



Determining the Prevalence and Sequencing of Carbapenem Resistance Genes in *Acinetobacter* Species Isolated from Clinical Specimens¹

Sara Atarieh[✉]

Department of Microbiology, Babol Branch, Islamic Azad University, Babol, Iran.
saraatarie@gmail.com

Majid Alipour[✉]

Department of Microbiology, Babol Branch, Islamic Azad University, Babol, Iran (**Corresponding author**). alipourmk@gmail.com

Abstract

Objective: Infection with *Acinetobacter* is one of the most important problems in hospitals. Therefore, the detection of these strains and the mechanisms of antibiotic resistance are important. The aim of this study is the molecularly identify and antibiotic resistance of *Acinetobacter*.

Materials and Methods: Phenotypic and molecular methods were used to identify antibiotic resistance with *bla*-NDM, *bla*-IMP, and *bla*-VIM genes, and they were sequenced. SPSS-21, chi-square test, and Fisher's exact test were used to analyze the data ($P < 0.05$).

Findings: In this study, 40 isolates of *Acinetobacter* species were collected. Most isolates were isolated from the intensive care unit (77.50%) and sputum samples (45%). There was a significant relationship between genus ($p = 0.004$), hospital departments ($p < 0.001$), and sample type ($p < 0.001$) with the prevalence of this bacterium. The highest antibiotic resistance was related to ceftazidime (97.50%). The *bla*-NDM genes were identified in 10 (25%), *bla*-IMP in 9 (22.5%), and *bla*-VIM in 1 (2.5%) samples. Sequencing results showed *Acinetobacter baumannii* IPK-9, a1, and PM193665.

Conclusion: Most of the infected samples were isolated from the intensive care unit and sputum. Most of the strains were also resistant to ceftazidime. Metallo-beta-lactamase-producing genes were also identified in *A. baumannii* isolates. Therefore, more care and consideration should be applied in prescribing antibiotics and choosing the most appropriate ones.

Keywords: Sequencing, Carbapenem, Resistance genes, *Acinetobacter*.

¹ Received: 2024/05/25 ; Revised: 2024/06/22 ; Accepted: 2024/08/05; Published online: 2024/10/03



تعیین شیوع و توالی‌یابی ژن‌های مقاومت به کاربپنم در گونه‌های اسیتوباکتر جدا شده از نمونه‌های کلینیکی^۲

سارا عطاریه^۱

گروه میکروب‌شناسی، واحد بابل، دانشگاه آزاد اسلامی، بابل، ایران. saraatarie@gmail.com

مجید علیپور^۲

گروه میکروب‌شناسی، واحد بابل، دانشگاه آزاد اسلامی، بابل، ایران (نویسنده مسئول). alipourmk@gmail.com

چکیده

هدف: عفونت با اسیتوباکتر یکی از مهم‌ترین مشکلات در بیمارستان‌ها است. بنابراین، تشخیص این سویه‌ها و مکانیسم‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی مهم می‌باشد. هدف این مطالعه شناسایی مولکولی و مقاومت آنتی‌بیوتیکی اسیتوباکتر است. **مواد و روش‌ها:** روش‌های فنوتیپی و مولکولی جهت شناسایی مقاومت آنتی‌بیوتیکی با ژن‌های *bla-IMP*، *bla-NDM* و *bla-VIM* استفاده شد و آنها توالی‌یابی شدند. برای تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS-۲۱، و آزمون مجذور کای و آزمون فیشر استفاده شد ($P < 0/05$).

یافته‌ها: در این مطالعه ۴۰ ایزوله گونه اسیتوباکتر جمع‌آوری شد. بیشترین ایزوله‌ها از بخش مراقبت‌های ویژه ($77/50\%$) و از نمونه‌های خلط (45%) جدا شدند. رابطه معنی‌داری بین جنس ($p = 0/004$)، بخش‌های بیمارستان ($p < 0/001$) و نوع نمونه ($p < 0/001$) با شیوع این باکتری بود. بیشترین مقاومت آنتی‌بیوتیکی مربوطه به سفنازیدیم ($97/50\%$) بود. ژن‌های *bla-NDM* در ۱۰ (25%)، *bla-IMP* در ۹ ($22/5\%$)، و *bla-NDM* در ۱ ($2/5\%$) نمونه شناسایی شدند. نتایج توالی‌یابی، اسیتوباکتر بومانی IPK-9، a1 و PM193665 را نشان داد.

نتیجه‌گیری: بیشترین نمونه‌های آلوده از بخش مراقبت‌های ویژه و خلط جدا شدند. بیشتر سویه‌ها نیز به سفنازیدیم مقاوم بودند. ژن‌های تولیدکننده متالوبتالاکتاماز نیز در ایزوله‌های اسیتوباکتر بومانی شناسایی شدند. لذا، در تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها و انتخاب مناسب‌ترین آنها می‌بایست دقت و بررسی بیشتری را بکار گرفت.

کلیدواژه‌ها: توالی‌یابی، ژن‌های مقاومت، کاربپنم، اسیتوباکتر.

^۲ تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۳/۰۵ ؛ تاریخ اصلاح: ۱۴۰۳/۰۴/۰۲ ؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۵/۱۵ ؛ تاریخ انتشار آنلاین: ۱۴۰۳/۰۷/۱۲



۱. مقدمه

اسیتوباکتر بومانی یک باکتری بیماری‌زای فرصت‌طلب است که گروه‌های مختلفی از بیماران، به ویژه بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه را تحت تأثیر قرار می‌دهد. این باکتری از عفونت‌های مختلف بیمارستانی مانند عفونت خون، ریه، پوست و دستگاه ادراری، اندوکاردیت، مننژیت و زخم جدا شده است (۱). از ریسک فاکتورهای متعدد مستعدکننده عفونت با این باکتری می‌توان به بستری طولانی مدت در بیمارستان، نقض ایمنی، اعمال جراحی، تماس طولانی با بیماران کلونیزه شده با این باکتری، سوختگی، کهولت سن، مصرف عوامل آنتی‌باکتریال وسیع الطیف و وجود وسایل تهاجمی مثل کاتتر اشاره کرد (۲). درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری به طور معمول شامل استفاده از بتالاکتام‌ها و فلوروکینولون‌ها می‌باشد که در سال‌های گذشته افزایش استفاده از این آنتی‌بیوتیک‌ها منجر به ظهور سویه‌های مقاوم شده است (۳). ایزوله‌های بالینی مقاوم به چند دارو Multiple drug resistance (MDR) مرتبط با گونه‌های اسیتوباکتر در طول دهه‌های گذشته به طور فزاینده‌ای گزارش شده که تقریباً به طور قطع به دلیل استفاده گسترده از عوامل ضد میکروبی قوی طیف گسترده در بیمارستان‌های سراسر جهان است (۴).

مطالعه‌ای در چین نشان داد که عوامل خطر برای عفونت‌های حاصل از اسیتوباکتر بومانی با مقاومت دارویی گسترده شامل اقامت در بخش مراقبت‌های ویژه به مدت ۱ تا ۷ روز و بیشتر از ۷ روز، هیپوپروتئینمی، استفاده از گلوکوکورتیکوئید، کاتتریزاسیون ادراری، تهویه مکانیکی، دیابت شیرین، استفاده از کاربپنم و استفاده از مهارکننده بتالاکتاماز است (۵). در اتیوپی، شیوع کلی ایزوله‌های اسیتوباکتر بومانی در میان بیماران مشکوک به عفونت بیمارستانی ۱۱/۵٪ بود. همه ایزوله‌های اسیتوباکتر بومانی در برابر سفپیم و پیراسیلین مقاوم بودند. بستری طولانی مدت در بیمارستان و استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها از عوامل تعیین‌کننده مهم عفونت بیمارستانی ناشی از اسیتوباکتر بومانی بودند (۶). همچنین مطالعه دیگری در چین نشان داد که، میزان کلی مرگ‌ومیر حاصل از عفونت با اسیتوباکتر بومانی با مقاومت دارویی گسترده ۳۸/۹٪ بود (۷). در مطالعه‌ای در هند، سویه‌های اسیتوباکتر بومانی که به ایمپی‌نم، مروپنم و دوریپنم مقاوم بودند، به ترتیب ۱۰۰٪، ۶۰٪ و ۲۰٪ برای ژن *Curli-specific gene A (csqA)* مثبت بودند (۸).

