

Hastane Kökenli Pnömonilerde Etken Tespitinin Tedavi Başarısına Etkisi

The Importance of Pathogen Identification in the Success of Treatment of Hospital Acquired Pneumonias

Ebru Çakır Edis¹, Osman Nuri Hatipoğlu¹, İlker Yılmaz¹, Alper Eker², Özlem Tansel², Necdet Süt³

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

³Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biostatistik Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada hastanemizdeki yoğun bakım dışında gelişen hastane kökenli pnömoni (HKP) olgularında etken tespit edilip edilememesinin, spesifik tedavi alıp alamamanın, erken veya geç uygun antibiyoterapi almanın tedavi başarısına olan etkilerini saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2005-2006 tarihleri arasında yoğun bakım dışında gelişen HKP nedeniyle prospektif olarak çalışmaya alınan ardışık 154 erişkin hastanın verileri çalışmanın amacına uygun bir şekilde analiz edildi. Etkenin tespit edilip edilememesinin, etkenin erken tespitinin, kültür antibiyogram sonucuna göre spesifik tedavi alıp alamamanın, başlangıçta uygun antibiyotik tedavisi almanın klinik başarı oranları ile ilişkisi χ^2 yöntemiyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Spesifik tedavi verilen grup (n=78) ile sadece ampirik tedavi verilebilen grup karşılaştırıldığında (n=76) klinik başarı oranları arasında anlamlı fark saptanmadı. Başlangıçta uygun antibiyoterapi verilen grup (n=42) ile etken tespit edildikten sonra kültür antibiyograma göre başlangıç tedavisi değiştirilen (n=36) grup karşılaştırıldığında klinik başarı oranları arasındaki fark anlamsız bulundu. Başlangıçta uygun antibiyoterapi verilen grup (n=42) ile diğer tüm hastalar karşılaştırıldığında da (n=112) klinik başarı oranları arasında fark anlamsız bulundu. Çalışmanın en ilginç sonucu ise etkenin tespit edilemediği grupta (n=66) tespit edilen gruba göre (n=88) tedavi başarısının anlamlı biçimde yüksek bulunmasıydı (p=0.022).

Sonuç: *Acinetobacter spp.* ve *Pseudomonas spp.* gibi çok ilaca direnç potansiyeli taşıyan ve hızlı direnç geliştirebilme özelliğine sahip mikroorganizmalarla oluşan HKP'lerde spesifik tedavi verilse dahi klinik başarı oranları düşüktür. Bu sonuç, bu tip özelliklere sahip mikroorganizmalarla oluşacak enfeksiyonları önlemenin, tedaviden daha önemli olduğuna işaret etmektedir.

(Tur Toraks Der 2010; 11: 155-9)

Anahtar sözcükler: Yoğun bakım dışı hastane kökenli pnömoni, mikrobiyolojik etken, uygun antibiyoterapi, tedavi başarısı

Geliş Tarihi: 13.07.2009

Kabul Tarihi: 23.11.2009

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to determine the effects of identification of the pathogens and specific and appropriate treatments, and the success of these treatments for subjects who acquired HAP non-ICU.

Material and Method: The analyzed data was obtained from the records of 154 consecutive HAP patients who acquired pneumonia non-ICU. We investigated whether the factor was identified, whether patients received a specific therapy according to the results of a culture antibiogram, and whether the patients received appropriate antibiotics therapy initially.

Results: When the groups treated specifically (n=78) and empirically (n=76) were compared, there were no significant differences between the clinical success rates. The difference was not significant between the group given an appropriate antibiotherapy initially (n=42) and the group whose initial therapy was changed according to the culture antibiogram after the factor was found (n=36). When the group given appropriate initial antibiotherapy (n=42) was compared with all the other patients (n=112), the difference between the clinical success rates was not significant. The most remarkable result of the study was the success rate being significantly higher in the group in which the pathogen could not be identified (n=66) compared with the group in (n=88) which the pathogen was identified (p=0.022).

Conclusion: The clinical success rate was low in microorganism-caused HAPs with a potential for drug resistance and having the characteristic of developing rapid resistance, such as *Acinetobacter spp.* and *Pseudomonas spp.*, even though specific treatment was administered. These results indicate that the prevention of infections that occur with such microorganisms is more important than the treatment.

