



# Ventilatörle İlişkili Pnömonide Antibiyotik Tedavisinin Optimizasyonu

## Optimizing Antibiotic Therapy in Ventilator-Associated Pneumonia

Murat DİZBAY<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Gazi, Ankara, Turkey

### ÖZET

Ventilatörle ilişkili pnömoni nozokomiyal enfeksiyonlar içinde en sık görülen, çok ölüme yol açan ve maliyeti yüksek olan enfeksiyonlardır. Son yıllarda hastane enfeksiyonu etkenleri arasında direnç probleminin yaygınlaşması ve buna karşılık tedavi seçeneklerinin kısıtlı oluşu nedeniyle tedavide zorluklar yaşanmaktadır. Bu yazıda ventilatörle ilişkili pnömonide antibiyotik tedavisinin optimizasyonu ve tedavi seçiminde dikkate alınacak faktörler irdelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Ventilatörle ilişkili pnömoni, Antibiyotik, Optimizasyon.

Geliş Tarihi: 19/03/2012 • Kabul Ediliş Tarihi: 23/03/2012

### ABSTRACT

Ventilator-associated pneumonia is one of the most seen nosocomial infection which leads to high mortality rate and hospital cost. Recently, clinicians face to difficulties in the treatment of ventilator-associated pneumonia because widespread antibiotic resistance among nosocomial pathogens but also limited options for the antibiotic selection. In this article, optimizing antibiotic therapy in the treatment of ventilator-associated and the factors should be considered in the antibiotic selection were discussed.

**Key Words:** Ventilator-associated pneumonia, Antibiotic, Optimization.

Received: 19/03/2012 • Accepted: 23/03/2012

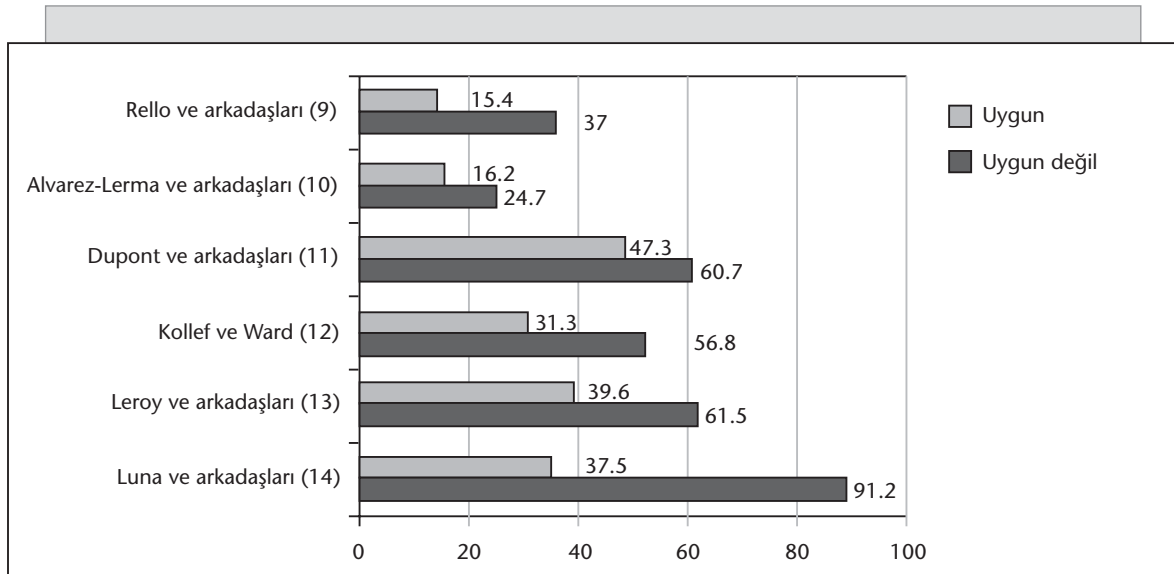


Ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP), ventilatöre bağlanan hastada 48 saatten sonra gelişen veya ekstübe edildikten sonraki 48 saat içinde gelişen pnömoni olarak tanımlanmaktadır (1). Entübe edilen hastaların yaklaşık %9-27'sinde VİP gelişmektedir ve yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde antibiyotik kullanımının başlıca nedenidir (2). Mekanik ventilasyon süresini ve YBÜ'de yatış süresini uzatmasının yanı sıra, maliyeti artırmakta, antibiyotiklere dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde geniş bir hasta veri tabanı kullanılarak yapılan retrospektif kohort çalışmasında VİP gelişiminin mekanik ventilasyon süresini yaklaşık dokuz gün, hastanede kalış süresini ise 11 gün uzattığı bildirilmiştir (3). Ülkemizden yapılan üç yıllık retrospektif bir olgu kontrol çalışmasında ise VİP gelişen hastalardaki maliyetin infekte olmayan hastalara göre beş kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (4). VİP'in bu kadar önemli olmasının bir nedeni de mortalitesinin yüksek olmasıdır. YBÜ'deki bir hastada gelişen VİP'e atfedilen mortalite %33-60 arasında değişmektedir (1,2). Özellikle metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) veya çoğul dirençli *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleriyle gelişen VİP'te mortalite oranları diğer mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonlara göre daha yüksek mortaliteye sahiptir (5).

VİP'te mortaliteyi artıran en önemli faktör çeşitli çalışmalarda başlangıç antibiyotik tedavisinin uygunsuz oluşu olarak bildirilmektedir. Başlangıç tedavisinin uygun olmasının yanı sıra yeterli olması da mortaliteyi etkilemektedir. Iregui ve arkadaşları YBÜ'deki hastaların %30'unda VİP başlangıç tedavisinin 24 saat veya daha uzun süreyle geciktiğini ve bunun da anlamlı derecede yüksek mortaliteyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (6). Kollef ve arkadaşları ise yetersiz tedaviyi, kültür ve duyarlılık sonuçları çıktığında başlangıç tedavisinin üreyen patojenleri kapsamaması veya üreyen patojenlerin kullanılan antibiyotiğe dirençli olması olarak tanımlamışlardır ve başlangıç tedavisinin yetersiz oluşunun infeksiyona bağlı mortaliteyi anlamlı derecede artırdığını belirtmişlerdir (%42'ye karşı %17.7,  $p < 0.001$ ) (7). Çeşitli çalışmalarda VİP'teki başlangıç ampirik tedavisinin uygun olmayışının mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (Şekil 1) (8).

