

## بررسی تأثیر استفاده از پروبیوتیک در میزان بروز پنومونی ناشی از ونتیلاتور در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه

محمد گلپور<sup>۱</sup>، فرشته رئوفی<sup>۲</sup>

### مقاله پژوهشی

#### چکیده

**مقدمه:** پنومونی ناشی از ونتیلاتور (Ventilator associated pneumonia یا VAP)، یک عفونت بیمارستانی مهم است. در کنار درمان‌های آنتی‌بیوتیکی، درمان‌های حمایتی نیز از اهمیت فوق‌العاده‌ای برخوردار هستند. ثابت شده است که پروبیوتیک‌ها، در جلوگیری از عفونت‌های مختلفی نقش دارند. در این مطالعه، تأثیر استفاده از پروبیوتیک‌ها در میزان پیش‌گیری از VAP در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (Intensive care unit یا ICU) بررسی گردید.

**روش‌ها:** این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی دو سو کور بود که بر روی ۱۲۶ بیمار بستری در ICU در بیمارستان آیتاله کاشانی اصفهان انجام شد. بیماران به دو گروه مورد (تحت درمان با پروبیوتیک) و شاهد (دارونما) تقسیم شدند. داده‌های مرتبط با بروز VAP استخراج و تحت تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

**یافته‌ها:** میزان بروز VAP در بیمارانی که از Lactocare به عنوان پروبیوتیک استفاده کرده بودند، کمتر از گروه شاهد بود. همچنین، عواملی که در ایجاد و پیش‌آگهی VAP دخیل هستند، نظیر pH خون، Partial pressure of carbon dioxide (PCO<sub>2</sub>)، میزان White blood cell (WBC) و نوتروفیل‌های بیمارانی، در گروهی که پروبیوتیک مصرف کرده بودند، به طور معنی‌داری بهتر از بیمارانی بود که مصرف پروبیوتیک نداشتند.

**نتیجه‌گیری:** استفاده از پروبیوتیک‌ها در کاهش ابتلا به VAP و بهبود عواملی نظیر pH خون، PCO<sub>2</sub>، میزان WBC و نوتروفیل‌ها در بیماران بستری در ICU نقش مفید و مؤثری بازی می‌کند. از این رو، پیشنهاد می‌شود که استفاده از پروبیوتیک‌ها در بخش‌های ICU و در بیمارانی که در معرض خطر ابتلا به VAP هستند، مورد توجه قرار گیرند.

**واژگان کلیدی:** پنومونی، ونتیلاتور، پروبیوتیک

**ارجاع:** گلپور محمد، رئوفی فرشته. بررسی تأثیر استفاده از پروبیوتیک در میزان بروز پنومونی ناشی از ونتیلاتور در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۲۹): ۵۹۳-۶۰۰

#### مقدمه

درصد تخت‌های بیمارستانی را به خود اختصاص می‌دهند، اما بیش از ۳۰ درصد عفونت‌های اکتسابی بیمارستانی مربوط به این بخش‌ها می‌باشد که خود اهمیت این موضوع را می‌رساند (۴). VAP عارضه‌ای شایع، جدی و پرهزینه در بیماران بستری به حساب می‌آید که در بخش مراقبت‌های ویژه، رتبه‌ی اول عفونت‌های بیمارستانی را به خود اختصاص می‌دهد. از بین عوامل میکروبی که برای VAP شناخته شده‌اند، Staphylococcus aureus و میکروب‌های گرم منفی از سایر میکروارگانیسم‌ها شایع‌تر می‌باشند (۵). با وجود این که امروزه در مراقبت‌های حمایتی، درمان‌های آنتی‌بیوتیکی و تهویه‌ی مکانیکی، پیشرفت‌های بسیاری ایجاد شده

پنومونی ناشی از ونتیلاتور (Ventilator associated pneumonia یا VAP)، به صورت پنومونی بروز یابنده در افراد دارای یک شیوه‌ی کمک تنفسی از طریق لوله‌ی داخل تراشه تعریف می‌شود (۱). آمار و اطلاعات نشان داده‌اند که VAP سالانه ۲۵۰۰۰۰ بیمار را در ایالات متحده‌ی امریکا درگیر می‌کند (۲-۳). VAP به صورت یک عفونت بیمارستانی بروز می‌یابد و این عفونت، در بیمارانی که حداقل ۴۸ ساعت تحت ونتیلاسیون مکانیکی قرار داشته‌اند، شیوع بیشتری دارد. مطالعات بیان کرده‌اند که با وجود آن که بخش مراقبت‌های ویژه (Intensive care unit یا ICU) تنها حدود ۱۵-۵

