

## KLİNİK ÇALIŞMA / CLINICAL RESEARCH

**VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİDE KANTİTATİF TRAKEAL ASPIRAT KÜLTÜRÜ İLE KÖR BRONKOALVEOLER LAVAJ KÜLTÜRÜNÜN TANISAL UYUMU****DIAGNOSTIC EFFICACY OF QUANTITIVE ENDOTRACHEAL ASPIRATE AND BLIND BRONCHOALVEOLAR LAVAGE CULTURES IN VENTILATORY INDUCED PNEUMONIA****Olca YAKA, Başak Ceyda MEÇO, Melek TULUNAY****Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı**

Ankara University Faculty of Medicine Department of Anesthesiology and Reanimation, Ankara, Turkey

**ÖZET**

**Amaç:** Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) tedavi edilen ve mekanik ventilatör desteği altında olan kritik hastalar ventilatör ilişkili pnömoniler (VİP) açısından risk altındadırlar. VİP gelişen hastalar yüksek mortalite oranlarına sahiptirler. Ancak VİP'lerin mikrobiyolojik tanısında gerçek bir altın standart tanısal yöntem yoktur.

Bu prospektif çalışmanın birincil amacı, YBÜ'de VİP şüphesi olan kritik hastalarda iki nonbronkoskopik örnekleme yöntemi olan endotrakeal aspirat (ETA) ile kör mini bronkoalveoler lavajın (KM-BAL) mikrobiyolojik sonuçlarının ve birbirleri ile olan uyumlarının saptanmasıdır. Çalışmanın ikincil amacı ise KM-BAL yönteminin uygulanmasına ilişkin özelliklerin değerlendirilmesidir (kateterin mesafesi, BAL ilişkili komplikasyonlar).

**Yöntem:** Bu çalışmaya, Etik Kurul onayı alındıktan sonra Nisan 2011 ve Eylül 2011 tarihleri arasında VİP şüphesi olan toplam 37 hasta dahil edildi ve KM-BAL ve ETA örnekleme yapıldı, hastaların laboratuvar parametreleri ve YBÜ skorlamaları kaydedildi.

**Bulgular:** İki yöntemin uyumluluğuna bakıldığında aralarındaki uyum kabul edilebilir düzeydeydi. Endotrakeal aspirat ve KM-BAL kültürlerinde üreme olan hastaların kültür sonuçlarının raporlanma saatine bakıldığında BAL kültürlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha erken sonuç verdiği tespit edildi ( $p=0,05$ ).

Hastalarda KM-BAL kateterinin akciğerlerde gittiği lokalizasyon değerlendirildiğinde infiltrasyon alanına yönelmenin zor olduğu ancak bu durumun kültürlerdeki üremeleri etkilemediği gözlemlendi.

**Sonuç:** VİP tanısında kullanılan kör BAL kültürü tekniği ucuz, kolay uygulanabilen, az komplikasyona sahip olan bir yöntem olmasına rağmen, infiltrasyon alanından örnek almak her zaman mümkün olmamaktadır. Ventilatör ilişkili pnömoni tanısında yıllardır kullanılan trakeal aspirat kültürü de kör BAL ile uyumlu gözükmemektedir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Bronkoalveoler lavaj, endotrakeal aspirat, pnömoni**SUMMARY**

**Objective:** Mechanically ventilated critically ill intensive care unit (ICU) patients are under risk for ventilatory induced pneumonia (VIP). Ventilatory induced pneumonia has high mortality. It has been concluded that difficult intubation via LMA-FT can be predicted by initially doing a fiberoptic bronchoscopic evaluation. The primary aim of this prospective study was to compare the microbiological results and define the concordance of blind bronchoalveolar lavage (BAL) with endotracheal aspirates (ETA) in critically ill intensive care unit patients with ventilatory induced pneumonia. The secondary aim of the study was to evaluate the characteristics (distance of the catheter, BAL related complications) related to this technique.

**Method:** After Ethical Committee approval, 37 patients with suspected VIP were admitted to the study between April 2011-September 2011. BAL and ETA samples were collected, and ICU scores and laboratory parameters were recorded.

**Results:** When the two sampling methods were compared (BAL with ETA), microbiological results were in concordance with each other. The result reporting times were also recorded and BAL results were significantly reported earlier than ETA results ( $p=0,05$ ). In addition, the localizations of the BAL catheter in the lung fields were assessed. Although it was difficult to perform the sampling from the infiltration side, this did not influence the culture results.

**Conclusion:** The blind BAL technique is a non-expensive and easy method with low complication rates. However it is not always easy to obtain the sampling from the infiltration side. Tracheal aspirate, which is frequently used for the diagnosis of VIP since so many years, is in concordance with BAL.

**KEY WORDS:** Bronchoalveolar lavage, endotracheal aspirate, pneumonia

Çıkar çatışması/Conflict of Interest: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir./ Authors do not report any conflict of interest.

Geliş tarihi/Received: 13/02/2014

Kabul tarihi/Accepted: 30/06/2014

**Yazışma Adresi (Correspondence):****Dr. Başak Ceyda MEÇO,** Mesa Koza Plaza Blok 2 Daire 15 GOP - ANKARA**E-posta (E-mail):** basackeyda@hotmail.com

## GİRİŞ

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), entübasyon sırasında pnömonisi olmayan veya pnömoninin prodromunda bulunmayan bir hastada trakeal entübasyondan 48 saat sonra ortaya çıkan bir akciğer enfeksiyonudur (1-3). Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'nde yatarak tedavi edilen kritik hastalarda, insidansı %10-30 ve mortalitesi %24-50 olarak bildirilmektedir (4-11). VİP tanısının mortaliteyi ve yoğun bakımda kalış süresini arttırdığı bilinmektedir. Ancak VİP tanısında kullanılabilecek altın bir standart günümüzde tam olarak tanımlanmamıştır ve tedavisi oldukça güç olmaktadır (12-16).

Günümüzde mortalitenin en güçlü belirleyicilerinin, ampirik antibiyotik tedavisinin uygunluk ve yeterliliği ile VİP tanısı ile tedaviye başlanması arasında geçen süreye olduğuna dair sağlam kanıtlar mevcuttur (17,18). Bu nedenle VİP'te erken tanı yaşamsal öneme sahiptir ve tanı klinik bulguların kültürlerden elde edilen mikrobiyolojik verilerle korelasyonunu gerektirir.

