

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

Firouzian A<sup>1</sup>, Darvishi-Khezri H<sup>2\*</sup>

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، کلرگزیدین گلوکونات و نرمال سالین در بیماران تحت تهویه مکانیکی بستری در بخش مراقبت‌های ویژه: یک کارآزمایی بالینی

ابوالفضل فیروزیان<sup>۱</sup>، هادی درویشی خضری<sup>۲\*</sup>

## 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 تهویه مکانیکی بود.

مواد و روش‌ها: این کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور بر روی ۸۰ بیمار بستری در بخش‌های ویژه بیمارستان امام خمینی<sup>(د)</sup> ساری طی سال ۸۹، در ۴ گروه ۲۰ نفری انجام شد. در گروه اول از دهانشویه کلرگزیدین گلوکونات ۰/۲ درصد (CHX) و در گروه دوم از دهانشویه گیاهی پرسیکا با غلظت ۱۰ درصد و در گروه سوم از دهان شویه 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 استافیلوکوک طلائی و استرپتوکوک 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 استافیلوکوک طلائی (به ترتیب  $P < 0/001$ ،  $P < 0/008$  و  $P = 0/01$ ) و استرپتوکوک پنومونیه ( $P < 0/001$ ) بعد از مداخله شدند.

نتیجه‌گیری: دهانشویه‌های گیاهی پرسیکا و ماتریکا بر روی استافیلوکوک طلائی و استرپتوکوک پنومونیه ناحیه اروفارنکس بیماران تحت تهویه مکانیکی موثرند، لذا پس از مطالعات بیشتر، به‌عنوان دهانشویه‌های جایگزین CHX در بیماران تحت تهویه مکانیکی بستری در بخش مراقبت‌های ویژه مطرح می‌باشند.

واژگان کلیدی: دهانشویه، کلرگزیدین، 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 ۴۰-۹ درصد گزارش شده است [۷،۶] که باعث افزایش زمان بستری [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 استافیلوکوک طلائی و استرپتوکوک پنومونیه و در نوع دیررس که بیش از ۹۶ ساعت بعد از لوله گذاری داخل تراشه ایجاد شده، باکتری‌های گرم منفی از جمله سودوموناس آئروژینوزا می‌باشند [۹،۵]. تجمع باکتری در حلق یکی از مهم‌ترین عوامل خطر VAP بوده و رابطه بین میکروفلورای دهان با VAP شناخته شده است [۵]. به‌نظر می‌رسد کاهش غلظت میکروارگانیسم‌های دهانی عامل موثری جهت جلوگیری از VAP باشد. ساکشن زیر گлот، دفع پلاک‌های میکروبی دندانی و باکتری‌ها از طریق مداخلات مکانیکی مانند مسواک زدن و شست‌وشوی 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، کلرگزیدین (CHX) به‌عنوان استاندارد طلائی بوده،

بیشتر از ۵۰۰ گونه باکتری در حفره دهان یافت شده و تقریباً ۲۲ گونه آنها غالب‌اند. این عوامل در بیماران بدحال و بستری 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 تحتانی، دو عامل مهم در ایجاد پنومونی ناشی از ونتیلاسیون اند [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].

<sup>۱</sup> استادیار، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

<sup>۲</sup> گروه پرستاری، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

## \* نشانی نویسنده مسئول:

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

تلفن: ۰۹۱۱ ۲۲۸۵۳۷۳۳ | دورنویس: ۰۱۱۳۳۳۳۶۱۷۰۰

پست الکترونیک: Hadidarvishi@iausari.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۴/۲/۲۰ | تاریخ پذیرش نهایی: ۹۴/۷/۲۷

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 تشدید تجمع باکتری‌ها پس از خاتمه درمان است [۱۰-۱۳]. از این‌رو، تمایل به استفاده از دهانشویه‌ای که به لحاظ اثرات ضد باکتریال با CHX برابر کند و در عین حال اثرات ناخواسته کمتری نسبت به آن داشته باشد، مطرح است. یکی از مواردی که امروزه به‌عنوان جایگزین CHX مورد توجه قرار گرفته، گیاهی به نام *Salvadora persica* یا گیاه مسواک است. دهانشویه گیاهی پرسیکا مجموعه ۳ گیاه دارویی مسواک، بومادران و نعنای است و گیاهان به‌کار برده شده در فرمولاسیون قطره پرسیکا خوراکی بوده و عوارض حاصل از مصرف ترکیبات شیمیایی را به‌دنبال ندارد، که از مزایای آن به‌شمار می‌رود. هم‌چنین، سازمان جهانی بهداشت نیز استفاده از گیاه مسواک را به‌عنوان 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 *Matricaria chamomilla* از خانواده کاسنی (*Campositae*) می‌باشد [۱۵]. اثرات ضد قارچی بابونه به‌خصوص 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 ضدعفونی کننده‌های صناعی [۱۷، ۱۸] 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 *استرپتوکوک پنومونیه*-*کوکک طلائی* و *استرپتوکوک پنومونیه* که از شایع‌ترین عوامل بیماری‌زای ایجاد کننده VAP زودرس هستند [۱۹] در بیماران تحت تهویه مکانیکی بستری در بخش مراقبت‌های ویژه انجام دهیم.

