

REVIEW ARTICLE

Open Access

클로르헥시딘 구강간호법이 인공호흡기 관련 폐렴 발생률과 사망률에 미치는 효과: 체계적 문헌고찰 및 메타분석

김남영¹ · 류세양² · 김윤희³호남대학교 간호학과 조교수¹, 국립목포대학교 간호학과 교수², 국립목포대학교 간호학과 부교수³

Effects of Oral Care Using Chlorhexidine Gluconate on Ventilator-associated Pneumonia and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis

Kim, Nam Young¹ · Ryu, Seang² · Kim, Yun-Hee³¹Assistant Professor, Department of Nursing, Honam University, Gwangju, Korea²Professor, Department of Nursing, Mokpo National University, Muan, Korea³Associate Professor, Department of Nursing, Mokpo National University, Muan, Korea

Purpose: This review aimed to determine the effectiveness of oral care using Chlorhexidine Gluconate (CHX) in Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) in the intensive care unit. **Methods:** An electronic databases search was conducted with Ovid-MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, CINAHL and four domestic databases from July 10 to 16, 2018. Two reviewers independently selected the studies; three reviewers assessed their methodological quality and extracted relevant data. We conducted a meta-analysis of the effect of CHX oral care versus placebo using the Review Manager 5.3 software program and summarized the results of intervention from the included studies. **Results:** Of the 512 articles identified, 17 randomized controlled trials met the inclusion criteria for review. The incidence of VAP differed significantly between the CHX and placebo groups (Relative Risk [RR]=0.72, 95% Confidence Interval [CI]=0.63~0.84). The pooled effects of oral care using 0.12% CHX were RR=0.65 (95% CI=0.52~0.80) and RR=0.68 (95% CI=0.54~0.86) using CHX solution, which were statistically significant. When CHX oral care was performed three times a day, the size of the effect was statistically significant (RR=0.63, 95% CI=0.40~0.99). There was no significant difference in mortality between the CHX oral care and placebo groups (RR=1.08, 95% CI=0.94~1.28). **Conclusion:** This review provides evidence that performing oral care using a 0.12% CHX solution three times a day could decrease the incidence of VAP. For improving the quality of nursing practice, the results of this review should be used as the basis for the oral care evidence-based practice guidelines for critical patients.

Key Words: Critical illness; Pneumonia; Oral hygiene; Chlorhexidine; Meta-analysis

서론

1. 연구의 필요성

중환자실에 입원한 환자들은 치료를 위해 다양한 침습적 장

치를 몸에 부착하게 되고, 기저질환을 치료하는 과정에서 전신쇠약과 면역저하로 의료 관련감염에 노출될 위험성이 높아진다[1]. 전국의료 관련감염감시체계(Korean National Health-care-associated Infections Surveillance System, KONIS)는 2006년부터 시작된 우리나라의 대표적인 의료감시체계로, 전

주요어: 중환자, 폐렴, 구강간호, 클로르헥시딘, 메타분석

Corresponding author: Kim, Yun-Hee <https://orcid.org/0000-0002-4024-9455>

Department of Nursing, Mokpo National University, 1666 Yeongsan-ro, Cheonggye-myeon, Muan 58554, Korea.

Tel: +82-61-450-6291, Fax: +82-61-450-2679, E-mail: kimyunhee@mokpo.ac.kr

Received: Jan 2, 2019 / Revised: Jan 31, 2019 / Accepted: Feb 22, 2019

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

국 중환자실에서 발생하는 의료 관련감염 현황을 매년 발표하고 있으며, 2015년부터 2016년까지 1년 동안 중환자실에서 발생한 의료 관련감염의 25.1%가 폐렴이었다. 특히, 폐렴 중 59.5%는 인공호흡기 관련 폐렴(Ventilator-Associated Pneumonia, VAP)으로 보고되었다[2]. VAP는 인공호흡기를 적용받은 대상자에게서 최소 48시간 이후에 발생하는 폐렴을 말하는데[3] 중환자에게 VAP이 발생하게 되면 입원일수와 의료비용 및 사망률이 증가하는 등 중환자에게 심각한 결과를 초래하게 된다[4,5].

VAP이 발생하는 원인은 여러 가지가 있으나 VAP 환자의 약 76%에서 구강과 폐에서 발견된 균이 같았음이 보고되면서, VAP의 주된 원인으로 구강 내 균의 집락 화가 제시되고 있다[6]. 기관내관을 통해 인공호흡기를 적용받는 대상자는 구강건조가 심해지고, 호흡기나 구강에 물리적 손상위험이 증가하게 된다. 또한 기관내관을 가진 환자들 경우 기관내관이 없는 환자에 비해 구강간호법이 어려워 VAP에 노출될 위험이 증가하게 된다[7,8]. 즉, 구강 내 세균의 수를 줄여주는 것은 폐에서 균이 집락 하는 것을 예방하는 방법이 되므로[5], 효과적인 구강간호법이 VAP 예방에 중요하다.

임상현장에서는 VAP 예방을 위한 구강간호법으로 주로 항균작용이 있는 구강함수액이 사용되고 있다. 이 중 클로르헥시딘은 안전하고 효율적이며, 항균제에 대한 내성이 비교적 적게 생겨 가장 매력적인 구강함수액으로 제시되고 있다[9], 특히, 2007년과 2011년에 클로르헥시딘을 사용한 구강간호가 중환자의 VAP 발생을 낮추는데 효과가 있다는 체계적 문헌고찰[10,11]이 발표된 후, 임상실무현장에서 클로르헥시딘이 중환자의 구강간호에 보다 많이 사용되었다[12]. 하지만 2014년과 2016년 인공호흡기를 적용받는 중환자를 대상으로 클로르헥시딘 구강간호가 VAP 발생률에 주는 영향을 보고한 두 편의 체계적 문헌고찰에서는 상반된 결과를 제시하였다. 2014년에 발표된 체계적 문헌고찰[9]에서는 클로르헥시딘 구강간호는 심장수술 환자의 VAP 발생률은 낮추지만, 다른 질환을 가진 중환자에게는 효과가 없는 것으로 보고하였다. 2016년에 Hua 등[3]이 중환자실에 입원한 소아 환자와 성인 환자를 대상으로 Cochrane review를 통해 발표한 체계적 문헌고찰 및 메타분석에서는 클로르헥시딘을 사용한 구강간호법은 플라시보나 일반적 구강간호를 시행한 군보다 VAP 발생을 줄이는 것에 강한 근거가 있었다고 보고하였다.

연구결과의 양적합성인 메타분석을 시행할 때 분석대상은 문이 동일한 처치, 동일한 환자군, 동일한 결과를 측정하고 있을 때 각 논문들 간의 이질성이 낮아져 메타분석 결과가 더 명확해 질 수 있다[13]. 그러나 선행 체계적 문헌고찰[3,9]에서는

기관내관을 삽입하지 않고 인공호흡기 관리를 받은 중환자를 대상으로 한 연구도 메타분석에 포함하고 있었으며, 연구대상자도 성인과 소아를 모두 포함하고 있었다. 중환자의 경우 후두에 집락된 균이 기관내관을 통해 직접 폐 속으로 들어갈 수 있어[5], VAP 발생률이 기관내관을 삽관되지 않은 환자보다 6배에서 21배까지 높은 것으로 보고되고 있다[14]. 따라서 기관내관을 삽입하여 인공호흡기 간호를 받은 성인 중환자를 대상으로 클로르헥시딘 구강간호가 VAP 예방과 사망률에 어떠한 영향을 주는지 분석한 무작위 대조연구(Randomized Controlled Trial, RCT)를 자료로 선정하여 체계적 문헌고찰과 메타분석을 시행할 필요가 있다.

한편, 클로르헥시딘 구강간호가 VAP 발생을 줄이는데 효과적이라고 보고한 선행 체계적 문헌고찰[3,10,11]에 포함된 무작위 대조연구들은 각기 다른 농도와 유형의 클로르헥시딘이 사용되었으며, 하루에 적용하는 횟수들도 1회에서 4회까지 다양하였으나, 클로르헥시딘의 농도, 유형, 적용횟수에 따른 VAP 예방효과에 초점을 둔 체계적 문헌고찰은 찾기 어려웠다. 미국중환자간호협회[7]에서도 중환자의 VAP 예방을 위해 구강간호를 할 때 클로르헥시딘을 사용할 것을 권고하였고, 캐나다 중환자학회에서도 클로르헥시딘 사용을 권고하였으나[15], 구체적인 용액농도나 제제 유형 등은 명확히 제시되지 않고 있어, 임상에 적용하기 위해서는 VAP 예방에 효과적인 클로르헥시딘 농도나 제제유형, 적용횟수 등을 체계적 문헌고찰을 통해 제시할 필요가 있다.

국내에서 중환자실 간호사를 대상으로 기관 내 삽관 환자에 대한 구강간호 실태를 조사한 연구결과에서 기관삽관 환자 구강간호용액으로 클로르헥시딘을 가장 많이 사용하고 있었으나, 간호사들은 클로르헥시딘의 장단점이나, 하루 적용 횟수, 농도 등에 대해 정확히 알지 못한다고 보고하였다[16]. 따라서 간호사들이 임상에서 활용할 수 있도록 클로르헥시딘 구강간호방법에 대해 선행연구결과를 통합적으로 분석하여 구체적이면서도 명확한 구강간호법을 제시할 필요가 있다. 이를 위해 본 연구에서는 기관내관을 통해 인공호흡기를 적용받는 중환자를 대상으로 클로르헥시딘 구강간호를 시행한 RCT를 체계적으로 고찰하고 메타분석 함으로서 클로르헥시딘 구강간호가 중환자의 VAP 예방에 효과가 있는지를 확인하고자 한다.

