بررسی فراوانی ژن های bla_{PER} bla_{VEB} bla_{CTX-M} tetA و tetB در ایزوله‌های بالینی اسینتوباکتر بومانی جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان‌های تهران در سال ۱۳۹۷-۱۳۹۶

امید عزیزی[۲،۱*]، فرشته شاهچراغی[۳]

۱- گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران
۲- مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران
۳- گروه باکتریولوژی، مرکز تحقیقات میکروب شناسی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: عفونت‌ها و فراوانی ناشی از اسینتوباکتر بومانی مقاوم به چندین دارو شایع بوده و در دهه‌های اخیر در سراسر جهان گزارش شده است. این مطالعه با هدف تعیین فراوانی ژن‌های bla_{PER}، bla_{VEB}، bla_{CTX-M}، *tetA* و *tetB* در ایزوله‌های بالینی اسینتوباکتر بومانی جدا شده از بیماران بستری بیمارستان‌های تهران در سال ۱۳۹۷– ۱۳۹۶ انجام شد.

روش‌ها: در مجموع ۶۵ ایزوله اسینتوباکتر بومانی از نمونه های بالینی جمع آوری شد. تست حساسیت به آنتی بیوتیک‌ها با روش انتشار دیسک بر اساس دستورالعمل CLSI و وجود ژن‌های bla_{PER}، bla_{VEB}، bla_{CTX-M}، *tetA* و *tetB* توسط واکنش زنجیره‌ای پلیمراز انجام گرفت.

نتایج: تمامی نمونه‌ها به جنتامایسین، سیپروفلوکساسین، پیپراسیلین، سفوتاکسیم، سفتازیدیم و تتراسایکلین مقاوم بودند. مقاومت ایزوله‌ها به مینوسیکلین و ایمی پنم به ترتیب ۸۹ درصد و ۸۵ درصد بود. تمام ایزوله‌ها به عنوان مقاوم به چند آنتی بیوتیک شناخته شدند. ژن‌های *tetA*، *tetB*، bla_{VEB}، bla_{CTX-M} و bla_{PER} به ترتیب در ۷۵/۳ درصد، ۴۳درصد، ۳۵/۳ درصد، ۷۶/۹ درصد و ۶۱/۵ درصد ایزوله‌ها شناسایی شدند.

نتیجه‌گیری: بر اساس این مطالعه فراوانی ژن‌های مقاومت آنتی بیوتیکی در بین سویه‌های اسینتوباکتر بومانی بالا بوده و توجه به جداسازی و شناسایی این باکتری در آزمایشگاه‌های بالینی و بیمارستان‌ها ضروری به نظر می‌رسد.

کلیدواژه‌ها: اسینتوباکتر، مقاومت آنتی بیوتیکی، بتالاکتاماز

***آدرس نویسنده مسئول: خراسان رضوی، تربت حیدریه، خیابان فردوسی شمالی، خیابان رازی، معاونت آموزشی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه**

آدرس پست الکترونیک: *Azizi-omid@outlook.com*

[Downloaded from jms.thums.ac.ir on 2026-06-15]

مقدمه

جنس اسینتوباکتر (Acinetobacter) کوکوباسیل گرم منفی غیر تخمیری متعلق به خانواده موراکسلاسه (Moraxellaceae) است که به صورت گسترده در محیط وجود داشته و در دستگاه تنفسی، دستگاه ادراری تناسلی و پوست به عنوان یک باکتری فرصت طلب یافت می‌شود (۱). اسینتوباکتر بومانی (A.baumannii) مهمترین گونه در این جنس است که یک کوکوباسیل هوازی گرم منفی فرصت طلب و عامل مهم عفونت‌های بیمارستانی است. این باکتری بر روی سطوح و دستگاه‌های بیمارستانی و حتی در شرایط خشک و محیط‌های نامناسب برای چندین روز زنده می‌ماند و از عفونت-های مختلف بیمارستانی مانند سپتی سمی، پنومونی، اندوکاردیت، مننژیت، عفونت های پوست و زخم و عفونت‌های مرتبط با دستگاه ادراری جدا شده است (۲).

در حال حاضر عفونت ناشی از اسینتوباکتر بومانی با توجه به ظهور سویه‌های مقاوم به چند دارو (Multiple drug resistance) به سختی به درمان پاسخ می‌دهد (۲). این باکتری عامل ۱۰-۲ درصد از تمام عفونت‌های باکتری‌های گرم منفی و ۹ درصد از کل عفونت‌های بیمارستانی است (۳). به علت مقاومت چند دارویی، درمان عفونت‌های ناشی از اسینتوباکتر بومانی مشکل بوده و منجر به ۲۳ درصد مرگ و میر بیماران بستری در بیمارستان و ۴۳ درصد بیماران بستری در بخش واحد مراقبت‌های ویژه (Intensive care unite) شده است (۴).

