

Evaluation the Effect of Chlorhexidine Mouthwashes on the Ventilator Associated Pneumonia: Pathogens, Incidence and Mortality

Darvishi Khezri H^{1*}, Tahmasebi H²

1- Department of Nursing, Faculty of Medicine, Islamic Azad University, Sari Branch, Sari, Iran.

2- Department of Nursing, Faculty of Medicine, Islamic Azad University, Sari Branch, Sari, Iran.

Received: 4 Aug 2014, Accepted: 8 Oct 2014

Abstract

Background: Ventilator-associated pneumonia is the most frequent infection occurring in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. Ventilator-associated pneumonia is a serious issue and remains a significant clinical problem for critically ill patients. The aim of this review article is to evaluate studies to conclude the best existing evidence for providing oral hygiene to intensive care unit patients receiving mechanical ventilation, determine the clinical evidence considering chlorhexidine, and to document a research to improve care interventions used for oral care in the critical patients.

Materials and Methods: Searching was performed in the databases: Scencedirect, SID, CINAHL, Google Scholar, Cochrane Library, Springer and PubMed for accessibility to the studies carried out regarding with chlorhexidine mouthwash and ventilator-associated pneumonia between 1991 to 2014 years by using keywords: chlorhexidine mouthwash and ventilator-associated pneumonia.

Results: Although oral care with chlorhexidine cause a reduce the incidence of ventilator-associated pneumonia, but no evidence exists on decrease of mortality in patients undergoing mechanical ventilation admitted in the intensive care unit following its using.

Conclusion: Base on this current review article can be said that protective effect of chlorhexidine mouthwash has proved in oral health and prevention of ventilator-associated pneumonia in the critical patients, but unfortunately no evidence exists to the appropriate protocol for using of chlorhexidine mouthwash in these patients.

Keywords: Ventilator Associated Pneumonia, Critical Care, Oral Care, Chlorhexidine, Mechanical Ventilation

*Corresponding Author:

Address: 7th km of Sea Road (Farah Abaad), Firoozkande, Islamic Azad University

Email: Hadidarvishi@iausari.ac.ir

بررسی اثرات دهان شویه کلرهگزیدین بر پنومونی ناشی از تهویه مکانیکی: پاتوژن‌ها، بروز و مرگ و میر

هادی درویشی خضری^{۱*}، حمیرا طهماسبی^۲

۱- کارشناس ارشد پرستاری، گروه پرستاری، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری، ساری، ایران

۲- کارشناس ارشد پرستاری، گروه پرستاری، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۹۳/۵/۱۳ تاریخ پذیرش: ۹۳/۷/۱۶

چکیده

زمینه و هدف: پنومونی ناشی از تهویه مکانیکی، شایع‌ترین عفونت ایجاد شده در بیماران مکانیکی تهویه در واحد مراقبت‌های ویژه است. پنومونی ناشی از تهویه مکانیکی به عنوان یک موضوع جدی و یک مشکل بالینی قابل توجهی برای بیماران بدحال باقی مانده است. هدف از این مطالعه، بررسی مطالعات برای نتیجه‌گیری بهترین شواهد موجود برای تامین بهداشت دهان و دندان به بیماران واحد مراقبت ویژه تحت تهویه مکانیکی، تعیین شواهد بالینی درباره کلرهگزیدین و ثبت پژوهش جهت بهبود مداخلات مراقبتی مورد استفاده برای مراقبت دهان در بیماران بدحال می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مروری جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی CINAHL, SID, Scencedirect, PubMed و Springer, Cochrane Library, Google Scholar جهت دسترسی به مطالعات انجام شده در رابطه با دهان شویه کلرهگزیدین و پنومونی ناشی از تهویه مکانیکی بین سال‌های ۱۹۹۱ تا ۲۰۱۴ با استفاده از کلمات کلیدی کلرهگزیدین، دهان شویه و پنومونی ناشی از تهویه مکانیکی انجام شد.

یافته‌ها: اگرچه مراقبت از دهان با دهان شویه کلرهگزیدین سبب کاهش بروز پنومونی ناشی از ونتیلاتور می‌شود، اما شواهدی بر کاهش میزان مرگ و میر در بیماران تحت تهویه مکانیکی بستری در بخش مراقبت‌های ویژه به دنبال استفاده از آن وجود ندارد.

