

Comparative Study of the Effect of Botanical Extract Mouthwashes of Tea Tree Oil/Aloe Vera and Chlorhexidine on Prevention of Ventilator-associated Pneumonia in Admitted Patients in Intensive Care Units of Arak Hospitals, 2022

Parisa Mohseni¹
Laden Sediqi²
Hossein Shiri³
Alireza Kamali⁴

¹ MSc Student in Critical Care Nursing, Student Research Committee, School of Nursing and Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Assistant Professor, Department of Medical-Surgical Nursing, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Instructor, Department of Medical-Surgical Nursing, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Associate Professor, Department of Anesthesiology and Critical Care, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

(Received October 11, 2023; Accepted February 18, 2024)

Abstract

Background and purpose: Preventing ventilator-associated pneumonia (VAP) as one of the most common and also the most fatal complications caused by intubation and mechanical ventilation in intensive care units (ICU) has always been emphasized in countless studies. Chlorhexidine mouthwash is commonly used as a gold standard in the control of dental plaques and prevention of VAP. Given the increasing prevalence of gram-negative infections due to resistance to commonly used antibiotics and the associated complications, this study aimed to investigate and compare the impact of tea tree oil/aloe vera herbal mouthwash, known for its antibacterial and anti-inflammatory properties, on the occurrence of ventilator-associated pneumonia.

Materials and methods: This study is a double-blind randomized clinical trial. 62 intubated patients, aged from 16 to 65 and hospitalized in the intensive care units of Hazrat Waliasr Hospital in Arak City in 2023, were assigned using a simple randomization method in two interventions (tea tree oil/aloe vera mouthwash) and control groups (chlorhexidine mouthwash). Mouthwash bottles were covered before distribution. None of the patients, colleagues (nurses), and the specialist determining the final result of the study were aware of the allocation of patients in the intervention or control group. Oral care in both groups was performed by washing hands, wearing gloves, evaluating the mouth condition, adjusting the pressure of the endotracheal tube cuff (20-30 Cm.H₂O), brushing with a soft toothbrush, mouthwash twice daily and open suctioning of oral and subglottic secretions. Lastly, at intervals of 3 days (to assess the incidence of early VAP) and 7 days (to assess the incidence of late VAP) after the intervention, the modified clinical pulmonary infection score (MCPIS) was calculated and a score greater than or equal to 6 was considered as a diagnosis of pneumonia. This tool has been utilized in similar studies and its validity and reliability have been confirmed. Eventually, the data was statistically analyzed using the chi-square test, independent t-test, and repeated measures test to investigate the effect of the intervention over time with SPSS version 20 software.

Results: According to the results, 64.5% of the participants were male and 35.5% of them were female. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of average age, gender, reason for admission, history of underlying diseases, invasive interventions, average number of drugs and antibiotics, type and amount of nutrition, and duration of mechanical ventilation. The incidence of early-onset pneumonia was 9.7% in the intervention group and 12.9% in the control group. Although the incidence was lower in the intervention group, there was no statistically significant difference between the two groups (P-value=0.99). The incidence of late-onset pneumonia in the intervention group was 12.9% and 16.1% in the control group. Despite of lower incidence of late-onset pneumonia in the intervention group, there was no statistically significant difference (P-value=1.00). Moreover, according to the results of Bonferroni's paired comparisons test, the difference in the average MCPIS score between 3 days and 7 days later in the intervention group was not significant and did not increase significantly (P-value=0.06), which means that in this group, the effect of the intervention can be seen at this time.

Conclusion: Oral care using tea tree oil/aloe vera mouthwash or 0.2% chlorhexidine has no preference or significant advantage over each other, and both can be effective in reducing ventilator-associated pneumonia. Considering the lower incidence of early and late pneumonia in the intervention group, it is recommended to conduct studies with a larger sample size and also use accurate oral assessment tools to confirm the removal of dental plaque (plaque score) in this population of patients.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT20210104049936N1)

Keywords: ventilator-associated pneumonia, mouthwash, tea tree oil, aloe vera, chlorhexidine

J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 33 (230): 125-137 (Persian).

Corresponding Author: Laden Sediqi - Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
(E-mail: l.sedighie@yahoo.com)

بررسی مقایسه‌ای تأثیر دهان‌شویه حاوی عصاره روغن درخت چای/آلوئه‌ورا و کلر هگزیدین در پیشگیری از پنومونی وابسته به ونتیلاتور در بیماران بستری در بخش‌های مراقبت ویژه بیمارستان‌های شهر اراک در سال ۱۴۰۱

پریسا محسنی^۱
لادن صدیقی^۲
حسین شیرینی^۳
علیرضا کمالی^۴

چکیده

سابقه و هدف: پیشگیری از وقوع پنومونی وابسته به ونتیلاتور (VAP) به عنوان یکی از رایج‌ترین و نیز مهلک‌ترین عوارض ناشی از اینتوباسیون و تهویه مکانیکی در بخش‌های مراقبت ویژه، همواره در مطالعات بی‌شماری مورد تأکید بوده است. اگرچه دهان‌شویه کلر هگزیدین به عنوان استاندارد طلایی در کنترل پلاک‌های دندانی و پیشگیری از VAP به صورت رایج مورد استفاده است، اما با عنایت به گسترش بروز عفونت‌های گرم منفی در اثر مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج و عوارض آن و نیز با توجه به خواص ضدباکتریایی و ضدالتهابی دهان‌شویه گیاهی روغن درخت چای/آلوئه‌ورا، این مطالعه به هدف بررسی و مقایسه تأثیر دهان‌شویه‌های مذکور بر میزان بروز پنومونی وابسته به ونتیلاتور انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور می‌باشد. ۶۲ بیمار اینتوبه ۶۵-۱۶ سال بستری در بخش‌های مراقبت ویژه بیمارستان حضرت ولیعصر شهر اراک در سال ۱۴۰۱ با روش تصادفی‌سازی ساده در دو گروه مداخله (دهان‌شویه روغن درخت چای/آلوئه‌ورا) و کنترل (دهان‌شویه کلر هگزیدین) مورد بررسی قرار گرفتند. بطری‌های دهان‌شویه قبل از توزیع پوشیده شد. بیماران، همکاران (پرستاران) و نیز پزشک تعیین‌کننده نتیجه نهایی مطالعه، هیچ‌یک از قرارگیری افراد در گروه مداخله و یا کنترل آگاهی نداشتند. مراقبت‌های دهانی در هر دو گروه با شست‌وشوی دست‌ها، پوشیدن دستکش، ارزیابی دهان، تنظیم فشار کاف لوله تراشه (۲۰-۳۰ سانتی‌متر آب)، مسواک زدن با مسواک نرم، استفاده از دهان‌شویه روزانه دو نوبت و سپس ساکشن ترشحات دهان و ساب گلویت به روش باز انجام گردید. در انتها در فواصل ۳ روز (جهت ارزیابی بروز VAP زودرس) و ۷ روز (جهت ارزیابی بروز VAP دیررس) پس از انجام مداخله، نمره بالینی عفونت ریوی تعدیل شده محاسبه و امتیاز بیش‌تر یا مساوی ۶ به عنوان تشخیص پنومونی در نظر گرفته شد. این ابزار در مطالعات مشابه مورد استفاده قرار گرفته و روایی و پایایی آن تایید شده است. در نهایت داده‌ها با استفاده از آزمون کای‌اسکوئر، تی مستقل و آزمون اندازه‌گیری‌های مکرر برای بررسی اثر مداخله در طول زمان با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: براساس نتایج به دست آمده، ۶۴/۵ درصد از شرکت‌کنندگان مرد و ۳۵/۵ درصد زن بودند. از نظر میانگین سنی، جنسیت، علت بستری، سابقه ابتلا به بیماری‌های زمینه‌ای، مداخلات تهاجمی، میانگین تعداد داروهای مصرفی و آنتی‌بیوتیک‌ها، نوع و میزان تغذیه، مدت زمان تهویه مکانیکی، اختلاف آماری معناداری میان دو گروه وجود نداشت. در گروه مداخله، ۹/۷ درصد از بیماران و در گروه کنترل، ۱۲/۹ درصد از بیماران دچار پنومونی زودرس شدند. با وجود این که بروز پنومونی زودرس در گروه مداخله کم‌تر از گروه کنترل بود اما اختلاف آماری معناداری بین دو گروه وجود نداشت (P=۰/۹۹). درخصوص پنومونی دیررس نیز میزان بروز در گروه مداخله ۱۲/۹ درصد و در گروه کنترل، ۱۶/۱ درصد بود که با وجود بروز پایین‌تر پنومونی دیررس در گروه مداخله، اختلاف آماری معناداری وجود نداشت (P=۱/۰۰). همچنین طبق نتایج آزمون مقایسات زوجی بن فرونی، اختلاف میانگین نمره MCPIS بین زمان‌های ۳ روز بعد و ۷ روز بعد در گروه مداخله معنادار نبود و افزایش معناداری نداشت (P=۰/۰۶) و این بدان معناست که در این گروه، اثر مداخله در این زمان قابل مشاهده است.

