

## Investigation of antimicrobial susceptibility patterns and frequency of *bla*<sub>OXA</sub> genes in carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* strains

Mohsen Moghadasi<sup>1</sup>, Davood Kalantar-Neyestanaki<sup>2</sup>, Hossein Ali Rahdar<sup>3</sup>, Seyedesomaye jasemi<sup>3</sup>, Morteza Karami-Zarandi<sup>3</sup>, Mohammad Mehdi Feizabadi<sup>4</sup>

1. M.Sc. Student, Department of Microbiology and Virology, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.

2. Assistant Professor, Department of Microbiology and Virology, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.

3. Ph.D. Student, Department of Microbiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4. Professor, Department of Microbiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Tel: 88955810-021, Email: mfeizabadi@tums.ac.ir

### ABSTRACT

**Background and Aim:** *Acinetobacter baumannii* is one of the important causes of nosocomial infection. Resistance to antibiotics specially carbapenem antibiotics is on the increase which can be an alarming sign for healthcare managers and personnel. The aim of this study was to investigate phenotypic and genotypic characteristics of carbapenem resistant *A. baumannii* in the samples obtained from the patients in Imam Khomeini Hospital, Tehran city.

**Material and Methods:** 100 strains were identified as *A. baumannii* by biochemical tests and molecular methods. Multiplex PCR method was used for identification of the genes of *bla*<sub>OXA</sub> family. Drug susceptibility pattern was determined by disk diffusion method.

**Result:** Among 100 isolates, 95(95%) were resistant to carbapenem antibiotics (imipenem and meropenem). PCR method was performed to identify *bla*<sub>OXA</sub> family genes. 9 isolates had *bla*<sub>OXA-51</sub> gene while 38 had both *bla*<sub>OXA-51</sub> and *bla*<sub>OXA-23</sub> genes. 20 isolates were positive for *bla*<sub>OXA-51</sub> and *bla*<sub>OXA-24</sub> genes, 6 isolates had *bla*<sub>OXA-51</sub> and *bla*<sub>OXA-58</sub>, and 8 isolates had *bla*<sub>OXA-51</sub>, *bla*<sub>OXA-24</sub> and *bla*<sub>OXA-23</sub> genes. 7 isolates were positive for *bla*<sub>OXA-51</sub>, *bla*<sub>OXA-23</sub> and *bla*<sub>OXA-58</sub>. 4 isolates had *bla*<sub>OXA-51</sub> and *bla*<sub>OXA-24</sub> and *bla*<sub>OXA-58</sub> genes. We detected *bla*<sub>OXA-51</sub> and *bla*<sub>OXA-24</sub> and *bla*<sub>OXA-23</sub> and *bla*<sub>OXA-58</sub> genes in three isolates.

**Conclusion:** According to our results carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* strains spread increasingly among hospital units. We found that carbapenem resistant *Acinetobacter* strains with a high resistance rate are common in the hospitals in Iran.

**Keywords:** *Acinetobacter baumannii*, *bla*<sub>OXA</sub>-genes, Carbapenem

**Received:** Feb 5, 2018

**Accepted:** July 6, 2018

#### How to cite the article:

Mohsen Moghadasi, Davood Kalantar-Neyestanaki, Hossein Ali Rahdar, Seyedesomaye jasemi, Morteza Karami-Zarandi, Mohammad Mehdi Feizabadi. Investigation of antimicrobial susceptibility patterns and frequency of *bla*<sub>OXA</sub> genes in carbapenem resistant of *Acinetobacter baumannii* strains.

SJKU.2018;23(4):112-123. URL: <http://siku.muk.ac.ir/article-1-3586-fa.html>

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

## بررسی الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی و فراوانی ژن‌های *bla*<sub>OXA</sub> در سویه‌های اسینتوباکتر بومانی مقاوم به کاربامپنم

محسن مقدسی<sup>۱</sup>، داود کلانتر نیستانی<sup>۲</sup>، مرتضی کرمی - زرنندی<sup>۳</sup>، حسینعلی راهدار<sup>۴</sup>، سیده سمیه جاسمی<sup>۲</sup>، محمد مهدی فیض آبادی<sup>۱</sup>

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه میکروبیولوژی و ویروس‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۲. استادیار، گروه میکروبیولوژی و ویروس‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۳. دانشجوی دکتری، گروه میکروبیولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴. استاد، گروه میکروبیولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران، تلفن ثابت: ۰۲۱-۸۸۹۵۵۸۱۰، mfeizabadi@tums.ac.ir

### چکیده

**مقدمه:** اسینتوباکتر بومانی از عوامل مهم عفونت‌های بیمارستانی است. مقاومت اسینتوباکتر بومانی به آنتی‌بیوتیک‌ها بخصوص آنتی‌بیوتیک‌های کاربامپنم در حال افزایش است که این می‌تواند زنگ خطر برای کادر درمانی و مسئولان بهداشتی در مواجهه با این باکتری باشد. بنابراین هدف این مطالعه بررسی فنوتیپی و ژنوتیپی مقاومت به کاربامپنم در سویه‌های اسینتوباکتر بومانی جدا شده از بیماران در بیمارستان امام خمینی شهر تهران بود.

**روش بررسی:** ابتدا با استفاده از روش‌های بیوشیمیایی و سپس با استفاده از روش‌های مولکولی تعداد ۱۰۰ سویه به‌عنوان اسینتوباکتر بومانی شناسایی شدند. الگوی حساسیت دارویی به روش دیسک دیفیوژن و از روش Multiplex PCR برای شناسایی ژن‌های خانواده *bla*<sub>OXA</sub> استفاده شد.

