

## Antibiotic resistance pattern and distribution of Vietnamese extended-spectrum- $\beta$ lactamase (VEB-1) gene in *Acinetobacter baumannii* isolated from hospitalized patients in Kashan Shahid Beheshti hospital during 2013-2014

Madadi-Goli N<sup>1</sup>, Moniri R<sup>2,3\*</sup>, Bagheri-Josheghani S<sup>1</sup>

1- Student Research Committee, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

2- Anatomical Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

3- Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

Received February 4, 2016; Accepted August 14, 2017

### Abstract:

**Background:** *Acinetobacter baumannii* are widely distributed pathogens in hospitals. They have the ability to have various mechanisms of resistance. Multiple drug resistant (MDR) strains of *A. baumannii* have created therapeutic problems worldwide. The aim of the present study was to determine the antimicrobial susceptibility and detection of blaOXA51 and VEB-1 genes of *A. baumannii* isolated from clinical specimens in teaching hospital.

**Materials and Methods:** A descriptive cross-sectional study was performed on 124 *A. baumannii* strains isolated from patients in Beheshti hospital, Kashan, Iran, during 2013-2014. At the species level, the isolates were identified by conventional biochemical tests and then confirmed by the Microgen kit (GNA). An antibiotic susceptibility test was performed for 17 antimicrobial agents according to the CLSI guidelines. Multiple drug resistant was defined as presence of resistance to three or more classes of antibiotics. The presence of blaOXA51 and VEB-1 genes was investigated using the polymerase chain reaction.

**Results:** *Acinetobacter baumannii* isolates demonstrated the highest resistance to ceftriaxone, ceftazidime and cefotaxime. All isolates were sensitive to colistin and polymyxin. All isolates were positive for blaOXA51. Thirty-two isolates (25.8%) were positive for the VEB-1 gene.

**Conclusion:** This study highlights the high frequency of MDR isolates. The VEB-1 gene, which produces extended spectrum beta lactamase enzymes and inactivates third generation cephalosporins, was positive in more than 25% of the samples.

**Keywords:** *Acinetobacter baumannii*, Multiple drug resistance, VEB-1 gene

\* Corresponding Author.

Email: moniri\_re@yahoo.com

Tel: 0098 913 361 2636

Fax: 0098 315 554 1112

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, October, 2017; Vol. 21, No 4, Pages 383-389

Please cite this article as: Madadi-Goli N, Moniri R, Bagheri-Josheghani S. Antibiotic resistance pattern and distribution of Vietnamese extended-spectrum-  $\beta$  lactamase (VEB-1) gene in *Acinetobacter baumannii* isolated from hospitalized patients in Kashan Shahid Beheshti hospital during 2013-2014. Feyz 2017; 21(4): 383-89.

# بررسی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی و انتشار ژن $\beta$ -Vietnamese extended-spectrum-lactamase (VEB-1) در ایزوله‌های *اسیتوباکتر بومانی* جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان طی سال‌های ۱۳۹۲ تا ۱۳۹۳

ناهید مددی گلی<sup>۱</sup>، رضوان منیری<sup>۲</sup>، ساره باقری جوشقانی<sup>۳</sup>

## خلاصه:

**سابقه و هدف:** *اسیتوباکتر بومانی* از پاتوژن‌هایی است که در بیمارستان‌ها گسترش زیادی دارند. این باکتری قادر است مکانیسم‌های مقاومت مختلفی را داشته باشد. سویه‌های مقاوم به چند داروی آن مشکلات درمانی در جهان ایجاد نموده است. هدف از این مطالعه تعیین حساسیت ضد میکروبی و ارزیابی وجود ژن *VEB-1* در نمونه‌های بالینی بود.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه توصیفی-مقطعی روی ۱۲۴ ایزوله *اسیتوباکتر بومانی* جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان طی سال‌های ۱۳۹۲-۱۳۹۳ انجام پذیرفت. تعیین هویت باکتری‌ها در سطح گونه با استفاده از تست‌های بیوشیمیایی استاندارد و تایید ایزوله‌ها با کیت Microgen (GNA) انجام شد. حساسیت آنتی‌بیوتیکی روی ۱۷ آنتی‌بیوتیک طبق روش استاندارد و بر اساس معیار CLSI انجام پذیرفت. مقاومت به سه یا بیش از سه کلاس از آنتی‌بیوتیک‌ها مقاومت چند دارویی تعریف گردید. برای شناسایی و تکثیر ژن *VEB-1* از روش PCR استفاده گردید.