در ایران، بیشترین و کمترین میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی اسیتوباکتر بومانی، به ترتیب نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های پیراسیلین (۹۹٪) و کولیستین (۷٪) گزارش شد. از بین ۱۰۰ ایزوله آسیتوباکتر بومانی، ۹۷ ایزوله مقاوم به کاربپنم‌ها بودند. از میان سویه‌های مقاوم به کاربپنم فقط ۲ (۲/۰۶٪) ایزوله دارای ژن β -lactamase- Imipenem (*bla*-IMP) بودند، در حالی که هیچ‌کدام از این ایزوله‌ها حامل ژن *Sao Paulo metallo-beta-lactamase (SPM)* نبودند (۹). در پژوهشی دیگر در ایران، بستری شدن در بخش‌های مراقبت‌های ویژه و مقاومت به کاربپنم‌ها به عنوان یک عامل خطر مهم برای مرگ بیمارانی که با اسیتوباکتر بومانی عفونی شده بودند، گزارش شد (۱۰). همچنین در پژوهشی دیگر، از ۲۵۸۳ بیمار، ۱۴۸ نمونه زخم جدا شد. بیشترین میزان مقاومت دارویی به طیف وسیعی از آنتی‌بیوتیک‌ها مربوط به اسیتوباکتر بومانی بود (۱۱). در ایران همچنین نیز گزارش داده شد که از ۱۵۰۲ نمونه بالینی باسیل گرم منفی، ۶/۳۰٪ به عنوان اسیتوباکتر بومانی شناسایی شدند. ۸۰٪ از ایزوله‌ها دارای ژن مقاومت به حداقل یک ژن مقاومت آنتی‌بیوتیکی بودند. ژن‌های کاربپنمازی، *bla*-IMP، *bla*-Klebsiella pneumoniae (KPC)، (۲۰٪)، *bla*- Verona imipenemase- β -lactamase (VIM)، (۳۵٪)



bla-New Delhi metallo beta (NDM) و *bla*-Oxacillinase (OXA)-48 (۱۵٪) carbapenemase lactamase (۱۰٪) در میان سویه‌های مقاوم شناسایی شدند (۱۲).

در مجموع باید گفت، عفونت با اسیتوباکتر یکی از مهم‌ترین مشکلات در بیمارستان‌ها به‌شمار می‌آید که باعث افزایش هزینه درمان و مرگ و میر می‌شود. بنابراین، شناسایی منبع میکروارگانیسم، تشخیص سویه‌ها و مکانیسم‌های مختلف مقاومت توسط سویه‌های گوناگون، مهم و قابل توجه است. در این رابطه نقش و اهمیت اسیتوباکتر بومانی با عفونت‌های انسانی ثابت شده است. از طرف دیگر، بررسی دوره‌ای یک نوع عفونت طی زمان‌های معین و در مکانی خاص، و ارائه نتایج این امکان را به مسئولان بهداشتی خواهد داد که پیش‌بینی‌ها و مدیریت‌های لازم را جهت کنترل، کاهش و درمان عفونت مهیاء کنند. با توجه به موارد ذکر شده، مطالعه و تحقیق در مورد این باکتری ضروری به‌نظر می‌رسد. در این راستا، هدف پژوهش حاضر بررسی مقاومت‌های دارویی اسیتوباکتر بومانی با روش‌های آنتی بیوگرام معمول در آزمایشگاه و تعیین سویه‌های ایجادکننده عفونت بیمارستانی به منظور ردیابی و ارزیابی سویه‌های منتشر شده در بیمارستان و تعیین شیوع ژن‌های مقاومت به کارباپنم در گونه‌های اسیتوباکتر جدا شده از نمونه‌های کلینیکی بیماران، در شهر بابل است.

۲. مواد و روش‌ها

۲-۱. طراحی مطالعه

این مطالعه مقطعی در بازه زمانی فروردین الی اسفند ۱۴۰۰ روی ۴۰ سویه اسیتوباکتر به دست آمده از بیماران بستری در بیمارستان آموزشی - درمانی آیت‌الله روحانی شهرستان بابل انجام شده است.^۳ جامعه آماری مورد مطالعه، بیماران بستری شده در بیمارستان در سال ۱۴۰۰ بودند که تشخیص ابتلا به عفونت اسیتوباکتر (با استفاده از تست‌های میکروبی و بیوشیمیایی) در آنها قطعی بود. معیارهای ورود به مطالعه شامل بستری در بیمارستان در سال ۱۴۰۰، ابتلا به عفونت اسیتوباکتر، در دسترس بودن پرونده بیمار، وجود اطلاعات کافی در پرونده، انجام کشت میکروبی و آنتی بیوگرام برای نمونه‌های متعلق به بیماران مورد مطالعه بود. همچنین عدم امکان تکمیل اطلاعات به علل مختلف مانند عدم انجام آزمایش آنتی بیوگرام و یا عدم دسترسی به نتایج آزمایش‌های بیمار، به عنوان معیارهای خروج از مطالعه در نظر گرفته شدند (۱۱-۱۳).

۲-۲. نمونه‌برداری

این مطالعه به روش سرشماری انجام شده و طی آن همه بیماران بستری در بیمارستان‌های آموزشی بابل در سال ۱۴۰۰ با تشخیص قطعی ابتلا به عفونت اسیتوباکتر، مورد بررسی قرار گرفتند. با مراجعه پژوهشگر به واحد مدارک پزشکی، پرونده تمامی بیمارانی که در طی سال ۱۴۰۰ در این بیمارستان بستری شده و در نمونه‌های آنها اسیتوباکتر رشد کرده بود، مورد بررسی قرار گرفتند و حساسیت میکروبی سویه‌های جدا شده به همراه اطلاعات دموگرافیک و پزشکی بیماران، از پرونده استخراج و در فرم ویژه‌ای که به همین منظور طراحی شده بود، ثبت گردید. همچنین، در صورت وجود نقص در پرونده و علم وجود اطلاعات مربوط به سوش باکتری و یا نتایج آزمایش آنتی بیوگرام، با مراجعه به آزمایشگاه و یا تماس با خانواده بیمار، نسبت به تکمیل آن اقدام شد و در صورت عدم موفقیت در اخذ اطلاعات، پرونده مورد نظر از مطالعه خارج شد (۱۳).

۲-۳. تعیین مقاومت آنتی بیوتیکی و تشخیص مولکولی



روش‌های فنوتایپی انتشار از دیسک آنتی بیوتیک (پادتن، ایران) در تعیین مقاومت آنتی بیوتیکی مطابق با دستورالعمل Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) روی گونه‌های اسیتوباکتر انجام شد، پس از مشخص شدن سویه‌های مقاوم از نظر فنوتیپی (۱۴)، برای تشخیص و تمایز ژن‌های متالوبتالاکتاماز (کارباپنماز)، روش مولکولی polymerase chain reaction (PCR) با استفاده از پرایمرهای اختصاصی ژن‌های *bla-NDM*، *bla-IMP* و *bla-VIM* استفاده گردید. برای بررسی محصولات PCR از الکتروفورز در ژل آگاروز ۱/۵٪ استفاده شد. در نهایت ژل‌ها با استفاده از پردازش با نور Ultraviolet (UV) از جهت وجود ژن‌های بتالاکتاماز مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند (۱۶-۱۷).

