

Ventilatör İlişkili Pnömonide Mortalite ile İlişkili Risk Faktörleri

Besim ÇAM*¹

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Türkiye
çam.besim@ögr.ahievran.edu.tr
ORCID ID: 0000-0003-1582-4494

Lokman HİZMALİ

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Türkiye
lokmanhzml@ahievran.edu.tr
ORCID ID:0000-0001-9548-3030

ÖZET

Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) hastanede kalış süresi, tedavi maliyeti, morbidite ve mortalitenin artmasındaki en önemli neden hastane infeksiyonlarıdır. Bu infeksiyonlar arasında ise ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) ilk sırada yer almaktadır. Bu çalışmada VİP hastalarında mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya erişkin 56 VİP hastası dâhil edilmiştir. Veriler Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi hasta kayıt sistemi ve hasta takip dosyaları kullanılarak elde edilmiştir. 30 günlük mortalite oranları ve mortaliteyi etkilediği düşünülen; VİP etkenleri, cinsiyet, yaş, altta yatan hastalık ve VİP sırasında uygulanan antimikrobiyal tedavi yöntemi değişkenleri incelenmiştir. 30 günlük mortalite oranı %82.1 bulunmuştur. En sık rastlanan VİP etkeni *A.baumannii* (%50) olarak tespit edilmiştir. İstatistiksel analizler sonucunda ise sadece yaş ($p<0.001$) ve hastanın kronik kalp yetmezliği ($p=0.048$) öyküsüne sahip olması ile mortalite arasında anlamlı bir ilişkili bulunmuştur. Sonuç olarak daha sonra yapılacak kapsamlı çalışmanın ön incelenmesi olan bu çalışmada mortalite oranının çok yüksek bulunması ve etken dağılımının ise özellikle *A.baumannii* kısmında dikkat çekici oranda yüksek olması açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: ventilatör ilişkili pnömoni, mortalite, risk faktörleri

*Sorumlu yazar

Makale geliş tarihi:08/01/2025 Makale kabul tarihi.11/02/2025

Risk Factors Associated With Mortality İn Ventilator Associated Pneumonia

ABSTRACT

The most important reason for the increase in hospital stay, treatment cost, morbidity and mortality in intensive care units (ICU) is hospital infections. Among these infections, ventilator associated pneumonia (VAP) ranks first. This study aimed to determine the risk factors associated with mortality in VAP patients. 56 adult VAP patients were included in the study. Data were obtained using Kırşehir Training and Research Hospital's information processing system and patient follow-up files. 30-day mortality rates and VAP factors thought to affect mortality; VAP strains, gender, age, underlying disease and antimicrobial treatment method variables applied during VAP were examined. The 30-day mortality rate was found to be 82.1%. The most common VAP agent was determined to be *A.baumannii* (50%). As a result of statistical analysis, only age ($p<0.001$) and the patient's history of chronic heart failure ($p=0.048$) were found to be significantly associated with mortality. As a result, this study, which is a preliminary examination of the comprehensive study to be conducted later, is important in that the mortality rate was found to be very high and the distribution of the agent was remarkably high, especially in the *A.baumannii* section.

