

**T. C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı**

**VENTİLATÖR TEDAVİSİ UYGULANAN HASTALARDA ORAL
ANTİSEPTİKLERİN SUBGLOTTİK BAKTERİ
KOLONİZASYONUNA ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Mustafa ASLAN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Demet AYDIN**

Manisa, 2013

**T. C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı**

**VENTİLATOR TEDAVİSİ UYGULANAN HASTALARDA ORAL
ANTİSEPTİKLERİN SUBGLOTTİK BAKTERİ
KOLONİZASYONUNA ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Mustafa ASLAN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Demet AYDIN**

Manisa, 2013

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, tezimin hazırlanması sırasında sabırla yol gösteren, desteklerini hiçbir koşulda esirgemeyen, değerli tez hocam Prof. Dr. Demet AYDIN'a, tez çalışmamın tamamlanmasında daima yardımlarını gördüğüm değerli hocalarım Doç. Dr. Gülay Ok ve Doç. Dr. Koray ERBÜYÜN'e, tezimin laboratuvar aşamalarının tamamlanmasında titizlikle katkılarını sunan Prof. Dr. Semra KURUTEPE ve Doç. Dr. Hörü GAZİ'ye, verilerin istatistik analizlerini büyük bir özveri ile yapan Dr. Bahadır Dede'ye, uzmanlık eğitimim sırasında emeği geçen bölüm hocalarıma, tez çalışmam sırasında özveriyle yardımcı olan asistan arkadaşlarıma, yoğun bakum hemşireleri ve personeline sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Mustafa ASLAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	1
İÇİNDEKİLER	2
ÖZET	3
İNGİLİZCE ÖZET	4
GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	5
GEREÇ VE YÖNTEM	9
BULGULAR	11
TARTIŞMA	18
SONUÇ	21
KAYNAKLAR	22

ÖZET

Giriş ve Amaç: Yoğun bakımda invazif mekanik ventilasyon tedavisi uygulanan olgularda uygun ağız bakımı yapılırken kullanılan dezenfektanlar oro-farinks, subglottik bölge ve endotrakeal alanın bakteri florasını etkileyebilir ve bu yolla ventilatör ilişkili pnömoni gelişimini önleyebilir. Orofarinks dezenfeksiyonu için klorheksidin ve povidon iyot bileşiklerini içeren sıvı preparatlar mevcuttur. Bu klinik araştırmada yoğun bakımda entübe izlenen olguların ağız bakımları “klorheksidin” ve “povidin iyot” kullanılarak yapıp ağız içi, subglottik ve endotrakeal aspirasyon sıvılarından alınan örneklerde bakteri kolonizasyonu değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Yoğun bakım ünitesinde izlenen, endotrakeal entübasyon yapılmış ve mekanik ventilatör tedavisi uygulanan 30 hasta rasgele 3 eşit gruba ayrılıp her birine günde 4 kez izotonik sodyum klorür (kontrol grubu), %0.12 klorheksidin glukonat + %0.15 benzidamin hidroklorür (KG) ve %7.5 povidon iyot (PI) ile yapıldı ve tüm olgulardan yoğun bakıma kabul sırasında (0. gün), 3. ve 5. günlerde ağız içi sürüntü, subglottik sekresyon ve endotrakeal aspirasyon (ETA) örneklerinden kültür alındı. Örneklerden elde edilen üremeler gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Demografik veriler her üç grupta da benzerdi. Ağız bakımı etkili dezenfektanlarla yapıldığında yoğun bakım süreci boyunca üremeler kontrol grubuna göre anlamlı oranlarda baskılandı; subglottik alandan alınan örneklerde kontrol grubunda %80, Pİ grubunda %10 üreme oldu, buna karşın klorheksidin glukonat grubunda subglottik üreme olmadı.

Sonuç: Yoğun bakımda invazif mekanik ventilasyon uygulanan olgularda klorheksidin glukonat ve povidon iyot ile ağız bakımı yapıldığında bakteri kolonizasyonunun baskılandığı saptanmıştır.

EFFECTS OF ORAL ANTISEPTICS ON BACTERIAL COLONISATION IN MECHANICALLY VENTILATED PATIENTS

Background: Oral care interventions with active disinfectants have great potential to effect the oropharyngeal, subglottic and endotracheal bacterial colonization in invasive mechanically ventilated patients and nosocomial pneumonia should be reduced by oral care with topical antiseptic agents containing chlorhexidine and povidone iodine.

Objective: To evaluate the effects of oral care with chlorhexidine and povidone iodine on oropharyngeal, subglottic and endotracheal bacterial colonization in endotracheal intubated patients in intensive care unit.

Materials: Endotracheal intubated and mechanically ventilated 30 patients were equally randomized to receive oral decontamination with normal saline (control group), %0.12 chlorhexidine gluconat + %0.15 benzidamine hydrochloride (KG) and %7.5 povidone iodine (PI), 4 times per day. Bacterial sampling and cultures of oropharyngeal, subglottic and endotracheal aspirates were done at intensive care admission and on days 3 and 5. Colonization with gram negative and positive bacilli was assessed and compared between the groups.

Results: The characteristics of all groups were not significantly different. Oral care with active disinfectants reduced bacterial colonization when compared with normal saline in intensive care process. Bacterial colonization in subglottic aspirates were detected in %80 of control group's patients and %10 of PI group's patients; however, colonization was not detected in subglottic specimens in chlorhexidine group.

Conclusion: Oral care with chlorhexidine and povidone iodine either reduced or prevented oral, subglottic and endotracheal bacterial colonization in invasive mechanically ventilated patients.

GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Nosokomiyal pnömoni (NKP), nosokomiyal enfeksiyonlar içinde üriner sistem enfeksiyonlarından sonra ikinci sıklıkta, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) enfeksiyonları içinde ise ilk sırada yer almaktadır (1). Nosokomiyal pnömoni, hastaneye yatıştan 48 saat sonra gelişen pnömonidir, ve olguların önemli bir kısmı ise entübe ve mekanik ventilatör desteği alan yoğun bakım hastalarıdır. Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), YBÜ'de yatan ve genelde altta yatan ciddi bir hastalığı olan kritik hastalarda koruyucu önlemlerin alınmasına rağmen gelişen, doğru tanı konulması zor olan ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi verilmesine rağmen hala morbidite, mortalite ve maliyeti yüksek olan bir nosokomiyal enfeksiyondur(1,2). VİP, NKP'den ayrılmalıdır çünkü prognoz ve sağkalım belirgin oranda farklıdır. VİP, entübasyon ve mekanik ventilasyonun bir komplikasyonudur ve entübasyondan sonra 48-72 saat içinde başlar (1,2).

Ventilatörle ilişkili pnömoni gelişiminde entübe hastaların subglottik sekresyonları mikroaspire etmeleri önemli bir faktördür. Bu nedenle subglottik flora ve bu alanda bakteri kolonizasyonunun önlenmesi ventilatörle ilişkili pnömoninin önlenmesinde ve yoğun bakım mortalite ve morbiditesinin azaltılmasında önemli bir yer tutar (2).

Ventilatörle ilişkili pnömoni mekanik ventilasyon tedavisinin ilk 4 günü içinde ortaya çıktıysa, 'Erken Başlangıçlı Ventilatörle İlişkili Pnömoni' dir. Erken başlangıçlı VİP'te etkenler başlıca: *Strp.pneumoniae*, *H.influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve Oksasiline duyarlı *Staf.aureus* olarak bildirilmiştir.

Ventilatörle ilişkili pnömoni mekanik ventilasyon tedavisinin başlamasını takiben 5.günden sonra oluştuysa, 'Geç Başlangıçlı Ventilatörle İlişkili Pnömoni' grubuna girer. Geç başlangıçlı VİP'te etkenler başlıca: *P. Aeruginosa*, *Acinetobacter*, Enterokoklar ve Metisiline dirençli *Staf.aureus* (MRSA) dur.

Entübasyon ve mekanik ventilasyonun başlangıcından sonra her geçen gün için VİP gelişme riski % 1-3 oranında artar. Etken mikroorganizma *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* olunca mortalite % 50'nin üzerine çıkabilmektedir. VİP gelişmesinde risk faktörleri: KOAH, H₂ reseptör blokleri kullanımı (mide pH 4'den daha alkali olunca midede staf.aureus kolonizasyonu predispoze olmaktadır), kafa içi basınç artışı, ventilatör devrelerinin 48 saatten daha kısa sürelerde değiştirilmesi, reentübasyonlar (trakeal epitelin erode olması ile direkt

bakteriyel invazyon, nazofaringeal içeriğin aspirasyonu), PEEP uygulaması, immünsüpresyon, aspirasyon öyküsü, uzun süreli mekanik ventilasyon (3 günden uzun), major cerrahi girişimler, acil entübasyon, kafa travması, hipotansiyon ve nazo-orogastrik tüp varlığıdır.

Ventilatörle ilişkili pnömoniden korunmada nazo-orogastrik tüplerin en kısa zamanda çıkarılması, el yıkama ve hastaya yaklaşımda yoğun bakım standartlarından ödün verilmemesi, olguların en az 45 derece baş yukarı, yarı oturur pozisyonda izlenmesi, gereksiz reentübasyonlardan kaçınılması, yeterli beslenme desteği verilmesi, gastrik distansiyondan kaçınılması, oral entübasyonun tercih edilmesi, ventilatör devrelerinde biriken sıvıların uzaklaştırılması, subglottik aspirasyonun uygulanması, *ağız bakımlarının uygun yapılması*, endotrakeal tüp balonunda uygun basınç oluşturulması, 48 saatten kısa aralıklarla ventilatör devrelerinin değiştirilmemesi ve endotrakeal aspirasyonda sterilizasyona dikkat edilmesi sayılmaktadır (3-5).

Uygun ağız bakımı yapılırken, subglottik bölgenin ve oro-farinks boşluğunun dezenfeksiyonu için çeşitli dezenfektanlar kullanılabilir. Ağız bakımı sırasında kullanılan dezenfektanlar subglottik sekresyonda bakteri kolonizasyonunu sınırlar ve bu yolla VİP gelişimini önleyebilir(5, 6).

Orofaringeal Dekontaminasyon

Klorheksidin

Dezenfeksiyon, cansız nesnelere üzerinde bulunan potansiyel patojenleri elimine eden fakat genellikle endosporları yok etmeyen bir işlemdir. İngiliz Standartları Enstitüsü dezenfeksiyonu; bütün mikroorganizmaları öldüremeyen fakat belirlenen amaç doğrultusunda kabul edilebilir düzeye indiren işlem olarak tanımlamaktadır (7).

Dezenfeksiyon amacıyla yaygın kullanımı olan kimyasal bileşiklerin başında klorheksidin sayılabilir. Klorheksidin, mikroorganizmaların hücre zarında bulunan negatif yüklü gruplar ile reaksiyona girerek hücre zarının geçirgenliğini bozarlar. Geniş antibakteriyal etkilidirler ancak virüslere karşı etkileri sınırlıdır. Sporoidal etkileri yoktur. Gram pozitif bakterilere, gram negatif bakterilerden daha etkilidirler. Organik maddelerin varlığında aktivitelerini kaybederler. Sabunlar ve anyonik deterjanlar inaktive olmalarına yol açarlar. Sadece belirli bir pH aralığında aktiviteleri vardır. Klorheksidin en iyi antibakteriyal etkiyi pH 7-8'de gösterir (7). Toksik etkileri ve iritan etkileri düşüktür. Mukoz membran ve cilt için antiseptik olarak kullanılırlar (7). Klorheksidin, suda kolaylıkla çözünmez. Bu nedenle

preparatlarda serbest çözülebilir tuzlar, asetat, glukonat ve hidroklorit ile birlikte bulunur. Klorheksidin; derinin stratum korneum tabakasına bağlanarak uzun süre etkisini korur. Yapılan çalışmalarda etkinliğinin 6 saate kadar korunduğu gösterilmiştir (7).

