

# Kapalı ve Açık Aspirasyon Sistemi Uygulamasının Ventilatörle İlişkili Pnömoni Gelişimine Etkisi

Ayşe Yıldırım<sup>1</sup>, M. Bülent Ertuğrul<sup>2</sup>, Serkan Öncü<sup>3</sup>, Pınar Ay<sup>4</sup>, Özkan Akıncı<sup>1</sup>, A. Atahan Çağatay<sup>2</sup>, Cemalettin Ertekin<sup>5</sup>, Haluk Eraksoy<sup>2</sup>, Nahit Çakar<sup>1</sup>

**Özet:** Bu çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi acil cerrahi yoğun bakım biriminde Ocak 2000-Mart 2002 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışma prospektif ve randomize olarak planlanmıştır. Çalışmaya en az 48 saat mekanik ventilasyon desteği uygulanmış olan 130 yoğun bakım hastası dahil edilmiştir. Bunlardan 65'ine kapalı aspirasyon sistemi (Trach Care® Closed Suction System, Ballard Medical Products, Midvale, UT, USA) (Grup 1) geri kalan hastalara da açık aspirasyon sistemi (Grup 2) uygulanmıştır. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, APACHE II, Glasgow koma skoru, SOFA skorları açısından fark bulunmamış, ancak ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) gelişme insidansı ve mekanik ventilatörde kalış süreleri karşılaştırıldığında Grup 2'de Grup 1'e göre VİP insidansı yüksekliğinin (%38.5'e %10.7,  $p<0.001$ ) ve mekanik ventilatörde kalış süresi uzunluğunun (11.5+7.8 gün'e 7.5+4.7 gün,  $p=0.002$ ) istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Grup 1'de VİP gelişen 7 hastanın endotrakeal aspirat (ETA)'larının 6'sında metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), 1'inde metisiline duyarlı *S.aureus*, grup2'de VİP gelişen 25 hastanın ETA'larının 5'inde MRSA, 3'ünde metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok, 8'inde *Acinetobacter spp.*, 6'sında *Pseudomonas aeruginosa* ve 3'ünde de *Klebsiella pneumoniae* izole edildi. Sonuç olarak kapalı aspirasyon sistemi kullanılan hastalarda VİP gelişme insidansı anlamlı olarak daha düşüktü, ancak aynı hastaların tümünde VİP etkeninin *S.aureus* bulunması ve bunların 1'i dışında diğerlerinin tümünde etken olarak MRSA izole edilmesi anlamlı bulundu.

**Anahtar Sözcükler:** Ventilatörle ilişkili pnömoni, kapalı aspirasyon sistemi, etken bakteri.

**Summary:** Impact of closed and open suction system usages on the development of ventilator-associated pneumonia. The study was conducted in the emergency surgery intensive care unit (ICU) in Istanbul Medical Faculty Hospital between January 1, 2000 and March 31, 2002. A total of 130 patients admitted to the ICU requiring mechanical ventilation support (MVS) for more than 48 hours were included in the study. The study was designed as a prospective and randomized study. Closed tracheal suction system (Trach Care® Closed Suction System, Ballard Medical Products, Midvale, UT, USA) was used in 65 patients (Group 1) and open suction system in the rest of the patients (Group 2). There was no statistically significant difference according to age, sex, APACHE II score, Glasgow coma scale, SOFA score between the two groups. On the other hand, in Group 2 duration of MVS was greater (11.5 + 7.8 days vs. 7.5 + 4.7 days,  $p= 0.002$ ) and the incidence of ventilator-associated pneumonia (VAP) was greater (38.5% vs. 10.7%,  $p < 0.001$ ) than in group 1. The distribution of bacteria among 7 Group 1 patients who were diagnosed as VAP by the quantitative cultures of endotracheal aspiration were methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in 6 patients and methicillin-susceptible *S.aureus* in 1 patient. In group 2, 25 patients were diagnosed as VAP by the same technique and the distribution of bacteria were MRSA in 5 patients, methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci in 3 patients, *Acinetobacter spp.* in 8 patients, *Pseudomonas aeruginosa* in 6 patients and *Klebsiella pneumoniae* in 3 patients. In conclusion, closed suction system was associated with a higher incidence of VAP compared with open suction system. In all patients receiving closed suction system, it is interesting that only *S.aureus*, particularly MRSA was isolated as the causative bacteria of VAP.