Key Words: *Ventilator associated pneumonia, mortality, risk factors*

GİRİŞ

Yoğun bakım ünitelerinde hastanede kalış süresi, tedavi maliyeti, morbidite ve mortalitenin artmasındaki en önemli neden hastane infeksiyonlarıdır. Komorbid durumun çokluğu ve şiddeti, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, yoğun bakım ünitesinde invaziv işlemlerin çok olması ve bağışıklık sisteminin baskılanması nedenleri YBÜ'lerdeki infeksiyon oranlarını arttırmaktadır. Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) bu infeksiyonların başında yer almaktadır. VİP, entübasyon sırasında infeksiyonu bulunmayan, entübasyondan sonra 48-72 saat içinde ortaya çıkan pnömoni olarak tanımlanmaktadır (Şafak et al. 2007). VİP, ülkelere hatta coğrafi bölgelere, YBÜ'nün yapısına, tipine ve VİP tanı kriterlerine göre değişmekle birlikte, 2 günden daha uzun süre invazif mekanik ventilasyon alan hastaların %5-40'ını etkilemektedir (Seguin et al. 2014). Amerika'da yapılan bir çalışmada VİP gelişiminin hastaneye 40,144 \$ ek maliyet oluşturduğu belirtilmiştir (Zimlichman et al. 2013). Yine yapılan bir meta-analizde VİP'e bağlı mortalite oranları kohort çalışmalarında %14~70 iken gözlemsel çalışmalarda ise %16~78 olarak bulunmuştur (Melsen et al. 2009). Yapılan çalışmalarda çoklu ilaca dirençli (MDR) organizmalarının neden olduğu epizodların, atfedilebilir mortaliteyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (Inchai et al. 2015; Ramírez-Estrada et al. 2016). MDR etkenlerinin, altta yatan hastalığın şiddeti ve uygun olmayan antimikrobiyal tedavi başlanmasının mortaliteyi etkilediği yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (Nseir et al. 2005).

Bu çalışmada VİP'e neden olan etkenlerin 30 günlük mortaliteyle olan ilişkisini ve mortaliteyi etkileyen diğer risk faktörlerini belirlemek amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi yoğun bakım ünitelerinde 30.11.2022 ve 30.11.2023 tarihleri arasında 56 tane kültür pozitif VİP hastası tespit edilmiştir. VİP etkenleri hastaların endotrakeal aspirat kültüründen (ETA) alınan örnek sonuçlarından tespit edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, yoğun bakımda kalış süreleri, antimikrobiyal tedavinin şekli, altta yatan hastalıkları ve VİP etkenleri Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi hasta kayıt sistemi ve hasta takip dosyaları kullanılarak elde edilmiştir.

VİP hastaları; Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ve Amerikan Toraks Derneği (ATS) 2016 VİP kılavuzunda belirtilen kriterlere göre seçilmiştir (Kalil et al. 2016). 30 günlük mortalite oranı ise bu çalışmada ilgililenen sonuçlardan birisidir (pozitif kan kültürü sonucu ile pnömoni tanısından hastanın ölümüne kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır). Çalışma retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın etik kurul onayı Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 06.12.2022 tarihinde 2022-22/190 karar numarası ile alınmıştır.

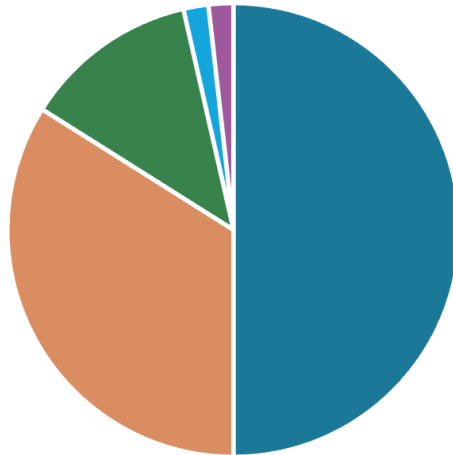
Veriler bilgisayar ortamında SPSS 26.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik programı ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerde medyan ve IQR (interquartile range) oranları verilmiştir. Değişkenlerin karşılaştırılmasında; nitel değişkenler için Ki-kare veya Fischer exact testi, nicel değişkenlerde ise normal dağılım göstermedikleri için Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi yoğun bakım ünitelerinde 30.11.2022 ve 30.11.2023 tarihleri arasında 56 tane kültür pozitif VİP hastası bulundu.

Hastaların 26 (%46.4)'sı kadın, 30 (%53.6)'u erkek olarak belirlendi. Etkenlerin 28 (%50)'i *A.baumannii*, 19 (%33.9)'u *K.pneumoniae*, 7 (%12.5)'si *P.aureginosa*, 1 (%1.8)'i *E.coli* ve 1(%1.8)'i de *E.cloacae* olarak belirlendi (Resim 1).

