



Dahili Yoğun Bakım Ünitesinde Ventilatör İlişkili Pnömoni Epidemiyolojisi

Melda AYBAR*, Arzu TOPELİ*

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Ünitesi, ANKARA

Amaç: Yoğun bakım ünitelerinde ciddi morbidite ve mortalite nedenlerinin başında gelen ventilatör ilişkili pnömoni (VIP)'nin prevalansı, mortalite oranı ve VIP gelişmesinde etkili olabilecek faktörlerin tespiti.

Çalışma Şekli: Prospektif, tanımlayıcı.

Hastalar ve Yöntem: Dahili yoğun bakım ünitemizde, 18 aylık bir dönemde, 48 saatten fazla mekanik ventilasyon uygulanan hastalar ölüm veya yoğun bakım ünitesinden çıkışa kadar izlenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan 109 hastanın 47 (%43)'ünde, ortalama 7 gün sonra VIP gelişmiştir. VIP gelişen 47 hastanın 41 (%87)'i ölümlenirken, VIP gelişmeyen 62 hastanın 41 (%66)'i kaybedilmiştir. VIP gelişen hastalarda üreyen mikroorganizmaların çoğu çoğul ilaç dirençli

nonfermenter mikroorganizmalardır. Çok değişkenli analiz yönteminde enteral beslenme uygulaması, düşük Glasgow koma skoru (GKS) ve yüksek kalp hızının VIP gelişmesini belirleyen faktörler olduğu gösterilmiştir. VIP gelişen hastalar daha fazla sayıda antibiyotik tedavisine, fazla oranda trakeotomi uygulamalarına maruz kalmışlar ve bu hastalarda mekanik ventilasyon süresi ve yoğun bakım ünitesinde yatış süresi daha uzun bulunmuştur.

Sonuç: Dahili yoğun bakım ünitemizde VIP gelişmesini belirleyen bağımsız faktörlerin enteral beslenme uygulaması ve düşük GKS olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ventilatör ilişkili pnömoni, Nozokomiyal pnömoni, Mekanik ventilasyon, Epidemiyoloji, Prevalans, Mortalite.

Epidemiology of Ventilator Associated Pneumonia in a Medical Intensive Care Unit

Aim: To determine the prevalence and mortality rate of ventilator associated pneumonia (VAP), and factors which might effect the development of VAP, one of the leading causes of serious morbidity and mortality in intensive care units.

Study Design: Prospective, descriptive.

Patients and Method: In our medical intensive care unit, in an 18 month period, patients who received mechanical ventilation for more than 48 hours were followed till death or discharge from the intensive care unit.

Results: VAP developed within 7 days in 47 (43%) patients out of 109 patients who were included in the study. Fortyone out of 47 patients (87%) who had VAP died, whereas 41 out of 62 patients (66%) who did not develop VAP died. In patients with VAP, cultured microorganisms were mostly multidrug resistant nonfermentating microorganisms. In multivariate analysis, application of enteral feeding, low Glasgow coma score (GCS) and increased heart rate were shown to be factors determining the development of VAP. Patients with VAP were exposed to

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. Arzu TOPELİ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Ünitesi, Sıhhiye - ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 27.03.2001

Makalenin Kabul Tarihi: 19.04.2001

increased numbers of antibiotics, more frequent tracheotomy applications, and in these patients duration of mechanical ventilation and length of stay in the intensive care unit were found to be prolonged.

Conclusion: In our medical intensive care unit, independent factors determining the development of VAP we-

re found to be application of enteral feeding and low GCS.

Key Words: Ventilator associated pneumonia, Nosocomial pneumonia, Mechanical ventilation, Epidemiology, Prevalance, Mortality.

Ventilatör ilişkili pnömoni (VIP) mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda, 48-72 saat sonra gelişen nozokomiyal pnömonidir ve insidansı %7-40 arasında değişir^[1]. VIP mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda görülen infeksiyonların %90'ından sorumludur^[2]. VIP'e bağlı mortalite ise yaklaşık %30-40 oranında bildirilmiştir^[3]. VIP'in mortaliteyi direkt etkileyen bir faktör olduğu ve başka faktörlerden bağımsız olarak ölüm oranını %30 oranında arttırdığı düşünülmektedir^[4-6].