**یافته‌ها:** از ۱۰۰ ایزوله مورد بررسی، ۹۵ ایزوله (۹۵ درصد) به آنتی‌بیوتیک‌های کاربامپنم (ایمی‌پنم، مروپنم) مقاومت داشتند. بررسی مولکولی برای ردیابی ژن‌های *bla*<sub>OXA</sub> انجام گرفت که در این میان، نه ایزوله دارای ژن *bla*<sub>OXA-51</sub> به‌تنهایی بود در حالی که ۳۸ ایزوله مقاوم دارای هر دو ژن *bla*<sub>OXA-51</sub>، *bla*<sub>OXA-23</sub>، ۲۰ ایزوله دارای دو ژن *bla*<sub>OXA-51</sub> و *bla*<sub>OXA-24</sub>، ۶ ایزوله دارای دون *bla*<sub>OXA-51</sub> و *bla*<sub>OXA-58</sub>، ۸ ایزوله دارای سه ژن *bla*<sub>OXA-51</sub>، *bla*<sub>OXA-24</sub>، *bla*<sub>OXA-23</sub>، ۷ ایزوله دارای سه ژن *bla*<sub>OXA-51</sub>، *bla*<sub>OXA-23</sub>، *bla*<sub>OXA-58</sub>، ۴ ایزوله دارای هر سه ژن *bla*<sub>OXA-51</sub>، *bla*<sub>OXA-24</sub>، *bla*<sub>OXA-58</sub>، ۳ ایزوله هم دارای هر ۴ ژن *bla*<sub>OXA-51</sub>، *bla*<sub>OXA-24</sub>، *bla*<sub>OXA-23</sub>، *bla*<sub>OXA-58</sub> بودند.

**نتیجه‌گیری:** نتایج مطالعه مان‌شان می‌دهد سویه‌های مقاوم به دارو اسینتوباکتر بومانی در حال پخش شدن هستند و سویه‌های اسینتوباکتر مقاوم به کاربامپنم در ایران شایع هستند. همچنین در این مطالعه مقاومت بالا به کاربامپنم‌ها نشان داده شد.

**واژه‌های کلیدی:** اسینتوباکتر بومانی، کاربامپنم، ژن‌های *bla*<sub>OXA</sub>

وصول مقاله: ۹۶/۱۱/۱۶ اصلاحیه نهایی: ۹۷/۷/۹ پذیرش: ۹۷/۷/۱۴

## مقدمه

مطالعات انجام شده در ایران بین ۸۰ تا ۹۰ درصد گزارش شده است در حالی که فراوانی ژن OXA-24 در مطالعات مشابه بین ۲۰ تا ۶۰ درصد گزارش شده است (۱) و (۲). تعیین ژن‌های کد کننده مقاومت به کارباینم می‌تواند به فهمیدن مکانیسم‌های مقاومت و انتقال مقاومت در میان گونه‌های اسینتوباکتر بومانی کمک کند. با توجه به مصرف روزافزون آنتی‌بیوتیک‌ها در بیماران بستری شاهد افزایش میزان مقاومت در میان ایزوله‌های اسینتوباکتر بومانی هستیم؛ بنابراین هدف از این مطالعه تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی و به‌روزرآوری الگوی حساسیت به آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند کلیستین و مینوسیکلین در اسینتوباکتر بومانی در میان بیماران بیمارستان امام خمینی تهران و بررسی ژن‌های کد کننده کارباینم‌ها در این باکتری است.

## روش بررسی

این مطالعه مقطعی بر روی بیماران بستری در بیمارستان امام خمینی تهران انجام شد و از نمونه‌های خون، ادرار، تنفسی (لاواژ، برونش) CSF و زخم و طی مدت یک سال (شهریور ۹۵ تا شهریور ۹۶) از میان ایزوله‌های اسینتوباکتر بومانی که با استفاده از تست‌های بیوشیمیایی مثل عدم تخمیر لاکتوز، اکسیداز منفی و عدم تحرک شناسایی شدند تعداد ۱۰۰ ایزوله برای بررسی‌های بعدی به صورت تصادفی انتخاب شدند. پس از آن جهت تأیید اسینتوباکتر بومانی ژن OXA-51 با استفاده از پرایمرهای (جدول ۱) و توسط PCR طبق برنامه (جدول ۲ و ۳) مورد بررسی قرار گرفت. حساسیت آنتی‌بیوتیکی با استفاده از روش کربی-بایر (دیسک دیفیوژن) طبق دستورالعمل سال ۲۰۱۷ (Clinical and Laboratory Standards Institute) انجام شد. به این صورت که باکتری‌هایی که به‌عنوان اسینتوباکتر بومانی شناسایی شدند، از کشت تازه این باکتری‌ها سوسپانسیون نیم مک فارلند تهیه و سپس روی محیط مولر هیتون آگار کشت چمنی داده شده و دیسک گذاری انجام

اسینتوباکتر، کوکوباسیل‌های هوازی، گرم منفی، اکسیداز منفی هستند که در محیط به‌ویژه در محیط‌های مرطوب یافت می‌شوند (۱). اسینتوباکتر بومانی از عوامل مهم عفونت‌های بیمارستانی و پنومونی است. از دیگر عفونت‌های ایجاد شده توسط این باکتری می‌توان به عفونت‌های مجاری ادراری، زخم، مننژیت، باکتری می‌توان به عفونت‌های ایجاد شده توسط این باکتری ویرولانس پایینی دارا کرد (۲). از آنجایی که این باکتری ویرولانس پایینی دارا است؛ بنابراین باید ریسک فاکتورهایی در فرد وجود داشته باشد تا فرد را به عفونت ناشی از این باکتری مستعد کند از جمله این عوامل می‌توان به بستری بودن به مدت طولانی در بیمارستان، سوختگی، جراحی، مصرف طولانی‌مدت آنتی‌بیوتیک‌ها یا به‌طور کلی افراد مبتلا به نقص سیستم ایمنی هستند اشاره نمود. علاوه بر فاکتورهای میزبان بعضی از ویژگی‌های خود باکتری مانند، مقاومت به چند آنتی‌بیوتیک می‌تواند نقش مهمی در بیماری‌زایی این باکتری داشته باشد به طوری که این باکتری به سرعت به داروی انتخابی شامل بتالاکتام‌ها و فلورکینولون‌ها مقاومت پیدا کردند و حتی به داروهای انتخابی وسیع‌الطیف بعدی درمان مانند کارباینم‌ها نیز مقاوم شده‌اند (۳ و ۴). مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های کارباینم به علت تولید آنزیم‌های کارباینماز (بتالاکتام‌های هیدرولیز کننده کارباینم‌ها) در میان اسینتوباکتر بومانی است (۵). دو کلاس از آنزیم‌های کارباینماز (کلاس B و D) در میان اسینتوباکترها یافت می‌شود. کلاس آنزیمی D آنزیم کارباینماز اصلی در سراسر جهان است در حالی که متالوآنزیم‌ها در شرق آسیا یافت می‌شود (۶). آنزیم‌های OXA به هشت زیرگروه تقسیم می‌شود که OXA-23، OXA-24، OXA-51 و OXA-58 در میان اسینتوباکترها شناسایی شده است، ژن OXA-51 به طور ذاتی در میان اسینتوباکتر بومانی بیان می‌شود (۷ و ۶). وجود این ژن همراه با تست‌های بیوشیمیایی تأیید کننده اسینتوباکتر بومانی است. فراوانی ژن OXA-23 در