2. 연구목적

본 연구의 목적은 중환자실에서 기관내관을 통해 인공호흡기를 적용받은 환자를 대상으로 VAP 발생을 줄이기 위해 클로

르헥시딘 구강간호를 수행한 후, 그 효과를 보고한 국내·외 RCT를 체계적으로 검토하고, 클로르헥시딘 구강간호가 중환자의 VAP 발생률과 사망률에 미치는 효과크기를 산출하여 통계적 유의성을 검증하기 위함이다.

연구 방법

1. 연구설계

본 연구는 클로르헥시딘 구강간호법이 중환자의 VAP 발생률과 사망률에 미치는 효과를 검증한 RCT 결과의 통합 및 분석을 통해 효과크기를 확인하기 위한 체계적 문헌고찰 및 메타분석 연구이다.

2. 자료선정기준 및 배제기준

1) 선정기준

본 연구의 자료선정기준을 PICOS-SD (Participants, Intervention, Comparison, Outcome, Setting, Study design) 형식에 따라 제시하면 다음과 같다. (1) 연구대상은 중환자실에 입원하여 최소 24시간 이상 인공호흡기를 적용하고 인공호흡기 적용 전 호흡기계 감염이 없었던 만 19세 이상의 환자이다. (2) 중재는 인공호흡기 적용 환자에게 시행한 클로르헥시딘 구강간호를 대상으로 하였으며, 구강간호 횟수, 클로르헥시딘 농도, 클로르헥시딘 유형에는 제한을 두지 않았다. (3) 비교대상은 위약과 일반구강간호, 멸균증류수, 생리식염수, 중탄산용액을 사용한 집단을 비교대상으로 하였다. (4) 결과는 인공호흡기 적용 대상자에게 클로르헥시딘 구강간호 시행 후 VAP 발생률과 사망률을 선택하였다. (5) 중재환경은 중환자실로 제한하였다. (6) 연구설계는 RCT로 하였다.

2) 배제기준

기관내관을 통하지 않고 인공호흡기를 적용한 환자를 대상으로 한 연구, 성인중환자를 대상으로 하지 않은 연구, 클로르헥시딘 구강간호시 사용한 방법 및 농도 차이 효과 비교연구, 한국어와 영어 이외의 언어로 출판된 연구는 배제하였다.

3. 문헌검색 및 선정

1) 자료 검색

2018년 7월 10일부터 7월 16일까지 자료를 검색하고 수집하

였다. 본 연구의 문헌검색은 미국립의학도서관에서 체계적 문헌고찰 시 광범위하고 체계적 문헌검색을 위해 제시한 COSI 모델을 근거로 하여 국내·외 문헌데이터베이스를 사용하였다 [17]. 문헌검색은 체계적 문헌고찰과 메타분석 연구경험이 있는 연구자 2인이 독립적으로 자료를 검색하였다. Core에 해당되는 문헌데이터베이스는 국외의 경우는 Ovid-MEDLINE, EMBASE, CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials)를 이용하였고, 국내는 KMBASE, KoreaMed, KISS, KISTi를 이용하였다. Standard 검색은 국외는 CINAHL를 이용하였고, 국내는 주요 저널 수기검색 및 주제별 DB 검색 방법으로 한국간호과학회지, 임상간호연구, 성인간호학회지, 중환자간호학회지 및 DBpia에 게재된 논문을 대상으로 하였다. 국외 문헌검색 시에는 의학주제표목(Medical Subject Headings, MeSH)과 생명과학분야 용어색인(EMTREE)을 이용한 검색전략을 수립하였고 불리언 연산자(boolean operator), 절단검색(truncation) 등의 검색기능을 활용하였다. 총 6개의 MeSH용어를 문헌검색에 사용하였다. 구체적으로 검색어를 살펴보면 대상자(participant)는 'Critical illness' [MeSH Terms], 'Dependent patient' [Textword], 'Intubated patients' [Textword]이었고 국내 연구는 '중환자', '인공호흡기'였다. 중재는 'Oral hygiene' [MeSH Terms], 'Dentifrices' [MeSH Terms], 'Mouthwashes' [MeSH Terms], 'Anti-infective agents, local' [MeSH Terms], 'Oral care OR mouth care OR oral hygiene or dental hygiene' [Textword], 'antiseptic OR antiinfect OR microbicide OR topical microbicide' [Textword], 'Chlorhexidine gluconate OR corsodyl OR hibiscrub OR peridex OR hibiden OR hibiclens OR eludril OR gibitan OR hexidine OR hibisol OR hibitane OR chlorexil OR chlorohex OR chlorhexamed' [Textword]이었다. 국내연구에서의 중재 검색어는 '구강간호', '클로르헥시딘'이었다. 결과는 'Pneumonia, ventilator-associated' [MeSH Terms], 'VAP' [Textword], nosocomial infection' [Textword]이었고, 국내연구는 '인공호흡기 관련 폐렴', '병원성 폐렴'이었다. 결과에 대한 검색어는 본 연구의 목적을 클로르헥시딘 구강간호가 VAP발생에 미치는 효과를 확인하는데 있으므로 Hua 등[3]의 선행연구에 사용된 검색전략을 참고하여 'Pneumonia, ventilator-associated' [MeSH Terms], 'VAP' [Textword], nosocomial infection' [Textword]을 사용하였고, 국내연구는 '인공호흡기 관련 폐렴', '병원성 폐렴'을 포함하였다. 환경에 대한 검색어는 'ICU OR CCU' [Textword]이었다. 연구설계에 대한 검색어는 SIGN (Scottish

Intercollegiate Guidelines Network)의 웹사이트에 제시된 연구 유형별 검색 필터 중 RCT 검색전략을 활용하였으며 국내연구에서는 ‘무작위시험설계’, ‘무작위대조연구’, ‘무작위 대조시험’이었다. 출판연도에는 제한을 두지 않았다.

2) 자료선정과 추출

데이터베이스를 통해 검색된 문헌들은 서지관리 프로그램인 EndNote X7.8을 이용하여 중복 문헌을 제거하였다. 논문의 제목과 초록을 통해 관련 논문을 1차 확인한 후 선정기준에 근거하여 선정된 논문의 원문을 검토하였다. 분석대상 문헌을 선택하는 전 과정은 연구자 2인에 의해 독립적으로 수행되었으며, 의견의 불일치가 있는 경우는 문헌선정기준과 배제기준에 근거하여 전체 연구진이 함께 논의하여 일치된 결과를 도출하였다.

체계적 문헌고찰에 선정된 문헌은 자료추출 양식에 따라 연구자 2인이 독립적으로 정리하였으며, 자료추출 양식에는 문헌의 일반적 특성인 저자, 출판연도, 연구국가, 연구참여자 수, 대상자 평균연령, 중재특성(클로르헥시딘 농도, 제제유형, 1일 적용한 구강간호횟수), 대조군 유형, 연구비출처 등이 포함되었다. 또한 효과크기 분석을 위해 결과변수인 VAP 발생률과 사망률을 제시하였으며, 각 연구별 VAP 진단기준도 양식에 포함하였다.

3) 논문의 질평가

분석대상이 된 문헌들의 질평가는 코크란 연합의 RCT 질평가 도구(Risk of Bias 2.0, RoB 2.0)를 사용하였다. RoB 2.0은 ‘무작위 과정에서 발생하는 비뚤림’, ‘원래 의도된 중재로부터의 변화로 인한 비뚤림’, ‘결과자료의 결측으로 인한 비뚤림’, ‘결과 측정의 비뚤림’, ‘선택적 결과 보고의 비뚤림’의 5가지 영역별로 제시된 시그널 질문내용에 대해 먼저 평가하여 비뚤림 위험이 있음(yes), 아마 있음(probably yes), 없음(no), 아마 없음(probably no), 정보 없음(no information)으로 평가하게 된다. 다음으로 각 영역별 최종 판정은 영역별 시그널 질문의 평가결과를 이용하여 RoB 2.0에서 제시한 평가 알고리즘에 따라 비뚤림 위험 낮음(low), 높음(high), 약간 우려(some concerns)로 평가한다. 마지막으로 RoB 2.0에서 제시한 전체적인 문헌의 질평가 기준에 따라 비뚤림 위험 낮음(low), 높음(high), 약간 우려(some concerns)로 최종 판정하게 된다[18]. 질평가는 원문 확보 후 연구자 3인이 독립적으로 실시하였고 의견이 일치하지 않는 경우는 논의를 통해 일치된 결과를 도출하였다.

4. 자료분석

클로르헥시딘 구강간호 시 VAP 발생률에 대한 전반적인 효과크기와 클로르헥시딘 농도차이, 클로르헥시딘 제제 유형 차이 및 구강간호 빈도에 따른 VAP 발생률에 미치는 효과크기와 클로르헥시딘을 이용한 구강간호가 VAP 대상자의 사망률에 미치는 효과크기를 산출하였으며 통계분석은 코크란 연합의 Review Manager 5.3 version 으로 분석하였다. 이분형 자료인 VAP 발생률은 실험군과 대조군에서 VAP 발생자 수를 발생빈도로 구하여 메타분석에 이용하였으며 효과크기는 상대위험도(Risk ratio, RR)를 사용하였다. 대상 연구들 간의 이질성 여부는 카이제곱 검정법과 Higgin's I^2 검정을 이용하였다. Higgin's $I^2=0\%$ 는 이질성이 없음, 25%는 작은 크기 이질성, 50%는 중간 정도의 이질성, 75% 이상은 이질성이 큰 것으로 판단하였다[19]. 클로르헥시딘 구강간호중재효과의 분석에서 $I^2=50\%$ 이상 일 때는 변량효과 모형(random effects model)을 사용하여 분석하였고 $I^2=50\%$ 이하 일때는 고정효과 모형(fixed effects model)을 사용하였다[20]. 대상연구들의 출판비뚤림은 깔대기 도표(funnel plot)을 이용하여 검정하였다. 또한, 구강간호중재 특성에 따른 하위군 분석과 비뚤림 위험 평가 결과에 따른 민감도 분석을 실시하였다.

