

Ventilatörle İlişkili Pnömoninin Etyopatogenez ve Tanısı

Etiopathogenesis and Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia

Dr. Tevfik ÖZLÜ,^a
Dr. Funda ÖZTUNA^a

^aGöğüs Hastalıkları ve Tüberküloz ABD,
Karadeniz Teknik Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, TRABZON

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Tevfik ÖZLÜ
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz ABD,
61080, TRABZON
ozlutevfik@yahoo.com

ÖZET Ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP), hastane kökenli pnömonilerin önemli bir bölümü olup, mekanik ventilasyondaki hastalarda sık görülen bir komplikasyondur. VİP ciddi bir mortalite ve morbidite sebebidir. VİP olgularında ideal tanısıl yaklaşım, halen açık değildir. Klinik kriterlerin duyarlılık ve özgüllüğü zayıftır. İnvazif tanısıl girişimlerin, bu hasta popülasyonunda uygulanması güç olabilir. Diğer yandan invazif işlemlerin, bu hastalarda ne kadar avantaj sağladığı tartışmalıdır. VİP'li hastaların tanı ve yönetiminde, epidemiyolojik ve etyolojik veriler yol göstericidir. Bu derlemede VİP epidemiyolojisi, etyopatogenez ve tanısı, güncel literatür eşliğinde gözden geçirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ventilatör ilişkili pnömoni, epidemiyoloji, etyopatogenez, tanı

ABSTRACT Ventilator-associated pneumonia (VAP) is a common complication of invasive mechanical ventilation and is a majority part of hospital-acquired pneumonia (HAP). The mortality and morbidity of VAP is very high. Ideal diagnostic procedure in VAP cases is not still clear. Sensitivity and specificity of clinical criterion are poor. Invasive diagnostic procedures may be difficult in these patients. On the other hand, it is controversial that invasive procedures will be advantageous for these patients. The epidemiological and etiological datas of VAP are guide in the diagnosis and management of VAP. The main object of this article is to review etiopathogenesis and diagnosis of VAP under the light of current literature.

Key Words: Ventilator-associated pneumonia, etiopathogenesis, diagnosis

Akciğer Arşivi 2008; 9:11-23

TANIMLAR

Hastane kökenli pnömoniler (HKP), hastane enfeksiyonlarının en sık ikinci nedeni olup, mortalitesi yüksek enfeksiyonlardır.^{1,2} HKP içinde ise ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) önemli bir yer tutmaktadır.^{3,4} Entübasyon sırasında pnömoni tablosu veya pnömoni gelişmekte olduğunu destekleyen klinik bulgusu olmayan, mekanik ventilasyon uygulanan bir hastada, entübasyondan en az 48 saat sonra ve ekstübasyonu takiben 48 saat içinde ortaya çıkan pnömoniye ventilatörle ilişkili pnömoni denir.⁵ Erken başlayan VİP, mekanik ventilasyonun ilk 4 günü içinde gelişir. Sıklıkla *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis* ve daha nadiren anaeroblar etkindir. Geç başlayan VİP ise, 5. günden itibaren ortaya çıkar.

Sık rastlanan patojenler *P.aeruginosa*, *Acinetobacter* ve *Enterobacter* spp ve metisiline dirençli *S.aureus* (MDSA) dur.^{4,6-8}

SIKLIK

Pek çok hastalıklarla karışması ve tanı zorluğu nedeniyle VİP epidemiyolojisine ait veriler yeterli değildir. Ayrıca hastanede yatan diğer hastalara göre, mekanik olarak ventile edilen hastalarda nazokomial pnömoni sıklığı 6–21 kat fazladır.⁹ Hastanın mekanik ventilasyonda (MV) kalış süresi uzadıkça sıklığının arttığını öne süren çalışmalar vardır. İtalya'daki yoğun bakım ünitelerinde yapılan prospektif çalışmada, yoğun bakım servislerinde 724 hastayı VİP yönünden takip etmişler ve uzamış MV'ye (>24 saat) bağlı pnömoni oranını %23 bulurken, bir gün bağlı kalanlarda %5; 30 gün ve üstünde bağlı kalanlarda %69 oranında VİP saptamışlardır.¹⁰ Cook ve ark.'nın 1014 hastayı kapsayan çalışmasında, ortalama 9. günde hastada VİP gelişmiş. Kalış süresi arttıkça kümülatif risk artmakla birlikte, günlük hasar oranı 5. günde yaklaşık %3.3; 10. günde %2.2 ve 15. günde %3 olacak şekilde azalmış olarak bulunmuştur.¹¹

Farklı ülkelerde yapılmış çalışmalarda sıklık değişkenlik göstermektedir. Kanada'da 16 yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) 1014 hastayı kapsayan çalışmada 177 (%17.5) olguda VİP saptanırken; Avrupa ülkelerinden 107 YBÜ'nin katıldığı çalışmada pnömoni oranı %9 olarak bulunmuştur.^{11,12} Ülkemizde Başkent Üniversitesi tarafından yapılan bir çalışmada Ankara Hastanesi'nde Ocak 2000–Aralık 2003 tarihleri arasında ise 80 yaş ve üstü grupta saptanan HKP'lerin %66.7'sini; 40-65 yaş grubundaki HKP'lerinse %72.7'sini VİP'nin oluşturduğu bulunmuştur.¹³ Leblebicioğlu ve ark.'nın Türkiye genelinde 13 yoğun bakım ünitesinde yaptıkları çalışmada, VİP gelişme sıklığı %47.4 olarak bulunmuştur.¹⁴

Yoğun bakım ünitesine kabulde var olan hastalıklara göre de VİP sıklığı değişiklik göstermektedir. Cook ve ark.'nın 1014 vakalık serilerinde, yanık, travma, santral sinir sistemi hastalığı ve şahitli aspirasyon hikayesi olan hastalarda, diğer hastalara nazaran VİP gelişme riski daha yüksek bulunmuştur.¹¹

VİP, akut respiratuvar distres sendromunun (ARDS) en sık komplikasyonudur. ARDS nedeniyle ölen hastaların otopsi bilgilerine dayandırılan iki çalışmadaki pnömoni oranı ortalama %73 civarındadır.^{15,16} Yapılan bir çok çalışmada, ARDS olmayan vakalar ile karşılaştırıldığında, ARDS'li olgularda VİP sıklığı belirgin olarak yüksek bulunmuştur.¹⁷⁻¹⁹ Chastre ve ark. 243 hastalık serilerinde, ARDS'li 56 olguda %55 oranında VİP gelişirken, ARDS olmayan 187 hastada %28 (p=0.005) oranında VİP geliştiğini saptamışlardır.²⁰ ARDS'li hastalarda alveolar makrofaj ve nötrofil fonksiyonlarının, normal bireylerdekine oranla kötü olması VİP'yi kolaylaştırabilir.²¹

MORBİTİDE VE MORTALİTE

Entübe hastaların %9 ile %67'sinde VİP gelişmektedir.^{22,23} Farklı çalışmalarda, VİP'in hastanede kalış süresini uzattığı ve maliyeti artırdığı gösterilmiştir.²⁴⁻²⁸ Baker ve ark.'nın, pnömonisi olan travmalı hastaları, travması olmayan kontrol grubuyla karşılaştırdıkları bir çalışmada, çalışma grubunda MV'da kalma süresi 12 gün, yoğun bakımda kalma süresi 20,5 gün ve hastanede kalma süresi 43 gün iken; kontrol grubunda bu süreler sırasıyla 8 gün, 15 gün ve 34 gün olarak bulunmuştur.²⁹ Kalış süresini etkileyen en önemli parametreler: yoğun bakımın türü, zemindeki patoloji ve yüksek riskli patojen ile enfekte olma gibi görünmektedir. Cunnion ve ark.'nın, 1987-1991 yılları arasında 20 yoğun bakım ünitesini kapsayan çalışmalarında, cerrahi nedenle yoğun bakımda bulunmanın, kalış süresini kontrol grubuna göre 7 gün uzattığı bulunmuştur. Yine aynı çalışmada dahili ve solunum yoğun bakımında VİP gelişen hastalarda kalış süresi, kontrol grubuna göre 11 gün daha uzamıştır.³⁰ Yüksek riskli mikroorganizmalar (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *MDSA*) ile gelişen VİP'te, düşük riskli mikroorganizmalar (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*) ile gelişen VİP'e göre ortalama 6 günlük daha fazla hastanede kalış süresi saptanmıştır.³¹ ARDS tanısı ile takip edilen hastalarda VİP geliştiğinde, hastanede kalış süresi uzamaktadır.^{18,19}

