

بررسی میزان بروز پنومونی وابسته به ونتیلاتور و الگوی مقاومت باکتریایی آن در بخش

مراقبت‌های ویژه بزرگسالان بیمارستان بعثت سنندج

عبدالرحیم افخم زاده^۱، فریبا لاهورپور^۲، علی دل پیشه^۳، رضا جانمردی^۴

۱- استادیار گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۲- کارشناس ارشد میکروبیولوژی، گروه میکروبیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران (مؤلف مسؤول) تلفن: ۰۸۷۱-۶۱۳۱۳۸۷ fl_muk@yahoo.com

۳- دانشیار اپیدمیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

۴- دستیار بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

چکیده

زمینه و هدف: پنومونی وابسته به ونتیلاتور (VAP) دارای اهمیت ویژه‌ای در بین عفونت‌های بیمارستانی است و باعث افزایش مرگ و میر در بیماران مبتلا می‌گردد. مطالعه حاضر با هدف تعیین میزان بروز پنومونی وابسته به ونتیلاتور و وضعیت الگوی مقاومت باکتریایی آن در بیماران بستری در بخش مراقبت ویژه بزرگسالان در بیمارستان بعثت سنندج انجام شده است.

روش بررسی: در یک مطالعه توصیفی و طی یک دوره زمانی ۹ ماهه از مهرماه ۱۳۸۶ لغایت تیر ماه ۱۳۸۷، در مجموع تعداد ۱۴۹ نمونه از لوله تراشه بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان بعثت سنندج پس از سپری شدن ۴۸ ساعت از زمان بستری گرفته شد و به آزمایشگاه بیمارستان ارسال گردید. تشخیص باکتریولوژیک بر اساس روشهای استاندارد بیوشیمیایی EDWARDS & EWINGS و تعیین حساسیت میکروبی بر اساس روش پیشنهادی CLSI صورت گرفت. داده‌های دموگرافیک با استفاده از یک چک لیست گردآوری و با نرم افزار SPSS و به وسیله فرمول‌های آماری توصیفی تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: میزان بروز پنومونی وابسته به ونتیلاتور (VAP)، ۳۲/۲ درصد برآورد گردید به نحوی که از ۱۴۹ نمونه اخذ شده از لوله تراشه بیماران بستری شده در بخش مراقبت ویژه بزرگسالان، ۴۸ مورد مثبت بود. میانگین $\pm$ انحراف معیار مدت بستری در بیمارستان $23/4 \pm 10/2$ روز بود. باکتریهای عامل پنومونی جدا شده از لوله تراشه مربوط به خانواده آنتروباکتریاسه به ترتیب کلبسیلا، آنتروباکتر و اشرشیاکلی بود و گونه‌های آسینتوباکتر و استافیلوکوک اپیدرمیدیس، پseudomonas و استاف اورئوس به ترتیب ۳، ۳، ۲ و ۱ مورد بودند. بیشترین و کمترین مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتریهای گرم منفی به ترتیب مربوط به سفالوتین (۹۳/۳ درصد) و آمیکاسین (۵۰ درصد) بود.

نتیجه‌گیری: میزان بروز ۳۲/۲ درصدی پنومونی وابسته به ونتیلاتور در مطالعه حاضر شایسته توجه جدی است. ایزوله‌های بالینی در این مطالعه مقاومت بالایی را به آنتی‌بیوتیک‌ها به خصوص نسل سوم سفالوسپورین‌ها نشان دادند. رعایت استانداردهای کنترل عفونت برای پیشگیری از VAP توصیه می‌شود.

کلید واژه‌ها: بروز، پنومونی وابسته به ونتیلاتور، الگوی مقاومت باکتریایی، بخش مراقبت ویژه بزرگسالان، سنندج