**نتایج:** بیشترین مقاومت به سفترایکسون و سفوتاکسیم بود. همه ایزوله‌ها مقاوم به چند دارو و حساس به پلی‌میکسین، کلیستین و بودند. ژن *VEB-1* در ۳۲ نمونه (۲۵/۸ درصد) مثبت بود.

**نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد که میزان ایزوله‌های مقاوم به چند دارو بالا می‌باشد. ژن *VEB-1* که تولیدکننده آنزیم‌های بتا-لاکتاماز وسیع‌الطیف بوده و باعث غیرفعال شدن سفالوسپورین‌های نسل سوم می‌شود، در بیش از ۲۵ درصد نمونه‌ها مثبت بود.

**واژگان کلیدی:** *اسیتوباکتر بومانی*، مقاوم به چند دارو، ژن *VEB-1*

دو ماه‌نامه علمی-پژوهشی فیض، دوره بیست و یکم، شماره ۴ مهر و آبان ۱۳۹۶، صفحات ۳۸۹-۳۸۳

## مقدمه

مکانیسم‌های اصلی مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف شامل تولید آنزیم-های هیدرولیز کننده، تغییر در پروتئین‌های متصل‌شونده به پنی‌سیلین، تغییر در ساختار و تعداد پورین‌ها و فعالیت کانال‌های دیواره سلولی باکتری می‌باشد [۵،۴]. داروهای خط اول درمان برای ایزوله‌های حساس شامل سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف نظیر سفترایکسون یا سفپیم، یک ترکیب بتالاکتام/مهاریکننده بتالاکتاماز (سولباکتام)، یا یک کارباپنم (ایمی‌پنم، مروپنم یا دوری‌پنم) می‌باشد. کارباپنم‌ها به شدت در مقابل باکتری‌های حساس باکتریوسیدال هستند. سولباکتام، مهار کننده بتالاکتاماز فعالیت باکتریوسیدال عالی در مقابل ایزوله‌های حساس دارد. ظهور مقاومت در طی درمان با آمپی‌سیلین/سولبا-کتام، سفالوسپورین‌ها و کارباپنم‌ها زمانی که به صورت عوامل منفرد در درمان استفاده شوند، مشاهده شده است. به همین منظور این داروها به صورت ترکیب با فلورکینولون‌ها و یا آمینوگلیکوزیدها در درمان استفاده می‌شوند [۷،۶]. آنزیم VEB-1 ESBL در جنوب شرقی آسیا گسترش دارد. این ژن اولین بار در سال ۱۹۹۶ در ایزوله *اشریشیا کولئی* از یک پسر ویتنامی جدا شد و از آن پس به سایر گونه‌ها انتشار یافت [۸]. باتوجه به عدم آگاهی نسبت به شیوع این ژن و بالابودن میزان مقاومت به بتالاکتام‌ها در بیمارستان شهید بهشتی کاشان این مطالعه طراحی گردید. هدف از این مطالعه

*اسیتوباکتر کوکوباسیل*‌های گرم منفی، غیر تخمیری و هوازی بوده که به طور وسیعی در محیط بیمارستان پراکنده هستند و پاتوژن‌های مهم فرصت طلب و مسئول عفونت‌های بیمارستانی مختلفی می‌باشند [۱]. این باکتری از سپتی‌سمی، پنومونی، اندوکاردیت، مننژیت، و عفونت پوست، زخم و ادرار جدا شده است [۲]. استفاده گسترده از شیمی‌درمانی ضد میکروبی منجر به ظهور ایزوله‌های مقاوم *اسیتوباکتر بومانی* به طیف وسیعی از آنتی‌بیوتیک‌ها مثل بتالاکتام‌ها، آمینوگلیکوزیدها، فلوروکینولون‌ها و کارباپنم‌ها شده است [۳]. انتقال ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی از طریق کروموزومی، پلاسمیدها و ترانسپوزون انجام می‌پذیرد [۴].

<sup>۱</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد میکروب شناسی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

<sup>۲</sup> استاد، مرکز تحقیقات علوم تشریح، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

<sup>۳</sup> استاد، گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

## \* نشانی نویسنده مسئول:

دانشگاه علوم پزشکی کاشان، دانشکده پزشکی، گروه میکروب شناسی

تلفن: ۰۹۱۳۳۶۱۲۶۳۶ دورنویس: ۰۳۱ ۵۵۵۴۱۱۱۲

پست الکترونیک: moniri\_re@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۴/۱۱/۵ تاریخ پذیرش نهایی: ۹۶/۵/۲۳

