

Frequency of MDR and XDR Strains and Antibiotic Resistance Pattern of *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates in Sari Hospitals, Iran

Maryam Asadi Jouybari^{1,2},
Hamid Reza Goli^{2,3}

¹ MSc Student in Microbiology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Molecular and Cell Biology Research Centre, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Assistant Professor, Department of Medical Microbiology and Virology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received September 3, 2020 ; Accepted July 19, 2020)

Abstract

Background and purpose: The prevalence of antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii* is increasing worldwide, causing significant clinical problems. This study aimed to determine the antibiotic resistance pattern of clinical *A. baumannii* isolated from different different wards in Sari hospitals.

Materials and methods: This study was performed on 100 clinical *A. baumannii* isolated from Sari hospitals, north of Iran, 2018. The clinical isolates were identified by biochemical tests, while identification of the *bla*_{OXA-51} gene was performed by PCR for the final confirmation of the isolates. Antibiotic susceptibility pattern of the isolates was determined by the disk agar diffusion method. Data were analyzed in SPSS applying Chi-square test.

Results: Among 100 clinical isolates of *A. baumannii*, the lowest resistance rate (75%) was detected against imipenem, while the highest resistance rate (100%) was observed against ciprofloxacin. Resistance rates to meropenem, doripenem, levofloxacin, cefotaxime, ceftazidime, cefepime, piperacillin, piperacillin/ tazobactam, and trimethoprim/sulfamethoxazole were 97, 96, 93, 93, 76, 92, 86, 78, and 92%, respectively. In this study, the highest and lowest cases of MDR and XDR isolates were found in urine and blood samples, respectively, while the highest and lowest cases of MDR and XDR in terms of hospital departments were found in ICU and surgery, respectively.

Conclusion: Due to the high prevalence of multidrug resistant isolates, using antibiogram prior to antibiotic administration and proper use of antibiotics for the treatment of infections caused by *Acinetobacter baumannii* should be seriously considered.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, antibiotic resistance, MDR, XDR

J Mazandaran Univ Med Sci 2020; 30 (188): 89-99 (Persian).

* Corresponding Author: Hamid Reza Goli - Molecular and Cell Biology Research Centre, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: goli59@gmail.com)

فراوانی سویه های MDR و XDR و الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی ایزوله های بالینی آسینتوباکتر بومانی در بیمارستان های شهر ساری

مریم اسدی جویباری^{۱*}

حمیدرضا گلی^{۲*}

چکیده

سابقه و هدف: شیوع مقاومت های آنتی بیوتیکی آسینتوباکتر بومانی در سراسر جهان در حال افزایش است و مشکلات بالینی قابل توجهی را ایجاد می کند. این مطالعه به منظور تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی ایزوله های آسینتوباکتر بومانی جدا شده از بخش های مختلف بیمارستان های شهر ساری انجام شد.

مواد و روش ها: این مطالعه بر روی ۱۰۰ ایزوله بالینی آسینتوباکتر بومانی در بیمارستان های شهر ساری در سال ۱۳۹۷ انجام شده است. ایزوله های بالینی توسط آزمون های بیوشیمیایی مورد تعیین هویت قرار گرفتند، در حالیکه شناسایی ژن *bla_{OXA-51}* برای تأیید نهایی ایزوله ها به روش PCR انجام شد. در نهایت الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی ایزوله ها به روش دیسک آگار دیفیوژن بررسی شد و داده ها توسط نرم افزار SPSS و آزمون Chi-square آنالیز شدند.

یافته ها: در بین ۱۰۰ جدایه بالینی آسینتوباکتر بومانی، کم ترین میزان مقاومت (۷۵ درصد) نسبت به ایمی پنم و بیش ترین میزان مقاومت (۱۰۰ درصد) نسبت به سیپروفلوکساسین مشاهده شد. میزان مقاومت نسبت به مروپنم، دوری پنم، لووفلوکساسین، سفوتاگسیم، سفتازیدیم، سفپیم، پیراسیلین، پیراسیلین/تازوباکتام و تریمتوپریم/سولفامتو کسازول، به ترتیب ۹۷، ۹۶، ۹۳، ۹۳، ۷۶، ۹۲، ۸۶، ۷۸ و ۹۲ درصد بود. در این مطالعه، بیش ترین و کم ترین موارد ایزوله های MDR و XDR، به ترتیب مربوط به نمونه های ادرار و خون بود، در حالیکه بیش ترین و کم ترین موارد MDR و XDR به لحاظ بخش بستری، به ترتیب مربوط به بخش ICU و جراحی بود.

