Paramedical Sciences and Military Health
Volume 17, Number 3, 2022

Review Article

Review on Pathogenicity and Drug-Resistance Mechanisms at Acinetobacter Baumannii

Dorna Rafighi[1], Javid Taghinejad[2]*

[1] *Department of Microbiology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran,Iran*

[2] *Department of Microbiology, Malekan Branch, Islamic Azad University, Malekan, Iran*

Abstract

Introduction: Acinetobacter baumannii is a gram negative and it is one of the most important and drug-resistance infections in hospitals.After Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii is one of the included multidrug resistance infectious bacteria. The aim of this study is to review of pathogenesis and drug-resistance mechanisms in Acinetobacter baumannii.

Methods and Materials: International scientific databases including PubMed, Scopus and google scholar were used to review the articles. Out of the 150 articles obtained, only 105 of them with full text have been used in the study. Moreover, articles with abstracts and those received money were excluded from the study.

Results: The rate of drug resistance is growing by examining the scientific papers in most countries of the world. This bacterium gained a specific mechanism of resistance which is a cause of global concern for this organism. Beta-lactamase enzyme producing genes such as OXA, TEM and others are widespread.

Discussion and Conclusion: In less developed countries, with the indiscriminate use of antibiotics in the society and, in most cases, without the cultivation of pathogenic agents, it causes the emergence and acquisition of resistance genes by the organism. It is recommended that doctors in the hospital request microbial culture from infected samples before treating hospitalized patients in order to prevent resistance as much as possible.

Keywords: Acinetobacter Baumannii, Hospital Infection, Drug Resistance, Pathogenesis

*(**Corresponding Author**) Javid Taghinejad, Department of Microbiology, Malekan Branch, , Islamic Azad University, Malekan, Iran.

Email: jataghinejad@gmail.com,

مجله علوم پیراپزشکی و بهداشت نظامی
سال هفدهم، شماره سوم، ۱۴۰۱

مقاله مروری

مروری به بیماری زایی و مکانیسم مقاومت دارویی در *اسینتوباکتر بومانی*

درنا رفیقی[۱]، جاوید تقی نژاد[۲*]

[۱] گروه میکروبیولوژی، واحد علوم تحقیقات، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی،تهران، ایران
[۲] گروه میکروبیولوژی، واحد ملکان، دانشگاه آزاد اسلامی، ملکان، ایران

چکیده

مقدمه: *اسینتوباکتر بومانی* باکتری گرم منفی بوده و از عفونت‌های مهم و بسیار مقاوم دارویی بیمارستان می‌باشد. *اسینتوباکتر بومانی* بعد از *استافیلوکوکوس اروئوس* و *سودوموناس آئروژینوزا* جزء باکتری‌های عفونت‌زای مقاوم به چند دارو می‌باشد هدف از مطالعه حاضر بررسی مروری بیماری زایی و مکانیسم مقاومت دارویی در *اسینتوباکتر بومانی* می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از پایگاه‌های علمی بین المللی PubMed، Scopus و موتورجست و جوی Google Scholar برای بررسی مقالات استفاده شد. از تعداد ۱۵۰ مقاله به دست آمده ۱۰۵ مقاله با متن کامل مورد استفاده در این مطالعه مروری قرار گرفت و مقالاتی که دارای چکیده بوده و دریافت پولی را داشتند از مطالعه حذف شدند.

یافته‌ها: با بررسی مطالعات انجام شده در بیشتر کشورهای دنیا میزان مقاومت دارویی در این باکتری رو به رشد می‌باشد. این باکتری مکانیسم خاص مقاومت را به خوبی کسب کرده است که این مسئله باعث نگرانی جهانی نسبت به این ارگانیسم می‌باشد. ژن‌های تولید کننده آنزیم بتالاکتاماز مانند OXAها، TEM و سایر آنزیم‌ها شیوع گسترده دارند.

بحث و نتیجه‌گیری: در کشورهای کمتر توسعه یافته با مصرف بی رویه آنتی بیوتیک در جامعه و در اکثر موارد بدون کشت از عوامل بیماری‌زا سبب به وجود آمدن و کسب ژن‌های مقاومت توسط ارگانیسم می‌گردد که توصیه می‌گردد پزشکان در بیمارستان قبل از اقدام به درمان بیماران بستری درخواست کشت میکروبی از نمونه‌های عفونی گردد تا جلوی مقاومت در حد امکان گرفته شود.

کلمات کلیدی: *اسینتوباکتر بومانی*، عفونت بیمارستانی، مقاومت دارویی، بیماری‌زایی

مقدمه

طی دهه‌های گذشته *اسینتوباکتر بومانی* به عنوان پاتوژن مهم بیمارستانی در سطح جهانی ظاهر شده است. اهمیت بالینی آن با توجه به مکانیسم مقاومت دارویی که کسب کرده است، اهمیت دارد که این ارگانیسم را به یکی از موفق‌ترین باکتری مقاوم به چند دارو تبدیل کرده است (۱). عفونت ناشی از پنومونی ناشی از *اسینتوباکتر بومانی* در بیمارستان در بخش‌های عمومی ۵ درصد و در بخش ICU تا ٥٤ درصد متغیر می‌باشد (۲) .مقاومت ضد میکروبی یا آنتی بیوتیکی به عنوان یک پدیده مهم و محرک با افزایش هزینه‌ها برای سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی در سراسر جهان ظاهر شده است. در سال‌های اخیر به دلیل طولانی مدت بستری شدن و درمان، با عوارض، مرگ‌ومیر و افزایش هزینه‌ها مرتبط بوده است. اگرچه در دهه‌های گذشته، عوامل ضد میکروبی جدیدی را کشف کردند، اما به نظر می‌رسد مقاومت دارویی در حال گسترش می‌باشد. داده‌های حاصل از مطالعات چند مرکزی در دهه‌های گذشته نشان داده است که مقاومت ضد میکروبی اکتسابی از جامعه و بیمارستانی در کنار افزایش تعداد بیماران مسن با نقص ایمنی اولیه یا ثانویه در حال افزایش است(۳، ٤).

اسینتوباکتر بومانی متعلق به خانواده موراکسلا بوده و یک باکتری گرم منفی است که به‌طورعمده باعث عفونت‌های بیمارستانی می‌شود. این عفونت‌ها متنوع هستند و ممکن است شامل:

*(**نویسنده مسئول**)جاوید تقی نژاد، گروه میکروبیولوژی، واحد ملکان، دانشگاه آزاد اسلامی، ملکان، ایران.
آدرس الکترونیکی: jataghinejad@gmail.com

پنومونی اکتسابی و مرتبط با ونتیلاتور (VAP= ventilator-associated pneumonia)، عفونت‌های دستگاه ادراری، مننژیت، باکتریمی و عفونت‌های گوارشی و پوستی یا زخم باشند (۵، ۶). *اسینتوباکتر بومانی* شامل یکی از باکتری‌های ESKAPE که از جمله شامل: *انتروکوکوس فاسیوم*، *استافیلوکوکوس اروئوس*، *کلبسیلا پنومونیه*، *اسینتوباکتر بومانی*، *سودوموناس آئروژینوزا* و انتروباکترها بوده که تهدیدی جهانی برای سلامت انسان و یک چالش درمانی در حال افزایش می‌باشد. *اسینتوباکتر بومانی* مقاوم به کارباپنم در سال ۲۰۱۸ توسط سازمان بهداشت جهانی به عنوان اولویت تحقیق برای مهار و ساخت داروهای جدید قرار گرفت. مقاومت به کارباپنم اغلب با طیف وسیعی از مقاومت‌های همزمان به سایر کلاس‌های آنتی بیوتیکی همراه می‌باشد (۷).