Bu prospektif çalışma, YBÜ'de invazif mekanik ventilasyon yapılan ve VİP şüphesi olan hastalarda birincil olarak, ardışık olarak alınan iki nonbronkoskopik örneklem yöntemi olan endotrakeal aspirat (ETA) ile kör mini bronkoalveolar lavajın (KM-BAL) mikrobiyolojik tanıdaki yerlerinin ve birbirleri ile olan uyumlarının saptanması amaçlanmıştır. Çalışmanın ikincil amacı KM-BAL örneklemelerindeki üreme sonuçlarının diğer takip parametreleri ile arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi ve yine KM-BAL yönteminin uygulanmasına ilişkin özelliklerin (örnek alınması sırasında teleskopik kateterlerin yerleşim yeri, kateter yerleştirilmesi sırasında dirençle karşılaşma mesafesi ve komplikasyonlar) saptanmasıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

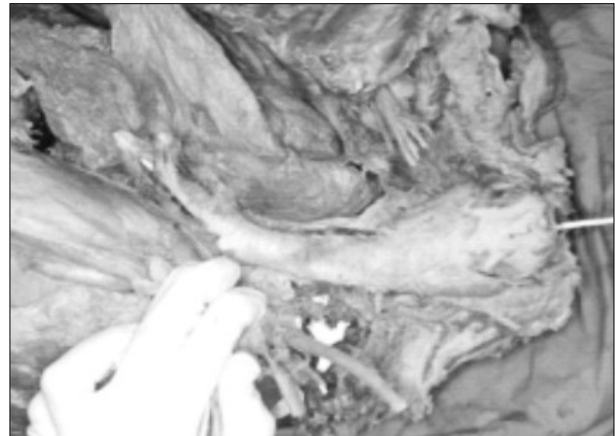
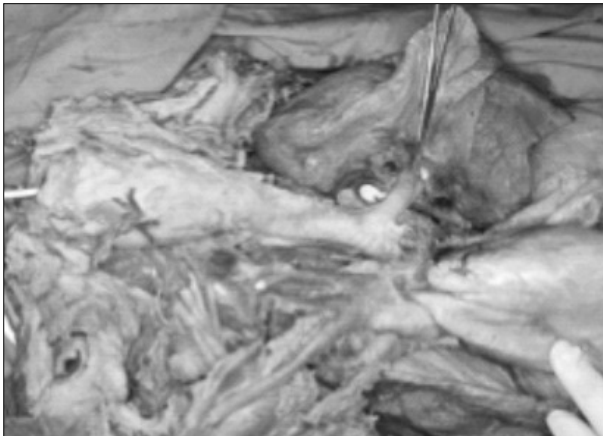
Bu çalışma, Nisan 2011 ile Eylül 2011 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım

Bilim Dalı'nda 48 saatten daha uzun süredir mekanik ventilasyon yapılan ve klinik olarak VİP epizodu şüphesi olan 37 hastada yapıldı. Akciğer grafisinde yeni gelişen veya progressif infiltratı olan hastalarda aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin bulunması halinde klinik olarak VİP'ten şüphe edildi: ateş (vücut sıcaklığında 1°C'dan daha fazla yükselme veya vücut sıcaklığının >38.3°C olması) veya hipotermi (vücut sıcaklığının <36°C olması); lökositoz (lökosit sayısında %25 artma veya lökosit sayısının 12000/  $\mu\text{L}$   $\times 10^9\text{L}$ 'den büyük olması) veya lökopeni (lökosit sayısında %25 azalma veya lökosit sayısının 4000/  $\mu\text{L}$ 'den düşük olması); pürülan trakeal sekresyon veya sekresyon miktarında artış;  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  oranında 20 mmHg'dan fazla düşme.

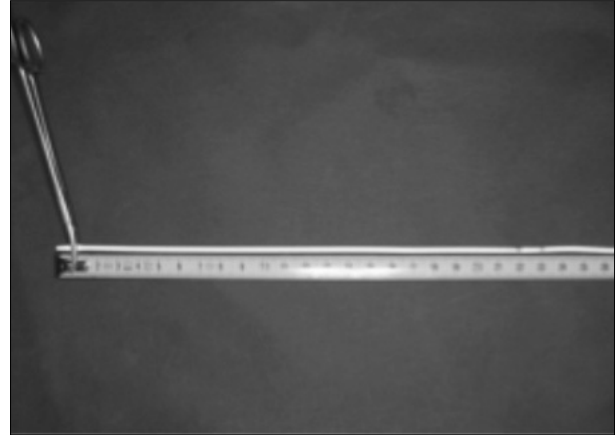
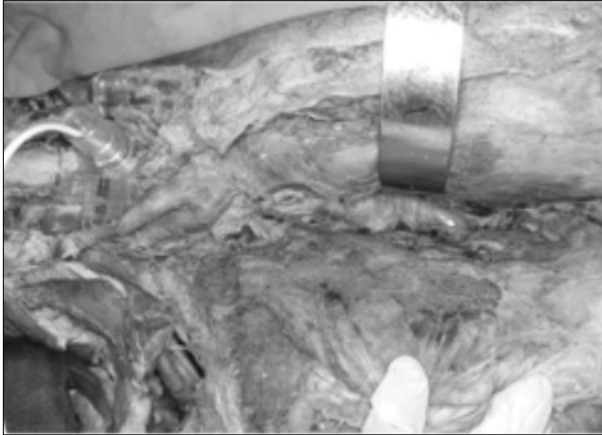
Horowitz oranı ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) <150 mmHg olan hastalar, intertisyel amfizemi, pnömotoraksı olanlar, trombosit sayısı < 30.000/mm<sup>3</sup> olanlar, immunsupresif ve hipotansif hastalar çalışmanın kapsamına alınmadı. Çalışma Fakülte Etik Kurulu tarafından onaylandı ve verebiliyorsa hastadan veremiyorsa en yakınından bilgilendirilmiş onam alındı.

Çalışmanın birinci basamağı olarak akciğer alanlarının (bronş ağzlarının) ağız kenarına veya trakeotomi kanülüne olan mesafesinin kör BAL işleminden önce kabaca hesaplanabilmesi amacıyla Anatomi Anabilim Dalı'ndan yardım alınarak kadavralar üzerinde ağız kenarından ve trakeotomi açılmasını takiben, trakeotomi kanülünden sol alt, sağ orta ve sağ alt bronşlara olan mesafelerin ölçümleri yapıldı (Şekil 1 ve 2).

