

شیوع عفونت‌های بیمارستانی در بیمارستان‌های ایران: مرور نظام‌مند و متا آنالیز

علی محمد مصدق‌راد¹، مهناز افشاری^{2,3}، پروانه اصفهانی⁴

¹ دانشیار، گروه علوم مدیریت و اقتصاد بهداشت، مرکز تحقیقات مدیریت اطلاعات سلامت، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

² کارشناس ارشد اقتصاد بهداشت، دانشکده علوم پزشکی ساوه، ساوه، ایران

³ دکتری سیاست‌گذاری سلامت، گروه مدیریت خدمات بهداشتی و درمانی، دانشکده مدیریت و اطلاع‌رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

⁴ استادیار، گروه مدیریت خدمات بهداشتی و درمانی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران

نویسنده رابط: پروانه اصفهانی، نشانی: گروه مدیریت خدمات بهداشتی و درمانی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی زابل. تلفن: 05432232190

پست الکترونیک: p.esfahani@zbu.ac.ir

تاریخ دریافت: 99/01/23؛ پذیرش: 99/06/05

مقدمه و اهداف: عفونت بیمارستانی عفونتی است که بیمار پس از 48 ساعت بستری در بیمارستان یا تا 72 ساعت پس از ترخیص از بیمارستان به آن مبتلا شده، در زمان پذیرش بیمار وجود نداشته و در حالت نهفتگی هم نبوده است. عفونت بیمارستانی موجب افزایش مرگ بیمارستانی، کاهش رضایت بیماران، کاهش بهره‌وری بیمارستان‌ها و افزایش هزینه نظام سلامت می‌شود. هدف این پژوهش تعیین میزان شیوع عفونت‌های بیمارستانی در بیمارستان‌های ایران بود.

روش کار: این پژوهش با روش مرور نظام‌مند و متا آنالیز انجام شد. تمامی مقاله‌های مرتبط با سنجش شیوع عفونت بیمارستانی در بیمارستان‌های ایران منتشر شده تا پایان اسفند 1397 در 7 پایگاه داده‌ای و دو موتور جست‌وجوگر، جست‌وجو، جمع‌آوری و ارزشیابی کیفیتی شدند. تعداد 15 مقاله (2,209,446 بیمار) با استفاده از نرم‌افزار Comprehensive Meta-Analysis تحلیل شدند.

یافته‌ها: مطالعه‌های انجام شده درصد‌های عفونت‌های بیمارستانی را بین 0/32 و 9/1 گزارش کردند. شیوع عفونت بیمارستانی در بیمارستان‌های ایران بر اساس مدل تصادفی 0/01 درصد (حدود اطمینان 95 درصد: 0-0/02 درصد) به دست آمد. شایع‌ترین نوع عفونت مربوط به دستگاه ادراری و شایع‌ترین نوع میکروارگانسیم اشریشیا کولی بود. بیش‌ترین میزان عفونت بیمارستانی مربوط به بخش‌های مراقبت ویژه، داخلی و هماتولوژی بود. ساکشن مهم‌ترین عامل خطر بروز عفونت بیمارستانی بود.

نتیجه‌گیری: شیوع عفونت بیمارستانی بر اساس سنتز پژوهش‌های انجام شده در بیمارستان‌های ایران کم گزارش شده است، سیاست‌گذاران و مدیران نظام سلامت با توجه به اثرات منفی عفونت بیمارستانی باید اقدامات جدی را برای کاهش آن به کار گیرند.

واژگان کلیدی: عفونت بیمارستانی، بیمارستان، شیوع، مرور نظام‌مند، متا آنالیز

مقدمه

هدف نهایی بیمارستان‌ها تأمین نیازهای بهداشتی و درمانی جامعه به‌طور اثربخش و کارآمد است. بیماران انتظار دریافت خدمات ایمن، با کیفیت و اثربخش از بیمارستان‌ها دارند (1). با وجود این، پیشرفت تکنولوژی و روش‌های جدید تشخیصی و درمانی، گسترش اقدامات تهاجمی و مصرف داروهای مهارکننده سیستم ایمنی بدن در بیمارستان‌ها، منجر به افزایش شیوع عفونت‌های بیمارستانی شده است (2).

عفونت مکتسبه بیمارستانی¹ یا عفونت بیمارستانی² عفونتی است که بیمار پس از 48 ساعت بستری در بیمارستان یا تا 72 ساعت پس از ترخیص از بیمارستان به آن مبتلا شود و در زمان عفونت‌های بیمارستانی است و پس از آن دستگاه‌های تنفسی و گردش خون قرار دارند (7).

وجود این، پیشرفت تکنولوژی و روش‌های جدید تشخیصی و درمانی، گسترش اقدامات تهاجمی و مصرف داروهای مهارکننده سیستم ایمنی بدن در بیمارستان‌ها، منجر به افزایش شیوع عفونت‌های بیمارستانی شده است (2).

عفونت مکتسبه بیمارستانی¹ یا عفونت بیمارستانی² عفونتی است که بیمار پس از 48 ساعت بستری در بیمارستان یا تا 72 ساعت پس از ترخیص از بیمارستان به آن مبتلا شود و در زمان

¹Hospital-acquired infection

²Nosocomial infection

می‌پردازد. در مرور نظام‌مند¹ یک سؤال واضح و مشخص پژوهشی وجود دارد، از یک روش معتبر و مشخص استفاده شده، معیارهای انتخاب مطالعه‌های پژوهشی منتشر شده تعیین می‌شوند، راه‌کار جست‌وجوی مناسبی انتخاب شده و جست‌وجوی نظام‌مند برای یافتن مطالعه‌های پژوهشی منتشر شده صورت می‌گیرد، ارزشیابی کیفیت و اعتبار یافته‌های مطالعه‌های مورد بررسی انجام می‌شود و سنتز نظام‌مند یافته‌های مطالعه‌های مورد بررسی انجام می‌شود (16). از روش مرور نظام‌مند برای ترکیب مطالعه‌های پژوهشی به‌ویژه کارآزمایی‌های بالینی برای ارزیابی اثرات درمان‌ها و داروها استفاده شده است. هم‌چنین، مطالعه مرور نظام‌مند در حوزه‌های علوم اجتماعی و سیاست‌گذاری و مدیریت سلامت برای تعیین میزان بروز یا شیوع بیماری‌ها و وقایع ناخواسته و ارزیابی اثرات مداخله‌های بهداشتی و درمانی استفاده می‌شود.

متا آنالیز² که در فارسی «فراتحلیل» و «فراکاوی» خوانده می‌شود؛ روش آماری تلفیق یافته‌های کمی مطالعات پژوهشی مورد استفاده در مطالعه‌های مرور نظام‌مند است. پس از تلفیق داده‌های مطالعه‌های پیشین، با استفاده از آزمون‌های آماری، امکان شناسایی الگوها و بررسی ارتباط بین متغیرها فراهم می‌شود (16). در متا آنالیز روش و ابزار جمع‌آوری داده‌های مطالعه‌های پیشین ترجیحاً باید مشابه هم باشد تا امکان ترکیب یافته‌های آن‌ها و انجام تحلیل‌های آماری روی داده‌های آن‌ها میسر شود.

