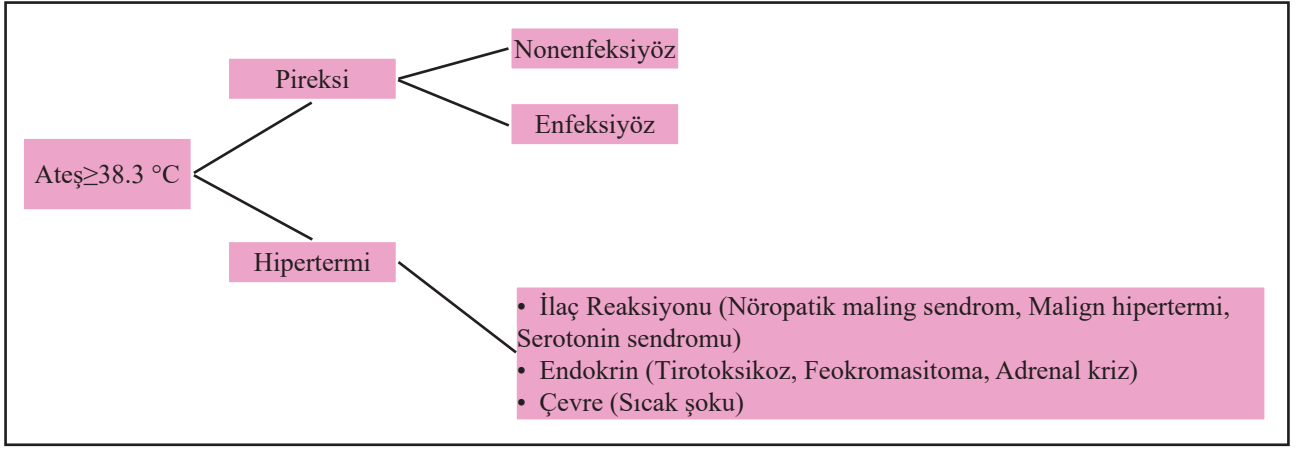
Correspondence: Emel Yıldız, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye. E-mail: dremelyldz@gmail.com.tr

Cite as: Yıldız E. Yoğun Bakımda Ateşin Yönetilmesi. Phnx Med J. 2022;4(3):96-101.

Received: 26.11.2021

Accepted: 07.01.2022





Şekil 1: Ateş nedenleri

makromoleküllere açılmasını ve epitelde dış apoptozu arttırmayı içeren hücre davranışı üzerinde birçok etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bu etkiler hem faydalı hem de zararlı olabilir ve konakçının hayatta kalması ve iyileşmesi patolojik sürecin doğasına bağlıdır (7).