۱- استاد، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: raooft.72@gmail.com

نویسنده‌ی مسؤو: فرشته رئوفی

شیوع قابل ملاحظه‌ی VAP در ICU و تحمیل بار و هزینه‌های اقتصادی و بهداشتی به سیستم درمانی و همچنین، نقش آسپیراسیون و فلور دستگاه گوارش و با توجه به عدم انجام مطالعه‌ی مشابه در استان اصفهان و توجه کمتر به این مطالعات در جهان، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی تأثیر استفاده از پروبیوتیک‌ها در میزان بروز پنومونی ناشی از ونتیلاتور در بیماران بستری در بخش ICU انجام شد.

### روش‌ها

این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی دو سو کور بود که بر روی ۱۲۶ بیمار بستری در ICU در بیمارستان آیت اله کاشانی اصفهان در سال ۱۳۹۷ انجام شد. این پژوهش، در کمیته‌ی تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با کد ۳۹۶۲۶۱ ثبت شد و کد IR.mui.REC.1396.3.261 از کمیته‌ی اخلاق این دانشگاه، به آن اختصاص یافت. معیارهای ورود به مطالعه شامل پیش‌بینی نیاز به تهویه‌ی مکانیکی بیش از ۴۸ ساعت، عدم ابتلا به عفونت‌های ریوی قبل از شروع تهویه‌ی مکانیکی و نیاز به تعبیه‌ی راه‌های تهجمی جهت انجام تهویه‌ی مکانیکی بود. همچنین، بیمارانی که به هر دلیلی زیر ۴۸ ساعت از دستگاه ونتیلاتور جدا شدند، از مطالعه خارج گردیدند.

پس از دریافت رضایت‌نامه‌ی کتبی از بیماران و یا همراهان، بیماران در بدو ورود به مطالعه از طریق لیست تصادفی‌سازی کامپیوتری به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. در گروه اول، بیماران در بدو ورود به مطالعه روزانه ۲ عدد کپسول Lactocare به فاصله‌ی ۱۲ ساعت، به عنوان پروبیوتیک دریافت کردند و در گروه شاهد، از کپسول نشاسته به عنوان دارونما استفاده شد. کپسول‌های Lactocare توسط شرکت زیست‌تخمیر تهران تهیه و تولید شده بودند. ساعت ۸ صبح هر روز، دمای بدن، فشار خون، ضربان قلب، Partial pressure of carbon dioxide (PCO<sub>2</sub>)، pH خون شریانی، Blood oxygen saturation level (SPO<sub>2</sub>)، شمارش White blood cell (WBC) و درصد نوتروفیل در بیماران اندازه‌گیری و ثبت گردید. همچنین، سمع ریه نیز توسط متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه انجام شد و به صورت پاک، خشونت و رال ژنرالیزه و کاهش صدای موضعی ثبت گردید.

در صورت شک به پنومونی، بر اساس معیارهای معین، Chest X radiography (CXR) انجام شد. همچنین، میزان ساپورت تهویه‌ی بیمار بر اساس Full parcial spontaneous Synchronized intermitten mandatory ventilation (SIMV) (SIMV) با ریت ۸ یا بیشتر و یا معادل آن با سایر روش‌های حمایت تهویه‌ای، Parcial support (ساپورت کمتر از موارد پیش گفته) و Spontaneous (تهویه با وجود لوله‌ی تراشه یا

است، VAP همچنان یک مشکل اصلی در بیماران بستری در ICU به شمار می‌رود (۶). مطالعات، همچنین عوامل خطر مختلفی را در ایجاد VAP بیان کرده‌اند که از این دست، می‌توان به سن بالای ۶۰ سال، جنس مرد، ضربه‌ی مغزی، بیماری ریوی مزمن، افزایش طول مدت تهویه‌ی مکانیکی، آسپیراسیون ریوی، سینوزیت، فلج اندام‌ها، داشتن Nasogastric tube (NG tube)، فشار کم کاف لوله‌ی اندوتراکئال (زیر ۲۰ سانتی‌متر آب)، انتقال موقت به خارج از ICU و تأخیر در اکتویه کردن بیماران (۶-۷) اشاره کرد. آسپیراسیون ریوی، می‌تواند یکی از مهم‌ترین عوامل خطر برای ایجاد VAP به شمار رود. با کلونیزاسیون باکتری‌ها در قسمت پروگزیمال دستگاه گوارش و آسپیراسیون این ترشحات، احتمال ایجاد VAP بسیار افزایش می‌یابد.

