

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde Ventilatör İlişkili Pnömoni

Ventilator Associated Pneumonia In Neonatal Intensive Care Units

İsmail Kürşad GÖKCE

Hatay Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Hatay, Türkiye

ÖZ

Mekanik ventilasyonun önemli bir komplikasyonu olan ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) ikinci en sık görülen hastane kaynaklı enfeksiyondur. Yoğun bakımda yatış süresini ve mortaliteyi artırabilir. Tanı, klinik ve radyolojik bulguların değerlendirilmesiyle konur. Yenidoğan döneminde alt hava yollarından kontamine olmamış örneklerin alınması ve mikrobiyolojik incelemelerin yapılması zordur. Bu nedenle antibiyotik tedavisi sıklıkla ampirik olarak başlanır. Son yıllarda non-bronkoskopik ya da kör bronkoalveoler lavaj gibi tekniklerle alınan örneklerin kültür ve mikroskopik incelemelerinin yenidoğan VİP tanısında duyarlılık ve hassasiyetinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu teknikler yenidoğan döneminde de uygulanabilir Ventilatör ilişkili pnömoni önlenilebilir bir hastane kaynaklı enfeksiyondur. Ventilatör ilişkili pnömoni hızını azaltmaya yönelik uygulamaların bir paket içinde toplanması ve eksiksiz uygulanması "bundle" yaklaşımı olarak adlandırılır. "Bundle" uygulaması ile VİP hızında anlamlı bir azalma sağlanabilir. Bu derleme, neonatal VİP'in yaygınlığı, patogenezi ve tedavisi konusunda güncel bilgiler sunmayı ve VİP'i önlemeye yönelik yapılabilecekleri hatırlatmayı amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ventilatör ilişkili pnömoni, yenidoğan, önleme

ABSTRACT

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is the second most common nosocomial infection in the neonatal intensive care units (NICU) which, is a serious complications of mechanical ventilation. The duration of hospitalization and mortality rate may increase due to VAP in the NICU. The diagnosis is confirmed by the evaluation of clinical and radiological findings. It's difficult to obtain non-contaminated samples of the lower respiratory airway and microbiological examination during the neonatal period. Therefore, antibiotic therapy is often given empirically. Recently, the culture and microscopic examination of the sample obtained by blind or non-bronchoscopic bronchoalveolar lavage for the diagnosis of VAP shown to have high sensitivity and specificity. These techniques are applicable in the neonatal period. Ventilator-associated pneumonia is a preventable hospital-acquired infections. The collection of applications in a package to reduce the rate of ventilator-associated pneumonia and full implementation of these applications are called as bundle approach. Bundle approach achieved a significant reduction in the VAP rate. This review aimed to provide current information about the prevalence, pathogenesis and the treatment of neonatal VAP and to remind what can be done to prevent VAP.

Keywords: Ventilator-associated pneumonia, new born, prevention

Giriş

Trakeostomi ya da endotrakeal tüp aracılığı ile invaziv mekanik ventilasyon desteği alan hastada mekanik ventilasyonun 48. saatinden sonra gelişen pnömoni ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) olarak adlandırılır (1). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) nazokomiyal enfeksiyonların %6,8-32,2'sini VİP oluşturur ve konjonktivit hariç tutulduğunda santral kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonunu takiben ikinci en sık görülen hastane kaynaklı enfeksiyondur (2-4). Mekanik ventilasyonun ciddi bir komplikasyonu olan VİP yoğun bakımda yatış süresini uzatır ve mortaliteye katkıda bulunabilir. Bununla birlikte diğer hastane kaynaklı enfeksiyonlar gibi VİP'de önlenilebilir bir enfeksiyondur ve VİP hızını sıfıra yaklaşır merkezler bulunmaktadır (5).