VİP hastalarında mortalite, yoğun bakımın türü, tanısız yaklaşım, sorumlu ajan ve altta yatan

hastalığa bağlı olarak %27-76 arasında değişmektedir.^{20,32,33} Ülkemizde çeşitli çalışmalarda, yoğun bakım hastalarında hastanede mortalite oranı %20,5-45 olarak bildirilmiştir.³⁴⁻³⁹ VİP mortalitesinin saptanmasında başlıca iki önemli zorluk mevcuttur. İlki, mortalitenin sadece VİP' e bağlı olduğunu gösterebilmektir. Diğeri ise, MV'daki hastada mortaliteyi etkileyen kötü prognostik faktörlerin fazla ve çeşitli olmasıdır.^{9,12,40,41} Yapılan bazı çalışmalarda, kardiyak cerrahi; akut akciğer hasarı; immun sistemi baskılayan lösemi, akciğer ve kemik iliği nakli uygulanan hastaların sağ kalımında VİP önemli bir parametre olarak bulunmuştur.⁴²⁻⁴⁶ Bu da, VİP'in bazı hasta gruplarında mortaliteyi etkilediğini ortaya koymaktadır.

VİP'e sebep olan yüksek riskli bakteriler, hastanın önceden antibiyotik ve H₂ blokörü ilaç kullanımını, takipte APACHE II skorunun > 20 olması, kreatinin yüksekliği, bakteriyemi, organ yetmezliği ve premorbid yaşam tarzı skorunun 2 veya daha yüksek olması, VİP'e bağlı mortaliteyi artırmaktadır.⁴⁷ Mortalite çalışmaları arasında en fazla dikkati çekenler, yetersiz antibiyotik kullanımı ve VİP patojenleriyle ilişkili olanlardır. Luna ve arkadaşlarının 132 yoğun bakım hastasını kapsayan çalışmasında, uygun antibiyotik tedavisi almayanlarda kaba mortalite oranı % 92, uygun antibiyotik alanlarda oran %37 civarında bulunmuştur.⁴⁸ Uygun-suz antibiyotik kullanımında mortalite oranları %60-92 arasında değişmektedir.^{48,49} Ancak antibiyotik seçimini araştıran ve mortaliteler arasında fark bulmayan çalışmalar da vardır.⁵⁰⁻⁵² Yüksek riskli mikroorganizmalar ile oluşan VİP'te mortalite artmaktadır.⁵³ *Pseudomonas aeruginosa*'a bağlı VİP'lerde mortalite oranı %70 civarında bulunmuştur.²⁷

PATOGENEZ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Patojen mikroorganizmalar akciğere, orofaringeal ve gastrik içeriğin aspirasyonu, başka bir odaktan hematogen yayılım, komşu organ enfeksiyonlarından direkt yayılım, inhalasyon, kontamine pulmoner aletler (nebulizatör, bronkoskopi, entübasyon tüpü) yoluyla ulaşmaktadırlar. VİP gelişiminde asıl etkin mekanizma, orofaringeal ve trakeal kolonizasyondur. Solunum yolunun savunma mekaniz-

malarından bazıları devre dışı kaldığında, kolonizasyon kolaylaşır. Entübasyon tüpünün oluşturduğu direkt mukozal hasar, tüp kafının üzerinde biriken kontamine sekresyonun aspirasyonu, tüpe bağlı öksürük refleksinin ortadan kalkması ve mukosilyer aktivitenin baskılanması, VİP gelişiminde etkili faktörlerdir.⁵⁴ Mekanik ventilasyonun ilk 24 saatinde %80-89 oranında erken kolonizasyon olmaktadır.⁵⁵ Kolonize endotrakeal tüpler bakteriyel bir biyofilm tabakasıyla kaplanır ve bu, aspirasyonlarla temizlenemediği gibi, antibiyotiklerle de yok edilemez.⁵⁶

VİP'in patogenezinde pek çok risk faktörü suçlanmaktadır.^{37,57,58} Bunlardan hastaya ait olanlar: koma, yanık, ağır travma gibi altta yatan akut veya kronik bir sorunun varlığı; ileri yaş (65>); maksiler sinüzit; hipoalbuminemi (<2.2g/dl), mide asit bariyerinin bozulması; gastrik kolonizasyon; yüksek miktarda gastrik içeriğin aspirasyonu; üst solunum yolu enfeksiyonu; yüksek APACHE skoru (>16); KOAH; kadın cinsiyet ve ARDS varlığıdır. Uygulanan tıbbi girişimlere bağlı risk faktörleri ise: MV'da 2 günden fazla kalma, sık ventilatör set değişimi, supin pozisyon, entübasyonun tekrarı, derin sedasyon, ülser profilaksisi, hastanın YBÜ dışına transportu, intrakranial basınç monitörü ve 4 üniteden fazla kan ürünü kullanılmasıdır. Patojen mikroorganizmayla ilgili risk faktörleri ise; daha öncesinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanılması; karın cerrahisi; *S. aureus* için kafa travması, koma, santral katater kullanımı, böbrek yetmezliğinin varlığı; *P. aeruginosa* için kortizon kullanımı, yapısal akciğer hastalığı, malnütrisyon; MDSA için uzamış MV ve antibiyotik kullanımıdır.⁴

ETYOLOJİ

VİP'den sorumlu patojenler sıklıkla bakteriler olmasına karşın, nadir olarak viral veya fungal ajanlar da etken olarak saptanmaktadır. VİP etkenleri hastanın yattığı yoğun bakım ünitesine göre değişiklik gösterir. Bu nedenle empirik antibiyotik tedavisi seçiminde en önemli faktör hastanın yattığı yoğun bakım ünitesinde görülen mikroorganizmalar ve bunların antibiyotiklere duyarlılığıdır.⁵⁹

Birçok çalışmada en sık etken olarak gram negatif bakteriler (GNB) (*P. aeruginosa*, *E. coli*, *K.*

pneumoniae, *Acinebacter* Spp.) bulunmuştur.⁵⁹⁻⁶² Ancak son yıllarda sık rastlanan patojenlerden biri metisiline dirençli *S. aureus*'dur.^{63,64} Dağılım böyle olmakla birlikte, bazı olgularda sorumlu ajanlar polimikrobiyal olabilmektedir.^{22,65} Temmuz 2003 – Ekim 2004 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Ünitesinde yukarıdakine benzer sonuçlar elde edilmiştir. Elli VİP atağında %74 oranında GNB, %8 oranında Gram pozitif koklar (GPK) ve %16 oranında polimikrobiyal patojen saptanırken; %2 oranında fungal etkenler saptanmıştır.⁶⁶ Hacettepe Üniversitesi Dahili Yoğun Bakım Ünitesinde, 18 aylık takip sonucu VİP olgularında %83 oranında GNB saptanırken; %13 oranında GPK ve %6 oranında fungus izole edilmiştir.⁶⁷

Yoğun bakımda yatış nedeni, VİP olgularında bazı mikroorganizmaları öne çıkarmaktadır. Kafa travması, beyin cerrahisi operasyonları ve fazla miktarda gastrik aspirasyon *A. baumannii* riskini artırmaktadır.⁶⁸ Travmalı hastalarda, *Haemophilus* veya *Streptococcus*'a bağlı VİP oranı %18 civarında bulunmuştur.⁶⁹ Mekanik ventilasyonda kalış süresi de VİP'in etyolojisinde önemlidir. Erken dönemde gelişen VİP'lerde etyolojik ajan olarak *H. influenzae*, *S. pneumonia*, metisiline hassas *S. aureus* (MHSA), *Enterobacteriaceae* sikken; geç dönemde gelişen VİP'lerde ise *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., MDSA ve multiresistan Gram negatif basiller sıklıkla etkindir.^{70,71} Ancak bu verilerle uyumsuz raporlar da mevcuttur. İbrahim ve arkadaşlarını yaptıkları ve 3248 hastayı kapsayan çalışmada, toplam 420 nazokomiyal pnömoni vakası saptanmış ve bu vakalarda mekanik ventilatörde kalış süresine oranla etyolojik ajan dağılımında bir farklılık bulunamamıştır.⁷²