Çalışmaya dahil edilen hastalar yoğun bakım süreçleri sırasında her gün sabah vizitinde VİP gelişmesi bakımından akciğer oskültasyonu yapılarak değerlendirildi ve yukarıda sayılan klinik bulguları olanlarda PA akciğer grafileri çekildi. Yeni gelişen infiltratı olan veya infiltratında progresyon görülen hastalar VİP klinik bulgularına da sahipse çalışmaya dahil edilerek verileri toplandı. Çalışmaya alınan her hastada ateş veya hipotermi



Şekil 1. Kadavra incelemelerinde bronkoalveolar lavaj kateterinin lokalizasyonu 1A sol ana bronşta kateter yerleşimi, 1B sağ ana bronşta kateter yerleşimi.



Şekil 2 A. Kadavra incelemelerinde trakeotomi kanülünden bronkoalveoler lavaj kateteri ilerletilmesi görülmekte. 2B Bronkoalveoler lavaj kateteri.

mevcutsa en az iki set kan kültürü, akciğer dışı enfeksiyon kaynağından da şüphe edilenlerde olası kaynak bölgelerinden kültürler alındı.

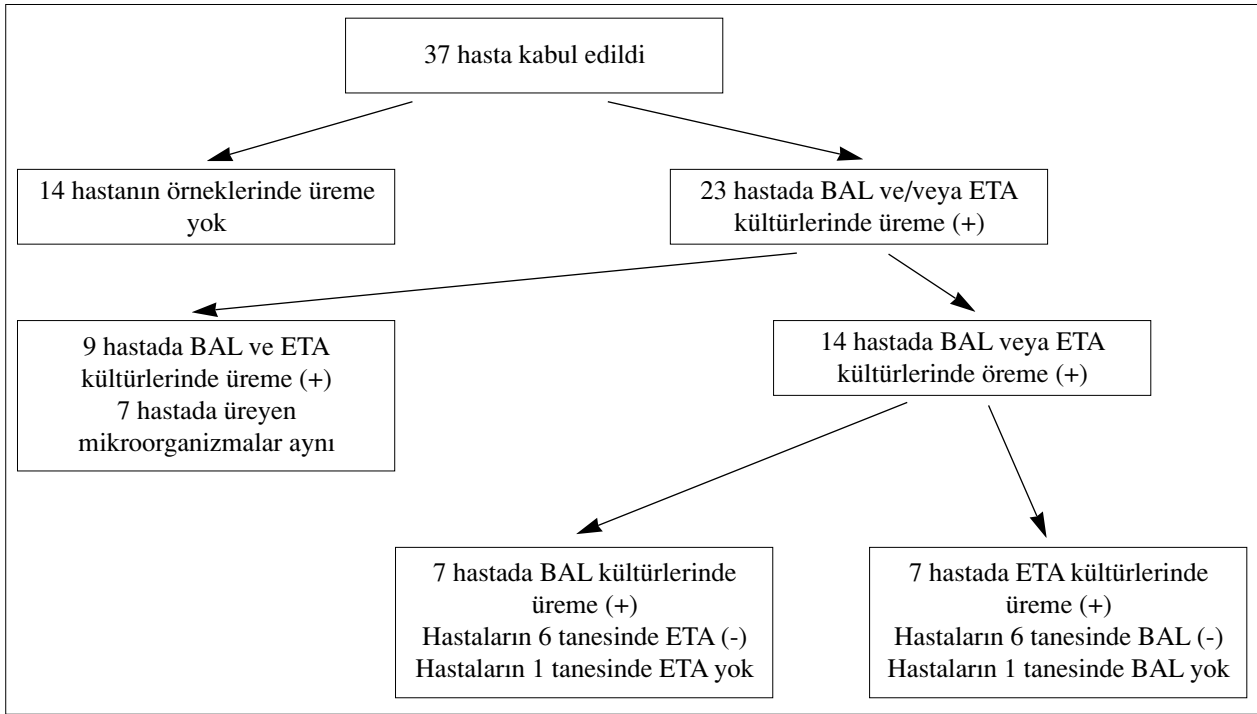
Çalışmaya dahil edilen 37 hastanın ETA örneğinin alınması için 14 F steril aspirasyon sondası (Tyco-Kendall Argyle Lukens specimen container, 14 ch) endotrakeal tüp içerisinden ilerletildi. Aspirat tüpünün diğer ucu aspirasyon cihazına bağlandı. Aspirat tüpü içinde 1-5ml ETA elde edildi ve aspirat derhal kantitatif kültür ve gram boyama için laboratuvara gönderildi.

Eş zamanlı olarak kör BAL örnekleme yapıldı. Bunun için hastaların enteral beslenmesi 30 dakika önce kesildi ve işlemden önce tüm hastalar 5-10 dakika boyunca %100 O<sub>2</sub> ile ventile edildi ve işlem süresince bu şekilde ventilasyona devam edildi. İşlem sırasında sedasyon oluşturulması amacı ile işlemden hemen önce 1mg/kg propofol intravenöz olarak uygulandı. PA akciğer grafisinde saptanan infiltrasyon yerine kateterin ulaşması amacı ile önceden yapılan anatomik ölçümler dikkate alınarak korumalı teleskopik mini BAL kateterinin yaklaşık ne kadar itileceği tahmini olarak hesaplandı. Çift lümenli teleskopik kör BAL kateteri (Intra-bronch double telescopic catheter) hesaplanan tahmini mesafe kadar endotrakeal tüp veya trakeotomi kanülü içinden ilerletildi. Daha sonra 3-4 cm geri çekildi ve içindeki 2. kateter itilerek dıştaki kateterin distal ucu delindi ve steril salin uygulandı. Daha sonra kateter yerleşiminin saptanması için yatak başı PA akciğer grafisi çekildi (Şekil 3). Bu işlemler sırasında ve işlemi izleyen 24 saat içinde kateter yerleştirilmesine bağlı komplikasyonlar (kanama, bronkospazm, pnömotoraks, desaturasyon, ritim bozukluğu, hipertansiyon, hipotansiyon) bakımından hastalar yakından takip edildi. Kör mini BAL ile örnek bekletilmeksizin derhal kantitatif kültür ve gram boyama için laboratuvara gönderildi.

ETA ve KM-BAL alınması sırasında ve işlemlerden sonra tüm hastalar rutin olarak SpO<sub>2</sub>, EKG, invazif ve noninvazif kan basıncı monitorizasyonu ile sürekli olarak izlendi.

