

Oral Antiseptiklerin Ventilatör İlişkili Pnömoninin Önlenmesine Etkisi: Bibliyometrik Çalışma

Banu Uygun Can

Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Ventilatörle ilişkili pnömoni (VAP), yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda önemli bir nozokomiyal enfeksiyon olup morbidite, mortalite ve hastanede yatış süresini artırmaktadır. Ağız hijyeninin sağlanması, VAP insidansını azaltmak için yaygın olarak kullanılan bir önlem olmakla birlikte, klorheksidin (CHX) gibi antiseptik ajanların etkinliği konusunda literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bu çalışmanın amacı, CHX ve alternatif antiseptik ajanların VAP insidansı, mortalite ve hastanede kalış süresi üzerindeki etkilerini bibliyometrik analiz yöntemiyle incelemek ve alandaki bilimsel araştırma eğilimlerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu bibliyometrik analiz, 2000-2024 yılları arasında Web of Science, Scopus ve PubMed veri tabanlarında yayımlanan çalışmaların sistematik olarak taranmasıyla gerçekleştirilmiştir. Dahil edilme kriterleri, ventilatörle ilişkili pnömoni üzerine ağız antiseptiklerinin etkisini inceleyen randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ)'dir.

Bulgular: Analiz edilen çalışmalar, CHX'in bazı durumlarda VAP insidansını azalttığını gösterirken, bazı çalışmalarda anlamlı bir etkisinin olmadığını ortaya koymuştur. Alternatif ajanlar arasında ozonlu su, povidon-iyod ve bitkisel içerikli gargaların VAP önlenmesinde benzer veya daha fazla etkinlik gösterdiği belirlenmiştir. Elde edilen bulgular, VAP önleme protokollerinde tek başına CHX kullanımının yeterli olmayabileceğini ve alternatif antiseptik ajanların değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Özellikle ozonlu su, povidon-iyot ve bitkisel içerikli ajanlar VAP insidansını azaltma konusunda umut verici olabilir.

Sonuç: Bibliyometrik analiz sonuçları, VAP önlenmesine yönelik araştırmaların giderek artan bir eğilim gösterdiğini ve gelecekte daha büyük ölçekli, ortak metodoloji kullanan, çok merkezli randomize kontrollü çalışmaların yapılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım ünitesi, Ventilatörle ilişkili pnömoni, Antiseptik gargalar, Ağız hijyeni, Diş plağı kolonizasyonu

TFK, 2025; 8(2): 95-103.

Effect Of Oral Antiseptics On Prevention Of Ventilator-Associated Pneumonia: A Bibliometric Study

Abstract

Aim: Ventilator-associated pneumonia (VAP) is an important nosocomial infection in mechanically ventilated patients in intensive care units and increases morbidity, mortality, and length of hospital stay. Maintenance of oral hygiene is a widely used preventive measure to reduce the incidence of VAP; however, the efficacy of antiseptic agents such as chlorhexidine (CHX) has shown contradictory results in the literature. This study aims to evaluate the effects of CHX and alternative antiseptic agents on the incidence of VAP, mortality, and length of hospital stay through bibliometric analysis and to determine scientific research trends in this area.

Materials and Methods: This analysis was conducted by systematically searching the Web of Science, Scopus, Embase, and PubMed databases for studies published between 2000 and 2024. Inclusion criteria included randomized controlled trials (RCTs) investigating the effects of oral antiseptics on ventilator associated pneumonia.

Results: The analyzed studies showed that CHX reduces the incidence of VAP in some cases, while no significant effect is found in others. Among the alternative agents, ozonated water, povidone-iodine and herbal-based mouthwashes showed similar or greater efficacy in preventing VAP. The findings suggest that the use of CHX alone may not be sufficient in VAP prevention protocols and that alternative antiseptic agents should be considered. In particular, ozonated water and povidone-iodine and herbal-based agents may be promising in reducing the incidence of VAP.

Conclusion: The results indicate an increasing trend in the research of oral antiseptics in VAP prevention and emphasize the need for larger-scale, multicenter randomized controlled trials using common methodology in the future.

