

The Prevalence of Multidrug-Resistant (MDR) *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Patients Suffering from Cystic Fibrosis in the World: A Systematic Review and Meta-Analysis

Ebn Abbas Jalileh¹, Rouhi Samaneh^{2,3}, Jafarpour Hamed⁴, Taherkhani Khadijeh⁵, Ahmadi Sanaz⁶, Nouri Bijan⁷, Nasiri Kalmarzi Rasool⁸, Gholami Farshid⁹, Jafari Arya¹⁰, Yaghoubi Nasrin¹¹

1. MSc of Medical Microbiology, Lung Diseases and Allergy Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0002-8315-4640

2. PhD of Medical Bacteriology, Lung Diseases and Allergy Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. (Corresponding Author), Tel: +98-1142252196, Email: roohi.samaneh@yahoo.com. ORCID ID: 0000-0003-0160-0924

3. PhD of Medical Bacteriology, Clinical Research Development Unit of Rouhani Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran. ORCID ID: 0000-0003-0160-0924

4. General Practitioner, Student Research Committee, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. ORCID ID: 0000-0003-0652-2363

5. MSc of Medical Parasitology, Cellular and Molecular Research Center, Research Institute for Prevention of Non-Communicable Diseases, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran. ORCID ID: 0000-0002-8315-4640

6. MSc of Medical Bacteriology, Student Research Committee, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0002-7805-3837

7. Associate Professor of Biostatistics, Health Metrics and Evaluation Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0003-0064-0094

8. Associate Professor of Pediatric Allergy and Immunology, Lung Diseases and Allergy Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0001-6351-2909

9. General Practitioner Student, Student Research Committee, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0001-5483-6143

10. General Practitioner Student, Student Research Committee, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0002-9412-4068

11. General Practitioner Student, Student Research Committee, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0003-2084-4940

ABSTRACT

Background and Aim: Infection caused by *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) with multiple drug resistance is one of the most important problems in patients suffering from cystic fibrosis. The purpose of this research is to investigate the prevalence of *P. aeruginosa* isolated with multiple drug resistance in patients suffering from cystic fibrosis.

Materials and Methods: Articles between 2008 and 2022 were searched. To perform the meta-analysis, STATA 14 software was used both in the fixed model and in the random effects model. To check the heterogeneity of the data, the Q-test ($p < 0.10$) was used with the chi-square χ^2 distribution at the 95% confidence level. Two-sided statistical tests were performed with $\alpha = 0.05$.

Results: The highest (100%, 95% confidence interval (CI): 0.99-1.00) and the lowest (4%, 95% CI: 0.02-0.09) prevalence was in 2021. In cross-sectional studies, the prevalence of 44% (95% CI: 0.21-0.68, odds ratio (OR) = 1.55), and in the cohort, 52% (95% CI: 0.26-0.77, OR = 1.68) was observed. Prevalence of both age groups; < 20 (95% CI: 0.09-0.97, OR = 1.7, $p = 0.000$) and ≥ 20 (95% CI: 0.30-0.76, OR = 1.7, $p = 0.000$) was 53%.

Conclusion: Multiple drug resistance was observed in *P. aeruginosa* during different years and ages. The findings of this research and the increasing antibiotic resistance of this bacterium indicate the leading challenges in the treatment of patients with cystic fibrosis, which must be properly managed and treated.

Keywords: Multidrug-resistant (MDR), *Pseudomonas aeruginosa*, patients, cystic fibrosis

Received: Dec 28, 2022

Accepted: Sep 1, 2024

How to cite the article: Ebn Abbas Jalileh, Rouhi Samaneh, Jafarpour Hamed, Taherkhani Khadijeh, Ahmadi Sanaz, Nouri Bijan, Nasiri Kalmarzi Rasool, Gholami Farshid, Jafari Arya, Yaghoubi Nasrin. The Prevalence of Multidrug-Resistant (MDR) *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Patients Suffering from Cystic Fibrosis in the World: A Systematic Review and Meta-Analytic. SJKU 2025;30(1):139-160.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

بررسی شیوع سودوموناس آئروژینوزا با مقاومت دارویی چندگانه جدا شده از بیماران مبتلا به

سیستیک فیبروزیس: یک مرور نظام‌مند و فراتحلیل

جليله ابن عباس^۱، سمانه روجي^{۲،۳}، حامد جعفر پور^۴، خديجه طاهرخاني^۵، ساناز احمدی^۶، بیژن نوری^۷، رسول نصیری کالمرزی^۸، فرشید غلامی^۹، آریا جعفری^{۱۰}، نسرین یعقوبی^{۱۱}

۱. کارشناسی ارشد میکروب شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری‌های ریه و آلرژی، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۴۶۴۰-۸۳۱۵-۰۰۰۲-۰۰۰۰

۲. دکترای باکتری شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری‌های ریه و آلرژی، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. (نویسنده مسئول)، پست الکترونیک: roohi.samaneh@yahoo.com، تلفن ثابت: ۰۱۱-۴۲۲۵۲۱۹۶، کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۳-۰۱۶۰-۰۹۲۴

۳. دکترای باکتری شناسی پزشکی، واحد توسعه تحقیقات بیمارستان ایت اله روحانی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۳-۰۱۶۰-۰۹۲۴

۴. پزشکی عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۳-۰۶۵۲-۲۳۶۳

۵. کارشناسی ارشد انگل شناسی پزشکی، پزشکی مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده پیشگیری از بیماری‌های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۸۳۱۵-۴۶۴۰

۶. کارشناسی ارشد میکروب شناسی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۷۸۰۵-۳۸۳۷

۷. دانشیار آمار زیستی، مرکز تحقیقات سلامت سنجی و ارزشیابی، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۳-۰۰۶۴-۰۰۹۴

۸. دانشیار آلرژی و ایمنی‌شناسی بالینی کودکان، مرکز تحقیقات بیماری‌های ریه و آلرژی، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۲۹۰۹-۶۳۵۱-۰۰۰۱-۰۰۰۰

۹. دانشجوی پزشکی عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۱-۵۴۸۳-۶۱۴۳

۱۰. دانشجوی پزشکی عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۹۴۱۲-۴۰۶۸

۱۱. دانشجوی پزشکی عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۳-۲۰۸۴-۴۹۴۰

چکیده

زمینه و هدف: عفونت ایجاد شده توسط سودوموناس آئروژینوزا با مقاومت‌های دارویی چندگانه یکی از مهم‌ترین مشکلات در بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس است. هدف از تحقیق حاضر، بررسی شیوع سودوموناس آئروژینوزا جدا شده با مقاومت دارویی چندگانه، از بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس است.

مواد و روش‌ها: مقالات بین سال‌های ۲۰۰۸ الی ۲۰۲۲ جستجو شدند. برای انجام فراتحلیل، از نرم‌افزار STATA ۱۴ هم در مدل ثابت و هم در مدل اثرات تصادفی استفاده شد. برای بررسی ناهمگنی داده‌ها، تست $Q (p < 0.10)$ با توزیع کای دو χ^2 در سطح اطمینان ۹۵٪ استفاده شد. تست‌های آماری دوطرفه با $\alpha = 0.05$ انجام گرفت.

یافته‌ها: بیشترین (۱.۰۰٪، فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱.۰۰-۱۰.۹۹) و کمترین (۰.۴٪، فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰.۰۹-۰.۲۰) شیوع در ۲۰۲۱ بود ($p = 0.000$). در مطالعات مقطعی، شیوع ۴۴٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰.۶۸-۰.۲۱)، نسبت شانس‌ها = ۱/۵۵) و در کوهورت، ۵۲٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰.۷۷-۰.۲۶)، نسبت شانس‌ها = ۱/۶۸) بود ($p = 0.000$). در هر دو گروه سنی؛ $20 >$ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰.۹۷-۰.۰۹، نسبت شانس‌ها = ۱/۷، $p = 0.000$) و $20 \leq$ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰.۷۶-۰.۳۰، نسبت شانس‌ها = ۱/۷، $p = 0.000$)، شیوع ۵۳٪ بود.

نتیجه‌گیری: مقاومت دارویی چندگانه در سودوموناس آئروژینوزا طی سال‌ها و سنین مختلف مشاهده شد. یافته‌های این تحقیق و مقاومت آنتی‌بیوتیکی روزافزون این باکتری، نشان‌دهنده چالش‌های پیشرو در درمان بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس باشد که می‌بایست تحت مدیریت و درمان صحیح قرار گیرد.

کلمات کلیدی: سودوموناس آئروژینوزا، مقاومت دارویی چندگانه، بیماران، سیستیک فیبروزیس

وصول مقاله: ۱۴۰۳/۱۰/۰۷؛ اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۳/۰۵/۲۵؛ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۶/۱۱

مقدمه

سیستیک فیروزیس یک اختلال ارثی است که می تواند بسیاری از اندام ها از جمله ریه ها و دستگاه گوارش را تحت تاثیر قرار دهد (۱۲). در افراد مبتلا به این بیماری، کانال های کلر موجود در غشای بسیاری از اندام ها، عملکرد صحیحی ندارند (۴، ۳). سودوموناس آئروژینوزا به عنوان یکی از عوامل ایجاد کننده پنومونی، بطور مزمن در ریه افراد مبتلا به سیستیک فیروزیس کلونیزه و در نهایت منجر به نقص تنفسی، بستری شدن در بیمارستان، نارسایی مزمن کلیوی و مرگ میگردد (۶، ۵). مهم ترین عوامل بیماری زایی این باکتری شامل: پیوسیانین، لیباز، پروتئاز، فسفولیپاز، رامنولپید و سیستم ترشعی نوع ۳ می باشند. سیستم ترشعی نوع ۳ نوعی از سیستم های ترشعی در باکتری های گرم منفی است که ساختار شبه سوزنی دارد. این ساختار شبه سوزنی سلول یوکاریوتی را شناسایی و سپس فاکتور های بیماری زایی خود را به سلول انسانی، تزریق می کند. فاکتور های بیماری زایی با تضعیف سیستم ایمنی میزبان، باعث بقای باکتری می شوند. در بیماران دارای سیستیک فیروزیس، سیستم ترشعی نوع ۳، سلول های ریه را شناسایی و باعث تزریق عوامل عفونت زا به این سلول ها می شود (۹-۷). مقاومت دارویی چندگانه (Multidrug resistant (MDR) در سودوموناس آئروژینوزا به وفور دیده می شود. باکتری با مقاومت دارویی چندگانه به عنوان باکتری مقاوم به حداقل یک عامل در سه یا تعداد بیشتری از دسته های آنتی بیوتیک های ضد میکروبی در نظر گرفته می شود. با توجه به شیوع فراوان مقاومت دارویی چندگانه در این باکتری، بیشتر درمان های مرتبط با عفونت های ناشی از سودوموناس آئروژینوزا امروزه با کولیستین امکان پذیر می باشد (۱۱، ۱۰).

