

Gold Standard for Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia in Centers Without the Possibility of Performing Bronchoscopy: A Cross Sectional Study

Mojtaba Hedayat Yaghoobi¹, Kourosh Kabir², Farshid Rahimi Bashar^{3*}, Abbas Taher³, Maryam Raji³

¹ School of medicine, Alborz University of Medical Sciences, Alborz, Iran

² Department of community medicine, School of medicine, Alborz University of Medical Sciences, Alborz, Iran

³ Anesthesiology and Critical Care Department, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

*Corresponding author: Farshid R. Bashar, Anesthesias and Critical Care Department, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran, Email: fr_rahimibashar@yahoo.com

Abstract

Background and aim: Ventilator-associated pneumonia (VAP) is a common and very serious problem which its early diagnosis and treatment can save the lives of patients. The purpose of the present study was to determine the gold standard for the diagnosis of VAP in centers without the possibility of conducting bronchoscopy.

Methods: In this cross-sectional study, 85 patients hospitalized in the Intensive Care Unit (ICU) of Besat Hospital in Hamadan whom met the inclusion criteria were recruited. The sensitivity and specificity of components and the two criteria of the Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) (pulmonary infiltration, body temperature, white blood cell count, tracheal and blood cultures, and arterial partial fraction of oxygen) and the Serum Procalcitonin Level (SPCL) higher than 0.5ng/ml were calculated as the gold standard.

Results: According to the findings of this study, 72.94% of the patients were male with an age average of 46.94 ± 18.91 years. The frequency of VAP diagnosis was 75.3% by using CPIS, and 56.47% by using SPCL. Considering the combination of the two mentioned criteria as the golden standard, the sensitivity and specificity of the CPIS criteria in the diagnosis of VAP was 97.7% and 95.1%, respectively. The Youden test index was calculated to be 0.889.

Conclusion: To conclude, findings reveal that the introduced golden standard in this study is a reliable method for the diagnosis of VAP in centers without the possibility of performing bronchoscopy.

Keywords: Clinical pulmonary infection score, Procalcitonin, Ventilator-associated pneumonia

استاندارد طلایی تشخیص پنومونی وابسته به دستگاه تهویه مکانیکی در مراکز بدون امکان انجام برونکوسکوپی: یک مطالعه مقطعی

مجتبی هدایت یعقوبی^۱، کوروش کبیر^۲، فرشید رحیمی بشر^{۳*}، عباس طاهر^۳ و مریم راجی^۳

^۱ استادیار بیماری‌های عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، البرز، ایران.

^۲ دانشیار پزشکی اجتماعی، دیپارتمان پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، البرز، ایران.

^۳ گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

نویسنده مسؤل: فرشید رحیمی بشر، گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران. ایمیل: fr_rahimibashar@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: پنومونی وابسته به ونتیلاتور مشکل شایع و بسیار جدی است که تشخیص و درمان زودهنگام آن می‌تواند نجات بخش جان بیماران باشد. هدف از مطالعه حاضر تعیین استاندارد طلایی تشخیص پنومونی وابسته به دستگاه تهویه مکانیکی در مراکز بدون امکان انجام برونکوسکوپی بود.

روش‌ها: در این مطالعه مقطعی ۸۵ بیمار بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان بعثت همدان که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، انتخاب شدند. حساسیت و ویژگی اجزاء و دو معیار نمره بالینی عفونت ریه (اینفیلتراسیون ریه، دمای بدن، تعداد گلبولهای سفید خون، کشت تراشه و خون و فشار سهمی اکسیژن خون شریانی) و سطح سرمی پروکلسی‌تونین بالای ۰/۵ نانوگرم در میلی لیتر بعنوان استاندارد طلایی محاسبه گردید.

یافته‌ها: بیماران از نظر جنسیت ۷۲/۹۴٪ مرد با میانگین سنی $۴۶/۹۴ \pm ۱۸/۹۰$ سال بودند. درصد فراوانی تشخیص پنومونی وابسته به ونتیلاتور با روش نمره بالینی عفونت ریه (۷۵/۳٪) و پروکلسی‌تونین (۵۶/۴۷٪) بود. با در نظر گرفتن ترکیب دو معیار ذکر شده به عنوان استاندارد طلایی، حساسیت و ویژگی معیار نمره بالینی عفونت ریه در تشخیص پنومونی ناشی از ونتیلاتور به ترتیب ۹۷/۷٪ و ۹۵/۱٪ شد. شاخص Youden Test برابر با ۰/۹۲۸ محاسبه شد.

نتیجه‌گیری: نتایج پژوهش حاضر نشان داد که استاندارد طلایی معرفی شده در مطالعه حاضر روشی قابل اعتماد در تشخیص پنومونی وابسته از ونتیلاتور در مراکز بدون امکان انجام برونکوسکوپی می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: نمره بالینی عفونت ریه، پروکلسی‌تونین، پنومونی وابسته به ونتیلاتور

مقدمه

پنومونی وابسته به ونتیلیاتور (Ventilator-associated pneumonia) نوعی از پنومونی اکتسابی بیمارستانی است که از ۴۸ ساعت بعد از شروع تهویه مکانیکی ایجاد می‌شود [۱-۳]. پنومونی ناشی از ونتیلیاتور دومین عفونت شایع بیمارستانی و اولین عفونت شایع در بخش مراقبت‌های ویژه است [۴]. این بیماری مشکل شایع و بسیار جدی بوده که میزان بروز آن ۱۰ تا ۲۵ درصد [۵] و مرگ و میر ناشی از آن ۲۰ تا ۷۰ درصد است [۶]. راه اصلی عفونت ریوی و ایجاد پنومونی وابسته به ونتیلیاتور تجمع و آسپیراسیون ترشحات دهانی حلقی است [۷]. پنومونی ناشی از ونتیلیاتور با افزایش زمان بستری [۸]، افزایش اختلالات شناختی ناشی از طولانی شدن مدت بستری [۹، ۱۰]، افزایش هزینه‌ها [۱۱] و افزایش نیاز به تهویه مکانیکی همراه است [۱۲].

