

Comparison of the antibacterial effects of Persica, Matrica and chlorhexidine gluconate mouthwashes and normal saline in mechanically ventilated ICU patients: A clinical trial

Firouzian A¹, Darvishi-Khezri H^{2*}

1- Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, I. R. Iran.

2- Department of Nursing, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, I. R. Iran.

Received May 10, 2015; Accepted October 19, 2015

Abstract:

Background: Bacterial colonization in the pharynx is one of the most important risk factors for ventilator-associated pneumonia. The aim of this study was to determine and compare the anti-bacterial effects of different mouthwashes in mechanically ventilated patients.

Materials and Methods: In this double-blind randomized clinical trial, 80 patients were selected from the intensive care units (ICUs) of Imam Khomeini Hospital in Sari City, Iran, during 2010-2011, and were divided into four groups of 20 cases. The first intervention group was administered with chlorhexidine gluconate (CHX) 0.2% mouthwash, the second group Persica herbal 10% mouthwash, the third group was administered with Matrica 10% and finally in the fourth group, normal saline was used. In order to culture *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*, oropharynx samples were obtained without any stimulation prior and 6 min following oral rinsing.

Results: Bacterial colonies were decreased significantly after the intervention in all four groups ($P<0.001$). Chlorhexidine gluconate, Persica and Matrica mouthwashes caused to decrease the *Staphylococcus aureus* ($P<0.001$, $P<0.008$ and $P=0.01$, respectively) and *Streptococcus pneumoniae* ($P<0.001$) positive cultures after the intervention.

Conclusion: Herbal oral mouthwashes including Persica and Matrica are effective in decreasing *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* colonized in the oropharynx of mechanically ventilated patients. Therefore, after further investigations, they can serve as suitable alternatives for CHX in ICU settings.

Keywords: Mouthwashes, Chlorhexidine, Persica, Matrica, Normal saline, Intensive care unit, Mechanical ventilation

* Corresponding Author.

Email: Hadidarvishi@iausari.ac.ir

Tel: 0098 911 228 5373

Fax: 0098 11 333 361700

IRCT Registration No. IRCT138903254190N1

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, February, 2016; Vol. 19, No 6, Pages 486-494

Please cite this article as: Firouzian A, Darvishi-Khezri H. Comparison of the antibacterial effects of Persica, Matrica and chlorhexidine gluconate mouthwashes and normal saline in mechanically ventilated ICU patients: A clinical trial. Feyz 2016; 19(6): 486-94.

مقایسه اثر ضد باکتریایی دهانشویه‌های پرسیکا، ماتریکا، کلرهگزیدین گلوکونات و نرمال سالین در بیماران تحت تهویه مکانیکی بستره در بخش مراقبت‌های ویژه: یک کارآزمایی بالینی

*^۱ ابوالفضل فیروزیان ، هادی درویشی خضری

خلاصه:

سابقه و هدف: تجمع باکتری در حلق یکی از مهم‌ترین ریسک فاکتورهای پنومونی ناشی از ونتیلاسیون می‌باشد. هدف از این مطالعه، تعیین و مقایسه اثرات ضد باکتریایی دهانشویه‌های مختلف در بیماران تحت تهویه مکانیکی بود.

مواد و روش‌ها: این کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور بر روی ۸۰ بیمار بستره در بخش‌های ویژه بیمارستان امام خمینی (ره) ساری طی سال ۸۹ در ۴ گروه ۲۰ نفری انجام شد. در گروه اول از دهانشویه کلرهگزیدین گلوکونات ۰/۲ درصد (CHX) و در گروه دوم از دهانشویه گیاهی پرسیکا با غلظت ۱۰ درصد و در گروه سوم از دهانشویه ماتریکا با غلظت ۱۰ درصد و در گروه چهارم از نرمال سالین استفاده شد. قبل از انجام دهانشویه و همچنین پس از ۶ دقیقه شستشوی دهان، نمونه بزاق بدون هیچ تحریکی جهت کشت استافیلیکوک طلایی و استرپتوكوک پنومونیه گرفته شد.

نتایج: میزان کاهش تعداد کلونی باکتری‌ها بعد از مداخله در هر چهار گروه معنی‌دار بود ($P<0.001$). دهانشویه‌های CHX، پرسیکا و ماتریکا سبب کاهش موارد مثبت استافیلیکوک طلایی (به ترتیب $P<0.001$ و $P=0.01$) و استرپتوكوک پنومونیه ($P<0.001$) بعد از مداخله شدند.

نتیجه‌گیری: دهانشویه‌های گیاهی پرسیکا و ماتریکا بر روی استافیلیکوک طلایی و استرپتوكوک پنومونیه ناحیه اروفارنکس بیماران تحت تهویه مکانیکی موثرند، لذا پس از مطالعات بیشتر، به عنوان دهانشویه‌های جایگزین CHX در بیماران تحت تهویه مکانیکی بستره در بخش مراقبت‌های ویژه مطرح می‌باشد.

وازگان کلیدی: دهانشویه، کلرهگزیدین، پرسیکا، ماتریکا، نرمال سالین، بخش مراقبت‌های ویژه، تهویه مکانیکی
دو ماهنامه علمی- پژوهشی فیض، دوره نوزدهم، شماره ۶، بهمن و اسفند ۱۳۹۴، صفحات ۴۹۴-۴۸۶

مقدمه

میزان بروز VAP، بین ۹-۴۰ درصد گزارش شده است [۷,۶]