Yaygınlık

Bronkopulmoner displazi, respiratuar distres sendromu ve patentduktus arteriosus gibi prematürenin sık görülen rahatsızlıklarının pnömoninin radyolojik değerlendirmesinde karmaşaya neden olması ve erişkinlerde yaygın olarak kullanılan bronkoalveoler lavaj gibi duyarlılık ve hassasiyeti yüksek tanısıl çalışmaların yenidoğanlarda uygulanabilirliğinin zor olması gibi nedenlerle YYBÜ'lerde VİP hızı için bildirilen rakamlar oldukça değişkendir. Gelişmiş ülkelerde yenidoğan VİP hızı 1000 ventilatör günü için 0-21,2 ve gelişmekte olan ülkelerde 1000 ventilatör günü için 12,5-70,3 pnömoni epizodu arasında bildirilmektedir (5-7). Ülkemizde Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesinden yapılan bir çalışmada yenidoğan ünitesinde VİP hızı 1000 ventilatör günü için

Yazışma Adresi/ Correspondence Address:

İsmail Kürşad Gökce

Adres: Cumhuriyet Mh. Süleyman Şah cd. Keçecioğlu apt. 8/8 Antakya / HATAY

Tel/Phone: 0 506 742 2353

E- mail: ikgokce07@hotmail.com

Geliş Tarihi/ Received: 09/10/2015

Kabul Tarihi/ Accepted: 28/11/2015

13,7 olarak bildirilmiştir. Bolat ve arkadaşlarının Şişli Etfal Eğitim Araştırma Hastanesinin 2008 yılı verilerini içeren çalışmasında ise YYBÜ'deki VİP hızı 1000 ventilatör günü için 13,8 pnömoni epizodu olarak bildirilmiştir (8,9). Sağlık Bakanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı 2014 verilerine göre Türkiye geneli, üniversite hastaneleri, eğitim araştırma hastaneleri ve özel hastanelerin YYBÜ'nde doğum ağırlıklarına göre VİP hızları verilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Sağlık Bakanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı 2014 verileri Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde Ventilatör İlişkili Pnömoni Hızları

	Ventilatör ilişkili pnömoni hızı*			
	Üniversite Hastaneleri	Sağlık Bakanlığı E.A.H.	Özel Hastaneler	Türkiye Geneli
≤750	5,9	3,4	0,2	2,5
751-1000	5,2	2,1	0,2	1,7
1001-1500	4,1	2,0	0,4	1,1
1501-2500	4,7	1,2	0,5	1,1
>2500	5,3	3,9	0,9	2,0

* VİP hızı= (Ventilatör ilişkili pnömoni sayısı / ventilatör günü) x 1000

Patogenez ve etkenler

Cilt ve müköz membranların artmış geçirgenliği, düşük immünooglobulin seviyeleri ve kompleman aktivitesindeki azalma ile yenidoğanlar hem VİP hem de diğer hastane kaynaklı enfeksiyonlara karşı duyarlıdır. Normalde steril olan alt solunum yolları ve akciğer parankimine bakteri, mantar ve viral patojenlerin ulaşması ile pnömoni gelişebilir. Öksürük refleksi, mukosilyer transport, hücrel ve humoral immünite ile alveoler makrofaj ve nötrofilleri içeren fagositik sistem akciğer parankimini enfeksiyöz ajanlara karşı korur. Endotrakeal entübasyon yabancı bir cismin trakeada varlığının dışında, yüzeyine yapışan mikroorganizmalar için rezervuar görevi görür, mukosilyer transportu bozar ve zaten yetersiz olan öksürük refleksinin etkinliğini azaltır. Neticede koruyucu bariyerleri kalkan akciğer patojen organizmalara karşı duyarlı hale gelir (10).

Ventilatör ilişkili pnömoniden sorumlu mikroorganizmalar endojen ya da eksojen kökenli olabilir. Endojen kaynaklar kolonize nazofarengeal, trakeal ya da gastrik sıvılar olabilir. Bu kolonize sıvıların alt solunum yollarına aspirasyonu ile pnömoni gelişebilir. Nadir bir endojen kaynak ise enfeksiyonun hematojen yayılımla akciğer parankimine ulaşmasıdır (11,12). En önemli dış kaynaklardan biri hasta bakımından sorumlu sağlık personelinin elleridir. Entübasyonun 48. saattinden sonra endotrakeal tüpün gram negatif bakterilerle kolonize olduğu gösterilmiştir. Bakım hizmeti veren personelin elleri gram negatif bakterilerle kolonizasyonun en önemli kaynağıdır. Ventilatör devreleri, nemlendirici ekipmanları ve sıvısı, kapalı ya da açık aspirasyon malzemeleri patojen mikroorganizmalarla kontamine olabilir (13).

