Quarterly of the Horizon of Medical Sciences
Volume 21, Special Issue, 2015
Pages: 25-31
Type: Original Research

Acinetobacter baumannii-calcoaceticus Complex: Detection Extensively Drug-Resistant, Survey Carbapenemases Production, and Determination MIC Values for Imipenem

Mazarei A.[1] *MSc*, Mardaneh J.* *PhD*

*Microbiology Department, Medicine School, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran
[1]"Fars Science and Research Paradise" and "Microbiology Department, Agriculture Faculty", Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

Abstract

Aims: One of the drug resistant organisms in the worldwide hospitals is *Acinetobacter baumannii*. The aim of this study was to investigate the expansion of drug-resistant *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* population, extensively drug-resistant (XDR) and pan-drug resistant (PDR) strains, and the ability of carbapenemases production, as well as to determine imipenem MIC in its isolates.

Materials & Methods: In the cross-sectional study, 48 samples of the patients hospitalized in different wards of the hospitals in Shiraz were collected and cultured on clinical microbiological media during 10 months from July 2014 to April 2015. Specific non-fermentative bacteria API 20NE system and biochemical tests were used to confirm the isolates finally. Based on CLSI 2014 protocol, disc diffusion method was used to investigate the antibiotic sensibility. Modified hodge test was used to determine the strains producing carbapenemases enzymes. E-test method was used to determine imipenem MIC.

Findings: All the isolates were sensitive to coloistin antibiotic. None of the isolate answered carbapenemases (ertapenem, imipenem, and meropenem). Beside multi-drug resistant characteristics, all the isolates were with expanded drug resistant characteristics. However, there was no pan-drug resistant isolate. Levels of sensitivity to minocycline and ampicillin-sulbactam were 14.3 and 10.7%, respectively. Phenotypic modified Hodge test was positive in all the isolates. Imipenem MIC was higher than 32 units in all the isolates.

Conclusion: Combined drug regimens are effective on the treatments of XDR and MDR Acinetobacter strains.

Keywords: *Acinetobacter Baumannii-Calcoaceticus* Complex; Multidrug-Resistant (MDR) Strains; Extensively Drug-Resistant (XDR) Strains; Imipenem MIC

*Corresponding Author
Tel: +985157220578
Fax: +985157220578
Address: Microbiology Department, Medicine School, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran
jalalmardaneh@yahoo.com
Received: November 20, 2015 Accepted: April 19, 2016 ePublished: June 7, 2016

کمپلکس *اسینتوباکتر بومانی-کالکواستیکوس*: بررسی مقاومت دارویی گسترده، توانایی تولید کارباپنمازها و غلظت بازدارنده کمینه ایمی‌پنم در ایزوله‌ها

علی مزارعی MSc
"پردیس علوم و تحقیقات فارس" و "گروه میکروبیولوژی، دانشکده کشاورزی"، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

جلال مردانه* PhD
گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران

چکیده

اهداف: *اسینتوباکتر بومانی* یکی از ارگانیسم‌های مقاوم به داروی مهم در بیمارستان‌ها در تمام جهان است. این مطالعه با هدف بررسی گسترش جمعیت *اسینتوباکتر بومانی- کالکواستیکوس* مقاوم به دارو، شناسایی سویه‌های با مقاومت گسترده و سویه‌های مقاوم به همه داروها، بررسی توانایی تولید کارباپنمازها و تعیین MIC ایمی‌پنم در ایزوله‌های آن انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی که در طی ۱۰ ماه از مرداد ۱۳۹۳ تا اردیبهشت سال ۱۳۹۴ انجام شد، ۴۸ نمونه از بیماران بستری در بخش‌های مختلف بیمارستان‌های شیراز جمع‌آوری و روی محیط‌های کشت میکروب‌شناسی بالینی کشت انجام شد. برای تایید نهایی ایزوله‌ها از سیستم API 20NE اختصاصی باکتری‌های غیرتخمیرکننده و تست‌های بیوشیمیایی استفاده شد. بر اساس پروتکل CLSI 2014 از روش دیسک دیفیوژن برای بررسی حساسیت آنتی‌بیوتیکی و از آزمون اصلاح‌شده هاج جهت شناسایی سویه‌های تولیدکننده آنزیم‌های کارباپنماز استفاده شد. حداقل غلظت مهارکنندگی (MIC) ایمی‌پنم با استفاده از روش E-test تعیین شد.

یافته‌ها: همه ایزوله‌ها به آنتی‌بیوتیک کلستین حساس بودند. هیچ یک از ایزوله‌ها به کارباپنم‌ها (ارتاپنم، ایمی‌پنم و مروپنم) پاسخ ندادند. همه ایزوله‌ها علاوه بر داشتن مقاومت چندداروی، دارای مقاومت دارویی گسترده نیز بودند، اما هیچ یک از ایزوله‌ها به همه داروها مقاوم نبودند. میزان حساسیت به مینوسایکلین و آمپی‌سیلین- سولباکتام به ترتیب ۱۴/۳ و ۱۰/۷٪ بود. آزمون فنوتیپی اصلاح‌شده هاج در همه ایزوله‌ها مثبت بود. در تمام ایزوله‌ها MIC ایمی‌پنم بالاتر از واحد ۳۲ بود.

