

Challenges and solutions for the management of drug-resistant Nosocomial infections

ARTICLE INFO

Article Type

Review Article

Authors

Sara Solhi¹, Farhat Sadat Firouzeh², Mobina Tahmasebizadeh³, Zahra Akrami³, Sina Karami², Yavar Lotfi⁴, Mohammad Esmail Amini^{5*}

1. Student Research Committee, Shahid Beheshti

University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2. Student Research Committee, Kashan

University of Medical Sciences, Kashan, Iran

3. Student Research Committee, Ardabil

University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

4. Student Research Committee, Lorestan

University of Medical Sciences, Lorestan, Iran

5. Department of Microbiology, School of

Medicine, Iran University of Medical Sciences,

Tehran, Iran.

*Corresponding Authors:

*Corresponding Authors:

Mohammad Esmail Amini; Department of

Microbiology, School of Medicine, Iran

University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Email: moh.es.amini@gmail.com

ABSTRACT

In hospitals, healthcare-associated infections (HAI), also referred as nosocomial infections (NI), pose a significant challenge, leading to prolonged hospitalization, increased healthcare costs, and mortality. Pathogens can be transmitted through high-touched surfaces, healthcare worker hands, and contaminated medical equipment. These infections are often caused by Multi-Drug Resistance Organisms (MDROs), which are bacteria resistant to multiple antimicrobial agents. Patients with higher illness severity scores, older age, and longer ICU stays are at increased risk. The most common side effect of healthcare is nosocomial infections, which can happen in any setting. Bacterial, fungal, and viral infections are potential causes for them, spread through direct or indirect contact. MRDOs, such as Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vancomycin-resistant Enterococci (VRE), and bacteria that produce Extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs), pose a significant problem because of their antibiotic resistance. Preventive measures such as air filtration, hand hygiene, and environmental cleaning are important. Enhanced hand cleanliness, implementing contact precautions, and surveillance are crucial in managing MDROs. It is essential to use antibiotics judiciously and implement appropriate clinical measures. Further research is necessary to combat the proliferation of resistant strains. In conclusion, nosocomial infections caused by MDROs have significant public health implications. Effective prevention, control, and diagnosis are crucial in managing these infections. Preventive measures and proper antibiotic use are essential in controlling the spread of resistant bacteria.

Keywords: Nosocomial infection, Multi-drug Resistance, VRE, MRSA, ESBL

Received: 22 December 2023

Accepted: 04 February 2024

e Published: 27 November 2024

Article History

در تماس و نظارت در مدیریت MDRO ها بسیار مهم است. استفاده عاقلانه از آنتی بیوتیک‌ها و اجرای اقدامات بالینی مناسب ضروری است. تحقیقات بیشتر برای مبارزه با تکثیر سویه‌های مقاوم ضروری است. در نتیجه، عفونت‌های بیمارستانی ناشی از MDRO ها پیامدهای سلامت عمومی قابل توجهی دارند. پیشگیری، کنترل و تشخیص موثر در مدیریت این عفونت‌ها بسیار مهم است. اقدامات پیشگیرانه و استفاده مناسب از آنتی بیوتیک در کنترل گسترش باکتری‌های مقاوم ضروری است.

کلیدواژه‌ها: عفونت بیمارستانی، VRE، MRSA، ESBL

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۰/۰۱

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۱۵

*نویسنده مسئول: محمد اسماعیل امینی؛ گروه میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
ایمیل: moh.es.amini@gmail.com

مقدمه

عفونت‌های مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی (HAI) عموماً به رویدادهای نامطلوب ناشی از امکانات مراقبت‌های بهداشتی اشاره دارد. در محیط بیمارستان، میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا چالش مهمی را برای اقدامات مناسب ایجاد می‌کنند [۱].

عفونت‌های بیمارستانی (NIS) به میزان قابل توجهی در میزان مرگ و میر نقش دارند و می‌توانند منجر به بستری طولانی مدت در بیمارستان و همچنین افزایش قابل توجه هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی شوند [۲].

سطوحی در بیمارستان‌ها که در تماس نزدیک با بیماران هستند، مانند زرده‌های تخت، میزهای کنار تخت، دستگیره‌ها و دستگیره‌های شیر، به راحتی آلوده می‌شوند و می‌توانند عوامل بیماری‌زا را به بیماران منتقل کنند. علاوه بر این، اقلامی مانند تلفن‌های همراه کارکنان مراقبت‌های بهداشتی، رایانه‌ها، لباس‌های محافظ سربی و مرطوب کننده‌های اکسیژن مورد استفاده در اتاق‌های عمل نیز ممکن است در انتقال عوامل بیماری‌زا نقش داشته باشند. دست‌های کارکنان مراقبت‌های بهداشتی در انتقال عفونت از یک بیمار به بیمار دیگر از طریق تماس با سطوح آلوده یا بیماران در حین فعالیت‌های مراقبتی موثر است [۳]. متأسفانه، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف، هم برای درمان اولیه و هم برای درمان نهایی، به شدت با پدیدار شدن باکتری‌های MDR مرتبط است.

ایجاد عفونت‌های بیمارستانی با عوامل خطر از جمله شدت بالای بیماری، سن بالا، نارسایی تنفسی و اقامت طولانی‌تر در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) مرتبط است. مواجهه‌های خاص در ICU مانند لوله گذاری داخل تراشه و کاتتریزاسیون ورید مرکزی نیز خطر عفونت را افزایش می‌دهد. پاتوژن‌های باکتریایی شایع‌ترین عوامل ایجاد کننده شناسایی شده هستند [۴].

چالش‌ها و راه‌حل‌ها برای مدیریت عفونت‌های بیمارستانی مقاوم به دارو

سارا صلحی^۱، فرهنگ سادات فیروزه^۲، مبینا طهماسبی زاده^۳، زهرا اکرمی^۳، سینا کرمی^۲، یاور لطفی^۴، محمد اسماعیل امینی^{۵*}

۱. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی،

تهران، ایران

۲. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان،

ایران

۳. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل،

ایران

۴. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، لرستان،

ایران

۵. دپارتمان میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی

ایران، تهران، ایران

چکیده

در بیمارستان‌ها، عفونت‌های مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی (HAI) که به آن عفونت‌های بیمارستانی (NI) نیز گفته می‌شود، یک چالش بسیار مهم است که منجر به بستری شدن طولانی‌مدت، افزایش هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی و مرگ و میر می‌شود. پاتوژن‌ها می‌توانند از طریق سطوح پر تماس، دست پرسنل مراقبت‌های بهداشتی و تجهیزات پزشکی آلوده منتقل شوند. این عفونت‌ها اغلب توسط ارگانیسم‌های مقاوم به چند دارو (MDROs) ایجاد می‌شوند که باکتری‌های مقاوم به چندین آنتی بیوتیک هستند. بیماری‌هایی که شدت بیماری بیشتر، سن بالاتر و اقامت طولانی‌تری در بخش مراقبت‌های ویژه دارند در معرض خطر بیشتری هستند.