Yenidoğan yoğunbakım ünitelerinde VİP'den sorumlu mikroorganizmaları araştıran çalışmalarda en sık izole edilen etkenler gram negatif (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp*, *Acinetobacter spp* ve *Citrobacter sp*) bakterilerken ikinci sırada ise *Stafilococcus aureus* gelir. Nadiren candida türleri VİP'e neden olabilir (3,14). Trakeal aspirat kültürlerinin değerlendirildiği bu çalışmalarda polimikrobiyal üremelerde sık görüldüğü bildirilmiştir. Bunun nedeni alt solunum yollarından trakeal aspirasyona alınan örneklerin kontaminasyona açık olması olabilir. Bununla birlikte yenidoğan VİP tanısında alt solunum yollarından kör-korunmuş

bronkoalveoler lavajla alınan örneklerin değerlendirildiği yeni bir çalışmada benzer şekilde en sık izole edilen etken %61,9 ile gram negatif bakterilerdir (15).

Tanısal değerlendirme

VİP tanısı için altın standart akciğer biyopsisi ve doku kültürüdür. Bununla birlikte yalnızca seçilmiş hastalarda ve postmortem değerlendirmelerde kullanılmaktadır. Yenidoğan döneminde VİP tanısı için genel kabul gören kriterler bulunmamaktadır. Üniteler hastanın oksijen ve ventilasyon gereksinimi, klinik durumu, akciğer grafisi ve solunum sekresyonlarındaki değişiklikleri değerlendirerek tanısal yaklaşımda bulunurlar. Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezinin (CDC) bir yaş altı bebeklerde VİP tanısı için önerdiği klinik ve radyolojik değerlendirmeleri içeren tanı kriterleri mevcuttur (Tablo 2). Bu kriterler sürveyans çalışmalarında dahil yenidoğan VİP ile ilgili çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Tablo 2: CDC'nin bir yaş altı bebeklerde pnömoni tanısı için alternatif kriterleri 2013

İki veya daha fazla akciğer grafisinde aşağıdaki bulgulardan en az biri

- Yeni ya da ilerleyici ve persiste eden infiltrasyon
- Konsolidasyon
- Kavitasyon
- Pnömatosel

Not: altta yatan kalp veya akciğer hastalığı (örneğin; respiratuar distres sendromu, bronkopulmoner displazi, pulmoner ödem veya kronik akciğer hastalığı) olmayan hastalarda tek akciğer grafisinde bu bulguların saptanması yeterlidir

Yalnızca yukardaki direkt grafi bulgularının varlığında aşağıdaki kriterler değerlendirilmelidir

İnfantlar (≤1 yaş)

Gaz değişiminde kötüleşme (desatürasyon [$SO_2 < \%94$], oksijen ya da ventilasyon gereksiniminde artma) ve *Aşağıdakilerden üçü*

- Isı düzensizliği (hipertermi veya hipotermi)
- Lökopeni ($< 4000/mm^3$) veya lökositoz ($> 15000/mm^3$) ve sola kayma ($\geq \%10$ band formu)
- Yeni başlayan pürülan balgam veya balgam karakterinde değişme veya solunum sekresyonlarında artma veya aspirasyon gereksiniminde artma
- Apne, takipne, burun kanadı solunumu ile birlikte göğüs duvarında çekilme ya da inleme
- Hışıltı, ral veya ronküs
- Öksürük
- Bradikardi ($< 100/dk$) veya taşikardi ($> 170/dk$)