Klorheksidin (KH) aerob ve anaeroblar da dahil olmak üzere Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere, mayalara ve mantarlara karşı etkilidir. Mantar sporlarına karşı düşük bir antimikrobiyal etkinliğe sahiptir. Bakterisit etkisi negatif yüklü hücre duvarına bağlanan pozitif yüklü (katyonik) moleküllere bağlıdır (8, 9).

Düşük konsantrasyonlarda hücre membranı enzimlerini inhibe eder ve hücre zarının permeabilitesini artırır. Bu etki bakteriostaz olarak adlandırılır. Yüksek konsantrasyonlarda sitoplazmik organellerin presipitasyonuna yol açarak bakterisit etki gösterir. KH'i diğer antiseptiklerden ayıran en önemli özelliği, anyonik substratlara (hidroksilapatit, pelikül, tükürük glikoproteinleri ve müköz membranlar) bağlanma yeteneğidir. KH oral kavitede uzun süreli antibakteriyel etki gösterir (8).

Klorheksidin ile oral dekontaminasyon 24 saatten daha uzun süre entübasyon uygulanan kardiyak cerrahi hastalarında VİP'den korunmada etkili olduğu gösterilmiştir (10), CDC rehberleri sadece kardiyak cerrahi hastalarında klorheksidin ile ağız bakımı yapılmasını önermektedir(11).

Povidon İyot

Halojen bileşikleri, düşük toksisiteli, ucuz, kullanımı kolay olan geniş spektrumlu bileşiklerdir (7). İyot, güçlü ve hızlı etki eden bir antiseptiktir. İyot bileşikleri; bakteriler, mikobakteriler, fungus ve virüslere karşı etkili geniş spektrumlu bileşiklerdir. Mikroorganizmalarda protein denatürasyonuna yol açarlar ve enzimatik sistemlere zarar vermek yoluyla etkili olurlar. Konsantre iyot bileşikleri ciltte irritasyona neden olabilir, giysileri boyayabilir, metal ve plastiklere zarar verebilir. Organik madde varlığında inaktive olmazlar. İyot, organik bir taşıyıcı ile kompleks oluşturarak iyodofor adı verilen bileşikleri oluşturur. İyodoforlar, 1950'li yıllarda iyotun antimikrobiyal etkisini koruması fakat dezavantajlarının elimine edilmesi amacıyla geliştirilmiştir. İyodoforlar suda çözülebilir, stabildir ve ciltte yanık ve irritasyonu minimuma indirmek için oldukça yavaş bir şekilde iyot salarlar. Cerrahi girişim öncesinde cildin hazırlanmasında kullanılır. En yaygın kullanılan iyodofor bileşiklerinden biri povidon-iyottur. Karadenizli ve arkadaşları (12), povidon iyodun (%7,5) scrub yani cilt temizleyicisi formunun Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde

nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak izole edilen *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşları üzerinde etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Povidon iyot içeren solüsyonlarla orofaringeal dezenfeksiyon etkinliği, klorheksidinli dezenfektanlara göre çok daha sınırlı çalışılmıştır (13,14).

Bu çalışma kapsamında yoğun bakımda entübe izlenen olguların ağız bakımları “klorheksidin” ve “povidon iyot” kullanılarak yapıp, subglottik bakteri kolonizasyonuna etkileri araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım ünitesinde yatan, 18 yaş üzerinde, endotrakeal entübasyon yapılmış, mekanik ventilatör tedavisi uygulanan 30 hastada planlandı. 18 yaşın altındaki olgular, yoğun bakıma kabulünde akciğer ve solunum yolu enfeksiyonu tanısı almış olanlar, profilaktik antibiyotik uygulananlar, fasiyal travma yada operasyon geçirenler ve kullanılan orofarinks dezenfektanlarına alerjisi olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Bu çalışmaya T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç Etik Kurulu onayı alındı (B-10-0-İEG-0-15-00-01-1535-048966).

Çalışmaya toplam 36 hasta dahil edildi ancak çalışmaya kabullerinden sonra, önceden antibiyotik kullandıkları tespit edilen ve 5 günden daha kısa sürede ekstübe edilen toplam 6 olgu çalışma dışı bırakıldı.

Hasta yakınlarının onayı alındıktan sonra olgular rastgele kontrol (K), % 0.12 klorheksidin glukonat (KG) ve %7.5 povidon iyot (Pİ) grubu olarak protokolleri düzenlenen üç eşit gruba dahil edildiler. Olguların demografik özellikleri, yoğun bakıma yatış tanıları ve entübasyon nedenleri kaydedildi.

Yoğunbakımda izlendikleri ve tedavi edildikleri süre boyunca günde 4 kez ağız bakımları şu şekilde yapıldı:

Kontrol grubu: 10 cc izotonik sodyum klorür ağız boğaz boşluğuna döküldü ve birkaç dakika belenip, dil ve dişler özel spatula ile ovulup orofarinks aspire edildi.

Klorheksidin glukonat grubu: 10cc. %0.12 Klorheksidin glukonat + %0.15 benzidamin hidroklorür solüsyonu ağız boğaz boşluğuna döküldü ve birkaç dakika belenip, dil ve dişler özel spatula ile ovulup orofarinks aspire edildi.

Povidon iyot grubu: 10 cc. %7.5 Povidon iyot solüsyonu ağız boğaz boşluğuna döküldü ve birkaç dakika belenip, dil ve dişler özel spatula ile ovulup orofarinks aspire edildi.