شایع‌ترین عارضه جانبی مراقبت‌های بهداشتی، عفونت‌های بیمارستانی است که در هر شرایطی ممکن است رخ دهد. عفونت‌های باکتریایی، قارچی و ویروسی از علل بالقوه آن‌ها هستند که از طریق تماس مستقیم یا غیرمستقیم پخش می‌شوند MRDO. ها مانند MRSA، VRE و باکتری‌هایی که ESBL تولید می‌کنند، به دلیل مقاومت آنتی بیوتیکی، مشکل مهمی را ایجاد می‌کنند. افزایش نرخ مرگ و میر به MRSA نسبت داده شده است، در حالی که VRE منجر به افزایش زمان بستری در بیمارستان می‌شود. عفونت‌های شدید با باکتری‌های تولید کننده ESBL مرتبط هستند.

اقدامات پیشگیرانه مانند فیلتر هوا، بهداشت دست و تمیز کردن محیط مهم هستند. افزایش تمیزی دست، اجرای اقدامات احتیاطی و پیشگیرانه

بروز عفونت‌ها در محیط‌های مراقبت‌های بهداشتی به دلیل انواع میکروارگانیسم‌هایی است که هر کدام توانایی ایجاد عفونت را دارند. عفونت‌های باکتریایی حدود ۹۰ درصد از کل عفونت‌ها را تشکیل می‌دهند. تک یاخته‌ها، فارچ‌ها، ویروس‌ها و مایکوباکتریوم‌ها نقش کمتری در ایجاد این نوع از عفونت‌ها دارند.^[۱۵] شایع‌ترین عفونت‌های یافت شده در بیمارستان‌ها توسط استرپتوکوک، اسینتوباکتر، انتروکوک، سودوموناس آئروژینوزا (*P. aeruginosa*)، استافیلوکوک کواگولاز منفی، استافیلوکوکوس اورئوس (*S. aureus*)، عمدتاً باسیلوس سرئوس، لژیونلا و اعضای خانواده انتروکوکوس ایجاد می‌شوند. پروتئوس میرابیلیس، کلسیلا پنومونی (*K. pneumoniae*)، اشیشیا کلی (*E. coli*) و *Serratia marcescens* انتروکوک، *P. aeruginosa* و *S. aureus* و *E. coli* بازیگران کلیدی در این عفونت‌ها هستند.^[۱۶]

HAI ها می‌توانند از راه‌های مستقیم و غیر مستقیم منتقل شوند. تماس مستقیم شامل لمس شخص مبتلا، حیوان یا منبع عفونت است. راه اصلی انتقال بیماری از طریق دست‌های آلوده است. انتقال غیرمستقیم بدون تماس مستقیم بین فرد مبتلا و فرد سالم نیز اتفاق می‌افتد، زیرا عوامل قابل انتقال می‌توانند باعث گسترش بیماری شوند. عوامل بیماری از طریق سطوح و اجسام نیز می‌توانند منتقل شوند. علاوه بر این، پاتوژن‌های ناشی از سرفه و عطسه بیمارانی می‌توانند از طریق آئروسول‌ها در محیط پخش شوند و بیماری را منتقل کنند.^[۱۷]

چالش‌های مقاومت در سویه‌های بیمارستانی

"عفونت‌های بیمارستانی" یکی از موضوعات نگران کننده این روزها است. این نوع از عفونت‌ها میزان مرگ و میر بالایی دارند.^[۱۸] در ایالات متحده، عفونت‌های بیمارستانی ششمین علت مرگ و میر است. علاوه بر این، تعداد قابل توجهی از بیماران در سال ۲۰۰۲ بر اثر عفونت‌های بیمارستانی جان خود را از دست دادند، که نشان دهنده شدت این عفونت‌های تهاجمی است. یکی از مهم‌ترین عواملی که منجر به افزایش مرگ و میر ناشی از NIs می‌شود، ایجاد مقاومت در میکروارگانیسم‌های مختلف است که منجر به ظهور ارگانیسم‌های مقاوم به چند دارو (MDROs) می‌شود. این ارگانیسم‌های ذکر شده اثر طیف وسیعی از آنتی‌بیوتیک‌ها را کاهش می‌دهند، بنابراین درمان آن‌ها چالش برانگیز است.^[۱۹] برخی از مهم‌ترین MDROها عبارتند از: استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوک کواگولاز منفی و باسیل‌های گرم منفی هوازی. این ارگانیسم‌ها به دلیل مقاومت خود می‌توانند منجر به عفونت‌های مکرر مانند عفونت‌های دستگاه ادراری، زخم‌های عفونی و عفونت‌های گوش شوند. بنابراین، اجرای اقدامات کنترل عفونت در محیط‌های مراقبت‌های بهداشتی برای جلوگیری از گسترش آن‌ها، که جنبه‌های مختلف بیمارستان‌ها یا مراکز بهداشتی را پوشش می‌دهد، ضروری است. اما یکی از مهمترین اقدامات، توسعه آگاهی و دانش پرسنل در برابر بیماری‌های عفونی نوپدید و نحوه محافظت از بیمار و خود در برابر بیماری‌های مذکور است. کارکنان نه تنها باید به درستی آموزش ببینند، بلکه باید مقررات و استانداردهایی در مورد محافظت در برابر

میکروارگانیسم‌هایی که به یک یا چند دسته از عوامل آنتی‌بیوتیکی مقاوم هستند به عنوان ارگانیسم‌های مقاوم چند دارویی (MDROs) شناخته می‌شوند. در حالی که برخی از MDROها، مانند MRSA و VRE، از یک جنبه نامگذاری شده‌اند، معمولاً در برابر اکثر داروهای ضد میکروبی مقاومت نشان می‌دهند. مراکز مراقبت‌های بهداشتی باید توجه ویژه‌ای به این ارگانیسم‌های بسیار مقاوم داشته باشند.^[۵]