استنتاج: انجام مراقبت‌های دهانی با استفاده از دهان‌شویه روغن درخت چای/آلوئه‌ورا و یا کلر هگزیدین ۰/۲ درصد هیچ ارجحیت یا مزیت قابل توجهی بر یکدیگر ندارد و هر دو دهان‌شویه می‌توانند در کاهش پنومونی وابسته به ونتیلاتور موثر باشند. با توجه به بروز پایین‌تر پنومونی زودرس و دیررس در گروه مداخله توصیه به انجام مطالعاتی با حجم نمونه بیش‌تر و نیز با استفاده از ابزارهای دقیق بررسی دهان برای تایید حذف پلاک دندانی (نمره پلاک)، در این جمعیت از بیماران می‌شود.

شماره ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT۲۰۲۱۰۱۰۴۰۴۹۹۳۶N۱

واژه‌های کلیدی: پنومونی وابسته به ونتیلاتور، دهان‌شویه، روغن درخت چای، آلوئه‌ورا، کلر هگزیدین

E-mail: l.sedigheh@yahoo.com

مؤلف مسئول: لادن صدیقی- تهران، خیابان ولی عصر، دانشکده پرستاری و مامایی شهید بهشتی

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد پرستاری مراقبت‌های ویژه، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲. استاد، گروه پرستاری داخلی جراحی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳. مربی، گروه پرستاری داخلی جراحی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۴. دانشیار، گروه بیهوشی و مراقبت ویژه، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۲/۱۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۲/۸/۱ تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۱۱/۲۹

مقدمه

پنومونی وابسته به ونتیلاتور یا (Ventilator-associated-pneumonia: VAP) یک عفونت کشنده رایج ناشی از مراقبت‌های درمانی و در عین حال قابل پیشگیری است. تقریباً ۹ تا ۴۰ درصد عفونت‌های بیمارستانی در بخش مراقبت‌های ویژه، پنومونی وابسته به ونتیلاتور است که منجر به افزایش اقامت در بیمارستان، افزایش مرگ و میر و متعاقباً افزایش بارکاری و تحمیل هزینه‌های سنگین بیمارستانی می‌گردد (۱). نرخ بروز VAP که یکی از شایع‌ترین عفونت‌ها در بیماران نیازمند به تهویه مکانیکی تهاجمی است، بسته به کشور، نوع بخش مراقبت ویژه (Intensive care unite: ICU) جمعیت مورد مطالعه و نیز معیارهای مورد استفاده برای تشخیص متفاوت می‌باشد. به عنوان مثال در یک مطالعه در ایران نرخ بروز VAP ۳۴/۳۶۷ درصد در هر ۱۰۰۰ روز لوله‌گذاری تراشه گزارش شد (۲).

نوع زودرس VAP در چهار روز اول شروع تهویه مکانیکی (۹۶ ساعت نخست) توسط پاتوژن‌های گرم مثبت و گرم منفی اوروفارنکس و نوع دیررس پس از گذر پنج روز یا بیشتر از تهویه مکانیکی توسط باسیل‌های گرم منفی ایجاد می‌گردد (۳). جهت مقابله با پلاک‌های دندانی و کلونیزاسیون باکتریایی به عنوان عوامل اتیولوژیکی بروز پنومونی نازوکومیال، محلول‌های دهان‌شویه توصیه شده‌اند (۴). از میان آن‌ها محلول کلرگزیدین، آنتی‌بیوتیکی موضعی با خواص ضد میکروبی در برابر ارگانیسم‌های گرم مثبت و گرم منفی، برخی قارچ‌ها و ویروس‌ها است که به صورت رایج در ICU مورد استفاده قرار می‌گیرد (۵). علی‌رغم توصیه برخی تحقیقات در خصوص استفاده از کلرگزیدین به عنوان موثرترین عامل ضدپلاک، مطالعات اخیر اثربخشی و ایمنی کلرگزیدین را زیر سوال برده است (۶).

مطالعه متاآنالیز Price و همکاران نیز به طور نگران کننده‌تری گزارش کرده است که آسیب‌زدن این ماده محرک و ادم حاد ریوی متعاقب ممکن است میزان

مرگ و میر را افزایش دهد (۷). هم‌اراک، چنین تغییر رنگ دندان‌ها، سوزش، خشکی و پارستزی دهان، ادم غده پاروتید، تحریک ایجاد سنگ‌های بزاقی، تغییر حس چشایی، واکنش‌های آنافیلاکسی، ایجاد مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها و اثرات سیستمیک منفی در صورت بلع از عوارض کلرگزیدین هستند که استفاده بلندمدت آن را محدود می‌نماید (۸). شواهد مطالعات مرور سیستماتیک اخیر نیز حاکی از آن است که دهان‌شویه یا ژل کلرگزیدین، در مقایسه با دارونما یا مراقبت‌های معمول، احتمالاً میزان ابتلا به VAP را کاهش می‌دهد، اما تفاوتی در میزان مرگ و میر، مدت زمان ونتیلاسیون مکانیکی یا مدت زمان اقامت در بخش مراقبت‌های ویژه ندارد (۱۰). بنابراین با عنایت به عوارض مذکور، گسترش بروز عفونت‌های گرم منفی در اثر مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج (۱۱)، محدودیت زمانی در تجویز کلرگزیدین (۱۲) و اهمیت مراقبت‌های دهانی با کیفیت در پیشگیری از VAP (۱۳)، لزوم استفاده از یک دهان‌شویه با حداقل عوارض به عنوان جایگزینی در استفاده روزانه وجود دارد (۱۴). امروزه علاقه فزاینده‌ای در استفاده از روش‌های جایگزین پیشگیری و درمان با کمک ترکیبات گیاهی و روغن‌های اساسی، که منبع غنی از ترکیبات فعال بیولوژیکی هستند، وجود دارد (۱۵). در این میان ترکیبات روغن درخت‌چای و آلوئه‌ورا در حوزه بهداشت دهان و دندان به کار رفته‌اند (۱۶).

