

Nosocomial Infections, Challenges and Threats: A Review Article

Mohammad Darvishi¹, Mojgan Forootan², Mohammad Reza Nazer³, Ebrahim Karimi⁴, Majid Noori^{5*}

1. Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center (IDTMRC), Faculty of Aerospace and Subaquatic Medicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Department of Gastroenterology, Gastrointestinal and Liver Diseases Research Center (RCGLD), Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Department of Infectious Diseases, Hepatitis Research Center, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran
4. Department of Emergency Medicine, Besat Hospital, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran
5. Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center (IDTMRC), AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

doi [10.30699/ijmm.14.2.162](https://doi.org/10.30699/ijmm.14.2.162)



ABSTRACT

Nosocomial infections or healthcare associated infections occur in patients under medical care. Infections acquired in hospitals have existed since the very inception of hospitals themselves, and continue to be an important health problem even in the modern era of antibiotics. Today, they result in high morbidity and mortality, extended hospitalization, greater use of antibiotics, and increased costs. The overuse and inappropriate consumption and application of antibiotics have driven the rapid emergence of multidrug-resistant drugs (MDR) pathogens. Combating MDRs which cause serious life threatening nosocomial infections and appear to be biologically compatible with their environment, are difficult to manage due to the limited treatment options. The worldwide emergence of multidrug resistance (MDR) among Gram negative and Gram-positive bacteria has caused a great threat to fight the bacterial pathogens. It is clear that in the lack of a timely, efficient solution the challenge of antibiotic resistance becomes alarming and will cause a great challenge in the forthcoming years. In this review article we will discuss the most important MDR nosocomial infection agents, including *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* as major threats throughout the world.

Keywords: Nosocomial infections, Antibiotics, Multidrug-resistant drugs, Healthcare, Pathogens

Received: 2019/05/26;

Accepted: 2020/04/14;

Published Online: 2020/05/30

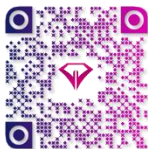
Corresponding Information:

Majid Noori, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center (IDTMRC), AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Email: dr.majid.nouri@gmail.com



Copyright © 2020. This is an original open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribution of the material just in noncommercial usages with proper citation.

Use your device to scan and read the article online



Darvishi M, Forootan M, Nazer M R, Karimi E, Noori M. Nosocomial Infections, Challenges and Threats: A Review Article. Iran J Med Microbiol. 2020; 14 (2) :162-181

Download citation: [BibTeX](#) | [RIS](#) | [EndNote](#) | [Medlars](#) | [ProCite](#) | [Reference Manager](#) | [RefWorks](#)

Send citation to:  [Mendeley](#)  [Zotero](#)  [RefWorks](#)

Introduction

Hospital-acquired infections (HAIs) are infectious diseases an individual experiences 48 hours post-hospitalization, 3 days following hospital discharge, or 30 days after a surgery. Therefore, the patients has not have the infection before hospitalization nor has the patient been in the latent period of the disease (1, 2). HAIs often develop through contaminated medical equipment at the surgical site or through antibiotic-resistant pathogens. These infections are not limited to the

patient, but also affect hospital specialists and staff. According to the recent reports, only 20% of nosocomial infections are preventable (3). The World Health Organization (WHO) has identified nosocomial infections as a major cause of disability and death among patients (7). The actual rate of HAIs varies from 5-10% among modern health centers in developed countries and up to 25% in developing countries, which is about 2-20 times higher among developing countries compared to

developed countries. This rate has been reported to be 1.9 to 25 percent in Iran (9) which is mostly due to surgery site infections (58.2%), pneumonia (26.4%) and urinary tract infections (8.8%) (10), respectively.

In this review, we will discuss the most important pathogens responsible for nosocomial infections as well as multidrug-resistant (MDR) pathogens as a major threat around the world.

Material and Methods

PubM, Medline, Cochran library, WHO, Iranmedex and PsycINFO databases were searched for articles related to different aspects of nosocomial infections and bacterial resistance, published during 1980 and 2018. An evaluation regarding the association between nosocomial infections and bacterial resistance with the use of antibiotics were carried out in March 2017.

Research on nosocomial infections was conducted in two steps. The first step was to examine the aspects and issues related to nosocomial infection, and the second step was to investigate the relationship between bacterial resistance and challenges. To gather information on nosocomial infections and bacterial resistance, the following keywords were searched: resistant bacteria, nosocomial infections, antibiotics, multidrug-resistant drugs, Healthcare, Pathogens.

Out of a total of 182 articles found following the key word search, 28 articles were relevant, in terms of subject and content, and were therefore included in this article.

Important causes of nosocomial infections

About 90% of nosocomial infections are caused by bacteria. Bacteria that commonly cause nosocomial infections include *Staphylococcus* spp. especially *S. aureus*, *Streptococcus* spp., *Bacillus cereus*, *Acinetobacter* spp., *enterococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* spp., *Serratia marcescens* and *Klebsiella pneumoniae*, among which *E. coli*, *S. aureus*, *enterococcus* spp. and *P. aeruginosa* are the most common causes of nosocomial infections (7, 8, 13).

In hematologic infections (BSI), coagulase negative Staphylococci are common and are isolated almost twice as much as *S. aureus* among patients with BSI (13, 17).

Enterococcus spp. have been repeatedly isolated from surgical site and bloodstream infections, but is rarely found in the respiratory tract. *P. aeruginosa* has been isolated from one-tenth of all infections and is found equally in all areas prone to nosocomial infections with the exception of blood stream (13).

Viruses cause only 5% of nosocomial infections and are more common among infants and children. There are possibilities of transmitting nosocomial infections caused by viruses, including hepatitis B and C viruses (via dialysis, injection, endoscopy), respiratory syncytial virus (RSV), rotavirus, and enterovirus (through hand-to-mouth and mouth-to-mouth contact) in the hospital (19, 20).

Some parasites are easily transmitted between children and adults. Many fungi and parasites are opportunistic organisms that cause infections during long-term treatment with antibiotics. Environmental contamination caused by organisms that spread through the air, such as *Aspergillus* spp., is a concern during hospital construction (13, 21).

The importance and impact of using antibiotics in nosocomial infections

In developing countries, drugs such as antibiotics are easily available in pharmacies (12) and the overuse of a wide range of antibiotics in the hospital environment has led to the emergence of MDR microorganisms which cause fatal nosocomial infections and are difficult to treat (13, 22).

The most important MDR bacteria causing nosocomial infections include *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, and *Enterobacter* species, which are classified as ESKAPE.

In addition, in 2017, WHO published a list of the most important bacterial species and the antibiotics against which these bacteria are resistant (Table 1). This group of pathogens is responsible for most MDR nosocomial infections (12, 25).

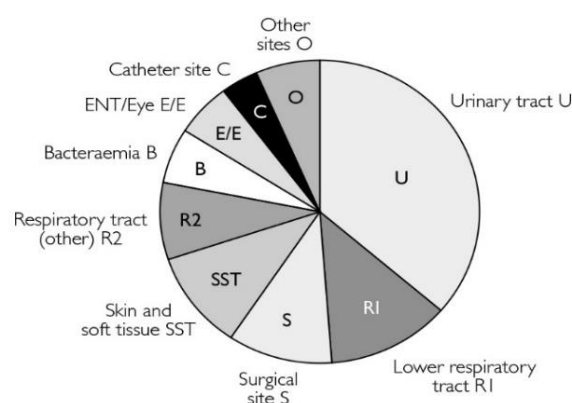


Figure 1. The most common site of nosocomial infections

Table 1. The most threatening bacterial species/families of bacteria and the antibiotics against which the bacteria are resistant (21)

Antibiotics	Bacteria
Carbapenem	<i>A. baumannii</i>
Carbapenem	<i>P. aeruginosa</i>
Carbapenem	<i>Enterobacter</i> Species
Vancomycin	<i>E. faecium</i>
Methicillin-Vancomycin	<i>S. aureus</i>
Clarithromycin	<i>H. pylori</i>
Fluoroquinolones	<i>Campylobacter</i> Species
Fluoroquinolones	<i>Salmonella</i> spp.
-Fluoroquinolones Cephalosporins	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Penicillin	<i>Streptococcus pneumonia</i>
Ampicillin	<i>Hemophilus Influenza</i>
Fluoroquinolones	<i>Shigella</i> Spp.

MDR bacteria that cause nosocomial infections are able to spread and multiply rapidly not only in health care centers but around the world (12). In Europe, over four years (2014-2011), a significant increase in the mean rate of *E. coli* resistance to third-generation cephalosporins (from 9.6 to 12%), *K. pneumonia* to carbapenems (from 6.6 to 7.3) *P. aeruginosa* to carbapenems (from 16.8 to 18.3%) and Enterococci resistance to vancomycin (from 6.2 to 7.9) was observed. In Iran, a study found that 73.8% of the *E. coli* isolates were resistant to nalidixic acid, 54.3% to Sulfamethoxazol and 54.3% to Liprofloxacin (46).

In order to maintain the efficiency of antibiotics, many hospitals reserve certain antibiotics such as vancomycin and imipenem, only for cases in which other antibiotics have proven ineffective. The problem with this policy is the delay in the use of effective antibiotics in urgent cases. In addition, the limited use of these antibiotics has led to a decline in motivation and ultimately to defect in pharmaceutical industries due to poor investment returns. In fact, the lack of new antibiotics on the market increases the problem of antibiotic resistance (12).

Since the countdown to the emergence of resistance against the newly made antibiotics starts as soon as they are introduced to the clinical settings, the development of new antibiotics is not the ultimate solution to the antibiotic crisis. It is clear that antibiotic resistance is not a one-dimensional problem, and in addition to the sustainable development of new antibiotics, other strategies, including effective vaccines and faster and more sensitive diagnosis, can reduce the emergence of resistance to the new antibiotics (12, 23).

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

S. aureus is a gram-positive bacterial strain and one of the most dangerous bacterial pathogens that can cause nosocomial infections worldwide.

According to the latest research, most *S. aureus* isolates have been resistant to the antibiotics Cefoxitin, Azithromycin, Cefotaxime, Tetracycline, Gentamycin, Chloramphenicol and Ciprofloxacin (Figure 2).

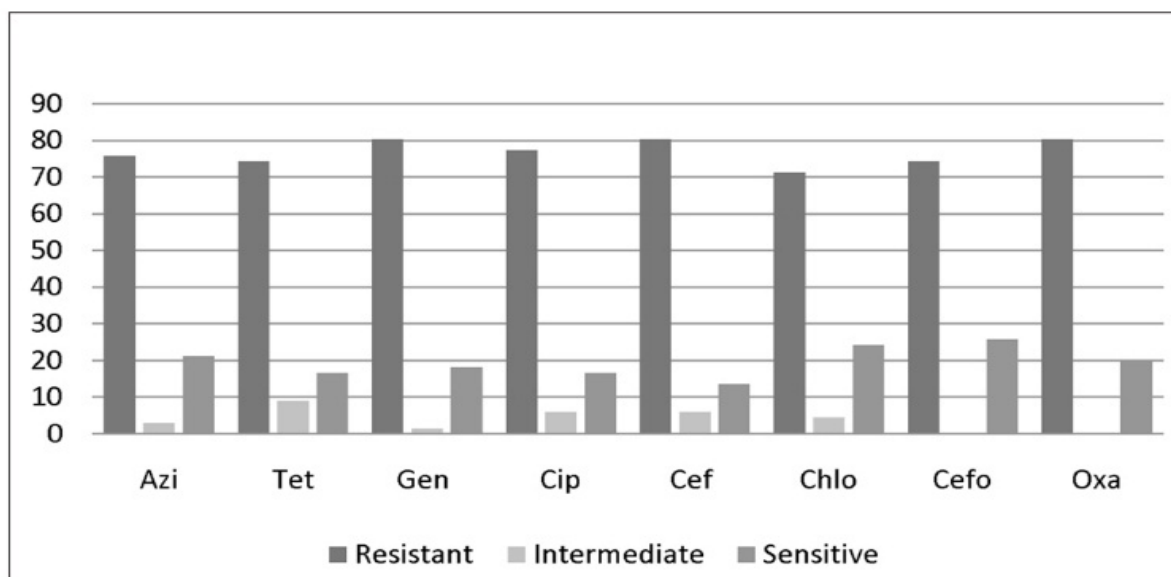


Figure 2. Antibiotic resistance pattern of *S. aureus* isolates against different antibiotics (26)

Azi: Azithromycin, Tet: Tetracycline, Gen: Gentamicin, Cip: Ciprofloxacin, Cef: Cefotaxime, Chlo: Chloramphenicol, Cefo: Cefoxitin, and Oxa: Oxacillin

Since resistance to anti-MSRA antibiotics occurs through bacterial mutations, resistance to linezolid and glycoprotein antibiotics has recently become a major concern (27, 31).

Vancomycin resistant Enterococci (VRE)

Enterococci are the second leading cause of nosocomial infections worldwide and the leading cause of infections in the United States (20-30% of infections).