سانترفیوژ شد (۹). برای تکثیر ژن‌های کد کننده کارباپنم‌از پرایمرها (جدول ۱) و برنامه (جدول ۲ و ۳) استفاده شد. از اسینتوباکتر بومانی های ۱۳۳۰۲، NCTC 13304، NCTC 12156، NCTC 13305، NCTC و ژن‌های *bla*<sub>OXA</sub>-51، *bla*<sub>OXA</sub>-58، *bla*<sub>OXA</sub>-24 و *bla*<sub>OXA</sub>-23 بودند به عنوان کنترل مثبت و از سودوموناس آئروژینوزا به عنوان کنترل منفی استفاده شد. بعد از انجام PCR محصول بر روی ژل آگارز قرار داده شد و به بررسی وجود ژن‌های مذکور در نمونه‌های اسینتوباکتر بومانی پرداخته شد (۱).

برای تحلیل نتایج حاصل شده از تست تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی و PCR ژن‌های خانواده *oxa* از نرم افزار Microsoft office Excel 2013 استفاده شد.

شد و پس از ۲۴ ساعت نگهداری در انکوباتور قطر هاله عدم رشد اندازه گیری و با جدول CLSI مقایسه شد (۸). از سویه‌های اشرشیا کلای ATCC 25922 به عنوان کنترل برای تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی استفاده شد. آنتی بیوتیک‌های مورد استفاده در این مطالعه شامل ایمی پنم، مروپنم، دوری پنم، پیراسیلین، آمپی سیلین سولباکتام، آمیکاسین، توبرامایسین، جنتامایسین، سفنازیدیم، سفیپیم، سیپروفلوکسایین، لووفلوکسازین، سفتریاکسون، مینوسایکلین، تتراسایکلین، داکسی سایکلین، کوتری میکسازول، ریفامپین، کلستین و پلی میکسین B محصول شرکت MAST انگلستان بودند.

### ردیابی ژن‌های مقاومت به کارباپنم‌ها:

برای استخراج DNA یک تا سه کلنی از سویه‌های باکتری در ۱۰۰ میکرولیتر آب استریل برای مدت ۱۰ دقیقه جوشانده شد و سپس برای مدت ۱ دقیقه در دور ۱۴۰۰۰

جدول ۱. توالی های پرایمر (۱۰)

Target region	Sequence 5' to 3'	Amplicon size (bp)
<i>bla</i> <sub>OXA</sub> -51-like	5'-TAATGCTTTGATCGGCCTTG-3' 5'-TGGATTGCACTTCATCTTGG-3'	353
<i>bla</i> <sub>OXA</sub> -23-like	5'-GATCGGATTGGAGAACCAGA-3' 5'-ATTTCTGACCGCATTTCAT-3'	501
<i>bla</i> <sub>OXA</sub> -24-like	5'-GGTTAGTTGGCCCCCTTAAA-3' 5'-AGTTGAGCGAAAAGGGGATT-3'	246
<i>bla</i> <sub>OXA</sub> -58like	5'-AAGTATTGGGGCTTGTGCTG-3' 5'-CCCCTCTGCGCTCTACATAC-3'	599

جدول ۲. مقدار مواد مورد نیاز برای انجام PCR

۱۲ میکرولیتر	مستر میکس
۱ میکرولیتر	هر پرایمر
۲ میکرولیتر	DNA نمونه
۱۰ میکرولیتر	آب استریل
۲۵ میکرولیتر	کل

جدول ۳. برنامه واکنش PCR برای شناسایی ژن‌های *bla*<sub>OXA</sub>

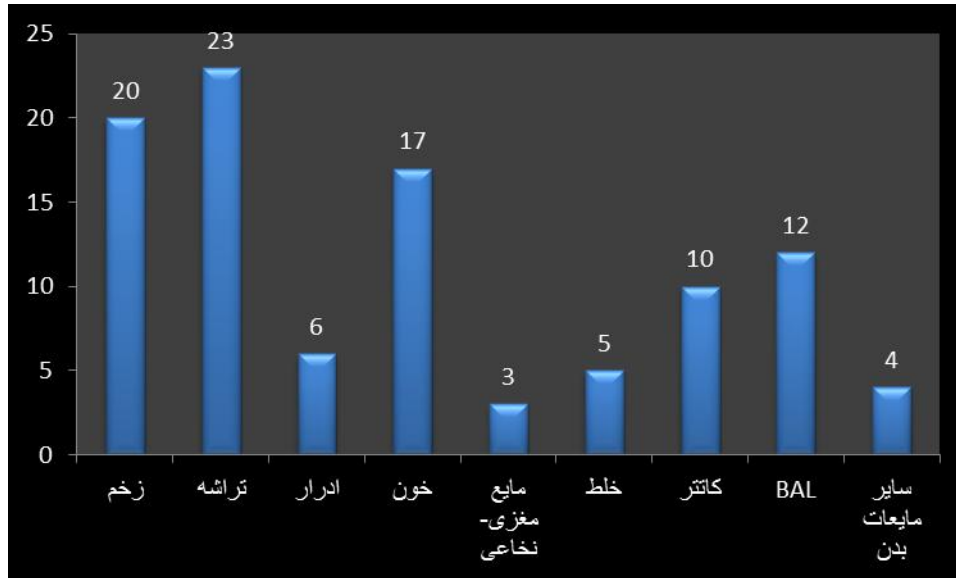
مراحل	دنا تورا سیون اولیه	تقویت			خنک کردن
		دنا تورا سیون	باز پخت (آبیل کردن)	گسترش میکروبی	
دما	۹۴ درجه سانتی گراد	۹۴ درجه سانتی گراد	۵۳ درجه سانتی گراد	۷۲ درجه سانتی گراد	۲۵ درجه سانتی گراد
زمان	۵ دقیقه	۲۵ ثانیه	۴۰ ثانیه	۵۰ ثانیه	۱ دقیقه
دوره	۱ دوره	-	۳۰ دوره	-	۱ دوره