(Tur Toraks Der 2010; 11: 155-9)

Key words: Non-ICU HAP, microbiological agent, appropriate treatment, treatment success

Received: 13.07.2009

Accepted: 23.11.2009

Sunulduğu Kongre: Türk Toraks Derneği 12. Yıllık Kongresi, 08-12 Nisan 2009, Kemer, Antalya

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Ebru Çakır Edis, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye
Tel: +90 284 235 76 41 E-posta: ebruckr@yahoo.com
doi:10.5152/ttd.2010.25

GİRİŞ

Hastane kökenli pnömoni (HKP) nozokomiyal enfeksiyonlar arasında ikinci sıklıkta görülmesine rağmen hastanede kazanılan enfeksiyonlardan ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer alır [1]. Uygun olmayan antibiyotik tedavisi hastaneye yatırılan hastalar arasında ilaç dirençli bakteriyel enfeksiyon riskini arttırmaktadır [2]. Bu nedenle etyolojik ajanları erken ve uygun tekniklerle belirlemek, buna göre antibiyoterapiyi düzenlemek esastır [3].

Bu çalışmada hastanemizde yoğun bakım dışında gelişen HKP'li olgularda etken tespit edilip edilememesinin, spesifik tedavi alıp alamamanın, erken veya geç uygun antibiyoterapi almanın tedavi başarısına olan etkilerini saptamayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Mart 2005-Şubat 2006 tarihleri arasında yoğun bakım üniteleri dışında HKP gelişen erişkin hastaların demografik verilerini, mortaliteyi etkileyen risk faktörlerini, mikrobiyolojik verilerini, altı haftalık ve bir yıllık sürülerini prospektif olarak bir başka çalışmada incelemiştik [4]. Bu çalışmada ise bu hastalarda etken tespit edilip edilememesinin, spesifik tedavi alıp alamamanın, erken veya geç uygun antibiyoterapi almanın tedavi başarısına olan etkilerini saptamayı amaçladık.

Tanımlar:

- 1) Hastaneye yatışında pnömonisi olmadığı bilinen, 48 saat sonra akciğer filminde başka nedenlerle açıklanamayan yeni infiltrasyon saptanan hastalarda aşağıdaki kriterlerden birinin varlığında HKP tanısı kondu:
 - Ateş veya hipotermi
 - Dispne, öksürük, yeni başlayan pürülan balgam veya balgamın niteliğinin değişmesi gibi klinik bulgular
 - Laboratuvar verilerinde lökositoz, lökopeni veya C-reaktif protein (CRP) yüksekliği
 - Fizik bakışında konsolidasyon bulguları
 - Kan kültüründen ve/veya balgam/trakeal aspiratlarından etken izolasyonu [5].
- 2) a) Başlangıçta spesifik tedavi verilen grup: Hasta değerlendirildiğinde etken önceden tespit edilmiş olan ve kültür antibiyograma göre başlangıçta spesifik tedavi verilen grup (n=18)
b) Başlangıçta ampirik tedavi verilen grup: Hasta ilk değerlendirildiğinde etken bilinmeyip ampirik antibiyoterapi başlanılan grup (n=136)
c) Etken sonradan tespit edilip başlangıç tedavisi değiştirilen grup: Ampirik tedavi başlanılan ancak tedavi sırasında etken tespit edilip spesifik tedavi verilen grup (n=36)
d) Etken sonradan tespit edilip başlangıç tedavisi değiştirilmeyen grup: Ampirik tedavi başlanılan, tedavi sırasında etken tespit edilen ve izole edilen etken başlanılan ampirik antibiyoterapiye duyarlı olduğu için tedavi değişikliği yapılmayan grup (n=24)

e) Etken geç izole edilen grup: Ampirik tedavi başlanılan, tedavi sırasında etkenin izole edildiği ancak spesifik tedavi verilemeden ex olan grup (n=10)

f) Başlangıçta uygun antibiyoterapi verilen grup: Etken başlangıçta tespit edilip spesifik tedavi alan ve izole edilen etkenin ampirik tedaviye duyarlı olduğu grup (a+d=42).