## Giriş

Alta yatan ciddi hastalıklar ve yapılan invazif girişimler nedeni ile yoğun bakım birimindeki hastalarda hastane infeksiyonu gelişme riski oldukça yüksektir. Yoğun bakım birimlerinde özellikle mekanik ventilatör desteği (MVD) uygulanan hastalarda gö-

rülen hastane infeksiyonlarının %35-45'i pnömonidir ve ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) yoğun bakım birimlerinde görülen en sık hastane infeksiyonudur (1). VİP intübasyon ve mekanik ventilatör desteğinin bir komplikasyonu olarak gelişir. Bu hastalarda endotrakeal tüp VİP gelişiminde önemli rol oynar. Tüpi kendi-

(1) İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

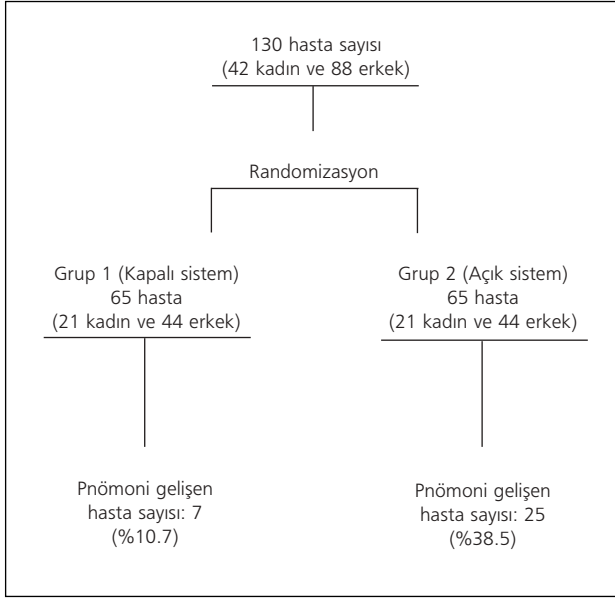
(2) İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

(3) Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın

(4) İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

(5) İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (30 Mart-3 Nisan 2003)'nde bildirilmiştir.



Şekil 1. Hasta dağılımları ve pnömoni oranları.

si üst hava yolu savunma mekanizmalarını ortadan kaldırır ve şişirilmiş durumdaki manşet, çok farklı patojenleri içeren orofaringeal salgıların birikmesine, sonuçta da şişirilmiş manşeti aşır distal hava yollarına ulaşmasına olanak sağlar ve buna ek olarak bu tüp, kendi üzerinde bir biyofilm tabakasının oluşması için kalıp görevi yapar (2). Bu nedenle, intübe edilen hastalarda pnömoni insidansı 4-21 kat artmaktadır ve hastaya endotrakeal intübasyon veya trakeostomi aracılığı ile MVD'ye başladıktan 48 saat sonra gelişen pnömoni, VİP olarak adlandırılır (3-5). Pnömoniyi neden olan mikroorganizmalar orofaringeal sekresyonların aspirasyonu, kontamine aerosollerin inhalasyonu, hematojen yayılım (nadir) ve gastrointestinal sistemden bakteriyel translokasyon ile alt solunum yollarına ulaşır (6). VİP gelişiminde önemli rol oynayan orofaringeal salgıların aralıklı aspirasyonu gerekmektedir. Bu amaçla günümüzde kapalı aspirasyon sistemi (KAS) ve açık aspirasyon sistemi (AAS) olmak üzere iki tür aspirasyon sistemi bulunmaktadır.