وصول مقاله: ۸۹/۵/۶ اصلاحیه نهایی: ۸۹/۱۰/۵ پذیرش مقاله: ۸۹/۱۰/۷

مقدمه

بخش‌های مراقبت ویژه (ICUs) تنها حدود ۱۵-۵ درصد

تخت‌های بیمارستانی را به خود اختصاص می‌دهند، ولی

بیش از ۳۰ درصد عفونت‌های اکتسابی بیمارستانی مربوط

امروزه عفونت‌های اکتسابی بیمارستانی شایعترین

عارضه در بیماران بستری می‌باشند. با وجود آنکه

آگاهی از بروز پنومونی وابسته به ونتیلاتور و الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی آن برای بهبود و ارتقای سیستم کنترل عفونت بیمارستانی و بکارگیری روش‌های مؤثرتر پیشگیری و کنترل آن ضروری بنظر می‌رسد. این مطالعه به منظور تعیین میزان بروز پنومونی وابسته به ونتیلاتور و وضعیت الگوی مقاومت باکتریایی آن در بیماران بستری در بخش مراقبت ویژه بزرگسالان در بیمارستان بعثت سنج طرحی و اجرا گردیده است.

روش بررسی

در یک مطالعه توصیفی و طی یک دوره زمانی ۹ ماهه از مهرماه ۱۳۸۶ لغایت تیر ماه ۱۳۸۷، در مجموع تعداد ۱۴۹ نمونه از لوله تراشه بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان بعثت سنج پس از سپری شدن ۴۸ ساعت از زمان بستری، گرفته شد و به آزمایشگاه بیمارستان ارسال گردید. تشخیص بالینی پنومونی براساس داشتن معیارهای تب، ترشح چرکی از تراشه و انفیلتراسیون جدید یا پیشرونده در گرافی قفسه صدری و تشخیص باکتریولوژیک براساس روش‌های استاندارد بیوشیمیایی EDWARDS & EWINGS (۸) و تعیین حساسیت میکروبی بر اساس روش پیشنهادی CLSI صورت گرفت (۹).

نمونه‌های تراشه در آزمایشگاه به منظور انجام کشت میکروبی در محیط‌های بلادآگار، شکلات آگار و مک کانگی آگار (Merk) کشت و همزمان تهیه گسترش و رنگ آمیزی گرم از نمونه‌های ارسالی بعمل می‌آمد و تشخیص نهایی باکتری‌های گرم منفی اکسیداز منفی با استفاده از لوله‌های افتراقی و جداول مربوط به آنروباکتریاسه و در صورت رشد کوکسی‌های گرم مثبت و انجام آزمایش اکسیداز بر اساس

به این بخش‌ها می‌باشد (۱). پنومونی (معمولاً به دنبال استفاده از ونتیلاتور) عارضه‌ای شایع، جدی و پرهزینه در بیماران بستری به حساب می‌آید که در بخش‌های مراقبت ویژه، رتبه اول عفونت‌های بیمارستانی را به خود اختصاص می‌دهد (۲). پنومونی وابسته به ونتیلاتور معمولاً پس از سپری شدن ۴۸ ساعت از لوله‌گذاری داخل تراشه و تهویه مکانیکی ایجاد می‌شود (۳). از آنجایی که شیوع آن از ۹ تا ۲۷ درصد متغیر است و مرگ و میر ناشی از آن بین ۳۰ تا ۷۰ درصد گزارش شده است بنابراین مراقبت اپیدمیولوژیک آن مورد توجه جدی قرار گرفته است (۴). خطر پنومونی وابسته به ونتیلاتور در بیماری که تهویه مکانیکی دارد، در هر روز ۱ تا ۳ درصد افزایش می‌یابد. تشخیص بالینی و میکروبیولوژیک پنومونی وابسته به ونتیلاتور، عوامل خطر، شاخص‌های پیشگیری و درمان تجربی آن، هنوز بین متخصصین مورد اختلاف نظر می‌باشد. میزان بروز پنومونی وابسته به ونتیلاتور به جامعه مورد مطالعه، نوع بخش مراقبت ویژه و معیارهای تشخیصی بستگی دارد (۵).

تعدادی از عوامل مستعدکننده پنومونی وابسته به ونتیلاتور شامل سن، سطح هوشیاری بیمار، تروما، سوختگی و شدت بیماری‌های زمینه‌ای باعث افزایش بروز پنومونی وابسته به ونتیلاتور می‌شوند. با اینحال سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک و تهویه مکانیکی علل اصلی به شمار می‌آیند. بالاترین میزان پنومونی وابسته به ونتیلاتور در روز پنجم تهویه مکانیکی رخ می‌دهد (۶). در بیشتر مطالعات باسیل‌های گرم منفی روده‌ای، پseudomonas و استافیلوکوک اورئوس سه عامل اصلی پنومونی وابسته به ونتیلاتور گزارش شده‌اند (۷).