نتیجه‌گیری: براساس مقاله مروری حاضر می‌توان گفت که اثر حفاظتی دهان شویه کلرهگزیدین در بهداشت دهان و پیش‌گیری از پنومونی ناشی از ونتیلاتور در بیماران بدحال ثابت شده است، اما متأسفانه شواهدی بر وجود پروتکل مناسب برای استفاده از دهان شویه کلرهگزیدین در این بیماران موجود نیست.

واژگان کلیدی: پنومونی ناشی از تهویه مکانیکی، مراقبت ویژه، مراقبت دهان، کلرهگزیدین، تهویه مکانیکی

* نویسنده مسئول: ساری، کیلومتر ۷ جاده دریا (فرح آباد) فیروز کنده، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری، دانشده پزشکی، گروه پرستاری

مقدمه

در بالغین سالم ارگانسیم هوازی غالب دهانی، استرپتوکوک ویرودانس (*Streptococcus viridans*) است، اما این فلور در بیماران بد حال و بستری در واحد مراقبت ویژه (Intensive Care Unit-ICU) به ارگانسیم‌های گرم مثبت و منفی تغییر می‌یابند (۱، ۲). کلونیزاسیون این عوامل در حلق دهانی (Oropharynx) و میکروآسپیراسیون متعاقب آن به دستگاه تنفسی تحتانی، دو فرآیند مهم در ایجاد بیماری پنومونی مرتبط با تهویه مکانیکی (Ventilator Associated Pneumonia-VAP) معرفی شده‌اند (۳، ۴). VAP حداقل ۴۸ ساعت بعد از شروع تهویه مکانیکی با لوله تراشه ایجاد شده و شایع‌ترین عفونت بیمارستانی در ICU می‌باشد (۱، ۵-۹). میزان بروز VAP در مطالعات مختلف بین ۴۰-۹ درصد بیان شده است (۱۰-۱۳). به نظر می‌رسد که شیوع VAP در بیماران بستری در بخش‌های ICU بیمارستان‌های ایران بیشتر از این میزان باشد که دلیل آن می‌تواند عوامل بیماری‌زای مقاوم به چند دارو (Multi Drug Resistance-MDR) در بیمارستان‌های کشور و هم‌چنین کنترل ضعیف‌تر عفونت در ICU در مقایسه با کشورهای پیشرفته باشد (۱۴). VAP سبب افزایش میزان مرگ و میر، افزایش هزینه‌ها، جداسازی سخت از ونتیلاتور، افزایش مدت زمان تهویه مکانیکی و افزایش مدت زمان بستری در ICU و بیمارستان خواهد شد (۱۵-۱۹).

VAP زودرس بین ۴۸ تا ۹۶ ساعت بعد لوله گذاری داخل تراشه ایجاد می‌شود که معمولاً ناشی از عوامل باکتریایی حساس به آنتی بیوتیک می‌باشد. VAP دیررس، ۹۶ ساعت بعد از جا گذاری لوله تراشه اتفاق می‌افتد؛ این نوع از پنومونی با عوامل بیماری‌زای قوی‌تر اتفاق می‌افتد، در نتیجه دارای مرگ و میر بالاتری است (۲۰، ۲۱). شور و همکاران نشان دادند که استافیلوکوک طلایی

فراوانترین ارگانسیم جدا شده در بیماران با تشخیص قطعی VAP می‌باشد و پس از آن سودوموناس آئروژینوزا (۲۱ درصد)، هموفیلوس آنفولانزا (۱۲ درصد)، کلبسیلا (۸ درصد) و اشرشیاکولی (۶ درصد) است (۲۲). نوسکین و همکاران گزارش کردند که عفونت با استافیلوکوک طلایی، میانگین طول بستری در بیمارستان را ۳ برابر و خطر مرگ و میر بیمارستانی را ۵ برابر افزایش می‌دهد (۲۳).