عفونت‌های بیمارستانی

بیماران تحت مراقبت پزشکی، عفونت‌های بیمارستانی یا عفونت‌های مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی را تجربه می‌کنند که این شایع‌ترین پیامد نامطلوب در مراقبت‌های بهداشتی است که بر روی ایمنی بیمار تأثیر گذار است. این عفونت‌ها عوارض زیادی مانند: مرگ و میر و بار مالی قابل توجهی را بر بیماران، خانواده‌های آنان و سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی تحمیل می‌کنند. ارگانیسم‌های مقاوم به چند دارو مشکل دیگری است که در ارتباط با عفونت‌های مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی (HAIs) مشاهده می‌شود.^[۶] عفونت‌های مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی (HAI) عفونت‌هایی هستند که ظرف ۴۸ ساعت پس از پذیرش در بیمارستان و یا ظرف ۳۰ روز پس از دریافت مراقبت‌های پزشکی، یا تا ۹۰ روز پس از اقدامات جراحی خاص، در محیط‌های بستری یا سرپایی ظاهر می‌شوند.^[۷-۹] عفونت‌های بیمارستانی عمدتاً نتیجه تجهیزات پزشکی آلوده در حین جراحی یا میکروب‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک است که بیماران، متخصصان و کارکنان بیمارستان را تحت تأثیر قرار می‌دهد.^[۱۰] عوامل مختلفی در ایجاد عفونت‌های بیمارستانی نقش دارند که مهم‌ترین آن‌ها عبارتند از: سن زیر ۱ سال یا بالای ۶۵ سال، سو تغذیه داشتن، بستری شدن در بخش مراقبت‌های ویژه به عنوان اورژانس، ماندن در بیمارستان بیش از ۷ روز، استفاده از کاتتر ادراری، کاتتر وریدی، کاتتر شریانی، ساکشن، لوله تراشه، تحت عمل جراحی قرار گرفتن، مصرف داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی و در کما بودن.^[۱۱] شایع‌ترین عضو درگیر در عفونت‌های بیمارستانی، سیستم ادراری و پس از آن سیستم تنفسی و گردش خون است.^[۱۲، ۱۳]

مرکز کنترل بیماری (CDC) با شبکه ملی ایمنی مراقبت‌های بهداشتی همکاری می‌کند تا مکان‌های عفونت بیمارستانی را به ۱۳ نوع، که شامل ۵۰ مکان خاص است، طبقه بندی کند. بر اساس شبکه ایمنی مراقبت‌های بهداشتی ملی با همکاری مراکز کنترل بیماری، عفونت‌های بیمارستانی به طور کلی بر اساس محل عفونت به ۱۳ نوع مختلف طبقه بندی می‌شوند که از طریق معیارهای بالینی و بیولوژیکی شناسایی می‌شوند. این انواع شامل عفونت‌های اتاق محل جراحی، عفونت‌های دستگاه تنفسی، عفونت‌های جریان خون، عفونت‌های قارچی بیمارستانی، عفونت‌های دستگاه ادراری، عفونت‌های سیستم عصبی مرکزی، ذات الریه اکتسابی بیمارستانی (اعم از باکتریایی و ویروسی)، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، انواع مختلف عفونت‌های ریوی از جمله لژیونرها و آسپرژیلوزیس هستند. در زیر برخی از انواع رایج دیگر عفونت‌ها آورده شده است.^[۱۴]

ESBL

سویه‌های مولد ESBL یکی از جدی‌ترین علل عفونت‌های بیمارستانی هستند. به دلیل افزایش مقاومت در برابر آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام، بیماری زایی بالاتری دارند^[۳۰]. بنابراین، این سویه‌ها میزان مرگ و میر و عوارض بیشتری دارند. به نحوی که تقریباً ۱۰ درصد از همه عفونت‌های بیمارستانی توسط این سویه‌های خاص ایجاد می‌شوند که باعث UTI، سپسیس، ذات‌الریه و غیره می‌شوند^[۳۱]. عفونت ESBL به حدی شدید است که اکثر بیماران در ۲ دهه اخیر در بخش مراقبت‌های ویژه بستری شده‌اند.

شیوع استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA)

استافیلوکوکوس اورئوس، یک پاتوژن بسیار تهاجمی است که باعث عفونت‌های انسانی متعدد در سطح جهان می‌شود. این باکتری گرم مثبت، بی‌هوازی اختیاری و فاقد هاگ است. معمولاً در پوست، به ویژه در پوست آسیب دیده، بافت نرم، استخوان‌ها، مفاصل، ناف نوزادان و دستگاه تنفسی وجود دارد^[۳۲]. عفونت‌های متاستاتیک مانند اندوکاردیت عفونی (IE)، آرتریت سپتیک و استئومیلیت اغلب توسط باکتری استافیلوکوکوس اورئوس ایجاد می‌شوند. علاوه بر این، می‌تواند منجر به عوارضی مانند سپسیس و شوک سپتیک شود^[۳۴]. اوگستون اولین بار استافیلوکوکوس اورئوس را در تشریح آبه‌سه پا در دهه ۱۸۸۰ کشف کرد و روزنباخ بعدتر رسماً مشخصات آن را توضیح داد^[۳۵].

بیچم متی‌سیلین را در سال ۱۹۵۹ معرفی کرد. با این حال، تنها یک سال بعد، استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین در انگلستان کشف شد. از دهه ۱۹۹۰، به سرعت در جامعه تکثیر شد^[۳۵]. تولید آزریم بتالاکتاماز بر مقاومت متی‌سیلین بی‌تأثیر است. ژن کروموزومی *mecA* مسئول مقاومت آنتی بیوتیکی در این سویه است، زیرا پروتئین متصل شونده به پنی‌سیلین PBP2a را کد می‌کند، که میل ترکیبی کمی با پنی‌سیلین‌های نیمه مصنوعی دارد. این عوامل که به مقاومت متی‌سیلین کمک می‌کنند توسط یک عنصر ژنتیکی متحرک به نام کروموزوم کاست *SCCmec* (SCCmec) حمل می‌شوند که در کروموزوم استافیلوکوکوس اورئوس قرار می‌گیرد^[۳۶].

MRSA یکی از جدی‌ترین تهدیدات مقاوم به چندین دارو در نظر گرفته می‌شود و به عنوان یک بیماری عفونی اکتسابی در بیمارستان شایع است و باعث هر چیزی از جمله عفونت زخم سطحی و مسمومیت غذایی گرفته تا ذات‌الریه، اندوکاردیت عفونی، باکتری می و غیره می‌شود. این یک عفونت سیستمیک است و به طور موثر با میزبان انسان و محیط مراقبت‌های بهداشتی تنظیم می‌شود^[۳۷]. بروز عفونت‌های بیمارستانی یک موضوع جهانی است و عوامل مختلفی در بروز آن نقش دارند. MRSA می‌تواند به راحتی از طریق تماس مستقیم یا غیرمستقیم با بیماران یا کارکنان مراقبت‌های بهداشتی گسترش یابد^[۳۷].

تحقیقات نشان می‌دهد که MRSA بین ۱۳ تا ۷۴ درصد از عفونت‌های استافیلوکوکوس اورئوس در سراسر جهان را شامل می‌شود که فراوانی تخمینی آن در ایران ۴۳ درصد است. به طور ویژه، سازمان بهداشت جهانی

بیماری‌های تنفسی، گوارشی، مایعات بدن و بیماری‌های با منبع حشرات وجود داشته باشد^[۳۰].

