

Nozokomiyal Pnömoni (Hastane Kökenli Pnömoni)

Dr. Kadir BİBEROĞLU*, **Dr. Oktay TARHAN***

* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
Anabilim Dalı, İzmir.

Hastanede gelişen infeksiyonlar içerisinde, Üriner sistem infeksiyonundan sonra sıklıkta ikinci sırayı alan nozokomiyal pnömoni, yoğun bakım ünitelerinde en sık saptanan infeksiyondur.

Hastane kökenli infeksiyonlar içerisinde, en yüksek mortalite oranlarına sahip olmaları nedeniyle tanının kısa zamanda konulup, etkin tedavinin en kısa zamanda başlanması prognoz açısından önemlidir. Hastane kökenli infeksiyonlarda, özellikle pnömoninin patogenezi ve seyri multifaktöriyel olduğundan, hekimin hastayı risk faktörleri yönünden irdelemesi ve yaklaşım planlarını oluşturması önemlidir. Ayrıca, hastanın yattığı birimin etkenlerin sıklığı ve antibiyotiklere direnci gibi mikrobiyolojik verilerinin bilinmesi empirik tedavinin temelini oluşturmaktadır.

HASTANE KÖKENLİ PNÖMONİ TANIMI

Mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyon sonucu akciğer distalinde oluşan inflamasyon olup, histolojik olarak, distal bronşiol, alveol ve interstisyumda nötrofil birikimi ile karakterizedir.

Hastaneye yatış sırasında mevcut olmayan ve sorumlu etkenin inkübasyon süresi dışında gelişen veya taburcu olduktan 48 saat sonra oluşan pnömoni olarak tanımlanır. Hastaneye yatıştan 48 saat sonra gelişen infeksiyon tanımı, değişik etkenlerin inkübasyon periyodlarının daha uzun süreli olabileceği gerçeği nedeniyle, nozokomiyal infeksiyon tanımında kullanılması tartışmalı olup, tanımda kullanılmaması gerektiği vurgulanmaktadır (1).

Genel anlamda tanı; klinik, radyolojik ve laboratuvar verilerinin kombinasyonu ile konulur. Genellikle, ekspektore balgamın kültürü tanıda kontaminasyon nedeniyle yardımcı değildir. Radyolojik değerlendirmede ise tek akciğer grafisinden çok, seri akciğer grafileri tanıda daha yardımcıdır.

Genellikle ateş, lökositoz gibi infeksiyon ile uyumlu bulguları olan hastada, CDC tanımına göre (Centers for Disease Control and Prevention):

1. Göğüs muayenesinde, ral veya matite saptanan bir hastada aşağıdaki bulgulardan biri;

a. Yeni ortaya çıkan pürülan balgam veya balgamın karakterinin değişmesi,

b. Kan kültüründe etkenin izolasyonu,

c. Biyopsi, bronşiyal fırçalama, transtrakeal aspirattan patojenin izolasyonu,

d. Solunum sekresyonlarından virüs izolasyonu veya viral antijenin saptanması.

2. Akciğer radyolojik incelemesinde yeni ve ya ilerleyici infiltrat, konsolidasyon, kavitasyon veya plevral effüzyon ve aşağıdaki kriterlerden birinin varlığı;

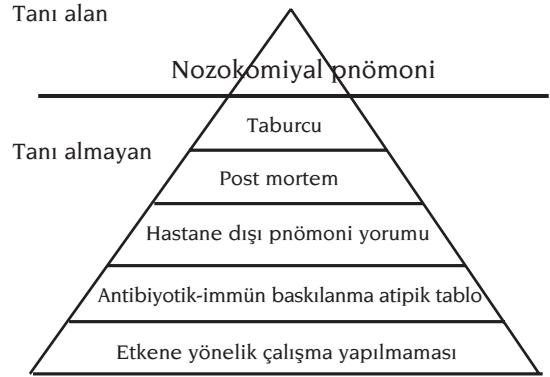
- Yeni başlayan pürülan balgam veya balgamın karakterinin değişmesi,
- Kan kültüründen etkenin izolasyonu,
- Biyopsi, bronşiyal fırçalama veya transtra-keal aspirattan patojenin izolasyonu,
- Solunum sekresyonlarından virüs izolasyonu veya viral antijen saptanması,
- Patojene yönelik serumda IgM antikor titresinin yüksekliği veya IgG titresinin ikinci titrede 4 misli yüksekliği,
- Pnömoninin histopatolojik yöntem ile kanıtlanması olarak tanımlanmıştır (2).

Altta yatan hastalığın tipi ve hastanın immün yanıt derecesine göre, infeksiyon varlığına karşın kişide ateş olmayabileceği ya da lökositöz yerine lökopeni olabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca immün yanıt baskılanması varlığında, fizik muayene bulgularının normal olabileceği, radyolojik bulguların normal, silik veya atipik olabileceği bilinmelidir. Fırsatçı infeksiyon etkenleri sayısının giderek artması, tedavi ve yaklaşım il-kerindeki farklılıklar nedeniyle, immün yanıt normal, erişkin olgularda gelişen nozokomiyal pnömoni ile ilgili bilgiler tartışılacaktır.