Hemşireler orofarinks bakımı öncesinde el yıkayıp steril eldiven giydiler. Olguların endotrakeal entübasyon tüplerinin kaf basınçları 4 saat aralarla ölçüldü ve güvenli aralıklarda olması sağlandı. Tüm olgular 30 ila 45 derece oturur pozisyonda izlendi.

Tüm olgulardan yoğun bakıma kabul sırasında (0. gün), 3. ve 5. günlerde ağız içi sürüntü, subglottik sekresyon ve endotrakeal aspirasyon (ETA) örneklerinden kültür alındı. Örnekler orofarinks bakımı yapılmadan hemen önce alındı ve uygun koşullarda Celal Bayar

Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD Bakteriyoloji laboratuvarına gönderildi. Örneklerin tümü EMB (eosin metilen blue), %5 kanlı agar ve çukolatamsı agar besiyerlerine ekildi (Salubris AŞ, Türkiye). Plaklar normal atmosferde 35°C’de 18-24 saat inkübe edildikten sonra üreyen bakteriler incelendi. Sürüntü örneklerinde baskın üreyen koloniler değerlendirmeye alınırken, kantitatif kültür yapılan ETA’da 10^5 CFU/ml üreme saptandığında plaklar değerlendirmeye alındı. Üreyen bakterilerin identifikasyonu klasik yöntemlerle yapıldı, bu yöntemlerle adlandırılmayan bakteriler için BBL Crystal GP ID ve BBL Crystal E/NF ID (Becton, Dickinson and Company, Sparks, USA) tanı kitleri kullanıldı; üreyen mikroorganizmalar kaydedildi.

Araştırmamızdaki veriler SPSS 15 paket programıyla analiz edilmiştir. Vakaların ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet gibi sosyodemografik değişkenleri (sayı,yüzde,ortalama standart sapma) dağılımları verilmiştir.

Vaka ve kontrol grubundaki yaş ortalamaları arasındaki fark Mann-Whitney U Testi ile sınıanmıştır.Araştırma grubundaki vaka ve kontrollerin hastalıkla ilişkili sorgulanmasında; ek hastalık varlığı, entübasyon nedenleri, hastalık tanıları sayı yüzde dağılımı şeklinde sunulmuştur.

Tek değişkenli analizlerde klorheksidin kullanan, povidon iyot kullanan ve kontrol grubunda yaş değişkenin ortalamalar arasındaki fark Kruskal-Wallis Testi ile sınıanmış olup cinsiyet, entübasyon nedenleri 0.gün, 3.gün, 5.günlerdeki üreme varlığı, 0.gün, 3.gün, 5.günlerdeki üreyen bakterilerin türü, 0.gün,3.gün,5.günlerdeki üreme lokalizasyonuna göre yüzde dağılımları arasındaki farkın anlamlılığı ki-kare testi ile sınıanmıştır. Klorheksidin kullanan, povidon iyot kullanan ve kontrol grubuna göre üreme lokalizasyon yeri yüzde dağılımları arasındaki farkın anlamlılığı ki-kare testi ile sınıanmıştır.

Araştırma grubundaki klorheksidin kullananlarda (0.gün, 3.gün), (0.gün, 5.gün), (3.gün, 5.gün) üreme sayılarının ortalamaları arasındaki fark Wilcoxon Signed Ranks Testi ile sınıanmıştır. Araştırma grubundaki povidon iyot kullananlarda (0.gün, 3.gün), (0.gün, 5.gün), (3.gün, 5.gün) üreme sayılarının ortalamaları arasındaki fark Wilcoxon Signed Ranks Testi ile sınıanmıştır. Kontrol grubunda (0.gün, 3.gün), (0.gün, 5.gün), (3.gün, 5.gün) üreme sayılarının ortalamaları arasındaki fark Wilcoxon Signed Ranks Testi ile sınıanmıştır.

BULGULAR

Orofaringeal dezenfeksiyon amacıyla ağız bakımları %0.12 klorheksidin glukonat - %0.15 benzidamin hidroklorür solüsyonu ve %7.5 povidon iyot ile yapılan çalışma grupları ve izotonik sodyum klorürle yapılan kontrol grubunun demografik verileri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo 1), olguların entübe edilme nedenleri Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 1: Olguların demografik verileri:

	KG		Pİ		K		P değeri
	N(10)	%	N(10)	%	N(10)	%	
Yaş	64.1±16.7		55.8±21		55.6±12.7		.32
Cinsiyet	3	(30)	6	(60)	6	(60)	.30
Erkek							
Kadın	7	(70)	4	(40)	4	(40)	

N: olgu sayısı; KG: Klorheksidin glukonat - benzidamin hidroklorür grubu, Pİ: Povidon iyot grubu, K: Kontrol grubu; p<0.05: istatistiksel anlamlı fark

Tablo 2: Olguların entübe edilme nedenleri

Hastalık Tanılar	KG N: (10)	Pİ N: (10)	K N: (10)
Nörolojik Patolojiler (Beyin tm. Status Epileptikus SVO) Myastenia Gravis	1	2	2
Kardiyak Arrest.	2	2	1
Konjestif Kalp Yetm.	2	-	-
KOAH	1	1	2
Enfeksiyon (akciğer dışı)	1	1	5
Post operatif	1	1	-
Pnomotoraks	-	1	-
Politravma	2	2	-

N: olgu sayısı; KG: Klorheksidin glukonat - benzidamin hidroklorür grubu, Pİ: Povidon iyot grubu, K: Kontrol grubu; SVO: serebrovasküler olay, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Olgulardan yoğun bakıma kabul edildikleri gün alınan örneklerde üretilen bakteriler Tablo 3’de sunulmuştur. Tüm olgular göz önüne alındığında daha ilk örneklemede %40 oranında üreme tespit edilmiştir, üreme oranları gruplar arasında istatistiksel fark göstermemiştir.