نتایج مطالعه‌ای که در ۷ کشور اروپایی و در ۵۹ بخش ICU انجام شد، حاکی از آن است که در ۹۱ درصد موارد پرستاران مسئول مراقبت از دهان بوده و ۷۷ درصد آنان آموزش‌های کافی را دریافت کرده بودند و ۹۳ درصد هم مایل به یادگیری بیش تر در مورد مراقبت از دهان بودند و در ۸۳ درصد موارد، مراقبت از دهان جزء بالاترین اولویت‌های مراقبتی در بیماران تحت تهویه مکانیکی بوده و اغلب (۶۱ درصد) از کلرهگزیدین (CHX) به عنوان دهان شویه استفاده شده است (۲۴). ادیب حاج باقری در مطالعه‌ای بر روی ۹۰ پرستار در ایران نشان داد که مراقبت دهان بیماران تحت تهویه مکانیکی از نظر پرستاران از اهمیت بالایی برخوردار نبوده و تنها ۲۹ درصد آنها در این زمینه آموزش دیده بودند (۲۵). با توجه به اهمیت مراقبت از دهان به عنوان یکی از مهم‌ترین مراقبت‌های پرستاری جهت کاهش VAP، و وجود مقالات متعدد و متناقض در رابطه با اثرات CHX، این مقاله با هدف بررسی و بیان اثرات CHX بر روی پاتوژن‌های ایجاد کننده VAP، بروز VAP و مرگ و میر بیماران تحت تهویه مکانیکی در ICU تهیه شده است.

موارد و روش‌ها

در این مطالعه مروری جهت دسترسی به مطالعات انجام شده در رابطه با دهان شویه CHX و VAP، جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی CINAHL, Google Scholar, Cochrane Library, Springer, SID, Sciencedirect و PubMed بین سال‌های ۱۹۹۱ تا ۲۰۱۴ با استفاده از

بر روی باکتری‌های بیماری‌زای دهانی در ۱۱۵ بیمار صدمه دیده تحت تهویه مکانیکی نشان داد که CHX ۰/۱۲ درصد موجب کاهش استافیلوکوک طلائی و سودوموناس و آسیتوباکتر در پلاک دندانی این بیماران شد. در مطالعه اسکاناپیکو، عوامل بیماری‌زای دهانی در پلاک دندانی که خود به عنوان یک منبع رشد باکتری‌ها می‌باشد بررسی شد (۳۴). ویانا و همکاران در ارزیابی فعالیت ضد میکروبی CHX و سدیم هیپوکلریت به صورت برون تنی نشان دادند که CHX باعث کاهش میکروارگانسیم‌های هوازی (استافیلوکوک طلائی و کاندیدا آلیکانس) در مدت یک دقیقه یا کمتر می‌شود و CHX در تمام غلظت‌ها، تمام میکروارگانسیم‌ها را در ۳۰ ثانیه یا کمتر از بین می‌برد (۳۳). در مطالعه ویانا، زمان دقیق اثر ضد باکتریایی دهان شویه CHX نشان داده شد و دهان شویه CHX برای اعمال اثرات ضد میکروبی خود نیاز به مدت زمان کمتر از یک دقیقه دارد. وکسلر و همکاران جهت مقایسه CHX ۰/۱۲ درصد با نرمال سالین بر میزان باکتری‌های بزاق نشان داد که CHX موجب کاهش ۹۷ درصدی باکتری‌ها در نمونه بزاق بلافاصله بعد از استفاده شده و در زمان‌های ۳۰ و ۶۰ دقیقه، باکتری‌های هوازی به میزان ۷۷ درصد در مقایسه با گروه کنترل و ۹۶ درصدی نسبت به میزان اولیه (قبل از دهان شویه) کاهش یافتند (۳۴).

CHX آنتی بیوتیک وسیع الطیفی است که در مقابل عوامل گرم منفی و گرم مثبت، ویروس‌ها و قارچ‌ها، حتی در غلظت‌های کم نیز موثر است (۱۷، ۲۷، ۳۵).

اثرات کلرهگزیدین بر روی بروز پنومونی ناشی از تهویه مکانیکی:

دهان‌شویه‌های ضد میکروبی از طریق کاهش تعداد میکروارگانسیم‌ها و متعاقب آن کاهش انتقال و کلونیزاسیون آن در ریه سبب کاهش خطر VAP می‌شوند. از نظر تئوریکال این امر امکان‌پذیر بوده و مطالعات زیادی

واژگان کلیدی فوق انجام شد: Chlorhexidine CHX AND Mouth washe Or Oral rinse Or Mouth rinse AND Ventilator Associated Pneumonia Or VAP. معیارهای ورود به مطالعه شامل تمامی مقالات کارآزمایی بالینی و مروری سیستماتیک و غیر سیستماتیک بود. مطالعات نیمه تجربی، ایده‌ها و توصیفی از مطالعه خارج شدند. مجموع مقالات به دست آمده با کلمات کلیدی فوق ۲۲۰ مورد بود که از این تعداد، ۴۱ مطالعه انتخاب و تحت بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها

دهان شویه کلرهگزیدین:

CHX در سال ۱۹۵۴ در انگلستان به عنوان ضد عفونی‌کننده زخم، نظافت پوست و ضد عفونی‌کننده قبل از جراحی به بازار عرضه شد. سپس در دهه ۱۹۷۰ میلادی به عنوان ماده‌ای ضد پلاک میکروبی دهان معرفی شد. CHX یک بیس گوانید آنتی‌سپتیک است که دارای مولکول‌های چهار تایی کلروفنیل و گروه‌های دو تایی بی گوانیدی است که توسط یک پل مرکزی هگزامتیلن به هم متصل شده‌اند (۲۶).

