

## نقش پروبیوتیک در پیشگیری از ونتیلیاتور

نادر زرین فر<sup>۱</sup> (M.D)، مجتبی شرفخواه<sup>۲\*</sup> (M.D Student)، محمد امیری<sup>۳</sup> (M.D)، محمد رفیعی<sup>۴</sup> (Ph.D)

۱- گروه بیماری‌های عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۲- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۳- گروه طب اورژانس، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۴- گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

### چکیده

هدف: نقش پروبیوتیک در پیشگیری از آرگان‌سم‌های ناشی از ونتیلیاتور. توجه به نقش محوری کلونیداسیون اکثری و ابتلا به ونتیلیاتور-اسسین (Ventilator associated pneumonia, VAP)، مطالعه حاضر بررسی تاثیر پروبیوتیک در جلوگیری از ابتلا به VAP در بیماران تحت ونتیلیاسیون مکانیکی است.

روش: این مطالعه آزمایشی بالینی، مداخلی - کور بر روی ۶۰ بیمار تحت ونتیلیاسیون مکانیکی و کنترل بالای ابتلا به VAP از بین بیماران بستری در ICUهای استان ایلام، اراک، ایران، انجام شد. بیماران به سه گروه با تعداد برابر، پروبیوتیک (داخله)، کنترل (کنترل) و بلا (کنترل) قرار گرفتند. مداخله علاوه بر مان‌های ویتین پیشگیا، راه‌های VAP، آواژ پروبیوتیک Lactobacillus rhamnosus GG 3 در روز و ... علاوه بر درمان روتین، تجویز ... اطلاعات دموگرافیک بالینی بیماران ثبت شد و ... ورت پیدام اولیه (اوانی ابتلا به VAP) ثانویه (سایر فاکتورهای بالینی) تفسیر شد.

افته‌ها: از ۶۰ بیمار تحت ... در دو گروه، ۲۲ بیمار (۳۶/۶٪) مبتلا به VAP شدند که از این ترتیب ۷ (۳۱/۳٪) و ۱۵ (۲۵٪) بیمار ... و پروبیوتیک ... قرار داشتند. (p=۰/۰۳) میانگین وزنی بستری در ICU (داخله: ۱۴/۲±۴/۷ کنترل: ۱۷/۶±۶/۵، p=۰/۰۲۸) روزهای بستری در بیمارستان (داخله: ۲۴/۱±۵/۶ کنترل: ۲۷/۴±۶/۶، p=۰/۰۴۱) تعداد بیماران مبتلا به اسهال ناشی از کاستریدیدیم دیفیسیل (داخله: ۲۳/۳٪ کنترل: ۲۵٪) (p=۰/۰۴) کل معناداری ... و پروبیوتیک کم ... بود. هم‌نوع میانگین ... مان شروع اینتوباسیون تا ابتلا به VAP (داخله: ۱۰/۵±۱/۰۲ کنترل: ۶/۱±۲/۶، p=۰/۰۰۸) بهبودی ... (داخله: ۲۵/۳٪ کنترل: ۴۶/۶٪، p=۰/۰۰۳) کل معناداری ... مداخله بیشتر از کنترل به دست آمد.

نتیجه: پروبیوتیک یک ... پروبیوتیک در پیشگیری از ابتلا به VAP در بیماران بستری در ICUهای استان ایلام، ایران، در بیماران مبتلا به اسهال ناشی از ونتیلیاتور، پروبیوتیک، و منی ناشی از ونتیلیاتور، کاستریدیدیم دیفیسیل

کلیدواژه‌ها: کلیدی: پروبیوتیک، و منی ناشی از ونتیلیاتور، کاستریدیدیم دیفیسیل

### مقدمه

است که در حدود ۳۰٪ از بیماران تحت ونتیلیاسیون مکانیکی را درگیر می‌کند [۱-۴]. بیماران مبتلا به VAP، عوارض، مرگ و میر و مدت اقامت بیشتر در بخش مراقبت‌های

بر اساس شواهد، پنومونی ناشی از ونتیلیاسیون (Ventilator associated pneumonia, VAP)، عارضه‌ای

در کاهش عوارض عفونی هم‌چنان نامشخص است. با توجه به موارد گفته شده، هدف از مطالعه حاضر بررسی تاثیر درمان کمکی با پروبیوتیک در جلوگیری از ابتلا به VAP در بیماران تحت ونتیلاسیون مکانیکی بستری در ICU می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

مطالعه به روش کارآزمایی بالینی، تصادفی و دو سوکور با استفاده از پلاسبو طراحی شده است. جامعه مورد آزمون از میان بیماران بیش از ۱۸ سال و از هر دو جنس بستری در بخش‌های مراقبت ویژه (ICU) بیمارستان ولی عصر (عج)، اراک، ایران، که تحت اینتوباسیون اندوتراکئال و ونتیلاسیون مکانیکی قرار گرفته بودند، انتخاب شدند. بیماران در دو گروه مداخله و کنترل با تعداد برابر (هر گروه ۳۰ نفر)، بر اساس معیارهای ورود و خروج مطالعه و با شیوه تصادفی انتخاب شدند. حجم نمونه با توجه به مقادیر آلفا: ۰/۰۵ و بتا: ۰/۲ تعیین شدند. راندمیزاسیون بیماران به صورت انتخاب بیماران به صورت ۱ به ۱ و با توجه به تقدم زمانی انجام گرفت، به این صورت که اولین بیمار واجد شرایط مطالعه با استفاده از سکه در یکی از دو گروه قرار گرفت و بیماران بعدی واجد شرایط مطالعه به شکل یک در میان در یکی از دو گروه مداخله و کنترل قرار گرفتند.

### کرایتریاهای ۰۰۰۰ه مطالعه.

(۱) بیماران تحت اینتوباسیون اندوتراکئال و ونتیلاسیون مکانیکی که با توجه به نظر پزشکان به احتمال ۹۵٪ حداقل به مدت ۷۲ ساعت تحت اینتوباسیون قرار خواهند گرفت. [۱۵].

(۲) کسب رضایت آگاهانه شرکت در مطالعه از قیم بیماران کرایتریاهای ۰۰۰۰ه از مطالعه.

(۱) بیماران باردار، (۲) ایمنوساپرسیو، (۳) دریچه قلبی پروستاتیک، (۴) گرافت عروقی، (۵) ترومای قلبی، (۶) سابقه تب روماتیسمی، (۷) اندوکاردیت، (۸) اینورمالیتی قلبی مادرزادی، (۹) آسیب گاستروازوفازیا یا روده‌ای، (۱۰) جراحی foregut در همین بستری، (۱۱) آسیب مخاط اوروفارنژیال، (۱۲) کارگذاری تراکتوستومی، (۱۳) بیمارانی که در هر صورتی در

ویژه (ICU) و به طبع هزینه‌های بیمارستانی بیش‌تری دارند. [۱، ۵-۷]. پاتوژن VAP پیچیده است، با این حال، کلونیزاسیون مسیرهای تنفسی و گوارشی با باکتری‌ها، تشکیل biofilms و میکروآسپیراسیون ترشحات آلوده، از مهم‌ترین عوامل دخیل در پاتوژن VAP هستند. [۵، ۸] در حال حاضر استراتژی‌های جلوگیری از ابتلا به VAP بیش‌تر در جهت اصلاح کلونیزاسیون و آسپیراسیون به کار می‌روند، این استراتژی‌ها شامل: بالا بردن سر تخت، تخلیه ترشحات سواب گلو، استفاده از تیوپ‌های اندوتراکئال Silver-coated، مراقبت‌های دهانی دقیق و کاهش مدت زمان ونتیلاسیون مکانیکی با استفاده از کاربرد منظم سدیشن (Sedation vacations) و پروتکل‌های Weaning، می‌باشد [۸، ۳-۱۴].