Keywords: Intensive care unit, Ventilator-associated pneumonia, Antiseptic mouthwashes, Oral hygiene, Dental plaque colonization

J Med Clin, 2025; 8(2): 95-103.

GİRİŞ

Ventilatörle ilişkili pnömoni (VAP), yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda sık görülen ve mortalite oranlarını önemli ölçüde artıran nazokomiyal enfeksiyonlardan biridir (1). VAP, mekanik ventilasyona bağlı olarak üst solunum yolunda bakteriyel kolonizasyonun artması ve mikro-aspirasyon yoluyla alt solunum yollarına taşınması sonucu gelişmektedir. Bu enfeksiyon, hastanede kalış süresinin uzamasına, tedavi maliyetlerinin artmasına ve antibiyotik dirençli patojenlerin yayılmasına neden olmaktadır (2). Yoğun bakım ünitesindeki hastaların oral mikrobiyotası sağlıklı popülasyondan farklıdır. Örneğin, hastanede yatıştan 48 saat sonra oral mikrobiyotanın bileşiminde, normal, Gram pozitif basillerin baskın olduğu bir bileşimden, VAP ile ilişkili gram negatif basillerin baskın olduğu bir bileşime doğru bir değişim olur (3). Ek olarak, normal dış plağı da bu bakteriler için doğal bir rezervuar görevi görecektir (4).

VAP'ın önlenmesine yönelik protokoller içerisinde ağız hijyeninin sağlanması önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle klorheksidin (CHX) içeren antiseptik ağız gargaraları, dış plağında ve orofaringeal bölgedeki patojen yükünü azaltarak VAP insidansını düşürebilir. Dahası, çalışmalar ağız gargaralarının VAP (5), *Staphylococcus aureus* kolonizasyonunu (6) azaltmada etkili olduğunu göstermiştir. Yoğun bakım hastalarında CHX (7,8), hidrojen peroksit (5) ve sodyum bikarbonat (9) gibi birden fazla ağız gargarası türü kullanılmıştır. Ancak CHX'in etkinliği üzerine yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalar CHX'in VAP insidansını azalttığını göstermişken, bazıları anlamlı bir fark yaratmadığını bildirmiştir. Son yıllarda ozonlu su, povidon-iyot ve bitkisel içerikli gargaralar gibi alternatif ajanların VAP önleme stratejilerinde CHX'e alternatif olabileceği tartışılmaktadır. Ancak bazı çalışmalar ağız gargaralarının ölüm riskini artırabileceğini ve başka yan etkilere neden olabileceğini bildirmiştir (10). Ağız gargaralarının yoğun bakım hastaları için günlük ağız bakımının bir parçası olarak gerekli olup olmadığı konusunda hala çelişkili veriler bulunmaktadır.

Bu nedenle bu çalışmanın amacı, CHX ve al-

ternatif antiseptik ajanların VAP insidansı, mortalite ve hastanede yatış süresi üzerindeki etkilerini inceleyen klinik çalışmaların bibliyometrik analizini yürütmektir. Ağız antiseptiklerinin yoğun bakım hastalarında kullanımına ilişkin araştırma eğilimleri incelenerek alandaki mevcut bilgi birikimi ve gelecekteki araştırma yönelimleri ortaya konacaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, herhangi bir raporlama standardı olmayan bir bibliyometrik analizdir. Çalışmada, verilerin analizinde IBM SPSS 29 istatistik paket programı kullanılmıştır.

Araştırma tasarımı ve literatür tarama

Bibliyometrik çalışma için literatür taraması Web of Science, Scopus, Embase ve PubMed veri tabanlarında gerçekleştirilmiştir. “Yoğun bakım ünitesi”, “ventilatörle ilişkili pnömoni”, “antiseptik gargalar”, “ağız hijyeni”, “klorheksidin” ve “dış plağı kolonizasyonu” arama terimlerini içeren makaleler çalışmamıza dahil edildi.

