

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

Rasool Kawyannejad¹, Javad Amini Saman², Saeed Mohammadi³, Shila Amini⁴, Maryam Mirzaei⁵, Hasan Ali Karimpour⁶

1. Instructor, Department of Anesthesia, School of Allied Medical Sciences, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran . ORCID ID: 0000-0003-3267-2867

2. Associate Professor , Department of Anesthesia, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran. ORCID ID: 0000-0001-7083-3022

3. Assistant Professor, Department of Anesthesia, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran. ORCID ID: 0000-0003-0864-4604

4. MSc in Critical care, Imam Reza Hospital, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran. ORCID ID: 0000-0002-2986-5476

5. MSc of Epidemiology, Department of Anesthesia, School of Allied Medical Sciences, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran. ORCID ID: 0000-0001-7908-6035

6. Assistant Professor, Department of Anesthesia, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran, (Corresponding Author), Tel: 083-38279697, Email: hooman.karimpour@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0003-2126-0955

ABSTRACT

Background and Aim: Ventilator-associated pneumonia is a common, serious and costly complication in patients of intensive care units. Oral hygiene is one of the important clinical measures to reduce the amount of pulmonary infection in these patients. Therefore, this study compares the effects of chlorhexidine and orthodontol mouthwashes on prevention of pulmonary infection in patients with endotracheal tracheal intubation under mechanical ventilation in intensive care units.

Materials and Methods: This double-blind clinical trial study was performed on 60 patients undergoing mechanical ventilation in two groups of intervention (n = 30) and control (n = 30) in ICU department of Imam Reza hospital in Kermanshah. In the control group, chlorhexidine (0.2%) mouthwash and in the intervention group, Ortodontol mouthwash was used three times a day. Data on the rate of early and late pneumonia were compared based on CPIS criteria applying t-test and Chi-square.

Results: The incidence of early and delay pneumonia in the intervention group was lower than that of control, but no significant difference was observed ($P > 0.05$). The overall frequency of pulmonary infection in the intervention group was significantly lower than the control group ($P = 0.03$). The frequency of pneumonia causes was lower in the intervention group, but this decrease was statistically significant in *Staphylococcus aureus* ($P = 0.03$).

Conclusion: According to the results of this study, orthodontol mouthwash can be effective in reducing the incidence of pulmonary infection associated with mechanical ventilation.

Keywords: Oral Hygiene, Pneumonia, Intensive Care Unit, Endotracheal Tube

Received: Apr 29, 2019

Accepted: Oct 20, 2019

How to cite the article: Hossieni S, Sadeghi S, Saghi MH, Ghadiri SK. Evaluation of photocatalytic process using GO/ZnO nanocomposites under LED irradiation for removal of Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) from aqueous solutions. SJKU 2020;25(1):93-104.

مقایسه اثرات دهان شویه اورتودنتول و کلر هگزیدین در پیشگیری از عفونت ریوی مرتبط با تحت

تهویه مکانیکی در بیماران بخش مراقبت‌های ویژه: کارآزمایی بالینی تصادفی

رسول کاویان نژاد^۱، جواد امینی سامان^۲، سعید محمدی^۳، شیلا امینی^۴، مریم میرزایی^۵، حسنعلی کریم پور^۶

۱. مربی، گروه هوشبری، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران. کد ارکید: ۲۸۶۷-۳۲۶۷-۰۰۰۰-۰۰۰۰
۲. دانشیار، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران. کد ارکید: ۳۰۲۲-۷۰۸۳-۰۰۰۰-۰۰۰۰
۳. استادیار، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران. کد ارکید: ۴۶۰۴-۰۸۶۴-۰۰۰۰-۰۰۰۰
۴. کارشناس ارشد پرستاری، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران. کد ارکید: ۵۴۷۶-۲۹۸۶-۰۰۰۰-۰۰۰۰
۵. کارشناس ارشد اپیدمیولوژی، گروه هوشبری، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران. کد ارکید: ۶۰۳۵-۷۹۰۸-۰۰۰۰-۰۰۰۰
۶. استادیار، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران (نویسنده مسئول)، تلفن: ۰۸۳-۳۸۲۷۹۶۹۷، پست الکترونیک: hooman.karimpour@yahoo.com، کد ارکید: ۰۹۵۵-۲۱۲۶-۰۰۰۰-۰۰۰۰

چکیده

زمینه و هدف: عفونت ریوی وابسته به ونتیلاتور یک عارضه شایع، جدی و پرهزینه در بیماران بخش‌های مراقبت ویژه است. بهداشت دهان به عنوان یکی از اقدامات بالینی مهم جهت کاهش میزان عفونت ریوی در این بیماران است؛ لذا این پژوهش به مقایسه اثرات دهان شویه کلر هگزیدین و اورتودنتول در پیشگیری از عفونت ریوی بیماران دارای لوله تراشه تحت تهویه مکانیکی می‌پردازد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی دو سو کور بر روی ۶۰ بیمار تحت تهویه مکانیکی در دو گروه مداخله ($n=30$) و کنترل ($n=30$) در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان امام رضا(ع) شهر کرمانشاه انجام شد. در گروه کنترل، دهان شویه کلر هگزیدین ۰/۲ درصد و در گروه مداخله، از فرآورده دهان شویه گیاهی اورتودنتول به صورت سه بار در روز استفاده شد. نتایج دو گروه در مورد میزان عفونت ریوی زودرس و دیررس بر اساس معیار CPIS با استفاده از آزمون‌های کای دو، Fisher's exact test و تی تست مقایسه شدند.

یافته‌ها: میزان بروز پنومونی زودرس و دیررس در گروه مداخله کمتر از گروه کنترل بود؛ ولی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P>0/05$). فراوانی کلی عفونت ریوی در گروه مداخله به صورت معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود ($P=0/03$). فراوانی عامل پنومونی در بیشتر موارد در گروه مداخله کمتر بود؛ ولی این کاهش در عامل استافیلوکوک اورئوس به صورت معنی‌داری مشاهده شد ($P=0/03$).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج پژوهش، دهان شویه اورتودنتول می‌تواند در کاهش بروز عفونت ریوی مرتبط با تهویه مکانیکی مؤثر باشد.