#### VENTİLATÖRLE İLİŞKİLİ PNÖMONİDE UYGUN, YETERLİ ve OPTİMAL ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

VİP'in mortalitesinin azaltılması için başlangıç ampirik tedavisinin uygun olması gerektiği yukarıda bahsedilmiştir. "Uygun" antibiyotik tedavisi kavram olarak etken patojenin in vitro olarak kullanılan antibiyotiğe duyarlı olması olarak kabul



Şekil 1. Ventilatörle ilişkili pnömonide ampirik tedavinin uygunluğunun mortaliteye etkisi.

edilmektedir. Ancak bu tanım duyarlılık testleri hala çok kritik öneme sahip olmakla birlikte antibiyotik tedavisinin optimal etkinliğini sağlamada artık yetersiz kalmaktadır. Rello ve arkadaşlarının MRSA'ya bağlı gelişen VIP'lerde vankomisin kullanılması durumunda mortalite oranlarının metisiline duyarlı *S. aureus*'a bağlı VIP'lerde beta-laktam kullanılmasına göre kabul edilemez derecede yüksek olduğunu göstermesiyle uygunluk tanımında bazı değişiklikler yapılması zorunluluğu doğmuştur (15). Vankomisin in vitro duyarlı olarak görünmekle birlikte VIP'teki tedavi başarısı oldukça düşük bulunmuştur. Vogelaers ve arkadaşları 2010 yılında uygun antibiyotik tedavisi tanımında revizyon yaparak "etken patojenin in vitro olarak duyarlı olmasının yanı sıra kullanılan antibiyotiğe klinik yanıt alınması" olarak değiştirmişlerdir (16). Uygunsuz antibiyotik kullanımının başlıca nedenleri ise tedavinin geç başlanması ve çoklu ilaca dirençli patojenlerin varlığı olarak bildirilmektedir.

Kollef tarafından 2000 yılında tanımı yapılan "yeterli" antibiyotik tedavisi ise mikroorganizmanın kullanılan antibiyotiğe in vitro olarak duyarlı olmasının yanı sıra antibiyotiğin uygun dozda ve doz aralığında verilmesi, mümkün olduğunda ilaç düzeylerinin takip edilmesi ve istenmeyen ilaç yan etkilerinden kaçınılması şeklinde tanımlanmıştır (17). İlacın uygun doz ve doz aralığında verilmesiyle hedef dokuda istenilen konsantrasyona ulaşması hedeflenmektedir. Burada kullanılan antibiyotiğin fizikokimyasal özellikleri (lipo/hidrofilik olması, proteine bağlanma vb.) dikkate alınmaktadır. Örneğin; vankomisin hidrofilik bir antibiyotiktir ve akciğer dokusu ve ELF'ye (epithelial lining fluid) geçişi serumun yaklaşık 1/5'i kadardır (8).

2006 yılında Rello ve arkadaşları tarafından ortaya atılan "optimal" antibiyotik tedavisinde ise duyarlılıktan öte faktörler dikkate alınır (18). Kullanılan antibiyotiğin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin yanı sıra kritik hastadaki fizyolojik değişiklikler hesaba katılmaktadır. Antibiyotiğin etki mekanizması, sidal/statik etkinlikte olması, postantibiyotik etkisinin olup olmaması önemlidir. Uygun doz ve doz aralığı seçilirken, antibiyotiğin farmakokinetik ve farmakodinamik

özelliklerine göre yapılmalıdır. Konsantrasyona bağlı öldüren antibiyotiklerde (aminoglikozidler gibi) yüksek dozun tek seferde verilmesi bölünmüş dozlarda verilmesine tercih edilmektedir. Buna karşın zamana bağlı öldürme sağlayan beta-laktamlar gibi antibiyotiklerde ise iki doz aralığındaki sürenin belli bir oranında hedef dokudaki antibiyotik konsantrasyonunun mikroorganizmanın minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerinin üzerinde bulunması önemlidir. Bu nedenle optimal dozlama için farmakodinamik parametrelerin kullanılması ve bunun için de mikroorganizmanın MİK düzeyinin bilinmesi gereklidir. Ayrıca, YBÜ'deki kritik hastalarda meydana gelen fizyolojik değişikliklerin (septik şok, hipotansiyon, organ yetmezlikleri, doku ödemi, hipoalbuminemi gibi) dikkatle izlenmesi ve özellikle başlangıçta antibiyotik dozu ayarlanırken standart dozdan daha yüksek dozlara çıkılması optimal tedavi için çok önemlidir.

VIP'in optimal tedavisi için öncelikle VIP tanısının doğru konulmuş olması gerekir. Günümüzde VIP tanısı için altın bir standart bulunmamaktadır. Ancak klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik bulguların kombinasyonu ile erken ve doğru bir şekilde VIP tanısı koymak mümkün olabilir. Mekanik ventilatöre bağlı bir hastada ateş, lökositoz, pürülan sekresyon ve radyolojik olarak pulmoner infiltrasyonun bulunması tanıda önemlidir. Ancak bu klinik bulgulara dayanılarak yapılan VIP tanısı, %20-25 oranında yanlış pozitif ve %30-35 yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır (19). Klinik tanıya alternatif bir yöntem klinik pulmoner infeksiyon skoru (KPİS)'dur. Bu skorda her biri 0-2 arasında puanlandırılan altı parametre hesaba katılmaktadır: ateş, lökosit sayısı, trakeal sekresyonların pürülansı, oksijen saturasyonu, radyolojik anormallikler ve mikrobiyolojik bulgular (kültür ve Gram boyama). KPİS skorunun > 6 olması VIP tanısında yüksek bir özgüllük ve duyarlılığa sahip bir yöntem olarak bildirilmektedir (19). Böylelikle VIP tanısıyla karışabilecek infeksiyon dışı nedenlerde gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılmış olacaktır. KPİS skoru VIP tanısını koymada olduğu kadar, başlangıçta kullanılan antibiyotik tedavisinin etkinliğini değerlendirmede takip kriteri olarak da kullanılabilir. Yine tedavi-



nin süresinin belirlenmesine (erken veya geç kesilmesine) karar vermede yardımcı olur. Başlangıçta ampirik olarak başlanan geniş ve çok sayıda antibiyotik kullanımına olanak sağlar.