استنتاج: با توجه به شیوع بالای ایزوله های مقاوم به چند دارو، ضرورت انجام آنتی بیوگرام قبل از تجویز آنتی بیوتیک و مصرف درست آنتی بیوتیک ها در مورد عفونت های ناشی از آسینتوباکتر بومانی باید به طور جدی مورد توجه قرار گیرد.

واژه های کلیدی: آسینتوباکتر بومانی، مقاومت آنتی بیوتیکی، MDR، XDR

مقدمه

آسینتوباکترها، کوکوباسیل گرم منفی هوازی و غیر تخمیری هستند که در خاک و آب سکونت دارند؛ این باکتری ها قادرند در محیط های مختلفی از نظر دما و pH رشد کرده و طیفی گسترده از سوبستراها را برای رشد

E-mail: goli59@gmail.com

مؤلف مسئول: حمید رضا گلی - ساری: کیلومتر ۱۷ جاده خزرآباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استادیار، گروه میکروب شناسی و ویروس شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

✉ تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۶/۱۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۸/۶/۱۷ تاریخ تصویب: ۱۳۹۹/۴/۲۹

استفاده کنند؛ همچنین، این ارگانیزم‌ها از پوست و غشاهای مخاطی بالغین سالم جدا می‌شوند و پاتوژنی فرصت طلب هستند که باعث ایجاد عفونت در نقاط مختلف بدن می‌شوند (۱). این میکروارگانیزم‌ها عامل مهمی در عفونت‌های بیمارستانی، به ویژه در بخش مراقبت‌های ویژه Intensive Care Unit (ICU) به شمار می‌آیند (۳،۲). فاکتورهای خطر متعددی که مستعد کننده عفونت به این باکتری هستند شامل بستری شدن طولانی مدت در بیمارستان، نقص سیستم ایمنی، انجام اعمال جراحی، تماس طولانی مدت با بیماران کلونیزه شده با باکتری، سوختگی، کهولت سن، مصرف عوامل آنتی‌باکتریال وسیع الطیف و وجود وسایل تهاجمی مثل کاتتر در بدن بیمار بستری می‌باشند (۴). درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری به طور معمول شامل استفاده از بتالاکتام‌ها، فلوروکینولون‌ها یا آمینوگلیکوزیدها یا ترکیبی از این داروها می‌باشد، در حالی که افزایش استفاده از این آنتی‌بیوتیک‌ها در سال‌های گذشته منجر به ظهور سویه‌های مقاوم شده است (۵،۴). مقاومت آنتی‌بیوتیکی آسیتوباکتر بومانی به واسطه مکانیزم‌های اکتسابی و ذاتی همچون تغییر آنزیماتیک دارو، موتاسیون در ژن‌های هدف، تغییر نفوذ پذیری غشای خارجی و افزایش بیان پمپ‌های افلاکس جهت خروج داروها می‌باشد (۶،۵). عفونت با سویه‌های مقاوم به چند دارو همچون Extensive و Multi Drug Resistant (MDR) Drug Resistant (XDR) درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری را با مشکل مواجه کرده است. حضور این سویه‌ها باعث افزایش طول مدت بستری و هزینه‌های درمانی، پیش‌آگهی نامطلوب و مرگ و میر بیشتر نسبت به سویه‌های حساس به دارو می‌شود. به سویه‌هایی از آسیتوباکتر بومانی که به سه کلاس آنتی‌بیوتیکی مختلف مقاوم باشند، MDR گفته می‌شود، در حالی که سویه‌هایی از آسیتوباکتر بومانی که علاوه بر مقاومت به سه کلاس آنتی‌بیوتیکی رایج که معمولاً شامل فلوروکینولون‌ها، سفالوسپورین‌ها و آمینوگلیکوزیدها

می‌باشند، به یکی از کاربانم‌ها نیز مقاوم باشند، (XDR) نامیده می‌شوند (۸،۷،۱). برای درمان سویه‌های MDR، کاربانم‌ها گزینه مناسبی می‌باشند، اما اولین بار در سال ۱۹۹۱، گزارش مقاومت آنتی‌بیوتیکی آسیتوباکتر بومانی به کاربانم‌ها در ایالت متحده موجب نگرانی همگان شد، در حالی که کاربانم‌ها کلاسی از بتالاکتام‌ها می‌باشند که دارای فعالیت گسترده آنتی‌بیوتیکی بوده و به عنوان گزینه اصلی جهت درمان سویه‌های مقاوم به کار می‌روند (۹،۸).

