

مقاومت آنتی‌بیوتیکی در بیماران سوختگی

چالش‌های بالینی در گروه‌های سنی مختلف و بیماران همراه با کوموربیدیتی

مقدمه

سوختگی یکی از شایع‌ترین تروماهای جهان است و در کشورهای در حال توسعه همچنان بار سنگینی بر سیستم بهداشتی تحمیل می‌کند. از دست رفتن سد دفاعی پوست، اختلال ایمنی سیستمیک ناشی از پاسخ التهابی شدید (SIRS) و بستری طولانی مدت در بخش سوختگی، این بیماران را به یکی از مستعدترین گروه‌ها برای عفونت‌های بیمارستانی و در نتیجه ظهور و گسترش مقاومت آنتی‌بیوتیکی تبدیل کرده است. در دهه اخیر، سازمان جهانی بهداشت (WHO) مقاومت میکروبی را در زمره ۱۰ تهدید اصلی سلامت جهانی قرار داده و بیماران سوختگی به عنوان یک «رزروار» مهم برای باکتری‌های چنددارویی مقاوم (MDR)، گسترده‌دارویی مقاوم (XDR) و همه‌دارویی مقاوم (PDR) شناخته می‌شوند.

➤ اپیدمیولوژی پاتوژن‌های مقاوم در سوختگی

شایع‌ترین پاتوژن‌های جدا شده از زخم سوختگی در مطالعات اخیر به ترتیب عبارتند از:

- *Pseudomonas aeruginosa* (شایع‌ترین عامل MDR/XDR، به‌ویژه کارباپنم‌مقاوم و کولیستین‌مقاوم)

- *Acinetobacter baumannii* (به‌ویژه CRAB؛ Carbapenem-Resistant A. baumannii)

- *Klebsiella pneumoniae* (تولیدکننده کارباپنماز KPC، NDM، OXA-48)

- *Staphylococcus aureus* (MRSA و اخیراً VRSA)

- قارچ‌ها: *Candida auris* مقاوم به آزول‌ها و آمفوتریسین B و گونه‌های آسپرژیلوس مقاوم به وریکونازول

در مراکز سوختگی ایران، شیوع MRSA حدود ۶۰-۸۰٪، CRPA حدود ۵۰-۷۰٪ و CRAB بیش از ۹۰٪ گزارش شده است (مطالعات multicentre ۱۴۰۴-۱۴۰۰).

➤ عوامل مؤثر بر ایجاد و گسترش مقاومت در بیماران سوختگی

۱. استفاده طولانی و گسترده آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف (به‌ویژه کارباپنم‌ها و کولیستین) به عنوان درمان تجربی

۲. تأخیر در دبریدمان و پوشش زخم (تجمع بیوفیلم)

۳. بستری طولانی در ICU سوختگی و انتقال افقی ژن‌های مقاومت (پلاسمید، ترانسپوزون، اینتگرون)

۴. عفونت‌های همزمان ریوی (پنومونی مرتبط با ونتیلاتور) که نیاز به آنتی‌بیوتیک ترکیبی دارد

۵. سوءتغذیه و هیپوآلبومینمی که فارماکوکینتیک/فارماکودینامیک آنتی‌بیوتیک‌ها را مختل می‌کند و منجر به زیرحد درمانی و انتخاب سویه‌های مقاوم می‌شود

۶. استفاده ناکافی از کنترل عفونت (دست‌ها، تجهیزات/اشتراکی، حمام‌های هیدروتراپی)

➤ تأثیر سن بر شدت عفونت و مقاومت

- کودکان (> ۵ سال): سیستم ایمنی نابالغ، نسبت سطح زخم به وزن بدن بالاتر (TBSA با درصد بیشتر تأثیرگذار)، هیپرمتابولیسم شدید. در این گروه، عفونت‌های سودوموناسی و استافیلوکوکی مقاوم شایع‌تر است. مطالعات نشان داده‌اند میزان مرگ‌ومیر ناشی از سپسیس MDR در کودکان سوختگی تا ۴ برابر بزرگسالان است.