تشخیص پنومونی وابسته به ونتیلیاتور با چالش‌های بسیاری همراه است؛ زیرا علائم بالینی پنومونی در بیماران بستری در بیمارستان دارای حساسیت و ویژگی بالایی نبوده و از طرفی اقدامات تهاجمی از قبیل انجام برونکوسکوپی تضمین کننده تشخیص پنومونی وابسته به ونتیلیاتور نیست اگرچه یکی از بهترین روش‌های تشخیصی است و محققین اعلام کردند که معیار بالینی عفونت ریه روشی مناسب برای تشخیص عفونت وابسته به ونتیلیاتور است [۱۳]؛ Guidry و همکاران در سال ۲۰۱۴ بیان کردند انجام برونکوسکوپی با اهداف تشخیصی و درمانی با بهبود پیامدهای مربوط به عفونت وابسته به دستگاه تهویه مکانیکی همراه نبوده است [۱۴]. Rello و Lisboa در سال ۲۰۰۸ بیان کردند که به منظور افزایش قدرت تشخیص پنومونی وابسته به دستگاه تهویه مکانیکی اطلاعات میکروبیولوژیکال همیشه باید همراه با اطلاعات بالینی کسب شده از بیمار باشد [۱۵].

به طور کلی بیماران بستری در بیمارستان به ویژه بیماران به شدت بدحال تحت تهویه مکانیکی همواره در معرض ابتلا به عوارض ریوی شامل ادم ریوی، آتلکتازی، بیماری ترومبوآمبولی، سندرم دیسترس تنفسی حاد، واکنش‌های افزایش حساسیت و خونریزی در زمینه پنومونی هستند [۱۶، ۱۷]. علائم پنومونی ناشی از ونتیلیاتور اغلب با علائم بالینی مشترک و شایع دیگر همچون تب، لکوسیتوز، اختلال اکسیژناسیون، تغییر در میزان تولید ترشحات ریوی و انفیلتراسیون در رادیوگرافی بروز پیدا می‌کند. این مسئله با این واقعیت همراه است که بسیاری از بیماران در زمان بستری مشکل ریوی دارند که سبب دشواری بیشتر در تفسیر رادیوگرافی و اختلالات اکسیژناسیون می‌شود [۱۸، ۱۹]؛ این مشکلات شامل اسکارهای ناشی از اعمال جراحی قبلی، برونشکتازی، بیماری‌های انسدادی ریه، فیبروز ریوی، در مواردی در بیماران ترومایی کانتیوژن، پارگی‌های خونریزی دهنده ریوی، آسیب‌های استنشاقی یا تلفیقی از این آسیب‌های بافتی است. اغلب بیماران دو یا چند اختلال را با هم داشته که سبب ایجاد سندرم شبه پنومونی می‌شود

[۱۶، ۱۷]؛ تب، لکوسیتوز، سپسیس ناشی از بیماری خارج ریوی (عفونت خونی، عفونت محل عمل، پانکراتیت) می‌تواند همزمان با شرایط ریوی غیر عفونی (آتلکتازی، ادم ریوی، سندرم دیسترس تنفسی حاد) ظاهر شود [۲۰، ۲۱]. پنومونی وابسته به ونتیلیاتور با اتوپسی تنها در دوسوم بیمارانی که در آنها شک به پنومونی وجود دارد، تایید شده است [۲۲، ۲۳].

تایید پنومونی وابسته به ونتیلیاتور به انفیلتراسیون در رادیوگرافی و هر سه علائم لکوسیتوز، تب و ترشحات تنفسی نیاز دارد. وجود این سه علامت ویژگی تشخیص را تا ۹۱٪ افزایش می‌دهد. اقدامات بیشتر در این زمینه شامل کشت مثبت (کشت تراشه) بوده که باعث افزایش ویژگی تشخیص بین ۹۳ تا ۹۹ درصد شده است [۲۴].

مطالعات انجام شده در داخل کشور میزان بروز پنومونی وابسته به ونتیلیاتور را در بیماران بالای ۱۵ سال بستری در بخش‌های مراقبت ویژه بین ۷/۵ تا ۹/۲ درصد بیان کردند [۲۵] اما میزان گزارش شده بروز پنومونی وابسته به ونتیلیاتور در منابع خارجی بین ۱۰-۲۵ درصد است [۲۶] که شاید علت این اختلاف عدم توجه کافی و تشخیص دقیق پنومونی وابسته به ونتیلیاتور در بیماران تحت تهویه مکانیکی در ایران باشد؛ همچنین نوع و سطح مراقبت‌های انجام شده در بخش مراقبت ویژه می‌تواند به طور چشمگیری در روند بهبودی و مراقبتی بیماران بستری در بخش مراقبت ویژه تاثیر داشته باشد [۲۷]. شایع‌ترین عوامل ایجاد کننده پنومونی وابسته به ونتیلیاتور زودرس (Early-onset VAP) (۴۸ تا ۹۶ ساعت بعد لوله‌گذاری داخل تراشه)، ارگاناسم‌های بی‌هوازی و گرم مثبت از قبیل استافیلوکوک طلایی و استرپتوکوک پنومونیه، هموفیلوس آنفولانزا و در نوع دیررس (Late-onset VAP) (بیش از ۹۶ ساعت بعد از لوله‌گذاری داخل تراشه) عوامل گرم منفی از جمله سودوموناس آئروژینوزا، کلبسیلا و آسینتوباکتر است [۲۵]. بیماران بد حال بستری در بخش مراقبت ویژه اغلب به دلیل داشتن بیماری شدید زمینه‌ای حاد یا مزمن، دریافت آنتی‌بیوتیک‌های چندگانه و کاربرد بیشتر وسایل تشخیصی تهاجمی در آنها مستعد ابتلا به گونه‌هایی از باسیل‌های گرم منفی مقاوم به چند دارو (Multi Drug Resistance) هستند. برخی پژوهش‌ها نشان دادند که پنومونی وابسته به ونتیلیاتور ناشی از مقاومت به چند دارو منجر به افزایش شیوع مرگ و میر در این بیماران می‌شود [۲۸].

Gupta و همکاران در سال ۲۰۱۸ مطالعه‌ای با عنوان مقایسه روش‌های نمونه‌گیری آسپیراسیون بدون دید (Blind) از لوله تراشه با بیوپسی Brush برونکوسکوپی با هدف تشخیص باکتریولوژیک عفونت وابسته به دستگاه تهویه مکانیکی در بخش مراقبت ویژه انجام دادند. نتایج نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین دو روش یافت نشد و در پایان محققین گزارش کردند که روش نمونه‌گیری آسپیراسیون بدون دید (Blind) از لوله تراشه روشی قابل مقایسه با بیوپسی Brush برونکوسکوپی است [۲۹].

