مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و دوم/شماره ۲۹۵/هفته چهارم شهریور ماه ۱۳۹۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۳/۴
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۶/۱

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 ۹۲-۱۳۹۱، تعداد ۳۵۰ نمونه از بیماران بستری در واحد مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان‌های شهر اصفهان به دست آمد. تعیین خصوصیات نمونه‌ها به عنوان اسینتوباکتر، با استفاده ازآزمایش‌های فنوتیپی و بیوشیمیایی صورت گرفت و ایزوله‌ها با اثبات وجود ژن like OXA-۵۱ توسط تکنیک PCR (Polymerase chain reaction) تأیید شدند. آزمایش حساسیت آنتی‌بیوتیکی به روش دیسک دیفیوژن طبق دستورالعمل CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) انجام گرفت.

یافته‌ها: از ۳۵۰ نمونه‌ی جدا شده از بیماران، ۴۳ نمونه‌ی اسینتوباکتر بومانی شناخته 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 سفتازیدیم، ۹۰/۷ درصد به تری‌متوپریم سولفامتوکسازول و ۹۳/۰ درصد به ایمی‌پنم، مروپنم، سفیپیم و آمپی سیلین سولباکتام مقاوم بودند و همچنین تمام جدایه‌ها به سیپروفلوکسازین مقاوم بودند. تمامی اسینتوباکترهای جدا شده از ICU بیمارستان‌های شهر اصفهان، مقاوم به چند دارو (MDR یا Multi-drug resistance) بودند.

نتیجه‌گیری: این مطالعه مقاومت بالای اسینتوباکتر بومانی به طیف وسیع آنتی‌بیوتیک‌ها را نشان داد. از این رو، استراتژی 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): ۱۱۸۵-۱۱۷۵

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد به شماره‌ی ۳۹۲۲۰۳ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دانشیار، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر شراره مقیم
Email: moghim@med.mui.ac.ir

مقدمه

اسینتوباکتر بومانی یک باکتری گرم منفی غیر تخمیری به صورت کوکسی یا کوکوباسیل، بی‌حرکت 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 فرصت‌طلب از جمله پنومونی، مننژیت، سپتی سمی و عفونت دستگاه ادراری ایجاد کند (۲-۱).

میزان استقرار اسینتوباکتر 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). اسینتو باکتربومانی نسبت به دهیدراتاسیون، اشعه‌ی UV (Ultraviolet)، ضد عفونی کننده‌های شیمیایی رایج و دترجنت‌ها مقاوم است. حذف و ریشه‌کنی آلودگی‌های اسینتوباکتر 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 اسینتوباکتر بومانی MDR (Multi drug resistance)، وجود ندارد (۵-۴). عفونت با اسینتوباکتر بومانی در فضای بیمارستان، بیشتر مجاری تنفسی فوقانی را درگیر می‌کند. همچنین اسینتوباکتر بومانی می‌تواند عفونت‌های بیمارستانی مجاری ادراری و عفونت‌های زخم نیز ایجاد کند. عدم درمان عفونت با اسینتوباکتر بومانی ممکن است منجر به وقوع سپتی سمی و باکتریمی شود (۶). اسینتوباکتر تا مدت‌ها می‌تواند در محیط بیمارستان باقی بماند و بین بیماران انتقال یابد (۷).

امروزه اسینتوباکتر بومانی به طور چشمگیری به صورت اندمیک و اپیدمیک در بیمارستان‌ها وجود دارد (۹-۸). اسینتوباکتر 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 (۱۱-۱۰). اسینتوباکتر بومانی می‌تواند از طریق هوا و از پوست بیماران کلونیزه شده پراکنده شود؛ اما شایع‌ترین مدل انتقال، از دستان کارکنان بیمارستان است (۱۳-۱۲).

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

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

(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 کاربـاپنم سطح بالا در اسینتوباکتر بومانی شود. آنزیم‌هایی مانند OXA-۵۱ به صورت ذاتی در اسینتوباکتر وجود دارد. همچنین سه گروه غیر مرتبط آنزیم اگزاسیلیناز هیدرولیز کننده‌ی کاربـاپنم‌ها مشخص شده است که به صورت OXA-۲۳، OXA-۲۴ و OXA-۵۸ نشان داده می‌شوند (۲۱).