با توجه به نقش پروبیوتیک‌ها در بالانس میکروارگانیسم‌های موجود در مسیرهای تنفسی و گوارشی و با توجه به نقش محوری کلونیزاسیون باکتری‌ها در پاتوژن VAP، استفاده از پروبیوتیک به عنوان یک استراتژی غیر آنتی‌بیوتیکی برای بالانس کلونیزاسیون میکروب‌ها، جهت جلوگیری از ابتلا بیماران به VAP، پیشنهاد شد. [۱۵].

بر اساس تعریف سازمان بهداشت جهانی (WHO)، پروبیوتیک‌ها عوامل میکروبی زنده با منشا انسانی‌اند که توانایی زندگی در محیط گاسترواینستینال (محیطی که به واسطه وجود اسید و صفر از بین برنده‌ی میکروارگانیسم‌های پاتوژن است) را داشته و به واسطه این توانایی می‌توانند فایده‌هایی به میزان برساند [۱۶].

پروبیوتیک از طریق تاثیرات لوکال و سیستمیک مانند جلوگیری از رشد میکروارگانیسم‌های پاتوژن، تقویت عمل‌کرد سد مخاطی دستگاه گوارش، کاهش ترانس لوکاسیون باکتری‌ها و بهینه‌سازی نقائص ایمنی بدن می‌تواند در کاهش ابتلا به عفونت نقش داشته باشد [۱۷-۲۲] به طوری که مطالعات نشان دادند که ابتلا به عوارض عفونی مانند پنومونی در بیماران جراحی که تحت درمان با پروبیوتیک بوده‌اند، کم‌تر است [۲۳-۲۷] اگرچه مشخص شده که پروبیوتیک‌ها بر روی بالانس فلور دستگاه گوارش نقش دارند، ولی نقش دقیق آن

پروبیوتیک به صورت ۳ بار در روز برای بیماران گروه کنترل گاوژ می‌شد. پلاسبو و پروبیوتیک در بسته‌بندی‌های مشابه از نظر شکل و اندازه، که تنها هر بسته‌بندی حاوی کد مخصوص خود بود، تهیه شده بود. علت انتخاب *Lactobacillus rhamnosus GG* به عنوان پروبیوتیک مورد بررسی در این مطالعه این بود که بر اساس شواهد، استفاده از آن در بررسی‌های انجام شده بدون عارضه است [۲۸-۳۰].

برای کلیه بیماران تا زمان خارج‌سازی لوله تراشه (اکستوباسیون)، انجام تراکتوستومی و یا مرگ تجویز روزانه پروبیوتیک و پلاسبو ادامه یافت.

تشخیص ابتلا به VAP با توجه به معاینات بالینی و یافته‌های گرافی قفسه سینه (CXR) روزانه‌ی بیماران بر اساس معیارهای ACCP (American College of Chest Physicians) [۱۵، ۳۱]، به شکل زیر تشخیص داده شد:

وجود انفیلتراسیون جدید و مداوم (بیش از ۲۴ ساعت) در CXR به همراه ۲ یا ۳ مورد از موارد زیر:

۱) تب ( $>38.5$  درجه سانتی‌گراد یا  $<38.5$  درجه سانتی‌گراد)

۲) لکوسیتوز ( $3000/mm^3 < WBC < 10000/mm^3$ )

۳) خلط چرکی

بعد از مسجل شدن تشخیص VAP، نمونه خلط بیماران جهت انجام کشت گرفته شد. پاسخ بالینی به صورت Primary outcome (پیامد اولیه) و Secondary outcome (پیامد ثانویه) در نظر گرفته شد.

Primary outcome به صورت فراوانی ابتلای بالینی به VAP در دو گروه تعریف شد. Secondary outcome به صورت بررسی متغیرهای زیر تعریف شد:

۱) مدت زمان از شروع ونتیلیاسیون تا ابتلا به VAP

۲) مدت زمان ونتیلیاسیون مکانیکی

۳) مدت زمان اقامت در ICU

۴) مدت زمان اقامت در بیمارستان

۵) فراوانی اسهال ناشی از کلستریدیم دیفیسیل

۶) فراوانی اسهال مرتبط با ICU

۲۴ ساعت اول اینتوباسیون قادر به دریافت پروبیوتیک نیستند، (۱۴) ابتلا به پنومونی در بدو بستری، (۱۵) سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک در ۴ هفته قبل از بستری در ICU برخی از فاکتورهای خروج به عنوان ریسک فاکتورهای ابتلا به عفونت ایاتروژنیک با پروبیوتیک در نظر گرفته شدند [۱۵].

بیماران در ابتدای ورود به مطالعه مراقبت‌های روتین جلوگیری از ابتلا به VAP مانند آنتی‌بیوتیک بر اساس نیاز هر بیمار را دریافت کردند. [۵۱، ۱۵]. مراقبت‌های جلوگیری از VAP در طول مطالعه برای بیماران ثابت بوده است. چک‌لیست اطلاعات دموگرافیک و بالینی برای کلیه بیماران تکمیل شد. این چک‌لیست شامل موارد زیر بود:

سن، جنس، ریسک فاکتورهای VAP سیگار، بیماری انسدادی مزمن (COPD)، ترومای قفسه سینه، مراقبت پرستاری در خانه (Nursing home resident) و مصرف الکل [۱۵]، علت بستری در ICU تروما، نارسایی تنفسی، عفونت، کاردیولوژی، نورولوژی، نوروسرجری، گاسترواینستستینال، کلیوی و غددی، اسکور آپاچی 2 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II = APACHE II،  $<18-24, 24-28, 28-32, 32-40, 40-48, 48-56, 56-64, 64-72, 72-80, 80-88, 88-96, 96-112, 112-128, 128-144, 144-160, 160-176, 176-192, 192-208, 208-224, 224-240, 240-256, 256-272, 272-288, 288-304, 304-320, 320-336, 336-352, 352-368, 368-384, 384-400, 400-416, 416-432, 432-448, 448-464, 464-480, 480-496, 496-512, 512-528, 528-544, 544-560, 560-576, 576-592, 592-608, 608-624, 624-640, 640-656, 656-672, 672-688, 688-704, 704-720, 720-736, 736-752, 752-768, 768-784, 784-800, 800-816, 816-832, 832-848, 848-864, 864-880, 880-896, 896-912, 912-928, 928-944, 944-960, 960-976, 976-992, 992-1008, 1008-1024, 1024-1040, 1040-1056, 1056-1072, 1072-1088, 1088-1104, 1104-1120, 1120-1136, 1136-1152, 1152-1168, 1168-1184, 1184-1200, 1200-1216, 1216-1232, 1232-1248, 1248-1264, 1264-1280, 1280-1296, 1296-1312, 1312-1328, 1328-1344, 1344-1360, 1360-1376, 1376-1392, 1392-1408, 1408-1424, 1424-1440, 1440-1456, 1456-1472, 1472-1488, 1488-1504, 1504-1520, 1520-1536, 1536-1552, 1552-1568, 1568-1584, 1584-1600, 1600-1616, 1616-1632, 1632-1648, 1648-1664, 1664-1680, 1680-1696, 1696-1712, 1712-1728, 1728-1744, 1744-1760, 1760-1776, 1776-1792, 1792-1808, 1808-1824, 1824-1840, 1840-1856, 1856-1872, 1872-1888, 1888-1904, 1904-1920, 1920-1936, 1936-1952, 1952-1968, 1968-1984, 1984-2000$ )، وضعیت بهداشت دهان و دندان (Good و Poor hygiene hygiene)