연구 결과

1. 자료선정

데이터베이스별 검색 결과 1996년 이후 논문이 Ovid 368편, EMBASE 59편, Cochrane 61편, CINAHL 22편이 검색되었으며 국내데이터베이스에서는 검색되지 않아 수기검색을 통해 2편이 검색되었다. 먼저, 서지관리 프로그램을 통해 중복된 382편을 제거하였다. 중복된 문헌 제거 후 연구자 2인이 제목과 초록을 검토하였으며 130편 중 87편이 제거되었다. 남은 43편을 대상으로 원문을 확보하여 연구자 2인이 독립적으로 선정 및 배제기준에 따라 문헌을 검토하였으며 연구대상자가 선정기준에 부합하지 않은 연구 3편, 클로르헥시딘 구강간호중재가 아닌 연구 10편, 결과변수가 선정기준과 다른 연구 1편, 중재가 혼합된 연구 4편, RCT가 아닌 연구 8편을 제외하여 최종적으로 17편이 체계적 문헌고찰 및 메타분석에 사용되었다(Figure 1).

2. 논문의 질평가

질평가 도구의 5개 영역을 평가 알고리즘에 따라 비뚤림 위험을 평가한 결과를 살펴보면, 무작위 할당순서와 맹검(blind)

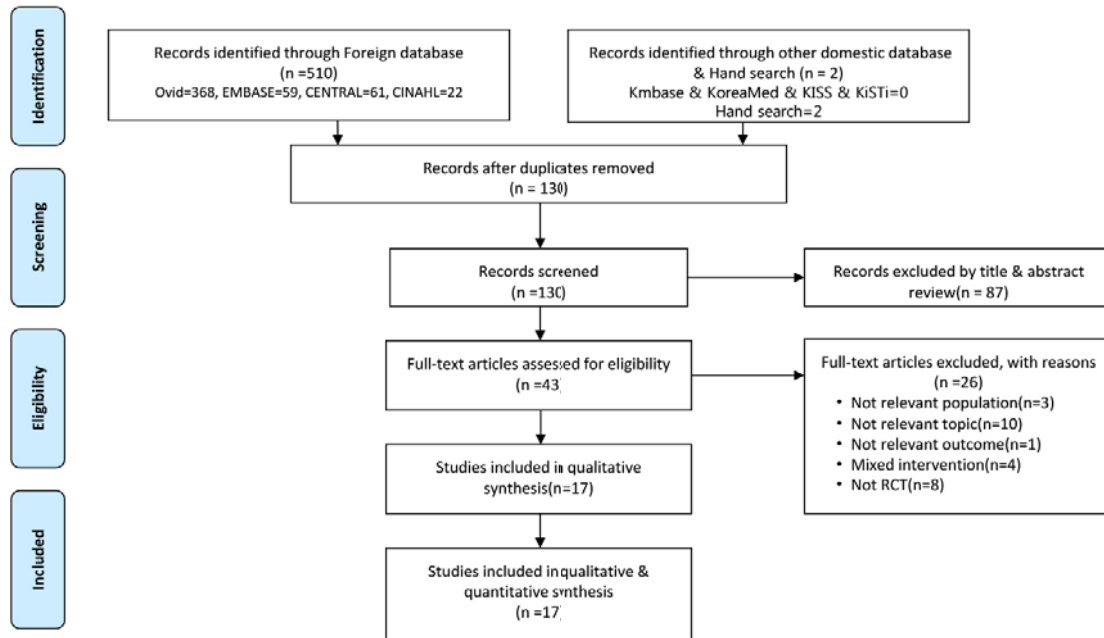


Figure 1. Flow diagram of study selection process.

이 자세히 기술되어 무작위 과정에서 발생하는 비뚤림 위험이 낮은 연구는 12편이었고, 원래 의도된 중재로부터 변화함으로써 발생한 비뚤림 위험은 17편 모두 낮은 것으로 평가되었으며, 중재군과 대조군간의 결과값이 결측된 이유와 구성비가 유사하여 결과자료의 결측으로 인한 비뚤림 위험이 낮은 것으로 평가된 연구는 14편이었다. 또한 결과 측정의 비뚤림 위험은 17편 모두 결과 측정자에 대해 맹검을 실시하여 낮은 것으로 평가되었으며, 선택적 결과 보고의 비뚤림은 16편의 연구에서 위험이 낮은 것으로 평가되었다. 이상의 결과를 바탕으로 논문전체에 대한 질평가를 RoB 2.0에서 제시한 평가 알고리즘에 따라 분석하여 최종판정한 결과, 10편이 비뚤림 위험이 낮은 것으로 평가되었으며, 4편은 비뚤림 위험이 높았으며, 3편은 비뚤림 위험이 약간 우려되는 것으로 나타났다(Table 1). 전체적으로 비뚤림 위험이 높게 평가된 4편의 연구 중 2편의 연구[A3, A8]는 무작위화 과정에 대한 불충분한 기술로 인해 비뚤림 위험이 높음으로 평가하였다. 이는 무작위 과정의 방법이 틀렸다고 보는 논문 보고 시 발생한 문제로 판단되므로 본 연구의 결과에 크게 영향을 미치지 않을 것으로 해석하였다.

3. 연구대상 문헌의 특성

분석에 포함된 17편의 일반적 특성을 살펴보면, 총 연구참여자 수는 3,279명(중재군 1,633명, 대조군 1,646명)이었으며,

출판 시기는 2000년에서 2010년이 11편으로 가장 많았다. 연구가 시행된 국가는 미국이 4편으로 가장 많았으며, 그 다음으로 프랑스, 네덜란드, 브라질이 각 2편이었고, 연구참여자 평균 연령은 40세에서 73.7세였다. 다음으로 중재특성을 살펴보면, 클로르헥시딘 농도별로 0.12%는 8편, 0.2%는 6편, 2%는 3편이었으며, 클로르헥시딘 제제 유형은 용액이 12편에서 사용되었고, 클로르헥시딘 구강간호 빈도는 하루에 3회가 6편으로 가장 많았다. 또한 17편 논문에서 클로르헥시딘 구강간호의 효과로 VAP 발생률을 보고하였고, 12편에서 사망률을 보고하였으며, VAP 진단을 위한 기준으로 10편에서 CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score)를 사용하였다(Table 1).

4. 클로르헥시딘 구강간호의 효과

1) 클로르헥시딘 구강간호의 VAP 발생에 대한 전체 효과

클로르헥시딘 구강간호의 VAP 발생에 대한 전체 효과크기는 RR 0.72 (95% CI=0.63~0.84)로 통계적으로 유의한 차이가 있었다 ($Z=4.39, p<.001$). 전체 효과크기 이질성은 $I^2=49.0\%$ ($\chi^2=31.67, df=16, p=.010$)로 중간 수준이었다(Figure 2-A).