Bütün tanı zorluklarına rağmen VİP'te doğru antibiyotik kullanımının erkenden ampirik olarak başlanması hayat kurtarıcıdır. Bunun için de bazı faktörlerin dikkate alınması gereklidir. Hastaya ait faktörlerden yaş, altta yatan komorbid durumları, son üç ay içinde antibiyotik kullanma durumu, mekanik ventilasyon öncesi hastanede veya YBÜ'de yatış süresi bilinmelidir. Bu veriler olası etken patojenin tahmini için çok değerlidir. Çünkü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki başlangıç tedavisinin uygunsuz oluşunun en önemli nedeni dirençli mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonlardır (8). Erken başlangıçlı VİP'te (< 5 gün) etkenler daha ziyade *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) veya duyarlı gram-negatif enterik basiller iken, geç başlangıçlı VİP'te (> 5 gün) *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, MRSA ve çoğul dirençli enterik basiller (özellikle *Klebsiella* türleri) etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Etken mikroorganizmaların tahmininin yanı sıra bu ajanların antimikrobiyal duyarlılıklarının da bilinmesi gerekmektedir. Bunun için lokal sürveyans verilerinin düzenli olarak takip edilmesi ve bu sonuçların ilgili ünitelerle paylaşılması önemlidir. Etken patojenlerin dağılımı ve antibiyotik direnç durumları üniteler arasında ve hastaneler arasında çok farklılık gösterebildiğinden herkesin kendi sürveyansını yapması ve kendi verilerini kullanması önerilmektedir (19). ABD'de "National Healthcare Safety Network" verilerine göre 2006-2007 yıllarında invaziv alet ilişkili infeksiyonlardan izole edilen *S. aureus* suşlarında metisilin direnci %56.2, *Enterococcus faecium*'da vankomisin direnci %80, *P. aeruginosa*'da karbapenem direnci %25.3, *Acinetobacter* türlerinde karbapenem direnci %29, *Klebsiella* türlerinde üçüncü kuşak sefalosporin direnci %23 ve karbapenem direnci %10.1 olarak bulunmuştur (20). Ülkemizde ise Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans ve Kontrol Biriminin (UHESKB) 2010 verilerine göre *S. aureus*'taki metisilin direnci %53.4, enterokoklardaki vankomisin direnci %11.2, *Klebsiella* ve *Escherichia coli*'deki genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz di-

renci sırasıyla %45.8 ve %40, *P. aeruginosa*'daki ve *A. baumannii*'deki karbapenem direnci ise sırasıyla %31.1 ve %69 olarak bildirilmiştir (21). Dirençli mikroorganizmaların varlığı VİP'te mortalite artışıyla ilişkili bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda dirençli *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* ile gelişen VİP'lerde mortalite oranı diğer duyarlı mikroorganizmalarla gelişenlere göre anlamlı derecede yüksek olarak sırasıyla %65 ve %87 olarak saptanmıştır. Yine benzer şekilde MRSA pnömonisindeki atfedilen mortalite oranı %87 olarak bulunmuş ve MSSA ile (%12) karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmıştır (19).

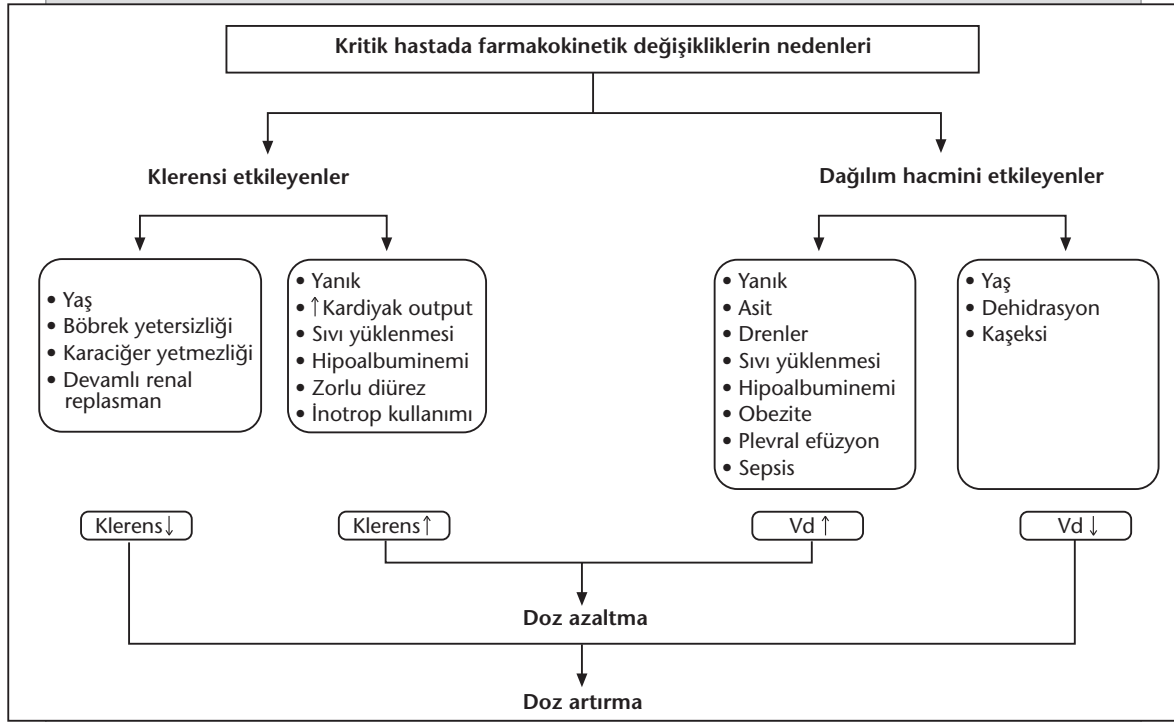
### FARMAKOKİNETİK/FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLER

Hedef dokuda yeterli konsantrasyona ulaşmak için antibiyotik kullanımının uygun doz ve doz aralığında verilmesi, bunun için de ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleriyle etken patojenin MİK düzeyinin bilinmesi gerekmektedir. Çeşitli antibiyotiklerin akciğerlerde ulaştıkları konsantrasyon farklılık gösterebilmektedir. Vankomisin akciğer dokusuna serum düzeyinin %20'si kadar geçerken, piperasilin %60, gentamisin %30 ve sefepim %100 oranında geçer. Linezolid ise akciğer dokusuna %100 oranında geçerken, ELF'ye serum düzeyinin sekiz katı kadar geçer. Antibiyotiklerin hedef doku konsantrasyonlarının bilinmesi etkenin MİK düzeyinin üzerine çıkabilmesi açısından önemlidir.