اگرچه بیماران در معرض خطر عفونت‌های بیمارستانی هستند اما بزرگسالان، کودکان و بیماران دچار نقص ایمنی نیز از آسیب پذیرترین افراد هستند. اقدامات پیشگیرانه متعددی انجام شده است. ساده‌ترین کار فیلتر کردن و تصفیه هوا در مراکز بهداشتی و درمانی است^[۶]. زیرا آئروسول‌ها یکی از رایج‌ترین راه‌های انتشار عفونت هستند^[۳۱].

MRSA

یکی از نگران‌کننده‌ترین سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به دارو، استافیلوکوک مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) است. این سویه خاص منجر به افزایش مرگ و میر و افزایش زمان بستری شدن در بیمارستان شده است و متعاقباً مشکلات مالی و بالینی را برای کارکنان و بیماران و خانواده‌های آن‌ها ایجاد کرده است^[۳۲]. در مورد باکتری استافیلوکوکوس اورئوس، اکثر سویه‌های مقاوم به آنتی بیوتیک در UTI یافت شدند^[۳۳]. همچنین قابل توجه است که سویه‌های اخیر MRSA به نحوی در حال تغییر هستند به طوری که نه تنها فقط در بیمارستان منتقل می‌شوند، بلکه از طریق تعاملات روزانه افراد نیز منتقل می‌شوند^[۳۴]. اگر MRSA در عفونت درگیر باشد، باکتری ناشی از چنین سویه‌ای می‌تواند روند درمان را چالش برانگیز کند^[۳۵]. نرخ عفونت بیمارستانی از آن زمان تاکنون در نوسان بوده است و این پدیده ممکن است به دلایل مختلفی باشد: مانند کاهش شیوع یا بهبود سیستم مراقبت‌های بهداشتی. اما لازم است بدانید که عفونت‌های بیمارستانی تنها توسط باکتری‌ها ایجاد نمی‌شوند. قارچ‌ها نیز وجود دارند. اما در بین همه میکروارگانیسم‌ها، علل اصلی عفونت بیمارستانی دستگاه تنفسی: اسپینتوباکتر گرم منفی، سودوموناس آئروژینوزا، استافیلوکوکوس اورئوس و قارچ‌ها هستند^[۳۱].

VRE

یکی دیگر از علل مهم عفونت بیمارستانی انتروکوک مقاوم به وانکومایسین است. این سویه‌ها را می‌توان از طریق تماس با پرسنل مراقبت‌های بهداشتی^[۳۶] (HCPs)، استفاده قبلی از ضد میکروبی، قرار گرفتن در معرض سایر بیماران و سطوح آلوده به VRE کلونیزه کرد^[۳۷]. با در نظر گرفتن همه راه‌های مختلف برای کلون شدن باکتری، VRE می‌تواند منجر به بستری طولانی مدت‌تری در بیمارستان شود، بنابراین نه تنها برای بیماران بلکه برای پرسنل نیز بار مالی خواهد داشت. نه تنها این بلکه، مرگ و میر بیش از حد گزارش شده توسط VRE^[۳۸] هشدار دهنده است. در بسیاری از کشورهای پیشرفته، انتروکوک‌ها از جمله پاتوژن‌های گزارش شده بوده‌اند ICU. یکی از رایج‌ترین مکان‌های مناسب برای تشکیل کلونی VRE است^[۳۹]. مهمتر از آن، کلونیزاسیون VRE همیشه بیماری‌زا و علامت‌دار نیست. این سویه‌ها می‌توانند بدون علامت در دستگاه گوارش کلونیزه شوند. بنابراین، منجر به گسترش بیشتر عفونت به صورت مکانیکی می‌شود^[۳۷].

با ارگانسیم‌های بی‌هوازی مبارزه کنند. میانگین مدت درمان آنتی‌بیوتیکی با عفونت‌های VRE مرتبط است [۶].
وجود عفونت VRE با افزایش مرگ و میر مرتبط است، همانطور که با افزایش ۲٫۵ برابری مرگ و میر نشان داده شده است [۱۱].

شیوع ESBLs

باکتری‌های مولد ESBL نقش مهمی در ایجاد عفونت‌های بیمارستانی، به ویژه در ICU مراکز مراقبت‌های بهداشتی ایفا می‌کنند [۴۹]. قرار گرفتن طولانی مدت و مداوم باکتری‌های گرم منفی از خانواده انتروباکتریاسه (به ویژه کلبسیلا پنومونیه و اشریشیا کلی) با آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام منجر به جهش‌های ژنتیکی در ژن‌های کد کننده آنزیم TEM و SHV (که در میان انواع مختلف BLES هستند) می‌شود. در نهایت منجر به توسعه دسته‌ای از بتالاکتامازها به نام بتالاکتامازهای طیف گسترده (ESBLs) می‌شود [۴۹-۵۲]. نشان داده شده است که علاوه بر جهش‌های جدید، انتقال ژن از طریق پلاسمید یا وراثت نیز می‌تواند منجر به ظهور باکتری‌های مولد ESBL شود [۵۳].

ESBLها معمولاً با شکستن حلقه بتالاکتام باعث تجزیه و غیرفعال شدن طیف گسترده‌ای از آنتی‌بیوتیک‌های مبتنی بر بتالاکتام می‌شوند. این شامل سفالوسپورین‌های نسل سوم مانند سفتریاکسون و سفیکسیم و همچنین پنی‌سیلین‌ها و آرتروئام می‌شود [۵۴، ۵۱]. اعضای خانواده انتروباکتریاسه که بتالاکتامازهای با طیف گسترده تولید می‌کنند به عنوان یکی از مهم‌ترین ارگانسیم‌های مقاوم به چند دارو (MDR) در محیط‌های بیمارستانی شناخته می‌شوند. آن‌ها به چالش‌های اقتصادی و اجتماعی، از جمله افزایش هزینه‌های درمان و نرخ بالاتر مرگ و میر کمک می‌کنند. همچنین با ایجاد محدودیت در درمان بیماری‌های باکتریایی، نیاز به داروها و آنتی‌بیوتیک‌های جدید را ایجاد کرده است [۵۳، ۱۳]. در سودان، تحقیقات نشان داد که تولید اصلی ESBL در اشریشیا کلی و کلبسیلا پنومونی با درصد‌های گزارش شده به ترتیب ۳۸ و ۳۴ درصد رخ داده است [۵۴]. در یک مطالعه تحقیقاتی که در کشورهای خلیج فارس انجام شد، میزان رخداد باکتری‌های تولیدکننده ESBL در خانواده انتروباکتریاسه از ۲۱/۶ تا ۲۹/۳ درصد بود. ۴۵٪ [۵۵]. در ژاپن، میزان عفونت انتروباکتریاسه مولد ESBL در بین بیمارانی که عفونت را از بیمارستان دریافت کرده بودند ۶۰٫۴ درصد گزارش شد [۵۶].