گروه مداخله علاوه بر مراقبت‌ها و درمان‌های روتین جلوگیری از VAP تحت تجویز *Lactobacillus rhamnosus GG* (پروبیوتیک FamiLact، مهر دارو، تهران، ایران) به میزان  $1.09 \times 10^9$  Colony-forming units (cfu) ۳ بار در روز قرار گرفتند. محتوای هر کپسول پروبیوتیک حاوی ۱۰۹ (cfu)، *Lactobacillus rhamnosus GG* بود که بودر آن در شرایط استریل بر پایه آب و به شکل محلول آبی در هر وعده مصرف داخل اوروفارنکس بیماران گاوژ می‌شد. پلاسبو (شیر خشک فاقد لاکتوز AL110) حاوی کپسول‌هایی با شکل، اندازه رنگ و وزن مشابه با کپسول‌های پروبیوتیک بود و توسط شرکت داروسازی مشابه با پروبیوتیک تهیه شده بود (مهر دارو، تهران، ایران). پلاسبو با همان دستور مصرف

(۷) نتایج میکروبیولوژی ناشی از کشت نمونه‌ی خلط

(۸) عوارض ابتلا به VAP شامل: آمپیم، آبسسه ریه، پنومونی نکروزان، پلورال افیوژن، پریکاردیت، اندوکاردیت، سپتی سمی، پاراپنومونیک افیوژن

(۹) وضعیت بالینی بیماران

تمام بیماران با اسهال (۳) یا بیش‌تر از ۳ نوبت اسهال در ۲۴ ساعت [۱۵]، جهت بررسی توکسین کلستریدیوم دیفیسیل (سیتوتوکسین) بررسی شدند. هر نتیجه‌ی منفی ۲ نوبت دیگر جهت کاهش موارد منفی کاذب مورد بررسی قرار گرفت. اسهال هر بیمار با ۳ نوبت نتیجه منفی برای توکسین کلستریدیوم دیفیسیل به عنوان اسهال مرتبط با ICU (به علت بیماری حاد، تغییر رژیم غذایی، مصرف آنتی‌بیوتیک و غیره)، در نظر گرفته شد. وضعیت بالینی بیماران به صورت زیر تعریف شد:

(۱) بهبودی کامل: قطع تب بعد از ۴۸ ساعت، برطرف شدن یافته‌های اولیه معاینه فیزیکی ربوی پس از یک هفته، بهبود لکوسیتوز بعد از ۴ روز و بهبود CXR در ۴ تا ۱۲ هفته،

(۲) بهبودی نسبی: قطع تب پس از ۴-۷ روز و بهبودی یافته‌های معاینه بیش از ۱۰ روز

(۳) عدم بهبودی: برطرف نشدن علائم یا بروز عوارض

(۴) مرگ: مرگ در زمان بستری در ICU و یا بخش‌های

دیگر بیمارستان

تجویز داروها توسط متخصص مجری طرح، استعمال محلول‌های گاوژ توسط پرستاران پرسنل بخش ICU، بررسی میکروبیولوژی نمونه‌های خلط توسط پرسنل آزمایشگاه میکروبیولوژی و بررسی ابتلا به VAP و پاسخ بالینی بیماران توسط گروه معاینه‌گر دیگر انجام گرفت. غیر از متخصص تجویزکننده دارو و پلاسبو بقیه افراد نسبت به وضعیت درمانی بیماران بلایند بودند.

بیمارانی که در طول مطالعه به علت فاکتورهای خروج در طی مطالعه، از مطالعه خارج شدند، با بیماران واجد شرایط مشابه و بر اساس معیارهای ورود و خروج مطالعه و مشابه با راندومیزاسیون ابتدای مطالعه، جایگزین شدند.

معیارهای خروج در طی مطالعه:

(۱) اینتوباسیون کم‌تر از ۴۸ ساعت

(۲) مرگ قبل از ۴۸ ساعت

(۳) انتقال به بیمارستان دیگر

(۴) ابتلا به کانسر

(۵) عدم رضایت قیم بیمار برای ادامه شرکت در مطالعه داده‌ها پس از جمع‌آوری با بهره‌گیری از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۸ (version 18, SPSS Inc, Chicago, IL) و روش‌های آماری توصیفی جهت تعیین فراوانی متغیرها، تجزیه تحلیل گردید. در عین حال جهت تجزیه تحلیل متغیرهای کمی از آزمون Student t-test و برای متغیرهای کیفی از  $\chi^2$  استفاده گردید. مقادیر  $p$ -value  $< 0.05$  به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد. در کلیه‌ی مراحل طرح، ملاحظات اخلاقی مانند رضایت آگاهانه‌ی شرکت در طرح و خروج از طرح به صورت اختیاری و حفظ محرمانه بودن اطلاعات اخذ شده، رعایت گردید و مصوبات کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک در کلیه مراحل تحقیق در نظر گرفته شد. این طرح پژوهشی با شماره ۹۱۰ و با کد اخلاق ۹۲-۱۴۴-۴ در کمیته اخلاق شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک، به تصویب رسیده است.

## نتایج

جهت ورود ۶۰ بیمار در دو گروه ۳۰ نفره به مطالعه، ۱۱۲ بیمار از نظر معیارهای ورود و خروج اولیه‌ی مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. در طی مطالعه از ۶۰ بیمار (۱۰۰٪) ۱۸ بیمار (۳۰٪) بر اساس معیارهای خروج در زمان انجام مطالعه، از مطالعه خارج شدند. از این ۱۸ بیمار (۱۰۰٪)، به ترتیب ۱۱ (۶۱٪) و ۷ (۳۸٪) نفر مربوط به گروه کنترل و مداخله بودند. از ۱۱ بیمار (۱۰۰٪) خارج شده در گروه کنترل، ۲ (۱۸٪)، ۴ (۳۶٪)، ۲ (۱۸٪) و ۳ (۲۷٪) بیمار به ترتیب، به علت مرگ قبل از ۴۸ ساعت از زمان شروع اینتوباسیون، عدم رضایت قیم بیمار به ادامه شرکت در مطالعه، مدت اینتوباسیون کم‌تر از ۴۸ ساعت و به علت انتقال به مرکز

بیمارستان (مداخله:  $24/1 \pm 5/6$ ، کنترل:  $27/4 \pm 6/6$ ،  $p=0/041$ ) و تعداد بیماران مبتلا به اسهال ناشی از کلوستریدیوم دیفیسیل (مداخله:  $23/3\%$ )، کنترل:  $6\%$  ( $p=0/04$ ) به شکل معناداری در گروه پروبیوتیک کم‌تر از پلاسبو بود. هم‌چنین میانگین مدت زمان شروع اینتوباسیون تا ابتلا به VAP (مداخله:  $10/5 \pm 1/02$ ، کنترل:  $6/1 \pm 2/6$ ،  $p=0/008$ ) به شکل معناداری در گروه مداخله بیش‌تر از گروه کنترل به‌دست آمد (جدول ۲).