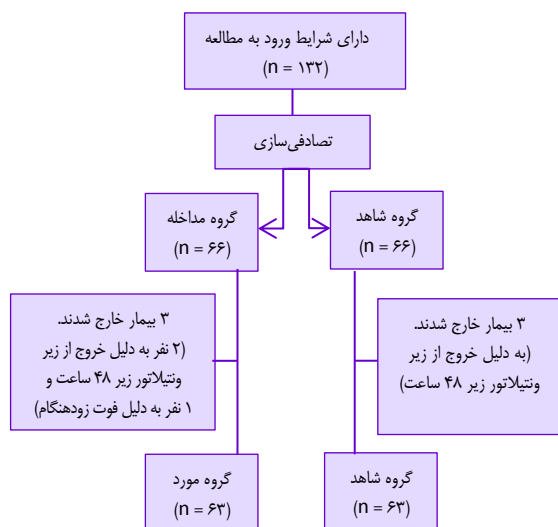
همچنین، نشان داده شده است که بالاترین میزان پنومونی وابسته به ونتیلاتور در روز پنجم تهویه‌ی مکانیکی رخ می‌دهد. در بین متخصصین، هنوز هم در مورد تشخیص بالینی و میکروبیولوژیک VAP، شناسایی عوامل خطر، شاخص‌های پیش‌گیری و درمان تجربی VAP، اختلاف نظر وجود دارد (۸).

در کنار درمان‌های آنتی‌بیوتیکی برای VAP، درمان‌های حمایتی نیز از اهمیت فوق‌العاده‌ای برخوردارند. در این خصوص، جلوگیری از آسپیراسیون ریوی می‌تواند نقش مهمی را در جلوگیری از VAP ایفا کند و همچنین، این موضوع که با جلوگیری از کلونیزاسیون باکتری‌ها در قسمت فوقانی دستگاه گوارش، احتمال بروز عفونت در صورت آسپیراسیون کاهش می‌یابد نیز قابل توجه است (۹-۱۰). دستگاه گوارش توسط باکتری‌های فلور طبیعی کلونیزه شده است و در صورت مصرف داروها و به خصوص آنتی‌بیوتیک‌ها و یا ایجاد هر گونه استرس به بدن، فلور طبیعی دستگاه گوارش تغییر می‌کند و در نتیجه، خطر بروز VAP افزایش می‌یابد (۱۱-۱۲).

پروبیوتیک‌ها، میکروارگانیسم‌های مفیدی هستند که به تعدیل فلور طبیعی دستگاه گوارش کمک می‌کنند و ثابت شده است که در جلوگیری از بیماری‌هایی نظیر بیماری‌های التهابی روده، اسهال ناشی از آنتی‌بیوتیک‌ها، کولیت ناشی از کلسترییدیوم دیفیسیل، انسفالوپاتی کبدی و آلرژی، نقش دارند (۱۳). Lactocare که به صورت کپسول خوراکی در بازار موجود است، در واقع یک Symbiotic و ترکیبی از پروبیوتیک و پره‌بیوتیک می‌باشد و متشکل از ۱۰۱۰ واحد فرم دهنده‌ی کلونی (Colony forming unit یا CFU) است که خود شامل ۷ نوع باکتری پروبیوتیک در پایه‌ای از انسولین است. این باکتری‌ها، شامل Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus casei, Bifidobacterium breve, Streptococcus thermophiles و Bifidobacterium longum, Lactobacillus acidophilus و Lactobacillus bulgaricus می‌باشند (۱۴). با توجه به اهمیت و

## یافته‌ها

در مطالعه‌ی حاضر، ۱۲۶ نفر وارد شدند. شکل ۱، دیاگرام ورود بیماران به مطالعه را نشان می‌دهد. در گروه مورد ۱۹ نفر و در گروه شاهد ۳۸ نفر دچار پنومونی شدند. نتایج کشت بیماران و مقاومت دارویی آن‌ها و تعبیه‌ی انواع راه‌های تنفسی در جدول ۱ آمده است.