Doğru antibiyotik kullanımının başlanmasından sonraki aşama antibiyotik kullanımının uygun doz ve doz aralığında verilmesidir. Farmakokinetik özellikler olan ilacın emilimi, dağılımı, metabolizması ve atılımı verilecek dozu ve doz aralığını belirlemede önemlidir. YBÜ'de yatan kritik hastalarda birçok değişiklikler olmaktadır. Organ yetmezlikleri, sepsis, renal klenste azalma, hipoalbuminemi vb. durumlarda dağılım hacminde farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Bu durum hedef dokudaki antibiyotik konsantrasyonunu etkilemektedir. Kritik hastalarda en sık gözlenen farmakokinetik değişiklikler Şekil 2'de gösterilmiştir (22).

Hidrofilik antibiyotikler (örn. aminoglikozidler, beta-laktamlar, glikopeptidler, linezolid ve kolistin) kritik hastada gözlenen patofizyolojik deği-





Şekil 2. İlaç farmakokinetiğindeki değişikliklerin en sık nedenleri ve sonuçları (22).

şikliklerden çok fazla etkilenir. Lipofilik antibiyotikler ise (örn. florokinolonlar, makrolidler ve tigesiklin) dağılım hacmi değişikliklerinden daha az etkilenir. VIP gelişen YBÜ hastalarında antibiyotiklerin yüksek dozlara çıkılması genelde kabul gören bir yaklaşımdır. Mimos ve arkadaşlarının Fransa'da gerçekleştirdikleri bir çalışmada hastalara ilk iki gün 12 saat arayla 12 mg/kg teikoplanin yükleme yapıldıktan sonra günde bir kez idame doza geçilmiş ve daha sonra teikoplaninin serum ve ELF'deki düzeyleri ölçülmüştür. Serumdaki serbest ilaç konsantrasyonu ile ELF'deki ilaç konsantrasyonu sırasıyla 3.7 (2.0-5.4) ve 4.9 (2.0-11.8) µg/mL olarak saptanmıştır (23). Sonuç olarak VIP gelişen kritik hastalarda akciğerlerde yeterli konsantrasyona ulaşabilmek için teikoplaninin yüksek dozlara (12 mg/kg) çıkılması gerektiği bildirilmiştir.

Antibiyotiklerin doğru dozda uygulanması farmakodinamik parametrelerle yakından ilişkilidir. Hedef bölgedeki antibiyotik konsantrasyonu ile antimikrobiyal etkinlik veya toksik etki arasındaki

ilişkiyi ifade eden farmakodinamik özellikler, maksimal bakteriyel öldürme için doğru doz seçimini belirlemede önemlidir. Çeşitli antibiyotik sınıfları bakteriyel öldürmede farklı mekanizmalar kullanır. Nükleik asitleri veya protein sentezini inhibe edenler bakterileri daha hızlı öldürür ve konsantrasyonları MİK'in altına düşse dahi bakteriyel üremeyi bir süre inhibe eden postantibiyotik etkiye sahiptir. Hücre duvar sentezini inhibe eden beta-laktam gibi antibiyotikler ise bakterileri daha yavaş öldürür ve postantibiyotik etkileri çok fazla değildir. Bu nedenle optimal öldürme için mikroorganizmaların MİK düzeyi üzerindeki konsantrasyonlarda kaldıkları sürenin uzun olması daha önemlidir (22). Antibiyotikleri bu farmakodinamik özelliklerine göre zaman-bağımlı ( $T > MİK$ ), konsantrasyon-bağımlı ( $C_{max}/MİK$ ) ve zamana göre konsantrasyon bağımlı ( $AUC/MİK$ ) olmak üzere üç gruba ayırabiliriz.

Beta-laktam antibiyotikler için en önemli farmakodinamik parametre  $T > MİK$ 'tir. 2 log'luk öldürme (maksimal) için iki doz aralığında ilaç kon-

santrasyonunun MİK düzeyi üzerinde kaldığı sürenin yüzdesinin penisilinler için %50, sefalosporinler için %60-70, karbapenemler için ise %40 olması önerilmektedir (22). Optimal antibiyotik tedavisi için %T > MİK mikroorganizmayı öldürmek için yeterli ise mikroorganizmanın in vitro olarak duyarlı olması şart değildir (2). Beta-laktamların farmakodinamiklerini optimize etmek için çeşitli yöntemler kullanılabilir:

- Yüksek doz verilmesi,
- İlacın sık aralıklarla kullanımı,
- Uzamış infüzyonla verilmesi.

Seçilen beta-laktam antibiyotiğin dozu bakterisidal etkiyi sağlamada önemlidir. Örneğin; sefepim, kılavuzlarda 8-12 saat arayla 1 veya 2 g olarak önerilmektedir. Yani uygulama dozu 12 saat arayla 1 g da olabilir veya sekiz saat arayla 2 g olarak da verilebilir. On iki saatte bir 1 g şeklinde verildiğinde sefepim için duyarlılık sınırı olan 8 µg/mL MİK değerinde, gerekli T > MİK %50 farmakodinamik hedefi sağlayabilme ihtimali ancak %70 olacaktır. Aksine sekiz saatte bir 2 g şeklinde yüksek dozda uygulandığında ise duyarlı mikroorganizmaların hepsine bakterisidal etki göstereceği gibi MİK değeri yüksek bakterilere karşı da etkin olabilecektir (24). Piperasilin-tazobaktamın pnömönide önerilen dozu ise her altı saatte bir 4.5 g şeklinde uygulanmasıdır. Ancak bu doz bile *P. aeruginosa*'ya bağlı infeksiyonlarda yeterli olmayabilir, bu nedenle bir aminoglikozidle kombine kullanımı önerilmektedir (2). Benzer şekilde VIP geli-

şen hastalarda plazma ve ELF'deki meropenem düzeylerinin önerilen en yüksek dozlarda uzamış infüzyonla uygulandığında dahi bazı *P. aeruginosa* suşlarında yeterli olamayabileceği ve bu nedenle kombine kullanılması gerektiği bildirilmiştir (25). VIP tedavisinde kullanılan çeşitli antibiyotiklerin normal kullanım ve VIP dozları Tablo 1'de gösterilmiştir (26).