در رابطه با وضعیت بالینی بیماران نتایج نشان داد که، بهبودی کامل در گروه مداخله با  $83/3\%$  به شکل معناداری از گروه کنترل با  $46/6\%$  بیش‌تر است ( $p=0/003$ ) و عدم بهبودی با  $3/3\%$  در گروه مداخله به شکل معناداری کم‌تر از گروه کنترل با  $20\%$  است ( $p=0/04$ ) اگرچه فراوانی مرگ در گروه پروبیوتیک با  $2/2\%$  کم‌تر از پلاسبو با  $20\%$  بود ولی از نظر آماری تفاوت معناداری بین دو گروه مشاهده نشد ( $p=0/12$ ) (جدول ۲).

از ۱۲ مورد ( $100\%$ ) عارضه VAP در مجموع بیماران دو گروه، ۵ ( $41/6\%$ ) و ۷ ( $58/3\%$ ) عارضه به ترتیب، در بیماران گروه مداخله و کنترل رخ داده بود، که از این نظر تفاوت معناداری بین دو گروه وجود نداشت ( $p=0/58$ ). آبنسه ریوی و سپتی سمی هر دو با  $25\%$  فراوان‌ترین عوارض در مجموع بیماران بودند. فراوان‌ترین عوارض در گروه مداخله و کنترل به ترتیب مربوط به آبنسه ریوی با  $40\%$  و سپتی سمی با  $28/5\%$  بود (جدول ۳).

نتایج کشت نمونه خلط بیماران نشان داد که از میان ۲۲ سویه جدا شده، استاف اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus) با ۸ مورد ( $36/3\%$ ) فراوان‌ترین ارگانیزم جدا شده است و این ارگانیزم با ۳ ( $42/8\%$ ) و ۵ ( $33/3\%$ ) مورد به ترتیب، بیش‌ترین ارگانیزم جدا شده از خلط بیماران گروه مداخله و کنترل بود. اگرچه فراوانی MRSA و استاف اورئوس حساس به متی‌سیلین (Methicillin-Sensitive Staphylococcus aureus = MSSA) در گروه کنترل به ترتیب با  $62/5\%$  و

درمانی دیگر، از مطالعه خارج شدند. از ۷ بیمار ( $100\%$ ) خارج شده در گروه مداخله، به ترتیب ۳ ( $42/8\%$ )، ۳ ( $42/8\%$ ) و ۱ ( $14/2\%$ ) بیمار به علت وقوع مرگ قبل از ۴۸ ساعت، عدم رضایت و به علت انتقال به مرکز درمانی دیگر از مطالعه خارج شدند.

میانگین سنی، توزیع جنسی و اسکور آپاچی ۲، در مجموع ۶۰ بیمار تحت مطالعه به ترتیب،  $47/8 \pm 18/7$  سال، ۴۱ مرد ( $68/3\%$ )، ۱۹ زن ( $31/6\%$ ) و  $23/2 \pm 4/5$  بود.

اطلاعات مربوط به ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی بیماران بر اساس دو گروه مداخله و کنترل در جدول ۱ آمده است. توزیع سنی ( $p=0/78$ ) و جنسی ( $p=0/78$ )، بیماران در دو گروه مداخله و کنترل تفاوت معناداری نداشت. بیماران دو گروه از نظر میانگین اسکور آپاچی ۲ ( $p=0/65$ )، داشتن ریسک فاکتورهای ابتلا به VAP ( $p=0/56$ )= علل زمینه‌ای بستری در ICU ( $p=0/89$ )، داشتن پروتز دهانی ( $p=0/64$ ) و وضعیت بهداشتی دهان ( $p=0/3$ ) تفاوت معناداری نداشتند. (جدول ۱).

پیامد اولیه (Primary outcome) از ۶۰ بیمار تحت مطالعه در دو گروه، ۲۲ بیمار ( $36/6\%$ ) مبتلا به VAP شدند، که از این میزان به ترتیب ۷ ( $23/3\%$ ) و ۱۵ ( $50\%$ ) بیمار در گروه پروبیوتیک و کنترل قرار داشتند، که مشخص شد ابتلا به VAP در گروه پروبیوتیک به شکل معناداری کم‌تر از گروه کنترل است ( $p=0/03$ ).

پیامد ثانویه (secondary outcome) میانگین روزهای بستری در ICU، روزهای بستری در بیمارستان و مدت زمان اینتوباسیون تا ابتلا به VAP، در مجموع بیماران دو گروه، به ترتیب،  $15/9 \pm 5/9$  روز،  $25/8 \pm 6/3$  روز و  $7/3 \pm 3/01$  روز بود. فراوانی بهبودی کامل و مرگ در مجموع ۶۰ بیمار، ۳۹ ( $65\%$ ) و ۸ ( $13/3\%$ ) نفر، به‌دست آمد. اطلاعات مربوط به متغیرهای پیامد ثانویه بیماران بر اساس دو گروه، در جداول ۲ تا ۴، آمده است.

میانگین روزهای بستری در ICU (مداخله:  $14/2 \pm 4/7$ ، کنترل:  $17/6 \pm 6/5$ ،  $p=0/028$ ) روزهای بستری در

۷۵٪ بیش‌تر از گروه مداخله بود، با این حال این تفاوت از نظر آماری بین دو گروه معنادار نبود (MRSA:  $p=0/96$ ، MSSA:  $p=0/58$ ). هم‌چنین فراوانی هیچ کدام از سویه‌های دیگر ایزوله شده بین دو گروه مداخله و کنترل معنادار نبود (جدول ۴).