Hastanın daha öncesinde antibiyotik kullanımı da etken patojenlerin dağılımını etkilemektedir. Trouillet ve arkadaşlarının 135 VİP'li hastayı kapsayan çalışmalarında, 77 vakada olası dirençli bakteri (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*) ve 58 vakada diğer bakteriler saptanmıştır.⁷¹ Dağılımı etkileyen ve istatistiksel olarak anlamlı bulunan faktörler ise: 7 günden fazla mekanik ventilatörde kalma, önceden antibiyoti-

tik kullanımı ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı olarak bulunmuştur. Rello'nun yaptığı çalışmada ise, 129 VİP olgusunda önceden antibiyotik kullanılanlarda Gram-pozitif kok veya *Haemophilus influenzae* daha düşük oranda saptanırken ($p<0.05$); buna karşılık *Pseudomonas aeruginosa* oranı yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).⁷³

Eşlik eden kronik hastalıklar da antibiyotik direncini artırmaktadır. Bochicchio ve arkadaşları, 714 travmalı hastada, çoklu antibiyotik direnci için KO-AH, kanser, HIV enfeksiyonu varlığı ile hastaneye kabulden önce entübe edilmiş olmayı belirleyici faktörler olarak buldular.⁷⁴ Çoklu antibiyotik dirençli patojenler, sıklıkla *P. aeruginosa* ve MHSA'dur.⁷⁵

Legionella, anaeroblar, funguslar ve virüsler, diğer patojenlere göre daha az sıklıkla görülmektedir.⁷⁶⁻⁷⁹ Carratala ve arkadaşları, 300 nazokomiyal pnömoni vakasını kapsayan 5 yıllık prospektif çalışmalarında, VİP olgularında %12 oranında *L. pneumophila* saptamışlar ve multivaryant analizde sitotoksik kemoterapi ve steroid tedaviyi risk faktörü olarak bulmuşlardır.⁸⁰ VİP'de *L. pneumophila*'nın az görülmesinin nedeni, entübe hastalarda kontamine musluk suyu ve yıkanma aerosollerinin kullanılmaması olabilir.⁸¹ Epidemiyolojik bir bağlantı olmaksızın *Mycoplasma pneumoniae*, vasküler cerrahi sonrası 4 vakada VİP etkeni olarak saptanmıştır.⁸²

Virüslerin yol açtığı VİP'lerde göze çarpan iki ajan, Herpes Simplex ve Sitomegalovirüsdür. Bruyneels ve ark., %81'i mekanik ventilasyonda olan hasta grubunda üst hava yollarında %22, alt hava yollarında ise %16 oranında Herpes Simplex virüsünü izole etmişlerdir.⁸³ VİP ile Herpes Simplex arasındaki nedensel ilişki henüz aydınlatılamamıştır. Sitomegalovirüsün, organ tutulumu ve davranış biçimi Herpes Simplex'e benzerdir.^{84,85} Papazian ve ark, immundeprese olmayan ve akut solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilasyon desteği almış hastalarda, sitomegalovirüse bağlı VİP'i belirlemek amacıyla 60 otopsi ve 26 açık akciğer biyopsisi uygulamışlar ve 25 hastada bu etkeni saptamışlardır.⁷⁹

Candida türleri ve *Aspergillus fumigatus* başta olmak üzere funguslar, daha çok immundeprese

hastalarda enfeksiyona yol açmaktadır. Steroid kullanılan, geniş spektrumlu antibiyotik alan ve parenteral beslenen hastalarda trakeal aspirasyonlardan elde edilen *Candida* ciddiye alınmalıdır. Ancak funguslarla kontaminasyon sık görülmektedir. Rello ve ark., 1991-95 yıllarını kapsayan retrospektif çalışmalarında, 37 *Candida* enfeksiyonu düşünülen hastaya bronkoskopik işlem uyguladılar. Bu hastaların %86.5'u önceden antibiyotik kullanan ve %62.2'si entübe olan hastalardı. Vakaların üçündeki *Candida* kesin kontaminasyon; 30'u ise muhtemelen kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir ve hiçbirinde invazif *Candida* saptanamamıştır.⁸⁶ İnvazif *Aspergillozis*, geniş katımlı bir prospektif çalışmada, VİP nedeniyle ölen hastalarda %11.7 oranında saptanmıştır.⁸⁷ *Aspergillozis* için risk faktörleri, KOAH, hematolojik malignensi, immun-depresif tedavi, karaciğer sirozu ve solid organ naklidir.⁸⁸

TANI

VİP tanısı için standart, spesifitesi ve sensitivitesi yüksek bir tanı yöntemi mevcut değildir. Tanıya giderken klinik ve laboratuvar bulguların birlikte yorumlanması gerekmektedir. Ancak VİP'de elimizdekileri yorumlarken daha dikkatli olmamız gerekmektedir. VİP tanısında halen kullanılan üç kriter vardır. Bunlar enfeksiyonun sistemik belirtileri (ateş, taşikardi, lökositoz), akciğer grafi bulguları ve bakteriyolojik kanıtlardır.¹⁶ VİP tanısında kullanılan yöntemleri tartışmadan önce bazı tanımlamaların hatırlatılması yararlı olacaktır.

Kesinlikle VİP değil: Post mortem akciğer enfeksiyonuna ait histolojik bulgu yokluğu ve kesin olarak tanımlanmış alternatif etyoloji ve negatif güvenilebilir alt solunum yolu (ASY) örneğinin olması.

Olasılıkla VİP değil: Uygun örnekte üreme olmaması ile birlikte, antibiyotik kullanılmaksızın klinik olarak VİP kuşkusunda gerileme, ateş ve infiltratları açıklayacak alternatif tanının olması.

Olasılıkla VİP: Röntgenogramda yeni, progressif veya persistan infiltrasyon, lökositoz, ateş>38,3°C ve gaz değişim bozukluğu bulguları, aşikar pürülan trakeobronşiyal sekresyonla birlikte ASY örneklerinden pozitif kantitatif kültür

(BAL: 10⁴ cfu.ml-1; korunmuş fırça: 10³ cfu.ml-1), başka bir kaynak olmaksızın alt solunum yollarından (ASY) izole edilene özdeş pozitif kan kültürü veya ASY'dan izole edilene özdeş pozitif plevral sıvı kültürünün en az birinin olması

Kesin VİP: Röntgenogramda yeni, progressif veya persistan infiltrasyon, lökositoz, ateş>38,3°C ve gaz değişim bozukluğu bulguları, aşikar pürülan trakeobronşiyal sekresyon ile birlikte pulmoner apselerden pozitif iğne aspirasyon kültürü ve açık akciğer biyopsisi veya postmortem örneklerde histopatolojik olarak pnömoni ve akciğer parenkiminden yapılan kantitatif kültürde CFU (colony forming units):10⁴/gr-doku üreme olması.

KLİNİK DEĞERLENDİRME

Mekanik ventilasyona alındıktan 48 saat sonra akciğer grafisinde yeni ortaya çıkan progresif seyirli infiltrasyonu olan hastalarda; ateş (>38-38,3°) veya hipotermi (<36-36,5°C), lökositoz (>12000/mm³) veya lökopeni (<4000/mm³), pürülan trakeal sekresyonlar ve hipoksemi (PaO₂/FIO₂'de %15 veya daha fazla düşme) olduğunda klinik olarak VİP tanısı konur.¹⁶ Ancak sayılan ölçütler başka nedenlere bağlı olarak da ortaya çıkabilir.

İlaç reaksiyonu, akciğer dışı enfeksiyon, kan transfüzyonu, akciğer dışı inflamasyon ve pulmoner embolizm durumlarında hastada yüksek ateş saptanabilir.