جدول ۱ - دستورالعمل روش مولکولی PCR جهت شناسایی نمونه‌های اسیتوباکتر

ژن	پرایمر (رفت و برگشت)	اندازه (Base) (Pair (bp))	مراحل PCR
<i>bla-NDM</i>	F=5'-GGTTTGGCGATCTGGTTTTC-3' R=5'-CGGAATGGCTCATCACGATC-3'	۶۲۱	انکوباسیون اولیه: ۹۵ درجه سانتیگراد و ۲ دقیقه، دناتوراسیون: ۹۴ درجه سانتیگراد و ۳۰ ثانیه، اتصال: ۵۲ درجه سانتیگراد و ۴۰ ثانیه، طول‌سازی: ۷۲ درجه سانتیگراد و ۵۰ ثانیه، طول‌سازی نهایی: ۷۲ درجه سانتیگراد و ۵ دقیقه (۴۰ سیکل)
<i>bla-IMP</i>	F=5'-GGAATA GAG TGGCTTAAYTC-3' R=5'TCGGTT TAAYAAAACAAC CACC-3'	۲۳۵	انکوباسیون اولیه: ۹۵ درجه سانتیگراد و ۳ دقیقه، دناتوراسیون: ۹۵ درجه سانتیگراد و ۵۰ ثانیه، اتصال: ۵۵ درجه سانتیگراد و ۴۰ ثانیه، طول‌سازی: ۷۲ درجه سانتیگراد و ۵۰ ثانیه، طول‌سازی نهایی: ۷۲ درجه سانتیگراد و ۲ دقیقه (۳۵ سیکل)
<i>bla-VIM</i>	F=5'- GATGGTGTGTTGGTCGCATA-3' R=5' CGAATGCGCAGCACCAG-3'	۳۹۰	انکوباسیون اولیه: ۹۵ درجه سانتیگراد و ۳ دقیقه، دناتوراسیون: ۹۵ درجه سانتیگراد و ۵۰ ثانیه، اتصال: ۵۵ درجه سانتیگراد و ۴۰ ثانیه، طول‌سازی: ۷۲ درجه



سانتیگراد و ۵۰ ثانیه، طولی سازی نهایی: ۷۲ درجه سانتیگراد و ۲ دقیقه (۳۵ سیکل)			
--	--	--	--

برای تأیید باندهای ایجاد شده، محصول PCR سکانس گردید. توالی به دست آمده با توالی‌های موجود در بانک ژنی هم‌تراز یا Blast گردید. بدین صورت که، توالی‌ها با استفاده از آنالیز توالی^۴ تعیین و آنالیز آنها از طریق مقایسه آنها با توالی ژن اسیتوباکتر بومانی ارائه شده توسط (GeneBank)^۵ با استفاده از الگوریتم^۶ (BLASTn) انجام شد (۱۷).

۲-۴. روش تحلیل آماری

داده‌های مطالعه با استفاده از نرم افزار (SPSS) Statistical package for the social sciences نسخه ۲۱ (version 21, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون مجذور کای X^2 و آزمون دقیق فیشر Fisher exact test در سطح معناداری ۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شد.

۳. نتایج

۱-۳. نتایج شناسایی گونه اسیتوباکتر

در این مطالعه ۴۰ ایزوله گونه اسیتوباکتر جمع‌آوری شد. ۱۹ ایزوله (۴۷/۵۰٪) از زنان و ۲۱ ایزوله (۵۲/۵۰٪) از میان مردان جداسازی شدند (میانگین سنی: ۲۰/۱۹ ± ۳۵/۵۰ سال). بیشترین ایزوله از بخش مراقبت‌های ویژه (۷۷/۵۰٪) و از نمونه‌های مرتبط با خلط (۴۵٪) جدا شدند. کمترین میزان نیز مرتبط با بخش آزمایشگاه (بیمار سرپایی)، مغز و اعصاب، تنفس و قلب (هر کدام ۲/۵۰٪) و از مایع پلورال (۲/۵۰٪) بود. بیماران مراجعه‌کننده از شهر (۵۷/۵٪) نسبت به روستا (۴۲/۵۰٪) از فراوانی بالاتری برخوردار بودند. رابطه معنی‌داری نیز بین جنس بیماران ($p = ۰/۰۰۴$)، بخش‌های مختلف بیمارستان ($p < ۰/۰۰۱$) و نوع نمونه ($p < ۰/۰۰۱$) با شیوع اسیتوباکتر وجود داشت، اما بین محل زندگی بیماران و شیوع باکتری، رابطه معنی‌داری مشاهده نشد ($p = ۰/۰۹$) (جدول ۲).

جدول ۲ - فراوانی گونه‌های اسیتوباکتر و ارتباط آن به تفکیک بخش‌های بیمارستانی، نوع نمونه و محل زندگی بیماران مورد مطالعه

بخش‌های بیمارستان	تعداد سویه‌ها (%)	p-value
بخش مراقبت‌های ویژه	۳۱ (۷۷/۵۰)	$p < ۰/۰۰۱$
اورژانس	۳ (۷/۵۰)	
آزمایشگاه	۱ (۲/۵۰)	
مغز و اعصاب	۱ (۲/۵۰)	

^۴ Gene Faravaran, Iran

^۵ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank>

^۶ <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov>

	تنفس	۱ (۲/۵۰)
	قلب	۱ (۲/۵۰)
	کل	۴۰
$p < 0.001$	نوع نمونه‌ها	تعداد سویه‌ها (%)
	ادرار	۱۵ (۳۷/۵۰)
	زخم	۶ (۱۵)
	مایع پلورال	۱ (۲/۵۰)
	خلط	۱۸ (۴۵)
	کل	۴۰
$p = 0.090$	محل زندگی	تعداد سویه‌ها (%)
	شهر	۲۳ (۵۷/۵۰)
	روستا	۱۷ (۴۲/۵۰)

۲-۳. نتایج تست آنتی بیوتیکی

بیشترین و کمترین مقاومت آنتی بیوتیکی ۴۰ ایزوله اسیتوباکتر به ترتیب مربوط به سفنازیدیم (۹۷/۵۰٪) از خانواده بتالاکتام‌ها و کمترین مقاومت نیز مربوط به خانواده بتالاکتام‌ها، پیراسیلین-تازوباکتام (۲۰٪) بودند. تمامی نمونه‌ها (۱۰۰٪) به کولیسیتین از خانواده پلی پتیدها حساس بودند (جدول ۳).

جدول ۳- مقاومت (%) ایزوله‌های اسیتوباکتر به آنتی بیوتیک‌های مورد استفاده در این مطالعه

رده آنتی بیوتیکی	نوع آنتی بیوتیک	تعداد سویه‌های مقاوم (%)	تعداد سویه‌های حد واسط (%)	تعداد سویه‌های حساس (%)
پلی پتیدها	کولیسیتین (۱۰ میکروگرم)	-	-	۴۰ (۱۰۰)
آمینوگلیکوزید	آمیکاسین (۳۰ میکروگرم)	۳۳ (۸۲/۵۰)	-	۷ (۱۷/۵۰)
کینولون	سپروفلوکساسین (۵ میکروگرم)	۳۸ (۹۵)	-	۲ (۵)
بتالاکتام	پیراسیلین (۱۰۰ میکروگرم)- تازوباکتام (۱۰ میکروگرم)	۸ (۲۰)	-	۳۲ (۸۰)
	سفنازیدیم (۵ میکروگرم)	۳۹ (۹۷/۵۰)	-	۱ (۲/۵۰)
	مروپنم (۱۰ میکروگرم)	۳۳ (۸۲/۵۰)	-	۷ (۱۷/۵۰)

سفتریاکسون (۳۰ میکروگرم)	۳۶ (۹۰)	-	۴ (۱۰)
--------------------------	---------	---	--------