نتیجه‌گیری: استفاده از رژیم‌های دارویی ترکیبی در درمان سویه‌های MDR و XDR اسینتوباکتر موثر است.

کلیدواژه‌ها: کمپلکس *اسینتوباکتر بومانی-کالکواستیکوس*، سویه‌های با مقاومت چندداروی، سویه‌های با مقاومت دارویی گسترده، MIC ایمی‌پنم

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۰۸/۳۰
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۱/۳۱

*نویسنده مسئول: jalalmardaneh@yahoo.com

مقدمه

اسینتوباکتر کوکوباسیل گرم‌منفی است که به عنوان یکی از پاتوژن‌های فرصت‌طلب مسئول عفونت‌های شدید در بخش‌های مختلف بیمارستان مطرح است. این باکتری مسئول ایجاد طیفی از عفونت‌ها شامل عفونت‌های مجرای ادراری، عفونت‌های زخم، پریتونیت، اندوکاردیت و سپتی‌سمی است [۱، ۲]. در طبیعت این اُرگانیسم به عنوان فلور نرمال پوست و گلو در انسان وجود دارد و همچنین در منابع طبیعی مختلف از قبیل خاک و غذاها شامل سبزیجات، گوشت و ماهی یافت می‌شود. اسینتوباکتر بومانی می‌تواند در دماهای مختلف و شرایط pH مختلف زندگی کند. در محیط‌های بیمارستانی می‌تواند زنده مانده و دارای توانایی بالقوه‌ای برای مقاومت در برابر عوامل ضدمیکروبی است [۱، ۳]. اسینتوباکتر بومانی به عنوان یکی از اُرگانیسم‌های مقاوم به دارو (Superbug) مهم در بیمارستان‌ها در تمام جهان مطرح است. اصطلاح اُرگانیسم سوپرباگ به اُرگانیسمی گفته می‌شود که به صورت ارثی یا اکتسابی مقاومت به حداقل یکی از آنتی‌بیوتیک‌هایی که به طور متداول در درمان آن اُرگانیسم استفاده می‌شود را کسب نمایند. اسینتوباکتر در سال‌های اخیر به عنوان یک پاتوژن مهم مطرح است و همراه با عوارض و مرگ‌ومیر فراوانی است. کنترل عفونت‌های اسینتوباکتر به دلیل مقاومت بالای آن بسیار مشکل است [۳-۱].

در دهه گذشته اسینتوباکتر توانایی قابل توجهی در کسب سریع مقاومت آنتی‌بیوتیکی پیدا کرده است. مقاومت بین ایزوله‌های بالینی اسینتوباکتر بومانی-کالکواستیکوس کمپلکس بیش از ایزوله‌های موجود در جامعه است. اسینتوباکتر دارای مکانیسم‌های بروز مقاومت به اغلب کلاس‌های آنتی‌بیوتیکی و نیز توانایی بالایی برای گسترش مقاومت سریع به داروهای مختلف است. تا به امروز برخی از سویه‌های اسینتوباکتر بومانی به تمام عوامل ضدمیکروبی موجود مقاوم شده‌اند و از این رو داروهای موثر به منظور درمان بسیار محدود هستند [۵]. شایع‌ترین عوامل مرتبط با مقاومت در اسینتوباکتر بومانی مقاوم به چندارو شامل ژن‌های سفالوسپورینازAmpC، کارباپنمازهای OXA-type، متالوبتالاکتامازها (MBLs)، پمپ‌های افلاکس و اینتگرون‌ها هستند. کارباپنم‌ها از جمله اولین انتخاب‌های درمانی در درمان عفونت‌های شدید ناشی از اسینتوباکتر بومانی هستند. متاسفانه مقاومت به کارباپنم‌ها بین ایزوله‌های بالینی و محیطی اسینتوباکتر بسیار گزارش شده است [۴، ۵].

در حال حاضر یکی از جدی‌ترین موضعات مهم در پزشکی افزایش مقاومت پاتوژن‌های باکتریایی به ترکیبات ضدمیکروبی است. این حقیقت همراه با بالارفتن میزان عوارض و مرگ‌ومیر، باقی‌ماندن طولانی‌مدت در بیمارستان و افزایش هزینه‌های درمانی است [۶]. اسینتوباکتر، *سودوموناس آئروژینوزا*، *استنوتروفوموناس مالتوفیلیا* و