### یافته ها

*bla*<sub>OXA</sub>-58، ۸ ایزوله داری سه ژن *bla*<sub>OXA</sub>-51، *bla*<sub>OXA</sub>-23-*bla*<sub>OXA</sub>-24، ۷ ایزوله داری سه ژن *bla*<sub>OXA</sub>-58، *bla*<sub>OXA</sub>-23، *bla*<sub>OXA</sub>-51، ۴ ایزوله دارای هر سه ژن *bla*<sub>OXA</sub>-24، *bla*<sub>OXA</sub>-51، *bla*<sub>OXA</sub>-58، ۳ ایزوله هم دارای هر ۴ ژن *bla*<sub>OXA</sub>-58، *bla*<sub>OXA</sub>-23، *bla*<sub>OXA</sub>-24 بودند (نمودار شماره ۴). طبق این نتایج بیشتر ایزوله‌های مقاوم به کاربایم داری مقاومت به دو ژن هستند که در این میان دو ژن *bla*<sub>OXA</sub>-51 و *bla*<sub>OXA</sub>-23 بیشترین فراوانی را در میان ایزوله‌های اسیتوباکتر بومانی داشت در حالی که دو ژن *bla*<sub>OXA</sub>-51 و *bla*<sub>OXA</sub>-24 در ردیف دوم قرار داشت در حالی که کمترین مقاومت به کاربایم ها مربوط به زمانی بود که ایزوله‌های اسیتوباکتر هر ۴ ژن *bla*<sub>OXA</sub>-51، *bla*<sub>OXA</sub>-23، *bla*<sub>OXA</sub>-24 را داشتند.

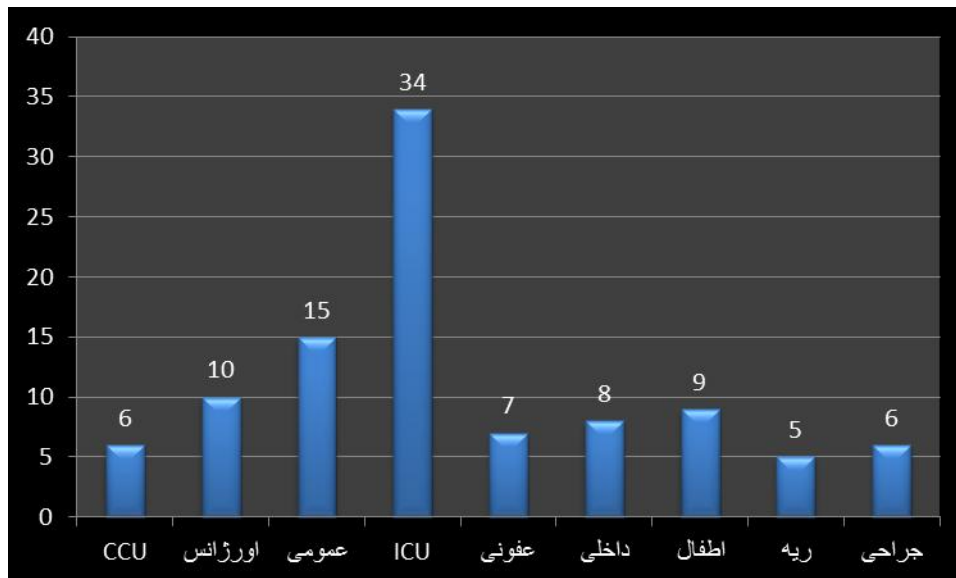
فراوانی اسیتوباکترهای جدا شده از بخش‌های مختلف بدن و نیز بخش‌های بیمارستان در (نمودار شماره ۱ و ۲) آمده است. حساسیت ایزوله‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف در نمودار شماره ۳ نشان داده شده است. مقاومت بالایی به کاربایم ها مانند مروپنم، ایمی پنم و دوری پنم وجود داشت. همچنین سویه‌های مقاوم به کاربایم مقاومت سطح بالایی به سفپیم، سفتریاکسون، سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین، سفنازیدیم، کوتری میکسازول و پیراسیلین از خود نشان دادند. همه سویه‌های اسیتوباکتر بومانی دارای ژن *bla*<sub>OXA</sub>-51 بودند، از سویه‌های مقاوم به کاربایم، فقط ۹ ایزوله دارای ژن *bla*<sub>OXA</sub>-51 به تنهایی بود در حالی که ۳۸ ایزوله مقاوم دارای هر دو ژن *bla*<sub>OXA</sub>-51 و *bla*<sub>OXA</sub>-23، ۲۰ ایزوله داری دو ژن *bla*<sub>OXA</sub>-51 و *bla*<sub>OXA</sub>-24، ۶ ایزوله دارای دو ژن *bla*<sub>OXA</sub>-51 و

همان‌طور که در نمودار شماره ۱، مشاهده می‌شود تراشه با ۲۳ (۲۳٪)، زخم با ۲۰ (۲۰٪) و خون با ۱۷ (۱۷٪) ایزوله بیشترین جایگاه‌های آناتومیک را به خود اختصاص داده است.



نمودار ۱. اسیتوباکترهای جدا شده از نمونه های مختلف بدن

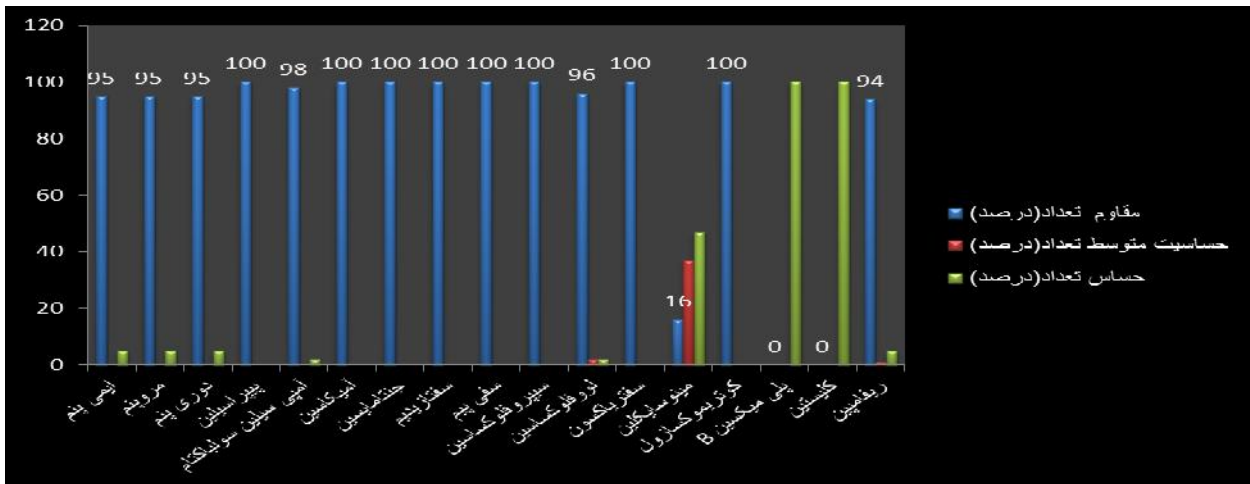
همان‌طور که در نمودار شماره ۲ مشاهده می‌شود بخش ICU با ۳۴ (۳۴٪) بیشترین میزان و بقیه بخش‌ها میزان کمتری را به خود اختصاص داده بودند.