در این پژوهش از پروتکل 9 مرحله‌ای دیوید گاف³ برای مرور نظام‌مند استفاده شد که عبارتند از تعیین سؤال مطالعه مروری، تعریف معیارهای ورود و خروج، تعیین روش جست‌وجو و منابع اطلاعاتی، غربالگری مقاله‌ها بر اساس معیارهای ورود، گزارش یافته‌های جست‌وجو با استفاده از فلوجارت، ارزشیابی کیفیت و اعتبار روش‌شناسی مقاله‌های انتخاب شده، استخراج داده‌های مرتبط از مطالعه‌های انتخاب شده، سنتز داده‌های مطالعه‌های انتخاب شده و نتیجه‌گیری از یافته‌های سنتز شده (17).

سؤال اصلی این پژوهش عبارت بود از «میزان عفونت‌های بیمارستانی در بیمارستان‌های ایران بر اساس مطالعات پژوهشی انجام شده چقدر است؟» معیارهای انتخاب مطالعه‌ها در این پژوهش عبارت بودند از: 1- مقاله‌های اصیل پژوهشی که به زبان‌های فارسی و انگلیسی به میزان شیوع عفونت‌های بیمارستانی در بیمارستان‌های ایران اشاره کردند؛ و 2- مطالعه‌هایی که کل

برای محاسبه شاخص عفونت بیمارستانی، تعداد بیماران دچار عفونت پس از 48 ساعت پذیرش در بیمارستان را بر کل بیماران با بیش از 48 ساعت بستری در بیمارستان تقسیم می‌کنند. مرکز کنترل بیماری‌های اروپا میزان شیوع عفونت‌های بیمارستانی را در 947 بیمارستان 30 کشور اروپایی در سال 2012 میلادی حدود 5/7 درصد گزارش کرد (8). یک مطالعه مرور نظام‌مند میزان عفونت‌های بیمارستانی را در کشورهای در حال توسعه حدود 15/5 درصد گزارش کرد. میزان شیوع عفونت‌های بیمارستانی در ایران 8/8 درصد برآورد شد (9).

عفونت‌های بیمارستانی موجب افزایش مدت اقامت بیمار در بیمارستان، تأخیر در بهبودی و کاهش کیفیت زندگی بیمار می‌شود که می‌تواند پیامدهای ناگوار و حتی مرگ‌باری برای بیمار داشته باشد. هم‌چنین، عفونت‌های بیمارستانی موجب کاهش کارایی بیمارستان‌ها و افزایش هزینه برای سازمان‌های بیمه سلامت می‌شود (10-11). مطالعه‌ای در آمریکا در سال 2011 میلادی تعداد 722 هزار مورد عفونت بیمارستانی و حدود 75 هزار مرگ مرتبط با عفونت بیمارستانی را گزارش کرد (12). بار اقتصادی عفونت‌های بیمارستانی در آمریکا حدود 6/5 میلیارد دلار آمریکا در سال 2004 میلادی بود (13). به گزارش مرکز کنترل و پیشگیری عفونت اروپا، عفونت‌های بیمارستانی سالانه منجر به 16 میلیون روز بستری اضافی در بیمارستان و 37 هزار مرگ مستقیم و 110 هزار مرگ اضافی می‌شود که هزینه مستقیم معادل 7 میلیارد یورو دارد (14). در مطالعه‌ای که در 4 کشور اروپایی انجام شد، مدت اقامت اضافی بیمار 4-14 روز متغیر بود که هزینه‌ای معادل 53/9 میلیون یورو در انگلستان و 130 میلیون یورو در فرانسه به نظام سلامت تحمیل می‌کرد (15).

مطالعه‌هایی در زمینه عفونت بیمارستانی در مناطق مختلف ایران انجام شد. با وجود این، آن‌ها نمی‌توانند تصویر جامع و کاملی از میزان عفونت بیمارستانی کشور ارائه دهند. پژوهشگران با یکپارچه کردن یافته‌های مطالعه‌های عفونت بیمارستانی معتبر، می‌توانند پیشنهادها و سیاست‌گذاران و مدیران نظام سلامت ارائه کنند. بنابراین، هدف این مطالعه تعیین میزان شیوع عفونت‌های بیمارستانی در بیمارستان‌های ایران بود.

روش کار

این مطالعه با روش مرور نظام‌مند و متا آنالیز انجام شد. مطالعه‌های مروری از نوع مطالعه‌های ثانویه هستند که به جمع‌آوری و سنتز مطالعه‌های پژوهشی اصیل اولیه گذشته

¹Systematic review

²Meta-analysis

³David Gough

بیمارستان، میزان عفونت بیمارستانی، امتیاز کیفیت مطالعه و مهم‌ترین میکروارگانیسم شایع بود (جدول شماره 1).

برای تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار Comprehensive Meta-Analysis استفاده شد. با توجه به تفاوت شیوع در مطالعه‌های مختلف برای ارزیابی ناهمگنی مطالعه‌ها از آزمون کوکران و شاخص I^2 استفاده شد. میزان ناهمگنی در این مطالعه‌ها 36/07 درصد ($Q=21.38$)، $p=0.0001$ بود. با توجه به ناهمگنی مطالعه‌ها و معنی‌دار شدن شاخص ناهمگنی از مدل اثرهای تصادفی در متا آنالیز استفاده شد. سوگیری انتشار² توسط آزمون‌های Egger، تحلیل حساسیت و آماره نمونه امن از تخریب انجام شد. در نهایت، با استفاده از دستور متارگرسیون، اثر متغیرهای مزنون به ایجاد ناهمگنی در مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. تمامی ملاحظه‌های اخلاقی مرتبط با مطالعه‌های مروری در این پژوهش رعایت شد.

یافته‌ها

تعداد 15 مطالعه در بازه زمانی 97-1378 میزان عفونت بیمارستانی را در بیمارستان‌های ایران محاسبه کردند. تعداد 8 مقاله به زبان فارسی (53/3 درصد) و 7 مقاله به زبان انگلیسی (46/7 درصد) منتشر شدند. مقاله‌های شیوع عفونت بیمارستانی در مجله‌های گوناگونی مانند میکروبی‌شناسی پزشکی ایران (2 مقاله)، مجله دانشگاه علوم پزشکی قم (یک مقاله)، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند (یک مقاله)، Archives of Iranian Medicine (یک مقاله)، Iranian Journal of Medical Microbiology (یک مقاله) و International Journal of Preventive Medicine (یک مقاله) چاپ شدند. حدود 66/7 درصد مطالعه‌ها از پرسشنامه استاندارد نظام مراقبت عفونت‌های بیمارستانی برای جمع‌آوری داده‌ها استفاده کرده بودند. بیش‌ترین تعداد مقاله‌ها در مورد تعیین شیوع عفونت‌های بیمارستانی در استان‌های فارس و قم انجام شده بودند. بیش‌ترین تعداد مقاله‌ها مربوط به سال‌های 1391، 1392، 1395 و 1386 بود (نمودار شماره 2).