کلمات کلیدی: بهداشت دهان، عفونت ریوی، بخش مراقبت‌های ویژه، لوله تراشه

وصول مقاله: ۹۸/۲/۹ اصلاحیه نهایی: ۹۸/۷/۱۵ پذیرش: ۹۸/۷/۲۸

مقدمه

پنومونی وابسته به ونتیلاتور (VAP) از شایع‌ترین عفونت‌های بیماران تحت تهویه مکانیکی است که با افزایش مرگ‌ومیری، هزینه‌های بیمارستانی و دوره اقامت بیشتر در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) همراه است (۱). عامل ۸۶ درصد پنومونی‌های بیمارستانی تهویه مکانیکی است. این عارضه روزهای نیاز به دستگاه تهویه مکانیکی و بستری در بخش مراقبت‌های ویژه را ۴ روز و اقامت در بیمارستان را تا ۹ روز افزایش می‌دهد (۲). بیماران دارای لوله تراشه ۱۰ برابر بیشتر به پنومونی مبتلا می‌شوند و میزان مرگ‌ومیر در آن‌ها بین ۲۰ تا ۷۰ درصد متغیر است (۳). همچنین درمان، پیش‌آگهی و پیامد آن‌ها کاملاً متفاوت است (۴). علت VAP بستگی به خصوصیات بیمار، روش تشخیصی، دوره اقامت و استفاده از آنتی‌بیوتیک دارد. استافیلوکوک اورئوس مهم‌ترین باکتری عامل VAP است و بعد از آن سودوموناس آئروژینوزا است؛ ولی به‌صورت کلی باکتری‌های گرم منفی بیشترین علت VAP را تشکیل می‌دهند و در سال‌های اخیر نیز نقش باکتری‌های گرم مثبت در میزان بروز VAP نیز افزایش یافته است (۵و۶). کاهش سطح هوشیاری، خشکی مخاط و بازماندن دهان، میکروآسپیراسیون‌های ترشحات، کلونیزاسیون باکتری‌ها در مناطق مختلفی مانند دهان، اوروفارنکس و سینوس‌ها، پلاک‌های دندانی، لوله‌گذاری مجدد، خارج‌شدن اتفاقی لوله تراشه، استفاده زیاد از آرام‌بخش‌ها، مداخلات تهاجمی مثل ساکشن، درمان‌های قبلی آنتی‌بیوتیک، وجود لوله بینی-معدی و پوزیشن خوابیده به پشت با میزان بروز پنومونی ارتباط دارد (۷و۸). باکتری‌های پاتوژن در دهان، حلق و قسمت‌های فوقانی دستگاه گوارش و آسپیراسیون آن‌ها یکی از علل مهم پنومونی است (۹و۱۰). مراقبت از دهان جزء اولویت‌های مراقبت در بیماران تحت تهویه مکانیکی است (۱۱). همواره در بیماران ICU ارتقا کیفیت بهداشت دهان موردتوجه قرارداد و استفاده از محلول‌های تمیزکننده آنتی‌سپتیک مثل کلرهگزیدین در کاهش بروز

پنومونی ناشی از تهویه مکانیکی شناخته شده است (۱۲). محلول دهان‌شویه کلرهگزیدین گلوکونات، یک ضدعفونی‌کننده بیس بی‌گوانید است که روی طیف وسیعی از باکتری‌ها، قارچ‌ها و ویروس‌ها مؤثر است و تاکنون مقاومت میکروبی و اثر سرطان‌زایی برای آن گزارش نشده است (۱۳). این محلول دهان‌شویه از چسبیدن باکتری‌ها به دندان و موکوس دهان جلوگیری می‌کند و به‌وسیله افزایش نفوذپذیری در دیواره باکتری‌ها و تغییرات تعادل اسموتیک باعث از بین رفتن آن‌ها می‌شود (۱۴). با این وجود در مطالعه‌ای مزیتی برای استفاده از این دهان‌شویه در کاهش بروز پنومونی و کلونی‌های بیماری‌زا در دهان مشاهده نشده است (۱۵) و نتایج مطالعه‌ای دیگر نیز تفاوتی در میزان بروز پنومونی، مدت زمان بستری و میزان مرگ‌ومیری بیماران استفاده‌کننده از کلرهگزیدین را نشان نداد (۱۶). دهان‌شویه‌های شیمیایی همچون کلرهگزیدین عوارض جانبی مخصوص به خود دارند (۱۷)؛ بنابراین شناسایی گیاهان دارویی و محلول‌هایی با تأثیرات ضد میکروبی بالا همراه با کاهش عوارض جانبی و اثرات سمی روی بافت‌ها لازم است، از طرف دیگر شواهد نشان می‌دهد که استفاده بی‌رویه از آنتی‌بیوتیک‌ها باعث ایجاد مقاومت دارویی و ایجاد گونه‌های مقاوم باکتری شده است. بروز مقاومت دارویی و توانایی باکتری‌ها در ایجاد عفونت‌های حاد و مقاوم سبب شده است تا علاقه مجدد به گیاهان به‌منظور بررسی اثرات ضد میکروبی آن‌ها به وجود آید (۱۸). اورتودنتول از محلول‌های گیاهی تهیه‌شده از گیاه مرزه خوزستانی است. این گیاه در خوزستان و لرستان رشد کرده و برای تسکین درد دندان استفاده می‌شود (۱۹). این گیاه با ماده مؤثر کارواکرول دارای خواص ضد باکتری، قارچ و ویروس است (۲۰ و ۲۱). پژوهش‌های قبلی نشان داد این گیاه دارای اثرات ضدعفونی‌کنندگی بر روی طیف وسیعی از باکتری‌ها است (۲۲). کارواکرول ایزومر تیمول بوده و بویی شبیه به تیمول دارد. این ماده یک عصاره گیاهی خوراکی است که در آب نامحلول بوده؛ ولی در

