

ROLUL MICROBIOLOGULUI  
ÎN PREVENIREA ȘI CONTROLUL  
INFECȚIILOR ASOCIATE ASISTENȚEI MEDICALE  
IAAM

- În orice locație în care există un număr mare de persoane bolnave într-un singur loc (unii mai vulnerabili și predispuși la o boală mai gravă decât altele) trebuie să facem tot ce ne stă în putință pentru a evita infecțiile asociate asistenței medicale
- IAAM sunt boli infecțioase cu care un individ se confruntă la 48 de ore după internare, la 3 zile după externarea din spital sau la 30 de zile după o intervenție chirurgicală. Prin urmare, pacientul nu a avut infecția înainte de spitalizare și nici nu a fost în perioada de latență a bolii (1, 2).
- IAAM se datorează adesea echipamentelor medicale contaminate sau agenților patogeni rezistenți la antibiotice. Aceste infecții nu se limitează la pacient, ci afectează și specialiștii și personalul spitalului. Conform rapoartelor recente, doar 20% dintre IAAM pot fi prevenite (3).

- Agenții patogeni care provoacă IAAM sunt dobândiți în timpul procesului de primire a unităților de asistență medicală în unități precum
  - spitale,
  - case de bătrâni,
  - clinici,
  - centre de diagnostic,
  - centre de reabilitare
  - sau orice alte centre clinice.
- Infecția se poate dezvolta și poate fi observată în timpul șederii în astfel de centre sau se poate dezvolta și după externare, în funcție de perioada de incubație specifică germenului respectiv.

- Agenții patogeni se pot transmite prin

- orice factori ai mediului spitalicesc (cum ar fi aerul, apa, așternuturile, clădirile, deșeurile etc.),
- personalul spitalului,
- dispozitivele medicale,
- alți pacienți
- sau orice alte obiecte.

- Agentul patogen poate

- face parte din flora comensală a pacientului însuși
- proveni din mediul de spital

- Infecțiile bacteriene sunt cele mai frecvente tipuri de IAAM, urmate de infecțiile fungice și virale.
- Infecțiile parazitare sunt rar întâlnite

# IAAM de etiologie bacteriană

- sunt cele mai comune tipuri de microorganisme care cauzează IAAM: atât bacteriile oportuniste, cât și adevăratele patogene
- agenți patogeni bacterieni comuni asociați cu IAAM sunt:

Bacterii Gram-Pozitive	Bacterii Gram-Negative
<p><b><i>Staphylococcus</i></b> <i>Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA)</i> <i>Vancomycin Resistant Staphylococcus aureus (VRSA)</i> <i>Coagulase Negative Staphylococcus (SCN)</i></p> <p><b><i>Enterococcus spp.</i></b> <i>Vancomycin Resistant Enterococci (VRE)</i></p> <p><b><i>Streptococcus spp.</i></b></p> <p><b><i>Clostridium difficile</i></b></p>	<p><b>Enterobacterales</b> <i>E. coli,</i> <i>Klebsiella spp.,</i> <i>Proteus mirabilis,</i> <i>Enterobacter spp.,</i> <i>Salmonella spp., etc.)</i></p> <p><b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b></p> <p><b><u><i>Acinetobacter baumannii</i></u></b></p> <p><b><i>Haemophilus influenzae</i></b></p>

# IAAM de etiologie fungică

- fungii afectează în principal pacienții imunocompromiși sever, pacienții cu granulocitopenie severă și pacienții ventilați.
- agenți patogeni fungici comuni asociați cu infecțiile nosocomiale sunt:
  - *Candida spp.* (*Candida albicans*, fluconazole resistant *C. krusei*, *C. glabrata* și recent *Candida auris*)
  - *Aspergillus spp.* (*A. fumigatus*, *A. flavus*)
  - *Mucorales* (*Mucor spp.*)
  - *Fusarium spp.*
  - *Pneumocystis jirovecii*
  - *Scedosporium spp.*
  - *Malassezia spp.*
  - *Acremonium spp.*

# IAAM de etiologie virală

- virusurile sunt responsabile pentru o mică parte a IAAM
- virusuri comune care provoacă IAAM sunt:
  - Rotavirus
  - Influenza virus
  - Virusul sincițial respirator
  - Herpes Simplex Virus
  - Virusul hepatitei B și virusul hepatitei C