Çalışmamızda acil cerrahi yoğun bakım birimine (ACYBB) yatırılıp intübe edildikten sonra mekanik ventilatör desteği (MVD) uygulanmış hastalarda kapalı ve açık aspirasyon sisteminin VİP gelişimine etkisi araştırılmıştır.

#### Yöntemler

Ocak 2000-Mart 2002 tarihleri arasında ACYBB'de yatan hastalardan en az 48 saat MVD uygulanan ve bu süre içinde alınan ilk endotrakeal aspiratta (ETA) üremesi olmayan 130 hasta prospektif ve randomize olarak incelemeye alındı. MVD süresi 48 saatten kısa olan, MVD öncesinde, pnömonisi saptanan veya ETA'da üremesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan tüm hastalar orotrakeal olarak intübasyon tüpü (Portex®, Kent, UK) ile intübe edildikten sonra mekanik ventilatöre (Servo 900 C® Siemens, Eleme, Sweden) bağlandı. Solunum devresi olarak Europe Medical Macrovent Respiratory Circuit® (Rusch, Kermen, Germany) kullanıldı. Solunum devresi ile intübasyon tüpü arasında ısı ve nem tutucu filtreler (SIMS Portex®,

Kent, UK) yerleştirildi. Randomizasyona uygun olarak 65 hastaya KAS (Trach Care® Closed Suction System, Ballard Medical Products, Midvale, UT, USA) (Grup 1) takılırken diğer 65 hastaya bu sistem takılmadı (Grup 2). Hastalarda solunum devreleri ve ısı ve nem tutucu filtreler gerektiği zaman değiştirildi. Tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, yoğun bakım birimine yatış nedeni kaydedildi. MVD'ye başlandığında hastaların Glasgow koma skoru (GKS), APACHE II skoru ve SOFA skoru belirlendi. Hastalar mekanik ventilasyon sonlandırıldıktan 48 saat sonrasına kadar izlendi.

**VİP tanı ölçütleri:** VİP tanısı akciğer grafisinde önceden var olmayan, yeni bir infiltrasyonun ortaya çıkması ile birlikte aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin olması ile konuldu: [1] Ateş (> 38.3°C) veya hipotermi (< 36°C), [2] Trakeal sekresyonun miktarının ve pürülansının artması, [3] Lökosit > 12 000/mm<sup>3</sup> veya < 4000/mm<sup>3</sup> olması, [4] PaO<sub>2</sub>'de belirgin azalma, [5] Kantitatif ETA kültüründe 10<sup>5</sup> cfu/ml'nin üzerinde etken mikroorganizmanın üretilmesi (7-9).

**Mikrobiyolojik işlem:** Hastalardan alınan ETA örnekleri 0.01 ml'lik özeler ile koyun kanlı agar ve MacConkey agarına ekim yapıldıktan sonra, etüvde 24-48 saat 35°C'de inkübe edildi. Koyun kanlı agar ve MacConkey agarında üreyen infeksiyon etkeni bakteriler, Gram yöntemi ile boyandıktan sonra Gram-negatif çomaklar dekstroz, laktoz, sukroz fermentasyonu, sitrat kullanımı, hareket, indol yapımı, üreaz, ornitin dekarboksilaz aktivitesi ve oksidaz reaksiyonu özelliklerine göre; Gram-pozitif küme yapan koklar katalaz yapımına göre stafilokok olarak belirlendikten sonra ise koagülaz yapımına bakılarak adlandırıldı. Kan kültürleri için üremeyi sinyal ile saptayan Bact/Alert® (Organon Teknika, Durham, NC, USA) sistemi kullanıldı. Ateşi 38.3°C üzerinde olan hastalardan üçer şişe kan kültürü alındı ve en az iki şişede aynı etkenin üretilmesi kan kültürü olumluluğu olarak değerlendirildi. Antibiyotik duyarlılık testleri NCCLS M2-A7 ve M100-S11'de tanımlandığı biçimde disk difüzyon yöntemi ile yapıldı (10,11).