یافته‌ها

کل بیماران بستری ۱۴۹ نفر شامل ۱۱۱ (۷۴/۵٪) مرد و ۳۸ (۲۵/۵٪) زن بودند. میزان بروز پنومونی وابسته به ونتیلاتور (VAP)، ۳۲/۲ درصد برآورد گردید به نحوی که از ۱۴۹ نمونه اخذ شده از لوله تراشه بیماران بستری شده در بخش مراقبت ویژه بزرگسالان، ۴۸ مورد مثبت بود. میانگین و انحراف معیار سن واحدهای مورد مطالعه و نیز مدت بستری آنها در بیمارستان به ترتیب ۴۰/۰±۱۷/۵ سال و ۲۳/۴±۱۰/۲ روز بود. توزیع فراوانی بیماران بستری در بخش مراقبتهای ویژه سنج برحسب جنسیت در جدول شماره ۱ آمده است. شایعترین عوامل باکتریال پنومونی وابسته به ونتیلاتور در مطالعه ما آنتروباکتریاسه‌ها به ترتیب کلبسیلا، انتروباکتر و اشرشیاکلی بالاترین شیوع را داشتند و از باکتری‌های گرم منفی غیر تخمیر کننده، گونه‌های آسیتوباکتر و استافیلوکوک اپیدرمیدیس هر دو با فراوانی ۶/۳ درصد، کمترین میزان بودند. بیشترین و کمترین مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتریهای گرم منفی به ترتیب مربوط به سفالوتین (۹۳/۳ درصد) و آمیکاسین (۵۰ درصد) بود (جدول شماره ۲ و ۳).

نمودارهای مربوطه کوکسی‌های گرم مثبت کوآگولاز منفی (استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس و استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس و...) و کوآگولاز مثبت (استافیلوکوکوس اورئوس) یا میکروکوکوس‌ها، انجام گرفت. جهت تشخیص باکتری‌های گرم منفی غیر تخمیرکننده اکسیداز منفی (گونه‌های آسیتوباکتر) نیز از کیت MAST UK – Pack A GNI – استفاده شد و تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی نیز پس از تهیه سوسپانسیون استاندارد ۰/۵ مک فارلند از کلونی باکتری روی محیط بلاد آگار و گرم‌خانه گذاری ۲ ساعته در ۳۷ درجه سانتیگراد در انکوباتور و انتقال به محیط مولر هیتون آگار با و بدون گلبول‌های قرمز تهیه شده از انستیتو پاستور ایران، آنتی‌بیوگرام به روش کربی بائر (Kirby&Bauer) انجام گرفت و نتایج آنتی‌بیوگرام بصورت حساس، نیمه حساس و مقاوم گزارش گردید. اطلاعات مورد نیاز شامل سن، جنس، نوع باکتری و نتیجه آنتی‌بیوگرام با یک چک لیست گردآوری و با استفاده از نرم افزار SPSS بوسیله آمار توصیفی (جداول توزیع فراوانی) تجزیه و تحلیل شد.

جدول ۱: توزیع فراوانی بیماران مورد مطالعه به تفکیک جنسیت

جنسیت	(VAP) پنومونی وابسته به ونتیلاتور	
	بلی، تعداد (درصد)	خیر، تعداد (درصد)
مرد	۳۹ (۳۵/۱)	۷۲ (۶۴/۹)
زن	۹ (۲۳/۷)	۲۹ (۷۶/۳)
جمع	۴۸ (۲۴/۵)	۱۰۱ (۷۴/۵)

جدول ۲: توزیع فراوانی باکتری‌های ایزوله در نمونه تراشه بیماران مورد مطالعه

نوع باکتری	تعداد	درصد	فراوانی تجمعی
استافیلوکوکس اورئوس	۱	۲/۱	۲/۱
پسودوموناس	۲	۴/۱	۶/۲
اشرشیاکلی	۳	۶/۳	۱۲/۵
آسینتوباکتر	۳	۶/۳	۱۸/۸
استاف اپیدرمیدیس	۳	۶/۳	۲۵/۱
انتروباکتر	۱۵	۳۱/۲	۵۶/۳
کلبدیلا	۲۱	۴۳/۷	۱۰۰
جمع	۴۸	۱۰۰	

