

## Nozokomiyal Pnömoni:

# Nozokomiyal Pnömoni Nasıl Tedavi Edilir? Prognozu Belirleyen Faktörler Nelerdir?

Dr. Halis AKALIN\*

\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

Hastane kökenli pnömoni (HKP) hastane infeksiyonlarının %15-20'sini oluşturmakta ve hastane infeksiyonları içerisinde 2. sırayı almaktadır. HKP hastanede kalış süresini 7-10 gün uzatmakta ve mortalite oranı %20-60 arasında değişmektedir (1-4).

Ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) mekanik ventilasyon (MV) desteğindeki entübe bir hastada gelişen HKP'dir ve yoğun bakım ünitelerinde en sık görülen hastane infeksiyonudur. Entübe edilen hastalarda pnömoni insidansı 4-21 kat artmaktadır. VİP insidansı 1000 ventilatör gününe 5.8-24.1 arasında değişmektedir (5,6).

VİP gelişen hastalarda, MV desteğinde olup pnömoni gelişmeyen hastalara göre mortalite 2-2.5 kat daha fazladır. VİP'e atfedilen mortalite oranı %27-33 arasındadır (1,7).

Altta yatan hastalığın ciddiyeti, bazı mikroorganizmalar için spesifik risk faktörlerinin bulunması, daha önce antibiyotik alımı ve pnömoni gelişmesi öncesi hastanede yatış süresi etyolojisi önemli ölçüde etkilemektedir. Bu faktörlerin dikkate alınması en olası mikroorganizmanın

tahmini ve empirik tedavinin düzenlenmesi konusunda yardımcı olmaktadır (7-9).

Hastaneye yatıştan itibaren ilk 4 gün içinde ortaya çıkan pnömonilerle (erken dönem), daha sonraki dönemde ortaya çıkan (geç dönem) pnömonilerin etkenleri arasında farklılıklar mevcuttur (10).

**1. Erken dönem pnömoniler:** Bu gruptaki hastalarda sıklıkla etkenler enterik gram-negatif çomaklar, *Staphylococcus aureus* (metisilin duyarlı), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Streptococcus pneumoniae* (temel mikroorganizmalar)'dır (Tablo 1).

Ayrıca bazı risk faktörlerinin varlığında aşağıdaki mikroorganizmalar da etyolojide düşünülmelidir:

- Aspire etmiş veya torakoabdominal cerrahi girişim geçirmiş bir hastada anaerobik bakteriler,
- Diyabet, koma, kafa travması, kronik böbrek yetmezliği intravenöz ilaç kullanımı ve yakın zamanda influenza geçirme öyküsü bulunanlarda *S. aureus* (metisilin duyarlı, eğer önceden antibiyotik alımı varsa metisilin dirençli olabilir),
- Yüksek doz kortikosteroid kullanan bir olguda *Legionella pneumophila*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Aspergillus* türleri,
- Kronik akciğer hastalığı (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, bronşiektazi, kistik fibroz) olanlarda *P. aeruginosa*,

**Tablo 1. HKP'de Rol Oynayan Mikroorganizmalar.**

Erken dönem	Geç dönem	Diğerleri
<i>S. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Anaerobik bakteriler
<i>H. influenzae</i>	<i>Enterobacter</i> spp.	<i>L. pneumophila</i>
<i>M. catarrhalis</i>	<i>Acinetobacter</i> spp.	İnfluenza A ve B
<i>S. aureus</i>	<i>K. pneumoniae</i>	RSV
Gram-negatif çomaklar	<i>S. marcescens</i>	Mantarlar
	<i>E. coli</i>	
	Diğer gram-negatif çomaklar	
	<i>S. aureus</i> *	

\* MRSA olabilir (hastanın bulunduğu hastane veya yoğun bakım ünitesindeki görülme sıklığı bilinmemelidir).

• Hastanın önceden antibiyotik kullanımı ya da uzun süreden beri hastanede yatması, pnömoninin yoğun bakım ünitesinde gelişmesi *P. aeruginosa* ve metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) gibi dirençli mikroorganizmaların etken olma olasılığını düşündürmelidir.

**2. Geç dönem pnömoniler:** Hasta geç dönemdeyse *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. ve MRSA gibi dirençli mikroorganizmalar mutlaka etken olarak düşünülmelidir (Tablo 1).

**3. Ventilatörle ilişkili pnömoni:** Erken dönem pnömonilerle geç dönem pnömoniler arasındaki etkenlerde burada da farklılıklar mevcuttur (Tablo 1) (10-14).

MV tedavisinin ilk 4 günü oluşan VİP (erken dönem)'te sıklıkla etken *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* (metisilin duyarlı), enterik gram-negatif çomaklar ve *M. catarrhalis*'dir. MV tedavisinin 5. ve daha sonraki günlerinde oluşan VİP (geç dönem)'te ise sıklıkla etkenler *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp. veya MRSA'dır (9-11).

Bununla birlikte MV tedavisinin ilk 5 veya ilk 7 gününün erken dönem olarak alınmasını destekleyen çalışmalar da mevcuttur. Dirençli etkenlerle karşılaşma olasılığı önceden antibiyotik alan bir hastada her iki dönemde de artmaktadır (15,16).

VİP sıklıkla polimikrobiyaldir. VİP'te anaeroplara rolü tartışmalı olmakla birlikte, Dore ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, 130 VİP atağının %23'ünde anaeroplara da etken olarak katıldıkları saptanmıştır. Anaeroplara, orotrakeal olarak entübe edilen hastalarda ve ilk 5 günde gelişen VİP'te daha sık olarak saptanmıştır (17,18).