**İstatistiksel analiz:** Tek değişkenli analizlerde nominal de-

Tablo 1. Kapalı (Grup 1) ve Açık (Grup 2) Aspirasyon Sisteminde Yer Alan Hastaların Temel Özellikleri

Özellikleri	Açık Sistem	Kapalı Sistem	P
Yaş	36.8 ± 26.9	40.8 ± 26.3	p > 0.05
Altta yatan hastalık, sayı (%)			
Travma	41 (63.1)	33 (50.8)	p > 0.05
Postoperatif	16 (24.6)	18 (27.7)	
Diğer*	8 (12.3)	14 (21.5)	
APACHE II skoru	13.8 ± 4.9	12.5 ± 5.0	p > 0.05
Glasgow koma skoru	10.7 ± 3.8	11.8 ± 3.4	p > 0.05
SOFA skoru	4.8 ± 2.3	4.6 ± 2.3	p > 0.05
Mekanik ventilasyon süresi	11.5 ± 7.8	7.5 ± 4.7	0.002

**Tablo 2. Pnömoni Gelişen Hastalarda Etkenlerin Dağılımı**

Etken Bakteri	Grup 1 (KAS)		Grup 2 (AAS)	
	ETA <sup>1</sup>	Kan Kültürü	ETA	Kan Kültürü
MRSA*	6	5	5	3
MSSA**	1	1	–	–
MRKNS***	–	–	3	3
<i>Acinetobacter</i> spp.	–	–	8	2
<i>P. aeruginosa</i>	–	–	6	–
<i>K. pneumoniae</i>	–	–	3	1
Toplam	7	6	25	9

<sup>1</sup>Endotrakeal aspirat  
\*Metisiline dirençli *S.aureus*  
\*\*Metisiline duyarlı *S.aureus*  
\*\*\*Metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilkok

ğişkenler için <sup>2</sup> ve gereğinde Fischer testi, sayısal değişkenler için ise t testi kullanıldı. İstatistiksel analiz için p > 0.05 istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

### Sonuçlar

Hastaların yaş ortalaması ± sd: 38.8 ± 26.6 olup, %68'i erkek ve %32'si kadındı. Hastalar ağırlıklı olarak travma (%57) hastalarıydı. Grup 1 ve 2 yaş, cinsiyet, alta yatan hastalık, APACHE II skoru, Glasgow koma skoru ve SOFA skoru açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Ancak grup 1'de MVD süresi ortalama ± sd: 7.5 gün ± 4.7 iken grup 2'de ortalama ± sd: 11.5 gün ± 7.8 idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p= 0.002) (Tablo 1). Çalışmaya alınan tüm hastalar dikkate alındığında VİP gelişme insidansı %25 olarak bulundu. Grup 1'de VİP gelişme insidansı %10.7 (7/65) iken Grup 2'de VİP gelişme insidansı %38.5 (25/65) idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p= 0.001) (Şekil 1). VİP gelişme günü Grup 1'de 8.6 ± 4.2 gün, Grup 2'de 8.6 ± 4.6 gündü ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p > 0.05). Grup 1'de mortalite hızı %31 iken Grup 2'de bu insidans %28 olarak bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p > 0.05).

Grup 1'de VİP gelişen 7 hastanın ETA'larının 6'sında metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), 1'inde metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) etken olarak saptandı. MSSA'nın etken olduğu hastada aynı etken kan kültüründe de saptanırken, MRSA'nın etken olduğu hastalardan 5'inde aynı etken kan kültüründen de izole edildi. Grup 2'de hastaların 5'inde MRSA, 3'ünde metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilkok (MRKNS), 8'inde *Acinetobacter* spp., 6'sında *Pseudomonas aeruginosa*, 3'ünde de *Klebsiella pneumoniae* ETA'lardan izole edildi. Bu grupta 3 hastada MRSA, 3 hastada MRKNS, 2 hastada *Acinetobacter* spp. ve 1 hastada *K.pneumoniae* kan kültürlerinden izole edildi (Tablo 2).