Dahil edilme kriterleri

Çalışmaya, 48 saatten uzun süre mekanik ventilasyon gerektiren hastalardan oral topikal dekontaminasyonun kullanıldığı tüm randomize kontrollü çalışmalar dahil edilmiştir. Oral dekontaminasyon antiseptiklerle sınırlandırıldı. Yayın dili kısıtlaması bulunmamaktadır. Yayın yılı 2000-2024 olarak sınırlandırılmıştır. Vaka raporları, yorumlar, hayvan çalışmaları ve ağız antiseptikleri ile ilgili olmayan araştırmalar hariç tutulmuştur (Şekil 1). Taranan 466 makaleden 25 çalışma son analize dahil edildi (5,6,7,8,9,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30). Çalışmaların değerlendirilmesinde aşağıdaki faktörler göz önünde bulundurulmuştur:

- Çalışma tasarımı
- Kullanılan antiseptik ajanlar
- VAP insidansı
- Mortalite oranı
- Mikroorganizma kolonizasyonu
- Hastanede yatış süresi ve ventilasyon süresi

BULGULAR

Bu çalışmada, ventilatörle ilişkili pnömoni (VAP) insidansı, mortalite ve hastanede kalış

süresi üzerine klorheksidin (CHX) ve alternatif antiseptik ajanların etkileri bibliyometrik analiz yöntemiyle incelenmiştir. Dahil edilen çalışmaların analizi sonucunda aşağıdaki bulgular elde edilmiştir.

Örneklem büyüklüğü, yaş ve cinsiyet dağılımı ve coğrafi bölge ile ilişkili bulgular

Dahil edilen çalışmaların örneklem büyüklükleri 16 ile 555 hasta arasında değişmektedir (Tablo1). Küçük ölçekli çalışmaların genel sonuçlara etkisinin sınırlı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Hasta yaş ortalaması genellikle 50 yaş ve üzeridir. Cinsiyet açısından erkek hastaların daha yüksek oranda temsil edildiği görülmektedir. Ayrıca çalışmaların hangi ülkelerde yapıldığı ile bulgular Tablo 2’de görülmektedir.

Klorheksidin (CHX) kullanımı ile VAP insidansı arasındaki ilişki

CHX kullanımının VAP insidansını azaltma konusunda çelişkili sonuçlar verdiği belirlenmiştir. Bazı çalışmalarda CHX’in VAP insidansını anlamlı şekilde düşürdüğü rapor edilirken, bazı çalışmalarda plasebo veya kontrol grubu ile arasında belirgin bir fark olmadığı gösterilmiştir (Tablo 3).

Alternatif antiseptik ajanların etkinliği

Alternatif antiseptik ajanların VAP insidansı üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde: Ozonlu su, CHX’e kıyasla bazı çalışmalarda daha etkili bulunmuştur. Povidon-iyot, VAP insidansını azaltmada etkili bulunmuş, ancak bazı çalışmalarda CHX ile benzer sonuçlar vermiştir (Tablo 3). Bitkisel antiseptik ajanlar, CHX kadar etkili bulunmuş, ancak yan etkilerinin daha az olduğu belirlenmiştir. Aynı zamanda antiseptiklerin kullanım sıklığı bilgisi de Tablo 4’de gösterilmiştir.

Mikroorganizma kolonizasyonu ve oral flora üzerine etkiler

CHX’in bakteri kolonizasyonunu azalttığı ancak bunun her zaman VAP insidansında azalma ile sonuçlanmadığı belirlenmiştir.

CHX ve alternatif ajanların mortalite ve hastanede kalış süresi üzerine etkisi

CHX kullanımının mortalite oranları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olma-

dığı belirlenmiştir. Bazı çalışmalarda alternatif antiseptik ajanların hastanede yatış süresini kısalttığı görülse de, bu farkın çoğu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlenmiştir.

Tablo 1. Çalışmaların örneklem büyüklükleri

Örneklem Büyüklüğü	Sıklık	Yüzde
16-75	8	%32
76-135	6	%24
136-195	7	%28
196-255	2	%8
376-435	1	%4
496-555	1	%4
Toplam	25	

Tablo 2. Çalışmaların yapıldığı ülkelere göre dağılım

Ülke	Sıklık	Yüzde
Amerika	2	%8
Avustralya	2	%8
Brezilya	1	%4
Brezilya	1	%4
Filipin	1	%4
Fransa	4	%16
Hindistan	1	%4
Hollanda	1	%4
İran	7	%28
Tayland	2	%8
Türkiye	3	%12
Toplam	25	