نمودار ۲. اسیتوباکترهای جدا شده از بخش های مختلف بیمارستان

سولباکتام، لووفلوکساسین و ریفامپین به ترتیب ۹۸، ۹۶ و ۹۴ درصد مقاوم بودند. به آنتی‌بیوتیک‌های کلستین و پلی میکسین B مقاومتی گزارش نشد و به نسبت به آنتی‌بیوتیک مینوسایکلین ۱۶ درصد مقاومت وجود داشت و مقاومت به کاربائیم ها، کاربائیم ۹۵ (CRAB) درصد بود.

همان‌طور که در نمودار شماره ۳ دیده می‌شود سویه‌های اسیتوباکتر بومانی به آنتی‌بیوتیک‌های پیراسیلین، آمیکاسین، جنتامایسین، سفنازیدیم، سفی پیم، سیپروفلوکساسین، سفتریاکسون، کوتریمیکسازول (۱۰۰٪) مقاوم بودند، درحالی‌که به آنتی‌بیوتیک‌های آمپی‌سیلین



نمودار ۳. الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی اسیتوباکترهای جدا شده از بیمارستان‌های تهران بر اساس دیسک دیفیوژن

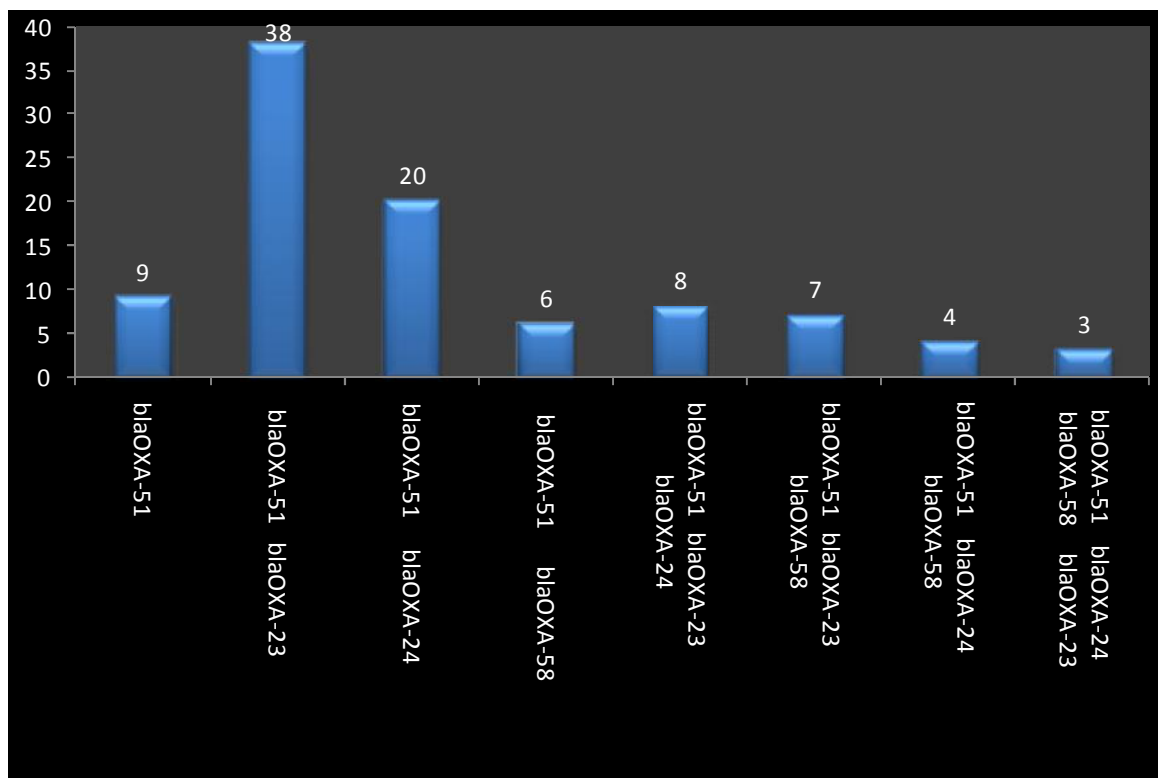
*bla*<sub>OXA-24,58</sub>, *bla*<sub>OXA-51</sub>, *bla*<sub>OXA-23</sub> استفاده شد. (شکل ۱) وجود باند اختصاصی مربوط به هر ژن روی شکل نشان داده شده است.

### ردیابی ژن‌های *bla* OXA-

برای ردیابی ژن‌های *bla* OXA- در سویه‌های اسیتوباکتر بومانی ایزوله‌های اسیتوباکتر بومانی به روش Multiplex-PCR با استفاده از پرایمرهای اختصاصی ژن *bla*<sub>OXA-</sub>



شکل ۱. شناسایی ژن‌های کد کننده کاربائیم‌ها OXA به وسیله Multiplex PCR. ستون L شامل اندازه نشانگر DNA ۱۰۰ جفت بازی، PC شامل سویه‌های کنترل مثبت، NC: سودوموناس آئروژینوزا، ۸-۱ سویه‌های ایزوله‌های مختلف اسیتوباکتر بومانی دارای ژن‌های OXA