الکل و اتر حل می‌شود. این ماده در ساختار روغن‌های خوراکی گیاهی مثل *Origanum* و به عنوان چاشنی غذا نیز استفاده می‌شود (۲۴ و ۲۳). کارواکرول باعث افزایش نفوذپذیری و تخریب غشا سلولی باکتری‌ها، قارچ‌ها، ویروس‌ها و مهار فعالیت پمپ $ATPase$ می‌شود (۲۰، ۲۲، ۲۵). شناسایی و استفاده از محلول‌های ضد عفونی‌کننده با اثربخشی بالا برای بهداشت دهان ضروری و لازم است. رعایت بهداشت دهان در بیماران دارای لوله تراشه از معیارهای مهم جهت پیشگیری از VAP است، محققان همواره به دنبال راهکارهایی جهت مراقبت بهتر بهداشت دهان و کاهش میزان بروز VAP می‌باشند؛ بنابراین با توجه به خواص ضد میکروبی گیاه مرزه با ماده مؤثره آن و همچنین عوارضی خطرناکی که VAP می‌تواند برای بیماران تحت تهویه مکانیکی داشته باشد، این مطالعه با هدف بررسی مقایسه اثرات دهان‌شویه اورتودنتول و کلرگزیدین بر روی پیشگیری از عفونت ریوی وابسته به ونتیلاتور در بیماران دارای لوله تراشه در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان امام رضا (ع) در شهر کرمانشاه انجام شد.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر یک کارآزمایی بالینی دوسوکور بوده که بر روی بیماران دارای لوله تراشه و تحت تهویه مکانیکی در ICU بیمارستان امام رضا (ع) کرمانشاه در سال ۱۳۹۷ انجام گرفت. نمونه‌های پژوهش شامل بیماران تحت تهویه مکانیکی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: عدم داشتن عفونت ریوی (داشتن نمره معیار عفونت بالینی زیر ۵) و بیماری‌های ریوی در بدو ورود به ICU، عدم مصرف داروهای تضعیف‌کننده سیستم ایمنی (از بدو پذیرش و در طول مطالعه)، سن بین ۳۰ تا ۵۰ سال، نداشتن حساسیت به مرزه از طریق بررسی شرح حال پرونده و همراهان، بیماران لوله‌گذاری شده راه‌هوایی کمتر از ۶ ساعت گذشته، عدم مصرف آنتی‌بیوتیک در بیماران (از بدو پذیرش و در طول مطالعه)، عدم سابقه بیماری دیابت،

سطح هوشیاری (GCS) ۳ تا ۸، نداشتن زخم داخل دهان. معیارهای خروج از مطالعه: انتقال بیمار به بخش، اختلال همودینامیک، عوارض کبدی، بروز کهیر، پتشی، خارش و علائم حساسیت به مرزه، خارج کردن لوله تراشه و فوت بیمار.

با توجه به هوشیاری پایین نمونه‌های پژوهش، بیماران در طول مطالعه به صورت مداوم ارزیابی شدند و در صورت مشاهده علائمی مبنی بر حساسیت به دهان‌شویه (قرمزی، کهیر و زخم داخل دهان)، مورد گزارش و بیمار از مطالعه حذف می‌شد. اخذ رضایت آگاهانه با توجه به قرارگیری بیمار در زیر دستگاه تهویه مکانیکی و سطح هوشیاری پایین از همراهان درجه یک بیمار به صورت کتبی با دادن توضیحات کامل در مورد دهان‌شویه‌ها و با اطمینان دادن به محرمانه بودن اطلاعات مطالعه اخذ شد. حجم نمونه بر اساس داده‌های مطالعه‌ی Sharma و همکاران (۲۰۱۲) (۲۶) در نسبت‌های بروز پنومونی در دو گروه مداخله و کنترل ($P1=0/06$, $P2=0/35$) و با استفاده از فرمول پوکاک و با در نظر گرفتن توان ۸۰ درصد و سطح اطمینان ۹۵ درصد، در هر گروه ۳۰ بیمار برآورد شد و در مجموع جامعه آماری شامل ۶۰ بیمار شد و سپس تقسیم‌بندی بیماران به دو گروه کنترل و مداخله به روش تصادفی جایگشتی به صورت ۳۰ بلوک ۲ تایی با استفاده از جدول اعداد تصادفی انجام شد. شانس تخصیص هر بیمار در بلوک‌ها یکسان در نظر گرفته شد (نمودار ۱). تصادفی سازی به هر بیمار شانس برابری برای قرارگیری در هر یک از گروه‌ها را می‌دهد و بدین صورت مطالعه تا زمان کامل شدن تعداد نمونه‌ها ادامه داشت. بیماران در دو گروه تحت تهویه مکانیکی طبق روند درمان با مد SIMV قرار داشته و مقادیر $PEEP=5cmH_2O$ تنظیم شد. در بیماران گروه مداخله از فرآورده آماده گیاه مرزه (اورتودنتول) (فرآورده تجاری موجود در بازار با نام دهان‌شویه اورتودنتول؛ ساخت شرکت خرمان؛ لرستان؛ ایران) ۱۰ سی سی به صورت سه بار در روز و به مدت یک دقیقه دهان‌شویه شدند و سپس

ساکشن عمیق حلقی-دهانی انجام شد. بر اساس اطلاعات شرکت داروسازی خرمان فعالیت ضد میکروبی این فرآورده گیاه مرزه در مقدار 0.31 mg/ml است و بر اساس نتایج مطالعه‌ای این مقدار حداقل غلظت بازدارندگی و باکتری کشی (MIC) بر روی بیشتر باکتری‌های عفونی دهان دارد (۲۷). در گروه کنترل، دهان‌شویه با ۱۰ سی‌سی محلول کلرهگزیدین ۰/۲ درصد به صورت سه بار در روز و به مدت یک دقیقه انجام شده و در انتها ساکشن عمیق حلقی-دهانی انجام شد. انجام دهان‌شویه در هر یک از گروه‌ها توسط همکار طرح انجام گرفت. همکار دیگر ثبت‌کننده اطلاعات (ویزیت پزشک متخصص عفونی جهت ارزیابی بروز VAP) و همچنین خود بیماران به لحاظ هوشیاری پایین از نحوه قرارگیری در هر گروه (مداخله و کنترل) اطلاعی نداشتند؛ بنابراین دوسوکوری مطالعه رعایت گردید. بیماران روزانه تحت بررسی و ویزیت روزانه متخصص عفونی شده و با مقیاس عفونت ریوی بالینی Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) جهت بروز VAP زودرس (تا ۹۶ ساعت از زمان لوله‌گذاری) و دیررس (بعد از ۹۶ ساعت) (۲۸) بررسی شدند و در صورتی که بر اساس این مقیاس نمره مساوی یا بالاتر از ۵ داشته باشند، تشخیص VAP داده شد و نمونه از ترشحات ریوی جهت کشت به آزمایشگاه فرستاده شد.