جدول ۳: میزان مقاومت آنتی بیوتیکی باکتری‌های ایزوله در نمونه تراشه بیماران مورد مطالعه

آنتی بیوتیک	باکتری					
	اشرشیاکلی	کلبدیلا	انتروباکتر	استاف اورئوس	آسینتوباکتر	پسودومونا اپیدرمیدیس
کوتریموکسازول	۱۰۰	۸۱	۶۶/۷	۰	۵۰	۵۰
سیپروفلوکساسین	۶۶/۷	۷۱/۴	۶۶/۷	۱۰۰	۶۶/۷	۵۰
سفوتاکسیم	۱۰۰	۹۵/۲	۸۶/۷	۱۰۰	۱۰۰	۵۰
سفتراکسون	۱۰۰	۹۵/۲	۸۵/۷	–	۱۰۰	۵۰
سفتازیدیم	۱۰۰	۹۰	۹۲/۳	–	۶۶/۷	۱۰۰
سفالوتین	۱۰۰	۱۰۰	۹۳/۳	۱۰۰	۱۰۰	۵۰
جنتامایسین	۱۰۰	۸۰	۷۸/۶	۰	۶۶/۷	۵۰
تتراسیکلین	۶۶/۷	۹۵	۶۹/۲	–	۳۳/۳	۵۰
آمیکاسین	۰	۶۶/۷	۵۰	–	۳۳/۳	۵۰
آمپی سیلین	۱۰۰	۹۵	۹۲/۹	–	۱۰۰	۵۰

بحث

بستری باعث ابتلا به پنومونی، افزایش هزینه‌های درمانی و همچنین افزایش مرگ و میر می‌شود (۱۰).

در مطالعه حاضر میزان بروز VAP، ۳۲/۲ درصد بود. مطالعات اخیر نشان داده است که پنومونی وابسته به ونتیلاتور حدود ۲۸-۸ درصد از بیمارانی که از ونتیلاتور استفاده می‌کنند را مبتلا می‌سازد (۱۱).

در مطالعه حاضر میانگین و انحراف معیار مدت بستری و میانگین مدت استفاده از ونتیلاتور در بیماران به

پنومونی وابسته به ونتیلاتور یک مشکل شایع در بیماران بخش‌های مراقبت ویژه می‌باشد (۵). بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و به خصوص بیمارانی که بیماری‌های زمینه‌ای دارند و در طول درمان از تکنیک‌های تهاجمی استفاده می‌کنند عمده‌ترین گروه در معرض خطر برای کسب عفونت‌های بیمارستانی می‌باشند. گزارش شده است که افزایش طول دوره

ترتیب ۲/۱۰±۲۳/۴ روز و ۷/۱۲±۵/۳ روز بود. در مطالعه سعد نسیر و همکاران، بیمارانی که مدت کمتری از تهویه مکانیکی استفاده کرده‌اند، ابتلای کمتری به VAP داشته‌اند (۱۲).

پنومونی اکتسابی بیمارستانی (HAP) و پنومونی وابسته به ونتیلاتور دارای اهمیت ویژه‌ای در بخش مراقبتهای ویژه کشورهای آسیایی می‌باشد و باعث مرگ و میر بالایی می‌شوند. چاولا و همکاران بروز پنومونی وابسته به ونتیلاتور را در کشورهای آسیایی ۷/۵ درصد گزارش نموده‌اند که در مقایسه با بروز ۳۲/۲ درصدی پنومونی وابسته به ونتیلاتور حاصل از این تحقیق، شیوع کمتری را به میزان ۴ برابر نشان می‌دهد (۱۳). نتایج پژوهش حاضر در مقایسه با گزارش میزان بروز لاندروم و همکاران (۱۴) در عراق و افغانستان (۶۰/۶ درصد) و مطالعه دایوف (۱۰) در داکار بنگلادش (۵۰ درصد) و همچنین مطالعه وینسنت و همکاران (۱۵) در بلغارستان (۴۹/۹ درصد) شیوع کمتری را نشان می‌دهد. با این وجود در مقایسه با نتایج تحقیق سایمپوس و همکاران که بروز پنومونی وابسته به ونتیلاتور در ۹۶۹ بیمار بستری در ICU، ۲۶/۸ درصد گزارش کرده است، شیوع بیشتری داشته است (۱۶).

