

تعیین فراوانی سویه‌های MDR اسینتوباکتر بومانی ایزوله شده از بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) بیمارستان‌های شهر اصفهان با روش مولکولی و بررسی الگوی مقاومت دارویی آنها

حسن قجاوند^۱، اصغر هوایی^۲، دکتر بهرام نصر اصفهانی^۲، دکتر حسین فاضلی^۲، دکتر شراره مقیم^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: اسینتوباکتر بومانی از مهم‌ترین پاتوژن‌ها در عفونت‌های کسب شده‌ی بیمارستانی به خصوص در بخش مراقبت‌های ویژه است. این پاتوژن فرصت طلب به راحتی از خاک، آب و تجهیزات بیمارستانی جدا می‌شود و به اکثر آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف مقاومت نشان می‌دهد. هدف از این مطالعه، تعیین فراوانی اسینتوباکتر بومانی ایزوله شده از بخش مراقبت‌های ویژه (ICU یا Intensive care unit) و تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی آنها بود.

روش‌ها: در طول دوره‌ی یک ساله‌ی ۹۲-۳۹۱، تعداد ۳۰ نمونه از بیماران بستری در واحد مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان‌های شهر اصفهان به دست آمد. تعیین خصوصیات نمونه‌ها به عنوان اسینتوباکتر، با استفاده از آزمایش‌های فنوتیپی و بیوشیمیایی صورت گرفت و ایزوله‌ها با اثبات وجود ژن like OXA-51 توسط تکنیک PCR (Polymerase chain reaction) تأیید شدند. آزمایش حساسیت آنتی‌بیوتیکی به روش دیسک دیفیوژن طبق دستورالعمل (Clinical and laboratory standards institute) CLSI انجام گرفت.

یافته‌ها: از ۳۵۰ نمونه‌ی جدا شده از بیماران، ۴۳ نمونه‌ی اسینتوباکتر بومانی ساخته شد. میزان فراوانی الگوهای ضد میکروبی جدایه‌ها نشان داد که ۵۳/۵ درصد ایزوله‌ها به آمیکاسین، ۸۳/۷ درصد به تتراسایکلین، ۸۶/۰ درصد به سفترایم، ۹۰/۰ درصد به تری‌متوپریم سولفامتوکسازول و ۹۳/۰ درصد به ای‌می‌پنم، مروپنم، سفپیپیم و آمپی‌سیلین سولباتام مقاوم بودند و همچنین تمام جدا شده‌ها به سیپروفلوکسازین مقاوم بودند. تمامی اسینتوباکترهای جدا شده از ICU بیمارستان‌های شهر اصفهان، MDR (Multi drug resistance) بودند.

نتیجه‌گیری: این مطالعه مقاومت بالای اسینتوباکتر بومانی به طیف وسیع آنتی‌بیوتیک‌ها را نشان داد. از این رو، استراژی مناسب جهت کنترل انتشار باکتری در بخش مراقبت‌های ویژه و سایر بخش‌ها ضروری به نظر می‌رسد.

واژگان کلیدی: اسینتوباکتر بومانی، Polymerase chain reaction، مقاومت دارویی، Intensive care unit

ارجاع: قجاوند حسن، هوایی اصغر، نصر اصفهانی بهرام، فاضلی حسین، مقیم شراره. تعیین فراوانی سویه‌های MDR اسینتوباکتر بومانی ایزوله شده از بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) بیمارستان‌های شهر اصفهان با روش مولکولی و بررسی الگوی مقاومت دارویی آنها. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۲۹۵): ؟؟

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه میکروپزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشیار، گروه میکروپزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: moghim@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر شراره مقیم

مقدمه

اسیتوباکتر بومانی یک باکتری گرم منفی غیر تخمیری به صورت کوکسی یا کوکوباسیل، بی حرکت و کاتالاز مثبت است که در خاک، آب، فاضلاب و بسیاری از محیط‌های بهداشتی-درمانی یافت می‌شود. این باکتری به صورت فلور طبیعی پوست و غشای مخاطی در انسان است و قادر می‌باشد عفونت‌های فرصت طلب از جمله پنومونی، مننژیت، سپتی سمی و عفونت دستگاه ادراری ایجاد کند (۱-۲).