### İrdeleme

İntübe edilen hastalardaki pnömoni insidansı 4-21 kat artmaktadır ve yapılan çalışmalarda VİP insidansı %6-52 arasında değişmektedir (5,12). Richardson ve Rodriguez (13) cerrahi yoğun bakım birimlerinde VİP insidansının %26 ile %40 arasında

değiştiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızın sonucunda KAS uygulanan hastalarda (grup 1) pnömoni gelişme insidansı %10.7, AAS uygulanan hastalarda (grup 2) ise %38.5 olarak bulunmuştur. İki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık vardı. Kelleghan ve arkadaşları (14) yapmış oldukları çalışmada KAS'ın kullanılması ile birlikte diğer infeksiyon kontrol önlemlerinin alınması sonrası 3 yıl içinde VİP insidansında %57'lik bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. Deppe ve arkadaşları (15) ise KAS ile AAS'yi karşılaştırdıkları çalışmada kapalı aspirasyon sisteminin trakeal kolonizasyonda azalmaya yol açtığını, ancak VİP insidansının her iki sistemde de farklı olmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamız sırasında VİP etkenlerini belirlemek amacı ile ETA kültürlerinin kantitatif olarak değerlendirilmesini kullandık (16). VİP etkenlerin belirlenmesinde en önemli tanı araçları bronkoskopik korunmuş fırçalama yöntemi, bronkoalveolar lavaj (BAL) ve ETA kültürleridir (3,16). Bu yöntemler içinde ETA kantitatif kültürleri genellikle diğer invazif tanısal testlerin yerine kullanılabilir. Bu yöntem ucuz ve asgari eğitimli sağlık çalışanlarının da aspirasyon prosedürünü yatak başında uygulamasına olanak verecek kadar kolaydır ve ayrıca bronkoskopik tanı yöntemleri ile arasında iyi bir korelasyon vardır (4,16-19). Ruiz ve arkadaşları (20) VİP'in mikrobiyolojik tanısında ETA ve BAL yöntemini karşılaştırmışlar ve her iki teknik arasında gerek başlangıç tedavisini değiştirme açısından gerek yoğun bakım biriminde yatış süresine ve gerekse mortaliteye etki açısından anlamlı farklılık saptamamışlar, ancak her iki yöntemin maliyetleri karşılaştırıldığında BAL tekniğinin ETA tekniğine oranla 13 kat daha pahalı bir teknik olduğunu ve maliyet açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunduğunu bildirmişlerdir. Yine yapılan çalışmalarda VİP tanısında ETA'nın duyarlılığı %57-88 özgülüğü ise %0-33 olarak bulunmuştur (21, 22).

VİP etkenleri içinde Gram-negatif çomaklar, özellikle non-fermentatif Gram-negatif çomaklar en sık karşılaşılan etkenlerdir (16,17,23-25). Çalışmamızda ise VİP etkenleri içinde stafilkokların öne çıktığı gözlenmektedir. Özellikle Grup 1'de bulunan hastaların tümünde VİP etkeni olarak *S. aureus* bulunması ilgi çekiciydi. MRSA insidansının bu kadar yüksek olması VİP gelişen hastaların yarısından fazlasının travma hastası olmasına bağlanabilir (%57). Bu hastalara yapılan invazif girişimlerin diğer hastalara oranla daha fazla olması MRSA insidansını artırmış olabilir.

Çalışmamızda KAS uygulanan hastalarla AAS uygulanan hastaların MVD süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. AAS uygulanan hastalarda bu süre diğer hasta grubuna göre ortalama 4 gün daha uzundu. Çalışmaya alınan hastaların başlangıç özellikleri ve sonuçtaki mortalite hızlarına bakıldığında her iki grup arasında farklılık olmaması nedeniyle bu süre uzaması AAS uygulanan hastalarda VİP gelişimine bağlı olarak hastaların daha uzun MVD gereksinimi duymasına bağlanabilir.