اثرات کلرهگزیدین بر روی پاتوژن‌های ایجاد کننده پنومونی ناشی از تهویه مکانیکی:

سولح و همکاران نشان دادند که عوامل بیماری‌زای بالقوه ایجاد کننده VAP شامل استافیلوکوک طلائی و سودوموناس آئروژینوزا موجود در حفره دهان بیماران بستری در ICU می‌باشد (۲۷، ۲۸). هم‌چنین در مطالعه سیندی و همکاران نیز مشخص شد که این عوامل بیماری‌زا قبل از ظهور در لوله تراشه، در حفره دهان وجود دارند (۲۹). اسکاناپیکو و همکاران (۳۰)، پدریارا و همکاران (۳۱)، فوریر و همکاران (۳۲) و ویانا و همکاران (۳۳) اثرات دهان‌شویه CHX را بر روی عوامل گرم مثبت و منفی نشان دادند. اسکاناپیکو در نیویورک با بررسی تاثیر CHX

۴۲، ۴۳). در یک مطالعه مروری کاکرین بیان شد که استفاده از CHX همراه با کاهش ۴۰ درصدی شانس ایجاد VAP در بالغین بستری در بخش‌های مراقبت‌های ویژه است (۴۴). برخی مطالعات نیز اثر CHX بر روی VAP را نشان ندادند. مطالعه جراب و همکاران کاهش بروز VAP و تجمع میکروب‌های بیماری‌زا در دهان بیماران تحت تهویه مصنوعی در گروه مداخله با CHX را نشان نداد (۴۵). رنجبر و همکاران در مطالعه بر روی ۸۰ بیمار دارای لوله تراشه در ICU نشان دادند که استفاده از دهان شویه CHX ۰/۲ درصد اثری بر روی VAP زودرس نداشته و تنها سبب کاهش بروز VAP دیررس خواهد شد (۴۶). پیندا و همکاران در یک مطالعه مروری گزارش نمودند که پاکسازی دهان با CHX سبب کاهش بروز VAP نخواهد شد (۴۳).

اثرات کلرهگزیدین بر روی میزان مرگ و میر بیماران تحت تهویه مکانیکی:

نتایج مطالعاتی که میزان مورتالیتی را در استفاده از CHX گزارش داده‌اند در جدول ۱ آمده است. طی یک بررسی فرا تحلیل توسط پیندا و همکاران سودمندی بالینی در استفاده منظم از CHX در بروز VAP و هم‌چنین میزان مرگ و میر در بیماران بد حال تحت تهویه مکانیکی دیده نشد (۴۳). نتایج مطالعه فوریر و همکاران نیز، تفاوتی در بروز VAP، مدت زمان بستری و میزان مرگ و میر بین بیمارانی که دهان شویه CHX دریافت کرده بودند با بیماران تحت مراقبت معمول، نشان ندادند (۳۲). نتایج یک مطالعه مروری کاکرین در سال ۲۰۱۳، شواهدی را مبنی بر تفاوت پیامد مرگ و میر گزارش شده در ۱۵ مطالعه و تمامی مقالات مروری در استفاده از دهان شویه CHX با پلاسبو یا مراقبت معمول نشان نداد (OR 1.10, 95% CI 0.87 to 1.38, $P=0.44$, $I^2 = 2\%$) (۴۴).