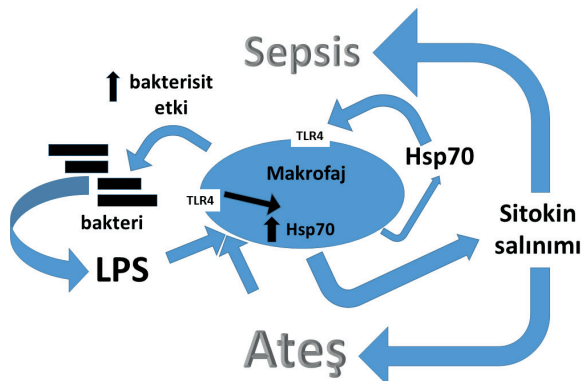
VÜCUT ISISININ DÜZENLENMESİ

Termoregülasyon, vücut sıcaklığını sıkı bir şekilde düzenlenmiş bir aralıkta tutan temel bir homeostatik mekanizmadır. Vücut ısısının dahili olarak düzenleme yeteneği endotermi olarak bilinir ve tüm memelilerin ve kuşların bir özelliğidir. Termoregülatuar sistem, bir afferent duyu organı, bir işlem merkezi ve bir efferent yanıt organından oluşur. İnsanlarda termoregülatuar ayar noktasını kontrol eden işlem merkezi hipotalamustur. Hem sıcağa duyarlı hem de soğuğa duyarlı termoreseptörler, afferent organda yer alır. Soğuğa duyarlı reseptörlerin uyarılması, hipotalamus aracılığıyla iletilen, ısı kaybını azaltan ve ısı üretimini artıran efferent yanıtları harekete geçirir. Bu tepkiler, periferlere kan akışını azaltmayı ve titremeyi içeren mekanizmalarla ısı üretimini artırmayı içerir. Isı merkezi enfeksiyona, yaralanmaya, inflamasyona ve antijenik değişikliklere karşı konak yanıtı olarak üretilen “endojen pirojenler (EP)” tarafından uyarılır. Bu pirojenler hipotalamustaki biyokimyasal değişiklikleri tetikleyerek ateşe neden olurlar (Şekil 2).

Ateş patogenezinde rol alan bu sitokinler (EP) (8).

- IL-1 (α , β); bilinen en güçlü EP’dirler.
- Tümör Nekroz Faktör (α , β),
- IL-6, İnterferon (IFN); En güçlü pirojenik IFN, IFN- α ’dır.