معیار CPIS یک مقیاس استاندارد است که شامل پنج معیار دمای بدن، ترشحات ریوی، شمارش گلبول‌های سفید، رادیوگرافی قفسه سینه و هیپوکسی (نسبت میزان PaO_2 به FiO_2 برحسب میلی‌متر جیوه) است. در این ابزار برای هر معیار امتیازی از ۰-۲ و حداکثر امتیاز ۱۰ است (۲۹). کسب امتیاز بالاتر از ۵ در این ابزار نمایانگر ابتلا به پنومونی وابسته به ونتیلاتور است (۳۰). روایی و پایایی این ابزار در مطالعه‌ای مشابه در ایران مورد تأیید و استفاده قرار گرفته است (۲۹). تشخیص نهایی ایجاد VAP بر اساس انجام کشت از ترشحات لوله تراشه و وجود بیش از ۱۰۰۰۰۰ کلونی باکتری در محیط کشت بود.

اطلاعات بیماران شامل سن و جنس، علت بستری، زمان تشخیص VAP و نوع عامل عفونت ریوی در هر دو گروه ثبت شد. انجام ساکشن در صورت لزوم و مراقبت‌های روتین استاندارد (فیزیوتراپی، پوزیشن بیمار، بررسی و تنظیم فشار کاف لوله تراشه در هر شیفت) در بیماران هر دو گروه به طور یکسان انجام شد. فیلترهای آنتی باکتریال در هر دو گروه طبق مراقبت‌های روتین بخش در مسیر دستگاه ونتیلاتور قرار دارد. این مطالعه در مرکز ثبت کار آزمایشی بالینی با شماره IRCT2017050727819N4 ثبت شد و در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه با شماره IR.kums.REC.1396.30 تأیید شده است. اطلاعات به دست آمده در دو گروه از لحاظ میزان بروز و شروع VAP زودرس و تأخیری و کشت بیوگرام مورد ارزیابی قرار گرفتند. اطلاعات به دست آمده در دو گروه با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۹ و آزمون‌های تی مستقل، کای دو و Fisher's exact test مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها

در مطالعه حاضر ۶۰ بیمار دارای لوله تراشه و تحت تهویه مکانیکی در بخش مراقبت‌های ویژه در دو گروه مداخله و کنترل مورد ارزیابی قرار گرفتند.

بین گروه‌های پژوهش از لحاظ سن، جنس و علت بستری تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت و دو گروه از نظر متغیرهای زمینه‌ای همگن بودند (جدول ۱). میزان بروز پنومونی زودرس و دیررس در گروه مداخله کمتر از گروه کنترل بود؛ ولی تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۲). شروع زمان پنومونی ناشی از تهویه مکانیکی برحسب روز به ترتیب در گروه کنترل $5/81 \pm 2/61$ روز و در گروه مداخله $8/75 \pm 5/47$ روز بود که از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($P=0/08$).

میزان بروز کلی VAP (زودرس و دیررس) در گروه مداخله و کنترل به ترتیب ۸ مورد (۲۶/۶ درصد) و ۱۶ مورد

(۵۳/۳ درصد) بود که از لحاظ آماری معنی دار بود ($P=0/03$).

میزان بروز پنومونی (زودرس و دیررس) بر حسب متغیرهای سن، جنس و علت بستری باهم مقایسه شد. نتایج تفاوت معنی دار را فقط برای میزان بروز پنومونی کلی (زودرس و دیررس)، بر حسب متغیر جنسیت نشان داد ($P=0/02$) (جدول ۳).

بیشترین میزان VAP با میزان بروز ۱۰ مورد (۱۶/۶ درصد) در بیماران با تشخیص ایسکمی حاد مغزی و خونریزی داخل مغزی مشاهده شد.

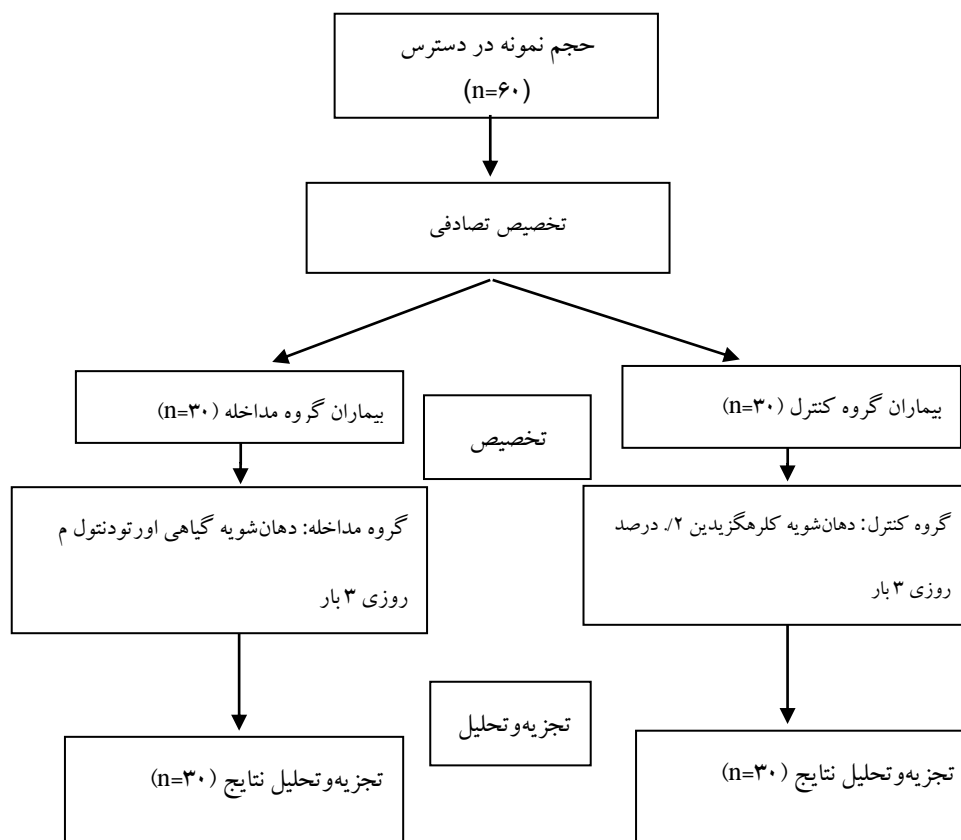
نوع عامل باکتریایی و فراوانی آن در بروز VAP در جدول شماره ۴ نشان داده شد.