According to a report by the World Health Network, these pathogens cause about 12 percent of all nosocomial infections and kill 1,300 people a year (36). About 35.5% of enterococci are resistant to vancomycin which is created by the synthesis of a modified cell wall precursor that does not bind to glycopeptide antibiotics. This process occurs by the acquisition of a plasmid-dependent gene cluster (mostly *vanA* and *vanB* genes) (36, 37). These may be transferred from enterococci to MSRA and, therefore, further complicate the treatment process of nosocomial infections.

Enterococcus species are less likely to cause nosocomial infections compared to *S. aureus*. Two of the most important species of Enterococci include *E. faecalis* and *E. faecium*. VRE nosocomial infections are mostly caused by

E. faecium. Resistant isolates of this species usually possess the resistance genes *VanA*, *VanB*, *VanD*, *VanN* and *VanM*, and epidemiological studies have shown that *VanA* and *VanB* are the most common types, abundance of which is increasing (Figure 4 and Table 2) (35, 37, 39).

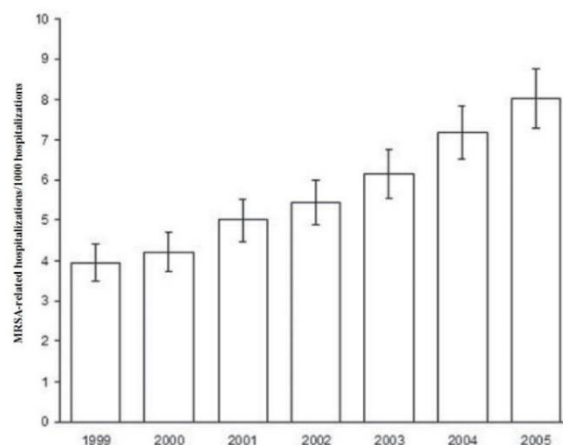


Figure 3. Rate of hospitalizations related to MRSA infections between 1999 and 2005 (27).

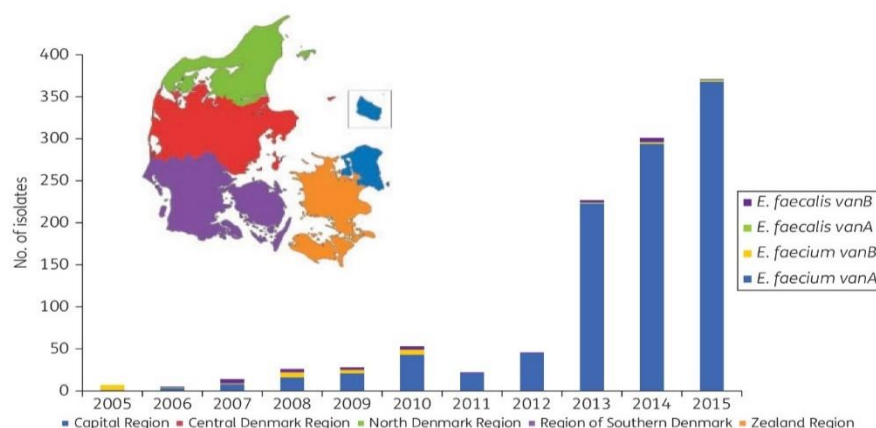


Figure 4. The frequency of the two main VRE species (including *E. faecalis* and *E. faecium*) isolated from clinical specimens between 2005 and 2015 (37)

Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* (MDR-KP)

Klebsiella pneumoniae is a gram-negative bacillus found in a variety of environments, including the human body, gastrointestinal tract, skin, and nasopharynx. Due to the specific pathogenic properties of *K. pneumoniae*, including capsule production, antibiotic resistance, and biofilm formation, the nosocomial infections caused by this species are typically chronic and difficult to treat.

In recent years, MDR-KP strains have emerged due to the overuse of various antibiotics to treat nosocomial infections caused by this pathogen. MDR-KP is resistant to a wide range of antibiotics, including ampicillin and cephalosporins, which have previously been shown to be effective in treating *K. pneumoniae* isolates. The global prevalence of MDR-KP strains has become a global threat and concern due to its prevalence in hospitals and community (41, 51). Unfortunately, the optimal options for treating MDR-KP infection have not yet been identified (44, 45). Currently, a combination of clostix, phosphomycin, tigecycline, and aminoglycosides, although associated with adverse outcomes, is widely used. Recently, WHO has warned that if appropriate solutions are not adopted to prevent the development of MDR-KP, current antibiotics would completely lose their effect fail to treat these infections (55, 56).

Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MR-AB)

A. baumannii, a gram-negative aerobic bacterium, is another important pathogen causing nosocomial infection. ICU is known as the main center for infections

caused by *A. baumannii*, however, several studies have shown that it is possible for this species to spread it to other areas in the hospital. This pathogen is responsible for about 2-10% of infections caused by all gram-negative bacteria in European and American countries (59-57).

The constant presence of *A. baumannii* in different parts of the hospital has caused this pathogen to be in constant contact with antibiotics. Such environmental conditions has imposed pressure on the selection and emergence of colonies with antibiotic resistance characteristics. Over time, the emergence if strains that are resistant to 3 or more antibiotic classes, including carbapenems which once were the treatment option of *A. baumannii* isolates, has increased (61). Due to the increasing resistance of this pathogen against carbapenems and clostix, as the last lines of treatment, therapeutic options are very limited and in some cases do not exist (61, 65).

Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDRPA)

P. aeruginosa is another gram-negative and aerobic bacterium which is known to be one of the leading causes of nosocomial infections, accounting for 10% of all nosocomial infections (63, 64).

Resistance rates to imipenem, quinolones, and third-generation cephalosporins have increased among *P. aeruginosa* isolates by 15, 9, and 20 percent, respectively (67).

Of great concern is the results of a recent study showing a significant increase in the rate of MDRPA from 2007 to 2014 (Figure 5).

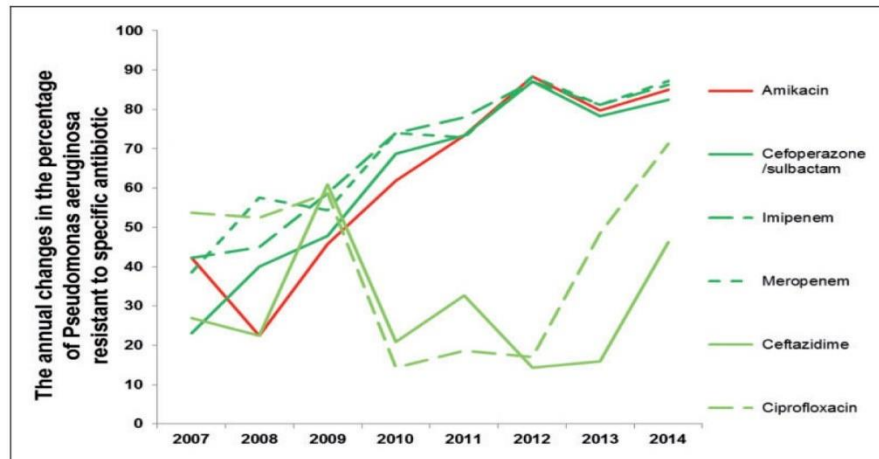


Figure 5. Annual resistance of MDRPA to specific antibiotics from 2007 to 2014 (58).

Conclusions

Studies evaluated in this review reported an important role of antibiotic resistance in imposing therapeutic challenges and mortality among infected patients. Studies have described this factor as a global threat associated with the increase in nosocomial infections among patients. Improper use of a wide range of antibiotics against pathogens responsible for nosocomial infections has led to the emergence of MDR isolates that cause fatal nosocomial infections and are difficult to treat. Therefore, nosocomial infections are still uncontrollable during antibiotic era.

Although the production of new antibiotics are needed to treat nosocomial infections, this alone cannot be a solution to overcome the problem of MDR nosocomial infections. Therefore, some scheduled programs are needed to prevent the improper use of antibiotics and the occurrence of antibiotic resistance in the hospital settings.

Acknowledgment

The authors thank all those who helped them writing this article.

Conflict of Interest

Authors declared no conflict of interests.



عفونت‌های بیمارستانی، چالش‌ها و تهدیدها: مقاله مروری

محمد درویشی^۱، مزگان فروتن^۲، محمد رضا ناظر^۳، ابراهیم کریمی^۴، مجید نوری^{۵*}

۱. مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشکده هوا فضا و طب زیر سطحی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران
۲. گروه گوارش و کبد، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۳. گروه بیماری‌های عفونی، مرکز تحقیقات هپاتیت، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران
۴. گروه طب اورژانس، بیمارستان بعثت، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران
۵. مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران

چکیده

اطلاعات مقاله

عفونت‌های بیمارستانی یا عفونت‌های مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی در بیمارانی که تحت مراقبت‌های پزشکی هستند، اتفاق می‌افتد. این عفونت‌ها از زمان تاسیس اولین بیمارستان‌ها وجود داشته و حتی در دوره مدرن آنتی‌بیوتیک‌ها نیز یک مشکل مهم بهداشتی به حساب می‌آید. عفونت‌های بیمارستانی منجر به مرگ و میر بالا، افزایش دوره بستری، اتلاف هزینه و استفاده بیش از حد از آنتی‌بیوتیک‌ها شده است. استفاده نامناسب و بیش از اندازه از آنتی‌بیوتیک‌ها باعث ظهور سریع پاتوژن‌های مقاوم به چند دارو شده (MDR) است. مقابله با MDRهای مسئول عفونت‌های بیمارستانی که از لحاظ بیولوژیکی سازگار و قادر به ایجاد عفونت‌های خطرناک و کشنده هستند، به دلیل محدود بودن گزینه‌های درمانی مشکل است. ظهور جهانی MDRها در میان باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی منجر به تهدید جدی مقابله با پاتوژن‌های باکتریایی شده است و واضح است که اگر پاسخ موثر و به موقع وجود نداشته باشد، چالش مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها، خطرناک و در سال‌های پیش رو تهدید بزرگی خواهد بود. در این مطالعه مروری درباره مهم‌ترین MDRهای عامل عفونت‌های بیمارستانی از جمله *Staphylococcus Aureus*، *Pseudomonas aeruginosa* به‌عنوان یک تهدید بزرگ در سراسر جهان، بحث خواهیم کرد.

کلید واژه‌ها: عفونت‌های بیمارستانی، آنتی‌بیوتیک، مقاوم به چند دارو، مراقبت‌های بهداشتی، پاتوژن.

تاریخچه مقاله

دریافت: ۱۳۹۸/۰۳/۰۵

پذیرش: ۱۳۹۹/۰۱/۲۶

انتشار آنلاین: ۱۳۹۹/۰۳/۱۰

موضوع:

عفونت‌های بیمارستانی

نویسنده مسئول:

مجید نوری، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران
ایمیل:

dr.majid.nouri@gmail.com

مقدمه

می‌گذرد. بر اساس گزارش‌های اخیر تنها ۲۰ درصد از عفونت‌های بیمارستانی قابل پیشگیری هستند (۳). فاکتورهای زیادی از جمله کاهش ایمنی در بیماران، افزایش متدها و تجهیزات پزشکی مستعد انتقال، ظهور نژادهای جدید و مقاوم به دارو عدم کنترل و انتقال آن در میان جمعیت‌های شلوغ بیمارستانی باعث ارتقاء و افزایش عفونت‌های بیمارستانی شده است (۴، ۵).

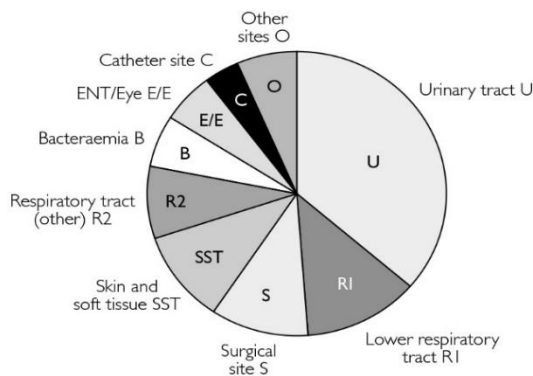
بار جهانی عفونت‌های بیمارستانی در حال افزایش بوده و به یک پدیده جهانی تبدیل شده است که به‌طور قابل توجهی باعث مرگ و

عفونت‌های بیمارستانی (Hospital-Acquired Infections) به بیماری‌های عفونی اطلاق می‌شود که بیمار در بیمارستان پس از بستری شدن و یا پس از مرخص شدن از بیمارستان به آن مبتلا می‌شود. به بیان دیگر فرد بیمار قبل از بستری شدن به آن بیماری آلوده نبوده و در دوره نهفته آن بیماری نیز به سر نمی‌برده است، بنابراین عفونت‌های بیمارستانی ۴۸ ساعت پس از بستری شدن، سه روز پس از مرخص شدن و یا ۳۰ روز پس از عمل جراحی در فرد به وجود می‌آید (۱، ۲). عفونت‌های بیمارستانی اغلب از طریق تجهیزات پزشکی آلوده در محل جراحی و یا از طریق پاتوژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک در فرد توسعه پیدا می‌کند. این عفونت‌ها تنها به فرد بیمار محدود نمی‌شود، بلکه بر متخصصان و کارمندان بیمارستان نیز تاثیر

باکتریایی اطلاعات از لحاظ محتوایی کلمات کلیدی در پایگاه‌های مورد نظر با عنوان انواع باکتری مقاوم، عفونت بیمارستانی، Nosocomial infections, antibiotics, Multidrug-resistant drugs, Healthcare, Pathogens. ۱۸۲ مقاله ۲۸ مقاله که از نظر پوشش موضوع و ساختار محتوایی و وجه ارتباط مناسب بودند در این مقاله بررسی شدند.