باعث افزایش زمان بستره [۸] و هزینه‌ها می‌شود [۵]. شایع‌ترین عوامل ایجاد کننده VAP زودرس، که ۴۸ تا ۹۶ ساعت بعد از لوله گذاری داخل تراشه ایجاد شده، باکتری‌های گرم مثبت از قبیل استافیلیکوک طلایی و استرپتوكوک پنومونیه و در نوع دیررس که بیش از ۹۶ ساعت بعد از لوله گذاری داخل تراشه ایجاد شده، باکتری‌های گرم منفی از جمله سودوموناس آنروزیپوزا می‌باشند [۵]. تجمع باکتری در حلق یکی از مهم‌ترین عوامل خطر VAP بوده و رابطه بین میکروفلورای دهان با VAP شناخته شده است [۵]. به نظر می‌رسد کاهش غلظت میکروارگانیسم‌های دهانی عامل موثری جهت جلوگیری از VAP باشد. ساکشن زیر گلوت، دفع پلاک‌های میکروبی دندانی و باکتری‌ها از طریق مداخلات مکانیکی مانند مسواک زدن و شستشوی دهان و مداخلات شیمیایی، از جمله استفاده از دهانشویه‌های ضد میکروبی، از روش‌های پیشگیری از VAP از طریق بهداشت دهان می‌باشند [۲]. دهانشویه‌ها از طریق کاهش تعداد باکتری‌ها و متعاقباً کاهش انتقال و تجمع آنها در ریه سبب کاهش ریسک VAP می‌شوند. در میان دهانشویه‌ها، کلرهگزیدین (CHX) به عنوان استاندارد طلایی بوده،

بیشتر از ۵۰۰ گونه باکتری در حفره دهان یافت شده و تقریباً ۲۲ گونه آنها غالباً‌اند. این عوامل در بیماران بدحال و بستره در بخش مراقبت‌های ویژه به پاتوژن‌های گرم مثبت و منفی تغییر می‌یابند [۲,۱]. تجمع این عوامل در حلق دهانی (Oropharynx) و میکروآسپیراسیون متعاقب آن به دستگاه تنفسی تحتنی، دو عامل مهم در ایجاد پنومونی ناشی از ونتیلاسیون (VAP; Ventilator associated pneumonia) معرفی شده‌اند [۴,۳]. VAP حداقل ۴۸ ساعت بعد از شروع تهویه مصنوعی از طریق لوله تراشه ایجاد شده و شایع‌ترین نوع عفونت بیمارستانی در ICU می‌باشد [۵].

^۱ استادیار، گروه بیهوده، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

^۲ گروه پرستاری، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

*^۳ نشانی نویسنده مسئول؛

کیلومتر ۷ جاده دریا (فرح آباد)، فیروزکنده، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران
تلفن: ۰۱۱۳۳۳۳۶۱۷۰۰

پست الکترونیک: Hadidarvishi@iausari.ac.ir
تاریخ پذیرش نهایی: ۹۴/۷/۲۷
تاریخ دریافت: ۹۴/۷/۲۰

مقایسه اثرات ضد باکتریایی دهانشویه‌های پرسیکا ۱۰ درصد، ماتریکا ۱۰ درصد، کلرهگریدین گلوکونات ۰/۲ درصد و نرمال سالین در سال ۱۳۸۹ انجام شد. تعداد نمونه با توجه به مطالعه مشابه [۱۶]، با ضریب اطمینان ۹۵ درصد و توان آزمون ۸۰ درصد، در هر گروه ۱۵ نفر محاسبه شد که بهدلیل احتمال ریزش نمونه ۲۰ نفر در هر گروه در نظر گرفته شد. بعد از تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران به شماره ۸۹-۵۵ و ۱۰-۱۰۱ (IRCT138903254190N1&2) و کسب رضایت آگاهانه از خانواده بیماران، ۸۰ بیمار از میان بیماران بستری در بخش‌های ICU مرکز آموزشی درمانی امام خمینی^(۴) شهرستان ساری بر پایه معیارهای ورود انتخاب شدند و به طور تصادفی (قرعه کشی) در ۴ گروه ۲۰ نفره قرار گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: سن بالای ۱۵ و زیر ۶۵ سال، روز سوم و چهارم اولین پذیرش در ICU، داشتن لوله تراشه و تهويه مکانيكی به مدت ۳ تا ۴ روز و نمره گلاسکو (GCS) کمتر از ۸ از آنجايي كه تغيير ميكروفلور دهانی به پاتوژن‌های ايجاد کننده VAP، ۴۸ تا ۷۲ ساعت بعد لوله گذاري داخل تراشه و بستری در ICU ايجاد می‌شود [۲۰]. اين مطالعه در روز سوم و چهارم بستری در ICU بر روی بیماران انجام شد. معیارهای خروج نيز عبايز بودند از: لوله گذاري مجدد، ساقمه آتنی‌بيوتیک درمانی دو هفته قبل از بستری در بیمارستان، ابتلاء به آسپيراسیون ریوی، عفونت ریوی و سیستمیک، بیماری‌های خودایمنی و بیماری‌های بدخیم، ساقمه پرتودرمانی و مصرف داروهای تضعیف کننده ایمنی از جمله کورتیکوستروئیدها، ساقمه حساسیت به دهانشویه‌های به کار رفته، آسم، التهاب حساسیتی بینی و التهاب پوست، استفاده از هر گونه دهانشویه ضد میکروبی طی دو هفته قبل از بستری در بیمارستان، ضایعات مخاطی دهان و بیماری پریودنتال پیشرفته، اختلال انعقادی یا استفاده از داروهای ضد انعقاد و منفی شدن کشت نمونه‌های گرفته شده قبل از استفاده از دهانشویه از نظر استانفیلکوک طلایی و استرپتوکوک پنومونیه. در گروه اول از دهانشویه کلرهگریدین گلوکونات ۰/۲ درصد محصول شرکت دارویی شهردارو (تهران- ایران به شماره ثبت ۰۱۹-SH-72) در گروه دوم از دهان شویه گیاهی پرسیکا (Miswak extract) (ساخت شرکت داروسازی پورسینا- ایران به شماره ثبت: ۱۴۰۸۰۱۳۲۳۲) با غلظت ۱۰ درصد و در گروه سوم از دهانشویه گیاهی ماتریکا (ساخت شرکت داروسازی باریج انسانس با کد ۱۶۰۸) با غلظت ۱۰ درصد طبق دستورالعمل کارخانه سازنده و در گروه چهارم از نرمال سالین استفاده شد. در چهار گروه تمام سطح دهان، لثه، زبان، حلق و سطوح دندان‌ها با دهانشویه‌ها، بدقت به مدت ۶ دقیقه سواب شد تا همه سطوح

