

## VENTİLATÖRE BAĞLANAN BEBEKLERDE NOZOKOMİYAL PNÖMONİ ETKENİNİ SAPTAMADA TRAKEAL ASPİRAT KÜLTÜRÜNÜN YERİ

Nilgün KÖKSAL, Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU, Neslihan GÖÇET,  
Yusuf BAYRAM, Solmaz ÇELEBİ, İbrahim ILDIRIM

### ÖZET

Üç yıllık periyod boyunca entübe edilerek ventile edilen 145 yenidoğandan seri trakeal aspirat kültürleri, bebek entübe olduğu sürece, haftada iki kez olarak alınmıştır. Pnömoni, röntgende pnömoni ile uyumlu infiltrasyon, trakeada pürülan sekresyon, pozitif bakteriyolojik bulgular ve fizik muayene bulguları ile tanımlanmıştır. Kolonizasyon, yedi günden uzun süre mekanik ventilasyon alan, infeksiyonun hiçbir bulgusu olmayan olgularda, trakeal sekresyonlarda iki kez aynı bakterinin üretilmesi olarak değerlendirilmiştir. Yüzkırkbeş olgunun 40'ı (% 27.5) infekte, onikisi (% 30) kolonize olmuştur. Yirmisekiz hastada (% 70) nozokomiyal pnömoni gelişmiştir. Hastaların ortalama gestasyonel yaşı  $31.6 \pm 4.4$  hafta, ortalama doğum ağırlığı  $1780 \pm 838.5$  gram bulunmuştur. Kırk olguda 52 infeksiyon etkeni izole edilmiş, en sık saptanan etkenler *Acinetobacter baumannii* (14 suş, % 27), *Klebsiella* spp. (11 suş, % 21), *Staphylococcus aureus* (9 suş, % 17.3) olmuştur. Olgularımızın % 70'i erkek, % 83'ü prematüre idi, sağ kalım oranı % 87 olarak bulunmuştur. Sekiz kan kültüründe ve bir beyin-omurilik sıvısında trakeal aspiratla aynı bakteri üretilmiştir. Kan kültürlerinin üçünden *A.baumannii*, ikisinden *K.pneumoniae*, ikisinden *S.aureus* ve birinden *Paeruginosa* üretilmiştir. Ventile edilen bebeklerde klinik bulgular eşliğinde trakeal aspirat kültürünün nozokomiyal pnömoninin etiyolojik tanısının konmasında ve spesifik tedavinin belirlenmesinde yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır.

### SUMMARY

*The value of tracheal aspirate cultures in the detection of the etiological agents in nosocomial pneumonia in ventilated neonates.*

Serial cultures of tracheal aspirates were carried out in 145 neonates who were intubated and ventilated, during a three-year period (1998-2000) by intermittent mandatory ventilation. Specimens were obtained twice a week as long as the newborns were intubated. Pneumonia defined as infiltrate in the x-ray compatible with pneumonia, a purulent tracheal secretion, positive bacteriological findings and physical examination findings. Colonization was defined as mechanical ventilation more than 7 days, no signs of infection and isolation of the same bacterial species in two tracheal secretions. Out of 145 neonates 40 (27.5%) were infected and twelve (30%) were colonized. Twenty eight patients (19%) developed nosocomial pneumonia. For these neonates the mean gestational age was  $31.6 \pm 4.4$  weeks and birth weight was  $1780 \pm 838$  g. The infecting agents were isolated in 52 speci-

mens. *Acinetobacter baumannii* was the causative agent in 14 (27%), *Klebsiella* spp. in 11 (21%) and *Staphylococcus aureus* in 9 (17.3%). Of the study population, 70% were male and 83% were premature. Of the 8 positive blood cultures and 1 spinal fluid culture (*Candida albicans*), the same microorganisms were found also in the tracheal aspirates. Blood isolates were *A.baumannii* (3), *K.pneumoniae* (2), *S.aureus* (2) and *P.aeruginosa* (1). It is concluded that cultures of tracheal aspirates in ventilated infants may be useful for diagnosing nosocomial pneumonia and for identifying the causative agent.