2) 클로르헥시딘 농도에 따른 구강간호의 VAP 발생에 대한 효과

클로르헥시딘 농도별 VAP 발생에 대한 효과크기를 보면 0.12% 클로르헥시딘의 효과크기는 RR 0.65 (95% CI=0.52~

Table 1. Descriptive Summary of Included Studies and Risk of Bias Summary

Source	Participants number (age (year), M±SD)	Funding	Interventions (CHX)			Comparator	Outcomes (p)	Diagnostic criteria for VAP	Risk of bias summary					
			Density	Type	Times				R	D	M1	M2	S	O
Bellissimo et al. 2009 [A1], Brazil	I: 98 (62.50±NR) C: 96 (54.00±NR)	No	0.12%	Solution	3/day	Placebo solution	Incidence of VAP ($p=.780$) I: 16/64, C: 17/69 Mortality ($p=.880$) I: 34/64, C: 32/69	CDC criteria	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ
Berry et al. 2011 [A2], Australia	I: 71 (58.20±19.40) C: 78 (59.10±18.10)	Yes	0.2%	Solution	2/day	Sterile water	Incidence of VAP ($p>.050$) I: 4/33, C: 1/43	CPIS	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ
Bopp 2006 [A3], USA	I: 2 (40.00±NR) C: 3 (73.70±NR)	Yes	0.12%	Solution	2/day	Usual care	Incidence of VAP (NR) I: 0/2, C: 1/3	Microbial colonization	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ
Cabov et al. 2010 [A4], Croatia	I: 30 (57.00±16.00) C: 30 (52.00±19.00)	Yes	0.2%	Gel	3/day	Placebo gel	Incidence of VAP ($p=.039$) I: 1/17, C: 6/23 Mortality ($p>.050$) I: 0/17, C: 0/23	BAL	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ
DeRiso et al. 1996 [A5], USA	I: 173 (64.10±0.86) C: 180 (63.50±0.84)	Yes	0.12%	Solution	2/day	Placebo solution	Incidence of VAP ($p<.050$) I: 5/173, C: 17/180 Mortality ($p<.050$) I: 2/173, C: 10/180	CDC criteria	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ
Fourrier et al. 2000 [A6], France	I: 30 (51.20±15.20) C: 30 (50.40±15.50)	No	0.2%	Gel	3/day	Bicarbonate solution	Incidence of VAP ($p=.018$) I: 5/30, C: 18/30 Mortality ($p>.050$) I: 3/30, C: 7/30	CPIS	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ
Fourrier et al. 2005 [A7], France	I: 114 (61.10±14.90) C: 114 (61.00±14.70)	Yes	0.2%	Gel	3/day	Placebo gel	Incidence of VAP ($p>.050$) I: 13/114, C: 12/114 Mortality ($p>.050$) I: 31/114, C: 24/114	CPIS	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ
Grap et al. 2011 [A8], Canada	I: 71 (NR) C: 74 (NR)	Yes	0.12%	Solution	1/day	Usual care	Incidence of VAP ($p>.050$) I: 7/21, C: 10/18	CPIS	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ
Ko 2017 [A9], Korea	I: 37 (64.29±15.20) C: 42 (63.67±13.00)	Yes	0.12%	Solution	3/day	Usual care	Incidence of VAP ($p=.018$) I: 3/31, C: 14/42	CDC criteria	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ
Koeman et al. 2006 [A10], Netherlands	I: 127 (60.90±15.30) C: 130 (62.10±15.90)	Yes	2%	Gel	4/day	Petroleum jelly	Incidence of VAP ($p=.012$) I: 13/127, C: 23/130	CPIS	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ
Macnaughton et al. 2004 [A11], UK	I: 91 (NR) C: 88 (NR)	No	0.2%	Solution	2/day	Placebo solution	Incidence of VAP ($p>.050$) I: 32/91, C: 28/88 Mortality ($p>.050$) I: 15/91, C: 11/88	CPIS	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ
Meinberg et al. 2012 [A12], Brazil	I: 28 (40.10±14.60) C: 24 (41.00±19.00)	No	2%	Gel	4/day	Placebo gel	Incidence of VAP ($p=.290$) I: 18/28, C: 11/24 Mortality ($p=.070$) I: 13/28, C: 9/24	CPIS	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ
Munro et al. 2009 [A13], USA	I: 92 (46.70±18.50) C: 100 (46.90±16.00)	Yes	0.12%	Solution	3/day	Usual care	Incidence of VAP ($p=.030$) I: 38/92, C: 55/100 Mortality (not reported) I: 25/92, C: 19/100	CPIS	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ
Ozcaka et al. 2012 [A14], Turkey	I: 32 (60.50±14.70) C: 34 (56.00±18.20)	Yes	0.2%	Solution	4/day	Saline	Incidence of VAP ($p=.030$) I: 12/29, C: 22/32 Mortality ($p>.050$) I: 17/29, C: 19/32	chest x-ray mini-BAL	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ
Scannapieco et al. 2009 [A15], USA	I: 50 (47.60±19.10) C: 49 (50.00±22.50)	Yes	0.12%	Solution	2/day	Placebo solution	Incidence of VAP ($p=.150$) I: 7/50, C: 12/49 Mortality ($p=.980$) I: 8/50, C: 8/49	CPIS	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ
Segers et al. 2006 [A16], Netherlands	I: 485 (65.30±10.40) C: 469 (66.40±9.90)	No	0.12%	Solution	4/day	Placebo solution	Incidence of VAP ($p=.002$) I: 45/485, C: 74/469 Mortality ($p=.640$) I: 8/485, C: 6/469	CDC criteria	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ
Tantipong et al. 2008 [A17], Thailand	I: 102 (56.50±20.10) C: 105 (60.30±19.10)	Yes	2%	Solution	4/day	Normal saline	Incidence of VAP ($p=.080$) I: 5/102, C: 10/105 Mortality ($p>.050$) I: 36/102, C: 37/105	CPIS	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ	Ⓐ

C=control; CDC=centers for disease control and prevention; CHX=chlorhexidine; CPIS=clinical pulmonary infection score; I=intervention; R=randomization process; D=deviations from intended interventions; M1=missing outcome data; M2=measurement of the outcome; mini-BAL=mini-bronchoalveolar lavage; NR= not reported; O=overall Bias; S=selection of the reported result; VAP=ventilator-associated pneumonia; Ⓐ=low risk of bias; Ⓐ=high risk of bias; Ⓐ=some concern.

0.80)로 통계적으로 유의한 차이가 있었다($Z=3.96, p<.001$). 효과크기 이질성은 $I^2=9.0\%$ ($\chi^2=7.73, df=7, p=.360$)로 낮은 수준이었다. 0.2%의 경우 효과크기는 RR 0.73 (95% CI=0.42~1.28)으로 통계적으로 유의한 차이가 없었다($Z=1.09, p=.270$). 효과크기 이질성은 $I^2=66.0\%$ ($\chi^2=14.63, df=5, p=.010$)로 중간 수준이었다. 2% 클로르헥시딘의 효과크기는 RR 0.76 (95% CI=0.36~1.58)으로 통계적으로 유의한 차이가 없었다($Z=0.74, p=.460$). 효과크기 이질성은 $I^2=70.0\%$ ($\chi^2=6.78, df=2, p=.030$)로 높은 수준이었다(Figure 2-B).

3) 클로르헥시딘 제제 유형에 따른 구강간호의 VAP 발생에 대한 효과

클로르헥시딘 제제 유형별 VAP 발생에 대한 효과크기를 보면 용액의 효과크기는 RR 0.68 (95% CI=0.54~0.86)로 통계적으로 유의한 차이가 있었다($Z=3.22, p=.001$). 효과크기 이질성은 $I^2=37.0\%$ ($\chi^2=17.47, df=11, p=.090$)로 낮은 수준이었다. 클로르헥시딘 젤의 효과크기는 RR 0.67 (95% CI=0.35~1.28)로 통계적으로 유의한 차이가 없었다($Z=1.21, p=.230$). 효과크기 이질성은 $I^2=71.0\%$ ($\chi^2=13.64, df=4, p=.009$)로 중간 이상 수준이었다(Figure 2-C).

4) 클로르헥시딘 구강간호 빈도의 VAP 발생에 대한 효과

클로르헥시딘 구강간호를 하루에 1회 적용한 논문은 메타 분석하지 않았고 실험군 21명 중 7명, 대조군 18명 중 10명에서 인공호흡기 관련 폐렴이 발생했다. 1일 2회 적용의 효과크기는 RR 0.75 (95% CI=0.36~1.55)로 통계적으로 유의한 차이가 없었다($Z=0.78, p=.440$). 효과크기 이질성은 $I^2=58.0\%$ ($\chi^2=9.54, df=4, p=.050$)로 중간 수준이었다. 1일 3회 적용의 효과크기는 RR 0.63 (95% CI=0.40~0.99)으로 통계적으로 유의한 차이가 있었다($Z=2.02, p=.040$). 효과크기 이질성은 $I^2=54.0\%$ ($\chi^2=10.97, df=5, p=.050$)로 중간 수준이었다. 1일 4회 적용의 효과크기는 RR 0.69 (95% CI=0.29~1.00)로 통계적으로 유의한 차이가 없었다($Z=1.93, p=.050$). 효과크기 이질성은 $I^2=58.0\%$ ($\chi^2=9.54, df=4, p=.050$)로 중간 수준이었다(Figure 2-D).

5) 클로르헥시딘 구강간호의 VAP 사망률에 대한 효과

클로르헥시딘 구강간호를 적용한 17편의 논문 중 사망률을 보고한 논문은 12편이었다. 중환자실에서 인공호흡기로 치료 중인 환자에서 클로르헥시딘 구강간호의 사망률에 대한 전체 효과크기는 RR 1.08 (95% CI=0.94~1.28)로 통계적으로 유의한 차이가 없었다($Z=0.93, p=.350$). 효과크기 이질성은 $I^2=0.0\%$

($\chi^2=9.41, df=10, p=.490$)로 없었다(Figure 2-E).

5. 출판 비뚤림

선정된 자료에 대한 출판 비뚤림을 깔때기 도표를 통해 시각적으로 판단한 결과 클로르헥시딘 구강간호중재의 전체 메타 분석 통합추정치에 대해 대칭성을 보여 출판 비뚤림의 위험이 낮은 것으로 판단하였다. 그러나 사망률에 대한 깔때기 도표의 대칭성이 모호하다고 판단되어서 이질적인 논문 2개를 제외하고 민감도 분석을 하였는데 효과추정치에 대한 통계적 유의성이 없었다(Figure 2).

논 의

본 연구는 기관내관을 통해 인공호흡기를 적용받은 중환자를 대상으로 클로르헥시딘 구강간호가 VAP 발생률과 사망률에 주는 효과를 통합하기 위해 국·내외 연구들을 체계적으로 문헌고찰하고 결과변수에 대한 메타분석을 실시하였다.