اما دارای عوارضی از جمله سوزش و خشکی و جراحات مخاطی، وقوع آلرژی، شوک آنافیلاکسی، اثرات سمیت سلولی، اثرات جانبی منفی سیستمیک در صورت بلع، سرطان مری و همچنین تشیدید تجمع باکتری‌ها پس از خاتمه درمان است [۱۰-۱۲]. از این‌رو، تمایل به استفاده از دهانشویه‌ای که به لحاظ اثرات ضد باکتریال با CHX برابری کند و در عین حال اثرات ناخواسته کمتری نسبت به آن داشته باشد، مطرح است. یکی از مواردی که امروزه به عنوان جایگزین CHX مورد توجه قرار گرفته، گیاهی به نام *Salvadora persica* یا گیاه مسوک است. دهانشویه گیاهی پرسیکا مجموعه ۳ گیاه دارویی مسوک، بومادران و نعناع است و گیاهان به کار برده شده در فرمولاسیون قطره پرسیکا خوراکی بوده و عوارض حاصل از مصرف ترکیبات شیمیایی را به دنبال ندارد، که از مزایای آن به شمار می‌رود. همچنین، سازمان جهانی بهداشت نیز استفاده از گیاه مسوک را به عنوان ابزار موثر جهت بهداشت دهان توصیه کرده است [۱۴]. از دیگر دهانشویه‌های گیاهی دهانشویه ماتریکا (Matrica) با نام تجاری کامیسل است. این فرآورده حاوی عصاره گل‌های گیاه بابونه با نام علمی (Compositae) از Matricaria chamomilla از خانواده کاسنی (Matricariae) باشد [۱۵]. اثرات ضد قارچی بابونه به خصوص در رابطه با کاندیدا آلبیکانس و تاثیر آن بر ویروس هرپس و بالاخره خاصیت ضد باکتریایی و ضد التهابی آن موقعیت منحصر به‌فردی را در خصوص کاربرد این دهانشویه فراهم نموده است [۱۶]. لازم به ذکر است که بررسی اثرات ضد میکروبی دهانشویه پرسیکا و ماتریکا بیشتر در محیط برون‌تنی و بر روی پاتوژن‌های مورد توجه در دندانپزشکی بوده است و از آنجایی که نوع میکروارگانیسم‌ها، مقاومت بدن و ایمنی دهانی در بیماران بستری در ICU با بیماران مراجعه کننده به درمانگاه دندانپزشکی تفاوت دارد و همچنین با توجه به مشکلات مربوط به عوارض مقاومت به ضد عفونی کننده‌های صناعی [۱۸، ۱۷] و اینکه در مورد بررسی اثرات ضد باکتریایی دهانشویه پرسیکا و ماتریکا بر روی عوامل ایجاد کننده VAP کمتر کار شده است، برآن شدیم تا مطالعه‌ای جهت تعیین اثرات ضد باکتریایی دهانشویه گیاهی پرسیکا و ماتریکا بر روی استانفیلکوک طلایی و استرپتوکوک پنومونیه که از شایع‌ترین عوامل بیماری زای ایجاد کننده VAP زودرس هستند [۱۹] در بیماران تحت تهويه مکانيكی بستری در بخش مراقبت‌های ویژه انجام دهیم.

مواد و روش‌ها

این کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور با هدف

ضد باکتریایی دهان شویه‌ها بر علیه استافیلکوک طلایی و استرپتوكوک پنومونیه در هر گروه از McNemar Test و جهت مقایسه آنها در بین گروه‌ها از آزمون Chi-Square و Chi-Square exact test استفاده گردید.

نتایج

بیماران همه گروه‌ها از لحاظ جنس، سن، دریافت تغذیه کامل وریدی (TPN; Total Parenteral Nutrition) و طول بستری در بیمارستان، دریافت آنتی‌بیوتیک و دریافت تضعیف‌کنندۀ pH مده و تضعیف کننده‌های سیستم عصبی مرکزی و سابقه و طول مدت دیابت مشابه بودند (جدول شماره ۱). نتایج مطالعه نشان داد که هر چهار دهانشویه CHX و پرسیکا، ماتریکا و نرمال سالین به‌طور معنی‌داری سبب کاهش تعداد کلونی باکتری‌ها بعد از مداخله شدند (جدول شماره ۲). آزمون آماری ANOVA تفاوت معنی‌داری در تعداد کلونی باکتری‌ها قبل از مداخله بین چهار گروه نشان نداد و تعداد کلونی باکتری‌ها قبل از مداخله از لحاظ آماری در چهار گروه CHX، پرسیکا، ماتریکا و نرمال سالین، مشابه بود ($F=0.57$, $P=0.372$). نتایج حاصل از پژوهش کاهش تعداد کلونی باکتری‌های دهانی بعد از مداخله را بین گروه‌ها با آزمون آنالیز واریانس معنی‌دار نشان داد ($1/243$). با آزمون آماری Scheffe مشخص شد که در میان دهانشویه‌ها، CHX در کاهش تعداد کلونی باکتری‌ها اختلاف معنی‌داری را با دیگر دهانشویه‌ها داشت ($P<0.001$, $F=0.001$, $P<0.001$). با آزمون آماری Scheffe مشخص شد که در نرمال سالین سبب کاهش معنی‌دار تعداد کلونی باکتری‌ها نسبت به پرسیکا نیز دهانشویه ماتریکا نیز اختلاف معنی‌داری را با نرمال سالین در کاهش تعداد کلونی باکتری بعد از مداخله داشت ($P<0.001$). نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که دهانشویه‌های CHX، پرسیکا و ماتریکا بر خلاف نرمال سالین سبب کاهش معنی‌دار در تعداد موارد کشت مثبت استافیلکوک طلایی و استرپتوكوک پنومونیه بعد از مداخله شدند (نمودار شماره ۱). در این مطالعه تمامی نمونه‌های قبل از مداخله از لحاظ کشت استافیلکوک طلایی و استرپتوكوک پنومونیه مثبت بودند. بررسی آماری با استفاده از آزمون مجذور کای اثرات دهانشویه‌ها بر روی استافیلکوک طلایی و استرپتوكوک پنومونیه را بین گروه‌ها بعد از مداخله، معنی‌دار نشان داد (به ترتیب $X_1=26/15$, $P<0.001$ و $X_2=23/7$, $P<0.001$). در مقایسه بین دهانشویه‌ها، CHX اختلاف معنی‌داری در کاهش کشت مثبت استرپتوكوک پنومونیه با دهانشویه ماتریکا داشت ($P=0.03$).