از آن جایی که داشتن اطلاعات جغرافیایی در خصوص الگوی مقاومت اسینتوباکتر، امکان انتخاب داروی درمانی مناسب برای آن ناحیه فراهم می‌سازد، هدف از این تحقیق، تعیین مقاومت آنتی بیوتیکی سویه‌های اسینتوباکتر بومانی جدا شده از بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان‌های شهراصفهان 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 اسینتوباکتر آزمایش‌های فنوتیپی (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-۵۱ like استفاده گردید. برای این منظور، DNA ایزوله‌ها با استفاده از کیت (Fermentas) بر اساس پروتکل شرکت سازنده استخراج گردید. جهت تکثیر ژن blaoxa۵۱ از جفت پرایمر ۵'-TAA TGC TTT GAT CGG CCT TG :F و ۵'-CTT CG TGG ATT CGA CTT CAT :R استفاده گردید (۲۲).

واکنش PCR در حجم نهایی ۲۵ µl در حضور ۱ µl DNA (۵۰ ng)، ۲/۵ µl بافر ۱۰x PCR buffer، ۱ µl (۱۰ pmol/ul) هر پرایمر، ۲ µl (۲۰۰ µM) dNTP، ۰/۳ µl (۵۰۰ U) Taq DNA polymerase، ۱ µl ($MgCl_2$ (۱/۵ mM) و ۱۶/۲ µl آب مقطر دوبار تقطیر استریل استفاده شد. از سویه‌ی ATCC ۱۹۶۰۶ اسینتوباکتر بومانی به عنوان شاهد مثبت و شاهد منفی P.aeruginosa ATCC ۲۷۸۵۳ استفاده شد. در این روش، PCR با استفاده از دستگاه DNA thermal cycler (Master cycle gradiant, eppendrof, Germany) به صورت زیر انجام شد:

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

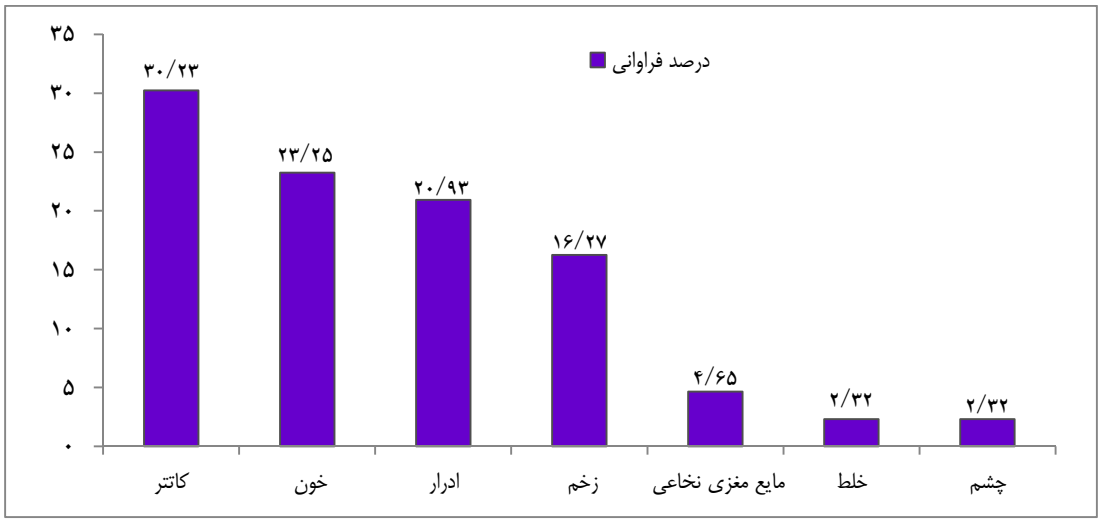
بافر TBE ۱X (Tris-borate-EDTA) و رنگ‌آمیزی توسط Green viewer و مشاهده در زیر نور ماورای بنفش استفاده گردید. بر روی تمامی سویه‌های اسینتوباکتر بومانی، آزمایش حساسیت آنتی‌بیوتیکی به روش انتشار دیسک یا Kirby-Bauer طبق دستورالعمل CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) انجام گرفت. برای این منظور، از آنتی‌بیوتیک‌های آمیکاسین، تتراسایکلین، سفتازیدیم، کارباپنم (ایمی‌پنم و مروپنم)، تری‌متوپریم سولفامتوکسازول (کوتریموکسازول)، سفپیم، آمپی سیلین- سولباکتام، سیپروفلوکساسین (ساخت شرکت Rosco دانمارک) استفاده شد. از کشت ۲۴ ساعته‌ی باکتری کدورتی معادل McFarland ۰/۵ ($۱/۵ \times ۱۰^{۸}$) تهیه شد و در روی پلیت Muller-Hinton agar تلقیح شد. سپس دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی با رعایت تکنیک‌های آسپتیک در سطح پلیت قرار داده شدند. پلیت‌ها به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور ۳۷ C^{o} قرار گرفت. پس از انکوباسیون ۲۴ ساعته، قطر هاله‌ی عدم رشد 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 وسیله‌ی نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۱ (version 21, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد و با استفاده از آزمون $\chi^{۲}$ و ضریب Kappa تجزیه و تحلیل شد و $P < ۰/۰۵۰$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