شکل ۱. دیاگرام ورود بیماران به مطالعه

لوله‌ی تراکتوستومی به وسیله‌ی T-Pice یا ماسک اکسیژن) ثبت گردید. همچنین، کلیه‌ی موارد درخواست کشت و آنتی‌بیوگرام از طریق تیم درمانی ثبت شد.

مواردی نظیر تشخیص پنومونی توسط متخصص عفونی بعد از ۴۸ ساعت از شروع تهویه‌ی مکانیکی، کشت خلط مثبت ۴۸ ساعت پس از شروع تهویه‌ی مکانیکی، بروز تب، لکوسیتوز با شیفت به چپ همراه با یکی از مواردی از جمله وجود Consolidation در CXR، افزایش ترشحات ریوی، بد بو شدن ترشحات ریوی، افزایش نیاز به ساپورت تنفسی بدون وجود مشکلات سیستمیک و یا اختلالات متابولیک، به عنوان شاخص VAP مثبت در نظر گرفته شد. مطالعه به صورت دو سو کور انجام شد؛ به این معنی که بیماران و پزشکان از نوع کپسول مصرفی توسط بیماران بی‌اطلاع بودند.

داده‌ها وارد نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۲۴ (version 24, IBM Corporation, Armonk, NY) شد. داده‌های کمی به صورت میانگین و انحراف معیار و داده‌های کیفی به صورت تعداد و درصد نشان داده شد. جهت واکاوی داده‌ها، از آزمون‌های Repeated measures ANOVA و Independent t و Fisher's exact (برای متغیرهای کمی در زمان‌های مختلف) استفاده شد.  $P < 0/050$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک بیماران وارد شده به مطالعه و مقایسه‌ی آن بین دو گروه

متغیر	گروه مورد	گروه شاهد	مقدار P
جنسیت	مرد	۳۱ (۴۹/۲)	۰/۵۰۰
	زن	۳۰ (۵۰/۸)	
سمع ریه	رال	۱۴ (۲۲/۲)	۰/۷۶۵
	کاهش صدا	۳۱ (۴۸/۴۳)	
وجود Consolidation	کراکل	۱۸ (۲۸/۵)	۰/۸۵۹
	دارد	۳۱ (۴۹/۲)	
تشخیص پنومونی	ندارد	۳۲ (۵۰/۷)	۰/۰۰۱
	دارد	۳۸ (۶۰/۳)	
کشت ترشحات ریه	دارد	۲۵ (۳۹/۶)	۰/۰۳۴
	منفی	۱۲ (۱۹/۰)	
وجود مقاومت آنتی‌باکتریال در آنتی‌بیوگرام	نامشخص	۲۳ (۳۶/۵)	۰/۵۶۲
	مثبت	۲۰ (۳۱/۷)	
راه هوایی تهجمی	مثبت	۲۱ (۳۳/۳۳)	۰/۰۴۲
	منفی	۱۵ (۲۳/۸)	
لوله‌ی تراکتوستومی	مشخص نشده است	۳۹ (۶۱/۹)	۰/۰۴۲
	لوله‌ی تراشه	۹ (۱۴/۲)	
هیچ کدام	هیچ کدام	۴۴ (۶۹/۸)	۰ (۰/۰)
	هیچ کدام	۱۵ (۲۳/۸)	

مقادیر به صورت تعداد (درصد) آمده است.

جدول ۲. بررسی متغیرهای مربوط به سن و بستری در بیمارستان

متغیر	گروه مورد	گروه شاهد	مقدار P
سن (سال)	۵۹/۸۹ ± ۱۱/۵۳	۶۳/۱۷ ± ۱۱/۴۰	۰/۸۵۸
مدت زمان استفاده از تهویه مکانیکی (روز)	۸/۲۹ ± ۳/۲۱	۷/۴۶ ± ۳/۱۴	۰/۸۷۹
مدت زمان بستری در بیمارستان (روز)	۱۱/۱۳ ± ۳/۴۲	۱۰/۴۱ ± ۳/۴۸	۰/۶۵۱
مدت زمان بستری در ICU (روز)	۹/۰۹ ± ۳/۴۵	۸/۳۴ ± ۳/۷۲	۰/۳۴۳
فاصله‌ی زمانی شروع علائم تا بستری شدن در ICU (روز)	۲/۰۳ ± ۰/۸۲	۲/۰۶ ± ۰/۸۰	۰/۷۸۶

مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار آمده است.