# Rezistența la antibiotice și IAAM

- unitățile medicale sunt sursa primară de origine și diseminare a speciilor rezistente la antimicrobiene
  - sunt locul în care sunt utilizate în principal antimicrobienele și se acumulează agenți patogeni din diferite surse
- mulți agenți patogeni care cauzează IAAM sunt tulpini rezistente la antimicrobiene
- cazurile de IAAM asociate rezistenței la antimicrobiene cresc rapid pe tot globul
- agenții patogeni multirezistenți cresc riscul de IAAM, severitatea cazului, durata de spitalizare, costul tratamentului și mortalitatea



# Rezistența la antibiotice și IAAM

- ESKAPE este un grup de bacterii patogene multi-rezistente, în principal responsabile de IAAM
- Acest grup include 6 agenți patogeni:
  - Enterococcus faecium (Enterococcus faecium rezistent la vancomicină),
  - Staphylococcus aureus (MRSA și VRSA),
  - Klebsiella pneumoniae (Klebsiella pneumoniae rezistentă la carbapenem),
  - Acinetobacter baumannii (Acinetobacter baumannii rezistent la carbapenem),
  - Pseudomonas aeruginosa (Pseudomonas aeruginosa rezistent la carbapenem)
  - și Enterobacter spp. (Enterobacter spp. pan-rezistent)
- În plus, amenințări serioase la adresa IAAM sunt și
  - Enterobacterales producătoare de beta-lactamaze,
  - Candida spp. rezistente la antifungice și alți agenți patogeni fungici,
  - Streptococcus spp. antibiotico-rezistent

# Staphylococcus aureus rezistent la meticilină (MRSA)

- germen gram-pozitiv
- unul dintre cei mai periculoși agenți patogeni bacterieni care pot provoca IAAM la nivel mondial
- conform celor mai recente cercetări, majoritatea izolatelor de S. aureus au fost rezistente la Cefoxitin, Azitromicină, Cefotaxim, Tetraciclină, Gentamicină, Cloramfenicol și Ciprofloxacina (4).
- deoarece rezistența la antibioticele anti-MRSA apare prin mutații, rezistența la linezolid și antibiotice glicopeptidice (vancomicină, teicoplanină, telavancină, oritavancină, dalbavancină, ramoplanină și decaplanină) a devenit recent o preocupare majoră (5).

# ENTEROCOC VANCOMICINO-REZISTENT (VRE)

- Enterococii sunt a doua cauză principală de IAAM la nivel mondial
- Aproximativ 35,5% dintre enterococi sunt rezistenți la vancomicină
- rezistența apare prin achiziționarea unui grup de gene prezente pe plasmide (în mare parte genele vanA și vanB) (6,7).
- se sintetizează un precursor modificat al peretelui celular de care nu se leagă antibioticele glicopeptidice
- aceste gene pot fi transferate de la enterococi la MRSA și, prin urmare, pot complica și mai mult tratamentul IAAM.

# ENTEROCOCC VANCOMICINO-REZISTENT (VRE)

- Speciile de Enterococcus sunt mai puțin susceptibile de a provoca IAAM în comparație cu *S. aureus*.
- cele mai importante specii de enterococi includ *E. faecalis* și *E. faecium*.
- IAAM cu VRE sunt cauzate în principal de *E. faecium*.
  - izolatele rezistente ale acestei specii posedă de obicei genele de rezistență VanA, VanB, VanD, VanN și VanM, iar studiile epidemiologice au arătat că VanA și VanB sunt cele mai comune tipuri, incidența lor fiind în creștere (7,8,9).