## GİRİŞ

Gelişmiş ülkelerde nozokomiyal pnömoni hastane infeksiyonları arasında sepsisten sonra ikinci sırada yer almaktadır (18). Görülme oranı % 16 ile % 29 arasında değişmektedir (15,29). Mortalitesi de etken organizmaya bağlı olarak % 20 ile % 70 arasındadır (9,19). Özellikle Gram negatif etkenlerin neden olduğu pnömonilerin prognozu Gram pozitiflerin ve viral ajanların yol açtığından daha kötüdür (19). Mekanik ventilasyon tedavisi alan bebeklerde ventilatör tedavisi almayanlara göre 6-21 kat fazla nozokomiyal pnömoni olma riski vardır (7,8,10,16). Bir çalışmada ventilatördeki her günün pnömoni riskini % 1 artırdığı gösterilmiştir (12). Bazı araştırmacılar ventile edilen bebeklerde pnömoni geliştiğinde trakeal örneklerin tanı değerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir (4). Bir başka çalışmada ise endotrakeal tüp yerleştirilmiş hastalarda pnömoni etkenini saptamada trakeal aspiratın yararlı olmadığı bildirilmiştir (37).

Çalışmalarda nozokomiyal pnömoni etkeninin saptanmasında trakeal aspirat örneklerinin tanı değeri konusunda çelişkili yayınlar vardır (4,36,42). Bu çalışmada ventilatör tedavisi alan yenidoğanlarda ilk entübasyonu takiben ve daha sonra haftada iki kez trakeal aspirat örnekleri alınarak, trakeal aspiratın nozokomiyal pnömoni tanısındaki rolünün değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Ocak 1998 - Mayıs 2000 arasında üç yıllık periyod boyunca entübe edilerek ventile edilen 145 yenidoğandan seri trakeal aspirat örnekleri alınmış ve üreme saptanan 40 bebeğin sonuçları değerlendirilmiştir. Trakeal aspirat bebek entübe edilirken ve entübe olduğu sürece haftada iki kez alınmıştır. Bebeklerde nozokomiyal pnömoni düşünüldüğünde de trakeal aspirat örneği tekrarlanmıştır. Olgulardan trakeal aspirat örnekleri nonbronkoskopik bronkoalveolar lavaj yöntemiyle elde edilmiştir (22,40). Kültürler Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları laboratuvarlarında yapılmıştır. Kanlı agar ve EMB'ye ekilen kültürlerde  $>10^5$  cfu/ml üreme anlamlı kabul edilmiştir. Trakeal aspirat örneklerinden hazırlanan Gram ve Giemsa boyalı preparatlar pediatrik infeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından yorumlanmıştır.

Bebekler ventilatördeki izlemleri süresince sepsisin klinik (emme ve aktivitede azalma, apne, takipne, retraksiyon, yenidoğan reflekslerinde azalma, sarılık) ve laboratuvar bulguları (lökopeni, lökositoz, trombositopeni, toksik granülasyon, vakuolizasyon, absölu bant sayısı, bant/parçalı oranı) açısından değerlendirilmiştir (2). Her bebekten trakeal aspirat kültürleri haftada iki kez, kan kültürleri tedavi başlangıcında ve bebeklerin klinik izlemine göre alınmıştır. Hastanın akciğer grafisinde yeni gelişen pnömoni ile uyumlu; infiltrasyon, fizik muayene bulguları (akciğerde krepatasyon, seslerde azalma, matite), pürülan trakeal sekresyon bulgularının varlığı pnömoni olarak değerlendirilmiştir (21). Ventilatörde 7 günden fazla kalan, infeksiyonun hiçbir klinik bulgusu olmayan olgulardaki üreme ise

kolonizasyon olarak kabul edilmiştir.

Ünitemizde açık aspirasyon kateterleri kullanılmakta olup, genellikle hastalar iki-üç saatte bir aspire edilmektedir. Ventilatörlerin nemlendirme sıvıları her gün, tek kullanımlık ventilatör setleri ise üç günde bir değiştirilmektedir.

## BULGULAR

İzlenen 145 bebekten 40'ında (% 32) alınan trakeal aspirat kültürlerinde üreme saptanmıştır. Üreme saptanan 40 bebekten 33'ü (% 83) prematüre, 7'si (% 17) term idi. Prematüre olgularımızın hepsi respiratuar distres sendromu (RDS) nedeniyle, term bebeklerin ise 3'ü mekonyum aspirasyonu-persistan pulmoner hipertansiyon (PPH), 4'ü hipoksik iskemik ensefalopati-PPH tanılarıyla ventilatöre bağlanmıştır. Olguların hepsine göbek kateteri takılmış ve total parenteral beslenme verilmiştir. Bebeklerin demografik özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Olguların özellikleri.