در بازه زمانی 97-1378، تعداد 15,871 بیمار از بین 2,209,446 بیمار (0/71 درصد) مورد بررسی در مطالعه‌های پژوهشی دچار عفونت بیمارستانی شدند. مطالعه‌های انجام شده میزان عفونت‌های بیمارستانی را بین 0/32 و 9/1 درصد گزارش کرده بودند. با توجه به نتایج پژوهش‌های مورد بررسی، به ترتیب ساکشن (29درصد)، لوله تراشه (27درصد)، کاتتر ادراری

بیمارستان، کل بیماران و کل عفونت‌های بیمارستانی را مورد توجه قرار دادند. معیارهای خروج از مطالعه شامل مطالعه‌های منتشر شده به زبان‌های مختلف به‌جز فارسی و انگلیسی، مطالعه‌های منتشر شده پس از پایان اسفند 1397، مطالعه‌های مروری و کتاب‌ها، مطالعه‌های کیفی، مطالعه‌های فاقد میزان شیوع عفونت‌های بیمارستانی، تعیین میزان شیوع نوع خاصی از عفونت بیمارستانی، تعیین میزان شیوع عفونت‌های بیمارستانی در یک بخش بیمارستان و منابع علمی فاقد متن کامل بود.

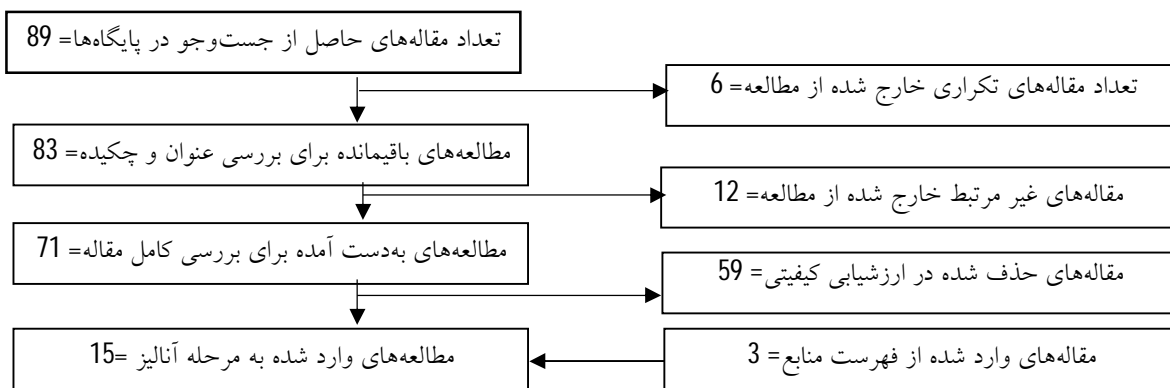
از پایگاه‌های اطلاعاتی انگلیسی Medline از درگاه PubMed، Science Direct و Scopus، پایگاه‌های اطلاعاتی فارسی Magiran، Iranmedex و SID و موتورهای جست‌وجوگر Google scholar و Google برای یافتن منابع علمی این مطالعه استفاده شد. کلیدواژه‌های مورد استفاده برای جست‌وجو شامل اصطلاحات¹ MeSH و کلیدواژه‌های رایج مرتبط با موضوع مورد مطالعه شامل Hospital infection، Nosocomial infection، Hospital acquired، Healthcare associated infection، Prevalence، Incidence، Epidemiology، Frequency، infection و Iran به زبان انگلیسی و عفونت بیمارستانی، شیوع، فراوانی و ایران به زبان فارسی بود. فهرست منابع مقاله‌های به دست آمده نیز به‌صورت دستی جست‌وجو و مقاله‌های مرتبط استخراج شدند. تعداد 89 مقاله در جست‌وجوی اولیه یافت شدند. با مطالعه عنوان مقاله‌ها تعداد 6 مقاله به دلیل تکراری بودن حذف شدند. سپس، با مطالعه چکیده مقاله‌ها، تعداد 12 مقاله غیر مرتبط از مطالعه خارج شدند. پس از مطالعه دقیق مقاله‌های باقی‌مانده تعداد 59 مقاله در ارزشیابی کیفیت حذف شدند. سه مقاله هم با استفاده از منابع مقاله‌ها به‌دست آمد. در نهایت، تعداد 15 مقاله پژوهشی شیوع عفونت بیمارستانی در بیمارستان‌های ایران در این پژوهش مورد استفاده قرار گرفتند (نمودار شماره 1).

از یک چک لیست معتبر شامل 5 گویه برای ارزشیابی کیفیت مقاله‌ها استفاده شد که ادبیات پژوهش، سؤال‌های پژوهش، جمعیت و نمونه پژوهش، جمع‌آوری و تحلیل داده‌ها را مورد بررسی قرار می‌دهد. حداقل و حداکثر امتیاز قابل کسب در این چک لیست 1 و 15 و امتیاز قابل قبول 10 در نظر گرفته شد (18). فرم استخراج داده‌ها شامل نام نویسنده نخست، عنوان مقاله، سال و محل انجام مطالعه، جامعه پژوهش، تعداد نمونه، ابزار جمع‌آوری داده‌ها، میانگین سنی بیماران، مدت اقامت بیماران در

¹Medical Subject Headings; MeSH

مشاهده می‌شود. به منظور رفع ناهمگنی و سوگیری انتشار احتمالی، اثرات پرت از طریق تحلیل حساسیت شناسایی و حذف شدند. پس از انجام تحلیل حساسیت 11 مطالعه دارای سوگیری انتشار از فرایند متا آنالیز خارج شدند (نمودار شماره 7). با حذف این مطالعه‌ها، نمودار کیفی 7 حاصل شد که نسبت به نمودار 6 متقارن‌تر است. علاوه بر این، براساس شاخص تعداد امن از تخریب (تعداد مطالعه‌های گمشده‌ای که مقدار P را به آلفا می‌رساند)، پس از ورود 1084 اندازه اثر غیرمعنی‌دار به متا آنالیز اندازه اثر تصادفی محاسبه شده غیرمعنی‌دار می‌شود و در نتیجه، سطح معنی‌داری موجود از 0/00006 به بالای 0/05 می‌رسد. بنابراین، با حذف اندازه اثرهای پرت تعداد 4 مطالعه باقی ماند.