Beta-laktam antibiyotiklerin farmakodinamiğini optimize etmede en etkili yol yüksek dozda verilmesinin yanı sıra uzamış infüzyonla verilmesidir. Bu şekilde bakterisidal etkinin sağlanması için yeterli süre MİK üzerindeki konsantrasyonlara ulaşılmış olur. Uzamış infüzyon uygulamasının etkinliği çeşitli beta-laktam antibiyotiklerle denenmiştir. Kim ve arkadaşları ABD'de kendi hastanelerinde izole ettikleri 470 *P. aeruginosa* suşunda Monte Carlo simülasyonu uygulayarak piperasilin-tazobaktamın aralıklı (intermittan) uygulamasıyla (4 saat arayla 3.375 g, 30 dakikalık infüzyon), uzamış infüzyon (6 saat arayla 4.5 g, 4 saatlik infüzyon) ve devamlı infüzyon (24 saat arayla 18 g, devamlı infüzyon) uygulamasını karşılaştırmışlardır ve T > MİK %50 hedefine ulaşma olasılığı bu üç uygulama için sırasıyla %85.6, %89.6 ve %89.2 olarak bulunmuştur. Uzamış ve devamlı infüzyon şeklindeki uygulamanın bolus uygulamadan daha iyi farmakodinamik sonuçlar verdiği belirtilmiştir. Ancak *P. aeruginosa* suşlarında piperasilin-tazobaktam için MİK düzeyi > 32 mg/L ise uzamış veya devamlı infüzyon uygulamasının bir faydası olmamaktadır (27). Lodise ve arkadaşlarının çalış-

**Tablo 1. Antibiyotiklerin normalde ve ventilatörle ilişkili pnömöni (VIP) tedavisinde önerilen dozları\***

Intravenöz	VİP dozu	Normal doz
Sefepim	2 g, 8 saatte bir	1 g, 12 saatte bir
Siprofloksasin	400 mg, 8 saatte bir	400 mg, 12 saatte bir
Gentamisin/tobramisin	7 mg/kg, günde bir kez	5 mg/kg, günde bir kez
İmipenem	1000 mg, 6-8 saatte bir	500 mg, 6 saatte bir
Levofloksasin	750 mg, günde bir kez	500 mg, günde bir kez
Piperasilin-tazobaktam	4.5 g, 6 saatte bir	3.375 g, 6 saatte bir
Vankomisin	15-20 mg/kg, 8-12 saatte bir	1 g, 12 saatte bir

\* 26 no'lu kaynaktan alınmıştır.



masında kendi merkezlerinde bütün hastalara piperasilin-tazobaktam sekiz saatte bir 3.375 g, dört saatlik uzamış infüzyon uygulamasına geçildikten sonraki hastalar çalışma grubunu (2002-2004) oluşturmuştur. Kontrol grubunu ise daha önceki yıllarda (2000-2002) piperasilin-tazobaktamı altı saatte bir 3.375 g 30 dakikalık infüzyonla alan hastalar oluşturmuştur. APACHE II skoru > 17 olan hastalarda piperasilin-tazobaktamın 30 dakikalık ve dört saatlik infüzyon uygulaması karşılaştırıldığında 14. gün mortalite oranı sırasıyla %31.6 ve %12.2 (p= 0.04), hastanede yatış süresi ise 38 ve 21 gün (p= 0.02) olarak saptanmıştır (28). Bir başka çalışmada VIP'te piperasilin-tazobaktamın devamlı infüzyonla uygulaması aralıklı uygulamayla karşılaştırılmış ve etken gram-negatif bakteri olduğunda ve MİK düzeyi 8-16 µg/mL ise devamlı infüzyon uygulamasıyla kür şansının aralıklı uygulamaya göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (29). Gram-negatif bakterilerle gelişen VIP'te meropenemin devamlı (24 saatlik infüzyon) ve aralıklı (30 dakikalık infüzyon) uygulamasının karşılaştırıldığı bir çalışmada, devamlı infüzyonlar kür oranı %90 iken aralıklı uygulamada %59 olarak saptanmıştır (p< 0.001) (30). Yakın zamanda klinik kullanıma girmiş olan doripenemin diğer karbapenemlere göre infüzyon sıvılarındaki stabilitesi daha uzundur ve uzamış infüzyonla uygulama için onay almıştır. Doripenemin VIP tedavisinde her 8 saatte bir 500 mg, dört saatlik infüzyonla uygulamasının, imipenemin altı saatte bir 500 mg veya sekiz saatte bir 1000 mg, 30-60 dakikalık infüzyon uygulamasıyla karşılaştırıldığı bir çalışmada etkinlik benzer bulunmuş, ancak etkenin *P. aeruginosa* olduğu durumlarda klinik kür oranları doripenemle daha yüksek saptanmıştır (%80'e karşı %42.9) (31). Doripenem dört saatlik infüzyon sonrası MİK düzeyi 4-8 mg/L olan *P. aeruginosa* suşlarına bakterisidal etkinlik göstermektedir. Beta-laktam antibiyotiklerin devamlı infüzyonla kullanımını irdeleyen sistematik bir derlemede ise devamlı infüzyonun klinik sonucu anlamlı olarak değiştirmedeği ancak belirgin faydaları olduğu, hastanede yatan tüm hastalar için uygulanmasının bir avantaj olmayabileceği ancak YBÜ'de yatan kritik hastalar gibi spesifik gruplarda faydalı olabileceği belirtilmiştir (32).

Konsantrasyon bağımlı farmakodinamik gösteren antibiyotikler aminoglikozidler, florokinolonlar ve kolistindir. Bu ilaçlar kullanıldığında hedef  $C_{max}/MİK$  oranını 10-12 düzeyinde tutmaktır. Bu nedenle günümüzde artık rehberler aminoglikozidlerin VIP'te tek seferde yüksek doz kullanımını önermektedir. Aminoglikozidlerin VIP'te tek başlarına kullanımı önerilmemektedir. Ancak nonfermenter gram-negatiflere, özellikle *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*'ye karşı etkinlikleri iyi olduğundan ampirik tedavide kombine kullanımları önerilmektedir. Üreyen mikroorganizma beta-laktamlara duyarlı ise nefrotoksik ve ototoksik yan etkilerinden kaçınmak için aminoglikozidlerin 3-5 günde kesilmesi önerilmektedir (2). Aminoglikozidler kritik hastada optimum kullanmak için  $C_{max}$  monitörizasyonu ve etkenin MİK düzeyi tayini yapılması gereklidir.