در ایران، مطالعات انجام شده در شاهرود، اصفهان، شهرکرد و تهران گزارش کردند که درصد نمونه‌های جدا شده تولید کننده بتالاکتامازهای با طیف گسترده به ترتیب ۵۰، ۴۰، ۶۰، ۴۰، ۶۴ و ۵۵٫۴ درصد بود [۴۹، ۵۱، ۵۷، ۵۸]. همچنین در مازندران از ۱۴۹ نمونه‌ی جدا شده باکتری، ۳۵ نمونه جدا شده تولید کننده ESBL بودند [۵۹]. در مطالعه دیگری با مشارکت بیمارستان‌های شهرهای مختلف ایران (تبریز، اصفهان، شیراز، ساری، مشهد، سنج و اهواز) ۶۱ درصد از نمونه‌های جدا شده K. pneumoniae و ۳۵ درصد E. coli، ESBL تولید کردند [۶۰]. با توجه به شیوع بالای مقاومت آنتی‌بیوتیکی به ویژه در بین اعضای خانواده

(WHO) به طور فعال بر روی اجرای یک برنامه اقدام جهانی برای مقابله با مقاومت ضد میکروبی با ایجاد اهداف استراتژیک متمرکز بر افزایش آگاهی، انجام نظارت و تحقیق در مورد مقاومت ضد میکروبی کار می‌کند. علاوه بر این، این ابتکار به دنبال تشویق پیشرفت داروها، ابزارهای تشخیصی و واکسن‌های جدید است [۳۹، ۳۶].

شیوع انتروکوک‌های مقاوم به وانکومایسین (VRE)

وانکومایسین که اکنون به عنوان یک ترکیب شناخته می‌شود، بیش از پنجاه سال پیش از خاک یافت شده در جنگل داخلی بورنو جدا شد [۴۰]. وانکومایسین یکی از قدیمی‌ترین آنتی‌بیوتیک‌هایی است که تقریباً ۶۰ سال است که مورد استفاده بالینی قرار گرفته است [۴۱]. وانکومایسین یک آنتی‌بیوتیک گلیکوپپتید سه حلقه‌ای پیچیده با وزن مولکولی تقریباً ۱۵۰۰ است که به صورت تزریقی، خوراکی و قطره چشمی استفاده می‌شود و علیه استافیلوکوک‌ها، استرپتوکوک‌ها و سایر باکتری‌های گرم مثبت فعالیت دارد. [۴۲]. با هدف قرار دادن بلوک‌های ساختمانی باکتری‌ها، تشکیل دیواره سلولی را مسدود می‌کند [۴۳].

انتروکوک‌های گرم مثبت کوکسی‌هایی هستند که می‌توانند با یا بدون اکسیژن زنده بمانند و بخشی از جمعیت باکتریایی طبیعی در دستگاه گوارش هستند. انتروکوک‌ها از طریق هر دو روش ذاتی و اکتسابی نسبت به عوامل ضد میکروبی مختلف مقاومت ایجاد می‌کنند [۴۴-۴۶].

مقاومت ضد میکروبی در حال حاضر یک مسئله مهم بهداشت عمومی جهانی است. انتروکوک مقاوم به وانکومایسین (VRE) در اواسط دهه ۱۹۸۰، بیش از ۳۰ سال پس از اولین استفاده بالینی وانکومایسین، شناسایی شد. مراقبت‌های بهداشتی را این گونه تعریف می‌کند: "عفونتی که در یک بیمار در حین مراقبت در بیمارستان یا سایر مراکز درمانی که در زمان بستری وجود نداشته یا در آنکوبه بوده رخ می‌دهد. طولانی مدت است و در درجه اول در بیماران مبتلا به بیماری زمینه‌ای شدید رخ می‌دهد." ثابت شده است که طول مدت بستری در بیمارستان، ضعف شدن سیستم ایمنی، سن کمتر، تجویز سفتریاکسون و وانکومایسین و استفاده قبلی از آنتی‌بیوتیک‌ها از طریق جهش ژنتیکی یا جذب مواد ژنتیکی خارجی، مزیت خاصی به میکروارگانسیم‌های خاصی در فلور روده می‌دهد. انتروکوک‌ها با به دست آوردن ژن‌هایی از پلاسمیدها یا ترانسپوزون‌ها به وانکومایسین مقاوم می‌شوند و به باکتری‌ها اجازه می‌دهند تشکیل دیواره‌های سلولی حساس به آنتی‌بیوتیک را دور بزنند و معمولاً مسئول عفونت‌های اکتسابی در بیمارستان‌ها هستند [۴۴-۴۸].

بین سال‌های ۱۹۸۹ و ۱۹۹۳، افزایش نسبت عفونت‌های انتروکوک‌ی بیمارستانی منتسب به VRE به سیستم ملی نظارت بر عفونت بیمارستانی توسط مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها اطلاع داده شد که از ۰٫۳ به ۷٫۹ درصد افزایش یافت [۶].

عواملی که خطر باکتری‌می را افزایش می‌دهند عبارتند از بدخیمی، ارزیابی شرایط سلامت مزمن، سطح پایین نوتروفیل‌ها، بستری شدن طولانی مدت، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها و درمان قبلی با داروهایی که می‌توانند

نتیجه گیری

در دنیای امروز، استفاده نادرست از آنتی بیوتیک‌ها منجر به ظهور عفونت‌های باکتریایی مقاوم به چند دارو در محیط‌های مراقبت‌های بهداشتی شده است و عفونت‌های بیمارستانی و مقاومت دارویی را به یک نگرانی قابل توجه برای سلامت جهانی تبدیل کرده است [۴۶ و ۷۰]. از میان پاتوژن‌هایی که باعث عفونت‌های بیمارستانی می‌شوند، MRSA، VRE و ESBL به عنوان برخی از عوامل خطر رایج و مهم برای بیماران و کارکنان بهداشتی در نظر گرفته می‌شوند [۳۳، ۴۹، ۷۷]. تاثیر این عفونت‌ها شامل بالا رفتن نرخ مرگ و میر، طولانی‌تر شدن دوره بستری در بیمارستان و افزایش هزینه‌های درمانی می‌باشد. علاوه بر این، محدود شدن در استفاده بیش از حد از آنتی بیوتیک‌ها برای مقابله با پاتوژن‌های میکروبی، منجر به تقاضا برای داروهای جدید شده است [۵۳، ۷۲-۷۴]. بنابراین استفاده از روش‌های موثر پیشگیری، کنترل و تشخیص سوبه‌های مقاوم حائز اهمیت است [۷۲]. برای کنترل این دسته از عفونت‌ها، علاوه بر بیماران و کادر درمانی، باید محیط بیمارستان و تجهیزات خاص بیمار تحت نظر باشد. همچنین انجام غربالگری‌های دوره‌ای و مدیریت مصرف مناسب آنتی بیوتیک‌ها می‌تواند در کنترل این عفونت‌ها موثر باشد. علاوه بر این، استفاده از روپوش، دستکش، ماسک و مواد ضد عفونی کننده در بیمارستان‌ها می‌تواند در جلوگیری از انتقال این عوامل بیماری زا موثر باشد [۷۱ و ۷۲]. با توجه به نتایج این مطالعه می‌توان دریافت که به دلیل استفاده بیش از حد از عوامل ضد میکروبی در سراسر جهان، سوبه‌های جدیدی از باکتری‌های مقاوم در حال گسترش هستند. پس باید مطالعات گسترده و تخصصی در این زمینه انجام شود. همچنین روش‌های مناسب پیشگیری، کنترل و درمان در جوامع مورد توجه قرار گیرد.