Sonuç olarak KAS uygulanan hastalarda VİP gelişme insidansı, AAS uygulanan hastalara oranla daha düşük bulunmuştur. Bu da KAS'ın VİP gelişimini önlediğini ortaya çıkarmıştır. Ancak bu hastalarda VİP etkeni olarak yalnız stafilokokların ve özellikle de MRSA'nın olması çalışmamızın dikkat çekici bir yönü olmuştur.

#### Kaynaklar

1. Akalın H. Nozokomiyal pnömoni. Nozokomiyal pnömoni nasıl tedavi edilir? Prognozu belirleyen faktörler nelerdir? *Hastane İnfeksiyon Dergisi* 2001; 5: 241-50
2. Inglis TJJ, Millar MR, Jones JG *et al.* Tracheal tube biofilm as a source of bacterial colonization of the lung. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 2014-18
3. Tabak L. Ventilatorle ilişkili pnömoni. *In: Eraksoy H, Yenen OŞ, eds. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji 2000*. İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Yayınları No.19, 2000: 79-85
4. Grosman RF, Fein A. Evidence-based assessment of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia. Executive summary. *Chest* 2000; 117(4 Suppl 2): S177-81
5. Craven DE, Steger KA. Epidemiology of nosocomial pneumonia. New perspectives on an old disease. *Chest* 1995; 108(Suppl.): S1-16
6. Visnegervalva F, Iyer NG, Hamil RJ. Ventilator-associated pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10: 191-205
7. American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventative strategies: a consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 153: 1711-25
8. Garrard CS, A'Court CD. The diagnosis of pneumonia in the critically ill. *Chest* 1995; 108(Suppl): S17-25
9. 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
10. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Tests*. 7th ed. Approved Standard NCCLS Document M2-A7. Villanova, Pa: NCCLS, 2000
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. Eleventh Informational Supplement. NCCLS Document M100-S11. Villanova, Pa: NCCLS, 2001
12. Akalın H. Yoğun bakım ünitesi infeksiyonları: risk faktörleri ve epidemiyoloji. *Hastane İnfeksiyon Dergisi* 2001;5:5-16
13. Richardson CJ, Rodriguez JL. Identification of patients at highest risk for ventilator-associated pneumonia in the surgical intensive care unit. *Am J Surg* 2000; 179 (Suppl 2A): S8-11
14. Kelleghan SI, Salemi C, Padilla S, McCord M, Mermilliod G, Canola T, Becker L. An effective continuous quality improvement approach to the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Am J Infect Control* 1993; 21(6): 322-30
15. Deppe SA, Kelly JW, Thoi LL, Chudy JH, Longfield RN, Ducey JP, Truitt CL, Antopol MR. Incidence of colonization, nosocomial pneumonia, and mortality in critically ill patients using a Trach Care closed-suction system versus an open-suction system: prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1990;18(12):1389-93
16. Eraksoy H. Hastane kökenli pnömoniler. *Türk Klin Göğüs Hast* 2004; 2(1): 20-31
17. Bergmans DC, Bonten MJ, DeLeeuw PW, Stobbeingh EE. Reproducibility of quantitative cultures of endotracheal aspirates from mechanically ventilated patients. *J Clin Microbiol* 1997; 35(3): 796-8
18. Sanchez-Nieto JM, Tarres A, Garcia-Cordoba F, *et al.* Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 371-6
19. Tores A, Gonzales J, Ferrer M. Evaluation of the available invasive and non-invasive techniques for diagnosing nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 1991; 17: 439-48
20. Ruiz M, Torres A, Ewig S, *et al.* Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 119-25
21. Meyhall CG. Nosocomial pneumonia: diagnosis and prevention. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 427-57
22. San Pedro G. Are quantitative cultures useful in the diagnosis of hospital-acquired pneumonia? *Chest* 2001; 119: 385-90
23. Talon D, Mulin B, Rouger C, *et al.* Risks and routes for ventilator-associated pneumonia with *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 978-8
24. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnant A, *et al.* Ventilator-associated pneumonia caused by potential drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 531-9
25. Rello J, Sa-Borges M, Correa H *et al.* Variation in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 608-13