میزان استقرار اسیتوباکتر بومانی در افراد بستری شده در بیمارستان، به ویژه بیمارانی که مدت بستری شدن آن‌ها به درازا کشیده و یا تحت درمان ضد میکروبی وسیع یا سرطان قرار گرفته‌اند، در حال افزایش است (۳). اسیتوباکتر بومانی نسبت به آمپراتاسیرون، اشعه UV (Ultraviolet)، ضد عفونی کننده‌های شیمیایی رایج و دترجنت‌ها مقاوم است. حذف و ریشه‌کنی آلودگی‌های اسیتوباکتر بومانی از محیط‌های بیمارستانی به ویژه وسایل مرتبط با کاتتر که در بخش ICU (Intensive care unit) بیمارستان‌ها استفاده می‌شود، بسیار مشکل است. هیچ روش قابل دسترسی رایج برای حذف این باکتری در محیط‌های بیمارستانی، با خطر عفونت بالا به اسیتوباکتر بومانی (MDR) (Multi drug resistance)، وجود ندارد (۴-۵). عفونت با اسیتوباکتر بومانی در فضای بیمارستان، بیشتر مجاری تنفسی فوقانی را درگیر می‌کند. همچنین اسیتوباکتر بومانی می‌تواند عفونت‌های بیمارستانی مجاری ادراری و عفونت‌های زخم نیز ایجاد کند. عدم درمان عفونت با اسیتوباکتر بومانی ممکن است منجر به وقوع سپتی سمی و باکتری می‌شود (۶). اسیتوباکتر تا مدت‌ها می‌تواند در محیط بیمارستان باقی بماند و بین بیماران

انتقال یابد (۷).

امروزه اسیتوباکتر بومانی به طور چشمگیری به صورت اندمیک و اپیدمیک در بیمارستان‌ها وجود دارد (۸-۹). اسیتوباکتر بومانی می‌تواند در شرایط خشکی زنده بماند و در طی شیوع از نواحی مختلف محیط بیمار برای مثال پرده، تخت خواب، مبلمان و تجهیزات بیمارستان بازیابی شود. تمیز کردن و ضد عفونی کردن اتاق‌های بیمار موجب متوقف کردن شیوع بیماری می‌شود (۱۰-۱۱). اسیتوباکتر بومانی می‌تواند از طریق هوا و از پوست بیماران کلونیزه شده پراکنده شود؛ اما شایع‌ترین مدل انتقال، از دست‌ان کارکنان بیمارستان است (۱۲-۱۳).

افزایش شیوع مقاومت چند دارویی (MDR) و مقاومت به همه‌ی داروها (Pan drug) در سویه‌های اسیتوباکتر بومانی در مراکز درمانی رو به افزایش است و به عنوان یکی از پاتوژن‌های مهم بیمارستانی بعد از سودوموناس آئروژینوزا قرار گرفته است (۱۴-۱۵). درمان عفونت‌های اسیتوباکتر، اغلب در موارد کلونیزه‌ی این سویه‌های مقاومت MDR است، مشکل می‌باشد. اولین بار در سال ۱۹۹۱، گزارش مقاومت آنتی‌بیوتیکی اسیتوباکتر بومانی در کارپانم‌ها در ایالات متحده، موجب نگرانی همگان شد. کارپانم‌ها از آنتی‌بیوتیک‌های خانواده‌ی بتالاکتام می‌باشند که نسبت به آنزیم‌های بتالاکتاماز تولید شده توسط باکتری‌ها از جمله اسیتوباکترها حساس می‌باشند (۱۶).

در حال حاضر، کارپانم‌ها به عنوان داروی انتخابی در درمان عفونت‌های اسیتوباکتر مقاوم به چند دارو، استفاده می‌گردند. هرچند، مقاومت به کارپانم نیز رو به افزایش می‌باشد (۱۷-۱۸). این باکتری متالوبتالاکتامازهایی را تولید می‌کند

فنتویی (اکسیداز، مصرف سیترات، هیدرولیز اوره، استفاده از مالونات، اکسیداسیون و فرمانتاسیون قندها، حرکت و تولید اندول) صورت گرفت. برای تأیید گونه از روش PCR (Polymerase chain reaction) برای بررسی حضور ژن OXA-51 like استفاده گردید. برای این منظور، DNA ایزوله‌ها با استفاده از کیت (Fermentas) بر اساس پروتکل شرکت سازنده استخراج گردید. جهت تکثیر ژن bla_{oxa51} از جفت پرایمر 5'-TAA TGC TTT GAT CGG CCT TG و F: 5'-CTT CG TGG ATT CGA CTT CAT و R: استفاده گردید (۲۲).

واکنش PCR در حجم نهایی ۲۵ µl در حضور ۱ µl Taq DNA polymerase ۰/۳ µl، (۱/۵ mM) MgCl₂، (۵۰۰ U) dNTP ۵µl (۲۰۰ µM)، ۲/۵ µl PCR buffer ۱۰x هر پرایمر (۱۰ pmol/ul) ۱ µl، ۲ µl DNA (۵ ng genomic DNA) استفاده شد. از سویه‌ی ATCC ۱۹۶۰۶ اسیتوباکتر بومانی به عنوان شاهد مثبت و شاهد منفی P.aeruginosa ATCC ۲۷۸۵۳ استفاده شد. برای این روش، PCR با استفاده از دستگاه DNA thermal cycler (Master cycle gradient,) Applied Biosystems, Germany به صورت زیر انجام شد:

مرحله‌ی Initial denaturation به مدت ۵ دقیقه در دمای ۹۴ °C صورت گرفت. مرحله‌ی Denaturation به مدت ۲۵ ثانیه در دمای ۹۴ °C، مرحله‌ی Annealing به مدت ۴۰ ثانیه در دمای ۵۳ °C، مرحله‌ی Extension به مدت ۵۰ ثانیه در دمای ۷۲ °C، ۳۰ سیکل تکرار گردید و مرحله‌ی Final extension به مدت ۶ دقیقه در دمای ۷۲ °C انجام گردید. برای تجزیه و تحلیل محصولات PCR از روش الکتروفورز بر روی ژل آگارز ۱/۵ درصد با

(IMP-VIM و انواع SIM) که در سرتاسر جهان گزارش شده است و موجب مقاومت به اکثر بتالاکتام‌ها می‌شود (۲۰-۱۹).

کاهش حساسیت به کارباپنم‌ها همچنین در ارتباط با تغییر پروتئین‌های متصل شونده به پنی سیلین‌ها و پورین‌ها است و پیشنهاد شده است که فعل و انفعال مکانیسم‌های مختلف ممکن است موجب مقاومت به کارباپنم سطح بالا در اسیتوباکتر بومانی شود. آنزیم‌هایی مانند OXA-51 به صورت ذاتی در اسیتوباکتر وجود دارد. همچنین سه گروه غیر مرتبط آنزیم اگزاسیلیناز هیدرولیز کننده‌ی کارباپنم‌ها مشخص شده است که به صورت OXA-24، OXA-58 و OXA-24 نشان داده می‌شوند (۲۱).

از آن جایی که داشتن اطلاعات بفرافیاس در خصوص الگوی مقاومت اسیتوباکتر، امکان انتخاب داروی درمانی مناسب برای آن ناحیه فراهم می‌سازد، هدف از این تحقیق، تعیین مقاومت آنتی بیوتیکی سویه‌های اسیتوباکتر بومانی جدا شده از بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان‌های شهر اصفهان بود.

روش‌ها

در طول دوره‌ی یک ساله‌ی ۹۲-۱۳۹۱، تعداد ۳۵۰ نمونه از بیماران بستری در واحد مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان‌های شهر اصفهان به دست آمد. پس از جداسازی و خالص‌سازی جدایه‌ها بر روی محیط کشت Blood Agar (ساخت شرکت Merck) و MacConkey agar (ساخت شرکت Merck)، از کیت رنگ‌آمیزی گرم استفاده شد. سپس روی نمونه‌های مشکوک به اسیتوباکتر آزمایش‌های

باکتری‌ها اندازه‌گیری و پس از مقایسه با جداول ارایه شده توسط CLSI، مقاومت یا حساسیت باکتری‌ها نسبت به هر آنتی‌بیوتیک تعیین شد (۲۳).

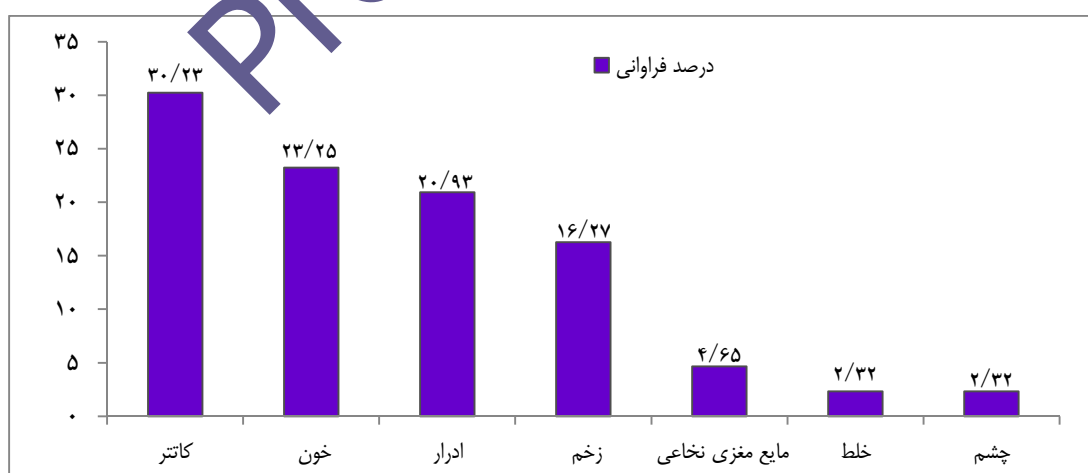
آزمون‌های آماری به وسیله نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ (version 21, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد و با استفاده از آزمون χ^2 و ضریب Kappa تجزیه و تحلیل شد و $P < 0/050$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تعداد ۳۵۰ نمونه از قسمت‌های مختلف شامل کاتتر خون، ادرار، زخم، CSF (Cerebrospinal fluid)، خلط و چشم از بیماران در بخش ICU جمع‌آوری گردید.