شیوع کلی سویه‌های مقاوم به چند دارو در بیماران مبتلا به عفونت ناشی از VAP و (HAP= Hospital-Acquired Pneumonia) برابر با ۷۹/۹ درصد تخمین زده شده است. در آرژانتین این میزان ۵۶/۵ درصد، در تایوان ۶۱/۸ درصد و آمریکای جنوبی ۱۰۰ درصد گزارش گردیده و در کشورهای پاکستان، قطر، لبنان و کرواسی این میزان متغیر می‌باشد.میزان مرگ و میر ناشی از این باکتری ۵۶/۲ درصد گزارش می‌گردد (۸).

الگوهای مقاومت آنتی‌بیوتیکی در سراسر اروپا و همچنین در کشورهای اتحادیه عرب متفاوت است. شیوع *اسینتوباکتر بومانی* مقاوم به آنتی‌بیوتیک در شمال و شرق اروپا و همچنین در کشورهای عضو اتحاد عربی از جمله لبنان، عراق، اردن، سرزمین‌های فلسطین و سوریه رو به افزایش می‌باشد (۹،۱۰). هدف از مطالعه حاضر بررسی مروری پاتوژنز و مقاومت دارویی در *اسینتوباکتر بومانی* می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مروری- روایی با هدف بررسی بیماری زایی و مکانیسم مقاومت در *اسینتوباکتر بومانی* انتخاب و مطالعه گردید. با استفاده از مقالات فارسی و انگلیسی منتشر در پایگاه‌های SID، Research Gate، Pubmed،Scopus و موتور جستجوی Google scholar از کلمات کلیدی همچون عفونت‌های بیمارستانی، *اسینتوباکتر بومانی*، مقاومت دارویی، بیماری زایی، ویرولانس و بتالاکتامازها استفاده گردید. از ۱۵۰ مقاله جستجو شده ۱۰۵ مقاله وارد مطالعه شد. معیارهای ورود شامل مقالات مرتبط با موضوع و عوامل دخیل در ایجاد مقاومت‌های دارویی و معیارهای خروج مقالات چاپ شده به صورت خلاصه در کنگره‌ها، مقالات بی کیفیت و فاقد اعتبار علمی و مشکوک به داده سازی از مطالعه حذف شدند.

یافته‌ها

تاکسونومی *اسینتوباکتر بومانی*

در تعریف جنس اسینتوباکتر (Acinetobacter) شامل کوکوباسیل‌های کوتاه و پلئومورفیک است که گرم منفی، هوازی مطلق، کاتالاز مثبت، اکسیداز منفی، غیر تخمیری و غیر متحرک هستند. محتوای G+C در DNA آن‌ها بین ۳۹ تا ۴۷ درصد است. آسینتوباکتر در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد، کلنی‌های موکوییدی صاف و سفید مایل به خاکستری را روی محیط‌های جامد که اغلب برای اهداف تشخیصی استفاده می‌شود، مانند بلاد آگار و محیط ترپتیک ثوی آگار(TSA) تولید می‌کند (۵).

پس از اولین توصیف و شناسایی اسینتوباکتر در آغاز قرن بیستم، این گروه ناهمگن از باکتری‌ها تاریخ طبقه‌بندی قابل توجه و پیچیده‌ای را پشت سرگذاشته‌اند. از دهه ۱۹۸۰ و مطابق با شناخت گسترده و ظهوراسینتوباکترها به عنوان پاتوژن‌های بیمارستانی، طبقه‌بندی آن‌ها به طور مداوم به روز شده است (۱۱). طبقه بندی اولیه اسینتوباکترها بر اساس مطالعات هیبریداسیون DNA-DNA بود. ۱۲ گروه DNA یا گونه ژنی را متمایز کردند، که برخی از آن‌ها نام‌های رسمی مانند: *اسینتوباکتر بومانی*، *اسینتوباکتر کالکواستیکوس*، *اسینتوباکتر همولیتیکوس* ، *اسینتوباکتر جانسونی*، *اسینتوباکتر جوونی* و *اسینتوباکتر لووفی* داده شدند (۱۲).

عفونت‌های بالینی با *اسینتوباکتر بومانی*

اسینتوباکتر بومانی تمایل به تحمل محیط‌های استرس‌زا و کلاس‌های متعدد آنتی‌بیوتیک‌ها را دارد چرا که باعث می‌شود به‌عنوان یک پاتوژن بیمارستانی زنده بماند و گسترش یابد (۱۳). مطالعات گذشته نگر نشان می‌دهد که از جمله عوامل خطر برای ابتلا به عفونت *اسینتوباکتر بومانی* بستری طولانی در ICU، سابقه بستری در بیمارستان یا ICU، سابقه درمان ضد میکروبی، استفاده

از کاتترهای ساکن، لوله داخل تراشه یا لوله بینی معده و سن بالاتر را گزارش کرده‌اند (۱۴، ۱۵).

در سال‌های اخیر، عفونت‌های *اسینتو باکتر بومانی* که شامل: دستگاه تنفسی، جریان خون، پوست و بافت نرم، دستگاه ادراری و سیستم عصبی- مرکزی می‌شود، در بیمارستان‌ها و مراقبت‌های بهداشتی بسیار مشکل‌ساز بوده است (۳). پنومونی مرتبط با ونتیلاتور در بیماران دچار عفونت با *اسینتوباکتر بومانی* مقاوم به چند دارو یکی از علل اصلی نرخ بالای مرگ و میر در بیماران بدحال می‌باشد (۱۶). عفونت با *اسینتوباکتر بومانی* ناشی از ونتیلاتور در ایالت متحده آمریکا و اروپا ۱۴-۸ درصد محسوب می‌شود. اما این پاتوژن در نرخ ۵۰-۱۹ درصد در آسیا، برخی از کشورهای خاورمیانه و آمریکای لاتین را شامل می‌شود (۱۷).

پلی ساکاریدها و لیپوپلی ساکاریدهای کپسولی (LPS)

ژن *OmpA* در *اسینتوباکتر بومانی* با عواملی که در بیماری‌زایی این باکتری نقش دارند مرتبط می‌باشد. در این میان، اگزوپلی ساکاریدهای کپسولی و LPS عوامل بیماری‌زایی این باکتری می‌باشند. بسیاری از جدایه‌های بیماران مبتلا به عفونت با این ارگانیسم پلی ساکاریدهای کپسولی سطحی را بیان می‌کنند و حاوی یک خوشه ژنی حفاظت شده به نام جایگاه K هستند که ممکن است تولید پلی ساکاریدهای کپسولی را تعیین کند (۱۸). یک مطالعه نشان داد که پلی ساکاریدهای کپسولی در مقاومت ضد میکروبی *اسینتوباکتر بومانی* نقش دارند. جهش‌های فاقد پلی ساکاریدهای کپسولی، مقاومت ذاتی کمتری نسبت به آنتی بیوتیک‌های پپتیدی دارند. علاوه بر این، وجود آنتی بیوتیک‌ها باعث تولید بیش از حد پلی ساکاریدهای کپسولی می‌شود (۱۸). جهش در ژن *pglC* یا *pglL* ، که مسئول سنتز O- پنتاساکارید موجود در گلیکوپروتئین‌ها و پلی‌ساکاریدهای کپسولی هستند و همچنین درصد کشندگی را در مدل سپتی‌سمی موش کاهش داده و ساختارهای بیوفیلم غیرطبیعی را تشکیل می‌دهند (۱۹). بنابراین، پلی ساکاریدهای کپسولی به عنوان هدفی برای مداخلات مبتنی بر آنتی بادی محافظت کننده (ایمن سازی غیرفعال) پیشنهاد می‌شود (۲۰).