- سالمندان (> ۶۵ سال): کاهش ذخیره فیزیولوژیک، آتروفی تیموس، کاهش پاسخ اینترفرون، کوموربیدیتی بالا (دیابت، COPD، نارسایی کلیه). در این گروه، *Acinetobacter* و *Klebsiella* مقاوم غالب هستند و میزان شکست درمانی با کولیستین یا ترکیبات جدید (*cefiderocol*، *eravacycline*) به مراتب بالاتر است.

➤ بیماران سوختگی با کوموربیدیتی و پیامدهای حاد

۱. دیابت ملیتوس: هایپرگلیسمی باعث اختلال فاگوسیتوز نوتروفیلها و افزایش بیان ژنهای مقاومت (مثلاً *blaNDM*) می شود. در این بیماران، عفونت زخم مزمن و استئومیلیت شایع تر است و اغلب نیاز به آمپوتاسیون پیدا می کنند.
۲. بیماریهای ریوی مزمن (COPD، فیبروز سیستیک): سوختگی استنشاقی + پنومونی MDR → ARDS مقاوم به درمان. میزان مرگ در این گروه تا ۷۰٪ گزارش شده است.
۳. نارسایی کلیه: تغییر حجم توزیع و کلیرانس آنتی بیوتیکها → زیرحد درمانی → انتخاب مقاومت. کولیستین نفروتوکسیسیتی در این بیماران ممنوعیت نسبی پیدا می کند.
۴. ایمنوساپریشن (سرطان، پیوند، کورتیکواستروئید): عفونت های قارچی مهاجم (*Candida auris*، *Aspergillus*، *Mucor*) و باکتری های مقاوم داخل سلولی (*Nocardia*، *Legionella*) شایع تر است.
۵. سوختگی الکتریکی در بیماران قلبی (دارای پیس میکر یا ICD): نکروز عمیق + عفونت دستگاه → اندوکاردیت MDR یا شوک سپتیک مقاوم.

➤ پیامدهای بالینی مقاومت در بیماران سوختگی

- افزایش چشمگیر مرگ و میر: از ۳-۵٪ در عفونت های حساس به ۳۰-۷۰٪ در MDR/XDR
- طولانی شدن بستری (هر روز عفونت MDR حدود ۱.۵-۲ روز بستری اضافه می کند)
- افزایش هزینه (درمان با داروهای جدید مانند *cefazidime-avibactam*، *ceftazidime-meropenem-vaborbactam*، *plazomicin*، *cefiderocol* تا ۱۰۰ برابر گران تر)
- نیاز به جراحی های مکرر (دبریدمان، فلپ، آمپوتاسیون)
- ظهور پدیده «درمان ناپذیری بالینی» که در آن حتی ترکیبات سه گانه (مثلاً کولیستین + مرونم + آمینوگلیکوزید) شکست می خورند.

➤ استراتژی های پیشگیری و کنترل

۱. اجرای دقیق برنامه Antimicrobial Stewardship اختصاصی بخش سوختگی
۲. دبریدمان زودرس و پوشش بیولوژیک/سنتتیک سریع
۳. غربالگری فعال نازوفارنکس و رکتوم برای CRAB/CRPA/KPC هنگام پذیرش
۴. درمان موضعی پیشرفته: نانوذرات نقره، PHMB، اسید هیپوکلرو، فاژتراپی (در حال تحقیق)
۵. استفاده از روش PK/PD-guided dosing (سطح سرمی، $T > MIC$ طولانی) به ویژه در هیپرمتابولیسم سوختگی
۶. ایزولاسیون تماس + کوهرتینگ بیماران MDR
۷. آموزش مداوم پرستاری در زمینه بهداشت دست و ضد عفونی تجهیزات