جدول ۱. ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی بیماران در دو گروه

متغیرها	گروه مداخله <sup>۱</sup> (تعداد: ۳۰ نفر)	گروه کنترل <sup>۲</sup> (تعداد: ۳۰ نفر)	p-value <sup>۳</sup>	
سن (میانگین $\pm$ SD) <sup>۴</sup>	۴۷/۴ $\pm$ ۱۸/۸	۴۸/۲ $\pm$ ۱۸/۹	۰/۸۷	
جنس (مرد/زن) (%)	۹/۲۱ (۳۰/۷۰)	۱۰/۲۰ (۳۳/۳/۶۶/۶)	۰/۷۸	
اسکور آپاچی ۲ (میانگین $\pm$ SD)	۲۲/۷ $\pm$ ۷/۵	۲۳/۷ $\pm$ ۸	۰/۴۵	
ریسک فاکتورهای VAP (%)	سیگار	(۲۳/۳)۷	(۳۰)۹	۰/۵۵
	COPD <sup>۵</sup>	(۲۰)۶	(۱۰)۳	۰/۲۷
	ترومای قفسه سینه	(۱۰)۳	(۶/۶)۲	۰/۶۴
	مراقبت پرستاری در خانه	(۳/۳)۱	(۳/۳)۱	۱/۰۰
	مصرف الکل	(۶/۶)۲	(۳/۳)۱	۰/۵۵
	تروما	(۳۰)۹	(۲۶/۶)۸	۰/۸۹
	علل تنفسی	(۲۰)۶	(۲۳/۳)۷	
علل قلبی	(۱۰)۳	(۱۳/۳)۴		
علل نورولوژی	(۲۰)۶	(۱۶/۶)۵		
علل گوارشی	(۶/۶)۲	(۱۳/۳)۴		
علل غددی	(۳/۳)۱	(۰)۰		
علل عفونی	(۱۰)۳	(۶/۶)۲		
پروتز دهانی (%)	(۱۰)۳	(۶/۶)۲	۰/۶۴	
بهداشت دهانی (ضعیف) (%)	(۹۰)۲۷	(۹۶/۶)۲۹	۰/۳	

<sup>۱</sup> گروه تحت درمان کمکی با پروبیوتیک، <sup>۲</sup> گروه تحت درمان کازرواتیو، <sup>۳</sup> p-value کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شده است، <sup>۴</sup> انحراف معیار، <sup>۵</sup> بیماری مزمن انسدادی ریوی، <sup>۶</sup> بخش مراقبت‌های ویژه

جدول ۲: پیامد ثانویه در دو گروه مداخله و کنترل

متغیرها	گروه مداخله (۳۰ نفر)	گروه کنترل (۳۰ نفر)	p-value	
مدت زمان و نتیلاسیون مکانیکی (میانگین $\pm$ SD)	۱۶/۰۶ $\pm$ ۴/۸۱	۲۰/۲۶ $\pm$ ۶/۰۵	۰/۶۴	
روزهای بستری در ICU (میانگین $\pm$ SD)	۱۴/۲ $\pm$ ۴/۷	۱۷/۶ $\pm$ ۶/۵	۰/۰۲۸	
روزهای بستری در بیمارستان (میانگین $\pm$ SD)	۲۴/۱ $\pm$ ۵/۶	۲۷/۴ $\pm$ ۶/۶	۰/۰۴۱	
مدت زمان از اینتوباسیون تا ابتلا به VAP (میانگین $\pm$ SD) (مداخله: ۷ نفر، کنترل: ۱۵ نفر)	۱۰/۵ $\pm$ ۱/۲	۶/۱ $\pm$ ۲/۶	۰/۰۰۸	
اسهال ناشی از ICU (%)	(۵۰)۱۵	(۵۶/۶)۱۷	۰/۶	
اسهال ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل (%)	(۳/۳)۱	(۲۰)۶	۰/۰۴	
روزهای اسهال ناشی از ICU (میانگین $\pm$ SD) (مداخله: ۱۵ نفر، کنترل: ۱۷ نفر)	۳/۴ $\pm$ ۱/۲	۳/۰۶ $\pm$ ۰/۹	۰/۳۹	
روزهای اسهال ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل (میانگین $\pm$ SD) (مداخله: ۱ نفر، کنترل: ۶ نفر)	۵	۷/۱ $\pm$ ۱/۷	۰/۲۹	
بهبود بالینی بیماران (%)	بهبودی کامل	(۸۳/۳)۲۵	(۴۶/۶)۱۴	۰/۰۰۳
	بهبودی نسبی	(۶/۶)۲	(۱۳/۳)۴	۰/۳۸
	عدم بهبودی	(۳/۳)۱	(۲۰)۶	۰/۰۴
	مرگ	(۲/۲)۲	(۲۰)۶	۰/۱۲

جدول ۳. فراوانی عوارض VAP در بیماران دو گروه

عوارض	گروه مداخله تعداد (%)	گروه کنترل تعداد (%)	مجموع (۱۲ عارضه) تعداد (۱۰۰٪)	p-value
آمفیژم	۱ (۵۰٪)	۱ (۵۰٪)	۲	
آیسه ریوی	۲ (۶۶/۶٪)	۱ (۳۳/۳٪)	۳	
پنومونی نکروزان	۰ (۰٪)	۱ (۱۰۰٪)	۱	
افیوژن پلورال	۰ (۰٪)	۱ (۱۰۰٪)	۱	۰/۵۸
سیتی سمی	۱ (۳۳/۳٪)	۲ (۶۶/۶٪)	۳	
پریکاردیت	۱ (۱۰۰٪)	۰ (۰٪)	۱	
پاراپنومونیک افیوژن	۰ (۰٪)	۱ (۱۰۰٪)	۱	
اندوکاردیت	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	۰	

جدول ۴. نتایج میکروبیولوژی نمونه خلط بیماران در دو گروه

نوع میکروارگانیسم	گروه مداخله تعداد (%)	گروه کنترل تعداد (%)	مجموع (۲۲ نمونه) تعداد (۱۰۰٪)	p-value
<sup>۱</sup> MRSA	۳ (۳۷/۵٪)	۵ (۶۲/۵٪)	۸	۰/۹۶
<sup>۲</sup> MSSA	۱ (۲۵٪)	۳ (۷۵٪)	۴	۰/۵۸
استرپتوکوک	۱ (۱۰۰٪)	۰ (۰٪)	۱	۰/۱۷
سودومونا	۰ (۰٪)	۲ (۱۰۰٪)	۲	۰/۲۵
انتروباکتریاسه	۱ (۵۰٪)	۱ (۵۰٪)	۲	۱/۰۰
سایر <sup>۳</sup>	۱ (۲۰٪)	۴ (۸۰٪)	۵	>۰/۰۵

<sup>۱</sup> استاف اورئوس مقاوم به متی سیلین، <sup>۲</sup> استاف اورئوس حساس به متی سیلین، <sup>۳</sup> هموفیلوس، پروتوس، سراسیا و مخمر، <sup>۴</sup> p-value هر ارگانیسم به تنهایی

## بحث و نتیجه گیری

بر اساس مطالعه ما، استفاده از پروبیوتیک می تواند موجب کاهش معنادار فراوانی ابتلا به VAP، دیرتر مبتلا شدن به VAP و افزایش موارد بهبودی کامل در صورت ابتلا به VAP شود. همچنین نتایج ما نشان داد که بروز برخی عوارض بستری در ICU مانند اسهال ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل و همچنین مدت زمان بستری در ICU و مدت زمان بستری در بیمارستان در گروه تحت درمان کمکی با پروبیوتیک کم تر از گروه کنترل است. فراوانی عوارض VAP، در گروه مصرف کننده پروبیوتیک تفاوتی با گروه پلاسبو نداشت. همچنین اگرچه فراوانی میکروارگانیسم های جدا شده از نمونه خلط بیماران در دو گروه تفاوت معناداری نداشت ولی جدا شدن MRSA به عنوان فراوان ترین ارگانیسم ایزوله شده از نمونه خلط بیماران، نشان از بروز نگران کننده ارگانیسم های مقاوم در ICU مرکز درمانی تحت مطالعه دارد.