فسفولیپاز

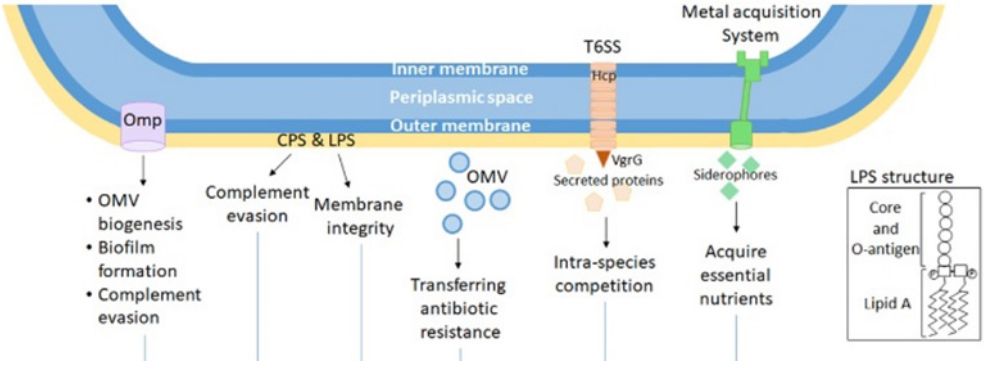
فسفولیپاز یک آنزیم لیپولیتیک ضروری برای متابولیسم فسفولیپید است و یک عامل ویرولانس در بسیاری از باکتری‌ها مانند: *سودوموناس آئروژینوزا*، *لژیونلا مونوسایتوژنز* و *کلستریدیوم پرفریجنس* می‌باشد (۲۱). سه دسته از فسفولیپازها مانند فسفولیپاز A(PLA)، فسفولیپاز C (PLC) و فسفولیپاز D (PLD) بر اساس محل برش تعریف می‌شوند. PLA اسیدهای چرب را از گلیسرول هیدرولیز می‌کند، در حالی که PLC گروه سر فسفریله شده را از فسفولیپید جدا می‌کند. PLD یک ترانس فسفاتیدیلاز است که فقط گروه سر را جدا می‌کند. تخریب فسفولیپیدها بر پایداری غشای سلول میزبان تأثیر می‌گذارد و گروه سر بریده شده می‌تواند در سیگنال دهی سلولی اختلال ایجاد کند و در نتیجه پاسخ ایمنی میزبان را تغییر دهد(۳۳). PLC و PLD به عنوان فاکتورهای ویرولانس در *اسینتوباکتر بومانی* شناسایی شده‌اند (۲۲).

سیستم‌های ترشح پروتئین

چندین سیستم ترشح پروتئین در اسینتوباکتر بومانی شناسایی شده است (۲۳).جدیدترین سیستم ترشح اسینتوباکتر بومانی که در مطالعات توصیف شده است یک سیستم ترشحی (نوع II ss2T) است(۲۴). ss2T یک کمپلکس چند پروتئینی است که از نظر ساختاری بسیار شبیه به سیستم‌های پیلی نوع IV بوده، زائده‌ای است که اغلب در باکتری‌های گرم منفی یافت می‌شود (۲۵).

ss2T ی طیف وسیعی از پروتئین‌ها را از فضای پری پلاسمیک به محیط خارج سلولی یا سطح غشای خارجی منتقل می‌کند. ss2T از ۱۲ الی ۱۵ پروتئین تشکیل شده است و از چهار زیر مجموعه شامل: یک شبه پیلوس، یک ATPase ترشح سیتوپلاسمی، یک مجموعه پلت فرم غشای داخلی، یک مجموعه غشای خارجی دوازدهه می‌باشد (۲۶).

ترشح توسط ss2T یک فرایند دو مرحله‌ای است. (در شکل ۱ نشان داده شده است) پروتئین‌های هدف ابتدا توسط سیستم ترشحی عمومی (Sec) یا سیستم انتقال آرژنین دوقلو (Tat) به پری پلاسم منتقل می‌شوند، جایی که پروتئین‌های هدف از طریق ss2T به بیرون از سلول ترشح می‌شوند (۲۷).حذف ژن‌های *اسینتوباکتر بومانی* برای ss2T اجزای ، gspD یا gspE،



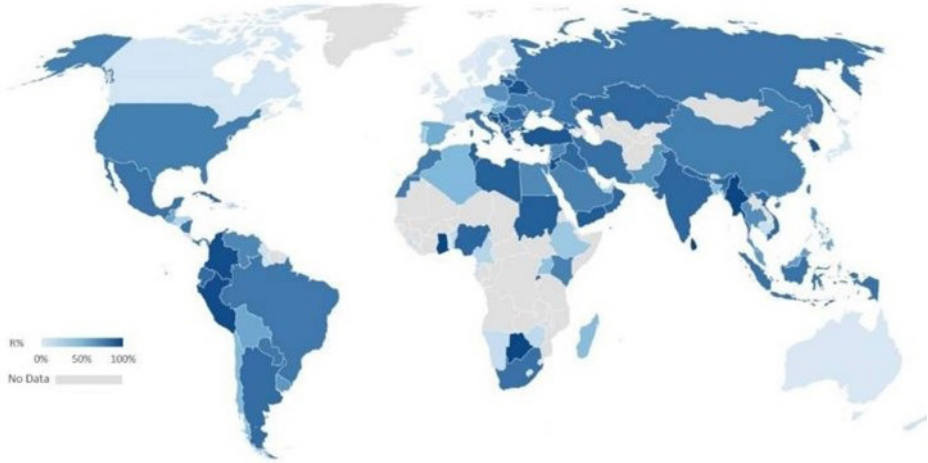
شکل ۱ – اجزای *اسینتوباکتر بومانی* و مکانیسم‌های آن‌ها برای افزایش بقای باکتری‌ها

منجر به از دست دادن ترشح LipA می‌شود، که نشان می‌دهد LipA یک بستر ss2T است (۲۸).