HKP'ler pnömoninin şiddetine göre hafif-orta ve ağır pnömoni olmak üzere 2 gruba ayrılır. HKP olan bir hastada aşağıdaki durumlardan biri mevcutsa ağır pnömoni olarak kabul edilir:

1. Yoğun bakım ünitesine alınma,
  2. Solunum yetmezliği (MV'ye gereksinim ve ya oksijen saturasyonunu %90'ın üzerinde tutmak için %35'in üzerinde oksijen gerekliliği),
  3. Hızlı radyolojik ilerleme, multilober pnömoni veya akciğer infiltrasyonlarında kaviteleşme,
  4. Hipotansiyon ve/veya organ yetmezliği ile birlikte ağır sepsis bulguları;
- Şok (sistolik basınç < 90 mmHg veya diastolik basınç < 60 mmHg),
  - Dört saatten fazla vazopresör ihtiyacı,
  - İdrar miktarı < 20 mL/saat veya 4 saatlik total idrar miktarı < 80 mL,
  - Diyaliz gerektiren akut renal yetmezlik (9).

Yoğun bakım ünitesinde MV desteğindeki hastalarda gelişen tüm pnömoniler ağır pnömoni olarak değerlendirilmelidir (7,8). Ağır pnömoni kriterlerini taşımayan olgular ise hafif ve orta dereceli HKP olarak değerlendirilir.

#### **HASTANE KÖKENLİ PNÖMONİDE ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ**

Özellikle VİP tanısı oldukça zordur ve uygun tanı stratejisi için görüş birliği yoktur (19). İnvaziv veya noninvaziv teknikle alınan alt solunum yolu örneğinin kültür-antibiyoqram sonucuna göre antibiyotik tedavisi başlanması, tedaviyi geciktirmekte ve prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Bundan dolayı, çoğu zaman empirik

tedaviye başlamak gerekmektedir. Empirik antibiyotik tedavisinin uygunluğunun ve mümkün olduğunca erken başlanmasının mortaliteyi azaltıcı etkisi yapılan çalışmalarda açık olarak gösterilmiştir (20-22).

Alt solunum yolu örneğinin Gram boyalı incelemesi antibiyotik seçiminde yol gösterici olabilir. Antibiyotik almamış bir hastada endotrakeal aspiratın Gram boyalı incelemesinde stafilokok morfolojisini destekleyen gram-pozitif kokların bulunmaması büyük olasılıkla stafilokok pnömonisini ekarte ettirir. Blot ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, endotrakeal aspiratın Gram boyalı incelemesinde bakteri görülmemesinin VİP tanısı için negatif prediktif değerini oldukça yüksek olarak saptamışlardır(23,24). Burada dikkat edilmesi gereken nokta, 100'lük büyütmede Gram boyalı incelemede her alanda skuamöz epitel hücreleri (SEC)'nin 10'un altında ve PNL sayısının 25'in üzerinde olmasıdır. Bu üst solunum yolları ile kontamine olmamış ve pürülan bir örneği gösterir (25).

Türk Toraks Derneği Pnömoniler Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre, HKP empirik tedavisi pnömoninin erken veya geç dönemde ortaya çıkması temel alınarak hazırlanmıştır. Erken dönem pnömoni olgularındaki antibiyotik seçenekleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Bazı mikroorganizmaların etken olması için zemin hazırlayan durumların varlığına göre tedavi modifiye edilebilir (Tablo 3).

Geç dönemde gelişen ve yoğun bakım ünitesinde bulunma, MV'yi gerektiren solunum yetmezliği, ağır sepsis bulguları, 3 günden uzun süre antibiyotik kullanımı ve radyolojik olarak multilober veya yaygın tutulum, akciğer infiltrasyonlarında progresyon, kavitasyon, plevral efüzyon, ampiyem gibi risk faktörlerinin olduğu pnömonilerde bir aminoglikozid veya kinolon ile geniş-spektrumlu beta-laktam antibiyotikler grubundan birini içeren kombine antibiyotik tedavisi önerilmektedir (Tablo 4). Geç dönemde gelişen ve yukarıdaki risk faktörlerinin olmadığı bir hastada ise anti-*Pseudomonas* olmayan 3. kuşak sefalosporin (veya aminoglikozid veya bir kinolon ile kombine edilerek) veya bir kinolon (siprofloksasin, ofloksasin) verilebilir (8).

VİP'te; erken dönem ve risk faktörleri olmayan bir hastada temel mikroorganizmalar için önerilen tedavi yeterlidir (Tablo 2). Risk faktör-

**Tablo 2. Erken Dönem HKP'de Antibiyotik Seçenekleri.**

• İkinci kuşak sefalosporinler
Sefuroksim
• Üçüncü kuşak sefalosporinler (anti- <i>Pseudomonas</i> olmayan)
Sefotaksim
Seftizoksım
Seftriakson
Sefodizim
• Beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin
Sulbaktam/ampisilin
Amoksisilin/klavulanik asit
• Penisilin allerjisi varsa
Kinolon veya
Klindamisin + aztreonam

**Tablo 3. Bazı Mikroorganizmaların Etken Olmasına Zemin Hazırlayan Durumların Olduğu HKP'de Tedaviye Eklenmesi Gereken Antibiyotikler.**

Anaeroplara*	Klindamisin
	Sulbaktam/ampisilin
	Ornidazol
	Metronidazol
<i>S. aureus</i> **	Vankomisin
	Teikoplanin
<i>Legionella</i> spp.	Kinolon
	Makrolid
* Eğer kullanılan antibiyotiğin antianaerop etkisi yoksa	
** MRSA olasılığı kalkıncaya kadar	

leri olan veya geç dönem VİP'te ise, Tablo 4'de önerilen seçenekler geçerlidir (8).