Trakeal aspirat örneklerinin gram boyaması ve kültür incelemesi: Trakeal aspirat örnekleri kolay alınır. Bununla birlikte tek başına trakeal aspirat kültürü ile pnömoni ve kolonizasyon ayrımı net bir şekilde yapılamaz. Kültür sonuçları klinik bulgularla birlikte değerlendirilmediğinde yanlış pozitif VİP tanılarının konulmasına ve gereksiz antibiyotik kullanımına neden olabilir (16). Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebekleri içeren bir çalışmada VİP tanısı alan hastaların %63'ünde pürülan trakeal aspirat (her küçük büyütme alanında > 25 lökosit) saptanmıştır (12). Bir başka çalışmada ise pürülan trakeal aspiratı olan hastaların %10'u VİP tanısı almışken, trakeal aspirat incelemesi pürülan olmayan hastaların %5'i VİP tanısı almıştır (17). Bununla birlikte trakeal aspiratın gram boyamasının

başlangıç antibiyotik seçimi için yol gösterici olabileceğini ve trakeal aspirat kültürlerinin pozitif prediktif değerinin iyi olmamasına karşın negatif prediktif değerinin iyi olduğunu gösteren çalışmalarda vardır (18,19).

Bronkoalveoler lavaj ya da korunmuş fırça örnekleme: Bu iki yöntemle elde edilen materyalin kültür incelemesi, gram boyaması ve bakteri içeren polimorfonüveli lökositlerin değerlendirilmesi erişkin ve çocuk yoğunbakım ünitelerinde VİP tanısında yüksek duyarlılık ve hassasiyete sahiptir (20,21). Ancak bu teknikler hava yolları dar olan yenidoğanlar için oldukça invazivdir ve uygulanabilirliği zordur. Son yıllarda VİP şüphesi olan ventile yenidoğanlarda non-bronkoskopik ya da kör bronkoalveoler lavaj tekniği ile alınan materyalin değerlendirildiği çalışmalar yapılmış ve VİP tanısında güvenilir teknikler olduğu gösterilmiştir (15,22). Bu işlem sırasında oksijen ve ventilasyon gereksiniminde bir miktar artma olsa da bronkoskopi yapılmaksızın örnek alınmasına imkan veren bu teknik günümüzde yenidoğan VİP tanısında uygulanabilir olan en güvenilir yöntem gibi görünmektedir. Son yıllarda YYBÜ'de çoklu ilaç direnci olan bakterilerle gelişen nazokomiyal pnömoniler daha sık görülmektedir (23). Bu durum alt solunum yollarından kör bronkoalveoler lavaj gibi yöntemlerle kontamine olmamış örneklerin alınmasını ve etkene spesifik tedavi verilmesini önemini artırmaktadır.

Tedavi

Yenidoğan VİP'de ensik saptanan organizmalar gram (-) bakterilerdir. Ampirik tedavi seçiminde ünite florası ve antibiyotik direnç paterni dikkate alınmalıdır. Ampirik tedavi *Pseudomonas aeruginosa* dahil gram negatif ajanları içermelidir. Bu amaçla piperasilin-tazobaktam ya da tikarsilin-klavulonat (ülkemizde preparatı bulunmamaktadır) kullanılabilir. Bu seçenek çoğu gram negatif ve birçok gram pozitif organizmayı kapsar. Başlangıç tedavide ünite florasında genişletilmiş spektrumlu β -laktamaz üreten organizmalar yaygın olmadığı sürece karbapenemler genellikle ilk seçenek antibiyotik olarak tercih edilmez. Hastanın sistemik semptomları varsa bir aminoglikozid sıklıkla tedaviye eklenir. Tedaviye yanıt alınmaması ya da önceki üremeler gözönüne alınarak gram pozitif spektrum metisilin dirençli stafillokokları içerecek şekilde genişletilebilir (10).

Ventilatör İlişkili Pnömoniyi Önlenmeye Yönelik Çalışmalar

El yıkama ve bakım hizmeti veren personelin eğitimi

El hijyeni eğitimi ve bakım hizmeti veren personelin farkındalığının artırılması en önemli enfeksiyon kontrol yöntemidir. Sadece el yıkama uyumundaki artışla YYBÜ'de nazokomiyal enfeksiyon oranlarında üç kata kadar azalma sağlanabilmiştir (24). Yenidoğan döneminde VİP'den sorumlu patojenler bakım hizmeti veren personelin ellerinden ve bebeğin gastrointestinal sisteminden izole edilmiştir. Bebeğin mekanik ventilatörde izlemine takiben ventilatör devreleri ve ETT bu organizmalarla kolonize olur (13). Solunum ekipmanları ile temas öncesi ve sonrası uygun el yıkama hastalar arası bulaşı azaltacaktır. Alkol bazlı el dezenfektanlarının düzenli kullanımı ile çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde VİP hızının %38 azaltılabileceği gösterilmiştir (25).