بورخولدریا سپاسیا کمپلکس از جمله مهم‌ترین باسیل‌های گرم‌منفی هوازی غیرتخمیرکننده ایجادکننده بیماری هستند. گونه *اسینتوباکتر بومانی* یک پاتوژن فرصت‌طلب است که اهمیت بالینی آن به ویژه در بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی، عفونت‌های بیمارستانی ریه‌ها، مجرای ادراری و زخم‌های جراحی در حال افزایش است [۷]. از این رو نقش *اسینتوباکتر بومانی* با مقاومت بالا به آنتی‌بیوتیک‌های متعدد که ناشی از مکانیسم‌های طبیعی و اکتسابی است افزایش یافته است. در سویه‌های *اسینتوباکتر بومانی* مقاوم به چنددارو، داروی انتخابی کارباپنم‌ها هستند. متاسفانه گسترش مقاومت سبب شده که این داروها نیز به وسیله تولید آنزیم‌های کارباپنماز متعلق به کلاس‌هاس A، B و D آمبلر توسط باکتری اثر خود را از دست بدهند [۸]. با این وجود مقاومت *اسینتوباکتر بومانی* به کارباپنم‌ها عمدتاً در نتیجه تولید کلاس D سرین کارباپنمازها ایجاد می‌شود. این آنزیم بتالاکتامازهای کلاس D هیدرولیزکننده کارباپنم (CHDLs) نامیده می‌شود [۹، ۱۰]. امروزه CHDLs در تمام جهان گسترش یافته‌اند و اغلب در ایجاد عفونت بیمارستانی نقش دارند. ایزوله‌های حمل‌کننده CHDLs در شمال و جنوب ایالات متحده، آفریقا، استرالیا، آسیا و کشورهای اروپایی شناسایی شده‌اند [۱]. مقاومت اسینتوباکتر به کارباپنم‌ها ممکن است به وسیله مکانیسم‌های دیگر از قبیل تغییرات در پروتئین پورین، تغییرات در PBPs یا پمپ‌های افلاکس آنتی‌بیوتیک به خارج از سلول، رخ دهند [۱۱].

از آنجایی که اسینتوباکتر به عنوان یک پاتوژن فرصت‌طلب بیمارستانی بسیار مهم مطرح است، پایش ایزوله‌های بالینی *اسینتوباکتر بومانی* مقاوم به چنددارو (MDR-AB) دارای اهمیت بسیار زیادی است. بدین منظور این مطالعه با هدف بررسی گسترش جمعیت *اسینتوباکتر بومانی- کالکواستیکوس* مقاوم به دارو، شناسایی سویه‌های با مقاومت گسترده و سویه‌های مقاوم به همه داروها، بررسی توانایی تولید کارباپنمازها و تعیین MIC ایمی‌پنم در ایزوله‌های آن انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مقطعی که طی ۱۰ ماه از مرداد سال ۱۳۹۳ تا اردیبهشت ۱۳۹۴ انجام شد، نمونه‌های مختلف از بیماران بستری در بخش‌های مختلف بیمارستان‌های شیراز جمع‌آوری شدند و برای هر یک پرسش‌نامه تنظیم و کدگذاری شد. بر اساس اصول اخلاق در پزشکی نمونه‌گیری از افراد مورد مطالعه پس از مشخص‌نمودن اهداف تحقیق برای بیماران، انجام شد.

جداسازی و تایید نهایی باکتری‌ها: نمونه‌های مختلف گرفته‌شده از بیماران بستری، روی محیط‌های کشت معمول مورد استفاده برای جداسازی باکتری‌ها در آزمایشگاه میکروب‌شناسی بالینی شامل محیط‌های بلاد آگار، شکلات آگار و مک‌کانکی آگار کشت داده شدند. محیط‌های کشت در دمای ۳۵±۲°C به‌مدت ۱۸-۱۶ ساعت انکوبه و از نظر رشد باکتری و تشکیل کلونی روی محیط‌ها آنالیز شدند. پس از آن محیط‌ها از نظر هرگونه رشد بررسی شده و کلونی‌های باکتری‌های گرم‌منفی به کمک آزمون‌های مورفولوژی و بیوشیمیایی اولیه شامل مورفولوژی و رنگ کلونی، رنگ‌آمیزی گرم، اکسیداز، کاتالاز، DNase و حرکت مورد شناسایی اولیه قرار گرفتند. برای تایید نهایی ایزوله‌ها از سیستم API 20NE اختصاصی باکتری‌های غیرتخمیرکننده استفاده و کد حاصله ثبت شد، آنگاه کد به‌دست‌آمده وارد نرم‌افزار اختصاصی API شد و نام اُرگانیسم ثبت شد.

تعیین پروفایل حساسیت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های کمپلکس *اسینتوباکتر بومانی-کالکواستیکوس*: بر اساس پروتکل پیشنهادی سازمان استانداردهای بالینی و آزمایشگاهی (CLSI, 2014) [۱۲] با استفاده از روش استاندارد دیسک دیفیوژن وضعیت پاسخ ایزوله‌ها به ۱۸ آنتی‌بیوتیک (Rosco, Danish) پیشنهادی توسط CLSI برای *اسینتوباکتر بومانی- کالکواستیکوس* بررسی شد. این داروها شامل کلیستین (CO، 10µg)، آمپی‌سیلین- سولباکتام (SAM، 20µg)، پیپراسیلین (PIPRA، 100µg)، پیپراسیلین- تازوباکتام (PI+TZ، 100+10µg)، تیکارسیلین- کلاولانات (TIM، 85µg)، سفترياکسون (CTR، 30µg)، آمیکاسین (AMI، 30µg)، مینوسایکلین (MIN، 30µg)، داکسی‌سیکلین (DOX، 30µg)، تتراسایکلین (TET، 30µg)، سیپروفلوکساسین (CIPR، 5µg)، سفتازیدیم (CAZ، 30µg)، سفوتاکسیم (CTX، 30µg)، سفپیم (FEP، 30µg)، ارتاپنم (ETP، 10µg)، مروپنم (MRP، 10µg)، ایمی‌پنم (IMP، 10µg)، کوتریموکسازول (SXT، 25µg) بودند. در این روش با استفاده از نرمال‌سالین رقت ۰/۵ مک‌فارلند از باکتری تهیه شد و کشت روی محیط مولرهینتون آگار انجام و پس از انکوباسیون محیط‌ها در دمای ۳۵±۲°C به‌مدت ۱۸-۱۶ساعت، نتایج خوانده شدند. برای ارزیابی صحت آزمون از سویه ATCC 25922 *اشریشیا کلی* به عنوان کنترل استفاد شد. بر اساس تعریف سویه‌هایی که حداقل به سه کلاس آنتی‌بیوتیکی اصلی مقاوم بودند به عنوان MDR در نظر گرفته شدند، سویه‌هایی که به همه کلاس‌های آنتی‌بیوتیکی، به جز یک یا ۲ دارو، مقاوم بودند به عنوان XDR و ایزوله‌هایی که به همه آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم بودند به عنوان PDR در نظر گرفته شدند.