آلوئه‌ورا گیاهی سبز، آبدار، کاکتوس مانند و دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی، باکتریواستاتیک، ضد ویروسی، ضد قارچی، بی‌حسی، ضد درد و ضد التهابی است (۱۷). فرم‌های دهان‌شویه و ژل آلوئه‌ورا در حوزه بهداشت دهان و دندان، پیشگیری و درمان ژنژیویت به طور گسترده استفاده شده است (۱۸). روغن درخت چای (Tea tree oil: TTO) نیز که از تقطیر برگ‌های درخت ملالیکا الترینفولیا (*Melaleuca alternifolia*) حاصل می‌شود، طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های ضد میکروبی و ضد قارچی را از خود نشان می‌دهد (۱۹).

بر اساس نتایج خلاصه شده و یافته‌های تعداد زیادی از محققین، می‌توان نتیجه گرفت که عصاره روغن درخت چای می‌تواند به عنوان یک گزینه موثر جایگزین داروهای سنتتیک با داشتن خواص ضد میکروبی، ضد التهابی، ضد زخم و آنتی اکسیدانی استفاده شود (۲۰)، اما تحقیقات میدانی بیش‌تر بر روی این گیاه ضروری است (۲۱). از این رو با توجه به مزایای ترکیبات گیاهی، عوارض کم‌تر آنان نسبت به ترکیبات شیمیایی و همچنین با توجه به این که مطالعات جامع در خصوص تأثیر این داروها در بیماران اینتوبه انجام نشده و در برخی مطالعات نیز نتایج همسو نبوده است، در این پژوهش تصمیم گرفتیم تا اثر ترکیبات گیاهی را در پیشگیری از پنومونی وابسته به ونتیلاتور مشخص نموده و آن را با کلرهگزیدین مقایسه نماییم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور است که در مرکز کارآزمایی بالینی ایران با کد IRCT20210104049936N1 ثبت گردید و پس از کسب رضایت آگاهانه از ولی بیماران در بخش‌های ICU بیمارستان حضرت ولیعصر (عج) اراک انجام شد. حجم نمونه براساس مطالعه امینی (۲۰۱۹) تحت عنوان بررسی تأثیر اکالیپتوس استنشاقی بر پنومونی وابسته به ونتیلاتور در بیماران تحت تهویه مکانیکی به دست آمد (۲۲).

در مطالعه وی درصد پنومونی وابسته به ونتیلاتور در گروه مداخله و گروه کنترل به ترتیب ۲۸/۵ و ۶۵/۷ درصد بود. بنابراین حجم نمونه با میزان خطای نوع اول ۵ درصد و توان ۸۰ درصد برای هر گروه، ۲۸ نفر به دست آمد که با ۱۰ درصد احتمال ریزش به ۳۱ نفر در هر گروه رسید.

$$n = \frac{2 \left(\frac{x_{\alpha} + x_{\beta}}{2} \right)^2 P(1-P)}{(P_1 - P_2)^2}$$

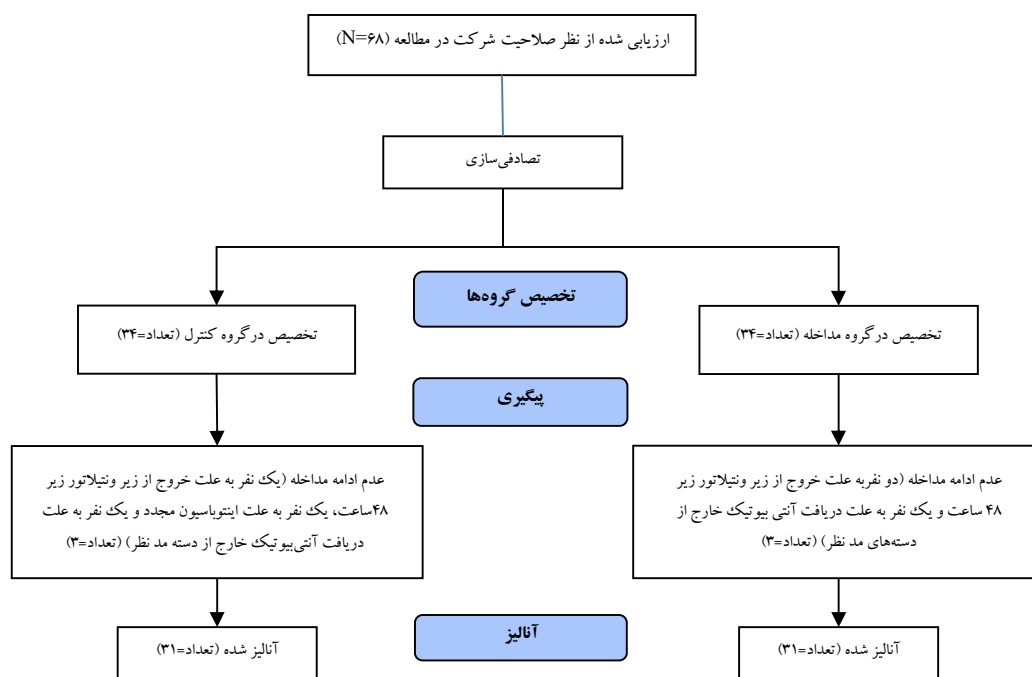
$$P = \frac{P_1 + P_2}{2}$$

$$P_1=0.285, P_2=0.657, P=0.471, 1-P=0.529, Z_{\alpha/2}=1.96, Z_{\beta}=0.84$$

در ابتدا دو بخش ICU جنرال با پروتکل مراقبتی مشابه به دو گروه A و B تقسیم گردید و پاکتی به هر کدام اختصاص داده شد، فرد دیگری به صورت تصادفی پاکت‌ها را انتخاب کرده و طبق طبقه‌بندی یکی از بخش‌ها گروه مداخله و دیگری گروه کنترل قرار گرفت. سپس پژوهشگر با توجه به معیارهای ورود، بیماران را در هر گروه وارد مطالعه نمود و مداخله مربوط به آن گروه انجام شد. در این پژوهش از دهان‌شویه کلرهگزیدین ۰/۲ درصد ساخت شرکت ایرشا در گروه کنترل و دهان‌شویه حاوی عصاره روغن درخت چای/آلوئه‌ورا ایرشا تولید لابراتوار داروسازی و بهداشتی شفا در گروه مداخله استفاده گردید (فلوچارت شماره ۱). محلول‌ها در بطری‌های ۲۵۰ میلی‌لیتری عرضه شده و روزانه دو بار و در هر بار به مقدار ۱۵ میلی‌لیتر مورد استفاده قرار گرفتند (۲۳). قبل از اجرای پژوهش، روش انجام دهان‌شویه به صورت مکتوب در اختیار پرستاران قرار گرفت و آموزش‌های لازم داده شد تا در صورت همکاری پرسنل بخش از یکسان بودن روش انجام، اطمینان حاصل شود. بطری‌های دهان‌شویه قبل از توزیع پوشیده شد. بیماران (به واسطه کاهش هوشیاری و اینتوبه بودن)، همکاران (پرستاران یا مراقبت‌کنندگان) و نیز پزشک تعیین‌کننده نتیجه نهایی مطالعه، هیچ‌یک از قرارگیری افراد در گروه مداخله و یا کنترل آگاهی نداشتند. بنابراین اصل دوسوکور بودن مطالعه حفظ گردید. معیارهای ورود بیماران به مطالعه شامل: وجود لوله تراشه از طریق دهان، سن ۱۶ تا ۶۵ سال، تهویه مکانیکی حداقل به مدت ۷۲ ساعت، عدم وجود عفونت ریوی بر اساس امتیاز بالینی عفونت ریوی تعدیل شده (کسب امتیاز کم‌تر از ۵ در زمان ورود به مطالعه)، عدم وجود حساسیت به ترکیبات گیاهی روغن درخت چای یا آلوئه‌ورا (بر اساس شرح حال اخذ شده از قیم قانونی یا همراه بیمار)، عدم وجود عفونت‌های دهانی، سپسیس، ترومبوآمبولی ریه، عدم وجود سابقه و علائم آسپیراسیون، نداشتن ارتودنسی، آتلکتازی، بیماری‌های