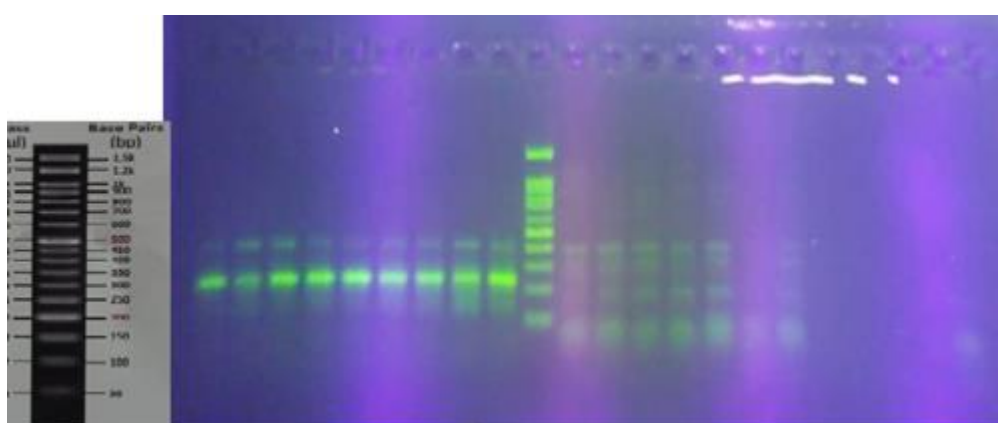
۳-۳. نتایج PCR ژن‌های عامل مقاومت آنتی بیوتیکی

ژن‌های *bla*-NDM در ۱۰ نمونه (۲۵٪) شناسایی شدند. ارتباط معنی‌داری بین سن ($p=0/003$)، نوع نمونه ($p=0/003$) و بخش‌های بیمارستان ($p=0/02$) با حضور این ژن وجود داشت. ارتباط معنی‌داری نیز بین جنس ($p=0/085$) با حضور این ژن مشاهده نشد (شکل ۱).



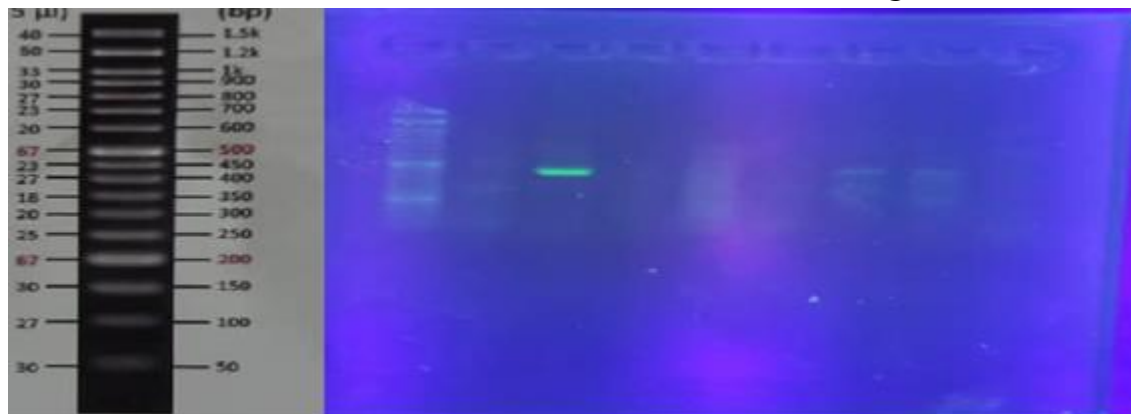
شکل ۱- الکتروفورز ژن *bla*-NDM روی ژل (خطکش ۵۰ bp، طول باند ۶۲۱ bp)

ژن‌های *bla*-IMP در ۹ نمونه (۲۲/۵٪) شناسایی شدند. ارتباط معنی‌داری بین سن ($p=0/090$)، جنس ($p=0/085$)، بخش‌های بیمارستان ($p=0/060$) و نوع نمونه ($p=0/09$) با حضور این ژن مشاهده نشد (شکل ۲).



شکل ۲- الکتروفورز ژن *bla*-IMP روی ژل (خطکش ۵۰ bp، طول باند ۲۳۵ bp)

ژن های *bla-VIM* در ۱ نمونه (۲/۵٪) شناسایی شدند. ارتباط معنی داری بین سن ($p=0/50$)، جنس ($p=0/50$)، بخش های بیمارستان ($p=0/09$) و نوع نمونه ($p=0/25$) با حضور این ژن مشاهده نشد (شکل ۳).



شکل ۳- الکتروفورز ژن *bla-VIM* روی ژل (۵۰ bp، طول باند ۳۹۰ bp)

۳-۴. نتایج توالی یابی جنس اسیتوباکتر

نتایج توالی یابی اسیتوباکتر حامل ژن *bla-NDM-42*، اسیتوباکتر بومانی IPK-9 را نشان داد که سویه خاصی از باکتری اسیتوباکتر بومانی و از علل اصلی عفونت های بیمارستانی است. این سویه حامل ژن *bla-NDM-42* (زیرگروه B1 متالوبتالاکتاماز) بود. زیرگروه B1 متالوبتالاکتاماز، گروهی از آنزیم های باکتریایی است که آنتی بیوتیک های بتالاکتام، از جمله پنی سیلین ها، سفالوسپورین ها و کارباپنم ها را با استفاده از یون روی به عنوان کوفاکتور، هیدرولیز می کند. این آنزیم ها از علل مهم مقاومت آنتی بیوتیکی، به ویژه در برابر کارباپنم ها هستند که آخرین رده آنتی بیوتیک ها محسوب می شوند (شکل ۴).

Acinetobacter baumannii IPK-9 blaNDM gene for subclass B1 metallo-beta-lactamase NDM-42, complete CDS
Sequence ID: [gij2245353882|NG_080783.1](#) Length: 933 Number of Matches: 1

Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
967 bits (1072)	0.0	567/577 (98%)	8/577 (1%)	Plus/Plus
Query 18	GGCAGCACATTGTTCTATC-CGAC-TGCCGGGTT-CGGGGCAGTCGCTTCCAACGGTTTG	74		
Sbjct 196	GGCAGCACACT-TCCTATCTCGACATGCCGGGTTTCGGGGCAGTCGCTTCCAACGGTTTG	254		
Query 75	-TCGTCAAGGA-GGCGCCGCGTGCTGGTGGTCGATACCGCTTGGACCGATGACAGACC	132		
Sbjct 255	ATCGTCAGGGATGGCGCCGCGTGCTGGTGGTCGATACCGCTTGGACCGATGACAGACC	314		
Query 133	GCCAG-TCCTCAACTGGATCAAGCAGGAGATCAACCTGCCGGTGGCGCTGGCGGTGGTG	191		
Sbjct 315	GCCAGATCCTCAACTGGATCAAGCAGGAGATCAACCTGCCGGTGGCGCTGGCGGTGGTG	374		
Query 192	ACTCACGCGCATCAGGACAAGATGGCGGATGGACGCGCTGCATGCGCGGGGATTGCG	251		
Sbjct 375	ACTCACGCGCATCAGGACAAGATGGCGGATGGACGCGCTGCATGCGCGGGGATTGCG	434		
Query 252	ACTTATGCCAATGCGTTGTGCAACCAAGCTTGCCCGCA-GAGGGGATGGTTGCGGCGCAA	310		
Sbjct 435	ACTTATGCCAATGCGTTGTGCAACCAAGCTTGCCCGCAAGAGGGGATGGTTGCGGCGCAA	494		
Query 311	CACAGCCTGACTTTGCGCCCAATGGCTGGGTGGAACAGCAACCGGCCCAACTTTGGC	370		
Sbjct 495	CACAGCCTGACTTTGCGCCCAATGGCTGGGTGGAACAGCAACCGGCCCAACTTTGGC	554		
Query 371	CCGCTCAAGGTATTTACCCCGGCCCGGCCACACCAAGTGAATATCACCGTTGGGATC	430		
Sbjct 555	CCGCTCAAGGTATTTACCCCGGCCCGGCCACACCAAGTGAATATCACCGTTGGGATC	614		
Query 431	GACGGCACCGACATCGCTTTTGGTGGCTGCCTGATCAAGGACAGCAAGGCCAAGTCGCTC	490		
Sbjct 615	GACGGCACCGACATCGCTTTTGGTGGCTGCCTGATCAAGGACAGCAAGGCCAAGTCGCTC	674		
Query 491	GGCAATCTCGGTGATGCCGACTGAGCACTACGCCGCTGAGCGCGCGGTTTGGTGGC	550		
Sbjct 675	GGCAATCTCGGTGATGCCGACTGAGCACTACGCCGCTGAGCGCGCGGTTTGGTGGC	734		
Query 551	GCGTTCCCAAGGCCAGCATGATCGTGATGAGCCATT	587		
Sbjct 735	GCGTTCCCAAGGCCAGCATGATCGTGATGAGCCATT	771		