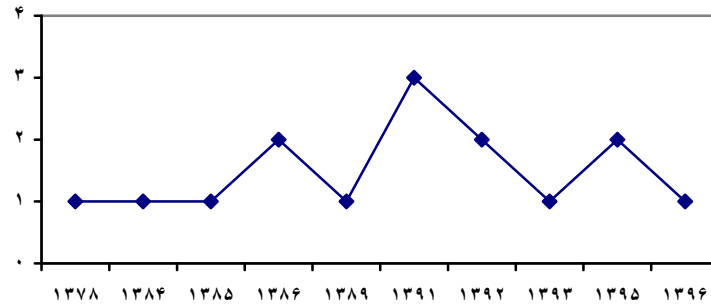
(16 درصد)، سابقه جراحی (15 درصد) و ونتیلاتور (13 درصد) رایج‌ترین عوامل ایجاد کننده عفونت بیمارستانی در بیمارستان‌های ایران بودند (نمودار شماره 3). عفونت ناشی از دستگاه ادراری (18 درصد)، دستگاه تنفسی (15 درصد) و زخم جراحی (12 درصد) بیش‌ترین نوع عفونت در بیمارستان‌های ایران بوده است (نمودار شماره 4). در این مطالعه اشریشیا کولی شایع‌ترین میکروارگانیزم ایجاد کننده عفونت بیمارستانی بود (نمودار شماره 5). سوگیری انتشار با استفاده از آزمون Egger حدود $P=0/00006$ محاسبه شد که نشان می‌دهد احتمال وجود سوگیری انتشار از نظر آماری معنی‌دار بوده است (نمودار شماره 6). در نمودار شماره 5 عدم تقارن نسبی اثرهای مطالعه‌های اولیه در اطراف محور



نمودار شماره 1- روند بررسی پایگاه‌ها و یافتن مقاله‌ها

جدول شماره 1- خلاصه اطلاعات مربوط به مطالعه‌های مورد بررسی

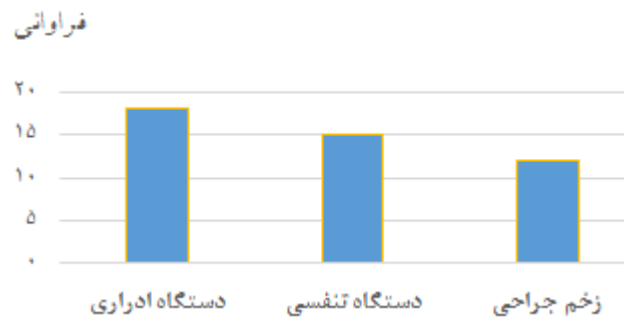
منبع	سال انجام مطالعه	مکان انجام مطالعه	تعداد بیمارستان	حجم نمونه	تعداد بیماران با عفونت بیمارستانی	شیوع عفونت	شایع‌ترین نوع عفونت	میکروارگانیزم شایع	میانگین سنی بیماران	مدت اقامت بیماران	امتیاز کیفیت مطالعه
19	1391	قم	1	12668	97	0/76	محل جراحی	سودوموناس	42	-	11
20	1395	چهرم	2	55295	177	0/32	دستگاه ادراری	اشریشیا کولی	44/5	10/3	13
21	1389	زنجان	1	34814	206	0/59	دستگاه تنفسی	سودوموناس	37	-	10
22	1386	ایران	95	1879356	10557	0/57	دستگاه ادراری	-	43/6	11/5	11/5
23	1385	شیراز	1	4013	166	4/14	دستگاه ادراری	-	42/6	17/5	12
24	1384	شاهرود	1	23816	98	0/41	دستگاه ادراری	اشریشیا کولی	55/7	-	11/5
25	1391	قزوین	3	25628	242	0/94	دستگاه ادراری	-	55/8	-	11/5
26	1386	قم	1	21054	105	0/35	دستگاه ادراری	اشریشیا کولی	64/1	-	11
27	1393	اردبیل	5	62601	2163	3/5	دستگاه ادراری	اشریشیا کولی	-	-	11/5
28	1392	اصفهان	1	5500	300	5/4	دستگاه ادراری	اشریشیا کولی	57	-	11
29	1395	همدان	1	10332	266	2/6	دستگاه تنفسی	اشریشیا کولی	58/1	28/2	13
30	1378	ارومیه	1	6492	593	9/1	جریان خون	استافیلوکوکوس	-	-	12
31	1392	اهواز	1	16936	174	2/03	دستگاه ادراری	اشریشیا کولی	51/7	-	11/5
32	1391	بیرجند	3	39777	358	0/9	دستگاه تنفسی	کلپسیلا	37/6	-	11/5
33	1396	تهران	1	11164	369	3/3	جریان خون	آسینتوباکتر	-	-	10/5



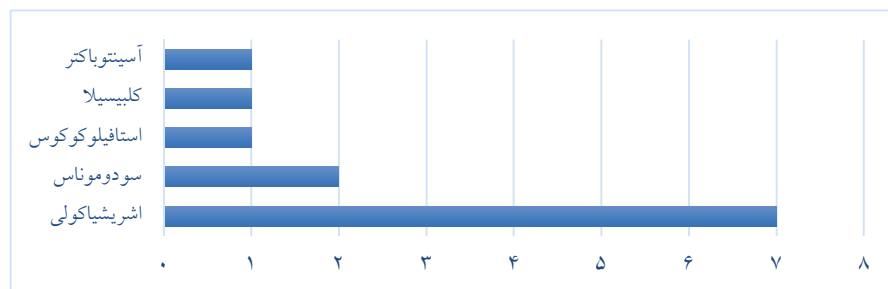
نمودار شماره 2 - توزیع فراوانی مطالعه‌های میزان عفونت بیمارستانی به تفکیک سال انتشار



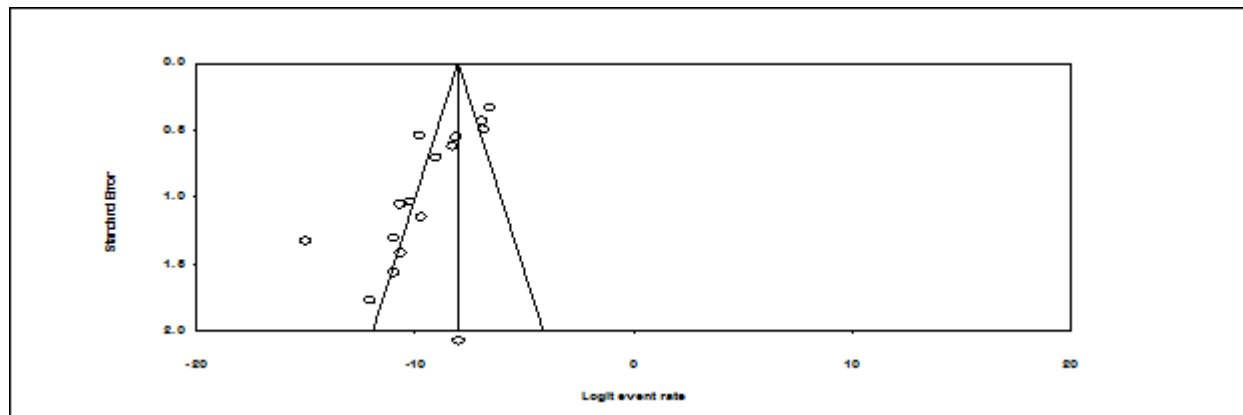
نمودار شماره 3 - توزیع درصد فراوانی عوامل ایجاد کننده عفونت بیمارستانی در بیمارستان‌های ایران