➤ نتیجه گیری

مقاومت آنتی بیوتیکی در بیماران سوختگی دیگر یک «مشکل آینده» نیست؛ یک بحران کنونی است که به ویژه در گروه های پرخطر (کودکان، سالمندان و بیماران کوموربید) پیامدهای فاجعه بار دارد. موفقیت در مدیریت این بیماران نیازمند رویکرد چندجانبه شامل کنترل عفونت سخت گیرانه،

جراحی قاطع، استواردشیپ منطقی و در نهایت توسعه داروها و روش های جدید (فاژتراپی، آنتی بادی های منوکلونال، واکسن های ضد سودوموناس) است. هر تأخیری در اجرای این پروتکل ها به معنای از دست دادن جان قابل پیشگیری بیماران است.

➤ مقاومت آنتی بیوتیکی در عفونت های بخش مراقبت های ویژه (ICU): چالش های بالینی و راهبردهای مقابله

در بخش مراقبت های ویژه به دلیل حضور بیماران با وضعیت بحرانی، تهاجم های درمانی متعدد (کاتتر عروقی، لوله تراشه، سوند ادراری)، بستری طولانی و مصرف بالای آنتی بیوتیک های وسیع الطیف، به عنوان یکی از اصلی ترین کانون های ظهور و گسترش باکتری های چنددارویی مقاوم (MDR)، گسترده دارویی مقاوم (XDR) و همه دارویی مقاوم (PDR) شناخته می شود. بر اساس گزارش های شبکه جهانی نظارت بر مقاومت میکروبی WHO (GLASS 2024) و گزارش CDC آمریکا (AR Threats Report 2023-2024)، بیش از ۵۰ درصد عفونت های بیمارستانی در ICU توسط پاتوژن های مقاوم ایجاد می شوند و این عفونت ها عامل حدود ۳۰-۷۰ درصد افزایش مرگ و میر مستقیم هستند.

➤ شایع ترین پاتوژن های مقاوم در ICU:

۱. *Acinetobacter baumannii* مقاوم به کارباپنم (CRAB)

- شایع ترین عامل پنومونی مرتبط با ونتیلاتور (VAP) و باکتری می مرتبط با کاتتر (CLABSI) در بسیاری از کشورهای آسیایی و خاورمیانه
- شیوع < ۸۰-۹۰٪ در ICU های ایران، ترکیه، هند
- میزان مرگ و میر در باکتری می CRAB تا ۶۵٪

۲. *Pseudomonas aeruginosa* مقاوم به کارباپنم (CRPA)

- مقاوم به چندین گروه آنتی بیوتیکی (ceftazidime, piperacillin-tazobactam, کارباپنم ها)
- سویه های کولیسستین مقاوم (mcr-1 تا mcr-10) در حال افزایش هستند

۳. *Klebsiella pneumoniae* تولیدکننده کارباپنماز (CRKP)

- مکانیسم های VIM, OXA-48, NDM-1, KPC
- شیوع بالای NDM-1 در شبه قاره هند و کشورهای حاشیه خلیج فارس و ایران

۴. *Enterobacterales* مقاوم به سفالوسپورین های نسل سوم (ESBL)

- بیش از ۷۰ درصد انتروباکتراسه ها در ICU های کشورهای در حال توسعه ESBL مثبت هستند

۵. *Staphylococcus aureus* مقاوم به متی سیلین (MRSA)

- کاهش نسبی در کشورهای غربی به دلیل برنامه های کنترل عفونت، اما همچنان < ۵۰٪ در بسیاری از کشورها

۶. *Enterococcus faecium* مقاوم به وانکومایسین (VRE)

- به ویژه در بیماران با سابقه طولانی وانکومایسین یا پیوند

۷. *Candida auris*

- قارچ مقاوم به چندین گروه ضدقارچ (آزول ها، اکینوکاندین ها، آمفوتریسین B)
- شیوع بالای کلونال در ICU های هند، آفریقای جنوبی، خاورمیانه و اخیراً اروپا