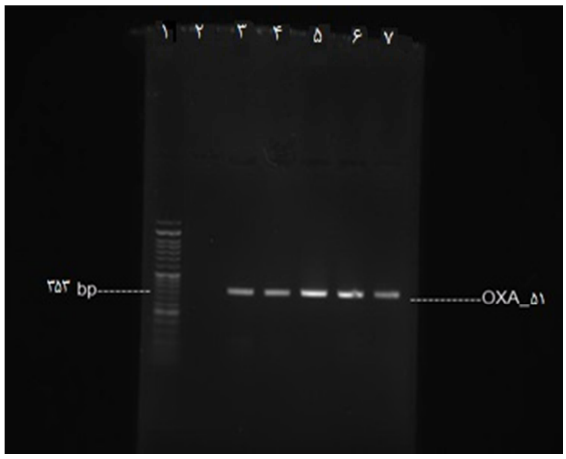
تعداد ۳۵۰ نمونه از قسمت‌های مختلف شامل کاتتر خون، ادرار، زخم، CSF (Cerebrospinal fluid)، خلط و چشم از بیماران در بخش ICU جمع‌آوری گردید.

شکل ۱ درصد توزیع جدایه‌های اسینتوباکتر بومانی در نمونه‌های بالینی در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان را نشان می‌دهد که بیشترین نمونه‌ی جمع‌آوری شده، مربوط به کاتتر (۳۰/۲۷ درصد) بود. ۳۲/۶ درصد نمونه‌ها (۱۴ نمونه) از زنان و ۶۷/۴ درصد نمونه‌ها (۲۹ نمونه) از مردان جداسازی شد.



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

در این مطالعه، ۴۳ ایزوله‌ی اسینتوباکتر بومانی به روش‌های فنوتیپی شناخته شدند. همه‌ی ایزوله‌ها با روش PCR تأیید شدند. شکل ۲ نتایج تکثیر ژن blaoxa۵۱ را نشان می‌دهد. همه‌ی ایزوله‌ها دارای ژن blaoxa۵۱ بودند.



شکل ۲. نتایج الکتروفورز تکثیر ژن blaoxa۵۱: چاهک نمونه‌ی ۱: size marker ۵۰ bp (SM۰۲-Fermentase, Germany)؛ چاهک نمونه‌ی ۲: شاهد منفی P.aeruginosa ATCC۲۷۸۵۳؛ چاهک نمونه‌ی ۳: شاهد مثبت A.baumannii ATCC۱۹۶۰۶؛ بقیه‌ی چاهک‌ها (۷-۴) نمونه‌های بالینی

الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی نشان داد که ۵۳/۵ درصد ایزوله‌ها به آمیکاسین، ۸۳/۷ درصد به تتراسایکلین، ۸۶/۰ درصد به سفتازیدیم، ۹۰/۷ درصد به تری‌متوپریم سولفامتوکسازول و ۹۳/۰ درصد به ایمی‌پنم، مروپنم، سفپیم و آمپی سیلین سولباکتام مقاومت داشتند و همچنین تمامی ایزوله‌ها نسبت به سیپروفلوکسازین مقاومت داشتند. یافته‌ها نشان داد که تمامی اسینتو باکترهای جدا شده از ICU بیمارستان‌های شهر اصفهان MDR بودند (جدول ۱).