Tüm bu önerilerin empirik tedavi seçenekleri oldukları gözardı edilmemelidir. Yapılan çalışmalarda, HKP etkenlerinin her hastaneye göre farklılıklar gösterdiği saptanmıştır (26-28). Özellikle endojen-ekzojen mikroorganizmalar için pnömoni gelişmesi öncesinde hastanede geçirilen zaman sınırı, bazı mikroorganizmaların etken olmasına zemin hazırlayan durumlar her hastane ve kliniğin kendi koşullarında mutlaka belirlen-

**Tablo 4. Geç Dönem ve Risk Faktörlerinin Olduğu HKP'de Antibiyotik Seçenekleri.**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bir kinolon (siprofloksasin, ofloksasin) veya aminoglikozid (amikasin, tobramisin, netilmisin) aşağıdakilerden biri ile kombine edilmelidir.</li> <li>• Anti-<i>Pseudomonas</i> etkili 3. veya 4. kuşak sefalosporinler <ul style="list-style-type: none"> <li>Seftazidim</li> <li>Sefoperazon/sulbaktam</li> <li>Sefepim</li> </ul> </li> <li>• Karbapenemler <ul style="list-style-type: none"> <li>İmipenem</li> <li>Meropenem</li> </ul> </li> </ul>
---

melidir. Burada en çok dikkat edilmesi gereken nokta, önceden antibiyotik almış hastalarda dirençli mikroorganizmalarla karşılaşma şansının kaçınılmaz olarak arttığıdır (15,16).

Özellikle geç dönem ve yoğun bakım ünitesinde gelişen pnömoniler için her hastane kendi epidemiyolojik verilerine göre empirik tedavi şemasını hazırlamalıdır. Genel kılavuzlar gözü kapalı olarak uygulanmamalıdır. Alvarez-Lerma ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, yoğun bakım ünitesinde gelişen pnömonide, Amerikan Toraks Derneği önerilerine göre düzenlenen empirik tedavide %43 oranında daha sonra değişiklik gerektiği saptanmıştır (29). Yoğun bakım ünitesinde gelişmiş, önceden antibiyotik almış veya uzun süre hastanede yatmış olan hastalarda gelişen HKP'de *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., MRSA, *Klebsiella* spp. veya *Stenotrophomonas maltophilia* gibi potansiyel olarak dirençli etkenlerle karşılaşma olasılığı oldukça yüksektir. Pnömoni gelişmesinden önceki 15 gün içinde antibiyotik kullanımı varsa, pnömoni etkeni olarak bu mikroorganizmalardan biri ile karşılaşma şansı 13 kat artmaktadır. MV süresinin 6 günü geçmesi, yine bu mikroorganizmalardan biri ile karşılaşma şansını 6 kat arttırmaktadır (16).

#### **Potansiyel Dirençli Mikroorganizmaların Neden Olduğu Hastane Kökenli Pnömonide Tedavi Nasıl Olmalıdır?**

***Pseudomonas aeruginosa*:** *P. aeruginosa*'nın neden olduğu HKP'de randomize kontrollü bir çalışma olmadığı için, optimal tedavi ortaya konulamamıştır. Bu konudaki bilgiler HKP çalışmalarının

daki *Pseudomonas* pnömonili hastalardan veya retrospektif çalışmalardan kaynaklanmaktadır (30).

Monoterapi alan hastalarda mortalite, tedavi başarısızlığı ve relaps oranları yüksektir ve ayrıca tedavi sırasında direnç gelişimi de gözardı edilemeyecek düzeydedir. Bu nedenlerden dolayı *P. aeruginosa* pnömonilerinde genellikle iki antibiyotik kombine edilerek kullanılır (31-35).

*P. aeruginosa*'ya karşı etkili beta-laktam antibiyotikler piperasilin, seftazidim, sefepim, sefpirom, imipenem, meropenem ve aztreonamdır. Aminoglikozidler içinde, gentamisine direnç en yüksek, amikasin ise en düşük orandadır ve tobramisin daha iyi intrensek aktivitesi vardır. Florokinolonlar içinde ise siprofloksasin en etkili olanıdır. *P. aeruginosa* infeksiyonlarında en yaygın kullanılan kombinasyon genellikle sinerjik etki gösteren beta-laktam ve aminoglikozid kombinasyonudur (36).

Son yıllarda, beta-laktam ve florokinolon kombinasyonu (siprofloksasin, levofloksasin) kullanımı da dikkate değer biçimde artmaktadır. Deneysel pnömoni modellerinde florokinolonlar ile beta-laktam antibiyotiklerin kombinasyonu sinerjik olarak bulunmuştur. Karbapenem ve florokinolon kombinasyonunun antagonistik etki yapabileceği böyle bir kombinasyon yapılırken gözden kaçırılmamalıdır. Kinolon ve aminoglikozid kombinasyonlarının ise daha çok aditif etki gösterdiği saptanmıştır (37-39).

*P. aeruginosa*'nın neden olduğu HKP'lerde seftazidim + amikasin ve seftazidim + tobramisin kombinasyonuna klinik yanıt sırasıyla %33 ve %50 olarak bulunmuştur. Bu çalışmalarda piperasilin/tazobaktam + aminoglikozid kombinasyonu seftazidim + aminoglikozid kombinasyonuna göre daha etkili bulunmuştur (40,41).

İmipenem ile imipenem + netilmisin kombinasyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada ise klinik yanıt açısından farklılık saptanmamış ve tedaviye aminoglikozid eklenmesinin tedavi sırasında direnç gelişimini önlemediği saptanmıştır (42).

***Acinetobacter baumannii*:** *Acinetobacter baumannii* son yıllarda hastane infeksiyonlarında ve özellikle VIP'te sık karşılaşılan etkenlerden biridir. *A. baumannii* pnömonilerinde mortalite oldukça yüksektir (43,44).