## مواد و روش‌ها

این کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور با هدف

مقایسه اثرات ضد باکتریایی دهانشویه‌های پرسیکا ۱۰ درصد، ماتریکا ۱۰ درصد، کلرهگزیدین 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 ۵۵-۸۹ و ۱۰۱-۸۹ (IRCT138903254190N1&2) و کسب رضایت آگاهانه از خانواده بیماران، ۸۰ بیمار از میان بیماران بستری در بخش‌های ICU مرکز آموزشی درمانی امام خمینی<sup>(۳)</sup> شهرستان ساری بر پایه معیارهای ورود انتخاب شدند و به‌طور 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 تهویه مکانیکی به‌مدت ۳ تا ۴ روز و نمره گلاسکو (GCS) کمتر از ۸ از آنجایی که تغییر میکروفلور دهانی به پاتوژن‌های ایجاد کننده VAP، ۴۸ تا ۷۲ ساعت بعد لوله گذاری داخل تراشه و بستری در ICU ایجاد می‌شود [۲۰]، این مطالعه در روز سوم و چهارم بستری در ICU بر روی بیماران انجام شد. معیارهای خروج نیز عبارت بودند از: لوله‌گذاری مجدد، سابقه آنتی‌بیوتیک درمانی دو هفته قبل از بستری در بیمارستان، ابتلاء به آسپیراسیون ریوی، عفونت ریوی و سیستمیک، بیماری‌های خودایمنی و بیماری‌های بدخیم، سابقه پرتودرمانی و مصرف دارو-های تضعیف کننده ایمنی از جمله کورتیکواستروئیدها، سابقه حساسیت به دهانشویه‌های به‌کار 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 بیماری‌های پریدنتال پیشرفته، اختلال انعقادی یا استفاده از داروهای ضد انعقاد و منفی شدن کشت نمونه‌های گرفته شده قبل از استفاده از دهانشویه از نظر *استافیلوکوک طلائی* و *استرپتوکوک پنومونیه*. در گروه اول از دهانشویه کلرهگزیدین گلوکونات ۰/۲ درصد محصول شرکت دارویی شهردارو (تهران-ایران به شماره ثبت 019-SH-72)، در گروه دوم از دهان شویه گیاهی پرسیکا (*Miswak extract*) (ساخت شرکت داروسازی پورسینا-ایران به شماره ثبت: ۱۳۲۳۲۰۱۲۲۸) با غلظت ۱۰ درصد و در گروه سوم از دهانشویه گیاهی ماتریکا (ساخت شرکت داروسازی بارچ اسانس 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، به‌دقت به‌مدت ۶ دقیقه سواب شد تا همه سطوح

ضد باکتریایی دهان شویه‌ها بر علیه *استافیلوکوک طلایی* و *استرپتوکوک پنومونیه* در هر گروه از McNemar Test و جهت مقایسه آنها در بین گروه‌ها از آزمون Fisher's و Chi-Square و exact test استفاده گردید.