شکل ۱ درصد توزیع جدایه‌های اسیتوباکتر بومانی در نمونه‌های بالینی در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان را نشان می‌دهد که بیشترین نمونه‌ی جمع‌آوری شده، مربوط به کاتتر (۳۰/۲۷ درصد) بود. ۱۶/۴ درصد نمونه‌ها (۱۴ نمونه) از زنان و ۶۷/۴ درصد نمونه‌ها (۱۱۱ نمونه) از مردان جداسازی شد.

بافر ۱X TBE (Tris-borate-EDTA) و رنگ‌آمیزی توسط Green viewer و مشاهده در زیر نور ماورای بنفش استفاده گردید. بر روی تمامی سویه‌های اسیتوباکتر بومانی، آزمایش حساسیت آنتی‌بیوتیکی به روش انتشار دیسک یا Kirby-Bauer طبق دستورالعمل CLSI (Clinical and laboratory standards institute) انجام گرفت. برای این منظور، از آنتی‌بیوتیک‌های آمیکاسین، تتراسایکلین، سفنازیدیم، کاربپنم (ایمی‌پنم و مروپنم)، تری‌متوپریم سولفامتوکسازول (کو‌تریموکسازول)، سفپیم، آمن‌سیلین - سولباکتام، سیپروفلوکساسین (ساخت شرکت Rosco - انمارک) استفاده شد. از کشت ۲۴ ساعته‌ی باکتری بدورتنی معادل McFarland ۰/۵ ($10^8 \times 1/5$) تهیه شد و در روی پلیت Muller-Hinton agar تلقیح شد. پس از ۲۴ ساعت در انکوباتور $37^\circ C$ قرار گرفت. پس از انکوباسیون ۲۴ ساعته، قطر هاله‌ی عدم رشد



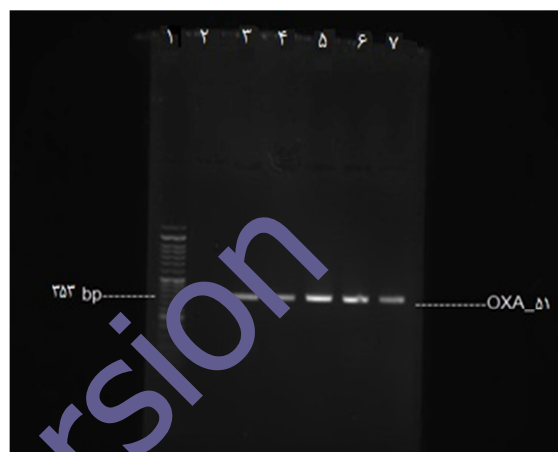
شکل ۱. درصد توزیع جدایه‌های اسیتوباکتر بومانی در نمونه‌های بالینی در بخش مراقبت‌های ویژه

الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی نشان داد که ۵۳/۵ درصد ایزوله‌ها به آمیکاسین، ۸۳/۷ درصد به تتراسایکلین، ۸۶/۰ درصد به سفنازیدیم، ۹۰/۷ درصد به تری‌متوپریم سولفامتوکسازول و ۹۳/۰ درصد به ایمپنم، مروپنم، سفپییم و آمپی‌سیلین سولباکتام مقاومت داشتند و همچنین تمامی ایزوله‌ها نسبت به سیپروفلوکسازین مقاومت داشتند. یافته‌ها نشان داد که تمامی اسیتوباکترهای جدا شده از ICU بیمارستان‌های شهر اصفهان MDR بودند (جدول ۱).

در این مطالعه، ۲۳ ایزوله‌ی اسیتوباکتر بومانی به روش‌های فنوتیپی شناخته شدند. همه‌ی ایزوله‌ها با روش PCR تأیید شدند. شکل ۲ نتایج تکثیر ژن bla_{oxa51} را نشان می‌دهد. همه‌ی ایزوله‌ها دارای ژن bla_{oxa51} بودند.

بحث

اسیتوباکتر بومانی، باکتری فرصت طلب با قدرت بیماری‌زایی بالا و یکی از عوامل عفونت‌های بیمارستانی طی ۳۰ سال گذشته می‌باشد. درمان این باکتری به خصوص سویه‌های مقاوم به چند دارو و رگدین بتالاکتام‌ها و وسیع‌الطیف آن، به علت مقاومت گسترده‌ی آن‌ها نسبت به داروهای ضد میکروب‌ها، با مشکل مواجه است (۲، ۲۴).