نمودار ۴. فراوانی ژن‌های blaOXA

## بحث

نتایج باکتریولوژی شیوع بالای عفونت با سویه‌های MDR *A. baumannii* را در بخش‌های مختلف بیمارستان امام خمینی نشان داد. میزان مرگ‌ومیر ناشی از عفونت‌های بیمارستانی با *A. baumannii* در بیمارستان‌های ایالات متحده بین ۱۹ تا ۵۴ درصد گزارش شده است. مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های کارباپنم مانند ایمپنم، مروپنم و دوری پنم بسیار بالا (۹۵ درصد) بود با توجه به اینکه این آنتی‌بیوتیک‌ها به عنوان خط‌های آخر درمان مطرح هستند زنگ هشدار برای شناسایی و پیگیری راه‌های انتقال این باکتری‌ها در محیط‌های با خطر بالا مانند بیمارستان‌ها باشند. درحالی‌که در مطالعه خسروشاهی و شریفی در سال ۸۵-۸۴ بر روی ایزوله‌های اسیتوباکتر بومانی در قزوین میزان مقاومت به ایمپنم را ۲۶/۶٪ گزارش دادند درحالی‌که سال ۸۷-۸۶ هاشمی زاده و همکاران میزان مقاومت به ایمپنم را ۱۶/۳٪ گزارش کردند (۲۴ و ۲۵) اما در سال‌های بعد

(سال ۸۷) فیض‌آبادی و همکاران مطالعه‌ای که بر روی اسیتوباکتر در تهران انجام دادند میزان مقاومت به کارباپنم‌ها (ایمی پنم و مروپنم) را ۵۱.۳٪ گزارش دادند (۱۰) که همه این‌ها نشان‌دهنده سیر صعودی مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های کارباپنم در سال‌های اخیر است. در سال ۲۰۰۹ Higgins و همکاران نشان دادند که از میان ۵۱۵ سویه اسیتوباکتر بومانی تعداد ۴۷۱ سویه به کارباپنم‌ها مقاوم هستند (۲۶). این مطالعه نشان داد که شیوع سالانه عفونت با اسیتوباکتر بومانی روبه افزایش است. این مقاومت ۹۵ درصدی به ایمپنم ناشی از وجود ژن‌های کدکننده مقاومت به کارباپنم‌ها مانند blaOXA-51، blaOXA-24، blaOXA-23، blaOXA-58 است. در مطالعه ما در تمامی سویه‌ها ژن blaOXA-51 یافت شد که این نتایج به همراه نتایج بیوشیمیایی تأیید می‌کند که ایزوله‌های ما همه گونه اسیتوباکتر بومانی بودند. اکثر سویه‌های اسیتوباکتر بومانی مقاوم به کارباپنم در این مطالعه از بخش‌های ICU



که این زنگ خطر برای بخش‌های حساس مانند بیمارستان‌ها است. گسترش سویه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک مشکل اساسی در کنترل عفونت بخصوص در بیمارستان‌ها است (۱۱-۱۳). از آنجایی که کاربایتم‌ها جز خط‌های آخر درمانی هستند لذا بررسی سویه‌هایی که مقاومت به این آنتی‌بیوتیک‌ها دارند می‌تواند نقش مهمی در کنترل عفونت ناشی از سویه‌های مقاوم داشته باشد. سویه‌های مقاوم به کاربایتم به عنوان سویه‌های با معضل جهانی مطرح هستند چون که درمان این سویه‌ها به وسیله کلاستین و تیگاسایکلین صورت می‌گیرد که این داروها عوارض جانبی بالا و همچنین اثرات سو بر روی کلیه‌ها دارن (۱۵ و ۱۴). در این مطالعه فراوانی ژن‌های کد کننده مقاومت به کاربایتم‌ها مورد بررسی قرار گرفت. در مطالعه ما به آنتی‌بیوتیک‌های سفالسپورین‌ها، آمینوگلیکوزید‌ها مقاومت بالایی وجود داشت هرچند بعضی از آنتی‌بیوتیک‌ها مانند آمپی‌سیلین سولباکتام و لووفلوکساسین مقاومت کمتری نشان می‌دادند ولی با این حال این آنتی‌بیوتیک‌ها نیز خود با مقاومت بالایی مواجه هستند ضمن اینکه مقاومت سطح پایینی به آنتی‌بیوتیک مینوسیکلین وجود داشت و هیچ مقاومتی نسبت به کلاستین و پلی‌میکسین B وجود نداشت. مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های کاربایتم مانند ایمپنم، مروپنم و دوری پنم بسیار بالا بود؛ با توجه به اینکه این آنتی‌بیوتیک‌ها به عنوان خط‌های آخر درمان مطرح هستند زنگ هشدار برای شناسایی و پیگیری راه‌های انتقال این باکتری‌ها در محیط‌های با خطر بالا مانند بیمارستان‌ها باشند. شیوع سویه‌های مقاوم به کاربایتم‌ها که کد کننده ژن‌های OXA هستند در سراسر جهان در حال افزایش است به طوری که گزارش‌هایی از شیوع عفونت‌های بیمارستانی ناشی از اسینتوباکترهای کد کننده کاربایتم در کشورهایی مانند برزیل، فرانسه، اسپانیا، ترکیه و کره شده است (۲۳-۱۶)؛ بنابراین شناسایی ژن‌های کد کننده مقاومت به کاربایتم‌ها اهمیت بالایی دارد. در مطالعه ما درصد مقاومت به کاربایتم

جدا شده بودند که مشابه مطالعات قبلی در سال‌های ۱۳۹۰ تا ۱۳۹۲ است (۲۷). در مطالعات انجام گرفته در اروپا و آسیا نیز نتایج مشابهی به دست آمده است (۲۸). در مطالعه ما بیشترین تعداد سویه‌های جدا شده از نمونه‌های تنفسی بودند. نتایج ما با مطالعه انجام گرفته در پاکستان و چین همخوانی دارد. احتمال می‌رود استفاده طولانی مدت از ونتیلاتور در بخش ICU دلیل مهم شیوع عفونت اسینتوباکتر بومانی در نمونه‌های تنفسی باشد (۲۹ و ۳۰). در مطالعه ما ۹۹ درصد از سویه‌ها به پیراسیلین، جنتامایسین، آمیکاسین، سیپروفلوکساسین و ۹۸ درصد سویه‌ها به آمپیسیلین-تازوباکتام مقاوم بودند. ۱۰۰ درصد سویه‌ها نیز به سفنازیدیم و کوتریموکسازول مقاوم بودند. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۴ در اسپانیا انجام گرفت تمامی سویه‌های اسینتوباکتر بومانی در برابر پیراسیلین-تازوباکتام، جنتامایسین، ایمپنم، دوری پنم و سیپروفلوکساسین مقاوم بودند. همچنین مقاومت بالایی به کوتریموکسازول، توبرامایسین و آمپی‌سیلین-سولباکتام گزارش شده بود (۳۱). همچنین در مطالعه ما مینوسیکلین، کلاستین و پلی‌میکسین B مؤثرترین آنتی‌بیوتیک‌های در دسترس برای اسینتوباکتر بومانی بودند که این امر با مطالعه فوق همخوانی دارد. در مطالعه ما فراوانی ژن blaOXA-58، blaOXA-23 و blaOXA-24 به ترتیب ۵۶، ۱۹ و ۳۱ درصد بود. در مطالعه‌ای در چین فراوانی ژن‌های blaOXA-23 و blaOXA-58 به ترتیب ۷۳ و ۲ درصد گزارش شده است. نتایج این گزارش همخوانی نسبی با نتایج مطالعه ما دارد (۳۲). از طرفی در مطالعه‌ای در هند فراوانی blaOXA-23 در میان سویه‌های جدا شده اسینتوباکتر بومانی ۱۰۰ درصد گزارش شده است (۳۳). ممکن است پراکندگی جغرافیایی این ژن‌ها متفاوت باشد.