شناسایی سویه‌های تولیدکننده آنزیم‌های کارباپنماز به کمک روش فنوتیپی: بر اساس پروتکل پیشنهادی CLSI در سال ۲۰۱۴ از آزمون اصلاح‌شده هاج (Modified Hodge Test; MHT) برای شناسایی سویه‌های تولیدکننده آنزیم کارباپنماز استفاده شد [۱۲]. ابتدا از سویه استاندارد *اشریشیا کلی* (ATCC 25922) با استفاده از نرمال‌سالین رقت ۰/۵ مک فارلند

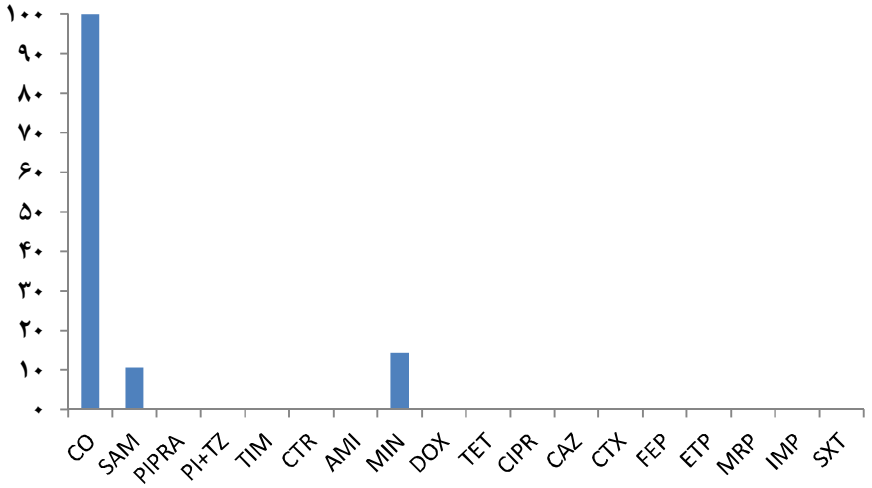
تهیه شد. سپس با اضافه‌نمودن ۰/۵میلی‌لیتر از نیم مک فارلند تهیه شده در مرحله قبل به یک لوله حاوی ۴/۵میلی‌لیتر نرمال‌سالین استریل رقت ۱/۱۰ تهیه شد. در مرحله بعد با استفاده از سواب از رقت ۱/۱۰ تهیه شده روی محیط مولر هینتون آگار کشت شطرنجی داده شد. آنگاه یک دیسک ارتاپنم (10µg) در مرکز پلیت مولر هینتون آگار کشت‌داده‌شده، قرار داده شد، سپس اُرگانیسم مشکوک از نظر توانایی تولید کارباپنماز به صورت یک خط مستقیم از لبه دیسک تا لبه پلیت کشت داده شد و پلیت مولر هینتون در دمای ۳۵±۲°C به‌مدت ۱۶ تا ۱۸ ساعت انکوبه شدند و پس از این زمان پلیت محیط کشت از نظر تشکیل شکلی شبیه برگ شبدر در محل تقاطع اَرگانیسم مورد نظر با اشریشیا کلی در ناحیه تشکیل هاله بررسی و در صورت مشاهده شکل برگ شبدری مثبت در نظر گرفته شد. در انجام این آزمون از سویه بالینی *کلبسیلا پنومونیه* هاج آزمون‌مثبت به عنوان کنترل مثبت و از *سودوموناس آئروژینازا* (ATCC 27853) به عنوان کنترل‌منفی استفاده شد.

تعیین MIC ایمی‌پنم در ایزوله‌ها با استفاده از روش E-test: نوار E-test ایمی‌پنم که حاوی گرادیانت‌های ۳۲-۰/۰۰۲ µg/ml از ایمی‌پنم (LIOFILCHEM؛ ایتالیا) است برای انجام این آزمایش استفاده شد. با استفاده از نرمال‌سالین از همه ایزوله‌ها غلظت ۰/۵ مک‌فارلند تهیه و با استفاده از سواپ استریل روی محیط مولر هینتون کشت شطرنجی داده شد. سپس نوارهای E-test ایمی‌پنم روی محیط قرار داده شدند و در دمای ۳۵±۲°C برای مدت ۱۸-۱۶ ساعت انکوبه شدند و با توجه به هاله‌ای که ایجاد شد و پروتکل ارایه‌شده در خصوص چگونگی تفسیر نتایج، داده‌ها آنالیز شدند.