سویه‌های MDR آسیتوباکتر بومانی مقاوم به کاربانم‌ها MDR Carbapenem Resistant (MDR-CARB) *Acinetobacter baumannii* نیز در حال افزایش می‌باشند، که همان سویه‌های XDR هستند، در حالی که برای درمان آن‌ها معمولاً از تیگسیکلین و پلی‌میکسین‌هایی همچون کلیستین استفاده می‌شود (۹). سطوح و الگوهای مختلف مقاومت آنتی‌بیوتیکی در بین گونه‌های مختلف آسیتوباکتر وجود دارند، در حالی که سطح مقاومت آنتی‌بیوتیکی آسیتوباکتر بومانی در قیاس با بقیه گونه‌های آسیتوباکتر بالاتر است (۱۰،۹). با وجود این که کاهش حساسیت به کاربانم‌ها در ارتباط با تغییر پروتئین‌های متصل شونده به پنی‌سیلین‌ها و پورین‌های غشایی می‌باشد، اما حضور همزمان مکانیزم‌های مختلف ممکن است موجب مقاومت سطح بالاتر نسبت به کاربانم‌ها در آسیتوباکتر بومانی شود (۱۱). از جمله آنزیم‌هایی که در مقاومت به کاربانم‌ها نقش دارند، اگزاسیلینازها می‌باشند. در حالی که آنزیم OXA-51 به صورت ذاتی در این باکتری وجود دارد، اما سه آنزیم اگزاسیلیناز هیدرولیزکننده کاربانم‌ها در آسیتوباکتر بومانی شایع‌تر هستند که شامل OXA-23، OXA-24 و OXA-58 می‌باشند (۱۱). شناسایی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌های بالینی آسیتوباکتر بومانی در هر منطقه و شناسایی میزان شیوع سویه‌های MDR و XDR آن جهت جلوگیری از گسترش مقاومت آنتی‌بیوتیکی لازم

است، لذا این مطالعه با همین هدف در بخش های مختلف بیمارستان های شهرستان ساری انجام شد.

مواد و روش ها

این مطالعه توصیفی-تحلیلی بر روی نمونه های بالینی جمع آوری شده از بیماران بستری در بخش های مختلف بیمارستان های شهرستان ساری (امام خمینی (ره)، بوعلی سینا، زارع و فاطمه الزهرا (س)) در سال ۱۳۹۷ انجام شد. نمونه های بالینی ارسالی به آزمایشگاه شامل خون، ادرار، نمونه های تنفسی (لاواژ برونش و تخلیه ترشحات ریه)، مایع مغزی-نخاعی و زخم (زخم جراحی و زخم سوختگی) بودند که در طی مدت ۶ ماه از فروردین ۱۳۹۷ تا شهریور ۱۳۹۷ جمع آوری شدند. ایزوله های مشکوک به آسیتوباکتر بومانی با استفاده از آزمون های بیوشیمیایی همچون رشد روی محیط مک کانکی آگار (مرک، آلمان)، عدم تخمیر قند لاکتوز، تست اکسیداز منفی، عدم تحرک در محیط کشت SIM (مرک، آلمان)، ایجاد الگوی ALK/ALK در محیط کشت TSI (مرک، آلمان)، عدم تولید پیگمان، مصرف اکسیداتیو قندها در محیط کشت Oxidation/Fermentation (OF) (مرک، آلمان) و تست رنگ آمیزی گرم مورد تعیین هویت قرار گرفتند (۱۰). با استفاده از فرمول حجم نمونه برای محاسبه شیوع و در نظر گرفتن حداکثر خطای ۰/۰۵ امتیاز و سطح اطمینان ۰/۹۵، و نسبت ۰/۹۷، حجم نمونه برای جامعه نامحدود برابر ۱۰۰ نفر بود. جهت تأیید گونه آسیتوباکتر بومانی از تکثیر ژن *bla-OXA51* توسط تست PCR استفاده شد. جهت انجام تست PCR از پرایمرهای اختصاصی نشان داده شده در جدول شماره ۱ استفاده گردید. واکنش PCR در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر شامل ۱۲/۵ میکرولیتر Master mix (Ampliqon, Denmark)، ۱ میکرولیتر از هر پرایمر (Bioneer، کره جنوبی)، ۲ میکرولیتر از DNA استخراج شده به روش جوشاندن و ۸/۵