VIP patogeneğinde üst hava yolları ve gastrointestinal traktusun bakteriyel kolonizasyonu ve kontamine sekresyonların alt solunum yollarına aspirasyonu rol oynar^[7]. Kolonizasyonu ve VIP gelişmesini belirleyen faktörler arasında önceden uygulanmış antibiyotik tedavisi, invaziv girişimler, mide boşalmasını ve pH'ını değiştiren ilaçların kullanımı, gastrik içeriğin aspirasyonu, uzamış mekanik ventilasyon, nemlendiricili filtreler yerine ısıtılmalı nemlendirme sisteminin kullanılması, hastanın yatış pozisyonu, altta yatan hastalık şiddeti, > 3 organ disfonksiyonu, santral sinir sistemi hastalığı, ileri yaş, sık endotrakeal tüp değişimi (reentübasyon), infeksiyon kontrol kuralları, başvuru sırasında pnömoni veya koma varlığı, altta yatan kronik akciğer hastalığı veya akut respiratuvar distress sendromu varlığı, pozitif end-ekspiratuvar basınç uygulaması, sigara kullanım öyküsü, başka bir merkezden transfer edilmiş olma gibi pekçok faktör yer almaktadır^[6,8-12].

Ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan VIP gelişmesinde rol oynayan faktörlerin tespiti hiç şüphesiz VIP kontrol ve tedavisini daha olası kılacaktır. Bu nedenle, çalışmamızda hastanemiz dahili yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda VIP prevalansının ve mortalite oranının belirlenmesi, VIP gelişmesinde etkili olabilecek faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışma Grubu

Üniversitemiz 8 yataklı dahili yoğun bakım ünitesinde, 1 Mayıs 1999 tarihinden itibaren 48 saatten fazla süreyle mekanik ventilasyon (MV) uygulanan hastaların 18 aylık dönem için kayıtları prospektif olarak tutulmuştur. Ünitemiz dışında 48 saatten fazla entübe kalan hastalar ve beyin ölümü olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hasta İzlemi

Hastalar yoğun bakım ünitesine yatıştan itibaren ünite de ölüm veya çıkışa dek, günlük olarak izlenmişlerdir.

Hastaların aldıkları tedaviler (antibiyotik, sedatif veya paralitik, kortikosteroid, vazopressör, gastrointestinal kanamaya yönelik koruyucu tedavi) ve dozları; vital bulguları, biyokimya, tam kan sayımı, arteryel kan gazı değerleri, ventilasyon parametreleri gün içinde saptanan en kötü değerler esas alınarak; uygulanan invaziv işlemler (nazogastrik sonda, beslenme tüpü, göğüs tüpü, trakeotomi kanülü, arteryel kateter, santral venöz kateter ve "swan ganz" kateteri, hemodiyaliz); endotrakeal tüp çapı, nemlendiricinin tipi (ısıtıcılı veya filtre), uygulanan aspirasyon şekli (kapalı sistem veya tek seferlik steril kateter kullanımı); endotrakeal tüp, nemlendirici filtre, ventilatör devresi ve kapalı aspirasyon kateteri değişimleri kaydedilmiştir. Uygulanan tedavi ve işlemler, VIP gelişiminden önce en az 48 saat uygulanmaları durumunda risk faktörü sayılmışlardır. "Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II)" skoru, modifiye multiorgan yetmezlik skoru (MOFS), sistemik inflamatuvar yanıt skoru (SIRS) ve bilinç durumu için Glasgow koma skoru (GKS) hesaplanmıştır^[13-15].

VIP Tanısı

VIP tanısını koymak amacıyla hastaların akciğer grafilerindeki günlük değişimler ve

trakeal sekresyonların pürülan olup olmadığı not edilmiştir. Buna göre akciğer grafisinde yeni gelişen infiltrasyon yanında aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin bulunması durumunda klinik olarak VIP tanısı konmuştur^[16];

1. Ateş (> 38°C) veya hipotermi (< 36°C),
2. Lökositoz (> 10.000/mm³) veya lökopeni (< 4.000/mm³),
3. Pürülan trakeal sekresyon varlığı.