Bebek sayısı (n)	40
Cins (E/K)	28/12
Preterm/term	33/7
Gestasyonel hafta	31.6±4.4 (26-40) hafta
Doğum ağırlığı	1780±838 (820-3600) gram

Toplam 52 üremenin 33'ünde (% 63) Gram negatif, 16'sında (% 31) Gram pozitif ve üçünde (% 6) fungal etkenler izole edilmiştir. Gram negatif üremelerde etken olarak en sık *Acinetobacter baumannii* saptanırken, Gram pozitif üremelerde *Staphylococcus aureus*, fungal üremelerde ise *Candida albicans* bulunmuştur. Olgularda trakeal aspirat kültüründe üreyen etkene yönelik olarak antibiyotik tedavisi başlanmıştır. Sonuçlar tablo 2'de verilmiştir.

Kültür üremeleri bebeklerin ventilatör tedavilerinin ortalama 11.5 (11.3±11.2) gününde saptanmıştır. Olguların 5'inde (% 13) ilk 72 saatte etken üretilmiştir.

Trakeal aspiratında üreme olan 40 hastadan 12'si (% 30) üreme esnasında pnömoninin radyolojik ve klinik bulguları olan 28 (% 70) olgunun tümünde aynı zamanda sepsisin klinik ve laboratuvar bulguları da mevcuttu.

Tablo 2. Trakeal aspirat da üretilen etkenlerin dağılımı.

Kültür	Trakeal aspirat	
	n	%
<i>A.baumannii</i>	14	27
<i>K.pneumoniae</i>	11	20
<i>S.aureus</i>	9	17
<i>P.aeruginosa</i>	5	10
<i>S.epidermidis</i>	5	10
<i>C.albicans</i>	3	6
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3	6
<i>Edwardsiella ictaluri</i>	2	4

Nozokomiyal pnömoni tanısı konan olguların trakeal aspiratlarından hazırlanan Gram boyalı preparatlarda üreyen etkenle uyumlu mikroorganizma ve ayrıca Giemsa boyalı preparatlarda her alanda 10'un üstünde lökosit saptanmıştır.

Mekanik ventilasyon tedavisi alan 145 olgunun 28'inde (% 19) nozokomiyal pnömoni saptanmıştır. Yirmisekiz olgunun tümünde üreyen etkenin duyarlı olduğu antibiyotikler uygulanmıştır. Tedavi başlangıcından 48 saat sonra alınan trakeal aspirat kültürlerinde olguların % 68'inde (19/28), 4 gün sonra alınanlarda ise olguların % 14'ünde (4/28) üreme olmamıştır. Eksitus olan beş olgudan, dördü kültür tekrarlanamadan kaybedilmiş, beşinci olgunun ise 48 saat kültüründe üreme saptanmıştır.

28 olgunun 8'inin (% 28) kan kültüründe, trakeal aspirat kültüründen izole edilen etken üretilmiştir. Trakeal aspirat kültüründe *C.albicans* üreyen bir bebeğin kan kültüründe üreme saptanmazken BOS kültüründe üreme saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Trakeal aspirat ve kan kültüründe üretilen etkenlerin dağılımı.

Etkenler	Kan		Kan/TAS	
	n	%	n	%
<i>A.baumannii</i>	3	38	3/14	21
<i>K.pneumoniae</i>	2	25	2/11	18
<i>S.aureus</i>	2	25	2/9	22
<i>P.aeruginosa</i>	1	12	1/5	20

TAS: Trakeal aspirat.

Nozokomiyal pnömoni tanısı konan 28 olgudan 8'inin (% 28) kan kültüründe üreme saptanmıştır. *A.baumannii* üremesi olan 9 nozokomiyal pnömonili olgunun 3'ünde (% 33), *K.pneumoniae* üremesi olan 5 olgunun 3'ünde (% 60), *S.aureus* üremesi olan 5 olgunun 2'sinde (% 40), *P.aeruginosa* üremesi olan 5 olgunun 1'inde (% 20) kan kültüründe üreme saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Nozokomiyal pnömonili bebeklerdeki trakeal aspirat ve kan kültürü üremelerinin dağılımı.