التهابی دستگاه گوارش، مجاری صفراوی و بیماری‌های شدید کبدی بنا به تشخیص پزشک متخصص (براساس معاینه فیزیکی و شرح حال اخذ شده از قیّم قانونی یا همراه بیمار) بود. معیارهای خروج شامل: تروماتیزه شدن حین اینتوباسیون، انتقال بیمار از ICU (به هر دلیل) یا فوت وی قبل از تکمیل مطالعه، اکستوباسیون بیمار به هر علت، عدم تمایل همراهان بیمار به ادامه مطالعه، مشاهده عوارض ناشی از استفاده از دهان‌شویه، رخ دادن تغییرات ناگهانی در وضعیت بالینی و یا الگوی تنفسی بیمار و وجود نقص در سیستم ایمنی بیمار بود. بیماران از نظر جنس، سن، بیماری زمینه‌ای، سطح هوشیاری، مصرف آنتی‌بیوتیک، نوع تغذیه به صورت همگون در جهت برقراری تعادل بین گروه‌های مطالعه انتخاب می‌شدند. اولین مداخله در ۲۴ ساعت اول اینتوباسیون انجام و تا ۷ روز بعد یا زمان کسب معیارهای خروج ادامه یافت. پوزیشن تمامی بیماران در صورت عدم وجود کتراندیکاسیون نیمه نشسته با زاویه ۳۰-۴۵ درجه بود.

انجام مراقبت از دهان با شست‌وشوی دست‌ها، پوشیدن دستکش، ارزیابی حفره دهان، تنظیم فشار کاف لوله تراشه با استفاده از مانومتر مخصوص (۲۰-۳۰ سانتی‌متر آب) آغاز می‌شد. سپس روزانه دو نوبت (هر ۱۲ ساعت یک بار) با استفاده از مسواک نرم تمام نواحی دهان مسواک زده شده و قبل و بعد از مسواک زدن، با سرنگ مخصوص، محلول دهان‌شویه کلرهگزیدین ۰/۲ درصد در بیماران گروه کنترل و یا روغن درخت چای/ آلوئه ورا در گروه مداخله ریخته شده و در کم‌تر از ۳۰ ثانیه ساکشن می‌شد. ساکشن باز ترشحات ساب گلوٲ نیز انجام می‌شد. در ابتدای مطالعه و نیز فواصل ۷۲ ساعت (جهت ارزیابی بروز VAP زودرس) و ۷ روز (جهت ارزیابی بروز VAP دیررس) پس از انجام مداخله امتیاز معیار بالینی عفونت ریوی تعدیل شده (Modified Clinical Pulmonary Infection Score: MCPIS) توسط یک متخصص بیهوشی واحد به هر نمونه داده می‌شد.



فلوچارت شماره ۱: فلوچارت ورود بیماران به مطالعه

ابزار MCPIS دارای حساسیت ۱۰۰-۸۰ درصد و ویژگی ۹۳-۶۰ درصد است (۲۴-۲۶) و در مطالعات مشابه در ایران نیز مورد استفاده قرار گرفته و روایی و پایایی آن تأیید شده است. صابری و همکاران با استفاده از آزمون آلفای کرونباخ و ضریب همبستگی درونی، پایایی آن را ۹۱ درصد گزارش کردند (۲۷). کاردسالارزهی و همکاران نیز در کار آزمایی بالینی خود با استفاده از روش پایایی بین ارزیابان با ضریب ۰/۸۹، پایایی این ابزار را تأیید کردند (۲۸). در این ابزار برای هر معیار، امتیازی از ۰-۲ در نظر گرفته شده و حداکثر امتیاز ۱۰ می‌باشد. چنانچه جمع نمرات مساوی یا بیش‌تر از ۶ باشد، پنومونی تشخیص داده می‌شود. پنج معیار آزمایشگاهی و بالینی آن به شرح زیر است:

- دمای بدن (°C):
 $36.5 \leq T \leq 38.4$ ، $38.5 \leq T \leq 39$ ، $T \geq 39$ یا $T \leq 36$ ؛
 شمارش گلبول‌های سفید خون (در هر mm^3):
 $WBC > 11,000$ یا $WBC \leq 4,000$ ؛
 $WBC > 11,000$ یا $WBC < 4,000$ ؛
 همراه با تشکیل گرانولوسیت Band Form ≤ 500 ؛
 - نسبت اکسیژن خون شریانی به درصد اکسیژن هوای دمی (mm.Hg/PaO₂/FiO₂): > 240 یا ARDS؛
 ≤ 240 یا عدم ARDS؛

- ارتشاح جدید یا مقاوم در رادیوگرافی قفسه سینه:
 عدم وجود انفیلتراسیون؛ انفیلتراسیون منتشر؛
 انفیلتراسیون موضعی و کانونی؛

- ترشحات لوله تراشه: ندارد؛ غیر چرکی؛ چرکی؛
 اندازه‌گیری دمای بدن تمامی بیماران از ناحیه پیشانی با استفاده از یک ترمومتر واحد از برند آریو انجام می‌شد. هم‌چنین با توجه به اهمیت عکس رادیولوژی قفسه سینه در تشخیص VAP، به جهت تعیین اعتبار آن، تمامی عکس‌ها توسط دستگاه رادیولوژی پورتابل بخش با مارک فیلیپس مدل ۹۸۹۰-۱۰-۸۹۵۲۱ ساخت کشور آلمان گرفته شد. یک سری از اطلاعات و داده‌ها نیز از پرونده پزشکی بیمار تهیه شد که شامل اطلاعات

دموگرافیک، شرح حال، بیماری زمینه‌ای و گزارش آزمایشگاهی بود. در پایان، داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. نتایج توصیفی با استفاده از آماره‌های توصیفی مانند میانگین، انحراف معیار، مقادیر حداقل و حداکثر، فراوانی و درصد و نتایج تحلیلی با استفاده از آزمون‌های کای دو، دقیق فیشر، آزمون من‌ویتنی یا آزمون تی مستقل و آزمون اندازه‌گیری‌های مکرر بیان گردید. از آزمون شاپیرو ویلک جهت بررسی نرمال بودن داده‌ها استفاده شد.