حفره دهان با دهانشویه تماس یابد. میزان حجم دهانشویه در همه گروه‌ها ۱۰ میلی‌لیتر بود و در پایان شستشو، محلول توسط ساکشن استریل از دهان بیماران خارج شد. بلافارسله قبل از انجام دهانشویه و بلافارسله بعد از ۶ دقیقه شستشوی دهان، نمونه براز بدون هیچ تحریکی جهت کشت استافیلکوک طلایی و استرپتوكوک پنومونیه گرفته شد [۲۱]. زمان انجام مطالعه در همه گروه‌ها یکسان و در نوبت کاری صحیح بود و نیز وضعیت بیماران در حین انجام دهانشویه خوابیده به پشت (Supine) بود. علاوه بر این، رعایت نکات استریل مانند شستشوی کامل و مکرر دست-ها و استفاده از دستکش استریل قبل و بعد از شستشوی دهان بیماران انجام شد. برداشت نمونه با استفاده از سواب استریل مستقیماً از نواحی لوزه‌ها و قسمت خلفی-فوکانی حلق دهانی صورت گرفت و بلافارسله بر روی محیط کشت آگار خون‌دار گذاشته شد و سواب دیگر به محیط کشت مایع TSB (Soy Broth) جهت شمارش تعداد کلونی باکتری‌ها وارد شد. سپس، صفحه به همراه محیط کشت TSB حداقل طرف ۲ ساعت به آزمایشگاه میکروب شناسی منتقل گردید [۲۲]. جهت انجام کشت استافیلکوک طلایی و استرپتوكوک پنومونیه از محیط کشت Merk آگار خون‌دار (EMB/Blood agar) ساخت شرکت آلمان استفاده گردید. جهت تشخیص آزمایشگاهی استافیلکوک طلایی از تست کواگلاز و دیسک آنتی‌بیوتیک نوپوسین و باسیتراسین و برای تشخیص استرپتوكوک پنومونیه از تست اپتوکین استفاده شد. جهت شمارش تعداد کلونی باکتری‌ها از روش پور پلیت و برای تعیین واحد شمارش کلونی‌ها از واحد CFU با استفاده از محیط کشت مایع مغذی TSB ساخت شرکت Quelab کشور کانادا استفاده شد. برای شمارش تعداد کلونی باکتری‌ها، محیط کشت مایع TSB به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. سپس، با استفاده از منحنی استاندارد، شمارش کل باکتری‌ها برآورد شد. برای تایید نتایج آزمایش از روش پور پلیت (Pour plate) در رقت‌های متوالی استفاده گردید [۱۶]. به دلیل بزرگ بودن اعداد و آسانی محاسبات در آزمون‌های آماری از لگاریتم اعداد استفاده شد. ارزیابی خاصیت ضد باکتریایی بر اساس حضور میکروارگانیسم‌های استافیلکوک طلایی و استرپتوكوک پنومونیه در نمونه بعد از انجام دهانشویه و اختلاف معنی‌دار در تعداد کلونی‌های شمارش شده بین دو نمونه قبل و بعد از انجام دهانشویه‌ها بود ($P<0.05$). جهت بررسی تعداد کلونی باکتری‌ها در هر گروه از آزمون آماری t و جهت مقایسه بین گروه‌ها از آزمون آماری ANOVA و تعییب شفه (Scheffe) استفاده شد. هم‌چنین، برای بررسی اثرات

$X_2 = 6/14$ ، اما در مقایسه با دهانشویه پرسیکا اختلاف معنی‌دار

. $(X_2 = 1/558, P = 0/407)$

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی نمونه‌ها در گروه‌های مطالعه بر حسب برخی مشخصات دموگرافیک و طبی