#### نتایج

بیماران همه گروه‌ها از لحاظ جنس، سن، دریافت تغذیه کامل وریدی (TPN; Total Parenteral Nutrition)، طول بستری در بیمارستان، دریافت آنتی‌بیوتیک و دریافت تضعیف‌کننده‌های pH معده و تضعیف‌کننده‌های 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 ( $P=0/372$ ,  $F=1/057$ ). 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  $P<0/001$ ,  $F=$  Scheffe مشخص شد که در میان دهانشویه‌ها، CHX در کاهش تعداد کلونی باکتری‌ها اختلاف معنی‌داری را با دیگر دهانشویه‌ها داشت ( $P<0/001$ ). دهانشویه پرسیکا سبب کاهش معنی‌دار تعداد کلونی باکتری‌ها نسبت به ماتریکا و نرمال سالین شد ( $P<0/001$ ). دهانشویه ماتریکا نیز اختلاف معنی‌داری را با نرمال سالین در کاهش تعداد کلونی باکتری‌ها 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 *استافیلوکوک طلایی* و *استرپتوکوک پنومونیه* بعد از مداخله شدند (نمودار شماره ۱). در این مطالعه تمامی نمونه‌های قبل از مداخله از لحاظ کشت *استافیلوکوک طلایی* و *استرپتوکوک پنومونیه* مثبت بودند. بررسی آماری با استفاده از آزمون مجذور کای اثرات دهانشویه‌ها بر روی *استافیلوکوک طلایی* و *استرپتوکوک پنومونیه* را بین گروه‌ها بعد از مداخله، معنی‌دار نشان داد (به ترتیب  $X_2=26/15$ ,  $P<0/001$  و  $X_2=23/7$ ,  $P<0/001$ ). در مقایسه بین دهانشویه‌ها، CHX اختلاف معنی‌داری در کاهش کشت مثبت *استرپتوکوک 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. بلافاصله قبل از انجام دهانشویه و بلافاصله بعد از ۶ دقیقه شستشوی دهان، نمونه بزاق بدون هیچ تحریکی جهت کشت *استافیلوکوک طلایی* و *استرپتوکوک پنومونیه* گرفته شد [۲۱]. زمان انجام مطالعه در همه گروه‌ها یکسان و در نوبت کاری صبح 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 دست‌ها 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-فوقانی حلق دهانی صورت گرفت و بلافاصله بر روی محیط کشت آگار خون‌دار گذاشته شد و سواب دیگر به محیط کشت مایع (TSB Tryptic Soy Broth) جهت شمارش تعداد کلونی باکتری‌ها وارد شد. سپس، صفحه به‌همراه محیط کشت TSB حداکثر ظرف ۲ ساعت به آزمایشگاه میکروبی شناسی منتقل گردید [۲۲]. جهت انجام کشت *استافیلوکوک طلایی* و *استرپتوکوک پنومونیه* از محیط کشت آگار خون‌دار (EMB/Blood agar) ساخت شرکت Merk آلمان استفاده گردید. جهت تشخیص آزمایشگاهی *استافیلوکوک طلایی* از تست کواگولاز و دیسک آنتی‌بیوتیک نتویوسین و باسیتراسین و برای تشخیص *استرپتوکوک پنومونیه* از تست اپتوکلین 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 *استافیلوکوک طلایی* و *استرپتوکوک پنومونیه* در نمونه بعد از انجام دهانشویه و اختلاف معنی‌دار در تعداد کل 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 تعقیبی شفه (Scheffe) استفاده شد. هم‌چنین، برای بررسی اثرات

$(X_2=6/14)$ ، اما در مقایسه با دهانشویه پرسیکا اختلاف معنی دار

نیود  $(X_2=1/558, P=0/407)$ .