آنالیز آماری: نتایج حاصل از مطالعه به کمک نرم‌افزار SPSS 19 و آزمون مجذور کای مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته‌ها

۴۸ ایزوله کمپلکس *اسینتوباکتر بومانی- کالکواستیکوس* که از بیماران بستری طی ۱۰ ماه جدا شده بودند از نظر پاسخ دارویی در محیط آزمایشگاه مطالعه شدند. آنالیز داده‌های پروفایل حساسیت آنتی‌بیوتیکی انجام و مشخص شد که ایزوله‌ها از بین داروهای مورد بررسی پیشنهادی توسط CLSI تنها به داروی کلستین پاسخ دادند و تمام آنها (۱۰۰٪) به این آنتی‌بیوتیک حساس بودند (هاله مهاری همه سویه‌ها بین ۱۵ تا ۱۷ میلی‌متر بود). هیچ یک از ایزوله‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های گروه کارباپنم (ارتاپنم، ایمی‌پنم و مروپنم) که از داروهای اصلی در درمان بیمارن مبتلا به عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم‌منفی در بیمارستان‌ها هستند پاسخ ندادند. با وجود اینکه ارتاپنم از نسل جدیدتر کارباپنم‌هاست و باکتری‌ها کمتر در تماس با این آنتی‌بیوتیک بودند در این مطالعه تمام سویه‌ها مقاومت نشان دادند. از بین داروهای ترکیبی مورد بررسی تنها به داروی ترکیبی آمپی‌سیلین- سولباکتام (۱۰/۷٪ ایزوله‌ها) حساسیت نشان دادند (نمودار ۱). همه ایزوله‌ها علاوه بر MDRبودن XDR نیز بودند، اما هیچ یک از ایزوله‌ها PDR نبودند (جدول ۱).

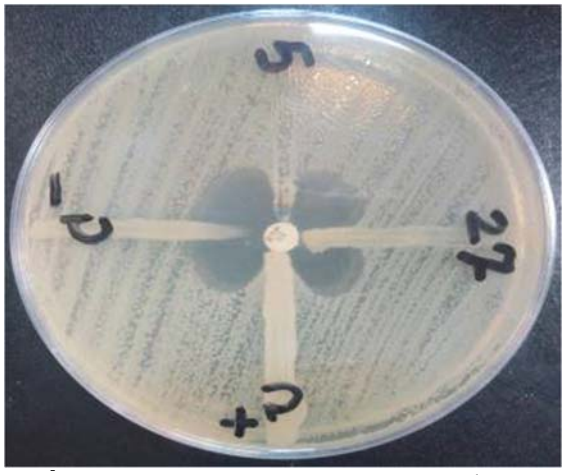


نمودار ۱) پروفایل حساسیت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌های کمپلکس *اسینتوباکتر بومانی-کالکواستیکوس* جداشده از بیماران

اغلب سویه‌ها در ساعت‌های اولیه رشد یک هاله مهاری در اطراف دیسک آمیکاسین نشان دادند، اما پس از گذشت ۱۸-۱۶ساعت کلونی‌های مقاوم در درون هاله رشد نموده و به این دارو کاملاً مقاومت نشان دادند. برخی سویه‌های مورد بررسی (۱۴/۳٪)، هاله مهاری حساسیت در اطراف دیسک‌های مینوسایکلین ایجاد نمودند (شکل ۱). آزمون فنوتیپی هاج در همه ایزوله‌ها مثبت بود و همه توانایی تولید آنزیم‌های کارباپنماز را داشتند. همه ایزوله‌ها MIC بالاتر از واحد ۳۲ داشتند.

جدول ۱) اطلاعات دموگرافیک بیماران و ایزوله‌های بالینی کمپلکس *اسینتوباکتر بومانی-کالکواستیکوس*

دسته‌بندی	متغیرها	تعداد (٪)
جنسیت	مرد	۱۸ (۶۴/۳)
	زن	۱۰ (۳۵/۷)
بخش بیمارستان	بخش مراقبت‌های ویژه (ICU)	۲۱ (۷۵)
	بخش داخلی (زنان)	۱ (۳/۶)
	بخش داخلی (مردان)	۵ (۱۷/۸)
	جراحی	۱ (۳/۶)
نمونه‌های بیماران	خلط	۲۴ (۸۵/۷)
	ادرار	۲ (۷/۱)
	مایعات	۲ (۷/۱)
نتایج آزمون‌های فنوتیپی حساسیت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌ها	MIC ایمی‌پنم (۳۲<)	۴۸ (۱۰۰)
	هاج تست مثبت	۴۸ (۱۰۰)
	مقاومت چندداروی (MDR)	۴۸ (۱۰۰)
	مقاومت دارویی گسترده (XDR)	۴۸ (۱۰۰)
	مقاومت به همه داروها (PDR)	۰ (۰)



شکل ۱) توانایی تولید کارباپنماز با استفاده از آزمون اصلاح شده هاج. C^-، کنترل منفی (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853)، C^+، کنترل مثبت (سویه بالینی *Klebsiella pneumoniae*)، 5 و 27 (نمونه‌های مثبت *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex).