30 günlük mortalite oranı %82.1 (n=46), ortalama ölüm-exitus süresi ise 8.67 gün olarak belirlenmiştir. Yaş, cinsiyet, yoğun bakımdaki yatış süresi, altta yatan hastalık, VİP etkenleri ve VİP sırasındaki kullanılan tedavi yöntemi gibi değişkenlerin mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda yaş değişkeni ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki belirlendi ($p<0.001$). Altta yatan hastalıklar grubunda ise kronik kalp yetmezliği ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki belirlendi ($p=0.048$). Diğer değişkenlerde ise gruplar arasında bir ilişki tespit edilmedi (Tablo 1).



■ *A.baumannii* ■ *K.pneumoniae* ■ *P.aureginosa* ■ *E.coli* ■ *E.cloacae*

Resim 1. VİP etkenlerinin dağılımı

Tablo 1. VİP’te mortalite ilişkili risk faktörleri

Değişkenler	Exitus	Hayatta	p
	n=46	n=10	
Cinsiyet, n(%)			
Kadın	22(85)	4(15)	0,737
Erkek	24(80)	6(20)	
Yaş, yıl, medyan, (IQR)			
	74(66-82.25)	46(28-61.25)	*0,001
Yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, gün, medyan, (IQR)			
	21(12.75-28.50)	20(13.75-60)	0.422
VİP etkenleri, n (%)			
<i>A.baumannii</i>	22(78.6)	6(21.4)	0,489
<i>K.pneumoniae</i>	17(89.5)	2(10.5)	
<i>P.aureginosa</i>	5(71.4)	2(28.6)	
Altta yatan hastalık			
DM	19(41.3)	3(30.0)	0,724
Hipertansiyon	20(43.5)	2(20.0)	0,285
KKY	15(32.6)		*0,048
KBY	9(19.6)		0,189
KOAH	10(21.7)	1(10.0)	0,667
Antibiyotik tedavisi			
Monoterapi	1(1.8)	1(1.8)	0.328
Kombine terapi	45(80.3)	9(16.1)	

IQR: interquartile range, KOAH: Kronik obstrüatif akciğer hastalığı, KKY: Kronik kalp yetmezliği,

DM: Diabetes mellitus, KBY: Kronik böbrek yetmezliği

TARTIŞMA

VİP'i önlemek için birçok kılavuz yayınlansa da hala yoğun bakımlardaki en yaygın enfeksiyonlar arasındadır. Türkiye'nin de dahil olduğu Uluslararası Nozokomiyal Enfeksiyon Kontrol Birliği (INICC) 2021 raporuna göre, 1000 ventilatör günündeki ortalama VİP hızı 11.47 bildirilmiştir (Rosenthal et al. 2021). Ülkemizde Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı (USHİESA) 2022 yılı raporunda, VİP hızı 3.68 olarak bildirilmiştir (Hekimoğlu et al. 2022). Daha önceki raporlarda VİP hızı; 2014 yılında 0.7-14.2 (ortalama 7.4), 2015 yılında 0-14.5 (ortalama 5.7) olarak belirtilmiştir (Hekimoğlu et al. 2022).

Çalışmamız sonucunda 30 günlük mortalite oranı %82.1 bulunmuştur. En sık rastlanan VİP etkeni *A.baumannii* (%50) olarak tespit edilmiş olup, mortalite ile ilişkili risk faktörlerinden ise sadece yaş ($p<0.001$) ve hastanın kronik kalp yetmezliği ($p=0.048$) öyküsüne sahip olması anlamlı bulunmuştur.

VİP nozokomiyal enfeksiyonlar arasında en yüksek mortalite oranlarına sahiptir. Yeşilbağ ve Şeker'in çalışmalarında 30 günlük mortalite oranı %46.4 olarak belirtilmiştir (Yeşilbağ & Seker, 2020). 2019 yılında yapılan bir kohort çalışmasında 30 günlük mortalite oranı %28.4 olarak belirtilmiştir (Saied et al. 2019). Yapılan başka bir çalışmada ise 30 günlük mortalite oranı %44.4 olarak belirtilmiştir (Inchai et al. 2015). Bizim çalışmamızda ise bu oran literatürden çok yüksek olup %82.1 olarak bulunmuştur. Etkenler arasında artan antimikrobiyal direnç tedavi başarısını kısıtlamaktadır. Etkenlerimizin çoğunun MDR hatta bazılarının aşırı ilaç direncine (XDR) sahip olduğu göz önünde bulundurulursa tedavide başarı oldukça kısıtlıdır. Mortalite oranının bu denli yüksek olmasının sebebi bu duruma bağlanmıştır.