*A. baumannii* infeksiyonlarının tedavisi, bu mikroorganizmanın birçok antibiyotiğe dirençli olmalarından dolayı oldukça güçtür. Karbape-

nemler, sulbaktam ve kolistin en etkili antibiyotikler olarak görünmektedirler (45,46).

Ciddi *Acinetobacter* infeksiyonlarında kombinasyon tedavisi önerilmektedir. En sık kullanılan kombinasyon, düşük direnç oranları ve in vitro sinerji göstermesinden dolayı imipenem + amikasinidir. Seftazidim + aminoglikozid veya florokinolon kombinasyonu da etkili olabilir. İmipenem + siprofloksasin kombinasyonunun da in vitro ve in vivo aktivitesinin olduğu gösterilmiştir. Sefoperazon + sulbaktam kombinasyonu *A. baumannii*'ye oldukça etkilidir (45,47-49).

İmipenem ve meropeneme orta düzeyde dirençli *A. baumannii*'nin kullanıldığı in vitro çalışmalarda rifampisin + kolistin kombinasyonu sinerjik bulunmuştur (50).

İmipenem, tikarsilin ve sulbaktama duyarlı ve imipeneme orta düzeyde dirençli, sadece rifampisine duyarlı iki farklı *A. baumannii* suşunun kullanıldığı fare pnömoni modelinde, imipenem, tikarsilin ve sulbaktama duyarlı olan suşun neden olduğu pnömonide en yüksek yaşam oranı tikarsilin + klavulanik asit + sulbaktam kombinasyonu ile (%93), imipeneme orta düzeyde dirençli, rifampisine duyarlı suşun neden olduğu pnömonide ise en yüksek yaşam oranı imipenem + sulbaktam + rifampisin ve tikarsilin + klavulanik asit + sulbaktam + rifampisin (rifampin ve sulbaktam içeren rejimler) ile in vivo bakterisidal etki ise sadece imipenem + sulbaktam + rifampisin rejimi ile elde edilmiştir (51).

İmipenem, doksisisiklin ve amikasin duyarlı *A. baumannii*'nin kullanıldığı deneysel fare pnömoni modelinde ise imipenem + amikasin veya doksisisiklin + amikasin kombinasyonu imipenem monoterapisinden daha etkili bulunmamıştır. Bu çalışmada doksisisiklin + amikasin kombinasyonu in vitro olarak sinerjik etki göstermiştir (52).

Sulbaktama duyarlı *A. baumannii*'nin kullanıldığı deneysel pnömoni modelinde, sulbaktam imipenem kadar etkili bulunmuş, bir başka çalışmada ise levofloksasinin imipenem veya amikasin ile kombinasyonu, levofloksasin monoterapisinden daha etkili bulunmamıştır (53,54).

Klinik çalışmalara bakıldığında ise, olgu sayısı oldukça az olmakla birlikte HKP'de meropenem veya imipenem monoterapisi ile *A. baumannii* eradikasyonunun oldukça düşük oranlarda olmasıdır (35,55). Trakeobronşitli olgularda sulbaktam ve ampicilin/sulbaktam monoterapisi oldukça etkili bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca *A.*

*baumannii*'nin etken olduğu iki HKP olgusunun ampicilin/sulbaktam ile tedavi edildiği bildirilmiştir (56).

Piperasilin/tazobaktam + amikasin ve seftazidim + amikasin tedavilerine de tedavi sırasında direnç geliştiği ayrıca bildirilmiştir (40).

***Klebsiella spp.*:** Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) yapan *Klebsiella spp.* gibi mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde randomize kontrollü çalışmalar yoktur. Bu infeksiyonların optimal tedavisi için öneriler, in vitro sonuçlardan ve küçük olgu serilerinden kaynaklanmaktadır. Bu mikroorganizmalarla oluşan pnömoni gibi ciddi infeksiyonların tedavisinde karbapenemler ilk seçenek olarak önerilmektedir. Karbapenem ile başka gruptan bir antibiyotik kombinasyonunun karbapenem monoterapisine üstünlüğünü gösteren bir çalışma yoktur. Piperasilin/tazobaktam, tikarsilin/klavulanik asit, sefoperazon/sulbaktam gibi beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerinin güvenle kullanılmasını destekleyen çalışmalar yoktur. Ayrıca, piperasilin/tazobaktam gibi beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerine gittikçe artan direnç bildirilmektedir. Dördüncü kuşak bir sefalosporin olan sefepim GSBL'ye karşı 3. kuşak sefalosporinlerden daha dayanıklıdır. Bununla birlikte sefepimin güvenle kullanımını destekleyecek çalışmalar yoktur. Sefepimin bu tür infeksiyonlarda ilk tercih olarak kullanılmaması önerilmektedir. Sefepim ve amikasin ile bu mikroorganizmalara karşı in vitro sinerjik etki elde edilmiştir. Eğer sefepim kullanılacaksa yüksek dozda ve aminoglikozidlerle kombine edilerek kullanılması önerilmektedir (57,58).

***Stenotrophomonas maltophilia*:** Ciddi *S. maltophilia* infeksiyonlarının tedavisinde ise TMP/SMX + tikarsilin/klavulanik asit veya 3. kuşak sefalosporin kombinasyonu ya da TMP/SMX + minosiklin + tikarsilin/klavulanik asit kullanılabilir (59,60).

**Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA):** MRSA pnömonilerinde tedavi için standart antibiyotikler vankomisin ve teikoplanin gibi glikopeptidlerdir. Linezolid ve quinupristin/dalfopristin ile yapılan çalışmalarda, bu antibiyotiklerin vankomisin kadar etkili olduğu gösterilmiştir. MRSA pnömonilerinde vankomisinle tedavi edilen hastalardaki yüksek mortaliteden dolayı vankomisin + rifampisin kombinasyonu önerilmektedir (61-64).