شکل ۲. نتایج الکتروفورز تکثیر ژن bla_{oxa51}: ۱. چاهک نمونه ۱: size marker ۵۰ bp (SM ۲-Fermentase, Germany)؛ ۲. شاهد منفی P.aeruginosa ATCC ۲۷۸۵۳؛ ۳. شاهد مثبت A.baumannii ATCC ۱۹۶۰۶؛ چاهک‌ها (۴-۷) نمونه‌های بالینی

جدول ۱. توزیع فراوانی الگوی مقاومت دارویی ایزوله‌های اسیتوباکتر بومانی

آنتی‌بیوتیک	مقاوم تعداد (درصد)	نیمه مقاوم تعداد (درصد)	ساس تعداد (درصد)
آمیکاسین	۲۳ (۵۳/۵)	۹ (۲۰/۹)	۱۱ (۲۰/۶)
تتراسایکلین	۳۶ (۸۳/۷)	۴ (۹/۳)	۳ (۷/۰)
سفنازیدیم	۳۷ (۸۶/۰)	۵ (۱۱/۷)	۱ (۲/۳)
تری‌متوپریم سولفامتوکسازول	۳۹ (۹۰/۷)	۰ (۰)	۴ (۹/۳)
سفپییم	۴۰ (۹۳/۰)	۲ (۴/۷)	۱ (۲/۳)
ایمی‌پنم	۴۰ (۹۳/۰)	۰ (۰)	۳ (۷/۰)
مروپنم	۴۰ (۹۳/۰)	۰ (۰)	۳ (۷/۰)
آمپی‌سیلین سولباکتام	۴۰ (۹۳/۰)	۰ (۰)	۳ (۷/۰)
سیپروفلوکسازین	۴۳ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)

۱۰-۵ درصد بیماران دریافت کننده‌ی تهویه‌ی مکانیکی مشاهده شده است (۲۴). بیشتر از ۳۵ درصد بیماران در ICU با عفونت دستگاه گردش خون توسط این باکتری فوت می‌کنند (۳۰). مرگ و میرهای ناشی از جراحی مغز و اعصاب و منژیت‌های اسیتوباکتر بومانی در بیماران با شانت‌های مغزی، به بیش از ۷۰ درصد رسیده است (۳۱).

در بررسی انجام شده در عربستان سعودی، ایزوله‌های جمع‌آوری شده از نمونه‌های مختلف مانند نمونه‌ی تنفسی (۴۶۹)، خون (۴۰۰)، زخم/بافت (۲۳۵)، ادرار (۵۶)، سوپ بینی (۳۵) و مایع CSF (۱۵) از بیماران در بخش ICU شامل ۴۰/۹ درصد اسیتوباکتر بومانی، ۱۹/۴ درصد کلبسیلا پنومونیه و ۱۶/۳ درصد سودوموناس آئروژینوزا بودند (۳۲).

در یک مطالعه در تهران از ۱۰۰ نمونه‌ی جمع‌آوری شده، بخش مراقبت‌های ویژه‌ی مجتمع رسول اکرم (ع) ۱۱ نمونه (۲۱ درصد) حاوی اسیتوباکتر بومانی بوده است (۳۳). در مطالعه‌ی Costa و همکاران در برزیل از ۶۰۴ بیمار بستری، ۳۹۷ بیمار (۲/۴ درصد) به پنومونی بیمارستانی دچار شدند که ۲۹ درصد از موارد عفونت‌های بیمارستانی به علت آلودگی با اسیتوباکتر بوده است (۳۳). در مطالعه‌ی Rit و Saha، از میان ۴۱۸۰ ایزوله‌ی کلینیکی، ۷۴/۰۲ درصد اسیتوباکتر بومانی و ۲۵/۹۸ درصد سایر گونه‌های اسیتوباکتر تشخیص داده شد (۳۴).

مطالعات مختلفی مانند Bassetti و همکاران (۳۵)، Leung و همکاران (۳۶) و نیسز Michalopoulos و Falagas (۳۷) مؤید این مطلب می‌باشند که سویه‌های مختلف اسیتوباکتر بومانی

مقاومت اسیتوباکتر بومانی می‌تواند ذاتی یا ژنتیکی باشد. اکثر سویه‌های اسیتوباکتر بومانی به آمپی سیلین، آموکسی سیلین - کلاولانیک اسید، سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف (به جز سفتازیدیم و سفیپیم)، تراسایکلین، ماکرولیدها، ریفامپین و کلرامفنیکل مقاوم می‌باشند. مقاومت به بتالاکتامازهای غیر کاربامپی در این باکتری با تولید بیش از حد سفالوسپوریناز همراه است (۲۴).