Tablo 3. Antiseptik gargaraların VAP üzerine etkisi

Klinik Ölçümler	Sıklık	Yüzde
VAP azaldı, Bitkisel içerik	1	%5
VAP azaldı, Bitkisel içerik, CHX	1	%5
VAP azaldı, Hidrojen peroksit	1	%5
VAP azaldı, CHX	7	%32
VAP azaldı, CHX, Bitkisel içerik	1	%5
VAP azaldı, CHX, potasyum permanganat	1	%5
VAP azaldı, ozonlu su	1	%5
VAP azaldı, %0,1 Povidon İyot	1	%5
VAP azalmadı, CHX	1	%5
VAP değişmedi, CHX	3	%14
VAP değişmedi, %0,1 Povidon İyot	2	%9
VAP değişmedi, sodyum bikarbonat, Listerin	1	%5
VAP değişmedi, CHX	1	%5
Toplam	22	

Tablo 4. Antiseptiklerin ilgili çalışmalarda kullanım sıklığı

Ağız Gargarası	Sıklık	Yüzde
Hidrojen peroksit, %0,9 Sodyum klorür	1	%4
CHX	3	%12
CHX, potasyum permanganat	1	%4
CHX, Bitkisel içerik	2	%8
CHX, Bitkisel içerik, %0,9 Sodyum klorür	1	%4
CHX, Bitkisel içerik+CHX	1	%4
CHX, %0,9 Sodyum klorür	8	%32
CHX, potasyum permanganat	1	%4
CHX, sodyum bikarbonat	1	%4
CHX, sodyum bikarbonat, %0,9 Sodyum klorür	1	%4
Ozonlu su, CHX	1	%4
% 0,1 Povidon İyot, %0,9 Sodyum klorür	3	%12
Sodyum bikarbonat, Listerin, %0,9 Sodyum klorür	1	%4
Toplam	25	

TARTIŞMA

Ventilatörle ilişkili pnömoni (VAP), yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilasyona bağlı hastalarda gelişen en önemli nozokomiyal enfeksiyonlardan biridir ve hastanede yatış süresini uzatarak mortalite oranlarını artırmaktadır (1). Bu nedenle, VAP'ı önlemeye yönelik stratejiler yoğun bakım pratiğinde önemli bir yer tutmaktadır. Enfeksiyon önleme yaklaşım-

larında genellikle antibiyotiklerin kullanımı yerine antiseptiklerin tercih edilmesi, antibiyotik direncinin artmasını önleme açısından kritik bir öneme sahiptir. Antibiyotiklerin uzun süreli profilaktik kullanımı, dirençli mikroorganizmaların seçilimini teşvik edebilirken, antiseptikler daha geniş bir antimikrobiyal etki spektrumuna sahip olup, sistemik yan etkilere yol açmadan doğrudan uygulandıkları bölgede

etkili olabilirler (31). Ancak, ağız hijyeni sağlamak için CHX ve alternatif antiseptik ajanlar üzerine yapılan çalışmalar, bu ajanların etkinliği hakkında farklı sonuçlar ortaya koymuştur. Bu çalışmada, CHX ve alternatif antiseptik ajanların VAP insidansı, hastanede kalış süresi ve mortalite üzerindeki etkileri bibliyometrik analiz yöntemiyle değerlendirilmiştir. Sonuçlar, CHX'in bazı çalışmalarda VAP insidansını azaltmada etkili olduğunu, ancak bazı çalışmalarda anlamlı bir fark yaratmadığını göstermektedir. Bu farklılıkların nedenleri arasında çalışmalarda kullanılan örneklem büyüklükleri, hastaların yaş grupları, cinsiyet dağılımı ve yoğun bakım hastalarının klinik durumları gibi değişkenler bulunabilir.