معیارهای ورود، ثبت هیپوترمی، انفیلتراسیون ریه، لکوسیتوزیا لکوپنی، ترشحات چرکی تراشه و نتیجه کشت تراشه بود.

روایی و پایایی ابزار جمع‌آوری اطلاعات: روایی محتوایی برگه ثبت داده‌ها (Data sheet) توسط تیمی متشکل از ۵ فوق تخصص مراقبت ویژه، سه فوق تخصص ریه، دو متخصص عفونی و ۵ پرستار با سابقه (تجربه ۱۵ سال به بالا) در بخش مراقبت ویژه تأیید شد. با توجه به عینی بودن اطلاعات ثبت شده در چک لیست، ضرورتی برای انجام پایایی وجود نداشت.

روش انجام کار: دو همکار متخصص عفونی و فوق تخصص بخش مراقبت ویژه که از اهداف مطالعه آگاهی نداشتند و جزء تیم تحقیق نبودند، نظارت کاملی در این زمینه داشتند. روند کار بدین صورت بود که با رخدادهای معیارهای ورود به مطالعه، بیماران بررسی بیشتری از جهت علایم بالینی توسط دو همکار متخصص عفونی و فوق تخصص بخش مراقبت ویژه می‌شدند و بر اساس آن سایر آزمایشات تشخیصی از قبیل کشت خون و عکس قفسه سینه درخواست می‌شد. در صورت بروز علائم پنومونی ناشی از ونتیلاتور از بیمار عکس قفسه سینه، ۵ سی سی خون برای تعیین سطح پروکلسی تونین و نمونه کشت ترشحات اندوتراکتال گرفته شد و در صورت وجود افیوژن پلور، مایع پلورجهت کشت ارسال شد؛ همچنین جهت بررسی سایر علل تب از بیمار ۵ سی سی خون وریدی تهیه و جهت کشت به آزمایشگاه ارسال شد. بر اساس نتیجه گرافی ریه و نتیجه کشت ترشحات لوله تراشه، نمره بالینی عفونت ریه ((Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)) بیماران امتیاز بندی شد. در صورتی که نمره بیمار بالاتر از ۶ محاسبه می‌شد، بیمار پنومونی در نظر گرفته می‌شد (جدول شماره ۱) [۲۲، ۲۳].

لازم به ذکر است که تمام اقدامات تشخیصی و درمانی توسط متخصص عفونی مقیم مرکز و با دستور ایشان انجام شد که ایشان از فرآیند و اهداف پژوهش مطلع نبودند و در تیم تحقیق حضور نداشتند. اقدامات و تشخیص پنومونی وابسته به ونتیلاتور انجام شده توسط متخصص عفونی که در بالا بدان اشاره شد، با متخصص عفونی دیگری چک شد و ضریب توافق کاپا بین نظرات دو متخصص عفونی $k = 0.92; P < 0.0001$ بود.

به دلیل عدم امکان انجام آزمون استاندارد طلایی تشخیصی برای تشخیص عفونت وابسته به دستگاه تهویه مکانیکی، ابتدا حساسیت و ویژگی هر یک از معیارهای نمره بالینی عفونت ریه و سطح سرمی پروکلسی تونین بالاتر از ۰/۵ نانوگرم در میلی‌لیتر به تفکیک بررسی شد و سپس میزان انطباق روش CPIS با سطح سرمی پروکلسی تونین (بالاتر ۰/۵ نانوگرم در میلی‌لیتر) و نیز رد سایر علل تب در بیماران مورد نظر، ویژگی روش استاندارد طلایی معرفی شده در این پژوهش (ترکیب دو معیار نمره بالینی عفونت

Coelho و همکاران در سال ۲۰۱۸ مطالعه‌ای با عنوان مقایسه پروفایل پروکلسی تونین و پروتئین C-Reactive در عفونت‌های تنفسی تحتانی بیماران تحت ونتیلاتور انجام دادند. نتایج نشان داد که اگرچه مقادیر سطح سرمی پروکلسی تونین و پروتئین C-Reactive در تراکتوبرونشیت مرتبط با تهویه نسبت به عفونت وابسته به تهویه مکانیکی کمتر بود؛ همپوشانی مشخصی بین هر دو بیومارکر وجود داشت که اجازه به تشخیص دو اختلال تراکتوبرونشیت مرتبط با تهویه و عفونت وابسته به تهویه مکانیکی را نمی‌داد [۳۰].

با توجه به پیچیدگی‌های تشخیصی پنومونی وابسته به ونتیلاتور و نبود امکانات انجام برونکوسکوپی به منظور بالا بردن دقت تشخیص پنومونی وابسته به ونتیلاتور در بعضی از مراکز خصوصاً مراکز نظامی که گاهاً باید با سرعت بالا به منظور مراقبت از بیماران بدحال برپا شوند، محققین بر آن شدند تا از نتایج نمره بالینی عفونت ریه و سطح سرمی پروکلسی تونین به عنوان استاندارد طلایی تشخیص پنومونی وابسته به ونتیلاتور استفاده کنند. بنابراین، مطالعه حاضر با هدف تعیین استاندارد طلایی تشخیص پنومونی وابسته به دستگاه تهویه مکانیکی در مراکز بدون امکان انجام برونکوسکوپی انجام شد.

روش‌ها

شرکت کنندگان و محل انجام مطالعه: مطالعه مقطعی حاضر در شش ماه اول سال ۱۳۹۶ در بیمارستان بعثت همدان انجام شد. تمام بیمارانی که مشکوک به پنومونی بودند و در مدت مذکور در بخش مراقبت ویژه بیمارستان‌های مذکور حداقل به مدت ۴۸ ساعت تحت دستگاه تهویه مکانیکی قرار داشتند، وارد مطالعه شدند.