در مطالعه‌ی حاضر، درصد بالایی از اسیتوباکتر بومانی‌ها دارای مقاومت دارویی چندگانه بودند. همچنین مقاومت آنتی‌بیوتیکی مشاهده شده در پژوهش حاضر بسیار زیادتر از مقاومت آنتی‌بیوتیکی مشاهده شده در پژوهش‌های مشابه در سایر نقاط ایران بود (۲۷-۲۵). احتمال می‌رود تفاوت در یافته‌های مقاومت اسیتوباکتر بومانی، به علت تنوع در نمونه‌های بالینی، زمان انجام مطالعه و راهکارهای درمانی در هر منطقه‌ی جغرافیایی باشد. با مقایسه‌ی برهه‌ی زمانی انجام این پژوهش با سایر مطالعات قبلی و تفاوت در یافته‌های این پژوهش با آن‌ها، می‌توان به افزایش روز افزون مقاومت این سویه از باکتری نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج برای درمان آن پی برد؛ به این معنی که میزان مقاومت اسیتوباکتر با گذشت زمان افزایش یافته است. همچنین بررسی‌های صورت گرفته در آسیا و خاورمیانه، حاکی از شیوع اسیتوباکتر بومانی با مقاومت دارویی MDR در این مناطق می‌باشد (۲۸-۲۹).

علاوه بر این، عوارض و مرگ و میر قابل توجه در ارتباط با این باکتری فرصت طلب وجود دارد؛ به طوری که در ایالات متحده‌ی آمریکا پنومونی اکتسابی از اسیتوباکتر بومانی در ICU به طور معمول در

نسبت به اکثر آنتی‌بیوتیک‌های مصرفی مقاوم شده‌اند. در مطالعه‌ای که توسط Smolyakov و همکاران به منظور بررسی عفونت‌های ناشی از اسیتتوباکتر بومانی با مقاومت دارویی چندگانه انجام گرفت، مشخص گردید که ۹۳ درصد سویه‌ها به ای‌می‌پنم و ۱۰۰ درصد سویه‌ها به کلیستین و آمپی‌سیلین-سولباکتام حساس بودند (۳۸).

در مطالعه‌ای که توسط Wang و همکاران بر روی اپیدمی‌های ناشی از اسیتتوباکتر بومانی مقاوم به دارو در بخش ICU انجام گرفت، مشخص گردید که تمام سویه‌ها به ازترونام، آمیکاسین، آمپی‌سیلین-سولباکتام، سفترزیدیم، سفپییم، سیپروفلوکساسین، جنتامیسین، ای‌می‌پنم، مروپنم، پیراسیلین-تازوباکتام و تیکارسیلین-کلاولانیک اسید مقاوم و به پلی‌مرکسین B حساس بودند (۳۹).

در مطالعه‌ای که توسط Ayan و همکاران انجام گردید، از ۵۲ سویه‌ی مورد مطالعه، همه‌ی ایزوله‌ها به پیراسیلین، پیراسیلین-تازوباکتام، تیکارسیلین-کلاولانیک اسید، سفپییم، سفوتاکسیم، سفترزیدیم، سفتریاکسون، جنتامیسین و آزترونام مقاوم بودند و مقاومت به توبرامایسین، سیپروفلوکساسین، آمپی‌سیلین-سولباکتام، تری‌متوپریم سولفامتوکسازول و آمیکاسین به ترتیب در ۵ درصد، ۸ درصد، ۵۵ درصد، ۶۶ درصد و ۷۴ درصد سویه‌ها مشاهده گردید (۴۰). مطالعه‌ی صادقی‌فرد و همکاران نشان داد که تمام جدایه‌های اسیتتوباکتر بومانی تا به حال مقاومت ۱۰۰ درصد به آزترونام، سفوتاکسیم، سفترزیدیم، سفتریاکسون، مروپنم و تیکارسیلین-

کلاولانات داشتند؛ در حالی که مقاومت به آمیکاسین ۵۰ درصد و توبرامایسین ۵۶ درصد بود (۴۱).

نتایج مطالعه‌ای دیگر نشان داد که سویه‌های بالینی اسیتتوباکتر بومانی ۹۵/۶ درصد به پیراسیلین، ۸۹/۱ درصد به سفترزیدیم، ۹۷/۸ درصد به سفتریاکسون، ۹۵/۶ درصد به سفپییم، ۸۰/۴ درصد به سیپروفلوکساسین، ۶۳/۰ درصد به مروپنم و ۵۴/۳ درصد به تتراسایکلین مقاومت داشتند که همخوانی به نسبت کاملی با یافته‌های ما در این تحقیق دارد (۴۲).

این مطالعات و مطالعات دیگر نشان می‌دهند که درمان خط مقدم برای عفونت‌های ناشی از اسیتتوباکتر بومانی شامل آمیکاسین، کارباپنم (ای‌می‌پنم، مروپنم) سفترزیدیم و کوئینولون‌ها می‌باشد (۴۳) و ای‌می‌پنم به عنوان فعال‌ترین دارو در برابر عفونت‌های ناشی از اسیتتوباکتر بومانی است. اما در مطالعات اخیر، مدارکی دال بر پراکندگی سویه‌های مقاوم به ای‌می‌پنم گزارش شده است (۴۴-۴۵).