ICU: Intensive care unit

شانس ابتلا به VAP در بیماران بستری در ICU همراه است (۱۷). همچنین، Bonten با انتقاد از استفاده از آنتی‌بیوتیک پروبیوتیک‌ها در جهت کاهش VAP، به این موضوع اشاره کرده است که باید روش‌های نوین و بهتری جایگزین شوند و استفاده از پروبیوتیک‌ها را به عنوان روش مفید و جایگزین معرفی کرده است (۱۸). این نتایج با نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی دارد؛ چرا که در این مطالعه نیز استفاده از پروبیوتیک‌ها به ویژه Lactocare که پروبیوتیک نوینی شمرده می‌شود، در جلوگیری از VAP مفید و مؤثر است. Morrow و همکاران نیز در مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی خود به تأثیر مثبت پروبیوتیک‌ها در جلوگیری از VAP پرداختند (۱۹). همچنین، Banupriya و همکاران، اذعان داشتند که پروبیوتیک‌ها نقش بسیار مهمی در کاهش بروز VAP در کودکانی که در ICU تحت بستری و مراقبت بودند، بازی می‌کنند و استفاده از آن‌ها بسیار مفید و مؤثر است (۲۰). این نتایج نیز با نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی دارد. همچنین، با بررسی سایر عوامل، مشاهده شد که پروبیوتیک‌ها علاوه بر کاهش ابتلا به VAP، در بهبود عواملی نظیر pH خون، PCO<sub>2</sub>، میزان WBC و نوتروفیل‌های بیماران نیز نقش دارند.

در کنار مطالعات مختلف که تأثیر مثبت پروبیوتیک‌ها در پیش‌گیری از VAP را گزارش کرده‌اند، مطالعات دیگری نیز وجود دارند که نتایج متفاوتی را ارائه نموده‌اند. به عنوان مثال، در مطالعه‌ی اخیر محمودپور و همکاران، تأثیر پروبیوتیک‌ها در ابتلا به VAP و عوامل دیگر در ۱۰۰ بیمار بستری در ICU بررسی و گزارش گردید که اگر چه تأثیر دقیق پروبیوتیک‌ها در جلوگیری از VAP مشخص نشد، اما استفاده از این مواد، می‌تواند تعداد روزهای بستری در ICU و بیمارستان را کاهش دهد و به بهبود بهتر و زودتر بیماران کمک کند. این نتایج، با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر تا حدودی هم‌خوانی دارد؛ چرا که در مطالعه‌ی حاضر نیز مشاهده شد که عواملی نظیر pH خون، PCO<sub>2</sub>، میزان WBC و نوتروفیل‌های بیماران که پروبیوتیک مصرف کردند، نسبت به سایرین بهبود بیشتری یافت که خود می‌تواند در بهبود حال بیماران و کاهش روزهای بستری آن‌ها مؤثر باشد (۲۱).

میانگین سنی بیماران، مدت زمان استفاده از تهویه مکانیکی، میانگین مدت زمان بستری در بیمارستان و مدت زمان بستری در ICU نیز در دو گروه اندازه‌گیری شد. در بررسی این ۴ متغیر نیز اختلاف معنی‌داری میان دو گروه یافت نشد (جدول ۲).

در بررسی‌های بیشتر، اختلاف معنی‌داری میان بیماران در زمینه‌ی ابتلا به پنومونی وجود داشت؛ به این صورت که میزان بروز پنومونی ناشی از ونتیلاتور در گروه مورد (۱۹ نفر)، کمتر از گروه شاهد (۳۸ نفر) بود (P = ۰/۰۰۱).

همچنین، با گذشت زمان، پارامتر pH در کل و در مقایسه‌ی بین دو گروه، به صورت معنی‌داری در گروه مورد نسبت به گروه شاهد بهبود یافت. در سایر پارامترهای مورد اندازه‌گیری نظیر فشار خون سیستول و دیاستول، PCO<sub>2</sub> و ضربان قلب، تغییرات معنی‌داری وجود نداشت. میزان White blood cell (WBC) بیماران نیز به صورت معنی‌داری بهبود داشته و در گروه مورد، نوتروفیل به صورت معنی‌داری به میزان طبیعی خود بازگشته است (جدول ۳).