Nozokomiyal pnömoni tanımındaki farklı al-gılamalar ve standardize olmayan tanısar yakla-şımlar nedeniyle hastanelerde farklı sıklık veri-leri elde edilebilmektedir (şekil 1). Pürülan bal-gam, akciğer grafisinde saptanan infiltrasyon ve ateş; atelektazi, pulmoner emboli, ARDS, pul-moner hemoraji ve ilaç reaksiyonu gibi infeksi-yon dışı nedenlerle de oluşabilmektedir (3).

Otopsi serilerinde, klinik ve radyolojik bulgu-lar ile tanı konulan olguların %29'unda pnömoni saptanmamıştır. Diğer çalışmalarda da, klinik ve radyolojik verilerin nozokomiyal pnömoni tanı-sında doğruluk oranı %60 civarındadır. Özellikle ventilatöre ikincil gelişen pnömonilerde klinik ve radyolojik veriler ile tanı konulmasının güçlü-đu daha da artmaktadır (3,4).

Hastaneye yatırılan olgularda sıklık, 0.5-1/100 olgu olarak verilmektedir. Eğitim hastanelerinde sıklık daha yüksektir. SENIC (Study on the Effi-cacy of Nosocomial Infection Control) verilerin-de; 0.76 olgu/1000 hasta günü olarak ifade edil-mektedir.



şekil 1. Nozokomiyal Pnömoni Verilerinde Farklılık Nedenleri.

Sıklık yoğun bakım ünitelerinde 5-10 kez art-maktadır. Nonventile hastalarda sıklık 0.9 ol-gu/1000 hasta günü iken, ventile olgularda 20.6 olgu/1000 ventilasyon günü olarak saptanmıştır. Diğer bir ifade ile mekanik ventilasyon uygula-nan yoğun bakım ünitesindeki hastalarda nozo-komiyal pnömoni sıklığı 21 misline varan artış göstermektedir. Mekanik ventilasyon uygulan-masında her gün için %1-3 sıklığında nozokomi-yal pnömoni gelişme riski bulunmaktadır (5).

Hastanede gelişen infeksiyonlar içerisinde genel anlamda; %11-18 sıklığında saptanmakta iken, yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde nozokomi-yal pnömoni en sık saptanan YBÜ infeksiyonu olup, %40 sıklığına ulaşabilmektedir (6-8) (şekil 2).

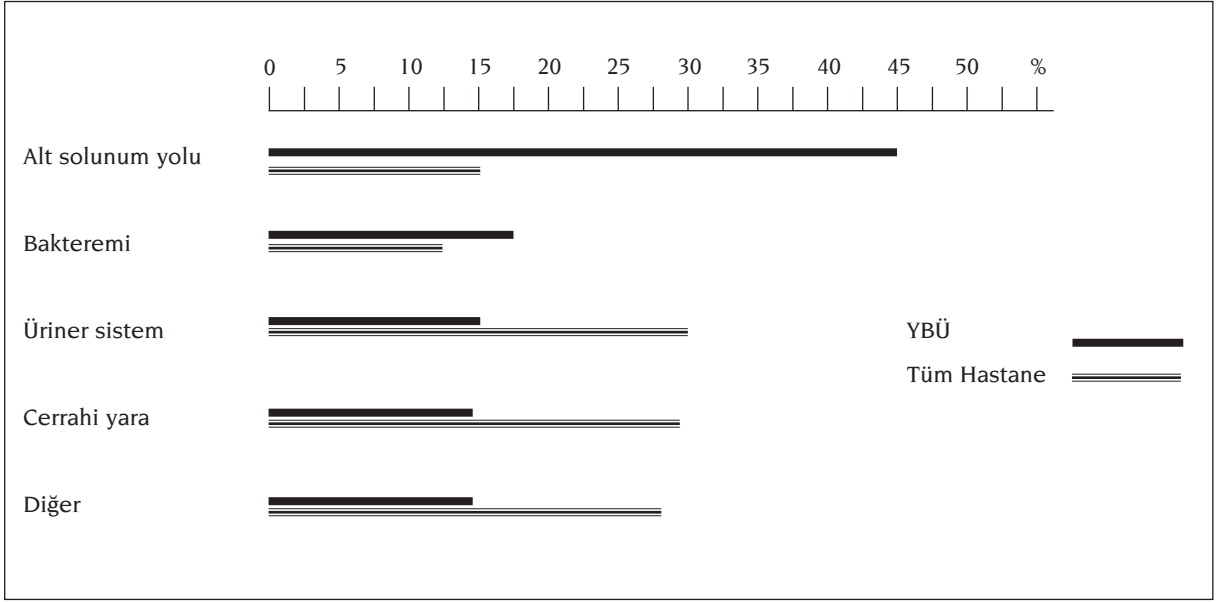
Doğal olarak sıklığa etki eden birçoğ risk fak-törü bulunmaktadır. Nozokomiyal pnömoni ho-mojen bir hastalık olarak algılanmamalıdır. Sıklı-đı ve klinik seyri etkileyen birçoğ risk faktörü bu-lunmaktadır (şekil 3). Bunlar;