## HASTANE KÖKENLİ PNÖMONİDE ETKİLİ ANTİBİYOTİK SEÇİMİ

Pnömonide antibiyotik tedavisinin etkili olabilmesi için, kullanılan antibiyotığın infeksiyon yerine yeteri kadar ( $\geq$  MİK) ulaşması gereklidir. Bazı antibiyotiklerin bronşiyal sekresyon/serum oranları; penisilinler için 0.05, sefalosporinler için 0.25, florokinolonlar için 0.8-2 ve aminoglikozidler için 0.2-0.6 olarak saptanmıştır. İnflamasyon ve/veya mekanik hasar varlığında, membran permeabilitesi artışından dolayı bu oranlar değişebilir. Beta-laktamlar gibi membranları zor geçen antibiyotiklerin geçişi artabilir (65).

Kombinasyon tedavisinde beta-laktamlarla birlikte en sık kullandığımız aminoglikozid grubu antibiyotikler açısından bakıldığında; aminoglikozidler bazı dirençli gram-negatif çomaklara beta-laktamlardan daha etkilidirler. Aminoglikozidlerin bakterisidal olması, konsantrasyona bağımlı öldürme hızları, postantibiyotik etkileri ve beta-laktam antibiyotiklerle sinerji göstermeleri bu grubun açık avantajlarıdır. Bununla birlikte infekte dokuya geçişi eradikasyon için yeterli olmayabilir ve infeksiyon yerinin düşük pH'sında inaktive olabilirler (66).

## HASTANE KÖKENLİ PNÖMONİDE TEDAVİ SÜRESİ

HKP'de optimal tedavi sürelerini belirleyen prospektif bir çalışma bulunmamaktadır. Metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA), *H. influenzae* gibi mikroorganizmaların neden olduğu HKP'de 7-10 günlük tedavi süresinin tedavi başarısı %95 civarındadır. *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. gibi mikroorganizmaların neden olduğu pnömonilerde, multilober tutulum, kaviteleşme, nekrotizan pnömoni durumunda, hastanın ileri derecede debil olduğu ve malnütrisyondan olduğu durumlarda tedavi süresi en az 14-21 gün olarak önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda tedavi süresinin kısaltılması da hedeflenmektedir. Önerilen tedavi süresi genellikle 10-14 gün arasında değişmektedir. Çoğu hastada yeterli klinik yanıt sağlamak için 5-7 günlük tedavi gereklidir. Daha uzun süreli tedavinin yarar ve zararları tam olarak ortaya konulamamakla birlikte, uzun süreli tedavinin direnç problemini arttıracakı kuşkusuzdur. Sonuçta, tedavi süresi mutlaka pnömoninin ağırlığı, klinik yanıtın alınması için geçen süre ve etken mikroorganizmaya göre bireyselleştirilmelidir (9,67,68).

## HASTANE KÖKENLİ PNÖMONİDE TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TEDAVİ BAŞARISIZLIĞINDA YAPILMASI GEREKENLER

Empirik tedavi başladıktan sonra hastada tedaviye yanıtın izlenmesi gereklidir. Hastanın tedaviye yanıtını izlemek için klinik parametreler (ateş, lökositoz, balgam veya derin endotrakeal aspirat veya bronkoskopik tekniklerle alınmış alt solunum yolu örneğinin miktarı, pürülansı ve kan gazları) ve mikrobiyolojik incelemeler kullanılır. Klinik parametreler kullanıldığında, klinik yanıtın olup olmadığı ilk 48-72 saat içinde nadiren anlaşılabilir ve anlaşılabilmesi, dirençli bir mikroorganizmanın etken olduğu durumda veya hastanın altta yatan ağır bir hastalığının varlığında daha da gecikebilir. Empirik antibiyotik tedavisi, belirgin klinik kötüleşme veya tedaviye dirençli bakteri elde edilmesi nedenleri dışında ilk 48-72 saatte değiştirilmemelidir. Mikrobiyolojik incelemelerin tekrarlanmasının önemi VIP'te daha iyi anlaşılmıştır. Eğer bakteriyolojik yanıt varsa bu kantitatif kültür sonuçlarına yansımaktadır. Klinik yanıt bakteriyolojik yanıtta daha geç gelmektedir (8,67,69).

Montravers ve arkadaşlarının VIP'li hastalarda yaptıkları bir çalışmada; tüm hastalardan başlangıçta ve tedavinin 72. saatinde korunmuş fırça tekniği [protected brush specimen (PBS)] ile alt solunum yolu örneği alınmış ve kantitatif olarak değerlendirilmiştir. Yetmişikinci saatteki üremeleri 1000 cfu/mL'nin altında olan hastalarda tedavi başarısızlığı %7 iken, 1000 cfu/mL'nin üstünde olan hastalarda %56 olarak bulunmuştur (70).

Radyolojik iyileşme klinik iyileşmenin gerisinde kalmakta ve tedaviye yön vermesi açısından erken dönemde kullanılmamaktadır. Tedavinin erken döneminde radyolojik progresyon görülebilir. Ancak, klinik düzleme olmaksızın akciğer grafisinde multilober tutulum şeklinde progresyon, 48 saat içerisinde infiltrasyonun sayı ve boyutunda artma, kaviteleşme, plevral efüzyon gelişmesi kötüye gidiş ve tedaviye yanıtızsızlık olarak değerlendirilmelidir.