Yapılan çalışmalarda en yaygın VİP etkeni olarak gram negatif bakteriler bulunurken *A.baumannii*, *Paureginosa* ve *K.pneumoniae* ilk sıraları almaktadır (But et al. 2017; Inchai et al. 2015; Palabıyık et al. 2016). Bizim çalışmamızda literatüre benzer şekilde ilk sırada *A.baumannii* bulunurken *K.pneumoniae* ve *Paureginosa* 2. ve 3. sırada yer almıştır. Son yıllarda, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* yani kısaca bu etkenlerin baş harfleri kullanılarak "ESKAPE" olarak kısaltılan bu patojen bakteri türleri önemli nozokomiyal enfeksiyon etkenleridir. Artan antimikrobiyal direnç ve etkenlerin canlı, cansız ortamlarda kolaylıkla yaşamlarını sürdürebilme yetenekleri bu etkenlerin nozokomiyal enfeksiyonlarda sıklıkla karşımıza çıkmasını sağlamaktadır.

VİP olan hastalarda mortaliteyi etkileyen birçok faktör vardır. Yapılan çalışmalarda cinsiyet değişkeninin mortalite üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı belirtilmiştir

(Inchai et al. 2015; Yesilbag & Seker, 2020). Yaş değişkeni ise; bazı çalışmalarda yaş arttıkça mortalite üzerine anlamlı bir etkisinin olduğu tespit edilmişse de bazı çalışmalarda anlamlı bulunmamıştır (Inchai et al. 2015; Yesilbag & Seker, 2020; Zhou et al. 2015). Bizim çalışmamızda ise yaş değişkeni ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki belirlenmiştir ($p<0.001$). Özellikle yaş etkeni arttıkça hastaların immün sisteminin zayıflaması, altta yatan hastalıklar ve hastalıkların şiddetinin artması tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır. Bu nedenle mortalite oranlarının artması beklenen bir durumdur.

Altta yatan hastalıklara bakıldığında bazı çalışmalarda DM, KBY, malignite ve KOAH gibi hastalıklar aynı anda, bazı çalışmalarda ise ayrı ayrı anlamlı bulunurken bizim çalışmamızda sadece KKY ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki belirlenmiştir ($p=0.048$) (Inchai et al. 2015; Öcal et al. 2016; Yesilbag & Seker, 2020). Enfeksiyon varlığının organ disfonksiyonunu daha fazla artırdığı bilinmektedir. Hastanın altta yatan hastalığını şiddeti ve var olan enfeksiyondan etkilenmesi beklenen bir sonuçtur. DM, KBY ve KKY gibi kötü prognozlu hastalara dirençli patojenlerin sebep olduğu enfeksiyonlar eklenince mortalite oranları artmaktadır.

Yeşilbağ ve Şeker'in çalışmalarında YBÜ'de kalış süresinin mortalite ile bir ilişkisi tespit edilememiştir (Yesilbag & Seker, 2020). Chang ve ark.'nın çalışmasında da YBÜ'de kalış süresinin mortalite ile bir ilişkisi tespit edilememiştir (Chang et al. 2011). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde YBÜ'de kalış süresinin mortalite ile ilişkisi anlamlı bulunamamıştır. YBÜ'de uzun süreli yatışın mortaliteye doğrudan etkisinin bulunduğu çalışmalar vardır (Melsen et al. 2013). YBÜ'de uzun süreli kalışın, diğer hastane enfeksiyonlarının ortaya çıkması ve invaziv prosedürlerle ilgili komplikasyonlar gibi YBÜ ile ilgili komplikasyon riskini artırması, mortalite ile olan ilişkisini açıklamaktadır.