Nathwani و همکارانش (۲۰۱۴) در ایالات متحده آمریکا طی یک بررسی مروری نظام مند و فراتحلیل گزارش دادند که مقاومت دارویی چندگانه در سودوموناس آئروژینوزا از ۴٪ در

سال ۱۹۹۳ به ۱۴٪ در سال ۲۰۰۲، و از ۲/۱٪ در سال ۲۰۰۷ به ۴/۱٪ در سال ۲۰۱۰ افزایش یافته است (۱۱). Horcajada و همکارانش (۲۰۱۹) در اسپانیا گزارش دادند که در سال های اخیر شیوع فزاینده مقاومت دارویی چندگانه در سودوموناس آئروژینوزا با نرخ هایی بین ۱۵٪ تا ۳۰٪ در برخی مناطق جغرافیایی وجود داشت. سال ۲۰۱۵، مرکز اروپایی پیشگیری و کنترل بیماری ها بیان کرد که ۱۳/۷٪ از سویه های این باکتری به حداقل سه گروه ضد میکروبی، و ۵/۵٪ از آنها به تمام گروه های ضد میکروبی مقاوم بودند (۹). طی بررسی Okoliegbe و همکارانش (۲۰۲۱) که در انگلستان انجام شد، ۷۲۱ ایزوله سودوموناس آئروژینوزا با مقاومت دارویی چندگانه از ۱۸۳ بیمار جدا شدند. کولیستین و توبرامایسین تنها آنتی بیوتیک های کارآمد علیه سودوموناس آئروژینوزا بودند. روند مقاومت بصورت افزایشی برای لووفلوکساسین، طی سال های ۲۰۲۰-۲۰۰۹ مطالعه، در این بررسی مشاهده شد (۷). در مطالعه Almeida و همکارانش (۲۰۲۱) که در برزیل انجام شد، شیوع مقاومت آنتی بیوتیکی به امی پنم، آمیکاسین و جنتامایسین بین ۱۷۹ سویه سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از بیماران مبتلا به سیستیک فیروزیس، بالاتر از ۴۰٪ بود. همچنین، مقاومت به کارباپنم (۴۴/۱٪)، مقاومت دارویی چندگانه (۳۹/۶٪) و مقاومت دارویی گسترده (۴/۴٪) نیز در بین ۷۹ سویه مشاهده شد (۱۲). جمع بندی نتایج مطالعات بررسی شده (۱۲، ۱۱، ۹، ۷)، نشان می دهد که انجام مطالعات اپیدمیولوژیک و تعیین شیوع مقاومت آنتی بیوتیکی در این باکتری جهت تعیین قوانین سختگیرانه در مورد سیاست های محدود کردن استفاده غیر ضروری از آنتی بیوتیک ها، محاسبه اندازه و بار بیماری های عفونی ایجاد شده توسط این باکتری در جهان بصورت دوره ای، به گونه ای که بتوان تسهیلات و منابع لازم برای کنترل و پیشگیری از بیماری های عفونی را به درستی برآورد کرد، ضروری می باشد. با توجه به عفونت زایی شدید و خطرناک

طراحی سؤال ساختاریافته برای جستجوی اطلاعات مناسب در ارتباط با موضع در قالب بیمار یا جمعیت Patient-Intervention, Population, Comparison و نتیجه مقایسه Outcome (PICO) انجام شد. تمامی متغیرها برای داده‌ها بر اساس جمعیت (بیماران مبتلا به سیستمیک فیروزیس که سودوموناس آئروژینوزا با مقاومت دارویی چندگانه از آنها جدا شده بود)، مداخله (سودوموناس آئروژینوزا و مقاومت دارویی چندگانه، کنترل (بیماران مبتلا به سیستمیک فیروزیس که سودوموناس آئروژینوزا با مقاومت دارویی چندگانه از آنها جدا نشده بود) و پیامدها (مقاومت دارویی چندگانه) جستجو شدند. با توجه به اینکه تحقیق حاضر کتابخانه ای بود، بصورت مستقیم با بیمار ارتباط پیدا نکرد و فقط از نتایج کلی مقالات با ذکر منابع مختلف استفاده شد، لذا نیاز به رضایت نامه بیماران نداشت. باینه پریزما (موارد ترجیحی در گزارش مقالات مروری نظام مند و فراتحلیل ها Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) جهت طراحی این تحقیق استفاده شد. همچنین، تعریف دقیقی از شرکت کنندگان در مطالعات اولیه، پیامد موردنظر، نوع مطالعات اولیه، محدوده زمانی و مکانی صورت گرفت.

روش جستجو

با توجه به بازه زمانی تعیین شده توسط نویسندگان و داوران، در زمان تصویب طرح (سال ۱۳۹۷)، مقالات مرتبط از سال ۲۰۰۸ الی ۲۰۲۲ با کلید واژه های فارسی؛ مقاومت دارویی چندگانه، سودوموناس آئروژینوزا، بیماران، سیستمیک فیروزیس، و کلید واژه های انگلیسی؛

Multidrug-resistant (MDR), *Pseudomonas aeruginosa*, patients, cystic fibrosis جستجو شدند. کلیدواژه‌های مناسب بر اساس Mesh term و Emtree و مترادف‌های آن استخراج و سعی شد که جستجو دارای حساسیت بالا باشد تا از شناسایی تمام مطالعات

این باکتری در بیماران مبتلا به سیستمیک فیروزیس، و نقش ثابت شده مقاومت دارویی در ایجاد اختلال در درمان و مرگ و میر این بیماران، لازم است که مطالعات جامع از نظر میزان شیوع آن در جهان انجام شود، تا برنامه های پیشگیرانه و درمانی در مواجهه با آن انجام گیرد (۱۱، ۹، ۱). شایان ذکر است که در بسیاری از موارد نتایج مطالعات چندگانه در یک موضوع، متنوع و متناقض است که موجب می شود تا تصمیم گیری بالینی دشوار گردد. فراتحلیل ترکیب نتایج استخراج شده از مطالعات مختلف و بیان اثر تجمعی آنها می باشد. نتایج چند مطالعه مستقل در هم ادغام می شود و بر اساس واکاوی منطقی در مطالعات، نتیجه نهایی به صورت شفاف و کمترین سوگیری منتشر خواهد شد. لذا با استفاده از مطالعات فراتحلیل می توان به یک نتیجه روشن و منطقی از مطالعات دست یافت (۱۳). لذا در این تحقیق در قالب یک مقاله مروری نظام مند و فراتحلیل، میزان شیوع سودوموناس آئروژینوزا با مقاومت دارویی چندگانه که از بیماران مبتلا به سیستمیک فیروزیس جدا شده بودند، طی سال های مختلف در جمعیت جهان مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

تعریف نوع مطالعه

مطالعه حاضر از نوع مروری نظام‌مند و فراتحلیل بود. در ابتدا، بررسی و استخراج اطلاعات از مقالات جستجو شده انجام شد، در مرحله بعد، ترکیب و تحلیل اطلاعات استخراج شده صورت گرفت. نهایتاً، در قالب یک مرور ساختاریافته، تحلیل کمی نتایج یا فراتحلیل (روش آماری خاص جهت یکی کردن نتایج چند مطالعه و تعیین یک برآورد خاص) روی نتایج استخراج شده انجام گرفت. بدین صورت بررسی جامع مجموعه مقالات منتشر شده در یک زمینه واحد و تحلیل کردن آنها برای رسیدن به نتیجه‌ای مشخص انجام شد.

طراحی سؤال و روش مطالعه

اولیه اطمینان حاصل شود. برای جمع‌آوری داده‌های موردنیاز (۱).
از منابع و بانک‌های اطلاعاتی الکترونیکی استفاده شد (جدول

جدول ۱. استراتژی جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی و داده‌ای در مرور نظام‌مند و فراتحلیل بر اساس معیارهای ورود و خروج معیارهای ورود و خروج

محدود کردن جستجو	تکنیک جستجو	نوع جستجو	نشانی سایت	پایگاه‌های داده‌ای
۲۰۲۲-۲۰۰۸	عملگرهای بولین (OR، NOT، AND)، کلیدواژه‌ها (انگلیسی)	پیشرفته	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov	PubMed
۲۰۲۲-۲۰۰۸	عملگرهای بولین؛ AND، OR، NOT، کلیدواژه‌ها (انگلیسی)	پیشرفته	https://www.scopus.com/	Scopus
۲۰۲۲-۲۰۰۸	عملگرهای بولین (OR، NOT، AND)، نقل قول ("")، کاما (،)، نوع فایل pdf (filetype:pdf)، کلیدواژه‌ها (انگلیسی)	پیشرفته	https://www.webofscience.com/wos/woscc/basic-search	Google Scholar
۲۰۲۲-۲۰۰۸	کاما (،)، کلیدواژه‌ها (فارسی و انگلیسی)	ساده	https://www.sid.ir/en/journal	Scientific Information Database (SID)

پس از انجام جستجو و ورود یافته‌ها به نرم‌افزار END NOTE، موارد تکراری و مقالات غیرمرتبط برای پیدا کردن مقالات مرتبط حذف شد (۱۴، ۱۵).

معیارهای ورود و خروج مطالعات اولیه

معیار ورود شامل مطالعاتی بود که به زبان انگلیسی، یا زبان‌های دیگر با چکیده انگلیسی با نتیجه مشخص بودند. باتوجه به اینکه این پژوهش توصیفی، تحلیل و ترکیب نتایج چند مطالعه علمی با سؤال مشابه بود، روش این تحقیق فراتحلیل بود. این مقاله از نظر نوع؛ کاربردی و به دلیل به کارگیری روش فراتحلیل و باتوجه به ماهیت داده‌ها در زمره پژوهش‌های؛ کمی قرار می‌گیرد؛ لذا مقالات اصیل پژوهشی وارد این مطالعه شدند. مقالات بعد از جستجو از نظر نوع مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. مقالات از نوع مطالعات مقطعی و کوهورت، جهت تجزیه و تحلیل وارد این تحقیق شدند. در این مقالات، شیوع بیماری که مبتلا به سیستمیک فیروزیس بودند و همچنین، سودوموناس آئروژینوزا با مقاومت دارویی چندگانه از نمونه‌های بالینی گرفته شده از این بیماران جدا شده بود، بررسی شده بودند. بیماری که مبتلا به سیستمیک فیروزیس بودند و سودوموناس آئروژینوزا با مقاومت دارویی چندگانه در این بیماران یافت شده بود به عنوان جمعیت هدف در نظر گرفته شدند. مطالعات نظام‌مند و فراتحلیل، مطالعات مروری، مطالعات کارآزمایی بالینی، مطالعات گزارش - مورد، نامه به سردبیر، چکیده مقالات ارائه شده در کنگره، مقالاتی که به زبان دیگری به غیر از انگلیسی و بدون چکیده انگلیسی بودند، مقالاتی که متن کامل آن در دسترس نبود، مقالات با زمان مطالعه نامشخص و مقالاتی که اندازه نمونه مورد نظر در آن مشخص نشده بود، جز معیارهای خروج بودند. به طور کل مقالاتی که فاقد اطلاعات بیماران با سیستمیک فیروزیس بودند و یا سودوموناس آئروژینوزا با مقاومت دارویی چندگانه در این بیماران یافت نشده بود، حذف شدند. داده‌ها به روش عینی جمع‌آوری شدند و اطلاعات با اندازه‌گیری دقیق، کمی و

تکنیک‌های آماری مورد آزمون و توصیف قرار گرفتند (۱۶، ۱۷).