در سال‌های اخیر، نوع سویه‌های مقاوم به چند داروی اسینتوباکتر بومانی به طور فزاینده‌ای از عفونت‌های بیمارستانی مختلفی جدا شده است و این سویه‌ها درحال گسترش به مناطق جغرافیایی جدید می‌باشند (۵). افزایش قابل توجه مقاومت آنتی بیوتیکی در سراسر جهان از سال ۲۰۰۴ تا کنون مورد توجه قرار گرفته است، بطوریکه بالاترین میزان مقاومت اسینتوباکتر بومانی در سال ۲۰۰۹ برای سفتریاکسون (۸۳/۶ درصد)، پیپراسیلین- تازوباکتام (۸۲٪)، و سفتازیدیم (۸۰/۳٪) در خاورمیانه بوده است. همچنین افزایش مقاومت برای همه آنتی بیوتیک‌ها در ایزوله‌های جمع‌آوری شده از برخی مناطق آسیا و اقیانوس آرام، محدوده‌ای از افزایش ۱۹/۱٪ مقاومت به سفتازیدیم تا ۳۸/۹٪ مقاومت به لووفلوکساسین گزارش شده است (۶).

اسینتوباکتر بومانی به صورت ذاتی توانایی تولید اگزاسیلینازهای کلاس D (متعلق به آنزیم‌های گروه OXA-51-like که حدود ۴۰ واریانت سکانسی دارند) و سفالوسپورینازهای AmpC غیر القایی را دارد (۷). عمومی‌ترین شکل آنزیمی مقاومت به کرباپنم ها، ژن های bla_{OXA-23}، bla_{OXA-40} ، bla_{OXA-58} و bla_{OXA-51} می‌باشند. این ژن‌ها در بیشتر مناطق دنیا گزارش شده‌اند (۸). بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف (Extended-spectrum β-lactamases) کلاس A غیر از مشتقات TEM و SHV مانند PER، VEB و CTX-M در ایزوله-های اسینتوباکتر از اروپا و آسیا گزارش شده‌اند (۹). ژن bla_{PER-1} ابتدا در سودوموناس آئروژینوزا یافت شد. پس از آن به طور گسترده در اسینتوباکتر نیز مشاهده گردید. بر اساس توالی‌های آمینواسیدی تیپ‌های مختلفی از این ژن وجود دارد (۱۰).

ژن bla_{VEB-1} ابتدا در جریان شیوع سویه های کلونال اسینتوباکتر بومانی در ICU یکی از بیمارستان‌های فرانسه مشاهده شد (۱۱). ژن‌های بتا-لاکتاماز (*bla*) یا بر روی کروموزوم قرار دارند و یا در عناصر متحرک که معمولا بر روی اینتگرون‌ها واقع شده‌اند، یافت می‌شوند. هر سه ژن‌های bla_{PER} ، bla_{VEB} و bla_{CTX-M} بر روی عناصر متحرک ژنتیکی مانند اینتگرون‌ها مشاهده شده‌اند (۱۲).

پمپاژ دارو به بیرون از باکتری توسط مکانیسم های افلاکس نیز مرتبط با ویژگی MDR است. چندین پمپ افلاکس Tet عامل مقاومت به تتراسایکلین توسط ایزوله های کلینیکی اسینتوباکتر بومانی کسب می‌شوند. TetA و TetB شایع‌ترین آنها هستند. TetA در مقاومت به تتراسایکلین و TetB علاوه بر تتراسایکلین در پمپ مینوسایکلین نیز نقش دارد (۱۳). ژن *tet*(B) در حداقل ۵۰ درصد و *tet*(A) نیز بین ۱۴ و ۴۶ درصد ایزوله‌های اسینتوباکتر بومانی مقاوم به تتراسایکلین یافت شده است (۱۴، ۱۵). این ژن‌ها بیشتر بر روی پلاسمید قرار داشته و توسط عناصر متحرک ژنتیکی حمل می‌شوند (۱۶). این مطالعه با هدف ارزیابی فراوانی ژن‌های bla_{PER} ، bla_{VEB}، bla_{CTX-M} *tetA* و *tetB* در ایزوله‌های بالینی اسینتوباکتر

[Downloaded from jms.thums.ac.ir on 2026-06-15]

بومانی جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان‌های تهران در سال ۱۳۹۷–۱۳۹۶ انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه توصیفی به روش مقطعی بر روی ۳۰۰ نمونه بالینی موجود شامل نمونه ادرار، خلط، خون، زخم و کاتتر بیماران بستری در بیمارستان‌های امام حسین (ع) و شهید مدرس تهران در شش ماهه اول سال ۱۳۹۶ انجام گردید.