این فرض را آزمون نمودند. مطالعه‌ای توسط دریسو و همکاران جهت بررسی تاثیر دهان شویه CHX بر روی VAP در بیماران پس از عمل جراحی قلب انجام شد. نتایج این مطالعه نشان داد که نسبت میزان VAP در گروه دریافت کننده CHX به پلاسبو، ۵ به ۱۷۳، در مقابل ۱۷ به ۱۸۰ نفر بود ($p < 0.05$). این روش سبب کاهش عفونت‌های بیمارستانی به خصوص عفونت‌های تنفسی و کاهش استفاده از آنتی بیوتیک‌ها شد (۳۶). نتایج مشابه با مطالعه فوق در بررسی هاستون و همکاران نیز به دست آمد، به طوری که میزان VAP در گروه دریافت کننده CHX، ۴ در ۲۷۰ بیمار و در گروه دریافت کننده پلاسبو، ۹ در ۲۹۱ بیمار بود (۳۷). در یک مطالعه مروری توسط لایبو و همکاران مشخص شد که استفاده از دهان شویه CHX به عنوان بخشی از مراقبت دهان می‌تواند بروز VAP را در حدود یک سوم کاهش دهد (۳۸). در مطالعه انجام شده توسط جنیوت و همکاران نیز بیان شد که استفاده از دهان شویه CHX سبب کوتاه تر شدن مدت باقیماندن لوله داخل تراشه و کاهش بروز VAP خواهد شد (۳۹). کاتون و همکاران اظهار داشتند که شست و شو با محلول CHX قبل از تمیز کردن مکانیکی دهان، اثر زیاد و پایایی بر روی میکروفلورهای هوازی در حفره دهان دارد و از نظر بالینی سودمند است (۴۰). یک مطالعه فرا تحلیل در مورد تاثیر دهان شویه CHX در پیش‌گیری از VAP نشان داد که CHX، به طور خاص در بیماران تحت عمل جراحی قلب، باعث کاهش بروز VAP می‌شود. علاوه بر این، مرکز کنترل بیماری‌ها (CDC) هم در دستورالعملی که در سال ۲۰۰۳ ارائه نموده، استفاده از CHX را جهت پیش‌گیری از VAP، به ویژه در بیماران تحت عمل جراحی قلب توصیه کرده است (۴۱). چندین مطالعه دیگر نیز کاهش بروز VAP را در بیماران گروه مداخله با CHX نشان دادند (۶، ۲۸، ۳۲، ۳۶، ۳۷،

جدول ۱. بررسی مطالعات گزارش کننده اثر مراقبت از دهان با دهان شویه CHX بر میزان مورتالیتی بیماران تحت تهویه مکانیکی بستری در ICU

نویسنده	سال مطالعه	گروه ها	مراکز مطالعه		میزان مرگ و میر
			مداخله (تعداد)	کنترل (تعداد)	
فریر و همکاران (۴۲)	۲۰۰۵	ژل ۰.۲٪ CHX، ۳ بار در روز تا ۲۸ روز بدون مسواک (n=۱۱۴)	ICU جنرال	پلاسیبو (n=۱۱۴)	بدون تغییر
کومان و همکاران (۴۷)	۲۰۰۶	CHX ۲٪، چهار بار در روز تا زمان وقوع پنومونی یا مرگ یا خارج شدن لوله تراشه و یا انصراف بیمار (n=۱۲۷)	ICU های جراحی و جنرال	پلاسیبو (n=۱۳۰)	بدون تغییر
تانتیپونگ و همکاران (۴۸)	۲۰۰۸	۱۵ سی سی ۲٪ CHX، ۴ بار در روز همراه با مسواک (n=۱۰۲)	ICU جنرال	نرمال سالین، با همان پروسه مراقبت از دهان در گروه مداخله (n=۱۰۵)	بدون تغییر
مونرو و همکاران (۴۹)	۲۰۰۹	CHX 0.12% دو بار در روز، بمدت ۷ روز یا تا زمان خارج شدن لوله تراشه (n=۴۴)	داخلی، تروما، نروسرجری و جراحی	مراقبت معمول (usual care) (n=۵۱)	بدون تغییر
پانچاپهی و همکاران (۵۰)	۲۰۰۹	۱۰ سی سی ۰.۲٪ CHX، دو بار در روز (n=۸۸)	ICU جنرال	۱۰ سی سی پرمنگنات پتاسیم 0.01%، دو بار در روز (n=۸۲)	بدون تغییر
اسکاناپیکو و همکاران (۳۰)	۲۰۰۹	CHX 0.12%، یکبار در روز به همراه پلاسیبو یا CHX 0.12% به تنهایی، دو بار در روز (n=۵۸)	ICU تروما	پلاسیبو، دو بار در روز (n=۵۹)	بدون تغییر
بلیسیمو رودریجوس و همکاران (۵۱)	۲۰۰۹	۱۵ سی سی 0.12% CHX، سه بار در روز، بعد از مسواک (n=۶۴)	ICU جنرال	۱۵ سی سی پلاسیبو، سه بار در روز، بعد از مسواک (n=۶۹)	بدون تغییر
کابوو و همکاران (۵۲)	۲۰۱۰	ژل 0.۲٪ CHX، سه بار در روز (n=۳۰)	ICU جنرال	پلاسیبو (n=۳۰)	کاهش