Florokinolonlar konsantrasyon bağımlı etki gösteren antibiyotikler olmakla birlikte santral sinir sistemi toksisiteleri nedeniyle maksimum doz kısıtlanmaktadır ve birçok patojen için  $C_{max}/MİK$  oranı 10-12'yi geçmemektedir. Bu nedenle birçok çalışmada AUC/MİK oranı daha çok çalışılmıştır. Gram-negatif bakterilere karşı maksimum etkinlik için AUC/MİK oranının  $\geq 125$ , gram-pozitifler için ise  $\geq 30$  olması önerilmektedir (2). Ciddi nozokomiyal infeksiyonu olan ve siprofloksasin kullanılan 74 hastada AUC/MİK oranının 125'in altında olduğu durumlarda klinik ve mikrobiyolojik yanıtın daha düşük olduğu bildirilmiştir (33). Kılavuzlarda florokinolonların erken başlangıçlı nozokomiyal pnömonilerde antipsödomonal penisilinlerle kombine kullanımı önerilmekle birlikte birçok mikroorganizma için standart dozlarda AUC/MİK > 125 oranını sağlayamaması nedeniyle sorun yaşanmaktadır. Duyarlılık breakpointleri yüksek olduğundan farmakodinamik bakış açısıyla siprofloksasinin duyarlılık sınırı 0.25 µg/mL, levofloksasinin ise 0.5 µg/mL olmalıdır. Bu nedenle nozokomiyal pnömonide ve özellikle *P. aeruginosa* infeksiyonlarında siprofloksasinin sekiz saatte bir 400 mg, levofloksasinin ise 24 saatte bir 750 mg kullanımı önerilmektedir (34).

Vankomisin zaman bağımlı etki gösteren bir antibiyotik olmakla birlikte, AUC/MİK oranı en iyi göstergedir. *S. aureus*'a bağlı pulmoner infeksi-



yonlarda AUC/MİK oranının > 400 olması iyi klinik yanıt ve mikrobiyolojik eradikasyonla ilişkili bulunmuştur (35). Vankomisin'in nefrotoksitesini azaltmak ve etkisini optimize etmek için devamlı infüzyonla uygulanması, AUC/MİK  $\geq$  360 değerlerine ulaşabilmesi açısından uygun görünmekle birlikte, bu konuda öneri yapmak için yeterince veri bulunmamaktadır (36). MİK  $\geq$  2  $\mu$ g/mL olan *S. aureus* ve koagülaz-negatif stafilokok izolatlarında vankomisin'in 3 x 1 g uygulanmasının dahi AUC/MİK > 345 oranını elde etmede yetersiz kalabildiği bildirilmektedir (37). Bu nedenle MİK düzeyi  $\geq$  2  $\mu$ g/mL olan *S. aureus* suşlarının yaygın olduğu kurumlarda vankomisin'in tedavide kullanılması uygun değildir. Hidayat ve arkadaşlarının çalışmasında vankomisin MİK düzeyinin  $\geq$  2  $\mu$ g/mL olması, MRSA pnömonisinde tedavi başarısızlığı için bağımsız faktör olarak bildirilmiştir. Bu hastalarda vankomisin'in yüksek dozda (25-30 mg/kg yükleme dozundan sonra, 15-20 mg/kg, 8-12 saatte bir) uygulanması veya kombinasyonla kullanılması önerilmiştir (38).

Linezolidle yapılan randomize kontrollü çalışmalarda MRSA'ya bağlı VİP tedavisinde vankomisine göre daha yüksek kür ve hayatta kalma oranları elde edildiğinden günümüzde kılavuzlarda önerilmektedir (1,39). Serum konsantrasyonu düzeyi takibinin ve renal yetersizlikte doz ayarlanmasının gerekmemesi, ayrıca oral formlarının olması vankomisine üstün taraflarıdır (40). Linezolid için T > MİK değerinin %40-80, AUC/MİK değerinin ise 80-120 olması etkinlik için majör prediktördür. 2 x 600 mg uygulama ile serum ve ELF'de 2-4 mg/L düzeyine ulaşır (41). YBÜ'deki septik hastalarda linezolidin aralıklı ve devamlı infüzyonla uygulanmasının karşılaştırıldığı bir çalışmada devamlı infüzyon ile AUC/MİK 80-120 değerlerine ulaşma olasılığının daha yüksek olduğu ve kritik hastalarda düşünülebilecek bir yöntem olduğu bildirilmiştir (42).

### İNHALER ANTİBİYOTİK UYGULAMASI

Kistik fibrozis dışındaki hastalarda çalışmalar azdır. Nozokomiyal pnömonisi olan hastalarda yapılan beş randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde sistemik tedaviye ek olarak inhaler antibiyotik uygulamasının faydalı olabileceği be-

lirtirilmiştir (43). Bu amaçla en sık kullanılan antibiyotikler aminoglikozidler (amikasin, netilmisin ve tobramisin), kolistin, vankomisin ve aztreonam'dır. Çoklu ilaca dirençli *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarıyla gelişen VİP'lerde kolistin'in inhaler kullanımıyla ilgili yayınlar bulunmaktadır. Çalışmalarda bir standart olmamakla birlikte inhaler kolistin tek başına, intravenöz kolistinle veya diğer antibiyotiklerle birlikte verilmiştir. Uygulanan dozlar arasında farklar vardır. Michalopoulos ve arkadaşları 60 VİP hastasında (37 *A. baumannii*, 12 *P. aeruginosa*, 11 *K. pneumoniae*) sistemik + inhaler kolistin kullanmışlar (ortalama 2.2 MU/gün, 16 gün süreyle) ve %83 hastada klinik ve bakteriyolojik yanıt alındığını tespit etmişlerdir. İnhaler kullanımın etkin, güvenilir ve intravenöz tedaviye ek olarak uygulanabilir bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir (44). Ancak VİP'te inhaler + intravenöz kolistin uygulamasının tek başına intravenöz kolistinle karşılaştırıldığı retrospektif olgu kontrol çalışmasında (43 hasta intravenöz + inhaler, 43 hasta sadece intravenöz kolistin almış) klinik kür, mikrobiyolojik eradikasyon ve mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır (45).