### بحث

در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، مشاهده شد که میزان بروز VAP در گروه مورد، کمتر از گروه شاهد بود. همچنین، pH خون در گروهی که پروبیوتیک مصرف کرده بودند، به صورت معنی‌داری بهتر از بیمارانی بود که مصرف پروبیوتیک نداشتند. همان‌گونه که پیش‌تر گفته شد، ایجاد VAP در بیماران بستری در ICU، می‌تواند تحت تأثیر عوامل مختلفی باشد که یکی از این عوامل، فلور طبیعی دستگاه گوارش است. در این مطالعه، با مصرف پروبیوتیک‌ها و متعادل کردن فلور طبیعی دستگاه گوارش، میزان بروز VAP در گروه مورد نسبت به گروه شاهد کاهش یافت. مطالعاتی که در گذشته در این باره انجام شده است نیز به بررسی تأثیر پروبیوتیک‌ها در بروز VAP پرداخته‌اند (۱۶-۱۵). Siempos و همکاران، در یک مطالعه‌ی جامع بر روی ۵ مطالعه، به بررسی تأثیر پروبیوتیک‌ها بر روی بروز VAP در ۶۸۹ بیمار پرداختند. آن‌ها نشان دادند که استفاده از پروبیوتیک‌ها با کاهش

جدول ۳. ارتباط میان متغیرهای همودینامیک در طول زمان در دو گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه مورد	گروه شاهد	مقدار P
pH	روز اول	$7/28 \pm 0/05$	$0/983$
	روز دوم	$7/34 \pm 0/39$	$0/478$
	روز سوم	$7/38 \pm 0/05$	$0/034$
	روز چهارم	$7/40 \pm 0/03$	$0/001$
مقدار P بر اساس آزمون t	$0/001$		
PCO <sub>2</sub> (درصد)	روز اول	$39/85 \pm 1/62$	$0/827$
	روز دوم	$41/14 \pm 1/59$	$0/374$
	روز سوم	$39/56 \pm 2/51$	$0/387$
	روز چهارم	$39/48 \pm 2/58$	$0/293$
مقدار P بر اساس آزمون t	$0/078$		
ضربان قلب (در دقیقه)	روز اول	$15/46 \pm 3/03$	$0/954$
	روز دوم	$14/92 \pm 3/43$	$0/783$
	روز سوم	$15/29 \pm 3/38$	$0/467$
	روز چهارم	$14/90 \pm 3/88$	$0/768$
مقدار P بر اساس آزمون t	$0/826$		
فشار خون سیستول (میلی متر جیوه)	روز اول	$118/67 \pm 11/01$	$0/734$
	روز دوم	$120/17 \pm 11/55$	$0/098$
	روز سوم	$119/190 \pm 13/23$	$0/280$
	روز چهارم	$119/97 \pm 11/68$	$0/249$
مقدار P بر اساس آزمون t	$0/936$		
فشار خون دیاستول (میلی متر جیوه)	روز اول	$74/14 \pm 3/25$	$0/839$
	روز دوم	$76/60 \pm 2/14$	$0/374$
	روز سوم	$75/48 \pm 1/90$	$0/748$
	روز چهارم	$75/30 \pm 1/46$	$0/937$
مقدار P بر اساس آزمون t	$0/853$		
دمای بدن (درجه سانتی‌گراد)	روز اول	$38/86 \pm 0/98$	$0/882$
	روز دوم	$38/74 \pm 0/98$	$0/939$
	روز سوم	$37/63 \pm 0/26$	$0/280$
	روز چهارم	$37/60 \pm 0/25$	$0/228$
مقدار P بر اساس آزمون t	$0/036$		
گلیکول سفید (در میکرولیتر)	روز اول	$9612/70 \pm 1803/38$	$0/889$
	روز دوم	$9174/60 \pm 1662/87$	$0/938$
	روز سوم	$8639/68 \pm 1378/58$	$0/393$
	روز چهارم	$8473/02 \pm 910/76$	$0/249$
مقدار P بر اساس آزمون t	$0/001$		
نوتروفیل (درصد)	روز اول	$72/62 \pm 4/24$	$0/223$
	روز دوم	$70/05 \pm 3/39$	$0/482$
	روز سوم	$57/84 \pm 4/98$	$0/284$
	روز چهارم	$57/48 \pm 4/62$	$0/980$
مقدار P بر اساس آزمون t	$0/024$		

مقادیر به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار آمده است.PCO<sub>2</sub>: Partial pressure of carbon dioxide

کوچکی محسوب می‌شود و از این رو، یافته‌های آن قابل تعمیم به جوامع بزرگ‌تر نیست. همچنین، از دیگر محدودیت‌های این طرح، محدودیت منابع انسانی و مالی گزارش شد.