بحث

مواجهه *اسینتوباکتر بومانی* با غلظت‌های بالای آنتی‌بیوتیکی در بخش‌های مختلف بیمارستانی بخصوص بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) به طور قابل توجهی منجر به شیوع سویه‌های *اسینتوباکتر بومانی*-کالکواستیکوس کمپلکس مقاوم به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها می‌شود. در طول دهه‌های گذشته، سویه‌های PDR (مقاوم به همه داروها)، XDR (مقاوم به همه داروها به جز یک یا دو کلاس) و MDR (مقاوم به حداقل سه کلاس آنتی‌بیوتیکی بزرگ) اسینتوباکتر شناسایی شده‌اند. سویه‌های مقاوم به طور سریع به وجود می‌آیند و ژن‌های مقاومت بیشتر از طریق انتقال افقی منتقل می‌شوند [۱۶-۱۳].

در مطالعه ما الگوی حساسیت ۴۸ نمونه بالینی به ۱۸ آنتی‌بیوتیک مختلف از بین داروهای درمانی که به طور متداول برای درمان بیماران بستری استفاده می‌شوند، بررسی شد. نتایج نشان داد که همه سویه‌ها تنها به داروی کلیستین حساس هستند. مطالعات انجام شده در کشورهای مختلف جهان نیز با نتایج مطالعه ما مطابقت دارد به طوری که نشان داده شده است که تمام ایزوله‌ها به کلیستین حساس بوده‌اند [۱۷]. میزان مقاومت به اغلب داروها (کارباپنم‌ها، کینولون‌ها، آمینوگلیکوزیدها، سفالوسپورین‌ها) ۱۰۰٪ بود. این نتایج با برخی از گزارش‌های ارایه‌شده توسط دیگر محققان همخوانی دارد [۱۸]. *آماریان* و همکاران میزان مقاومت ایزوله‌های اسینتوباکتر به ایمی‌پنم را متفاوت (۵/۲ تا ۲۸/۸٪) گزارش کرده‌اند [۱۹]. *راموِل* و همکاران مقاومت بالا (۹۱/۳٪) را نسبت به ایمی‌پنم در ایزوله‌های اسینتوباکتر جداشده از بیماران بستری در ICU گزاش نموده‌اند [۲۰] در صورتی که *یان* و همکاران این مقاومت را ۸۷/۸٪ گزارش نموده‌اند [۱۶]. اگر چه گزارش‌هایی از کاهش حساسیت به کلیستین بین سویه‌های *اسینتوباکتر بومانی* وجود دارد با این وجود از این دارو می‌توان به عنوان داروی موثر در درمان عفونت‌های ناشی از *اسینتوباکتر بومانی* استفاده نمود اما ظهور سویه‌های مقاوم به این دارو بسیار نگران‌کننده خواهد بود [۱۶]. کارباپنم‌ها به عنوان داروهای انتخابی در درمان عفونت‌های ناشی از این اُرگانیسم استفاده می‌شوند، اما تعداد ایزوله‌های مقاوم به این دارو به‌شدت در حال افزایش است [۲۳-۲۱].

در مطالعه *نواک* و همکاران همه (۱۰۰٪) ایزوله‌ها به به ایمی‌پنم، مروپنم و سیپروفلوکساسین مقاوم بوده‌اند اما همه آنها به کلیستین حساس گزارش شده‌اند [۱۸] که این داده‌ها با نتایج مطالعه ما مطابقت دارد. از سوی دیگر *نواک* و همکاران میزان مقاومت به سفتازیدیم، سفپیم، آمیکاسین را به ترتیب ۹۶٪، ۹۷٪ و ۵۱ ٪ گزارش نموده‌اند [۱۸] که با نتایج این مطالعه متفاوت است؛ به خصوص اینکه در این مطالعه میزان مقاومت به آمیکاسین ۱۰۰٪ بود که نشان‌دهنده این است که آنتی‌بیوتیک عملا در درمان بیماران در منطقه مورد تحقیق ما، موثر نیست. از جمله آنتی‌بیوتیک‌هایی که برخی از سویه‌ها به آنها پاسخ نشان دادند مینوسایکلین و آمپی‌سیلین- سولباکتام بودند به طوری که میزان حساسیت به این دو دارو به ترتیب ۱۴/۳ و ۱۰/۷ بود.