بررسی کیفیت مقالات

کنترل کیفیت مقالات با استفاده از چک‌لیست دستورالعمل ارتقاء گزارش‌دهی مطالعات مشاهده‌ای در اپیدمیولوژی Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) انجام شد.

ارزیابی مقالات

تمام مقاله‌هایی که شیوع سودوموناس آئروژینوزا با مقاومت دارویی چندگانه جدا شده از بیماران با سیستمیک فیروزیس را مورد ارزیابی قرار داده بودند، وارد مطالعه شدند. در تمام مراحل انتخاب مطالعه‌ها، جداسازی بر اساس عنوان، چکیده یا متن کامل مقالات و استخراج داده‌ها به طور مستقل توسط دو مرورگر انجام گرفت. در صورت ایجاد تعارض بین دو مرورگر در مرحله اول بحث و مشورت و در صورت عدم توافق، نظر مرورگر سوم ملاک قرار گرفت (۱۷-۱۴).

استخراج نتایج

دو محقق به صورت جداگانه، در ادامه با بررسی مقالات به دست آمده بر اساس معیارهای ورود، مطالعات را بررسی نمودند و مقالات نهایی را برای استخراج اطلاعات آماده کردند. متغیرهای وارد شده در فایل اکسل شامل؛ نام نویسنده اول، سال مطالعه، کشور، قاره، روش کار، میانگین سنی بیماران، نوع مطالعه، تعداد زنان و مردان، اندازه نمونه، تعداد سویه‌های سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از بیماران و شیوع (%). سودوموناس آئروژینوزا با عفونت دارویی چندگانه بود.

تجزیه و تحلیل آماری

اطلاعات نهایی جمع‌بندی و برای انجام فراتحلیل وارد نرم‌افزار STATA ورژن ۱۴ شد. در صورتی که پس از بررسی کیفی هتروژنیته مطالعات پایین بود، از تست آماری مربع کای دو Heterogeneity Chi-squared (χ^2 , or برای ناهمگونی χ^2) استفاده شد و در نهایت فراتحلیل انجام گرفت (۱۹)

ممکن بود بر شیوع تأثیر گذارند، در زیر گروه‌ها نیز انجام شد (۱۵). تمام تست‌های آماری دوطرفه با $\alpha=0/05$ در نظر گرفته شد (آلفا حداکثر خطایی است که با آن می‌توان P-value را رد کرد و به این معنی است که احتمال اینکه فرضیه صفر اشتباه‌ها رد شود، در نهایت ۰/۰۵ است). در این بررسی $P < 0/05$ P-value معنا دار بود. بدین معنی که؛ در محاسباتی که P-value کمتر از ۰/۵ برآورد شد، P-value با $P < 0/05$ مقایسه شد. همچنین در بخش‌هایی از محاسبه که P-value کمتر از ۰/۱ بود و عدد کوچکی بدست آمد، با $P < 0/001$ مقایسه شد. P-value نشان می‌دهد که چقدر احتمال دارد که نتایج به دلیل شانس باشد و یک نتیجه واقعی نباشد. در واقع P-value کوچکتر مانند $P = 0/000$ به این معنی است که نتایج معنی دارتر بوده و شانسی نمی‌باشند، یا احتمال کمتری وجود دارد که به دلیل شانس و یا تصادفی باشند. بنابراین، از داده‌ها و نتایج مورد نظر میتوان نتیجه‌گیری و تفسیر صحیح را انجام داد. در حالی که P-value بزرگتر نمایانگر این مطلب است که نتایج، کمتر معنی دار هستند و احتمالاً ناشی از شانس بودند.

یافته‌ها

بر اساس جستجوهای به‌عمل آمده، ۱۲۰ مطالعه در رابطه با شیوع سودوموناس آئروژینوزا با مقاومت دارویی چند گانه جدا شده از بیماران با سیستمیک فیبروزیس یافت شد. با در نظر گرفتن کلید واژه‌ها، معیارهای ورود و تحلیل داده‌ها، ۲۳ مقاله تجزیه و تحلیل شدند (جدول ۲، شکل ۱).

۱۸). با توجه به نتایج حاصل از ناهمگنی مطالعات، از دو مدل آماری اثر ثابت Fixed effects model و مدل اثرات تصادفی Random effects model در سطح اطمینان ۹۵٪ جهت آنالیز داده‌ها استفاده گردید، سپس با استفاده از دستورهای Meta و Metan مقادیر ترکیب‌شده فراتحلیل در مدل ثابت یا اثرات تصادفی برآورد شد که مدل رایج مورد استفاده در ترکیب تحقیق و مطالعات ناهمگن، در فرا تحلیل است. همچنین، از یک میانگین وزنی Weighted mean جهت تعیین میانگین حسابی مجموعه داده‌های نابرابر و ناموزون و اندازه اثر Effect Size (شاخص ارزیابی شده) در کنار فاصله‌ی اطمینان جهت سنجش موثرتر رابطه‌ی داده‌ها استفاده شد. دستور Meta هم در مدل ثابت و هم در مدل تصادفی کاربرد دارد. دستور Metan برای داده‌های کمی گسسته و پیوسته به کار رفت و بسیار شبیه به دستور Meta است. با اجرای این دستور، نتایج مطالعات ترکیب‌شده و مقدار وزن داده شده شاخص مورد نظر با فاصله اطمینان مربوطه برآورد گردید. وزنی که در این فرآیند برای هر تحقیق در محاسبه میانگین وزنی در فرا تحلیل با اثر تصادفی اعمال شد، طی دو مرحله بدست آمد: وزن‌دهی با معکوس واریانس و وزن‌دهی با استفاده از مؤلفه واریانس اثر تصادفی. همچنین با استفاده از دستور Metacum، یک فراتحلیل تجمعی نیز انجام شد، که هدف از انجام این آنالیز نشان دادن روند زمانی نتایج مطالعات بود. جهت نشان دادن تأثیر تک‌تک مطالعات بر روی نتیجه نهایی با استفاده از دستور Metainf یک تحلیل ساده حساسیت نیز انجام شد. برای بررسی ناهمگنی داده‌ها از نظر آماری از تست $Q (p < 0/10)$ با توزیع کای دو χ^2 (Chi-squared test) در سطح اطمینان [CI] Confidence interval ۹۵٪ استفاده شد. جهت بررسی ناهمگنی به صورت دقیق‌تر از آزمون I^2 نیز استفاده شد. متارگرسیون Meta-regression جهت ارزیابی ناهمگنی بین مطالعات مانند؛ سال انتشار مقاله و عوامل مخدوش‌گر کیفی که

جدول ۲. خلاصه مطالعات وارد شده در مرور نظام مند و فراتحلیل جهت تجزیه و تحلیل بر اساس معیارهای ورود و خروج

منابع	نویسنده	سال مطالعه	کشور	قاره	روش کار	میانگین سنی (سال)	نوع مطالعه	تعداد زنان	تعداد مردان	اندازه نمونه	تعداد سویه‌های سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از بیماران	شیوع سودوموناس آئروژینوزا با عفونت دارویی چندگانه (%)
۲	Fidan et al.	۲۰۲۱	ترکیه	آسیا - اروپا	MIC	۱۱-۹/۷	مقطعی	۴۸۷	۸۶۹	۱۳۵۶	۱۳۵۶	۲۷/۴۳
۳	Lasko et al.	۲۰۲۱	ایالات آمریکا	متحده آمریکا	MIC	۳۱	مقطعی	ND	ND	۱۰۵	۱۰۵	۳۹
۴	et Sid Ahmed al.	۲۰۲۲	قطر	آسیا	MIC	۱/۹۰-۵	مقطعی	۱۳۰	۳۹۵	۵۲۵	۸۸۹۲	۵/۹
۵	Durda-Masny et al.	۲۰۲۱	لهستان	اروپا	MIC- Cultures	۵۱-۱۸	کوهورت	۶۸	۵۶	۱۲۴	۸۸	۲۴
۶	Denis et al.	۲۰۱۹	فرانسه	اروپا	MIC- Cultures	≥۱۸	مقطعی	۶۶	۱۶۴	۲۳۰	۲۸۶	۷۳
۷	Okoliegbe et al.	۲۰۲۱	انگلستان	اروپا	MIC	۲۷	کوهورت	۱۰۴	۷۹	۱۸۳	۷۲۱	۱۰۰
۱۰	Milczewska et al.	۲۰۲۰	لهستان	اروپا	PFGE -MIC	۱۹-۱/۲	مقطعی	۳۷	۳۸	۷۵	۱۷۰	۷۵
۱۲	Almeida et al.	۲۰۲۱	برزیل	آمریکا	MIC- Cultures	ND	مقطعی	ND	ND	۸	۱۷۹	۳۶/۳
۱۹	Balke et al.	۲۰۰۸	آلمان	اروپا	MIC- API 20NE System Becton Dickinson S rDNA sequencing	ND	مقطعی	ND	ND	۴	۲	۵۰
۲۰	Parkins et al.	۲۰۱۲	کانادا	آمریکا	MIC	۲۵/۱۸	کوهورت	۴۹	۵۲	۱۰۱	۴۸	۴۵/۸