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, önceden yapılan antibiyotik tedavileri (sayı), yoğun bakıma nereden kabul edildikleri, yoğun bakıma kabulden önceki hospitalizasyon süreleri, mekanik ventilasyon süreleri, ve mortaliteleri kaydedildi. Ayrıca tüm hastalarda bir oksijenasyon indeksi olarak yatak başında oksijen değişiminin değerlendirilmesinde kullanılan Horowitz oranı (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) hesaplanarak <240 ya da >240 olarak kaydedildi. Ventilatör ilişkili pnömoni “tansında” kullanılan VAP-PIRO (ventilator-associated pneumonia-predisposition, insult, response, organ dysfunction) skoru ve CPIS skorları (Clinical Pulmonary Infection Score) ile hastalık şiddetini belirleyen APACHE II (Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation) skoru, yoğun bakım hastalarında morbiditeyi tanımlayan SOFA (sequential organ failure assessment) skorları hesaplanarak kaydedildi. Ayrıca yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT) ve varsa akciğer dışındaki enfeksiyon kaynak alanları kaydedildi. Tüm hastalardan VİP şüphesi doğduğunda ardışık olarak ETA ve KM-BAL kültürleri alındı. Kör mini bronkoalveoler lavaj kateteri uygulandığı anda tekrar PA akciğer grafisi çekilerek kateterin yerleşim bölgesi (sağ ya da sol akciğer) tespit edildi. Hastanın ağız kenarından veya trakeotomi kanülünden dışarıda kalan kateter mesafesi ölçülerek kaydedildi. Yine yeterli örnekleme için kateterden akciğerlere verilen salin miktarı kaydedildi.

Kesin VİP tanısı için kör mini BAL’ın kantitatif kültüründe  $\geq 10^4$  kob/mL mikroorganizma üremesi VİP varlığı için pozitif sonuç olarak kabul edildi. Kantitatif kültürde saptanan bu durum bu çalışmada tanı için referans stan-



Şekil 3. Hastaların kültür sonuçlarının akış diyagramı

dardı olarak kabul edildi. Trakeal aspirat kantitatif kültüründe ise  $\geq 105$  kob/mL mikroorganizma olması enfeksiyon lehine pozitif kültür olarak, bundan küçük koloni değerleri ise kolonizasyon olarak yorumlandı. Bu nedenle verilerin değerlendirilmesi sırasında trakeal aspiratta  $\geq 105$  kob/mL, KM-BAL'ın kantitatif kültüründe  $\geq 104$  kob/mL oluşturan mikroorganizmalar dikkate alındı.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 11.5 paket program kullanıldı. Sayımla elde edilen değişkenler için sayı (yüzde), ölçümle elde edilen değişkenler için ortalamaya  $\pm$  standart sapma veya [ortanca (minimum-maksimum)] tanımlayıcı istatistik olarak verildi. Sayımla elde edilen değişkenler arası ilişkinin incelenmesinde ki-kare testi, ölçümle elde edilen değişkenlerde bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki yöntem arasındaki uyumun incelenmesinde McNemar testi yapıldı ve kappa uyum katsayısı hesaplandı. Yöntemlerin tanı performanslarının incelenmesinde duyarlılık, özgüllük, pozitif tahmini değeri ve negatif tahmini değeri hesaplandı.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

### Demografik ve Klinik özellikler

Çalışmaya toplam 37 hasta dahil edildi. Bu hastaların demografik özellikleri ve kabuldeki klinik özellikleri Tablo I'de verilmiştir.

Tablo I. Hastaların demografik verileri ve kabuldeki klinik özellikleri.

Yaş (yıl)	54,9 $\pm$ 15,9	
Cinsiyet (K/E; n=37)	12/25	
YB öncesi hastanede yatış süresi (gün)	[4(0-55)]	
YB'a Kabul nedeni (%)	Medikal (n=20)	54,1
	Travma (n=5)	13,5
	Elektif cerrahi (n=2)	5,4
	Acil cerrahi (n=10)	27
YB'a Geldiği yer (%)	Ameliyathane (n=7)	18,9
	Acil servis (n=9)	24,3
	Servis (n=11)	29,7
	Yoğun bakım (n=6)	16,2
	Dış merkez (n=4)	10,8

Yaş değerleri ort  $\pm$  SD cinsinden, yatış süresi ise ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir

### KM-BAL örneği alınması ve ölçümler

Çalışmanın birinci basamağı olarak yapılan kadavra ölçümlerinin sonucunda BAL kateterleri ilerletildiğinde trakeotomi kanülü ile akciğer alanları arasındaki mesafeler; sağ orta lob 22 cm, sağ alt lob 23 cm ve sol alt lob 24 cm olarak tespit edildi.

Hastaların akciğer infiltrasyonun yerini belirlemek için çekilen PA akciğer grafisinde olguların %59,5'inde (n=22) infiltrasyonun sağda, %35,1'inde (n=13) bilateral, %5,4'ünde (n=2) solda olduğu tespit edilmiştir.

Takiben hastalardan örneklemede kateter infiltrasyon yerine göre hesaplama yapılarak ilerletildi. Bunların 18'inde anatomik olarak hesaplanan mesafe ile direnç hissi esasına göre uygulama yapılan mesafe aynı bulunurken, 14 örneklemede hesaplanan mesafeden önce direnç ile karşılaşıldı ve bu mesafede KM-BAL uygulandı. Tüm örneklerin hesaplanan mesafeleri ile uygulamada kateterlerin ilerletilebildiği mesafeler karşılaştırıldığında aralarındaki fark 0 (0-10) olarak bulundu. Bu ölçümler endotrakeal tüpü ve trakeotomisi olan hastalar için ayrı ayrı değerlendirildiklerinde entübe olan hastalarda uygulanan-hesaplanan arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,002$ ) (Tablo II).

**Tablo II.** Bronkoalveoler lavaj kateterinin dışarıda kalan mesafesi (cm).

	Hesaplanan mesafe (cm)	Uygulanan mesafe (cm)
Entübe olgu (n=31)	9,5±5,7	11,7±5,5
Trakeotomili olgu (n=6)	28,1±2,04	31,6±4,08

Değerler ortalama ± SD cinsinden verilmiştir.

İnfiltrasyonlardan örnek almak için kullanılan KM-BAL kateterinin, akciğer grafisinde ne tarafa yönlendiğine bakıldı. Buna göre olguların %81,1'inde (n=30) kateterin sağ akciğere yönlendiği, %18,9'unda (n=7) sol akciğere yönlendiği tespit edildi.