Hastaya Ait Faktörler:

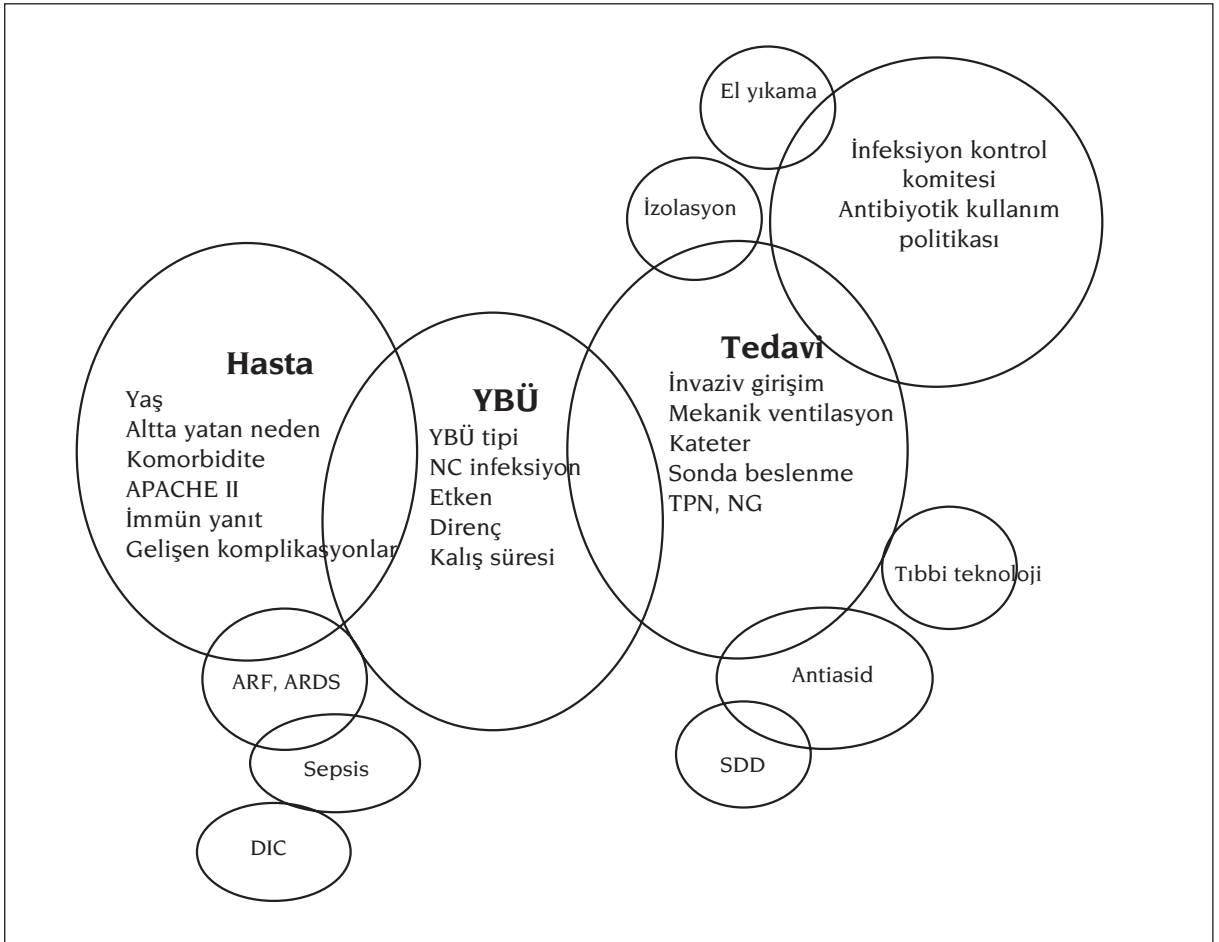
- Yaşlılık (60 yaş üzeri),
- Altta yatan hastalık,
- Pnömoninin ağırlığı,
- Gelişen komplikasyonlar (sepsis, ARDS, DIC, ARF),
- Pnömoninin gelişme zamanı (erken/geç).