بحث

اسینتوباکتر 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 مولدین بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف آن، به علت مقاومت گسترده‌ی آن‌ها نسبت به داروهای ضد میکروبی، با مشکل مواجه است (۲۴، ۲).

جدول ۱. توزیع فراوانی الگوی مقاومت دارویی ایزوله‌های اسینتوباکتر بومانی

آنتی‌بیوتیک	مقاوم تعداد (درصد)	نیمه مقاوم تعداد (درصد)	حساس تعداد (درصد)
آمیکاسین	۲۳ (۵۳/۵)	۹ (۲۰/۹)	۱۱ (۲۰/۶)
تتراسایکلین	۳۶ (۸۳/۷)	۴ (۹/۳)	۳ (۷/۰)
سفتازیدیم	۳۷ (۸۶/۰)	۵ (۱۱/۷)	۱ (۲/۳)
تری‌متوپریم سولفامتوکسازول	۳۹ (۹۰/۷)	۰ (۰)	۴ (۹/۳)
سفپیم	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)
آمپی سیلین سولباکتام	۴۰ (۹۳/۰)	۰ (۰)	۳ (۷/۰)
سیپروفلوکساسین	۴۳ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)

مقاومت اسینتوباکتربومانی می تواند ذاتی یا ژنتیکی باشد. اکثر سویه‌های اسینتوباکتر بومانی به آمپی سیلین، آموکسی سیلین- کلاولانیک اسید، سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف (به جز سفتازیدیم و سفیپیم)، تتراسایکلین، ماکرولیدها، ریفامپین و کلرامفنیکل مقاوم می‌باشند. مقاومت به بتالاکتامازهای غیر کارباپنمی در این باکتری با تولید بیش از حد سفالوسپورینار همراه است (۲۴).

در مطالعه‌ی حاضر، درصد بالایی از اسینتوباکتر 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 اسینتوباکتر 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 اسینتوباکتر با گذشت زمان افزایش یافته است. همچنین بررسی‌های صورت گرفته در آسیا و خاورمیانه، حاکی از شیوع اسینتوباکتر بومانی با مقاومت دارویی MDR در این مناطق می‌باشد (۲۹-۲۸).

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 اسینتوباکتر بومانی در ICU به طور معمول در 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 منتژیت‌های اسینتوباکتر 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)، سواپ بینی (۳۵) و مایع CSF (۱۵) از بیماران در بخش ICU شامل ۴۰/۹ درصد اسینتوباکتر بومانی، ۱۹/۴درصد کلبسیلا پنومونیه و ۱۶/۳ درصد سودوموناس آئروژینوزا بودند (۳۲).

در یک مطالعه در تهران از ۱۰۰ نمونه‌ی جمع‌آوری شده در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی مجتمع رسول اکرم (ص)، ۲۱ نمونه (۲۱ درصد) حاوی اسینتوباکتر بومانی بوده است (۲۶). در مطالعه‌ی Costa و همکاران در برزیل از ۱۶۰۲۴ بیمار بستری، ۳۹۷ بیمار (۲/۴ درصد) به پنومونی بیمارستانی دچار شدند که ۲۹ درصد از موارد عفونت‌های بیمارستانی به علت آلودگی با اسینتوباکتر بوده است (۳۳). در مطالعه‌ی Rit و Saha، از میان ۴۱۸۰ ایزوله‌ی کلینیکی، ۷۴/۰۲ درصد اسینتوباکتر بومانی و ۲۵/۹۸ درصد سایر گونه‌های اسینتوباکتر تشخیص داده شد (۳۴).

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

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

در مطالعه‌ای که توسط Wang و همکاران بر روی اپیدمی‌های ناشی از اسینتوباکتر بومانی مقاوم به دارو در بخش ICU انجام گرفت، مشخص گردید که تمام سویه‌ها به آزترونام، آمیکاسین، آمپی سیلین- سولباکتام، سفتازیدیم، سفپیم، سیپروفلوکساسین، جنتامایسین، ایمی‌پنم، مروپنم، پیپراسیلین- تازوباکتام و تیکارسیلین- کلاولانیک اسید مقاوم و به پلی میکسین B حساس بودند (۳۹).