g) Sadece ampirik tedavi verilebilen grup (n=76): Etkenin tespit edilemediği (n=66) ve geç tespit edilip spesifik tedavi alamayan grup (n=10)

h) Spesifik tedavi verilen grup: Tedavinin herhangi bir döneminde etken tespit edilip spesifik tedavi alan grup ve izole edilen etkene duyarlı bulunan grup (a+c+d=78)

Subgrup Analizinin Yapılmasına Kaynak Oluşturan Çalışma Protokolü

Çalışmaya dahil edilen hastalar prospektif olarak değerlendirildi. Çalışmanın planlanması aşamasında lokal etik kurul onayı alındı. Her hastadan bazal akciğer filmi, kan sayımı, biyokimya, arter kan gazı ve CRP istendi. Kan kültürleri, balgam/trakeal aspirat kültürleri alındı. Balgam/trekeal aspiratta her sahada 25'den çok nötrofil, 10'dan az epitel hücresi içeren örnekler nitelikli kabul edilip değerlendirmeye alındı. Üreyen etkenin gram boyamasıyla uyumlu olduğu durumlarda sorumlu etken olarak kabul edildi. Çalışmanın yapıldığı dönemde hastanemizde kantitatif kültür yapılmadığı için solunum örneklerinde kantitatif kültür yapılmadı. Plevral efüzyon saptanan hastalarda plevral sıvı örnekleri alındı. Gerekli olgularda toraks bilgisayarlı tomografisi istendi. Etken belli olmayan hastalara ulusal ve uluslararası rehber önerilerine uygun olarak ampirik antibiyoterapi başlandı [5,6]. Tüm hastalar 3. günde tekrar görülerek ampirik tedavinin başarısı değerlendirildi. Etken saptanan hastalara üreyen etkenin antibiyogramına uygun antibiyotik tedavisi başlandı. Ampirik tedavi başlanmasına rağmen daha sonradan etken tespit edilen olgularda gerekli ise tedavi rejimi yeniden düzenlendi. Başlangıç ampirik antibiyotik tedavisine yanıt alınamayan ve etken izole edilemeyen hastalarda alternatif ampirik tedaviler uygulandı. HKP tanısı ve tedavisi ile ilgili kararlar hastadan sorumlu klinisyen, göğüs hastalıkları ve enfeksiyon hastalıkları uzmanları tarafından multidisipliner olarak yönetildi. Hastalarda klinik olarak kür veya iyileşme sağlanması klinik başarı olarak kabul edildi. Klinik başarı sağlanıp taburcu edilen hastalar 6. haftada klinik başarı açısından tekrar değerlendirildi.

İstatistik Yöntemleri

Etkenin tespit edilip edilememesinin, etkenin erken tespitinin, kültür antibiyogram sonucuna göre spesifik tedavi alıp alamamanın, başlangıçta uygun antibiyotik tedavisi almanın klinik başarı oranları ile ilişkisi χ^2 yöntemiyle karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler için Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA) kullanıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Elli yedisi kadın (%37), 97'si erkek (%63) toplam 154 hastanın yaş ortalaması 64.53 ± 14.92 idi. Hastaların 66'sında etken tespit edilemedi. Atmış hastada tek etken, 16 hastada iki etken, 8 hastada üç etken, 1 hastada dört etken, 2 hastada beş etken, 1 hastada ise altı etken saptandı. 88 hastadan toplam 136 etken izole edildi. İzole edilen 136 etkenin 40'ı kandan, 95'i balgam/trekeal aspirattan, 1'i plevra sıvısından izole edilmiştir. Bu etkenlerden en sık izole edilen *Acinetobacter spp.* (n=49), *Enterobacteriaceae* (n=27) ve *Pseudomonas spp.* (n=12) idi (Tablo 1).

Hastaların 136'sına (%88.3) ampirik tedavi başlandı. Onsekiz hastaya (%11.7) başlangıçta spesifik tedavi başlandı (Şekil 1). Hastalarımızın 106'sında son 15 gün içinde herhangi bir nedenle antibiyotik kullanım hikayesi mevcut olduğu için pnömoni tedavisinde ampirik tedavi olarak antipseudomonal tedavi seçildi.