➤ عوامل خطر اصلی ظهور مقاومت در ICU

- مصرف بالای آنتی بیوتیک (به ویژه کاربامپنم ها، وانکومایسین، کولیسیتین) بدون دآزکالیشن مناسب
- تأخیر در کنترل منبع عفونت (مثلاً تعویض دیهرنگام کاتتر یا درناژ آبسه)
- انتقال افقی ژن های مقاومت از طریق پلاسمید و اینتگرون کلاس ۱
- اختلال فارماکوکینتیک/فارماکودینامیک در بیماران بحرانی (حجم توزیع بالا، کلیرانس افزایش یافته، هیپوآلبومینمی) → زیرحد درمانی → انتخاب سویه مقاوم
- نقص برنامه های کنترل عفونت (بهداشت دست > ۶۰٪ در بسیاری از مراکز)
- استفاده بیش از حد از پروبیوتیک ها و PPI که میکروبیوم روده را مختل می کند

➤ پیامدهای بالینی عفونت های مقاوم در ICU

- افزایش مرگ و میر قابل توجه: عفونت CRAB/CLABSI → مرگ ۴۵-۶۵٪، CRKP/VAP → مرگ ۴۰-۵۰٪
- طولانی شدن مدت ونتیلیسیون مکانیکی (هر روز عفونت مقاوم ≈ ۵-۱۰ روز MV/اضافه)
- افزایش طول بستری ICU (۲-۳ برابر) و هزینه (تا ۴۰,۰۰۰-۱۰۰,۰۰۰ دلار اضافه برای هر مورد)
- شکست درمان تجربی اولیه در ۴۰-۶۰٪ موارد → تأخیر در درمان مناسب → شوک سپتیک غیرقابل برگشت

گزینه های درمانی موجود و جدید (۲۰۲۵)

پاتوژن	گزینه های قدیمی (اغلب شکست)	داروهای جدید/ترکیبی (در دسترس یا در حال تأیید)
CRAB	کولیسیتین + مرونم + آمپی سولباکتام	سولباکتام-دورلو باکتام، کفیدروکول (Fetroja)، اراواسیکلین
CRPA	کولیسیتین ± آمینوگلیکوزید	سفتولوزان-تازوباکتام، ایمپنم-رلباکتام، سفیدروکول
CRKP (KPC)	کولیسیتین + مرونم + جنتامایسین	سفتازیدیم-آویباکتام، مرونم-وابورباکتام، ایمپنم-رلباکتام
CRKP (NDM/OXA-48)	کولیسیتین + آزترئونام	سفتازیدیم-آویباکتام + آزترئونام، سفیدروکول، پلازومایسین
VRE	لینزولید، داپتومایسین	اوریتاوانسین، دالبوانسین
Candida auris	اکیونکاندین ها (اغلب مقاوم)	رزافانجین (جدید)، ایبره کسافانگروپ (در حال بررسی) (۲۰۲۴)

➤ استراتژی های عملی کنترل مقاومت در ICU

۱. Antimicrobial Stewardship Program اختصاصی ICU

- الزامی کردن مشاوره عفونی روزانه
- دآزکالیشن اجباری پس از ۷-۱۰ روز
- ممنوعیت تجربی کاربامپنم/کولیسیتین بدون تأیید میکروبیولوژی

۲. غربالگری فعال هنگام پذیرش ICU

- سواب رکتال/نازوفارنگس برای CRAB, CRKP, VRE

PCR سریع برای کارباینامازها (*GeneXpert Carba-R*)

۳. دوزبندی بهینه‌شده بر اساس PK/PD و TDM

- بتالاکتام‌ها: تزریق طولانی/مداوم (۳-۴ ساعته یا *infusion* مداوم)

- وانکومیسین: هدف AUC/MIC ۴۰۰-۶۰۰ (نه فقط *trough*)