Ateş; YBÜ’ne kabul edilen hastalarda en sık

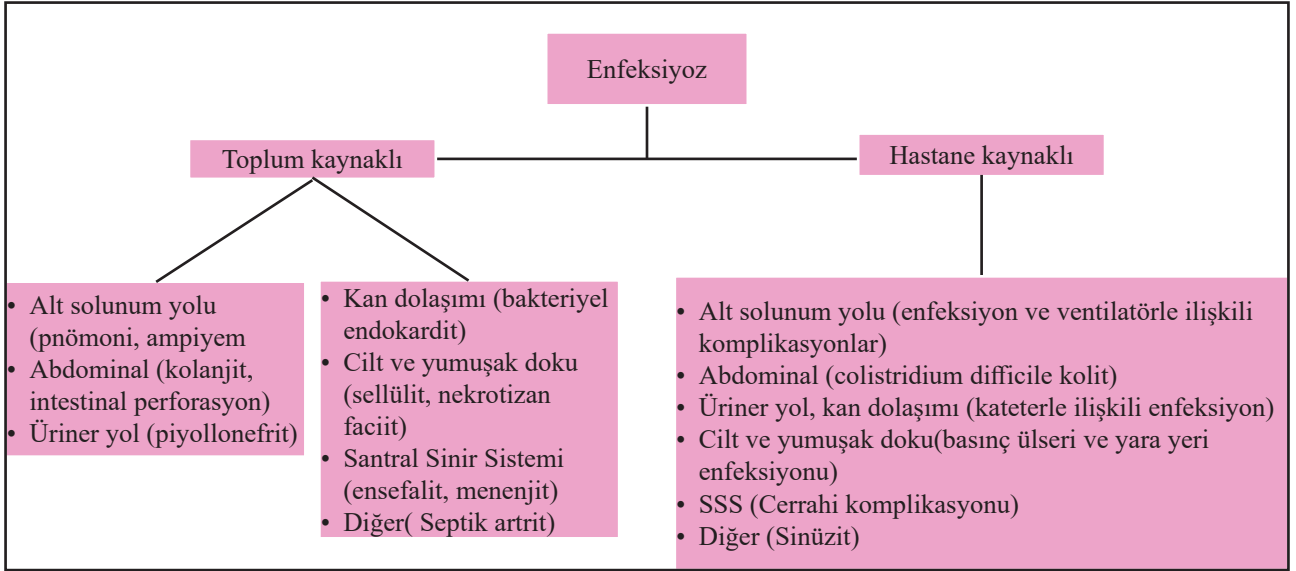


Şekil 2: Ateş yanıtı

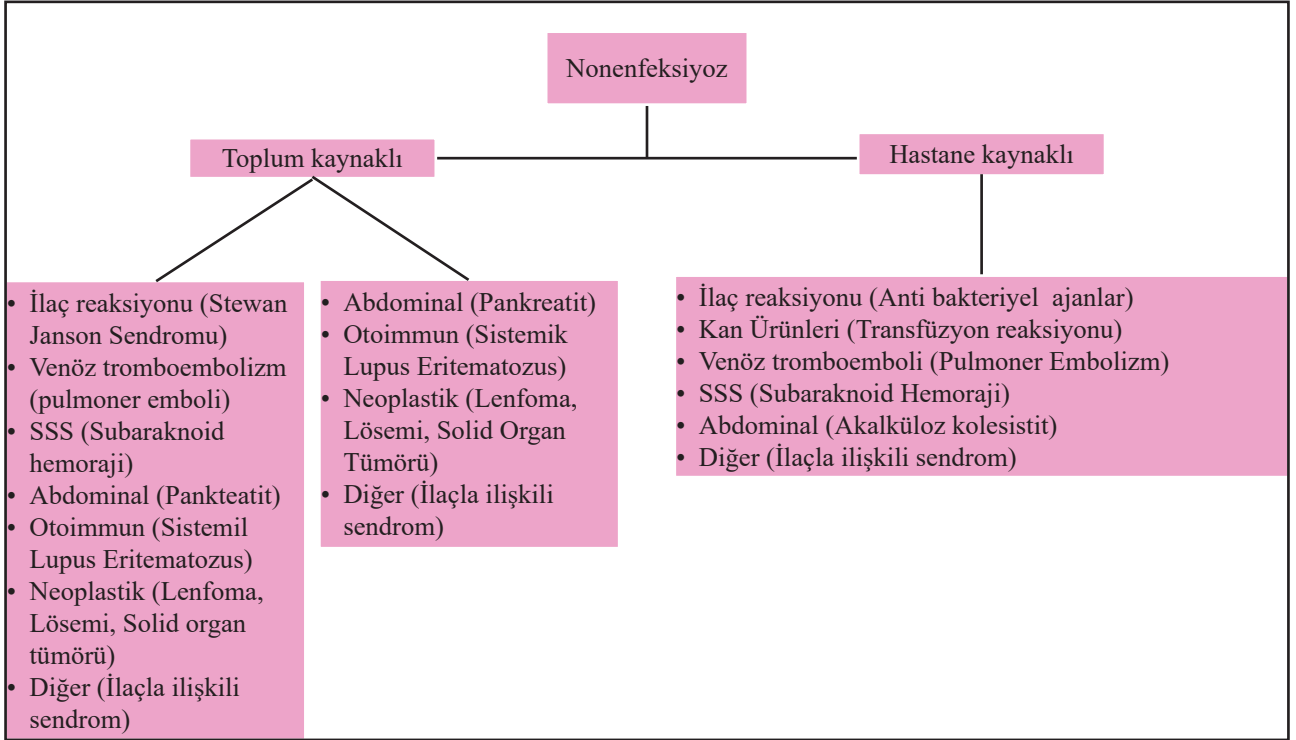
saptanan anormal belirtilerden biridir ve kritik hasta popülasyonlarında artan mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. YBÜ’de ateş, önemli tanı ve tedavi kararlarını etkilemektedir. Ateşin şiddeti, paterni ve nabızla olan ilişkisi önemlidir. Her 1°C ateş artışı için oksijen tüketimi ve kardiyak output % 10 artar. Normal şartlarda ateş 1.3 ° C arttığında kalp hızının dakikada 10 vuru artması beklenir (9). Yetişkin yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastaların yaklaşık %50’sinde yüksek vücut ısısı tespit edilir (1). Yoğun bakım ünitesinde ateşin tanımı, epidemiyolojisi, etiyojileri, tanısal değerlendirmesi önemlidir. Ateş ölçümleri intravasküler, intraveziküler ve rektal ölçümlerin yanında; oral, aksiler, temporal arter ve timpanik bölgelerden de yapılabilir. Deri yüzeyinden ısı ölçümü hızlı, güvenilir ve noninvazivdir. Bunun için objelerden yayılan elektromanyetik dalgaların ölçümü ile sıcaklığın belirlenmesi prensibiyle çalışan infrared termometreler kullanılır. Pulmoner arter kateteri ile ateş ölçülmesi, her zaman pratik olmayabilir. Kateter intravenöz sıvı verilmek için de kullanıldığı için bazen güvenilir olmayan sıcaklık değerleri verebilir (10). YBÜ’ne yattığı sırada ateşi olmayan bir hastada yattıktan sonra eğer ateş yükselirse, doğal olarak önce nozokomiyal bir enfeksiyon akla gelir.