	Kan	Trakeal aspirat
<i>A.baumannii</i>	3	9
<i>K.pneumoniae</i>	2	5
<i>S.aureus</i>	2	5
<i>P.aeruginosa</i>	1	5
<i>S.maltophilia</i>		2
<i>E.ictaluri</i>		2

Kırk bebekten 5'i eksitus olmuştur (% 13). Mekonyum aspirasyonu ile doğan ağır sepsisli 40 haftalık term bebek ve ağır RDS'si olan 4 premature bebek kaybedilmiştir. Eksitus olan olguların tümünde trakeal aspiratta Gram negatif etkenler üretilmişti ve 3 olgunun kan kültürü de pozitif.

## TARTIŞMA

Nozokomiyal infeksiyonlar özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan çocuklarda önemli mortalite ve morbidite nedenidir (34). Nozokomiyal neonatal sepsiste düşük doğum ağırlığı, ventilatör desteği, sentral venöz kateterler, umbilikal kateterler, total parenteral beslenme gibi belirgin risk faktörleri tanımlanmıştır (30). Ventilatör desteğinin süresi arttıkça infeksiyon gelişme riski de artar. Çalışmamızda da bebeklerin % 83'ü düşük doğum ağırlıklı bebeklerdi ve RDS nedeniyle ventilatöre bağlanmışlardı. Ventile edilen tüm olgularımıza göbek kateteri takılmış ve total parenteral beslenme uygulanmıştı. Olgularımızda nozokomiyal infeksiyon oluşturacak en önemli predispozan faktörler mevcuttu.

Entübe çocuklarda endotrakeal infeksiyon ya primer infeksiyondan ya da orofarenks ve/veya mideden önceki kolonizasyon yoluyla alt respiratuar sisteme progresyonla gelişir (25). Bowen Jones ve ark. (3) pediatrik ventilatör tedavisi verilen yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal kolonizasyon insidansını % 40, nozokomiyal infeksiyon insidansını % 43 olarak saptamışlardır; yine bu çalışmada kolonizasyonun başlangıçta gastrik aspiratlarda (ortalama 2 gün), sonra trakeal aspiratlarda (ortalama 5 gün) ve idrar kültürlerinde (ortalama 10 gün) oluştuğunu; nozokomiyal kolonizasyon ve nozokomiyal infeksiyon için belirgin risk faktörü taşıyan çocukların 10 günden fazla ünitelerde kaldığını göstermişlerdir. Çalışmamızda trakeal aspirat üremeleri ventilatör tedavisinin ortalama 11.5 gününde görülmüştür. Kültür üremeleri olguların 5'inde (% 13) ilk 72 saatte, 35'inde (% 87) ise izleyen günlerde elde edilmiştir. Papoff ve ark. (31)'nin çalışmasında olguların % 22'sinde yaşamın ilk 72 saatinde, % 78'inde ise izleyen günlerde kolonizasyon saptanmıştır.

Ventilasyon tedavisi gören yenidoğanlarda nozokomiyal pnömoni görülme oranı ünitemizde % 19, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde % 10 (47), yurt dışında ise Petdachai (33)'nin çalışmasında % 40,6, Mas-Munoz ve ark. (26)'nin çalışmasında ise % 16 olarak bildirilmiştir. Bizim nozokomiyal pnömoni görülme oranımız Cerrahpaşa Tıp Fakültesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinin (47) sonuçlarından kötü olmakla birlikte, yurt dışından bildirilen sonuçlarla uyumlu gözükmektedir.

Nozokomiyal pnömonilerin tanısını koymada ventilatöre bağlı hastalarda trakeal aspirat değerlendirmesinden de yararlanılmaktadır (1,6,11,13,14,17,27,28,35,38,44). Nozokomiyal pnömoni etkenleri sıklıkla polimikrobiyaldir ve Gram negatif etkenler predominant organizmalardır (6,20,43). Fakat *S.aureus* da önemli etkenlerden biridir (6,13,35,44). Çalışmamızda da Gram negatifler (% 63) ilk sırayı almıştır. Gram pozitifler olguların % 29'unda, fungal üreme % 3'ünde saptanmıştır. *A.baumannii* en sık rastlanan Gram negatif etken, *S.aureus* ise en sık rastlanılan Gram pozitif patojen olmuştur. Mas-Munoz ve ark. (26)'nin çalışmasında koagülaz negatif stafilokoklar (% 45) ilk sırayı alırken, *K.pneumoniae* (% 17) ikinci sırada yer alıyordu. Brook ve ark. (4)'nin çalışmasında da *S.aureus* ilk sıradaydı. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (47) ise *P.aeruginosa* % 78 ile en sık saptanan etken bulunmuştur.