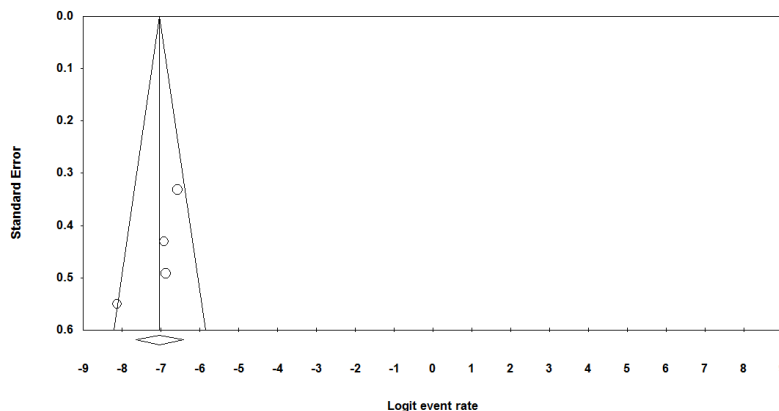
نمودار شماره 4 - توزیع فراوانی نوع عفونت بیمارستانی در بیمارستان‌های ایران



نمودار شماره 5 - توزیع فراوانی میکروارگانیسم‌های ایجاد کننده عفونت بیمارستانی



نمودار شماره 6 - سوء‌گیری انتشار توسط آزمون Egger پیش از تحلیل حساسیت



نمودار شماره 7 - سوء‌گیری انتشار توسط آزمون Egger پس از تحلیل حساسیت

جدول شماره 2- متا آنالیز شیوع عفونت بیمارستانی در بیمارستان‌ها بر اساس مدل تصادفی پیش و پس از تحلیل حساسیت

سطح معنی‌داری	مقدار Z	واریانس	خطای معیار	میزان شیوع	تعداد	مدل	
$\leq 0/01$	18/49	2/79	1/67	0	15	تصادفی	پیش از تحلیل حساسیت
$\leq 0/01$	22/70	0/09	0/31	0/01	4	تصادفی	پس از تحلیل حساسیت

بحث

اجباری همه بیمارستان‌های کشور و کمبود منابع برای سنجش عفونت‌های بیمارستانی می‌تواند از دلایل آن باشد.

شیوع عفونت‌های بیمارستانی در بیمارستان‌های ایران در این مطالعه با استفاده از متا آنالیز یافته‌های پژوهش‌های پیشین انجام شده بر اساس مدل تصادفی، 0/01 درصد گزارش شد که به مراتب کمتر از میزان برآورد سازمان بهداشت جهانی (8/8 درصد) است (9). تعداد مقاله‌های با کیفیت در زمینه شیوع عفونت‌های بیمارستانی در بیمارستان‌های ایران بسیار کم است. از طرف دیگر، میزان کم عفونت‌های بیمارستانی در مطالعه‌های مورد بررسی در

این مطالعه با هدف تعیین شیوع عفونت‌های بیمارستانی در بیمارستان‌های ایران انجام شد. تعداد 15 مطالعه در بازه زمانی 97-1378 به تعیین میزان عفونت‌های بیمارستانی در بیمارستان‌های کشور پرداختند. مطالعه‌های انجام شده میزان عفونت‌های بیمارستانی را بین 0/32 و 9/1 درصد گزارش کردند (19-33). این میزان در مقایسه با آمارهای مراجع بین‌المللی در کشورهای در حال توسعه به مراتب کمتر است. عدم گزارش‌دهی

در مطالعه کاظمیان و همکاران 32/2 درصد بودند (27). ساکشن، لوله تراشه، کاتتر ادراری، سابقه جراحی و ونتیلاتور رایج‌ترین عوامل عفونت بیمارستانی در بیمارستان‌های ایران بودند. سابقه جراحی و کاتتر ادراری در مطالعه رحمانیان و همکاران به ترتیب 20/9 و 20/3 درصد عامل ایجاد کننده عفونت بیمارستانی را تشکیل دادند (20). در مطالعه بیجاری و همکاران کاتتر ادراری، ساکشن و لوله تراشه به ترتیب عامل 70/4، 66/8 و 54/2 درصد عفونت‌های بیمارستانی بودند (32). سازمان بهداشت جهانی در سال 2000 میلادی برآورد کرد که حدود 39/3 درصد تزریقات در کشورهای در حال توسعه با وسایل و تجهیزات دوباره استفاده شده انجام شده است. مهم‌ترین نتایج تزریقات آلوده حدود 21 میلیون عفونت هپاتیت B، 2 میلیون عفونت هپاتیت C و حدود 260 هزار عفونت HIV بوده است (37).

عفونت‌های بیمارستانی تهدید بزرگی برای نظام سلامت کشورها است. حدود 20-30 درصد عفونت‌های بیمارستانی با برنامه‌های بهداشتی و کنترلی قابل پیشگیری هستند (38). تعداد 124 کشور عضو سازمان ملل متحد در سال 2005 میلادی، متعهد شدند که میزان عفونت‌های بیمارستانی را کاهش دهند (39). بنابراین، منابع انسانی، مالی و فیزیکی لازم باید برای کاهش عفونت‌های بیمارستانی به کار گرفته شود. هزینه پیشگیری و کنترل عفونت‌های بیمارستانی به مراتب از هزینه درمان بیماران مبتلا به عفونت‌های بیمارستانی کم‌تر است. نهادهای بین‌المللی مانند فدراسیون بین‌المللی کنترل عفونت و کنسرسیوم بین‌المللی کنترل عفونت بیمارستانی برنامه‌های متنوعی برای کنترل و مراقبت عفونت‌های بیمارستانی دارند.

گزارش و تحلیل داده‌های مرتبط با عفونت‌های بیمارستانی نقش به‌سزایی در به‌کارگیری اقدام‌های لازم برای کاهش عفونت‌های بیمارستانی دارد. بنابراین، در بسیاری از کشورهای توسعه یافته نظام مراقبت ملی عفونت‌های بیمارستانی برای این منظور ایجاد شده است. در ایران کمیته کشوری کنترل عفونت‌های بیمارستانی در سال 1381 تشکیل شد. نظام مراقبت ملی عفونت‌های بیمارستانی ایران در سال 1385 با 100 بیمارستان ایجاد شد که در سال 1396 به 555 بیمارستان رسید. پنومونی، عفونت خونی، عفونت ادراری، عفونت محل جراحی و عفونت‌های ناشی از ابزارهای تهاجمی مشمول گزارش‌دهی در برنامه مراقبت ملی عفونت‌های بیمارستانی ایران هستند. میزان بروز عفونت‌های بیمارستانی گزارش شده به نظام مراقبت ملی عفونت‌های بیمارستانی ایران از 0/4 درصد در سال 1386 به 1/3 درصد در

این پژوهش را می‌توان به تورش انتشار نسبت داد. مجله‌های علمی ممکن است رغبتی به انتشار مقاله‌های پژوهشی با میزان عفونت‌های بیمارستانی بالا، نداشته باشند. میانگین اقامت بیماران در بیمارستان‌های ایران در سال 1396 برابر با 3/6 روز بود (34). این احتمال هم وجود دارد که با توجه به ترخیص سریع بیماران، تعدادی از بیماران پس از ترخیص از بیمارستان دچار عفونت بیمارستانی شوند که ممکن است برای درمان مجدد به بیمارستان مراجعه مجدد نداشته باشند.