Bu veriler doğrultusunda infiltrasyon yeri ile PA akciğer grafisinde KM-BAL kateterinin ilerletildiği taraf arasındaki ilişki incelendiğinde sol tarafta infiltrasyon tespit edilen 2 hastada kateterin sağ tarafa yönlendiği, sağ tarafta infiltrasyon tespit edilen toplam 22 hastadan 18'inde kateterin sağa ilerlerken, 4'ünde sola ilerlediği, bilateral infiltrasyon olan 13 olgunun ise 10'unda kateterin sağa ilerlediği tespit edildi.

Bu çalışmada KM-BAL kateterlerinin infiltrasyon olan akciğer alanına ilerletilmesi planlandı ancak hastaların anatomik özellikleri ile ilişkili olarak BAL kateterleri 6 hastada istenen infiltrasyon alanına ilerletilemedi. Bu hastalardan alınan BAL kültürlerinin 5'inde örnekleme infiltrasyon alanından yapılmamış olmasına rağmen üreme tespit edildi.

#### *Eşik eden enfeksiyon ve antibiyoterapi*

Hastalar çalışmaya dahil edildikleri anda akciğer ve/veya herhangi bir başka odakta enfeksiyon varlığı değerlendirildi. Buna göre hastaların %29,7'sinde (n=11) çalışmaya kabul edildiği anda herhangi bir odakta enfeksiyon vardı. Çalışmaya kabul edildiklerinde kullandıkları antibiyotik sayısı incelendiğinde ortalanca olarak 2 (0-9) adet antibiyotik kullandıkları tespit edildi.

#### *Skorlamalar ve laboratuvar sonuçları*

Hastaların çalışmaya kabul edildikleri gün hesaplanan CPIS, APACHE II, SOFA, VAP-PIRO değerleri Tablo III.'de verilmiştir.

Hastaların çalışma anında yüksek CRP ve PCT değerleri ve düşük HDL değerlerine sahip oldukları görüldü (Tablo III).

**Tablo III.** Hastaların hastalık ciddiyet ve pnömoni skorlamaları; ve laboratuvar parametreleri.

APACHE II	16 (5-35)
SOFA	7 (2-19)
CPIS	6 (2-10)
VAP-PIRO	2 (0-7)
Lökosit sayısı/mm <sup>3</sup>	11,8±7,2
Laktat (mmol/L)	1,6 (0,2-11,5)
CRP (mg/L)	139,7±80,8
Prokalsitonin (ng/mL)	1,7 (0,08-70,1)
HDL (mg/dL)	20,2 ±9,1

Değerler ortalama±SD ve ortanca (minimum-maksimum) cinsinden verilmiştir.

Kısaltmalar: CRP: C-reaktif protein; HDL: high density lipoprotein (yüksek dansiteli lipoprotein)

#### *Mikrobiyolojik kültür sonuçları*

Çalışmaya dahil edilen 37 hasta değerlendirildiğinde 9 hastada hem ETA'da hem de KM-BAL'da üreme saptanırken, çalışmaya dahil edilen örneklerin 14'ünde hiçbir üreme olmadı. Üreme olan hastaların 7'sinde ETA ve KM-BAL'da eşik değerde aynı mikroorganizmanın ürediği, 6 hastada ise KM-BAL'da üreme olmasına karşın ETA'nın negatif olduğu ve KM-BAL'ında üreme olan bir hastanın ise trakeal aspiratının teknik nedenlerle değerlendirilemediği saptandı. Öte yandan ETA'da üreme olan 6 hastanın KM-BAL'da üreme tesbit edilmedi. Endotrakeal aspiratta üreme olan bir hastanın KM-BAL örnekleme teknik nedenlerden dolayı değerlendirilemedi (Şekil 3).

Bu örneklerin KM-BAL ve ETA örnekleri üreme açısından birbirleri ile karşılaştırıldıklarında KM-BAL'da üreme olan olguların %30'unda (n=6) ETA'da üreme saptanmazken, ETA'da üreme olan olguların da %40'ında (n=6) KM-BAL'da üreme saptanmadı. Bronkoalveoler lavaj ile ETA arasındaki uyum, kappa uyum analiziyle incelendiğinde kappa değeri 0,3 olarak bulundu. Buna göre aralarındaki uyum kabul edilebilir olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ETA'larında eşik değer ve üzerinde üreme olan 16 hastanın 5'inde kültürde birden fazla mikroorganizma izole edildi. Öte yandan hastaların KM-BAL'larında eşik değer ve üzerinde üreme olan 16 hastanın 3'ünde kültürde birden fazla mikroorganizma izole edildi.

Endotrakeal aspirat ve BAL kültürlerinde üreme olup olmamasına göre aynı örneklerin raporlanma saat-

leri incelendi. Endotrakeal aspiratta üreme olmadığında raporlanma saati 45,2±18,9 saat olarak belirlendi. Bronkoalveoler lavajda üreme olmadığında ise raporlanma saati 60,5±20,5 saat olarak belirlendi. Her ikisinde de üreme olmadığında trakeal aspirat sonuçlarının daha önce raporlandığı ancak aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi (p=0,84).

Endotrakeal aspiratta üreme olduğunda raporlanma saati 73±28,33 saat olarak belirlendi. Bronkoalveoler lavajda üreme olduğunda ise raporlanma saati 50,7±10,1 saat olarak belirlendi (p=0,05). Klinik olarak düşünüldüğünde bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu düşünüldü.

Klinik pulmoner enfeksiyon skoru KM-BAL'daki üreme ile karşılaştırıldığında CPIS≥6 olan örneklerin %47,8'inde (n=11) KM-BAL'da üreme saptanırken, CPIS≥6 olan olguların %38,5'inde (n=5) üreme saptandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla beraber CPIS≥6 olmasının klinik olarak VİP gelişmesinde bir prediktör olabileceği görüşünü desteklemekteydi.

CPIS≥6 olmasının BAL'daki üremeyi tespit etmedeki duyarlılığı %68,8, seçiciliği %40, pozitif tahmini değeri %47,8 negatif tahmini değeri %61,5 olarak hesaplandı.

BAL'da üreme açısından risk faktörü olabilecek parametreler; yoğun bakım öncesi hastanede kalış süresi, örnekleme öncesi kullanılan antibiyotik sayısı, invaziv mekanik ventilatör süresi, lökosit sayısı, CRP, prokalsitonin değerleri, laktat, HDL değerleri, APACHE II, SOFA ve CPIS skorları üreme sonuçları ile karşılaştırıldı. Ancak bu parametreler ile BAL'da üreme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (Tablo IV).