Örneklem büyüklükleri açısından değerlendirildiğinde, dahil edilen çalışmaların birçoğunda hasta sayısının nispeten düşük olduğu, bunun da sonuçların genelleştirilmesini sınırlayabileceği görülmektedir. Çalışmaların çoğunda hastaların yaş ortalaması 50 yaş ve üzeri olup, bu da yaşla birlikte bağışıklık sisteminin zayıflaması ve komorbiditelerin artması nedeniyle enfeksiyon riskinin yükseldiğini göstermektedir. Cinsiyet açısından ise, erkek hastaların genellikle daha yüksek oranda temsil edildiği görülmüştür, ancak bu durumun VAP insidansı üzerindeki etkisi tam olarak belirlenememiştir (32).

Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda, oral flora büyük bir değişime uğrar ve gram pozitif organizmalardan ağırlıklı olarak *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Acinetobacter spp.* gibi gram negatif organizmalara dönüşür (3). Entübasyon ve aspirasyon bu patojenik bakterileri solunum yoluna getirebilir ve enfeksiyona neden olabilir (33). Bu nedenle, oral dekontaminasyon üst solunum yollarının kolonizasyonunu azaltabilir ve VAP'ı önleyebilir (34).

Çalışmaların bazıları, antiseptik ajanların yalnızca VAP insidansı üzerindeki etkisini değil, aynı zamanda oral bakteriyel kolonizasyon üzerindeki sonuçlarını da değerlendirmiştir. CHX'in gram-negatif bakterilere karşı etkin olduğu, ancak bazı çalışmalarda VAP gelişimini doğrudan engelleyemediği gösterilmiştir. Özel-

likle, CHX'in dış plağında ve orofaringeal bölgede bakteri kolonizasyonunu azalttığı bildirilmiş olsa da, bunun her zaman VAP insidansı ve mortalite oranları ile doğrudan ilişkili olmadığı belirlenmiştir (6). Bu durum, VAP'nin yalnızca ağız florası ile değil, hastanın genel sağlık durumu, bağışıklık yanıtı ve mekanik ventilasyon süresi gibi faktörlerle de bağlantılı olduğunu düşündürmektedir.

Alternatif antiseptik ajanlar arasında povidon-iyot, ozonlu su ve bitkisel antiseptiklerin etkinliği değerlendirildiğinde, bazı çalışmalarda CHX kadar etkili veya daha üstün olduğu belirlenmiştir. Örneğin, ozonlu suyun antimikrobiyal etkisinin geniş spektrumlu olduğu ve düşük yan etki profiline sahip olduğu gösterilmiştir. Povidon-iyot, özellikle gram-negatif patojenlere karşı etkili bir ajan olarak öne çıkarken, bazı çalışmalarda CHX ile benzer sonuçlar verdiği bildirilmiştir (25,27). Ancak, bu alternatif ajanların VAP insidansı üzerindeki uzun vadeli etkileri hakkında daha fazla klinik çalışma gerekmektedir.

CHX'in kullanımı ile ilgili bir diğer önemli konu yan etkileri olmuştur. Bazı çalışmalarda ağız kuruluğu, tat alma bozukluğu ve mukozal irritasyon gibi yan etkiler rapor edilmiştir. Uzun süreli kullanımda oral mukozanın zarar görebileceği ve hastaların ağız hijyenini sürdürebilme sürecine olumsuz etkileri olabileceği bildirilmiştir (10). Bu nedenle, CHX'in hastalarda uzun süreli kullanımının yan etkileri dikkate alınarak uygulanması gerekmektedir.

Antiseptikler arasında etkinlik açısından farklılıklar gözlemlenmiştir. Bazı çalışmalarda CHX'in VAP'yi önlemede etkili olduğu, bazıları ise anlamlı bir fark yaratmadığı görülmüştür (7,12,13). Alternatif ajanlar ile yapılan çalışmalar da benzer bir şekilde farklı sonuçlar göstermektedir. Bu durum, çalışmalarda kullanılan antiseptiklerin farklı konsantrasyonları, uygulama süreleri ve hasta profillerine bağlı olarak değişkenlik göstermesiyle açıklanabilir. Hastanede yatış süresi ve mortalite açısından elde edilen veriler ise antiseptiklerin VAP insidansını azaltmada etkili olabileceğini, ancak mortalite oranlarını doğrudan değiştirmediğini göstermektedir (16). Bazı çalışmalarda antiseptik-

tiklerin kullanımıyla hastanede yatış süresinde hafif bir azalma gözlemlenirken, çoğu çalışmada bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir.