یافته‌ها

۴۰ نفر از شرکت کنندگان (۶۴/۵ درصد) مرد و ۲۲ نفر (۳۵/۵ درصد) از آن‌ها زن بودند. هم‌چنین میانگین سن کل افراد شرکت‌کننده حدود ۴۵ سال با انحراف معیار ۱۵/۱۵ بود که کم‌ترین سن ۱۶ سال و بیش‌ترین سن ۶۵ سال گزارش گردید. براساس نتایج به دست آمده ارتباط معنی‌داری بین متغیرهای علت بستری، بیماری‌های زمینه‌ای، مداخلات تهاجمی و نوع تغذیه با گروه مداخله و کنترل مشاهده نگردید ($P > 0.05$). میانگین سطح هوشیاری در گروه مداخله و کنترل به ترتیب ۷/۱۰ و ۷/۲۹ بود. نتیجه آزمون من‌ویتنی نشان داد که دو گروه از نظر میانگین سطح هوشیاری گلاسکو تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند ($P = 0.30$). از نظر میانگین مدت زمان تهویه مکانیکی نیز تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت ($P = 0.39$) (جدول شماره ۱). براساس نتایج به دست آمده، در گروه مداخله، ۹/۷ درصد از بیماران دچار پنومونی زودرس و ۱۲/۹ درصد دچار پنومونی دیررس شدند. در گروه کنترل، ۱۲/۹ درصد از بیماران پنومونی زودرس و ۱۶/۱ درصد پنومونی دیررس داشتند. براساس نتایج آزمون دقیق فیشر، با وجود اینکه بروز پنومونی زودرس و دیررس در گروه مداخله کم‌تر از گروه کنترل بود اما اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ($P = 0.99$ و $P = 1.00$)، (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی و ارتباط بین متغیرهای مورد بررسی در بیماران (در) دو گروه مداخله و کنترل

متغیر	گروه مداخله (تعداد=۳۱) (درصد)	گروه کنترل (تعداد=۳۱) (درصد)	کل (تعداد=۶۲) (درصد)	سطح معنی داری
عزت بستری				
تروما	۱۴ (۴۵/۱۶)	۱۶ (۵۱/۶۰)	۳۰ (۴۸/۳۸)	
مسومیت	۲ (۶/۴۵)	۳ (۹/۶۷)	۵ (۸/۰۶)	
کاهش سطح هوشیاری	۷ (۲۲/۵۸)	۴ (۱۲/۸۰)	۱۱ (۱۷/۷۴)	۰/۴۸
بیماری‌های مغزی	۶ (۱۹/۳۵)	۸ (۲۵/۸۰)	۱۴ (۲۲/۵۸)	
بیماری‌های قلبی-عروقی	۲ (۶/۴۵)	۰	۲ (۳/۲۲)	
مجموع	۳۱ (۱۰۰)	۳۱ (۱۰۰)	۶۲ (۱۰۰)	
بیماری زمینه‌ای				
دیابت	۲ (۶/۵)	۲ (۶/۵)	۴ (۶/۵)	
بیماری‌های قلبی-عروقی ^۱	۸ (۲۵/۸)	۶ (۱۹/۴)	۱۴ (۲۲/۶)	
بیماری‌های مغزی ^۱	۳ (۹/۷)	۲ (۶/۵)	۵ (۸/۱)	۰/۴۳
سایر بیماری‌ها ^۲	۷ (۲۲/۶)	۳ (۹/۷)	۱۰ (۱۶/۱)	
بدون سابقه بیماری زمینه‌ای	۱۱ (۳۵/۵)	۱۸ (۵۸/۱)	۲۹ (۴۶/۸)	
مجموع	۳۱ (۱۰۰)	۳۱ (۱۰۰)	۶۲ (۱۰۰)	
مداخلات تهاجمی				
دارای مداخلات تهاجمی ^۳	۲۲ (۷۱)	۲۵ (۸۰/۶)	۴۷ (۷۵/۸)	۰/۵۵
بدون مداخله تهاجمی	۹ (۲۹)	۶ (۱۹/۴)	۱۵ (۲۴/۲)	
مجموع	۳۱ (۱۰۰)	۳۱ (۱۰۰)	۶۲ (۱۰۰)	
نوع تغذیه				
ناآشنا ^۴	۱۳ (۴۱/۹)	۱۴ (۴۵/۲)	۲۷ (۴۳/۵)	
گلوکز از لوله بینی معدنی ^۵	۱۸ (۵۸/۱)	۱۷ (۵۴/۸)	۳۵ (۵۶/۵)	۰/۹۹
مجموع	۳۱ (۱۰۰)	۳۱ (۱۰۰)	۶۲ (۱۰۰)	

۱: بیماری‌های ایسکمیک قلبی و هیپرتانسیون در این دسته جای گرفتند

۲: بیماری‌های مغزی از جمله تومور مغزی، هیدروسفالی، صرع و میگرن در این دسته جای گرفتند.

۳: بیماری‌های اعصاب- روان، تالاسمی، مشکلات کلیوی و مثانه، آسم، اعتیاد و هیپرتانسیون در این دسته جای گرفتند.

۴: مداخلات تهاجمی در این پژوهش شامل کارگذاری انواع دسترسی‌های عروقی مانند کاتتر ورید مرکزی و شالودن، جست تیوب، درن‌های مغزی، انجام کرایوتومی در اتاق عمل، دیالیز و دریافت گلیول قرمز فشرده و یا سایر فراورده‌های خونی است.

۵: Nil per os, Nothing by mouth (NPO)

۶: Nasogastric tube (NGT)

جدول شماره ۲: مقایسه توزیع فراوانی میزان پنومونی زودرس و دیررس در بیماران بین دو گروه مداخله و کنترل

پنومونی زودرس	گروه مداخله (تعداد=۳۱) (درصد)	کنترل (تعداد=۳۱) (درصد)	کل (تعداد=۶۲) (درصد)	سطح معنی داری
پنومونی زودرس	۳ (۹/۷)	۴ (۱۲/۹)	۷ (۱۱/۳)	۰/۸۹
پنومونی دیررس	۴ (۱۲/۹)	۵ (۱۶/۱)	۹ (۱۴/۵)	۱/۰۰
مجموع	۷ (۲۲/۶)	۹ (۲۹)	۱۶ (۲۵/۸)	۰/۷۷

طبق نتایج آزمون مقایسات زوجی بن فرونی، در هر دو گروه مداخله و کنترل، اختلاف میانگین بین زمان بدو ورود با ۳ روز بعد و ۷ روز بعد معنی‌دار بود که نشان می‌دهد میانگین نمره MCPIS نسبت به بدو ورود و قبل از انجام مداخله افزایش معنادار داشته است

($P < 0/001$). اما اختلاف میانگین بین زمان‌های ۳ روز بعد و ۷ روز بعد ($-0/45$) در گروه مداخله معنادار نبود و افزایش معناداری نداشت ($P = 0/06$) و این بدان معناست که در گروه مداخله، اثر مداخله در زمان بین ۳ روز بعد و ۷ روز بعد قابل مشاهده است، در حالی که در گروه کنترل این میانگین دارای افزایش معنی‌دار بود ($P = 0/04$) (جدول شماره ۳).

جدول شماره ۳: مقایسات زوجی میانگین نمره پنومونی بین زمان‌های اندازه‌گیری به تفکیک دو گروه

گروه	زمان	اختلاف میانگین نمره پنومونی	سطح معنی داری
مداخله	۳ روز بعد (پنومونی زودرس)	-۱/۱۳	***۰/۰۰۰
	۷ روز بعد (پنومونی دیررس)	-۱/۵۸	***۰/۰۰۰
	۳ روز بعد (پنومونی زودرس)	-۰/۴۵	۰/۰۶
کنترل	۳ روز بعد (پنومونی زودرس)	-۰/۹۷	***۰/۰۰۰
	۷ روز بعد (پنومونی دیررس)	-۱/۳۲	***۰/۰۰۰
	۳ روز بعد (پنومونی زودرس)	-۰/۳۶	*۰/۰۴