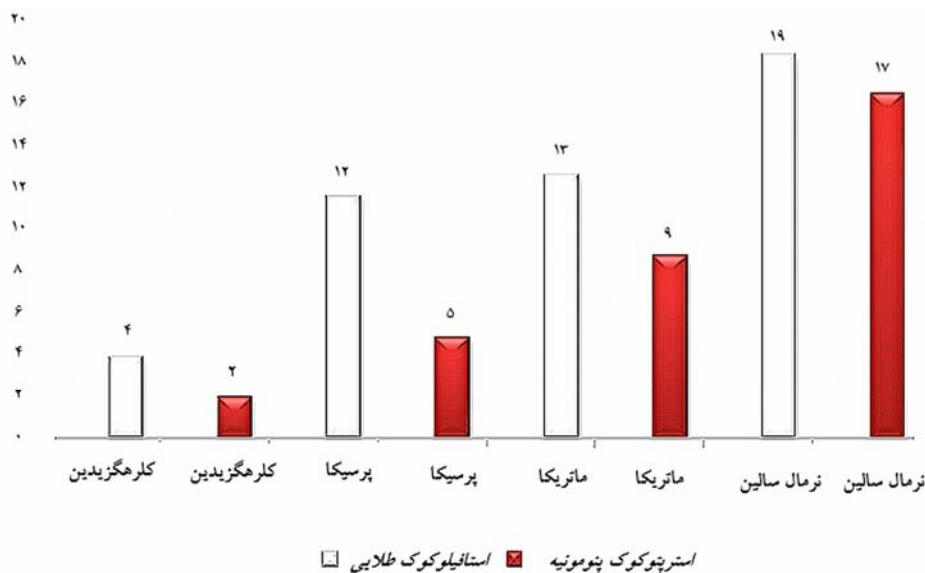
گروه						متغیر
سطح معنی‌داری	نرمال سالین	ماتریکا	پرسیکا	کلرهگزیدین		
$P = 0/41$ $t = 0/17$	$52/7 \pm 1/24$	$50/45 \pm 1/13$	$52/35 \pm 1/51$	$49/6 \pm 1/31$		سن (سال) ($\bar{X} \pm SD$)
$P = 0/97$ $X_2 = 0/2$	۱۲ (٪۶۰)	۱۲ (٪۶۰)	۱۱ (٪۵۵)	۱۱ (٪۵۵)	(درصد) (تعداد)	مرد
$X_2 = 0/2$	۸ (٪۴۰)	۸ (٪۴۰)	۹ (٪۴۵)	۹ (٪۴۵)	(درصد) (تعداد)	زن
$P = 0/75$ $X_2 = 1/2$	۱۰ (٪۵۰)	۱۱ (٪۵۵)	۱۱ (٪۵۵)	۸ (٪۴۰)	(درصد) (تعداد)	بله
$X_2 = 1/2$	۱۰ (٪۵۰)	۹ (٪۴۵)	۹ (٪۴۵)	۱۲ (٪۶۰)	(درصد) (تعداد)	خبر
$P = 0/46$ $X_2 = 2/55$	۸ (٪۴۰)	۱۰ (٪۵۰)	۱۰ (٪۵۰)	۱۳ (٪۶۵)	(درصد) (تعداد)	بله
$X_2 = 2/55$	۱۲ (٪۶۰)	۱۰ (٪۵۰)	۱۰ (٪۵۰)	۷ (٪۳۵)	(درصد) (تعداد)	خبر
$P = 0/18$ $X_2 = 8/82$	۳ (٪۱۵)	۶ (٪۳۰)	۸ (٪۴۰)	۷ (٪۳۵)	(درصد) (تعداد)	کمتر از ۳ سال
$X_2 = 8/82$	۵ (٪۲۵)	۴ (٪۲۰)	۲ (٪۱۰)	۶ (٪۳۰)	(درصد) (تعداد)	۳ سال و بیشتر
$P = 0/71$ $X_2 = 1/35$	۱۱ (٪۵۵)	۹ (٪۴۵)	۹ (٪۴۵)	۱۲ (٪۶۰)	(درصد) (تعداد)	کمتر از ۶ روز
$X_2 = 1/35$	۹ (٪۴۵)	۱۱ (٪۵۵)	۱۱ (٪۵۵)	۸ (٪۴۰)	(درصد) (تعداد)	۶ روز و بیشتر
$P = 0/88$ $X_2 = 0/94$	۱۹ (٪۹۵)	۱۹ (٪۹۵)	۱۸ (٪۹۰)	۱۹ (٪۹۵)	(درصد) (تعداد)	بله
$X_2 = 0/94$	۱ (٪۵)	۱ (٪۵)	۲ (٪۱۰)	۱ (٪۵)	(درصد) (تعداد)	خبر
$P = 0/88$ $X_2 = 0/64$	۱۸ (٪۹۰)	۱۹ (٪۹۵)	۱۹ (٪۹۵)	۱۸ (٪۹۰)	(درصد) (تعداد)	بله
$X_2 = 0/64$	۲ (٪۱۰)	۱ (٪۵)	۱ (٪۵)	۲ (٪۱۰)	(درصد) (تعداد)	خبر
$P = 0/86$ $X_2 = 0/72$	۱۸ (٪۹۰)	۱۹ (٪۹۵)	۱۹ (٪۹۵)	۱۹ (٪۹۵)	(درصد) (تعداد)	بله
$X_2 = 0/72$	۲ (٪۱۰)	۱ (٪۵)	۱ (٪۵)	۱ (٪۵)	(درصد) (تعداد)	خبر

سطح معنی‌داری ستاره دار با آزمون t مستقل و بدون ستاره با آزمون مجزور کای بدهست آمده است.

جدول شماره ۲- مقایسه تعداد کلولی قبل و بعد از مداخله در گروه‌های مطالعه

سطح معنی‌داری	تعداد کلولی باکتری ها (Log CFU)			گروه
	قبل از مداخله	بعد از مداخله	$\bar{X} \pm SD$	
$P < 0/001$ $t = 40/57$			$4/7039 \pm 0/1403$	کلرهگزیدین
			$5/9926 \pm 0/0180$	
$P < 0/001$ $t = 32/21$			$5/1826 \pm 0/1101$	پرسیکا
			$5/9883 \pm 0/0246$	
$P < 0/001$ $t = 94/71$			$5/2792 \pm 0/2492$	ماتریکا
			$5/9523 \pm 0/1649$	
$P = 0/003$ $t = 3/38$			$5/9728 \pm 0/0371$	نرمال سالین
			$5/9919 \pm 0/0188$	

سطح معنی‌داری با آزمون t زوجی بدهست آمده‌اند.