**Tablo IV. Bronkoalveoler lavajda üreme varlığı ile ilişkiler.**

Takip parametreleri	BAL'da üreme var	BAL'da üreme yok	P değeri
Yoğun bakım öncesi hastanede kalış süresi	3,5 (0-55)	4,5 (0-34)	AD
Örnekleme öncesi kullanılan antibiyotik sayısı	2(0-4)	2(0-9)	AD
Örnekleme öncesi uygulanan mekanik ventilatör süresi	20(3-75)	13(4-111)	AD
Lökosit sayısı/mm <sup>3</sup>	12,2±6,6	11,4±8,1	AD
CRP (mg/L)	161,9±75,2	117±80,1	AD
Prokalsitonin (ng/mL)	1,8 (0,08-27)	1,3 (0,08-70,1)	AD
APACHE II	14 (8-35)	17,5 (5-35)	AD
SOFA	7 (2-19)	6,5 (2-14)	AD
CPIS	6,5 (4-10)	6 (2-10)	AD
VAP-PIRO	2 (0-4)	2 (0-7)	AD
Laktat (mmol/L)	1,7 (0,2-11,5)	1,5 (3-7)	AD
HDL (mg/dL)	19,6±8,8	20±9,8	AD

AD: anlamlı değil. CRP: C-reaktif protein; HDL: high density lipoprotein (yüksek dansiteli lipoprotein). Değerler ortalama±SD ve ortanca (minimum-maksimum) cinsinden verilmiştir.

### Klinik sonuç

Çalışma bitiminde 37 hastanın 6'sının YB tedavileri, 3'ünün de YB sonrası hastanedeki tedavileri devam etmekteydi. Otuzbir hastanın YB'da kalış süreleri 17 (3-111) gün olarak tespit edildi. İnvaziv mekanik ventilasyon süreleri 14 (3-111) gün, noninvaziv mekanik ventilasyon süreleri ise 1 (0-17) gün olarak tespit edildi. Hastaların YB ve hastane taburculuk sonuçları incelendi ve Tablo V'de gösterildi. Hastaların hastanede toplam kalış süresi ortalama 39,6±26,8 gün olarak tespit edildi.

**Tablo V. Yoğun bakım ve hastane sonuçları**

Yoğun bakım sonuç (%)		
	Eve	6,5 (n=2)
	Başka bir yoğun bakıma	9,7 (n=3)
	Servise	22,6 (n=7)
	Ex	61,3 (n=19)
Hastane sonuç (%)		
	Taburcu	28,6 (n=8)
	Ex	71,4 (n=20)

### TARTIŞMA

Bu çalışmada, KM-BAL'ın VİP şüphesi olan hastalarda ETA kantitatif kültürü ile uyumu ve KM-BAL işleminin teknik özellikleri araştırıldı. Bu çalışmanın sonuçları, kör korunmuş teleskopik yöntemin basit, emniyetli ve uygulanabilir bir yöntem olduğunu ve ETA kantitatif kültürü ile KM-BAL kantitatif kültürü arasında kabul edilebilir uyum olduğunu gösterdi. Ancak, kateterin özellikle entübe hastalarda istenen akciğer alanına yönlendirilemediği, genellikle sağ akciğere yerleştiği ve

kateterin ilerletilmesi sırasında dirençle karşılaşma mesafesinin değişken olduğu da saptandı.

Ventilatör ilişkili pnömoni invazif mekanik ventilasyonun ciddi komplikasyonlarından biridir ve mortalitesinin bazı eski çalışmalarda %81 kadar yüksek olabileceği bildirilmektedir (19-21). Klinik tanıda kullanılan belirti ve bulgularının hiçbiri VİP tanısında duyarlı ve özgül değildir (22). Klinik VİP şüphesinin güvenilirliğinin az olmasından dolayı tanının radyolojik ve özellikle de mikrobiyolojik veriler ile doğrulanması önerilmektedir (2,23). Mekanik olarak ventile edilen hastalarda pek çok klinik durum pnömoninin klinik belirti ve bulgularını taklit edebilir veya pnömoninin klinik belirti ve bulgularını gizleyebilir. Ateş, akciğer grafisinde pulmoner infiltratlar, sekresyon artışı ya da sekresyonun karakterinin değişmesi gibi pnömoni bulguları mekanik ventilasyon yapılan hastalarda sadece tanıdan şüphe edilmesini sağlar ve kesin tanıyı koydurtmaz (22,24). Fagon ve ark. mekanik ventilasyon yapılan hastalarda klinik, laboratuvar veya radyolojik bulguların hiçbir kombinasyonunun hangi hastanın VİP'i olduğunu göstermede yeterli olmadığını göstermiştir ve hastalarda pulmoner infiltrat ve pürülan trakeal aspirat olmasının hastaların çoğunda bakteriyel pnömoni varlığını göstermediğini öne sürmüşlerdir (25,26). Bu çalışmanın sonuçları da Fagon ve ark.'nın çalışmasının sonuçları ile uyumlu olarak klinik olarak tanı konmuş 37 VİP epizotunun sadece 16'sının KM-BAL kantitatif kültürünün  $\geq 10^4$  kob/mL olması ile mikrobiyolojik olarak onaylanan kesin VİP olduğunu göstermektedir. Çalışmanın sonuçları benzeri şekilde klinik VİP şüphesi olan hastalarda ETA'nın mikrobiyolojik incelenmesi sonucu hastaların ancak yarısından azında mikrobiyolojik olarak kanıtlanan VİP olduğunu ortaya koymaktadır. Benzer şekilde bu çalışmanın sonuçları, çalışma yapıldığı anda antibiyotik kullanan bu hastalarda KM-BAL'daki üreme ile yoğun bakım öncesi hastanede kalış süresi, lökosit sayısı, CRP, prokalsitonin değerleri, laktat, HDL değerleri, APACHE II, SOFA ve CPIS skorları ve klinik enfeksiyon bulguları arasında herhangi bir ilişki olmadığını da göstermektedir. Antibiyotik tedavisi örneklerdeki bakteri miktarını etkileyebilir ve yalancı-negatif kültür sonuçlarına neden olabilir. Örneklemeden önce antibiyotik alan hastalarda testin duyarlılık ve özgüllüğü azalabilir (22,25,27). Bu çalışmanın yapıldığı tüm hastalar çalışma sırasında çeşitli nedenler ile antibiyoterapi alan ve çalışmayı yapabilmek için antibiyoterapiye ara verilmesinin uygun olmadığı düşünülen hastalardı. Üstelik 37 hastanın 10'u akciğer dışındaki diğer bazı bölgelerde de üremeleri olduğu saptanan hastalardı. Antibiyotik kullanan hastalarda enfeksiyon için öngörülen eşik değer koloni sayısının daha

düşük tutulmasını öngörenler olsa da bu çalışmada kör mini BAL ve ETA eşik değerleri standart eşik değer olarak önerilen değerler olarak kabul edildi.