Yattığı Birime Ait Faktörler:

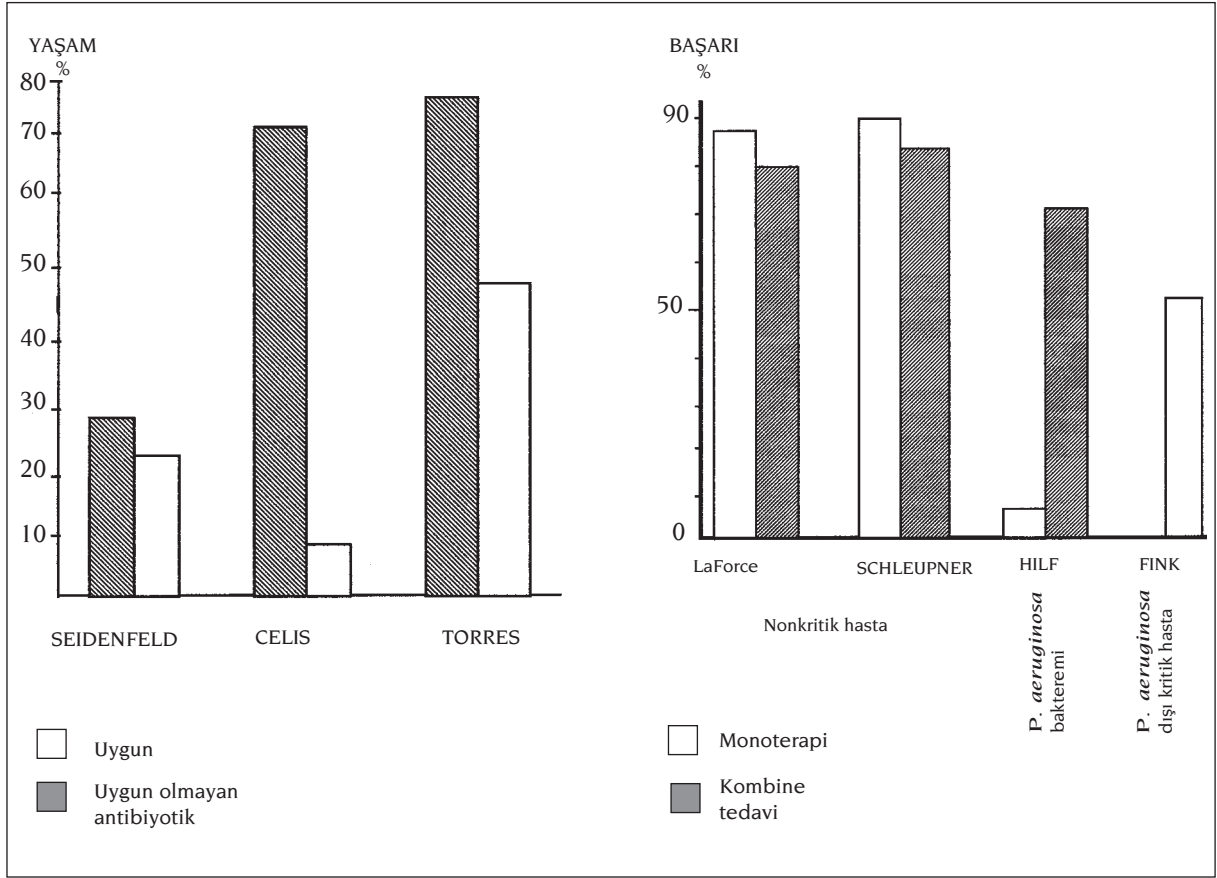
- Yoğun bakım ünitesinde kalış süresi (6 gün-den uzun süre),
- YBÜ'nün tipi (dahiliye, cerrahi, yenidoğan, anestezi YBÜ),



Şekil 2. YBÜ ve Tüm Hastanede Saptanan Nozokomiyal İnfeksiyonların Dağılımı.



Şekil 3. Risk Faktörleri



Şekil 4. Nozokomiyal Pnömoni Tedavi Sonuçları

- Etkenlerin sıklığı, direnç özellikleri,
- İnfeksiyon kontrol önlemlerinin etkin uygulanma durumu.

Uygulanan Tedavi ve İnvaziv İşlemlere Ait Faktörler:

- Entübasyon-mekanik ventilasyon,
- Trakeostomi,
- Kateter ve sonda uygulanması,
- Beslenme (nazogastrik/orogastrik sonda),
- Profilaksi (selektif gastrointestinal dekontaminasyon "SDD", antiasid uygulanması, vb),
- Önceden antibiyotik kullanımı,
- Sedasyon.

YAPILAN ÇEŞİTLİ ÇALIŞMALARDA NOZOKOMİYAL PNÖMONİ RİSK FAKTÖRLERİ

- Alta yatan hastalık,
- Hastanın bilinç küntlüğü veya kapanıklığı,
- Önceden antibiyotik kullanımı,
- İmmünsüpresyon,