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

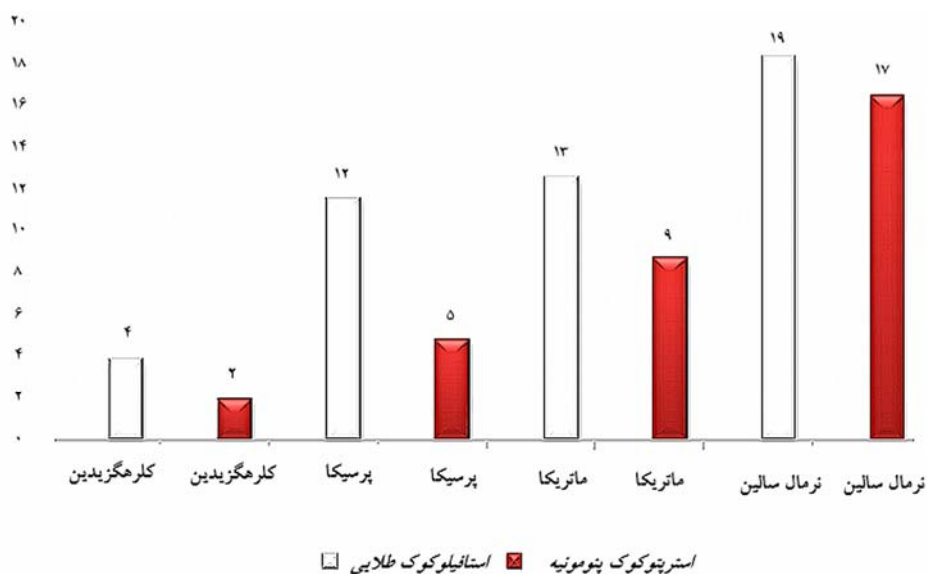
سطح معنی داری	گروه				متغیر
	نرمال سالین	ماتریکا	پرسیکا	کلرگزیدین	
$P=0/41$ $t=0/17$	۵۲/۷±۱/۲۴	۵۰/۴۵±۱/۱۳	۵۲/۳۵±۱/۵۱	۴۹/۶±۱/۳۱	سن (سال) ( $\bar{X} \pm SD$ )
$P=0/97$ $X_2=0/2$	۱۲ (%۶۰)	۱۲ (%۶۰)	۱۱ (%۵۵)	۱۱ (%۵۵)	جنس مرد (درصد) (تعداد)
$P=0/75$ $X_2=1/2$	۸ (%۴۰)	۸ (%۴۰)	۹ (%۴۵)	۹ (%۴۵)	زن (درصد) (تعداد)
$P=0/46$ $X_2=2/55$	۱۰ (%۵۰)	۱۱ (%۵۵)	۱۱ (%۵۵)	۸ (%۴۰)	دریافت TPN بله (درصد) (تعداد) خیر (درصد) (تعداد)
$P=0/18$ $X_2=8/82$	۸ (%۴۰)	۱۰ (%۵۰)	۱۰ (%۵۰)	۱۳ (%۶۵)	سابقه دیابت بله (درصد) (تعداد) خیر (درصد) (تعداد)
$P=0/71$ $X_2=1/35$	۳ (%۱۵)	۶ (%۳۰)	۸ (%۴۰)	۷ (%۳۵)	طول مدت دیابت کمتر از ۳ سال (درصد) (تعداد) ۳ سال و بیشتر (درصد) (تعداد)
$P=0/88$ $X_2=0/94$	۱۱ (%۵۵)	۹ (%۴۵)	۹ (%۴۵)	۱۲ (%۶۰)	طول بستری در بیمارستان کمتر از ۶ روز (درصد) (تعداد) ۶ روز و بیشتر (درصد) (تعداد)
$P=0/88$ $X_2=0/64$	۱۹ (%۹۵)	۱۹ (%۹۵)	۱۸ (%۹۰)	۱۹ (%۹۵)	دریافت آنتی‌بیوتیک بله (درصد) (تعداد) خیر (درصد) (تعداد)
$P=0/86$ $X_2=0/72$	۱۸ (%۹۰)	۱۹ (%۹۵)	۱۹ (%۹۵)	۱۹ (%۹۵)	دریافت تضعیف کننده‌های pH معده بله (درصد) (تعداد) خیر (درصد) (تعداد)
	۱۸ (%۹۰)	۱۹ (%۹۵)	۱۹ (%۹۵)	۱۹ (%۹۵)	دریافت تضعیف کننده‌های سیستم عصبی مرکزی بله (درصد) (تعداد) خیر (درصد) (تعداد)

سطح معنی داری ستاره دار با آزمون t مستقل و بدون ستاره با آزمون مجذورکای به دست آمده است.

جدول شماره ۲- مقایسه تعداد کلونی بکتری‌ها (Log) CFU قبل و بعد از مداخله در گروه‌های مطالعه

سطح معنی داری	تعداد کلونی بکتری‌ها (Log) CFU		گروه
	بعد از مداخله $\bar{X} \pm SD$	قبل از مداخله $\bar{X} \pm SD$	
$P<0/001$ $t=40/57$	۴/۷۰۳۹±۰/۱۴۰۳	۵/۹۹۲۶±۰/۰۱۸۰	کلرگزیدین
$P<0/001$ $t=32/21$	۵/۱۸۲۶±۰/۱۱۰۱	۵/۹۸۸۳±۰/۰۲۴۶	پرسیکا
$P<0/001$ $t=94/71$	۵/۲۷۹۲±۰/۲۴۹۲	۵/۹۵۲۳±۰/۱۶۴۹	ماتریکا
$P=0/003$ $t=3/38$	۵/۹۷۲۸±۰/۰۳۷۱	۵/۹۹۱۹±۰/۰۱۸۸	نرمال سالین

سطوح معنی داری با آزمون t زوجی به دست آمده‌اند.



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

\*سطوح معنی داری با آزمون غیرپارامتریک McNemar به دست آمده‌اند.