Tablo 3: İlk örneklerden elde edilen üremeler

0.gün	KG N:10	Pİ N:10	K N:10	P değeri
Üreme var	3	4	5	.65
Acinetobacter b.	1	2	1	.71
Pseudomonas a.	-	1	1	
Staf.aureus	1	1	3	
Strep.pneumonia	1	-	-	
Üreme yok	7	6	5	

N: olgu sayısı; KG: Klorheksidin glukonat - benzidamin hidroklorür grubu, Pİ: Povidon iyot grubu, K: Kontrol grubu; $p<0.05$: istatistiksel anlamlı fark

Olgulardan yoğun bakıma kabul edildikleri gün alınan örneklerde üretilen bakterilerin lokalizasyonu Tablo 4’de sunulmuştur. Verilerimiz ilk gün üremelerin ağırlıklı olarak ağız içinde olduğunu göstermiştir. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamıştır.

Tablo 4: İlk örneklerdeki üremelerin lokalizasyonu

0.gün	KG N:10	Pİ N:10	K N:10	P değeri
Ağız içi	3	4	5	.74
Subglottik	1	3	3	
ETA	-	1	-	

N: olgu sayısı; KG: Klorheksidin glukonat - benzidamin hidroklorür grubu, Pİ: Povidon iyot grubu, K: Kontrol grubu; ETA: endotrakeal aspirasyon; p<0.05: istatistiksel anlamlı fark

Olgulardan yoğun bakıma kabul edildikleri gün alınan örneklerden saptanan çoklu üremeler Tablo 5’de sunulmuştur. Çoklu üremeler incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır.

Tablo 5: İlk örneklerden elde edilen çoklu üremeler

0.gün	KG N:10	Pİ N:10	K N:10	P değeri
Ağziçi	2	1	2	.56
Ağziçi & subglottik	1	2	3	
Ağziçi & subglottik&ETA	-	1	-	

N: olgu sayısı; KG: Klorheksidin glukonat - benzidamin hidroklorür grubu, Pİ: Povidon iyot grubu, K: Kontrol grubu; ETA: endotrakeal aspirasyon; p<0.05: istatistiksel anlamlı fark

Olgulardan 3. gün alınan örneklerde üretilen bakteriler Tablo 6’da sunulmuştur. Üreme oranları gruplar arasında istatistiksel fark göstermemiştir.

Tablo 6: 3. gün alınan örneklerden elde edilen üremeler:

3.gün	KG N:10	Pİ N:10	K N:10	P değeri
Üreme var	5	5	7	.20
Acinetobacter b.	2	2	2	.80
Pseudomonas a.	2	1	1	
Staf.aureus	-	2	2	
Strep.pneumonia	1	-	1	
Klebsiella	-	-	1	
Üreme yok	5	5	3	

N: olgu sayısı; KG: Klorheksidin glukonat - benzidamin hidroklorür grubu, Pİ: Povidon iyot grubu, K: Kontrol grubu; p<0.05: istatistiksel anlamlı fark

Olgulardan 3. gün alınan örneklerde üretilen bakterilerin lokalizasyonu Tablo 7’de sunulmuştur. Verilerimiz üremelerin ilk gün alınan örneklerde de olduğu gibi ağırlıklı olarak ağız içinde olduğunu göstermiştir. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamıştır ancak kontrol grubunda sayıca daha fazla olguda üreme olduğu görülmüştür.

Tablo 7: 3. gün alınan örneklerdeki üremelerin lokalizasyonu

3.gün	KG N:10	Pİ N:10	K N:10	P değeri
Ağız içi	5	5	7	.96
Subglottik	3	3	6	
ETA	2	1	2	

N: olgu sayısı; KG: Klorheksidin glukonat - benzidamin hidroklorür grubu, Pİ: Povidon iyot grubu, K: Kontrol grubu; ETA: endotrakeal aspirasyon; p<0.05: istatistiksel anlamlı fark

Olgulardan 3. gün alınan örneklerde saptanan çoklu üremeler Tablo 8’de sunulmuştur. Çoklu üremeler incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır.

Tablo 8: 3. gün alınan örneklerdeki çoklu üremeler

3.gün	KG N:10	Pİ N:10	K N:10	P değeri
Ağız içi	2	2	1	.58
Ağız içi & subglottik	1	2	4	
Ağız içi & subglottik&ETA	2	1	2	

N: olgu sayısı; KG: Klorheksidin glukonat - benzidamin hidroklorür grubu, Pİ: Povidon iyot grubu, K: Kontrol grubu; ETA: endotrakeal aspirasyon; p<0.05: istatistiksel anlamlı fark

Olgulardan 5. gün alınan örneklerde üretilen bakteriler Tablo 9’da sunulmuştur. 5. gün kontrol grubunda diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla üreme olmuştur, kontrol grubunda üreyen patojen bakteri çeşitliliği belirgindir.

Tablo 9: 5. gün alınan örneklerden elde edilen üremeler:

5.gün	KG N:10	Pİ N:10	K N:10	P değeri
Üreme var	1	2	8	<u>0.002</u>
Acinetobacter b.	-	2	2	.058
Pseudomonas a.	-	-	1	
Staf.aureus	-	-	2	
Strep.pneumonia	-	-	1	
Klebsiella	-	-	2	
Enterobakterocea	1	-	-	
Üreme yok	9	8	2	

N: olgu sayısı; KG: Klorheksidin glukonat - benzidamin hidroklorür grubu, Pİ: Povidon iyot grubu, K: Kontrol grubu; p<0.05: istatistiksel anlamlı fark

Olgulardan 5. gün alınan örneklerde üretilen bakterilerin lokalizasyonu Tablo 10’da sunulmuştur. Verilerimiz üremelerin ilk gün alınan örneklerde de olduğu gibi ağırlıklı olarak ağız içinde olduğunu göstermiştir. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamıştır ancak kontrol grubunda sayıca daha fazla olguda üreme olduğu görülmüştür, kontrol grubunda subglottik alandan alınan örneklerde %80 üreme olması, Pİ grubunda subglottik alandan alınan örneklerde %10 üreme olması ve KG grubunda subglottik alandan alınan örneklerde üreme olmaması dikkat çekicidir.