در گروه کنترل، شایع ترین عامل باکتریال VAP آسینتوباکتر (۲۳/۳ درصد) و در گروه مداخله، سیتروباکتر (۱۶/۶ درصد) بود (جدول ۴).

بر اساس آزمایش کشت ترشحات تراشه نوع عامل بروز عفونت ریوی در گروه مداخله و کنترل به ترتیب ۵ و ۹ عامل مشاهده شد که از لحاظ آماری معنی دار نبود ($P=0/22$).

در ده مورد (۳۳/۳ درصد) از نمونه های گروه کنترل عامل بروز VAP به صورت چندتایی مشاهده شد در حالی که در نمونه های گروه مداخله، فقط چهار مورد (۱۳/۳ درصد) مشاهده شد که از لحاظ آماری معنی دار نبود ($P=0/06$).

فراوانی عامل پنومونی در گروه مداخله کمتر بود؛ ولی این کاهش فقط در عامل باکتری استافیلوکوک اورئوس به صورت معنی داری مشاهده شد (جدول ۴).



نمودار ۱. نحوه انتخاب و وضعیت قرارگیری بیماران شرکت کننده در مطالعه

جدول ۱. ویژگی‌های بیماران مورد مطالعه به تفکیک دو گروه مداخله و کنترل

متغیرها (میانگین و انحراف معیار)	گروه مداخله (n=۳۰)	گروه کنترل (n=۳۰)	P-Value [#]
سن (سال)	۴۲/۳۶ (۱۱/۷۷)	۴۵/۲ (۱۴/۲۸)	۰/۴ [#]
جنس*	زن مرد	۱۳ (۴۳/۳) ۱۷ (۵۶/۷)	۱۸ (۶۰) ۱۲ (۴۰)
علت بستری*	خونریزی مغزی ایسکمی حاد مغزی تروما آسم تومور مغزی نارسایی حاد کلیوی Post CPR	۲ (۶/۷) ۱۰ (۳۳/۳) ۵ (۱۶/۷) ۶ (۲۰) ۱ (۳/۳) ۴ (۱۳/۳) ۲ (۶/۷)	۸ (۲۶/۷) ۶ (۲۰) ۲ (۶/۷) ۲ (۶/۷) ۵ (۱۶/۷) ۳ (۱۰) ۴ (۱۳/۳)

* به صورت فراوانی و درصد گزارش شده است / [#] بر اساس آزمون تی مستقل / [&] بر اساس آزمون کای دو

جدول ۲. فراوانی میزان پنومونی زودرس و دیررس در گروه مداخله و کنترل

نوع پنومونی	گروه مداخله (n=۳۰)	گروه شاهد (n=۳۰)	P-Value [#]
زودرس*	۴ (۱۳/۳)	۷ (۲۳/۳)	۰/۳۱
دیررس*	۴ (۱۳/۳)	۹ (۳۰)	۰/۱۱

* داده‌ها به صورت فراوانی و درصد گزارش شده است / [#] بر اساس آزمون کای دو

جدول ۳. مقایسه فراوانی میزان پنومونی زودرس و دیررس در زیرگروه‌ها

متغیرها (فراوانی و درصد)	پنومونی زودرس	پنومونی دیررس	بروز کلی پنومونی
سن (سال)	۰/۳۷۶	۰/۶۴۹	۰/۲۷۳
جنس*	زن مرد	۳ (۹/۷) ۸ (۲۷/۶)	۵ (۱۶/۱) ۸ (۲۷/۶)
علت بستری*	خونریزی مغزی ایسکمی حاد مغزی تروما آسم تومور مغزی نارسایی حاد کلیوی Post CPR	۴ (۲۵/۰) ۰ (۰) ۲ (۲۸/۶) ۰ (۰) ۱ (۱۶/۷) ۲ (۲۸/۶) ۲ (۳۳/۳)	۱ (۶/۳) ۵ (۵۰) ۱ (۱۴/۳) ۱ (۱۲/۵) ۲ (۳۳/۳) ۲ (۲۸/۶) ۱ (۱۶/۷)
	۰/۲۷۶	۰/۱۹۰	۰/۵۵۶

داده‌ها به صورت فراوانی و درصد گزارش شده است / [&] بر اساس آزمون تی مستقل / [#] بر اساس آزمون کای دو / ^{*} Fisher's exact test

جدول ۴. فراوانی نوع عامل عفونت ریوی در بیماران تحت تهویه مکانیکی در گروه مداخله و کنترل

نوع عامل میکروارگانیسم	گروه مداخله تعداد (درصد)	گروه کنترل تعداد (درصد)	P-Value
اشرشیاکلی	۰ (۰٪)	۱ (۳/۳۳٪)	۰/۳۱
کلبسیلا	۱ (۳/۳۳٪)	۲ (۶/۶٪)	۰/۵۵
سودوموناس	۱ (۳/۳۳٪)	۲ (۶/۶٪)	۰/۵۵
آسیتو باکتر	۴ (۱۳/۳٪)	۷ (۲۳/۳٪)	۰/۳۷
کاندیدا آلبیکانس	۰ (۰٪)	۳ (۱۰٪)	۰/۰۷
سیتروباکتر	۵ (۱۶/۶٪)	۶ (۲۰٪)	۰/۷۳
استافیلوکوک اورئوس	۰ (۰٪)	۴ (۱۳/۳٪)	۰/۰۳
کوکسی	۰ (۰٪)	۲ (۶/۶٪)	۰/۱۵
استرپتوکوک	۱ (۳/۳۳٪)	۱ (۳/۳۳٪)	۱