본 연구에서 확인된 클로르헥시딘 구강간호의 효과를 선행 연구와 비교하여 제시하면 다음과 같다. 먼저, 본 연구에 포함된 17편의 RCT에서 클로르헥시딘 구강간호의 효과로 VAP 발생률을 제시하고 있었으며, 이중 9편에서 클로르헥시딘 구강간호가 대조군보다 통계적으로 유의하게 VAP 발생률을 감소시켰다고 보고하였다. 총 3,279명의 연구대상자가 참여한 17편 연구의 VAP 발생률 효과크기를 메타분석으로 확인한 결과, 클로르헥시딘 구강간호를 적용받은 실험군은 생리식염수나 플라시보 용액으로 구강간호를 받은 대조군보다 VAP 발생률이 통계적으로 유의하게 낮았다. 1,637명의 연구대상자가 포함된 16편의 연구를 심장수술 환자와 비심장수술 환자로 구분하여 분석한 연구에서는 심장수술 환자에게는 클로르헥시딘 구강간호가 VAP 발생률을 낮추는데 효과가 있었으나, 심장수술을 받지 않을 환자군에서는 VAP 발생률 감소에 효과가 없었음을 보고하였다[9]. 또한, 내과중환자실에 입원한 인공호흡기 적용 중환자 100명을 대상으로 0.1% 클로르헥시딘 용액을 이용하여 하루에 4회 구강간호가 포함된 VAP 예방 프로그램을 실행한 국내연구에서도 VAP 발생률을 낮추는데는 효과가 없었다고 보고하였다[21]. 그러나 성인, 아동, 신생아 2451명이 포함된 18편 연구에 대한 체계적 고찰 결과[3]와 2341명의 대상자가 포함된 12편을 체계적으로 문헌 고찰하여 분석한 연구[11]에서는 클로르헥시딘 구강간호가 VAP 발생률을 줄이는데 효과가 있다고 보고하여, 본 연구결과와 일치하였다.

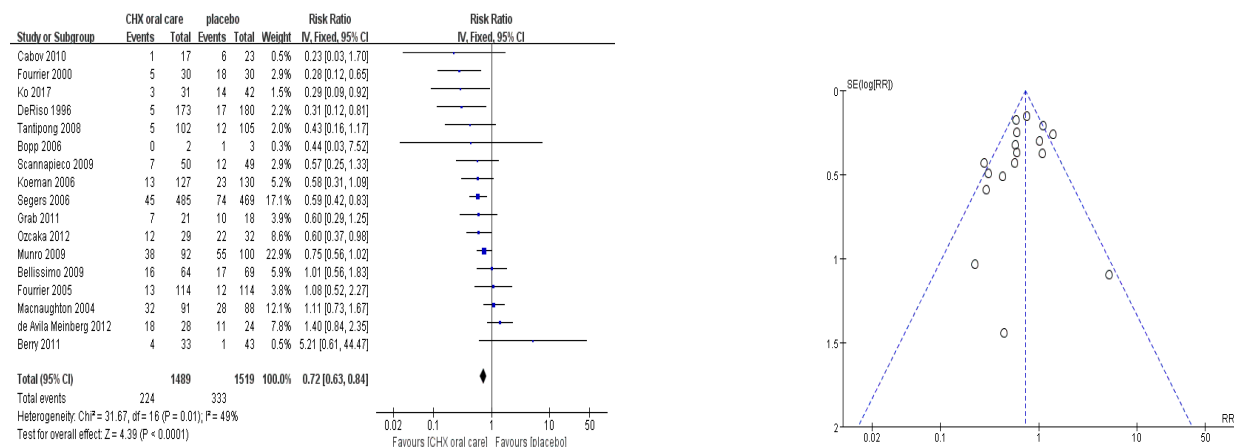


Figure 2-A. Total effect of incidence on ventilator-associated pneumonia.

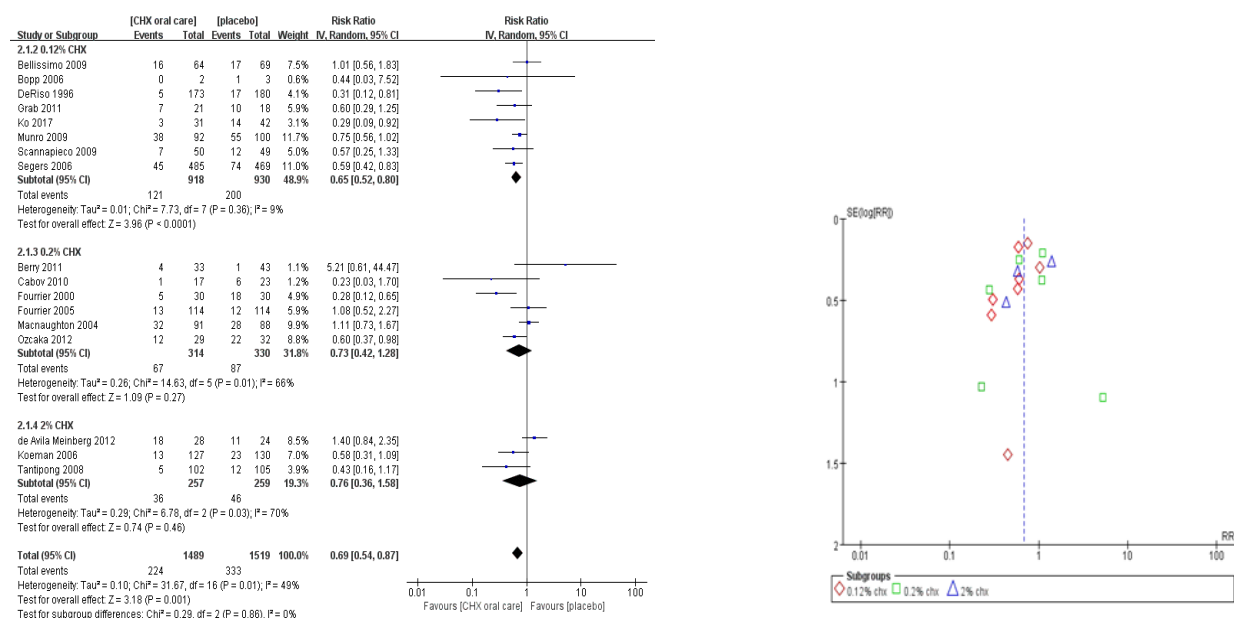


Figure 2-B. Concentration of chlorhexidine gluconate.

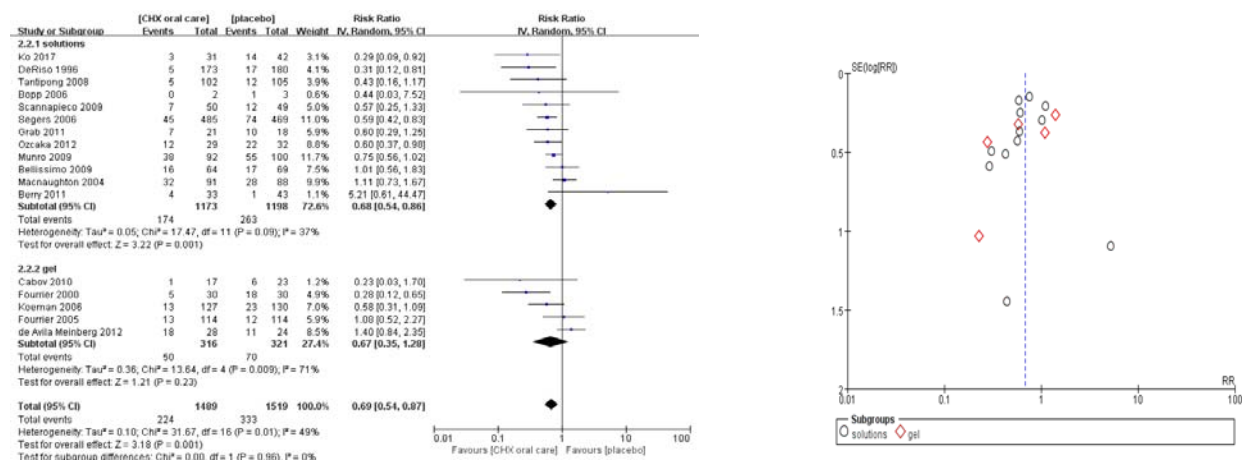


Figure 2-C. Type of chlorhexidine gluconate.

Figure 2. Forest plot of the effect of chlorhexidine gluconate oral care and funnel plot.

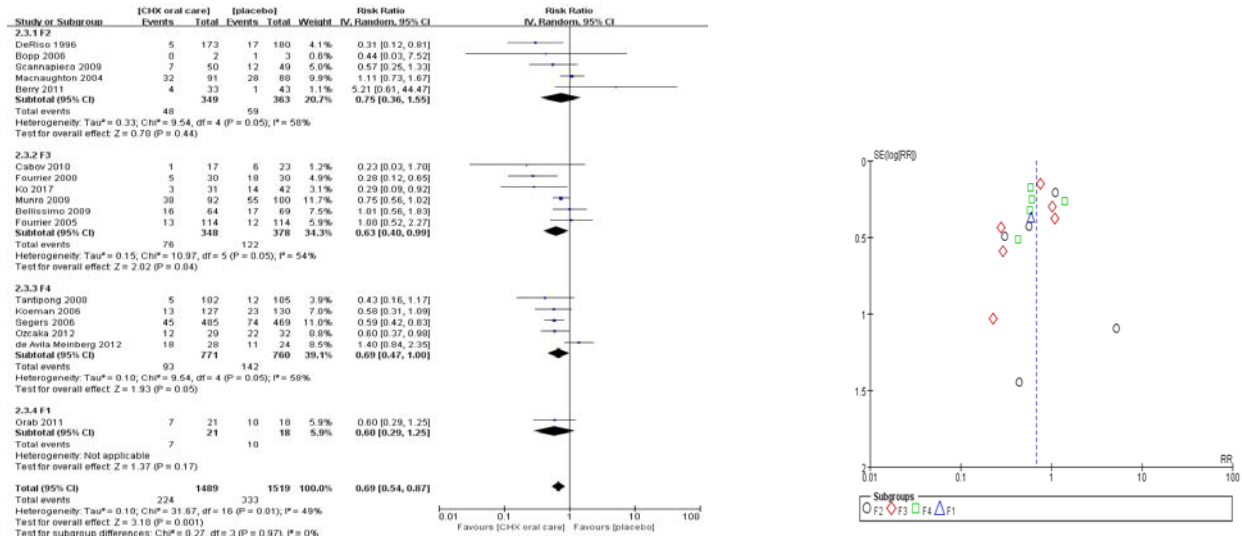


Figure 2-D. Frequency of chlorhexidine gluconate oral care.