یک مطالعه مرور نظام‌مند توسط سازمان بهداشت جهانی در سال 2011 میلادی با بررسی مقاله‌های چاپ شده در زمینه عفونت‌های بیمارستانی در کشورهای جهان، میزان عفونت‌های بیمارستانی را 7/6 درصد در کشورهای با درآمد بالا برآورد کرد (9). یک مطالعه مرور نظام‌مند و متا آنالیز چاپ شده در لنست در ژانویه 2011 میلادی، با بررسی 220 مقاله چاپ شده در زمینه عفونت‌های بیمارستانی در کشورهای در حال توسعه در بازه زمانی 1995-2008 میلادی، میزان عفونت‌های بیمارستانی را 15/5 درصد برآورد کرد. میزان عفونت‌های بیمارستانی در بخش‌های مراقبت‌های ویژه 47/9 درصد بوده است. باسیل‌های گرم منفی مهم‌ترین عامل عفونت‌های بیمارستانی بودند (35). مطالعه مرور نظام‌مند و متا آنالیز دیگری در سال 2015 میلادی روی 41 مقاله پژوهشی مرتبط با شیوع عفونت‌های بیمارستانی در جنوب شرقی آسیا انجام شد. شیوع ترکیبی عفونت‌های بیمارستانی در این مطالعه 9 درصد به‌دست آمد (36).

در این مطالعه اشیریشیا کولی شایع‌ترین میکروارگانیزم ایجاد کننده عفونت بیمارستانی بود که می‌تواند بیانگر مقاومت دارویی آن نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مصرفی باشد. سودوموناس، استافیلوکوکوس و کلبیسیلا در رده‌های بعدی قرار داشتند. اشیریشیا کولی و استافیلوکوکوس در مطالعه رحمانیان و همکاران به ترتیب 51/5 و 32/3 درصد (20) و در مطالعه سهرابی و همکاران به ترتیب 64/3 و 11/2 درصد عامل ایجاد کننده عفونت بیمارستانی بودند (24). قنبری و همکاران و سعیدی‌مهر و همکاران در مطالعه‌های خود میزان 46 و 43/1 درصدی رای اشیریشیا کولی گزارش کردند (28 و 31). در این مطالعه، دستگاه ادراری و به دنبال آن دستگاه تنفسی شایع‌ترین عضو درگیر عفونت بیمارستانی بود. عفونت‌های دستگاه ادراری در مطالعه قنبری و همکاران 72 درصد (28)، در مطالعه سعیدی‌مهر و همکاران 56/3 درصد (31)، در مطالعه رحمانیان و همکاران 54/2 درصد (20)، در مطالعه شجاعی و همکاران 53/9 درصد (19) و

کیفیت و ایمنی خدمات با استفاده از استانداردهای اعتباربخشی است (49). در نتیجه، کارکنان به صورت فعال استانداردهای پیشگیری و کنترل عفونت بیمارستانی را اجرا می‌کنند.

نتیجه‌گیری

بر مبنای مرور نظام‌مند مطالعه‌های انجام شده، گزارش شیوع عفونت بیمارستانی در بیمارستان‌های ایران کم است. از محدودیت‌های این پژوهش می‌توان به تورش انتشار اشاره کرد. تعداد کم مطالعه‌های با کیفیت در زمینه شیوع عفونت‌های بیمارستانی در بیمارستان‌های ایران منجر به دست‌یابی به این یافته‌ها شد. پیشنهاد می‌شود که مطالعه‌های با کیفیت بیش‌تری در استان‌های مختلف کشور انجام شود و به دنبال آن یک مطالعه مرور نظام‌مند و متا آنالیز برای ترکیب یافته‌های آن‌ها انجام شود. ناقص بودن برخی از داده‌های برخی از مقاله‌های پژوهشی مورد استفاده در این پژوهش، محدودیت دیگر این مطالعه است. همه متغیرهای جانبی مورد بررسی در این مطالعه مانند تعداد کل بیماران بستری بالای 48 ساعت در بیمارستان، تعداد بیماران مبتلا به عفونت‌های بیمارستانی، میزان عفونت‌های بیمارستانی در بخش‌های مختلف بیمارستان به تفکیک فاکتورهای خطر، جنس بیماران، میانگین سن بیماران، میانگین مدت اقامت بیماران در بیمارستان، عفونت‌های بیمارستانی شایع و شایع‌ترین عامل مداخله‌گر در ایجاد عفونت‌های بیمارستانی در برخی از مقاله‌ها گزارش نشده بود. پیشنهاد می‌شود که مطالعه‌های پژوهشی آینده این اطلاعات را هم در یافته‌های خود ذکر کنند تا در مطالعه‌های مرور نظام‌مند و متا آنالیز مورد استفاده قرار گیرند. نویسندگان اظهار می‌دارند که هیچ‌گونه تعارض منافی در مورد این مقاله وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از داوران محترمی که با انتقادات سازنده و بیان نظرات کارشناسی خود، به ارتقای کیفیت این مقاله کمک کردند، قدردانی و تشکر می‌کنند.

سال 1395 رسید که در مقایسه با بروز مورد انتظار پایین است (40). به عبارتی، گزارش‌دهی از طرف بیمارستان‌ها به‌طور کامل انجام نمی‌شود و نیازمند تدابیر ویژه‌ای در این زمینه است.

عفونت‌های بیمارستانی عوارض ناخواسته‌ای هستند که با آموزش کارکنان بیمارستان و بیماران درباره رعایت رفتارهای بهداشتی، به‌کارگیری راهنماها و دستورالعمل‌های کنترل عفونت مبتنی بر شواهد و بهبود بهداشت محیط قابل پیشگیری هستند. برخی از اقدام‌های کاهش عفونت‌های بیمارستانی مانند رعایت بهداشت دست و آموزش کارکنان کم هزینه است. پژوهش‌ها نشان داده است که شستن دست‌ها موجب کاهش 30 درصدی آلودگی و عفونت می‌شود (41).