- کولیستین: دوز لودینگ ۹ میلیون + تنظیم بر اساس کلیه

۴. کنترل عفونت سخت‌گیرانه

- ایزوله تماس + کوهرتینگ بیماران MDR

- کلرگزیدین روزانه + بسته‌های پیشگیری CLABSI/VAP/CAUTI

- ضد عفونی محیطی با UV-C یا پراکسید هیدروژن

۵. رویکردهای نوین

- فاژتراپی (در حال مطالعه در بلژیک، اسرائیل و آمریکا)

- آنتی‌بادی‌های منوکلونال (در حال توسعه علیه *S. aureus* و *K. pneumoniae*)

- واکسیناسیون فعال علیه *S. aureus*، *P. aeruginosa* و *K. pneumoniae* (در فاز ۲-۳ آزمایشات)

به طور کلی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در ICU دیگر یک تهدید آینده نیست؛ یک بحران روزمره است که هر روز جان بیماران را می‌گیرد. موفقیت در مقابله با آن تنها با اجرای همزمان برنامه استواردشیپ قوی، کنترل عفونت بی‌عیب و نقص، تشخیص مولکولی سریع و استفاده منطقی از داروهای جدید امکان‌پذیر است. تأخیر در اجرای این پروتکل‌ها به معنای پذیرش مرگ و میر قابل پیشگیری است. هر مرکز ICU باید «جنگ علیه مقاومت» را به عنوان اولویت شماره یک خود قرار دهد.

➤ نحوه انتقال عفونت و باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک (MDRO) در بخش‌های سوختگی بیمارستان

بیماران سوختگی به دلیل از دست دادن سد پوستی (بزرگ‌ترین دفاع بدن در برابر میکروب‌ها)، ضعف سیستم ایمنی، بستری طولانی‌مدت، استفاده گسترده از آنتی‌بیوتیک‌ها و دستگاه‌های تهاجمی (مانند ونتیلاتور، کاتتر وریدی و ادراری)، در معرض خطر بسیار بالایی برای عفونت‌های بیمارستانی (nosocomial) و به‌خصوص عفونت با باکتری‌های مقاوم به چندین دارو (MDRO یا Multidrug-Resistant Organisms) هستند.

باکتری‌های مقاوم شایع در بخش سوختگی عبارتند از:

- *Pseudomonas aeruginosa* (سودوموناس آئروژینوزا) مقاوم

- *Acinetobacter baumannii* (آسینتوباکتر بومانی)

- *Klebsiella pneumoniae* مقاوم به کارباپنم (KPC)

- *Staphylococcus aureus* مقاوم به متی‌سیلین (MRSA)

- *Enterobacterales* تولیدکننده ESBL یا کارباپنماز

این باکتری‌ها اغلب ابتدا زخم را کلونیزه (استقرار) می‌کنند و سپس باعث عفونت واقعی می‌شوند. خطر ابتلا به MDRO با افزایش طول بستری به شدت بالا می‌رود (مثلاً در هفته اول حدود ۶٪، اما پس از ۴ هفته تا ۴۴٪).