# Klebsiella pneumoniae multirezistentă (MDR-KP)

- bacil gram negativ
- prezent într-o varietate de medii, inclusiv corpul uman, tractul gastrointestinal, pe piele și în nazofaringe.
- IAAM cauzate de această specie sunt de obicei cronice și dificil de tratat datorită:
  - caracterelor de patogenitate – prezența capsulei,
  - rezistența la antibiotice
  - formarea de biofilm

# Klebsiella pneumoniae multirezistentă (MDR-KP)

- este rezistent la o gamă largă de antibiotice, inclusiv ampicilină și cefalosporine, care s-au dovedit anterior a fi eficiente în tratarea izolatelor de K. pneumoniae.
- prevalența globală în creștere a tulpinilor multirezistente a devenit o amenințare și stârnește îngrijorare la nivel global (10,11).
- din păcate, opțiunile optime pentru tratarea IAAM cu aceste tulpini nu au fost încă identificate (12,13)
- în prezent, o combinație de clostin, fosfomicină, tigeciclină și aminoglicozide, deși asociată cu efecte adverse, este utilizată pe scară largă
- recent, OMS a avertizat că, dacă nu se adoptă soluții adecvate pentru a preveni dezvoltarea MDR-KP, antibioticele actuale și-ar pierde complet eficiența nu vom reuși să tratăm aceste infecții (14,15).

# Acinetobacter baumannii multirezistent

- secția ATI este cunoscută ca principalul centru de IAAM cauzate de A. baumannii
- cu toate acestea, mai multe studii au arătat că este posibil ca această specie să se răspândească în alte zone din spital
- prezența constantă a A. baumannii în diferite secții ale spitalului a făcut ca acest agent patogen să fie în contact constant cu diferite antibiotice
- astfel condițiile de mediu au impus o presiune asupra selecției și apariției tulpinilor rezistente la 3 sau mai multe clase de antibiotice, inclusiv carbapenemele care au fost odată opțiunea de tratament a izolatelor de A. baumannii (61).
- datorită rezistenței în creștere a acestui agent patogen față de carbapenem ca ultime linii de tratament, opțiunile terapeutice sunt foarte limitate și în unele cazuri nu există

# Pseudomonas aeruginosa multirezistent

- bacil gram negative, aerob, nefermentativ
- bacterie cunoscută a fi una dintre principalele cauze ale IAAM
- ratele de rezistență la imipenem, chinolone și cefalosporine de generația a treia au crescut în rândul izolatelor de *P. aeruginosa*



# Biofilm

- Biofilmele - ansamblu de bacterii care se formează atunci când bacteriile trăiesc într-un strat de slime pe care l-au produs.
- sunt prezente pe suprafețe, dar pot exista și ca agregate în fluide și straturile de mucus
- în biofilm, bacteriile sunt protejate de față de
  - acțiunea antibioticelor chiar dacă atunci când trăiesc ca celule individuale, pot fi sensibile la antibiotice
  - mecanismele de apărare ale gazdei (macrofagele, care în mod normal fagocitează celulele bacteriene)
- formarea biofilmului este un mecanism de protecție pe care celulele bacteriene îl folosesc pentru a supraviețui

# Biofilm

- Lucrul interesant este că nu toate biofilmele sunt rele.
- Toți trăim cu biofilme:
  - pe tegument
  - în intestine
  - pe dinți
- Aceste biofilme „comensale” ne ajută de fapt
  - să ne protejăm de agenți patogeni ocupând spațiul pe care astfel de agenți patogeni l-ar putea coloniza
  - în intestin pentru a absorbi vitaminele în mod eficient

# Biofilm

- biofilmele devin periculoase când se formează în locuri unde nu au ce căuta în mod natural
- biofilmele au o mare semnificație pentru sănătatea publică, deoarece microorganismele asociate biofilmelor prezintă o sensibilitate redusă dramatic la agenții antimicrobieni
  - această susceptibilitate poate fi intrinsecă - rezultat natural al creșterii în biofilm
  - sau dobândită (datorită transferului de elemente extracromozomiale la organisme sensibile din biofilm)
  - susceptibilitatea biofilmelor la agenții antimicrobieni nu poate fi determinată prin intermediul testelor standard de microdiluție, deoarece aceste teste se bazează mai degrabă pe răspunsul organismelor planctonice (suspendate) decât pe biofilm (asociate la suprafață).