Çalışmada tüm hastalar değerlendirildiğinde klinik tedavi başarısı 89 hastada (%57.8) sağlanırken takip sonu (6. hafta) ise başarı 76 hastada (%49) saptandı. Tedavi sonu klinik başarı sağlanan 12 hasta takip sonu (6 hafta içinde) primer hastalıklarından dolayı ex oldu. Sadece 1 hastada rekürrens izlendi.

Klinik başarı oranları gruplar arasında karşılaştırıldığında başlangıçta spesifik tedavi verilen 18 hasta ile başlangıçta ampirik tedavi verilen 136 hasta arasında tedavi sonu (p=0.21) ve takip sonu (p=0.14) klinik başarı oranları arasında anlamlı fark saptanmadı (Şekil 1).

Spesifik tedavi verilen grup (n=78) ile sadece ampirik tedavi verilebilen grup karşılaştırıldığında (n=76) tedavi sonu (p=0.74) ve takip sonu (p=0.51) klinik başarı oranları arasında anlamlı fark yoktu.

Başlangıçta uygun antibiyoterapi verilen grup (n=42) ile etken sonradan tespit edilip başlangıç tedavisi değiştirilen (n=36) grup karşılaştırıldığında tedavi sonu da (p=0.36), takip sonu da (p=0.26) klinik başarı oranları arasında fark anlamsız bulundu (Tablo 2).

Başlangıçta uygun antibiyoterapi verilen grup (n=42) ile diğer tüm hastalar karşılaştırıldığında (n=112) ise tedavi sonu da (p=0.58), takip sonu da (p=0.71) klinik başarı oranları arasında fark anlamsız bulundu.

Etken tespit edilen 88 hasta ile etken tespit edilemeyen 66 hasta karşılaştırıldığında tedavi sonu da (p=0.032) takip sonu da (p=0.022) klinik başarı oranları arasındaki fark anlamlı bulundu. Etken tespit edilemeyen grupta başarı oranı daha yüksekti. Gruplar arasında komorbid hastalıklar, medikal ve invaziv risk faktörleri, yatış süreleri ve APACHE II skorları açısından anlamlı fark saptanmadı.

TARTIŞMA

Hastane kökemli pnömonilerde artan dirençli mikro-organizmalar ve bu nedenle tedavi başarısızlığı önemli bir sorundur. Bu çalışmada hastaların 88'inde etken tespit edilebildi. En sık izole edilen etkenler *Acinetobacter spp.*, *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas spp.* idi. Spesifik tedavi verilen grup ile sadece ampirik tedavi verilebilen

grup karşılaştırıldığında klinik başarı oranları arasında anlamlı fark saptanmadı. Başlangıçta uygun antibiyoterapi verilen grup ile etken tespit edildikten sonra kültür antibiyograma göre başlangıç tedavisi değiştirilen grup karşılaştırıldığında klinik başarı oranları arasındaki fark anlamsız bulundu. Asıl şaşırtıcı olan sonuç etkenin tespit edilemediği grupta tedavi başarısının tespit edilen gruba göre anlamlı biçimde yüksek bulunmasıydı (p=0.022).

Daha önce yaptığımız bir çalışmada da benzer şekilde en sık etken olarak *Acinetobacter spp.* ve *Pseudomonas spp.* saptanmıştı [7]. Yoğun bakım dışında yapılan bir başka çalışmada ise en sık sorumlu etken *Streptococcus pneumoniae* bulunmuştur [8]. Genellikle ventilatör ilişkili pnömonilerde sorumlu etkenler Gram (-) basiller iken nonventile HKP'lerde sorumlu etkenler Gram (+) koklardır [9]. Hastanemizde nonventile hastalarda bile dirençli Gram (-) basil enfeksiyonlarının (özellikle *Acinetobacter spp.*) literatürlerden çok daha yüksek oranlarda ciddi bir problem olduğunu gözlemledik. Bunun nedenin de hastalarımızın çoğunluğunda (n=106) HKP gelişmeden önce uygunsuz antibiyotik kullanım öyküsü olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Pnömoni tedavisinde gecikme kötü prognozla, hastanede kalış süresinin uzamasıyla ve hastane maliyetlerinin artması ile ilişkili bulunmuştur [10]. Bu nedenle erken ve uygun ampirik antibiyotik kullanımı tedavi başarısında son derece önemlidir [11]. Başlangıç ampirik tedavi pro-