اگرچه مراقبت از دهان با دهان شویه CHX سبب کاهش بروز VAP می شود، اما شواهدی بر کاهش میزان مرگ و میر در بیماران تحت تهویه مکانیکی بستری در ICU به دنبال استفاده از آن وجود ندارد (۴۴، ۴۷) و انجام مطالعات بیشتر در این زمینه ضروری به نظر می رسد. براساس مطالعه مروری حاضر می توان گفت که اثر حفاظتی دهان شویه CHX در بهداشت دهان و پیش گیری از VAP در بیماران بدحال ثابت شده است، اما متأسفانه هیچ شواهدی مبنی بر وجود پروتکل مناسب برای استفاده از CHX در این بیماران موجود نیست. لذا پیشنهاد می شود گایدلاین و پروتکلی با مواردی که دربرگیرنده میزان غلظت، مدت زمان، دفعات و روش استاندارد در استفاده از دهان شویه CHX در بیماران تحت تهویه مکانیکی باشد، تهیه شود.

اخیرا پریس و همکاران در یک مطالعه مروری سیستماتیک نشان دادند که استفاده از CHX در آلودگی زدایی دهان (Selective Oropharyngeal Decontamination-SOD) ارجح بوده، اما همراه با افزایش میزان مرگ و میر در این بیماران خواهد بود (Odds ratio: ۱/۲۵). نویسندگان نتیجه این مطالعه را تحت تاثیر وجود گروه های کنترل متفاوت، غلظت های مختلف CHX (۰/۱۲ تا ۲ درصد) و زمان های غیر یکسان مداخلات در مطالعات بررسی شده می دانند. نتایج در این زمینه قابل بحث است و انجام مطالعاتی وسیع و دقیق تر جهت بررسی اثر CHX بر روی میزان مرگ و میر ضروری می باشد (۵۳).

نتیجه گیری

منابع

1. 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):840-9.
2. Darvishi Khezri H Gorji MAH, Morad A, Gorji H. Comparison of the antibacterial effects of matrica & Persica™ and chlorhexidine gluconate mouthwashes in mechanically ventilated ICU patients: a double blind randomized clinical trial. *Rev Chilena Infectol.* 2013;30(4):368-73.
3. 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*. *Critical care medicine.* 2006;34(2):396-402.
4. Pacheco-Fowler V, Gaonkar T, Wyer P, Modak S. Antiseptic impregnated endotracheal tubes for the prevention of bacterial colonization. *Journal of Hospital Infection.* 2004;57(2):170-4.
5. Sole ML, Poalillo FE, Byers JF, Ludy JE. Bacterial growth in secretions and on suctioning equipment of orally intubated patients: a pilot study. *American Journal of Critical Care.* 2002;11(2):141-9.
6. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respiratory care.* 2005;50(6):725-41.
7. Jackson WL, Shorr AF. Update in ventilator-associated pneumonia. *Current Opinion in Anesthesiology.* 2006;19(2):117-21.
8. Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, Paling JC, van der GEEST S, van TIEL FH, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia by oral decontamination: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2001;164(3):382-8.
9. Ibrahim EH, Tracy L, Hill C, Fraser VJ, Kollef MH. The Occurrence of Ventilator-Associated Pneumonia in a Community Hospital Risk Factors and Clinical Outcomes. *CHEST Journal.* 2001;120(2):555-61.
10. Beraldo CC, Andrade Dd. Oral hygiene with chlorhexidine in preventing pneumonia associated with mechanical ventilation. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2008;34(9):707-14.
11. Baradari A, Darvishi Khezri H, Arabi S. Comparison of antibacterial effects of oral rinses chlorhexidine and herbal mouth wash in patients admitted to intensive care unit. *Bratislavske lekarske listy.* 2011;113(9):556-60.
12. 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. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2002;26(3):174-81.
13. Solà I, Baigorri F, Subirana Casacuberta M, Aibar Remón C. Anti-peptic ulcer treatments that cause the least severe complication of ventilated-associated pneumonia in critically ill patients. *The Cochrane Library.* 2010.
14. Jamaati HR, Malekmohammad M, Hashemian MR, Nayeibi M, Basharadz N. Ventilator-Associated Pneumonia: Evaluation of Etiology, Microbiology and Resistance Patterns in a Tertiary Respiratory Center. *Tanaffos.* 2010;9(1):21-7.
15. Warren DK, Shukla SJ, Olsen MA, Kollef MH, Hollenbeak CS, Cox MJ, et al. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center*. *Critical care medicine.* 2003;31(5):1312-7.
16. 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 Journal.* 2002;122(6):2115-21.
17. Firouzian A, Darvishi Khezri H. A Review of the Common Mouthwashes for Oral Care Utilised by Nurses in the Critical Intubated Patients: A Literature Review of Clinical Effectiveness. *International Journal of Caring Sciences.* 2014;7(3).
18. Li X, Yuan Q, Wang L, Sun X, Deng L. Semi-recumbent position versus supine position for the prevention of ventilator-associated pneumonia in adults requiring mechanical ventilation. *The Cochrane Library.* 2012.
19. Taraghi Z, Darvishi Khezri H, Baradari AG, Heidari Gorji M, Sharifpour A, Ahanjan M.