میکرولیتر آب مقطر استریل انجام شد. مراحل تست PCR شامل یک مرحله واسرشتگی اولیه (Denaturation) در دمای ۹۴ درجه سانتی گراد به مدت ۳ دقیقه، ۳۵ سیکل تکراری شامل واسرشتگی (Denaturation) در دمای ۹۴ درجه سانتی گراد به مدت ۴۵ ثانیه، اتصال پرایمرها (Annealing) در دمای ۶۰ درجه سانتی گراد به مدت ۱ دقیقه و گسترش و تکثیر محصول (Extension) در دمای ۷۲ درجه سانتی گراد به مدت ۱ دقیقه، و در نهایت یک مرحله تکثیر نهایی (Final Extension) در دمای ۷۲ درجه سانتی گراد به مدت ۵ دقیقه بودند (۱۲). حساسیت آنتی بیوتیکی با استفاده از روش دیسک آگار دیفیوژن بر روی محیط کشت مولر هیتون آگار (مرک، آلمان) با توجه به دستورالعمل های CLSI انجام شد (۱۳). به طور خلاصه، در ابتدا یک سوسپانسیون معادل نیم مک فارلند از باکتری های تعیین هویت شده تهیه شد. سپس، سوسپانسیون به روش کشت چمنی بر روی سطح محیط کشت مولر هیتون آگار طبق دستورالعمل CLSI پخش گردیده و دیسک های آنتی بیوتیک با فاصله ۱۵ میلی متری از لبه پلیت و ۲۵ میلی متری از یکدیگر بر روی سطح کشت شده مولر هیتون آگار قرار داده شدند و پلیت ها به مدت ۲۴ ساعت در ۳۷ درجه سانتی گراد انکوبه گردیدند. پس از آن، قطر هاله های عدم رشد باکتری ها در اطراف دیسک های آنتی بیوتیک با خط کش اندازه گیری شده و با جدول CLSI مقایسه گردید و نتایج به صورت مقاوم، مقاوم حد واسط و حساس گزارش و سویه های MDR و XDR شناسایی شدند (۱۴). از سویه استاندارد/شریشیا کولای ATCC 25922 و آسیتوباکتر بومانی ATCC 19606 به عنوان سویه های کنترل و در جهت تضمین کیفیت آنتی بیوگرام استفاده شد (۱۳). آنتی بیوتیک های مورد مطالعه شامل پیراسیلین (۱۰۰ μg)، مروپنم (۱۰ μg)، سیپروفلوکساسین (۵ μg)، لوفلوکساسین (۵ μg)، پیراسیلین/تازوباکتام (۱۰/۱۰۰ μg)، تریمتوپریم/سولفامتوکسازول (۲۳/۷۵/۱/۲۵ μg)، ایمی پنم (۱۰ μg) دوری پنم (۱۰ μg)،

سفتنازیدیم ($30 \mu\text{g}$)، سفوناکسیم ($30 \mu\text{g}$)، و سفپیم ($30 \mu\text{g}$) محصول شرکت (MAST, England) بودند.

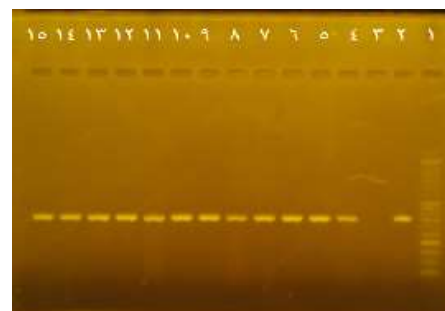
نتایج حاصل از داده‌های این تحقیق با استفاده از نرم‌افزار SPSS (version 22) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. میانگین داده‌های کمی با استفاده از برنامه Descriptive مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و به صورت $\text{Mean} \pm \text{SD}$ نشان داده شد و برنامه Crosstabs برای تعیین درصد و تعداد برخی از پارامترها مورد استفاده قرار گرفت. برای مقایسه تعداد یا درصد برخی پارامترها بین دو گروه، از برنامه Chi-Square استفاده گردید و رسم نمودارها در نرم‌افزار اکسل انجام شد. در این تحقیق میزان P-value کم‌تر از 0.05 از لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