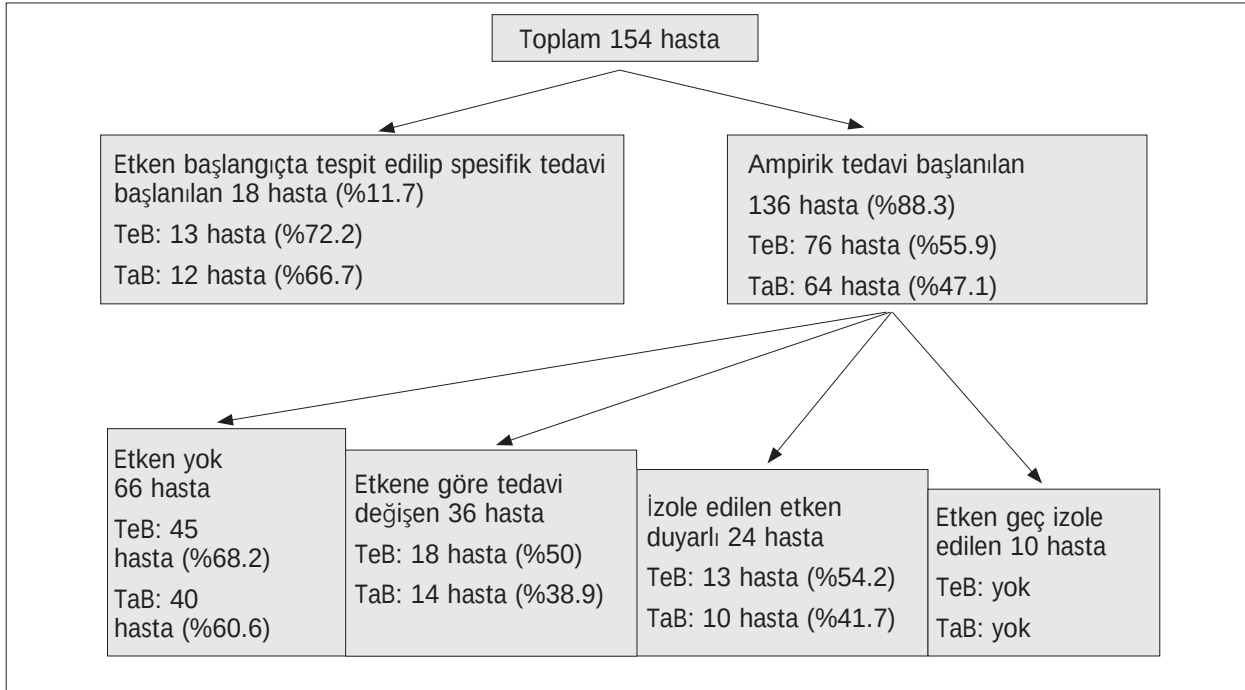
Tablo 1. İzole edilen etkenler

İzole edilen etkenler	N
<i>Acinetobacter spp.</i>	49
<i>Enterobacteriaceae</i> *	27
<i>Pseudomonas spp.</i>	12
<i>Methicillin Duyarlı Staphylococcus aureus</i>	9
<i>Methicillin Dirençli Staphylococcus</i>	8
<i>Enterococcus spp.</i>	8
<i>Haemophilus Influenzae</i>	7
<i>Proteus spp.</i>	4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3
Diğer	5
Toplam	136

**Enterobacteriaceae*: (*E. coli*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae*)

Tablo 2. Gruplar arası klinik başarı karşılaştırması

Gruplar	Var (n)	Yok (n)	Tedavi sonu (p)	Takip sonu (p)
Ampirik tedavi	136	18	0.21	0.14
Spesifik tedavi	78	76	0.74	0.51
Sorumlu etken	88	66	0.032	0.022