# Biofilm

- biofilmul conferă o scădere a susceptibilității față de antibiotice prin mecanism
  - intrinsec
    - agenții antimicrobieni trebuie să difuzeze prin matricea biofilmului pentru a contacta și a inactiva organismele din biofilm.
    - organismele asociate cu biofilm au rate de creștere reduse, minimizând viteza cu care agenții antimicrobieni sunt absorbiți în celulă și, prin urmare, afectând cinetica de inactivare
    - mediul care înconjoară imediat celulele dintr-un biofilm poate oferi condiții care protejează și mai mult organismul.
  - dobândit
    - prin transfer de plasmide care codifică rezistența la un număr de agenți antimicrobieni, inclusiv b-lactame, eritromicină, aminoglicozide, tetraciclină, glicopeptide, trimetoprim și sulfonamide
  - Testarea standard de susceptibilitate antimicrobiană nu va prezice cu exactitate eficacitatea unui agent împotriva organismelor asociate biofilmului

# Biofilm

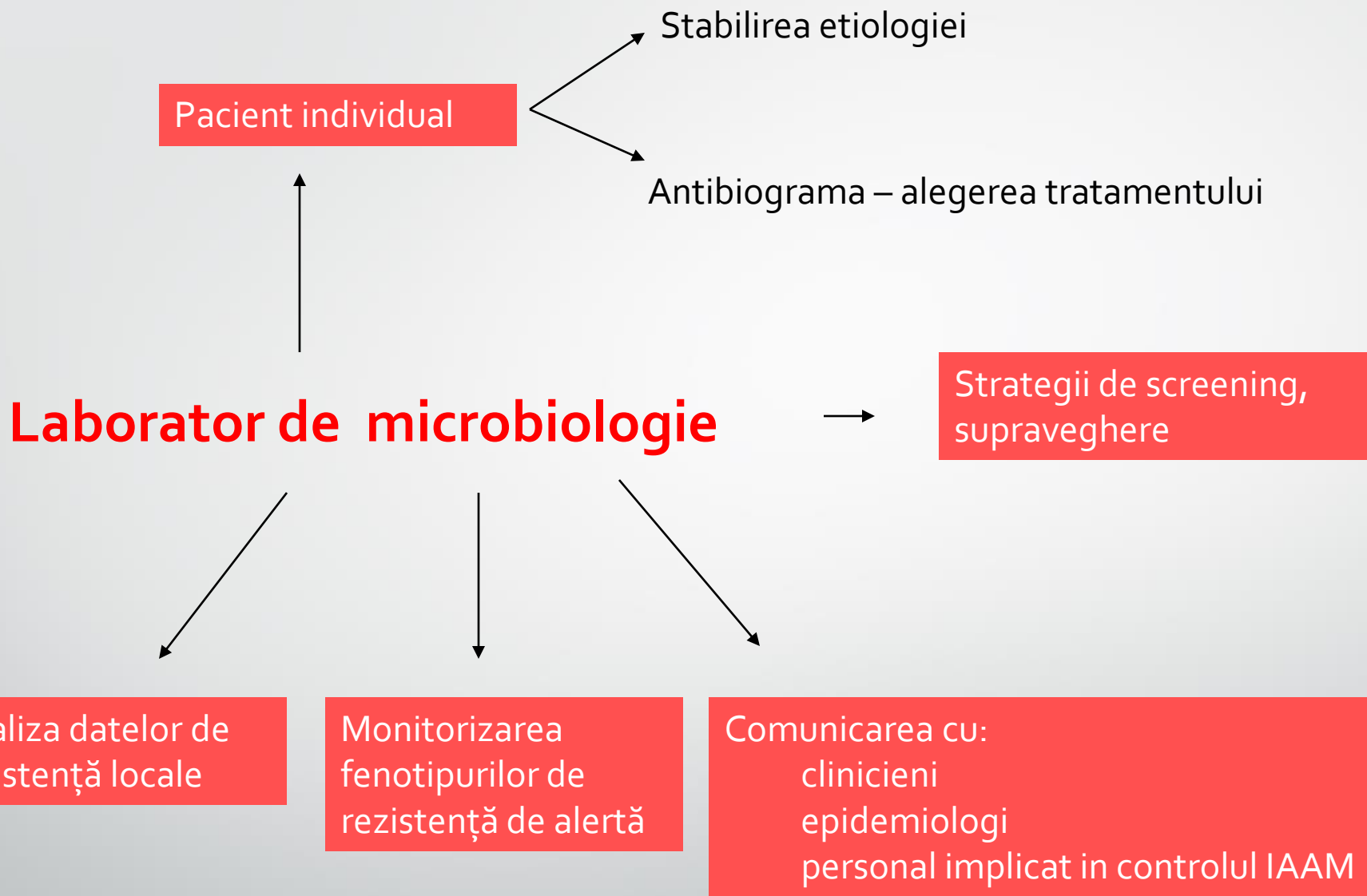
Dispozitive medicale pe care se pot dezvolta biofilme.