معیارهای ورود: معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: گذشت حداقل ۴۸ ساعت از اینتوبه بودن بیمار در بخش مراقبت ویژه، دمای بدن بیشتر از ۳۸ یا کمتر از ۳۶ درجه سانتیگراد، تعداد گلبول‌های سفید خون بیشتر از ۱۲۰۰۰ یا کمتر از ۴۰۰۰ در هر میلی‌لیتر خون، افت سطح اکسیژناسیون و تغییر تنظیمات دستگاه ونتیلاتور در جهت افزایش تهویه بیمار (افت سطح نسبت فشار سهمی اکسیژن خون شریانی به میزان اکسیژن دریافتی)، ترشحات چرکی تراشه یا تغییر رنگ و قوام آن و تغییرات همودینامیک بیمار (اختلال فشار خون سیستولیک و دیاستولیک).

معیارهای خروج: معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: تب و سپسیس با علتی غیر از پنومونی وابسته به دستگاه تهویه مکانیکی بر اساس آزمایشات و بالین بیمار.

ابزار جمع‌آوری اطلاعات: به منظور ثبت اطلاعات مورد نیاز از فرم ثبت اطلاعات جمعیت‌شناختی (موردی از قبیل سن و جنس) و چک لیستی استفاده شد که شامل اطلاعات لازم برای ثبت

تجزیه و تحلیل داده‌ها: پس از جمع آوری داده‌ها، داده‌ها در نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۳ وارد شدند و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. برای توصیف داده‌های کمی از میانگین و انحراف معیار و برای توصیف داده‌های کیفی از فراوانی و درصد فراوانی استفاده شد. به منظور بررسی قدرت تشخیصی استاندارد طلایی از مقادیر حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت، ارزش اخباری منفی، نسبت درستی مثبت و نسبت درستی منفی استفاده شد.

ریه و سطح سرمی پروکلسی‌تونین بالاتر از ۰/۵ نانوگرم در میلی-لیتر تخمین زده شد [۳۱].
نوبهار و همکاران به نقل از پاگین و همکاران نمره بالای شش از این معیار را برای تشخیص پنومونی با حساسیت ۹۳٪ و ویژگی ۱۰۰٪ و رابطه همبستگی ۰/۸ بین معیار بالینی عفونت ریه و کشت از طریق لاولژ ترشحات برونکوالوئولار گزارش کردند [۳۲]. با این وجود، حساسیت و ویژگی معیار بالینی عفونت ریه در پژوهش‌های گوناگون به ترتیب بین ۶۵ تا ۸۹/۳ درصد و ویژگی آن بین ۵۸ تا ۱۰۰ درصد اعلام شده است [۳۳، ۲۲، ۱۳، ۳۴].

جدول ۱. اجزاء نمره بالینی عفونت ریه (CPIS)

معیار	مقادیر	امتیاز
	۳۶/۵ - ۳۸/۴	۰
درجه حرارت بدن (سانتی‌گراد)	۳۸/۵ - ۳۸/۹	۱
	۳۶/۰ ≤ یا ≥ ۳۹/۰	۲
	۱۱ - ۴ هزار	۰
تعداد گلبول‌های سفید خون	۱۱ > یا < ۴	۱
	یا ۱۱ > یا < ۴ همراه با حالت باند شده ≤ ۵۰۰	۲
	عدم وجود ترشحات ریوی	۰
ترشحات تراشه	وجود ترشحات غیرچرکی ریوی	۱
	وجود ترشحات چرکی ریوی	۲
	۲۴۰ > یا سندروم حاد دیسترس تنفسی	۰
شاخص اکسیژناسیون	۲۴۰ ≤ بدون حضور سندروم حاد دیسترس تنفسی	۲
	عدم وجود انفیلتراسیون	۰
راديوگرافي ریه	انفیلتراسیون منتشر	۱
	انفیلتراسیون موضعی	۲
	عدم وجود باکتری پاتوژن در کشت خلط	۰
کشت و اسمیر ترشحات تراشه بروش به روش نیمه کمی	وجود باکتری پاتوژن در کشت خلط	۱
	دیده شدن تعدادی از باکتری‌های پاتوژن در اسمیر	۲

نتایج

۴۸ از ۸۵ مورد (۵۶/۴۷٪) بود. بدین ترتیب بیشترین موارد مثبت با ۸۱/۲٪ مربوط به کشت تراشه و بیشترین موارد منفی مربوط به پروکلسی‌تونین بالای ۰/۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر با ۴۳/۵۳٪ (۳۷٪ از ۸۵ مورد) بود.
جدول شماره دو توزیع فراوانی نتیجه تشخیص پنومونی وابسته به ونتیلاتور بر حسب نتایج CPIS و پروکلسی‌تونین را نشان می‌دهد. با توجه به نتایج جدول فوق، از ۸۵ بیمار مورد بررسی تعداد ۴۴ نفر (۵۱/۸٪) همزمان نتیجه CPIS مثبت (بزرگتر از ۶) و سطح سرمی پروکلسی‌تونین بالای ۰/۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر داشتند (جدول شماره ۲).

در این مطالعه ۸۵ بیمار مبتلا به پنومونی وابسته به ونتیلاتور بستری در بخش مراقبت ویژه مورد بررسی قرار گرفتند که از نظر جنسیت ۶۲ نفر (۷۲/۹۴٪) مرد و ۲۳ نفر (۲۷/۰۶٪) زن بودند. میانگین و انحراف معیار سن بیماران ۴۶/۹۴ ± ۱۸/۹۰ سال با حداقل ۲۹ و حداکثر ۸۸ سال بود. سن ۶۰ تا ۶۵ سال دارای بیشترین فراوانی بود.
موارد مثبت تشخیص پنومونی وابسته به ونتیلاتور به ترتیب با روش CPIS، ۶۳ از ۸۵ مورد (۷۴/۱٪)، کشت تراشه، ۶۹ از ۸۵ مورد (۸۱/۲٪) و پروکلسی‌تونین بالای ۰/۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر،

جدول ۲. توزیع فراوانی نتیجه تشخیص پنومونی وابسته به ونتیلاتور بر حسب نتیجه کشت تراشه و پروکلسی‌تونین

CPIS	پروکلسی‌تونین	<0.25	0.25- 0.5	>0.5	مجموع
مثبت	۱۷ (۲۰٪)	۸ (۹٪/۴۷)	۴۴ (۵۱٪/۸)	۶۹ (۸۱٪/۲)	
منفی	۱۱ (۱۲٪/۹۴)	۱ (۱٪/۱۲)	۴ (۴٪/۶۷)	۱۶ (۱۸٪/۸)	
مجموع	۲۸ (۳۲٪/۹۴)	۹ (۱۰٪/۵۹)	۴۸ (۵۶٪/۴۷)	۸۵ (۱۰۰٪)	