Tablo 10: 5. gün alınan örneklerdeki üremelerin lokalizasyonu:

5.gün	KG N:10	Pİ N:10	K N:10	P değeri
Ağız içi	1	2	8	

Subglottik	-	1	8	.68
ETA	-	-	4	

N: olgu sayısı; KG: Klorheksidin glukonat - benzidamin hidroklorür grubu, Pİ: Povidon iyot grubu, K: Kontrol grubu; ETA: endotrakeal aspirasyon; p<0.05: istatistiksel anlamlı fark

Olgulardan 5. gün alınan örneklerde saptanan çoklu üremeler Tablo 11’de sunulmuştur. Çoklu üremeler incelendiğinde kontrol grubunda çoklu üremenin diğer iki gruba oranla yüksek olduğu görülmektedir ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 11: 5. gün alınan örneklerdeki çoklu üremeler:

5.gün	KG N:10	Pİ N:10	K N:10	P değeri
Ağıziçi	1	1	-	.08
Ağıziçi & subglottik	-	1	4	
Ağıziçi & subglottik&ETA	-	-	4	

N: olgu sayısı; KG: Klorheksidin glukonat - benzidamin hidroklorür grubu, Pİ: Povidon iyot grubu, K: Kontrol grubu; ETA: endotrakeal aspirasyon; p<0.05: istatistiksel anlamlı fark

Tüm olgular göz önüne alındığında ilk örneklerde 12 (%40) olguda üreme tespit edilmiştir, 3. gün 17 (%56.6) (p=0.057), 5. gün 11 olguda (%36.7) (p= 0.71) üreme saptanmıştır ve tüm olgular göz önüne alındığında yoğun bakımda geçirilen süreler içinde üreme oranları anlamlı değişiklik göstermemiştir.

Ağız bakımları etkin bir dezenfektanla yapılan KG ve Pİ grupları birlikte değerlendirildiğinde 0. gün 7 (%35) olguda, 5. gün 3 (%15) olguda (p= 0.046); 3. gün 10 (%50) olguda, 5. gün 3 (%15) olguda (p=0.008) üreme görülmüştür, 0. gün ile 5. gün ve 3. gün ile 5. günlerde alınan örneklerdeki üremeler istatistiksel anlamlı oranda düşmüştür.

Ağız bakımları etkin bir dezenfektanla yapılan KG ve Pİ grupları birlikte kontrol grubu ile değerlendirildiğinde 5. gün alınan örneklerde KG-Pİ gruplarında 3 (%15) olguda, kontrol grubunda ise 8 (%80) olguda üreme saptanmıştır, fark anlamlıdır ($p=0.01$).

Tek tek gruplar incelendiğinde, KG grubunda 3. gün 5 (%50) olguda, 5. gün 1 olguda (%10) üreme görülmüştür, fark istatistiksel anlamlıdır ($p=0.046$); Pİ grubunda ise 3. gün 5 (%50) olguda, 5. gün 2 olguda (%10) üreme görülmüştür, fark istatistiksel anlamlı değildir ($p=0.08$).

Üremeler gram(+) yada gram(-) olarak değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

TARTIŞMA

Bu çalışmada yoğun bakımda entübe izlenen olgularda “klorheksidin” ve “povidon iyot” kullanılarak oral dekontaminasyon yapıp, bu uygulamanın bakteri kolonizasyonuna etkileri araştırılmıştır. Çalışma verileri incelendiğinde, yoğun bakıma kabul edildikleri gün 12 olguda üreme saptanmış, üremenin ağırlıklı olarak ağız içinden alınan örneklerde bulunduğu görülmüştür. Endotrakeal aspirasyon sıvısından yapılan kültürde bir olguda üreme saptanmış, bu olguda ayrıca diğer iki bölgeden alınan örneklerde de üreme olmuştur. ETA’da üreme olan bu hastamızda akciğer enfeksiyonu kliniği ve önceden antibiyotik kullanım öyküsü olmadığı için, olgu çalışma dışı bırakılmamıştır. Olguların yoğun bakımda izlemleri ve tedavileri devam ettikçe, 3. gün alınan örneklerde daha yoğun üremeler saptanmış, ilk gün %40 olan oran, 3. gün %56.6’ya yükselmiştir; üremeler KG grubunda %30’dan %50’ye çıkarken, Pİ grubunda %40’dan %50’ye, kontrol grubunda ise %50’den %70’e yükselmiştir. Burada 3. gün kontrol grubunda subglottik üreme oranının, etkin ağız dezenfeksiyonu yapılan diğer iki gruba oranla 2 kat daha yüksek olması dikkat çekicidir. 5. gün her üç alandan alınan örneklerde saptadığımız üremeler kontrol grubunda, diğer iki gruba göre istatistiksel anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (p=0.002) ve klorheksidin gluknat kullanıldığında subglottik üreme olmamıştır. Subglottik üreme povidon iyot kullanılan hastalarda %10 oranında saptanırken, ağız bakımı izotonik sodyum klorürle yapılan olgularda %80 oranında saptanmıştır. Klorheksidin ve povidon iyot kullanıldığında 0. gün ve 5. gün alınan örneklerdeki üremelerle; 3. gün ve 5. gün alınan örneklerdeki üremeler kendi içlerinde karşılaştırıldığında, üremelerde anlamlı oranda düşüşler görülmüştür. Kontrol grubunda 5. gün çoklu üremedeki yoğunluk da dikkat çekicidir. 5. gün klorheksidin glukonat grubunda 1 olguda sadece ağız içinde üreme olmuşken, povidon iyot grubunda 1 olguda ağız içi, bir diğer olguda ise ağız içi ve subglottik üremeler olmuş, izotonik sodyum klorür grubunda ise 4 olguda ağız içi +subglottik, 4 olguda da subglottik + ETA örneklerinde üreme saptanmıştır ki sonuçlar yoğun çoklu üremeye işaret etmektedir ve fark anlamlıdır.