İnvaziv olmayan ventilasyon seçenekleri

Nazal sürekli havayolu basıncı uygulaması, nazal prong ya da yüksek akımlı nazal kanül gibi invaziv olmayan ventilasyon yöntemlerini daha erken ve yaygın kullanmanın mekanik ventilasyon süresini kısalttığı ve VİP insidansını azalttığı gösterilmiştir (26). Uzamış mekanik ventilasyon süresi birçok çalışmada VİP

için bağımsız risk faktörüdür (15). Ancak hastanın ekstübasyona hazır olup olmadığı dikkatlice değerlendirilmelidir. Çünkü re-entübasyonların erişkin, çocuk ve yenidoğanlarda VİP riskini artırdığı gösterilmiştir (6,27).

Ağız bakımı ve aspirasyon işlemi

CDC nazokomiyal pnömoni için yüksek risk grubundaki hastalara kapsamlı bir ağız hijyeni programı önermektedir (28). Erişkin hastalarda klorheksidin ile ağız bakımı uygulanmasının VİP sıklığını azalttığı gösterilmiştir (29). Ancak klorheksidinin 2 aydan küçüklerde kullanım onayı yoktur ve ağız hijyeni için yenidoğanlarda kullanımı ile ilgili veriler yetersizdir. Kaldı ki yenidoğanlarda erişkinlerin aksine gingivitis ve dental hastalık yoktur ve lüzum halinde ağız içi sekresyonların aspirasyonu ve beslenme sonrası dişlerinin silinmesi yeterli olabilir (10).

Orofaringeal sekresyonların alt hava yollarına kaçışını önlemek için erişkin hastalarda tüp değişimi öncesi subglottik (kaf üzerindeki) sekresyonların aspirasyonu önerilmektedir. Yenidoğan ETT'leri kafsız olmakla birlikte yenidoğanlarda da mikroaspirasyonları önlemek için tüp değişimi öncesi orofaringeal bölgenin aspirasyonu önerilmektedir (10).

Prematüre bebeklerde kapalı ve açık sistemleri karşılaştıran bir çalışmada VİP ve kan dolaşım enfeksiyonu sıklığında iki grup arasında fark saptanmamıştır (30). Çok kullanımlık kapalı aspirasyon sistemleri hastanın ventilatör devresinden ayrılmaksızın ETT içi aspirasyonuna izin verir. Ayrıca kapalı sistemlerde aspirasyon işlemi bir kişi tarafından steril şekilde yapılabilir. Erişkin yoğun bakım hastalarında yapılan bir çalışmada açık aspirasyon sistemleri ile karşılaştırıldığında kapalı sistemlerde aspirasyon sırasında hipoksi epizodlarının daha az olduğu gösterilmiştir (31). Bu sonuç küçük pretermier için geçerli olmayabilir. Çünkü ETT iç çapından yalnızca biraz daha küçük olan yumuşak aspirasyon kateterini kapalı aspirasyon sisteminde entübasyon kanülünün uç noktasına kadar ilerletmek erişkin hastalara kıyasla daha fazla zaman alabilir. Ek olarak çok kullanımlık kapalı aspirasyon sistemlerinin bakteriyel kontaminasyon riski daha fazladır ve tekrarlayan aspirasyonlarla kontamine sekresyonlar alt hava yollarına iletilebilir. Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde kapalı ya da açık aspirasyon sistemlerinin serebral kan akım hızına olan etkilerinde de fark gösterilememiştir. Son olarak CDC kapalı ya da açık sistemlerin birinin diğerine üstünlüğü konusunda herhangi bir tavsiyede bulunmamıştır (28).