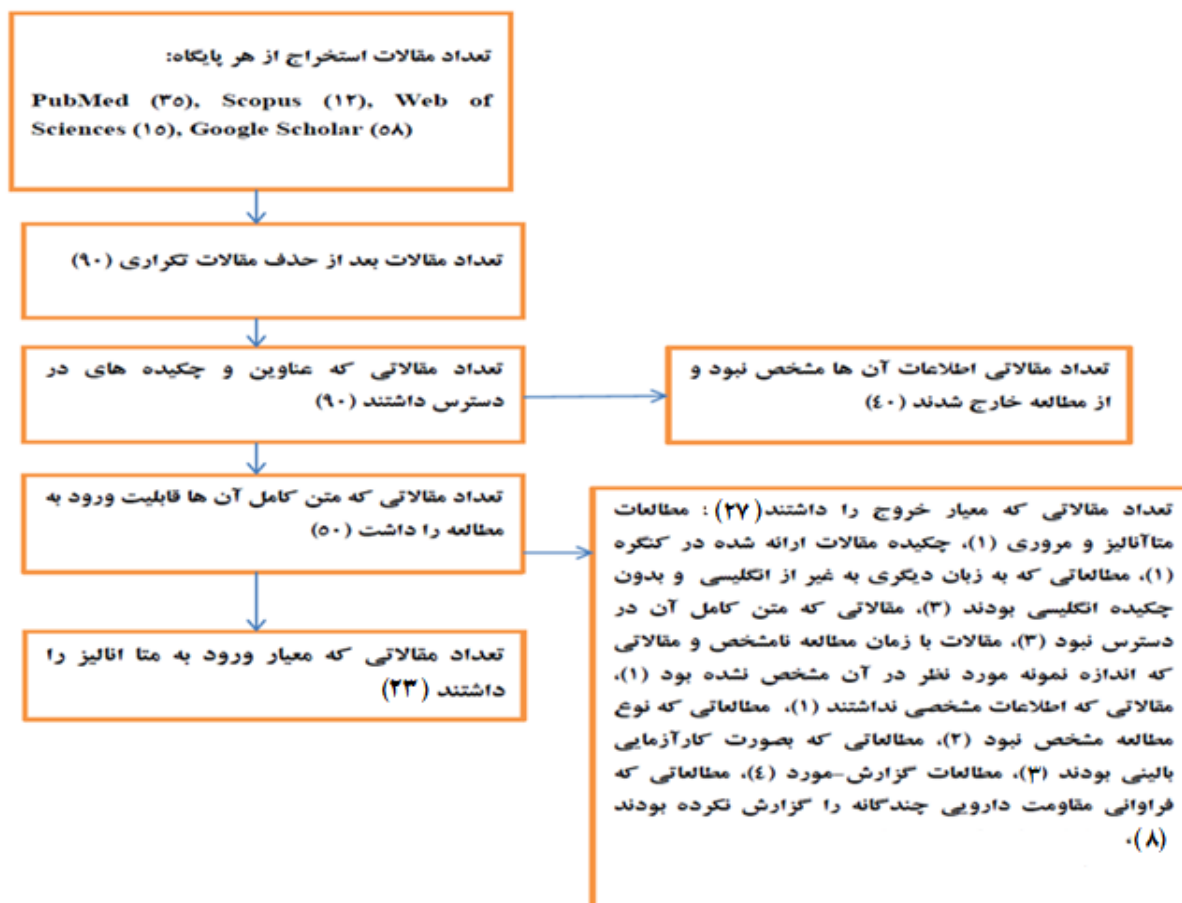
جدول ۲ (ادامه). خلاصه مطالعات وارد شده در مرور نظام مند و فراتحلیل جهت تجزیه و تحلیل بر اساس معیارهای ورود و خروج

منابع	نویسنده	سال مطالعه	کشور	قاره	روش کار	میانگین سنی	نوع مطالعه	تعداد زنان	تعداد مردان	اندازه نمونه	تعداد سویه‌های سودموناس جدا شده از بیماران	شیوع سودموناس آئروژینوزا با عفونت دارویی چندگانه (%)
۲۱	Mathy et al	۲۰۱۸	فرانسه	اروپا	MIC	ND	مقطعی	ND	ND	۵۱	۳۱	۱۶/۱۲
۲۲	Mitov et al.	۲۰۱۰	بلغارستان	اروپا	MIC/PCR	۶-۲۷	کوهورت	۲۵	۱۷	۴۲	۲۰۲	۳۳/۰۵
۲۳	Mustafa et al.	۲۰۱۶	بلژیک	اروپا	MIC/ PCR/MLST/PFGE	ND	کوهورت	ND	ND	۱۱۸	۱۵۳	۶۱/۴۳
۲۴	Grohs et al.	۲۰۱۷	فرانسه	اروپا	MIC	ND	مقطعی	ND	ND	۵۵	۳۵	۶۰/۳۴
۲۵	Logan et al.	۲۰۱۷	متحده ایالات آمریکا	آمریکا	HIS/Database-USA	۱-۱۷	کوهورت	۳۷۵۵۵	۳۸۵۲۶	۷۶۰۸۱	۸۷۶۱۳	۲۰/۲۳
۲۶	Rutter et al.	۲۰۱۷	متحده ایالات آمریکا	آمریکا	MIC Culture	ND	کوهورت	ND	ND	۳۷۶	۱۷۹	۳۶
۲۷	López-Causapé et al.	۲۰۱۷	اسپانیا	اروپا	MIC/ PCR/ MLST /PFGE	۵/۲۰	مقطعی	۱۸۰	۱۶۱	۳۴۱	۷۹	۱۶
۲۸	Ren et al.	۲۰۱۲	متحده ایالات آمریکا	آمریکا	Disk diffusion	ND	کوهورت	ND	ND	۴۳۴۹	۴۳۴۹	۲۵/۵۴
۲۹	AbdulWahab et al.	۲۰۱۷	قطر	آسیا	E-test	۵۶/۲۰	مقطعی	۱۹	۱۱	۳۰	۶۱	۱۹/۷
۳۰	Jansen et al.	۲۰۱۶	آلمان	اروپا	MIC/ PCR/ MLST/SNP typing	۹۱/۲۹	کوهورت	۷	۶	۱۳	۴۵	۱۵

جدول ۲ (ادامه). خلاصه مطالعات وارد شده در مرور نظام مند و فراتحلیل جهت تجزیه و تحلیل بر اساس معیارهای ورود و خروج

منابع	نویسنده	سال مطالعه	کشور	قاره	روش کار	میانگین سنی	نوع مطالعه	تعداد زنان	تعداد مردان	اندازه نمونه	تعداد سویه‌های سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از بیماران	سودوموناس آئروژینوزا با عفونت دارویی چندگانه (%)
Rees et al.	۲۰۱۹	استرالیا	اقیانوسیه	Whole-genome sequences/ E-test/ MIC	ND	مقطعی	ND	ND	ND	۳۷	۵۹	۲۲/۰۳
Lutz et al.	۲۰۱۱	ایالات آمریکا	متحده آمریکا	MIC /PCR /RT-PCR	ND	مقطعی	ND	ND	ND	۱۰۸	۲۳	۹۶
Atkin et al.	۲۰۱۸	ایالات آمریکا	متحده آمریکا	MIC/ Biofilm assay/PCR/Porin detection	≥۱۸	مقطعی	ND	ND	ND	۲۶۳	۱۲۱	۲۸/۱۲

ND: Non-detected, MIC: Minimum inhibitory concentration, PFGE: Pulsed field gel electrophoresis, Ribosomal Deoxyribonucleic acid (rDNA), PCR: Polymerase chain reaction, MLST: Multilocus sequence typing, E-test: Epsilon test, SNP: Single nucleotide polymorphism, RT-PCR: Reverse transcription PCR, HIS: Hospital information system, Database-USA: Database-United States of America.



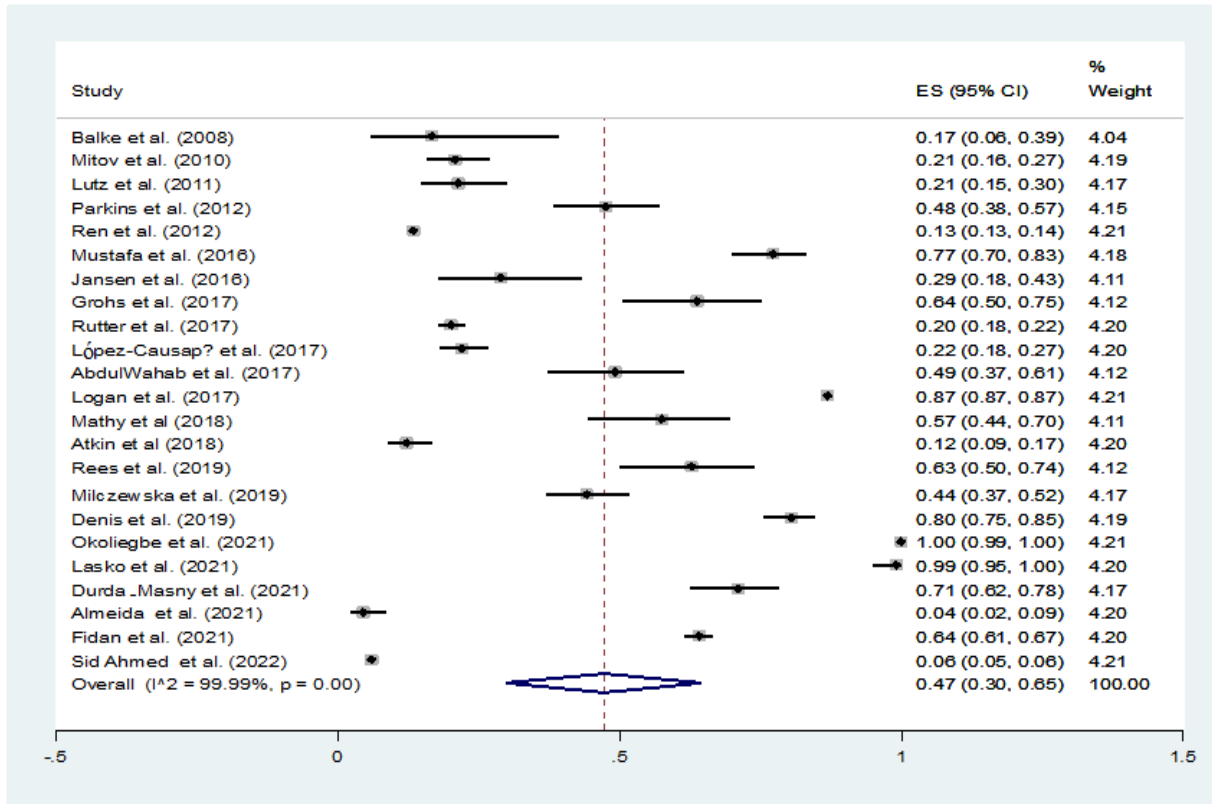
شکل ۱. فرآیند نامی Flowchart جستجو مقالات (۲۳ مقاله) در پایگاه های اطلاعاتی و داده ای بر اساس معیارهای ورود و خروج مطابق با بیانیه پریزما PRISMA.

آتروژنیوز با مقاومت دارویی چندگانه جدا شده از بیماران مبتلا به سیستمیک فیبروزیس ۴۷٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۶۵-۰/۳۰، نسبت شانس ها Odds ratio (OR) = ۱/۶) بود. بین مطالعات مختلف در سال های مختلف، از نظر شیوع مقاومت سودوموناس آتروژنیوز با مقاومت دارویی چندگانه، تفاوت معناداری وجود داشت ($Z=5/3, p = 0/00$). همچنین، میزان ناهمگنی بین مطالعات بر اساس شاخص $I^2, 99/99\%$ به دست

به طور کلی، در بررسی تورش انتشار Publication Bias (سوگیری مطالعات چاپ شده را نشان می دهد) با استفاده از روش همبستگی رتبه ای بگک Begg ranked correlation و روش رگرسیونی ایگر Egger در کل مطالعات و به تفکیک نوع مطالعه، نتایج معناداری وجود نداشت ($p=0/088$). بر اساس مطالعات انجام شده از سال های ۲۰۰۸ تا ۲۰۲۲، شیوع کلی (بر اساس ادغام تصادفی و شاخص ارزیابی شده) سودوموناس

اطمینان ۹۵٪: ۱/۰۰-۰/۹۹) (۷)، و کمترین میزان آن مربوط به مطالعه Almeida و همکارانش (۲۰۲۱) در برزیل (۱۲)؛ ۴٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۰۹-۰/۰۲) بود (شکل ۲).