Sonuçlarımız klorheksidin glukonat ve povidon iyot içeren preparatlarla ağız bakımı yapılmasının orofarinks boşluğu, subglottik alan ve endotrakeal aspirasyon materyallerinde

bakteri kolonizasyonunu önlediğini ortaya koymuştur. Klorheksidin glukonat yoğunbakımda geçen zaman içinde üremeleri istatistiksel anlamlı oranda düşürebilmiştir.

Entübe olmamış ve kritik olmayan hastalarda normal orofarinks florasında dominant bakteriler streptokokkus viridans, hemofilus türleri ve anaeroblardır. Tükrük akışı ve içeriği (immünglobulinler, fibronektin), ağız ve dental plakların florasını normal yapısında tutan ana faktörlerdir. Sağlıklı insan ağız florasında aerobik gram negatif bakteriler son derece nadir izole edilebilir (15,16). Kritik hastalarda özellikle yoğun bakımlarda oral flora dramatik olarak aerobik gram negatif basillerin ve stafilokoküs aureusun baskın olduğu bir özellik kazanır. Mukozal immün globülin A ve artan proteaz üretimi, hasarlı müköz membranlar, havayolu pH'sının yüksek olması ve akut hastalık ve / veya antimikrobiyal kullanımı nedeniyle bakterilere spesifik reseptör sayılarının havayollarında artması, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda orotrakeal mukozaya bakteri tutunmasını kolaylaştırır (15). Pek çok çalışmada mekanik ventilasyon tedavisi uygulanan hastalarda orofarinkste aerobik gram (+) ve aerobik gram (-) bakteri kolonizasyonunun yaygın bir sorun olduğu gösterilmiştir (17-20). Orofaringeal kolonizasyon daha sonra gelişen trakeobronşial kolonizasyonun en güçlü bağımsız belirteçidir (21). Biz de olgularımızda yoğun bakım tedavisi devam ederken, özellikle etkin orofaringeal dezenfeksiyon yapılmazsa, bakteri kolonizasyonunun arttığını saptadık.

Yoğun bakteri ile kolonize olmuş orofaringeal içeriğin aspirasyonu, kritik hastalık nedeniyle zaten azalan immün direnç ve endotrakeal tüp varlığı nedeniyle hızla VİP'e yol açar. Bu fizyopatolojik zincir göz önüne alındığında, orofaringeal mikroorganizma yükünün azaltılması ile VİP'in önlenmesine katkı sağlanacağı söylenebilir.

Klorheksidinle oral bakım yapılan hastalarda oral mikrobiyal kolonizasyonun ve VİP'in gelişme oranının azaldığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (22-25). Fourrier ve arkadaşları, 2005'de Crit Care Med'da yayımladıkları bir çalışmalarında, 5 günden daha uzun süreli invazif mekanik ventilasyon tedavisi uygulanan 228 olguda %0.2 klorheksidin jel ile dental plak ve gingival doku dekontaminasyonu yaptıklarını ve orofarinks bakteri kolonizasyonunda anlamlı azalma saptadıklarını bildirmişlerdir (26). Ancak bu çalışmada multirezistan solunum yolu enfeksiyonlarının anlamlı oranlarda azaltılmadığı belirtilmiştir. Yoğun bakımda izlenen 181 olguda oral dekontaminasyonun VİP gelişimini önleyerek maliyeti anlamlı oranda düşürdüğünü bildiren bir çalışma, oral dekontaminasyonun maliyet-etkinlik açısından bir başka avantajına daha dikkat çekmiştir (27). Bizim bulgularımız literatürle uyumludur ve hem subglottik hem de diğer alanlarda saptanan bakteri

kolonizasyonu KG ile anlamlı oranda azaltılabilmektedir. Ayrıca klorheksidin kullanıldığında yoğun bakımda kalış süresi uzadıkça, yani 5. güne gelindiğinde, tüm örneklerde üremelerde anlamlı oranda azalma saptanmıştır bu da literatüre uyumludur (22-25).

Klorheksidinle oral dekontaminasyonun nosokomiyal pnömoni insidansını azaltmadığını ve mortaliteyi de etkilemediğini bildiren bir meta analizde 4 farklı randomize, kontrollü çalışma incelenmiş ve toplam 1202 olgunun verileri analiz edilmiştir (28).

Povidon iyot içeren solüsyonlarla orofaringeal dezenfeksiyonun etkinliğinin çalışıldığı az sayıda araştırma yayımlanmıştır. Maksillofasial cerrahi öncesi oral kavite dekontaminasyonu yapılan hastalarda, özellikle kısa süreli operasyonlar için povidon iyot solüsyonlarının uygun dezenfektan olduğu bildirilmiştir (13). Povidon iyotun klorheksidine üstün olduğunu gösteren veriler de yayımlanmıştır (14). Bizim çalışmamızda povidon iyot klorheksinden daha etkin bir dezenfeksiyon yapmamıştır ancak klorheksidinle beraber değerlendirildiğinde, üremeyi istatistiksel anlamlı oranda baskılamıştır.

Bu çalışmanın en güçlü yanı, daha önce hiç çalışılmamış olan ve VIP etyopatogenezinde inkar edilemez önemi olan subglottik sekresyonların analiz edilmesidir. Bu çalışmanın en güçsüz yanı ise, vaka sayılarının azlığıdır. Daha fazla olgu ile yapılacak çalışmalar, bu ajanların etkinliğini belirlemede daha aydınlatıcı sonuçlar verecektir.