نتیجه‌گیری نهایی این که استفاده از پروبیوتیک‌ها در کاهش ابتلا به VAP در بیماران بستری در ICU نقش مفید و مؤثری بازی می‌کند و در بهبود عواملی نظیر pH خون،  $PCO_2$ ، میزان WBC و نوتروفیل‌های بیماران نیز مؤثر است. از این رو، پیشنهاد می‌شود که استفاده از پروبیوتیک‌ها در ICU و در بیماران در معرض خطر ابتلا به VAP، مورد توجه قرار گیرد.

### تشکر و قدردانی

این پژوهش با کد ۳۹۶۲۶۱ توسط معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان ثبت شد. بدین وسیله از تمامی مسئولین و مراکز مربوط در بیمارستان الزهرا (س) جهت ایجاد فرصت و حمایت از اجرای این مطالعه، سپاسگزاری می‌گردد.

از طرفی، مطالعاتی نیز وجود دارند که نتایجی متناقض با یافته‌های این مطالعه را گزارش کرده‌اند. در مطالعه‌ی مسجیدی و همکاران، میزان اثربخشی Lactocare در بروز VAP در ۱۵۰ بیمار بستری در ICU به علت تروما مورد مطالعه قرار گرفت. آن‌ها گزارش دادند که Lactocare با وجود دارا بودن بیش از ۷ نوع پروبیوتیک، تأثیری در جلوگیری از ابتلا به VAP ندارد (۲۲). این نتایج، با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر مبنی بر تأثیر مثبت و پیش‌گیرانه‌ی پروبیوتیک‌ها در ابتلا به VAP مغایرت دارد. لازم به ذکر است که این تفاوت در نتایج بین دو طرح، می‌تواند ناشی از تفاوت در روش‌های انجام مطالعه باشد؛ چرا که در مطالعه‌ی مسجیدی و همکاران (۲۲)، کپسول‌های Lactocare در آب حل شده و به داخل حفره‌ی دهان بیماران ریخته شده است و هدف آن‌ها بررسی تأثیر تغییر فلور باکتریال دهان بر VAP بوده است؛ اما در مطالعه‌ی حاضر، از این کپسول‌ها به صورت خوراکی استفاده گردید و تأثیر مثبت پروبیوتیک‌ها در کاهش ابتلا به VAP مشاهده گردید.

این مطالعه بر روی ۱۲۶ بیمار انجام پذیرفت که جامعه‌ی آماری

### References

- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016; 63(5): e61-e111.
- Ekren PK, Ranzani OT, Ceccato A, Li BG, Munoz CE, Ferrer M, et al. Evaluation of the 2016 Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Guideline Criteria for Risk of Multidrug-Resistant Pathogens in Patients with Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia in the ICU. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(6): 826-30.
- Bouadma L, Sonneville R, Garrouste-Org, Darmon M, Souweine B, Voiriot G, et al. Ventilator-associated events: Prevalence, outcome, and relationship with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2015; 43(9): 1798-806.
- Kalanuria AA, Ziai W, Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Crit Care* 2014; 18(2): 208.
- Lawal O, Muhamadali H, Ahmed WM, White IR, Nijssen TME, Goodacre R, et al. Headspace volatile organic compounds from bacteria implicated in ventilator-associated pneumonia analysed by TD-GC/MS. *J Breath Res* 2018; 12(2): 026002.
- Valachis A, Samonis G, Kofteridis DP. The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: A systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med* 2015; 43(3): 527-33.
- Nair GB, Niederman MS. Ventilator-associated pneumonia: present understanding and ongoing debates. *Intensive Care Med* 2015; 41(1): 34-48.
- Metersky ML, Wang Y, Klompas M, Eckenrode S, Bakullari A, Eldridge N. Trend in ventilator-associated pneumonia rates between 2005 and 2013. *JAMA* 2016; 316(22): 2427-9.
- Mariyaselvam MZ, Marsh LL, Bamford S, Smith A, Wise MP, Williams DW. Endotracheal tubes and fluid aspiration: an in vitro evaluation of new cuff technologies. *BMC Anesthesiol* 2017; 17(1): 36.
- de Carvalho Baptista IM, Martinho FC, Nascimento GG, da Rocha Santos CE, Prado RFD, Valera MC. Colonization of oropharynx and lower respiratory tract in critical patients: Risk of ventilator-associated pneumonia. *Arch Oral Biol* 2018; 85: 64-9.
- Fawzy M, Genena D, Sewify K. Should probiotics be routinely used in critically ill patients? *BAOJ Nutrition* 2017; 3(3): 043.
- Kapur R, Kim M, Rebetz J, Takabe-French A, Kim N, Shanmugabhavanathan S, et al. Gastrointestinal flora dictates the biological response in murine transfusion related acute lung injury (TRALI). *Blood* 2017; 130: 766.
- Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics--approaching a definition. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(2 Suppl): 361S-4S.
- Asadi M, Fazeli MR, Sabokbar A. growth inhibitory effect of lactocare on *Vibrio cholerae*. *Iran J Pathol* 2018; 13(3): 301-7.
- Virk HS, Wiersinga WJ. Current place of probiotics for VAP. *Crit Care* 2019; 23(1): 46.
- Zeng J, Wang CT, Zhang FS, Qi F, Wang SF, Ma S, et al. Effect of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill

- patients: a randomized controlled multicenter trial. *Intensive Care Med* 2016; 42(6): 1018-28.
17. Siempos II, Ntaidou TK, Falagas ME. Impact of the administration of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2010; 38(3): 954-62.
  18. Bonten MJM. Ventilator-associated pneumonia: Preventing the inevitable. *Clin Infect Dis* 2011; 52(1): 115-21.
  19. Morrow LE, Kollef MH, Casale TB. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: A blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(8): 1058-64.
  20. Banupriya B, Biswal N, Srinivasaraghavan R, Narayanan P, Mandal J. Probiotic prophylaxis to prevent ventilator associated pneumonia (VAP) in children on mechanical ventilation: An open-label randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2015; 41(4): 677-85.
  21. Mahmoodpoor A, Hamishehkar H, Asghari R, Abri R, Shadvar K, Sanaie S. Effect of a probiotic preparation on ventilator-associated pneumonia in critically ill patients admitted to the intensive care unit: A prospective double-blind randomized controlled trial. *Nutr Clin Pract* 2019; 34(1): 156-62.
  22. Masjedi M, Raoufi S, Dabiri G, Yazdani M, Vatankhah P. Effects of a novel seven-species probiotic against oropharyngeal bacterial infestation in adult trauma intensive care unit patients. *J Clin Anal Med* 2017; 8(Suppl 4): 417-21.



## Evaluation of the Effects of Probiotics on Incidence of Ventilator-Associated Pneumonia in Patients Hospitalized in Intensive Care Unit

Mohammad Golparvar<sup>1</sup>, Fereshteh Raoufi<sup>2</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Ventilator-associated pneumonia (VAP) is an important hospital infection. Supportive treatments along with antibiotic therapies play a pivotal role in VAP treatments. Studies have showed that probiotics are efficient in preventing different infections. In this study, we aimed to have a survey on possible role of probiotics in prevention of VAP in intensive care unit (ICU).

**Methods:** This was a double-blinded clinical trial study on 126 patients admitted in ICU in Kashani hospital, Isfahan, Iran. Patients were divided into two groups and treated with probiotics and placebo. Data related to VAP incidence were collected and analyzed.

**Findings:** Incidence of VAP was significantly lower in patients who used lactocare as probiotics than in placebo group. Other factors that played roles in VAP such as blood pH, partial pressure of carbon dioxide (PCO<sub>2</sub>), white blood cell (WBC) count, and neutrophils percent were significantly in better range in patients under probiotic treatments.

**Conclusion:** Generally, we indicated that probiotic usage is associated with decreased VAP and better results for blood pH, PCO<sub>2</sub>, WBC count, and neutrophils percent in ICU patients. We suggest that physicians pay much attention to probiotic usage in ICU patients and those in danger of VAP.

**Keywords:** Pneumonia, Ventilator-associated pneumonia, Probiotics

**Citation:** Golparvar M, Raoufi F. Evaluation of the Effects of Probiotics on Incidence of Ventilator-Associated Pneumonia in Patients Hospitalized in Intensive Care Units. J Isfahan Med Sch 2019; 37(529): 593-600.

1- Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine AND Anesthesiology and Critical Care Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Fereshteh Raoufi, Email: f.raoufi.72@gmail.com