جدول ۳. توزیع فراوانی تشخیص پنومونی وابسته به ونتیلاتور با معیار CPIS بر حسب نتایج سایر معیارها

میزان معنی داری	ضریب توافق کاپای کوهن	مجموع (%)	CPIS		معیار
			مثبت (%)	منفی (%)	
		۲۸ (۳۲/۹)	۱۱ (۱۷/۵)	۱۷ (۷۷/۳)	کمتر از ۰/۲۵
<۰/۰۰۱	۰/۹۲۳	۹ (۱۰/۶)	۸ (۱۷/۷)	۱ (۴/۵)	۰/۲۵ تا ۰/۵
		۴۸ (۵۶/۵)	۴۴ (۶۹/۸)	۴ (۱۸/۲)	بالاتر از ۰/۵
		۸۵ (۱۰۰)	۶۳ (۱۰۰)	۲۲ (۱۰۰)	مجموع
		۶۵ (۷۶/۵)	۶۲ (۹۸/۴)	۳ (۱۳/۶)	مثبت
<۰/۰۰۱	۰/۸۷۴	۲۰ (۲۳/۵)	۱ (۱/۶)	۱۹ (۸۶/۴)	منفی
		۸۵ (۱۰۰)	۶۳ (۱۰۰)	۲۲ (۱۰۰)	مجموع
		۶۹ (۸۱/۲)	۵۹ (۹۳/۷)	۱۰ (۴۵/۵)	مثبت
<۰/۰۰۱	۰/۵۲۹	۱۶ (۱۸/۸)	۴ (۶/۳)	۱۲ (۵۴/۵)	منفی
		۸۵ (۱۰۰)	۶۳ (۱۰۰)	۲۲ (۱۰۰)	مجموع
		۶۷ (۷۸/۸)	۶۱ (۹۶/۸)	۶ (۲۷/۳)	مثبت
<۰/۰۰۱	۰/۷۳۹	۱۸ (۲۱/۲)	۲ (۳/۲)	۱۶ (۷۲/۷)	منفی
		۸۵ (۱۰۰)	۶۳ (۱۰۰)	۲۲ (۱۰۰)	مجموع
		۷۸ (۹۱/۸)	۵۹ (۹۳/۷)	۱۹ (۸۶/۴)	مثبت
۰/۲۵۶	۰/۰۹۴	۷ (۸/۲)	۴ (۶/۳)	۳ (۱۳/۶)	منفی
		۸۵ (۱۰۰)	۶۳ (۱۰۰)	۲۲ (۱۰۰)	مجموع
		۶۹ (۸۱/۲)	۶۱ (۹۶/۸)	۸ (۳۶/۴)	مثبت
<۰/۰۰۱	۰/۶۶۳	۱۶ (۱۸/۸)	۲ (۳/۲)	۱۴ (۶۳/۶)	منفی
		۸۵ (۱۰۰)	۶۳ (۱۰۰)	۲۲ (۱۰۰)	مجموع
		۳۰ (۳۵/۳)	۲۸ (۴۴/۴)	۲ (۹/۱)	مثبت
۰/۰۰۲	۰/۲۳۸	۵۵ (۶۴/۷)	۳۵ (۵۵/۶)	۲۰ (۹۰/۹)	منفی
		۸۵ (۱۰۰)	۶۳ (۱۰۰)	۲۲ (۱۰۰)	مجموع

جدول شماره سه توزیع فراوانی تشخیص پنومونی وابسته به ونتیلاتور به روش CPIS بر حسب نتایج مقادیر پروکلسی تونین، اینفلتراسیون، دمای بدن، تعداد گلبول‌های سفید خون، فشار سهمی اکسیژن خون شریانی، کشت تراشه و کشت خون را نشان می‌دهد. بیشترین موارد مثبت واقعی مربوط به اینفلتراسیون (۹۸/۴٪) و بیشترین موارد منفی واقعی مربوط به کشت خون (۹۰/۹٪) بود. با توجه به یافته‌های جدول فوق ضریب توافق کاپای معیار CPIS در تشخیص پنومونی وابسته به ونتیلاتور با پروکلسی تونین بالای ۰/۵ نانوگرم در میلی‌لیتر (۰/۹۲۳)، اینفلتراسیون (۰/۸۷۴)، دمای بدن (۰/۵۲۹)، گلبول‌های سفید خون (۰/۷۳۹)، فشار سهمی اکسیژن خون شریانی (۰/۰۹۴)، کشت تراشه (۰/۶۶۳) و کشت خون (۰/۲۳۸) بود؛ بنابراین می‌توان بیان نمود که بالاترین ضریب توافق کاپا بین معیار CPIS با پروکلسی تونین بالای ۰/۵ نانوگرم در میلی‌لیتر (۰/۹۲۳) و پایین‌ترین ضریب توافق کاپا بین معیار CPIS با فشار سهمی اکسیژن خون شریانی (۰/۰۹۴) است.

در مجموع نتایج حاکی از آن بود که از ۴۴ (۵۱/۷۷٪) بیمار مبتلا به پنومونی ناشی از ونتیلاتور بر اساس استاندارد طلایی، با معیار CPIS تعداد ۴۳ نفر مثبت واقعی (۵۰/۵۹٪) و ۱ نفر منفی کاذب (۱/۱۸٪) گزارش شد و از ۴۱ مورد منفی (۴۸/۲۳٪)، ۴۱ نفر منفی واقعی (۴۵/۸۸٪) و ۰ نفر مثبت کاذب (۲/۳۵٪) گزارش شد. حساسیت و ویژگی روش CPIS در تشخیص پنومونی ناشی از ونتیلاتور به ترتیب (۹۹٪/۹۴ - ۸۷٪/۹۸) و (۹۷٪/۷۳) و (۹۹٪/۴۰ - ۹۶٪/۴۰) بود. ارزش اخباری مثبت و منفی روش CPIS در تشخیص پنومونی ناشی از ونتیلاتور به ترتیب (۹۷/۷۳٪) و (۹۵/۱۲٪) بود. ارزش اخباری مثبت و منفی روش CPIS در تشخیص پنومونی ناشی از ونتیلاتور به ترتیب (۹۷/۷۳٪) و (۹۵/۱۲٪) بود. درصد درستی یا صحت نتایج برابر با ۰/۹۲۸ است. شاخص Youden Test این تست برابر با ۰/۹۲۸ است.