- Catetere venoase centrale
- Conectori fără ac pentru cateter venos central
- Lentile de contact
- Tuburi endotraheale
- Dispozitive intrauterine
- Proteze valvulare
- Stimulatoare cardiace
- Proteze articulare
- Catetere urinare

Microorganismele asociate biofilmului izolate în mod obișnuit din dispozitivele medicale existente.

dispozitiv medical	microorganismele
Cateter venos central	SCN, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Candida albicans</i>
Proteze valvulare	Streptococci grup viridans, SCN, enterococci, <i>Staphylococcus aureus</i>
Catetere urinare	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Proteus mirabilis</i>
Proteze de șold	SCN, streptococci beta-hemolitici, enterococci, <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Bacterioides spp</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , streptococci grup viridans, <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Dispozitive intrauterine	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Corynebacterium spp</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Micrococcus spp</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , streptococci grup B, <i>Enterococcus spp</i> , <i>Candida albicans</i>

- Microbiologia clinică este o știință a bolilor infecțioase în întregul lor
- Începe cu prevenirea și controlul infecțiilor în spital, diagnosticarea infecțiilor, tratamentul ghidat de susceptibilitatea antimicrobiană, supravegherea administrării medicației antimicrobiene și asigurarea calității.
- Când laboratorul și secțiile clinice colaborează, diagnosticul devine mai ușor, tratamentul devine mai obiectiv și bazat pe dovezi.
- erori minime în diagnostic, tratament țintit și o mai bună colaborare interdisciplinară, vor fi în beneficiul pacienților
- Laboratoarele de microbiologie sunt esențiale în detectarea patogenilor emergenti, tendințelor noi de rezistență la antibiotice, identificarea focarelor și a unui un posibil eveniment de bioterrorism



# Identificarea germenilor implicați în IAAM



- Prima sarcină a laboratorului de microbiologie este să identifice cu acuratețe, consecvență și rapiditate agenții responsabili la nivel de specie și să identifice modelele de rezistență antimicrobiană a acestora.
- Metodele microbiologice tradiționale rămân suboptime pentru a asigura identificarea rapidă și testarea sensibilității. Există o nevoie tot mai mare pentru rezultate de laborator mai rapide și mai fiabile.
- Timpul de răspuns pentru rezultatele obținute cu convențional metode microbiologice este de 48-72h.



# Identificarea germenilor implicați în IAAM



- rapiditate, reducerea timpului necesar diagnosticului, serviciu 24/24, 7/7
- Teste de diagnostic rapid cu non-metodele moleculare (de exemplu imunocromatografia) sau moleculare (de exemplu, metodele PCR sau spectrometria de masă MALDI-TOF) permit rapid detectarea și identificarea direct într-o probă (de exemplu sânge, lichid cefalorahidian, scaune) sau din cultura primară (de exemplu hemocultură sau cultură în plăci).
- Procesul de microbiologie analitică poate fi automatizat total sau parțial (inocularea probei, citirea pe placă, hemocultură sau testarea sensibilității antimicrobiene)



# Automatizare în laboratorul de microbiologie



# Identificarea agenților etiologici implicați în IAAM

- identificare corectă – antibiograma corectă
- protocol de lucru
- aplicarea standardelor - aduse la zi!
  - Laboratorul ar trebui să urmeze regulile de bună practică în laborator și ghidurile de la OMS, Institutul de Standarde Clinice și de Laborator (CLSI) sau Comitetul European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST).
- control de calitate
  - În ceea ce privește asigurarea calității, laboratorul trebuie să respecte dispozițiile/reglementările/ordinele naționale.
  - Acreditare conform standardului internațional ISO 15189 - acreditare deja obligatorie în multe țări.