در این مطالعه، ۹۳ درصد ایزوله‌های اسیتتوباکتر بومانی ای‌می‌پنم، مروپنم، ۸۶ درصد به سفترزیدیم و ۱۰۰ درصد سیپروفلوکسازین مقاومت داشتند. میزان مقاومت ایزوله‌های اسیتتوباکتر نسبت به سیپروفلوکسازین دارای اهمیت است؛ زیرا در صورتی که ایزوله‌ی جدا شده از عفونت‌های بیمارستانی نسبت به سیپروفلوکسازین حساس باشد، کاربرد بالینی سیپروفلوکسازین نسبت به کارباپنم‌ها بهتر است. از طرفی، بسیاری از انواع اسیتتوباکتر بومانی مقاوم به سیپروفلوکسازین، نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های دیگر نیز مقاوم هستند. بنابراین، به منظور درمان این نوع عفونت‌ها، باید از آنتی‌بیوتیک‌های دیگری از قبیل داروی ترکیبی سولباکتام، کلیستین و یا تیگه‌سیکلین

15. Navon-Venezia S, Ben-Ami R, Carmeli Y. Update on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections in the healthcare setting. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18(4): 306-13.
16. Hsueh PR, Teng LJ, Chen CY, Chen WH, Yu CJ, Ho SW, et al. Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections in a university hospital, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2002; 8(8): 827-32.
17. Coelho J, Woodford N, Turton J, Livermore DM. Multiresistant acinetobacter in the UK: how big a threat? *J Hosp Infect* 2004; 58(3): 167-9.
18. Zarrilli R, Crispino M, Bagattini M, Barretta E, Di PA, Triassi M, et al. Molecular epidemiology of sequential outbreaks of *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit shows the emergence of carbapenem resistance. *J Clin Microbiol* 2004; 42(3): 946-53.
19. Lee K, Lee WG, Uh Y, Ha GY, Cho J, Chong Y. VIM- and IMP-type metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. in Korean hospitals. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(7): 868-71.
20. Lee K, Yum JH, Yong D, Lee HM, Kim HD, Docquier JD, et al. Novel acquired metallo-beta-lactamase gene, bla(SIM-1), in a class 1 integron from *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Korea. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(11): 4485-91.
21. Bou G, Cervero G, Dominguez MA, Quejada C, Martinez-Beltran J. 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* 2006; 44(3): 3229-305.
22. Brown S, Young HK, Amyes SG. Characterisation of OXA-51, a novel class D carbapenemase found in genetically unrelated clinical strains of *Acinetobacter baumannii* from Argentina. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11(1): 15-23.
23. Clinical Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twentieth informational supplement: M100-S20. Wayne PA: CLSI; 2012.
24. Gaynes R, Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005; 41(6): 848-54.
25. Rastegar Lari AR, Alaghebandan R, Akhlaghi L. Burn wound infections and antimicrobial resistance in tehran, iran: an increasing problem. *Ann Burns Fire Disasters* 2005; 18(2): 68-73.
26. Saadatian Farivar A, Nowroozi J, Emami M. The prevalence of acinetobacter in surgical ICU in Rasoul Akram Hospital in 2004-2005. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2005; 4(4): 342-7. [In Persian].
27. Hosseini Jazani N, Babazadeh H, Khalkhali H. Evaluation of the sensitivity of *Acinetobacter* sp. burn isolates to ciprofloxacin and some of other used antibiotics for treatment. *J Jahrom Univ Med Sci* 2009; 7(2): 48-58. [In Persian].
28. Koh TH, Sng LH, Wang GC, Hsu LY, Zhao Y. IMP-4 and OXA beta-lactamases in *Acinetobacter baumannii* from Singapore. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59(4): 627-32.
29. Paul M, Weinberger M, Siegman-Igra Y, Lazarovitch T, Ostfeld I, Boldur I, et al. *Acinetobacter baumannii*: emergence and spread in Israeli hospitals 1997-2002. *J Hosp Infect* 2005; 60(3): 55-60.
30. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,178 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39(3): 309-17.
31. Johnson LN, Burns TC, Hayda RA, Hospenthal DR, Murray CK. Infectious complications of open type III tibial fractures among combat casualties. *Clin Infect Dis* 2007; 45(4): 409-15.
32. Saeed NK, Kambal AM, El-Khizzi NA. Antimicrobial-resistant bacteria in a general intensive care unit in Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2010; 31(12): 1341-9.
33. Costa SF, Newbaer M, Santos CR, Basso M, Soares I, Levin AS. Nosocomial pneumonia: importance of recognition of aetiological agents to define an appropriate initial empirical therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17(2): 147-50.
34. Rit K, Saha R. Multidrug-resistant acinetobacter infection and their susceptibility patterns in a tertiary care hospital. *Niger Med J* 2012; 53(3): 126-8.
35. Bassetti M, Righi E, Esposito S, Petrosillo N, Nicolini L. Drug treatment for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Future Microbiol* 2008; 3(6): 649-60.
36. Leung WS, Chu CM, Tsang KY, Lo FH, Lo KF, Ho PL. Fulminant community-acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia as a distinct clinical syndrome. *Chest* 2006; 129(1): 102-9.
37. Michalopoulos A, Falagas ME. Treatment of *Acinetobacter* infections. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11(5): 779-88.
38. Smolyakov R, Borer A, Riesenber K, Schlaeffer F, Alkan M, Porath A, et al.