بحث

عفونت‌های بیمارستانی یک مشکل اساسی در سلامت به‌ویژه در کشورهای در حال توسعه محسوب می‌شوند. پنومونی بیمارستانی یکی از شایع‌ترین عفونت‌های بیمارستانی در بخش‌های مراقبت ویژه است (۹). با توجه به اهمیت موضوع و اثراتی که عفونت‌های ریوی در بیماران تحت تهویه مکانیکی می‌تواند ایجاد کند، مطالعات و پژوهش‌های مختلفی در جهت کاهش بروز آن انجام گرفته است. نتایج مطالعات مختلف نشان می‌دهد میزان بروز VAP در آتن ۳۲ درصد (۱۳)، بنگلادش ۵۰ درصد (۱۵) و در مطالعه‌ای توسط افخم زاده و همکاران (۱۳۸۹) بروز پنومونی ۳۲ درصد گزارش شد (۳۱). مطالعه حسنی و همکاران (۱۳۹۰) بر روی ۸۴ بیمار بخش مراقبت‌های ویژه میزان بروز پنومونی حدود ۱۰ درصد را گزارش کرد (۳۲). نتایج مطالعات ذکرشده بعضاً با نتایج مطالعه ما در میزان VAP همخوانی ندارد. دوره زمانی بررسی میزان VAP در مطالعات بیان نشده بود درحالی‌که در مطالعه حاضر در دو دوره زودرس و دیررس در بیماران به‌صورت جداگانه ارزیابی شده بود. این مورد می‌تواند یکی از علل افزایش میزان VAP در مطالعه ما نسبت به سایر مطالعات باشد. بررسی Grap و همکاران (۲۰۱۱) بر روی ۱۴۵ بیمار ترومایی نیازمند تهویه و دهان‌شویه با کلرهگزیدین در دوره

۷۲ ساعت نشان داد که ۵۵/۶ درصد بیماران در گروه کنترل و ۳۳/۳ درصد در گروه مداخله دچار پنومونی شدند (۹). در بسیاری از مطالعات ذکر شده در بالا که میزان بروز عفونت ریوی در گروه‌های دریافت‌کننده کلرهگزیدین بالا رفته است؛ این امر می‌تواند به علت ایجاد سوشه‌های مقاوم به درمان‌ها و مراقبت‌های روتین باشد؛ بنابراین شناسایی دهان‌شویه و مداخلات با اثربخشی مؤثرتر لازم به نظر می‌رسد. در مطالعه ما برای اولین بار از این دهان‌شویه بر روی میزان بروز VAP مورداستفاده و ارزیابی قرار گرفت و کاهش معنی‌داری در میزان بروز کلی عفونت ریوی در گروه دهان‌شویه با کلرهگزیدین مشاهده شد. این دهان‌شویه از لحاظ بالینی هنوز شناخته‌شده نیست و بیشتر برای مصرف خانگی توسط پزشکان تجویز می‌شود. بررسی سیدالشهدایی و همکاران (۱۳۸۷) به تأثیر دهان‌شویه با محلول کلرهگزیدین در بروز VAP پرداختند. این مطالعه به‌صورت کارآزمایی بالینی بر روی ۱۳۰ بیمار دارای لوله‌گذاری راه‌هوایی در دو گروه مداخله و کنترل انجام شد. بروز VAP در بیمارانی که با کلرهگزیدین دهان‌شویه می‌شدند با گروه استفاده‌کننده از سرم نرمال سالین تفاوتی نداشت (۳۳). مطالعه ذکرشده نشان داد که اثربخشی کلرهگزیدین در کاهش عفونت‌های ریوی کاهش‌یافته

در مطالعه ما اثرات ضد پیشگیری این فرآورده به شکل دهان‌شویه استفاده شد. بیشترین اثربخشی بر روی استافیلوکوک اورئوس مشاهده شد. یکی از علل این نتایج مختلف می‌توان استفاده از دوزهای مختلف و بررسی اثرات بر روی دو عفونت مختلف (عفونت ادراری در مقابل عفونت ریوی) را بیان کرد. در مطالعه‌ای درباره فرآورده گیاهی اکالپتوس نتایج نشان داد که در کاهش میزان عفونت ریوی بیماران دارای لوله تراشه مؤثر بوده است. در این مطالعه از شکل استنشاقی فرآورده استفاده شده است (۳۵).

همچنین صمدی و همکاران (۱۳۸۹) در مطالعه‌ای اثرات ضد باکتری‌هایی ماده مؤثره اورتودنتول را با محلول‌های سدیم هیپوکلرایت و کلروهگزیدین گلوکونات به‌عنوان شستشو دهنده کانال‌های دندان را مورد بررسی قرار دادند و بیان کردند که اسانس این گیاه با غلظت 0.31 mg/ml می‌تواند در از بین بردن باکتری‌های کانال‌های دندان مؤثر باشند و در بین گروه‌های مختلف اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نکردند (۲۳). مطالعه بر روی کانال‌های دندان بود که فقط یک یا چند بار مورد استفاده قرار گرفت در صورتی که در مطالعه ما در بیماران دارای لوله تراشه با میزان بروز بالای عفونت ریوی و همچنین طبق دستور مشخص برای چند روز مورد استفاده و ارزیابی قرار گرفت. فرآورده مرزه علاوه بر خواص ضد عفونی‌کنندگی، دارای خواص ضد پلاک دندان، خوش‌بوکنندگی و خنک‌کنندگی داخل دهانی نیز است. مطالعه Tiewsoh و همکاران (۲۰۰۹) در هند نشان داد که استرپتوکوک پنومونه، استافیلوکوک اورئوس، آسینتوباکتر شایع‌ترین عوامل پنومونی بودند و در مقابل انتروباکتر، کلبسیلا، سودوموناس کمترین میزان شیوع در بروز VAP را داشتند (۳۶).

در مطالعه ما آسینتوباکتر و سیتروباکتر بیشترین عامل VAP در بیماران دارای لوله تراشه بودند. یکی از علل اختلاف در سوشه‌های عفونت ریوی می‌تواند استفاده بی‌رویه از آنتی‌بیوتیک‌ها و مقاومت آنتی‌بیوتیکی در کشور ما باشد؛

است؛ بنابراین جایگزین کردن دهان‌شویه‌های با اثربخشی بالا لازم به نظر می‌رسد.