- Evaluation of the antibacterial effect of Persica® mouthwash in mechanically ventilated ICU patients: a double blind randomized clinical trial. *Middle-East J Scie Res.* 2011;10(5):631-7.
20. Richards M, Thursky K, Buising K, editors. Epidemiology, prevalence, and sites of infections in intensive care units. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2003: (212) 584-4662.
21. Augustyn B. Ventilator-associated pneumonia risk factors and prevention. *Critical care nurse.* 2007;27(4):32-9.
22. Shorr AF, Tabak YP, Gupta V, Johannes R, Liu LZ, Kollef MH. Morbidity and cost burden of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in early onset ventilator-associated pneumonia. *Critical Care.* 2006;10(3):R97-8.
23. Noskin GA, Rubin RJ, Schentag JJ, Kluytmans J, Hedblom EC, Smulders M, et al. The burden of *Staphylococcus aureus* infections on hospitals in the United States: an analysis of the 2000 and 2001 Nationwide Inpatient Sample Database. *Archives of internal medicine.* 2005;165(15):1756-61.
24. Rello J, Koulenti D, Blot S, Sierra R, Diaz E, De Waele JJ, et al. Oral care practices in intensive care units: a survey of 59 European ICUs. *Intensive care medicine.* 2007; 33(6): 1066-70.
25. Adib Hajbagari M, Ansari A. Nurses Opinions and Practice in Mouth Care for ICU Patients Under Mechanical Ventilation. *Journal of Nursing and Midwifery Urmia University of Medical Sciences.* 2012;601.[Persian]
26. Paulson DS. Handbook of topical antimicrobials: industrial applications in consumer products and pharmaceuticals: CRC Press; 2002.
27. Darvishi Khezri H, Zeydi AE, Firouzian A, Baradari AG, Mahmoodi G, Kiabi FH, et al. The Importance of Oral Hygiene in Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia (VAP): A Literature Review. *International International Journal of Caring Sciences.* 2014; 7(1):12-3.
28. El-Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, Okada M, Zambon J, Aquilina A, et al. Colonization of Dental Plaques A Reservoir of Respiratory Pathogens for Hospital-Acquired Pneumonia in Institutionalized Elders. *CHEST Journal.* 2004;126(5):1575-82.
29. Munro CL, Grap MJ. Oral health and care in the intensive care unit: state of the science. *American Journal of Critical Care.* 2004;13(1):25-34.
30. 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. *Critical Care.* 2009; 13(4): R117-8.
31. Pedreira ML, Kusahara DM, de Carvalho WB, Núñez SC, Peterlini MAS. Oral care interventions and oropharyngeal colonization in children receiving mechanical ventilation. *American Journal of Critical Care.* 2009; 18(4): 319-28.
32. 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 medicine.* 2000;26(9):1239-47.
33. Vianna ME, Gomes BP, Berber VB, Zaia AA, Ferraz CCR, de Souza-Filho FJ. In vitro evaluation of the antimicrobial activity of chlorhexidine and sodium hypochlorite. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* 2004;97(1):79-84.
34. Veksler AE, Kayrouz GA, Newman MG. Reduction of salivary bacteria by pre-procedural rinses with chlorhexidine 0.12%. *Journal of periodontology.* 1991;62(11):649-51.
35. Jones CG. Chlorhexidine: is it still the gold standard? *Periodontology 2000.* 1997;15(1):55-62.
36. DeRiso AJ, Ladowski JS, Dillon TA, Justice JW, Peterson AC. Chlorhexidine gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. *CHEST Journal.* 1996;109(6):1556-61.
37. Houston S, Hougland P, Anderson JJ, LaRocco M, Kennedy V, Gentry LO. Effectiveness of 0.12% chlorhexidine gluconate oral rinse in reducing prevalence of nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *American Journal of Critical Care.* 2002; 11(6):567-70.