بحث

هدف مطالعه حاضر تعیین استاندارد طلایی تشخیص پنومونی وابسته به دستگاه تهویه مکانیکی در مراکز بدون امکان انجام برونکوسکوپی بود؛ حساسیت و ویژگی روش CPIS در تشخیص پنومونی ناشی از ونتیلاتور به ترتیب (۹۷/۷۳٪) و (۹۵/۱۲٪) بود. ارزش اخباری مثبت و منفی روش CPIS در تشخیص پنومونی ناشی از ونتیلاتور به ترتیب (۹۷/۷۳٪) و (۹۵/۱۲٪) بود. درصد درستی یا صحت نتایج برابر با ۰/۹۲۸ است. ضریب توافق کاپای نمره بالینی عفونت ریه با معیارهای تشخیصی پروکلسی تونین، اینفلتراسیون، گلبول‌های سفید خون و کشت تراشه خوب، با دمای بدن متوسط، با کشت خون ضعیف

وابسته به تهویه مکانیکی نقطه برش مناسب پروکلوسی تونین در روز اول را ۵ نانوگرم بر میلی لیتر با حساسیت ۹۱٪ و ویژگی ۷۱٪ گزارش نمودند [۳۹].

در مطالعه صورت گرفته توسط Pham و همکاران در سال ۲۰۱۷ مارکر سرمی پروکلوسی تونین در بیماران مبتلا به پنومونی وابسته به ونتیلاتور در نقطه برش بالاتر از ۰/۵ نانوگرم بر میلی لیتر، به ترتیب حساسیت و ویژگی ۶۸/۲۵٪ و ۸۹/۸۳٪ گزارش شده است. در صورت مثبت بودن همزمان پروکلوسی تونین و CPIS حساسیت و ویژگی به ترتیب ۵۹/۵۸٪ و ۹۲/۰۷٪ بدست آمد [۴۰] که با نتایج مطالعه حاضر همخوان است.

حساسیت و ویژگی بدست آمده در مطالعه حاضر به یافته‌های فوق نزدیک‌تر است. علت اختلاف در مقادیر مربوط به حساسیت و ویژگی در مطالعات ذکر شده علاوه بر تفاوت در حجم نمونه عمدتاً مربوط به روش اجرای مطالعه است. همانطور که ذکر شد با توجه به نبودن معیار دقیق تشخیصی پنومونی ناشی از ونتیلاتور در بسیاری از مراکز با محدودیت منابع، محققین از شیوه‌های مختلف کلینیکی و پاراکلینیکی به صورت منفرد و یا ترکیب موازی و متوالی استفاده نموده‌اند تا به شیوه تشخیصی با توان بالا دست یابند که در مطالعه حاضر، ضریب توافق روش‌های تشخیصی مختلف مورد بررسی قرار گرفت و با در نظر گرفتن معیار CPIS و مقدار پروکلوسی تونین بالای ۰/۵ نانوگرم در میلی لیتر به عنوان استاندارد طلایی، حساسیت و ویژگی معیار نمره بالینی عفونت ریه نسبت به استاندارد طلایی محاسبه گردید. لازم به ذکر است که مهمترین محدودیت در اجرای پژوهش حاضر عدم وجود استاندارد طلایی جهت تشخیص تب ناشی از ونتیلاتور بود.

نتیجه گیری

حساسیت و ویژگی روش CPIS در تشخیص پنومونی ناشی از ونتیلاتور به ترتیب ۹۷/۷۳٪ و ۹۵/۱۲٪ بود. ارزش اخباری مثبت و منفی روش CPIS در تشخیص پنومونی ناشی از ونتیلاتور به ترتیب ۹۵/۵۶٪ و ۹۷/۵٪ بود. درست‌نمایی مثبت و منفی روش CPIS در تشخیص پنومونی ناشی از ونتیلاتور به ترتیب ۲۰/۰۳ و ۰/۰۲ بود. درصد درستی یا صحت نتایج برابر با ۹۶/۴۷٪ بود. شاخص Youden Test این تست برابر با ۰/۹۲۸ است؛ این در حالیست که افزودن شاخص سطح سرمی پروکلوسی تونین بالای ۰/۵ نانوگرم در میلی لیتر میزان‌های مثبت واقعی و منفی واقعی در تشخیص پنومونی ناشی از ونتیلاتور را افزایش داد که فرضیه محققین در تشخیص پنومونی ناشی از ونتیلاتور را در مراکز که امکان انجام برونکوالوتولار لاواژ برای تشخیص دقیق پنومونی ناشی از ونتیلاتور مهیا نیست، تایید می‌کند. بنابراین محققین چنین پیشنهاد می‌کنند که در چنین مراکز می‌توان از معیار ترکیبی CPIS همراه با سنجش سطح پروکلوسی تونین سرم به منظور افزایش حساسیت و ویژگی تشخیص پنومونی ناشی از ونتیلاتور

با فشار سهمی اکسیژن خون شریانی بسیار ضعیف بود. در مطالعات صورت گرفته در خصوص تشخیص پنومونی ناشی از اتصال ونتیلاتور با توجه به نبودن معیار دقیق به عنوان استاندارد طلایی در این زمینه، از روش‌های تشخیصی مختلف بالینی و پاراکلینیکی به صورت منفرد و یا ترکیبی استفاده و حساسیت و ویژگی این شیوه‌ها محاسبه گردیده است. در این زمینه می‌توان به مطالعه Tejerina و همکاران اشاره نمود. آنها برای تشخیص پنومونی ناشی از ونتیلاتور از معیارهای اینفیلتراسیون ریوی و دو علامت از مجموع علائم تب، لکوسیتوز و ترشحات تنفسی استفاده نمودند که با این معیارها حساسیت ۶۵٪ و ویژگی ۳۶٪ گزارش شد. ویژگی تشخیص پنومونی ناشی از ونتیلاتور با در نظر گرفتن اینفیلتراسیون رادیوگرافی و هر سه علامت لکوسیتوز، تب و ترشحات تنفسی به ۹۱٪ افزایش و حساسیت آن به ۱۶٪ کاهش داده شد. این در حالیست که با اضافه نمودن کشت مثبت اسپیراسیون تراشه، ویژگی تشخیص در هر دو روش به ترتیب به ۹۳٪ و ۹۹٪ افزایش یافت [۳۵].