Bakteriyolojik olarak VIP tanısında kantitatif nonbronkoskopik derin trakeal aspirasyon kültürü kullanılmış, > 10⁵ koloni bakteri anlamlı kabul edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Son analizde, hastaların mekanik ventilasyon tedavisi altındaki 1. gün (Gün 1); VIP gelişen hastaların VIP geliştirdikleri gün, VIP gelişmeyen hastaların 7. gün veya 7 günden az mekanik ventilasyon süresi olma durumunda ise mekanik ventilasyonun son günü (Gün 2) değerleri kullanılmıştır.

VIP gelişen ve gelişmeyen hasta grupları arasındaki araştırmada t-testi, Ki kare veya Fisher kesin testleri uygulanmıştır. VIP gelişmesini etkileyen bağımsız faktörleri belirlemek amacıyla bu testler sonucunda, istatistiksel olarak anlamlı olan değişkenler lojistik regresyon analiziyle tekrar değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizde SPSS 7.5 versiyonu kullanılmıştır. Sonuçlar ortalama ± SEM (standart hata) veya n (%) olarak verilmiş, p değerinin < 0.05 olması anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

1 Mayıs 1999 ile 31 Ekim 2000 tarihleri arasındaki 18 aylık dönemde, dahili yoğun bakım ünitemizde 48 saatten fazla mekanik ventilasyon uygulanan 109 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların 47 (%43.1)'sinde, ortalama 6.7 ± 0.6 gün sonra VIP gelişmiştir.

VIP gelişen 47 hastanın 41 (%87.2)'i ölüirken, VIP gelişmeyen 62 hastanın 41 (%66.1)'i kaybedilmiştir.

VIP gelişen hastalarda üreyen mikroorganizmaların 30'u çoğul ilaç dirençli (> 2 grup antibiyotik; örneğin karbapenem ve kinolon) *Pseudomonas* (n= 14), *Acinetobacter* türleri (n= 14) veya *Stenotrophomonas maltophilia*'dir (n= 2). Dokuz üreme diğer gram-negatif bakteriler, 6 üreme metisilin dirençli *Staphylococcus aure-*

us, 2 üreme diğer gram-pozitif koklar olup, 3 üreme ise *Candida* suşlarına aittir. Altı hastada polimikrobiyal infeksiyon görülürken, 4 hasta da üreme gösterilememiştir.

VIP gelişen 47 hastanın 21'inde erken başlangıçlı VIP (mekanik ventilasyon uygulamasının ilk 5 gününde), 26'sında ise geç başlangıçlı VIP görülmüştür.

VIP gelişen ve gelişmeyen hastaların bazı genel özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 1'de görülmektedir. İki grup gerek Gün 1, gerekse de Gün 2 dönemlerinde yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, eşlik eden kronik hastalık varlığı, yatış nedenleri, hastalık şiddet skorları (APACHE II, MOFS, SIRS), şok varlığı ve vazopressör kullanımı, önceki antibiyotik kullanımı, mekanik ventilasyon parametreleri, laboratuvar parametreleri, arteriyel kan gazı analiz sonuçları, invaziv girişimler, hava yoluna yönelik uygulanan işlemler açısından farklılık göstermemektedir. Gün 2 döneminde VIP (+) gruptaki taşikardi dışında diğer vital bulgular 2 grup arasında farklılık göstermemektedir. Ancak, VIP gelişen hastaların Gün 1 ve Gün 2 GKS'leri, VIP gelişmeyen hastalara göre bir miktar daha düşük, sedatif ilaç kullanımları, nazogastrik sonda ve enterik beslenme uygulamaları daha fazladır. Gün 1 döneminde her iki grupta steroid kullanan hasta oranı aynı olmakla birlikte Gün 2 döneminde VIP gelişen grubun daha fazla steroid kullandıkları göze çarpmaktadır.

VIP gelişmesi mekanik ventilasyon süresini yaklaşık 10 gün, YBÜ'de yatış süresini ise yaklaşık 6.5 gün uzatmıştır. VIP gelişen hastalarda hasta başına ortalama 1.5 çeşit fazla antibiyotik kullanılmıştır ve trakeotomi VIP gelişen hastalara daha fazla oranda uygulanmıştır (Tablo 1).