VİP olmaksızın, entübe hastalarda pürülan trakeobronşiyal sekresyonlar sıktır. Bu nedenle pürülan sekresyonların pozitif prediktif değeri düşük, negatif prediktif değeri ise yüksektir.⁸⁹

Entübe hastalarda tromboembolik hastalık, pulmoner ödem, kontüzyon, atelektazi gibi çeşitli durumlar, akciğer grafisinde pnömoniye benzer görünüm oluşturabilir.⁹⁰ Wunderink ve arkadaşları, otopsiyle pnömonisi ispatlanmış ventile olan 69 hastada, ARDS olmaksızın akciğer radyografisinde hava bronkogramı veya alveolar opasite saptanmasının, pnömoniyle korelere olduğunu vurguladılar. ARDS'li hastalardaki asimetric konsolidasyonların ise, hemen pnömoni olarak kabul edilmeyip, başka tanılarının da akıld tutulması gerektiğini belirtmektedirler.⁹¹ Beşi retrospektif ve biri prospektif 6 ça-

lışmanın sonuçları değerlendirildiğinde; VİP tanısında göğüs röntgenogramlarındaki alveoler infiltratların duyarlılığı %87-100, hava bronkogramının %58-83, yeni yada kötüleşen infiltratların ise %50-78 olarak bildirilmiştir.⁹² Ancak bu raporda özgüllük değeri verilememiştir. Torres ve arkadaşları mekanik olarak solutulan ve yoğun bakımda kaybedilen 30 hastada postmortem yaptıkları çalışmada, histopatolojik olarak 18 VİP tanısı koymuşlardır. Aynı çalışmada VİP tanısı için akciğer radyografisinde yeni veya persistent infiltrasyon saptandığında, ateş (>38.3°C), lökositoz (>12x10⁹/ ml) ve pürülan trakeobronşiyal sekresyon kriterlerinden en az ikisinin pozitif olması durumunda VİP tanısının %69 duyarlılık ve %75 özgüllük ile konulabileceği vurgulanmaktadır.⁹³ Diğer klinik çalışmalar ile birlikte değerlendirildiğinde %20-25 oranında yanlış pozitif, %30-35 oranında yanlış negatif tanı söz konusudur.

Klinik tanı kolaylığı sağlamak için Pugin ve ark. tarafından CPIS (Clinic Pulmonary Infection Score) skorlama sistemi tanımlanmıştır.⁹⁴ Hastanın kabulünde klinik, laboratuvar, radyolojik ve fizyolojik parametrelere (ateş, lökositoz, trakeal aspirasyon miktarı ve pürülansı, akciğer radyografisinde infiltrasyon varlığı, PaO₂/FIO₂ oranı) solunum örneğinin gram boyaması ve kültür sonucu eklenecek puan hesaplanmaktadır. Bu yöntemde, hastanın skoru >6 ise pnömoni olarak değerlendirilmektedir. Bu çalışmada CPIS, BAL ile karşılaştırıldığında duyarlılığı %93, özgüllüğü ise %100 olarak saptanmıştır. Ancak yapılan bazı çalışmalarda duyarlılık ve özgüllük oranları daha düşük bulunmuştur. Fabreges ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, CPIS'un tek başına duyarlılığı %77, özgüllüğü ise %42 bulunmuştur.⁹⁵ Fartoukh ve ark. ise, çalışmalarında CPI skoruna farklı parametreler ekleyerek CPIS'un duyarlılığını artırmışlardır.⁹⁶ Birinci grup hastada, CPI skoru mikrobiyolojik çalışma yapılmadan sadece 5 alt başlığı kullanılarak VİP tanısı konulmaya çalışılmış. İkinci grupta ise CPIS'na, BAL ve kör korunmuş teleskopik yöntemle alınan örneklerin mikrobiyolojik sonuçları eklenmiş. CIPS>6 olan ve mikrobiyolojik çalışma yapılmamış hastalarda duyarlılık %60, özgüllük 59 bulunurken ikinci grupta oranlar sırasıyla %85 ve

%78 olarak bulunmuştur. Yine Luyt ve arkadaşlarının retrospektif yaptıkları çalışmada, 1 ve 3. günlerde CPIS'na bronkoskopik kantitatif kültür sonuçları eklendiğinde, 3. günde duyarlılığın %89, özgüllüğün ise %47 olduğunu rapor etmişlerdir.⁹⁷ Bu nedenle otörler, VİP'den şüphelenildiğinde CPIS'na mikrobiyolojik tetkiklerin eklenmesinin tanı koymada duyarlılığı artıracağına inanmaktadır.

Pnömoniye bağlı akciğer parenkim harabiyetini yansıtan elastin fiberin klinikte VİP belirteci olarak kullanılması önerilmiştir. KOAH'lı hastalarda VİP'in erken tanısı için kullanıldığında duyarlılığı %52, özgüllüğü ise %100 bulunmuştur.³³ Ancak bir çalışmada, pnömoniye spesifik (%72) bir marker olmasına rağmen duyarlılığı %32 civarında bulunmuştur.⁹⁸ Shepherd ve ark.'nın akut akciğer hasarı oluşturdukları deneysel çalışmada, yine duyarlılığı %25 civarında bulunmuştur.⁹⁹ Aynı araştırmacının başka bir çalışmasında, ARDS vakalarındaki VİP tanısında düşük duyarlılık göstermesi nedeniyle, yöntemin yeterince diagnostik olmadığı kabul edilmektedir.¹⁰⁰ VİP belirteci olarak öne sürülen antibody-coated bakteri için de aynı kanı mevcuttur.^{101,102}

MİKROBİYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Klinik VİP tanısı ile bakteriyolojik tanı arasında iki kata varan bir fark mevcuttur. Yapılan bir çok çalışmada klinik olarak VİP tanısı düşünülen hastaların, özellikle BAL veya korunmuş fırça ile yapılan mikrobiyolojik tetkiklerinin tanıyı erken koymada yararlı olduğu ve gereksiz antibiyotik kullanımını da azalttığı söylenmektedir.^{48,49,103-105}

Bakteriyemi ve pozitif plevral sıvı kültürü, akciğer dışında başka bir kaynak bulunamaz ise VİP lehinedir.

VİP'nin klinik değerlendirmesi mutlaka mikrobiyolojik tetkikler ile desteklenmelidir. VİP'in mikrobiyolojik tanısı için örneklem amacıyla bronkoskopik ve non-bronkoskopik yöntemler kullanılmaktadır.

BRONKOSKOPİ DIŞI YÖNTEMLER

Bronkoskopik işlemlerle benzer tanısal değere sahip olması; bronkoskopik işlemlerin güç ve masraf-

lı olmasından dolayı bazı otörler VİP tanısında bronkoskopi dışındaki yöntemleri tercih ederler.^{94,106-110} Bronkoskopiyle örnek alınacak alanın seçilmesi mümkün olsa da; VİP olgularında ASY²-dan örnekleme için bir bronşun seçilmesinin gerekmeceği, çünkü VİP'in özellikle alt loplar olmak üzere yaygın olarak tüm akciğeri tutabileceği öne sürülmüştür.^{110,111}

Endotrakeal aspirasyon materyali: Bu yöntemin en önemli sakıncası yüksek oranda yanlış pozitif sonuç vermesidir. Çünkü mekanik ventilasyondaki çoğu hastada proksimal hava yollarında bakteri kolonizasyonu ilk günden itibaren oluşmaktadır. Bunu aşmak için derin aspirasyon tekniğinin kullanılması ve kantitatif kültürler önerilmektedir.^{102,112} Kalitatif kültürler overdiagnosis, gereksiz antibiyoterapi, rezistan patojenlerin seleksiyonu, asıl enfeksiyon odağının fark edilmemesi ve non-enfeksiyöz nedenlerin atlanması gibi olumsuz sonuçlar doğurmaktadır. Bu nedenle VİP tanısında güvenilir değildir. Duyarlılığı yüksek ama özgüllüğü düşüktür. Ne var ki, kalitatif kültürün negatif olması, VİP'i ekarte etmektedir. Negatif prediktif değeri yüksektir.