کاهش تعداد کلونی باکتری‌های دهانی می‌شود، ولی بر روی استافیلوکوک طلائی و استرپتوکوک پنومونیه موثر نیست. استفاده از محلول نرمال سالین به‌عنوان دهانشویه در بیماران تحت تهویه مکانیکی بستری در بخش‌های مراقبت ویژه به‌دلیل تمایل به خشک نمودن دهان محدود شده است [۲۶]. Scannapieco و همکاران [۲۷]، Pedreira و همکاران [۲۲]، Fourier و همکاران [۲۸] و Vianna و همکاران [۲۹] اثر دهان شویه CHX را بر روی عوامل گرم مثبت و منفی نشان داده‌اند. در یک مطالعه عوامل بیماری‌زای دهانی در پلاک دندانی که خود به‌عنوان یک منبع رشد باکتری‌ها می‌باشد، بررسی شد اما در مطالعه حاضر عوامل بیماری‌زای دهانی موجود در ناحیه حلق دهانی مدنظر بود که شاید به- عنوان منبع مهم‌تری برای پاتوژن‌های ایجاد کننده VAP در دهان بیماران تحت تهویه 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 استافیلوکوک طلائی و استرپتوکوک پنومونیه به‌خوبی نشان داده شد. در مطالعه Vianna و همکاران بر خلاف 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 بین 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 سالوادورا پرسیکا یا گیاه مسواک است

بین دو دهانشویه پرسیکا و ماتریکا در کاهش موارد کشت مثبت استرپتوکوک پنومونیه بعد از مداخله اختلاف معنی داری دیده نشد ( $X_2=1/75, P=0/3$ ). همچنین، اختلاف معنی داری از نظر وجود استافیلوکوک طلائی بعد از مداخله بین دو گروه CHX و پرسیکا ( $X_2=23/17, P<0/01$ ) و CHX با ماتریکا ( $X_2=8/28, P=0/01$ ) مشاهده شد، ولی مقایسه دو دهانشویه پرسیکا و ماتریکا از نظر وجود استافیلوکوک طلائی بعد از مداخله اختلاف معنی داری نداشت ( $X_2=0/1, P=1$ ).

## بحث

تجمع 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 استافیلوکوک طلائی و سودوموناس آئروژینوس 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 به‌عنوان موثرترین دهانشویه ضد میکروبی مورد تایید (Food and Drug Administration) FDA و (American Dental Association) ADA می‌باشد. Veksler و همکاران اثر دهانشویه CHX را در کاهش تعداد کلونی باکتری- های 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 به‌طور مکانیکال سبب

استرپتوکوکوس سانگوئیس، استرپتوکوک سالیاریوس، استرپتوکوکوس ساپریوس، اکتینومایسس ویسکوزوس و کاندیدا آلبیکانس است، ولی این تفاوت از لحاظ آماری معنی دار نبود [۳۲]. در مطالعه حاضر بر خلاف 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 میکروارگانیسم‌ها 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 پرپروتئال 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 استافیلوکوک 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.

#### نتیجه گیری

باتوجه به نتایج به دست آمده از این مطالعه استفاده از دهانشویه پرسیکا و ماتریکا با غلظت ۱۰ درصد به مدت ۶ دقیقه بر روی استرپتوکوک پنومونیه و استافیلوکوک طلایی موثر می‌باشند و در صورت تأیید 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 باشند، از جمله محدودیت‌های مطالعه فوق بود.

#### تشکر و قدردانی

از مساعدت و عنایت کلیه همکاران بخش‌های ICU بیمارستان امام خمینی<sup>(د)</sup> شهرستان ساری و بیماران و خانواده آنان که در امر اجرای پژوهش حاضر مشارکت داشتند، کمال تشکر و سپاس را داریم. همچنین، نویسندگان از معاونت پژوهشی دانشگاه 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 آنها سود برد. صالحی و همکاران اثر دهانشویه پرسیکا، ماتریکا و CHX را در کاهش تعداد کلونی باکتری‌های دهانی در بیماران ارتودنسی 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 متفاوت 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 بی‌تاثیر است [۱۵]. این در حالی است که 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 استافیلوکوک 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 ضعیف‌تری بر روی استرپتوکوک موتانس، استرپتوکوک سانگوئیس و لاکتوباسیلوس کازئی 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 استافیلوکوک 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، ویرال وکس 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, Mehninger 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, Grolitzer 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, Siddiqui A, Vasudeva N, Aggarwal A, Aggarwal P. *Salvadora 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 Chlohexidine 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, Nêz 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.