## Hastane Kökenli Pnömonide Tedavide Başarısızlık Nedenleri

- Pnömoni tanısı doğru olmayabilir. İnfeksiyon dışı (atelektazi, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner emboli, pulmoner hemoraji, travma

sonrası akciğer kontüzyonu, ilaç reaksiyonu, erişkin respiratuar distres sendromu) nedenler gözden geçirilmelidir.

- Konak faktörleri yanıtın gecikmesinde rol oynayabilir. Bunlar; uzamış MV, altta yatan ölümcül hastalıklar, önceden antibiyotik alımı, yakın zamanda pnömoni geçirilmiş olması, 60 yaşın üzerinde olmak, kronik akciğer hastalığı olması ve tanımlanmamış bir immünyetmezlik tablosu gibi durumlar olabilir ve tedaviye yanıtı geciktirebilir.

- Yetersiz antibiyotik tedavisi verilmesi, tedavinin başlangıcında dirençli bir mikroorganizmayla karşı karşıya kalınmış olması ya da tedavi sırasında direnç gelişmesi ve tedavisi zor mikroorganizmaların etken olması gibi durumlar olabilir.

- Hastada ampiyem, akciğer apsesi, kateter infeksiyonu, endokardit, sinüzit, pseudomembranöz enterokolit gibi bir komplikasyon gelişmiş olabilir.

- Hastada pnömoni etkeni *Mycobacterium tuberculosis*, özellikle yoğun bakım ünitelerinde problem olan HSV-1 gibi bir virüs, mantarlar veya sık karşılaşılmayan ve kullanılan antibiyotiklerin etkilemediği bakteriler (*Legionella*, *Mycoplasma* gibi) olabilir.

Hasta beklenen sürede tedaviye yanıt vermiyor veya durumunda belirgin bir bozulma oluyorsa, tekrar değerlendirilmeli ve mümkünse empirik tedavinin spektrumu daha da genişletilmelidir. Tedavi değişikliği öncesi mikrobiyolojik incelemeler tekrarlanmalı, VİP'li hastalarda yapılabiliyorsa bronkoskopik teknikle alt solunum yolu örneği alınarak kantitatif kültür yapılmalıdır. Antibiyotik seçiminde sorun olmadığı düşünülüyorsa, olası bir komplikasyonun tanısı için ultrasonografi ve toraks bilgisayarlı tomografi gibi incelemeler yapılmalıdır. Tüm bu çabalara karşın tedavi başarısızlığı açıklanamıyorsa, tüm olası etyolojik nedenler dışlandıktan sonra, hastada açık akciğer biyopsisinin yapıp yapılamayacağı tartışılabilir. Tanının doğru ve kültür-antibiogram sonuçlarına göre uygun tedavi verilmesine rağmen iyileşmede gecikme mevcut ise, in vitro in vivo uyum, bakteri persiste ediyorsa tedavi değişikliği veya tedaviye yeni bir ajan eklenmesi ve tedavi süresinin uzatılması gibi olasılıklar düşünülmelidir (67,69,71).

## HASTANE KÖKENLİ PNÖMONİDE PROGNOZU BELİRLEYEN FAKTÖRLER NELERDİR?

HKP ciddi bir hastalık olmasına karşın, hastaların büyük bir kısmında altta yatan ağır bir hastalığın olması ve HKP tanısındaki sorunlar nedeniyle risk faktörlerini belirlemek oldukça güçtür. Tüm bu zorluk ve sınırlamalara karşın yapılan çalışmalarda bulunan prognozu olumsuz etkileyen risk faktörleri aşağıdaki gibidir:

- Aerobik gram-negatif çomak pnömonilerinde, gram-pozitif pnömonilere göre mortalite daha yüksektir. Gram-negatif aerobik çomaklar içinde ise *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* pnömonilerinde mortalite daha yüksektir.

- MRSA pnömonilerinde MSSA pnömonilerine göre mortalite daha fazladır.

- Solunum yetersizliğinin kötüleşmesi,

- Altta yatan hastalığın ağırlığı,

- Şok,

- Uygun olmayan antibiyotik tedavisi,

- Yaşlılık,

- Bilateral pulmoner infiltrasyon varlığı,

- Önceden antibiyotik kullanımı,

- Neoplastik hastalığın olması,

- Pnömoni gelişmesi öncesinde hastanedeki kalış süresinin uzunluğu,

- Ventile edilen hastalarda supine kafa pozisyonu HKP'de mortaliteyi arttıran diğer faktörlerdir (7,72).

Sonuç olarak; HKP'lerin tedavisinde aşağıdaki noktalara dikkat etmek gerekir:

- HKP'de mortalite yüksektir.

- Her hastane kendi durumunu izlemeli ve empirik tedavi protokollerini buna göre oluşturmalı ve gerektiğinde yenilemelidir.

- Empirik tedavide, eğer varsa hastanın yakın zamanda alınmış kültür sonuçları da dikkate alınmalıdır.

- Önceden antibiyotik almış veya MV tedavi süresi uzamış hastalarda dirençli mikroorganizmalarla karşılaşma şansı artmaktadır.

- Klinik olarak HKP şüphesinde gerekli mikrobiyolojik incelemeler için örnek alınarak uygun empirik tedavi hemen başlanmalıdır. Solunum yolu örneğinin Gram boyalı incelemesi

mutlaka yapılmalı ve empirik tedavi bunun sonucu da dikkate alınarak düzenlenmelidir.

- Empirik antibiyotik tedavisi, belirgin klinik kötüleşme veya tedaviye dirençli bakteri elde edilmesi dışında ilk 48-72 saatte değiştirilmelidir.

- İlk alınan kültür-antibiyoqram sonucuna göre gerekli tedavi değişikliği yapılmalıdır.