۵ مطالعه ی بالینی، در بین سال های ۲۰۰۶ تا ۲۰۰۹ توسط Knight DJ و همکاران در [۳۲]، Forestier C و همکاران در [۳۳]، Klarin B و همکاران در [۳۴]، Spindler-Vesel A و همکاران در [۳۵] و Kotzampassi K و همکاران در [۳۶] با هدف بررسی تاثیر درمان با پروبیوتیک در جلوگیری از ابتلا به VAP انجام شد. میانگین حجم نمونه این مطالعات ۱۵۹ بیمار (با رنج ۵۰ تا ۳۰۰ بیمار) بود. ۳ تا از این مطالعات Double blind [۳۴،۳۶،۳۲] و ۴ مطالعه Single center data [۳۴،۳۶،۳۲] بودند. اگرچه ۴ تا از این ۵ مطالعه، کاهش فراوانی VAP را در گروه بیماران تحت درمان کمکی با پروبیوتیک ذکر کردند ولی تنها در ۲ تا از این مطالعات کاهش فراوانی VAP معنادار بود [۳۵،۳۶]. اگرچه این مطالعات تفاوت معناداری از نظر فاکتورهای ورود، جمعیت مورد مطالعه، نوع پروبیوتیک های مورد استفاده، دوز پروبیوتیک و از همه مهم تر کرایتریاهای

جلوگیری از ابتلا به VAP، انجام شده بود را مورد متآنالیز قرار دادند. در این متآنالیز که شامل ۵ مقاله و ۸۴۴ بیمار بود، ۴۲۳ و ۴۲۱ بیمار به ترتیب در گروه پروبیوتیک و کنترل قرار داشتند. اکثر نتایج این متآنالیز برخلاف نتایج ما و متآنالیز Siempos II [۳۷]، بود. در رابطه با فراوانی VAP، مشخص شد که اگرچه نتایج مطالعات حاضر در متآنالیز نشان‌دهنده‌ی کاهش فراوانی VAP در گروه پروبیوتیک در مقایسه با کنترل است، ولی تفاوت فراوانی VAP در مجموع ۵ مطالعه معنادار نبود. همچنین، بین فراوانی مرگ بیماران و مدت زمان بستری در ICU و در بیمارستان تفاوت معناداری بین دو گروه وجود نداشت.

فراوانی کولونیزاسیون سودومونا در نمونه مجاری هوایی در متآنالیزهای Wang J [۳۸] و Siempos II [۳۷] و در مطالعه‌ی Morrow LE [۱۵] به شکل معناداری در گروه پروبیوتیک کم‌تر از کنترل بود. در مطالعه ما نیز فراوانی سودومونا در گروه مداخله کم‌تر از پلاسبو بود ولی این تفاوت معنادار نبود، که نبود تفاوت معنادار می‌تواند به علت حجم نمونه‌ی کم در مطالعه‌ی ما در مقایسه با مطالعات مشابه باشد. مطالعه‌ی ما محدودیت‌هایی داشت.

(۱) حجم نمونه پایین در مطالعه‌ی ما نسبت به مطالعات مشابه به علت عدم وجود تخت کافی در ICUهای بیمارستان و از آن مهم‌تر عدم رضایت قیّم بیماران برای شرکت بیمار در مطالعه (به علت بد حال بودن بیمار) بود، که همین مورد منجر به عدم ورود ۵۲ بیمار واجد شرایط مطالعه، به مطالعه شده بود. در این راستا به نظر می‌رسد که یکی از علل تفاوت فراوانی متغیرها، میان مطالعه ما و مطالعات مشابه، به خصوص با مطالعه‌ی Morrow LE [۱۵] همین حجم نمونه پایین باشد.

(۲) بالا بودن میانگین اسکور آپاچی ۲ (۲۳/۲) و مدت زمان ونتیلاسیون مکانیکی (۱۸/۱۶ روز) در بیماران ما، نشان‌دهنده این است که ما در مطالعه حاضر با بیماران بستری در ICU، با ریسک بالا برای ابتلا به VAP روبرو بودیم. ما در کرایتریا‌های ورود به مطالعه بیمارانی را وارد مطالعه کردیم که به احتمال بسیار زیاد قرار بود بیش از ۷۲ ساعت تحت

تشخیصی ابتلا به VAP داشتند، با این حال، Siempos II و همکاران [۳۷]، در سال ۲۰۱۰، این ۵ مطالعه را با متآنالیز ترکیب کردند و نشان دادند که استفاده از پروبیوتیک باعث کاهش ۳۹ درصدی در ابتلا به VAP می‌شود. همچنین بر اساس این متآنالیز، فراوانی VAP و مدت زمان اقامت در ICU در گروه پروبیوتیک به شکل معناداری کم‌تر از گروه کنترل است، ولی میزان مرگ بیماران در ICU و بخش‌های دیگر بیمارستان و ابتلا به اسهال بین دو گروه تفاوت معنادار ندارد.

Morrow LE و همکاران [۱۵]، در سال ۲۰۱۰، در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی و با حضور ۶۸ و ۷۰ بیمار تحت ونتیلاسیون مکانیکی به ترتیب در ۲ گروه مداخله و کنترل، تاثیر درمان پروبیوتیک با پروبیوتیک را در ابتلا به VAP و سایر شرایط بالینی وابسته به آن بررسی کردند. در این مطالعه، مشابه با نتایج ما فراوانی VAP و اسهال ناشی از کلسترییدیوم دیفیسیل در گروه مداخله به شکل معناداری کم‌تر از گروه پلاسبو بود. (VAP: ۱۹/۱٪ در مداخله در مقابل ۴۰٪ در گروه پلاسبو، اسهال: ۵/۸٪ در مداخله در مقابل ۱۸/۶٪ در گروه پلاسبو) نتایج این مطالعه در رابطه با میانگین روزهای بستری در ICU و بستری در بیمارستان که تفاوت معناداری بین دو گروه نداشت با تفاوت معنادار در مطالعه ما، متفاوت بود. با این حال تفاوت در رابطه با میزان مرگ (مداخله: ۱۷/۶٪، پلاسبو: ۲۱/۴٪)، میانگین روزهای اسهال ناشی از کلسترییدیوم دیفیسیل و روزهای مبتلا به اسهال مرتبط با ICU، همانند مطالعه ما بین دو گروه معنادار نبود. فراوان‌ترین میکروارگانیسم جداشده از ترشحات تنفسی بیماران برخلاف مطالعه ما، MSSA بود، با این حال مشابه با نتایج ما، فراوانی MRSA در گروه پروبیوتیک کم‌تر از گروه پلاسبو بود.

Wang J و همکاران [۳۸]، در سال ۲۰۱۳، مطالعه‌ی Morrow LE [۱۵] را با ۴ مطالعه‌ی بالینی دیگر که توسط Barraud D در ۲۰۱۰ [۳۹]، Giamarellos-Bourboulis EJ در ۲۰۰۹ [۴۰]، Knight DJ در ۲۰۰۹ [۳۲] و Forestier C در ۲۰۰۸ [۳۳]، در رابطه با استفاده از پروبیوتیک در



به انواع مختلف پروبیوتیک و با در نظر گرفتن عوارض احتمالی هر کدام از آنها، مفید به نظر می‌رسد.