شکل ۴- نتایج توالی یابی اسیتوباکتر حامل ژن *bla-NDM-42*



نتایج توالی‌یابی نمونه حامل ژن *bla-IMP*، اسیتوباکتر بومانی a1 را نشان داد. جدایه a1 اسیتوباکتر بومانی در برابر چندین آنتی‌بیوتیک مورد استفاده درمانی مقاوم بود. این باکتری حامل ژن *bla-IMP-1* است (شکل ۵).

Acinetobacter baumannii strain a1 metallo-beta-lactamase IMP-1 (blaIMP-1) gene, partial cds
Sequence ID: [gi|568603932|KF723585.1](#) Length: 498 Number of Matches: 2

Range 1: 191 to 378 GenBank Graphics					▼ Next Match ▲ Previous Match	
Score	Expect	Identities	Gaps	Strand		
298 bits(330)	3e-76	181/188(96%)	4/188(2%)	Plus/Plus		
Query 26	TAACAATTGAA-TGCT-AAAAAAGACGGCAAGGTTCAAGCTACAAATC--TTTAGCGGAG			81		
Sbjct 191	TAACAAATGAAC TGCTTAAAAAAGACGGCAAGGTTCAAGCTACAAATTCATTTAGCGGAG			250		
Query 82	TTAACTATTGGCTAGTTAAAAATAAAATTGAAGTTTTTTATCCAGGCCCGGGACACACTC			141		
Sbjct 251	TTAACTATTGGCTAGTTAAAAATAAAATTGAAGTTTTTTATCCAGGCCCGGGACACACTC			310		
Query 142	CAGATAACGTAAGTGGTTTGGCTGCCTGAAAGGAAAAATATTATTCGGTGGTTGTTTTATTA			201		
Sbjct 311	CAGATAACGTAAGTGGTTTGGCTGCCTGAAAGGAAAAATATTATTCGGTGGTTGTTTTATTA			370		
Query 202	AACCGAAC	209				
Sbjct 371	AACCGTAC	378				

شکل ۵- نتایج توالی‌یابی اسیتوباکتر حامل ژن *bla-IPM*

نتایج توالی‌یابی نمونه حامل ژن *bla-VIM* نشان‌دهنده گونه اسیتوباکتر بومانی PM193665 بود. این گونه از اسیتوباکتر بومانی عامل شناخته‌شده عفونت‌هایی مانند عفونت‌های ریه، خون و زخم است (شکل ۶).

Acinetobacter baumannii strain PM193665 chromosome, complete genome

Sequence ID: [gi|1836078174|CP050415.1](#) Length: 3948262 Number of Matches: 1

Range 1: 3330900 to 3331036 GenBank Graphics					▼ Next Match ▲ Previous Match	
Score	Expect	Identities	Gaps	Strand		
209 bits(231)	4e-49	130/137(95%)	2/137(1%)	Plus/Minus		
Query 202	GACTTTTTATTTACCGTTCC-GCATTGGAGAA-TATTAAGGAGAGTGTTAATCGAAA			259		
Sbjct 3331036	GAGTTTTTATTTACCGTTCCCGCATCTGGAGAAATATTAATGAGAGTGTTTCATCGAAA			3330977		
Query 260	GAATGCTGCTGAATGGCAATATCATATTGACGGCGTAACCACTGGGAAAGACGGTCA			319		
Sbjct 3330976	GAATGCTGCTGAATGGCAATATCATATTGACGGCGTAACCACTGGGAAAGACGGTCA			3330917		
Query 320	TAATCATCTGGTGCTGC	336				
Sbjct 3330916	TAATCATCTGGTGCTGC	3330900				

شکل ۶- نتایج توالی‌یابی اسیتوباکتر حامل ژن *bla-VIM*



۴. بحث

در این تحقیق شیوع گونه‌های اسیتوباکتر در بیماران و توالی‌یابی ژن‌های تولیدکننده کارباپنمازها بررسی شد. گونه اسیتوباکتر (۴۰ ایزوله) از نمونه‌های بالینی شامل ادرار (۳۷/۵۰٪)، زخم (۱۵٪)، مایع پلورال (۲/۵۰٪) و خلط (۴۵٪) جدا شدند. بیشتر نمونه‌های عفونی به ترتیب از بخش‌های مراقبت‌های ویژه (۷۷/۵۰٪)، اورژانس (۷/۵۰٪)، آزمایشگاه، مغز و اعصاب و تنفسی (هر کدام ۲/۵۰٪) بودند. گونه‌های اسیتوباکتر باعث عفونت‌های مختلف از جمله باکتری، عفونت‌های تنفسی و عفونت‌های دستگاه ادراری می‌شوند. این باکتری در درجه اول به افراد دارای نقص ایمنی و همچنین افراد بستری، به خصوص در بخش مراقبت‌های ویژه که از بیماری‌های زمینه‌ای مانند دیابت یا انسداد مزمن ریوی رنج می‌برند، حمله می‌کنند، بنابراین، شیوع باکتری‌ها در نمونه‌های ادرار و نمونه‌های مرتبط با دستگاه تنفسی، به میزان بالا وجود دارد (۱۹، ۱۸). بیماران در بخش مراقبت‌های ویژه، سیستم ایمنی ضعیف‌تری دارند و مقاومت به آنتی بیوتیک، انتقال بیماران از بخش‌های دیگر و اجرای لوله‌گذاری ممکن است موجب شیوع بالای عفونت در این بخش شود. از سوی دیگر، ماهیت بیمار و مدت زمان مهاجم، طول مدت بستری، مدت اقامت در بیمارستان، عوامل دیگر خطر مرتبط با میزان عفونت در بیماران می‌باشند (۲۱، ۲۰). از سوی دیگر، مقاومت آنتی بیوتیک با شیوع بالا در مطالعه حاضر مشاهده شد. سویه‌های جدا شده به ترتیب به سفتازیدیم (۹۷/۵۰٪)، سیپروفلوکساسین (۹۵٪)، سفتریاکسون (۹۰٪)، آمیکاسین و مروپنم (هر کدام ۸۲/۵۰٪) و پپراسیلین-تازوباکتام (۲۰٪) مقاوم بودند. آنتی بیوتیک‌های کارباپنم (مانند مروپنم) یک کلاس قوی از آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام هستند. آنها علیه تعدادی از باکتری‌های بیماری‌زای گرم مثبت و گرم منفی از جمله اسیتوباکتر موثر هستند، اما مقاومت به مروپنم در مطالعه حاضر با شیوع بالا (۸۲/۵۰٪) دید شد (۲۲). باکتری‌های مقاوم به درمان آنتی بیوتیکی، یک تهدید حیاتی برای سلامت انسان هستند و گسترش قابل توجهی در بسیاری از کشورها پیدا کرده‌اند. انتقال ژن‌های تولیدکننده عامل مقاومت آنتی بیوتیکی که در سویه‌های مختلف یافت می‌شود، از علل مهم مقاومت آنتی بیوتیک می‌باشند که از سراسر دنیا گزارش شده‌اند (۲۳). با توجه به اینکه مقاومت به کارباپنم‌ها با مرگ و میر قابل توجهی همراه است، آگاهی از میزان شیوع مقاومت آنتی بیوتیکی، علاوه بر جنبه کنترل مرگ و میر ناشی از آن، از نظر اقتصادی نیز قابل توجه است (۲۴). بروز مقاومت آنتی بیوتیکی نسبت به سفالوسپورین‌ها و کارباپنم‌ها، به دلیل دریافت پلاسمیدهای حامل ژن‌های کدکننده مقاومت دارویی از باکتری‌های دیگر، مانند پلاسمیدهای حامل ژن‌های کدکننده آنزیم‌های بتالاکتاماز وسیع الطیف، آنزیم متالوبتالاکتامازی و کارباپنمازی می‌باشد. در پژوهش حاضر نیز مقاومت آنتی بیوتیک نسبت به سفالوسپورین‌ها مانند سفتازیدیم (۹۷/۵۰٪) و سفتریاکسون (۹۰٪)، کارباپنم‌ها مانند مروپنم (۸۲/۵۰٪) و پنی‌سیلین‌ها مانند پپراسیلین به همراه تازوباکتام (۲۰٪)، جهت مهار کردن عملکرد بتالاکتاماز باکتریایی دیده شد (۲۵، ۲۶). در این مطالعه ژن‌های تولیدکننده کارباپنماز شامل *bla-NDM* (۲۵٪)، *bla-IMP* (۲۲/۵۰٪) و *bla-NDM* (۲/۵۰٪) نیز از نمونه‌ها جدا شدند. توالی‌یابی سویه‌های اسیتوباکتر نشان داد که سویه حامل ژن *bla-NDM-42*، اسیتوباکتر بومانی *IPK-9*، نمونه حامل ژن *bla-IMP*، اسیتوباکتر بومانی *a1* و نمونه حامل ژن *bla-VIM*، نشان‌دهنده اسیتوباکتر بومانی *PM193665* بود. این مطلب نشان‌دهنده این موضوع مهم است که این باکتری مقاوم به آنتی بیوتیک بیماری‌زای فرصت‌طلب، باعث عفونت‌های بیمارستانی می‌شود؛ زیرا بین بیماران بخش‌های مختلف بیمارستان، از طریق کاتتر، زخم‌های پوستی و اتصال به لوازم بیمارستان در حال نقل و انتقال بین افراد است (۲۷).