* $P < 0/05$ ، *** $P < 0/001$

بحث

مطالعه حاضر برای اولین بار در نوع خود به مقایسه اثربخشی دهان‌شویه‌های روغن درخت چای/آلوئه‌ورا با دهان‌شویه کلرهگزیدین در پیشگیری از پنومونی وابسته به ونتیلاتور در بیماران تحت تهویه مکانیکی بستری در ICU پرداخت. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که ۲۵/۸ درصد افراد در هر دو گروه مداخله و کنترل دچار پنومونی شدند. بررسی سایر مطالعات نشان داده است که میزان‌های بروز در هر مطالعه متغیر و دارای دامنه‌های متفاوتی است. این مسئله با توجه به این که در تمام مطالعات از یک شیوه تشخیصی واحد استفاده نشده است و نیز جمعیت‌های مورد پژوهش یکسان نبوده، قابل توجیه است. برای مثال در مطالعه گذشته‌نگر Li و همکاران (۲۰۲۳) بر روی ۱۲۱۹ بیمار تحت تهویه مکانیکی میزان بروز VAP، ۱۱/۲۴ درصد گزارش گردید (۲۹). در مطالعه متاآنالیز دیگری (۲۰۲۰)، تاکید شده که اگرچه مراقبت از دهان با هر دو ابزار ضد عفونی‌کننده و مسواک زدن، موثرتر از ضدعفونی‌کننده

به تنهایی برای کاهش بروز VAP و مدت اقامت در ICU است و برنامه مراقبت از دهان با استفاده از دهان‌شویه کلرهگزیدین، در مقایسه با دارونما یا مراقبت‌های معمول، بروز VAP را در بیماران بدحال از ۲۶ درصد به حدود ۱۸ درصد کاهش می‌دهد، اما تفاوتی در نرخ مرگ و میر، مدت تهویه مکانیکی یا مدت اقامت در بخش مراقبت‌های ویژه نداشته است (۳۰).

نکته دیگر این است که در مطالعه حاضر، میزان بروز و یا به عبارت بهتر موارد ابتلا به پنومونی شامل هر دو نوع زودرس و دیررس می‌شود و این در حالی است که بعضی مطالعات بازه زمانی را محدود به نوع زودرس و یا مابین این دو نوع گرفته و مقادیر را گزارش کرده‌اند. یک علت دیگر تفاوت در گزارش میزان بروز نیز می‌تواند مورد مذکور باشد. در مطالعه کرسالارزی و همکاران (۱۳۹۹)، فراوانی بروز پنومونی وابسته به ونتیلاتور در گروهی که دهان‌شویه کلرهگزیدین ۰/۲ درصد و مسواک دریافت کردند ۳/۳ درصد، در گروهی که پروتکل جامع مراقبت از دهان را دریافت کردند ۶/۷ درصد و در گروه کنترل ۱۶/۷ درصد بود که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشتند. شباهت این مطالعه با مطالعه حاضر در نوع مداخله انجام گرفته است با این تفاوت که در پژوهش ما طول مدت مداخله برای بررسی نوع دیررس پنومونی، ۷ روز در نظر گرفته شد (۳۱).

نتایج پژوهش حاضر نشان‌دهنده بروز پایین‌تر VAP زودرس در گروه مداخله نسبت به گروه کلرهگزیدین بود. هرچند که اختلاف میان دو گروه معنی‌دار نبود. در این راستا، نتایج دو مطالعه که به ترتیب به مقایسه دهان‌شویه کلرهگزیدین ۰/۲ درصد با دهان‌شویه اورتودنتول و سینامول پرداختند، همسو با مطالعه حاضر بود. کاویان‌نژاد و همکاران میزان بروز کلی VAP (زودرس و دیررس) را در گروه اورتودنتول و کلرهگزیدین به ترتیب ۲۶/۶ و ۵۳/۳ درصد گزارش کردند. در مطالعه هاشمی و همکاران نیز با وجود بروز پایین‌تر VAP در گروه سینامول (۵۸/۱۳ درصد) نسبت به کلرهگزیدین

(۶۲/۷۹ درصد)، فراوانی این مقادیر اختلاف معناداری نداشت. بازه‌های زمانی تشخیص VAP در این مطالعات برای بروز VAP زودرس به ترتیب تا ۹۶ ساعت از زمان اینتوباسیون و تا روز پنجم مداخله، در نظر گرفته شده بود (۳۲۳). هم‌چنین در مطالعه‌ای دیگر که روزانه یک بار از سواپ برای انجام مراقبت‌ها استفاده شد، تفاوتی در شدت VAP بین دو گروه دریافت‌کننده دهان‌شویه کلرهگزیدین و میخک گزارش نشد (۳۴). در خصوص میزان بروز VAP دیررس در دو گروه مداخله و کنترل، نتایج این مطالعه با برخی مطالعات همخوانی دارد. برای مثال در یک مطالعه، اختلاف معنی‌داری در بروز پنومونی وابسته به ونتیلاتور در دو گروه دریافت‌کننده دهان‌شویه کلرهگزیدین ۰/۲ درصد و چای سبز (دینه) بعد از ۵ روز، وجود نداشت. انجام دهان‌شویه در این مطالعه روزانه سه مرتبه با استفاده از گاز استریل پیچیده شده به آبسلانگ بود (۳۵). Karakaya و همکاران (۲۰۲۲) نیز در کارآزمایی بالینی خود تفاوتی در بروز VAP بین دو گروه دریافت‌کننده نرمال سالین و کلرهگزیدین گزارش نکردند. در این پژوهش استفاده از دهان‌شویه کلرهگزیدین تاثیری روی مدت بستری در بیمارستان، مدت بستری در PICU، مدت زمان تهویه مکانیکی و مرگ و میر نداشت و پژوهشگران گزارش کردند که کلرهگزیدین هیچ مزیت یا برتری در مقایسه با نرمال سالین در کاهش VAP ندارد (۳۶). اما دو مطالعه، نتایج متفاوتی را گزارش کردند. ایرانی و همکاران (۲۰۱۹) میزان بروز VAP را در گروه دریافت‌کننده مراقبت دهانی با استفاده از چوب مسواک (پس از روز پنجم مداخله) کم‌تر از گروه کنترل که با استفاده از سواپ پنبه‌ای کلرهگزیدین دریافت کردند، گزارش کردند (۳۷). در مطالعه‌ای دیگر، پس از ۱۲ روز استفاده روزانه دو مرتبه از دهان‌شویه‌ها پس از مسواک زدن، میزان بروز VAP در گروه دهان‌شویه ماتریکا کم‌تر از کلرهگزیدین گزارش شد (۳۸). در پژوهش حاضر، میانگین نمره MCPIS در گروه مداخله بین زمان‌های ۳

روز بعد و ۷ روز بعد افزایش معناداری نداشت و به عبارت بهتر در این بازه زمانی مداخله دارای تاثیرگذاری در جهت ثابت ماندن شانس ابتلا به پنومونی در بیماران دریافت کننده دهان شویه روغن درخت چای/آلوئه‌ورا بود. از طرفی در گروه کلرهگزیدین، اختلاف میانگین نمره MCPIS بین زمان‌های ۳ و ۷ روز بعد، دارای افزایش معنادار بود که همسو با مطالعه خاکی و همکاران (۲۰۱۸) است. آن‌ها در مطالعه خود، میانگین MCPIS را به طور قابل توجهی در گروه کلرهگزیدین بالاتر گزارش کردند و در گروه مداخله تحت دهان شویه نانوسیل، تفاوت معنی‌داری در میانگین نمره MCPIS در بین دو بازه زمانی یعنی در روزهای ۱ و ۵ نشان داده نشد (۳۹).

در حوزه بهداشت دهان، TTO می‌تواند به عنوان جایگزینی برای کلرهگزیدین برای کاهش التهاب لثه به همراه سایر اقدامات موثر در کنترل پلاک استفاده شود (۴۰). آلوئه‌ورا نیز باعث کاهش معنی‌دار پلاک و التهاب لثه و دارای تاثیرگذاری مشابه با کلرهگزیدین بوده است (۴۱). هرچند در کارآزمایی بالینی دیگر، کاهش قابل توجه‌تر و بیشتری در شاخص پلاک و امتیازات لثه گروه دریافت کننده کلرهگزیدین در مقایسه با گروه آلوئه‌ورا گزارش شد، اما در مقایسه بین گروهی، تاثیرگذاری این دهان شویه‌ها در کاهش شاخص‌های مذکور مشابه بود (۴۲).