برای واکنش PCR به شرح زیر است: ۱۵ میکرولیتر آب عاری از آنزیم DNase، ۲ میکرولیتر مسترمیکس، یک میکرولیتر از هر پرایمر و یک میکرولیتر از نمونه. برنامه زمان‌بندی مورد استفاده برای PCR، شامل ۳۵ سیکل: ۵ دقیقه در  $94^{\circ}\text{C}$ ، ۱ دقیقه در  $94^{\circ}\text{C}$  برای دناتوره کردن، ۱ دقیقه در درجه حرارت‌های اختصاصی پرایمرهای مربوطه (جدول شماره ۱) برای آنیله نمودن و ۱۰ دقیقه در  $72^{\circ}\text{C}$  برای سنتز بود. از آب مقطر و انتروکک نکاليس به عنوان کنترل منفی و از سوش‌های میکروبی *A. baumannii* ATCC-19606 به عنوان کنترل مثبت استفاده شد. محصول PCR در ژل آگارز ۱ درصد قرار گرفته، با اتیدیوم بروماید رنگ‌آمیزی شد و تحت اشعه UV عکس‌برداری گردید. از مارکر Bp100 تولید شرکت تکاپوزیست برای شناسایی محصول PCR استفاده شد. اطلاعات جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۶ و آزمون دقیق فیشر و مجذور کای آنالیز شده، به صورت جداول توصیفی ارائه گردید.

#### نتایج

حاصل این بررسی جداسازی ۱۲۴ ایزوله/اسیتوباکتر بومانی طی یک دوره یک‌ساله بود که از این تعداد ۷۶ نفر مرد (۶۱/۳ درصد) و ۴۸ نفر زن (۳۸/۷ درصد) بودند. این افراد در دو گروه سنی زیر ۴۰ سال به تعداد ۳۷ نفر (۲۹/۸ درصد) و بالای ۴۰ سال به تعداد ۸۷ نفر (۷۰/۲ درصد) قرار داشتند و میانگین سنی افراد مورد مطالعه  $54.2 \pm 18.1$  سال بود. دامنه سنی حداقل ۲۳ تا حداکثر ۹۵ سال متغیر بود. از مجموع ۱۲۴ سویه جداشده، ۶۳ نمونه تراشه (۵۰/۸ درصد)، ۲۸ نمونه خون (۲۲/۶ درصد)، ۱۰ نمونه خلط (۸/۱ درصد)، ۷ نمونه ادرار (۵/۶ درصد)، ۷ نمونه مایع جنب (۵/۶ درصد)، ۴ نمونه مایع مغزی نخاعی (۳/۲ درصد)، ۳ نمونه کاتر (۲/۴ درصد)، و ۲ نمونه زخم (۱/۶ درصد) بود (نمودار شماره ۱)، که نمونه‌های مذکور به ترتیب از بخش‌های مراقبت‌های ویژه: ۶۹ نمونه (۵۵/۶ درصد)، داخلی: ۲۶ نمونه (۲۱ درصد)، اورژانس: ۲۳ نمونه (۱۸/۵ درصد) و اطفال: ۶ نمونه (۴/۸ درصد) جداسازی شدند. توزیع فراوانی الگوی مقاومت و حساسیت آنتی‌بیوتیکی در سویه‌های اسیتوباکتر جدا شده بر حسب نوع آنتی‌بیوتیک در جدول شماره ۲ ارائه شده است. جدول شماره ۳ توزیع فراوانی ژن‌های مقاومت در گونه‌های اسیتوباکتر جدا شده از بیماران بستری را نشان می‌دهد. تمام ایزوله‌ها نسبت به چند دارو مقاوم بودند. در این مطالعه ۳۲ عدد از نمونه‌ها از نظر ژن *VEB-1* مثبت بودند و از ۳۲ ایزوله *VEB-1* مثبت ۹۳/۸ درصد به ای‌پی‌پنم و مروپنم مقاوم بودند (جدول شماره ۳).

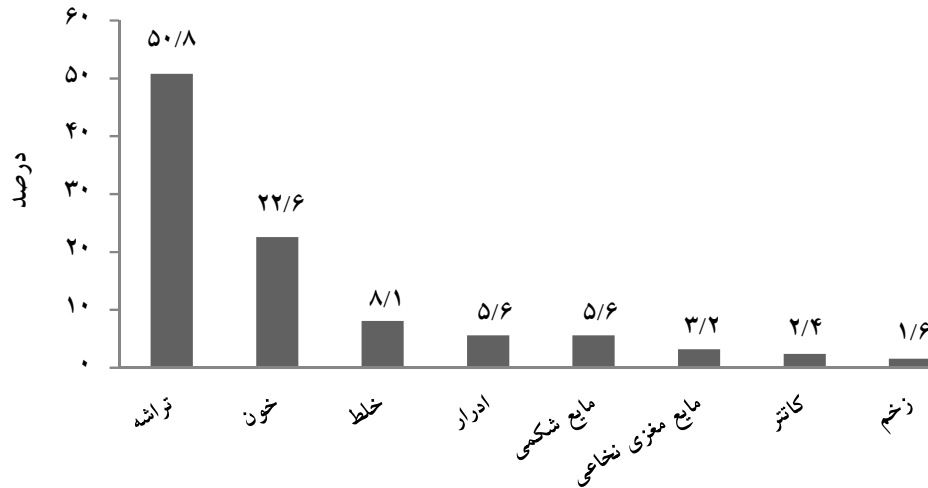
تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی، مقاومت چند دارویی و تعیین ژن *VEB-1* در ایزوله‌های اسیتوباکتر جدا شده از نمونه بالینی بیماران بستری می‌باشد.

#### مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت توصیفی-مقطعی روی ۱۲۴ ایزوله اسیتوباکتر جدا شده از نمونه‌های لوله تراشه، خلط، کشت خون، ادرار، مایع شکمی و کاتر بیماران بستری در بیمارستان آموزشی شهید بهشتی کاشان طی سال‌های ۱۳۹۲ تا ۱۳۹۳ انجام پذیرفت. نمونه‌ها بعد از کشت در محیط تریپتوکس سوی‌براث (TSB) به آزمایشگاه میکروپشناسی دانشگاه علوم پزشکی کاشان جهت انجام آزمایشات تکمیلی منتقل شد. اطلاعات مربوط به سن، جنس و بخش بستری، نوع نمونه و استفاده از کاتر در پرسشنامه جمع‌آوری گردید. ابتدا از روی محیط حاوی نمونه‌های مشکوک یک ساب‌کالچر روی محیط‌های آگار خون‌دار و آگار مک‌کانکی داده شد و با استفاده از تست‌های بیوشیمیایی استاندارد باکتری‌ها تعیین هویت شده و با کیت Microgen (GNA) تهیه شده از کشور آمریکا گونه باکتری تایید گردید. با استفاده از دیسک‌های پپراسیلین ( $100 \mu\text{g}$ )، آمپی‌سیلین/سولباکتام ( $10/10 \mu\text{g}$ )، پپراسیلین/تازوباکتام ( $100/10 \mu\text{g}$ )، سفنازیدیم ( $30 \mu\text{g}$ )، سفپیم ( $30 \mu\text{g}$ )، سفوتاکسیم ( $30 \mu\text{g}$ )، سفتریاکسون ( $30 \mu\text{g}$ )، مروپنم ( $10 \mu\text{g}$ )، ای‌پی‌پنم ( $10 \mu\text{g}$ )، آمیکاسین ( $30 \mu\text{g}$ )، جنتامایسین ( $10 \mu\text{g}$ )، لوفلوکسازین ( $5 \mu\text{g}$ )، سیپروفلوکسازین ( $5 \mu\text{g}$ )، تتراسیکلین ( $10 \mu\text{g}$ )، تری‌متوپریم سولفومتاکسازول ( $10/25/23/75 \mu\text{g}$ )، پلی‌میکسین ( $300 \text{ unit}$ )، کلیستین ( $10 \mu\text{g}$ ) تهیه شده از MAST انگلیس با روش دیسک دیفیوژن طبق معیار CLSI مقاومت تعیین گردید [۹]. ایزوله‌های اسیتوباکتر که به سه یا بیش از سه رده آنتی‌بیوتیکی شامل کینولون‌ها (سیپروفلوکسازین، لوفلوکسازین)، سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف (سفنازیدیم، سفپیم، سفتریاکسون، سفوتاکسیم)، ترکیب بتالاکتام/مهارکننده بتالاکتاماز (آمپی‌سیلین/سولباکتام، پپراسیلین/تازوباکتام)، آمینوگلیکوزیدها (آمیکاسین، جنتامایسین)، و کارباپنم‌ها (ای‌پی‌پنم، مروپنم) مقاومت نشان دادند، به عنوان سویه‌های مقاوم به چند دارو (MDR) تعریف گردیدند. از سوش میکروبی *Escherichia coli* ATCC 25922 به عنوان کنترل استفاده شد [۹]. استخراج ژن به روش جوشاندن انجام پذیرفت و شناسایی ژن‌ها به روش PCR انجام شد. جدول شماره ۱ پرایمرهای مورد استفاده، توالی پرایمرها، درجه حرارت اتصال و ژن هدف را نشان می‌دهد. پرایمرهای مورد استفاده از شرکت تکاپوزیست تهیه شد. مواد و حجم مورد نیاز