شایعترین عوامل باکتریال پنومونی وابسته به ونتیلاتور در مطالعه حاضر آنتروباکتریاسه (۸۱/۳ درصد) به ترتیب کلبسیلا، آنتروباکتر و اشرشیاکلی و از باکتری‌های گرم منفی غیر تخمیر کننده، آسیتوباکتر و استافیلوکوک اپیدرمیدیس هر دو با فراوانی ۶/۳ درصد به دست آمد که با نتایج حاصل از مطالعه دایوف و همکاران که باکتری‌های گرم منفی شیوع ۶۸ درصدی را با بیشترین شیوع پseudomonas و سپس آسیتوباکتر نشان داده بود، همخوانی نداشت (۱۰)، ولی با نتایج

حاصل از مطالعه وینسنت و همکاران که عوامل باکتریال پنومونی وابسته به ونتیلاتور به ترتیب آنتروباکتریاسه (۳۴/۴ درصد)، استافیلوکوک اورئوس (۳۰/۱ درصد) و استافیلوکوکهای کوآگولاز منفی (۱۹/۱ درصد بود)، از نظر غالب بودن شیوع آنتروباکتریاسه نزدیکی بیشتری را نشان می‌دهد (۱۵). از طرف دیگر با میزان بروز ۲۹ درصدی گزارش شده توسط روجارد و همکاران (۱۷) آنتروباکتریاسه‌های عامل پنومونی وابسته به ونتیلاتور در مقایسه با میزان ۸۱/۳ درصدی آنتروباکتریاسه‌ها در تحقیق حاضر همخوانی کمتری را نشان می‌دهد.

در سالهای اخیر گونه‌های آسیتوباکتر یک دلیل عمده پنومونی وابسته به ونتیلاتور بوده است که از جمله در کشور اسپانیا بعد از pseudomonas آئروژنوزا و استافیلوکوک اورئوس، سومین عامل بیماریزای مسئول عفونت‌های فوق بوده است (۱۸). در تحقیق حاضر نیز بعد از آنتروباکتریاسه آ دومین گروه بیماریزای (۶/۳ درصد) عامل پنومونی وابسته به ونتیلاتور را تشکیل داده است. مقاومت باکتری‌های گرم منفی در این مطالعه در جدول ۲ ذکر شده است که با مطالعات انجام شده در انگلستان سازگار است (۲۰ و ۱۹).

نتیجه‌گیری

میزان بروز ۳۲/۲ درصدی پنومونی وابسته به ونتیلاتور در مطالعه حاضر شایسته توجه جدی است. این مطالعه نشان داد عفونت بیمارستانی VAP چالشی جدی در بیماران بدحال نیازمند تهویه مکانیکی می‌باشد. ایزوله‌های بالینی در این مطالعه مقاومت بالایی را به آنتی‌بیوتیک‌ها به خصوص نسل سوم سفالوسپورین‌ها نشان دادند. رعایت استانداردهای کنترل عفونت برای پیشگیری از VAP توصیه می‌شود.

عفونت بیمارستانی به منظور پیشگیری از پنومونی وابسته به ونتیلاتور در بخش‌های مراقبت ویژه توصیه می‌شود. محدودیت‌های پژوهش: در این مطالعه امکان تهیه نمونه به روش لاواژ برونکوآلوئولار نبود.

تشکر و قدردانی

این مطالعه از حمایت مالی مدیریت امور تحقیقات و اطلاع رسانی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کردستان برخوردار بوده است.