Kantitatif kültürlerin değerlendirilmesinde, enfeksiyon için eşik değeri $\geq 10^5$ veya 10^6 cfu/ml olarak kabul görmektedir. Bu değerlerin duyarlılığı %68, özgüllüğü %84'dür.¹¹³ Doğru teknik ile kantitatif kültür alınsa bile, sonuçlar her zaman akciğerdeki mikroorganizmayı temsil etmez. Bu yöntemle pnömonilerin 1/3'ü gözden kaçmaktadır. Bu hastalarda bronşiolit, KOAH, oral kontaminasyon gibi alta yatan nedenlerle ASY örneklerinde yüksek koloni sayıları, tek başına pnömoniyi kanıtlamaz.^{114,115} İster trakeabronşiyal aspirat isterse BAL veya korunmuş fırça olsun kantitatif kültür yapılan tüm materyallerdeki bakteri yoğunluğu, hastadaki komobidite durumu (örneğin travmalı olgularda bakteri sayısı fazladır), pnömoninin yaşı, patojen mikroorganizma (*Pseudomonas* ve *Acinetobacter* için bakteri sayıları daha düşüktür), önceki antibiyotik kullanımı (son 24-48 saat içinde başlanmış), örnekleme becerisi ve prosesin kendisi (kullanılan, geri alınan BAL sıvısı miktarı, korunmuş fırça örneğinde (PSB) dilüsyon sıvısı miktarı, örneğin işleme alınma süresi) ile ilişkilidir. Bu ne-

denle bakteri yoğunluğu, örneklerdeki PNL sayısı, intrasellüler bakteri yoğunluğu ve hastanın klinik durumu ile birlikte değerlendirilmelidir.

Rutin endotrakeal aspirat kültürlerinin VİP tanısı ve prognozundaki yararını araştırmak üzere planlanan bir çalışmada mekanik ventilatöre bağlı 299 olguya haftada iki kez rutin trakeal aspirat kültürü ve bunlardan VİP düşünülen 75'ine bronkoalveoler lavaj (BAL) yapılmış ve 41'inde üreme elde edilmiştir. VİP gelişmeden önce alınan rutin trakeal aspirat kültürlerinin (TAK) %83'ü, VİP sonrası BAL kültür sonuçlarına özdeş bulunmuştur. Hastaların %95'inde VİP'ten önce alınan TAK sonuçlarına göre başlanan antibiyotik uygun bulunmuş. Çalışmacılar pre-VİP TAK sonuçlarına göre, erken evrede (BAL kültürleri beklenirken) antibiyotiğe başlanabileceğini vurgulamışlardır.¹¹⁶ Yukardaki çalışmaya benzer olarak, Kanada yoğun bakım çalışma grubunun 740 hastayı kapsayan çalışmasında, BAL'ın kantitatif kültür sonuçları ile endotrakeal aspirasyonun rutin kültür sonuçları benzer bulunmuştur.¹¹⁷

Alt hava yollarından kör örnekleme yapılması: Bu yöntem bronkoskopiye göre daha az invazif, ucuz bir yöntem olup, endotrakeal katater yardımıyla alt hava yolundaki sekresyonların toplanması esasına dayanır. Bu yöntemle postmortem örnekleme yapılması da mümkündür. Pham ve ark. 55 hastada 78 VİP atağı şüphesiyle korunmuş teleskopik kataterle (KTK) örnekleme yaptılar.¹¹⁸ Vakaların %74'de KTK ile elde edilen sonuçların, bronkoskopik korunmuş fırça yöntemi ile elde edilen sonuçlarla benzer olduğu görüldü. Ancak örneğin alındığı yerin anatomik lokalizasyonunun yapılamaması bir dezavantaj olarak belirtildi.

Diğer bir yöntem ise mini BAL'dır. Burada da yöntem korunmuş katatere benzerdir. Dirençle karşılaşınca kadar katater körlemesine itilmekte ve 25 ml veya daha az steril serum fizyolojik ile aspirasyon yapılmaktadır.⁴⁹ VİP tanısında, mini bronkoalveolar lavaj (BAL) en az bronkoskopik korunmuş fırça yöntemi kadar duyarlıdır.¹¹⁹ Campbell, 7 çalışmanın sonuçlarını karşılaştırdığı derlemede, mini BAL'ın duyarlılığını %63-100, özgüllüğünü ise %66-96 oranında vermektedir.¹²⁰

Kan ve plevral sıvı kültürleri: VİP düşünülen hastalarda iki kez kan kültürü alınması tavsiye edilmektedir.⁴ Plevral efüzyon %10 oranında saptanır. Plevral sıvı varlığında torasentezle mikrobiyolojik inceleme yapılması tavsiye edilmektedir.^{4,121}

Histopatolojik örnekleme: En invazif ve en güçlü tanı koydurucu yöntemdir. Özellikle bronkoskopik ve non-bronkoskopik yöntemlerin karşılaştırılması için post-mortem histopatolojik çalışmalar kullanılmaktadır.^{122,123}

BRONKOSKOPİK TANI YÖNTEMLERİ

Bronkoskopi ve bronkoskopik örnekleme yöntemleri, pnömoni tanısındaki güçlüğü aşmak, etyolojiyi saptamak ve tedaviye yanıtı ve prognozu belirlemek amacıyla kullanılmaktadır. Klinik ölçütlere göre daha üstün sonuç vermesi, gereksiz ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımını azaltması dolayısıyla, ilaç direncinin önlenmesinde klinik ölçütlere göre, bronkoskopik işlemler daha üstündür. Bronkoskopi bronşiyal ağacın gözlenmesine ve radyolojik olarak tutulan loptan örnekleme yapılmasına imkan vermektedir. Ayrıca Bronkoskopik materyallerin non-invazif örneklerle göre spesifite-leri daha yüksektir. Mekanik olarak solutulan hastalarda aritmi, hipoksemi ve bronkospazm gibi komplikasyonları sık görülmesi de mutlaka dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Hafif sedasyon altında ve monitörize edilerek işlem uygulanmalı ve hızlı hareket edilmelidir.^{124,125}

Bronkoskopi endotrakeal tüp içinden yapıldığından, bronkoskop bu bölgedeki kolonize olan mikroorganizmalarla kontamine olur.¹²⁶ Bu nedenle alınan örneklerin mutlaka kantitatif kültürleri yapılmalıdır. Bronkoskopide dikkat edilmesi gereken bir handikap da, içeriye girildiğinde, havayollarındaki pürülan sekresyonların öncelikli olarak aspire edilmesi veya akciğer grafisindeki infiltrate alanlardan örnek alınmasıdır.⁴ Oysa, otopsi çalışmalarında, radyolojik olarak lezyon olmasa dahi VİP'e sık rastlandığı için- ilk aspirasyonların sağ alt lop bronşlarından yapılması önerilmektedir.¹¹¹

Bronkoalveolar Lavaj (BAL): BAL ile yaklaşık 1 milyon alveolün örneklendiği kabul edilmektedir.¹²⁷ BAL'da geri alınan sıvının miktarı sonuçları

etkileyebilir. Özellikle az sıvı geri alınmış ise, yanlış negatif sonuç verebilir.¹²⁷ Diğer önemli bir husus ise alınan materyalin hızlı bir şekilde mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırılmasıdır. Uzmanlar bu sürenin 30 dakikayı geçmemesi gerektiğinde görüş bildirmektedir.^{128,129}

BAL laboratuvara ulaştığında mutlaka orafaringeal bulaş düşünülerek kantitatif kültür yapılmalıdır. BAL'da patojen mikroorganizma için kabul edilen eşik değerler 10^5 - 10^6 cfu/ml'dir.¹³⁰⁻¹³² Akciğerdeki patojenleri iyi temsil etmesine rağmen, trakeo-bronşiyal kolonizasyonun sık görülmesi, BAL sonuçlarının güvenilirliğini düşürmektedir. Yapılan bir çalışmada kolonizasyon/infeksiyon ayrımı için kullanılan eşik değer, bazen yanlış negatif bazen de yanlış pozitif sonuçlara yol açacağı öne sürülmüştür.¹²⁹ Ancak aksi yönde sonuç veren bir çalışmada, 44 hastaya aynı akciğer bölgesinden aynı hekim tarafından 30 dakika aralar ile BAL yapılmış ve tekrarlanabilme özelliği %95 bulunmuştur.¹³³ BAL, VİP düşünülen hastalarda tanı için önemini halen sürdürmektedir

Tanıda, BAL sıvısının direkt Gram boyaması pek önerilmemektedir. Ancak hücre morfolojisinin, bazı fungal ve protozoların incelenmesi için BAL'ın Giemsa boyasının yapılmasının yararlı olacağı bildirilmektedir.^{128,134} BAL'da GNB endotoksininin aranması, pnömonide bir tanı yöntemi olarak araştırılmıştır.^{135,136} VİP'li 170 hastayı kapsayan çalışmada, GNB ile kolonize olan grupta endotoksin 4 kat yüksek bulunmuş ve doğruluk oranı da %85-90 arasında tespit edilmiştir.¹³⁷ Bu sonuçlar, GNB ile ilişkili VİP tanısında endotoksin aranmasının potansiyel bir yöntem olabileceğini düşündürmektedir.