- Tedaviye klinik yanıtın 48-72 saatten daha da geç olabileceği, radyolojik iyileşmenin ise klinik iyileşmenin gerisinde kaldığı unutulmamalıdır.

- Tedaviye yanıtızsızlık durumunda, tanı ve verilen tedavi tekrar gözden geçirilmeli ve gerekli mikrobiyolojik ve radyolojik incelemeler tekrar yapılmalıdır. Aynı zamanda sık karşılaşılmayan veya verilen tedaviden etkilenmeyen mikroorganizmaların da etken olabileceği hatırlanmalıdır.

- Optimal tedavi süresi saptanamamıştır. Tedavi süresinin tayininde en önemli noktanın hastanın tedaviye yanıt vermesi için geçen zaman, pnömoninin ağırlığı ve etkenin kendisi olduğu unutulmamalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Fagon JY, Chastre J, Hance A, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: A cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94:281-8.
2. Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V, Lightenbur DA, Make BJ, McCabe WR. Risk factors for pneumoniae and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Resp Dis* 1986;133:792-4.
3. Fagon JY, Chastre J, Domart Y et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Resp Dis* 1989;139: 877-84.
4. Craven DE, Driks MR. Nosocomial pneumonia in the intubated patient. *Semin Respir Infect* 1987;2: 20-33.
5. Craven DE, Steger KA. Epidemiology of nosocomial pneumonia. *Chest* 1995;108(suppl):1-16.
6. 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;25:477.
7. Nosocomial or hospital acquired pneumonia. Epidemiology. In: Fein A, Grossman R, Ost D, Farber B, Cassiere H (eds). *Diagnosis and Management of Pneumonia and Other Respiratory Infections*. Professional Communications 1999:119-31.
8. Hastane kökenli pnömoni: Tanı ve tedavi rehberi. *Klimik Dergisi* 1998;11:11-16.
9. American Thoracic Society: Hospital acquired pneumonia in adults: Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventive strategies. A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;153:1711-25.
10. Langer M, Cigada M, Mandelli M et al. Prevention of pneumonia in an intensive care unit, a randomized multicenter clinical trial. *Intensive Care Med* 1987;13:342-6.
11. Francioli P, Chastre J, Langer M, Santos JI, Shah PM, Torres A. Ventilator-associated pneumonia. Understanding epidemiology and pathogenesis to guide prevention and empiric therapy. *Clinical Microbiology and Infection* 1997;3(suppl 1):61-76.
12. Bergogne-Berezin E. Treatment and prevention of nosocomial pneumonia. *Chest* 1995;108 (suppl):26-34.
13. Rello J, Quintane E, Ausina V, Puzo C, Net A, Prats G. Risk factors for *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia in critically ill patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;140:1320-4.
14. Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993;104:1230-5.
15. George DL, Falk PS, Wunderink RG et al. Epidemiology of ventilator-acquired pneumonia based on protected bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1839-47.
16. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:531-9.
17. Chastre J, Trouillet JL, Fagon JY. Nosocomial Pneumonia. In: Cunha BA (ed). *Infectious Diseases in Critical Care Medicine*. New York: Marcel Dekker, 1998:247-84.
18. Dore P, Robert R, Grollier G et al. Incidence of anaerobes in ventilator-associated pneumonia with use of a protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1292-8.
19. Grossmann RF, Fein A. Evidence-based assessment of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117(suppl):177-81.
20. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997;111:676-85.
21. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes. Implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998;113:412-20.
22. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:196-200.
23. Marquette C, Copin M, Wallet F et al. Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: Prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1878-88.



24. Blot F, Raynard B, Chachaty E, Tancrede C, Anton S, Nitenberg G. Value of Gram stain examination of lower respiratory tract secretions for early diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1731-7.
25. Morris AJ, Tanner DC, Reller LB. Rejection criteria for endotracheal aspirates from adults. *J Clin Microbiol* 1993;31:1027-9.
26. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal S-R, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:608-13.
27. Akça O, Koltka K, Uzel S et al. Risk factors for early-onset, ventilator associated pneumonia in critical care patients. *Anesthesiology* 2000;93:638-45.
28. İbrahim EH, Ward S, Sherman G, Kollef MH. A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest* 2000;117:1434-42.
29. Alvarez-Lerma F, ICU Acquired Pneumonia Study Group. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in intensive care unit. *Intensive Care Med* 1996;22:387-94.
30. Lynch JP. Hospital-acquired pneumonia. Risk factors, microbiology and treatment. *Chest* 2001;119 (suppl):373-84.
31. Fink MP, Syndman DR, Niederman MS et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: Results of a multicenter, randomized, double blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:547-57.
32. Chastre J, Fagon JY, Trouillet JL. Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia in patients in intensive care units. *Clin Infect Dis* 1995;21(Suppl 3):226-37.
33. Hilf M, Yu VL, Sharp J et al. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: Outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989;87:540-6.
34. Jaccard C, Troillet N, Harbarth S et al. Prospective randomized comparison of imipenem-cilastatin and piperacillin-tazobactam in nosocomial pneumonia or peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2966-72.
35. Verwaest C. Meropenem versus imipenem/cilastatin as empirical monotherapy for serious bacterial infections in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2000;6:294-302.
36. Bouza E, Munoz P. Monotherapy versus combination therapy for bacterial infections. *Med Clin North Am* 2000;84:1357-89.
37. Kemmerich B, Small GJ, Pennington JE. Comparative evaluation of ciprofloxacin, enoxacin and ofloxacin in experimental *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29:195-9.
38. Livermore DM. Of *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:247-50.
39. Akalin H. Yoğun bakım ünitelerinde *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* ve diğer tedavisi zor gram-negatif bakteriler. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1999;3:202-11.
40. Brun-Buisson C, Sollet JP, Schweich H et al. Treatment of ventilator associated pneumoniae with piperacillin-tazobactam/amikacin versus ceftazidim/amikacin: A multicenter randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 1998;26:346-54.
41. Joshi M, Bernstein J, Solomkin J et al. Piperacillin/tazobactam plus tobramycin versus ceftazidim plus tobramycin for the treatment of patients with nosocomial lower respiratory tract infection. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:389-97.
42. Cometta A, Baumgartner JD, Lew D et al. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in nonneutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1309-13.
43. Berezin-Bergogne E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:148-65.
44. Villers D, Espase E, Coste-Burrel M et al. Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections: Microbiological and clinical epidemiology. *Ann Intern Med* 1998;129:182-9.
45. Towner KJ. Clinical importance and antibiotic resistance of *Acinetobacter* spp. *J Med Microbiol* 1997;46:721-6.
46. Levin AS, Barone AA, Penço J et al. Intravenous colistin therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 1999;28:1008-11.
47. Rybak MJ, McGrath BJ. Combination antimicrobial therapy for bacterial infections: Guidelines for the clinician. *Drugs* 1996;52:390-405.
48. Marques MB, Brookings ES, Moser SA et al. Comparative in vitro antimicrobial susceptibilities of nosocomial isolates of *Acinetobacter baumannii* and synergistic activities of nine antimicrobial combinations. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:881-5.
49. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A et al. Nosocomial pneumonia caused by *Acinetobacter* spp. In: Bergogne-Berezin E, Joly-Guillou L, Towner KJ (eds). *Acinetobacter* Microbiology, Epidemiology, Infection, Management. Boca Raton, FL, CRC Press, 1996:117-32.
50. Hogg GM, Barr JG, Webb CH. In vitro activity of the combination of colistin and rifampicin against multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:494-5.
51. Wolff M, Joly-Guillou ML, Farinotti R, Carbon C. In vivo efficacies of combinations of beta-lactams, beta-lactamase inhibitors, and rifampin against *Acinetobacter baumannii* in a mouse pneumonia model. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1406-11.