یکی از عوامل عفونت‌های ریوی وجود پاتوژن‌ها در دهان و آسیب‌کردن آن‌ها است؛ لذا کاهش و از بین بردن این عوامل در دهان می‌تواند در پیشگیری و کاهش بروز VAP نقش داشته باشد. از طرف دیگر وجود لوله تراشه در داخل دهان ریسک فاکتور دیگری در بالابردن میزان این عفونت‌ها محسوب می‌شود. اثر فرآورده‌های متعددی بر روی پاتوژن‌ها و میزان عفونت ریوی سنجیده شده است. مطالعه‌ای توسط ثقه‌الاسلامی و همکاران (۱۳۸۷) با عنوان فعالیت ضد باکتریایی مرزه خوزستانی بر علیه پاتوژن‌های دهانی انجام شد. این مطالعه با هدف ارزیابی اثرات ضد باکتری مرزه (ماده اصلی دهان‌شویه اورتودنتول) بر روی باکتری‌های داخل کانال دندان‌ها انجام شد. فعالیت ضد باکتریایی بر روی ۱۱ باکتری هوازی و بی‌هوازی ارزیابی شد. فعالیت ضد باکتریایی بر روی بیشتر پاتوژن‌های دهانی از جمله E. Faecalis مؤثر بود (۲۷). مطالعه ذکر شده فقط در جمعیت محدود و با ریسک پایین عفونت ارزیابی شده بود درحالی‌که مطالعه ما این فرآورده در بیماران لوله تراشه با شانس بالای عفونت ریوی بررسی شده بود. میزان استفاده و نحوه استفاده از این دهان‌شویه با مطالعه ما فرق داشت. دوز مورد استفاده طبق توصیه خود شرکت سازنده دهان‌شویه استفاده شد.

مطالعه‌ای توسط محبوبی و همکارش (۱۳۹۴) با عنوان فعالیت ضد باکتریایی عصاره مرزه خوزستانی بر علیه اشیرشیاکلی انجام شد. هدف این مطالعه بررسی اثرات ضد باکتریایی این عصاره بر روی عفونت‌های بخش ادراری است. کارواکرال به‌عنوان ترکیب مؤثره مرزه و فعالیت آنتی باکتریالی آن به وسیله disk diffusion and microbroth dilution ارزیابی شد. فعالیت ضد باکتریایی مرزه با ترکیب ماده کارواکرال ارتباط دارد و فعالیت ضد باکتریایی مؤثری بر علیه اشیرشیاکلی دارد (۳۴).

نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که با وجود فراوانی کمتر بروز پنومونی زودرس و دیررس در بیماران دریافت کننده دهان شویه اروتودنتول با گروه دریافت کننده کلرهگزیدین، اختلاف معنی داری مشاهده نشد. محلول های دهان شویه با ضد عفونی کردن دهان بیماران دارای لوله تراشه می توانند در کاهش میزان VAP تأثیر فراوانی داشته باشند. بیماران تحت تهویه مکانیکی به علت عفونت ریوی و عوارض آن با افزایش موربیدیتی و مورتالیتی مواجهه هستند؛ بنابراین شناسایی و استفاده از روش های دارویی و غیر دارویی و همچنین فرآورده های گیاهی ضد عفونی کننده برای کاهش آن ضروری است.

تشکر و قدردانی

نتایج این مطالعه حاصل از طرح تحقیقاتی با کد ۹۶۴۴۸ مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه می باشد و با کد IRCT2017050727819N4 در مرکز ثبت کار آزمایشی بالینی ثبت شده است. از کلیه پرسنل یخش ای سی یو بیمارستان امام رضا (ع) شهر کرمانشاه جهت همکاری و مشارکت در این پژوهش تقدیر و تشکر می گردد.

ضمناً انجام اقدامات و مداخلات دیگری (ساکشن کردن، پوزیشن، استفاده از کورتون ها و آسپیره کردن) در بخش مراقبت های ویژه می تواند در میزان بروز و نوع عامل VAP اهمیت زیادی داشته باشد. ماده مؤثره گیاه اروتودنتول دارای اثرات ضد التهابی و ضد پلاک دهانی نیز است؛ ولی در مطالعه ما به این اثر پرداخته نشده بود. ارزیابی طول دوره بررسی طولانی بیماران برای میزان VAP از نقاط قوت مطالعه بود. فرآورده دهان شویه اروتودنتول موجود در بازار هزینه بالاتری نسبت به کلرهگزیدین دارد به طوری که قیمت آن حدود ۴ برابر است. از علل عدم استقبال مراکز درمانی و بخش های ویژه برای عدم استفاده از این دهان شویه می توان عدم شناخت و آگاهی نسبت به این دهان شویه و همچنین گران تر بودن آن باشد. نتایج متغیرها در گروه های مطالعه بعضاً از لحاظ آماری نزدیک بود. استفاده از جامعه آماری بیشتر و همچنین بررسی اثرات بر روی عفونت های مختلف می تواند اطلاعات بیشتری ارائه نماید. با توجه به نتایج مطالعات متعددی در گزارش سوشه های مختلف عفونی در استفاده از این دهان شویه پیشنهاد می شود با استخراج ماده مؤثر این فرآورده در شرایط آزمایشگاهی بر روی عفونت ها و عامل های مختلف از لحاظ باکتروسید و باکترواستاتیک مورد ارزیابی قرار گیرد.

منابع

1. Alexiou VG, Ierodiakonou V, Dimpoulos G, Falags ME. Impact of patient position on the incidence of ventilator – associated pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Crit Care. 2009; 24(4):515-22.
2. Alert AA. Ventilator associated pneumonia. Crit Care Nurse. 2008; 28:83-5.
3. Rea-Neto A, Youssef NC, Tuche F, Brunkhorst F, Ranieri VM, Reinhart K, Sakr Y. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. Critical care. 2008; 12(2):R56.
4. Bongard Frederic S, Darryl, Suey. Current critical care diagnosis & treatment 2th Ed, MC Grow, Hill companies. 2002.
5. Muscedere J, Dodek P, Keenan S, Fowler R, Cook D, Heyland D, VAP Guidelines Committee, Canadian Critical Care Trials Group. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: diagnosis and treatment. J Crit Care. 2008; 23(1):138-47.