Gün 2 dönemindeki 6 parametre (APACHE II skoru, GKS, steroid kullanımı, sedatif ajan kullanımı, kalp hızı ve enteral beslenme uygulaması) lojistik regresyon analizi modeline konulduğunda VIP gelişmesini belirleyen 3 bağımsız faktörün yüksek kalp hızı, enteral beslenme uygulaması ve düşük GKS olduğu gösterilmiştir (Tablo 2).

TARTIŞMA

Hastanemiz dahili yoğun bakım ünitesinde yaptığımız bu çalışma sonucunda, VIP gelişmesinde, en önemli etkenlerin enteral beslenme uygulaması ve düşük GKS, yani bilinç bulanıklığı olduğunu göstermiştir. Bunun yanında

Tablo 1. VIP gelişen ve gelişmeyen hastaların genel özellikleri.

	VIP (+) n : 47	VIP (-) n : 62	p
Yaş	62.3 ± 2.3	61.2 ± 2.4	0.75
Erkek cins	26 (55.2)	32 (51.6)	0.70
Kronik hastalık varlığı	41 (87.2)	48 (77.4)	0.19
Postoperatif hasta	5 (10.6)	11 (17.7)	0.30
İmmünsüpresyon varlığı	8 (17.0)	10 (16.1)	0.58
Önceki antibiyotik kullanımı	27 (57.4)	37 (59.7)	0.81
APACHE II-Gün 1	20.8 ± 0.9	20.5 ± 0.9	0.84
APACHE II-Gün 2	20.5 ± 1.0	19.1 ± 1.2	0.34
GKS-Gün 1	10.9 ± 0.6	11.9 ± 0.5	0.21
GKS-Gün 2	10.0 ± 0.6	11.5 ± 0.6	0.10
MOFS-Gün 1	3.0 ± 0.2	3.5 ± 0.3	0.22
MOFS-Gün 2	3.5 ± 0.3	4.3 ± 0.4	0.17
SIRS-Gün 1	2.7 ± 0.1	2.8 ± 0.1	0.66
SIRS-Gün 2	2.6 ± 0.2	2.3 ± 0.1	0.16
PaO ₂ /FiO ₂ -Gün 1	183 ± 14	172 ± 9	0.48
PaO ₂ /FiO ₂ -Gün 2	238 ± 14	226 ± 15	0.72
Kalp hızı-Gün 1	121 ± 4	117 ± 3	0.41
Kalp hızı-Gün 2	122 ± 4	105 ± 2	0.001
Enteral beslenme	17 (36.2)	13 (21.0)	0.08
Nazogastrik sonda	35 (74.5)	28 (45.2)	0.002
Sedatif ajan kullanımı	24 (51.1)	18 (29.0)	0.02
Steroid kullanımı-Gün 1	5 (10.6)	10 (16.1)	0.41
Steroid kullanımı-Gün 2	16 (34.0)	11 (17.7)	0.05
Trakeotomi	5 (10.6)	1 (1.61)	0.08
Mekanik ventilasyon süresi	16.6 ± 1.8	6.3 ± 0.5	< 0.001
Kullanılan antibiyotik sayısı	4.2 ± 0.2	2.7 ± 0.2	< 0.001
YBÜ'de yatış süresi	18.2 ± 1.9	11.6 ± 1.4	0.005

VIP: Ventilator ilişkili pnömoni; GKS: Glasgow koma skoru; MOFS: Multiorgan yetmezlik skoru; SIRS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu; PaO₂/FiO₂: Arteriyel parsiyel oksijen basıncı/fraksiyone inspiratuvar oksijen konsantrasyonu; YBÜ: Yoğun bakım ünitesi.

yüksek kalp hızı da çok-değişkenli analizde VIP gelişmesini belirleyen bir faktör olarak göze çarpmaktadır. Ancak bu durum, SIRS kriterlerinden biri olan yüksek kalp hızının VIP gelişmesini belirlemekten ziyade VIP geliştiğinin önemli göstergelerinden biri olduğu olarak açıklanabilir.