# Semnificația izolatului bacterian

- presupune cunoașterea
  - compoziției microbiotei comensale
  - spectrul patogenilor posibil implicați
  - date despre pacient (colaborare cu medicul curant)
- germen patogen + demonstrarea răspunsului organismului (leucocite, proteina C reactivă, procalcitonina)

# Semnificația colonizantului la pacientul spitalizat

- Colonizarea are semnificație **epidemiologică**
  - de acasă / în cursul spitalizării: reprezintă o sursă
    - pentru infecții endogene ale pacientului colonizat
    - transmitere la alți pacienți
- Starea de purtător:
  - de cele mai multe ori nu necesită tratament antibiotic de eradicare
    - excepție: eradicarea portajului MRSA înainte de intervenții CCV, ortopedie
  - depistare activă prin screening (pacienți la risc)
  - **IZOLARE!!!**

# Contaminant

- un germen care nu a fost prezent în proba pacientului – ajunge în probă:
  - fie în urma recoltării
    - de ex. bacterii de pe tegumente care contaminează hemocultura, secrețiile de plagă, etc.
    - bacteriile din tractul respirator superior care contaminează probele din tractul respirator inferior (prezența celulelor scuamoase provenite din TRS, lipsa leucocitelor la examenul microscopic arată contaminarea sputei)
  - fie în cursul prelucrării ulterioare a probei

# Rolul bacteriologiei în investigarea IAAM

- Identificare la nivel de gen și specie a izolatelor bacteriene – stabilirea rolului etiologic
- IAAM?
  - stabilește medicul curant în context clinic, împreună cu medicul epidemiolog
    - data internării vs momentul declanșării infecției, istoricul pacientului
  - atribuirea rolului de patogen unui colonizant → declararea unei colonizări ca și IAAM duce la supraraportare
- Surprinderea transmiterii intraspitalicești
- Stabilirea sursei/filierii tulpinilor implicate în IAAM

- Laboratorul de microbiologie este implicat și în detectarea și investigarea focarelor.
- Evenimente sau tendințe neobișnuite (apariția unor etiologii deosebite sau apariția organismului multirezistent) sunt de obicei detectate pentru prima dată de laborator.
- Comparația („typing” or „fingerprinting”) izolatelor înrudite epidemiologic ajută la determina dacă aceste organisme sunt înrudite sau nu și astfel esențial pentru a confirma existența unui focar.
- Îmbunătățirea performanțelor laboratorului (detectie și tipizare) necesită investiție suplimentară. Un buget special pentru activitățile de control al infecțiilor este necesar.
- Tiparea izolatelor este utilă în timpul focarelor pentru a determina prevalența și modul de răspândire a tulpinilor și pentru a identifica rezervoare și purtători.



# Screening - depistarea stării de portaj

- populația de pacienți?
- germeni urmăriți?
- metoda?
- măsuri luate?

# Controlul microbiologic al mediului

- recoltare de probe din mediul de spital
- date despre flora circulantă în diferite secții de spital
- eficiența procedurilor de curățenie
  
- stabilirea modului în care spitalele pot gestiona cel mai bine transmiterea bacteriilor rezistente la antimicrobiene
- înțelegerea modului în care microorganismele se răspândesc în aer, inclusiv prin activități și proceduri clinice care generează aerosoli
- studierea apei curente și a bacteriilor care supraviețuiesc în robinete, chiuvete și dușuri.
- înțelegerea ușurinței cu care sunt transferate bacteriile de pe suprafețe pe mâini
- studierea modului în care suprafețele pot fi proiectate pentru a le face mai ușor de curățat și a eficacității dezinfectanților utilizați pentru curățarea lor
- prelucrarea probelor recoltate în cadrul activității de supraveghere a stării de sanitație în unitățile sanitare cu prelucrarea datelor pentru a cunoaște microbiota de spital sau pe diferite secții
- Este necesară monitorizarea și supravegherea regulată a mediului spitalicesc pentru eventuali agenți patogeni. Datele dintr-un astfel de program vor permite departamentului de control al infecțiilor să facă planuri eficiente pentru prevenirea și controlul IAAM.