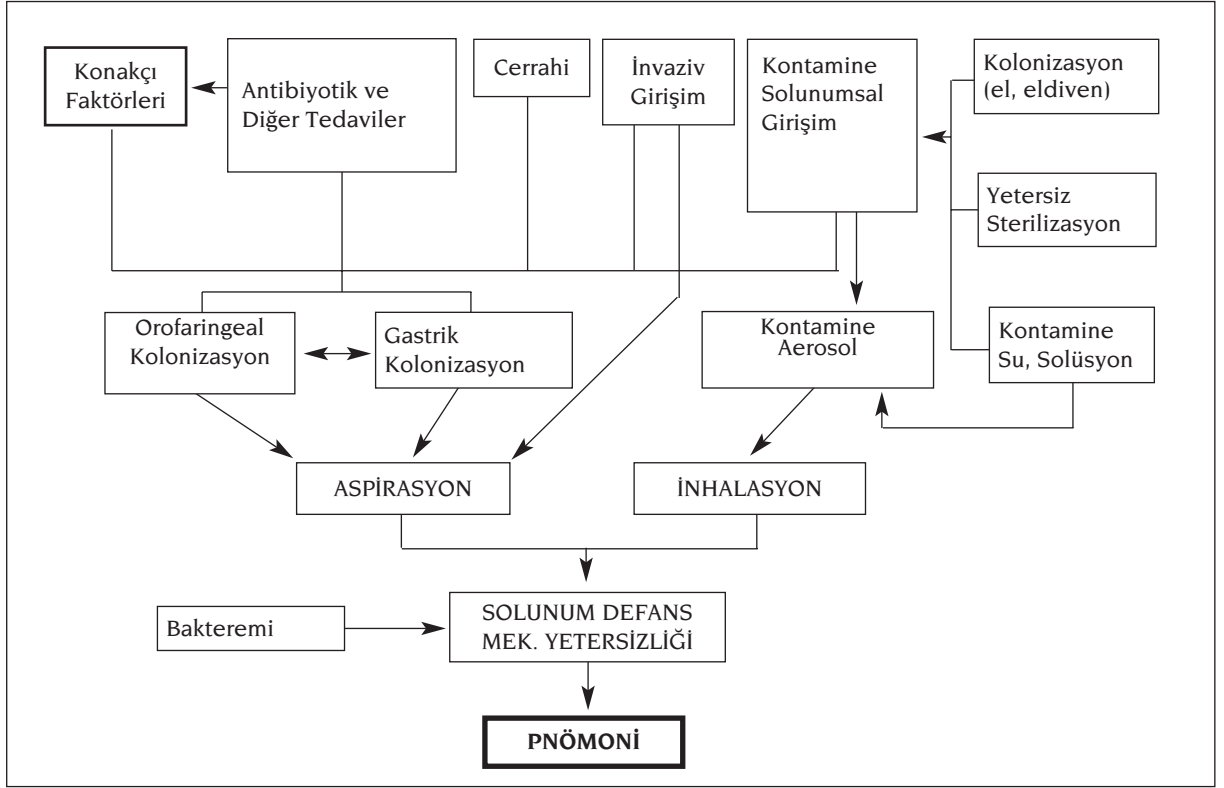
- Yaşlılık,
- Solunum sistemine yönelik girişimler (bronkoskopi, entübasyon),
- 6 günden daha uzun süreli mekanik ventilasyon uygulanması sayılabilir.

Pnömoninin ağırlığı, prognoz ve hastaya yaklaşımda önemlidir.

Ağır Pnömoni

- %90 oksijen saturasyonunu sağlamak için %35 oksijene gereksinim duyulması,
- Hızlı radyolojik ilerleme (kavitasyon, ampiyem, multilober ve yaygın tutulum),
- Sepsis bulgularının oluşması,
- YBÜ'de gelişen pnömoniler,
- Mekanik ventilasyona gereksinim ($PaO_2/Fi-O_2$ oranının 200'den küçük olması) kriterlerinden birinin varlığı olarak tanımlanmıştır.

YBÜ'ler hastane yataklarının %5-10'una sahip olmalarına karşın, nozokomiyal infeksiyonların %25'i YBÜ'lerde oluşmaktadır. YBÜ'lerin bir diğer



Şekil 5. Nozokomiyal Pnömoni Patogenezi.

özelliği ise, yatan hastaların %80'ine en az bir antibiyotik kullanılmasıdır. Sonuçta YBÜ'de yaşam desteğinin süratle oluşturulma çabaları ve tedavilerin düzenlenme uğraşları; çoklu antibiyotik direncinin oluşmuş olduğu ortamda uygulanmaktadır. Dirençli bakteriler yanında, fungal infeksiyonların da giderek arttığı literatür verilerinden anlaşılmaktadır. YBÜ'de yatan hastada, birden çok fungal infeksiyon oluşumunu kolaylaştıracak koşul bulunmakta veya yaratılmaktadır. Bunlar arasında; uzun süreli hospitalizasyon, geniş spektrumlu antibiyotik(ler) verilmesi, immünsüpresyon, total parenteral nütrisyon, kateeterizasyon, vb. sayılabilir. EPIC çalışması ve yurt içi çalışmalarda fungal infeksiyon sıklığı %15'e ulaşmaktadır (9,10).

Nozokomiyal pnömonide bakteremi sıklığı %4-38 olup ortalama sıklık %11'dir.