نمودار شماره ۱- تعداد کشت مثبت فلور پاتوژن در نمونه گرفته شده از ترشحات اروفارنکس بیماران تحت تهیه مکانیکی بعد از مداخله در گروه‌های مطالعه

*سطح معنی‌داری با آزمون غیرپارامتریک McNemar بدست آمدند.

کاهش تعداد کلونی باکتری‌های دهانی می‌شود، ولی بر روی استافیلوكوک طلایی و استرپتوکوک پنومونیه موثر نیست. استفاده از محلول نرمال سالین به عنوان دهانشویه در بیماران تحت تهیه مکانیکی بستری در بخش‌های مراقبت ویژه به دلیل تمایل به خشک نمودن دهان محدود شده است [۲۶]. Scannapieco و همکاران [۲۷]، Pedreira و همکاران [۲۸] و Fourrier و همکاران [۲۹] اثر دهان شویه CHX را بر روی Vianna و همکاران [۲۹] اثراً دهان شویه CHX را بر روی عوامل گرم مثبت و منفی نشان داده‌اند. در یک مطالعه عوامل بیماری‌زای دهانی در پلاک دندانی که خود به عنوان یک منع رشد باکتری‌ها می‌باشد، بررسی شد اما در مطالعه حاضر عوامل بیماری‌زای دهانی موجود در ناحیه حلق دهانی مدنظر بود که شاید به عنوان منع مهم‌تری برای پاتوژن‌های ایجاد کننده VAP در دهان بیماران تحت تهیه مکانیکی باشد که البته این مطلب خود در مقالات مختلف مورد بحث است [۲۴، ۱۹]. در این مطالعه نیز اثرات CHX ۰/۲ درصد بر روی استافیلوكوک طلایی و استرپتوکوک پنومونیه به خوبی نشان داده شد. در مطالعه Vianna برخلاف تحقیق حاضر زمان دقیق اثر ضد باکتریایی دهانشویه CHX نشان داده شد و این دهانشویه برای اعمال اثرات ضد میکروبی خود نیاز به مدت زمان کمتر از یک دقیقه دارد. در این این گیاهان، گیاه بابونه آلمانی با نام علمی *Matricaria chamomilla* دارای اثرات متفاوتی است که در این بین، اثرات ضد التهابی و ضد میکروبی گیاه حائز اهمیت است. یکی دیگر از این دهانشویه‌های گیاهی سالادورا پرسیکا یا گیاه مسوک است

بین دو دهانشویه پرسیکا و ماتریکا در کاهش موارد کشت مثبت استرپتوکوک پنومونیه بعد از مداخله اختلاف معنی‌داری دیده نشد ($X_2=1/75$, $P=0/3$). همچنین، اختلاف معنی‌داری از نظر وجود استافیلوكوک طلایی بعد از مداخله بین دو گروه CHX و پرسیکا ($X_2=۲۳/۱۷$, $P<0/001$) با ماتریکا ($X_2=۲۳/۱۷$, $P=0/01$) مشاهده شد، ولی مقایسه دو دهانشویه پرسیکا و ماتریکا از نظر وجود استافیلوكوک طلایی بعد از مداخله اختلاف معنی‌داری نداشت ($X_2=0/1$, $P=0/1$).

بحث

جمع میکروب در قسمت دهانی حلق، یکی از عوامل پیش‌بینی کننده مستقل قوی برای تجمع بعدی میکروب در تراشه و برونش است [۲۴، ۲۳]. عوامل بیماری‌زای ایجاد کننده VAP از جمله استافیلوكوک طلایی و سودوموناس آئروژنیوس در حفره دهان بیماران بستری در ICU یافت شده‌اند [۲۴]. انواع زیادی از دهانشویه‌های تجاری در بازار دارویی ایران وجود دارد که از این میان CHX به عنوان موثرترین دهانشویه ضد میکروبی مورد تایید FDA (Food and Drug Administration) و ADA (American Dental Association) و Veksler (American Dental Association) می‌باشد. همکاران اثر دهانشویه CHX را در کاهش تعداد کلونی باکتری‌های دهانی نشان دادند. در این مطالعه، همانند مطالعه حاضر دهانشویه نرمال سالین نیز سبب کاهش تعداد کلونی باکتری‌ها بعد از مداخله شد [۲۵]. احتمالاً نرمال سالین به طور مکانیکال سبب

استرپتوکوکوس سانگوئیس، استرپتوکوک سالیوایروس، استرپتوکوکوس ساپرینوس، اکتینومایسین ویسکوزوس و کاندیدا آلبیکانس است، ولی این تفاوت از لحاظ آماری معنی دار نبود [۳۲]. در مطالعه حاضر برخلاف مطالعه عطایی اثرات ضد باکتریایی پرسیکا بیشتر از ماتریکا بود که شاید به دلیل غلظت دو برابر پرسیکا در این مطالعه باشد. همچنین، باید تفاوت و حساسیت میکرووارگانیسمها به دهانشویه‌ها در دو مطالعه را مد نظر قرار داد. مطالعه آزمایشگاهی Lee و همکاران نشان داد که عصاره بابونه دارای اثرات ضد باکتریال بر روی سوش‌های غیردهانی می‌باشد، اما شدت و میزان این اثر مشخص نشد [۳۳]. مطالعات بالینی متعددی در مورد مقایسه تاثیر CHX و پرسیکا بر روی پاتوژن‌های پریودنتال و پوسیدگی دندان انجام شده که دال بر تاثیر بیشتر CHX نسبت به پرسیکا و ماتریکا بوده، ولی مطالعه مشابهی در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه یافت نشد. لذا، امکان مقایسه اثرات ضد باکتریایی این چهار دهانشویه بر روی استرپتوکوک پنومونیه و استافیلکوک طلایی وجود ندارد و نتایج این مطالعه با مطالعات آزمایشگاهی و کلینیکی دندانپزشکی مقایسه شد، که این نتایج در راستای نتایج مطالعات قبلی بوده است.