### Tedavi Modifikasyonu, Deeskalasyon, Tedavi Süresi

Hastalarda VİP tedavisinin uygun bir şekilde yapıldığından emin olmak için hastaların tedaviye klinik ve mikrobiyolojik yanıtları yakından izlenmelidir. Bu amaçla KPİS kullanılabilir. Ampirik başlanan tedavinin üçüncü gününde değerlendirilen KPİS skorunun < 6 olması tedavinin uygun olduğunu göstermektedir. Uygunsuz tedavi alanlarda ise KPİS skoru > 6 olacaktır.

Deeskalasyon stratejisinde başlangıçtaki uygun antimikrobiyal tedavi hastanın klinik ve mikrobiyolojik yanıtı göz önüne alınarak ayarlama yapılır. Kültür sonucuna göre daha dar spektruma geçilebilir, örneğin; kültür sonucu negatif ise aminoglikozidler veya vankomisin kesilebilir, başlangıçtaki yüksek doz standart doza indirilebilir veya VİP tanısından uzaklaşıldıysa tedavi kesilebilir. Deeskalasyon uygulaması erken başlangıçlı VİP'lerde daha kolay, ancak geç başlangıçlı VİP'lerde dirençli mikroorganizmaların varlığı nedeniyle daha az yapılmaktadır. Ayrıca, kültür so-



nuçlarında gecikme, başlangıç tedavisinin yetersiz oluşu, klinisyenin ilacı kesmekten korkması uygulamadaki engeller olarak görülmektedir.

VİP'te tedavi süresi genellikle 14-21 gün olarak önerilmektedir. Chastre ve arkadaşlarının çalışmasında nonfermenter gram-negatif patojen yoksa ve üçüncü günde klinik ve laboratuvar değerlerde düzelme varsa daha erken (sekiz günde) sürede kesilebileceği belirtilmiştir. Bu şekilde uygulamayla direnç gelişimi daha az olarak bildirilmektedir (46). Diğer bir çalışmada ise nonfermenter gram-negatiflerle gelişen VİP'lerde dahi hastanın klinik durumu düzelmişse kısa süreli tedavi uygulamasının güvenli olduğu bildirilmiştir (47).

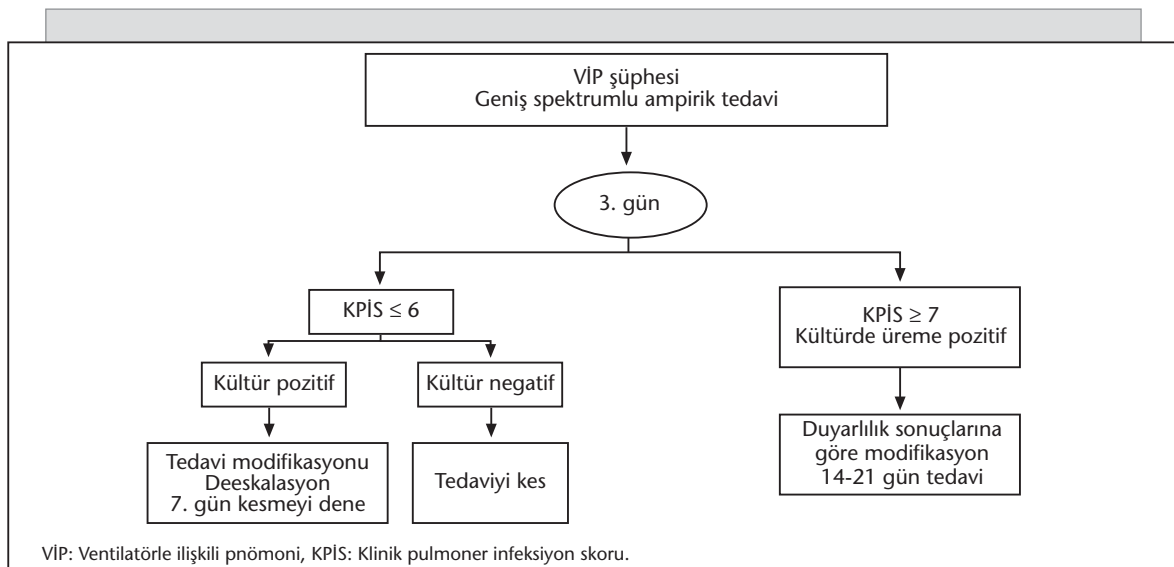
Tedavi modifikasyonu, süresi ve deeskalasyonla ilgili uygulama şeması Şekil 3'te sunulmuştur.

Sonuç olarak VİP'te optimal antibiyotik tedavisini özetleyecek olursak; mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir infeksiyon olduğundan ampirik tedavinin erken ve doğru başlanması gereklidir. Bunun için ünitedeki sürveyans verileri (etken mikroorganizmalar, duyarlılık durumları) mutlaka bilinmelidir. İlaçlar uygulanırken YBÜ'deki kritik hastalarda ortaya çıkabilecek değişiklikler (örn. dağılım hacminde ve kreatinin klerensinde) göz önüne alınarak farmakokinetik/farmakodinamik parametrelere göre ilaçlar uygun doz ve doz aralığında uygulanmalıdır. Uygun dozu saptamak için etken pato-

jenin MİK düzeyi tayini yapılmalıdır. Hastaların altta yatan hastalıklarının yanı sıra kullandıkları diğer ilaçlar, allerji durumları vb. hasta özellikleri dikkate alınmalıdır. Ampirik başlanan VİP tedavisi yakından takip edilmeli, üçüncü gün değerlendirme (KPİS) ile modifikasyona ve deeskalasyona önem verilmelidir. Ayrıca, direnç gelişimini ve yan etkilerin ortaya çıkmasını önlemek için antibiyotikler mümkün olan en kısa sürede kesilmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society and the Infectious Disease Society of America. 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.
2. Kuti JL, Shore E, Palter M, Nicolau DP. Tackling empirical antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in your ICU: guidance for implementing the guidelines. *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30:102-15.
3. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, et al; VAP Outcomes Scientific Advisory Group. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002;122:2115-21.
4. Erbay RH, Yalcin AN, Zencir M, Serin S, Atalay H. Costs and risk factors for ventilator-associated pneumonia in a Turkish university hospital's intensive care unit: a case-control study. *BMC Pulm Med* 2004;4:3.
5. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Parija SC. Ventilator-associated pneumonia: a review. *Eur J Int Med* 2010;21:360-8.