جدول شماره ۱- پرایمرهای مورد استفاده جهت آزمون PCR در مطالعه حاضر

محصول PCR (bp)	توالی پرایمر 5'→3'	درجه حرارت اتصال	ژن‌های هدف
۶۴۳	CGACTTCCATTTCCCGATGC GGACTCTGCAACAAATACGC	۶۰	Bla VEB-1



نمودار شماره ۱- توزیع درصد فراوانی سویه‌های *اسیتوباکتر بومانی* جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان بر حسب محل نمونه‌برداری طی سال‌های ۱۳۹۲ تا ۱۳۹۳

جدول شماره ۲- توزیع درصد فراوانی الگوی حساسیت و مقاومت آنتی‌بیوتیکی در ایزوله‌های *اسیتوباکتر بومانی* جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان طی سال‌های ۱۳۹۲ تا ۱۳۹۳

مقاوم تعداد (درصد)	حدواسط تعداد (درصد)	حساس تعداد (درصد)	آنتی‌بیوتیک
(۹۹/۲)۱۲۳	(۰/۸)۱	-	پیراسیلین
(۸۷/۹)۱۰۹	(۵/۶)۷	(۶/۵)۸	آمپی‌سیلین/اسولباکتام
(۹۷/۶)۱۲۱	-	(۲/۴)۳	پیراسیلین/تازوباکتام
(۱۰۰)۱۲۴	-	-	سفتازیدیم
(۹۹/۲)۱۲۳	(۰/۸)۱	-	سقفیم
(۹۹/۲)۱۲۳	-	(۰/۸)۱	سفتو تاکسیم
(۱۰۰)۱۲۴	-	-	سفتریاکسون
(۸۹/۵)۱۱۱	-	(۱۰/۵)۱۳	مروپنم
(۸۷/۱)۱۰۸	(۱/۶)۲	(۱۱/۳)۱۴	ایمی‌پنم
(۷۷/۴)۹۶	(۷/۳)۹	(۱۵/۳)۱۹	آمیکاسین
(۸۴/۷)۱۰۵	(۴)۵	(۱۱/۳)۱۴	جنتامایسین
(۹۹/۲)۱۲۳	-	(۰/۸)۱	لوفلوکساسین
(۹۹/۲)۱۲۳	(۰/۸)۱	-	سیپروفلوکساسین
(۷۵/۸)۹۴	(۱۶/۱)۲۰	(۸/۱)۱۰	تراسیکلین
(۹۷/۶)۱۲۱	(۱/۶)۲	(۰/۸)۱	تری‌متوریم‌سولفومتاکسازول
-	-	(۱۰۰)۱۲۴	کلیستین
-	-	(۱۰۰)۱۲۴	پلی‌میکسین

جدول شماره ۳ - توزیع درصد فراوانی ژن *VEB-I* در *اسیتوباکتر بومانی* جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان طی سال‌های ۱۳۹۲ تا ۱۳۹۳

P	ژن <i>VEB-I</i>			جنس
	جمع (تعداد (درصد))	مثبت (تعداد (درصد))	منفی (تعداد (درصد))	
۰/۴۷۸	۷۶ (۱۰۰)	۵۷ (۷۵)	۱۹ (۲۵)	مرد
	۴۸ (۱۰۰)	۳۵ (۷۲/۹)	۱۳ (۲۷/۱)	زن
۰/۵۰۳	۳۷ (۱۰۰)	۲۷ (۷۳)	۱۰ (۲۷)	مساوی و کمتر از ۴۰
	۸۷ (۱۰۰)	۶۵ (۴۷/۷)	۲۲ (۲۵/۳)	بیشتر از ۴۰
۰/۰۵۸	۶۹ (۱۰۰)	۴۴ (۶۳/۸)	۲۵ (۳۶/۲)	مراقبت‌های ویژه
	۲۶ (۱۰۰)	۲۴ (۹۲/۳)	۲ (۷/۷)	داخلی
	۲۳ (۱۰۰)	۱۹ (۸۲/۶)	۴ (۱۷/۴)	اورژانس
	۶ (۱۰۰)	۵ (۸۳/۳)	۱ (۱۶/۷)	اطفال
۰/۳۳۹	۶۳ (۱۰۰)	۴۴ (۶۹/۸)	۱۹ (۳۰/۲)	لوله تراشه
	۷ (۱۰۰)	۲ (۲۸/۶)	۵ (۷۱/۴)	ادرار
	۲۸ (۱۰۰)	۲۶ (۹۲/۹)	۲ (۷/۱)	خون
	۷ (۱۰۰)	۶ (۸۵/۷)	۱ (۱۴/۳)	مایع پلورال
	۲ (۱۰۰)	۱ (۵۰)	۱ (۵۰)	زخم
	۳ (۱۰۰)	۲ (۶۶/۷)	۱ (۳۳/۳)	کاتتر
	۴ (۱۰۰)	۲ (۵۰)	۲ (۵۰)	مایع مغزی- نخاعی
	۱۰ (۱۰۰)	۹ (۹۰)	۱ (۱۰)	خلط
	۱۱۲ (۱۰۰)	۹۰ (۸۰/۴)	۲۲ (۱۹/۶)	ندارد
	۱۲ (۱۰۰)	۲ (۱۶/۷)	۱۰ (۸۳/۳)	دارد