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Sınırlamalardan biri araştırmalara katılan denek sayısının az olmasıydı. Ayrıca bu çalışmalardan toplanan verilerde homojenlik görülmemekle birlikte sigara içme, antibiyotik tedavisi öyküsü, eşlik eden hastalıklar, laboratuvar verileri ve entübasyonun ana nedeni ile VAP varlığı arasındaki ilişki dahil olmak üzere bazı sınırlamaları olduğu belirtilmelidir. Gelecekteki çalışmalar belirtilen bu faktörleri de değerlendirmelidir.

Sonuç olarak, VAP önleme protokollerinde yalnızca CHX kullanımının yeterli olmayabileceği ve alternatif antiseptik ajanların da dikkate alınması gerektiği anlaşılmaktadır. Ozonlu su, povidon-iyod ve bitkisel içerikli ajanların VAP insidansını azaltma konusunda potansiyel taşıdığı, ancak bu ajanların uzun vadeli etkinliğini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirlenmiştir. Gelecekte yapılacak geniş ölçekli, çok merkezli randomize kontrollü çalışmalar, farklı antiseptik ajanların etkinliğini daha net bir şekilde ortaya koyacaktır.

SONUÇ

Araştırma sonuçlarımız, son 24 yılda yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan hastalarda kullanılan oral antiseptiklerin VAP üzerine etkinliğinde popülasyonların, müdahalelerin, karşılaştırmalarını, sonuçlarını ve çalışma tasarımlarının özelliklerini sunmaktadır. Oral antiseptiklerin, yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda ventriküler kaynaklı pnömoninin önlenmesinde ki kullanımının, sonuçlarını, klinik etkinliğini ve bilimsel araştırma eğilimlerini anlamak için bu bibliyometrik çalışma önemli bir yöntem olarak öne çıkmaktadır.

Çıkar çatışması

Yazar bu makale için herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Etik onay

Bu çalışma yalnızca kamuya açık verilerden yararlandığından etik onaya gerek duyulmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Hutchins, K., Karras, G., Erwin, J., & Sullivan, K. L. (2009). Ventilator-associated pneumonia and oral care: A successful quality improvement project. *American Journal of Infection Control*, 37(7), 590-597.
2. Emori, T. G., Culver, D. H., Horan, T. C., Jarvis, W. R., White, J. W., Olson, D. R., et al. (1991). National nosocomial infections surveillance system (NNIS): Description of surveillance methods. *American Journal of Infection Control*, 19(1), 19-35.
3. Johanson, W. G. Jr., Pierce, A. K., Sanford, J. P., & Thomas, G. D. (1972). Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli: The significance of colonization of the respiratory tract. *Annals of Internal Medicine*, 77(5), 701-706.
4. Gasink, L. B., Edelstein, P. H., Lautenbach, E., Synnestvedt, M., & Fishman, N. O. (2009). Risk factors and clinical impact of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 30(12), 1180-1185.
5. Nobahar, M., Razavi, M. R., Malek, F., & Ghorbani, R. (2016). Effects of hydrogen peroxide mouthwash on preventing ventilator-associated pneumonia in patients admitted to the intensive care unit. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 20(5), 444-450.
6. Tuon, F. F., Gavrilko, O., Almeida, S., Sumi, E. R., Alberto, T., Rocha, J. L., et al. (2017). Prospective, randomised, controlled study evaluating early modification of oral microbiota following admission to the intensive care unit and oral hygiene with chlorhexidine. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 8, 159-163.
7. Karakaya, Z., Duyu, M., & Yersel, M. N. (2022). Oral mucosal mouthwash with ch-