نتایج پژوهش سلمان حرمتی و همکاران (۲۰۲۴) نشان داد همه ایزوله‌های اسیتوباکتر بومانی (۲۵ ایزوله) به سفتازیدیم حساس بودند. همچنین ۲۰٪ ایزوله‌ها به ایمپنم مقاوم و ۱۲٪ نیز دارای *bla-NDM* بودند (۲۸). در مطالعه سیدی ابهری



(۲۰۲۱) بیشترین مقاومت به ترتیب نسبت به آنتی بیوتیک سیپروفلوکسازین (۱۰۰٪) مشاهده شد. ایزوله‌های اسیتوباکتر به آنتی‌بیوتیک ایمپنم (۹۳/۹٪) نیز مقاوم بودند. ژن *bla-VIM* دارای بیشترین فراوانی (۹۴/۹٪) بود، اما *bla-IMP* در هیچ کدام از ایزوله‌ها یافت نشد (۲۹). در پژوهش بیرانوند و همکاران (۲۰۲۱)، از ۶۴ جدایه شناسایی شده به وسیله آزمون‌های بیوشیمیایی، ۲۸ مورد (۷۵/۴۳٪) به عنوان اسیتوباکتر بومانی شناسایی شد. ۳/۹۳٪ از سویه‌ها مقاومت به کاربامپنم‌ها و ۶/۲۶٪ به کلیستین سولفات و انواع آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم بودند (۳۰). بنابراین، باکتری‌های تولیدکننده بتالاکتامازها با سرعت گسترش می‌یابند و شیوع آنها نیز بالا است. این ژن‌ها از گونه‌های مختلف باکتری‌های گرم منفی به گونه‌های دیگر قابل انتقال هستند. این ژن‌ها بین ایزوله‌ها و محیط نیز منتشر می‌شوند. مکانیزم‌های مختلف انتقال ژن مانند انتقال ژن افقی (از جمله پلاسمید و عناصر قابل انتقال) می‌تواند سبب ظهور و انتقال ژن‌های بتالاکتاماز در میان گونه‌های مختلف باکتری شود (۳۱). طبق مطالعه محمدی و همکاران (۲۰۲۰)، بیشترین مقاومت آنتی بیوتیکی در ۱۰۰ ایزوله اسیتوباکتر بومانی (از ۵۰۰ ایزوله) به ترتیب مربوط به آنتی بیوتیک‌های: سفپییم (۹۷٪)، سفتریاکسون (۹۵٪)، آمیکاسین (۹۵٪)، ایمپنم (۷۶٪)، پپراسیلین-تازوباکتام (۷۰٪)، مروپنم (۶۹٪)، جنتامایسین (۶۳٪)، توبرامایسین (۵۶٪)، تتراسایکلین (۵۱٪)، آمپی سیلین-سولباتام (۴۹٪) بود. به ترتیب ۱۷٪ و ۲۰٪ از سویه‌ها حامل ژن‌های *bla-VIM* و *bla-NDM* می‌باشند (۳۲).

سرحدی و همکاران (۲۰۱۶)، نیز گزارش دادند که میزان مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های آزمایش شده بیش از ۹۵٪ بود. علاوه بر این، این مطالعه شیوع بالای ژن‌های *bla-IMP*، *bla-VIM*، *OXA-Like23*، *OXA-Like24*، *OXA-Like51* و *OXA-Like58* را نشان داد که واسطه مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام هستند (۳۳). مکانیسم‌های دیگر مقاومت از قبیل افزایش فعالیت سیستم افلاکس، کاهش بیان پروتئین‌های غشای خارجی، یا تولید سایر کاربامپنمازها می‌توانند در مقاومت به کاربامپنم‌ها در اسیتوباکتر بومانی ایزوله شده مؤثر باشند (۲۳).

گلستانی و همکاران (۲۰۱۸) در پژوهشی دریافتند که، گونه‌های اسیتوباکتر بیشترین مقاومت را نسبت به امی پم و مروپنم (۵۰/۸۱٪) و بیشترین حساسیت را نسبت به پلی میکسین B (۹۶/۳۲٪) و کلیستین (۱۳/۹۵٪) نشان دادند. تعداد ۱۳ جدایه (۱۶٪) حاوی ژن *bla-IMP* بودند. در حالی که هیچ جدایه‌ای ژن *bla-VIM* را نداشت (۳۴). در مطالعه حاضر نیز مقاومت به آمیکاسین، مروپنم، سفتریاکسون، سیپروفلوکسازین، پپراسیلین-تازوباکتام و سفنازیدیم مشاهده شد. بنابراین، شیوع مقاومت نسبت آنتی بیوتیک‌های مختلف در میان ایزوله‌ها متغیر بود. تمام ایزوله‌های این مطالعه به کولیستین حساس بودند. این نکته منعکس‌کننده فشار انتخابی ناشی از استفاده کولیستین در بیمارستان می‌باشد. با این وجود این آنتی بیوتیک به عنوان درمان‌های انتخابی ایزوله‌های مقاوم اسیتوباکتر باقی مانده‌اند. اما، مقاومت به کولیستین در جهان در حال افزایش است (۳۱-۳۴). الهاسنی و رهی (۲۰۲۵) در پژوهشی نشان دادند که بین ۳۰۰ نمونه بالینی جدا شده از ادرار، خون، زخم‌ها و سوختگی‌ها، ۲۵ نمونه (۸/۳۳٪) به عنوان اسیتوباکتر بومانی شناسایی شدند. این نمونه‌ها شامل ۸٪ از ادرار، ۱۲٪ از خون و ۴۰٪ از هر کدام از سواب‌های زخم و سوختگی بودند. وجود ژن‌های تولیدکننده متالوبتالاکتاماز (*bla-IMP*، *bla-VIM*) با میزان بالای مقاومت آنتی‌بیوتیکی، رابطه مستقیمی را نشان داد. در این بررسی نشان داده شد که افزایش بیان پمپ افلاکس و تغییر نفوذپذیری به آنتی بیوتیک‌ها نیز مکانیسم‌های مقاومت چند دارویی را تقویت می‌کند (۳۵). یاداو و همکاران (۲۰۲۴) نیز گزارش دادند که از در مجموع ۱۵۰ گونه اسیتوباکتر جدا شده از نمونه‌های بالینی، آسیتوباکتر بومانی، شایع‌ترین گونه (۹۲٪) بود. این ایزوله‌ها بیشترین مقاومت را به آمپی سیلین (۸۷٪) و حساسیت را به کلیستین (۷۵/۳٪) نشان دادند. به ترتیب ۱۴٪ و ۹۳٪ از ایزوله‌ها تولیدکننده بتالاکتامازهای طیف گسترده و متالو بتالاکتاماز بودند. بنابراین، اسیتوباکتر مقاوم به چند