نمونه‌های گرفته شده پس از انتقال به آزمایشگاه بر روی محیط بلاد آگار و مک کانکی آگار (سیگما) کشت شدند. پس از یک شبانه‌روز انکوباسیون در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد کلونی‌های خالص رشد کرده با استفاده از دیسک اکسیداز (تترا متیل پارافنیلن دی آمین هیدروکلرآید) مورد بررسی قرار گرفت و همزمان این کلونی‌ها بر روی محیط های افتراقی مانند TSI و SIM کشت داده شدند. از باکتری سودوموناس آئروژینوزا به عنوان کنترل مثبت استفاده شد. تایید تشخیص اسینتوباکتر بومانی بر اساس تست حرکت، واکنش قلیا/قلیا در محیط TSI، اکسیداز منفی و واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (Polymerase chain reaction) ژن bla_{OXA-51} صورت گرفت (۱۷). جهت تکثیر ژن bla_{OXA-51} از پرایمرهای مندرج در جدول ۱ و دمای ۵۶ درجه سانتی‌گراد برای اتصال پرایمرها استفاده گردید (جدول ۱).

در این مطالعه تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی با روش دیسک دیفیوژن آگار (Kirby–Bauer) بر اساس دستورالعمل‌های CLSI (۱۸) برای آنتی بیوتیک‌های (هایمدیا– هندوستان) ایمی پنم (۱۰ میکروگرم)، جنتامایسین (۱۰ میکروگرم)، سیپروفلوکساسین (۵ میکروگرم)، پیپراسیلین (۱۰۰ میکروگرم)، سفوتاکسیم (۳۰ میکروگرم)، سفتازیدیم (۳۰ میکروگرم)، تتراسایکلین (۳۰ میکروگرم) و مینوسایکلین (۳۰ میکروگرم) انجام گرفت. سوسپانسیون تلقیحی باکتری جهت انجام آنتی بیوگرام معادل لوله ۰/۵ مک فارلند تهیه و با استفاده از سواپ استریل از سوسپانسیون باکتری برداشت و بر روی محیط مولر هینتون (هایمدیا–هندوستان) آگار در سه جهت بصورت چمنی کشت داده شدند. پلیت‌های کشت داده شده به مدت ۲۰ دقیقه در دمای آزمایشگاه نگه داشته شدند تا رطوبت اضافی موجود در محیط از بین برود. پس از آن دیسک‌های آنتی بیوتیکی با استفاده از پنس‌های استریل برداشت و بر روی محیط کشت قرار داده شدند. پلیت‌ها به مدت ۱۸ ساعت در ۳۷ درجه سانتی-گراد گرماگذاری شده و در نهایت قطر هاله عدم رشد اندازه-گیری و نتایج با استفاده از معیارهای CLSI تفسیر شدند (۱۸). از سویه *Escherichia coli* ATCC 25922 به عنوان سویه کنترل استفاده گردید.

از تکنیک کلونی PCR و بدون نیاز به استخراج DNA جهت تکثیر ژن‌های bla_{PER} ، bla_{VEB}، bla_{CTX-M}، *tetA* و *tetB* استفاده شد (۱۹). مواد مورد نیاز برای PCR با حجم و غلظت‌های زیر برای نمونه‌ها آماده گردید: ۲۰۰ mM از dNTPs، ۱۰ pM از پرایمرهای رفت و برگشت، ۰/۸ mM $MgCl_2$، U *Taq* polymerase (Ampliqon, Denmark) ۰/۵ و ۵۰ng از DNA الگو در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر. PCR در دستگاه گرادیانت Gradient thermal cycler (Biometra-T gradient, Biometra GmbH, Gottingen, Germany) با برنامه: واسرشت شدن اولیه در ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، ۳۰ چرخه شامل واسرشت شدن در ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۵ ثانیه، اتصال پرایمرها به مدت ۳۵ ثانیه در دماهای ذکر شده در جدول ۱، گسترش در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۰ ثانیه و گسترش پایانی در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۶ دقیقه انجام گرفت. سویه های اسینتوباکتر بومانی ATCC 19606 به عنوان کنترل مثبت و اشریشیا کولی DH5α به عنوان کنترل منفی مورد استفاده قرار گرفتند. پس از پایان PCR، نمونه‌ها بر روی ژل آگارز یک درصد محتوی ۵ میکرولیتر اتیدیوم بروماید ۱۰ میلی‌گرم/میلی‌لیتر در کنار DNA مارکر bp ۱۵۰۰–۱۰۰ الکتروفورز شدند. پس از الکتروفورز با استفاده از دستگاه ژل داک (U.V Trans illuminator)، وجود باندهای مورد نظر بررسی و عکس برداری بعمل آمد.

از نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ جهت انجام تحلیل‌های آماری استفاده گردید و ارتباط بین وجود ژن‌های مورد بررسی و مقاومت آنتی بیوتیکی با آزمون کای دو بررسی گردید. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

[Downloaded from jms.thums.ac.ir on 2026-06-15]

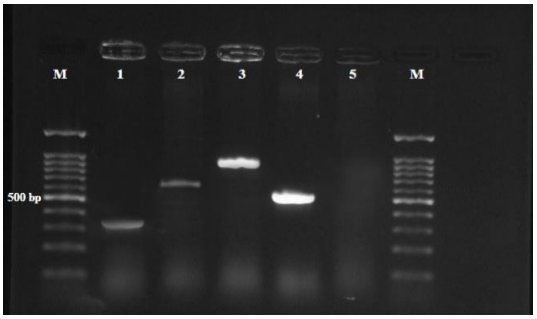
در این مطالعه، در مجموع ۶۵ ایزوله اسینتوباکتر بومانی مقاوم به چندین دارو از بین ۳۰۰ نمونه اولیه جداسازی گردید. از مجموع ۶۵ ایزوله اسینتوباکتر بومانی ۱۸(۷/۷ ٪) نفر از بیماران

[Downloaded from jms.thums.ac.ir on 2026-06-15]

جدول ۱. پرایمرهای استفاده شده برحسب توالی، دمای اتصال و اندازه باند محصول PCR

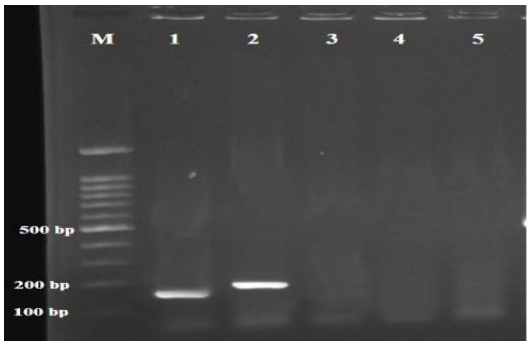
نام پرایمر	توالی پرایمر (´3→´5)	دمای اتصال (سانتی-گراد)	اندازه محصول (bp)	منبع
blaOXA-51	F- TAATGCTTTGATCGGCCTTG R-TGGATTGCACTTCATCTTGG	۵۶	۳۲۴	(۲۰)
blaVEB	F-CGACTTCCATTTCCCGATGC R-GGACTCTGCAACAAATACGC	۵۵	۶۴۳	(۲۱)
blaPER	F-ATGAATGTCATTATAAAAGC R-AATTTGGGCTTAGGGCAGAA	۵۶	۹۲۵	
blaCTX	F: CGCTTTGCGATGTGCAG R: ACCGCGATATCGTTGGT	۶۰	۵۵۱	
tetA	F-GCGCGATCTGGTTCACTCG R-AGTCGACAGYRGCGCCGGC	۶۲	۱۶۴	(۲)
tetB	F-TACGTGAATTTATTGCTTCGG R-ATACAGCATCCAAAGCGCAC	۵۲	۲۰۶	

بستری شده دارای علایم عفونت تنفسی، ۲۸(۴۳/۱ ٪) مورد از نمونه ادرار، ۵(۷/۷٪) مورد از نمونه خون و ۱۴(۲۱/۵ ٪) مورد از نمونه های حاصل از کاتترها و نمونه‌های جراحی جدا شدند.



شکل ۱. الکتروفورز ژل آگارز ۱ درصد برای محصول PCR ژن‌های bla_{OXA-51} با اندازه ۳۲۴ bp (چاهک ۱)؛ bla_{VEB} با اندازه ۶۴۳ bp (چاهک ۲)؛ bla_{PER} با اندازه ۹۲۵ bp (چاهک ۳) و bla_{CTX} با اندازه ۵۵۱ bp (چاهک ۴). M، مارکر DNA ladder 100 bp؛ چاهک ۵، کنترل منفی، *E.coli* DH5α

نتایج حاصل از انجام تست حساسیت آنتی بیوتیکی با روش دیسک دیفیوژن نشان داد که تمامی ایزوله‌ها به آنتی بیوتیک-های جنتامایسین، سیپروفلوکساسین، پیپراسیلین، سفتازیدیم، سفوتاکسیم و تتراسایکلین مقاومت دارند. مقاومت به مینوسیکلین در ۵۸ (۸۹ ٪) ایزوله و مقاومت به ایمی پنم در ۵۵(۸۵٪) ایزوله مشاهده گردید. بر اساس یافته‌های حاصل از آنتی بیوگرام همه ۶۵ ایزوله اسینتوباکتر بومانی به عنوان مقاوم به چند دارو شناسایی شدند، چرا که بر اساس تعریف حداقل به سه کلاس آنتی بیوتیکی مقاومت نشان دادند (۲۰). نتایج PCR نشان داد که ژن bla_{OXA-51} با اندازه باند ۳۲۴ bp به عنوان نشانگر ژنتیکی تشخیص اسینتوباکتر بومانی در همه ایزوله‌ها مثبت گردید (شکل ۱).