میزان MIC توسط محققان مختلف برای ایمی‌پنم متفاوت گزارش شده است. در سال ۲۰۰۹ *برومند* و همکاران نشان دادند که MIC90 برای ایمی‌پنم بیش از ۳۲ بوده است [۲۱]. در مطالعه ما همه ایزوله‌ها مقاوم به کارباپنم‌ها (ایمی‌پنم، مروپنم و ارتاپنم) بودند و MIC ایمی‌پنم در همه ایزوله‌ها بیشتر از ۳۲ بود. از نتایج نگران‌کننده آنکه همه ایزوله‌ها به آنتی‌بیوتیک ارتاپنم که دارویی جدید در کلاس کارباپنم‌ها است مقاوم بودند. در مطالعه ما ۱۰۰٪ ایزوله‌ها علاوه بر اینکه MDR بودند XDR نیز بودند اما هیچ

ایزوله مقاوم به همه داروها (PDR) مشاهده نشد. در مطالعه انجام شده در تایلند ۲۱/۱٪ سویه‌ها MDR (مقاومت به حداقل سه آنتی‌بیوتیک) بوده‌اند [۲۲]. نتایج مطالعه حاضر با چندین مطالعه که در نقاط مختلف ایران از جمله شیراز، اهواز و کرمانشاه انجام شده، همخوانی داشته [۲۵-۲۳] و نشان داد که سویه‌های شایع در بیمارستان‌های ایران علاوه بر MDR و XDRبودن، خطر پیش‌رفتن به سمت PDR را دارند. در مطالعه حاضر، ایزوله‌ها به تمام کلاس‌های آنتی‌بیوتیکی شامل کارباپنم‌ها (ارتاپنم، مروپنم و ایمی‌پنم)، کینولون‌ها (سیپروفلوکساسین)، بتالاکتام‌ها (پیپراسیلین، سفتریاکسون، سفتازیدیم، سفوتاکسیم و سفپیم) و آمینوگلیکوزیدها (آمیکاسین) مقاوم بودند. شیوع بالای سویه‌های XDR در بیمارستان‌های ایران بسیار نگران‌کننده است و به یک خطر تهدیدکننده حیات برای بیماران بستری در بیمارستان تبدیل شده است. برای مهار این مشکل و جلوگیری از گسترش آن نیاز به تلاش ملی و اعمال راهکارها و برنامه‌های پیشگیری‌کننده است که از گسترش و بروز سویه‌های مقاوم به دارو جلوگیری نمایند. اگر چه دلایل اصلی گسترش اُرگانیسم‌های سوپرباگ در ایران به طور واضح مشخص نیست اما دلایل مختلفی می‌توانند در به وجودآمدن معضل مقاومت دارویی باکتری‌های مختلف در بیمارستان‌های ایران نقش داشته باشند، از جمله استفاده وسیع و خودسرانه از آنتی‌بیوتیک‌ها بین افراد جامعه، تجویز وسیع آنتی‌بیوتیک‌های جدید در بخش‌های مختلف بیمارستانی و عدم توجه پزشکان به گزارش‌های حساسیت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌های ارایه‌شده توسط آزمایشگاه میکروب‌شناسی بالینی [۲۸-۲۶]. اغلب آزمایشگاه‌های بالینی در ایران فاقد امکانات و هزینه‌های لازم برای بررسی دقیق وضعیت حساسیت اسینتوباکتر هستند. بررسی دوره‌ای وضعیت پاسخ اسینتوباکتر به داروهای متداول در بیمارستان‌های ایران و ارایه پروتکل‌هایی برای جلوگیری از گسترش ایزوله‌های مقاوم پیشنهاد می‌شود.

نتیجه‌گیری

استفاده از رژیم‌های دارویی ترکیبی در درمان سویه‌های MDR و XDR اسینتوباکتر موثر است و چنین راهکارهایی در بخش‌هایی که بیماران بستری در آنها درگیر عفونت‌های ناشی از اسینتوباکترهای مقاوم به دارو هستند، توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی: نویسندگان از همکاری صمیمانه همکاران آزمایشگاه بیمارستان قطب‌الدین شیراز و نیز دانشگاه آزاد اسلامی واحد پردیس علوم و تحقیقات فارس تشکر و قدردانی را دارند.

تاییدیه اخلاقی: نویسندگان مقاله کلیه اصول اخلاقی مربوط به تحقیقات را رعایت نموده و مجوزهای لازم را از مراجع مربوطه اخذ نمودند.

تعارض منافع: هیچگونه تعارض منافعی گزارش نشده است.

منابع مالی: مطالعه حاضر با حمایت مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد پردیس علوم و تحقیقات فارس انجام شد.