- Obiectivul general al laboratorului de microbiologie este de a ghida alegerea tratamentului antimicrobian pentru
  - aplicarea tratamentului țintit pacientului
  - minimizarea efectelor adverse în ceea ce privește
    - toxicitatea,
    - presiune selectivă antimicrobiană
    - și costurile.
- Nivelurile de rezistență la antibiotice variază foarte mult în funcție de locația geografică și chiar între spitale din aceeași țară. Politicile de antibiotice din spitale pot fi generate numai atunci când sunt disponibile informații locale.
- Monitorizarea susceptibilităților bacteriilor la antibiotice generează o baza de date care este consultată la redactarea politicilor de antibiotice din spitale.
- Datele privind rezistența la antimicrobiene ar trebui să fie comunicate periodic personalului medical, cel puțin o dată pe an. Aceste date sunt utile
  - pentru generarea de ghiduri de tratament spitalicesc
  - în situații în care terapia empirică este adesea administrată înainte de rezultatele antibiogrammei
- Deși producția de noi antibiotice este necesară pentru tratarea IAAM, aceasta singură nu poate fi o soluție pentru a depăși problema IAAM cauzate de germeni MDR.
- Prin urmare, sunt necesare unele programe pentru a preveni utilizarea necorespunzătoare a antibioticelor și apariția rezistenței la antibiotice în cadrul spitalelor.

## Antibiograma cumulativă (analiza sensibilității cumulate a germenilor mai importanți pe o perioadă determinată)

Antibiotice testate	S. aureus (nr testat: 174 izolate) Sensibil %	MRSA (nr testat: 72 izolate) Sensibil %	Enterococcus faecium (nr testat: 37 izolate) Sensibil %	Enterococcus faecalis (nr testat: 76 izolate) Sensibil %
Penicilina	-	-	-	-
Oxacilina	59	0	-	-
Ampicilina	-	-	0	97
Gentamicina	88	78	-	-
Gentamicina – sinergism pastrat	-	-	13	49
Levofloxacin	83	65	-	-
Eritromicina (claritro- /azitromicina)	50	13	-	-
Clindamicina	51	13	-	-
Tigeciclina	96	91	100	100
Trimetoprim/ sulfametoxazol	100	100	-	-
Linezolid	99	99	100	100
Vancomicina	100	100	67	100

# Alte activități

- comunicare clinician - infecționist – epidemiolog
- informarea clinicianului și epidemiologului despre relevanța biofilmelor în infecții pentru a lua decizii corecte care afectează sănătatea și siguranța pacienților pentru că mai multe aspecte ale biofilmelor fac din formarea lor un proces relevant din punct de vedere clinic:
  - sunt rezistente la agenții antimicrobieni;
  - pot fi o sursă persistentă de infecție;
  - pot adăposti organisme patogene
  - pot permite schimbul de plasmide de rezistență
- implicare în programul de stewardship antimicrobian
- implicare în activitatea comisiei de prevenire și control a IAAM