شکل ۲. الکتروفورز ژل آگارز ۱ درصد برای محصول PCR ژن *tetA* با اندازه ۳۲٤ bp (چاهک ۱) و ژن *tetB* با اندازه ٦٤٣ bp (چاهک ۲)؛ M، مارکر DNA ladder 100 bp؛ چاهک ۳و ٤، نمونه‌های منفی؛ چاهک ۵، کنترل منفی، *E.coli* DH5α.

نتایج PCR دو ژن *tetA* و *tetB* (شکل ۲) در ۶۵ ایزوله اسینتوباکتر بومانی مورد مطالعه به ترتیب ۴۹ (۷۵/۳٪) و ۲۸

[Downloaded from jms.thums.ac.ir on 2026-06-15]

(۴۳٪) بودند. ژن‌های bla_{VEB-1} در ۲۳(۳۵/۳٪)، bla_{CTXm} در ۵۰(۷۶/۹٪) و bla_{PER-1} در ۴۰(۶۱/۵٪) ایزوله شناسایی گردید. بررسی نتایج PCR و آنتی‌بیوگرام در آزمون کای‌دو نشان داد بین وجود ژن‌های *tetA* و *tetB* و مقاومت به تتراسایکلین و مینوسایکلین رابطه معنی‌داری وجود دارد ($P<0.02$)، به طوری که سویه‌های دارای این ژن‌ها مقاومت بیشتری نسبت به این آنتی بیوتیک‌ها نشان دادند. همچنین بر اساس آزمون کای‌دو بین وجود ESBls و مقاومت به سایر آنتی بیوتیک‌ها نیز ارتباط معنی‌داری مشاهده شد ($P<0.02$).

بحث

با توجه به اینکه جداسازی اسینتوباکتر بومانی از طیف وسیعی از عفونت‌ها به طور روز افزون افزایش یافته و با میزان مرگ‌ومیر بالا همراه است، امروزه در میان پاتوژن‌های مهم بیمارستانی قرار می‌گیرد. فنوتیپ MDR این باکتری نقش مهمی در پایداری و گسترش میکروارگانیسم در محیط بیمارستان دارد (۲۱).

حساسیت آنتی بیوتیکی برای آنتی بیوتیک‌های جنتامایسین، سیپروفلوکساسین، پیپراسیلین، سفتازیدیم، سفوتاکسیم و تتراسایکلین نشان داد که تمامی ایزوله‌ها مقاومت کامل دارند. همچنین مقاومت به مینوسیکلین در ۵۸ ایزوله (۸۹٪) و مقاومت به ایمی پنم در ۵۵ ایزوله (۸۵٪) مشاهده گردید. ایزوله‌های MDR اسینتوباکتر بومانی از شیوع‌های بیمارستانی بویژه ICU در سراسر جهان (۲۲) و همچنین از ایران (۲۴، ۲۳) جدا شده‌اند. مطالعات صورت گرفته در سایر مناطق جهان نیز با این یافته مشابه می باشند (۲۵). در مطالعه رهبر و همکاران مقاومت اسینتوباکتر بومانی به سفتریاکسون، سفتازیدیم، آمیکاسین و سیپروفلوکساسین به ترتیب ۹۱٪، ۸۴٪، ۸۵٪ و ۹۰٪ گزارش گردید (۲۶). نتایج تحقیق حاضر با مطالعه رهبر و همکاران حاکی از افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی سویه‌های اسینتوباکتر بومانی در بیمارستان‌های کشور است.

دو ژن *tetA* و *tetB* کدکننده افلاکس پمپ بوده و از عوامل مقاومت به تتراسایکلین و مینوسایکلین هستند. بین وجود این ژن‌ها، (۴۹ ۷۵/۳٪) *tetA* و ۲۸(۴۳٪) *tetB* و مقاومت به این آنتی بیوتیک‌ها ارتباط معنی‌داری مشاهده گردید. در مطالعه‌ی صورت گرفته توسط اسدالهی و همکاران در سال ۲۰۱۲، شیوع ژن ۹۵/۵٪ *tetA* و ۶۵٪ *tetB* گزارش گردیده است (۲۷). این کاهش مقاومت در مطالعه حاضر می‌تواند ناشی از تفاوت در محل جمع‌آوری نمونه، تعداد نمونه‌های مورد مطالعه و حتی کاهش مصرف آنتی بیوتیک‌های تتراسایکلین در بیمارستان‌های مطالعه شده باشد.