انواع عفونت‌های بیمارستانی

بر اساس معیارهای بالینی و بیولوژیکی، CDC و شبکه جهانی ایمنی مراقبت‌های بهداشتی (NHSN^۴)، محل‌های عفونی مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی را به ۱۳ نوع اصلی تقسیم‌بندی کرده‌اند که حاوی حدود ۵۰ محل آلودگی بالقوه هستند، تقسیم‌بندی کرده است. شایع‌ترین عفونت‌های بیمارستانی که در یک بیمارستان ممکن است ایجاد شود شامل: عفونت‌های بافت نرم و محل جراحی، عفونت‌های دستگاه ادراری (UTI^۵)، عفونت‌های تنفسی، مننژیت و التهاب‌های معده‌ای-روده‌ای است. با این وجود با افزایش استفاده از وسایل و روش‌های ته‌اجمی برای اهداف درمانی و تشخیصی، شیمی درمانی سرطان، ایمونوتراپی و پیشرفت در پیوند عضو امکان تغییر در میزان فراوانی محل‌های عفونت‌های بیمارستانی در طول زمان امکان‌پذیر است به‌طور مثال عفونت بیمارستانی پنومونیا از ۱۷ درصد در سال ۱۹۹۰ به ۳۰ درصد در سال ۱۹۹۵ تغییر پیدا کرد (۱۳)، همچنین نتایج حاصل از تحقیقات مختلف نشان داده که مهم‌ترین بخش‌های مستعد عفونت‌های بیمارستانی شامل بخش‌های ICU^۶ و PICU^۷ است (۱۴، ۱۵).



شکل ۱. محل شایع‌ترین عفونت‌های بیمارستانی (۷)

میر بیمارمان می‌شود (۵، ۶). سازمان بهداشت جهانی (WHO^۱)، از عفونت‌های بیمارستانی به‌عنوان عامل اصلی ناتوانی و مرگ بیمارمان نام برده است (۷). در سال ۲۰۰۹ طبق گزارش تهیه شده توسط CDC^۲ هزینه‌های پزشکی مستقیم مربوط به عفونت‌های بیمارستانی حدود ۲۸-۴۵ میلیارد دلار برآورد شده است. در هر زمان بیش از ۱/۴ میلیون نفر در سراسر جهان از عفونت‌های مراکز درمانی رنج می‌برند که سالانه در حدود ۸۰ هزار نفر از آن‌ها می‌میرند. نرخ واقعی از ۱۰-۵ درصد از بیمارمان بستری شده در مراکز بهداشتی مدرن در کشورهای توسعه یافته تا ۲۵ درصد در کشورهای در حال توسعه متفاوت است. خطر ابتلا به عفونت‌های مرتبط با سلامتی در کشورهای در حال توسعه ۲۰-۲ برابر بیشتر از کشورهای توسعه یافته است (۵، ۸). میزان شیوع عفونت‌های بیمارستانی در ایران طبق گزارش‌های مورد بررسی ۱/۹ تا ۲۵ درصد مشاهده شده است (۹). از این میان، عفونت‌های محل جراحی (۲/۵۸ درصد)، پنومونی (۴/۲۶ درصد) و ادراری (۸/۸) به ترتیب از شایع‌ترین آن‌ها هستند (۱۰).

در سال‌های اخیر چندین پاتوژن عامل عفونت‌های بیمارستانی مزمن که به آنتی‌بیوتیک‌های مختلفی مقاوم بوده‌اند در سراسر جهان ظهور پیدا کرده‌اند (۱۱، ۱۲). با توجه به نکات گفته شده در این مطالعه مروری، درباره مهم‌ترین پاتوژن‌های عامل عفونت‌های بیمارستانی و پاتوژن‌های مقاوم به چندین دارو (MDR) به‌عنوان تهدیدی بزرگ برای سلامت انسان‌ها در سراسر جهان، بحث خواهیم کرد.

روش پژوهش

مطالعه حاضر با هدف بررسی عفونت‌های بیمارستانی، چالش‌ها و تهدیدها به کمک طبقه‌بندی موضوعات تحقیق شده و جنبه‌های شناخته‌شده عفونت بیمارستانی و مقاومت باکتریایی از سال ۱۹۸۰ تا سال ۲۰۱۸، به بیان ساده ارتباط این بیماری با همگیری و ارتباط آن با مصرف آنتی‌بیوتیک می‌پردازد. این ارزیابی در اسفند ماه ۱۳۹۸ انجام شد و برای دستیابی به مقالات مورد نظر در زمینه روش‌های تشخیصی و درمانی از پایگاه‌های اطلاعاتی Medline, Pubmed, WHO, Cochran library, Iranmedex و PsycINFO استفاده شد. تحقیق درباره عفونت‌های بیمارستانی در دو گام انجام شد. در گام اول بررسی جوانب و موضوعات مرتبط با عفونت بیمارستانی انجام و در گام دوم به ارتباط مقاومت باکتریایی و چالش‌ها پرداخته شد. برای جمع‌آوری اطلاعات در حیطه عفونت‌های بیمارستانی و مقاومت

^۴ National Healthcare Safety Network

^۵ Urinary Tract Infection

^۶ Intensive Care Unit

^۷ Pediatric Intensive Care Unit

^۱ World Health Organization

^۲ Centers for Disease Control and Prevention

^۳ Multidrug-Resistant

عوامل مهم عفونت‌های بیمارستانی

در حدود ۹۰ درصد از عفونت‌های بیمارستانی توسط باکتری‌ها به وجود می‌آید، در حالی که مایکوباکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها و پروتوزوای‌ها کمتر درگیر هستند. باکتری‌های که به‌طور معمول باعث ایجاد عفونت‌های بیمارستانی می‌شوند شامل: *Bacillus*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Proteus*, *Escherichia coli*, *Legionella*, *Serratia marcescens*, *Salmonella spp.*, *mirabilis* و *Klebsiella pneumonia* هستند که در میان این‌ها بیشترین عفونت‌های بیمارستانی در اثر باکتری‌های *S. aureus*, *E. coli*، *enterococci* و *P. aeruginosa* به وجود می‌آید (۷، ۸، ۱۳). بر اساس داده‌های موجود باکتری‌های *S. aureus* و *E. coli* معمول‌ترین نوع از پاتوژن‌های ایجادکننده عفونت‌های بیمارستانی هستند. با وجود اینکه باکتری *E. coli* در یک چهارم از عفونت‌های ادراری یافت می‌شود اما نسبت به پاتوژن‌های دیگر در سایر محل‌های عفونی به ندرت یافت می‌شود. برعکس *S. aureus* در محل‌های عفونی دیگر رایج اما در عفونت‌های ادراری به ندرت یافت می‌شود. در عفونت‌های جریان خون (BSI^۸)، استافیلوکوک گواکولاز منفی رایج است و تقریباً دو برابر *S. aureus* از بیماران مبتلا به عفونت جریان خون ایزوله شده است (۱۳، ۱۷). *Enterococcus (E.) spp* به کرات از عفونت‌های محل جراحی و عفونت‌های خونی ایزوله شده اما به ندرت در دستگاه تنفسی یافت شده است. باکتری *P. aeruginosais* از یک دهم همه عفونت‌ها ایزوله شده است و به‌طور مساوی در تمام محل‌های مستعد عفونت بیمارستانی به استثنای جریان خون یافت می‌شود (۱۳). بررسی‌ها بر روی شیوع عفونت بیمارستانی در استان قم نشان داده که درصد باکتری‌های جدا شده از افراد مبتلا شده به عفونت بیمارستانی به ترتیب عبارتند از *E. coli* ۳۵/۲٪، *Gram positive* ۳۳/۱۳٪، *Cocci* ۱۱/۴۲٪، *Alkaligenes* ۹/۵۲٪، *Enterobacter* ۷/۶۱٪، *Klebsiella* ۴/۷۶٪، همچنین از این میان *HBS Virus* و از ۴ نفر (۳/۸۰٪) جدا شد. به علاوه ۳/۸۰ درصد افراد مبتلا به عامل قارچ *Candida albicans* و ۱/۹۰ درصد *Aspergillus* بودند (۱۸).

ویروس‌ها عامل تنها ۵ درصد از عفونت‌های بیمارستانی هستند و بیشتر در نوزادان و کودکان شایع است. احتمال انتقال

عفونت‌های بیمارستانی ناشی از ویروس‌ها از جمله ویروس‌های هپاتیت B و C (از طریق دیالیز، تزریق، اندوسکوپی)، ویروس سینسیتیال تنفسی (RSV^۹)، روتاویروس و انتراویروس (انتقال از طریق تماس دست با دهان، انتقال دهان به دهان) در بیمارستان وجود دارد. ویروس‌های دیگر از جمله *Ebola*, *HIV*, *Cytomegalovirus* و *herpes simplex virus influenza viruses* و *varicella-zoster virus* نیز می‌توانند باعث ایجاد عفونت‌های بیمارستانی شوند (۲۰، ۱۹).

برخی از انگل‌ها به راحتی در میان کودکان و بزرگسالان منقل می‌شوند. بسیاری از قارچ‌ها و انگل‌ها، ارگانسیم‌های فرصت‌طلبی هستند که باعث عفونت در طول درمان‌های طولانی به وسیله آنتی‌بیوتیک‌ها می‌شوند. این میکروارگانسیم‌ها علت عمده عفونت‌های سیستماتیک در بیماران مبتلا به اختلال ایمنی هستند. آلودگی محیط به وسیله ارگانسیم‌های که از طریق هوا گسترش پیدا می‌کنند مانند *Aspergillus spp.* که از گرد و غبار منشاء می‌گیرند نیز یک نگرانی در طول ساخت بیمارستان به شمار می‌آید (۲۱، ۱۳).

اهمیت و چالش استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در عفونت‌های بیمارستانی

در کشورهای در حال توسعه داروهای همچون آنتی‌بیوتیک‌ها به‌طور دائم و آسان در داروخانه‌ها در دسترس هستند (۱۲). با این حال استفاده بیش از حد از طیف وسیعی از آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط بیمارستان باعث ظهور میکروارگانسیم‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌هایی شده است که عامل عفونت‌های بیمارستانی کشنده هستند و به سختی درمان می‌شوند (۲۲، ۱۳). ظهور میکروارگانسیم‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها به‌ویژه در بیمارستان‌ها و سایر مراکز درمانی به یکی از مهم‌ترین تهدیدات و نگرانی‌های بهداشت عمومی تبدیل شده است. میکروارگانسیم‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک از نظر بیولوژیکی نسبت به آنتی‌بیوتیک، سازگار و قادر به ایجاد عفونت‌های کشنده و جدی هستند. این میکروارگانسیم‌ها به خاطر محدود بودن گزینه‌های درمانی به سختی مدیریت می‌شوند. افزایش شیوع MDRها در زمانی که کشف و توسعه عوامل ضد عفونی جدید به آهستگی پیش می‌رود، صورت می‌گیرد. در نتیجه، مراکز بهداشتی درمانی در آینده نه چندان دور ممکن است با تعدادی روزافزونی از عفونت‌های بالقوه غیر قابل درمان مواجه شوند. بنابراین باکتری‌های MDR که عامل عفونت‌های بیمارستانی هستند به یک تهدید بسیار جدی در

⁹ Respiratory syncytial virus

⁸ Bloodstream infection

۶ باکتری بیشترین فرار را از اثر آنتی‌بیوتیک‌ها داشته‌اند. علاوه بر این WHO در سال ۲۰۱۷ لیست مهم‌ترین گونه‌های باکتریایی و آنتی‌بیوتیک‌های که نسبت به آن مقاوم هستند را در یکی از مهم‌ترین مجله‌های دنیا منتشر کرد (جدول ۱) و از این باکتری‌ها به‌عنوان گونه‌هایی که زندگی انسان را تهدید می‌کنند نام برد (۲۴). این گروه از پاتوژن‌ها مسئول ایجاد اکثر عفونت‌های بیمارستانی MDR هستند (۲۵، ۱۲).