منابع

1- Houang ET, Chu YW, Leung CM, Chu KY, Berlau J, Ng KC, et al. Epidemiology and infection control implications of Acinetobacter spp. in Hong Kong. J Clin Microbiol. 2001;39(1):228-34.
2- Kempf M, Rolain JM. Emergence of resistance to carbapenems in Acinetobacter baumannii in Europe: Clinical impact and therapeutic options. Int J Antimicrob Agents. 2012;39(2):105-14.
3- Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of Acinetobacter baumannii in health care facilities. Clin Infect Dis. 2006;42(5):692-9.
4- 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. J Infect Dev Ctries. 2009;3(5):335-41.
5- Poirel L, Nordmann P. Carbapenemresistance in Acinetobacter baumannii: Mechanisms and epidemiology. Clin Microbiol Infect. 2006;12(9):826-36.
6- Trecarichi EM, Tumbarello M, Caira M, Candoni A, Cattaneo C, Pastore D, et al. Multidrug resistant Pseudomonas aeruginosa bloodstream infection in adult patients with hematologic malignancies. Haematologica. 2011;96:e1-3.
7- Lee K, Chong Y, Shin HB, Kim YA, Yong D, Yum JH. Modified hodge and EDTA-disk synergy tests to screen metallo-β-lactamase-producing strains of pseudomonas and Acinetobacter species. J Clin Microbiol. 2001;7:1631-39.
8- Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β-lactamases. Antimicrob Agent Chemother. 2010; 54(3):969-76.
9- Higgins PG, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H. Global spread of carbapenem resistant Acinetobacter baumannii. J Antimicrob Chemother. 2010;65(2):233-38.
10- Mugnier PD, Poirel L, Naas T, Nordmann P. Worldwide dissemination of the blaOXA-23 carbapenemase gene of Acinetobacter baumannii. Emerg Infect Dis. 2010;16(1):35-40.
11- Senkyrikova M, Husickova V, Chroma M, Sauer P, Bardon J, Kolar M. Acinetobacter baumannii producing OXA-23 detected in the Czech Republic. Springerplus. 2013;2(1):296-300.
12- Anvarinejad M, Pouladfar G, Japoni A, Bolandparvaz S, Satiary Z, Abbasi P, et al. Isolation and antibiotic susceptibility of the microorganisms isolated from diabetic foot infections in Nemazee Hospital, Southern Iran. J Pathog. 2015;2015:328796.
13- Zarrilli R, Pournaras S, Giannouli M, Tsakris A. Global evolution of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii clonal lineages. Int J Antimicrobial Agents. 2013;41(1):11-9.
14- Durante-Mangoni E, Zarrilli R. Global spread of drug-resistant Acinetobacter baumannii: molecular epidemiology and management of antimicrobial resistance. Future Microbiol. 2011; 6: 407-22.
15- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug'resistant

bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012; 18: 268-81.
16- Yan ZQ, Shen DX, Cao JR, Chen R, Wei X, Liu LP, et al. Susceptibility patterns and molecular epidemiology of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii strains from three military hospitals in China. Int J Antimicrob Agents. 2010;35:269-73.
17- Aimsaad L, Diraphat P, Utrarachkij F, Thunyaharn S, Samakoses R, Siripanichgon K. Epidemiological characteristics of Acinetobacter baumannii infections at Phramongkutklao Hospital. J Med Assoc Thai. 2009;92:164-72.
18- Nowak P, Paluchowska P, Budak A. Distribution of blaOXA genes among carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii nosocomial strains in Poland. New Microbiol. 2012;35:317-25.
19- Amazian K, Fendri C, Missoum MF, Bouzouaia N, Rahal K, Savey A, et al. Multicenter pilot survey of resistant bacteria in the Mediterranean area. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2006;25:340-3.
20- Ramoul A, Hammami S, Dekhil M, Aimiri S, Slim A, Boutiba-Ben Boubaker I. Phenotypic and genotypic characterization of clinical multidrug resistant Acinetobacter baumannii from Algerian intensive care units. Afr J Microbiol Res. 2013;7:868-74.
21- Boroumand MA, Akhyani H, Sheikhvatan M, Hekmat Yazdi S, Saboorian R, Hashemi SH. Evaluation of antimicrobial resistance of Acinetobacter baumannii to imipenem, ciporofloxacin and ceftazidime using E test. Iran J Public Health. 2009;38:130-3. [Persian]
22- Perez F, Hujer AM, Hujer KM, Decker BK, Rather PN, Bonomo RA. Global challenge of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(10):3471-84.
23- Ahmadi K, Mardaneh J, Saadat S. Determination antimicrobial resistance profile of Acinetobacter strains isolated from hospitalized patients in different part of Taleghani Hospital (Ahvaz, Iran). ISMJ. 2014;17(4):620-8. [Persian]
24- Jasemi SS, Alipoor F, Dehbashi S, Mardaneh J. Isolation pseudomonas and Acinetobacter from Blood specimens in Patients Hospitalized in Emam Khomeini Hospital (Kermanshah). ISMJ. 2015;18(2):323-8.
25- Amin Shahidi M, Anvarinejad M, Abbasian A, Abbasi P, Rafaatpour N, Dehyadegari M, et al. Characterization of multi-drug resistant ESBL producing nonfermenter bacteria isolated from patients' blood samples using phenotypic methods in Shiraz (Iran). J Birjand Univ of Med Scie. 2015;22(3):256-65. [Persian]
26- Abbaspour S, Mardaneh J, Ahmadi K. The survey of shigellosis frequency and determination of antibiotic resistance profile of isolated strains from infected children in Tehran. ISMJ. 2014;17(1):42-8. [Persian]
27- Mardaneh J, Ahmadi K, Jahan Sepas A. Determination antimicrobial resistance profile of Pseudomonas aeruginosa strains isolated from hospitalized patients in Taleghani Hospital (Ahvaz, Iran) from 2011-2012. JFUMS. 2013;3(3):188-93. [Persian]
28- Shaghaghian S, Pourabbas B, Alborzi A, Askarian M, Mardaneh J. Vancomycin-Resistant Entrococci colonization in chronic hemodialysis patients and its risk factors in southern Iran (2005-2006). Iran Red Crescent Med J. 2012;14(10):686-91. [Persian]