از آنجایی که ایزوله‌های مقاوم به کرباپنم اسینتوباکتر بومانی در حال افزایش است لازم است که مکانیسم مقاومت به کرباپنم‌ها جهت مدیریت بهتر این ایزوله‌ها روشن شود. مکانیسم‌های مقاومت شامل هر دو تغییرات خودبخودی (بیان پایین پورین-های افلاکس دارو، تغییر در پروتئین‌های متصل شونده به پنی سیلین و یا افزایش پمپ‌های افلاکس) و یا کسب ژن‌ها از طریق انتقال افقی ژن می‌باشد (۲۸). ژن bla_{OXA-51} در اسینتوباکتر بومانی بر روی کروموزوم قرار دارد. آنزیم OXA-51 فعالیت کرباپنمازی ضعیفی دارد، اما اضافه شدن توالی الحاقی IS*Aba1* در انتهای ´5 ژن bla_{OXA-51} منجر به بیان بالای آن می‌گردد و این افزایش بیان سبب مقاومت به کرباپنم ها می‌شود (۲۹). در مطالعه حاضر مقاومت به ایمی پنم می‌تواند ناشی از وجود ژن bla_{OXA-51} همراه با IS*Aba1* و سایر ژن‌ها و مکانیسم‌های دیگر باشد و این نیاز به انجام مطالعه بیشتر در این زمینه دارد. گزارش‌های مشابه دیگری در این مورد وجود دارد (۳۱،۳۰). کرباپنم‌ها به طور گسترده برای درمان اسینتوباکتر بومانی MDR استفاده می‌شوند و مطالعه حاضر نشان می‌دهد که این ایزوله‌ها اکنون مقاوم شده‌اند. این آنتی بیوتیک‌ها دیگر کاملا موثر نبوده و بنابراین درمان انتخابی باید به سمت درمان ترکیبی تغییر پیدا کند. درمان ترکیبی انتخابی برای درمان ایزوله‌های اسینتوباکتر بومانی مقاوم به کرباپنم‌ها شامل کرباپنم به همراه کولیستین یا ریفامپین است (۳۲).

در مطالعه حاضر ESBLs مورد بررسی قرار گرفته شامل bla_{VEB-1} در ۲۳ مورد(۳۵/۳ ٪)، bla_{CTXm} در ۵۰ مورد (۷۶/۹٪) و bla_{PER-1} در ۴۰ مورد (۶۱/۵٪) ایزوله ها شناسایی شدند. در مطالعه بادمستی (۳۳) ژن bla_{PER-1} در ۴۴٪ ایزوله های اسینتوباکتر بومانی مورد بررسی مشاهده گردید. در مطالعه ای که قبلا صورت گرفته (۳۴) مشخص شد که بین وجود ژن bla_{PER-1} و میزان تشکیل بیوفیلم در اسینتوباکتر بومانی ارتباط معناداری وجود دارد. بنابراین ژن‌های بتالاکتاماز علاوه

[Downloaded from jms.thums.ac.ir on 2026-06-15]

بر مقاومت آنتی بیوتیکی می‌توانند بر روی سایر فاکتورهای ویرولانس هم تاثیر مستقیمی داشته باشند.

نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد که میزان فراوانی ژن‌های عامل مقاوم به *tetA*، *tetB* و بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف (bla_{VEB-1}، bla_{CTXm} و bla_{PER-1}) در ایزوله‌های اسینتوباکتر بومانی بسیار بالا و از عوامل ایجادکننده فنوتیپ MDR و مقاومت به آنتی بیوتیک‌های تتراسایکلین و خانواده بتالاکتام می‌باشند. به طور کلی این ژن‌ها بر روی عناصر متحرک ژنتیکی مانند اینتگرون‌ها قرار دارند و می‌توانند به راحتی در بین باکتری‌های یک گونه و یا از یک جنس به جنس دیگر با مکانیسم انتقال افقی ژن‌ها در محیط بیمارستان انتقال پیدا کنند و سبب انتشار مقاومت آنتی بیوتیکی شوند. خودداری از مصرف بی‌رویه آنتی بیوتیک‌ها می‌تواند در پیشگیری از گسترش مقاومت در این باکتری موثر باشد. از طرفی شناسایی ایزوله‌های MDR اسینتوباکتر بومانی تولیدکننده ESBLs در آزمایشگاه‌های میکروب شناسی پزشکی ضروری به نظر می‌رسد.

References

1. Marti S, Rodriguez-Bano J, Catel-Ferreira M, Jouenne T, Vila J, Seifert H, et al. Biofilm formation at the solid-liquid and air-liquid interfaces by Acinetobacter species. BMC research notes. 2011;4:5.

2. Hujer KM, Hujer AM, Hulten EA, Bajaksouzian S, Adams JM, Donskey CJ, et al. Analysis of Antibiotic Resistance Genes in Multidrug-Resistant Acinetobacter sp. Isolates from Military and Civilian Patients Treated at the Walter Reed Army Medical Center. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2006;50(12):4114-4123.