Yapılan çeşitli çalışmalarda; nozokomiyal pnömoni, ortalama hastanede yatış süresini 5.9 gün uzatmaktadır. Bu konuda diğer verilerde, yatış süresinin 2-4 misli uzadığı ve ortalama 5600 Amerikan doları ilave maliyet artışına neden olduğu bildirilmektedir.

Doğal ki en ciddi sonuç mortaliteye olan etkidir. Nozokomiyal infeksiyonlar içerisinde mortaliteyi direkt olarak etkileyen en önemli infeksiyondur. Genel olarak mortalite oranı %20-50 olarak belirtilmektedir. Ancak altta yatan hastalık, etkenin virulansı, gelişen komplikasyonlar ve tedavinin uygunluğu (zamanlama, uygun seçim, uygun kombine veya monoterapi, uygun doz süre) mortaliteyi etkilemektedir (Şekil 4).

Pseudomonas bakteremisinde, monoterapi uygulandığında mortalite %88, kombine tedavide ise %32 olarak saptanmıştır. Benzer sonuçlar *Klebsiella* bakteremisinde de rapor edilmiştir.

Hastanın önceden antibiyotik kullanması, ciddi risk faktörü olarak kabul edilmelidir. Dirençli etkenler ile infeksiyon gelişimi ve süperinfeksiyon gelişimi nedeniyle önceden antibiyotik kullanımı prognozu olumsuz yönden etkilemektedir. Ayrıca tanısız yaklaşımda daha detaylı aktarılan kantitatif kültür elde etmeye yönelik invaziv girişimler sonucunda elde edilen materyallerde, etkenin üretilmemesi sonucuyla karşılaşılmaktadır. Yakın zamanda antibiyotik alan hastalarda, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter*

bacter spp. sıklığı %65 olarak saptanmış ve bu grupta mortalite oranının %83 olduğu, önceden antibiyotik uygulanmayan grupta ise mortalite oranının %43 olduğu rapor edilmiştir.

Bronkoalveolar lavaj ve korunmuş fırçalama yöntemi ile elde edilen materyalin kültüründe bakteri üretilme oranında ise işlemde 24 saat önce antibiyotik başlanmış grupta %40, 48 saat önceden antibiyotik başlanmış grupta ise %65 sıklığında kültürde üreme saptanmamıştır. Başka bir çalışmada ise %88 sıklığında kültür negatifliği elde edilmiştir. Uygun tedavi olanağının ortadan kalkması nedeniyle prognozun olumsuz etkileneceği aşikardır. Profilaksi amaçlı uygulanan selektif gastrointestinal dekontaminasyon yaklaşımı bu açıdan değerlendirilmelidir.

Bir çalışmada ise ventilatöre ikincil gelişen pnömonide, korunmuş fırçalama yöntemi ile elde edilen materyalin (10^3 cfu/ml) kantitatif kültüründe elde edilen etkenlerin %82'sinin hastanın almakta olduğu antibiyotiklere dirençli olduğu saptanmıştır.

1000 otopsi verisine göre, hastanedeki ölümlerin %7.5'inden nozokomiyal pnömoni sorumludur.

Yapılan çalışmalarda; etken *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. durumunda mortalite %43 iken, diğer etkenlerde %27 bulunmuştur. VAP'da mortalite %70'e ulaşabilmektedir. YBÜ NC pnömonide, mortalite 2-10 misli daha yüksektir.

PATOGENEZ

Hastane servisi veya yoğun bakım ünitesinde yatan hastada infeksiyon;

- Primer endojen,
- Sekonder endojen,
- Eksojen kaynaklı oluşmaktadır.

Primer endojen yolda; hastaneye yatış sırasında mevcut olan etken,

Sekonder endojen yolda; hastaneye yatış sırasında bulunmayan, ancak yattığı birimde kolonize olan etken,

Eksojen kaynaklı ise taşıyıcılık söz konusu olmadan, eksternal yolla ulaşan etken ifade edilmektedir (11).

Hastaneye yatırılan hastaların, ilgili birimin florasını oluşturan mikroorganizmalar ile kolonize olduğu bilinmektedir. Kolonizasyonda konak

solunum defans mekanizmalarının bozulması, önceden akciğer hastalığının varlığı ve uygulanan invaziv işlemlerin rolü olduğu gibi, sağlık personelinin el yıkama alışkanlığına uyum yetersizliği de önemli rol oynamaktadır. (*Korunma kısmında detaylı aktarılmıştır.*)

Orofaringeal ve gastrik kolonize etkenlerin aspirasyonu patogeneizde önemlidir. Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda etkenin direkt inokülasyonu veya nebulizatör tedavisinde, etkeni içeren 3.5 mikrondan küçük partiküllerin direkt alveole kadar ulaşması diğer patogenetik faktörleri oluşturur (Şekil 5).

Destek tedavisi amacıyla uygulanan yaklaşımlardan enteral beslenme; immün yanıt oluşmasında ve surfaktan yapımında yapı taşlarının

Tablo 1. Nozokomiyal Pnömonide Sık Saptanan Etkenler.