پزشکی معاصر تبدیل شده‌اند. بسیاری از سازمان‌های بهداشت عمومی ظهور باکتری‌های مقاوم مولد عفونت‌های بیمارستانی را به‌عنوان یک "بحران" یا "سناریوی کابوس" که می‌تواند "عواقب فاجعه‌بار" داشته باشد، توصیف کرده‌اند (۲۳). مهم‌ترین باکتری‌های MDR ایجادکننده عفونت‌های بیمارستانی شامل *A. K. pneumoniae*, *S. aureus*, *Enterococcus faecium* و *P. aeruginosa baumannii* گونه‌های *Enterobacter* است که به این گروه از باکتری‌ها اصطلاح 'ESKAPE' داده شده است. این

جدول ۱. خطرناک‌ترین (بر اساس میزان تهدید برای سلامتی انسان) گونه‌ها یا خانواده باکتریایی و آنتی‌بیوتیک‌هایی که به آن مقاوم هستند (۲۱)

گونه یا خانواده باکتری‌ها	آنتی‌بیوتیک مقاوم شده
اسینتوباکتر بومانی	کارباپنوم
سودوموناس ایروژنوزا	کارباپنوم
انتروباکتر یاسه (مه به طور گسترده ای بتا-لاکتاماز تولید می‌کنند)	کارباپنوم
انتروکوکوس فاسیوم	ونکومايسين
استافیلوکوکوس اورئوس	متی‌سیلین، ونکومايسين
هلیکوباکتر پیلوری	کلاریترومایسین
گونه‌های کمپیلوباکتر	فلوروکوئینولون
سالمونلا	فلوروکوئینولون
نیسریا گونوره	سفالوسپورین، فلوروکوئینولون
استروپتوکوکوس پنومونیه	پنی‌سیلین
هموفیلوس آنفلوآنزا	آمپی‌سیلین
گونه‌های شیگلا	فلوروکوئینولون

مقاوم‌اند (۴۶). در سال ۲۰۱۴ در بخش مراقبت‌های بهداشتی کوتاه مدت در یکی از مدرن‌ترین بیمارستان‌های ایالات متحده آمریکا یک هفتم عفونت‌های بیمارستانی توسط یکی از شش باکتری MDR که در گروه ESCAPE هستند به وجود آمده‌اند (۲۶). با توجه به مطالب بالا تردیدی وجود ندارد که بیماران مبتلا به عفونت‌های ناشی از این باکتری‌ها از نرخ مرگ و میر بالاتری برخوردار هستند و با توجه به افزایش مدت زمان بستری و کاهش عملکرد آنتی‌بیوتیک‌ها، بار اقتصادی و عوارض وحشتناک این باکتری‌ها در مراکز بهداشتی درمانی افزایش پیدا می‌کند. در سال ۲۰۰۷ کل هزینه‌های مربوط به بستری شدن طولانی مدت در اثر *Staphylococcus aureus* مقاوم به متی‌سیلین (MRSA¹⁰) در ۳۱ کشور که در سیستم نظارت بر مقاومت در برابر داروهای ضد میکروبی اروپا شرکت کردند، برابر با ۴۴ میلیون یورو بود (۱۷). بسیاری از بیمارستان‌ها به‌منظور حفظ

باکتری‌های MDR ایجادکننده عفونت‌های بیمارستانی قادر هستند نه تنها در مراکز مراقبت‌های بهداشتی بلکه در سراسر جهان به سرعت پخش و تکثیر شوند (۱۲). گسترش این پاتوژن‌ها یک مشکل جهانی و مبرم است که در طول زمان میزان مقاومت آن‌ها نسبت به مجموعه‌ای کلیدی از آنتی‌بیوتیک‌ها افزایش پیدا کرده است. در اروپا در طول چهار سال (۲۰۱۴-۲۰۱۱) افزایش معنی‌داری در نرخ متوسط مقاومت *E. coli* به سفالوسپورین نسل سوم (از ۹/۶ تا ۱۲ درصد)، *K. pneumoniae* مقاوم به کارباپنم (از ۶ تا ۷/۳)، *P. aeruginosa* مقاوم به کارباپنم (از ۱۶/۸ به ۱۸/۳ درصد) و *Enterococci* مقاوم به وانکومايسين (از ۶/۲ تا ۷/۹) مشاهده شد. در ایران نیز در مطالعه‌ای مشاهده شد که ۷۳/۸ درصد باکتری‌های *E. coli* ایزوله شده نسبت به nalidixic acid، ۵۴/۳ درصد نسبت به Sulfamethoxazol و ۵۴/۳ درصد نیز نسبت به Lipprofloxacin

¹⁰ Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

عمر موثر آنتی‌بیوتیک، برخی از داروهای خاص از جمله وانکوماپسین و ایمپینم را ذخیره و تنها در مواردی که دیگر آنتی‌بیوتیک‌ها بی‌اثر باشند، از آن‌ها استفاده می‌کنند. ایراد این سیاست، تاخیر در استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های موثر در بیماران آلوده است. علاوه بر این استفاده محدود از این آنتی‌بیوتیک‌ها به دلیل بازده ضعیف سرمایه‌گذاری باعث افت انگیزه و نهایتاً برای صنایع دارویی مخرب است. در واقع فقدان انواع جدید آنتی‌بیوتیک‌های که به بازار می‌آیند، مشکل مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها را افزایش می‌دهد (۱۲). در طی چندین سال اخیر تنها سه کلاس جدید از آنتی‌بیوتیک‌های درمان‌کننده عفونت‌های انسانی به بازار معرفی شده است، در صورتی که ما به شدت نیازمند آنتی‌بیوتیک‌های جدیدی هستیم که قادر به از بین بردن پاتوژن‌های MDR باشد؛ در غیر این صورت در آینده‌ای نه چندان دور عفونت‌های عادی بیمارستانی مرگبار می‌شوند. در سال‌های اخیر به دلایل اقتصادی و نظارتی، توسعه آنتی‌بیوتیک‌های جدید توسط شرکت‌های داروسازی به‌طور قابل توجهی کاهش پیدا کرده است. از ۱۸ شرکت بزرگ داروسازی ۱۵ عدد از آن‌ها تولید آنتی‌بیوتیک‌های جدید را متوقف کرده‌اند (۲۳). از آن جایی که شمارش معکوس برای ظهور مقاومت به آنتی‌بیوتیک تازه معرفی شده برای استفاده بالینی از همان لحظه معرفی، شروع می‌شود، توسعه آنتی‌بیوتیک‌های جدید، راه حل نهایی برای بحران آنتی‌بیوتیک‌ها نیست. بنابراین روشن است که مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها مشکل تک‌بعدی نبوده و علاوه بر توسعه پایدار آنتی‌بیوتیک‌های جدید، استراتژی‌های دیگر از جمله واکسن‌های موثر و تشخیص سریع‌تر و حساس‌تر می‌تواند باعث کاهش ظهور مقاومت به آنتی‌بیوتیک جدید شود (۱۲، ۲۳).

تهدید جدی ابرمیکروب‌های^{۱۱} عامل عفونت‌های بیمارستانی در حال حاضر نگرانی عمده در ارتباط با عفونت‌های باکتریایی به گروهی از باکتری‌های با عنوان "Superbugs"، مربوط می‌شود. این گروه از پاتوژن‌های باکتریایی در برابر انواع مختلفی از آنتی‌بیوتیک‌ها که برای درمان آن‌ها به کار می‌روند، مقاوم هستند. مکانیسم مقاومت این ابرمیکروب‌ها به‌وسیلهٔ اکتساب ژن‌ها و یا جهش‌هایی که بخشی از فرایند تکامل از طریق انتخاب طبیعی است به وجود می‌آید و آن‌ها را قادر می‌سازد تا در شرایط وجود آنتی‌بیوتیک زنده بمانند. مطالعه‌ای که به‌وسیلهٔ عظیمی صورت گرفت نشان داد که ۵۵٪ از باکتری‌های *P. aeruginosa* و *K.*

در میان پاتوژن‌های گرم مثبت *S. aureus* و گونه‌های *Enterococcus* به‌عنوان بزرگترین تهدید برای جهان شناخته شده است. بیشتر مطالعات انجام شده در اکثر نقاط جهان نشان می‌دهد که *S. aureus* یکی از مهم‌ترین پاتوژن‌های ایجادکننده عفونت‌های بیمارستانی بوده و باعث میزان مرگ و میر قابل توجهی می‌شود (۲۵). MRSA هر ساله در کشور آمریکا در مقایسه با بیماری‌های ایدز، پارکینسون و آمفیژم باعث ایجاد مرگ و میر بیشتری می‌شود. میزان مقاومت آنتروکوک‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک وانکوماپسین (VRE^{۱۲}) و تعداد دیگری از پاتوژن‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های معمول در حال افزایش است. علاوه بر این موارد گسترش جهانی پاتوژن‌های مقاوم به دارو از جمله *Streptococcus pneumoniae* و *Mycobacterium tuberculosis* در میان پاتوژن‌های معمول تنفسی باعث ایجاد یک اپیدمی می‌شود (۲۳، ۲۵).

پاتوژن‌های گرم منفی عموماً به خاطر اینکه در حال مقاوم شدن به تقریباً تمامی داروهای آنتی‌بیوتیک قابل دسترس هستند، تهدید جدی‌تری به حساب می‌آیند. با پیشرفت مقاومت به آنتی‌بیوتیک این گروه از پاتوژن‌ها شرایطی مشابه دورهٔ پیش از آنتی‌بیوتیک به وجود می‌آید. ظهور باکتری‌های باسیل گرم منفی MDR (مقاوم به اکثر آنتی‌بیوتیک‌ها) بر تمامی حوزه‌های پزشکی از جمله عفونت‌های بیمارستانی تأثیر گذاشته است. از مهم‌ترین انواع پاتوژن‌های گرم منفی عامل عفونت‌های بیمارستانی می‌توان به *P. aeruginosa* و *Acinetobacter* اشاره کرد. پاتوژن‌های گرم منفی MDR در جامعه به‌طور فزاینده‌ای در حال افزایش هستند و این افزایش شامل *E. coli* تولیدکننده لاکتاماز^{۱۳} و *Neisseria gonorrhoeae* نیز می‌شود (۲۳، ۲۵).

تهدید جدی ابرمیکروب‌های^{۱۱} عامل عفونت‌های بیمارستانی

در حال حاضر نگرانی عمده در ارتباط با عفونت‌های باکتریایی به گروهی از باکتری‌های با عنوان "Superbugs"، مربوط می‌شود. این گروه از پاتوژن‌های باکتریایی در برابر انواع مختلفی از آنتی‌بیوتیک‌ها که برای درمان آن‌ها به کار می‌روند، مقاوم هستند. مکانیسم مقاومت این ابرمیکروب‌ها به‌وسیلهٔ اکتساب ژن‌ها و یا جهش‌هایی که بخشی از فرایند تکامل از طریق انتخاب طبیعی است به وجود می‌آید و آن‌ها را قادر می‌سازد تا در شرایط وجود آنتی‌بیوتیک زنده بمانند. مطالعه‌ای که به‌وسیلهٔ عظیمی صورت گرفت نشان داد که ۵۵٪ از باکتری‌های *P. aeruginosa* و *K.*

¹³ Beta-lactamase-producing *Escherichia coli*

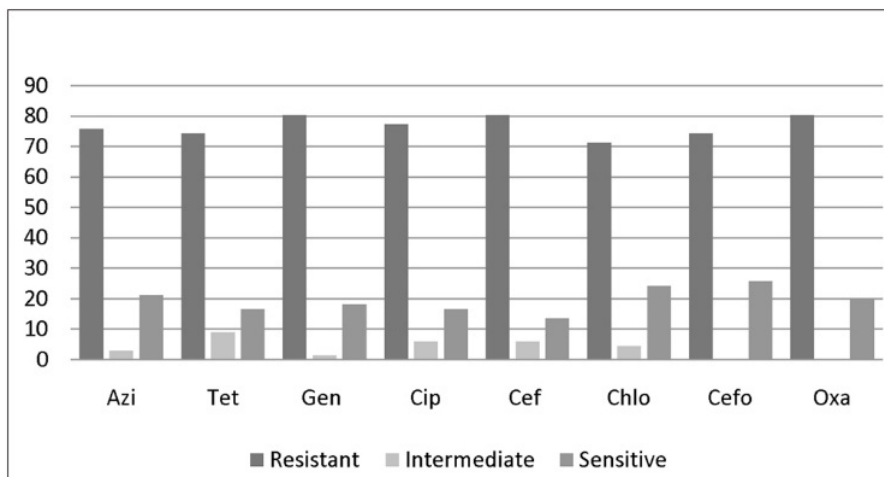
¹¹ Superbugs

¹² Vancomycin-Resistant *Enterococci*

MRSA در بیمارستان‌ها و بخش‌های مختلف از جمله مراقبت‌های ویژه در سراسر جهان گسترش پیدا کرد (۲۸). بر اساس تازه‌ترین تحقیقات انجام شده مشخص شده که اکثر ایزوله‌های *S. aureus* به آنتی‌بیوتیک‌های Cefotaxime، Azithromycin، Cefoxitin، Ciprofloxacin و Chloramphenicol، Gentamycin، Tetracycline مقاوم بوده‌اند (شکل ۲). همچنین در این تحقیقات مشخص شد که MRSA پتانسیل بسیار بالای در گسترش عفونت‌های بیمارستانی دارد (۲۹). ۳۱٪/۴ از *S. aureus*‌هایی که توسط Hashemizadeh مورد مطالعه قرار گرفتند نسبت به متی‌سیلین کاملاً مقاوم بودند (۴۳) و در بین ۶۰۰ نمونه گرفته شده از داوطلبین مطالعه احمدی وجود *S. aureus* در ۱۸۱ مورد از آن‌ها تأیید گردید که ۳۰٪ آن‌ها از باکتری‌های مقاوم به متی‌سیلین بودند (۴۴).

استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین^{۱۴} (MRSA)

S. aureus یک نوع باکتری گرم مثبت و یکی از خطرناک‌ترین پاتوژن‌های باکتریایی است که باعث ایجاد عفونت‌های بیمارستانی در سراسر جهان می‌شود. *S. aureus* در یک دهه گذشته به‌عنوان عامل اصلی عفونت‌های خفیف پوست، بیماری‌های کشنده از جمله پنومونی، استئومیلیت، سپسیس شدید و اندوکاردیت بوده است (۱۰، ۲۳). از سال ۱۹۴۸ مصادف با اولین کشف آنتی‌بیوتیک متی‌سیلین، باکتری *S. aureus* عامل مقاومت 'meca' را به‌دست آورد و به سرعت به سریع‌ترین و شایع‌ترین پاتوژن عفونی در سراسر جهان تبدیل شد (۲۷). مقاومت به متی‌سیلین برای اولین بار در سال ۱۹۶۱ در بین باکتری‌های *S. aureus* ایزوله شده از عفونت‌های بیمارستانی شناسایی و توصیف شد و پس از آن به‌سرعت گسترش پیدا کرد و از آن زمان



شکل ۲. الگوی مقاومت به آنتی‌بیوتیک ایزوله‌های *S. aureus* در مقابل آنتی‌بیوتیک‌های مختلف (۲۶)

Azi: Azithromycin, Tet: Tetracycline, Gen: Gentamicin, Cip: Ciprofloxacin, Cef: Cefotaxime, Chlo: Chloramphenicol, Cefo: Cefoxitin, and Oxa: Oxacillin

اولویت ملی برای کنترل این پاتوژن تبدیل شود (۳۰). در همان سال‌ها Zetola و همکاران (۲۰۰۵) در مقاله مروری خود بیان کردند که MRSA عامل حدود ۷۰-۴۰ درصد از عفونت‌های به وجود آمده توسط *S. aureus* است (۲۸). Garoy و همکاران (۲۰۱۹) نیز این میزان را تا ۷۲ درصد برآورد کردند (۲۶). در سال ۲۰۱۱ MRSA باعث بروز ۸۰۴۶۱ عفونت در آمریکا شد که ۱۱۲۸۵ مورد از آن‌ها منجر به مرگ شد (۴۵). تحقیقات Junnila که به مدت ۱۰ سال شیوع MRSA را از سال ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۶ در فنلاند بررسی می‌کرد،

MRSA یکی از دلایل اصلی مرگ و میر است و هزینه اقتصادی سنگینی بر بیماران و بیمارستان‌ها اعمال می‌کند. نتایج حاصل از مطالعات Klein و همکاران (۲۰۰۷) که نرخ بستری سالانه بر اثر MRSA در خلال سال‌های ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۵ را مورد بررسی قرار داده بودند، نشان داد که در خلال این سال‌ها تعداد بستری‌های مربوط به MRSA از ۱۲۷۰۳۶۱ به ۲۷۸۲۰۳ نفر رسید، یعنی تقریباً دو برابر افزایش پیدا کرد (شکل ۲). این محققین در سال ۲۰۰۷ هشدار دادند که کنترل عفونت‌های حاصل از MRSA باید به یک

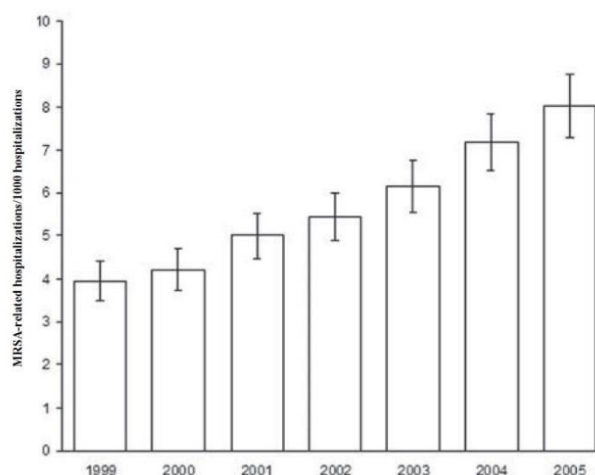
¹⁴ Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*

بسیار مشابه سویه‌هایی است که در بیمارستان فرد را آلوده می‌کند، اما تفاوت‌های زیادی از نظر عناصر ژنتیکی با هم دارند (۲۷). به‌طور مشخص سویه‌های MRSA عامل ایجاد عفونت‌های بیمارستانی دارای چندین عنصر ژنتیکی متحرک و غیرمتحرک است و این عناصر باعث ایجاد مقاومت آنتی‌بیوتیک‌های مختلف در آن‌ها می‌شود و به آن‌ها در فشار انتخابی سخت امکان زنده ماندن می‌دهد. ویژگی‌های ژنتیکی منحصر به فرد این باکتری نشان‌دهندهٔ پتانسیل بالای آن برای ایجاد فجایع بالینی است که می‌تواند سلامتی و جان انسان‌های سراسر دنیا را به خطر بیندازد (۲۸). به سبب همین ویژگی‌های منحصر به فرد، MRSA تطابق‌پذیری بسیار بالایی با وجود موانع اپیدمیولوژیک داشته و در بخش‌های مختلف بیمارستان، اجتماع و حیوانات ظهور و گسترش پیدا کرده است. بنابراین ظهور MRSA در قسمت‌های مختلف باعث به وجود آمدن یک چالش سخت برای سیستم‌های کنترل عفونت که تنها بر عفونت‌های مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی تمرکز کرده‌اند، شده است. از آنجایی که مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های ضد MSRA از طریق موتاسیون باکتریایی اتفاق می‌افتد، اخیراً مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های لینزولید و گلیکوپپتید باعث نگرانی عمده شده است (۲۷، ۳۱).

آنتروکوک‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک وانکومایسین (VRE)

آنتروکوک‌ها دومین علت عفونت‌های بیمارستانی در سراسر جهان و اولین عامل عفونی در ایالات متحده (۳۰-۲۰ درصد از عفونت‌ها) است. آنتروکوک‌ها جزء باکتری‌های روده‌ای گرم مثبت بی‌هوازی اختیاری بوده و بخشی از فلور میکروبی طبیعی دستگاه تناسلی زنان و همچنین لوله گوارشی را تشکیل می‌دهند و می‌تواند چندین قسمت از بدن انسان از جمله دستگاه ادراری، سیستم گردش خون، اندوکاردیوم، شکم و لگن، پوست و ساختار پوست و به ندرت سیستم عصب مرکزی را آلوده کند (۳۵-۳۳). این پاتوژن‌ها طبق گزارش تهیه شده توسط شبکه جهانی ایمنی مراقبت‌های بهداشتی در حدود ۱۲ درصد از همه عفونت‌های بیمارستانی را ایجاد می‌کنند و سالانه باعث مرگ ۱۳۰۰ نفر می‌شوند (۳۶). در حدود ۳۵/۵ درصد از آنتروکوک‌ها نسبت به وانکومایسین مقاوم هستند. مقاومت به وانکومایسین در آنتروکوک‌ها به‌وسیلهٔ سنتز یک پیش‌ساز تغییر یافته دیواره سلولی که به گلیکوپپتیدها متصل نمی‌شود، به وجود می‌آید. این فرآیند با اکتساب یک کلاستر ژنی وابسته به پلاسمید (بیشتر ژن‌های vanA و vanB) اتفاق می‌افتد (۳۷، ۳۶). این ژن‌ها قابل انتقال بوده و ممکن است از آنتروکوک‌ها به MSRA منتقل شوند. بنابراین این مکانیسم، فرآیند درمان عفونت‌های

نشان داد در حالی که میانگین سنی جمعیت آلوده از ۶۱ سال به ۳۰ سال رسیده است احتمال ابتلا نیز تقریباً دو برابر شده و از ۱۲/۴ به ۲۴/۹ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر رسیده است (۴۹). بنابراین MRSA در حال حاضر یکی از شایع‌ترین علل عفونت‌های باکتریایی بیمارستانی است که ۷۲-۴۰ درصد از عفونت‌های به وجود آمده توسط *S. aureus* در بخش‌های مختلف از جمله بخش مراقبت‌های ویژه را شامل می‌شود (۲۶).



شکل ۳. برآورد نرخ بستری مربوط به عفونت MRSA در فواصل سال‌های ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۵ (۲۷).

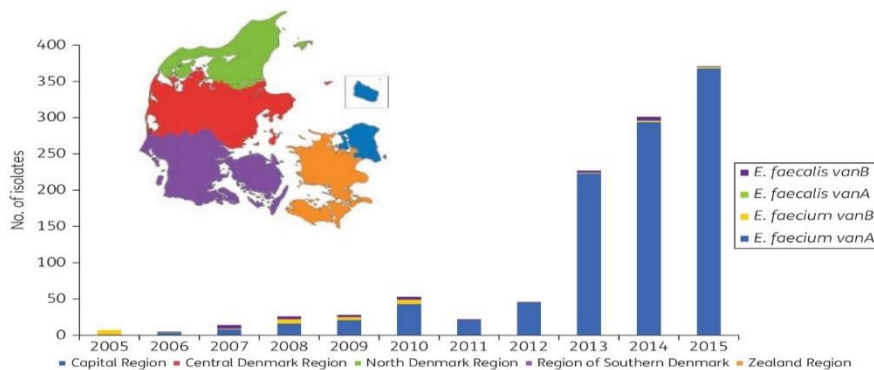
سویه‌های *S. aureus* از جمله MSRA، قادر هستند مدت زمان طولانی بدون ایجاد عفونت بر روی میزبان ساکن شوند. از آنجایی که تشخیص آلودگی به MRSA به محض تماس امکان‌پذیر نیست و ممکن است ماه‌ها پس از ترخیص بیمار از بیمارستان (زمانی که مریض در اجتماع قرار می‌گیرد) آلودگی حادث شود، شناسایی منشأ سویه‌های عامل عفونت به واسطهٔ MRSA در جامعه بسیار سخت است. این مشکل در تمایز MRSA اکتسابی از بیمارستان از MRSA که در جامعه کسب شده منجر به سردرگمی در مورد شیوع MRSA در جامعه می‌شود (۳۱، ۳۲). گزارش‌های به‌دست آمده در طی یک دههٔ گذشته مبنی بر وجود عفونت‌های مربوط به MSRA در جامعه بدون حضور ریسک‌های مشخص برای ابتلا به عفونت‌های بیمارستانی مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های معمول از جمله Tetracyclines, Co-Trimoxazole, Macrolides, Clindamycin و Fluoroquinolones نشان‌دهندهٔ این واقعیت است که اپیدمیولوژی MRSA در حال تغییر است. سویه‌های MRSA عامل ایجاد عفونت‌های بیمارستانی به طیف وسیعی از آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم هستند. اگرچه سویه‌های که در اجتماع فرد به آن آلوده می‌شود

جدی همراه بوده و به موازات آن افزایش میزان مقاومت این پاتوژن به آنتی‌بیوتیک‌های موجود و محدود بودن گزینه‌های آنتی‌بیوتیکی نشان دهنده اهمیت تهدید پیش رو است (۲۳، ۳۵، ۳۶).

شبکه نظارت بر مقاومت‌های ضد میکروبی اروپا^{۱۵} (EARS-Net) نشان داد که نرخ تشخیص گونه *Enterococcus faecium* مقاوم به آنتی‌بیوتیک وانیکومايسين^{۱۶} (VREfm) از ۵/۶ درصد در سال ۲۰۱۰ به ۸/۹ درصد در سال ۲۰۱۳ رسیده است. در سال ۲۰۱۲ نرخ تشخیص VREfm در برنامه نظارتی LEADER در کشور امریکا بسیار بالا (۷۳/۷ درصد) بود. بر اساس سیستم نظارت بر مقاومت‌های ضد میکروبی کره‌ای (KARMS^{۱۷}) نرخ تشخیص VREfm در سال ۲۰۱۲ ۲۹ درصد در سال ۲۰۱۲ به ۳۱ درصد در سال ۲۰۱۵ رسیده است. به‌طور کلی از سال ۱۹۸۰ که برای اولین بار VRE گزارش شد، مقدار آن تا به امروز افزایش یافته و به تدریج به یکی از مهم‌ترین عامل عفونت‌های بیمارستانی (در تمامی بخش‌ها) تبدیل شده است. در بیشتر موارد عامل عفونت‌های VRE را گونه *Enterococcus faecium* تشکیل می‌دهد. ژنوتیپ‌های مقاوم این گونه شامل VanA، VanB، VanD و VanN است که مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده که VanA و VanB شایع‌ترین نوع هستند و فراوانی آن‌ها در حال افزایش است (شکل ۴) (۲۵، ۲۷، ۲۹).