دارو به دلیل استفاده نامناسب از آنتی‌بیوتیک‌ها در بیمارستان‌های مراقبت‌های بهداشتی به طور گسترده‌ای در حال افزایش است (۳۶). عوامل اصلی منجر به مقاومت به کاربامپنها عبارتند از: متالو بتالاکتاماز و کاربامپناز. با این حال، میزان مقاومت آنتی‌بیوتیک در یک مطالعه براساس عوامل خاص مانند نوع آنتی‌بیوتیک، تنوع ژنتیکی باکتری‌ها و گونه‌های مقاوم، تفاوت در مصرف آنتی‌بیوتیک در مکان‌های مختلف، تفاوت در میزان و زمان دسترسی به طیف گسترده جدید آنتی‌بیوتیک‌ها، موقعیت و شرایط فرهنگی و بهداشتی جوامع متفاوت است. مقاومت به دست آمده در طی انتقال ژن مقاومت در باکتری‌ها در مناطق مختلف جغرافیایی رخ داده و در مناطق مختلف جهان متفاوت است. ریسک فاکتورهای مرتبط با کسب اسیتوباکتر بومانی شامل سرکوب سیستم ایمنی، عفونت جریان خون، استفاده از دستگاه تنفس مصنوعی، درمان قبلی آنتی‌بیوتیک و کلونیزاسیون با ویروس‌های مهاجم است. اگرچه شیوع اسیتوباکتر بومانی عامل عفونت سوختگی، به احتمال زیاد متفاوت است و به طور قابل توجهی بسته به موقعیت جغرافیایی می‌باشد (۱۵-۱۳). میزان جداسازی اسیتوباکتر بومانی از محیط‌های طبیعی و بروز آن در جامعه پایین است، درحالی‌که میزان انتقال آن به بیماران بستری در بیمارستان بالا می‌باشد و وقوع آن در بیمارستان به طور مکرر اتفاق می‌افتد. اسیتوباکتر بومانی نیازهای رشد ساده‌ای دارد و می‌تواند در محیط خشک زنده بماند. مقاومت به عوامل آنتی‌باکتریال در اسیتوباکتر بومانی احتمالاً مهم‌ترین مهارت برای رشد و نمو در محیط بیمارستانی به عنوان یک پاتوژن نوظهور می‌باشد. ایزوله‌های اسیتوباکتر بومانی با مقاومت چندگانه در طول دهه گذشته افزایش یافته است. بیماران مبتلا به عفونت‌های اسیتوباکتر بومانی با مقاومت چندگانه میزان مرگ و میر بالاتر و طول مدت بستری بیشتری به نسبت بیماران مبتلا به عفونت‌های اسیتوباکتر حساس به دارو دارند. اسیتوباکتر بومانی دارای طیف گسترده‌ای از مکانیسم‌های مقاومت به تمام طبقات آنتی‌بیوتیک‌های موجود و همچنین ظرفیت شگرف برای به دست آوردن عوامل جدید از مقاومت می‌باشد (۳۷، ۳۸).

۵. نتیجه گیری

نتایج این تحقیق می‌تواند نشان‌دهنده چگونگی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی، اپیدیمی و شیوع ژن‌های کاربامپناز در منطقه باشد. بنابراین، با در نظر گرفتن مقاومت‌های باکتریایی گزارش شده در این تحقیق می‌توان بهترین آنتی‌بیوتیک که باکتری به آن حساس است یا مقاومت کمتری دارد را به عنوان درمان اولیه در نظر گرفته و از تجویز غیرمنطقی آنتی‌بیوتیک، تجویز آنتی‌بیوتیک‌هایی که باکتری جدا شده از بیمار به آن مقاومت ذاتی دارد و تجویز بدون در نظر گرفتن استانداردهای لازم خود-داری شود.

۶. قدردانی

پژوهش حاضر برگرفته از پایان نامه ثبت شده خانم سارا عطاریه در مقطع کارشناسی ارشد میکروبیولوژی در دانشگاه آزاد اسلامی واحد بابل می‌باشد. بدین وسیله از تمامی کسانی که در دانشگاه آزاد اسلامی واحد بابل و دانشگاه علوم پزشکی بابل در این طرح همکاری نموده‌اند، تقدیر و تشکر می‌گردد.



References

1. Carvalheira A, Silva J & Teixeira P. Acinetobacter spp. in food and drinking water - A review. *Food Microbiology*. 2021;95 (2021):103675.
2. Jung SY, Lee SH, Lee SY, Yang S, Noh H, Chung EK & Lee JI. Antimicrobials for the treatment of drug-resistant Acinetobacter baumannii pneumonia in critically ill patients: a systemic review and Bayesian network meta-analysis. *Journal of Critical Care*. 2017;21(1):319.
3. Wang Z & Li H. The tigecycline resistance mechanisms in Gram-negative bacilli. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2024;14 (2024):1471469.
4. Towner K. Acinetobacter: an old friend, but a new enemy. *Journal of Hospital Infection*. 2009;73(4):355-563.
5. Shi J, Mao X, Cheng J, Shao L, Shan X & Zhu Y. Risk factors and predictive model for nosocomial infections by extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2024; 14 (2024):1475428.
6. Kemal M, Demeke G, Adugna A, Dilnessa T, Abebaw A & Esmael A. Prevalence, antimicrobial resistance profiles, and determinants of Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa isolates among nosocomial infection--suspected patients in the northwestern region of Ethiopia. *American Journal of Infection Control*. 2025; S0196-6553(25)00102-6.
7. Huang L, Tang J, Tian G, Tao H & Li Z. Risk factors, outcomes, and predictions of extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii nosocomial infections in patients with nervous system diseases. *Infection and Drug Resistance*. 2023; 16 (2023):7327-7337.
8. Anchana SR, Girija SA, Gunasekaran S & Priyadharsini VJ. Detection of csgA gene in carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii strains and targeting with Ocimum sanctum biocompounds. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2021; 24(5): 690-698.
9. Norouzi Bazgir Z, Ahanjan M, Hashemi Sotah MB & Reza Goli H. Prevalence of IMP and SPM genes in clinical isolates of carbapenem resistant Acinetobacter baumannii in educational hospitals of Sari, Iran. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2019; 29(174): 30-41. [in persian]
10. Alidoosti Y, Mehravar F, Shirzad-Aski H & Golsha R. Nosocomial carbapenem-drug resistant Acinetobacter baumannii, related factors and clinical outcomes in Northeast Iran. *BMC Infectious Diseases*. 2024; 24(1):1103.
11. Nouri F, Kamarehei F, Asghari B, Hazhirkamal M, Abdollahian AR & Taheri M. Prevalence and drug resistance patterns of bacteria isolated from wound and bloodstream nosocomial infections in Hamadan, West of Iran. *All Life*. 2022; 15(1):174-1782.
12. Kashkouri N, Tabarsi P, Pourabdollah Toutkaboni M, Kazempour Dizaji M, Bahrami N, Narimani A, Mohamadnia A & Askari E. The prevalence of carbapenemase genes in carbapenem-resistant gram-negative bacilli, Masih Daneshvari hospital, Tehran, Iran, 2019-2020. *Iranian Journal of Medical Microbiology*. 2022; 16(6): 573-580
13. Rouhi S, Mohajeri P & Ramazanzadeh R. Genotyping of extended spectrum beta-lactamase-producing Pseudomonas aeruginosa isolated from people with nosocomial infections. *Jundishapur Journal of Microbiology*. 2022; 15(6): e119802.
14. Nemati S, Mojtahedi A, Soltanipour S, Sharifigari Mavari M & Rouhi S. Evaluation of bacterial species to determine antimicrobial resistance in patients with chronic rhinosinusitis