Yoğun bakımda ateş %26 ile %70 arasında görülür (11). Yoğun bakım ünitesindeki ateş enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nedenlerden kaynaklı olabilir (Şekil 3,4). Ancak ateşli vakaların yarısı enfektidir. Enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan ateşlerin sıklığı, çalışılan popülasyona ve kullanılan enfeksiyon tanımına göre değişir. Değerlendirme sırasında yoğun bakım hekimleri, kritik durumdaki hastaların sıklıkla birden fazla enfeksiyonu olabileceğini unutmamalıdır. Ek olarak, hasta bağışıklık sistemi baskılanmışsa enfeksiyon ve inflamasyon yanıtı değişebilir. Tıbbi teknolojiler (sürekli renal replasman tedavisi ve ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO)) ateşi değiştirebilir. Karasu ve ark yoğun bakımda sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonları değerlendirdiği bir çalışmada en sık kan dolaşımı enfeksiyonu (%48) ve ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) (%33) geliştiğini saptamışlardır (12).

Ateş, yoğun bakım ünitesinde sık görülen bir olaydır. Genellikle erken dönemde ortaya çıkar, sıklıkla enfektif değildir ve genellikle iyi huyludur. Uzun süreli ateş, kötü bir sonuçla ilişkilidir (13). Çeşitli yoğun bakım



Şekil 3: Ateşin enfeksiyöz nedenleri



Şekil 4: Ateşin nonenfeksiyöz nedenleri

uygulamalarında gözlemlenen ve enfeksiyon kaynaklı ateş sıklığı % 8 - 37 aralığında olduğu belirtilmiştir (14). Yoğun bakım hekimi, ateş odağını aramak için balgam veya endotrakeal sekresyonların kalitesini (renk, koku, miktar ve kıvam) değerlendirmelidir. Ayrıca, özellikle intravasküler kateterler, üriner kateterler veya göğüs ve karın drenleri gibi ek uygulamaların varlığını değerlendirmelidir. Kateter ile ilişkili enfeksiyon; en az 2 gündür santral venöz kateter takılı olan bir hastada gelişen primer kan dolaşımı enfeksiyonudur. Santral venöz kateter kullanımı artmasına rağmen kateter kullanım süresinin ve kateter değişiminin ne zaman ve nasıl yapılacağı ile ilgili net bilgiler yoktur (15).

Yoğun bakımda yatışı sırasında enfeksiyon gelişen hastada; apse, akalküloz kolesistit, pankreatit veya

mezenterik iskemik olup olmadığını belirlemek için ayrıntılı bir göğüs ve karın muayenesi yapılmalıdır. Ateşin piki artıyorsa infektif endokardit ve septik tromboflebitler gibi komplikasyonlar düşünülmelidir. Üfürümlerin, endokarditi düşündürmesi için kalp sesleri dikkatle dinlenmelidir. Ağız, cilt, eklemler ve alt ekstremiteler, kötü ağız hijyeni, yara enfeksiyonları ve sellülit, lenfadenit, septik artrit veya osteomyelit varlığı da aranarak incelenmelidir. Derin ven trombozu düşündürülen ekstremitelerde şişlik, eritem veya hassasiyet varlığı incelenmelidir. Kullanılan ilaçların asepsi kurallarına uygun yapıldığı yapılmadığı, total parenteral beslenme, kan ürünü transfüzyonu ve önceki mikrobiyolojik öykü de değerlendirilmelidir. Tüm kapalı yaralardan pansuman veya alçı çıkarılmalı ve yaralar incelenmelidir (16).