### بحث

۶۹/۲ و ۶۲/۵ درصد بود و درعین حال میزان حساسیت به کلیستین و پلی- میکسین ۸۹/۴ و ۸۶/۵ درصد گزارش شده است [۱۲]. در مطالعه‌ای که فیض‌آبادی و همکاران روی ۱۲۸ نمونه *اسیتوباکتر طی* سال‌های ۲۰۰۵-۲۰۰۶ انجام دادند، به ترتیب ۵۰/۹ و ۵۱/۸ درصد سویه‌ها نسبت به آنتی- بیوتیک ایمی‌پنم و مروپنم مقاوم بودند. هم‌چنین، میزان مقاومت به سیپرو- فلوکساسین و لوفلوکساسین ۸۷/۹ و ۸۳/۳ درصد بوده است [۱۳]. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۹ در تهران توسط برومند و همکارانش انجام شد، ۵۳/۴ درصد از نمونه‌ها مقاوم به سیپروفلوکساسین و ۴/۶ درصد از آنها مقاوم به ایمی‌پنم بودند [۱۴]. در مطالعه‌ای که توسط خسروشاهی و همکاران طی سال‌های ۱۳۸۵-۱۳۸۴ روی ۴۰۰ نمونه مربوط به بخش ICU مراکز آموزشی درمانی قزوین انجام شد، ۱۵ سویه (۳/۷۵ درصد) *اسیتوباکتر بومانی* شناسایی شد و تست آنتی‌بیوگرام نشان داد ۴ سویه (۲۶/۶ درصد) به ایمی‌پنم مقاوم هستند [۱۵]. مطالعات متعددی درباره ترانسپوزون‌های درون‌کروموزومی که ناقل ژن‌های مقاومت به چند آنتی- بیوتیک می‌باشند نیز انجام شده است [۱۷، ۱۶]. فرج‌نیا و همکاران در سال ۲۰۱۳ به بررسی شیوع اینتگرین کلاس ۱ و انواع بتالاکتاماز- های وسیع‌الطیف مثل *PER-1*، *PER-2* و *VEB-1* در میان ایزوله های مقاومت چندگانه به دارو *اسیتوباکتر بومانی* در شمال غرب ایران پرداختند که در میان ۱۰۰ نمونه، ۸۰ ایزوله مقاومت چندگانه به دارو بوده، ۷۰ ایزوله بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف مثبت و ۷۴

نتایج این مطالعه نشان داد که صد درصد نمونه‌ها مقاوم به چند دارو بودند. همه نمونه‌ها حساس به پلی‌میکسین و کلیستین بودند. بیشترین میزان مقاومت دارویی نسبت به سفنازیدیم، سفتریاکسون و سفوناکسیم مشاهده گردید. بیش از ۹۹ درصد نمونه‌ها به کاربامپن‌ها مقاومت نشان دادند. یکی از خصوصیات مهم *اسیتوباکتر بومانی* مقاومت به چند آنتی- بیوتیک بوده که مشکلات زیادی را در درمان عفونت‌های بیمارستانی ایجاد می‌نماید. در بین کشورهای مختلف، تفاوت زیادی در میزان مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف مشاهده می‌شود که از فاکتورهای محیطی و الگوهای مختلف استفاده از عوامل ضد میکروبی ناشی می‌گردد. در یک مطالعه مشابه که در سه بیمارستان آموزشی درمانی در شهر تهران انجام شد، صد درصد ایزوله‌های *اسیتوباکتر بومانی* به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف از جمله سفنازیدیم و مروپنم مقاوم بوده و همه ایزوله‌ها به کلیستین حساس بودند [۱۰]. در سال ۲۰۱۱ صفری و همکاران در همدان گزارش نمودند که در سویه‌های *اسیتوباکتر بومانی* میزان مقاومت به مروپنم، ایمی‌پنم، سیپروفلوکساسین و لوفلوکساسین به ترتیب ۹۴، ۸۵، ۹۷ و ۹۱ درصد بوده و میزان حساسیت به کلیستین ۹۹ درصد بوده است [۱۱]. در یک مطالعه که توسط مهاجرانی و همکاران در سال ۲۰۱۱ در غرب ایران انجام شد، به ترتیب ۷۹/۸ و ۷۵ درصد نمونه‌های *اسیتوباکتر بومانی* به ایمی‌پنم و مروپنم مقاوم بودند و میزان مقاومت به سیپروفلوکساسین و لوفلوکساسین