3. Sahu PK, Iyer PS, Oak AM, Pardesi KR, Chopade BA. Characterization of eDNA from the clinical strain Acinetobacter baumannii AIIMS 7 and its role in biofilm formation. The Scientific World Journal. 2012;2012: 973436.

4. Falagas ME, Kopterides P, Siempos II. Attributable mortality of Acinetobacter baumannii infection among critically ill patients. Clinical infectious diseases. 2006;43(3):389.

5. Gootz TD, Marra A. Acinetobacter baumannii: an emerging multidrug-resistant threat. Expert review of anti-infective therapy. 2008;6(3):309-325.

6. Morfin-Otero R, Dowzicky MJ. Changes in MIC within a global collection of Acinetobacter baumannii collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial, 2004 to 2009. Clinical therapeutics. 2012;34(1):101-112.

7. Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii: mechanisms of virulence and resistance. International journal of antimicrobial agents. 2010;35(3):219-226.

8. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii: mechanisms and epidemiology. Clinical Microbiology and Infection. 2006;12(9):826-836.

9. 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. J Antimicrob Chemother. 2006;58(1):178-82.

10. Tada T, Shrestha S, Shimada K, Ohara H, Sherchand JB, Pokhrel BM, Kirikae T. PER-8, a Novel Extended-Spectrum β-Lactamase PER Variant, from an Acinetobacter baumannii Clinical Isolate in Nepal. Antimicrob Agents Chemother. 2017 Feb 23;61(3).

11. 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 Aug;41(8):3542-7.

12. Opal MS, Pop-Vicas A. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. In: Mandell GL, Bennett JE & Dolin

[Downloaded from jms.thums.ac.ir on 2026-06-15]

R: Principles and Practice of Infectious Diseases. 7 ed: Elsevier; 2010; 88-92.

13. Vila J, Martí S, Sánchez-Céspedes J. Porins, efflux pumps and multidrug resistance in Acinetobacter baumannii. J Antimicrob Chemother. 2007 Jun;59(6):1210-5.

15. Guardabassi L, Dijkshoorn L, Collard JM, Olsen JE, Dalsgaard A. Distribution and in-vitro transfer of tetracycline resistance determinants in clinical and aquatic Acinetobacter strains. J Med Microbiol. 2000 Oct;49(10):929-36.

16. Coyne S, Courvalin P, Périchon B. Efflux-mediated antibiotic resistance in Acinetobacter spp. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Mar;55(3):947-53.

17. Azizi O, Shakibaie MR, Badmasti F, Modarresi F, Ramazanzadeh R, Mansouri S, Shahcheraghi F. Class 1 integrons in non-clonal multidrug-resistant Acinetobacter baumannii from Iran, description of the new blaIMP-55 allele in In1243. J Med Microbiol. 2016 Sep;65(9):928-36.

18. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twentieth informational supplement: M100-S20. Clinical Laboratory Standards Institute, Wayne PA: USA; 2016.

19. Woodman ME, Savage CR, Arnold WK, Stevenson B. Direct PCR of Intact Bacteria (Colony PCR). Curr Protoc Microbiol. 2016 Aug 12;42:A.3D.1-7.

20. Manchanda V, Sanchaita S, Singh N. Multidrug resistant Acinetobacter. J Glob Infect Dis. 2010 Sep;2(3):291-304.

21. Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. Nature Reviews Microbiology. 2007;5(12):939-951.

22. Higuchi S, Shikata M, Chiba M, Hoshino K, Gotoh N. Characteristics of antibiotic resistance and sequence type of Acinetobacter baumannii clinical isolates in Japan and the antibacterial activity of DS-8587. Journal of

14. Nicola Gordona, David Warehama. Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii: mechanisms of virulence and resistance. International Journal of Antimicrobial Agents. 2010; 35:219–226.

infection and chemotherapy. 2014;20(4):256-261.

23. Mirnejad R, Mostofi S, Masjedian F. Antibiotic resistance and carriage class 1 and 2 integrons in clinical isolates of Acinetobacter baumannii from Tehran, Iran. Asian Pacific journal of tropical biomedicine. 2013;3(2):140-145.

24. Noori M, Karimi A, Fallah F, Hashemi A, Alimehr S, Goudarzi H, et al. High Prevalence of Metallo-beta-lactamase Producing Acinetobacter baumannii Isolated From Two Hospitals of Tehran, Iran. Archives of Pediatric Infectious Diseases. 2014; 2(1):22-28.

25. Adams MD, Goglin K, Molyneaux N, Hujer KM, Lavender H, Jamison JJ, et al. Comparative genome sequence analysis of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. Journal of bacteriology. 2008;190(24):8053-8064.