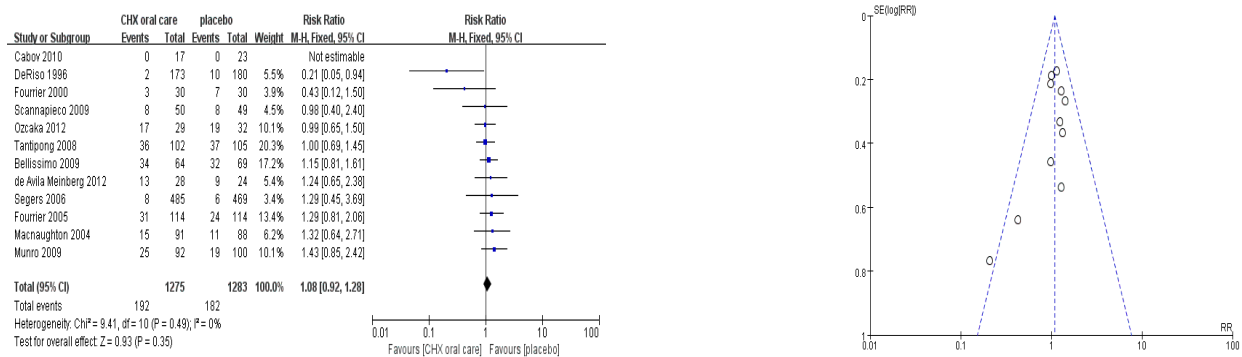


Figure 2-E. The effect of mortality of ventilator-associated pneumonia.

Figure 2. Forest plot of the effect of chlorhexidine gluconate oral care and funnel plot (Continued).

Klompas 등[9]의 메타분석 연구에서 비심장수술을 받은 연 구대상자들의 인공호흡기 적용 기간은 평균 1~2주였으며, 일 반 구강간호보다 기관내관을 가진 환자의 구강간호법이 더 어 렵기 때문에 간호사들이 효율적인 구강간호를 제공하지 못함 으로서 클로르헥시딘 구강간호만으로는 VAP를 예방하기 어 렵었다고 주장하였다. 그러나 본 연구의 메타분석에 포함된 17 편은 모두 기관내관을 통해 인공호흡기를 적용받은 중환자를 대상으로 클로르헥시딘 구강간호를 제공한 연구들이었다. 따 라서 본 연구의 메타분석을 통해 클로르헥시딘 구강간호가 VAP 발생률을 감소시키는데 효과가 있다는 것이 다시 한 번 확인되어 본 연구결과가 인공호흡기 적용 중환자의 근거기반 구강간호실무가이드라인으로 활용될 수 있는 과학적 근거를 확보하였다고 판단된다.

다음으로 본 연구에서 클로르헥시딘 구강간호의 VAP 발생 에 대한 전체 효과크기의 이질성이 중간수준을 보여 중재의 특

성인 클로르헥시딘 농도, 제제유형, 구강간호 횟수에 따라 17 편 논문을 하위그룹으로 분류한 후 효과크기를 분석하였다. 그 결과, 0.12% 클로르헥시딘은 대조군보다 통계적으로 유의하 게 VAP 발생률을 감소시켰으나, 다른 농도에서는 대조군과 차이가 없었다. Zhang 등[22]은 본 연구결과와 같이 0.12% 클 로르헥시딘이 VAP 예방에 가장 효과적임을 보고하였으며, 선 행 체계적 문헌고찰연구[10,23]에서도 0.12~0.2%의 클로르헥 시딘이 심장수술을 받은 인공호흡기 적용 중환자의 VAP 발생 을 낮추는데 효과적이라고 보고하여 본 연구결과와 유사하였 다. Tantipong 등[17]은 높은 농도의 클로르헥시딘이 인공 호흡기 적용 중환자의 VAP 발생률을 낮추는데 효과적일 것으 로 보고, 2% 클로르헥시딘을 인공호흡기 적용 중환자의 구강 간호에 사용하였으나 생리식염수로 구강간호를 받은 대조군 에 비해 VAP 발생률은 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

한편 2% 클로르헥시딘과 0.2% 클로르헥시딘이 VAP 발생

률에 미치는 효과를 비교한 연구[24]에서 2% 클로르헥시딘으로 구강간호를 받은 군이 0.2%로 구강간호를 받은 군보다 VAP 발생률은 낮았으나, 2% 클로르헥시딘을 사용한 군에서는 치아에 착색이 되는 부작용이 보고되었다. 본 연구에 포함된 17편의 경우 클로르헥시딘 농도가 0.12%는 8편, 0.2%는 6편, 2%는 3편으로, 다양한 농도의 클로르헥시딘이 중환자에게 적용되고 있었지만, 본 연구결과를 통해 대조군과 비교했을 때 0.12% 농도의 클로르헥시딘에서 VAP 발생을 감소시킨다는 근거가 확보되었으므로 0.12% 클로르헥시딘 용액을 인공호흡기 적용대상자에게 적용할 수 있도록 근거기반실무지침을 마련하여 연구결과가 확산될 수 있도록 간호사에게 실무교육시 반영할 필요가 있다.

한편, 국내 대학병원 중환자실 간호사를 대상으로 인공호흡기 환자에게 시행하는 구강간호법을 조사한 결과, 포셉과 거즈를 이용하여 닦아주는 방법을 가장 많이 사용하고 있었으며 [16], 미국 중환자실 간호사를 대상으로 기관삽관 환자의 구강간호 실태를 조사한 연구에서도 97%의 간호사는 솜을 이용하여 구강간호를 실시하는 것으로 조사되었다[14]. 클로르헥시딘 제제유형 중 용액은 거즈나 솜을 이용해 구강간호에 사용하는 경우 그람양성균과 음성균, 박테리아, 곰팡이, 이스트를 대항하는 데 매우 효과적인 것으로 보고되고 있다[25]. 본 연구에서 제제유형 중 클로르헥시딘 용액을 사용할 경우 VAP 발생이 감소되었으나, 젤 형태에서는 대조군과 VAP 발생률에 차이가 없다는 것이 확인되었으므로, 중환자실 간호사들이 선호하는 방법으로 클로르헥시딘 용액을 구강간호에 적용하는 것이 필요하다고 본다.

클로르헥시딘은 구강표면에 부착되어 8시간 이상 천천히 작용하는데[26], 본 연구결과 하루에 3회 클로르헥시딘 구강간호를 시행하는 것이 VAP 발생률을 낮추는데 효과가 있다는 것이 확인되었다. 중환자실 간호사 150명을 대상으로 구강간호 실태를 조사한 Choi 등[16]의 연구에서 응답자의 42.5%가 클로르헥시딘 용액으로 하루에 3번 구강간호를 실시하고 있었으며, 가장 이상적인 구강간호 횟수는 하루 3회라고 응답하였다. 대학병원 중환자실 간호사를 대상으로 한 An [27]의 연구에서도 응답자의 90%가 이상적인 구강간호 횟수로 하루 3회가 적절하다고 응답하였다. 즉, 본 연구결과와 중환자실에 근무하는 간호사들의 효과적인 구강간호 횟수에 대한 인식이 어느 정도 일치하므로 본 연구결과를 임상에 확산하는데 도움이 될 수 있을 것으로 판단된다. 그러나 본 메타분석결과 클로르헥시딘 구강간호를 3회 적용한 논문들의 이질성이 54%로 중간수준을 보였기 때문에 결과확산에 신중을 기할 필요가 있다.

한편, 클로르헥시딘의 특유의 냄새와 맛 때문에 환자들이 불편감을 느낄 수 있으며, 클로르헥시딘을 장시간 사용하는 경우 구강의 정상 세균총에 불균형이 생길 수 있어 하루에 2번 사용하는 것이 적절하다는 주장[28]들이 있으나, 본 연구에서 하루에 2번 클로르헥시딘 구강간호를 제공한 경우에는 VAP 발생률을 낮추는데 효과가 없었다. 또한 본 연구결과에서 클로르헥시딘 구강간호를 4회 적용한 경우에서도 대조군과 VAP 발생률에 차이를 보이지 않았다. 본 연구에서 그 이유를 명확히 설명할 수 없으나, 클로르헥시딘 구강간호를 4회 적용한 총 5편의 논문 중 3편은 2% 농도의 클로르헥시딘을 적용하고 있었으며, 본 연구에서 효과가 확인된 0.12% 클로르헥시딘을 적용한 논문은 1편에 불과하였다. 즉, 구강간호를 횟수를 늘리는 것보다 VAP 발생률을 줄이는데 효과적인 클로르헥시딘 농도용액을 사용하는 것이 더 중요함을 고려해 볼 수 있는 결과라 생각된다.