- Nosocomial multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection: risk factors and outcome with ampicillin-sulbactam treatment. *J Hosp Infect* 2003; 54(1): 32-8.
39. Wang SH, Sheng WH, Chang YY, Wang LH, Lin HC, Chen ML, et al. Healthcare-associated outbreak due to pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii* in a surgical intensive care unit. *J Hosp Infect* 2003; 53(2): 97-102.
40. Ayan M, Durmaz R, Aktas E, Durmaz B. Bacteriological, clinical and epidemiological characteristics of hospital-acquired *Acinetobacter baumannii* infection in a teaching hospital. *J Hosp Infect* 2003; 54(1): 39-45.
41. Sadeghifard N, Ranjbar R, Zaeimi J, YousefAlikhani M, Ghafouryan S, Raftari M, et al. Antimicrobial susceptibility, plasmid profiles, and RAPD-PCR typing of *Acinetobacter* bacteria. *Asian Biomedicine* 2010; 4(6): 901-11.
42. Prakasam G, Geethapriya S, Jayakeerthana KH, Ramesh S. Detection of certain virulence attributes and antimicrobial resistance pattern among clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Int J Pharma Bio Sci* 2011; 2(3): 501-7.
43. Prashanth K, Badrinath S. In vitro susceptibility pattern of *Acinetobacter* species to commonly used cephalosporins, quinolones, and aminoglycosides. *Indian J Med Microbiol* 2004; 22(2): 97-103.
44. Jamulitrat S, Thongpiyapoom S, Suwalak N. An outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* at Songklanagarind Hospital: the risk factors and patient prognosis. *J Med Assoc Thai* 2007; 90(10): 2181-91.
45. Amor A, Barguellil F, Othmani S, Bahri M. *Acinetobacter baumannii* infections. Contribution of bacteriologic studies. *Semaine des Hôpitaux de Paris* 1993; 69(2): 732-5. [In French].
46. Lagamayo EN. Antimicrobial resistance in major pathogens of hospital-acquired pneumonia in Asian countries. *Am J Infect Control* 2008; 36(Suppl): S101-S108.

Proof Version

Frequency of MDR *Acinetobacter baumannii* Isolates in Intensive Care Units (ICU) of Isfahan Hospitals by molecular method and their Antimicrobial Resistance Patterns

Hasan Ghajavand¹, Asghar Havaei PhD², Bahram Nasr Esfahani PhD², Hossein Fazeli PhD²,
Sharareh Moghim PhD²

Original Article

Abstract

Background: *Acinetobacter baumannii* is one of the most important pathogen in hospital acquired infections especially in intensive care units (ICUs). This opportunistic pathogen can be easily isolated from water, soil, and hospital facilities. *A.baumannii* as a nosocomial opportunistic pathogen is resistant to wide range of antibiotics. The aim of this study was to determine frequency and resistance patterns of *A.baumannii* isolated ICUs of Isfahan Hospitals.

Methods: During one year period (2012-2013), 350 specimens were collected from ICUs of Isfahan hospitals. The specimens were characterized as *A.baumannii* by conventional phenotypic and biochemical tests. The isolates were confirmed by PCR for *bla_{OXA-51}* like gene. Susceptibility of isolates was determined by standard disk diffusion method according to CLSI.

Findings: From 350 specimens, 43 isolates was *Acinetobacter baumannii*. The antimicrobial patterns of isolates showed that 53.5% of isolates were resistant to amikacin, 83.7% to tetracyclin, 86% to ceftazidime, 90.7% to trimetoprim sulfamethoxazol, 93% to imipenem, cefepime, meropenem, ampicillin -Sulbactam. All isolates were resistant to ciprofloxacin. Our findings showed that all of *Acinetobacter*, isolated from the ICU of Isfahan hospitals were MDR.

Conclusion: This study showed a high resistant of *A.baumannii* to a wide range of antimicrobial agent. It is necessary to adopt appropriate strategies to control the spread of the bacteria in care unit centers and wards.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, PCR, Antibiotic resistance, ICU

Citation: Ghajavand H, Havaei A, Nasr Esfahani B, Fazeli H, Moghim Sh. **Frequency of MDR *Acinetobacter baumannii* Isolates in Intensive Care Units (ICU) of Isfahan Hospitals by molecular method and their Antimicrobial Resistance Patterns.** J Isfahan Med Sch 2014; 32(295): ??.

* This paper is derived from a MSc thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

1- MSc Student, Department of Microbiology, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Department of Microbiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Sharareh Moghim PhD, Email: moghim@med.mui.ac.ir