A.baumannii'nin gerek güçlü virulansı gerekse son dönemde yaygınlaşan ve büyük bir sorun haline gelen antimikrobiyal direnç özellikleri ile yapılan çalışmalarda mortaliteyi doğrudan etkilediği bildirilmiştir (Bart et al. 2021; Chittawatanarat et al. 2014; Yesilbag & Seker, 2020). Bizim çalışmamızda ölüm grubunda *A.baumannii* sayısal olarak çok saptanmış olsa da VİP etkenlerinin hiçbirinin tek başına mortaliteye istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi tespit edilememiştir. Bu durumun, çalışma verilerinin ve süresinin kısıtlı olması, kontrol grubu ve ölüm grubu arasındaki sayısal farkın fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda uygun antibiyotik tedavisinin mortalite oranlarını düşürse de tedavinin başlama zamanının erken ya da geç başlanmasının mortalite ile bir ilişkisi tespit edilememiştir. İncehai ve ark.'nın çalışmasında ampirik tedavinin monoterapi ya da kombine tedavi şeklinde uygulanmasının mortalite ile anlamlı

bir ilişkisi bulunmamıştır (Inchai et al. 2015). Yapılan başka bir çalışmada ise yine monoterapi ya da kombine tedavi uygulamasının mortalite ile anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır (Barbier et al. 2024). Bizim çalışmamızda da tedavi seçeneklerinin farklı olmasının mortalite ile ilişkisi bulunamamıştır. Uygun tedavi sadece etiyolojik patojenlere karşı in vitro aktiviteye sahip ajanların kullanılması değil, tedavinin zamanında başlatılması, yeterli dozaj, antibiyotik enfeksiyon bölgesine nüfuz etmesini için doğru uygulama yolu ve kültür sonuçlarına göre tedavi revizyonu gibi ek konuları da içermelidir. Tedaviye yönelik bütün etmenlerin düzenli kaydedilerek yapılacak prospektif çalışmalarda tedavi yöntemlerinin mortalite ile ilişkisinin daha net bir şekilde ortaya çıkarılması mümkündür.

Bu çalışma daha sonra yapılması planlanan kapsamlı bir çalışmanın ön çalışması olarak planlanmış ve gerçekleştirilmiştir. Belirlenen sürenin kısıtlı olması, vaka sayılarının azlığı ve bu süre içerisinde bulunan bütün VİP hastalarının alınmasına rağmen gruplar arasında sayısal olarak farklılık olması bu çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

KAYNAKLAR

Barbier, F., Dupuis, C., Buetti, N., Schwebel, C., Azoulay, É., Argaud, L., Cohen, Y., Hong Tuan Ha, V., Gainnier, M., & Siami, S. (2024). Single-drug versus combination antimicrobial therapy in critically ill patients with hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia due to Gram-negative pathogens: a multicenter retrospective cohort study. *Critical care*, 28(1), 10.

Bart, S. M., Rubin, D., Kim, P., Farley, J. J., & Nambiar, S. (2021). Trends in hospital-acquired and ventilator-associated bacterial pneumonia trials. *Clinical infectious diseases*, 73(3), e602-e608.

But, A., Yetkin, M. A., Kanyılmaz, D., Aslaner, H., Baştuğ, A., Aypak, A., Öngürü, P., Akinci, E., Mutlu, N. M., & Bodur, H. (2017). Analysis of epidemiology and risk factors for mortality in ventilator-associated pneumonia attacks in intensive care unit patients. *Turkish journal of medical sciences*, 47(3), 812-816.

Chang, H.-C., Chen, Y.-C., Lin, M.-C., Liu, S.-F., Chung, Y.-H., Su, M.-C., Fang, W.-F., Tseng, C.-C., Lie, C.-H., & Huang, K.-T. (2011). Mortality risk factors in patients with *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Journal of the Formosan Medical Association*, 110(9), 564-571.

Chittawatanarat, K., Jaipakdee, W., Chotirosniramit, N., Chandacham, K., & Jirapongcharoenlap, T. (2014). Microbiology, resistance patterns, and risk factors of mortality in ventilator-associated bacterial pneumonia in a Northern Thai

tertiary-care university based general surgical intensive care unit. *Infection and drug resistance*, 203-210.

Hekimoğlu, C., Batir, E., Gözel, E., & Altun, D. (2022). Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı (Ushiesa) Özet Raporu 2021. In.