اپیدمیولوژی

یک مطالعه بر روی ۸۷ بیمار مبتلا به *اسینتوباکتر بومانی*مقاوم به چند دارو ناشی از عفونت جریان خون طی سال‌های ۲۰۱۲–۲۰۱۵ انجام دادند. این مطالعه نشان داد که *اسینتوباکتر بومانی* مقاوم به چند دارو در شمال چین باعث عوامل خطر و پیامدهای بالینی عفونت جریان خون، از جمله در افراد مسن، ذات‌الریه، استفاده از کاتترهای تخلیه و زمان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) می‌شود. تجزیه و تحلیل چند متغیره نشان داد که تهویه مکانیکی و مقاومت چند دارویی عوامل خطر مستقل برای پیش‌بینی مرگ و میر ۳۰ روزه عفونت جریان خون *اسینتوباکتر بومانی* بودند. این باکتری مقاوم به چند دارو باعث مرگ و میر ناشی از عفونت جریان خون تا ۵۹/٤ درصد می‌شود. در حال حاضر، ضروری ترین کار،گسترش دانش مبارزه با مقاومت دارویی برای باکترهای مقاوم به چند دارو در بین کارکنان پزشکی و جلوگیری از گسترش باکتری‌های مقاوم به چند دارو در بیمارستان‌ها می‌باشد. تحقیقات بر روی اپیدمیولوژی بالینی و مکانیسم مقاومت دارویی *اسینتوباکتر بومانی* مقاوم به مروپنم نشان داد که ما در زمینه درمان این باکتری مقاوم به دارو با وضعیت شدیدی مواجه هستیم. شکل ۲ میزان مقاومت *اسینتوباکتر بومانی* را در سطح جهانی شرح داده است (۱۷).

تحقیقات بر روی اپیدمیولوژی بالینی و مکانیسم مقاومت دارویی *اسینتوباکتر بومانی* مقاوم به مروپنم نشان داد که ما در زمینه درمان این میکروارگانیسم مقاوم به دارو با وضعیت شدیدی مواجه هستیم. تمام جدایه‌های غیر تکراری *اسینتوباکتر بومانی* از سال ۲۰۰۸ تا ۲۰۱٤ برای حساسیت آنتی‌بیوتیکی با انتشار دیسک، تایپ توالی چند لوکوس، الکتروفورز ژل پالس فیلد و شناسایی ژن‌های کدکننده کارباپنماز بر روی *اسینتوباکتر بومانی* مقاوم به کارباپنم آزمایش شدند. از بین ٤٤۱ جدایه *اسینتوباکتر*



شکل ۲ – توزیع جغرافیایی مقاومت اسینتوباکتر بومانی

بومانی، که بیشتر از بخش‌های مراقبت‌های ویژه (۳۰/۸ درصد) و بخش‌های عمومی (۲۱/۸ درصد) شناسایی شدند. در بخش مراقبت‌های ویژه، سویه‌ها به طور عمده از مجرای تنفسی (٤٤/١ درصد) و جریان خون (١٤درصد) جدا شده بودند، در حالی که در بخش‌های عمومی به طورعمده از زخم (٣٦/٥ درصد) و جریان خون (٢٥درصد) بودند (١٦).

عفونت‌های تنفسی

پنومونی مرتبط با ونتیلاتور (VAP) ناشی از *اسینتوباکتر بومانی* مقاوم به چند دارو یکی از علل اصلی بالای مرگ و میر در بیماران بدحال می‌باشد (٨). تحقیقات اخیر نشان داد که انتقال *اسینتوباکتر بومانی* مقاوم به چند دارو از ٣١٥/٤ مورد در هر ١٠٠٠ بیمار بستری در ICU بوده که میزان مرگ در این بیماران ٦٦-٥٢ درصد می‌باشد (٢٩).

در یک بررسی هفت ساله از عفونت‌های *اسینتوباکتر بومانی* مقاوم به چند دارو (MDR= Multi Drug Resistance) در یک مرکز مراقبت‌های پزشکی در لبنان، شایع ترین محل عفونت در بین جدایه ها، ٥٣/١ درصد ازدستگاه تنفسی، ١٨/٨ درصد از عفونت‌های زخم جراحی، ١٥/٦ درصد از خون ،١٠/٢ درصد از ادرار و ٢/٣٠ درصد از سایر نقاط بدن جمع آوری گردید (٣٠).

عفونت‌های خونی

اسینتوباکتر بومانی با کاترهای داخل وریدی یا مجاری تنفسی که منبع مکرر عفونت هستند، به یکی از علل اصلی عفونت‌های جریان خون در مراکز درمانی و بیمارستان‌ها تبدیل شده است. میزان مرگ و میر ناشی از عفونت‌های جریان خون ناشی از *اسینتوباکتر بومانی* نزدیک به ٤٠ درصد می‌باشد (٣١). شیوع بالای باکتریمی ناشی از *اسینتوباکتر بومانی* در بیماران سرطانی گزارش شده است، که در یک مطالعه انجام شده در برزیل، این ارگانیسم حدود ٦٨ درصد موارد باکتریمی را تشکیل می‌دهد (٣٢).دریک بررسی ١٠ ساله از بیماران، یعنی بیمارانی که تحت جراحی مغز و اعصاب قرار می‌گیرند، حدود ١٣ درصد از عفونت‌های جریان خون به *اسینتوباکتر بومانی* نسبت داده شدند که ٩٠ درصد آن‌ها مقاوم به کارباپنم بودند (٣٣).

عفونت‌های دستگاه ادراری

اگرچه تحقیقات در مورد عفونت‌های *اسینتوباکتر بومانی* به طور عمده بر روی پنومونی ریوی و عفونت‌های جریان خون متمرکز شده است، ادعاهای اخیر حاکی از آن است که از هر پنج سویه *اسینتوباکتر بومانی*، یکی از محل‌های ادراری جدا شده است (٣٤). *اسینتوباکتر بومانی* گاهی اوقات باعث عفونت دستگاه ادراری (UTIs) به ویژه به طریق کاترهای ادراری می‌شود (١١) و مسئول ١/٦ درصد از UTIهای اکتسابی ICU در مطالعه گینز بود (٥). بالفوسیاس و همکارانش یک سویه (PDR= Pandrug resistance) *اسینتوباکتر بومانی* را گزارش کردند که باعث عفونت دستگاه ادراری در یک بیمار ٧٢ ساله که به دلیل شکستگی استخوان ران در بخش ترومای یک بیمارستان یونان بستری شده بود و نیاز به درمان ترکیبی ریفامپیسین، تیجی سیکلین و وانکومایسین را داشت(٣٥).

مننژیت

مننژیت بیمارستانی ناشی از *اسینتوباکتربومانی* همچنان یک تهدید گسترده در بخش‌های جراحی مغز و اعصاب مراقبت‌های ویژه می‌باشد به ویژه در بیمارانی که از لوله‌های ونتریکولوستومی یا فیستول‌های مغزی نخاعی استفاده و درمان ضد میکروبی پس از جراحی را نیز دریافت می‌کنند (٣). بزرگترین بررسی موارد مننژیت ناشی از *اسینتوباکتر بومانی* پس از جراحی مغز و اعصاب منتشر شده در سال ٢٠١٩ نشان داد که ٢١ درصد از جدایه ها دارای فنوتیپ XDR با حساسیت تنها به کولیستین بودند. علاوه بر این، سن بالای ٤٠ سال، وجود تخلیه بطنی خارجی، افزایش تعداد گلبول‌های سفید مایع مغزی نخاعی و وجود بیماری‌های زمینه‌ای (دیابت و فشار خون بالا) از عوامل خطر مرگ ناشی از *اسینتوباکتر بومانی* در ICU جراحی مغز و اعصاب بودند(٣٦). در بررسی موارد مننژیت کودکان ناشی از *اسینتوباکتر بومانی* در چین، کشت مایع مغزی نخاعی حاوی این باکتری مقاوم به MDR، XDR و PDR را پس از جراحی مغز و اعصاب با میزان مرگ و میر بالا به همراه داشت (٣٧).