26. Rahbar M, Mehrgan H, Aliakbari NH. Prevalence of antibiotic-resistant Acinetobacter baumannii in a 1000-bed tertiary care hospital in Tehran, Iran. Indian J Pathol Microbiol. 2010 Apr-Jun;53(2):290-3.

27. Asadollahi P, Akbari M, Soroush S, Taherikalani M, Asadollahi K. Antimicrobial resistance patterns and their encoding genes among Acinetobacter baumannii strains isolated from burned patients. Burns. 2012 Dec;38(8):1198-203.

28. Paton R, Miles R, Hood J, Amyes S. ARI 1: β-lactamase-mediated imipenem resistance in Acinetobacter baumannii. International journal of antimicrobial agents. 1993;2(2):81-87.

29. Turton JF, Ward ME, Woodford N, Kaufmann ME, Pike R, Livermore DM, et al. The role of ISAba1 in expression of OXA

[Downloaded from jms.thums.ac.ir on 2026-06-15]

carbapenemase genes in Acinetobacter baumannii. FEMS microbiology letters. 2006;258(1):72-77.

30. Jeon BC, Jeong SH, Bae IK, Kwon SB, Lee K, Young D, et al. Investigation of a nosocomial outbreak of imipenem-resistant Acinetobacter baumannii producing the OXA-23 beta-lactamase in korea. Journal of clinical microbiology. 2005;43(5):2241-2245.

31. Mendes RE, Bell JM, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN. Emergence and widespread dissemination of OXA-23,-24/40 and-58 carbapenemases among Acinetobacter spp. in Asia-Pacific nations: report from the SENTRY Surveillance Program. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2009;63(1):55-59.

32. Petrosillo N, Chinello P, Proietti M, Cecchini L, Masala M, Franchi C, et al. Combined colistin and rifampicin therapy for carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii infections: clinical outcome and adverse events. Clinical Microbiology and Infection. 2005;11(8):682-683.

33. Badmasti F, Siadat SD, Bouzari S, Ajdary S, Shahcheraghi F. Molecular detection of genes related to biofilm formation in multidrug-resistant Acinetobacter baumannii isolated from clinical settings. Journal of medical microbiology. 2015;64(5):559-564.

34. Azizi O, Shahcheraghi F, Salimizand H, Modarresi F, Shakibaie MR, Molecular Analysis and Expression of bap Gene in Biofilm-Forming Multi-Drug-Resistant Acinetobacter baumannii. Rep Biochem Mol Biol. 2016 Oct;5(1):62-72.

[Downloaded from jms.thums.ac.ir on 2026-06-15]

The Frequency of bla_{PER} ،bla_{VEB} ،bla_{CTX-M} ،tetA and tetB genes among Acinetobacter baumannii strains isolated from hospitalizes patients in Tehran

Omid Azizi[1,2*] , Fereshteh Shahcheraghi[3]

1- Department of Laboratory Sciences, School of Paramedical Sciences, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran
2- Health Sciences Research Center, Torbat Heydariyeh University of Medical Science, Torbat Heydariyeh, Iran
3- Department of Bacteriology, Microbiology Research Center, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

***Correspounding Address:** Torbat Heydariyeh University of Medical Science, Torbat Heydariyeh,, Iran
Email address: Azizi-omid@outlook.com

Abstract

Background & Aim*:* Infections and outbreaks caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* are prevalent and have been reported worldwide over the past twenty or more years. Beta-lactamase genes including bla_{PER}, bla_{VEB} and $bla_{\text{CTX-M}}$ confer resistance to beta-lactam antibiotics and *tetA* and *tetB* are responsible for resistance to tetracycline in such bacteria.

Methods**:** A total of 65 isolates of *A. Baumannii* from clinical samples were collected. Antimicrobial susceptibility testing was performed by the disk diffusion method according to the CLSI guideline and the presence of $bla_{\text{OXA-51}}$ *tet*A, *tet*B, bla_{VEB}, bla_{CTX} and bla_{PER} were screened via the polymerase chain reaction (PCR).

Results**:** The isolates were 100% resistant to gentamicin, ciprofloxacin, piperacillin, cefotaxime, ceftazidime and tetracycline. Resistance to minocycline and imipenem stood at 89% and 85%, respectively. All isolates were identified as multi-drug resistant (MDR). The genes *tet*A, *tet*B, bla_{VEB}, bla_{CTX} and bla_{PER} were detected in 75.3%, 43%, 35.3%, 76.9% and 61.5% of isolates, respectively.

Conclusion**:** This study revealed the high prevalence of antimicrobial resistance genes amongst *Acinetobacter baumannii* and thus confirms the need for isolating and identifying them in clinical laboratory and hospital settings.

Keywords**:** *Acinetobacter,* Antibiotic resistance, Beta-lactamase

[Downloaded from jms.thums.ac.ir on 2026-06-15]