Enteral beslenme uygulaması VIP gelişmesini yaklaşık 3 kat arttırmaktadır. Bu da aslında VIP gelişiminde rol oynayan en önemli faktörün aspirasyon olduğunu göstermektedir^[6,8,12]. İki-değişkenli analiz yöntemi sonucunda nazogastrik sonda varlığının da VIP ge-

leşmesini belirlediği tespit edilmiştir (Tablo 1). Nazogastrik sonda varlığı, çevresinde ve üst hava yollarında patojen bakteri kolonizasyonuna ve bu mikroorganizmaları asendan yolla aspirasyonuna yol açabilmektedir. Her ne kadar bu konuda kesin bir sonuç bulunmasa da enteral beslenmenin özellikle duodeno-jejunal değil de gastrik uygulamanın aspirasyon riskini arttırabileceği düşünülmektedir^[3,7]. Eşlik eden bilinç bulanıklığı da yine aspirasyon riskini arttıran faktörlerden biridir^[6,12,17]. Girou ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nörolojik disfonksiyonun yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal

Tablo 2. VIP gelişmesini etkileyen bağımsız faktörler.

	OR (%95 GA)	P
Kalp hızı	1.04 (1.01-1.06)	< 0.001
Enteral beslenme	2.83 (1.08-7.38)	0.03
GKS	1.10 (1.00-1.20)	0.04

VIP: Ventilator ilişkili pnömoni; OR: Odds oranı; GA: Güven aralığı; GKS: Glasgow koma skoru.

enfeksiyon gelişiminde rol oynayan tek faktör olduğu gösterilmiştir^[17].

Çalışmamızda VIP prevalansı literatürdeki diğer çalışmalardan fazla gibi görünmektedir. Bunun birçok nedeni olabilir;

a. Literatürdeki çalışmaların çoğunda hasta popülasyonu karışık olup medikal ve cerrahi yoğun bakım hastaları birlikte incelenmiştir. Medikal hastaların ko-morbiditelerinin fazla olması nedeniyle bu hastaların morbidite ve mortalitelerinin farklı olması kaçınılmazdır^[18]. Ünitemiz çoğunlukla, ihtiyaç halinde genel bir yoğun bakım ünitesi hizmeti verebiliyorken, yine de ağırlıklı olarak dahili bir ünedir. Tablo 1'de de görüldüğü gibi hastalarımız oldukça yaşlı; yüksek APACHE II skoru, yüksek MOFS, düşük GKS, yüksek oranda ko-morbid hastalığı olan hastalar olup, zaten morbidite ve mortalitenin fazla beklendiği hasta grubunu oluşturmaktadırlar. Hatta bazı hastalar tamamen yaşam beklentisi olmayan terminal hasta grubunu oluşturmaktadırlar.

b. Diğer bir sorun, yoğun bakım ünitesinin personel ve ekipman şartlarıdır. Yaklaşık 3 yıldır, tam ekipman ve direktör varlığında günün 24 saati, haftanın 7 günü hizmet sağlayan, hastaların %70'inden fazlasının mekanik ventilasyon gibi organ destek tedavilerinin uygulandığı oldukça aktif ve yoğun ünitimizde en önemli eksiklik Türkiye'nin genelinde de büyük bir sorun olan hemşire ve yardımcı sağlık personeli eksikliğidir. Az hemşire sayısı ve fazla iş yükünün direkt olarak morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^[19]. İdeal yoğun bakım ünitelerinde hasta başına bir hemşire düşmesi gerekirken bizim ünitimizde bu oran, çoğu zaman her 4 hasta için bir hemşire şeklinde olmaktadır. Bu faktörle, indirekt ilişkili başka bir sorun enfekte hastaların izolasyonlarında yaşanan sorunlardır. Personel iş yükünün fazlalığı bu tip organizasyonların gerçekleştirilmesinde sorunlar oluşturabilmektedir.

c. Tüm bunlara ek olarak, VIP tanısında kullandığımız nonbronkoskopik tanısal yöntemin her ne kadar literatürde bronkoskopik tanısal yöntemler kadar etkin olduğuna yönelik çalışmalar bulunsun da bronkoskopik yöntemler kadar spesifitesinin olmayacağı düşünülürse VIP prevalansı buna bağlı yüksek çıkmış olabilir^[20].

d. Ayrıca çalışmamız sonucunda dikkat çeken diğer bir nokta VIP etkenlerinin çoğunun çoğul ilaç dirençli nonfermenter gram-negatif mikroorganizmalar olduğudur. Muhtemelen, gerçekçi olmayan antibiyotik tedavilerinin uygulanması sonucu ülkemiz genelinde büyük problem oluşturan bu durum, VIP mortalitesini arttıran bir neden olarak karşımıza çıkabilmektedir^[21].