مکانیسم‌های مقاومت آنتی بیوتیکی

افزایش مقاومت ضد میکروبی در *اسینتوباکتر بومانی* و بروز

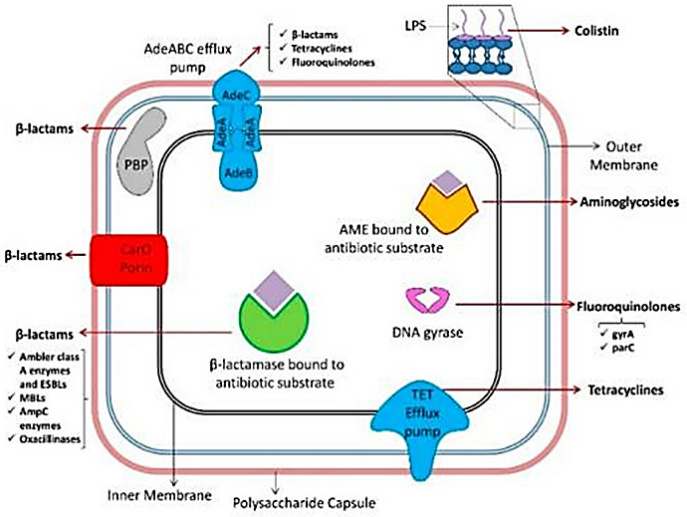
سویه‌های مقاوم به‌طور تقریبی تمام داروهای موجود در کل نگران کننده است. به طور ذاتی به تعدادی از آنتی بیوتیک‌های رایج مانند: آمینوپنی سیلین‌ها، سفالوسپورین‌های نسل اول و دوم مقاوم است، *اسینتوباکتر بومانی* توانایی به طور کامل قابل توجهی در ایجاد مقاومت در برابر عوامل متعدد دیگر دارد و بنابراین به سرعت به تغییرات فشار محیط پاسخ می‌دهد. دستورالعمل‌های کنونی درمان عفونت‌های *اسینتوباکتر بومانی* به طور جدی تحت تأثیر چنین تمایل مقاومتی قرار گرفته است و گزینه‌های شیمی‌درمانی را به نسبت محدود می‌کند (۳۸).برای ارگانیسم‌های حساس، درمان خط اول شامل: کارباپنم، مانند ایمی پنم-سیلاستاتین، مروپنم یا دوریپنم است. تا جایی که ایمی پنم از لحاظ استاندارد طلایی برای مدیریت عفونت ناشی از ونتیلاتور(VAP) ناشی از این ارگانیسم در نظر گرفته می‌شود (۳۹).

درمان بالینی با ایمی پنم برای VAP ناشی از *اسینتوباکتر بومانی* از ۵۷ درصد تا ۸۳ درصد است. از آنجایی که ایزوله‌های حساس به ایمی پنم ممکن است به مروپنم نیز مقاوم باشند و برعکس، توصیه می‌شود، حساسیت به کارباپنم را قبل از استفاده بالینی آزمایش کنید. با این حال، همان‌طور که به اختصار توضیح داده شد، میزان مقاومت به کارباپنم برای *اسینتوباکتر بومانی* به طور چشمگیری در سرتاسر جهان در حال افزایش است و عملکرد آنتی بیوتیک را محدودتر می‌کند. از این میان، کولیستین (پلی میکسین E) و پلی میکسین B برای درمان *اسینتوباکتر بومانی* ناشی از ونتیلاتور، باکتریمی و مننژیت استفاده می‌شود. یک محدودیت عمده برای کولیستین، میزان بالای سمیت کلیوی و عصبی و همچنین نفوذ ضعیف به بافت ریه است که کاربرد آن را کاهش می‌دهد. یک داروی جایگزین دیگر ماینوسایکلین است که در آن نتایج بالینی و میکروبیولوژیکی موفقیت آمیزی برای بیماران مبتلا به VAP ناشی از *اسینتوباکتر بومانی* و همچنین عفونت‌های پوست و بافت نرم گزارش شده است (۴۰).

بتالاکتامازها

شایع‌ترین مکانیسم مقاومت *اسینتوباکتر بومانی* به بتالاکتام هیدرولیز آنزیمی توسط بتالاکتاماز است. (شکل ۳) بتالاکتامازهای کلاس A آنزیم‌های وابسته به سرین هستند که توسط کلاولانات یا تازوباکتام مهار می‌شوند. آن‌ها تمام پنیسیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها را به استثنای سفامایسین‌ها هیدرولیز می‌کنند (۴۱).*CTX-M*، *GES*، *PER*، *SCO*، *SHV*، *TEM* و *VEB* از جمله بتالاکتامازهای کلاس A شناسایی شده در *اسینتوباکتر بومانی* هستند (۴۲).

آنزیم‌های کلاس B متالو بتالاکتامازهای وابسته به روی (MBLs) هستند که به شدت تمام بتالاکتام‌ها، از جمله کارباپنم‌ها را هیدرولیز می‌کنند، اما توانایی هیدرولیز آزترئونام را ندارند و توسط شلاتورهای فلزی مانند EDTA و اسید دی پی کولینیک مهار می‌شوند(۴۳). نگران‌کننده‌ترین مسئله در میان MBLsها آنزیم *NDM*-1 است که *اسینتوباکتر بومانی* مقاوم به کارباپنم *NDM*-1 را تولید می‌کند که در سال ۲۰۱۱ در چین شناسایی شد(۴۴).



شکل ۳- مکانیسم‌های مختلف مقاومت اسینتوباکتر بومانی به عوامل ضد میکروبی

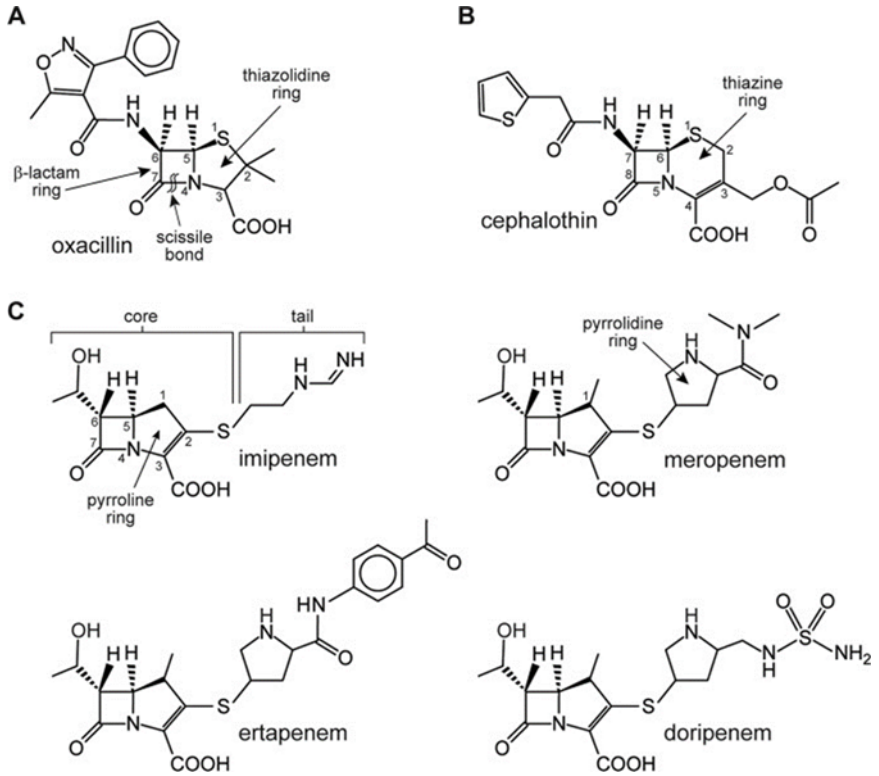
گزارش‌هایی که در حال حاضر از وجود *NDM*-1 در *اسینتوباکتر بومانی* از تونس(٤٥)،ایران (٤١)،لبنان(٤٢) و عربستان سعودی(٤٦) توسط پژوهشگران ثبت گردیده است.