Yıldız

Yara bakımı yapılırken yara değerlendirip uygun tedavi seçilmelidir (17).

YBÜ'ne yattığı sırada ateşi olmayan bir hastada yattıktan sonra eğer ateş yükselirse, doğal olarak önce nozokomiyal bir enfeksiyon akla gelir. Nozokomiyal enfeksiyonlar (NE); hastaneye yatıştan 48-72 saat sonra hastanede ya da taburcu olduktan sonra 10 gün içinde gelişen enfeksiyonlardır (Tablo 1).

Ateşin altında yatan nedeni belirlemek zordur. Bir hastanın ateşinin birçok nedenle olabilir. Ancak organize bir yaklaşımın kullanılması yoğun bakım hekiminin doğru taniya ulaşmasına yardımcı olacaktır. Bu süreçteki ilk adım, kapsamlı bir fiziksel ve mevcut hastalık geçmişinin bir değerlendirmesinin yanı sıra hastanın tüm ilaçlarının ayrıntılı bir incelemesini içeren eksiksiz biranamnezdır. . Enfeksiyon ateşin nedeni için her zaman birincil düşünce

Tablo 1: Enfeksiyonlu yoğun bakım hastalarında ateş yönetimi (8).

Çalışma	Epidemiyoloji	Sonuç
Laupland ve ark. 2008 (11)	2000 ve 2006 Calgary*'de 4 YBÜ Retrospektif kohort çalışması; n = 24.204	• YBÜ yatışlarının %44'ünde ≥ 38.3 °C ateş ve başvuruların %8'inde ≥ 39.3 °C yüksek ateş gelişti • Ateş, YBÜ mortalitesinde artışla ilişkili değildi, ancak yüksek ateş, önemli ölçüde artmış ölüm riskiyle ilişkilendirildi.
Genç ve ark. 2011 (18)	2010 yılında Avustralya ve Yeni Zelanda'daki üç 3. basamak YBÜ 6 hafta boyunca ateşi > 38 °C olan ve enfeksiyonlu olduğu bilinen veya şüphelenilen hastalar kohort çalışması; n = 565	YBÜ kabul edilen hastaların % 9'unda ateş ve bilinen veya şüphelenilen enfeksiyon vardı veya gelişti
Selladurai ve ark. 2011 (19)	Aralık 2009 - Ağustos 2010 Avustralya'da sepsis tanısı ile 3. basamak YBÜ kabul edilen hastalar retrospektif kohort çalışması; n= 106	• Septik hastaların %69'u YBÜ'deki ilk 7 gününde en az bir kez parasetamol almıştır • Ateşi > 38 °C olan septik hastaların %88'i YBÜ'deki ilk 7 gününde parasetamol almıştır • Ateşi > 38 °C olan septik hastalar ateşli olmayan septik hastalara göre parasetamol alma olasılığı 6.8 kat daha fazlaydı
Lee ve ark. 2012 (20).	2009 3 ay boyunca Japonya ve Kore'de 25 YBÜ 48 saatten fazla kabul edilen hastalar kohort çalışması; n = 1425	• NSAİİ kullanımı, sepsisli hastalarda 28 günlük mortalite artışı ile bağımsız olarak ilişkilidir ancak sepsis olmayan hastalarda 28 günlük mortalitede azalmaya yönelik bir eğilim vardır. • Parasetamol kullanımı sepsisli hastalarda 28 günlük mortalite artışı ile bağımsız olarak ilişkilidir ancak azalma eğilimi vardır. Sepsis olmayan hastalarda günlük
Laupland ve ark. 2012 (21)	Nisan 2000 -Kasım 2010 Fransız YBÜ kabul edilen hastalar kohort çalışması; n = 10 962	• Hastaların %25.7'sinde YBÜ başvuruda ≥ 38.3 °C ateş vardı. • Ateş mortalite artışı ile ilişkili değildi, ancak hipotermi tıbbi hastalarda ölümün bağımsız bir öngördürücüsüdür.
Genç ve ark. 2012 (22)	2005-2009 Avustralya, Yeni Zelanda ve İngiltere'de YBÜ kabul hastalar retrospektif kohort çalışması n = 636.051	• YBÜ'de ilk 24 saatte yükselen ateş, enfeksiyonu olmayan hastalarda ölüm riskinin artması ve enfeksiyonlu hastalarda ölüm riskinin azalmasıyla ilişkilendirildi.
Niven ve ark. 2012 (14)	2004-2009 Calgary*'deki YBÜ kümülatif ateş insidansının kesintiye uğramış analizi n = 17.153 hastada 18.989 YBÜ yatış	• YBÜ kabul sırasında ≥ 38.3 ateşin kümülatif insidansı**, çalışmanın 5.5 yılı boyunca %50,1'den %25,5'e düşmüştür.