SONUÇ

Yoğun bakımlarda invazif mekanik ventilasyon tedavisi uygulanan, önceden akciğer enfeksiyonu olmayan ve antibiyotik kullanmayan olgularda ağız bakımında klorheksidin glukonat ve povidon iyot içeren solüsyonlar kullanıldığında; ağız içi, subglottik ve endotrakeal aspirasyon sıvılarında bakteri üremesi anlamlı oranda azalmaktadır. Klorheksidin, yoğunbakımda izlem süresi 5. güne uzadığında, üremeleri anlamlı oranda baskılayabilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Kollef MH. Prevention of hospital associated pneumonia and ventricular associated pneumonia. Crit. Care Med. 2004; 32: 1396.
2. Gastmeier P, Geffers C. Prevention of ventilator associated pneumonia: analysis of studies published since 2004. Journal of Hospital Infection. 2007; 67: 1.
3. Koeman M, Van der Ven AJAM, Joore HCA, et al. Oral decontamination with chlorhexidine reduces the incidence of ventilator associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 173: 1348.
4. Tantipog H, Morkhareonpong C, Jaiyindee S et. Al. Randomised controlled trial and metaanalysis of oral decontamination with 2% chlorhexidine solution for the prevention of ventilator associated pneumonia. Infection Control and Hospital Epidemiology. 2008; 29: 2.
5. Niewwenhoven CA, Buskens E, Bergmans DC, et al. Oral decontamination is cost saving in the prevention of ventilator associated pneumonia in intensive care units. Crit Care Med 2004; 32: 126.
6. Chan EY, Rvest A, Omeade M et al. Oral decontamination for preventing of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and metaanalysis. BMJ; 2007;28: 334.
7. Eryılmaz M, Akin A. Dezenfeksiyon ve antisepsi. Ankara Ecz. Fak. Derg. 2008; 37 (4): 311
8. Pupe CG, Villardi M, Rodrigues CR et al. Preparation and evaluation of antimicrobial activity of nanosystems for the control of oral pathogens Streptococcus mutans and Candida albicans. Int J Nanomedicine. 2011;6:2581

9. Malhotra N, Rao SP, Acharya S, Vasudev B. Comparative in vitro evaluation of efficacy of mouthrinses against *Streptococcus mutans*, *Lactobacilli* and *Candida albicans*. *Oral Health Prev Dent*. 2011;9(3):261
10. Segers, P., Speekenbrink, R.G., Ubbink, D.T. et al., "Prevention of Nosocomial Infections After Cardiac Surgery by Decontamination of the Nasopharynx and Oropharynx with Chlorhexidine; A Prospective, Randomised Study", *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2008; 152(13): 760
11. Yosunkaya A. Ventilatör İlişkili Pnömoniden Korunma Selçuk Üniv. Tıp Derg 2010;26(4):160
12. Karadenizli, A., Mutlu, B., Gündeş, S., Ergen, K., Vahaboğlu, H., Bingöl, R., "Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Nozokomiyal İnfeksiyon Etkeni Olan Bakterilere Karşı Bazı Dezenfektanların Etkilerinin Karşılaştırılması", *Türk Mikrobiyol. Cem. Derg.* 2003;33:130
13. Kosutic D, Uglesic V, Perkovic D. Preoperative antiseptics in clean/contaminated maxillofacial and oral surgery: prospective randomized study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009;38(2):160
14. Piret P, Deneufbourg JM. How I treat...oropharyngeal mucositis associated with radiotherapy for head and neck cancer . *Rev Med Liege*. 2004;59(3):120
15. 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.
16. Scannapieco FA, Stewart EM, Mylotte JM. Colonization of dentalplaque by respiratory pathogens in medical intensive care patients. *Crit Care Med* 1992;20(6):740
17. Bonten MJ, Gaillard CA, van Tiel FH, Smeets HG, van der Geest S, Stobberingh EE. The stomach is not a source for colonization of the upper respiratory tract and pneumonia in ICU patients. *Chest* 1994;105(3):878

18. Niederman MS, Mantovani R, Schoch P, Papas J, Fein AM. Patterns and routes of tracheobronchial colonization in mechanically ventilated patients. The role of nutritional status in colonization of the lower airway by *Pseudomonas* species. *Chest* 1989;95(1):155
19. Cardenosa Cendrero JA, Sole-Violan J, Bordes Benitez A, Noguera Catalan J, Arroyo Fernandez J, Saavedra Santana P, Rodriguez de Castro F. Role of different routes of tracheal colonization in the development of pneumonia in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 1999;116(2):462
20. Niederman MS. Gram-negative colonization of the respiratory tract: pathogenesis and clinical consequences. *Semin Respir Infect* 1990;5(3):173
21. Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Fabregas N, Hernandez C, Gonzalez J, et al. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(1):188
22. DeRiso AJ, 2nd, 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* 1996;109(6):1556
23. 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. *Am J Crit Care* 2002;11(6):567
24. Fourrier F, Cau-Pottier E, Boutigny H, Roussel-Delvallez M, Jourdain M, Chopin C. Effects of dental plaque antiseptic decontamination on bacterial colonization and nosocomial infections in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2000;26(9):1239
25. Grap MJ, Munro CL, Elswick RK Jr., 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

26. Fourrier F, Dubois D, Pronnier P 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. *Crit Care Med* 2005; 33(8): 1728

27. A van Nieuwenhoven C, Buskens E, Bergmans D et al. Oral decontamination is cost saving in the prevention of ventilator associated pneumonia in intensive care units. *Crit Care Med* 2004; 32(1): 126

28. Pineda LA, Saliba RG, El Solh AA Effect of oral decontamination with chlorhexidine on the incidence of nosocomial pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care*. 2006 Feb;10(1):R35