미국에서 실시한 조사연구에서 응답자의 약 72.0%는 중환자실에 기관내관을 가진 환자를 위한 구강간호 정책이 서면화되어 있어, 이를 기반으로 구강간호를 수행한다고 하였으나 [14], 국내 대학병원에 근무하는 중환자실 간호사들은 응답자의 51%만이 기관삽관 환자의 구강간호에 대해 교육을 받았으며, 약 77.8%는 기관삽관 환자의 구강간호에 대한 교육이 시행될 경우 참여할 의사가 있다고 응답하였다[16]. 특히, VAP를 예방하기 위해 근거기반 구강간호 실무를 간호사에게 교육한 후 대상자의 구강상태가 좋아지고 VAP 발생이 약 50.0%로 감소했다는 연구도 보고되므로[29], 본 메타분석 연구결과에서 확인된 0.12% 클로르헥시딘 용액을 인공호흡기 적용대상자에게 하루 3회 적용할 수 있도록 근거기반실무지침을 마련하여 연구결과가 확산될 수 있도록 간호사에게 실무교육을 제공하는 방안도 마련할 필요가 있다.

다음으로, 본 연구에 포함된 RCT 연구 중 12편에서 클로르헥시딘 구강간호의 결과변수로 사망률을 보고하고 있었으며, 사망률에 대한 효과크기를 메타분석 한 결과, 클로르헥시딘 구강간호는 인공호흡기 적용 중환자의 VAP 관련 사망률에는 영향을 주지 않았다. 코크란 그룹에서 발표한 Hau 등[3]의 연구에서도 본 연구결과와 같이 클로르헥시딘 구강간호가 사망률에는 영향을 미치지 않는 것으로 보고하였다. 또한 2년 동안 82,274명을 대상으로 클로르헥시딘 구강간호가 사망률에 미치는 영향을 후향적으로 확인한 연구에서 클로르헥시딘 구강간호는 인공호흡기를 적용받는 중환자의 VAP 관련 사망률에 영향을 주지 않는 것으로 보고하여 본 연구결과와 유사하였다[12].

하지만 Fourrier 등[A6]의 연구에서 인공호흡기 적용 중환

자에게 0.2% 클로르헥시딘 구강간호를 하루에 3번 적용한 결과 일상적인 구강간호를 받은 환자군보다 사망률이 낮았으며, 0.12% 클로르헥시딘을 하루에 2번 환자에게 적용한 연구에서도 placebo 구강간호를 받은 환자군보다 사망률이 낮았다[A5]. Tantipong 등[A17]의 연구에서는 클로르헥시딘 구강간호가 사망률을 줄이지는 못했지만, 연구자들은 클로르헥시딘이 VAP 발생률을 낮출 수 있는 비용효과적인 전략이기 때문에 임상에 확대 적용해야 한다고 주장하였다.

VAP 환자의 사망률에 영향을 주는 예측요인에 대한 메타분석 연구[30]에서 급성호흡부전증이나 압과 같은 대상자의 기저질환과 VAP를 진단받은 시점과 VAP 환자에게 검출한 VAP 원인균이 VAP 관련 사망률에 영향을 주는 것으로 확인되었다. 즉, VAP 관련 사망률에는 구강간호법 보다는 위에 언급한 요인들이 더 강한 영향을 줄 수 있어, 본 연구결과 클로르헥시딘 구강간호가 사망률에 주는 영향이 없었을 가능성도 있다고 판단된다.

본 연구결과 해석에 있어 다음과 같은 제한점이 있다. 첫째, 현재까지 VAP를 진단하기 위해 사용하는 표준화된 기준이 명확하게 정해져 있지 않아 같은 환자에게 다른 VAP 진단기준을 적용할 경우, 연구에서 보고된 VAP 발생률이 바뀔 수 있는 문제가 있다[31]. 따라서 본 연구에 포함된 논문들의 VAP 진단기준이나 방법들이 일관되지 않아 잠재적 비뚤림이 발생할 가능성이 있다. 둘째, 본 연구에 포함된 17편 중 58.8%인 10편만이 RoB 2.0.5개 평가영역 모두에서 비뚤림 위험이 낮은 것으로 확인되어, 본 연구결과 변수의 효과크기가 과대 추정될 가능성이 있다. 마지막으로 본 연구에 포함된 17편의 결과변수로 제시된 VAP 발생률은 메타분석결과 중간 이하의 이질성을 보였고, 12편에서 결과변수로 제시된 사망률은 약한 수준의 이질성을 보였다. 이는 클로르헥시딘 농도, 제제유형에 차이가 있기 때문으로 판단되므로, 결과해석 시 주의가 요구된다.

이상의 내용을 기반으로 본 연구가 가지는 간호학적 의의는 다음과 같다. 첫째, 본 연구에서는 인공호흡기 적용 중환자의 VAP 예방에 효과적인 클로르헥시딘 농도, 제제유형, 횟수를 구체적으로 제시하였으므로 임상적용 가능성을 높일 수 있다. 둘째, 대다수의 선행 체계적 문헌고찰[9,12,13]은 수술실에서만 인공호흡기를 적용한 환자, 기관내관을 통하지 않고 인공호흡기 치료를 받은 환자, 24시간 이내에 인공호흡기를 이탈한 환자도 포함된 논문을 메타분석에 포함한 후 VAP 발생률을 보고하였기 때문에 병원성 폐렴이 VAP로 발표되는 비뚤림이 있을 수 있다. 이를 줄이기 위해 본 연구에서는 연구대상문헌의 범위를 기관내관을 통해 인공호흡기를 적용한 중환자로 제한

한 후 문헌을 선정하고 메타분석 하였으므로, VAP 발생률과 관련된 연구결과의 타당성이 더욱 확보되었다고 본다.

결론 및 제언

본 연구는 기관내관을 통해 인공호흡기를 적용받은 환자를 대상으로 클로르헥시딘 구강간호의 효과를 통합적이면서도 구체적으로 제시하기 위해 체계적 문헌고찰과 메타분석을 시행되었다. 본 연구결과 클로르헥시딘 구강간호는 기관내관을 통해 인공호흡기를 적용받는 성인 환자의 VAP 발생률은 감소시켰으나 사망률에는 영향을 주지 않았다. 또한 VAP 발생률에 효과적인 클로르헥시딘의 농도, 제제유형, 하루 동안 실시할 구강간호 횟수를 대조군과 비교한 결과, 0.12% 클로르헥시딘 용액으로 1일 3회 구강간호를 적용하는 것이 VAP 발생률을 낮출 수 있는 것으로 본 메타분석에서 확인되었다. 본 연구결과에서 확인된 근거들이 중환자 구강간호 실무에 적용된다면 근거기반 간호실무를 시행할 수 있을 것이며, 환자에게 제공하는 간호의 질이 더욱 향상될 수 있을 것이다. 이상의 결과를 바탕으로 다음과 같이 추후 연구를 제언한다. 첫째, 잘 설계된 RCT 연구를 통해 지속적으로 클로르헥시딘 구강간호의 효과를 확인할 필요가 있으며, 특히, CDC에서 개발된 VAP 진단기준을 사용하여 VAP 발생률을 확인하는 연구가 시도될 필요가 있다. 둘째, 본 연구에서 확인된 연구결과들이 포함된 근거기반 구강간호지침이 개발되기를 기대한다.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declared no conflict of interest.

AUTHORSHIP

Study conception and design acquisition - KNY, RS and KY-H; Data collection - KNY, RS and KY-H; Analysis and interpretation of the data - RSA; Drafting and critical revision of the manuscript - KNY, RS and KY-H.

REFERENCES

1. Bouadma L, Klompas M. Oral care with chlorhexidine: beware!. *Intensive Care Medicine*. 2018;44(7):1153-5. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5221-x>
2. Kwak YG, Choi YH, Choi JY, Yoo HM, Lee S-O, Kim HB, et al. Korean national healthcare-associated infections surveillance system, intensive care unit module report: summary of data from July 2015 through June 2016. *Korean Journal of Healthcare-Associated Infection Control and Prevention*. 2017;22(1):9-