# BIBLIOGRAFIE

1. Curtis A, Moore Z, Patton D, O'Connor T, Nugent L. Does using a cellular mobile phone increase the risk of nosocomial infections in the Neonatal Intensive Care Unit: A systematic review. *J Neonat Nurs*. 2018 Oct 1;24(5):247-52. [[DOI:10.1016/j.jnn.2018.05.008](https://doi.org/10.1016/j.jnn.2018.05.008)]
2. Hormozi SF, Saeedi AA, Aminianfar M, Alishah MS, Darvishi M. Studying the frequency of nosocomial infection and its relative factors in the intensive care unit of hospitals based upon NNI system. *Eurasia J Analytic Chemist*. 2018 Jan 1;13(3):em16. [[DOI:10.29333/ejac/85014](https://doi.org/10.29333/ejac/85014)]
3. Reid R, Sheehy C, Jabbour L. Risk factors and interventions against nosocomial infections across multiple African countries: a systematic review. *CPQ Medicine*. 2018;2(2):1-2.
4. Garoy EY, Gebreab YB, Achila OO, Tekeste DG, Kesete R, Ghirmay R, et al. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Prevalence and Antimicrobial Sensitivity Pattern among Patients-A Multicenter Study in Asmara, Eritrea. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2019;2019:8321834. [[DOI:10.1155/2019/8321834](https://doi.org/10.1155/2019/8321834)] [[PMID](#)] [[PMCID](#)]
5. Nagendra Prasad HS, Karthik CS, Manukumar HM, Mallesha L, Mallu P. New approach to address antibiotic resistance: Miss loading of functional membrane microdomains (FMM) of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Microb Pathog*. 2019;127:106-15. [[DOI:10.1016/j.micpath.2018.11.038](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.11.038)] [[PMID](#)]
6. Jackson SS, Harris AD, Magder LS, Stafford KA, Johnson JK, Miller LG, et al. Bacterial burden is associated with increased transmission to health care workers from patients colonized with vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Am J Infect Control*. 2019;47(1):13-7. [[DOI:10.1016/j.ajic.2018.07.011](https://doi.org/10.1016/j.ajic.2018.07.011)] [[PMID](#)] [[PMCID](#)]
7. 37. Hammerum AM, Baig S, Kamel Y, Roer L, Pinholt M, Gumpert H, et al. Emergence of vanA *Enterococcus faecium* in Denmark, 2005-15. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(8):2184-90. [[DOI:10.1093/jac/dkx138](https://doi.org/10.1093/jac/dkx138)] [[PMID](#)]

# BIBLIOGRAFIE

8. Yang J, Yuan Y, Tang M, Liu L, Yang K, Liu J. Phenotypic and genetic characteristics of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Microb Pathog.* 2019;128:131-5. [[DOI:10.1016/j.micpath.2018.12.046](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.12.046)] [[PMID](#)]
9. Remschmidt C, Schröder C, Behnke M, Gastmeier P, Geffers C, Kramer TS. Continuous increase of vancomycin resistance in enterococci causing nosocomial infections in Germany - 10 years of surveillance. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7:54. [[DOI:10.1186/s13756-018-0353-x](https://doi.org/10.1186/s13756-018-0353-x)] [[PMID](#)] [[PMCID](#)]
10. Ostría-Hernández ML, Juárez-de la Rosa KC, Arzate-Barbosa P, Lara-Hernández A, Sakai F, Antonio Ibarra J, et al. Nosocomial, Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated from Mexico City Produce Robust Biofilms on Abiotic Surfaces but Not on Human Lung Cells. *Microb Drug Resist.* 2018;24(4):422-33. [[DOI:10.1089/mdr.2017.0073](https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0073)] [[PMID](#)] [[PMCID](#)]
11. Yasin F, Assad S, Talpur AS, Zahid M, Malik SA. Combination Therapy for Multidrug-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* Urinary Tract Infection. *Cureus.* 2017;9(7):e1503. [[DOI:10.7759/cureus.1503](https://doi.org/10.7759/cureus.1503)]
12. Ahmadi, Elham, et al. "Prevalence of and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage in the West of Iran: a population-based cross-sectional study." *BMC infectious diseases* 19.1 (2019): 899. [[DOI:10.1186/s12879-019-4567-1](https://doi.org/10.1186/s12879-019-4567-1)] [[PMID](#)] [[PMCID](#)]
13. Bispo, Paulo JM, et al. "The Challenge of Antibiotic Resistance in Corneal Infection." *Foundations of Corneal Disease*. Springer, Cham, 2020. 277-88. [[DOI:10.1007/978-3-030-25335-6\\_23](https://doi.org/10.1007/978-3-030-25335-6_23)]



# BIBLIOGRAFIE

14. Moradigaravand D, Martin V, Peacock SJ, Parkhill J. Evolution and epidemiology of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in the United Kingdom and Ireland. *MBio*. 2017;8(1). pii: e01976-16. [[DOI:10.1128/mBio.01976-16](https://doi.org/10.1128/mBio.01976-16)] [[PMID](#)] [[PMCID](#)]
- 15.56. Sikarwar AS, Batra HV. Challenge to healthcare: Multidrug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. In 2011 International Conference on Food Engineering and Biotechnology IPCBEE. 2011;9:130-4. [[DOI:10.7763/IJCEA.2011.V2.89](https://doi.org/10.7763/IJCEA.2011.V2.89)]