Inchai, J., Pothirat, C., Liwsrisakun, C., Deesomchok, A., Kositsakulchai, W., & Chalermpanchai, N. (2015). Ventilator-associated pneumonia: epidemiology and prognostic indicators of 30-day mortality. *Japanese journal of infectious diseases*, 68(3), 181-186.

Kalil, A. C., Metersky, M. L., Klompas, M., Muscedere, J., Sweeney, D. A., Palmer, L. B., Napolitano, L. M., O'Grady, N. P., Bartlett, J. G., & Carratalà, J. (2016). Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical infectious diseases*, 63(5), e61-e111.

Melsen, W. G., Rovers, M. M., & Bonten, M. J. (2009). Ventilator-associated pneumonia and mortality: a systematic review of observational studies. *Critical care medicine*, 37(10), 2709-2718.

Nseir, S., Di Pompeo, C., Soubrier, S., Cavestri, B., Jozefowicz, E., Saulnier, F., & Durocher, A. (2005). Impact of ventilator-associated pneumonia on outcome in patients with COPD. *Chest*, 128(3), 1650-1656.

Öcal, N., Öcal, R., Özer, S., Taşkın, G., Doğan, D., & Yamanel, H. L. (2016). Ventilatör ilişkili pnömonide değiştirilemeyen risk faktörleri ve radyolojik skorlamanın prognostik değeri. *Yoğun Bakım Derg*, 7, 44-48.

Palabıyık, O., Öğütlü, A., & Toptaş, Y. (2016). Yoğun Bakım Ünitesinde Ventilatör İlişkili Pnömoni ve Etken Mikroorganizmalar: İki Yıllık Retrospektif Analiz. *Journal of the Turkish Society of Intensive Care/Türk Yogun Bakim Dernegi Dergisi*, 14(3).

Ramírez-Estrada, S., Borgatta, B., & Rello, J. (2016). Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia management. *Infection and drug resistance*, 7-18.

Rosenthal, V. D., Duszynska, W., Ider, B.-E., Gurskis, V., Al-Ruzzieh, M. A., Myatra, S. N., Gupta, D., Belkebir, S., Upadhyay, N., & Zand, F. (2021). International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 45 countries for 2013-2018, adult and pediatric units, device-associated module. *American journal of infection control*, 49(10), 1267-1274.

Saied, W. I., Mourvillier, B., Cohen, Y., Ruckly, S., Reignier, J., Marcotte, G., Siami, S., Bouadma, L., Darmon, M., & de Montmollin, E. (2019). A comparison of the mortality risk associated with ventilator-acquired bacterial pneumonia and nonventilator ICU-acquired bacterial pneumonia. *Critical care medicine*, 47(3), 345-352.

Seguin, P., Laviolle, B., Dahyot-Fizelier, C., Dumont, R., Veber, B., Gergaud, S., Asehnoune, K., Mimoz, O., Donnio, P.-Y., & Bellissant, E. (2014). Effect of oropharyngeal povidone-iodine preventive oral care on ventilator-associated pneumonia in severely brain-injured or cerebral hemorrhage patients: a multicenter, randomized controlled trial. *Critical care medicine*, 42(1), 1-8.

Şafak, B., Kıyıldı, N., Çetinkaya, Z., Altındış, M., Aktepe, O. C., & Çıftıcı, I. H. (2007). Ventilatör ilişkili pnömoni tanısında endotrakeal aspirat kültürleri: 2004-2006 yılları sonuçları. *Ankem Dergisi*, 21(2), 81-85.

Yesilbag, Z., & Seker, Y. T. (2020). Epidemiology and the Risk Factors for Mortality in Ventilator-Associated Pneumonia. *Medical Journal of Bakirkoy*, 16(3).

Zhou, X.-Y., Ben, S.-Q., Chen, H.-L., & Ni, S.-S. (2015). A comparison of APACHE II and CPIS scores for the prediction of 30-day mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *International Journal of Infectious Diseases*, 30, 144-147.

Zimlichman, E., Henderson, D., Tamir, O., Franz, C., Song, P., Yamin, C. K., Keohane, C., Denham, C. R., & Bates, D. W. (2013). Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. *JAMA internal medicine*, 173(22), 2039-2046.