Klinik ve radyolojik pnömoni bulgularının VİP tanısında özgüllük ve duyarlılıklarının düşük olması nedeni ile genellikle kolonizasyonla enfeksiyonun ayırımında kantitatif kültür pozitifliği dikkate alınır. Ventilatör ilişkili pnömonide enfeksiyon ve etkenin saptanmasına yönelik tanısal örnekleme yönteminin belirlenmesi için çeşitli çalışmalar yapılmış ve solunum yolu örneği alınmasında çeşitli bronkoskopik ve nonbronkoskopik yöntemler kullanılmıştır. Ventilatör ilişkili pnömoni klinik şüphesinde bronkoskopik yöntemlerin tanısal değeri yoğun olarak araştırılmıştır (21,22,25,26). Bu çalışmaların sonuçları çelişkili olmakla beraber mikrobiyolojik tanının genel olarak invazif yöntemlerle yapılmasının daha güvenilir olduğu kanısı hakimdir. Bununla beraber genel olarak rutinde tüm dünyada, yoğun bakım ünitelerinde, solunum yollarının sekresyonlarının mikrobiyolojik analizinde ETA ve ETA'nın kantitatif kültürü kullanılması olağandır. Yöntem teknik beceri ve özel aygıt kullanımı gerektirmez, ucuzdur ve hepsinden önemlisi tekrarlanması kolaydır. Bununla beraber bu çalışmada da saptandığı gibi duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Bu çalışmada endotrakeal aspiratın, KM-BAL'daki üremeyi %60 duyarlılık, %70 özgüllük, %60 pozitif tahmini değer, %70 negatif tahmini değer ile tahmin ettirebildiği ve pozitif ETA için eşik değer  $10^5$  kob/mL alındığında KM-BAL ile yani daha distal hava yolu örnekleme ile uyumunun kabul edilebilir olduğu saptanmıştır. Bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Jourdain ve ark. ETA'nın VİP şüphesi olan hastalarda değerinin sınırlı olduğunu ve bronkoskopik korunmuş fırçalama örnekleri ile sadece %40 oranda uyduğunu bildirmektedir (28). Buna karşı Wermert ve ark. tarafından BAL, bronkoskopik KF ve ETA'nın karşılaştırıldığı hayvan çalışmasında, biyopsi materyelinin kantitatif kültürü dikkate alındığında ETA'nın doğru patojenin saptanmasında en yüksek (%94) doğruluğa sahip olduğu saptanmıştır (29). Bronkoskopik korunmuş fırçalama (KF) ve ETA'nın kantitatif kültürlerini kıyaslayan Marquette ve ark. da ETA için 106 kob/mL'yi eşik değer olarak aldıklarında KF ve ETA arasında yüksek derecede (%84.6) uyuma olduğunu saptamışlardır (30). Benzer şekilde Wood ve ark.'nın ETA, kör bronşial fırçalama, bronkoskopik BAL ve bronkoskopik KF'nin mikrobiyolojik uyumunu karşılaştırdıkları çalışmalarında kappa analizi ile uyumu kötü, kabul edilebilir, orta, iyi ve çok iyi olarak derecelendirmişler ve ETA ve BAL, kör bronşial fırçalama ve BAL arasında orta derecede uyum olduğunu, ETA ile tanıda standartlardan biri olarak kabul edilen bronkoskopik

KF arasında kabul edilebilir uyum olduğunu saptamışlardır (31). Bu çalışma eşik değerde üreyen mikroorganizmaların uyumunu da araştıran ilk çalışma olması nedeni ile özel önem taşımaktadır (31). Başka bir çalışmada Wu ve ark. da ETA kültürlerinin, VİP şüphesi olan hastalarda, KF ve BAL ile uyumlu olduğunu saptamıştır (32).

Son yıllarda bronkoskopik tekniklerin invazif doğası, her yerde yapılamaması ve maliyetinin yüksek olmasından dolayı nonbronkoskopik yöntemler ve bunlar arasında da bizim kullandığımız korunmuş teleskopik kateter kullanımı giderek daha fazla ilgi çekmektedir. Distal hava yolları örneği, bir fırça içeren kör korunmuş fırça veya distalde wedge'leyen bir kateter aracılığı ile bu çalışmada olduğu gibi mini BAL yapılması ile toplanarak kültüre yollanabilir (22,31,33-35). Kateter lokalizasyonu değerlendirildiğinde, bu çalışmanın sonuçları, KM-BAL kateterlerinin özellikle entübe hastalarda büyük oranda sağ akciğere yerleştiği, trakeotomili hastalarda sola gitme olasılığının daha yüksek olduğu, yeterli örnek toplanması için gereken instilasyon hacimlerinin değişken olduğu ve tekniğin herhangi bir komplikasyona yol açmaksızın uygulanabildiğini de göstermektedir.

Bronkoskopik yöntemler hem trakeobronşial ağacın incelenmesine hem de örneklerin lezyonun olduğu bronşial segmentten alınmasına olanak sağlarlar. Kör yöntemlerin kullanılması ise bu mümkün olamamaktadır. Nitekim bu çalışmada da teleskopik kateter entübe veya trakeotomili hastalarda genellikle sağ akciğere yerleşmiştir. Tüm hastalar ele alındığında BAL kateterinin ilerlediği taraf %81,1 sağ akciğerdi. Bacakoğlu ve ark. yaptığı çalışmada da bu oran %67.7 bulunmuştur (36). Kör BAL'ın istenen bronşial segmente yerleşmemesi önemli bir dezavantaj gibi görünse de otopsi çalışmaları mekanik ventilasyon yapılan hastalarda gelişen pnömoninin genellikle diffüz olduğunu göstermektedir (37). Bu çalışmada infiltrasyon tarafı ile KM-BAL kateterinin ilerlediği taraf arasındaki ilişkiye bakıldığında ise 6 hastada infiltrasyon tarafından örnek alınamamasına rağmen 5 hastanın KM-BAL kültüründe üreme tespit edilmiştir. Bronkoskopik ve kör yöntemlerin karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda bu yöntemler arasında iyi bir korelasyon olduğu saptanmış olsa da diğer bazı çalışmalarda infiltratların sadece sol akciğerde ya da üst loblarda olması halinde bu korelasyonun azaldığı saptanmıştır (38).