Şakıl 1. Gruplara göre tedavi ve takip başarıları

tokolünü belirleyebilmek için lokal mikrobiyoloji ve duyarlılık patenlerini bilmek gerekir. Antibiyotik seçiminde lokal mikrobiyolojik veriler, ilacın maliyeti ve ilacın bulunabilirliği dikkate alınır [12]. Bu çalışmada hastaların %88.3'üne rehber önerilerine uygun ampirik antibiyotik tedavisi başlandı. Hastaların %11.7'sinde ise etken izolasyonu ile aynı zamanda pnömoni tanısı konduğu için başlangıç anında spesifik antibiyotik tedavisi başlanabildi.

Çalışmamızın yapıldığı dönemde hastanemizde kantitatif kültür yapılamamakta idi. Bu nedenle solunum örneklerinde üreyen etkenin kolonizasyon olup olmadığına; gönderilen materyalin değerlendirilebilirliğine (nötrofil ve epitel sayıları ile), gram boyamasıyla uyumuna ve hastanın klinik, radyolojik bulgularına göre karar verdik. Kantitatif kültür yapılamamasının üreyen etkenin kolonizasyon mu yoksa sorumlu etken mi olduğu konusunda şüphe yaratacağı açıktır. Bununla birlikte solunumsal örneklerin niteliğinin dikkate alınması, üreyen etkenle gram boyama sonuçları arasındaki uyumluluğa dikkat edilmesi, hepsinden önemlisi de hastalarımızda pnömoni tanısının kanıtlanmış olmasının çalışmamızın bu kısıtlayıcı yönünü hafiflettiği düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda hastaların %57.8'inde tedavi sonu klinik başarı sağlanırken takip sonu bu oranın %49'a gerilediği gözlemlendi. Bu çalışma antibiyotik karşılaştırma çalışması olmadığı için antibiyotiklere özel yanıt oranları değerlendirilmemiştir. Literatürde HKP'de başarı oranları %33 ile %68 arasında değişmekte olup bizim sonuçlarımızla benzerlik göstermektedir [10,13].

Bizim çalışmamızda başlangıçta spesifik tedavi verilen grubun başarısı başlangıçta ampirik tedavi verilenlere göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bunun nedenin başlangıçta spesifik tedavi

verilen hastaların sayısının azlığından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Etkenin tespit edilemediği hastalarda tespit edilen hastalara göre tedavi başarısı anlamlı biçimde yüksek bulundu. Bu çelişkinin nedeni hasta grubumuzun özelliğinden kaynaklanıyor olabilir. Hastalarımızın büyük bir çoğunluğunda tespit edilen sorumlu etkenler *Acinetobacter spp.* ve *Pseudomonas spp.* gibi çok ilaca direnç potansiyeli taşıyan ve duyarlı oldukları antibiyotikler kullanılırken dahi hızlı direnç geliştirebilme özelliğine sahip mikroorganizmalardı. Bu nedenle spesifik tedavi verilen bu tip hastalarda klinik başarının düşük olduğu düşüncesindeyiz. Etkenin tespit edilemediği hastalarda klinik başarı oranının neden yüksek olduğu sorusunun cevabı ise açık değildir. Etkenin saptanamadığı grupta tedavi başarısının daha yüksek olması, bu gruptaki sorumlu etkenlerin antibiyotiklere daha duyarlı ve üremesi daha zor mikroorganizmalarla oluşan pnömoniler olabileceğini düşündürmektedir. Etik olarak çalışma dizaynının randomize kontrollü prospektif bir çalışma olamayacağı gerçeği göz önüne alındığında bu sorulara kesin cevap vermek mümkün değildir. Çalışmanın yapıldığı merkezin fiziksel özellikleri, antibiyotik kullanım ve enfeksiyon kontrol politikaları, çalışmaya alınan hastaların özellikleri gibi hastaneye ait pek çok faktör çalışma sonuçlarını etkileyebilir. Konu ile ilgili hem ulusal hem de uluslararası literatürde yayımlanmış makale bulamamamız konuyla ilgili verilerin artması gerektiğini göstermektedir. Çok ilaca dirençli mikroorganizmalarla enfeksiyonların gelişimi ile kişinin immun durumu arasında ilişki olup olmadığı sorusu da cevaplanması gereken bir diğer sorudur. Yine yeterli immun yanıtın olmaması bu hastalarda spesifik tedavi verilse bile başarı sağlanamamasının da bir

nedeni olabilir. Bizim klinik deneyimimiz etken tespit edilse ve uygun antibiyoterapi verilse bile konağın immun yanıtının klinik başarı sağlanmasında çok önemli olduğu şeklindedir.