با توجه به بروز قابل توجه پنومونی وابسته به ونتیلاتور در این مطالعه و از طرفی شیوع عوامل باکتریال از خانواده انتروباکتریاسه مخصوصاً کلبسیلا و انتروباکتر که امروزه جزو باکتری‌های با مقاومت وسیع نسبت به بتا لاکتاماز (ESBL) شناخته شده‌اند و مقاومت بالایی را نیز در این تحقیق نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های نسل سوم سفالوسپورین نشان دادند، اجرای دقیق کنترل

References

1. Ghazvini K, Ghanaat J, Malek jafarian M, Yazdan Panah M, Irani N. Incidence of nosocomial pneumonia and bacterial agents causing this infection in intensive care unit in Qaem university hospital in Mashhad. *Journal of Ilam University of Medical Sciences* 2005; 13: 55-61
2. Nassaji M, Mousavi Sh, Ghorbani R. Incidences of nosocomial pneumonia in patients above 15 years in intensive care units of university hospital in Semnan. *Koomesh Journal of Semnan University of Medical Sciences* 2003; 2-1: 92-87.
3. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Parija SC. Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital in India: incidence and risk factors. *J Infect Dev Ctries* 2009; 3: 771-7.
4. Gopal Katherason S, Naing L, Jaalam K, Imran Musa K, Nik Mohamad NA, Aiyar S, and et al. Ventilator-associated nosocomial pneumonia in intensive care units in Malaysia. *J Infect Dev Ctries* 2009; 3: 704-10.
5. Apostolopoulou E, Bakakos P, Katostaras T, Gregorakos L. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia in 4 multidisciplinary intensive care units in Athens, Greece. *Respir Care* 2003; 48: 681-8.
6. da Silva JM Jr, Rezende E, Guimarães T, dos Campos EV, Magno LA, Consorti L, and et al. Epidemiological and microbiological analysis of ventilator-associated pneumonia patients in a public teaching hospital. *Braz J Infect Dis* 2007; 11: 482-8.
7. Sadeghi M, Asghazadeh S A, Baratlu AR, Montazeri M. Antibiotic resistance pattern of gram negative bacillus isolated from respiratory culture in Intensive Care Unit's patients of Yahyanejad hospital. *Journal of Infectious Diseases and Tropical Medicine* 2009; 14: 39-43.
8. El-Ebiary M, Torres A, González J, de la Bellacasa JP, García C, Jiménez de Anta MT, and et al. Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 148:1552-57.
9. Miller JL, Krieger JN. Urinary tract infections: Cranberry juice, underwear and probiotics in the 21st century. *Urol Clin North Am* 2002; 29: 695-9.
10. Diouf E, Beye MD, Diop Ndoeye M, Kane O, Seydi AA, Ndiaye PI, and et al. Nosocomial ventilator-associated pneumonia in a tropical intensive care unit (Article in French) *Dakar Med* 2006; 51: 81-8.
11. Prashanth K, Badrinath S. Nosocomial infections due to acinetobacter species: Clinical findings, risk and prognostic factors. *Indian J Med Microbiol* 2006; 24: 39-44.
12. Nseir S, Deplanque X, Di Pompeo C, Diarra M, Roussel-Delvallez M, Durocher A. Risk factors for relapse of ventilator-associated pneumonia related to nonfermenting gram negative bacilli: a case-control study. *J Infect* 2008; 56: 319-25.
13. Chawla R. Epidemiology, etiology, and diagnosis of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in Asian countries. *Am J Infect Control* 2008; 36: S93-100.

14. Landrum ML, Murray CK. Ventilator associated pneumonia in a military deployed setting: the impact of an aggressive infection control program. *J Trauma* 2008; 64: S123-7.
15. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, and et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European: Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *JAMA*. 1995; 274: 639-44.
16. Siempos II, Athanassa Z, Falagas ME. Frequency and predictors of ventilator-associated pneumonia recurrence: a meta-analysis. *Shock* 2008; 30: 487-95.
17. Rocha Lde A, Vilela CA, Cezário RC, Almeida AB, Gontijo Filho P. Ventilator-associated pneumonia in an adult clinical-surgical intensive care unit of a Brazilian university hospital: incidence, risk factors, etiology, and antibiotic resistance. *Braz J Infect Dis* 2008; 12: 80-5.
18. Agodi A, Zarrilli R, Barchitta M, Anzaldi A, Di Popolo A, Mattaliano A, and et al. Alert surveillance of intensive care unit-acquired *Acinetobacter* infections in a Sicilian hospital. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 241-7.
19. Anderl JN, Franklin MJ, Stewart PS. Role of antibiotic penetration limitation in *Klebsiella pneumoniae* biofilm resistance to ampicillin and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1818-1824.
20. Boarde P, Lee D. Antibiotic resistance and nosocomial pneumonia. *Respiratory Medicine* 2005; 99: 1462.