Ventilatör Devrelerinin Bakımı

Geçmiş yıllarda ventilatör devreleri günde en az bir defa değiştirilmekteydi. Bu uygulama Craven ve arkadaşlarının 1982 deki çalışmasıyla tamamen değişti (32). Bu çalışmada 24 saat ile 48 saatte bir değiştirilen devrelerden kültürler alındı. Pozitif kültür sıklığında fark saptanmadı. Bu konuda sonraki yıllarda yapılan çalışmalarla, günümüzde ventilatör devrelerini sık ve düzenli değiştirmektense yalnızca görünür kirlilik olduğunda değiştirmenin VİP hızını arttırmaksızın trakeal kolonizasyonu ve yoğunbakım maliyetlerini azalttığı gösterilmiştir (33). Ventilatör devrelerinde yoğuşma ile oluşan su patojen bakterilerle kontamine olabilir bu sıvının aspirasyonu VİP'e neden olabilir. Bu nedenle ventilatör devrelerindeki yoğuşma düzenli olarak boşaltılmalıdır (32).

Antiasitler ya da H₂ resptör blokörleri

Antiasitler ya da H₂ resptör blokörleri ile mide asiditesinin azaltılması gastrointestinal kanama riskini azaltsa da gastrik sıvının patojen bakterilerle kolonizasyonunu artırabilir. Bununla birlikte çocuk yoğun bakım ünitelerinde

yapılan bir çalışmada mide içeriğinin bu artmış kolonizasyonunun VİP riskini artırmadığı gösterilmiştir (34). Yenidoğan yoğunbakım ünitelerinde durum daha farklıdır. Yenidoğanlarda yapılan çalışmalarda H₂ reseptör blokörlerin kullanımı ile nekrotizan enterokolit ve gram negatif bakteriyemi oranlarında artış görülmüştür. Bu nedenlerle YYBÜ'lerde VİP'i önlemek amacı ile antiasit ya da H₂ respötör blokörlerinin kullanımı önerilmemektedir (35).

"Bundle" uygulaması

VİP hızını azaltmaya yönelik önlemlerin tümünün bir paket dahilinde uygulanması erişkin yoğun bakım ünitelerinde yaklaşık 10 yıl önce başlamıştır (36). "Bundle" uygulamasının ya hep ya hiç doğasının bakım hizmeti verenlerin farkındalığını ve uygulamaların devamlılığını artırdığı, önlem yöntemlerinin tek tek uygulanmasına kıyasla "bundle" uygulamasının daha etkin olduğu gösterilmiştir (37). Erişkin çalışmalarını takip eden yıllarda Amerika Halk Sağlığı İyileştirme Merkezi VİP önlem paketini çocuk hastalar için modifiye etmiştir. Son yıllarda YYBÜ'de VİP'i önlemeye yönelik bundle uygulamaları ile ilgili biri çok merkezli iki çalışma yapılmıştır (38,39). Her iki çalışmada VİP "bundle" uygulaması ile VİP hızında anlamlı azalma sağlanmıştır.

Yenidoğan VİP önemli bir morbidite nedenidir ve mortaliteye katkıda bulunabilir. Tanıda öncelikle klinik ve radyolojik değerlendirmeler kullanılmaktadır. Bununla birlikte çoklu ilaç direnci olan organizmaların artan sıklığı önümüzdeki dönemde alt solunum yollarından kör bronkoalveolar lavaj gibi yöntemlerle kontamine olmamış örneklerin alınmasını ve etkene spesifik tedavi verilmesinin önemini artırmaktadır. VİP'i önlemeye yönelik yaklaşımların bir paket dahilinde eksiksiz uygulanmasının amaçlandığı "bundle" yaklaşımı ile VİP hızı azaltılabilmektedir.