after surgery of paranasal sinuses referring to Amiralmomenin hospital in Rasht, 2018. *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences*. 2020; 25(2): 1-13. [in Persian]

15. Sathyanesan LK, Jose R, Valsan C & Joy LM. Genotypic Characterisation of carbapenemases in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in a tertiary care teaching hospital of Kerala. *Journal of Medical Bacteriology*. 2024; 12(3): 27-34.

16. Tesalona S, Lagamayo E, Evangelista IN, Ormita MJ, Pacia CJ & Patawaran ME. Emergence of Bla oxa-23 and Bla ndm-1 in carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in selected tertiary hospitals in Metro Manila. Philippines. *JSM Microbiology*. 2017;5(2):1043.

17. Mohammadi B, Ramazanzadeh R, Rouhi S, Mohajeri P & Nouri B. Point-mutations in embB306 gene and their association with resistance to ethambutol in *Mycobacterium tuberculosis* in clinical isolates. *Journal of Advances in Medical and Biomedical Research*. 2019; 27(125): 43-48

18. Bernards A, Van der Toorn J, Van Boven C & Dijkshoorn L. Evaluation of the ability of a commercial system to identify *Acinetobacter* genomic species. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 1996; 15(4):303-8.

19. Mendes RE, Farrell DJ, Sader HS & Jones RN. Comprehensive assessment of tigecycline activity tested against a worldwide collection of *Acinetobacter* spp. (2005–2009). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2010; 68(3): 307-311.

20. Zarrilli R, Giannouli M, Tomasone F, Triassi M & Tsakris A. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: the molecular epidemic features of an emerging problem in health care facilities. *Journal of Infection in Developing Countries*. 2009; 3(05): 335-341.

21. Sunenshine RH, Wright MO, Maragakis LL, Harris AD, Song X, Hebden J, Cosgrove SE, Anderson A, Carnell J, Jernigan DB, Kleinbaum DG, Perl TM, Standiford HC & Srinivasan A. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization. *Emerging Infectious Diseases*. 2007;13(1): 97-103.

22. Giamarellou H, Antoniadou A & Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health?. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2008; 32(2):106-119.

23. Słoczyńska A, Wand ME, Bock LJ, Tyski S & Laudy AE. Efflux-Related carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* is associated with two-component regulatory efflux systems' alteration and insertion of Δ AbaR25-type island fragment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(11):9525.

24. Feng DY, Zhou YQ, Zou XL, Zhou M, Zhu JX, Wang YH & Zhang TT. Differences in microbial etiology between hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: a single-center retrospective study in Guang Zhou. *Infection and Drug Resistance*. 2019;12 (2019): 993-1000.

25. Spellberg B & Rex JH. The value of single-pathogen antibacterial agents. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2013; 12(12): 963.

26. Sugawara E & Nikaïdo H. OmpA is the principal nonspecific slow porin of *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Bacteriology*. 2012; 194(15): 4089-4096.



27. Zarrilli R, Giannouli M, Tomasone F, Triassi M & Tsakris A. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: the molecular epidemic features of an emerging problem in health care facilities. *Journal of Infection in Developing Countries*. 2009; 3(05): 335-341.
28. Salman Hormati A, Yari R & Mirzaee M. Application of multiplex-PCR in oxa and ndm genes assessment and definition of antibiotic resistance pattern in *Acinetobacter baumannii* clinical samples. *New Cellular and Molecular Biotechnology Journal*. 2024; 14(54): 87-96. [in persian]
29. Seyedi Abhari S, Badmasti F, Aslani MM, Asmar M & Modiri L. Determination of antibiotic resistance pattern and frequency of carbapenemase-producing genes in *Acinetobacter baumannii* isolated from patients admitted to Tehran teaching hospital. *Medical Journal of Mashhad university of Medical Sciences*. 2021; 64(4): 3643-3650. [in persian]
30. Beiranvand S, Doosti A & Mirzaei SA. The prevalence of *Acinetobacter baumannii* strains carrying LPS and siderophore virulence genes isolated from clinical samples. *Journal of Microbial World*. 2021;14(3): 26-36. [in persian]
31. Mmatli M, Mbelle NM & Osei Sekyere J. Plasmid-borne mcr-1 and replicative transposition of episomal and chromosomal bla NDM-1, bla OXA-69, and bla OXA-23 carbapenemases in a clinical *Acinetobacter baumannii* isolate. *MSystems*. 2025;10(3): e0168324.
32. Mohammadi M, Bahrami N & Faghri J. The evaluation of antibiotic resistance pattern and frequency of blaVIM and blaNDM genes in isolated *Acinetobacter baumannii* from hospitalized patients in Isfahan and Shahrekord. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2020; 27(4):143-156. [in Persian]
33. Sarhaddi N, Dolatabadi S & Amel Jamehdar S. Drug resistance pattern of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from a referral burn center in northeast of Iran. *Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences*. 2016; 59(1):1-8. [in persian]
34. Golestani F, Javadpour S, Kafilzadeh F & Ghalandarzadeh Daryaei Z. Determination of antibiotic resistance pattern and frequency of blaVIM & blaIMP genes in clinical isolates of *Acinetobacter* species in Bandar Abbass. *Journal of Microbial World*. 2018; 10(4): 299-309. [in persian]
35. Rahi AA & Al-Hasnawy HH. Correlation between enzymatic and non-enzymatic genes in *Acinetobacter baumannii* isolates. *MedRxiv*. 2025; 10(3): e0168324
36. Yadav MV, Karande GS, Karande SN, Patil SR & Sharma S. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL), metallo beta-lactamase (MBL) and carbapenemase producing *Acinetobacter* species isolated from various clinical samples in tertiary care hospital. *Journal of Pure and Applied Microbiology*. 2024; 18(1): 528-541.
37. da Silva IR, Aires CAM, Conceição-Neto OC, de Oliveira Santos IC, Ferreira Pereira N, Moreno Senna JP, Carvalho-Assef APD, Asensi MD & Rocha-de-Souza CM. Distribution of clinical NDM-1-producing gram-negative bacteria in Brazil. *Microb Drug Resist. Microbial Drug Resistance*. 2019;25(3):394-399.
38. Chen YH, Lu PL, Huang CH, Liao CH, Lu CT, Chuang YC, Tsao SM, Chen YS, Liu YC, Chen WY, Jang TN, Lin HC, Chen CM, Shi ZY, Pan SC, Yang JL, Kung HC, Liu CE, Cheng YJ, Liu JW, Sun W, Wang LS, Ko WC, Yu KW, Chiang PC, Lee MH, Lee CM, Hsu GJ & Hsueh PR. Trends in the susceptibility of clinically important resistant bacteria to tigecycline:



results from the Tigecycline In Vitro Surveillance in Taiwan study, 2006 to 2010. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012;56(3):1452-1457.