BAL örneklerinin Giemza boyamasında PNL içerisinde intrasellüler mikroorganizmaların %5 ve daha büyük oranlarda saptanması, antibiyotik kullanımından bağımsız olarak, kantitatif trakeal aspirat kültürleri ile eşdeğer sonuç verdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur.^{138,139} Yine başka bir çalışmada BAL'daki intrasellüler bakteri yüzdesi ile post-mortem aynı segmentten alınan akciğer örneklerinin histolojik ve mikrobiyolojik sonuçları anlamlı olarak korele bulunmuştur.¹³²

Korumalı fırça: Bronkoskopi yardımıyla korumalı çift lümenli fırça ile örnekleme sık kullanılmaktadır. Korunmuş fırça yöntemiyle ilgili 18 çalışmanın sonucunda, VİP tanısında duyarlılığının %89, özgüllüğünün ise %94 olduğu bildirilmiştir.⁴ Enfeksiyon/kolonizasyon ayrımı için eşik değeri en az 10^4 cfu/ml olmalıdır.¹⁴⁰ Torres ve ark., VİP nedeniyle ölen 30 hastada akciğer biyopsisinin kantitatif kültürünü yapmışlar ve 10^3 cfu/ml eşik değerini duyarlılığını %40, özgüllüğü ise %45 oranında düşük bulmuşlardır.⁹³ Ancak kantitatif kültürde esas alınan eşik değeriyle ilgili tartışmalar devam etmektedir.⁴ Enfeksiyonun erken döneminde yapılırsa, enfekte olmayan bir alandan yapılırsa, antibiyotik kullanım sonrası örnek alınır ve teknik hata yapılırsa sonuç güvenilir olmaz.⁴ Erken yapılan incelemede 10^3 cfu/ml eşik değerinden düşük bir üreme saptanmasına rağmen, klinik olarak enfeksiyon düşünüldüğünde işlem tekrarlanmalıdır.

Bronkoskopik ve non-bronkoskopik işlemlerin tanısal değeriyle ilgili farklı sonuçlar elde edilmektedir. Kullanılan yöntem ve teknikle ilişkili olarak, bulgular değişmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda, pnömoni profilaksisi çalışmalarında, tedavi süresini ölçen çalışmalarda, antibiyotiğe yanıt vermeyen infiltratlarda, travmalı olgularda ve akut akciğer injurisinin varlığında bronkoskopik işlemler tercih edilmelidir.⁴

Sonuç olarak, VİP açısından klinik şüphe uyandıgında öncelikli olarak hastadan akciğer radyogramı alınarak değerlendirilmelidir. Eğer hastanın radyogramında herhangi bir patolojiye rastlanmaz ise başka bir enfeksiyon kaynağı aranmalıdır. Radyogramında yeni veya progresif ya da

persistan bir infiltrasyon varlığında bazı otörler katitatif trakeobronşiyal aspirat kültürleri ile birlikte empirik tedaviye başlamaktadırlar. Bu kültür sonuçlarına ve empirik tedaviden alınan cevaba göre gerekirse tedavide modifikasyona gidilmektedir. Ancak bu konuda diğer bir yaklaşım da, hastanın klinik durumunun işlemler için uygun olması halinde empirik tedaviye başlamadan bronkoskopik veya nonbronkoskopik olarak örnekleme yapılarak kantitatif kültürlerin çalışılması ve bu kültür sonuçlarına göre uygun antibiyotiğin başlanmasıdır.¹⁴¹

2005 yılında Amerikan Toraks Cemiyeti tarafından hazırlanan klavuzun önerdiği algoritma da yukarıdaki yaklaşıma benzer olmakla birlikte, bazı farklılıklar içermektedir. Klavuza göre VİP kriterlerinden (Akciğer radyogramında yeni infiltrasyon, ateş $>37.8^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$ olması, lökosit >12000 veya lökosit <4000 olması, pürülan sekresyon) 2 veya 3 parametre varsa, hastadan kantitatif kültürler ile birlikte kan kültürleri de alınmalıdır. Eğer alınan örneklerde mikroorganizma veya intrasellüler organizma $>2\%$ den fazla olarak görülürse antibiyoterapiye başlanmalıdır. Üç gün sonra eğer kültürler negatif ve CPIS <6 ise antibiyoterapiye son vermemi; kültürler negatif ve skor >6 ise kültürleri tekrarlamayı; kültürler pozitif, antibiyotik uygunsuz ve CPIS >6 ise tedavinin 14 güne uzatılmasını; kültürler pozitif, antibiyotik uygunsuz ve skor <6 ise tedavinin 7 güne uzatılmasını; kültürler pozitif, antibiyotik uygunsuz ve skor >6 ise antibiyoterapinin yeniden düzenlenmesini önermektedir. Ancak kültürlerin pozitif olup, antibiyotiğin yetersiz ve skorun <6 olduğu olgularda yaklaşım standize edilmemiştir.³

KAYNAKLAR

1. Ceylan E, İtil O, Arı G, ve ark. İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde İzlenmiş Hastalarda Moratite ve Morbiditeyi Etkileyen Faktörler. *Toraks Dergisi* 2001;2: 6-12.
2. Gross PA, Neu HC, Aswapokee P, et al. Deaths from nosocomial infections: experience in a university hospital and a community hospital. *Am J Med* 1980;68: 219-23.
3. American Thoracic Society; Infectious diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 171: 388-416.
4. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:867-903.
5. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, et al. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of the CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004;53 (RR-3):1-36.
6. Prod'hom G, Leuenberger P, Koerfer J, et al. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1994; 120:653-62.

7. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992-June 2001, issued August 2001. *Am J Infect Control* 2000;29:404-21.
8. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, et al. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest*. 2003;124:1789-97.
9. Celis R, Torres A, Gatell JM, et al. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* . 1988;93:318-24.
10. Langer M, Cigada M, Mandelli M, et al. Early onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units. *Intensive Care Med* 1987;13:342-6.
11. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998; 129:440.
12. 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.
13. Karacan Ö, Şimşek A, Ulubay G, ve ark. Seksen Yaş ve Üzeri Olgularda Hastane Kökenli Pnömoninin Seyri *Toraks Dergisi* 2005;6:109-14.
14. Leblebicioğlu H , Rosenthal VD, Arıkan ÖA, et al. The Turkish Branch of INICC. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) *Journal of Hospital Infection* 2007; 65: 251-7.
15. Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG. Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 1983;99:293-8.
16. Andrews CP, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury. *Chest* 1981; 80:254-8.
17. Delclaux C, Roupie E, Blot F, et al. Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome: incidence and diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1092-8.
18. Markowicz P, Wolff M, Djedaini K, et al. Multi-center prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome. Incidence, prognosis, and risk factors. *ARDS Study Group Am J Respir Crit Care Med*. 2000 ;161:1942-8.
19. Meduri GU, Reddy RC, Stanley T, El-Zeky F. Pneumonia in acute respiratory distress syndrome. A prospective evaluation of bilateral bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ;158:870-5.
20. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, et al. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 ;157:1165-72.
21. Chollet-Martin S, Jourdain B, Gibert C, et al. Interactions between neutrophils and cytokines in blood and alveolar spaces during ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154:594-601.
22. 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*. 1989; 139:877-84.
23. Kerver AJ, Rommes JH, Mevissen-Verhage EA, et al. Colonization and infection in surgical intensive care patients--a prospective study. *Intensive care med* 1987; 13:347-51.
24. Suka M, Yoshida K, Uno H, Takezawa J. Incidence and outcomes of ventilator-associated pneumonia in Japanese intensive care units: the Japanese nosocomial infection surveillance system. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007 ;28:307-13.
25. Tejerina E, Frutos-Vivar F, Restrepo MI, et al. International Mechanical Ventilation Study Group. Incidence, risk factors, and outcome of ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care*. 2006;21:56-65.
26. Farber MS, Moses J, Korn M. Reducing costs and patient morbidity in the enterally fed intensive care unit patient. *J Parenter Enteral Nutr*. 2005;29:62-9.
27. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94: 281-8.
28. Pinner RW, Haley RW, Blumenstein BA, et al. High cost nosocomial infections. *Infect Control*. 1982 ;3:143-9.
29. Baker AM, Meredith JW, Haponik EF. Pneumonia in intubated trauma patients. *Microbiology and outcomes Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153:343-9.
30. Cunnion KM, Weber DJ, Broadhead WE, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia: comparing adult critical care populations. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:158-62.
31. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, et al. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. *The Canadian Critical Trials Group. Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1249-56.
32. 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.
33. Salata RA, Lederman MM, Shlaes DM, et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated, intensive care unit patients. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:426-32.
34. Erbay RH, Yalçın AN, Zencir M, et al. Costs and risk factors for ventilator-associated pneumonia in a Turkish University Hospital's Intensive Care Unit: A case-control study. *BMC Pulmonary Medicine* 2004;4:3.
35. Kaynar H, Yılmaz N, Sağlam L, ve ark. Hastane kökenli pnömoni olgularında etkenler ve antibiyotik duyarlılıkları. *Tüberküloz Toraks Dergisi* 2004; 52: 333 – 40.
36. Uçgun İ, Metintaş M, Moral M ve ark. Malign patoloji olmayan solunum yoğun bakım hastalarında mortalite hızı ve yüksek riskli hastaların belirlenmesi. *Toraks Dergisi* 2003; 4:151-60.
37. Gürkan ÖU, Berk Ö, Kaya A et al. Evaluation of a respiratory intermediate care unit in Ankara: Two year analysis. *Turkish Respiratory Journal* 2001; 2:20-5.
38. Ceylan E, İtil O, Arı G ve ark. İç hastalıkları yoğun bakım ünitesinde izlenmiş hastalarda mortalite ve morbiditeyi etkileyen faktörler. *Toraks Dergisi* 2001; 2: 6-12.
39. Akalın H, Özakin C, Kahveci F ve ark. Hastane kökenli pnömoniler. *Flora* 1999; 4: 253-7.
40. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, 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. *EPIC International Advisory Committee. JAMA* 1995;274:639-44.
41. Joshi N, Localio AR, Hamory BH. A predictive risk index for nosocomial pneumonia in the intensive care unit. *Am J Med* 1992; 93:135-42.
42. Leal-Noval SR, Marquez-Vacaro JA, Garcia-Curiel A, et al. Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Crit Care Med* 2000; 28:935-40.
43. Doyle RL, Szafarski N, Modin GW, et al. Identification of patients with acute lung injury. Predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1818-24.
44. Randle CJ, Frankel LR, Amylon MD. Identifying early predictors of mortality in pediatric patients with acute leukemia and pneumonia. *Chest* 1996; 109:457-61.
45. González-Castro A, Suberviola B, Llorca J, et al. Prognosis factors in lung transplant recipients readmitted to the intensive care unit. *Transplant Proc*. 2007 Sep;39:2420-1.
46. Lossos IS, Breuer R, Or R, et al. Bacterial pneumonia in recipients of bone marrow transplantation. A five-year prospective study. *Transplantation* 1995; 60:672-8.
47. Hicazi MH, MacIntyre NR. Advances in infection control: ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2000; 21:245-62.
48. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111:676-85.

49. Kollef MH, Bock KR, Richards RD, Hearn ML. The safety and diagnostic accuracy of minibronchoalveolar lavage in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995; 122: 743-8.
50. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICUAcquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 1996; 22:387-94.
51. Ruiz M, Torres A, Ewig S, et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:119-25.
52. 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* 1998; 157: 371-6.
53. Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest* 1995;108:1655-62.
54. Craven DE, Steger KA. Epidemiology of nosocomial pneumonia. New perspectives on an old disease. *Chest*. 1995; 108:1-16.
55. Cardeñosa Cendrero JA, Sole-Violan J, Bordes Benitez A, et al. Role of different routes of tracheal colonization in the development of pneumonia in patients receiving mechanical ventilation, *Chest* 1999;116:462-70.
56. Inglis TJ, Millar MR, Jones JG, Robinson DA. Tracheal tube biofilm as a source of bacterial colonization of the lung. *J Clin Microbiol*. 1989 ;27:2014-8.
57. Bacakoğlu F. Ventilator İlişkili Pnömoni. *Göğüs Hastalıkları Serisi* 2006; 3:56-68.
58. Toraks Derneği Pnömoni Tanı ve Tedavi Rehberi 2002 *Toraks Dergisi* 2002; 3 (ek 4).
59. LaForce FM. Hospital-acquired gram-negative rod pneumonias: an overview. *Am J Med* 1981; 70:664-9.
60. Levison ME, Kaye D. Pneumonia caused by gram-negative bacilli: an overview. *Rev Infect Dis* 1985; 7:656-65.
61. Torres A, Puig de la Bellacasa J, Xaubet A, et al. Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:306-10.
62. Spencer RC. Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15:281-5.
63. Wójkowska-Mach J, Bulanda M, Rózańska A, Kochan P, et al. Hospital-acquired pneumonia in the intensive care units of Polish hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006 Jul;27:784-6.
64. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, et al. Epidemiology and outcomes of healthcare-associated pneumonia. Results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest* 2005; 128:3854-62.
65. Bryan CS, Reynolds KL. Bacteremic nosocomial pneumonia. Analysis of 172 episodes from a single metropolitan area. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:668-71.
66. Erdem M. Ventilator İlişkili Pnömonilerde Risk Faktörleri ve Mortalitenin Değerlendirilmesi. *Uzmanlık tezi, Trabzon*, 2005.
67. Aybar M, Topeli A. Dahili yoğun bakım ünitesinde ventilator ilişkili pnömoni epidemiyolojisi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2001; 1:41-6.
68. Baraibar J, Correa H, Mariscal D, et al. Risk factors for infection by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients with nosocomial pneumonia. *Chest* 1997; 112:1050-4.
69. Singh N, Falestiny MN, Rogers P, et al. Pulmonary infiltrates in the surgical ICU: prospective assessment of predictors of etiology and mortality. *Chest* 1998; 114:1129-36.
70. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, et al. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:608-13.
71. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:531-9.
72. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Kollef MH. A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest* 2000;117:1434-42.
73. Rello J, Ausina V, Ricart M, et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993;104:1230-35.
74. Bochicchio GV, Joshi M, Bochicchio K, et al. A time-dependent analysis of intensive care unit pneumonia in trauma patients. *J Trauma* 2004;56:296-301.
75. Giantsou E, Liratzopoulos N, Efrimidou E, et al. Both early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia are caused mainly by potentially multiresistant bacteria. *Intensive Care Med* 2005 ;31:1463-5.
76. Kirby BD, Snyder KM, Meyer RD, Finegold SM. Legionnaires' disease: report of sixty-five nosocomially acquired cases of review of the literature. *Medicine Baltimore* 1980;59:188-205.
77. Girod JC, Reichman RC, Winn WC, et al. Pneumonic and nonpneumonic forms of legionellosis. The result of a common-source exposure to *Legionella pneumophila*. *Arch Intern Med* 1982;142:545-7.
78. el-Ebiary M, Torres A, Fabregas N, et al. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. An immediate post-mortem histologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:583-90.
79. Papazian L, Fraisse A, Garbe L, et al. An unexpected cause of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 1996; 84:280-7.
80. Carratala J, Gudiol F, Pallares R, et al. Risk factors for nosocomial *Legionella pneumophila* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:625-9.
81. Goetz AM, Stout JE, Jacobs SL, et al. Nosocomial Legionnaires' disease discovered in community hospitals following cultures of the water system: seek and ye shall find. *Am J Infect Control* 1998;26:8-11.
82. Casalta JP, Piquet P, Alazia M, et al. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia following assisted ventilation. *Am J Med* 1996; 101:165-9.
83. Bruynseels P, Jorens PG, Demey HE, et al. Herpes simplex virus in the respiratory tract of critical care patients: a prospective study. *Lancet* 2003; 362: 1536-41.
84. Heininger A, Vogel U, Aepinus C, Hamprecht K. Disseminated fatal human cytomegalovirus disease after severe trauma. *Crit Care Med* 2000; 28:563-6.
85. Heininger A, Jahn G, Engel C, et al. Human cytomegalovirus infections in nonimmunosuppressed critically ill patients. *Crit Care Med* 2001; 29:541-7.
86. Rello J, Esandi ME, Diaz E, et al. The role of *Candida* sp isolated from bronchoscopic samples in nonneutropenic patients. *Chest* 1998; 114:146-9.
87. Ibrahim EH, Tracy L, Hill C, et al. The occurrence of ventilator-associated pneumonia in a community hospital: risk factors and clinical outcomes. *Chest* 2001;120:555-61.
88. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:621-5.
89. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients. Use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients. *Am Rev Respir Dis*. 1988; 138:110-6.
90. Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, et al. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia *Chest* 1994; 106:221-35.
91. Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, et al. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia *Chest* 1992; 101:458-63.
92. Wunderink RG. Radiologic Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest* 2000; 117:188-90.