ETKEN	SIKLIK %
Erken gelişen pnömoni	
<i>S. pneumoniae</i>	5-20
<i>H. influenzae</i>	< 5-15
Geç gelişen pnömoni	
Aerobik gram negatif basil	20-60
<i>P. aeruginosa</i>	
<i>Acinetobacter</i> spp.	
<i>K. pneumoniae</i>	
<i>S. marcescens</i>	
<i>E. coli</i>	
Gram pozitif koklar	20-40
<i>S. aureus</i>	
Erken ve geç gelişen pnömoni	
Anaerobik bakteriler	0-35
<i>Legionella pneumophila</i>	0-10
<i>M. tuberculosis</i>	< 1
Virüs	
Influenza A ve B	< 1
Respiratory syncytial virus	< 1
Fungus/Protozoa	
<i>Aspergillus</i>	< 1
<i>Candida</i> spp.	< 1
<i>P. carinii</i>	< 1

Tablo 2. 1986-1995 Yıllarında YBÜ-VAP Etkenlerinin Sıklığındaki Değişiklikler (NNIS verileri).

PATOJEN	SIKLIK %			
	1986-1989		1990-1995	
Gram negatif patojenler	7038	75.8	15.388	67.1
<i>P. aeruginosa</i>		19.5		17.9
<i>Enterobacter</i> spp.		11.7		11.6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		5.4		6.9
<i>Acinetobacter</i> spp.		5.0		5.1
<i>Haemophilus influenzae</i>		5.7		4.6
<i>E. coli</i>		5.1		4.1
<i>Serratia marcescens</i>		4.7		3.9
<i>Proteus mirabilis</i>		3.6		2.1
<i>Citrobacter</i> spp.		1.6		1.4
Gram pozitif patojenler	1968	21.2	5580	24.3
<i>S. aureus</i>		15.0		18.1
<i>Enterococcus</i> spp.		1.8		1.7
Koagülaz negatif <i>Staphylococcus</i>		1.2		1.5
<i>S. pneumoniae</i>		1.7		1.3
Fungal Patojenler	468	5.0	1477	6.4

yerine konulmasında önemlidir. Bu amaçla uygulanan nazogastrik (NG) sondanın, gastrik içeriğin reflüsüne ve kolonize etkenlerin mikroaspirasyonu ve nozokomiyal sinüzit gelişimine neden olduğu bilinmektedir. Bir çalışmada NG sonda uygulanan hastalarda sinüzit sıklığı %67 olarak saptanmıştır. Bu nedenle entübasyonun ve sonda uygulamasının oral yolla yapılması önerilmektedir.

NG sonda ile enteral beslenmede uygulanması gereken diğer öneriler ise: hasta pozisyonunun 45°-yarı oturur pozisyona getirilmesi ve enteral beslenmenin mide boşalma zamanını gözeterek şekilde, aralıklı uygulanmasıdır. Böylece aspirasyon riski azaltılabilmektedir.

YBÜ hastalarında oluşabilecek stres ülseri kanamasının profilaksisi amacıyla kullanılacak ajanlar kıyaslandığında; mide asiditesinin önemli defans mekanizmalarından olduğu ve mide asidinin korunması durumunda kolonizasyon oranının azaldığı saptanmıştır. H₂ reseptör blokeri veya antiasid tedavisi ile, mide sıvısı pH = 6 olduğunda; ml'de 100 milyon organizma sayısına ulaşan kolonizasyon rapor edilmiştir. Etkenlerin

çoğu gram negatif enterik çomaklardan oluşmaktadır. Bir çalışmada ise, YBÜ hastalarında, stres ülser kanaması oranı %1 sıklığında olduğundan, stres ülser kanamasına yönelik yaklaşımın tartışılması gerektiği vurgulanmaktadır. Ancak klasik bilgiler doğrultusunda, bu amaçla sukralfat kullanılması önerilmektedir.

Kritik hastalarda kolonizasyon hızı %73 olarak saptanmıştır. Kolonize olguların %23'ünde, kolonize olmayan olguların ise %3.3'ünde pnömoni geliştiği saptanmıştır.

Korunma bölümünde de vurgulanacağı üzere, hastane personelinin hastayla temas öncesi ve sonrası el yıkama alışkanlığının yerleştirilmesi, nozokomiyal enfeksiyonlardan korunmada önemli hedeflerden biri olmalıdır.

ETKENLER

Değişik hastanelerde veya aynı hastanenin değişik birimlerinde, farklılıklar olabilmektedir. Ayrıca hasta popülasyonuna ve diagnostik yaklaşıma göre farklılıklar saptanabilir. Bakteriler en sık etkenleri oluşturmalarına karşın (%90), daha az sıklıkla virüs, atipik pnömoni etkenleri ve fungal etkenler de sorumlu olabilir. En sık saptanan

etken olan bakteriler, endojen flora, diğer hastalar, hastane personeli ve kontamine aletler yolu ile hastalık oluşturlar. Pnömoni oluşum zamanlaması ve hastanın önceden antibiyotik kullanımı da etkenlerin sıklığını etkilemektedir (1,4,6).