GA: güven aralığı; YBU: Yoğun bakım ünitesi; NSAİİ'ler: steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar.

*Kanada'nın 4. ve Alberta eyaletinin en büyük kentidir. Şehir, dünyanın en zengin bölgelerinden biridir.

**Kümülatif ateş insidansı: Belli bir zaman periyodu içinde hastalığa veya bir olaya maruz kalan kişi sayısının aynı zaman periyodunun başında risk altında olup hastalık veya olayı göstermeyen kişilerin sayısına bölümüdür (23).

olmalıdır. Ateşin bulaşıcı olmayan nedenlerinin ayırıcı tanı sürecine dahil edilmesi gerekir (24).

Tedavinin temel taşı, ateşin altında yatan nedeni tedavi etmektir. Klinisyenin antibiyotik tedavisine, kateterin çıkarılmasına ve/veya ateş tedavisinin endike olup olmadığına karar vermesi gerekebilir.

Postoperatif ateşi değerlendirirken, yardımcı bir anımsatıcı “dört W” dir:

- Wind (rüzgar) pulmoner nedenler: pnömoni, aspirasyon ve pulmoner emboli, ancak atelektazi değil,
- Water (su) idrar yolu enfeksiyonu,
- Wound (yara) ameliyat yeri enfeksiyonu,
- What did we do? (ne yaptık? iyatrojenik nedenler: ilaç ateşi, kan ürünü reaksiyonu, intravenöz hatlarla ilgili enfeksiyonlar) (25).

Bugün de geçerliliğini koruyan bu tanıma göre üç haftadan uzun süren, 38,3°C'nin üzerinde seyreden ve bir

haftalık hastanede yapılan incelemeler sonucunda nedeni açıklanamayan ateş olarak tanımlanmıştır. Alıravcı ve ark yaptıkları bir çalışmada enfeksiyon hastalıklarına yatışı yapılan 230 hastanın 19'u nedeni bilinmeyen ateş tanısı ile yatırılmış. Bu olguların çoğunun enfeksiyon kaynaklı olduğu ve çok az kısmının gerçek nedeni bilinmeyen ateş kesin tanısı aldığı belirtilmiştir. Ateşli hasta grubunda etiyojoloji belli olmadan antibiyotik kullanımının çok yaygın olduğu sonucuna varılmıştır (26).

Nedeni bilinmeyen ateşde (Tablo 2); vakaların %16 ila %39'unda tanı yoktur. Ateş, kafa travmalarından sonra iyileşme sırasında yaygındır. Ateş, güçlü bir serebral vazodilatördür ve intrakranial basıncı (İKB) yükseltebilir. Deneysel çalışmalarda, orta derecede hipertermi (39°C), yaralanmalardan sonra daha ciddi beyin hasarı ile sonuçlanmıştır. Orta derecede hipoterminin ise koruyucu olduğu belirtilmiştir. Jones ve ark ateş ile kötü

Tablo 2: Nedeni Bilinmeyen Ateş Etiyolojisi (27).