مطالعه‌هایی هم به نقش آموزش در کاهش عفونت‌های بیمارستانی اشاره کردند (24,26,32). آموزش کارکنان و بیماران، همراه با استفاده از روش‌های مؤثر ضدعفونی و استریل‌سازی منجر به کاهش عفونت بیمارستانی می‌شود. آموزش بهداشت دست، فعال نمودن کمیته کنترل عفونت بیمارستانی و کاهش استفاده از روش‌های تهاجمی و آنتی‌بیوتیک‌ها می‌تواند نقش مؤثری در کاهش عفونت بیمارستانی داشته باشد.

راه‌کار مدیریت کیفیت با بهبود فرایندهای کاری منجر به کاهش عفونت‌های بیمارستانی می‌شود. به‌عنوان مثال، اجرای یک مدل مدیریت کیفیت (42-43)، در چند بیمارستان ایران موجب کاهش عفونت‌های بیمارستانی شد (44-45). استانداردهای و ارتقای فرایندهای کاری در یکی از بیمارستان‌های شهر تهران در سال 1392 منجر به کاهش 28 درصدی عفونت محل جراحی شد (44). در مطالعه‌ی دیگر، اجرای مدیریت کیفیت در بیمارستانی در جهرم در سال 1393 منجر به کاهش 39 درصدی عفونت‌های بیمارستانی شد (45).

اجرای درست برنامه اعتباربخشی بیمارستانی نیز می‌تواند منجر به کاهش عفونت‌های بیمارستانی شود (46-47). اعتباربخشی بیمارستانی فرایند ارزشیابی نظام‌مند و تعیین اعتبار بیمارستان توسط یک سازمان مستقل خارجی با استفاده از استانداردهای مطلوب ساختاری، فرایندی و پیامدی است (48). هدف برنامه اعتباربخشی تشویق مدیران و کارکنان بیمارستان‌ها به بهبود

منابع

- Mosadeghrad AM. Patient choice of a hospital: Implications for health policy and management, *International Journal of Health Care Quality Assurance*, 2014; 27: 152-64.
- Ducel G, Fabry J, Nicolle L, World Health Organization. Prevention of hospital-acquired infections: a practical guide, 2002:1-20.
- Klavs I, Lužnik TB, Škerl M, Grgič-Vitek M, Zupanc TL, 2002:1-15.
- World Health Organization. Prevention of hospital-acquired infections: a practical guide. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2002:1-20.

- Dolinšek M, Prodan V, Vegnuti M, Kraigher A, Arnež Z. Prevalence of and risk factors for hospital-acquired infections in Slovenia—results of the first national survey, 2001. *Journal of hospital infection*. 2003; 54: 149-57.
5. Tapia-Rombo CA, Ugarte-Torres RG, Alvarez-Vázquez E, Salazar-Acuña AH. Risk factors for intrahospital infection in newborns. *Archives of medical research*. 2001; 32: 304-11.
 6. Rodriguez-Acelas AL, de Abreu Almeida M, Engelman B, Canon-Montanez W. Risk factors for health care-associated infection in hospitalized adults: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Infection Control*. 2017; 45: e149-56.
 7. Lewis KL, Thompson JM. Health care professionals' perceptions and knowledge of infection control practices in a community hospital. *The Health Care Manager*. 2009; 28: 230-8.
 8. European Center for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European hospitals 2011–2012. Stockholm: ECDC; 2013: 1-14.
 9. World Health Organization. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide: A systematic review of the literature. World Health Organization, 2011: 6-24.
 10. Marchetti A, Rossiter R. Economic burden of healthcare-associated infection in US acute care hospitals: societal perspective. *Journal of Medical Economics*. 2013; 16: 1399-404.
 11. Lamarsalle L, Hunt B, Schauf M, Szwarcensztein K, Valentine WJ. Evaluating the clinical and economic burden of healthcare-associated infections during hospitalization for surgery in France. *Epidemiology & Infection*. 2013; 141: 2473-82.
 12. Centers for Disease Control and Prevention. National and state healthcare associated infections progress report. 2016. Available at: <https://www.cdc.gov/HAI/pdfs/progress-report/hai-progress-report.pdf>. Accessed November 2, 2019.
 13. Klevens RM, Edwards JR, Richards Jr CL, Horan TC, Gaynes RP, Pollock DA, Cardo DM. Estimating health care-associated infections and deaths in US hospitals, 2002. *Public Health Reports*. 2007; 122: 160-6.
 14. ECDC. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2008. https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0812_SUR_Annual_Epidemiological_Report_2008.pdf. Accessed November 2, 2019.
 15. Tacconelli E, Smith G, Hieke K, Lafuma A, Bastide P. Epidemiology, medical outcomes and costs of catheter-related bloodstream infections in intensive care units of four European countries: literature-and registry-based estimates. *Journal of Hospital Infection*. 2009; 72: 97-103.
 16. Mosadeghrad AM, Isfahani P. Unnecessary hospital admissions in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Tehran University Medical Journal*. 2019; 77: 392-400.
 17. Gough D. Weight of evidence: A framework for the appraisal of the quality and relevance of evidence. *Applied and Practice-based Research*. 2007; 22, 213-28.
 18. Mitton C, Adair CE, McKenzie E, Patten SB & Wayne Perry B. Knowledge transfer and exchange: Review and synthesis of the literature. *Journal of Milbank Quarterly* 2007; 85: 729-68.
 19. Shojaei S, Rahimi T, Amini M, Shams S. Survey of nosocomial infections in patients admitted to Nekoei hospital of Qom city in 2012. *Qom University of Medical Sciences Journal*. 2015; 9: 64-73.
 20. Rahmanian V, Shakeri H, Shakeri M, Rahmanian K, Rahimi M. Epidemiology of nosocomial infections in patients admitted to hospitals in Jahrom -2016. *Pars Journal of Medical Sciences*. 2017; 15: 57-66.
 21. Ghorbani F, Avazeh A, Mohammadi F. The Nosocomial Infections and Related Factors in Hospital of Ayatollah Mousavi, Zanjan, 2010. *Iranian Journal of Infectious Diseases and Tropical Medicine*. 2013; 19: 15-18.
 22. Zahraei SM, Eshtrati B, Asi HM, Pezeshki Z. Epidemiology of four main nosocomial infections in Iran during March 2007-March 2008 based on the findings of a routine surveillance system. *Archives of Iranian Medicine*. 2012; 15: 764-6.
 23. Askarian M, Mahmoudi H, Assadian O. Incidence of nosocomial infections in a big university affiliated hospital in Shiraz, Iran: A six-month experience. *International Journal of Preventive Medicine*. 2013; 4: 366.
 24. Sohrabi MB, Khosravi A, Zoufagari P, Sarafha J. Evaluation of nosocomial infections in Imam Hossein (as) Hospital of Shahrood, 2005. *Journal of Birjand University of Medical Sciences*. 2009; 16: 33-39.
 25. Farzianpour F, Bakhtiari A, Mohammadi M, Khosravizadeh O, Mossavi H, Mohseni M, et al. Analysis of nosocomial infections in selected teaching hospitals, Qazvin, Iran. *Health*. 2014; 6: 2425.
 26. Larypoor M, Frsad S. Evaluation of nosocomial infections in one of hospitals of Qom, 2008. *Iran J Med Microbiol*. 2011; 5: 7-17.
 27. Kazemian H, Pourmand MR, Pourramezan N, Jamshidi Y, Sadrani SN, Hosseini SM, et al. Evaluation of healthcare-associated infections in Ardabil hospitals, Iran, 2014-2015. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2016; 7: 898-903.
 28. Ghanbari F, Ghajavand H, Behshod P, Ghanbari N, Khademi F. Prevalence of Hospital-Acquired Infections in Hospitalized Patients in Different wards of Shariati Hospital of Isfahan, 2014. *Journal of Health*. 2018; 8: 511-7.
 29. Rahimi-Bashar F, Karami P, Khaledi A, Dehghan A, Seifrabie MA, Yaghoobi MH. Evaluation of the Prevalence of Nosocomial Infection in Different Wards of Be'sat Hospital of Hamedan. *Avicenna Journal of Clinical Microbiology and Infection*. 2018; 5: 31-5.
 30. Rahbar M, Gra Agaji R, Hashemi S. Nosocomial blood stream infections in Imam Khomeini Hospital, Urmia, Islamic Republic of Iran, 1999-2001. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2005; 11: 478-84.
 31. Saeidimehr S, Geravandi S, Rahim F, Yosefi F, Salmanzadeh S, Forouzandeh H, Mohammadi MJ, Aslani Z, Hatami D, Alavi SM. Nosocomial infection rates during one year in naft grand hospital, Ahvaz, Iran. *Jundishapur Journal of Health Sciences*. 2015; 7: 1-11.
 32. Bijari B, Abbasi A, Hemati M, Karabi K. Nosocomial infections and related factors in southern khorasan hospitals. *Iran J Med Microbiol*. 2014; 8: 69-73.
 33. Nasiri MJ, Goudarzi AM, Aslani HR, Goudarzi M, Zamani S, AdinehKharrat S. Nosocomial Infections Caused by Drug-Resistant Bacteria in a Referral University Hospital, Tehran, Iran. *Novelty in Biomedicine*. 2019; 7: 64-70.
 34. Mosadeghrad A, Janbabaei G, Kalantari B, Darrudi A, Dehnavi H. Equity in distribution of hospital beds in Iran. *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences*. 2020; 24: 12-36.
 35. Allegranzi B, Nejad SB, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, Pittet D. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2011; 377: 228-41.
 36. Ling ML, Apisarnthanarak A, Madriaga G. The burden of healthcare-associated infections in Southeast Asia: a systematic literature review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2015; 60:1690-9.
 37. Hauri AM, Armstrong GL, Hutin YJ. The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings. *Int J Std AIDS* 2004; 15: 7–16.

38. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare associated infection (HAI). at from: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Healthcare-associated_infections/Pages/index.aspx. Accessed July 15, 2016.
39. Pittet D, Donaldson L. Clean Care is Safer Care: a worldwide priority. *Lancet* 2005; 366: 1246-47.
40. Eybpoosh S, Eshrati B. Nosocomial Infection Surveillance System in Iran: Structures, Processes and Achievements. *Iranian Journal of Epidemiology*. 2019; 15: 105-15.
41. Bouza E, San Juan R, Munoz P, Voss A, Kluytmans J. A European perspective on nosocomial urinary tract infections II. Report on incidence, clinical characteristics and outcome (ESGINI-04 study). *Clinical Microbiology and Infection*. 2001; 7: 532-42.
42. Mosadeghrad AM. Developing and validating a total quality management model for healthcare organizations, *The TQM Journal*, 2015; 27: 544 -64.
43. Mosadeghrad AM. Verification of a quality management theory: Using a Delphi study. *International Journal of Health Policy and Management*. 2013; 1: 261-71.
44. Mosadeghrad AM, & Khalaj, F. The impact of quality management in reducing surgical site infection: an action research , *Medical Council Journal*, 2015; 33: 110-18.
45. Mahfoozpour S, Mosadeghrad AM, Bahadori-Monfared A, Torab-Jahromi L. The impact of a nosocomial infection management model on reduction of hospital nosocomial infections in Jahrom: An action research study, *Quality Improvement Management*, 2015; 5: 30-39.
46. Mosadeghrad AM, Akbari Sari A, Yousefinezhadi T. Evaluation of accreditation effects in hospitals. *Tehran University Medical Journal*. 2019; 76: 804-812.
47. Mosadeghrad AM, Akbari-Sari A, Yousefinezhadi T. Evaluation of hospital accreditation in Tehran: brief report. *Tehran University Medical Journal*. 2018; 76: 354-59.
48. Mosadeghrad AM, Comments on Iran hospital accreditation system, *Iranian Journal of Public Health*, 2016; 45: 837-42.
49. Yousefinezhadi T, Mosadeghrad AM, Arab M, Ramezani M, Akbari-sari A. An analysis of hospital accreditation policy in Iran. *Iranian Journal of Public Health* 2017. 46: 1347-358.

Prevalence of Nosocomial Infection in Iranian Hospitals: A Systematic Review and Meta-Analysis

Mosadeghrad AM¹, Afshari M^{2,3}, Isfahani P⁴

1- Associate Professor, Department of Health Management and Economics, Health Information Management Research Center, , School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- MSc in Health Economics, Saveh University of Medical Sciences, Saveh, Iran

3- PhD in Health Policy, Department of Health Services Management, School of Health Management and Information Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- School of Public Health, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran

Corresponding author: Isfahani P, P.isfahani@gmail.com

(Received 11 April 2020; Accepted 27 August 2020)

Background and Objectives: A nosocomial infection (NI) is defined as an infection occurring in a patient after 48 hours of hospitalization or up to 72 hours after discharge from the hospital, which was not present or incubating at the time of admission. NIs increase hospital mortality, decrease patient satisfaction, reduce hospital productivity, and increase health system costs. This study was conducted to determine the prevalence of NIs in Iranian hospitals.

Methods: This study was performed using a systematic literature review and meta-analysis. Seven electronic databases and two search engines were searched using appropriate key words to identify research studies on NIs published in Persian and English languages from April 1997 to March 2019 in Iran. Finally, 15 empirical studies out of 89 records were reviewed. Data were analyzed using the Comprehensive Meta-Analysis software.

Results: The studies reported a prevalence of 0.32% to 9.1% for NIs in Iranian hospitals. The pooled prevalence of NIs in Iranian hospitals was 0.01 % (95% CI 0.0% - 0.02%). The most common type of infection was urinary tract infection and the most common microorganism was *Escherichia coli*. The highest rate of nosocomial infections was seen in the intensive care unit, internal medicine ward and hematology ward. Suction was the most important risk factor for nosocomial infections.

Conclusion: The prevalence of NIs in Iranian hospitals is low according to the published studies. Appropriate strategies should be implemented to prevent and control NIs.

Keywords: Nosocomial infections, Hospital, Prevalence, Systematic review, Meta-analysis