Lau ve Hey (23)'in çalışmasında sepsis gelişen bebeklerde etken mikroorganizmayı saptamada günlük trakeal aspirat alımlarının çok zayıf prediktif değeri olduğu gösterilmiştir. Slagle ve ark. (41) ventile edilen 94 bebekten trakeal aspiratlar almışlar, sepsis gelişen 26 olgunun yalnızca 5'inde (% 19) hem kandan, hem de trakeal aspirattan aynı etkeni izole etmişler, ventile edilen bebeklerde sepsis gelişmesi halinde trakeal aspiratların etkeni tahmin ettirmede yararı olmadığı kanısına varmışlardır. Çalışmamızda da sepsisin klinik tablosu olan 28 olgunun yalnızca 8'inde (% 28) eş zamanlı kan kültürü ve trakeal aspiratta aynı etken üretilmiştir.

Bazı araştırıcılar endotrakeal tüp yerleştirilmiş hastalarda pnömoni etkenini saptamada trakeal aspiratın yararlı olmadığını bildirmişlerdir (42). Bazı araştırıcılar ise ventile edilen bebeklerde pnömoni geliştiğinde trakeal örneklerin tanı değerinin yüksek olduğunu saptamışlardır (4,36). Rumbak ve Bass (36) ventile edilen hastalarda pnömoni yapan etkeni saptamada trakeal aspiratın sensitivitesini % 97.7, spesifitesini % 50, pozitif prediktif değerini % 91.3, negatif prediktif değerini % 80 olarak bildirmişlerdir. Trakeal aspirat alınmasında genellikle bronkoalveoler lavaj tekniği kullanılmaktadır. Bronkoskopi ile yapılan bu işleme bağlı olarak pnömotoraks, saturasyonlarda düşme, solunumda bozulma gibi komplikasyonlar bildirilmiştir (22,40). Biz bu yüzden invaziv olmayan nonbronkoalveoler lavaj yöntemini kullandık ve olguların hiçbirinde trakeal aspirat alınmasında bağlı olarak komplikasyon gelişmemiştir. Ventilator tedavisi esnasında nozokomiyal pnömoninin klinik ve laboratuvar bulguları gelişen olguların hepsinin trakeal aspirat kültürlerinde üreme saptanmıştır. Bu bebeklerin trakeal aspiratlarından hazırlanan Gram ve Giemsa boyalı preparatlarda bakteri ve her alanda 10'un üstünde lökosit saptanmıştır. Üretilen etkenin hassas olduğu antibiyotik tedavisi başlandığında olguların klinik durumunda düzelme olmuştur. Tedavi başlangıcından 48 saat sonra alınan trakeal aspirat kültürlerinde olguların % 68'inde (19/28), 4 gün sonra alınanlarda ise olguların % 14'ünde (4/28) negatif sonuçlar elde edilmiştir. Negatif kültür sonucu elde edilemeyen ve eksitus olan beş olgudan dördü kültür tekrarlanmadan kaybedilmiştir. Beşinci olgunun ise 48 saat kültüründe üreme saptanırken, bebek eksitus olduğu için kültürler tekrarlanamamıştır.

Nozokomiyal pnömoni bebeklerimizin % 17'si (5/28) eksitus olmuştur. Literatürle karşılaştırıldığında, Leibovitz ve ark. (24)'in % 13, Petdachai (33)'nin % 41.5, sel ve ark. (45)'nin % 27.9, Samancı ve ark. (39)'nin % 44.2 olan sonuçları dikkate alındığında bu çalışmadaki % 13 mortalite kabul edilebilir gözükmektedir.

Sonuç olarak ventilator tedavisi gören bebeklerde klinik durumda kötüleşme olduğunda, sepsis ve pnömoni tablosu geliştiğinde, etkeni saptamada ve başlangıç antibiyotik tedavisini belirlemede trakeal aspirat incelemesi ve kültürünün yararlı olabileceği kanısına varılmıştır. Bu konuya açıklık getirmek için benzer prospektif çalışmaların yapılması yararlı olacaktır.