راه‌های اصلی انتقال عفونت و باکتری‌های مقاوم در بخش سوختگی

مثال‌های رایج در بخش سوختگی	توضیح دقیق	راه انتقال
تعویض پانسمان، حمام بیمار، تنظیم ونتیلاتور بدون شستشوی صحیح دست.	پرسنل درمانی پس از تماس با بیمار آلوده یا سطوح آلوده، باکتری را به بیمار بعدی منتقل می‌کنند.	انتقال از طریق دست پرسنل (شایع‌ترین راه)
بیماران در یک اتاق یا هنگام استفاده مشترک از تخت هیدروتراپی.	انتقال مستقیم از زخم یک بیمار به زخم بیمار دیگر، به‌خصوص در اتاق‌های مشترک یا هنگام جابجایی بیماران.	تماس مستقیم بیمار به بیمار (Cross-transmission)
تخت، ترالی پانسمان، دستگاه‌های تنفسی، گوشی استتوسکوپ، مانیتورها.	باکتری‌های مقاوم (به‌خصوص آسینتوباکتر و سودوموناس) ساعت‌ها تا روزها روی سطوح زنده می‌مانند.	سطوح و تجهیزات آلوده
حمام مشترک بیماران، وان‌های هیدروتراپی قدیمی، شیرهای آب آلوده (در بسیاری از شیوع‌ها منبع اصلی بوده).	سودوموناس و آسینتوباکتر در شیرآلات، سینک، drain فاضاب، وان هیدروتراپی و biofilm تشکیل می‌دهند و با پاشیدن آب منتقل می‌شوند.	منابع آبی و هیدروتراپی (بسیار شایع در بخش سوختگی)
ونتیلاتور-مرتبط پنومونی (VAP) با سودوموناس مقاوم.	کاتتر وریدی مرکزی، لوله تراشه، سوند ادراری محل ورود مستقیم باکتری به خون یا ریه می‌شوند.	دستگاه‌های تهاجمی
آسینتوباکتر به راحتی از طریق هوا منتقل می‌شود.	هنگام تعویض پانسمان گسترده یا هیدروتراپی، باکتری‌ها به هوا پخش می‌شوند.	ذرات معلق در هوا (Aerosol)
انتقال بیمار از بیمارستان دیگر با آسینتوباکتر مقاوم.	بیماران منتقل شده از ICU های دیگر یا بیمارستان‌های دیگر، MDRO را وارد بخش سوختگی می‌کنند.	انتقال از بخش‌های دیگر بیمارستان

شناسایی در کشت مدفوع بیماران تازه وارد.	بسیاری از بیماران سوختگی MDRO را در روده حمل می کنند و از آنجا به زخم یا محیط منتقل می شود.	کلونیزاسیون روده ای
---	---	---------------------

➤ چرا بخش سوختگی «کانون» باکتری های مقاوم است؟

- استفاده زیاد و طولانی مدت از آنتی بیوتیک های وسیع الطیف → انتخاب (selection) باکتری های مقاوم را ایجاد می کند.
- بیماران سوختگی شدید اغلب هفته ها یا ماه ها بستری هستند → فرصت زیاد برای کسب عفونت بیمارستانی.
- زخم باز و نکروزه محیط ایده آلی برای رشد باکتری است.
- هیدروتراپی (حمام درمانی) که در بخش های سوختگی رایج است، یکی از بزرگ ترین منابع شیوع MDRO بوده (در مطالعات متعدد، تعویض یا فیلتر کردن وان ها شیوع را متوقف کرده).

➤ اقدامات کلیدی برای جلوگیری از انتقال

۱. شستشوی دست الکلی** قبل و بعد از هر تماس با بیمار (رعایت بالای ۹۰٪ ضروری است).
 ۲. ایزولاسیون تماس (Contact Precautions): دستکش + گان برای بیماران شناخته شده MDRO.
 ۳. غربالگری فعال هنگام ورود بیمار (سواب بینی، رکتال، زخم) برای شناسایی حاملین بدون علامت.
 ۴. تمیزکاری محیطی شدید: استفاده از مواد حاوی هیدروژن پراکسید یا UV-C برای سطوح.
 ۵. مدیریت منابع آبی: نصب فیلتر روی شیرها، تخلیه منظم drain ها، اجتناب از هیدروتراپی مشترک یا استفاده از وان یک بار مصرف.
 ۶. آنتی بیوتیک استواردشیپ: تجویز هدفمند بر اساس کشت، اجتناب از آنتی بیوتیک تجربی طولانی.
 ۷. آموزش مداوم پرسنل و نظارت بر رعایت پروتکل ها.
- در شیوع های بزرگ، گاهی بستن موقت بخش یا تعویض کامل شیرآلات و سیستم آب تنها راه کنترل بوده.