آمد که معنادار بود ($p = ۰/۰۰$). بیشترین شیوع سودوموناس آئروژینوزا با مقاومت دارویی چند گانه مربوط به مطالعه Okoliegbe و همکارانش (۲۰۲۱) در انگلستان؛ ۱۰۰٪ (فاصله



شکل ۲. نمودار جنگلی Forest Plot براساس شیوع کلی، جهت نمایش نتایج به دست آمده از مطالعات مشابه و دارای سوالات و فرضیات همانند در مرور نظام مند و فراتحلیل، از چپ به راست: نام نویسنده اول، سال انجام مطالعه، شکل هندسی مربع کوچک؛ شیوع به دست آمده در همان مطالعه، لوزی؛ شیوع کلی، خط مرکزی لوزی؛ خلاصه اندازه، نوک‌های جانبی لوزی؛ بازه‌های اطمینان، خط عمودی؛ بدون تأثیر، ES؛ اندازه اثرات، (95% CI)؛ فاصله اطمینان پایین - بالا، Weight%؛ وزن حاصل از مدل اثرات تصادفی.

برگردانده Fill شدند). نهایتاً نتایج فراتحلیل به صورت اولیه و به صورت تطبیق یافته با مدل ثابت و تصادفی گزارش شد. میزان شیوع سودوموناس آئروژینوزا با مقاومت دارویی چندگانه، تحت مدل تصادفی، بین مطالعات معنادار بود ($p=0/000$) (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۹۰۸-۱/۳۴۶) (جدول ۳).

با وجود ناهمگنی بالا بین مطالعات، نتایج مشابهی حتی پس از استفاده از آزمون Trim و Fill حاصل شد (ابتدا مطالعات ناهمگون که باعث نامتقارن شدن نمودار بودند و پس از حذف Trim این مطالعات، بر اساس مطالعات باقیمانده مرکز تقارن واقعی محاسبه شد. سپس مطالعات حذف شده به همراه مقادیر متناظر آنها نسبت به خط تقارن قیف، مجدداً به نمودار

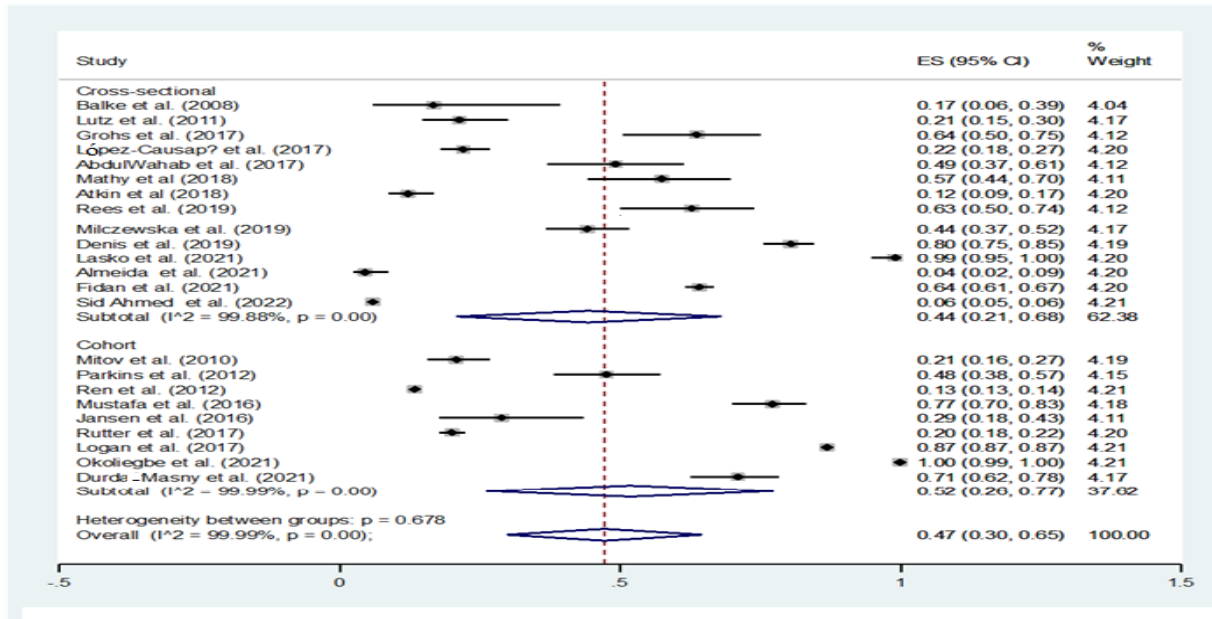
جدول ۳. بررسی ناهمگونی بین مطالعات از نظر شیوع سودوموناس آئروژینوزا با مقاومت دارویی چندگانه جدا شده از بیماران مبتلا به سیستمیک فیروزیس

روش	ادغام تصادفی و شاخص ارزیابی شده	سطح اطمینان ۹۵٪؛ پایین	سطح اطمینان ۹۵٪؛ بالا	Z-value	p-value	تعداد مطالعات
مدل ثابت	۲/۰۳۱	۲/۰۲۸	۲/۰۳۴	۹۴۲/۶۶۰	۰/۰۰۰	۲۴
مدل اثرات تصادفی	۱/۶۰۲	۱/۳۴۶	۱/۹۰۸	۵/۲۹۷	۰/۰۰۰	

*تست ناهمگونی: $Q=2/3e\pm 0.5$ ، درجه آزادی = ۲۳، $p < 0/001$ معنی دار در نظر گرفته شد.

همکارانش (۲۰۲۱) در برزیل (۱۲)؛ ۴٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۰۰۲-۰۲/۰۹) بودند. بیشترین و کمترین شیوع در مطالعات کوهورت نیز به ترتیب مربوط به مطالعه Okoliegbe و همکارانش (۲۰۲۱) در انگلستان (۷) به میزان ۱۰۰٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۹۹-۱/۰۰) و Ren و همکارانش (۲۰۱۲) در ایالات متحده آمریکا (۲۸) به میزان ۱۳٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۱۳-۱۳/۱۴) بودند. میزان ناهمگنی بر اساس شاخص I^2 هم در مطالعات کوهورت و هم در مطالعات مقطعی به میزان ۹۹/۹٪ به دست آمد و معنادار بود ($p=0/000$) (شکل ۳).

در بررسی بر حسب نوع مطالعه، نتایج نشان داد که شیوع سودوموناس آئروژینوزا با مقاومت دارویی چندگانه جدا شده از بیماران با سیستمیک فیروزیس، در مطالعات مقطعی؛ ۴۴٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۶۸-۰/۲۱)، نسبت شانس ها = ۱/۵۵) و در مطالعات کوهورت؛ ۵۲٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۷۷-۰/۲۶)، نسبت شانس ها = ۱/۶۸) بود. به تفکیک نوع مطالعه، شیوع بین مطالعات مختلف، متفاوت و معنادار بود ($p=0/000$). بیشترین و کمترین شیوع در مطالعات مقطعی، به ترتیب مربوط به مطالعه Lasko و همکارانش (۲۰۲۱) در ایالات متحده آمریکا (۳) به میزان ۹۹٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۹۵-۱/۰۰) و Almeida و



شکل ۳. نمودار جنگلی Forest Plot براساس نوع مطالعات، جهت نمایش نتایج به دست آمده از مطالعات مشابه و دارای سوالات و فرضیات همانند در مرور نظام مند و فراتحلیل، از چپ به راست: نام نویسنده اول، سال انجام مطالعه، شکل هندسی مربع کوچک: شیوع به دست آمده در همان مطالعه، لوزی؛ شیوع کلی، خط مرکزی لوزی؛ خلاصه اندازه، نوک‌های جانبی لوزی؛ بازه‌های اطمینان، خط عمودی؛ بدون تأثیر، ES؛ اندازه اثرات، (CI ۹۵٪)؛ فاصله اطمینان پایین- بالا، Weight٪؛ وزن حاصل از مدل اثرات تصادفی.

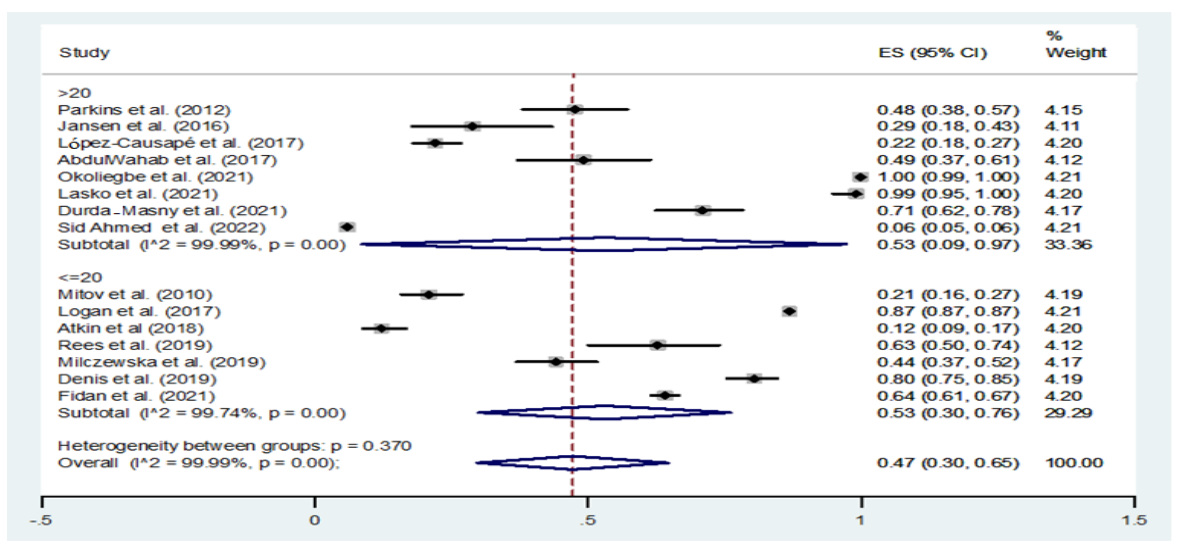
نتایج متارگرسیون نشان داد که ارتباط بین شیوع سودوموناس و حجم نمونه ($p=0/000$) ارتباط معنی‌داری داشت (جدول ۴).
 آنتروژینوزا با مقاومت دارویی چندگانه، با نوع مطالعه (مقطعی و کوهورت) ($p=0/123$) معنی‌دار نبود، اما با سن ($p=0/008$) و کوهورت جهت بررسی ارتباط شیوع سودوموناس آنتروژینوزا با مقاومت دارویی چندگانه جدا شده از بیماران مبتلا به سیستمیک فیروزیس با نوع مطالعه، سن و حجم نمونه

متغیر	Exp(B) یا نسبت شانس‌ها	خطای استاندارد	t	p>t	(فاصله اطمینان ۹۵٪)
نوع مطالعه	۰	۰	۱/۶۷	۰/۱۲۳	۰ / ۶/۷۱۸۶±
سن	۹/۸۴۵۵±	۳/۷۸۵۳±	-۳/۲۴	۰/۰۰۸	۵/۲۷۱۸± / ۱/۸۴۹۱±
حجم نمونه	۲/۳۲۱۷۵۹	۰/۰۴۳۵۷۴۶	۴۴/۸۸	۰/۰۰۰	۲/۴۱۹۶۷۴

*تعداد مقالات: ۲۴، $\tau=2/1e\pm0.6$ ، $I^2=100\%$ ، $J=0.46$ ، $R\text{-square}=99\%$ ، تنظیم شده، $F(3, 11)=862/73$ ، $Model F(3, 11)=862/73$ ، $Prob >F=0/0000$ یا $p\text{-value}$ تمامی مدل‌های تست‌های بکار گرفته شده.