جدول شماره ۱: پرایمر مورد استفاده جهت تکثیر ژن bla_{OXA-51}

ژن	توالی پرایمر ($5'$ به $3'$)	طول قطعه محصول (bp)	منبع
bla_{OXA-51}	F- TAATGCTTTGATCGGCCTTG	۲۵۳	۱۰
	R- TGGATTGCACCTTCATCTTGG		

یافته‌ها

در این مطالعه، در مجموع تعداد ۱۰۰ ایزوله بالینی از بیماران بستری شده در بیمارستان‌های آموزشی-درمانی شهر ساری جداسازی شده و به روش فنوتیپی و ژنوتیپی مورد ارزیابی قرار گرفتند. تصویر شماره ۱، نتایج تکثیر ژن bla_{OXA-51} را نشان می‌دهد.



تصویر شماره ۱: نتایج مربوط به PCR ژن bla_{OXA-51} در ایزوله‌های بالینی آسینتوباکتر بومانی. ستون ۱؛ DNA Ladder 50bp، ستون ۲؛ سویه کنترل مثبت (آسینتوباکتر بومانی ATCC 19606)، ستون ۳؛ سویه کنترل منفی (شریشیا کولای ATCC 25922)، ستون ۴ تا ۱۵؛ ایزوله‌های بالینی مورد مطالعه

میانگین سنی کل بیماران $42/08 \pm 25/08$ سال بود، در حالی که کم‌ترین سن در محدوده ۶ ماهه و بیش‌ترین سن ۸۸ سال بود. تعداد ۵۰ بیمار (۵۰ درصد) مرد و ۵۰ بیمار (۵۰ درصد) زن بودند. میانگین سنی در مردان و زنان به ترتیب برابر با $23/76 \pm 43/24$ و $26/52 \pm 40/92$ سال بود. تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از لحاظ میانگین سنی مشاهده نگردید ($P=0/64$). فراوانی نمونه‌های بالینی به دست آمده از بخش‌های مختلف بیمارستان‌ها بدین صورت بود که از ۱۰۰ ایزوله بالینی مورد مطالعه، ۳۴ ایزوله از بخش سوختگی، ۲۹ ایزوله از بخش ICU، ۲۱ ایزوله از بخش جراحی پلاستیک و ۱۶ ایزوله از بخش کودکان جداسازی شدند. از طرفی دیگر، با توجه به نوع نمونه بالینی که باکتری‌ها از آن‌ها ایزوله شدند، ۷۳ ایزوله (۷۳ درصد) از نمونه‌های مربوط به کشت زخم در بخش‌های مختلف به دست آمدند، در حالی که ۱۲ و ۱۵ ایزوله، به ترتیب از نمونه‌های خون و ادرار جداسازی شدند. همچنین، با توجه به بررسی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌های بالینی آسینتوباکتر بومانی، کم‌ترین میزان مقاومت (۷۵ درصد) نسبت به ای‌پی‌پی‌ام و بیش‌ترین میزان مقاومت (۱۰۰ درصد) نسبت به سیپروفلوکساسین مشاهده شد. میزان مقاومت نسبت به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. نکته مهم در این تست این بود که تمامی ایزوله‌های بالینی آسینتوباکتر بومانی در این مطالعه بیش‌تر از ۷۵ درصد مقاومت آنتی‌بیوتیکی را نشان داده بودند.

جدول شماره ۲: الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی ۱۰۰ ایزوله بالینی آسینتوباکتر بومانی در این مطالعه

آنتی‌بیوتیک‌ها	تعداد ایزوله‌های مقاوم	تعداد ایزوله‌های مقاوم حد واسطه	تعداد ایزوله‌های حساس
پیراسیلین	۸۶	۱۰	۴
پیراسیلین/آزوتیام	۷۸	۱۰	۱۲
ای‌پی‌پی‌ام	۷۵	۱۱	۱۴
مردپم	۹۷	-	۳
دوری‌پم	۹۶	۲	۲
سفتنازیدیم	۷۶	-	۲۴
سفپیم	۹۲	۴	۴
سفوناکسیم	۹۳	-	۷
سیروفلوکساسین	۱۰۰	-	-
لووفلوکساسین	۹۳	۳	۴
تری‌متوپریم/سولفامتوکسازول	۹۲	۳	۵