بیمارستانی را پیچیده‌تر می‌کند. مطالعات انجام شده در کشور کانادا نشان داده که در حدود ۱۵ درصد از بیماران بستری شده بر اثر VRE، آلوده به MRSA نیز هستند (۳۳). صرف نظر از اینکه به طور طبیعی آنتروکوک‌ها به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم هستند اما در سال‌های اخیر استفاده گسترده از داروهای آنتی‌باکتریایی و استفاده از تکنیک‌های تهاجمی منجر به افزایش تدریجی آنتروکوک‌های MDR شده است. به طور مثال این آنتروکوک‌ها به وانیکومايسين که یکی از آنتی‌بیوتیک‌های موثر در درمان عفونت‌های ناشی از آن‌ها بود، مقاوم شده‌اند (۲۸، ۳۷، ۳۵).

گونه‌های آنتروکوک نسبت به *S aureus* کمتر باعث ایجاد عفونت‌های بیمارستانی می‌شوند. دو تا از مهم‌ترین گونه‌های آن شامل *Enterococcus faecalis* و *Enterococcus faecium* است. عفونت‌های بیمارستانی VRE بیشتر ناشی از گونه *Enterococcus faecium* است. بیشتر بیماران آلوده به VRE در غیاب نظارت‌های فعال ناشناخته می‌مانند. با وجود تمایل VRE به تشکیل کلونی در پوست، اما آلوده بودن بیماران به VRE احتمال ابتلا به باکتری‌های مرتبط با کاتتر و عفونت‌های مجاور را افزایش می‌دهد. تشکیل کلونی VRE در پوست می‌تواند باعث انتقال آن به دست و لباس متخصصین مراقبت‌های بهداشتی که از بیماران پرستاری می‌کنند، شود. بنابراین کنترل این پاتوژن برای جلوگیری از پراکنش آن همواره با چالش‌های



شکل ۴. فراوانی دو گونه اصلی VRE (شامل *E. faecium* و *E. faecalis*) ایزوله شده از نمونه‌های بالینی در فواصل سال‌های ۲۰۰۵ تا ۲۰۱۵ (۳۷).

کروموزوم خود دارند، بدست می‌آید. اما مشکل جدی‌تر، ظهور کلونی‌های جدید از این پاتوژن‌ها است که ممکن است دارای مقاومت بیشتر و یا مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های جدید باشد. در سال ۲۰۱۸

همانطور که در قسمت‌های قبلی توضیح داده شد پاتوژن‌های آنتروکوک دارای مقاومت ذاتی زیادی در مقابل آنتی‌بیوتیک‌ها هستند. این مقاومت در این پاتوژن‌ها بر اساس ژن‌های که بر روی

¹⁷ Korean Antimicrobial Resistance Monitoring System

¹⁵ European Antimicrobial hold Surveillance Network

¹⁶ vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*

گزینه‌های بهینه جهت درمان عفونت ناشی از MDR-KP تا به حال معرفی نشده است (۴۴، ۴۵). در حال حاضر ترکیبی از آنتی‌بیوتیک‌های کلستین، فسفوماپسین، تیگسیکلین و آمینوگلیکوزایدها اگرچه با نتایج نامطلوب همراه است اما به‌طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرد. انتخاب برنامه آنتی‌بیوتیکی مناسب جهت درمان عفونت‌های ناشی از MDR-KP به دلیل اینکه در بسیاری از موارد منجر به عفونت‌های شدید می‌شود، برای متخصصین چالش برانگیز است. علاوه بر این، این نوع عفونت‌ها نه تنها بیمار بستری شده در یک بخش خاص را تحت تاثیر قرار می‌دهد، بلکه بیماران و همراهان دیگر بخش‌ها را نیز آلوده می‌کنند. به‌عنوان یک حقیقت، تا به حال هیچ آزمایشگاه چند محوری اثربخشی جهت ارزیابی رژیم ایمن و موثر از آنتی‌بیوتیک‌ها جهت درمان عفونت ناشی از MDR-KP توسعه پیدا نکرده است (۵۴).

مطالعات ژنومیکسی مربوط به ژنوم MDR-KP نشان دهنده تنوع بسیار بالا در داخل جمعیت این پاتوژن بوده است و به همین دلیل برخی از سویه‌ها در مدت زمان بسیار کوتاهی در سراسر یک کشور پهناور گسترش پیدا می‌کنند. علاوه بر این برخی از استرین‌های این پاتوژن در سال‌های اخیر بصورت مستقل چندین ژن ایجاد کننده مقاومت به آنتی‌بیوتیک را در پاسخ به درمان توسط آنتی‌بیوتیک‌ها کسب کرده‌اند (۵۵). بنابراین ژنوم متنوع و انعطاف‌پذیر این گونه از پاتوژن‌های عفونی که حاوی ژن‌های جانبی فراوان است باکتری را قادر می‌سازد تا در محیط‌های مختلف و تحت تنش‌های مختلف محیطی از جمله تیمار با آنتی‌بیوتیک جان سالم به در ببرد (۵۶). بنابراین این مطالب نشان می‌دهد که MDR-KP که مقاومت بالای به چند دارو دارند در سراسر جهان در حال ظهور هستند. ظهور این نوع از پاتوژن‌ها باعث ایجاد تهدیدها و نگرانی‌های بهداشتی بسیاری می‌شود. علاوه بر این استفاده از طیف وسیعی از آنتی‌بیوتیک‌ها، شرایط و تکنیک‌های مخرب و کنترل نامناسب عفونت باعث وخیم‌تر شدن مشکل می‌شود. به تازگی WHO هشدار داده است که اگر راه‌حل مناسبی برای جلوگیری از توسعه MDR-KP اتخاذ نشود، آنتی‌بیوتیک‌های کنونی قدرت خود را به‌طور کامل از دست خواهند داد (۵۵، ۵۶).

Acinetobacter baumannii مقاوم به چند دارو^{۱۹} (MR-AB)

Acinetobacter baumannii نیز یکی دیگر از مهم‌ترین پاتوژن‌های ایجاد کننده عفونت‌های بیمارستانی است. این پاتوژن یک

کلون VRE ST796 برای اولین بار شناسایی شد. بنابراین افزایش مقاومت در مقابل آنتی‌بیوتیک‌ها یک مشکل رو به رشد برای بیماران و سیستم مراقبت‌های بهداشتی است که باعث افزایش چشمگیر مرگ و میر ناشی از این پاتوژن‌ها شده است. انتظار می‌رود در سال‌های آتی ژنوتیپ‌های جدیدتر و مقاومتر از این نوع پاتوژن‌ها ظهور پیدا کند، از این رو مراکز بهداشتی و درمانی باید آن را به‌عنوان یک فاجعه پیش رو، جهت اتخاذ روش‌ها و سیاست‌های پیشگیرانه منعکس کنند (۳۲، ۴۰).

کلبسیلا پنومونیه مقاوم به چند دارو^{۱۸} (MDR-KP)

کلبسیلا پنومونیه باسیل گرم منفی است که در محیط‌های مختلفی از جمله بدن انسان، دستگاه گوارش، پوست و نازوفارنکس پیدا می‌شود. این پاتوژن هنگامی که در شرایط مطلوب قرار می‌گیرد به پاتوژن فرصت‌طلبی تبدیل می‌شود که می‌تواند باعث ایجاد عفونت اکتسابی بیمارستانی به خصوص اسهال، پنومونی، استئومیلیت، سیستیت، پیلونفریت و مننژیت می‌شود (۴۱). در ایالات متحده در سال ۲۰۱۱ حدود ۸۰۰ هزار نفر به عفونت بیمارستانی مبتلا شده بودند که کلبسیلا پنومونیه به‌عنوان سومین عامل ایجاد عفونت بیمارستانی شناخته شد. در کشورهای در حال توسعه دو برابر بیشتر از کشورهای صنعتی این پاتوژن باعث ایجاد عفونت بیمارستانی می‌شود (۴۲). عفونت‌های بیمارستانی ایجاد شده توسط باکتری کلبسیلا پنومونیه به‌طور معمول مزمن و به دلیل ویژگی‌های خاص بیماری‌زایی از جمله مقاومت به آنتی‌بیوتیک و تشکیل بیوفیلم به سختی درمان می‌شوند. در سال‌های اخیر به دلیل استفاده بیش از حد از آنتی‌بیوتیک‌های مختلف جهت درمان عفونت‌های بیمارستانی ناشی از این پاتوژن، سویه‌های MDR-KP ظهور پیدا کرده‌اند. MDR-KP به طیف وسیعی از آنتی‌بیوتیک‌های مختلف از جمله آنتی‌بیوتیک‌های آمپی‌سیلین و سفالوسپورین که قبلاً در درمان آن‌ها موثر بودند، مقاوم شده است. شیوع جهانی سویه‌های MDR-KP به خاطر همه‌گیری آن در بیمارستان و جامعه یک تهدید و نگرانی جهانی تبدیل شده است (۴۱، ۵۱).

عفونت‌های بیمارستانی ناشی از MDR-KP با میزان مرگ و میر بالاتر از ۵۰-۴۰ درصد بخصوص در میان بیماران دارای بیماری مزمن و گیرندگان عضو همراه است. تاخیر در تجویز یک آنتی‌بیوتیک مناسب یکی دیگر از ریسک‌های است که باعث افزایش میزان مرگ و میر بیماران مبتلا به عفونت ناشی از MDR-KP می‌شود. متأسفانه

¹⁹ Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MR-AB)

¹⁸ Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*

AB دارای مکانیسم‌های مقاومت ذاتی در ژنوم مرکزی خود در مقابل چندین آنتی‌بیوتیک است. علاوه بر این این پاتوژن‌ها می‌توانند عوامل متعدد ایجاد کننده مقاومت را از طریق المنت‌های متحرک ژنتیکی گوناگون بدست بیاورند (۵۷). این مکانیسم‌ها شامل غیر فعال‌سازی آنزیمی، تغییر اهداف باکتریایی، غشاهای نفوذپذیر جهت جذب آنتی‌بیوتیک‌ها و فعال‌سازی پمپ‌های افلکس است. در بسیاری از سویه‌های این پاتوژن، ژن‌های که باعث ایجاد مقاومت آنتی‌بیوتیکی می‌شوند به صورت یک کلاستر در یک ناحیه مقاوم به آنتی‌بیوتیک تجمع پیدا کرده است. وجود اینچنین سیستم کارا در این پاتوژن باعث شده که درمان عفونت‌های MR-AB همواره همراه با چالش، و عفونت‌های حاصل از آن با نرخ بالایی از مرگ و میر و افزایش مدت زمان بستری شدن در بیمارستان همراه باشد (۶۱، ۶۳).

مقابله با عفونت‌های بیمارستانی حاصل از MR-AB به دلیل پتانسیل بالای بیماری‌زایی، توانایی بالا در اتصال به سطوح، ایجاد بیوفیلم‌ها، دارا بودن مقاومت زیاد به آنتی‌بیوتیک‌ها و همچنین توانایی کسب سازه‌های ژنتیکی از جنس‌های دور بسیار دشوار است (۶۴). پیشرفت‌های اخیر در زیست‌شناسی مولکولی از جمله توالی‌یابی کل ژنوم چندین سویه MR-AB نشان‌دهنده انعطاف‌پذیری بسیار بالای ژنوم آن‌ها بوده است که این ویژگی با سازگاری در بخش‌های مختلف بیمارستان مرتبط است. با توجه به این ویژگی و با توجه به افزایش مقاومت روز به روز این پاتوژن در مقابل آنتی‌بیوتیک‌های کاربامپنم و کلاستین به‌عنوان آخرین خط دفاعی، گزینه‌های درمانی بسیار محدود است و در بعض موارد وجود ندارد (۶۱، ۶۵).