آنزیم‌های‌کلاس C همچنین به عنوان سفالوسپورینازهای مشتق ازاسینتوباکتر (ADCs) شناخته می‌شود، *AmpC* سفالوسپورینازهای کدگذاری شده کروموزومی برای همه سویه‌های *اسینتوباکتر بومانی* ذاتی هستند(٤٧).آن‌ها به‌واسطه مقاومت ترکیبی سفامایسین (سفوکسیتین و سفوتتان)، سفالوسپورین، پنی‌سیلین و مهارکننده‌های بتالاکتاماز هستند؛ اما تحت تأثیر مهارکننده‌های بتالاکتاماز مانند کلاولانات و سولباکتام قرار نمی‌گیرند (شکل ٤). برخلاف سایر باکتری‌های گرم منفی، *اسینتوباکتر بومانی* بیان *AmpC* ها را القا نمی‌کند. بیان بیش از حد اغلب با قرار دادن *ISAba1* قبل از ژن‌های *AmpC* انجام می‌شود و مقاومت *اسینتوباکتر بومانی* در برابر سفالوسپورین‌های طیف گسترده افزایش می‌یابد (٤٨).به نظر می‌رسدکه سفپیم و کارباپنم‌ها در حضور این آنزیم‌ها پایدار می‌باشند (٤٩). روش‌های توالی یابی کل ژنوم امکان تشخیص آلل‌های جدید *AmpC* مانند AmpC-69، *70*و *AmpC*-71 را فراهم می‌کند(٥٠).

بتالاکتامازهای کلاس D یا اگزاسیلینازها (OXAs)، وابسته به سرین هستند و اغلب اگزاسیلین را بسیار سریع‌تر از بنزیل پنی سیلین هیدرولیز می‌کنند، از این رو به این نام خوانده می‌شوند. در باکتری‌های مختلف، بیش از ٤٠٠ آنزیم از نوع OXA شناخته شده است که بسیاری از آن‌ها کارباپنماز هستند(٥١). جدایه‌های اسینتوباکتر بومانی حاوی خانواده‌های OXA-23، OXA-40/24، OXA-58، OXA-143 و OXA-235 با کد پلاسمیدی از دهه ۱۹۸۰ به بعد ظاهر شدند. جایگاه‌های کروموزومی کد کننده برخی از این آنزیم‌ها نیز شناسایی شدند(٥٢).

بحث و نتیجه گیری

علی اکبرزاده و همکاران در تبریز با بررسی ۱۰۳ نمونه کشت مثبت اسینتوباکتر بومانی جدا شده از نمونه‌های بالینی شامل: تراشه، خلط، ادرار،خون، زخم، مایع آسیت، مایع جنب، مایع نخاع و کاتتر از بخش‌های مختلف بیمارستان امام رضا تبریز در سال ۹۰ انجام شد. در این مطالعه ٧٤ نمونه (٨٤/٧١ درصد) از بیماران مرد و ۲۹ نمونه (۲۸/۱٦ درصد) از بیماران زن نمونه گیری شده بود. بیشتران فراوانی مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های کانامایسین با ٩٤ درصد، جنتامایسین با ٨٦ درصد، آمیکاسین با ٨١ درصد و توبرامایسین با ٦٣ درصد ثبت گردید. با بررسی



شکل ٤ - ساختارهای شیمیایی آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام

مولکولی سویه‌ها ۵۲ سویه (۵۰/۴۸ درصد) دارای ژن aphA ٦، ١٦ سویه (۱۵/۵۳ درصد) دارای ژن aadB، ۱۰ سویه (۷/۸۷ درصد) دارای هر دو ژن بودند و ۲۱ سویه (۲۰/٤ درصد) هیچ یک از ژن‌ها را نداشتند(۵۳).

مطالعه توکل و ممتاز در تهران که با بررسی ۵۰۰ نمونه بالینی شامل: خون با ۹۸ نمونه، خلط با ۱٤۱ نمونه، ادرار با ۹۲ نمونه، چرک با ۱۳٤ نمونه، مایع مغزی و نخاعی با ۳۵ نمونه از بیماران بستری در بیمارستان‌های پیامبر اکرم (ص) و بقیه الله (عج) به مدت شش ماه از اسفند ۹۱ تا شهریور ۹۲ نمونه‌گیری و به آزمایشگاه میکروب شناسی منتقل گردید. در این مطالعه از سویه استاندارد *اشریشیا کلی* ATCC25922 به عنوان کنترل منفی کیفیت آنتی بیوگرام و همچنین از سویه استاندارد *اسینتوباکتر* بومانی ATCC19606 به عنوان کنترل مثبت آنتی بیوگرام استفاده گردید. از ۵۰۰ نمونه اخذ شده ۱۲۱ نمونه مثبت *اسینتوباکتر بومانی* شناسایی شد که بیشترین موارد مثبت *اسینتوباکتر بومانی* مربوط به نمونه‌های خون بود و بیشترین میزان مقاومت به تتراسایکلین با ۹۰/۹۰ درصد ثبت گردید.در این بررسی ژن‌های *aac*(۳) *-IV* با ٥٦/١٩ درصد، *dfrA1* با ٦٥/٢٨ درصد و *tetA* با ٥٨/٦٧ درصد بیشترین ژن‌های شناسایی شده در بین سویه‌ها بودند(٥٤).

شیوفنگ ژانگ و همکاران در چین طی سال‌های ۲۰۱۳ الی ۲۰۱۸ همه سویه‌های اسینتوباکتر بومانی جدا شده از بیماران بستری در بخش ICU بودند را تحت مطالعه قرار دادند و از سویه استاندارد اسینتوباکتر بومانی ATCC19606 به عنوان مرجع کنترل کیفی آنتی بیوتیکی استفاده کردند. در مجموع ۳۰۲ سویه اسینتوباکتر بومانی از اتاق‌های ICU بیمارستان جدا شد و ۱۰۵ ایزوله به ایمی پنم و مروپنم مقاوم بودند. از این تعداد، ۷۲/۳ و ۷۵/۲ درصد از ۱۰۵ سویه مقاوم به کارباپنم به ترتیب از خلط بیماران مبتلا به عفونت ریوی از افراد مسن که بیش از ٦٥ سال سن داشتند، جدا شدند. تمام ایزوله‌ها در برابر آموکسی سیلین، آمپی سیلین، سفوکسیتین، سفازولین، سفتازیدیم، جنتامایسین، کلرامفنیکل و فلورفنیکول مقاومت ۱۰۰درصدی نشان دادند. ژن‌های کارباپنماز blaOXA-23، blaOXA-66 و ژن سفالوسپوریناز blaADC-25 در همه سویه‌ها وجود داشت(۵۵).