Hastaneye yatışı izleyen ilk 4 gün içerisinde oluşan pnömoni; erken, 5. gün ve daha sonra oluşan pnömoni ise geç gelişen pnömoni olarak isimlendirilir (Tablo 1).

Erken pnömonide; toplum kökenli pnömoni etkenleri: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, metisilin duyarlı *S. aureus*, *Legionella pneumophila* ve altta yatan hastalık durumunda, daha az sıklıkla gram negatif bakteriler saptanırken, geç pnömonide; *Klebsiella* veya *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus* en sık saptanan etkenlerdir. Gram negatif basiller %60 sıklığında saptanmaktadır.

Metisilin dirençli *S. aureus*, steroid kullanımı, 6 günden fazla süreli mekanik ventilasyon ve önceden akciğer sorunu olan hastalarda daha sık saptanmaktadır.

Ventilatöre ikincil nozokomiyal pnömoninin %20-40 sıklığında polimikrobiyal olduğu bilinmektedir.

Nozokomiyal pnömonide saptanan etkenlere yönelik çalışmaların sonuçları Tablo 2'de belirtilmiştir.

EPIC çalışmasında (The Prevalence of Nosocomial Infection in Intensive Care Units in Europe) 17 batı Avrupa ülkesinde, 1417 YBÜ'ye yatırılan (%35'i eğitim hastanesi) 10038 erişkin hastayı içeren çalışma verilerine göre YBÜ hastalarının %21'inde en az bir infeksiyon geliştiği, gelişen infeksiyonlar içerisinde %47 sıklığı ile nozokomiyal pnömoninin ilk sırayı aldığı saptanmıştır.

Etkenlerin saptanmasında, en ciddi sorunlardan biri, balgam veya transtrakeal aspirat kültürünün tanıda yerinin kısıtlı olmasıdır. Yapılan çalışmalarda, aynı hastada yapılan transtrakeal aspirat kültürü ve akciğer biyopsi materyali kültürü sonuçlarının değerlendirilmesinde aynı etkenin saptanma oranı %50'nin altındadır.

Bu nedenle doğru etken ve spesifik tedavi için tanısız yaklaşımda belirtildiği üzere, kantitatif kültür kullanılmalıdır. Transbronşiyal sekresyon kültüründe eşik değer olarak 10⁶ etken/ml kabul edilmelidir (12).

İnvaziv işlemler, elde edilen materyalde kantitatif kültür saptanabilecek ise yapılmalıdır.

Hasta verilerinin değerlendirilmesinde, kolonizasyon ve infeksiyon ayırımı yapılmalıdır.

Nozokomiyal pnömoni tanısı konulup, gerekli laboratuvar yaklaşımları tamamlandıktan sonra, en uygun empirik antibiyotik tedavisinin başlanması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Francioli P, Chastre J, Langer M, Santos JJ, Shah PM, Torres A. Ventilator-associated pneumonia-Understanding epidemiology and pathogenesis to guide prevention and therapy. Clin Microbiol Infect 1997;3(suppl 1):61-76.
2. George DL. Nosocomial pneumonia, In: Mayhall CG (ed). Hospital Epidemiology and Infection Control, Williams and Wilkins, Baltimore, 1996: 175-95.
3. Burke AC, Shea KW. Fever in the intensive care unit. Inf Dis Clin N Amer 1996;10(1):185-209.
4. Fridkin SK, Welbel SF, Weinstein RA. Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit. Inf Dis Clin N Amer 1997;(2): 479-96.
5. Mayhall CG. Nosocomial pneumonia-Diagnosis and Prevention. Inf Dis Clin N Amer 1997;11(2):427-57.
6. Craven DE, Steger KA. Epidemiology of nosocomial pneumonia. Chest 1995;108(2):1-16.
7. Trilla A. Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive care units. Intensive Care Med 1994;20:1-4.
8. Spencer RC. Epidemiology of infection in ICU. Intensive Care Med 1994;20(Suppl 4):2-6.
9. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. JAMA 1995;274(8):639-44.
10. Akkuş N, Biberoğlu K, Tarhan O. Yoğun Bakım Ünitesinde infeksiyon risk faktörleri: Dokuz Eylül Üniv. Tıp Fak. Deneyimi. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 1997;1(2):101-5.
11. Murray AE, Chambers JJ, van Saene HK. Infections in patients requiring ventilation in intensive care: application of a new classification. Clin Microbiol Infect 1998;4(2):94-9.
12. Chastre J, Fagon JY, Trouillet JL. Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit. Clin Infect Dis 1995;2(Suppl 3):226-37.

YAZIŞMA ADRESİ:

Prof. Dr. Kadir BİBEROĞLU

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İZMİR