اسینتوباکتر بومانی یکی از عوامل مهم عفونت‌های بیمارستانی است. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که مقاومت اسینتوباکتر بومانی به آنتی‌بیوتیک‌ها در حال افزایش است

*bla*<sub>OXA-58</sub> به تنهایی و یا در ترکیب باهم سبب مقاومت به کارباپنم ها می گردد.

### نتیجه گیری

نتایج مطالعه ما نشان می دهد که سویه های مقاوم به دارو اسیتوباکتر بومانی در حال پخش شدن هستند و سویه های اسیتوباکتر مقاوم به کارباپنم ها در ایران شایع هستند. همچنین در این مطالعه مقاومت بالا به کارباپنم ها نشان داده شد. یافته های ما همچنین بر اهمیت به روز شدن اطلاعات حساسیت دارویی برای اسیتوباکتر بومانی که می تواند در دسترس پزشکان در کشورهای در حال توسعه مانند ایران قرار گیرد تأکید می کند. پیگیری مداوم تغییرات ناشی از مقاومت به آنتی بیوتیک ها در گونه های اسیتوباکتر بومانی به تعیین اولویت های کشور برای مقابله با سویه های مقاوم و نیز کنترل آن ها کمک می کند.

### تشکر و قدردانی

مقاله حاضر برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد میکروبی شناسی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان به شماره ۳۰۸۸۳ هست که با حمایت مالی این دانشگاه انجام شد. بدین وسیله از گروه میکروبی شناسی کرمان و تهران و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان قدردانی به عمل می آید.

### Reference

1. Zafari M, Feizabadi MM, Jafari S, Abdollahi A, Sabokbar A. High prevalence of OXA-type carbapenemases among *Acinetobacter baumannii* strains in a teaching hospital of Tehran. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2017; 64: 385-94.
2. Rezaei A, Fazeli H, Moghadampour M, Halaji M, Faghri J. Determination of antibiotic resistance pattern and prevalence of OXA-type carbapenemases among *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from inpatients in Isfahan, central Iran. *Infez Med* 2018; 26: 61-6. 2018; 26: 61-6.
3. Salehi B, Goudarzi H, Nikmanesh B, Hourri H, Alavi-Moghaddam M, Ghalavand Z. Emergence and characterization of nosocomial multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in Tehran, Iran. *J Infect Chemother* 2018; 24: 515-23.
4. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 826-36.

ها (ایمی پنم، مروپنم، دوری پنم) ۹۵ درصد بود. ارتباط مقاومت به کارباپنم ها و ژن *bla*<sub>OXA-51</sub> نیاز به تحقیقات بیشتری دارد. در این مطالعه همه سویه های اسیتوباکتر بومانی دارای ژن *bla*<sub>OXA-51</sub> بودند، از سویه های مقاوم به کارباپنم، فقط ۹ ایزوله دارای ژن *bla*<sub>OXA-51</sub> به تنهایی بود در حالی که ۳۸ ایزوله مقاوم دارای هر دو ژن *bla*<sub>OXA-51</sub> و *bla*<sub>OXA-23</sub>، ۲۰ ایزوله دارای دو ژن *bla*<sub>OXA-51</sub> و *bla*<sub>OXA-24</sub>، ۶ ایزوله دارای دو ژن *bla*<sub>OXA-51</sub> و *bla*<sub>OXA-58</sub>، ۸ ایزوله دارای سه ژن *bla*<sub>OXA-51</sub>، *bla*<sub>OXA-23</sub>، *bla*<sub>OXA-24</sub>، ۷ ایزوله دارای سه ژن *bla*<sub>OXA-51</sub>، *bla*<sub>OXA-23</sub>، *bla*<sub>OXA-51</sub>، ۴ ایزوله دارای هر سه ژن *bla*<sub>OXA-51</sub>، *bla*<sub>OXA-24</sub>، *bla*<sub>OXA-58</sub>، ۳ ایزوله هم دارای هر ۴ ژن *bla*<sub>OXA-51</sub>، *bla*<sub>OXA-23</sub>، *bla*<sub>OXA-24</sub>، *bla*<sub>OXA-58</sub> بودند. در مطالعه پیمانی و همکاران در تبریز به بررسی وجود این سه ژن در ۶۸ سویه های اسیتوباکتر بومانی پرداختند که تمامی ایزوله ها دارای ژن *bla*<sub>OXA-23</sub> بودند (۳۳) در حالی که ژن های *bla*<sub>OXA-24</sub> و *bla*<sub>OXA-58</sub> در مطالعه آن ها یافت نشد. در مطالعه یان و همکاران ژن *bla*<sub>OXA-58</sub> در سویه ای یافت نشد در حالی که در مطالعه دوگاس و همکاران در سال ۲۰۰۷، فراوانی ژن *bla*<sub>OXA-58</sub>، ۶۰٪ گزارش شد (۳۴) و (۳۵)؛ بنابراین بر پایه نتایج این مطالعه و سایر مطالعات دیگر از ایران و جهان سه ژن *bla*<sub>OXA-23</sub>، *bla*<sub>OXA-24</sub>، *bla*<sub>OXA-58</sub>