اسینتوباکتر بومانی باکتری مقاوم به چندین دارو که در چند دهه گذشته شناسایی و با سرعت در محیط‌های بیمارستانی گسترش پیدا کرد. در پاندمی کووید-۱۹ به دلیل استفاده بی رویه آنتی بیوتیک‌ها توسط پزشکان و مردم عادی سبب مقاومت بیشتر این گونه باکتریایی گردید. در مطالعات انجام شده در اکثر کشورها، گزارشاتی از مقاومت بیشتر به چندین آنتی بیوتیک بعد از کم شدن آمار بستری و مراجعات سرپایی کووید-۱۹ به مراکز درمانی شده است که باعث عدم درمان عفونت‌های باکتریایی و مرگ بیماران بستری و آلوده به باکتری‌های مقاوم شود. امید است با کشف داروهای جدید و آگاهی بخشی در جامعه از گسترش باکتری‌های مقاوم جلوگیری به عمل آید.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمامی کسانی که ما را در تنظیم این مطالعه با پیشنهادات خود خرسند کردند قدردانی می‌گردد.

References

1. Clark NM, Zhanel GG, Lynch III JP. Emergence of antimicrobial resistance among Acinetobacter species: a global threat. Current opinion in critical care. 2016;22(5):491-9.
2. Bianco A, Quirino A, Giordano M, Marano V, Rizzo C, Liberto MC, et al. Control of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii outbreak in an intensive care unit of a teaching hospital in Southern Italy. BMC infectious diseases. 2016;16(1):1-7.
3. Ayoub Moubareck C, Hammoudi Halat D. Insights into Acinetobacter baumannii: a review of microbiological, virulence, and resistance traits in a threatening nosocomial pathogen. Antibiotics. 2020;9(3):119.
4. Vrancianu CO, Gheorghe I, Czobor IB, Chifiriuc MC. Antibiotic resistance profiles, molecular mechanisms and innovative treatment strategies of Acinetobacter baumannii. Microorganisms. 2020;8(6):935.
5. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen. Clinical microbiology reviews. 2008;21(3):538-82.
6. Levy-Blitchtein S, Roca I, Plasencia-Rebata S, Vicente-Taboada W, Velásquez-Pomar J, Muñoz L, et al. Emergence and spread of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii international clones II and III in Lima, Peru. Emerging microbes & infections. 2018;7(1):1-9.
7. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant

bacteria and tuberculosis. The Lancet Infectious Diseases. 2018;18(3):318-27.

8. Lim SMS, Abidin AZ, Liew S, Roberts J, Sime F. The global prevalence of multidrug-resistance among Acinetobacter baumannii causing hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia and its associated mortality: A systematic review and meta-analysis. Journal of Infection. 2019;79(6):593-600.
9. Prevention ECfD, Control. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. ECDC Stockholm; 2017.
10. Moghnieh RA, Kanafani ZA, Tabaja HZ, Sharara SL, Awad LS, Kanj SS. Epidemiology of common resistant bacterial pathogens in the countries of the Arab League. The lancet infectious diseases. 2018;18(12):e379-e94.
11. Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. Nature reviews microbiology. 2007;5(12):939-51.
12. Vijayakumar S, Biswas I, Veeraraghavan B. Accurate identification of clinically important Acinetobacter spp.: an update. Future science OA. 2019;5(7):FSO395.
13. Antunes L, Visca P, Towner KJ. Acinetobacter baumannii: evolution of a global pathogen. Pathogens and disease. 2014;71(3):292-301.
14. Djordjevic ZM, Folic MM, Folic ND, Gajovic N, Gajovic O, Jankovic SM. Risk factors for hospital infections caused by carbapanem-resistant Acinetobacter baumannii. The Journal of infection in developing countries. 2016;10(10):1073-80.
15. Lee H-Y, Hsu S-Y, Hsu J-F, Chen C-L, Wang Y-H, Chiu C-H. Risk factors and molecular epidemiology of Acinetobacter baumannii bacteremia in neonates. Journal of microbiology, immunology and infection. 2018;51(3):367-76.
16. Lynch III JP, Zhanel GG, Clark NM, editors. Infections due to Acinetobacter baumannii in the ICU: treatment options. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine; 2017: Thieme Medical Publishers.
17. Jaruratanasirikul S, Nitchot W, Wongpoowarak W, Samaeng M, Nawakitrangsan M. Population pharmacokinetics and Monte Carlo simulations of sulbactam to optimize dosage regimens in patients with ventilator-associated pneumonia caused by Acinetobacter baumannii. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2019;136:104940.
18. Geisinger E, Isberg RR. Antibiotic modulation of capsular exopolysaccharide and virulence in Acinetobacter baumannii. PLoS pathogens. 2015;11(2):e1004691.
19. Lees-Miller RG, Iwashkiw JA, Scott NE, Seper A, Vinogradov E, Schild S, et al. A common pathway for O-linked protein-glycosylation and synthesis of capsule in A cinetobacter baumannii. Molecular microbiology. 2013;89(5):816-30.
20. Russo TA, Beanan JM, Olson R, MacDonald U, Cox AD, St. Michael F, et al. The K1 capsular polysaccharide from Acinetobacter baumannii is a potential therapeutic target via passive immunization. Infection and immunity. 2013;81(3):915-22.
21. Stahl J, Bergmann H, Göttig S, Ebersberger I, Averhoff B. Acinetobacter baumannii virulence is mediated by the concerted action of three phospholipases D. PLoS One. 2015;10(9):e0138360.
22. Fiester SE, Arivett BA, Schmidt RE, Beckett AC, Ticak T, Carrier MV, et al. Iron-regulated phospholipase C activity contributes to the cytolytic activity and virulence of Acinetobacter baumannii. PLoS One. 2016;11(11):e0167068.
23. Korotkov KV, Sandkvist M, Hol WG. The type II secretion system: biogenesis, molecular architecture and mechanism. Nature Reviews Microbiology. 2012 May;10(5):336-51.
24. Harding CM, Kinsella RL, Palmer LD, Skaar EP, Feldman MF. Medically relevant Acinetobacter species require a type II secretion system and specific membrane-associated chaperones for the export of multiple substrates and full virulence. PLoS pathogens. 2016;12(1):e1005391.
25. Elhosseiny NM, El-Tayeb OM, Yassin AS, Lory S, Attia AS. The secretome of Acinetobacter baumannii ATCC 17978 type II secretion system reveals a novel plasmid encoded phospholipase that could be implicated in lung colonization. International Journal of Medical Microbiology. 2016;306(8):633-41.
26. Guo N, Xue W, Tang D, Ding J, Zhao B. Risk factors and outcomes of hospitalized patients with blood infections caused by multidrug-resistant Acinetobacter baumannii complex in a hospital of Northern China. American journal of infection control. 2016;44(4):e37-e9.
27. Mahamat A, Bertrand X, Moreau B, Hommel D, Couppie P, Simonnet C, et al. Clinical epidemiology and resistance mechanisms of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii, French Guiana, 2008–2014. International journal of antimicrobial agents. 2016;48(1):51-5.
28. Liu X, Wu X, Tang J, Zhang L, Jia X. Trends and development in the antibiotic-resistance of Acinetobacter baumannii: A scientometric research study (1991–2019). Infection and Drug Resistance. 2020;13:3195.
29. Wisplinghoff H, Paulus T, Lugenheim M, Stefanik D, Higgins PG, Edmond MB, et al. Nosocomial bloodstream infections due to Acinetobacter baumannii, Acinetobacter pittii and Acinetobacter nosocomialis in the United States. Journal of Infection. 2012;64(3):282-90.
30. Freire M, de Oliveira Garcia D, Garcia C, Bueno MC, Camargo C, Magri AK, et al. Bloodstream infection caused by extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii in cancer patients: high mortality associated with delayed treatment rather than with the degree of neutropenia. Clinical Microbiology and Infection. 2016;22(4):352-8.
31. Di Venanzio G, Flores-Mireles AL, Calix JJ, Haurat MF, Scott NE, Palmer LD, et al. Urinary tract colonization is enhanced by a plasmid that regulates uropathogenic Acinetobacter baumannii chromosomal genes. Nature communications. 2019;10(1):1-13.
32. Weinstein RA, Gaynes R, Edwards JR, System NNIS. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. Clinical infectious diseases. 2005;41(6):848-54.
33. Balfousias T, Apostolopoulos A, Angelis S, Filippou D, Maris