در مطالعه صورت گرفته توسط Pelosis و همکاران از کشور ایتالیا که در سال ۲۰۰۸ به منظور بررسی نقش نمره‌دهی بالینی عفونت ریه و پروکلوسی تونین سرم در ۵۸ بیمار مبتلا به آسیب مغزی تحت تهویه مکانیکی به منظور تشخیص زودرس پنومونی وابسته به تهویه مکانیکی انجام شده بود، نمره‌دهی بالینی عفونت ریه دارای حساسیت و ویژگی ۹۷٪ و ۸۰٪ بود که اضافه شدن پروکلوسی تونین ویژگی را تا ۱۰۰٪ افزایش داده بود. محققین نتیجه‌گیری نمودند که پروکلوسی تونین ممکن است شاخص مفیدی در تشخیص پنومونی وابسته به ونتیلاتور باشد [۳۶] که با نتایج مطالعه حاضر همخوان است زیرا افزودن پروکلوسی تونین به نتایج CPIS سبب افزایش حساسیت و ویژگی آزمون و همچنین ضریب توافق بین CPIS و سطح سرمی پروکلوسی تونین شد.

در مطالعه‌ای که توسط Kutz و همکاران در سال ۲۰۱۵ به بررسی ارزش تشخیصی پروکلوسی تونین در عفونت‌های تنفسی پرداخته بود؛ به این نتیجه رسیدند که پروکلوسی تونین بیشترین ارزش اطلاعات تشخیصی را درباره عفونت تنفسی حاد می‌دهد [۳۷]؛ همچنین پژوهش Nair و همکاران در سال ۲۰۱۵ درباره روش‌های تشخیصی پنومونی وابسته به تهویه مکانیکی بیان نمود که با توجه به نبود استاندارد طلایی در تشخیص پنومونی وابسته به تهویه مکانیکی استفاده از ترکیب سیستم امتیاز دهی بالینی و بیومارکرهای مانند پروکلوسی تونین و کشت تراشه ممکن است در کاهش طول مدت درمان و بدست آوردن آنتی بیوتیک مناسب مفید باشد [۳۸].

Jiao و همکاران از کشور چین بین سال‌های ۲۰۱۲ تا ۲۰۱۳ بر روی ۹۲ بیمار مبتلا به پنومونی (۵۹ بیمار غیر وابسته به تهویه مکانیکی و ۳۳ مورد وابسته به تهویه مکانیکی) پس از جراحی قلبی با توجه به محدودیت‌های شواهد بالینی در تشخیص پنومونی

استفاده نمود. در پایان می‌توان بیان نمود که ترکیب نمره بالینی عفونت ریه و سطح سرمی پروکلسی‌تونین بالای ۵/۰ نانوگرم در میلی لیتر به‌عنوان استاندارد طلایی تشخیص پنومونی ناشی از ونتیلاتور در مراکزی بدون امکان انجام برونکوسکوپی پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی: پژوهش حاضر حاصل پایان‌نامه دوره تخصص بیهوشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان بود که پس از کسب مجوزهای لازم انجام شد. شماره تصویب پایان نامه ۹۵۰۳۱۸۱۲۵۴ و کد اخلاق آن

IR.UMSAHA.REC.1395.23 بود. از حوزه پژوهش دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان، بیمارانی که امکان محقق شدن پژوهش حاضر را فراهم کردند، همکاران پرستار و تمامی همکارانی که در اجرای و پیشبرد این پژوهش کمک کردند، صمیمانه تقدیر و تشکر می‌شود. از متخصص آمار مرکز که صمیمانه در تحلیل داده‌های پژوهش حاضر نظارت و کمک کردند، تشکر ویژه می‌شود.

تضاد منافع: هیچ تضاد منافی برای مقاله حاضر وجود ندارد.