	Bulaşıcı	İnflamatuvar	Malignite	Çeşitli
Bölgesel	Genelleştirilmiş			
Apse	Bakteriyel			
Karın içi	Tifo ateşi			
Pelvik	Bartonelloz	Still hastalığı	Lenfoma	İlaç kaynaklı ateş
Böbrek	Bruselloz			
Diş, kafa içi	Q ateşi			
Endokardit*	Viral:	Dev hücreli arterit		
	HIV			
	CMV	Polimiyalji	Lösemi	İBH
	EBV	Temporal arterit		
Enfekte periferik damarlar	Castleman hastalığı			
	Mantar:	Diğer vaskülitler:		
	Histoplazmoz	PAN		
	Blastomikoz	Takayasu arteriti		
Kriptokokoz		Polianjit	MDS	Sarkoidoz
		Granülomatosis		
	Koksidiyomikoz	Miks kriyoglobulinemi		
Osteomyelit	Mikobakteriyel	Diğer romatolojik bozukluklar	Katı tümörler	
	Tüberküloz	SLE	RCC	Pulmoner emboli/derin ven trombozu
	(ekstrapulmoner)	RA	HCC	
İYE			Metastaz	
	Parazitik:			
	Sıtma,			
	Toksoplazmoz			Alkolik hepatit
Sinüzit	Viseral amip absesi			
	Leishmaniosis,			
Clostridium difficile koliti				FMF
				Yapay ateş

* Subakut ve kültür negatif dahil, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, CMV: Sitomegalovirüs, EBV: Epstein-Barr virüsü, PAN:Poliarteritis nodosa, SLE:Sistemik lupus eritematöz, RA:Romatoid artrit, FMF:Ailesel Akdeniz ateşi, RCC:Renal hücreli karsinom, HCC:Hepatosellüler karsinom, İBH:İnflamatuvar barsak hastalığı, MDS:Miyelodisplastik sendrom

prognostik nörolojik sonuç arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (28). Sıcaklığı düşürme yöntemleri arasında harici soğutma, intravasküler soğutma cihazları ve ateş düşürücüler kullanılabilir. Yoğun bakımda kritik hasta takibinde uygun vücut ısısı ölçümüne, tanınal değerlendirmeye, kalıcı kateterlerin

değiştirilmesine, ateş düşürücü ilaçların uygulanmasına ve antibiyotik tedavide değişikliğe dikkat edilerek ateşin tanımlanması ve tedavisine yönelik en iyi kanıta dayalı yaklaşımın literatür analizi yoluyla belirlenmesine ihtiyaç vardır (29).