نتیجه‌گیری

باتوجه به نتایج بدست آمده از این مطالعه استفاده از دهانشویه پرسیکا و ماتریکا با غلظت ۱۰ درصد به مدت ۶ دقیقه بر روی استرپتوکوک پنومونیه و استافیلکوک طلایی موثر می‌باشد و در صورت تائید این نتیجه در مطالعات وسیع‌تر، جهت جلوگیری از وقوع VAP زودرس در بیماران تحت تهویه مکانیکی بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، در موارد منع مصرف یا بروز عوارض جانبی CHX، می‌توان از آنها استفاده نمود. همچنین، عدم کنترل دیگر عوامل مداخله‌گری که ممکن است بر روی فلور میکروبی دهان بیماران موثر باشد، از جمله محدودیت‌های مطالعه فوق بود.

تشکر و قدردانی

از مساعدت و عنایت کلیه همکاران بخش‌های ICU بیمارستان امام خمینی^(ه) شهرستان ساری و بیماران و خانواده آنان که در امر اجرای پژوهش حاضر مشارکت داشتند، کمال تشکر و سپاس را داریم. همچنین، نویسنده‌گان از معاونت پژوهشی داشتگاه علوم پزشکی مازندران جهت تامین بودجه تشکر می‌نمایند.

References:

- [1] Munro CL, Grap MJ. Oral health and care in the intensive care unit: state of the science. *Am J Crit Care* 2004; 13(1): 25-34.

که با توجه به اثرات ضد باکتریایی این دهانشویه‌ها به نظر می‌رسد بتوان در بخش مراقبت‌های ویژه از اثرات انها سود برد. صالحی و همکاران اثر دهانشویه پرسیکا، ماتریکا و CHX را در کاهش تعداد کلونی باکتری‌های دهانی در بیماران ارتودننسی نشان داده‌اند [۱۶]. دهانشویه‌های گیاهی پرسیکا و ماتریکا نه تنها سبب کاهش تعداد کلونی باکتری‌ها دهانی در افراد سالم می‌شود، بلکه بر روی تعداد باکتری‌ها در افراد تحت تهویه مکانیکی که دارای فلور متفات و مقاومت‌ری نسبت به افراد سالم هستند، نیز موثر است. در مطالعه صالحی مشابه مطالعه حاضر اثر CHX بر میزان تعداد کلونی باکتری‌های دهانی بیشتر از پرسیکا و ماتریکا بود، اما اثر دهانشویه ماتریکا در کاهش تعداد کلونی باکتری‌ها بیشتر از پرسیکا نشان داده شد که با نتایج حاضر مغایر است که احتمالاً به دلیل استفاده از غلظت ۱۰ درصد دهانشویه پرسیکا در این مطالعه است. اصغری و همکاران در مطالعه‌ای آزمایشگاهی در اصفهان نشان دادند که عصاره متانولیک پرسیکا (Persica otostegia) بر روی ارگانیسم‌های گرم مثبت موثر بوده ولی بر روی ارگانیسم‌های گرم منفی بی‌تأثیر است [۱۵]. این در حالی است که Taiwo و همکاران [۳۰] اثرات ضد باکتریایی پرسیکا را بر روی عوامل گرم مثبت و منفی نشان داده‌اند. مطالعه حاضر نیز تاثیر خوب پرسیکا با غلظت ۱۰ درصد را بر روی عوامل گرم مثبت استرپتوکوک پنومونیه و استافیلکوک طلایی که حساس‌تر از عوامل گرم منفی هستند نشان داد. مظفری و همکاران در مطالعه‌ای با بررسی اثرات ضد باکتریایی دهانشویه‌های پرسیکا و CHX در محیط برون‌تنی نشان دادند که دهانشویه پرسیکا دارای خواص ضد باکتریایی بسیار ضعیفت‌تری بر روی استرپتوکوک موتانس، استرپتوکوک سانگوئیس و لاکتوپاسیلوس کائزئی در مقایسه با CHX است و علت آن را مدت مجاورت بسیار کوتاه دهانشویه با میکروارگانیسم‌ها دانسته‌اند [۳۱]. این در حالی است که در تحقیق حاضر دهانشویه پرسیکا در غلظت دو برابر غلظت معمولی خود اثر ضد باکتریایی خوبی را بر روی استافیلکوک طلایی و استرپتوکوک پنومونیه از خود نشان داد که ممکن است به دلیل زمان استفاده نسبتاً طولانی ۶ دقیقه دهانشویه پرسیکا باشد. عطایی و همکاران در مطالعه‌ای با مقایسه اثرات ضد قارچ و ضد باکتریایی دهانشویه‌های پرسیکا، ماتریکا، وايرال و کس با CHX در محیط برون‌تنی نشان دادند که از میان دهانشویه‌های گیاهی، دهانشویه ماتریکا دارای اثرات ضد میکروبی قوی بر روی

- [2] Munro CL, Grap MJ, Jones DJ, McClish DK, Sessler CN. Chlorhexidine, toothbrushing, and preventing ventilator-associated pneumonia in