- lorhexidine does not reduce the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill children: A randomised controlled trial. *Australian Critical Care*, 35(4), 336-344.
8. Ebrahimian, A., Ghorbani, R., Alishah, M., Zamani-Kiasari, A., Kianvash-Rad, N., & Nobahar, M. (2019). The effect of Zufa versus chlorhexidine gluconate mouthwashes on oral flora of patients under mechanical ventilation in the intensive care unit: A double-blind, randomized clinical trial. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 21(5).
 9. Özden, D., Türk, G., Düger, C., Güler, E. K., Tok, F., & Gülsoy, Z. (2014). Effects of oral care solutions on mucous membrane integrity and bacterial colonization. *Nursing in Critical Care*, 19(2), 78-86.
 10. Bellissimo-Rodrigues, W. T., Menegueti, M. G., de Macedo, L. D., Basile-Filho, A., Martinez, R., & Bellissimo-Rodrigues, F. (2019). Oral mucositis as a pathway for fatal outcome among critically ill patients exposed to chlorhexidine: Post hoc analysis of a randomized clinical trial. *Critical Care*, 23(1), 382.
 11. Zarinfar, N., Ghaznavi-Rad, E., Mahmoodiyeh, B., & Reyhani, A. (2021). Comparison of three interventional approaches to prevent ventilator-associated pneumonia in intensive care units (ICUs): A clinical trial study. *Qatar Medical Journal*, 2021(2), 21.
 12. Meidani, M., Khorvash, F., Abbasi, S., Cheshmavar, M., & Tavakoli, H. (2018). Oropharyngeal irrigation to prevent ventilator-associated pneumonia: Comparing potassium permanganate with chlorhexidine. *International Journal of Preventive Medicine*, 12(9), 93.
 13. Azimi, M., Jouybari, L., Moghadam, S., Ghaemi, E., Behnampoor, N., Sanagoo, A., & Hesam, M. (2016). Antimicrobial effects of chlorhexidine, matrica drop mouthwash (chamomile extract), and normal saline on hospitalized patients with endotracheal tubes. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*, 21(5), 458-463.
 14. Genuit, T., Bochicchio, G., Napolitano, L. M., McCarter, R. J., & Roghman, M. C. (2001). Prophylactic chlorhexidine oral rinse decreases ventilator-associated pneumonia in surgical ICU patients. *Surgical Infections*, 2(1), 5-18.
 15. Berry, A. M. (2013). A comparison of Listerine and sodium bicarbonate oral cleansing solutions on dental plaque colonisation and incidence of ventilator associated pneumonia in mechanically ventilated patients: A randomised control trial. *Intensive and Critical Care Nursing*, 29(5), 275-281.
 16. Özçaka, Ö., Başoğlu, O. K., Buduneli, N., Taşbakan, M. S., Bacakoğlu, F., & Kinane, D. F. (2012). Chlorhexidine decreases the risk of ventilator-associated pneumonia in intensive care unit patients: A randomized clinical trial. *Journal of Periodontal Research*, 47(5), 584-592.
 17. Berry, A. M., Davidson, P. M., Masters, J., Rolls, K., & Ollerton, R. (2011). Effects of three approaches to standardized oral hygiene to reduce bacterial colonization and ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated patients: A randomized control trial. *International Journal of Nursing Studies*, 48(6), 681-688.
 18. Bellissimo-Rodrigues, F., Viana, J. M., Teixeira, G. C., Nicolini, E., Martins, M. A., Passos, A. D., et al. (2009). Effectiveness of oral rinse with chlorhexidine in preventing nosocomial respiratory tract infections among intensive care unit patients. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 30(10), 952-958.
 19. Scannapieco, F. A., Yu, J., Raghavendran, K., Vacanti, A., Owens, S. I., Wood, K., et al. (2009). A randomized trial of chlorhexidine gluconate on oral bacterial pathogens in mechanically ventilated patients. *Critical Care*, 13(4), R117.
 20. Tantipong, H., Morkchareonpong, C., Jaiyindee, S., & Thamlikitkul, V. (2008). Randomized controlled trial and meta-analysis of oral decontamination with 2% chlorhexidine solution for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Infe-*