به عنوان نتیجه‌گیری، اگرچه تاکنون مطالعات بالینی زیادی در رابطه با بررسی تاثیر درمان کمکی با پروبیوتیک در جلوگیری از ابتلا به VAP انجام شده است، ولی به علت تفاوت ساختاری و تفاوت در نتایج مطالعات به خصوص تفاوت در نتایج متاآنالیزها و عدم شواهد کافی در زمینه تاثیر پروبیوتیک بر روی برخی فاکتورهای بالینی مانند عوارض VAP (که در مطالعه حاضر به آن پرداخته شد) انجام مطالعات آینده با حجم نمونه بالا، بررسی جمعیت‌های مختلف ICU (از نظر ریسک ابتلا به VAP) و در نظر گرفتن فاکتورهای بالینی بیش‌تر، پیشنهاد می‌شود.

پروبیوتیک می‌تواند در پیشگیری از ابتلا به VAP، ابتلای دیرتر به VAP و افزایش درصد بهبودی کامل در صورت ابتلا به VAP، در بیماران با ریسک بالای ابتلا به VAP بستری در ICU موثر باشد. در نتیجه، استفاده از این درمان، در بیماران کاندید اینتوباسیون طولانی مدت توصیه می‌گردد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله مستخرج از طرح تحقیقاتی مصوب شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک به شماره ۹۰۱ می‌باشد که نویسندگان مقاله از همکاری شورای پژوهشی دانشگاه، به عنوان تامین کننده مالی و تدارکاتی کار و بیمارانی که ما را در انجام این پژوهش یاری کردند، صمیمانه تقدیر و سپاس به عمل می‌آورد.

### منابع

[1] Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, Kollef MH. VAP outcomes scientific advisory group. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002; 122: 2115-2121.

[2] Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998; 129: 433-440.

[3] American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated and

ونتیلیسیون مکانیکی قرار بگیرند و در واقع بیماران ما، بیماران بسیار بدحالی بودند، از این جهت بیمارانی که در نهایت مورد آنالیز قرار گرفتند به این علت دارای میانگین آپاچی ۲ و مدت زمان ونتیلیسیون بالا و در نتیجه افراد با ریسک بالا برای ابتلا به VAP بودند. البته این مسئله اجتناب‌ناپذیر بود چرا که بیماران با مدت زمان ونتیلیسیون کم‌تر از ۴۸ ساعت نمی‌توانستند در کاتگوری ابتلا به VAP قرار بگیرند [۱۵] این مسئله به همراه وجود معیارهای خروج وسیع در مطالعه، نشان می‌دهد که نتایج این مطالعه قابل انتصاب به کلیه بیماران بستری در ICU نمی‌باشد و در واقع نتایج این مطالعه برای بیماران بستری در ICU با ریسک بالای ابتلا به VAP قابل تفسیر است.

(۳) از آنجا که تمرکز مطالعه‌ی ما بررسی تاثیر پروبیوتیک بر روی فاکتورهای بالینی بیماران بود، در مطالعه‌ی حاضر، پاتوزن‌های حاصل از نمونه‌های سواب دهانی و آسپیراسیون معده، بین دو گروه مقایسه نشد. از آنجا که یکی از فرضیه‌های تاثیر پروبیوتیک در پیشگیری از VAP اصلاح میکروارگانسیم‌های اوروفارنکس است انجام این کار در مطالعات آینده در جهت تقویت نتیجه‌گیری پیشنهاد می‌شود.

یکی از نکات اختلاف میان مطالعات، استفاده از انواع مختلف پروبیوتیک است. ما در مطالعه‌ی خود همانند *Morrow LE [۱۵]*، از *rhamnosus GG Lactobacillus* به عنوان پروبیوتیک استفاده کردیم. در حالی که، *Knight DJ [۳۲]* از *2000 FORTE Synbiotic B و Klarin [۳۴]* از *Lactobacillus plantorum 299 (LP 299)* به عنوان پروبیوتیک استفاده کرده بودند. در حال حاضر به علت کمبود شواهد، رابطه میان نوع پروبیوتیک و ابتلا به VAP و سایر فاکتورهای بالینی وابسته به آن مشخص نیست. [۱۵] با توجه به وقوع برخی عفونت‌های ایاتروژنیک ناشی از پروبیوتیک و هم‌چنین بروز عوارض حادث‌تر ذکر شده در برخی مطالعات [۴۱]، انجام مطالعات آینده با هدف تفسیر پاسخی درمانی VAP