VİP: Ventilatörle ilişkili pnömoni, KPİS: Klinik pulmoner infeksiyon skoru.

Şekil 3. Ventilatörle ilişkili pnömoni tedavisinin yönetimi.



6. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002;122:262-8.
7. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462-74.
8. Ulldemolins M, Nuvials X, Palomar M, Masclans JR, Rello J. Appropriateness is critical. *Crit Care Clin* 2011;27:35-51.
9. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Soñora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:196-200.
10. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-acquired pneumonia study group. *Intensive Care Med* 1996;22:387-94.
11. Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001;27: 355-62.
12. 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.
13. Leroy O, Meybeck A, d'Escrivan T, Devos P, Kipnis E, Georges H. Impact of adequacy of initial antimicrobial therapy on the prognosis of patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2003;29:2170-3.
14. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997;111:676-85.
15. Rello J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, Garnacho-Montero J, Muñoz E, Sirgo G, et al. Pneumonia caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* treated with glycopeptides. *Crit Care Med* 2005;33:1983-7.
16. Vogelaers D, De Bels D, Forêt F, Cran S, Gilbert E, Schoonheydt K, et al; ANTHICUS Study Investigators. Patterns of antimicrobial therapy in severe nosocomial infections: empiric choices, proportion of appropriate therapy, and adaptation rates--a multicentre, observational survey in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:375-81.
17. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000;31(Suppl 4):S131-S8.
18. Rello J, Mallol J. Optimal therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia: what is the best dosing regimen? *Chest* 2006;130:938-40.
19. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Parija SC. Ventilator associated pneumonia: a review. *Eur J Int Med* 2010;21:360-8.
20. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al; National Healthcare Safety Network Team; Participating National Healthcare Safety Network Facilities. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:996-1011.
21. Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) Raporu Özet Veri, 2010. [http://www.rshm.gov.tr/enfeksiyon/dosya/analiz\\_2010.pdf](http://www.rshm.gov.tr/enfeksiyon/dosya/analiz_2010.pdf)
22. Ulldemolins M, Roberts JA, Lipman J. Optimizing antibiotic use in the intensive care unit. *Clin Pulm Med* 2010;17:162-9.
23. Mimoz O, Rolland D, Adoun M, Marchand S, Breilh D, Brumpt I, et al. Steady-state trough serum and epithelial lining fluid concentrations of teicoplanin 12 mg/kg per day in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2006;32:775-9.
24. DeRyke CA, Kuti JL, Nicolau DP. Reevaluation of current susceptibility breakpoints for gram-negative rods based on pharmacodynamic assessment. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;58:337-44.
25. Lodise TP, Sorgel F, Melnick D, Mason B, Kinzig M, Drusano GL. Penetration of meropenem into epithelial lining fluid of patients with ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1606-10.
26. Wood GC, Swanson JM. Managing ventilator-associated pneumonia. *AACN Adv Crit Care* 2009;20:309-16.
27. Kim A, Sutherland CA, Kuti JL, Nicolau DP. Optimal dosing of piperacillin-tazobactam for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: prolonged or continuous infusion? *Pharmacotherapy*. 2007;27:1490-7.
28. Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 2007;44:357-63.
29. Lorente L, Jiménez A, Martín MM, Iribarren JL, Jiménez JJ, Mora ML. Clinical cure of ventilator-associated pneumonia treated with piperacillin/tazobactam administered by continuous or intermittent infusion. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:464-8.
30. Lorente L, Lorenzo L, Martín MM, Jiménez A, Mora ML. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *Ann Pharmacother* 2006;40:219-23.
31. Chastre J, Wunderink R, Prokocimer P, Lee M, Kaniga K, Friedland I. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study. *Crit Care Med* 2008;36:1089-96.
32. Roberts JA, Lipman J, Blot S, Rello J. Better outcomes through continuous infusion of time-dependent antibiotics to critically ill patients? *Curr Opin Crit Care* 2008;14:390-6.



33. Forrest A, Nix DE, Ballou CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1073-81.
34. DeRyke CA, Kuti JL, Nicolau DP. Pharmacodynamic target attainment of six beta-lactams and two fluoroquinolones against *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, and *Klebsiella* species collected from United States intensive care units in 2004. *Pharmacotherapy* 2007;27:333-42.
35. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:925-42.
36. Pea F, Viale P. Should the currently recommended twice-daily dosing still be considered the most appropriate regimen for treating MRSA ventilator-associated pneumonia with vancomycin? *Clin Pharmacokinet* 2008;47:147-52.
37. Kuti JL, Kiffer CR, Mendes CM, Nicolau DP. Pharmacodynamic comparison of linezolid, teicoplanin and vancomycin against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci collected from hospitals in Brazil. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:116-23.
38. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006;166:2138-44.
39. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* 2009;49:325-7.
40. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003;124:1789-97.
41. Boselli E, Breilh D, Rimmelé T, Djabarouti S, Toutain J, Chassard D, et al. Pharmacokinetics and intrapulmonary concentrations of linezolid administered to critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2005;33:1529-33.
42. Adembri C, Fallani S, Cassetta MI, Arrigucci S, Ottaviano A, Pecile P, et al. Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:122-9.
43. Ioannidou E, Siempos II, Falagas ME. Administration of antimicrobials via the respiratory tract for the treatment of patients with nosocomial pneumonia: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1216-26.
44. Michalopoulos A, Fotakis D, Virtzili S, Vletsas C, Raftopoulos S, Mastora Z, et al. Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a prospective study. *Respir Med* 2008;102:407-12.
45. Kofteridis DP, Alexopoulou C, Valachis A, Maraki S, Dimopoulou D, Georgopoulos D, et al. Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Clin Infect Dis* 2010;51:1238-44.
46. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al; PneumA Trial Group. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:2588-98.
47. Hedrick TL, McElearney ST, Smith RL, Evans HL, Pruett TL, Sawyer RG. Duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia caused by non-fermentative gram-negative bacilli. *Surg Infect (Larchmt)* 2007;8:589-97.

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Murat DİZBAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İnfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
Ankara-Türkiye

E-posta: muratdizbay@gazi.edu.tr