Hastane kökenli pnömonilerde etken tespitinin tedavi başarısına etkisi ile ilgili bir yayına rastlayamadık. Ancak Almanya'da 100'ü iç hastalıkları kliniğinde, 60'ı yoğun bakımda yatan toplam 160 hastalık genel enfeksiyon hastalarını içeren bir çalışmada iç hastalıkları kliniğinde yatan hastalarda etken tespit edilmesi klinik yanıtı etkilemezken yoğun bakım hastalarında ise mikrobiyolojik tanı anlamlı fayda sağlamıştır. Vakaların dörtte birinde mikrobiyolojik bulgular tedavi kararını etkilerken diğer hastalarda başlangıç antibiyotik tedavisini desteklemiştir [14]. Bu çalışmada da benzer şekilde vakaların dörtte birinde etken tespit edilmesi tedavi kararını etkilemiştir.

Sonuç olarak *Acinetobacter spp.* ve *Pseudomonas spp.* gibi çok ilaca direnç potansiyeli taşıyan ve hızlı direnç geliştirebilme özelliğine sahip mikroorganizmalarla oluşan HKP'lerde spesifik tedavi verilse dahi klinik başarı oranı düşüktür. Bu sonuç bu tip özelliklere sahip mikroorganizmalarla oluşacak enfeksiyonları önlemeye yönelik çabaların çok daha önemli olduğuna işaret etmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Leone S, Fiore M, Felaco FM, Esposito S. Early and timely therapy: when to interrupt antibiotic therapy in nosocomial acquired pneumonia? Infez Med 2007;15:16-23.
2. Kollef M. Appropriate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections: getting it right the first time. Drugs 2003;63:2157-68.
3. Chastre J. Antimicrobial treatment of hospital-acquired pneumonia. Infect Dis Clin North Am 2003;17:727-37.
4. Cakir Edis E, Hatipoglu O, Yilmam I, et al. Hospital-acquired Pneumonia Developed in Non- intensive Care Units. Respiration. In press 2009.
5. Toraks Derneği Erişkinlerde Hastane Kökenli Pnömoni Tanı ve Tedavi Rehberi 2002.
6. American Thoracic Society Documents. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated and Healthcare-associated Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:388-416.
7. Cakir Edis E, Caglar T, Otkun M, ve ark. Hastane kökenli pnömonilerde sorumlu etkenler ve antimikrobiyal direnç değişimi. Enfeksiyon Dergisi 2006;20:107-10.
8. Sopena N, Sabria M. Multicenter study of hospital- acquired pneumonia in non-ICU patients. Chest 2005;127:213-9.
9. Weber DJ, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE, et al. Microbiology of ventilator-associated pneumonia compared with that of hospital-acquired pneumonia. Infect Control Hosp Epidemiol 2007;28:825-31.
10. Jorda Marcos R, Torres Marti A, Ariza Cardanel FJ, et al. Recommendations for the treatment of severe nosocomial pneumonia. Arch Bronconeumol 2004;40:518-33.
11. Tarsia P, Aliberti S, Cosentini R, Blasi F. Hospital acquired pneumonia. Breathe 2005;1:297-301.
12. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, et al. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator- associated pneumonia. Crit Care Med 2001;29:1109-15.
13. Joshi M, Metzler M, McCarthy M, et al. Comparison of piperacillin/tazobactam and imipenem/cilastatin, both in combination with tobramycin, administered every 6 h for treatment of nosocomial pneumonia. Respir Med 2006;100:1554-65.
14. Vogel F, Lüth A, Charpentier A. The impact of microbiological diagnostics on the antimicrobial treatment of hospitalized patients with infectious disease. Eur J Med Res 1996;1:312-4.