- ction Control and Hospital Epidemiology, 29(2), 131-136.
21. Panchabhai, T. S., Dangayach, N. S., Krishnan, A., Kothari, V. M., & Karnad, D. R. (2009). Oropharyngeal cleansing with 0.2% chlorhexidine for prevention of nosocomial pneumonia in critically ill patients: An open-label randomized trial with 0.01% potassium permanganate as control. *Chest*, 135(5), 1150-1156.
 22. Jahanshir, M., Nobahar, M., Ghorbani, R., & Malek, F. (2023). Effect of clove mouthwash on the incidence of ventilator-associated pneumonia in intensive care unit patients: A comparative randomized triple-blind clinical trial. *Clinical Oral Investigations*, 27(7), 3589-3600.
 23. Izadi, M., Bagheri, M., Bahrami Far, A., Bagheri-Baghdasht, M. S., Ghasemzadeh, G., Sureda, A., & Soodmand, M. (2023). Reduce the risk of ventilator-associated pneumonia in ICU patients by ozonated water mouthwash: A double-blind randomized clinical trial. *American Journal of Infection Control*, 51(7), 779-785.
 24. Siriyanyongwong, P., Teanpaisan, R., Pahununto, N., Uppanisakorn, S., & Vattanavanit, V. (2022). Efficacy of Moraceae with chlorhexidine mouthwash on the microbial flora of critically ill intubated patients: A randomized controlled pilot study. *Scientific Reports*, 12(1), 17261.
 25. Seguin, P., Laviolle, B., Dahyot-Fizelier, C., Dumont, R., Veber, B., Gergaud, S., Asehnoune, K., Mimoz, O., Donnio, P. Y., Bellissant, E., Malledant, Y., SPIRIT ICU Study Group, & AtlanRéa Group. (2014). Effect of oropharyngeal povidone-iodine preventive oral care on ventilator-associated pneumonia in severely brain-injured or cerebral hemorrhage patients: A multicenter, randomized controlled trial. *Critical Care Medicine*, 42(1), 1-8.
 26. Seguin, P., Tanguy, M., Laviolle, B., Tirel, O., & Malledant, Y. (2006). Effect of oropharyngeal decontamination by povidone-iodine on ventilator-associated pneumonia in patients with head trauma. *Critical Care Medicine*, 34(5), 1514-1519.
 27. Chua, J., Dominguez, E. A., Sison, C. M., & Berba, R. P. (2005). The efficacy of povidone-iodine oral rinse in preventing ventilator-associated pneumonia: A randomized, double-blind, placebo-controlled (VA-POR) trial. *Philippine Journal of Internal Medicine*, 43(1), 1-8.
 28. Fourrier, F., Dubois, D., Pronnier, P., Herbecq, P., Leroy, O., Desmettre, T., Pottier-Cau, E., Boutigny, H., Di Pompéo, C., Durocher, A., & Roussel-Delvallez, M., PI-RAD Study Group. (2005). Effect of gingival and dental plaque antiseptic decontamination on nosocomial infections acquired in the intensive care unit: A double-blind placebo-controlled multicenter study. *Critical Care Medicine*, 33(8), 1728-1735.
 29. Fourrier, F., Cau-Pottier, E., Boutigny, H., Roussel-Delvallez, M., Jourdain, M., & Chopin, C. (2000). Effects of dental plaque antiseptic decontamination on bacterial colonization and nosocomial infections in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*, 26(9), 1239-1247.
 30. Koeman, M., van der Ven, A. J., Hak, E., Joore, H. C., Kaasjager, K., de Smet, A. G., Ramsay, G., Dormans, T. P., Aarts, L. P., de Bel, E. E., Hustinx, W. N., van der Tweel, I., Hoepelman, A. M., & Bonten, M. J. (2006). Oral decontamination with chlorhexidine reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173(12), 1348-1355.
 31. Pittet, D. (2000). Improving compliance with hand hygiene in hospitals. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 21(6), 381-386.
 32. Bouglé, A., Bombled, C., Margetis, D., Lebreton, G., Vidal, C., Coroir, M., Hajage, D., & Amour, J. (2018). Ventilator-associated pneumonia in patients assisted by veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation support: Epidemiology and risk factors of treatment failure. *PLoS One*, 13(4), e0194976.

33. Sole, M. L., Poalillo, F. E., Byers, J. F., & Ludy, J. E. (2002). Bacterial growth in secretions and on suctioning equipment of orally intubated patients: A pilot study. *American Journal of Critical Care*, 11(2), 141-149.
34. Coleman, P. (2002). Improving oral health care for the frail elderly: A review of widespread problems and best practices. *Geriatric Nursing*, 23(4), 189-199.