گزارش شده است. این سویه‌ها ممکن است از طریق اکتساب DNA خارجی به وسیله کونزوگاسیون و ترانسفورماسیون منتقل شوند [۲۲]. چندین سویه مقاوم به چند دارو در اروپا گزارش شده است [۲۳، ۲۴]. اپیدمی‌های ناشی از سویه‌های مقاوم به کاربامپنم‌ها در سراسر جهان گزارش شده است [۲۵، ۲۶].

#### نتیجه‌گیری

نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که بیشترین مقاومت به سفنازیدیم، سفتریاکسون و سفوتاکسیم بوده و بیشترین حساسیت در برابر پلی‌میکسین و کلیستین مشاهده گردید. ژن *VEB-I* که تولیدکننده آنزیم‌های بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف بوده و باعث غیرفعال شدن سفالوسپورین‌های نسل سوم می‌شود، در بیش از ۲۵ درصد نمونه‌ها مثبت بود.

#### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه کارشناسی ارشد می‌باشد. از معاونت پژوهشی برای حمایت مالی از پایان‌نامه (طرح تحقیقاتی شماره ۹۳۱۵۵) صمیمانه قدردانی می‌گردد. از پرسنل محترم بخش میکروبی‌شناسی آزمایشگاه بیمارستان شهید بهشتی کاشان جهت جمع‌آوری نمونه‌ها قدردانی می‌گردد.

#### References:

- [1] Wang H, Guo P, Sun H, Wang H, Yang Q, Chen M, et al. Molecular epidemiology of clinical isolates of carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. from Chinese hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(11): 4022-8.
- [2] Fournier PE, Richet H, Weinstein RA. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis* 2006; 42(5): 692-9.
- [3] Abbo A, Navon-Venezia S, Hammer-Muntz O, Krichali T, Siegman-Igra Y, Carmeli Y. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Emerg Infect Dis* 2005; 11(1): 22-9.
- [4] Cambray G, Guerout AM, Mazel D. Integrons. *Annu Rev Genet* 2010; 44: 141-66.
- [5] Qi L, Li H, Zhang C, Liang B, Li J, Wang L, et al. Relationship between Antibiotic Resistance, Biofilm Formation, and Biofilm-Specific Resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Front Microbiol* 2016; 7: 483.
- [6] Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Tsangaris I, et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(8): 3430.

درصد ایزوله‌ها حاوی اینتگرون کلاس ۱ بودند. ۵۱ درصد *PER-1* مثبت و ۱۰ درصد ایزوله‌ها از نظر ژن *VEB-I* مثبت بودند [۱۷]. Pasteran و همکاران در سال ۲۰۰۶، شیوع *VEB-I* را در سویه‌های *اسیتوباکتر بومانی* بررسی نمودند که ۴۷/۶ درصد ایزوله‌های *VEB-I* مثبت بودند [۱۸]. Naas و همکاران در سال ۲۰۰۶ شیوع بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف *VEB* و *PER* را در سویه‌های *اسیتوباکتر بومانی* بررسی نمودند. از میان ۸ ایزوله، ۶ ایزوله *VEB-I* مثبت گزارش شد [۱۹]. Poirel و همکاران در سال ۲۰۰۳ شیوع ایزوله‌های تولیدکننده *VEB-I/اسیتوباکتر بومانی* را بررسی کردند. ۱۲ سویه با مقاومت چندگانه به دارو *اسیتوباکتر بومانی* را در مدت ۴ ماه از ۱۲ بیمار جدا کردند که با تکنیک PCR از میان این ۱۲ سویه، ۷ سویه (۵۸/۳۳ درصد) *VEB-I* مثبت بودند [۲۰]. ژن *VEB-I* قسمتی از کاست ژنی است که در کلاس ۱ اینتگرون قرار گرفته است. تنها فاکتور خطر غیروابسته اکتساب این ژن در *اسیتوباکتر بومانی* مصرف قبلی سفالوسپورین‌های نسل سوم است. شیوع ایزوله‌های *اسیتوباکتر بومانی VEB-I* مثبت مولد آنزیم‌های بتالاکتاماز وسیع‌الطیف در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستانی در فرانسه نیز گزارش شده است [۲۱]. اگرچه منشا ژن *VEB-I* در کشورهای جنوب شرقی آسیا بوده، ولی در بیمارستان شهید بهشتی کاشان نیز