6. Alp E, Voss A. Ventilator associated pneumonia and infection control. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2006; 5(1):7.
7. Dadgari, F. Ventilator- associated pneumonia and prevention of it. *Journal of Nursing Army*. 2010; 11(1): 14-18.
8. Wu D, Wu C, Zhang S, Zhong Y. Risk Factors of Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients. *Front Pharmacol*. 2019; 10:482.
9. Grap MJ, Munro CL, Hamilton VA, Elswick RK, Sessler CN, Ward KR. Early, single chlorhexidine application reduces ventilator-associated pneumonia in trauma patients: *Heart Lung*. 2011 ; (5)40; e115-22.
10. Pacheco-Fowler V, Gaonkar T, Wyer PC, Modak S. Antiseptic impregnated endotracheal tubes for the prevention of bacterial colonization. *J Hosp Infect*. 2004; 57(2):170-4
11. 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.
12. Panchabhai TS, Dangayach NS, Krishnan A, Kothari VM, Karnad DR. Oropharyngeal cleansing with 0.2% chlorhexidine for prevention of Nosocomion pneumonia in critically ill patients: an open-label randomized trial with 0.01% potassium permanganate as control. *Chest*. 2009; 135:1150-6.
13. Lindhe J. Clinical periodontology and implant dentistry. Lang NP, Karring T, editors. Oxford: Blackwell Munksgaard; 2003.
14. Pedreira ML, Kusahara DM, de Carvalho WB, Núñez SC, Peterlini MA. Oral care interventions and oropharyngeal colonization in children receiving mechanical ventilation. *Am J Crit Care*. 2009; 18:319-28.
15. Grap MJ, Munro CL, Elswick RK, 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*. 2004; 33(2):83-91.
16. Chlebicki MP, Safdar N. Topical chlorhexidine for prevention of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2007; 35(2):595–602.
17. Gürkan CA, Zaim E, Bakirsoy I, Soykan E. Short-term Side Effects of 0.2% Alcohol-Free Chlorhexidine Mouthrinse Used As An Adjunct To Nonsurgical Periodontal Treatment: A Double-Blind Clinical Study. *J Periodontol*. 2006; 77(3):370-84.
18. Elaissi A, Rouis Z, Bensalem NA et al. chemical composition of eucalyptus species essential oils and the evaluation of antibacterial, antifungal and antiviral activities. 2012; 12(18):1-15.
19. Farsam H, Amanlou M, Radpour MR, Salehinia AN, Shafiee A. Composition of the essential oils of wild and cultivated *Satureja khuzistanica* Jamzad from Iran. *Flavour Fragr J*. 2004; 19(4): 308-10.
20. Amanlou M, Fazeli MR, Arvin A, Amin HG, Farsam H. Antimicrobial activity of crude methanolic extract of *Satureja khuzistanica*. *Fitoterapia*. 2004; 75(7-8): 768-70.
21. Amanlou M, Dadkhah F, Salehnia A, Farsam H, Dehpour AR. An anti-inflammatory and antinociceptive effects of hydroalcoholic extract of *Satureja khuzistanica* Jamzad extract. *J Pharm Pharm Sci*. 2005; 8(1): 102-6.
22. Gill AO, Holley RA. Disruption of *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* and *Lactobacillus sakei* cellular membranes by plant oil aromatics. *Int J Food Microbiol* .2006; 108(1): 1-9.

23. Samadi N, Zaree R, Bakhtiar H, Salehnia A, Azimi S. Comparative antibacterial efficacy of endemic *Satureja khuzistanica* jamzad essential oil, sodium hypochlorite and chlorhexidine gluconate solutions as root canal irrigations. *Dent Res J (Isfahan)*. 2011; 8(1): 28– 32.
24. Nostro A, Balanco AR, Cannatelli MA, Enea V, Flamini G, Morellia I, et al. Susceptibility of methicillin-resistant staphylococci to oregano essential oil, carvacrol and thymol. *FEMS Microbiol let*. 2004; 230(2):191-5.
25. Sadeghi-Nejad B, Shiravi F, Ghanbari S, Alinejadi M, Zarrin M. Antifungal activity of *Satureja khuzistanica* (Jamzad) leaves extracts. *JJM*. 2010; 3(1): 36-40.
26. Sharma S K, Kaur J. Randomized Control Trial on Efficacy of Chlorhexidine Mouth Care in Prevention of Ventilator Associated Pneumonia (VAP). *Nurs Midwifery Res J* 2012;8(2):169-78.
27. Seghatoleslami S, Samadi N, Salehnia A, Azimi Sh. Antibacterial activity of endemic *Satureja Khuzistanica* Jamzad essential oil against oral pathogens. *IEJ*. 2009; 4(1): 5-9.
28. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med*. 2005; 171(4): 388-416
29. Babaii A, Abbasinia M, Bahrami. The Effect of artificial airway standardization cares on the ventilator-associated pneumonia. *J Urmia Nurs Midwifery Fac*. 2016; 13(11):987-93.
30. Lauzier F, Ruest A, Cook D, Dodek P, Albert M, Shorr AF, et al. The value of pretest probability and modified clinical pulmonary infection score to diagnose ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care*. 2008; 23(1):50-7.
31. Afkhamzadeh A, Lahoorpour F, Delpisheh A, Janmardi R. Incidence of ventilator-associated pneumonia (VAP) and bacterial resistance pattern in adult patients hospitalised at the intensive care unit of Besat Hospital in Sanandaj. *SJKU*. 2011; 16 (1):20-26.
32. Hasani V, Faiz S R, Seifi S, Moradi Moghadam O, Niakan M, Latifi S. Comparing the effect of continuous and intermittent feeding on the Ventilator-Associated Pneumonia in Intensive Care Unit Patients. *JAP*. 2012; 2 (4):19-24.
33. Seyedalshohadaee M, Rafii F, Faridian Arani F. Evaluating the effect of mouth washing with chlorhexidine on the ventilator associated pneumonia. *IJN*. 2012; 25(79):34-44.
34. Mahboubi M, Kazempour N. The Antibacterial Activity of *Satureja khuzestanica* Essential Oil against Clinical Isolates of *E. coli*. *Jundishapur J Nat Pharm Prod*. 2016; 11(2):e30034.
35. Fallahi M, Karimpour H, AminiSaman J, Mohammadi S, Sharifi A, Jahanbakhsh A, et al. Effect of Eucalyptus Incense on Prevention of Early and Late Ventilator-associated Pneumonia: A Randomized Controlled Double-blinded Clinical Trial. *J Mazandaran Univ Med Sci*. 2019; 28 (170):64-73.
36. Tiewsoh K, Lodha R, Pandey RM, Broor S, Kalaivani M, Kabra SK. Factors determining the outcome of children hospitalized with severe pneumonia. *BMC pediatrics*. 2009; 9(1):15.