VIP ek faktörler ortadan kaldırıldığında %30 gibi ek mortalite sağlamaktadır^[3-6]. Bizim çalışmamız VIP'e bağlı ek mortalitenin saptanmasında en uygun çalışma yöntemi olan vaka-kontrol çalışması olmayıp, amacı da farklı olmasına rağmen VIP gelişen ve gelişmeyen hastaların iyi eşleşmiş olmaları nedeniyle VIP'e bağlı ek mortalitenin %20 civarında, yani azımsanamayacak ölçüde olduğu söylenebilir. Bu çalışmada, VIP'in sadece ek mortalite değil, aynı zamanda fazladan antibiyotik kullanımı, YBÜ'de uzun yatış ve trakeotomiye fazladan maruz kalma gibi olumsuzluklara da yol açtığı görülmüştür. Mekanik ventilasyon süresi de uzun olmakla birlikte bu sürenin uzunluğundan mı VIP geliştiği, yoksa VIP geliştiği için mi mekanik ventilasyon süresinin uzadığı tartışmalıdır. Ancak, bazı çalışmalar uzamış mekanik ventilasyon süresinin VIP gelişmesini belirleyen faktörler arasında olduğunu göstermiştir^[8,11].

Bu nedenle VIP gelişmesini belirleyen faktörlerin ortaya konması VIP gelişimini ve buna bağlı mortaliteyi azaltacağından önem taşımaktadır. Literatürde her ne kadar benzer çalışmalar mevcutsa da her yoğun bakım ünitesinin

kendi verilerini ve sonuçlarını analiz edip, klinik uygulamalarında kullanması enfeksiyon kontrol ve tedavisinde büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Chastre J, Fagon JY. Pneumonia in the ventilator dependent patient. In: Tobin MJ (ed). Principles and Practice of Mechanical Ventilation. McGraw-Hill, New York 1994:857-90.
2. Chevret S, Hemmer M, Carlet J, Langer M. Incidence and risk factors of pneumonia acquired in intensive care units. Results from a multicenter prospective study on 996 patients. European cooperative group on nosocomial pneumonia. Intensive Care Med 1993;19:256-64.
3. Morehead RS, Pinto SJ. Ventilator-associated pneumonia. Arch Intern Med 2000;160:1926-36.
4. Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. JAMA 1996;275:866-9.
5. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, 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.
6. Cook D. Ventilator associated pneumonia: Perspectives on the burden of illness. Intensive Care Med 2000;26(Suppl 1):31-7.
7. Craven DE, Steger KA. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated adult patients: Epidemiology and prevention in 1996. Sem Resp Infect 1996; 11:32-53.
8. Torres A, Aznar R, Gatell JM, et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Am Rev Respir Dis 1990;142:523-8.
9. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. JAMA 1993;270:1965-70.
10. Cook D, De Jonghe B, Brochard L, Brun-Buisson C. Influence of airway management on ventilator-associated pneumonia. JAMA 1998;279:781-7.
11. 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.
12. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. Ann Intern Med 1998; 129:433-40.
13. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985;13:818-29.
14. Goris RJA, Boekhorst TP, Nuytinck JKS, Gimbere JSF. Multiple organ failure. Arch Surg 1985;120: 1109-15.
15. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992;101: 1644-55.
16. Rello J, Rue M, Jubert P, et al. Survival in patients with nosocomial pneumonia: Impact of the severity of illness and the etiologic agent. Crit Care Med 1997;25:1862-7.
17. Girou E, Stephan F, Novara A, Safar M, Fagon JY. Risk factors and outcome of nosocomial infections: Results of a matched case-control study of ICU patients. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1151-8.
18. Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA, et al. Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. Arch Intern Med 1988;148:1161-8.
19. Tarnow-Mordi WO, Hau C, Warden A, Shearer AJ. Hospital mortality in relation to staff workload: A 4-year study in an adult intensive care unit. Lancet 2000;356:185-9.
20. Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, et al. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: A pilot study. Am J Respir Crit Care Med 1997;157:371-6.
21. Brewer SC, Wunderink RG, Jones CB, Leeper KV, JR. Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. Chest 1996;109:1019-29.