در مطالعه‌ای که توسط Ayan و همکاران انجام گردید، از ۵۲ سویه‌ی مورد مطالعه، همه‌ی ایزوله‌ها به پیپراسیلین، پیپراسیلین- تازوباکتام، تیکارسیلین- کلاولانیک اسید، سفپیم، سفوتاکسیم، سفتازیدیم، سفتریاکسون، جنتامایسین و آزترونام مقاوم بودند و مقاومت به توبرامایسین، سیپروفلوکساسین، آمپی سیلین- 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 اسینتوباکتر بومانی تا به حال مقاومت ۱۰۰ درصد به آزترونام، سفوتاکسیم، سفتازیدیم، سفتریاکسون، مروپنم و تیکارسیلین- کلاوولانات داشتند؛ در حالی که مقاومت به آمیکاسین ۵۰ درصد و توبرامایسین ۵۶ درصد بود (۴۱).

نتایج مطالعه‌ای دیگر نشان داد که سویه‌های بالینی اسینتوباکتر بومانی ۹۵/۶ درصد به پیپراسیلین، ۸۹/۱ درصد به سفتازیدیم، ۹۷/۸ درصد به سفتریاکسون، ۹۵/۶ درصد به سفپیم، 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 ومطالعات دیگر نشان می دهند که درمان خط مقدم برای عفونت‌های ناشی از اسینتوباکتر بومانی شامل آمیکاسین، کاربپنم (ایمی‌پنم، مروپنم) سفتازیدیم و کوئینولون‌ها می باشد (۴۳) و ایمی‌پنم به عنوان فعال‌ترین دارو در برابر عفونت های ناشی از اسینتوباکتر بومانی است. اما در مطالعات اخیر، مدارکی دال بر پراکندگی سویه‌های مقاوم به ایمی‌پنم گزارش شده است (۴۵-۴۴).

در این مطالعه، ۹۳ درصد ایزوله‌های اسینتوباکتر بومانی ایمی پنم و مروپنم، ۸۶ درصد به سفتازیدیم و ۱۰۰ درصد به سیپروفلوکسازین مقاومت داشتند. میزان مقاومت ایزوله‌های اسینتوباکتر 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 کاربپنم ها بهتر است. از طرفی، بسیاری از انواع اسینتوباکتر بومانی مقاوم به سیپروفلوکسازین، نسبت به آنتی بیوتیک‌های دیگر نیز مقاوم هستند. بنابراین، به منظور درمان این نوع عفونت‌ها، باید از آنتی‌بیوتیک‌های دیگری از قبیل داروی ترکیبی سولباکتام، کلیستین و یا تیگه سیکلین

استفاده نمود. از این رو، بررسی میزان مقاومت ایزوله‌های اسینتوباکتر حتی نسبت به سیپروفلوکسازین، اطلاعات کافی برای پزشکان در زمینه ی دستیابی به روش های مناسب برای درمان عفونت‌های ناشی از ایزوله‌های اسینتوباکتر را به همراه خواهد داشت (۴۶).

در پایان چنین نتیجه‌گیری می‌شود که بخش ICU به خاطر طول مدت بستری بیماران و شدت بیماری آن‌ها، جزء نواحی دارای خطر بالا برای عفونت‌های بیمارستانی می‌باشد. در تحقیقات قبل، بیشترین فراوانی عفونت بیمارستانی مربوط به بخش ICU با اسینتو باکتر بومانی بوده است. در این پژوهش، درصد بسیار بالایی از مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها در اسینتوباکتر بومانی در بخش ICU مشاهده شد. بنابراین لازم است راهکارهای مناسب برای کنترل و گسترش این سویه‌ها در بیمارستان‌ها و مراکز درمانی انجام گیرد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمامی کارشناسان بیمارستان‌ها که در نمونه‌گیری کمک نموده‌اند سپاسگزاری می‌گردد.