Pseudomonas aeruginosa مقاوم به چند دارو (MDRPA)

P. aeruginosa یکی دیگر از باکتری‌های گرم منفی و هوازی است و به‌عنوان یکی از اصلی‌ترین دلایل عفونت‌های بیمارستانی شناخته شده که باعث ۱۰ درصد از کل عفونت‌های بیمارستانی می‌شود (۶۳، ۶۴). پاتوژن *P. aeruginosa* جزء پاتوژن‌های تطبیق‌پذیر است که توانایی ایجاد انواع مختلف از عفونت‌ها را دارد. داده‌های موجود در سیستم ملی پایش عفونت‌های بیمارستانی از سال ۱۹۸۶ تا سال ۲۰۰۳ نشان می‌دهد که *P. aeruginosa* دومین عامل پنومونی (۱۸/۱ درصد)، سومین عامل ایجاد عفونت‌های ادراری (۱۶/۳ درصد) و هشتمین عامل ایجاد عفونت دستگاه گردش خون (۳/۴ درصد) است (۶۷). تیمار عفونت‌های ایجاد شده توسط MDRPA به دلیل توانایی ذاتی (ژن‌های موجود در کروموزوم خود

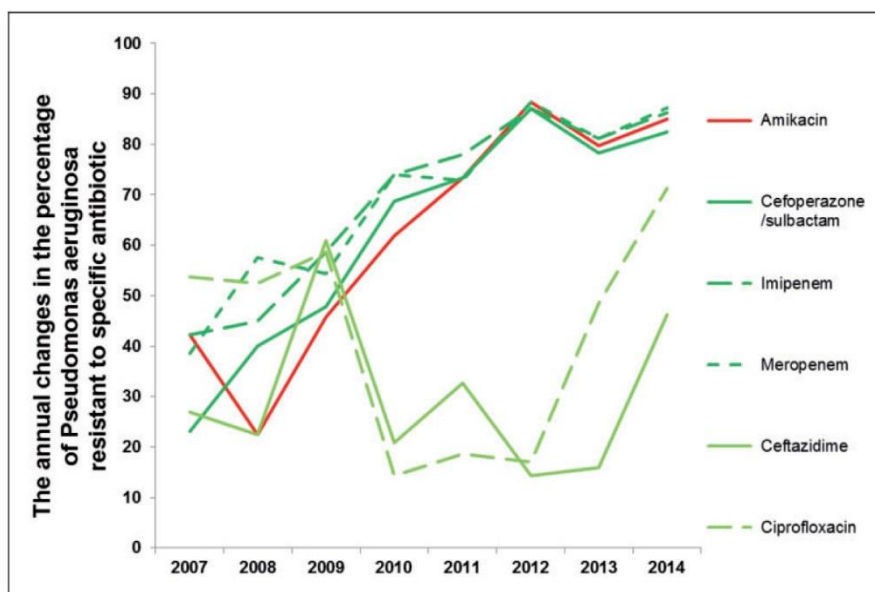
باکتری هواری گرم منفی است که عمدتاً باعث ایجاد عفونت در بیماران دیابتی که به‌مدت طولانی بستری و تحت تاثیر آنتی‌بیوتیک قرار گرفته‌اند، می‌شود (۵۷). بخش ICU به‌عنوان مرکز اصلی عفونت‌های حاصل از *Acinetobacter baumannii* شناخته شده است، با این حال نتایج مطالعات نشان داده که امکان پراکنش آن به دیگر بخش‌ها نیز وجود دارد. امروزه این پاتوژن در مراکز بهداشتی درمانی به یک پاتوژن رایج تبدیل شده است که می‌تواند دستگاه تنفسی، خون، بافت نرم و دستگاه ادراری یک فرد را آلوده کند. این پاتوژن عامل ۱۰-۲ درصد از عفونت‌های حاصل از همه باکتری‌های گرم منفی در کشورهای اروپایی و آمریکایی است (۵۷-۵۹).

حضور دائمی *A. baumannii* در بخش‌های مختلف بیمارستان باعث شده که این پاتوژن به‌طور مداوم در تماس با آنتی‌بیوتیک‌ها قرار بگیرد. اینچنین شرایط محیطی باعث ایجاد فشار انتخاب و ظهور کلون‌های با ویژگی مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها می‌شود. توانایی بسیار زیاد *A. baumannii* برای ماندگاری در محیط باعث شده که به سرعت گسترش یافته و مکانیسم‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها را توسعه دهد (۶۰). با گذشت زمان و به دلیل افزایش مقاومت *A. baumannii* به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف امروزه سویه‌های که به ۳ و یا تعدادی بیشتر از کلاس‌های آنتی‌بیوتیک از جمله کاربامپنم مقاوم باشند توسعه پیدا کرده‌اند (۶۱). تا سال ۲۰۰۷ حدود ۷۰ درصد از ایزوله‌های MR-AB در مراکز بهداشتی درمانی (بسته به نوع کشور، بیمارستان، بخش و نمونه بالینی) در مقابل آنتی‌بیوتیک کاربامپنم که زمانی به‌عنوان اصلی‌ترین آنتی‌بیوتیک برای درمان عفونت‌های حاصل از آن استفاده می‌شد، مقاوم شده‌اند (۶۲). مطالعات پورمحمد در بررسی ۱۵۰ مطالعه در ۴۱ کشور نشان داد که میزان مقاومت به کلاستین در بازه‌های بین ۰/۲-۱۷/۵ متفاوت است. لبنان و چین با ۱۷/۵ و ۱۲ درصد به ترتیب بیشترین میزان مقاومت به کلاستین در سویه‌های *A. baumannii* را دارا بودند و آلمان با ۰/۲٪ کمترین جمعیت باکتری مقاوم به کلاستین را داشت. وی همچنین نشان داد که سرعت رشد مقاومت در جنوب شرقی آسیا و بخش شرقی مدیترانه در حال سرعت گرفتن است که می‌تواند تبدیل به موضوعی نگران‌کننده و بحرانی گردد (۴۷). در بیمارستان‌های یونان نیز طی سال‌های ۲۰۱۲-۲۰۱۴ نرخ مقاومت کلاسیستین از ۱ درصد به ۲۱/۱ درصد رسیده است (۴۸). MR-AB از انواع مختلفی از مکانیسم‌های مقاومت جهت مقابله با آنتی‌بیوتیک‌ها استفاده می‌کند و همین موضوع به طور فزاینده‌ای باعث ایجاد نگرانی در مراکز بهداشتی و جامعه علمی شده است. MR-

²⁰ Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDRPA)

ایمی‌پنم، کینولون‌ها و نسل سوم سفالوسپورین‌ها به ترتیب ۱۵، ۹ و ۲۰ درصد افزایش پیدا کرده است (۶۷). نکته بسیار نگران‌کننده نتایج حاصل از مطالعه اخیر بوده که نشان دهنده افزایش چشمگیر MDRPA از سال ۲۰۰۷ تا سال ۲۰۱۴ بود. همانطور که در شکل ۵ نشان داده شده است میزان مقاومت MDRPA به طیف وسیعی از آنتی‌بیوتیک‌ها افزایش پیدا کرده است (۶۹).

باکتری) و اکتسابی (از طریق انتقال پلاسمید) مکانیسم‌های مقاومت که آنتی‌بیوتیک‌های مختلفی را تحت تاثیر قرار می‌دهد، بسیار دشوار است (۶۸). نسبت کلی عفونت‌های ناشی از این MDRPA در طول سال‌های ۱۹۸۶ تا ۲۰۰۳ تقریباً ثابت باقی مانده است اما نسبت ایزوله‌های مقاوم در سال ۲۰۰۳ نسبت به ۱۹۸۶ افزایش قابل ملاحظه‌ای داشته است. نرخ مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های



شکل ۵. میزان مقاومت سالانه MDRPA به آنتی‌بیوتیک‌های خاص از سال ۲۰۰۷ تا سال ۲۰۱۴ (۵۸).

در صورتی که ما به شدت نیازمند آنتی‌بیوتیک‌های جدید که قادر به از بین بردن پاتوژن‌های MDR باشد هستیم، در غیر این صورت در آینده‌ای نه چندان دور عفونت‌های عادی بیمارستانی مرگ‌بار می‌شوند. از طرف دیگر اعتقاد به اینکه مشکل افزایش مقاومت MDRها با توسعه داروهای آنتی‌بیوتیکی جدید قابل حل است، اشتباه است. تهدید به مقاومت همیشه با معرفی هر گونه دارو جدیدی همراهی خواهد کرد.

سیاسگزاری

از تمامی افرادی که ما را در نوشتن این مقاله مروری یاری نمودند کمال تشکر و قدردانی را داریم.

تعارض در منافع

در انجام مطالعه حاضر، نویسندگان هیچ‌گونه تضاد منافی نداشته‌اند.

نتیجه‌گیری

تحقیقات مورد بررسی در مطالعه حاضر نقش مهم مقاومت آنتی‌بیوتیکی را در ایجاد چالش‌های درمانی و مرگ و میر را گزارش کرده‌اند. مطالعات این عامل را به‌عنوان تهدید جهانی موثر بر افزایش عفونت‌های بیمارستانی بیان کرده‌اند که به‌طور قابل توجهی سبب ایجاد عوارض و مرگ و میر بیماران می‌شود. استفاده نامناسب و زیاد از طیف وسیعی از آنتی‌بیوتیک‌ها بر ضد پاتوژن‌های مسئول عفونت‌های بیمارستانی باعث ظهور MDRها که عامل عفونت‌های بیمارستانی کشنده هستند و به سختی درمان می‌شوند، شده است. بنابراین عفونت‌های بیمارستانی در دوران آنتی‌بیوتیک‌ها هنوز غیرقابل کنترل هستند. ظهور سریع امروزه مقاومت به آنتی‌بیوتیک یکی از جدی‌ترین تهدیدات برای سلامتی انسان در سراسر دنیا است. در طی چند سال گذشته تعداد محدودی آنتی‌بیوتیک‌های جدید درمان‌کننده عفونت‌های بیمارستانی به بازار معرفی شده است،

Referance

- Curtis A, Moore Z, Patton D, O'Connor T, Nugent L. Does using a cellular mobile phone increase the risk of nosocomial infections in the Neonatal Intensive Care Unit: A systematic review. *J Neonat Nurs*. 2018 Oct 1;24(5):247-52. [DOI:10.1016/j.jnn.2018.05.008]
- Hormozi SF, Saeedi AA, Aminianfar M, Alishah MS, Darvishi M. Studying the frequency of nosocomial infection and its relative factors in the intensive care unit of hospitals based upon NNI system. *Eurasia J Analytic Chemist*. 2018 Jan 1;13(3):em16. [DOI:10.29333/ejac/85014]
- Reid R, Sheehy C, Jabbar L. Risk factors and interventions against nosocomial infections across multiple African countries: a systematic review. *CPQ Medicine*. 2018;2(2):1-2.
- Darvishi M. Virulence factors profile and antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* strains isolated from various infections recovered from immunosuppressive patients. *Biomed Pharmacol J*. 2016 Dec 22;9(3):1057-62. [DOI:10.13005/bpj/1048]
- Nazir A, Kadri SM. An overview of hospital acquired infections and the role of the microbiology laboratory. *Int J Res Med Sci*. 2014 Feb;2(1):21-7. [DOI:10.5455/2320-6012.ijrms20140205]
- Debnath T, Bhowmik S, Islam T, Hassan Chowdhury MM. Presence of Multidrug-Resistant Bacteria on Mobile Phones of Healthcare Workers Accelerates the Spread of Nosocomial Infection and Regarded as a Threat to Public Health in Bangladesh. *J Microsc Ultrastruct*. 2018;6(3):165-9. [DOI:10.4103/JMAU.JMAU_30_18] [PMID] [PMCID]
- World Health Organization. Prevention of hospital-acquired infections: a practical guide (No. WHO/CDS/CSR/EPH/2002.12). Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2002.
- Samuel SO, Kayode OO, Musa OI, Nwigwe GC, Aboderin AO, Salami TAT, et al. Nosocomial infections and the challenges of control in developing countries. *AFR J CLN EXPER MICROBIOL*. 2010;11(2):102-10. [DOI:10.4314/ajcem.v11i2.53916]
- Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BM. Nelson textbook of pediatrics e-book. Elsevier Health Sciences; 2007 Aug 15.
- Darvishpoor K, Rezaei Manesh MR. Prevalence of nosocomial infections and microbial causes in Torbat heydariyeh 9day educational and clinical hospital in 2012 and 2013. *Iran J Med Microbiol*. 2016; 10 (1) :93-6.
- Weber S, Hogardt M, Reinheimer C, Wichelhaus TA, Kempf VAJ, Kessel J, et al. Bloodstream infections with vancomycin-resistant enterococci are associated with a decreased survival in patients with hematological diseases. *Ann Hematol*. 2019;98(3):763-73. [DOI:10.1007/s00277-019-03607-z] [PMID]
- Medina E, Pieper DH. Tackling threats and future problems of multidrug-resistant bacteria. In *How to Overcome the Antibiotic Crisis* 2016 (pp. 3-33). Springer, Cham. [DOI:10.1007/978-3-319-2016-4_2] [PMID]
- Bereket W, Hemalatha K, Getenet B, Wondwossen T, Solomon A, Zeynudin A, Kannan S. Update on bacterial nosocomial infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012 Aug 1;16(8):1039-44.
- Hormozi SF, Vasei N, Aminianfar M, Darvishi M, Saeedi AA. Antibiotic resistance in patients suffering from nosocomial infections in Besat Hospital. *Europ J Translation Myol*. 2018 Jul 10;28(3). [DOI:10.4081/ejtm.2018.7594] [PMID] [PMCID]
- Farzianpour F, Bakhtiari A, Mosavee SH, Akbarzadeh A. The most important species of nosocomial infection and the most important wards susceptible to nosocomial infection. *Iran J Public Health*. 2014:1016-7.
- Falahi J, Khaledi A, Alikhani MY, Taghipour A, Amel JS, Honarmand M, et al. Prevalence of Nosocomial Infection in Different Wards of Ghaem Hospital, Mashhad. *Avicenna J Clin Microbiol Infect*. 2017;4(2):e40297. [DOI:10.5812/ajcmi.40297]
- De Kraker ME, Davey PG, Grundmann H; BURDEN study group. Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. *PLoS Med*. 2011;8(10):e1001104. [DOI:10.1371/journal.pmed.1001104] [PMID] [PMCID]
- Larypoor M, Frsad S. Evaluation of nosocomial infections in one of hospitals of Qom. *Iran J Med Microbiol*. 2011; 5 (3) :7-17
- Wright SA, Bieluch VM. Selected nosocomial viral infections. *Heart & lung: the journal of critical care*. 1993;22(2):183-7.
- Rubin LG, Kohn N, Nullet S, Hill M. Reduction in rate of nosocomial respiratory virus infections in a children's hospital associated with enhanced isolation precautions. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018;39(2):152-6. [DOI:10.1017/ice.2017.282] [PMID]
- Cavaleiro M, Teixeira MC. Candida Biofilms: Threats, Challenges, and Promising Strategies. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:28. [DOI:10.3389/fmed.2018.00028] [PMID] [PMCID]
- Morens DM, Fauci AS. Emerging infectious diseases: threats to human health and global stability. *PLoS pathogens*. 2013;9(7):e1003467. [DOI:10.1371/journal.ppat.1003467] [PMID] [PMCID]
- Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P.T.* 2015;40(4):277-83.
- World Health Organization. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2017.
- Tatarelli P, Mikulska M. Multidrug-resistant bacteria in hematology patients: emerging threats. *Future microbiol*. 2016;11(6):767-80. [DOI:10.2217/fmb-2015-0014] [PMID]
- Garoy EY, Gebreab YB, Achila OO, Tekeste DG, Kesete R, Ghirmay R, et al. Methicillin-Resistant *Staphylococcus*