سوال اینجاست که چرا مطالعات مختلف نتوانسته‌اند فایده این عوامل را در زمینه بهداشت دهان و دندان و یا در مرتبه بالاتر، در حوزه پیشگیری از VAP، اثبات و نتایجی همسو را گزارش کنند؟ یک علت می‌تواند این باشد که تشخیص VAP برای بیماران تحت تهویه مکانیکی در مقایسه با معیارهای ارزیابی بهداشت دهان بسیار پیچیده‌تر است و نظرات پزشکان نیز در مورد معیارهای تشخیصی متفاوت است. علاوه بر این، تفسیر مطالعاتی که کاهش وقوع VAP را نشان نمی‌دهند نیز، دشوار است. هیچ یک از مطالعات در دسترس نیز

دهان شویه ترکیبی TTO و آلوئه‌ورا مورد بررسی قرار نداده‌اند. با این همه بهبود بهداشت دهان همواره به عنوان یکی از بی‌شمار مداخلاتی که می‌تواند بر وقوع VAP تاثیرگذار باشد، حائز اهمیت بوده است. به دلیل ناهمگن بودن محیط بخش‌های مراقبت ویژه، وجود عوامل مداخله‌گر و نیاز به همکاری با تنها یک پزشک متخصص بیهوشی جهت تشخیص پنومونی وابسته به ونتیلاتور، دو بخش ICU واقع در یک بیمارستان جهت نمونه‌گیری انتخاب شد. این امر منجر به کاهش حجم نمونه و لذا محدودیت در تعمیم‌پذیری نتایج گردید. یکی دیگر از محدودیت‌های این پژوهش مدت زمان مداخله می‌باشد که با توجه به بروز نوع زودرس پنومونی وابسته به ونتیلاتور در چهار روز اول شروع تهویه مکانیکی و محدودیت‌هایی که در خصوص استمرار حضور بیماران در بخش‌های مراقبت‌های ویژه وجود دارد، ۷ روز در نظر گرفته شد.

مطالعه حاضر برای نخستین بار به مقایسه دهان شویه روغن درخت چای/آلوئه‌ورا با کلرهگزیدین در محیط بخش‌های ویژه در حوزه پیشگیری از VAP پرداخت. ایده آل این است که با توجه به نوین بودن این دهان شویه، فقدان مطالعات کافی در خصوص تاثیرات آن در بیماران بستری در بخش‌های ویژه، تاثیرگذاری مشابه آن با کلرهگزیدین و با توجه به این که طبق پژوهش‌های قبلی فاقد عوارض جدی در استفاده طولانی مدت می‌باشد، مطالعات بیشتری با حجم نمونه بالاتر در این جمعیت از بیماران در مراکز و بخش‌های درمانی متعدد در جهت پایان دادن به استفاده معمول از کلرهگزیدین طراحی شود و با استفاده از ابزارهای دقیق بررسی دهان برای تایید حذف پلاک دندانی (نمره پلاک) با مسواک زدن و نیز تشخیص VAP، پیچیدگی تشخیص و احتمال سوگیری که تفسیر نتایج را پیچیده می‌کند را تسهیل نماید. علاوه بر این بررسی میزان مرگ و میر بیمارستانی و نیز ICU به عنوان پیامد اصلی انجام مراقبت‌های دهانی در این بیماران، توصیه می‌گردد.

سپاسگزاری

این مطالعه برگرفته از پایان‌نامه مقطع کارشناسی ارشد رشته پرستاری پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با کد اخلاق IR.SBMU.PHARMACY.REC.1401.062 انجام گرفت. بدین وسیله از تمامی بیماران و همراهان آن‌ها که امکان انجام این پژوهش را فراهم کردند، اساتید دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و کلیه پرسنل محترم بیمارستان حضرت ولیعصر (عج) اراک، تشکر و قدردانی می‌شود.

مراقبت‌های دهانی و انجام دهان‌شویه، از جمله مراقبت‌هایی است که اغلب در میان انبوه مراقبت‌های بالینی حیاتی از بیماران بستری در بخش‌های مراقبت ویژه، نادیده گرفته می‌شود. اگرچه در این پژوهش که با هدف مقایسه دو دهان‌شویه روغن درخت چای/آلوئه‌ورا و کلرهگزیدین ۰/۲ درصد صورت گرفت، اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه در بروز VAP وجود نداشت اما با توجه به نتایج سایر مطالعات در خصوص اهمیت انجام دهان‌شویه در پیشگیری از VAP و شواهد اثربخشی آن، به کار بستن این روش در بالین می‌تواند در بهبود مراقبت‌های دهانی و متعاقباً پیشگیری از عوارض کشنده، تحمیل بار کاری و هزینه‌های سنگین درمانی، موثر واقع شود.

References

1. Arthur LE, Kizor RS, Selim AG, van Driel ML, Seoane L. Antibiotics for ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016(10): CD004267.
2. Rezai MS, Bagheri-Nesami M, Nikkhah A, Haji A. Incidence, risk factors, and outcome of ventilator-associated Pneumonia in 18 hospitals of Iran. Running title: ventilator-associated pneumonia in Iran. *International Journal of Advanced Biotechnology and Research* 2016; 7: 936-946.
3. Luyt CE, Hékimian G, Koulenti D, Chastre J. Microbial cause of ICU-acquired pneumonia: hospital-acquired pneumonia versus ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2018; 24(5): 332-338.
4. Sole ML, Klein DG, Moseley MJ. Introduction to Critical Care Nursing E-Book: *Elsevier Health Sciences*; 2020.
5. de Lacerda Vidal CF, Vidal AK, Monteiro JG Jr, Cavalcanti A, Henriques APC, Oliveira M, et al. Impact of oral hygiene involving toothbrushing versus chlorhexidine in the prevention of ventilator-associated pneumonia: a randomized study. *BMC Infect Dis* 2017; 17(1): 112.
6. Klompas M. Oropharyngeal Decontamination with Antiseptics to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia: Rethinking the Benefits of Chlorhexidine. *Semin Respir Crit Care Med* 2017; 38(3): 381-390.
7. Price R, MacLennan G, Glen J. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2014; 348: g2197.
8. Haydari M, Bardakci AG, Koldsland OC, Aass AM, Sandvik L, Preus HR. Comparing the effect of 0.06%-, 0.12% and 0.2% Chlorhexidine on plaque, bleeding and side effects in an experimental gingivitis model: a parallel group, double masked randomized clinical trial. *BMC Oral Health* 2017; 17(1): 118.