#### KAYNAKLAR

- 1- Baughman RP, Thorpe JE, Staneck J, et al: Use of the protected specimen brush in patients with endotracheal or tracheostomy tubes, *Chest* 91:233 (1987).
- 2- Behrman E Richard, Kliegman M Robert, Arvin M Ann: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15<sup>th</sup> edition, Part 12, p. 514 (1996).
- 3- Bowen-Jones J, Wesley A, van den Ende J: Nosocomial colonization and infection in an paediatric respiratory intensive care unit, *S Afr Med J* 82:309 (1992).
- 4- Brook I: Pneumonia in mechanically ventilated children, *Scand J Infect Dis* 27:619 (1995).
- 5- Brook I, Martin WJ: Bacterial colonization in intubated newborns, *Respiration* 40:323 (1980).
- 6- Chastre J, Viau F, Brun P, et al: Prospective evaluation of the protected specimen brush for the diagnosis of pulmonary infections in ventilated patients, *Am Rev Respir Dis* 130:924 (1984).
- 7- Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V, Lichtenberg DA, Make BJ, McCabe WR: Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation, *Am Rev Respir Dis* 133:792 (1986).

- 8- Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA, et al: Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients, *Arch Intern Med* 148:1161 (1988).
- 9- Craven DE, Steger KA: Nosocomial pneumonia in the intubated patient, *Infect Dis Clin North Am* 3:843 (1989).
- 10- Cross AS, Roup B: Role of respiratory assistance device in endemic nosocomial pneumonia, *Am J Med* 70:681 (1981).
- 11- De Castro FR, Violan JS, Capuz BL, Luna JC, Rodriguez BG, Alonso JLM: Reliability of bronchoscopic protected catheter brush in the diagnosis of pneumonia in mechanically ventilated patients, *Crit Care Med* 19:171 (1991).
- 12- Fagon JY, Chastre J, Domart Y, et al: Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques, *Am Rev Respir Dis* 139:877 (1989).
- 13- Fagon J, Chastre J, Hance AJ, et al: Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients: Use of a protected specimen brush and quantitative culture technique in 147 patients, *Am Rev Respir Dis* 138:110 (1988).
- 14- Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Domart Y, Trouillet JL, Gibert C: Evaluation of clinical judgement in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients, *Chest* 103:547 (1993).
- 15- Ford-Jones EL, Mindolff CM, Langley JM, et al: Epidemiologic study of 4684 hospital-acquired infections in pediatric patients, *Pediatr Infect Dis J* 8:668 (1989).
- 16- Haley RW, Hooton TM, Culver DH, et al: Nosocomial infections in U.S. hospitals, 1975-1976; estimated frequency by selected characteristics of patients, *Am J Med* 70:947 (1981).
- 17- Higuchi JH, Coalson JJ, Johanson WG Jr: Bacteriologic diagnosis of nosocomial pneumonia in primates: usefulness of the protected specimen brush, *Am Rev Respir Dis* 125:53 (1982).
- 18- Horan TC, White JW, Jarvis WR, et al: Nosocomial infection surveillance, *MMWR CDC Surveill Summ* 35:SS17 (1986).
- 19- Jacobs RF: Nosocomial pneumonia in children, *Infection* 19:64 (1991).
- 20- Jimenez P, Torres A, Rodriguez-Riosin R, et al: Incidence and etiology of pneumonia acquired during mechanical ventilation, *Crit Care Med* 17:882 (1989).
- 21- Johanson WR Jr, Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD: Nosocomial respiratory infection with Gram-negative bacilli: the significance of colonization of the respiratory tract, *Ann Intern Med* 77:701 (1972).
- 22- Koumbourlis AC, Kurland G: Nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated infants: technique, efficacy, and applications, *Pediatr Pulmonol* 15:257 (1993).
- 23- Lau YL, Hey E: Sensitivity and specificity of daily tracheal aspirate cultures in predicting organisms causing bacteremia in ventilated neonates, *Pediatr Infect Dis J* 10:290 (1991).
- 24- Leibovitz E, Flidel-Rimon O, Juster-Reicher A, Amitay M, Miskin A, Barak Y, Mogilner B: Sepsis at a neonatal intensive care unit: a four-year retrospective study (1989-1992), *Isr J Med Sci* 33:734 (1997).
- 25- Luaces Cubells C, Fernandez Santervas Y, Cambra Lasoasa FJ, et al: Routes of endotracheal colonization in patients with mechanical ventilation, *Ann Esp Pediatr* 46:20 (1997).
- 26- Mas-Munoz RL, Udaeta-Mora E, Rivera-Rueda MA, Morales-Suarez M: Nosocomial infection in newborn infants on mechanical ventilation, *S Afr Med J* 82:309 (1992).