- aureus (MRSA): Prevalence and Antimicrobial Sensitivity Pattern among Patients-A Multicenter Study in Asmara, Eritrea. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2019;2019:8321834. [DOI:10.1155/2019/8321834] [PMID] [PMCID]
27. Nagendra Prasad HS, Karthik CS, Manukumar HM, Mallesha L, Mallu P. New approach to address antibiotic resistance: Miss loading of functional membrane microdomains (FMM) of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Microb Pathog.* 2019;127:106-15. [DOI:10.1016/j.micpath.2018.11.038] [PMID]
28. Zetola N, Francis JS, Nuernberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(5):275-86. [DOI:10.1016/S1473-3099(05)70112-2] [PMID] [PMCID]
29. Islam T, Kubra K, Hassan Chowdhury MM. Prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Hospitals in Chittagong, Bangladesh: A Threat of Nosocomial Infection. *J Microsc Ultrastruct.* 2018;6(4):188-91. [DOI:10.4103/JMAU.JMAU_30_18] [PMID] [PMCID]
30. Klein E, Smith DL, Laxminarayan R. Hospitalizations and deaths caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, United States, 1999-2005. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(12):1840-6. [DOI:10.3201/eid1312.070629] [PMID] [PMCID]
31. Gordon RJ, Lowy FD. Pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis.* 2008;46 Suppl 5(Suppl 5):S350-S359. [DOI:10.1086/533591] [PMID] [PMCID]
32. Puchter L, Chaberny IF, Schwab F, Vonberg RP, Bange FC, Ebadi E. Economic burden of nosocomial infections caused by vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7:1. [DOI:10.1186/s13756-017-0291-z] [PMID] [PMCID]
33. Mulvey MR, Simor AE. Antimicrobial resistance in hospitals: how concerned should we be?. *Cmaj.* 2009;180(4):408-15. [DOI:10.1503/cmaj.080239] [PMID] [PMCID]
34. Khan HA, Ahmad A, Mehboob R. Nosocomial infections and their control strategies. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2015;5(7):509-14. [DOI:10.1016/j.apjtb.2015.05.001] [PMID] [PMCID]
35. Yang J, Yuan Y, Tang M, Liu L, Yang K, Liu J. Phenotypic and genetic characteristics of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Microb Pathog.* 2019;128:131-5. [DOI:10.1016/j.micpath.2018.12.046] [PMID]
36. Jackson SS, Harris AD, Magder LS, Stafford KA, Johnson JK, Miller LG, et al. Bacterial burden is associated with increased transmission to health care workers from patients colonized with vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Am J Infect Control.* 2019;47(1):13-7. [DOI:10.1016/j.ajic.2018.07.011] [PMID] [PMCID]
37. Hammerum AM, Baig S, Kamel Y, Roer L, Pinholt M, Gumpert H, et al. Emergence of vanA *Enterococcus faecium* in Denmark, 2005-15. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(8):2184-90. [DOI:10.1093/jac/dkx138] [PMID]
38. Bourdon N, Fines-Guyon M, Thiolet JM, Maugat S, Coignard B, Leclercq R, et al. Changing trends in vancomycin-resistant enterococci in French hospitals, 2001-08. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(4):713-21. [DOI:10.1093/jac/dkq524] [PMID]
39. Remschmidt C, Schröder C, Behnke M, Gastmeier P, Geffers C, Kramer TS. Continuous increase of vancomycin resistance in enterococci causing nosocomial infections in Germany - 10 years of surveillance. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7:54. [DOI:10.1186/s13756-018-0353-x] [PMID] [PMCID]
40. Buetti N, Wassilew N, Rion V, Senn L, Gardiol C, Widmer A, et al. Emergence of vancomycin-resistant enterococci in Switzerland: a nation-wide survey. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019;8(1):16. [DOI:10.1186/s13756-019-0466-x] [PMID] [PMCID]
41. Ostria-Hernandez ML, Juárez-de la Rosa KC, Arzate-Barbosa P, Lara-Hernández A, Sakai F, Antonio Ibarra J, et al. Nosocomial, Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated from Mexico City Produce Robust Biofilms on Abiotic Surfaces but Not on Human Lung Cells. *Microb Drug Resist.* 2018;24(4):422-33. [DOI:10.1089/mdr.2017.0073] [PMID] [PMCID]
42. Azimi, Leila, et al. "Multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* circulation in a burn hospital, Tehran, Iran." *GMS hygiene and infection control.* (2019). 14.
43. Hashemizadeh, Zahra, et al. "Characterization of SCCmec, spa types and Multi Drug Resistant of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates among inpatients and outpatients in a referral hospital in Shiraz, Iran." *BMC research notes* 12.1 (2019): 614. [DOI:10.1186/s13104-019-4627-z] [PMID] [PMCID]
44. Ahmadi, Elham, et al. "Prevalence of and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage in the West of Iran: a population-based cross-sectional study." *BMC infectious diseases* 19.1 (2019): 899. [DOI:10.1186/s12879-019-4567-1] [PMID] [PMCID]
45. Bispo, Paulo JM, et al. "The Challenge of Antibiotic Resistance in Corneal Infection." *Foundations of Corneal Disease.* Springer, Cham, 2020. 277-88. [DOI:10.1007/978-3-030-25335-6_23] [PMID] [PMCID]
46. Fallah, Fatemeh, Soha Parhiz, and Leila Azimi. "Distribution and antibiotic resistance pattern of bacteria isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in Iran: a cross-sectional study." *International Journal of Health Studies.* (2019). 4.2. 27-36.
47. Pormohammad, Ali, et al. "Global prevalence of colistin resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*: A systematic review and meta-analysis." *Microbial pathogenesis* 139 (2020): 103887. [DOI:10.1016/j.micpath.2019.103887] [PMID] [PMCID]
48. Oikonomou, O., et al. "Rapid dissemination of colistin and carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* in Central Greece: mechanisms of resistance, molecular identification and epidemiological data." *BMC infectious diseases* 15.1 (2015): 559. [DOI:10.1186/s12879-015-1297-x] [PMID] [PMCID]

49. Junnila Jenna, Hirvioja Tiina, Ritana Esa, Auranen, Kari et al, Changing epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a low endemicity area-new challenges for MRSA control. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;4(5):352-9. [DOI:10.1007/s10096-020-03824-9] [PMID]
50. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Emerging infections program healthcare-associated infections and antimicrobial use prevalence survey team. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med*. 2014;370(13):1198-208. [DOI:10.1056/NEJMoa1306801] [PMID] [PMCID]
51. Yasin F, Assad S, Talpur AS, Zahid M, Malik SA. Combination Therapy for Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Urinary Tract Infection. *Cureus*. 2017;9(7):e1503. [DOI:10.7759/cureus.1503]
52. Tumbarello M, Treccarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study--authors' response *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(7):2133-43. [DOI:10.1093/jac/dkv200] [PMID]
53. Xu L, Sun X, Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2017;16(1):18. [DOI:10.1186/s12941-017-0191-3] [PMID] [PMCID]
54. Bassetti M, Righi E, Carmelutti A, Graziano E, Russo A. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: challenges for treatment, prevention and infection control. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16(10):749-61. [DOI:10.1080/14787210.2018.1522249] [PMID]
55. Moradigaravand D, Martin V, Peacock SJ, Parkhill J. Evolution and epidemiology of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in the United Kingdom and Ireland. *MBio*. 2017;8(1). pii: e01976-16. [DOI:10.1128/mBio.01976-16] [PMID] [PMCID]
56. Sikarwar AS, Batra HV. Challenge to healthcare: Multidrug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. In 2011 International Conference on Food Engineering and Biotechnology IPCBEE. 2011;9:130-4. [DOI:10.7763/IJCEA.2011.V2.89]
57. Garnacho-Montero J, Timsit JF. Managing *Acinetobacter baumannii* infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(1):69-76. [DOI:10.1097/QCO.0000000000000518] [PMID]
58. Richet H, Fournier PE. Nosocomial infections caused by *Acinetobacter baumannii* a major threat worldwide. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27(7):645-6. [DOI:10.1086/505900] [PMID]
59. Almaghrabi MK, Joseph MRP, Assiry MM, Hamid ME. Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: An Emerging Health Threat in Aseer Region, Kingdom of Saudi Arabia. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2018;2018:9182747. [DOI:10.1155/2018/9182747] [PMID] [PMCID]
60. Gonzalez-Villoria AM, Valverde-Garduno V. Antibiotic-Resistant *Acinetobacter baumannii* Increasing Success Remains a Challenge as a Nosocomial Pathogen. *J Pathog*. 2016;2016:7318075. [DOI:10.1155/2016/7318075] [PMID] [PMCID]
61. Munier AL, Biard L, Legrand M, Rousseau C, Lafaurie M, Donay JL, et al. Incidence, risk factors and outcome of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* nosocomial infections during an outbreak in a burn unit. *Int J Infect Dis*. 2019;79:179-84. [DOI:10.1016/j.ijid.2018.11.371] [PMID]
62. Antunes LC, Visca P, Towner KJ. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. *Pathog Dis*. 2014;71(3):292-301. [DOI:10.1111/2049-632X.12125] [PMID]
63. Willems S, Kampmeier S, Bletz S, Kossow A, Köck R, Kipp F, et al. Whole-genome sequencing elucidates epidemiology of nosocomial clusters of *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*. 2016;54(9):2391-4. [DOI:10.1128/JCM.00721-16] [PMID] [PMCID]
64. Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Sleator RD. *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. *Virulence*. 2012;3(3):243-50. [DOI:10.4161/viru.19700] [PMID] [PMCID]
65. Kempf M, Rolain JM. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39(2):105-14. [DOI:10.1016/j.ijantimicag.2011.10.004] [PMID]
66. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(1):43-8. [DOI:10.1128/AAC.50.1.43-48.2006] [PMID] [PMCID]
67. Hirsch EB, Tam VH. Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection on patient outcomes. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2010;10(4):441-51. [DOI:10.1586/erp.10.49] [PMID] [PMCID]
68. Nguyen L, Garcia J, Gruenberg K, MacDougall C. Multidrug-resistant *pseudomonas* infections: hard to treat, but hope on the horizon?. *Curr Infect Dis Rep*. 2018;20(8):23. [DOI:10.1007/s11908-018-0629-6] [PMID]
69. Dou Y, Huan J, Guo F, Zhou Z, Shi Y. *Pseudomonas aeruginosa* prevalence, antibiotic resistance and antimicrobial use in Chinese burn wards from 2007 to 2014. *J Int Med Res*. 2017;45(3):1124-37. [DOI:10.1177/0300060517703573] [PMID] [PMCID]