9. Brookes ZLS, Bescos R, Belfield LA, Ali K, Roberts A. Current uses of chlorhexidine for management of oral disease: a narrative review. *J Dent* 2020; 103: 103497.
10. Zhao T, Wu X, Zhang Q, Li C, Worthington HV, Hua F. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *The Cochrane database of systematic reviews* 2020; 12(12): Cd008367.
11. Schneider EK, Reyes-Ortega F, Velkov T, Li J. Antibiotic-non-antibiotic combinations for combating extremely drug-resistant Gram-negative 'superbugs'. *Essays Biochem* 2017; 61(1): 115-125.
12. James P, Worthington HV, Parnell C, Harding M, Lamont T, Cheung A, et al. Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3(3): Cd008676.
13. Galhardo LF, Ruivo GF, Santos FO, Ferreira TT, Santos J, MV LE, et al. Impact of Oral Care and Antisepsis on the Prevalence of Ventilator-Associated Pneumonia. *Oral Health Prev Dent* 2020; 18(1): 331-336.
14. Deschepper M, Waegeman W, Eeckloo K, Vogelaers D, Blot S. Effects of chlorhexidine gluconate oral care on hospital mortality: a hospital-wide, observational cohort study. *Intensive Care Med* 2018; 44(7): 1017-1026.
15. Ramsey JT, Shropshire BC, Nagy TR, Chambers KD, Li Y, Korach KS. Essential Oils and Health. *Yale J Biol Med* 2020; 93(2): 291-305.
16. Raghuvanshi M, Rajesh E, Sinha S, Babu NA. Aloe vera: The miracle plant and its uses in dentistry-A review. *Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology* 2020; 14(4): 1226-1229.
17. Hęs M, Dziedzic K, Górecka D, Jędrusek-Golińska A, Gujska E. Aloe vera (L.) Webb.: Natural Sources of Antioxidants-A Review. *Plant foods Hum Nutr* 2019; 74(3): 255-265.
18. Mangaiyarkarasi SP, Manigandan T, Elumalai M, Cholan PK, Kaur RP. Benefits of Aloe vera in dentistry. *J Pharm Bioall Sci* 2015; 7(Suppl 1): S255-S259.
19. Mumu SK, Hossain MM. Antimicrobial activity of tea tree oil against pathogenic bacteria and comparison of its effectiveness with eucalyptus oil, lemongrass oil and conventional antibiotics. *American Journal of Microbiological Research* 2018; 6(3): 73-78.
20. Manion CR, Widder RM. Essentials of essential oils. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2017; 74(9): e153-e162.
21. Ripari F, Cera A, Freda M, Zumbo G, Zara F, Voza I. Tea tree oil versus chlorhexidine mouthwash in treatment of gingivitis: a pilot randomized, double blinded clinical trial. *Eur J Dent* 2020; 14(1): 55-62.
22. Amini N, Rezaei K, Bahrami M, Yazdannik A. Effect of Nebulized Eucalyptus on Ventilator Associated Pneumonia in Ventilated Patients. *J Med Plants* 2019; 18(72): 299-307.
23. Moghaddam RS, Rahnama M, Abdollahimohammad A, Naderifar M. Comparison of rinsing with chlorhexidine and matrica mouthwashes on the ventilator-associated pneumonia. *Romanian Journal of Military Medicine* 2022; 125(2): 213.
24. da Silva PSL, de Aguiar VE, Fonseca MCM. How the modified C linical P ulmonary I nfection S core can identify treatment failure and avoid overusing antibiotics in ventilator-associated pneumonia. *Acta Paediatr* 2014; 103(9): e388-e392.
25. Morrow BM, Mowzer R, Pitcher R, Argent AC. Investigation into the effect of closed-system suctioning on the frequency of pediatric ventilator-associated pneumonia in

- a developing country. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13(1): e25-e32.
26. Sachdev A, Chugh K, Sethi M, Gupta D, Wattal C, Menon G. Clinical Pulmonary Infection Score to diagnose ventilator-associated pneumonia in children. *Indian Pediatr* 2011; 48(12): 949-954.
 27. Sabery M, Shiri H, Moradian V, Taghadosi M, Gilasi H, Khamechian M. The frequency and risk factors for early-onset ventilator-associated pneumonia in intensive care units of Kashan Shahid-Beheshti hospital during 2009-2010. *Feyz* 2013; 16(6): 560-569.
 28. Salarzahi FK, Dahmardeh AR, Tabatabaei SMN, Yaghoubinia F. Effects of a Comprehensive Oral Care Program and a Combined Toothbrush and Mouthwash Program with 0.2% Chlorhexidine on Oral Health in Mechanically Ventilated Intubated Patients: A Clinical Trial. *Medical-Surgical Nursing Journal* 2020; 9(4): e114194.
 29. Li S, Shang L, Yuan L, Li W, Kang H, Zhao W, et al. Construction and Validation of a Predictive Model for the Risk of Ventilator-Associated Pneumonia in Elderly ICU Patients. *Can Respir J* 2023; 2023: 7665184.
 30. Zhao T, Wu X, Zhang Q, Li C, Worthington HV, Hua F. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2020(12): CD008367.
 31. Kord Salarzahi F, Jahantigh M, Rahat Dahmardeh A, Ansari Moghadam S, Yaghoubinia F. Comparison of the Effect of Comprehensive Oral Care Program and Combined Toothbrush and Mouthwash Program on Ventilator-Associated Pneumonia: A Clinical Trial Study. *Critical Care Nursing* 2021; 14(1): 54-61.(Persian).
 32. Hashemi ST, Alikiaii B, Medvari MAF, Karimi F, Medvari AF. Comparison of effects of Chlorhexidine mouthwash with Herbal Cinnamol mouthwash on prevention of ventilator associated pneumonia. *Med J Tabriz Univ Med Sci* 2020; 41(6): 91-97 (Persian).
 33. Kawyannejad R, AminiSaman J, Mohammadi S, Amini S, Mirzaei M, Karimpour H. Comparing the effects of orthodontol and chlorhexidine mouthwash on prevention of ventilator-associated pneumonia in patients of intensive care unit: A randomized controlled clinical trial. *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences* 2020; 25(1): 93-104.
 34. Jahanshir M, Nobahar M, Ghorbani R, Malek F. Effect of clove mouthwash on the incidence of ventilator-associated pneumonia in intensive care unit patients: a comparative randomized triple-blind clinical trial. *Clinical Oral Investig* 2023: 1-12.
 35. Habibzade M, Shafa A, Dehghani Z. Comparison of the effect of Chlorhexidine mouthwash with Green tea (Dine) mouthwash on probable ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit. *Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences* 2019; 61(4): 1093-1099.
 36. Karakaya Z, Duyu M, Yersel MN. Oral mucosal mouthwash with chlorhexidine does not reduce the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill children: A randomised controlled trial. *Aust Crit Care* 2022; 35(4): 336-344.
 37. Irani H, Sargazi G, Dahmardeh AR, Mofrad ZP. The effect of oral care with miswak versus chlorhexidine on the incidence of ventilator-associated pneumonia: a clinical trial study. *Medical-Surgical Nursing Journal* 2019; 8(4): e100387.

38. Moghaddam RS, Rahnama M, Abdollahimohammad A, Naderifar M. Comparison of rinsing with chlorhexidine and matrica mouthwashes on the ventilator-associated pneumonia.
39. Khaky B, Yazdannik A, Mahjobipoor H. Evaluating the Efficacy of Nanosil Mouthwash on the Preventing Pulmonary Infection in Intensive Care Unit: a Randomized Clinical Trial. *Med Arch* 2018; 72(3): 206-209.
40. Singh N, Puzhankara L, Kedlaya MN, Ramanarayanan V. Effectiveness of tea tree oil versus chlorhexidine in the treatment of periodontal diseases: a systematic review. *Evid Based Dent* 2022.
41. Kamath DG, Nadimpalli H, Nayak SU, Rajendran V, Natarajan S. Comparison of antiplaque and anti-gingivitis effects of aloe vera mouthwash with chlorhexidine in fixed orthodontic patients-A randomized controlled trial. *Int J Dent Hyg* 2023; 21(1): 211-218.
42. Penmetsa GS, Vivk B, Bhupathi AP, Rani PS, B VS, M VR. Comparative Evaluation of Triphala, Aloe vera, and Chlorhexidine Mouthwash on Gingivitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Contemporary Clinical Dentistry* 2019; 10(2): 333-337.