- 27- Meduri GU, Beals DH, Meijub AG, Baselski V: Protected bronchoalveolar lavage: a new bronchoscopic technique to retrieve uncontaminated distal airway secretions, *Am Rev Respir Dis* 143:855 (1991).
- 28- Meduri GU, Wundering RG, Leeper KV, Beals BH: Management of bacterial pneumonia in ventilated patients. The role of protected bronchoalveolar lavage, *Chest* 101:500 (1992).
- 29- Milliken J, Tait GA, Ford-Jones EL, et al: Nosocomial infections in a pediatric intensive care unit, *Crit Care Med* 16:233 (1988).
- 30- Mullett MD, Cook EF, Gallagher R: Nosocomial sepsis in the neonatal intensive care unit, *J Perinatol* 18:112 (1998).
- 31- Papoff P, Fiorucci P, Ficuccilli F, Giustiniani D, Mancuso M, Lorusso G, Donato AI, Colarizi P: Characteristics of airway colonization in mechanically ventilated newborn infants, *Pediatr Med Chir* 19:413 (1997).
- 32- Pawa AK, Ramji S, Prakash K, Thirupuram S: Neonatal nosocomial infection: profile and risk factors, *Pediatrics* 98:357 (1996).
- 33- Petdachai W: Nosocomial pneumonia in a newborn intensive care unit, *J Med Assoc Thai* 83:392 (2000).
- 34- Peter G, et al: Report of the committee on infectious diseases, *Red Book* 24:100 (1997).
- 35- Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, et al: Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic blind bronchoalveolar lavage fluid, *Am Rev Respir Dis* 143:1121 (1991).
- 36- Rumbak MJ, Bass RL: Tracheal aspirate correlates with protected specimen brush in long-term ventilated patients who have clinical pneumonia, *Chest* 106:531 (1994).
- 37- Ruderman JW, Srugo I, Morgan MA, et al: Pneumonia in the neonatal intensive care unit. Diagnosis by quantitative bacterial tracheal aspirate cultures, *J Perinatol* 14:182 (1994).
- 38- Salata RA, Lederman MM, Shlaes DM, et al: Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated, intensive care unit patients, *Am Rev Respir Dis* 136:426 (1987).
- 39- Samancı N, Ovalı F, Akdoğan Z, Dağoğlu T: Neonatal septicemia in a neonatal intensive care unit. Results of four years, *Türk J Pediatr* 39:185 (1997).
- 40- Schindler MB, Cox PN: A simple method of bronchoalveolar lavage, *Anaesth Intensive Care* 22:66 (1994).
- 41- Slagle TA, Bifano EM, Wolf JW, Gross SJ: Routine endotracheal cultures for the prediction of sepsis in ventilated babies, *Arch Dis Child* 64:34 (1989).
- 42- Thureen PJ, Moreland S, Rodden DJ, et al: Failure of tracheal aspirate cultures to define the cause of respiratory deteriorations in neonates, *Pediatr Infect Dis J* 12:560 (1993).
- 43- Torres A, Aznar R, Gatell JM, et al: Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients, *Am Rev Respir Dis* 142:523 (1990).
- 44- Torres A, De La Bellacasa JP, Rodriguez-Riosin R, De Anta MT, Agusti-Vidal A: Diagnosis value of telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia using the metras catheter, *Am Rev Respir Dis* 138:117 (1988).
- 45- Üçsel R, Karabıyık N, Çoban A, Can G: Neonatal nozokomiyal Klebsiella infeksiyonu gelişen olgularımız, *İst Tıp Fak Mecm* 61:1 (1998).
- 46- Villers D, Deriennic M, Raffi R, et al: Reliability of the bronchoscopic protected catheter brush in intubated and ventilated patients, *Chest* 88:527 (1985).
- 47- Vural M, Ilıkkın B, Kamburoğlu A, Akcan A, Akşemsettinioğlu K, Perk Y, İltter Ö: Yenidoğanda mekanik ventilasyon: Cerrahpaşa deneyimi, *Türk Pediatri Arşivi* 34:120 (1998).