در دسترس بودن مواد و داده‌ها

یافته‌های این مطالعه با داده‌هایی پشتیبانی می‌شود که می‌توان در صورت درخواست از نویسنده مربوطه به دست آورد.

تعارض در منافع

در این مطالعه هیچ گونه تعارض منافی وجود ندارد.

منابع مالی

هیچ آژانس مالی در بخش‌های عمومی، تجاری یا غیرانتفاعی کمک مالی خاصی برای این تحقیق ارائه نکرد.

مشارکت نویسندگان

سارا صلحی؛ بررسی متون انجام داد، نسخه اولیه مقاله را نوشت و نسخه خطی را به دقت تجزیه و تحلیل کرد. فرهنگ سادات فیروزه؛ بررسی متون انجام داد، در تهیه پیش نویس دستنوشته مشارکت داشت و در مورد نسخه بازخورد انتقادی را ارائه کرد. مبینا طهماسبی زاده؛ پیش نویس نسخه خطی را تهیه کرد و نسخه خطی را به دقت بررسی کرد. زهرا اکرمی؛ در تنظیم نسخه خطی شرکت کرد و نسخه خطی را نقد کرد. سینا کرمی؛

Enterocacteraceae که باعث عفونت‌های بیمارستانی می‌شوند، انجام اقدامات گسترده در خصوص کنترل عفونت باید مورد توجه قرار گیرد [۵۹].

راهکارهای پیشگیری از ایجاد مقاومت در بیمارستان

نظارت می‌تواند با ارائه روندهای عفونت، هشدار اولیه در مورد شیوع، "ارزیابی" و بررسی بازخورد به کار مراقبت‌های بهداشتی، و یافتن عوامل یا خطرات محافظتی برای Nis، نرخ عفونت را کاهش دهد [۶۱].

روش‌ها و توصیه‌های مختلفی برای جلوگیری از انتقال پاتوژن‌های MDR وجود دارد. از جمله اقدامات رایج مانند بهداشت دست و اقدامات احتیاطی برای بیماران مبتلا به ارگانسیم‌های MDR در دسترس است. اقدامات اضافی که می‌تواند رخداد این ارگانسیم‌ها را کاهش دهد شامل برنامه‌های نظارت ضد میکروبی، پاکسازی محیط و روش‌های کلونی زدایی است [۶۲]. MDROها همانطور که توسط داده‌های اپیدمیولوژیک گسترده پشتیبانی می‌شود، معمولاً از طریق دست کارکنان مراقبت‌های بهداشتی از فردی به فرد دیگر منتقل می‌شوند.

در طول فرآیند مراقبت، دست‌ها می‌توانند به راحتی آلوده شوند. علاوه بر این، تماس با سطوح محیطی نزدیک بیمار نیز می‌تواند منجر به آلودگی دست‌ها شود.

به خصوص در سناریوی دوم، MDRO را می‌توان در دستگاه گوارش در هنگام اسهال یافت [۵].

در محیط‌های مراقبت‌های بهداشتی، کاهش عفونت‌ها تاثیر MDROs را کاهش می‌دهد. برای جلوگیری از مقاومت آنتی بیوتیکی، اجرای اقدامات بالینی مناسب به عنوان بخشی از مراقبت‌های معمول بیمار بسیار مهم است. این اقدامات شامل مدیریت مؤثر کاتترهای عروقی و ادراری، پیشگیری از عفونت‌های دستگاه تنفسی تحتانی در بیماران انتوبه‌شده، شناسایی دقیق علل عفونی و انتخاب دقیق و استفاده درست از آنتی‌بیوتیک‌ها است. مدیریت موفقیت آمیز MDROها شامل افزایش بهداشت دست، به کارگیری اقدامات احتیاطی تماسی تا زمانی که نتیجه آزمایش بیماران برای یک MDRO خاص منفی باشد، انجام نظارت فعال (ASC)، ارائه آموزش، افزایش پاکسازی محیط، و بهبود ارتباطات در مورد بیماران مبتلا به MDRO در داخل و بین مراکز بهداشتی و درمانی است [۶۳ و ۶۴]. افزایش شدت این سوبه‌ها با افزایش مرگ و میر رابطه مستقیم دارد [۶۵]. باکتری‌های تولید کننده ESBL، مهم‌ترین آنها گرم منفی، حلقه بتالاکتام را هیدرولیز می‌کند و آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام را بی اثر می‌کند [۶۶]. متعاقباً، آن‌ها به اکثر سفالوسپورین‌های نسل سوم مقاوم هستند [۶۷ و ۶۸].

تولید ESBL در میان باکتری‌هایی مانند K. pneumoniae در یک کشور متمرکز نیست. این سوبه‌ها در قاره‌های مختلف مانند اروپا، غرب اقیانوس آرام، ایالات متحده و آمریکای لاتین شایع هستند. مقاومت سوبه‌های مولد ESBL تنها به یک نوع خاص از آنتی بیوتیک محدود نمی‌شود. کشورهایی که بالاترین مقاومت کاربامپن را داشته‌اند، بالاترین مقاومت را برای سایر گروه‌های ضد میکروبی نیز داشته‌اند [۶۹].

9. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *American journal of infection control*. 2007;35(10):S65-S164.
10. Khan HA, Baig FK, Mehboob R. Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2017;7(5):478-82.
11. Klavs I, Lužnik TB, Škerl M, Grgič-Vitek M, Zupanc TL, Dolinšek M, et al. Prevalance of and risk factors for hospital-acquired infections in Slovenia—results of the first national survey, 2001. *Journal of hospital infection*. 2003;54(2):149-57.
12. Lewis KL, Thompson JM. Health care professionals' perceptions and knowledge of infection control practices in a community hospital. *The health Care manager*. 2009;28(3):230-8.
13. 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(12):e149-e56.
14. Nimer NA. Nosocomial infection and antibiotic-resistant threat in the Middle East. *Infection and drug resistance*. 2022:631-9.
15. Khan HA, Ahmad A, Mehboob R. Nosocomial infections and their control strategies. *Asian pacific journal of tropical biomedicine*. 2015;5(7):509-14.
16. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *American journal of infection control*. 2008;36(5):309-32.
17. Joshi M, Kaur S, Kaur HP, Mishra T. Nosocomial infection: Source and prevention. *Int J Pharm Sci Res*. 2019;10:1613-24.
18. He Y, Chen J, Chen Y, Qian H. Effect of Operating Room Nursing Management on Nosocomial Infection in Orthopedic Surgery: A Meta-Analysis. *Journal of healthcare engineering*. 2022;2022.
19. Liu J-Y, Dickter JK. Nosocomial infections: a history of hospital-acquired infections. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*. 2020;30(4):637-52.