صورت در رابطه با مقطع سنی ۲۰ ≤، بیشترین و کمترین شیوع به ترتیب مربوط به تحقیق انجام شده توسط Logan و همکارانش (۲۰۱۷) در ایالات متحده آمریکا (۲۵) به میزان ۸۷٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۸۷-۰/۸۷) و Atkin و همکارانش (۲۰۱۸) در ایالات متحده آمریکا (۳۳) به میزان ۱۲٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۱۷-۰/۰۹) بود. میزان ناهمگنی بر اساس شاخص I² در هر دو مقطع سنی ۲۰ > (I²=۹۹/۹۹) و ۲۰ ≤ (I²=۹۹/۹۷)، به میزان ۹۹/۹۹٪ به دست آمد و معنادار بود (p= ۰/۰۰۰) (شکل ۴).

در بررسی شیوع بر حسب متوسط سن ۲۰ سال، شیوع در مقطع سنی ۲۰ >، ۵۳٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۹۷-۰/۰۹) نسبت شانسها (= ۱/۷) و در مقطع سنی ۲۰ ≤، نیز به میزان ۵۳٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۷۶-۰/۳۰) نسبت شانسها (= ۱/۷) بود. در هر دو رده سنی ۲۰ > (p= ۰/۰۰۰) و ۲۰ ≤ (p= ۰/۰۰۰) تفاوت شیوع بین مطالعات معنادار بود. بیشترین شیوع در مقطع سنی ۲۰ >، در مطالعه Okoliegbe و همکارانش (۲۰۲۱) در انگلستان (۷) به میزان ۱۰۰٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۰۰-۰/۹۹) و کمترین در مطالعه Sid Ahmed و همکارانش (۲۰۲۲) در قطر (۴) به میزان ۶٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۰۶-۰/۰۵) مشاهده شد. بدین



شکل ۴. نمودار جنگلی Forest Plot براساس متوسط سن ۲۰ سال، جهت نمایش نتایج به دست آمده از مطالعات مشابه و دارای سوالات و فرضیات همانند در مرور نظام مند و فراتحلیل، از چپ به راست: نام نویسنده اول، سال انجام مطالعه، شکل هندسی مربع کوچک؛ شیوع به دست آمده در همان مطالعه، لوزی؛ شیوع کلی، خط مرکزی لوزی؛ خلاصه اندازه، نوک‌های جانبی لوزی؛ بازه‌های اطمینان، خط عمودی؛ بدون تأثیر، ES؛ اندازه اثرات، (۹۵٪ CI)؛ فاصله اطمینان پایین- بالا، Weight؛ وزن حاصل از مدل اثرات تصادفی.

به طور مکرر بروز می کند، تأثیر عمده ای در پیشرفت این بیماری دارد. طبق گزارش داده شده از مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری Centers for Disease Control and Prevention (CDC)، در سال ۲۰۱۷، سودوموناس آئروژینوزا مقاوم به چند دارو علت؛ ۳۲۶۰۰ عفونت در بین

بحث عفونت تنفسی مزمن ناشی از سودوموناس آئروژینوزا و ایجاد مقاومت در برابر اکثر آنتی بیوتیک های موجود، عامل مهم در بیماری و مرگ بیماران با سیستمیک فیبروزیس می باشد. همچنین توسعه و افزایش متوالی مقاومت دارویی چندگانه که

بیماران بستری در بیمارستان و ۲۷۰۰ مرگ تخمین زده شده در ایالات متحده آمریکا بود (۳۴، ۱). در تحقیق حاضر، بر اساس مطالعات جستجو شده از سال های ۲۰۰۸ تا ۲۰۲۲، شیوع کلی سودوموناس آئروژینوزا با مقاومت دارویی چند گانه جدا شده از بیماران مبتلا به سیستیک فیروزیس ۴۷٪ بود. بطور کلی ۱۰۴۷۹۷ (اندازه نمونه) بیمار، طی روند مطالعه از تمام مقالات شناسایی و ۸۴۵۷۵ (۸۰/۷۰٪) عدد، سویه سودوموناس آئروژینوزا از کل بیماران جدا شدند. در مطالعه ای مرور نظام مند و فراتحلیل که توسط Alavi Foumani و همکارانش (۲۰۲۰) انجام شد، شیوع سودوموناس آئروژینوزا در بیماران ایرانی با سیستیک فیروزیس، ۴۰/۶٪ بود. این شیوع از مطالعه ما (۸۰/۷۰٪) که حاصل تجزیه و تحلیل چندین مطالعه در سراسر جهان بود، کمتر بود. اما بطور کلی شیوع در مطالعه Alavi Foumani و همکارانش (۲۰۲۰) و مطالعه ما با توجه به تعداد بیماران و محل مطالعات، از میزان بالایی برخوردار بود (۳۵). این باکتری از مکانیسم های مقاومت ذاتی و اکتسابی جهت ایجاد مقاومت در برابر آنتی بیوتیک ها و در نتیجه ماندگاری و شیوع بالا بهره می برد. سویه های سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از بیماران مبتلا به سیستیک فیروزیس دارای جهش های ژنی فراوان می باشند که آن ها را در مقابل آنتی بیوتیک ها مقاوم می سازد. مقاومت به آنتی بیوتیک با پیشرفت عفونت افزایش می یابد و به سمت مقاومت دارویی چند گانه پیش می رود (۳۶). همچنین باسیل های گرم منفی غیر تخمیری مانند سودوموناس آئروژینوزا در محدوده وسیعی از دما و محیط رشد می کنند و پراکندگی وسیعی در طبیعت دارند، بنابراین بسته به شرایط محیط و مناطق مختلف جغرافیایی نیز ممکن است میزان فراوانی این باکتری متفاوت باشد (۳۷). در بررسی ما، بیشترین شیوع (۱۰۰٪) مربوط به بیماران (میانگین سنی ۲۷ سال) در مطالعه Okoliegbe و همکارانش (۲۰۲۱) در انگلستان (۷) بود. در تحقیقی که توسط Ekkelenkamp و همکارانش (۲۰۲۰) در کشور هلند انجام شد، ۴۱۴ سویه

سودوموناس آئروژینوزا از نمونه های تنفسی بیماران شامل کودکان ۱۸ سال و بزرگسالان ۱۸ سال مبتلا به سیستیک فیروزیس جدا سازی شدند. الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی به ترتیب نشان داد که مقاومت به ایمی پنم، ۳۲٪؛ سیروفلوکساسین، ۳۰٪؛ جنتامایسین، ۳۰٪؛ آزترونام، ۲۳٪؛ مروپنم، ۱۸٪؛ آمیکاسین، ۱۸٪؛ سفپیم، ۱۴٪؛ پیراسیلین-تازوباکتام، ۱۲٪؛ توبرامایسین، ۱۲٪؛ سفتازیدیم، ۱۱٪؛ سفتازیدیم-آویبکتام، ۷٪؛ کولیستین، ۴٪ و سفتولوزان / تازوباکتام، ۳٪ بود. بنابراین در مطالعه Ekkelenkamp و همکارانش (۲۰۲۰) درصد بالایی از مقاومت آنتی بیوتیکی مشاهده شد. سویه های این باکتری کمترین میزان مقاومت را در برابر سفتولوزان-تازوباکتام، سفتازیدیم-آویبکتام و کولیستین نشان دادند (۳۸). در مطالعه Okoliegbe و همکارانش (۲۰۲۱) بصورت مشابه، کولیستین و در کنار آن، توبرامایسین تنها آنتی بیوتیک هایی بودند که ۷۲۱ سویه سودوموناس آئروژینوزا که از نمونه های تنفسی بیماران مبتلا به سیستیک فیروزیس جدا شده بودند، حساسیت کامل را به آن ها نشان دادند. کاربردی ترین آنتی بیوتیک ها نیز سفتولوزان-تازوباکتام، سفتازیدیم-آویبکتام و جنتامایسین بودند. به طور کلی، سویه های سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از این بیماران توزیع ژنتیکی وسیعی را در نقاط مختلف جهان، کشور های مختلف و بخش های مختلف یک کشور یا منطقه نشان می دهند، این تنوع ژنتیکی می تواند بر چگونگی الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی باکتری ها و در نتیجه نوع آنتی بیوتیک های موثر، تاثیر گذار باشد. بررسی های آزمایشگاهی گزارش شده در داده های انجمن انگلستان نشان داد که با این که سفتولوزان-تازوباکتام یک آنتی بیوتیک قوی با میزان حساسیت بالاتر نسبت به سایر ترکیبات مهارکننده های بتالاکتام/بتا-لاکتاماز، کاربانم ها و فلوروکینولون ها است، اما همچنان مقاومت دارویی چند گانه در این باکتری مشاهده می شود (۷). همچنین، مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری نیز در سال ۲۰۲۱ گزارش