- critically ill adults. *Am J Crit Care* 2009; 18(5): 428-37.
- [3] Pacheco-Fowler V, Gaonkar T, Wyer P, Modak S. Antiseptic impregnated endotracheal tubes for the prevention of bacterial colonization. *J Hosp Infect* 2004; 57(2): 170-4.
- [4] van Nieuwenhoven CA, Vandenbroucke-Grauls C, van Tiel FH, Joore HC, van Schijndel RJS, van der Tweel I, et al. Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator-associated pneumonia: A randomized study. *Crit Care Med* 2006; 34(2): 396-402.
- [5] Darvishi Khezri H. The role of oral care in prevention of ventilator associated pneumonia: a literature review. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci* 2014; 21(6): 840-49. [in Persian]
- [6] Ibrahim EH, Mehringer L, Prentice D, Sherman G, Schaiff R, Fraser V, et al. Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26(3): 174-81.
- [7] Beraldo CC, Andrade Dd. Oral hygiene with chlorhexidine in preventing pneumonia associated with mechanical ventilation. *J Bras Pneumol* 2008; 34(9): 707-14.
- [8] Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002; 122(6): 2115-21.
- [9] Darvishi Khezri H, Tahmassebi H. Evaluation the Effect of Chlorhexidine Mouthwash on the Ventilator Associated Pneumonia: Pathogens, Incidence and Mortality. *Aral Med Univ J* 2014; 17(91): 41-49. [in Persian]
- [10] Kilo J, Czerny M, Gorlitzer M, Zimpfer D, Baumer H, Wolner E, et al. Cardiopulmonary bypass affects cognitive brain function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2001; 72(6): 1926-32.
- [11] Hirata K, Kurokawa A. Chlorhexidine gluconate ingestion resulting in fatal respiratory distress syndrome. *Vet Hum Toxicol* 2002; 44(2): 89-91.
- [12] Ostad SN, Gard PR. Cytotoxicity and teratogenicity of chlorhexidine diacetate released from hollow nylon fibres. *J Pharm Pharmacol* 2000; 52(7): 779-84.
- [13] Hidalgo E, Dominguez C. Mechanisms underlying chlorhexidine-induced cytotoxicity. *Toxicol In vitro* 2001; 15(4-5): 271-6.
- [14] Khatak M, Khatak S, Siddqui A, Vasudeva N, Aggarwal A, Aggarwal P. Salvadorae persica. *Pharmacogn Rev* 2010; 4(8): 209-14.
- [15] Paknejad M, Jafarzadeh T, Shamloo A. Comparison of the efficacy of Matrica and% 0.2 Chlorhexidine mouthwashes on 3-6 mm pockets in patients with chronic periodontitis. *J Islamic Dent Assoc Iran* 2006; 18(3): 92-7. [in Persian]
- [16] Salehi P, Kohanteb G, Danaei SM, Vahedi R.

- Comparison of the Antibacterial Effects of Persica and Matrica, Two Herbal Mouthwashes with Chlorhexidine Mouthwash. *J Dent Shiraz Uni Med Sci* 2005; 6(1,2): 63-72. [in Persian]
- [17] Munro CL, Grap MJ, Elswick R, McKinney J, Sessler CN, Hummel RS. Oral health status and development of ventilator-associated pneumonia: a descriptive study. *Am J Crit Care* 2006; 15(5): 453-60.
- [18] Allaker RP, Douglas CW. Novel anti-microbial therapies for dental plaque-related diseases. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33(1): 8-13.
- [19] Augustyn B. Ventilator-associated pneumonia risk factors and prevention. *Critical Care Nur* 2007; 27(4): 32-9.
- [20] Abidia RF. Oral Care in the Intensive Care Unit: a review. *J Contemp Dent Pract* 2007; 8(1): 76-82.
- [21] Almas K, Al-Zeid Z. The immediate antimicrobial effect of a toothbrush and miswak on cariogenic bacteria: a clinical study. *J Contemp Dent Pract* 2004; 5(1): 105-14.
- [22] Pedreira ML, Kusahara DM, de Carvalho WB, Néz SC, Peterlini MA. Oral care interventions and oropharyngeal colonization in children receiving mechanical ventilation. *Am J Crit Care* 2009; 18(4): 319-28.
- [23] Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care* 2005; 50(6): 725-41.
- [24] Halm MA, Armola R. Effect of oral care on bacterial colonization and ventilator-associated pneumonia. *Am J Crit Care* 2009; 18(3): 275-8.
- [25] Veksler AE, Kayrouz GA, Newman MG. Reduction of salivary bacteria by pre-procedural rinses with chlorhexidine 0.12%. *J Periodon* 1991; 62(11): 649-51.
- [26] Berry AM, Davidson PM, Masters J, Rolls K. Systematic literature review of oral hygiene practices for intensive care patients receiving mechanical ventilation. *Am J Crit Care* 2007; 16(6): 552-62.
- [27] Scannapieco FA, Yu J, Raghavendran K, Vacanti A, Owens SI, Wood K, et al. A randomized trial of chlorhexidine gluconate on oral bacterial pathogens in mechanically ventilated patients. *Crit Care* 2009; 13(4): R117.
- [28] Fourrier F, Cau-Pottier E, Boutigny H, Roussel-Delvallez M, Jourdain M, Chopin C. Effects of dental plaque antiseptic decontamination on bacterial colonization and nosocomial infections in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2000; 26(9): 1239-47.
- [29] Vianna ME, Gomes BP, Berber VB, Zaia AA, Ferraz CC, de Souza-Filho FJ. In vitro evaluation of the antimicrobial activity of chlorhexidine and sodium hypochlorite. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 97(1): 79-84.

- [30] Taiwo O, Xu HX, Lee SF. Antibacterial activities of extracts from Nigerian chewing sticks. *Phytother Res* 1999; 13(8): 675-9.
- [31] Mozaffari B, Mansouri Sh, Rajabalian S, Alimardani A, Mohammadi Mohammad. In vitro study between antibacterial and cytotoxic effects of chlorhexidine and persica mouthrinses. *J Dental Sch Shahid Beheshti Univ Med Sci* 2005; 23(3): 494-509. [in Persian]
- [32] Atai Z, Abdollahi H, Naderipour S, Mohammadi S. Comparison of antifungal and antibacterial effects of Persica Matrica and Iralwex with Chlorhexidine mouthwashes (An in vitro study). *J Dental Sch* 2008; 25(1): 585-92. [in Persian]
- [33] Lee SS, Zhang W, Li Y. The antimicrobial potential of 14 natural herbal dentifrices: results of an in vitro diffusion method study. *J Am Dental Assoc* 2004; 135(8): 1133-41.