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarı dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Hasday JD, Thompson C, Singh IS. Fever, immunity, and molecular adaptations. *Compr Physiol*. 2014;4(1):109-48.
2. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Garvey G, Jacobi J, et al. Practice guidelines for evaluating new fever in critically ill adult patients. Task Force of the Society of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 1998;26(5):1042-1059.
3. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *JAMA*. 1992;268(12):1578-1580.
4. Niven DJ, Léger C, Stelfox HT, Laupland KB. Fever in the critically ill: a review of epidemiology, immunology, and management. *J Intensive Care Med*. 2012;27(5):290-297.
5. Niven DJ, Laupland KB. Pyrexia: aetiology in the ICU. *Crit Care*. 2016;20(1):247.
6. Çeviker SA, Yılmaz M, Yıldız E, Alıracı İD, Demıray EKD. Serotonin Syndrome Dueto Linezolid in a Patient Receiving Escitalopram Treatment. *Osmangazi Journal of Medicine*. 2021;43(1):82-85.
7. Singh IS, Hasday JD. Fever, hyperthermia and the heat shock response. *Int J Hyperthermia*. 2013;29(5):423-435.
8. Young PJ, Saxena M. Fever management in intensive care patients with infections. *Critical Care*. 2014;18(2):206.
9. Terekci M. Yoğun bakım ünitesinde ateş (İnternet). Available at: <https://www.gunceltipdernegei.org/pdf/Murat-Terekci.pdf>. Accessed September 5, 2021.
10. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, et al; American College of Critical Care Medicine; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med*. 2008 Apr;36(4):1330-1349.
11. Laupland KB, Shahpori R, Kirkpatrick AW, Ross T, Gregson DB, Stelfox HT. Occurrence and outcome of fever in critically ill adults. *Crit Care Med*. 2008;36(5):1531-1535.
12. Karasu D, Yılmaz C, Durmus G, Ozer D, Çağlayan U, Karaduman I, et al. Evaluation of Healthcare-Associated Infections in Critically Ill Patients Receiving Long-Term Treatment in the Intensive Care Unit. *Klimik Dergisi*. 2016;29(2):72-77.
13. Circiumaru B, Baldock G, Cohen J. A prospective study of fever in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 1999;25(7):668-73.
14. Niven DJ, Stelfox HT, Shahpori R, Laupland KB. Fever in adult ICUs: an interrupted time series analysis*. *Crit Care Med*. 2013;41(8):1863-9.
15. McLaws ML, Berry G. Nonuniform risk of bloodstream infection with increasing central venous catheter-days. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26(8):715-719.
16. MacLaren G, Spelman D. Fever in the intensive care unit (Internet). Available at: <https://www.uptodate.com/contents/fever-in-the-intensive-care-unit>. Accessed September 8, 2021.
17. Sivrikaya SK, Erdem G. Kronik hastalıklarda yara bakımı. *Balıkesir Sağlık Bil. Derg.* 2019;8(2):99-104.
18. Young P, Saxena M, Eastwood GM, Bellomo R, Beasley R. Fever and fever management among intensive care patients with known or suspected infection: a multicentre prospective cohort study. *Crit Care Resusc*. 2011;13(2):97-102.
19. Selladurai S, Eastwood GM, Bailey M, Bellomo R. Paracetamol therapy for septic critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care Resusc*. 2011;13(3):181-186.
20. Lee BH, Inui D, Suh GY, Kim JY, Kwon JY, Park J, et al. Fever and Antipyretic in Critically ill patients Evaluation (FACE) Study Group. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study. *Crit Care*. 2012;16(1):R33.
21. Laupland KB, Zahar JR, Adrie C, Schwebel C, Goldgran-Toledano D, Azoulay E, et al. Determinants of temperature abnormalities and influence on outcome of critical illness. *Crit Care Med*. 2012;40(1):145-51.
22. Young PJ, Saxena M, Beasley R, Bellomo R, Bailey M, Pilcher D, et al. Early peak temperature and mortality in critically ill patients with or without infection. *Intensive Care Med*. Published online January 31, 2012. doi:10.1007/s00134-012-2478-3
23. Azap DA. Sağlık Bakımıyla İlişkili İnfeksiyonların Epidemiyolojisinde Temel Tanımlar (İnternet). Erişim adresi: <https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2014/03/ALPAY-AZAP.pdf>. Erişim tarihi:08/08/2021.
24. Munro N. Fever in acute and critical care: a diagnostic approach. *AACN Adv Crit Care*. 2014;25(3):237-48; quiz 249-50.
25. Pile JC. Evaluating postoperative fever: a focused approach. *Cleve Clin J Med*. 2006;73:62-66.
26. Alıracı İD, Akinci E, Çeviker SA. Ateş nedeniyle enfeksiyon hastalıkları kliniğine yatırılarak takip ve tedavi edilen hastaların retrospektif değerlendirilmesi. *Pamukkale Tıp Dergisi*. 2020;13(2):276-283.
27. Abrams-Downey A, Erna Milunka K. Fever of Undetermined Origin (Internet). Available at: https://www.clinicalkey.com/#!/content/derived_clinical_overview/76-s2.0-B9780323755702003544?scrollTo=%23result-1. Accessed September 7, 2021.
28. Jones PA, Andrews PJ, Midgley S, Anderson SI, Piper IR, Tocher JL, et al. Measuring the burden of secondary insults in head-injured patients during intensive care. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1994;6(1):4-14.
29. Ferguson A. Evaluation and treatment of fever in intensive care unit patients. *Crit Care Nurs Q*. 2007;30(4):347-363.