20. <https://doi.org/10.14192/kjhaicp.2017.22.1.9>
3. Hua F, Xie H, Worthington HV, Furness S, Zhang Q, Li C. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Review*. 2016;(10):1-136. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008367.pub3>
4. Kim NY, Kim YH, Kim EA, Ru SA, Park SJ, Yang JJ, et al. AACN essentials of critical care nursing. 3rd ed. Seoul: Hyunmoonsa; 2016. p. 182.
5. Munro CL, Grap MJ, Elswick RK, McKinney J, Sessler CN, Hummel RS. Oral health status and development of ventilator-associated pneumonia: a descriptive study. *American Journal of Critical Care*. 2006;15(5):453-60.
6. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia: recommendations of CDC and the healthcare infection control practices advisory committee. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2004;53(RR-3):8-9. <https://doi.org/10.1037/e548652006-001>
7. American Association of Critical-Care Nurses. Prevention of ventilator-associated pneumonia in adults. *Critical Care Nurse*. 2017;37(3):e22-5. <https://doi.org/10.4037/ccn2017460>
8. Alhazzani W, Smith O, Muscedere J, Medd J, Cook D. Toothbrushing for critically ill mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials evaluating ventilator-associated pneumonia. *Critical Care Medicine*. 2013;41(2):646-55. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e3182742d45>
9. Klompas M, Speck K, Howell MD, Greene LR, Berenholtz SM. Reappraisal of routine oral care with chlorhexidine gluconate for patients receiving mechanical ventilation: systematic review and meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*. 2014;174(5):751-61. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.359>
10. Chan EY, Ruest A, Meade MO, Cook DJ. Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;334(7599):889. <https://doi.org/10.1136/bmj.39136.528160.be>
11. Labeau SO, Van de Vyver K, Brusselaers N, Vogelaers D, Blot SI. Prevention of ventilator-associated pneumonia with oral antiseptics: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2011;11(11):845-54. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(11\)70127-x](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(11)70127-x)
12. Deschepper M, Waegeman W, Eeckloo K, Vogelaers D, Blot S. Effects of chlorhexidine gluconate oral care on hospital mortality: a hospital-wide, observational cohort study. *Intensive Care Medicine*. 2018;44(7):1017-26. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5171-3>
13. Lee JY. Meta-analysis 1, 2, 3. Paper presented at: The meeting of the Korean Society of Evidence-Based Nursing; 2019 January 22; Seoul, Korea.
14. Feider LL, Mitchell P, Bridges E. Oral care practices for orally intubated critically ill adults. *American Journal of Critical Care*. 2010;19(2):175-83. <https://doi.org/10.4037/ajcc2010816>
15. Muscedere J, Dodek P, Keenan S, Fowler R, Cook D, Heyland D, et al. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: prevention. *Journal of Critical Care*. 2008;23(1):126-37. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2007.11.014>
16. Choi KB, Mo HS, Kim JS. Survey of oral health care practices for intubated patients by intensive care unit nurses. *Health & Nursing Sciences*. 2009;21(1):1-12.
17. Bidwell S, Jensen MF. Using a search protocol to identify sources of information. In: Topfer LA, Auston I, editors. *Etext on health technology assessment information resources* [Internet]. Rockville Pike (MD): National Library of Medicine; 2006 [cited 2018 Sep 10]. Available from: <https://www.nlm.nih.gov/archive/20060905/nichsr/ehta/chapter3.html#COSI>
18. Higgins JPT, Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Hróbjartsson A, Boutron I, et al. A revised tool to assess risk of bias in randomized trials (RoB 2.0) [Internet]. Bristol: Authors; 2016 [cited 2018 Sep 16]. Available from: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool>
19. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0* [Internet]. London (UK): The Cochrane Collaboration; 2011 [cited 2018 Sep 16]. Available from: <http://handbook.cochrane.org>
20. Sterne JAC, Sutton AJ, Ioannidis JPA, Terrin N, Jones DR, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;343:d4002. <https://doi.org/10.1136/bmj.d4002>
21. Song UR, Kim SY. Effects of ventilator-associated pneumonia prevention program on incidence rate and endotracheal colonization. *Korean Journal of Adult Nursing*. 2017;28(6):628-36. <https://doi.org/10.7475/kjan.2016.28.6.628>
22. Zhang T-T, Tang S-S, Fu L-J. The effectiveness of different concentrations of chlorhexidine for prevention of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Journal of Clinical Nursing*. 2014;23(11-12):1461-75. <https://doi.org/10.1111/jocn.12312>
23. Chlebicki MP, Safdar N. Topical chlorhexidine for prevention of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Critical Care Medicine*. 2007;35(2):595-602. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000253395.70708.AC>
24. Zand F, Zahed L, Mansouri P, Dehghanrad F, Bahrani M, Ghorbani M. The effects of oral rinse with 0.2% and 2% chlorhexidine on oropharyngeal colonization and ventilator associated pneumonia in adults' intensive care units. *Journal of*

- Critical Care. 2017;40:318-22.
<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.02.029>
25. Grap MJ, Munro CL. Preventing ventilator-associated pneumonia: evidence-based care. *Critical Care Nursing Clinics of North America*. 2004;16(3):349-58.
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2004.03.005>
26. Berry AM, Davidson PM. Beyond comfort: oral hygiene as a critical nursing activity in the intensive care unit. *Intensive and Critical Care Nursing*. 2006;22(6):318-28.
<https://doi.org/10.1016/j.iccn.2006.04.003>
27. An JH. A study on the awareness of ICU nurses about mouth care and the state of their mouth care [master's thesis]. Busan: Dong-A University; 2006. p. 20.
28. Hutchins K, Karras G, Erwin J, Sullivan KL. Ventilator-associated pneumonia and oral care: a successful quality improvement project. *American Journal of Infection Control*. 2009;37(7):590-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2008.12.007>
29. Ross A, Crumpler J. The impact of an evidence-based practice education program on the role of oral care in the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive and Critical Care Nursing*. 2007;23(3):132-6.
<https://doi.org/10.1016/j.iccn.2006.11.006>
30. Siempos II, Vardakas KZ, Kyriakopoulos CE, Ntaidou TK, Falagas ME. Predictors of mortality in adult patients with ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Shock*. 2010;33(6):590-601. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3181cc0418>
31. Klompas M, Platt R. Ventilator-associated pneumonia-the wrong quality measure for benchmarking. *Annals of Internal Medicine*. 2007;147(11):803-5.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-11-200712040-00013>

Appendix 1. Studies included in a Systematic Review

- A1. Bellissimo-Rodrigues F, Bellissimo-Rodrigues WT, Viana JM, Teixeira GCA, Nicolini E, Auxiliadora-Martins M, et al. Effectiveness of oral rinse with chlorhexidine in preventing nosocomial respiratory tract infections among intensive care unit patients. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2009;30(10):952-8. <https://doi.org/10.1086/605722>
- A2. Berry AM, Davidson PM, Masters J, Rolls K, Ollerton R. Effects of three approaches to standardized oral hygiene to reduce bacterial colonization and ventilator associated pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised control trial. *International Journal of Nursing Studies*. 2011; 48(6):681-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2010.11.004>
- A3. Bopp M, Darby M, Loftin KC, Broschious S. Effects of daily oral care with 0.12% chlorhexidine gluconate and a standard oral care protocol on the development of nosocomial pneumonia in intubated patients: a pilot study. *Journal of Dental Hygiene*. 2006;80(3):1-13.
- A4. Ćabov T, Macan D, Husedžinović, Škrilin-Šubić J, Bošnjak D, Šestan-Crnek S, et al. The impact of oral health and 0.2% chlorhexidine oral gel on the prevalence of nosocomial infections in surgical intensive-care patients: a randomized placebo-controlled study. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2010;122(13-14):397-404. <https://doi.org/10.1007/s00508-010-1397-y>
- A5. DeRiso II AJ, Ladowski JS, Dillon TA, Justice JW, Peterson AC. Chlorhexidine gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and non-prophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. *Chest*. 1996;109(6):1556-61. <https://doi.org/10.1378/chest.109.6.1556>
- A6. 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 Medicine*. 2000;26(9):1239-47.
- A7. Fourrier F, Dubois D, Pronnier P, Herbecq P, Leroy O, Desmetre T, 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. *Critical Care Medicine*. 2005;33(8):1728-35. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000171537.03493.B0>
- A8. Grap MJ, Munro CL, Hamilton VA, Elswick Jr. RK, Sessler CN, Ward KR. Early, single chlorhexidine application reduces ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Heart & Lung*. 2011;40(5):e115-22. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2011.01.006>
- A9. Ko M, Kim J, Choi E. The effect of oral care with 0.12% chlorhexidine for VAP and oral health in critically ill patients. *Asia Pacific Journal of Multimedia Services Convergent with Art, Humanities, and Sociology*. 2017;7(3):461-76. <https://doi.org/10.14257/AJMAHS.2017.03.08>
- A10. Koeman M, van der Ven AJAM, Hak E, Joore HCA, Kaasjager K, de Smet AGA, et al. Oral decontamination with chlorhexidine reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006;173(12):1348-55. <https://doi.org/10.1164/rccm.200505-820OC>
- A11. Macnaughton PD, Bailey J, Donlin N, Branfield P, Williams A, Rowsell H. A randomised controlled trial assessing the efficacy of oral chlorhexidine in ventilated patients. *Intensive Care Medicine*. 2004;30(suppl 1):S12.
- A12. Meinberg MCDA, Cheade MDFM, Miranda ALD, Fachini MM, Lobo SM. The use of 2% chlorhexidine gel and toothbrushing for oral hygiene of patients receiving mechanical ventilation: effects on ventilator-associated pneumonia. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2012;24(4):369-74. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2012000400013>
- A13. Munro CL, Grap MJ, Jones DJ, McClish DK, Sessler CN. Chlorhexidine, toothbrushing, and preventing ventilator-associated pneumonia in critically ill adults. *American Journal of Critical Care*. 2009;18(5):428-37. <https://doi.org/10.4037/ajcc2009792>
- A14. Özçaka Ö, Başoğlu ÖK, Buduneli N, Taşbakan MS, Bacakoğlu F, Kinane DF. Chlorhexidine decreases the risk of ventilator-associated pneumonia in intensive care unit patients: a randomized clinical trial. *Journal of Periodontal Research*. 2012; 47(5):584-92. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2012.01470.x>
- A15. Scannapieco FA, Yu J, Raghavendran K, Vacanti A, Owens SI, Wood K, et al. A randomized trial of chlorhexidine gluconate on oral bacterial pathogens in mechanically ventilated patients. *Critical Care*. 2009;13(4):R117. <https://doi.org/10.1186/cc7967>
- A16. Segers P, Speekenbrink RGH, Ubbink DT, van Ogtrop ML, de Mol BA. Prevention of nosocomial infection in cardiac surgery by decontamination of the nasopharynx and oropharynx with chlorhexidine gluconate: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*. 2006; 296(20):2460-6. <https://doi.org/10.1001/jama.296.20.2460>
- A17. Tantipong H, Morkhareonpong C, Jaiyindee S, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial and meta-analysis of oral decontamination with 2% chlorhexidine solution for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2008;29(2):131-6. <https://doi.org/10.1086/526438>