References

1. 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.
2. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev 2008; 21(3): 538-82.
3. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH, editors. Manual of clinical microbiology. 7th ed. Washington, DC: ASM Press; 1999. p. 517-25.
4. Barbolla RE, Centron D, Maimone S, Rospide F, Salgueira C, Altclas J, et al. Molecular epidemiology of Acinetobacter baumannii spread in an adult intensive care unit under an endemic setting. Am J Infect Control 2008; 36(6): 444-52.
5. Mastoraki A, Douka E, Kriaras I, Stravopodis G, Saroglou G, Geroulanos S. Preventing strategy of multidrug-resistant Acinetobacter baumanii susceptible only to colistin in cardiac surgical intensive care units. Eur J Cardiothorac Surg 2008; 33(6): 1086-90.
6. Bou G, Oliver A, Martinez-Beltran J. OXA-24, a novel class D beta-lactamase with carbapenemase activity in an Acinetobacter baumannii clinical strain. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44(6): 1556-61.
7. Sinha M, Srinivasa H, Macaden R. Antibiotic resistance profile & extended spectrum beta-lactamase (ESBL) production in Acinetobacter species. Indian J Med Res 2007; 126(1): 63-7.
8. Dijkshoorn L, Van VW, Degener JE, Michel MF. Typing of Acinetobacter calcoaceticus strains isolated from hospital patients by cell envelope protein profiles. Epidemiol Infect 1987; 99(3): 659-67.
9. Joly-Guillou ML. Clinical impact and pathogenicity of Acinetobacter. Clin Microbiol Infect 2005; 11(11): 868-73.
10. Jawad A, Seifert H, Snelling AM, Heritage J, Hawkey PM. Survival of Acinetobacter baumannii on dry surfaces: comparison of outbreak and sporadic isolates. J Clin Microbiol 1998; 36(7): 1938-41.
11. Martinez MA, Pinto ME, Giglio MS, Pommier J, Munoz LM. Identification and sensitivity of acinetobacter sp isolated from clinical specimens and hospital environment. Rev Med Chil 1992; 120(11): 1267-72. [In Spanish].
12. Trilla A. Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive care units. Intensive Care Med 1994; 20 Suppl 3: S1-S4.
13. Diomedi A. Acinetobacter baumannii pandrug-resistant: update in epidemiological and antimicrobial managing issues. Rev Chilena Infectol 2005; 22(4): 298-320. [In Spanish].
14. Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. Nat Rev Microbiol 2007; 5(12): 939-51.

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, Quereda 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 2000; 38(9): 3299-305.
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, Alaghehbandan 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 sergical 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): 256-60.
30. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 2004; 39(3): 309-17.
31. Johnson EN, 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, Riesenberg 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(4 Suppl): S101-S108.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 25.05.2014
Vol. 32, No. 295, 4th Week, September 2014
Accepted: 23.08.2014

Frequency of Multi-Drug Resistance Acinetobacter Baumannii Isolates in Intensive Care Units (ICU) of Isfahan Hospitals, Iran, via Molecular Method and Their Antimicrobial Resistance Patterns

Hasan Ghajavand[1], Asghar Havaei PhD[2], Bahram Nasr-Esfahani PhD[2], Hossein Fazeli PhD[2], Sharareh Moghim PhD[2]

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. Acinetobacter baumannii, as a nosocomial opportunistic pathogen, is resistant to wide range of antibiotics. The aim of this study was to determine the frequency and resistance patterns of Acinetobacter baumannii isolated from intensive care units of Isfahan Hospitals, Iran.

Methods: During one year period (2012-2013), 350 specimens were collected from intensive care units of Isfahan hospitals. The specimens were characterized as Acinetobacter baumannii via conventional phenotypic and biochemical tests. The isolates were confirmed using polymerase chain reaction (PCR) for OXA_51-like gene. Susceptibility of isolates was determined via standard disk diffusion method according to CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).

Findings: From 350 specimens, 43 isolates was Acinetobacter baumannii. 53.5% of isolates were resistant to amikacin, 83.7% to tetracyclin, 86.0% to ceftazidime, 90.7% to trimetoprim sulfametoxazol, 93.0% to imipenem, cefepime, meropenem, and ampicillin-sulbactam. All isolates were resistant to ciprofloxacin. Our findings showed that all of Acinetobacter baumannii, isolated from the intensive care units of Isfahan hospitals were multi-drug resistance (MDR).

Conclusion: This study showed a high resistant of Acinetobacter 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, Polymerase chain reaction (PCR), Antibiotic resistance, Intensive care units (ICU)

Citation: Ghajavand H, Havaei A, Nasr Esfahani B, Fazeli H, Moghim Sh. **Frequency of Multi Drug Resistance Acinetobacter Baumannii Isolates in Intensive Care Units (ICU) of Isfahan Hospitals, Iran, via Molecular Method and Their Antimicrobial Resistance Patterns.** J Isfahan Med Sch 2014; 32(295): 1175-85

* This paper is derived from a MSc thesis No. 392203 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