52. Rodriquez-Hernandez MJ, Pachon J, Pichardo C et al. Imipenem, doxycycline and amikacin in monotherapy and in combination in *Acinetobacter baumannii* experimental pneumonia. J Antimicrob Chemother 2000;45:493-501.
53. Rodriquez-Hernandez MJ, Cuberos L, Pichardo C et al. Sulbactam efficacy in experimental models caused by susceptible and intermediate *Acinetobacter baumannii* strains. J Antimicrob Chemother 2001;47:479-82.
54. Joly-Guillou ML, Wolff M, Farinotti R, Bryskier A, Carbon C. In vivo activity of levofloxacin alone or in combination with imipenem or amikacin in a mouse model of *Acinetobacter baumannii* pneumonia. J Antimicrob Chemother 2000;46:827-30.
55. Lerma FA and Serious Infection Study Group. Efficacy of meropenem as monotherapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia. J Chemother 2001;13:70-81.
56. Corbella X, Ariza J, Ardanuy C et al. Efficacy of sulbactam alone and in combination with ampicillin in nosocomial infections caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother 1998;42:793-802.
57. Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). Clin Microbiol Infect 2000;6:460-3.
58. Paterson DL, Ko W, Gottberg A et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: Implications for the clinical microbiology laboratory. J Clin Microbiol 2001;39:2206-12.
59. Muder RR, Harris AP, Muller S et al. Bacteremia due to *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*: A prospective, multicenter study of 91 episodes. Clin Infect Dis 1996;22:508-512.
60. Vartivarian S, Anaissie E, Bodey G et al. A changing pattern of susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* to antimicrobial agents: Implications for therapy. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:624-7.
61. Fagon JY, Maillet JM, Novara A. Hospital-acquired pneumonia: Methicillin resistance and intensive care unit admission. Am J Med 1998;104:17-23.
62. Rubinstein E, Cammarata SK, Oliphant TH, Wunderink RG and the Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: A randomized, double-blind, multicenter study. Clin Infect Dis 2001;32:402-12.
63. Fagon JY, Patrick H, Haas DW et al. Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:753-62.
64. Rello J, Diaz E, Bodi M. Appropriate antibiotic treatment for pneumonia. Clin Infect Dis 2000;31:1313-4.
65. Baldwin DR, Honeybourne D, Wise R. Pulmonary disposition of antimicrobial agents: In vivo observations and clinical relevance. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:1176-80.
66. Chastre J, Trouillet JL. Problem pathogens (*P. aeruginosa* and *Acinetobacter*). Semin Respir Infect 2000;15:287-98.
67. Spain DA. Pneumonia in the surgical patient: Duration of therapy and does the organism matter? Am J Surgery 2000;179 (suppl 2A):36-40.
68. Gruson D, Hilbert G, Vargas F et al. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:837-43.
69. McEachern R, Campbell D. Hospital-acquired pneumonia: Epidemiology, etiology, and treatment. Infect Dis North Am 1998;12:761-79.
70. Montravers P, Fagon JY, Chastre J et al. Follow-up protected specimen brushes to assess treatment in nosocomial pneumonia. Am Rev Respir Dis 1993;147:38-44.
71. Cunha B. Nosocomial pneumonia. Diagnostic and therapeutic considerations. Med Clin North Am 2001;85:79-114.
73. Chastre J, Trouillet JL, Fagon JY. Nosocomial Pneumonia. In: Cunha BA (ed). Infectious Diseases in Critical Care Medicine. New York: Marcel Dekker, 1998:247-84.

#### YAZIŞMA ADRESİ:

Dr. Halis AKALIN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları

Anabilim Dalı

16059 Görükle-BURSA