38. Labeau SO, Van de Vyver K, Brusselaers N, Vogelaers D, Blot SI. Prevention of ventilator-associated pneumonia with oral antiseptics: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*. 2011;11(11):845-54.
39. Genuit T, Bochicchio G, Napolitano LM, McCarter RJ, Roghman M-C. Prophylactic chlorhexidine oral rinse decreases ventilator-associated pneumonia in surgical ICU patients. *Surgical infections*. 2001;2(1):5-18.
40. Caton JG, Blieden TM, Lowenguth RA, Frantz BJ, Wagener CJ, Doblin JM, et al. Comparison between mechanical cleaning and an antimicrobial rinse for the treatment and prevention of interdental gingivitis. *Journal of clinical periodontology*. 1993;20(3):172-8.
41. Chlebicki MP, Safdar N. Topical chlorhexidine for prevention of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis*. *Critical care medicine*. 2007;35(2):595-602.
42. Fourrier F, Dubois D, Pronnier P, Herbecq P, Leroy O, Desmettre T, et al. Effect of gingival and dental plaque antiseptic decontamination on nosocomial infections acquired in the intensive care unit: a double-blind placebo-controlled multicenter study. *Critical care medicine*. 2005;33(8):1728-35.
43. Pineda LA, Saliba RG, El Solh AA. Effect of oral decontamination with chlorhexidine on the incidence of nosocomial pneumonia: a meta-analysis. *Critical Care*. 2006;10(1):R35-6.
44. Goldie MP. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia (review). *Cochrane Collaboration*. 2013;(8).
45. Grap MJ, Munro CL, Elswick Jr R, Sessler CN, Ward KR. Duration of action of a single, early oral application of chlorhexidine on oral microbial flora in mechanically ventilated patients: a pilot study. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*. 2004;33(2):83-91.
46. Ranjbar H, Jafari S, Kamrani F, Alavi Majid H, Yaghmayee F, Asgari A. Effect of Chlorhexidine gluconate oral rinse on preventing of late onset ventilator associated pneumonia and it's interaction with severity of illness. *Journal of Critical Care Nursing*. 2010; 3(2):13-4.
47. Koeman M, van der Ven AJ, Hak E, Joore HC, Kaasjager K, de Smet AG, et al. Oral decontamination with chlorhexidine reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;173(12):1348-55.
48. Tantipong H, Morkchareonpong C, Jaiyindee S, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial and meta-analysis of oral decontamination with 2% chlorhexidine solution for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *infection control and hospital epidemiology*. 2008;29(2):131-6.
49. Munro CL, Grap MJ, Jones DJ, McClish DK, Sessler CN. Chlorhexidine, toothbrushing, and preventing ventilator-associated pneumonia in critically ill adults. *American Journal of Critical Care*. 2009;18(5):428-37.
50. Panchabhai TS, Dangayach NS, Krishnan A, Kothari VM, Karnad DR. Oropharyngeal Cleansing With 0.2% Chlorhexidine for Prevention of Nosocomial Pneumonia in Critically Ill Patients An Open-Label Randomized Trial With 0.01% Potassium Permanganate as Control. *CHEST Journal*. 2009; 135(5):1150-6.
51. Bellissimo-Rodrigues F, Bellissimo-Rodrigues WT, Viana JM, Gil Cezar Alkmim Teixeira M, Nicolini E, Auxiliadora-Martins M, et al. Effectiveness of oral rinse with chlorhexidine in preventing nosocomial respiratory tract infections among intensive care unit patients. *infection control and hospital epidemiology*. 2009; 30(10):952-8.
52. Čabov T, Macan D, Husedžinović I, Škrlić Šubić J, Bošnjak D, Šestan-Crnek S, et al. The impact of oral health and 0.2% chlorhexidine oral gel on the prevalence of nosocomial infections in surgical intensive-care patients: a randomized placebo-controlled study. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2010;122(13-14):397-404.
53. 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: British Medical Journal*. 2014;348-9.