در تنظیم نسخه خطی شرکت کرد و نسخه خطی را نقد کرد. یاور لطفی؛ در تدوین نسخه خطی شرکت کرد و نسخه خطی را نقد و بررسی کرد. محمد اسماعیل امینی؛ مفهوم اصلی را تدوین کرد، پروژه را ایجاد کرد و نسخه خطی را به دقت بررسی کرد.

رضایت آگاهانه

همه شرکت‌کنندگان فردی که در مطالعه شرکت کردند رضایت آگاهانه ارائه کردند.

منابع

1. Lemiech-Mirowska E, Kiersnowska ZM, Michałkiewicz M, Depta A, Marczak M. Nosocomial infections as one of the most important problems of healthcare system. *Annals of Agricultural and Environmental medicine*. 2021;28(3).
2. Su C, Zhang Z, Zhao X, Peng H, Hong Y, Huang L, et al. Changes in prevalence of nosocomial infection pre-and post-COVID-19 pandemic from a tertiary Hospital in China. *BMC infectious diseases*. 2021;21:1-7.
3. Facciola A, Pellicano GF, Visalli G, Paolucci IA, VENANZI RULLO E, Ceccarelli M, et al. The role of the hospital environment in the healthcare-associated infections: a general review of the literature. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*. 2019;23(3).
4. Denstaedt SJ, Singer BH, Standiford TJ. Sepsis and nosocomial infection: patient characteristics, mechanisms, and modulation. *Frontiers in immunology*. 2018;9:2446.
5. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *American journal of infection control*. 2007;35(10):S165-S93.
6. Sikora A, Zahra F. Nosocomial infections. 2020.
7. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Bakar MA. Health care-associated infections—an overview. *Infection and drug resistance*. 2018:2321-33.
8. Sheitoyan-Pesant C, Alarie I, Iorio-Morin C, Mathieu D, Carignan A. An outbreak of surgical site infections following craniotomy procedures associated with a change in the ultrasonic surgical aspirator decontamination process. *American journal of infection control*. 2017;45(4):433-5.

- analysis. *Clinical microbiology and infection*. 2021;27(4):520-31.
30. Enany S, Zakeer S, Sayed AA, Magdeldin S. Shotgun proteomic analysis of ESBL-producing and non-ESBL-producing *Klebsiella Pneumoniae* clinical isolates. *Microbiological research*. 2020;234:126423.
 31. Ariffin H, Navaratnam P, Mohamed M, Arasu A, Abdullah WA, Lee CL, et al. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in children with febrile neutropenia. *International Journal of Infectious Diseases*. 2000;4(1):21-5.
 32. Jarvis WR, Munn VP, Highsmith AK, Culver DH, Hughes JM. The epidemiology of nosocomial infections caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 1985;6(2):68-74.
 33. Otto M. MRSA virulence and spread. *Cellular microbiology*. 2012;14(10):1513-21.
 34. Hassoun A, Linden PK, Friedman B. Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations—a review of recent developments in MRSA management and treatment. *Critical care*. 2017;21(1):1-10.
 35. Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nature Reviews Microbiology*. 2019;17(4):203-18.
 36. Álvarez A, Fernández L, Gutiérrez D, Iglesias B, Rodríguez A, García P. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals: Latest trends and treatments based on bacteriophages. *Journal of clinical microbiology*. 2019;57(12):10.1128/jcm. 01006-19.
 37. Chang S-C, Sun C-C, Yang L-S, Luh K-T, Hsieh W-C. Increasing nosocomial infections of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a teaching hospital in Taiwan. *International journal of antimicrobial agents*. 1997;8(2):109-14.
 38. Chen H, Yin Y, van Dorp L, Shaw LP, Gao H, Acman M, et al. Drivers of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) lineage replacement in China. *Genome Medicine*. 2021;13:1-14.
 39. Dadashi M, Nasiri MJ, Fallah F, Owlia P, Hajikhani B, Emaneini M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Journal of global antimicrobial resistance*. 2018;12:96-103.
 20. Fu C, Wang S. Nosocomial infection control in healthcare settings: protection against emerging infectious diseases. *Infectious diseases of poverty*. 2016;5(1):1-3.
 21. Zhang Y-H, Leung NH, Cowling BJ, Yang Z-F. Role of viral bioaerosols in nosocomial infections and measures for prevention and control. *Journal of aerosol science*. 2018;117:200-11.
 22. Tasneem U, Mehmood K, Majid M, Ullah SR, Andleeb S. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: A brief review of virulence and resistance. *JPMMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2022;72(3):509-15.
 23. Nouri F, Karami P, Zarei O, Kosari F, Alikhani MY, Zandkarimi E, et al. Prevalence of common nosocomial infections and evaluation of antibiotic resistance patterns in patients with secondary infections in Hamadan, Iran. *Infection and drug resistance*. 2020:2365-74.
 24. Chua K, Laurent F, Coombs G, Grayson ML, Howden BP. Not community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA)! A clinician's guide to community MRSA-Its evolving antimicrobial resistance and implications for therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(1):99-114.
 25. Gudiol C, Cuervo G, Shaw E, Pujol M, Carratalà J. Pharmacotherapeutic options for treating *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2017;18(18):1947-63.
 26. Marra AR, Edmond MB, Schweizer ML, Ryan GW, Diekema DJ. Discontinuing contact precautions for multidrug-resistant organisms: a systematic literature review and meta-analysis. *American journal of infection control*. 2018;46(3):333-40.
 27. Reyes K, Bardossy AC, Zervos M. Vancomycin-resistant enterococci: epidemiology, infection prevention, and control. *Infectious Disease Clinics*. 2016;30(4):953-65.
 28. Zhou MJ, Li J, Salmasian H, Zachariah P, Yang Y-X, Freedberg DE. The local hospital milieu and healthcare-associated vancomycin-resistant enterococcus acquisition. *Journal of Hospital Infection*. 2019;101(1):69-75.
 29. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy J-PR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-