- [7] Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, Monno R, Spada ML, Coppolecchia S, et al. High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study. *Clin Infect Dis* 2012; 54(12): 1720-6.
- [8] Akinci E, Vahaboglu H. Minor extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8(11): 1251-8.
- [9] Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S23 Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing 23th information supplement. 2013.
- [10] Mostofi S, Mirnejad R, Masjedian F. Multi-drug resistance in *Acinetobacter baumannii* strains isolated from clinical specimens from three hospitals in Tehran-Iran. *African J Microbiol Res* 2011; 5(21): 3579-82.
- [11] Safari M, Saidijam M, Bahador A, Jafari R, Alikhani MY. High Prevalence of Multidrug Resistance and Metallo-beta-lactamase (MBL) producing *Acinetobacter Baumannii* Isolated from Patients in ICU Wards, Hamadan, Iran. *J Res Health Sci* 2013; 13(2): 162-7.
- [12] Mohajeri P, Farahani A, Feizabadi MM, Ketabi H, Abiri R, Najafi F. Antimicrobial Susceptibility Profiling and Genomic Diversity of *Acinetobacter*

*baumannii* isolates: A study in western Iran. *Iran J Microbiol* 2013; 5(3): 195.

[13] Feizabadi MM, Fathollahzadeh B, Taherikalani M, Rasoolinejad M, Sadeghifard N, Aligholi M, et al. Antimicrobial susceptibility patterns and distribution of blaOXA genes among *Acinetobacter* spp. isolated from patients at Tehran hospitals. *Jpn J Infect Dis* 2008; 61(4): 274-8.

[14] Boromand M, Akyani M, Sheikhvatan R, Hekmat Yazdi S, Saboorian R, Hashemi SH, et al. Evaluation of antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* to Imipenem, Ciprofloxacin and Ceftazidim using E test. *Iran J Publ Health* 2009; 2(38): 130-3.

[15] Khosrou SN, Sharifi M. Isolation of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* (crab) strains from patients and equipments of intensive care units (ICU) at Qazvin between 2005-2006. *J Med Microbiol* 2007; 1(3): 33-8.

[16] Van Looveren M, Goossens H, ARPAC Steering Group. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(8): 684-704.

[17] Farajnia S, Azhari F, Alikhani MY, Hosseini MK, Peymani A, Sohrabi N. Prevalence of PER and VEB Type Extended Spectrum Betalactamases among Multidrug Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolates in North-West of Iran. *Iran J Publ Health* 2013; 16(6): 751-5.

[18] Pasterán F, Rapoport M, Petroni A, Faccione D, Corso A, Galas M, et al. Emergence of PER-2 and VEB-1a in *Acinetobacter baumannii* strains in the Americas. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(9): 3222-4.

[19] Naas T, Bogaerts P, Bauraing C, Degheldre Y, Glupczynski Y, Nordmann P. Emergence of PER and VEB extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in *Acinetobacter baumannii* in Belgium. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 58(1): 178-82.

[20] Poirel L, Menuteau O, Agoli N, Cattoen C, Nordmann P. Outbreak of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase VEB-1-producing isolates of *Acinetobacter baumannii* in a French hospital. *J Clin Microbiol* 2003; 41(8): 3542-7.

[21] Carbonne A, Naas T, Blanckaert K, Couzigou C, Cattoen C, Chagnon JL, et al. Investigation of a nosocomial outbreak of extended-spectrum beta-lactamase VEB-1-producing isolates of *Acinetobacter baumannii* in a hospital setting. *J Hosp Infect* 2005; 60(1): 14-8.

[22] de Vries J, Wackernagel W. Integration of foreign DNA during natural transformation of *Acinetobacter* sp. by homology-facilitated illegitimate recombination. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(4): 2094-9.

[23] Van Dessel H, Dijkshoorn L, Van der Reijden T, Bakker N, Paauw A, van den Broek P, et al. Identification of a new geographically widespread multiresistant *Acinetobacter baumannii* clone from European hospitals. *Res Microbiol* 2004; 155(2): 105-12.

[24] 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(9): 4885-8.

[25] Turton JF, Kaufmann ME, Warner M, Coelho J, Dijkshoorn L, van der Reijden T, et al. A prevalent, multiresistant clone of *Acinetobacter baumannii* in Southeast England. *J Hosp Infect* 2004; 58(3): 170-9.

[26] 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(9): 4826-9.