- [20] Chapat L, Chemin K, Dubois B, Bourdet-Sicard R, Kaiserlian D. Lactobacillus casei reduces CD8+ T cell-mediated skin inflammation. *Eur J Immunol* 2004; 34: 2520-2528.
- [21] Isolauri E, Sutas Y, Kanaanpaa P, Arvilommi J, Salminen S. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 444S-450S.
- [22] Walker WA. Mechanisms of action of probiotics. *Clin Infect Dis* 2008; 46: S87-S91.
- [23] Pitsouni E, Alexious V, Saridakis V, Peppas G, Falagas M. Does the use of probiotics/synbiotics prevent postoperative infections in patients undergoing abdominal surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pharmacol* 2009; 65: 561-570.
- [24] Knight DJ, Gardiner D, Banks A, Snape SE, Weston VC, Bengmark S, Girling KJ. Effect of synbiotic therapy on the incidence of ventilator associated pneumonia in critically ill patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med* 2009; 35: 854-861.
- [25] van Santvoort HC, Besselink MG, Timmerman HM, van Minnen LP, Akkermans LM, Gooszen HG. Probiotics in surgery. *Surgery* 2008; 143: 1-7.
- [26] Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Schiller RA, Langrehr JM, Jonas S, et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation: a randomized, double-blind trial. *Am J Transplant* 2005; 5: 125-130.
- [27] Falcao de Arruda IS, de Aguiar-Nascimento JE. Benefits of early enteral nutrition with glutamine and probiotics in brain injury patients. *Clin Sci* 2004; 106: 287-292.
- [28] Gluck U, Gebbers JO. Ingested probiotics reduce nasal colonization with pathogenic bacteria (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, and  $\beta$ -hemolytic streptococci). *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 517-520.
- [29] Hatakka K, Savilahti E, Ponka A, Meurman JH, Poussa T, Nase L, et al. Effect of long-term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ* 2001; 322: 1327-1329.
- [30] Brandtzaeg P. Humoral immune response patterns of human mucosae: induction and relation to bacterial respiratory tract infections. *J Infect Dis* 1992; 165: S167-S176.
- [31] Knight DJ, Gardiner D, Banks A, Snape SE, Weston VC, Bengmark S, Girling KJ. Effect of synbiotic therapy on the incidence of ventilator associated pneumonia in critically ill patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med*. 2009; 35: 854-861.
- [32] Knight DJ, Gardiner D, Banks A, Snape SE, Weston VC, Bengmark S, Girling KJ. Effect of synbiotic therapy on the incidence of ventilator associated pneumonia in critically ill patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med* 2009; 35: 854-861.
- [33] Forestier C, Guelon D, Cluytens V, Gillart T, Sirot J, De Champs C. Oral probiotic and prevention of *Pseudomonas aeruginosa* infections: a randomized, double-blind, placebo controlled pilot study in intensive care unit patients. *Crit Care* 2008; 12: R69.
- [34] Klarin B, Molin G, Jeppsson B, Larsson A. Use of the probiotic *Lactobacillus plantarum* 299 to reduce pathogenic bacteria in the oropharynx of intubated patients: a randomised controlled open pilot study. *Crit Care* 2008; 12: R136.
- [35] Spindler-Vesel A, Bengmark S, Vovk I, Cerovic O, Kompan L. Synbiotics, prebiotics, glutamine, or peptide healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.
- [4] Ibrahim EH, Tracy L, Hill C, Fraser VJ, Kollef MH. The occurrence of ventilator-associated pneumonia in a community hospital: risk factors and clinical outcomes. *Chest* 2001; 120: 555-561.
- [5] Kollef MH. What is ventilator-associated pneumonia and why is it important? *Respir Care* 2005; 50: 714-721.
- [6] Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of healthcare-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest* 2005; 128: 3854-3862.
- [7] Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States: National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999; 27: 887-892.
- [8] Kollef MH. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32: 1396-1405.
- [9] Craven DE. Preventing ventilator-associated pneumonia in adults: sowing seeds of change. *Chest* 2006; 130: 251-260.
- [10] Cook D. Ventilator associated pneumonia: perspectives on the burden of illness. *Intensive Care Med* 2000; 26: S31-S37.
- [11] Dodek P, Keenan S, Cook D, Heyland D, Jacka M, Hand L, et al. Canadian critical care trials Group. Canadian critical care society. evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 2004; 141: 305-313.
- [12] Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53: 1-36.
- [13] Babcock HM, Zack JE, Garrison T, Trovillion E, Jones M, Fraser VJ, Kollef MH. An educational intervention to reduce ventilator-associated pneumonia in an integrated health system: a comparison of effects. *Chest* 2004; 125: 2224-2231.
- [14] Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, Veremakis C, Kerr KM, Margolis BD, et al. NASCENT Investigation Group. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 805-813.
- [15] 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: 1058-1064.
- [16] Guidelines for the evaluation of probiotics in food: report of a joint FAO/WHO working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food (accessed October 3, 2009) Available from: [http://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/en/probiotic\\_guidelines.pdf](http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf)
- [17] Ghosh S, van Heel D, Playford RJ. Probiotics in inflammatory bowel disease: it is all gut flora modulation? *Gut* 2004; 53: 620-622.
- [18] McNaught CE, Woodcock NP, MacFie J, Mitchell CJ. A prospective randomized study of the probiotic *Lactobacillus plantarum* 299V on indices of gut barrier function in elective surgical patients. *Gut* 2002; 51: 827-831.
- [19] van der Kleij D, Latz E, Brouwers JF, Kruize YC, Schmitz M, Kurt-Jones EA, et al. A novel host-parasite lipid cross-talk: schistosomal lysyl-phosphatidylserine activates toll-like receptor 2 and affects immune polarization. *J Biol Chem* 2002; 277: 48122-48129.

quality randomized controlled trials. PLoS One 2013; 8: e83934.

[39] Barraud D, Blard C, Hein F, Marçon O, Cravoisy A, et al. Probiotics in the critically ill patient: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. Intensive Care Med 2010; 36: 1540-1547.

[40] Giamarellos-Bourboulis EJ, Bengmark S, Kanellakopoulou K, Kotzampassi K. Pro- and synbiotics to control inflammation and infection in patients with multiple injuries. J Trauma 2009; 67: 815-821.

[41] The Editors of the Lancet. Expression of concern: probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2010; 375: 875-876.

in early enteral nutrition: a randomized study in trauma patients. J Parenter Enteral Nutr 2007; 31: 119-126.

[36] Kotzampassi K, Giamarellos-Bourboulis EJ, Voudouris A, Kazamanias P, Eleftheriadis E. Benefits of a synbiotic formula (Synbiotic 2000Forte) in critically ill trauma patients: early results of a randomized controlled trial. World J Surg 2006; 30: 1848-1855.

[37] 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: 954-962.

[38] Wang J, Liu KX, Ariani F, Tao LL, Zhang J, Qu JM. Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of high-

## Probiotic effects in prevention from ventilator-associated pneumonia

Nader Zarinfar (M.D)<sup>1</sup>, Mojtaba Sharafkhah (M.D Student)<sup>\*2</sup>, Mohammad Amiri (M.D)<sup>3</sup>, Mohammad Rafeie (Ph.D)<sup>4</sup>

1 – Dept. of Infectious Disease, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

2 - Students Research Committee, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

3 – Dept. of Emergency Medicine, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

4 – Dept. of Biostatistics and Epidemiology, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

(Received: 5 Dec 2014; Accepted: 8 Feb 2016)

**Introduction:** Regarding the role of probiotics in the balance of aerodigestive microorganism in the digestive system and the central role of bacteria colonization in the pathogenesis of ventilator associated pneumonia (VAP), the propose of this study was to investigate the effect of probiotics in prevention from ventilation associated pneumonia in ICU patients, who were undergoing mechanical ventilation with high risk for VAP.

**Materials and Methods:** Patients (n=60) hospitalized at ICU of Valiasr Hospital, Arak, Iran participated in a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Patients were randomly divided into two groups (intervention and placebo). Intervention group received *Lactobacillus rhamnosus* Gagavage three times a day in addition to a routine care. Control group received placebo in addition to a routine care. Demographic and clinical data were recorded and clinical response to primary outcome (prevalence of VAP) and secondary (other clinical factors) was interpreted. Data were analyzed in SPSS 18, using student t-test and chi-square.

**Results:** Twenty two patients (36.6%) were diagnosed with VAP, of which, 7 (23.3%), and 15 (50%) patients were in the probiotic and control groups, respectively. ( $p=0.03$ ). The average of days spent in ICU (intervention:  $14.2\pm 4.7$  vs control:  $17.6\pm 6.5$ ,  $p=0.028$ ), hospitalization (intervention:  $24.1\pm 5.6$  vs control:  $27.4\pm 6.6$ ,  $p=0.041$ ), and number of patients with diarrhea caused by *Clostridium difficile* (intervention: 1(23.3%) vs control: 6 (20%),  $p=0.04$ ), were significantly lower in the probiotic group than the placebo group. The mean of intubation time till receiving VAP (intervention:  $10.5\pm 1.02$  vs Control:  $6.1\pm 2.6$ ,  $p=0.008$ ) and full recovery (intervention: 25 (83.3%) vs control: 14(46.6),  $p=0.028$ ) were significantly higher in the intervention than the control group.

**Conclusion:** These findings successfully presented that probiotics could effectively protect from VAP in a selected, high-risk ICU patients. As a result, the use of this therapy, in patients undergoing long-term intubation is recommended.

**Keywords:** Probiotics, Ventilator-Associated Pneumonia, *Lactobacillus*, *Clostridium Difficile*

\* Corresponding author. Tel: +98 9119180298

sharafkhah@arakmu.ac.ir