93. Torres A, el-Ebiary M, Padro L, et al. Validation of different techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Comparison with immediate postmortem pulmonary biopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:324-31.
94. 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.* 1991; 143:1121-9.
95. Fàbregas N, Ewig S, Torres A, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 1999;54:867-73.
96. Fartoukh M, Maitre B, Honoré S, et al. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:173-9.
97. Luyt CE, Chastre J, Fagon JY. Value of the clinical pulmonary infection score for the identification and management of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2004 ;30:844-52.
98. el-Ebiary M, Torres A, Gonzalez J, et al. Use of elastin fibre detection in the diagnosis of ventilator associated pneumonia. *Thorax.* 1995;50:14-7.
99. Shepherd KE, Faulkner CS, Brown EN. Elastin fiber analysis in acute diffuse lung injury caused by smoke inhalation. *J Trauma* 1995;38:375-8.
100. Shepherd KE, Lynch KE, Wain JC, et al. Elastin fibers and the diagnosis of bacterial pneumonia in the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 1995 ;23:1829-34.
101. Lambert RS, Vereen LE, George RB. Comparison of tracheal aspirates and protected brush catheter specimens for identifying pathogenic bacteria in mechanically ventilated patients. *Am J Med Sci.* 1989; 297:377-82.
102. Cook D, Mandell L. Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2000;117:195-7.
103. Croce MA, Fabian TC, Waddle-Smith L, et al. Utility of Gram's stain and efficacy of quantitative cultures for posttraumatic pneumonia: a prospective study. *Ann Surg* 1998; 227:743-51.
104. Bonten MJ, Bergmans DC, Stobberingh EE, et al. Implementation of bronchoscopic techniques in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia to reduce antibiotic use. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1820-4.
105. Rodriguez de Castro F, Sole-Violan J, Aranda Leon A, et al. Do quantitative cultures of protected brush specimens modify the initial empirical therapy in ventilated patients with suspected pneumonia? *Eur Respir J* 1996; 9:37-41.
106. Jorda R, Parras F, Ibanez J, et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients by the blind protected telescoping catheter. *Intensive Care Med* 1993;19:377-382.
107. Papazian L, Martin C, Meric B, et al. A reappraisal of blind bronchial sampling in the microbiologic diagnosis of nosocomial bronchopneumonia. A comparative study in ventilated patients. *Chest* 1993;103:236-42.
108. Gaussorgues P, Piperno D, Bachmann P, et al. Comparison of nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage to open lung biopsy for the bacteriologic diagnosis of pulmonary infections in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 1989;15:94-8.
109. Middleton R, Broughton WA, Kirkpatrick MB. Comparison of four methods for assessing airway bacteriology in intubated, mechanically ventilated patients. *Am J Med Sci* 1992;304:239-245.
110. Rouby JJ, Martin De Lassale E, Poete P, et al. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill. Histologic and bacteriologic aspects. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146:1059-66.
111. Fabregas N, Torres A, El-Ebiary M, et al. Histopathologic and microbiologic aspects of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 1996; 84:760-71.
112. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, et al. Diagnosing pneumonia in mechanically ventilated trauma patients: endotracheal aspirate versus bronchoalveolar lavage. *J Trauma* 1993;35:512-7.
113. Jourdain B, Novara A, Joly-Guillou ML, et al. Role of quantitative cultures of endotracheal aspirates in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:241-6.
114. Monso E, Ruiz J, Rosell A, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1316-20.
115. Estes RJ, Meduri GU. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: I. Mechanisms of bacterial transcolonization and airway inoculation. *Intensive Care Med.* 1995 ;21:365-83.
116. Michel F, Franceschini B, Berger P, et al. Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia: a role for routine endotracheal aspirate cultures. *Chest.* 2005;127:589-97.
117. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006; 355:2619-30.
118. Pham LH, Brun-Buisson C, Legrand P, et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Comparison of a plugged telescoping catheter with the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:1055-61.
119. Papazian L, Thomas P, Garbe L, et al. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1982-91.
120. Campbell GD. Blinded invasive diagnostic procedures in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117:207-11.
121. Timsit JF, Cheval C, Gachot B, et al. Usefulness of a strategy based on bronchoscopy with direct examination of bronchoalveolar lavage fluid in the initial antibiotic therapy of suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2001;27:640-7.
122. Bregeon F, Papazian L, Thomas P, et al. Diagnostic accuracy of protected catheter sampling in ventilator-associated bacterial pneumonia. *Eur Respir J* 2000; 16:969-75.
123. Nseir S, Marquette CH. Diagnosis of hospital-acquired pneumonia: postmortem studies. *Infect Dis Clin North Am* 2003 Dec;17:707-16.
124. Steinberg KP, Mitchell DR, Maunder RJ, et al. Safety of bronchoalveolar lavage in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:556-61.
125. Montravers P, Gauzit R, Dombret MC, et al. Cardiopulmonary effects of bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Chest* 1993; 104:1541-7.
126. Bartlett JG, Alexander J, Mayhew J, et al. Should fiberoptic bronchoscopy aspirates be cultured? *Am Rev Respir Dis* 1976;114:73-8.
127. Rennard SI, Aalbers R, Bleecker E, et al. Bronchoalveolar lavage: performance, sampling procedure, processing and assessment. *Eur Respir J Suppl* 1998; 26:13-15.
128. Baselski VS, Wunderink RG. Bronchoscopic diagnosis of pneumonia. *Clin Microbiol Rev* 1994; 7:533-8.
129. Baselski VS, el-Torky M, Coalson JJ, Griffin JP. The standardization of criteria for processing and interpreting laboratory specimens in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992; 102:571-9.
130. Bartlett JG, Finegold SM. Bacteriology of expectorated sputum with quantitative culture and wash technique compared to transtracheal aspirates. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:1019-27.
131. Monroe PW, Muchmore HG, Felton FG, Pirtle JK. Quantitation microorganisms of in sputum. *Appl Microbiol* 1969;18:214-20.
132. Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lecso M, et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:231-40.

133. Gerbeaux P, Ledoray V, Boussuges A, et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: repeatability of the bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:76–80.
134. Chastre J, Fagon JY, Soler P, et al. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in intubated patients undergoing ventilation: comparison of the usefulness of bronchoalveolar lavage and the protected specimen brush. *Am J Med* 1988; 85:499–506.
135. Pugin J, Auckenthaler R, Delaspre O, et al. Rapid diagnosis of gram negative pneumonia by assay of endotoxin in bronchoalveolar lavage fluid. *Thorax* 1992; 47:547–9.
136. Kollef MH, Eisenberg PR, Ohlendorf MF, Wick MR. The accuracy of elevated concentrations of endotoxin in bronchoalveolar lavage fluid for the rapid diagnosis of gram-negative pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1020–8.
137. Nys M, Ledoux D, Canivet JL, et al. Correlation between endotoxin level and bacterial count in Bronchoalveolar lavage fluid of ventilated patients. *Crit Care Med* 2000; 28:2825–30.
138. Brasel KJ, Allen B, Edmiston C, Weigelt JA. Correlation of intracellular organisms with quantitative endotracheal aspirate. *J Trauma*. 2003; 54:141-4.
139. Gauvin F, Dassa C, Chaibou M, et al. Ventilator-associated pneumonia in intubated children: comparison of different diagnostic methods. *Pediatr Crit Care Med*. 2003; 4:437-43.
140. Souweine B, Veber B, Bedos JP, et al. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and Bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med* 1998; 26:236–44.
141. Grossman RF, Fein A. Evidence-based assessment of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia. Executive summary. *Chest* 2000; 117:177-81.