شماره ۳ مشاهده می شود. البته با توجه به این جدول، ارتباط معنی داری بین این دو متغیر وجود نداشت. همچنین، ارتباط بین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی ایزوله های بالینی *آسیتوباکتر بومانی* و نوع نمونه بالینی که باکتری ها از آن ها جداسازی شدند، در جدول شماره ۴ نشان داده شده است. با توجه به این جدول، ارتباط

با توجه به بررسی ارتباط بین میزان مقاومت آنتی بیوتیکی ایزوله های بالینی مورد مطالعه با بخش بیمارستانی که باکتری ها را جداسازی کردیم به این نتیجه رسیدیم که بیشترین میزان مقاومت در بخش سوختگی و پس از آن در بخش ICU مشاهده شد. سایر اطلاعات مربوط به مقاومت آنتی بیوتیکی در جدول

جدول شماره ۳: ارتباط بین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی ایزوله های بالینی *آسیتوباکتر بومانی* و بخش های مختلف بیمارستانی

آنتی بیوتیک ها	الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی	تعداد (درصد) ایزوله های جدا شده از بخش های مختلف بیمارستان با الگوی حساسیت مشخص				سطح معنی داری
		کودکان (تعداد=۱۶)	سوختگی (تعداد=۳۴)	ICU (تعداد=۲۹)	جراحی (تعداد=۲۱)	
پیراسیلین	غیرحساس حساس	۱۳ (۸۱/۳) ۳ (۱۸/۷)	۳۳ (۹۷) ۱ (۲/۹)	۲۹ (۱۰۰) -	۲۱ (۱۰۰) -	۰/۳۱
پیراسیلین / تازویکتام	غیرحساس حساس	۱۳ (۸۱/۳) ۳ (۱۸/۷)	۳۰ (۸۸/۲) ۴ (۱۱/۷)	۲۶ (۸۹/۶) ۳ (۱۰/۳)	۱۹ (۹۰/۴) ۲ (۹/۵)	۰/۹۲
ایمی پنم	غیرحساس حساس	۱۳ (۸۱/۳) ۳ (۱۸/۷)	۳۱ (۹۱/۱) ۷ (۲۰/۵)	۲۷ (۹۳/۱) ۲ (۶/۸)	۱۹ (۹۰/۴) ۲ (۹/۵)	۰/۵۱
مروپنم	غیرحساس حساس	۱۶ (۱۰۰) -	۳۳ (۹۷) ۱ (۲/۹)	۲۸ (۹۶/۵) ۱ (۳/۴)	۲۰ (۹۵/۲) ۱ (۴/۷)	۰/۸۶
دوری پنم	غیرحساس حساس	۱۶ (۱۰۰) -	۳۳ (۹۷) ۱ (۲/۹)	۲۹ (۱۰۰) -	۲۰ (۹۵/۲) ۱ (۴/۷)	۰/۷۹
سفنازیدیم	غیرحساس حساس	۱۱ (۶۸/۷) ۵ (۳۱/۲)	۱۵ (۴۳/۵) ۹ (۲۶/۴)	۲۲ (۷۵/۸) ۷ (۲۴/۱)	۱۸ (۸۵/۷) ۳ (۱۴/۲)	۰/۶۴
سفیم	غیرحساس حساس	۱۴ (۸۷/۵) ۲ (۱۲/۵)	۳۳ (۹۷) ۱ (۲/۹)	۲۹ (۱۰۰) -	۲۰ (۹۵/۲) ۱ (۴/۷)	۰/۳۴
سفوناکسیم	غیرحساس حساس	۱۶ (۱۰۰) -	۳۴ (۱۰۰) -	۲۹ (۱۰۰) -	۲۱ (۱۰۰) -	۰/۶۶
سیروفلوکساسین	غیرحساس حساس	۱۶ (۱۰۰) -	۳۴ (۱۰۰) -	۲۹ (۱۰۰) -	۲۱ (۱۰۰) -	۱
لووفلوکساسین	غیرحساس حساس	۱۶ (۱۰۰) -	۳۳ (۹۷) ۱ (۲/۹)	۲۷ (۹۳/۱) ۲ (۶/۸)	۲۰ (۹۵/۲) ۱ (۴/۷)	۰/۶۲
تریمتوپریم / سولفامتو کسازول	غیرحساس حساس	۱۶ (۱۰۰) -	۲۲ (۹۴/۱) ۲ (۵/۸)	۲۸ (۹۶/۵) ۱ (۳/۴)	۱۹ (۹۰/۴) ۲ (۹/۵)	۰/۸۳