Bu çalışmanın sonuçları VİP tanısında tüm dünyada yaygın olarak kullanılan ETA kültürünün teleskopik kateter ile daha distal hava yollarından alınan solunum sekresyonları kültürü (BAL) ile uyumlu olduğunu ve VİP tanısında kullanılabileceğini göstermektedir. Buna ek olarak çalışmanın sonuçları, VİP tanısında solunum yolları sekresyonlarının mikrobiyolojik analizinde, bir

korunmuş teleskopik kateter aracılığı ile yapılan kör BAL kültürünün de herhangi bir komplikasyona yol açmaksızın, çok fazla deneyim gerektirmeksizin, 24 saat boyunca yapılabilen bir yöntem olduğunu göstermektedir. Öte yandan, bronkoskopik yöntemlerden daha ucuz olan bu yöntemin kateterin daha çok sağ bronşial sisteme yerleşmesi nedeni ile istenen bronşial sistemden örnek alınamaması gibi bir dezavantajının olduğu unutulmamalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R, CDC, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee: Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. MMWR Recomm Rep 2004; 53: 1-36.
2. 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.
3. Anand N, Kollef MH: The alphabet soup of pneumonia: CAP, HAP, HCAP, NHAP, and VAP. Semin Respir Crit Care Med 2009; 30: 3-9.
4. Langer M, Cigada M, Mandelli M, Mosconi P, Tognoni G: Early onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units. Intensive Care Med 1987; 13: 342-346.
5. Chastre J, Fagon JY: Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 867-903.
6. Torres A, Ferrer M, Badia JR: Treatment guidelines and outcomes of hospital acquired and ventilator-associated pneumonia. Clin Infect Dis 2010; 51: 48-53.
7. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, ve ark.: 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: 639-644.
8. Esen S, Leblebicioğlu H: Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: a multicentre 1-day point prevalence study. Scand J Infect Dis 2004; 36: 144-148.
9. Rosenthal VD, Maki DG, Salomao R, ve ark.: International Nosocomial Infection Control Consortium. Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. Ann Intern Med 2006 17; 145: 582-591.
10. Rosenthal VD, Maki DG, Jamulitrat S, ve ark.: International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003-2008, issued June 2009. Am J Infect Control. 2010; 38: 95-104.
11. Leblebicioğlu H, Rosenthal VD, Arıkan OA, ve ark.: Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). J Hosp Infect. 2007; 65: 251-257.
12. Cocanour CS, Ostrosky-Zeichner L, Peninger M, ve ark.: Cost of a ventilator-associated pneumonia in a shock trauma intensive care unit. Surg Infect (Lachmt) 2005; 6: 65-72.



13. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S: Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med* 2005; 33: 2184-2193.
14. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, ve ark.: VAP Outcomes Scientific Advisory Group. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002; 122: 2115-2121.
15. Muscedere JG, Martin CM, Heyland DK: The impact of ventilator-associated pneumonia on the Canadian health care system. *J Crit Care* 2008; 23: 5-10.
16. Bassi GL, Ferrer M, Saucedo LM, Torres A: Do guidelines change outcomes in ventilator-associated pneumonia?. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23: 171-177.
17. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH: Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122: 262-268.
18. Alvarez-Lerma F: Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 1996; 22: 387-394.
19. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C: Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94: 281-288.
20. Woske HJ, Roding T, Schulz I, Lode H: Ventilator-associated pneumonia in a surgical intensive care unit: epidemiology, etiology and comparison of three bronchoscopic methods for microbiological specimen sampling. *Crit Care* 2001; 5: 167-173.
21. 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: 377-382.
22. Papazian L, Thomas G, Garbe L, ve ark.: Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Crit Car Med* 1995; 152: 1982-1991.
23. Rotstein C, Evans G, Born A, ve ark.: Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2008; 19: 19-53.
24. Rennard SI, Ghafouri M, Thompson AB, ve ark.: Fractional processing of sequential bronchoalveolar lavage to separate bronchial and alveolar samples. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 208-217.
25. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, ve ark.: 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: 110-116.
26. Fagon JY, Chastra J, Hance AJ, Domart Y, Trouillet JL, Gibert C: Evaluation of clinical judgment in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* 1993; 103: 547-553.
27. Souweine B, Veber B, Bedos JP, ve ark.: Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med* 1998; 26: 236-244.
28. Jourdain B, Novara A, Joly-Guillou ML, ve ark.: Role of quantitative cultures of endotracheal aspirates in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care* 1995; 152: 241-246.
29. Wermert D, Marquette CH, Copin MC, ve ark.: Influence of pulmonary bacteriology and histology on the yield of diagnostic procedures in ventilator-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 139-147.
30. Marquette CH, Georges H, Wallet F, ve ark.: Diagnostic efficiency of endotracheal aspirates with quantitative bacterial cultures in intubated patients with suspected pneumonia. Comparison with the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 138-144.
31. Wood AY, Davit AJ 2nd, Ciraulo DL, ve ark.: A prospective assessment of diagnostic efficacy of blind protective bronchial brushings compared to bronchoscope-assisted lavage, bronchoscope-directed brushings, and blind endotracheal aspirates in ventilator-associated pneumonia. *J Trauma* 2003; 55: 825-834.
32. Wu CL, Yang DLe, Wang NY, Kuo HT, Chen PZ: Quantitative culture of endotracheal aspirates in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia in patients with treatment failure. *Chest* 2002; 122: 662-668.
33. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM: Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1121-1129.
34. Mentec H, May-Michelangeli L, Rabbat A, Varon E, Le Turdu F, Bleichner G. Blind and bronchoscopic sampling methods in suspected ventilator-associated pneumonia. A multicentre prospective study. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1319-1326.
35. Marik PE, Brown WJ: A comparison of bronchoscopic vs blind protected specimen brush sampling in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1995; 108: 203-207.
36. Bacakoğlu F, Uysal F, Başoğlu Ö, Aydemir Ş, Arda B. Ventilatör ilişkili pnömonide non-bronkoskopik mini-BAL'in tanısal değeri. *Solunum* 2007; 9: 139-146.
37. Torres A, el-Ebiary M, Padró L, ve ark.: 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.
38. Rodriguez de Castro F, Violan JS, Penate AL: Invasive versus noninvasive techniques for diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Clin Pulm Med* 2002; 9: 198-205.