Kaynaklar

1. Goldsmith JP, Edward HK. In Assisted Ventilation of the Neonate. Chapter 24, 5th ed. St. Louis, Missouri: Saunders, Elsevier, 2011
2. Petdachai W. Ventilator-associated pneumonia in a new born intensive care unit. Southeast Asian J Trop Med public Health. 2004;35:724-9.
3. Foglia E, Meier MD, Edward A. Ventilator-associated pneumonia in neonatal and pediatric intensive care unit patients. Clin Micro Boil Rev. 2007;20:409-25.
4. van der Zwet WC, Kaiser AM, van Elburg RM, Berkhof J, Fetter WP, Parlevliet GA, et al. Nosocomial infections in a Dutch neonatal intensive care unit: surveillance study with definitions for infection specifically adapted for neonates. J Hosp Infect. 2005;61:300-11.
5. Stover BH, Shulman ST, Bratcher DF, Brady MT, Levine GL, Jarvis WR. Nosocomial infection rates in US children's hospitals' neonatal and pediatric intensive care units. Am J Infect Control 2001;29:152-7.
6. Yuan TM, Chen LH, Yu H. Risk factors and outcomes for ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care unit patients. J Perinat Med 2007;35:334-8.
7. Cordero L, Ayers LW, Miller RR, Seguin JH, Coley BD. Surveillance of ventilator-associated pneumonia in very-low-birth-weight infants. Am J Infect Control. 2002;30:32-9.
8. Yalaz M, Altun-Köroğlu O, Ulusoy B, Yıldız B, Akisu M, Vardar F, et al. Evaluation of device-associated infections in a neonatal intensive care unit. Turk J Pediatr. 2012;54:128-35.
9. Bolat F, Uslu S, Bülbül A, Cömert S, Can E, Baş EK, et al. Hospital acquired bloodstream infections in neonatal intensive care unit. Turk Arch Pediatr 2011;46:137-43
10. Garland JS. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in neonates. Clin Perinatol. 2010;37:629-43.
11. Cardeñosa Cendrero JA, Solé-Violán J, Bordes Benítez A, Noguera Catalán J, Arroyo Fernández J, et al. Role of different routes of tracheal colonization in the development of pneumonia in patients receiving mechanical ventilation. Chest 1999;116:462-70.
12. Apisarnthanarak A, Holzmann-Pazgal G, Hamvas A, Olsen MA, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in extremely preterm neonates in a neonatal intensive care unit: characteristics, risk factors, and outcomes. Pediatrics. 2003;112:1283-9.
13. Sole ML, Poalillo FE, Byers JF, Ludy JE. Bacterial growth in secretions and on suctioning equipment of orally intubated patients: a pilot study. Am J Crit Care 2002;11:141-9.
14. Tan B, Xian-Yang X, Zhang X, Peng-Zhou X, Wang P, Xue J, et al. Epidemiology of pathogens and drug resistance of ventilator-associated pneumonia in Chinese neonatal intensive care units: a meta-analysis. Am J Infect Control. 2014;42:902-10.
15. Cernada M, Aguar M, Brugada M, Gutiérrez A, López JL, Castell M, et al. Ventilator-associated pneumonia in newborn infants diagnosed with an invasive bronchoalveolar lavage technique: a prospective observational study. Pediatr Crit Care Med. 2013;14:55-61.
16. Morris AC, Kefala K, Simpson AJ, Wilkinson TS, Everingham K, Kerslake D, et al. Evaluation of the effect of diagnostic methodology on the reported incidence of ventilator-associated pneumonia. Thorax. 2009;64:516-22.
17. Cordero L, Sananes M, Dedhiya P, Ayers LW. Purulence and gram-negative bacilli in tracheal aspirates of mechanically ventilated very low birth weight infants. J Perinatol 2001;21:376-81.
18. Katayama Y, Minami H, Enomoto M, Takano T, Hayashi S, Lee YK. Usefulness of Gram staining of tracheal aspirates in initial therapy for ventilator-associated pneumonia in extremely preterm neonates. J Perinatol. 2010;30:270-4.
19. O'Horo JC, Thompson D, Safdar N. Is the gram stain useful in the microbiologic diagnosis of VAP? A meta-analysis. Clin Infect Dis. 2012;55:551-61.
20. Balthazar AB, Von Nowakonski A, De Capitani EM, Bottini PV, Terzi RG, Araújo S. Diagnostic investigation of ventilator-associated pneumonia using bronchoalveolar lavage: comparative study with a postmortem lung biopsy. Braz J Med Biol Res. 2001;34:993-1001.
21. Fabregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, de La Bellacasa JP, et al. Clinical diagnosis of ventilator-associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate postmortum lung biopsies. Thorax 1999;54:867-73.
22. Köksal N, Hacimustafaoglu M, Celebi S, Ozakin C. Nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage for diagnosing ventilator-associated pneumonia in newborns. Turk J Pediatr. 2006;48:213-20.