bla Sao Paulo metallo-beta-lactamase (SPM)، 48 و (*bla* Verona integron-encoded metallo-β-) (VIM) lactamase انجام شد، اما هیچ یک از آنها مثبت نبود. از طرفی وقوع جهش های ژنتیکی به روش ژل الکتروفورز در میدان ضربانی، فقط در ۴ سویه مشاهده شد. اما بر خلاف مطالعه Almeida و همکارانش (۲۰۲۱) (۱۲)، در مطالعه ای که توسط Díaz-Ríos و همکارانش (۲۰۲۱) در کشور اسپانیا انجام شد، از بیماران با سیستمیک فیبروزیس سویه های سودوموناس آئروژینوزا جدا شدند که دارای ژن های ایجاد کننده مقاومت دارویی شامل؛ *bla*_{OXA-396}، *bla* Aminoglycoside o-*Pseudomonas aeruginosa* (PAO) phosphotransferase (*aph*) (3')-*lib* Chloramphenicol acetyltransferase (*cat*) B Cyclic adenosine monophosphate receptor Fosfomycin (*fos*) A و protein (*CRP*) P همچنین جهش های جدید یافت شده در ژن های کروموزومی در این بررسی نشان داد که جهش های یافت شده باعث مقاومت این باکتری در برابر آنتی بیوتیک های مختلف ضد سودوموناس آئروژینوزا و در نتیجه مقاومت دارویی چندگانه شدند (۳۹). مطالعه دیگری که توسط Law و همکارانش (۲۰۱۹) در برزیل انجام شد، نشان داد که بیمار ۲۶ ساله با سیستمیک فیبروزیس، دچار پنومونی سودوموناس آئروژینوزا مقاوم به چند دارو، نارسایی تنفسی مداوم و نارسایی کلیوی ناشی از کولیسیتین شده بود. استفاده از باکتریوفاژ درمانی داخل وریدی، همراه با آنتی بیوتیک های سیستمیک در این بیمار، باعث عدم بروز عوارض جانبی و رفع بالینی عفونت شد. نگرانی در مورد عفونت های پنومونی سودوموناس آئروژینوزا با مقاومت دارویی چندگانه، در بیماران با سیستمیک فیبروزیس مورد توجه است و یک مکمل آنتی بیوتیکی و انتخاب آنتی بیوتیک مناسب برای درمان می بایست مورد توجه قرار گیرد (۱). Keating و همکارانش (۲۰۲۱) در ایالات متحده آمریکا، ۳۳۴ بیمار (میانگین سنی ۲۶

داد که ۲٪ تا ۳٪ از سویه های سودوموناس آئروژینوزا مقاوم به کاربایتم، دارای یک عنصر ژنتیکی متحرک می باشند که آنزیم کاربایتماز را می سازند. این آنزیم باعث بی اثر شدن آنتی بیوتیک های کاربایتم می شود. عناصر ژنتیکی متحرک به راحتی بین باکتری ها به اشتراک گذاشته می شوند و به سرعت در حال گسترش مقاومت هستند، لذا باکتری را به این داروی مهم نیز مقاوم می سازند (۳۴). در مطالعه Okoliegbe و همکارانش (۲۰۲۱)، ۶۹٪، ۲۲٪ و ۸۱٪ از سویه ها، به ترتیب به سه گروه از آنتی بیوتیک ها، دو گروه از آنتی بیوتیک ها و گروه آنتی بیوتیکی فلوروکینولونی-β-لاکتام تجویز شده مقاوم بودند (۷). Lasko و همکارانش (۲۰۲۱) در ایالات متحده آمریکا، گزارش دادند که ۳۹٪ از سویه های سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از نمونه های تنفسی بیماران (میانگین سنی ۳۱ سال) مبتلا به سیستمیک فیبروزیس مقاوم به چند دارو بودند. این مقاومت چند دارویی ناشی از کلونیزاسیون باکتری در ریه بیماران و قرار گرفتن در معرض تجویز تجربی با آنتی بیوتیک های طیف گسترده است که در نتیجه باعث افزایش شیوع مقاومت آنتی بیوتیکی در بیماران می شود. بنابراین روش های آزمایش آنتی بیوتیک ها و تجویز مناسب ترین آنها برای بیماران می بایست به طور محافظه کارانه انجام شود (۳). در بررسی ما، کمترین (۴٪) میزان شیوع سودوموناس آئروژینوزا با مقاومت دارویی چندگانه در مطالعه Almeida و همکارانش (۲۰۲۱) در برزیل شناسایی شد. این مطالعه حساسیت آنتی بیوتیکی بالاتر از ۴۰٪ را برای ایمی پنم، آمیکاسین و جتتامایسین در ۱۷۹ سویه سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از نمونه های تنفسی بیماران مبتلا به سیستمیک فیبروزیس نشان داد. همچنین، غربالگری واکنش زنجیره ای پلیمرز برای ژن های؛ (GES) -Extended Guiana Spectrum *bla* Imipenem، beta-lactamase (*bla*) (IMP)، *bla Klebsiella pneumoniae*، (KPC) carbapenemase (OXA)-، *bla* Oxacillinase

سال) مبتلا به سیستمیک فیروزیس را که از محلول استنشاقی حاوی آزرئونام لیزین استفاده می کردند، به مدت ۵ سال پیگیری کردند. مصرف آزرئونام لیزین استنشاقی با تشدید بیماری، مدت بستری بیشتر، افزایش قرار گرفتن در معرض آنتی بیوتیک های دیگر جهت درمان و مقاومت دارویی همراه بود. بنابراین قرار گرفتن در معرض آنتی بیوتیک اضافی به طور بالقوه بر الگوی حساسیت سویه های سودوموناس آئرورینوزا جدا شده از این بیماران تأثیر می گذارد و باعث ظهور سویه های مقاوم می شود. در نتیجه به این موضوع می بایست توجه داشت که بیماران در جامعه ای که مورد بررسی قرار میگیرند، چه نوع داروهایی جهت درمان و کنترل بیماری زمینه ای استفاده میکنند. این امر می تواند در تعیین شیوع مقاومت آنتی بیوتیکی و تغییرات شیوع مقاومت آنتی بیوتیکی در این بیماران و در جوامع مختلف اثرگذار باشد، بر همین اساس در مطالعه ما شیوع سودوموناس آئرورینوزا با مقاومت دارویی چند گانه در مطالعات مختلف و بر اساس تعداد نمونه های مورد تحقیق در جوامع مختلف متفاوت و تفاوت بین آنها نیز معنادار بود (۴۰). از طرفی دیگر، سودوموناس آئرورینوزا شایع ترین علت عفونت دستگاه تنفسی تحتانی در بیماران سیستمیک فیروزیس است که تا سن ۱۸ سالگی حدود ۵۰ درصد این بیماران را مبتلا می کند. بیش از ۷۰٪ بیماران با سیستمیک فیروزیس تا سن ۲۵ سالگی با این باکتری کلونیزه می شوند (۴۰، ۷). در بررسی حاضر نیز سن بیماران با میزان شیوع مرتبط و در هر دو مقطع سنی $20 > (100/6-)$ و $20 \leq (87/12-)$ ، شیوع کلی ۵۳٪ بود. در مطالعات ذکر شده نیز، محدوده سنی بیماران ۲۰ سال و یا نزدیک به آن بود (۴۰، ۳۸، ۷، ۱)، همچنین بیماران بالاتر از ۲۰ سال (تا ۷۱ سال) نیز وجود داشتند (۴۰). Parkins و همکارانش (۲۰۱۸) در کانادا در یک مطالعه مروری بیان کردند که عفونت ایجاد شده مزمن در راه های هوایی تحتانی توسط سودوموناس آئرورینوزا یکی از عوامل اصلی در ابتلا به عفونت و مرگ در افرادی است که از بیماری ژنتیکی سیستمیک

فیروزیس رنج می برند. در حالی که مدت ها تصور می شد که هر بیمار به طور مستقل سویه های منحصر به فردی از سودوموناس آئرورینوزا موجود در محیط و منطقه زندگی خود را بدست می آورد، مطالعات اخیر نشان داده است که سویه های مشترک ژنتیکی (سویه های کلونال یا اپیدمی) سودوموناس آئرورینوزا در میان افراد مبتلا به سیستمیک فیروزیس وجود دارد و می توانند از یک فرد به دیگری منتقل شوند. در مناطق مختلف جهان چنین سویه هایی طی سال های متمادی به صورت افزایشی در برابر آنتی بیوتیک ها مقاوم می شوند و علت کاهش بیش از حد عملکرد ریه و پیشرفت به مرحله نهایی بیماری ریوی می باشند (۸). سودوموناس آئرورینوزا به شدت با مجاری هوایی افراد مبتلا به سیستمیک فیروزیس سازگار است و در بدو ورود به ریه شخص بیمار، مراحل سازگاری های اولیه و تجمع در ریه افراد بیمار شروع و مسیرهای تکاملی-ژنتیکی این باکتری طی می شود. بنابراین کلون های بسیار سازگار و پایدار در میزبان و ژنوتیپ های جهش یافته را بوجود می آورد (۲). بنابراین وقوع جهش های ژنتیکی و حضور ژن های مقاومت به آنتی بیوتیک که باعث تشدید هرچه بیشتر مقاومت آنتی بیوتیکی می شوند، نوع درمان بر اساس نیاز بیماران، بررسی آنتی بیوتیک ها و میزان کارایی آن ها در مقابل سودوموناس آئرورینوزا (اینکه به کدام آنتی بیوتیک ها حساس تر است)، از سایر عوامل مهمی می باشند که در مناطق مختلف جهان باعث افزایش یا کاهش مقاومت آنتی بیوتیکی می شوند (۳۸، ۱۲، ۱). پیشرفت عفونت ریه توسط سودوموناس آئرورینوزا با گذشت زمان، به مرحله ای از عفونت مزمن می رسد که طی آن، نمونه خلط به طور مداوم برای سودوموناس آئرورینوزا که دیگر به درمان آنتی بیوتیکی پاسخ نمی دهد، مثبت است. در طول عفونت، این باکتری یک مسیر تکاملی را دنبال می کند که به موجب آن یک فاز بیماری زای سازگار اولیه توسط انتخاب قوی در جمعیت های آلوده و متراکم ایجاد می شود، با افزایش اثرات رانش ژنتیکی که توسط فنوتیپ های جهش یافته تسریع

نتیجه گیری

تقریباً در نیمی از نمونه‌های جدا شده از بیماران مبتلا به سیستمیک فیروزیس، سودوموناس آئروژینوزا با مقاومت دارویی چند گانه مثبت بود. بیشترین شیوع سودوموناس آئروژینوزا با مقاومت دارویی چندگانه در ۲۰۲۱ در انگلستان و کمترین در ۲۰۲۲ در برزیل شناسایی شد. سن و حجم نمونه با شیوع سودوموناس آئروژینوزا با مقاومت دارویی چندگانه مرتبط بودند. شیوع در مقطع سنی $20 >$ و $20 \leq$ یکسان بود. با توجه به خطرات فراوانی که این باکتری در بیماران سیستمیک فیروزیس دارد، کنترل و پیشگیری، احتیاط پزشکان در تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها و انتخاب روش‌های درمانی صحیح جهت ریشه‌کنی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در این باکتری می‌بایست انجام شود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کردستان جهت تأمین منابع مالی و همکاری‌های به عمل آمده تقدیر و تشکر می‌گردد (کد اخلاق: IR.MUK.REC.1397/299).