منابع

- Alvarez-Lerma F, Palomar-Martínez M, Sánchez-García M, Martínez-Alonso M, Álvarez-Rodríguez J, Lorente L, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia: the multimodal approach of the Spanish ICU "Pneumonia Zero" program. *Critical care medicine*. 2018;46(2):181.
- Ramírez-Estrada S, Lagunes L, Peña-López Y, Vahedian-Azimi A, Nseir S, Arvaniti K, et al. Assessing predictive accuracy for outcomes of ventilator-associated events in an international cohort: the EUVAE study. *Intensive care medicine*. 2018;44(8):1212-20.
- Chouhdari A, Shokouhi S, Bashar FR, Azimi AV, Shojaei SP, Fathi M, et al. Is a low incidence rate of ventilation associated pneumonia associated with lower mortality? A descriptive longitudinal study in Iran. *Tanaffos*. 2018;17(2):110-6.
- Timsit J-F, Esaied W, Neuville M, Bouadma L, Mourvillier B. Update on ventilator-associated pneumonia. *F1000Research*. 2017;6.
- Bassi GL, Ferrer M, Marti JD, Comaru T, Torres A, editors. Ventilator-associated pneumonia. *Seminars in respiratory and Critical care medicine*; 2014: Thieme Medical Publishers.
- Coppadoro A, Bittner E, Berra L. Novel preventive strategies for ventilator-associated pneumonia. *Critical Care*. 2012;16(2):210.
- Baradari A, Khezri H, Arabi S. Comparison of antibacterial effects of oral rinses chlorhexidine and herbal mouth wash in patients admitted to intensive care unit. *Bratislavské lekarske listy*. 2012;113(9):556-60.
- Resende MM, Monteiro SG, Callegari B, Figueiredo PM, Monteiro CR, Monteiro-Neto V. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in northern Brazil: an analytical descriptive prospective cohort study. *BMC infectious diseases*. 2013;13(1):119.
- Azimi AV, Ebadi A, Ahmadi F, Saadat S. Delirium in prolonged hospitalized patients in the intensive care unit. *Trauma monthly*. 2015;20(2).
- Bashar FR, Vahedian-Azimi A, Hajiesmaeili M, Salesi M, Farzanegan B, Shojaei S, et al. Post-ICU psychological morbidity in very long ICU stay patients with ARDS and delirium. *Journal of critical care*. 2018;43:88-94.
- Warren DK, Shukla SJ, Olsen MA, Kollef MH, Hollenbeck CS, Cox MJ, et al. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. *Critical care medicine*. 2003;31(5):1312-7.
- Khezri HD, Zeydi AE, Firouzian A, Baradari AG, Mahmoodi G, Kiabi FH, et al. The importance of oral hygiene in prevention of ventilator-associated pneumonia (VAP): A literature review. *Int J Caring Sci*. 2014;7(1):12.
- Parks NA, Magnotti LJ, Weinberg JA, Zarzaur BL, Schroepel TJ, Swanson JM, et al. Use of the clinical pulmonary infection score to guide therapy for ventilator-associated pneumonia risks antibiotic overexposure in patients with trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2012;73(1):52-9.
- Guidry CA, Mallicote MU, Petroze RT, Hranjec T, Rosenberger LH, Davies SW, et al. Influence of bronchoscopy on the diagnosis of and outcomes from ventilator-associated pneumonia. *Surgical infections*. 2014;15(5):527-32.
- Lisboa T, Rello J. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: is there a gold standard and a simple approach? *Current opinion in infectious diseases*. 2008 Apr;21(2):174-8. PubMed PMID: 18317042. Epub 2008/03/05. eng.
- Petersen IS, Aru A, Skødt V, Behrendt N, Bols B, Kiss K, et al. Evaluation of pneumonia diagnosis in intensive care patients. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 1999;31(3):299-303.
- Rao V, Ritter J, Kollef M. Utility of transbronchial biopsy in patients with acute respiratory failure: a postmortem study. *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology*. 1999;6(2):125.
- Kirtland SH, Corley DE, Winterbauer RH, Springmeyer SC, Casey KR, Hampson NB, et al. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria. *Chest*. 1997;112(2):445-57.
- Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, Leeper Jr KV, Jones CB, Tolley E, et al. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1994;106(1):221-35.
- Winer-Muram HT, Steiner RM, Gurney JW, Shah R, Jennings SG, Arheart KL, et al. Ventilator-associated pneumonia in patients with adult respiratory distress syndrome: CT evaluation. *Radiology*. 1998;208(1):193-9.
- Goharani R, Vahedian-Azimi A, Farzanegan B, Bashar FR, Hajiesmaeili M, Shojaei S, et al. Real-time compression feedback for patients with in-hospital cardiac arrest: A multi-center randomized controlled clinical trial. *Journal of Intensive Care*. 2019;7(1).
- Jonker MA, Sauerhammer TM, Faucher LD, Schurr MJ, Kudsk KA. Bilateral versus unilateral bronchoalveolar lavage for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Surgical infections*. 2012;13(6):391-5.
- Roberts IS, Benamore RE, Benbow EW, Lee SH, Harris JN, Jackson A, et al. Post-mortem imaging as an alternative to autopsy in the diagnosis of adult deaths: a validation study. *The Lancet*. 2012;379(9811):136-42.
- Janda JM, Guthertz LS, Kokka RP, Shimada T. *Aeromonas* species in septicemia: laboratory characteristics and clinical observations. *Clinical Infectious Diseases*. 1994;19(1):77-83.
- Jamaati HR, Malek MM, Hashemian S, Nayeibi M, Basharad N. Ventilator-associated pneumonia: evaluation of etiology, microbiology and resistance patterns in a tertiary respiratory center. 2010.
- Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective

- strategies for prevention. *Respiratory care*. 2005;50(6):725-41.
27. Vahedian-Azimi A, Ebadi A, Saadat S, Ahmadi F. Intelligence care: a nursing care strategy in respiratory intensive care unit. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2015;17(11).
 28. Khezri HD. The Role of Oral Care in Prevention of Ventilator Associated Pneumonia; A Literature Review. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*. 2014;21(6):840-9.
 29. Gupta J, Nagpal VK, Kaur M, Sharma J, Goila AK, Kathor N. Comparison of blind endotracheal aspiration and bronchoscopic brush biopsy sampling methods for bacteriological diagnosis of ventilator-associated pneumonia in intensive care unit. *Anesthesia, essays and researches*. 2018;12(3):695.
 30. Coelho L, Rabello L, Salluh J, Martin-Loeches I, Rodriguez A, Nseir S, et al. C-reactive protein and procalcitonin profile in ventilator-associated lower respiratory infections. *Journal of critical care*. 2018;48:385-9.
 31. Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010;375(9713):463-74.
 32. Nobahar M, Razavi MR, Maleki F, Ghorbani R. Incidence of ventilator-associated pneumonia in intensive care units and its relationship with risk factors. *Razi Journal of Medical Sciences* 2016; 22(139): 134-145.
 33. Shan J, Chen H-L, Zhu J-H. Diagnostic accuracy of clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Respiratory care*. 2011;56(8):1087-94.
 34. Harde Y, Rao SM, Sahoo J, Bharuka A, Swetha B, Saritha P. Detection of ventilator associated pneumonia, using clinical pulmonary infection score (CPIS) in critically ill neurological patients. *Journal of Anesthesiology and Clinical Research*. 2013;2(1):20.
 35. Tejerina E, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu J, Ballesteros D, et al. Accuracy of clinical definitions of ventilator-associated pneumonia: comparison with autopsy findings. *Journal of critical care*. 2010;25(1):62-8.
 36. Pelosi P, Barassi A, Severgnini P, Gomiero B, Finazzi S, Merlini G, et al. Prognostic role of clinical and laboratory criteria to identify early ventilator-associated pneumonia in brain injury. *Chest*. 2008;134(1):101-8.
 37. Kutz A, Mueller B, Schuetz P. Prognostic value of procalcitonin in respiratory tract infections across clinical settings. *Critical Care*. 2015;19(1):P65.
 38. Nair GB, Niederman MS. Ventilator-associated pneumonia: present understanding and ongoing debates. *Intensive care medicine*. 2015;41(1):34-48.
 39. Jiao J, Wang M, Zhang J, Shen K, Liao X, Zhou X. Procalcitonin as a diagnostic marker of ventilator-associated pneumonia in cardiac surgery patients. *Experimental and therapeutic medicine*. 2015;9(3):1051-7.
 40. Pham D, Nguyen T, Do Q. Researching the Changes of Serum Procalcitonin Levels in Ventilator-Associated Pneumonia Patients. *Mycobact Dis*. 2017;7(246):2161-1068.1000246.