23. Celik IH, Oguz SS, Demirel G, Erdeve O, Dilmen U. Outcome of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* treated with aerosolized colistin in neonates: a retrospective chart review. *Eur J Pediatr.* 2012;171:311-6.
24. Sharek PJ, Benitz WE, Abel NJ, Freeburn MJ, Mayer ML, Bergman DA. Effect of an evidence-based hand washing policy on hand washing rates and false-positive coagulase negative staphylococcus blood and cerebrospinal fluid culture rates in a level III NICU. *J Perinatol.* 2002;22:137-43.
25. Rogers E, Alderdice F, McCall E, Jenkins J, Craig S. Reducing nosocomial infections in neonatal intensive care. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23:1039-46.
26. Hentschel J, Brüngger B, Stüdi K, Mühlemann K. Prospective surveillance of nosocomial infections in a Swiss NICU: low risk of pneumonia on nasal continuous positive airway pressure? *Infection.* 2005;33:350-5.
27. Torres A, Gatell JM, Aznar E, el-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, González J, et al. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:137-41.
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for prevention of healthcare-associated pneumonia. *MMWR Recomm Rep* 2004;53:1-36.
29. Chlebicki MP, Safdar N. Topical chlorhexidine for prevention of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2007;35:595-602
30. Cordero L, Sananes M, Ayers LW. Comparison of a closed (Trach Care MAC) with an open endotracheal suction system in small premature infants. *J Perinatol.* 2000;20:151-6.
31. Taylor JE, Hawley G, Flenady V, Woodgate PG. Tracheal suctioning without disconnection in intubated ventilated neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;7:CD003065.
32. Craven DE, Goularte TA, Make BJ. Contaminated condensate in mechanical ventilator circuits. A risk factor for nosocomial pneumonia? *Am Rev Respir Dis.* 1984;129:625-8.
33. Samransamruajkit R, Jirapaiboonsuk S, Siritantiwat S, Tungsrijitdee O, Deerojanawong J, Sritippayawan S, et al. Effect of frequency of ventilator circuit changes (3 vs 7 days) on the rate of ventilator-associated pneumonia in PICU. *J Crit Care.* 2010;25:56-61.
34. Yildizdas D, Yapicioglu H, Yilmaz HL. Occurrence of ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated pediatric intensive care patients during stress ulcer prophylaxis with sucralfate, ranitidine, and omeprazole. *J Crit Care.* 2002;17:240-5.
35. Graham PL, Begg MD, Larson E, Della-Latta P, Allen A, Saiman L. Risk factors for late onset gram-negative sepsis in low birth weight infants hospitalized in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:113-7.
36. Resar R, Pronovost P, Haraden C, Simmonds T, Rainey T, Nolan T. Using a bundle approach to improve ventilator care processes and reduce ventilator-associated pneumonia. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2005;31:243-8.
37. Youngquist P, Carroll M, Farber M, Macy D, Madrid P, Ronning J, et al. Implementing a ventilator bundle in a community hospital. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2007;33:219-25.
38. Rosenthal VD, Rodríguez-Calderón ME, Rodríguez-Ferrer M, Singhal T, Pawar M, Sobreyra-Oropeza M, et al. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC), Part II: Impact of a multidimensional strategy to reduce ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care units in 10 developing countries. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33:704-10.
39. Zhou Q, Lee SK, Jiang SY, Chen C, Kamaluddeen M, Hu XJ, et al. Efficacy of an infection control program in reducing ventilator-associated pneumonia in a Chinese neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control.* 2013;41:1059-64.