References

1. Law N, Logan C, Yung G, Furr CL, Lehman SM, Morales S, et al. Successful adjunctive use of bacteriophage therapy for treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in a cystic fibrosis patient. *Infection*. 2019; 47(4):665-8.
2. Fidan E, Alci G, Koldaş SS, Karadag B, Gökdemir Y, Erdem Eralp E, et al. Cumulative antimicrobial susceptibility data of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients: 4-year experience. *J Pediatr Infect Dis*. 2021;16(05):242-6.
3. Lasko MJ, Huse HK, Nicolau DP, Kutı JL. Contemporary analysis of ETEST for antibiotic susceptibility and minimum inhibitory concentration agreement against *Pseudomonas aeruginosa* from patients with cystic fibrosis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2021;20(1):9.
4. Sid Ahmed MA, Abdel Hadi H, Abu Jarir S, Ahmad Khan F, Arbab MA, Hamid JM, et al. Prevalence and microbiological and genetic characteristics of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* over three years in Qatar. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol*. 2022;2(1):e96.

می‌شود، این باکتری می‌تواند از فردی به فرد دیگر منتقل شود. بنابراین یافته‌های مرتبط با جغرافیای محل زندگی بیمار جهت تمرکز بر ریشه‌کنی این باکتری در مناطقی که شیوع این باکتری در بیماران با سیستمیک فیروزیس بالا است، با اهمیت می‌باشد (۲، ۳۵). از نقاط قوت این بررسی می‌توان به موارد ذیل اشاره کرد؛ با توجه به اینکه مقاله از نوع مرور نظام مند و فراتحلیل بود، نتایج را می‌توان به جمعیت بیشتری تعمیم داد، توان آماری را برای تعیین یک اثر بالا بود. وجود سوگیری مقاله‌های منتشر شده نیز مورد بررسی قرار گرفت. جهت تصمیم‌گیری‌ها و تعیین افزایش یا کاهش مقاومت طی سال‌های بعد می‌توان از نتایج این تحقیقات استفاده نمود، زیرا با استفاده از نتایج شیوع انواع مقالات منتشر شده مشابه در سال‌های مختلف، سازمان‌های جهانی مرتبط با بهداشت می‌توانند تعیین کنند که آیا روند شیوع یک بیماری طی سال‌های گذشته یا آینده، نرخ صعودی یا نزولی داشته است. از نقاط ضعف این بررسی می‌توان به موارد ذیل اشاره کرد؛ مقالاتی وجود داشت که جهت دسترسی به متن کامل آن می‌بایست هزینه پرداخت شود و عدم دستیابی کامل به تمام مقالات موجود در این زمینه از محدودیت‌های مطالعه بود، زیرا با استفاده از داده‌های بیشتر می‌توان دقت و صحت تخمین‌ها و نتایج مقاله را بهبود داد.

5. Durda-Masny M, Goździk-Spychalska J, John A, Czański W, Stróżewska W, Pawłowska N, et al. The determinants of survival among adults with cystic fibrosis-a cohort study. *J Physiol Anthropol.* 202;40(1):19.
6. Denis JB, Lehingue S, Pauly V, Cassir N, Gannier M, Léone M, et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and mortality in mechanically ventilated ICU patients. *Am J Infect. Control.* 2019;47(9):1059-64.
7. Okoliegbe IN, Hijazi K, Cooper K, Ironside C, Gould IM. Trends of antimicrobial resistance and combination susceptibility testing of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients: a 10-year update. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(6):e02483-20.
8. Parkins MD, Somayaji R, Waters VJ. Epidemiology, biology, and impact of clonal *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(4):e00019-18.
9. Horcajada JP, Montero M, Oliver A, Sorlí L, Luque S, Gómez-Zorrilla S, et al. Epidemiology and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(4):e00031-19.
10. Milczewska J, Wołkiewicz T, Zacharczuk K, Mierzejewska E, Kwiatkowska M, Walicka-Serzysko K, et al. Clinical outcomes for cystic fibrosis patients with *Pseudomonas aeruginosa* cross-infections. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(1):161-8.
11. Nathwani D, Raman G, Sulham K, Gavaghan M, Menon V. Clinical and economic consequences of hospital-acquired resistant and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Contr.* 2014;3(1):32.
12. Almeida MM, Freitas MT, Folescu TW, Firmida MC, Carvalho-Assef APD, Marques EA, et al. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in chronic lung infection: current resistance profile and hypermutability in patients with cystic fibrosis. *Curr Microbiol.* 2021;78(2):696-704.
13. Haidich AB. Meta-analysis in medical research. *Hippokratia.* 2010;14(Suppl 1): 29-37.
14. Mohammadi B, Ramazanzadeh R, Nouri B, Rouhi S. Frequency of codon 306 mutations in *embB* gene of *Mycobacterium tuberculosis* resistant to ethambutol: a systematic review and meta-analysis. *Int J Prev Med.* 2020;11 (2020):112.
15. Rezaeian M. An introduction to the "statistical analyses and methods in the published literature" or the SAMPL guidelines. *JRUMS.* 2018; 17(2) :91-2.
16. Mohammadpour B, Rouhi S, Moradi M, Ramazanzadeh R, Saniyi E, Zandi S, et al. Prevalence of metallo- β -lactamases in *Acinetobacter baumannii* in Iran: a review and meta-analysis. *Infect Disord Drug Targets.* 2019;19(4):350-61.
17. Ramazanzadeh R, Roshani D, Shakib P, Rouhi S. Prevalence and occurrence rate of *Mycobacterium tuberculosis* Haarlem family multi-drug resistant in the worldwide population: A systematic review and meta-analysis. *J Res Med Sci.* 2015;20(1):78-88.
18. Zamorano L, Juan C, Fernández-Olmos A, Ge Y, Cantón R, Oliver A. Activity of the new cephalosporin CXA-101 (FR264205) against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from chronically-infected cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(9):1482-7.
19. Balke B, Schmoldt S, Häussler S, Suerbaum S, Heesemann J, Hogardt M. A German external quality survey of diagnostic microbiology of respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2008;7(1):7-14.

20. Parkins MD, Rendall JC, Elborn JS. Incidence and risk factors for pulmonary exacerbation treatment failures in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*. Chest. 2012;141(2):485-93.
21. Mathy V, Grohs P, Compain F. In vitro activity of β -lactams in combination with avibactam against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* and *Achromobacter xylosoxidans* isolates from patients with cystic fibrosis. J Med Microbiol. 2018;67(9):1217-20.
22. Mitov I, Strateva T, Markova B. Prevalence of virulence genes among bulgarian nosocomial and cystic fibrosis isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. Braz J Microbiol. 2010;41(3):588-95.
23. Mustafa MH, Chalhoub H, Denis O, Deplano A, Vergison A, Rodriguez-Villalobos H, et al. Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from cystic fibrosis patients in Northern Europe. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(11):6735-41.
24. Grohs P, Taieb G, Morand P, Kaibi I, Podglajen I, Lavollay M, et al. In Vitro activity of ceftolozane-tazobactam against multidrug-resistant nonfermenting Gram-negative Bacilli isolated from patients with cystic fibrosis. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(4):e02688-16.
25. Logan LK, Gandra S, Mandal S, Klein EY, Levinson J, Weinstein RA, et al. Prevention epicenters program, US centers for disease control and prevention. Multidrug- and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in children, United States, 1999-2012. J Pediatric Infect Dis Soc. 2017;6(4):352-9.
26. Rutter WC, Burgess DR, Burgess DS. Increasing incidence of multidrug resistance among cystic fibrosis respiratory bacterial isolates. Microb Drug Resist. 2017;23(1):51-5.
27. López-Causapé C, de Dios-Caballero J, Cobo M, Escribano A, Asensio Ó, Oliver A, et al. Antibiotic resistance and population structure of cystic fibrosis *Pseudomonas aeruginosa* isolates from a Spanish multi-centre study. Int J Antimicrob Agents. 2017;50(3):334-41.
28. Ren CL, Konstan MW, Yegin A, Rasouliyan L, Trzaskoma B, Morgan WJ, et al. Multiple antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and lung function decline in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2012;11(4):293-9.
29. AbdulWahab A, Zahraldin K, Sid Ahmed MA, Jarir SA, Muneer M, Mohamed SF, et al. The emergence of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients on inhaled antibiotics. Lung India. 2017;34(6):527-31.
30. Jansen G, Mahrt N, Tueffers L, Barbosa C, Harjes M, Adolph G, et al. Association between clinical antibiotic resistance and susceptibility of *Pseudomonas* in the cystic fibrosis lung. Evol Med Public Health. 2016;2016(1):182-94.
31. Rees VE, Deveson Lucas DS, López-Causapé C, Huang Y, Kotsimbos T, Bulitta JB, et al. Characterization of hypermutator *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis in Australia. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(4):e02538-18.
32. Lutz JK, Lee J. Prevalence and antimicrobial-resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in swimming pools and hot tubs. Int J Environ Res Public Health. 2011;8(2):554-64
33. Atkin SD, Abid S, Foster M, Bose M, Keller A, Hollaway R, et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from sputum of patients with cystic fibrosis demonstrates a high rate of susceptibility to ceftazidime-avibactam. Infect Drug Resist. 2018;11 (2018):1499-1510.
34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2019 AR Threats Report [Internet]. 2021 November; Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html#pse>.

35. Alavi Foumani A, Yaghubi Kalurazi T, Mohammadzadeh Rostami F, Sedigh Ebrahim-Saraie H, Nazari-Alam A, Halaji M. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Infez Med.* 2020;28(3):314-21.
36. Colque CA, Albarracín Orió AG, Feliziani S, Marvig RL, Tobares AR, Johansen HK, et al. Hypermutator *Pseudomonas aeruginosa* exploits multiple genetic pathways to develop multidrug resistance during long-term infections in the airways of cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64(2020):e02142-19.
37. Ramazanzadeh R, Moradi Gh, Zandi S, Mohammadi S, Rouhi S, Pourzare M, et al. A survey of contamination rate and antibiotic resistant of Gram-negative bacteria isolated from patients in various wards of Toohid and Besat Hospitals of Sanandaj city during 2013-2014 years. *PSJ.* 2016;14(3):11-9.
38. Ekkelenkamp MB, Cantón R, Díez-Aguilar M, Tunney MM, Gilpin DF, Bernardini F, et al. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* recovered from cystic fibrosis patients to murepavadin and 13 comparator antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(2):e01541-19.
39. Díaz-Ríos C, Hernández M, Abad D, Álvarez-Montes L, Varsaki A, Iturbe D, et al. New sequence type ST3449 in multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from a cystic fibrosis patient. *Antibiotics.* 2021; 10(5):491.
40. Keating CL, Zuckerman JB, Singh PK, McKevitt M, Gurtovaya O, Bresnik M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility patterns and associated clinical outcomes in people with cystic fibrosis following approval of aztreonam lysine for inhalation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(3):e02327-20.