S. Pandrug-resistant Acinetobacter baumannii Infection Identified in a Non-intensive Care Unit Patient: A Case Study. Cureus. 2019;11(12).

34. Pan S, Huang X, Wang Y, Li L, Zhao C, Yao Z, et al. Efficacy of intravenous plus intrathecal/intracerebral ventricle injection of polymyxin B for post-neurosurgical intracranial infections due to MDR/XDR Acinectobacter baumannii: a retrospective cohort study. Antimicrobial Resistance & Infection Control. 2018;7(1):1-9.
35. Fishbain J, Peleg AY. Treatment of Acinetobacter infections. Clinical infectious diseases. 2010;51(1):79-84.
36. Superti SV, Martins DdS, Caierão J, Soares FdS, Prochnow T, Zavascki AP. Indications of carbapenem resistance evolution through heteroresistance as an intermediate stage in Acinetobacter baumannii after carbapenem administration. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. 2009;51:111-3.
37. Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, Pantapalangkoor P, Luna B, Spellberg B. Clinical and pathophysiological overview of Acinetobacter infections: a century of challenges. Clinical microbiology reviews. 2017;30(1):409-47.
38. Alkasaby NM, El Sayed Zaki M. Molecular study of Acinetobacter baumannii isolates for metallo-β-lactamases and extended-spectrum-β-lactamases genes in intensive care unit, Mansoura University Hospital, Egypt. International journal of microbiology. 2017;2017.
39. Lee C-R, Lee JH, Park M, Park KS, Bae IK, Kim YB, et al. Biology of Acinetobacter baumannii: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. Frontiers in cellular and infection microbiology. 2017;7:55.
40. Moubareck C, Brémont S, Conroy M-C, Courvalin P, Lambert T. GES-11, a novel integron-associated GES variant in Acinetobacter baumannii. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2009;53(8):3579-81.
41. Beigverdi R, Sattari-Maraji A, Emaneini M, Jabalameli F. Status of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii harboring carbapenemase: First systematic review and meta-analysis from Iran. Infection, Genetics and Evolution. 2019;73:433-43.
42. Salloum T, Tannous E, Alousi S, Arabaghian H, Rafei R, Hamze M, et al. Genomic mapping of ST85 blaNDM-1 and blaOXA-94 producing Acinetobacter baumannii isolates from Syrian Civil War Victims. International Journal of Infectious Diseases. 2018;74:100-8.
43. Girija SA, Jayaseelan VP, Arumugam P. Prevalence of VIM- and GIM-producing Acinetobacter baumannii from patients with severe urinary tract infection. Acta microbiologica et immunologica Hungarica. 2018;65(4):539-50.
44. Gholami M, Moshiri M, Ahanjan M, Salimi Chirani A, Hasannejad Bibalan M, Asadi A, et al. The diversity of class B and class D carbapenemases in clinical Acinetobacter baumannii isolates. Infez Med. 2018;26(4):329-35.
45. Jaidane N, Naas T, Oueslati S, Bernabeu S, Boujaafar N, Bouallegue O, et al. Whole-genome sequencing of NDM-1-producing ST85 Acinetobacter baumannii isolates from Tunisia. International journal of antimicrobial agents. 2018;52(6):916-21.
46. El-Mahdy TS, Al-Agamy MH, Al-Qahtani AA, Shibl AM. Detection of bla OXA-23-like and bla NDM-1 in Acinetobacter baumannii from the Eastern Region, Saudi Arabia. Microbial Drug Resistance. 2017;23(1):115-21.
47. Figueiredo S, Poirel L, Papa A, Koulourida V, Nordmann P. Overexpression of the naturally occurring bla OXA-51 gene in Acinetobacter baumannii mediated by novel insertion sequence IS Aba9. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2009;53(9):4045-7.
48. Wibberg D, Salto IP, Eikmeyer FG, Maus I, Winkler A, Nordmann P, et al. Complete genome sequencing of Acinetobacter baumannii strain K50 discloses the large conjugative plasmid pK50a encoding carbapenemase OXA-23 and extended-spectrum β-lactamase GES-11. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2018;62(5):e00212-18.
49. Kumar S, Patil PP, Singhal L, Ray P, Patil PB, Gautam V. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii isolates reveals the emergence of blaOXA-23 and blaNDM-1 encoding international clones in India. Infection, Genetics and Evolution. 2019;75:103986.
50. Mathlouthi N, Ben Iamine Y, Somai R, Bouhalila-Besbes S, Bakour S, Rolain J-M, et al. Incidence of OXA-23 and OXA-58 carbapenemases coexpressed in clinical isolates of Acinetobacter baumannii in Tunisia. Microbial drug resistance. 2018;24(2):136-41.
51. Zhu LJ, Chen XY, Hou PF. Mutation of CarO participates in drug resistance in imipenem-resistant Acinetobacter baumannii. Journal of clinical laboratory analysis. 2019;33(8):e22976.
52. Evans BA, Amyes SG. OXA β-lactamases. Clinical microbiology reviews. 2014;27(2):241-63.
53. Aliakbarzade K, Farajnia S, Nik AK, Zarei F, Tanomand A. Prevalence of aminoglycoside resistance genes in Acinetobacter baumannii isolates. Jundishapur journal of microbiology. 2014;7(10).
54. Tavakol M, Momtaz H. Detection of the most prevalent antibiotic resistance genes in Acinetobacter baumannii strains isolated from hospital infections and determination of their antibiotic resistance pattern. Biological journal of Microorganism. 2015;4(14):71-82.
55. Zhang X, Li F, Awan F, Jiang H, Zeng Z, Lv W. Molecular epidemiology and clone transmission of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in ICU rooms. Frontiers in cellular and infection microbiology. 2021;11:633817.