52. Trang NHT, Nga TVT, Campbell JI, Hiep NT, Farrar J, Baker S, et al. The characterization of ESBL genes in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* causing nosocomial infections in Vietnam. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2013;7(12):922-8.
53. Al-Hail H, Aboidris LE, Al-Orphaly M, Ahmed MA, Samuel BG, Mohamed HA, et al. Prevalence and genetic characterization of clinically relevant Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriales in the Gulf Corporation Council Countries. *Frontiers in Antibiotics*. 2021;2:1177954.
54. Dirar MH, Bilal NE, Ibrahim ME, Hamid ME. Prevalence of extended-spectrum β -lactamase (ESBL) and molecular detection of bla TEM, bla SHV and bla CTX-M genotypes among Enterobacteriaceae isolates from patients in Khartoum, Sudan. *Pan African Medical Journal*. 2020;37(1).
55. Chakraborty S, Mohsina K, Sarker PK, Alam MZ, Karim MIA, Sayem SA. Prevalence, antibiotic susceptibility profiles and ESBL production in *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca* among hospitalized patients. *Periodicum biologicorum*. 2016;118(1).
56. Nakai H, Hagihara M, Kato H, Hirai J, Nishiyama N, Koizumi Y, et al. Prevalence and risk factors of infections caused by extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2016;22(5):319-26.
57. Tahanasab Z, Mobasherizadeh S, Moghadampour M, Rezaei A, Maleki N, Faghri J. High Prevalence of multiple drug resistance among ESBLs-Producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from hospitalized patients in Isfahan, Iran. *Journal of Medical Bacteriology*. 2016;5(5-6):29-38.
58. Yazdanesetad S, Alkhudairy MK, Najafpour R, Farajtabrizi E, Al-Mosawi RM, Saki M, et al. Preliminary survey of extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in nosocomial uropathogen *Klebsiella pneumoniae* in north-central Iran. *Heliyon*. 2019;5(9).
59. Rezaei MS, Bagheri-nesami M, Hajalibeig A, Ahangarkani F. Multidrug and cross-resistance pattern of ESBL-producing enterobacteriaceae agents of nosocomial infections in intensive care units. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2017;26(144):39-49.
40. Moellering Jr RC. *Vancomycin: a 50-year reassessment*. The University of Chicago Press; 2006. p. S3-S4.
41. Cong Y, Yang S, Rao X. Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* infections: A review of case updating and clinical features. *Journal of advanced research*. 2020;21:169-76.
42. WILHELM MP, editor *Vancomycin*. Mayo Clinic Proceedings; 1991: Elsevier.
43. Raza T, Ullah SR, Mehmood K, Andleeb S. Vancomycin resistant Enterococci: A brief review. *J Pak Med Assoc*. 2018;68(5):768-72.
44. Harbarth S, Cosgrove S, Carmeli Y. Effects of antibiotics on nosocomial epidemiology of vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2002;46(6):1619-28.
45. Levitus M, Rewane A, Perera TB. Vancomycin-resistant enterococci. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2022*.
46. Melese A, Genet C, Andualem T. Prevalence of Vancomycin resistant enterococci (VRE) in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *BMC infectious diseases*. 2020;20(1):1-12.
47. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clinical microbiology reviews*. 2000;13(4):686-707.
48. Stogios PJ, Savchenko A. Molecular mechanisms of vancomycin resistance. *Protein Science*. 2020;29(3):654-69.
49. Yousefipour M, Rasoulinejad M, Hadadi A, Esmailpour N, Abdollahi A, Jafari S, et al. Bacteria producing extended spectrum β -lactamases (ESBLs) in hospitalized patients: Prevalence, antimicrobial resistance pattern and its main determinants. *Iranian journal of pathology*. 2019;14(1):61.
50. Haque R, Salam M. Detection of ESBL producing nosocomial gram negative bacteria from a tertiary care hospital in Bangladesh. *Pak J Med Sci*. 2010;26(4):887-91.
51. Latifpour M, Gholipour A, Damavandi MS. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in nosocomial and community-acquired urinary tract infections. *Jundishapur journal of microbiology*. 2016;9(3).

69. Masterton RG, Turner PJ. Overview of the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (1997–2004). *Diagnostic Microbiology & Infectious Disease*. 2005;4(53):245-6.
70. Azzam A, Elkafas H, Khaled H, Ashraf A, Yousef M, Elkashef AA. Prevalence of Vancomycin-resistant enterococci (VRE) in Egypt (2010–2022): a systematic review and meta-analysis. *Journal of the Egyptian Public Health Association*. 2023;98(1):8.
71. Orababa OQ, Soriwei JD, Akinsuyi SO, Essiet UU, Solesi OM. A systematic review and meta-analysis on the prevalence of vancomycin-resistant enterococci (VRE) among Nigerians. *Porto biomedical journal*. 2021;6(1).
72. McGrath EJ, Asmar BI. Nosocomial infections and multidrug-resistant bacterial organisms in the pediatric intensive care unit. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2011;78:176-84.
73. Moghimbeigi A, Moghimbeygi M, Dousti M, Kiani F, Sayehmiri F, Sadeghifard N, et al. Prevalence of vancomycin resistance among isolates of enterococci in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Adolescent health, medicine and therapeutics*. 2018:177-88.
60. Poorabbas B, Mardaneh J, Rezaei Z, Kalani M, Pouladfar G, Alami MH, et al. Nosocomial Infections: Multicenter surveillance of antimicrobial resistance profile of *Staphylococcus aureus* and Gram negative rods isolated from blood and other sterile body fluids in Iran. *Iranian journal of microbiology*. 2015;7(3):127.
61. Li Y, Gong Z, Lu Y, Hu G, Cai R, Chen Z. Impact of nosocomial infections surveillance on nosocomial infection rates: A systematic review. *International journal of surgery*. 2017;42:164-9.
62. Teerawattanapong N, Kengkla K, Dilokthornsakul P, Saokaew S, Apisarnthanarak A, Chaiyakunapruk N. Prevention and control of multidrug-resistant gram-negative bacteria in adult intensive care units: a systematic review and network meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;64(suppl_2):S51-S60.
63. Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clinical microbiology reviews*. 2001;14(4):933-51.
64. Gniadkowski M. Evolution and epidemiology of extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) and ESBL-producing microorganisms. *Clinical Microbiology and Infection*. 2001;7(11):597-608.
65. Sahly H, Navon-Venezia S, Roesler L, Hay A, Carmeli Y, Podschun R, et al. Extended-spectrum β -lactamase production is associated with an increase in cell invasion and expression of fimbrial adhesins in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2008;52(9):3029-34.
66. Bush K. Bench-to-bedside review: the role of β -lactamases in antibiotic-resistant Gram-negative infections. *Critical Care*. 2010;14(3):1-8.
67. Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby GA, Macielag M, Abbanat D, Hye Park C, et al. Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. *Nature medicine*. 2006;12(1):83-8.
68. Zong Z, Partridge SR, Thomas L, Iredell JR. Dominance of bla CTX-M within an Australian extended-spectrum β -lactamase gene pool. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2008;52(11):4198-202.