5. Mani Y, Mansour W, Lupo A, Saras E, Bouallègue O, Madec JY, et al. Spread of blaCTX-M-15-producing Enterobacteriaceae and OXA-23-producing *Acinetobacter baumannii* ST2 in Tunisian seafood. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62: pii: e00727-18.
6. Schuertz KF, Tuon FF, Palmeiro JK, Conte D, Telles JP, Trevisoli LE, et al. Bacteremia and meningitis caused by OXA-23-producing *Acinetobacter baumannii*—molecular characterization and susceptibility testing for alternative antibiotics. *Braz J Microbiol* 2018; pii: S1517-8382: 30731-1.
7. Goic-Barisic I, Hrenovic J, Kovacic A, Musi MŠ. Emergence of oxacillinases in environmental carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* associated with clinical isolates. *Microb Drug Resist* 2016; 22: 559-63.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 28th Informational Supplement M100, CLSI, 2018.
9. Brown S, Young HK, Amyes SG. Characterization of OXA-51, a novel class D carbapenemase found in genetically unrelated clinical strains of *Acinetobacter baumannii* from Argentina. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 15-23.
10. Feizabadi MM, Fathollahzadeh B, Taherikalani M, Rasoolinejad M, Sadeghifard N, Aligholi M, et al. Antimicrobial susceptibility patterns and distribution of bla OXA genes among *Acinetobacter* spp. isolated from patients at Tehran Hospitals. *Jpn J Infect Dis* 2008; 61: 274-8.
11. Cherkaoui, A., Emonet, S., Renzi, G., Schrenzel, J.: Characteristics of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated in Geneva during colonization or infection. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2015; 14: 1–7.
12. Wibberg D, Salto IP, Eikmeyer FG, Maus I, Winkler A, Nordmann P, et al. Complete genome sequencing of *Acinetobacter baumannii* str. K50 disclosed the large conjugative plasmid pK50a encoding the carbapenemase OXA-23 and the extended-spectrum – lactamase GES-11. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62: pii: e00212-18.
13. Pogue JM, Mann T, Barber KE, Kaye KS. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, surveillance and management. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11: 383–93.
14. Ruiz M, Marti S, Fernandez-Cuenca F, Pascual A, Vila J. High prevalence of carbapenem-hydrolysing oxacillinases in epidemiologically related and unrelated *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 1192-8.
15. Li J, Rayner CR, Nation RL, Owen RJ, Spelman D, Tan KE, et al. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2946-5290.
16. Bou GG, Cervero MA, Dominguez CQ. Characterization of a nosocomial outbreak caused by a multiresistant *Acinetobacter baumannii* strain with a carbapenem-hydrolyzing enzyme: high-level carbapenem resistance in *A. baumannii* is not due solely to the presence of beta-lactamases. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3299-330.
17. Kanj SS, Tayyar R, Shehab M, El-Hafi B, Rasheed SS, Kissoyan KA, et al. Increase of bla OXA-23-like in *Acinetobacter baumannii* at a tertiary care center in Lebanon between 2007 and 2013. *J Infect Dev Ctries* 2018; 12: 4S.
18. Da Silva GJ, Quinteira S, Bertolo E, Sousa JC, Gallego L, Duarte A, et al. Long-term dissemination of an OXA-40 carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* clone in the Iberian Peninsula. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 255-8.

19. Héritier C, Dubouix A, Poirel L, Marty N, Nordmann P. A nosocomial outbreak of *Acinetobacter baumannii* isolates expressing the carbapenem-hydrolysing oxacillinase OXA-58. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 115-8.
20. Jeon BC, Jeong SH, Bae IK, Kwon SB, Lee K, Young D, et al. Investigation of a nosocomial outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23-lactamase in Korea. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2241-5.
21. Hu YF, Hou CJ, Kuo CF, Wang NY, Wu AY, Leung CH, et al. Emergence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ST787 in clinical isolates from blood in a tertiary teaching hospital in Northern Taiwan. *Microbiol Immunol Infect* 2017; 50: 640-5.
22. Marqué S, Poirel L, Héritier C, Brisse S, Blasco MD, Filip R, et al. Regional occurrence of plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing oxacillinase OXA-58 in *Acinetobacter* spp. in Europe. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4885-8.
23. Naas T, Levy M, Hirschauer C, Marchandin H, Nordmann P. Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the carbapenemase OXA-23 in a tertiary care hospital of Papeete, French Polynesia. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4826-9.
24. Khosrishihi N, Sharifi M. Isolation of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) strains from patients and equipments of Intensive care units (ICUs) at Qazvin between 2005-2006. *Iran J Med Microbiol* 2007; 1: 33-8.
25. Hashemizadeh Z, Zargani A, Emami A, Rahimi M. *Acinetobacter* antibiotic resistance and frequency of ESBL-producing strains in ICU patients of Namazi Hospital (2008-2009). *J Qazvin Univ Med Sci* 2010; 14:47-53. [In Persian]
26. Higgins PG, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H. Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2009; 65: 233-8.
27. Sheng WH, Liao CH, Lauderdale TL, Ko WC, Chen YS, Liu JW, et al. A multicenter study of risk factors and outcome of hospitalized patients with infections due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e764-9.
28. Lin MF, Lan CY. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*: From bench to bedside. *World J Clin Cases* 2014; 2: 787-814.
29. Sohail M, Rashid A, Aslam B, Waseem M, Shahid M, Akram M, et al. Antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter* clinical isolates and emerging antibiogram trends for nosocomial infection management. *Rev Soc Bras Med Trop* 2016; 49: 300-4.
30. Lee SO, Kim NJ, Choi SH, Kim TH, Chung JW, Woo JH, et al. Risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a case-control study. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 224-8.
31. García-Quintanilla M, Pulido MR, Moreno-Martínez P, Martín-Peña R, López-Rojas R, Pachón J, et al. Activity of host antimicrobials against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* acquiring colistin resistance through loss of lipopolysaccharide. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 2972-5.
32. Ho PL, Ho AY, Chow KH, Cheng VC. Surveillance for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a lesson on definitions. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36: 469-71.
33. Peymani A, Higgins PG, Nahaei MR, Farajnia S, Seifert H. Characterisation and clonal dissemination of OXA-23-producing *Acinetobacter baumannii* in Tabriz, northwest Iran. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39: 526-8.
34. Zong Z, Lü X, Valenzuela JK, Partridge SR, Iredell J. An outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 carbapenemase in western China. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31: 50-4.

35. de Vegas ES, Nieves B, Ruiz M, Ruiz J, Vila J, María A, et al. Molecular epidemiology and characterization of resistance mechanisms to various antimicrobial agents in *Acinetobacter baumannii* isolated in Mérida, Venezuela. *Ann Transplant* 2007; 13: BR89-BR94.