نکته: غیرحساس؛ ایزوله های مقاوم و مقاوم حد واسط، Intensive Care Unit؛ ICU

جدول شماره ۴: ارتباط بین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی ایزوله های بالینی *آسیتوباکتر بومانی* و نوع نمونه بالینی

آنتی بیوتیک ها	الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی	تعداد (درصد) ایزوله های جدا شده از بخش های مختلف بیمارستان با الگوی حساسیت مشخص			سطح معنی داری
		اداران (تعداد=۱۵)	زخم (تعداد=۷۳)	خون (تعداد=۱۲)	
پیراسیلین	غیرحساس حساس	۱۵ (۱۰۰) -	۷۰ (۹۵/۸) ۳ (۴/۱)	۱۱ (۹۱/۶) ۱ (۸/۳)	۰/۸۱
پیراسیلین / تازویکتام	غیرحساس حساس	۱۴ (۹۳/۳) ۱ (۶/۶)	۶۲ (۸۴/۹) ۱۱ (۱۵)	۱۲ (۱۰۰) -	۰/۲۷
ایمی پنم	غیرحساس حساس	۱۳ (۸۶/۶) ۲ (۱۳/۳)	۶۴ (۸۷/۶) ۹ (۱۲/۳)	۹ (۷۵) ۳ (۲۵)	۰/۷۷
مروپنم	غیرحساس حساس	۱۵ (۱۰۰) -	۷۰ (۹۵/۸) ۳ (۴/۱)	۱۲ (۱۰۰) -	۰/۵۶
دوری پنم	غیرحساس حساس	۱۵ (۱۰۰) -	۷۱ (۹۷/۲) ۲ (۲/۷)	۱۲ (۱۰۰) -	۰/۷۹
سفنازیدیم	غیرحساس حساس	۱۵ (۱۰۰) -	۵۲ (۷۱/۲) ۲۱ (۲۸/۷)	۹ (۷۵) ۳ (۲۵)	۰/۲۱
سفیم	غیرحساس حساس	۱۵ (۱۰۰) -	۶۴ (۸۷/۶) ۹ (۱۲/۳)	۱۲ (۱۰۰) -	۰/۶۲
سفوناکسیم	غیرحساس حساس	۱۵ (۱۰۰) -	۷۳ (۱۰۰) -	۱۲ (۱۰۰) -	۱
سیروفلوکساسین	غیرحساس حساس	۱۵ (۱۰۰) -	۷۳ (۱۰۰) -	۱۲ (۱۰۰) -	۱
لووفلوکساسین	غیرحساس حساس	۱۴ (۹۳/۳) ۱ (۶/۶)	۷۰ (۹۵/۸) ۳ (۴/۱)	۱۲ (۱۰۰) -	۰/۷۴
تریمتوپریم / سولفامتو کسازول	غیرحساس حساس	۱۴ (۹۳/۳) ۱ (۶/۶)	۶۹ (۹۴/۵) ۴ (۵/۴)	۱۲ (۱۰۰) -	۰/۱۱

نکته: غیرحساس؛ ایزوله های مقاوم و مقاوم حد واسط

معنی داری بین این دو متغیر وجود نداشت، هر چند که اکثر سویه‌هایی که از کشت خون و ادرار جداسازی شده بودند نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های تست شده مقاوم یا مقاوم حد واسط بودند.

در این مطالعه، بیش‌ترین و کم‌ترین موارد ایزوله‌های MDR و XDR، به ترتیب مربوط به نمونه‌های ادرار و خون بود، در حالی که بیش‌ترین و کم‌ترین موارد MDR و XDR به لحاظ بخش بستری، به ترتیب مربوط به بخش ICU و جراحی بود (جدول شماره ۵). نکته قابل توجه در این مطالعه این بود که با توجه به تعریف، همه ایزوله‌هایی که MDR بودند، در گروه XDR نیز قرار گرفتند.

بحث

آسینتوباکتر بومانی یک باکتری فرصت‌طلب با قدرت بیماری‌زایی بالا و یکی از عوامل عفونت‌های بیمارستانی طی ۳۰ سال گذشته می‌باشد (۱۶، ۱۵). درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری، به خصوص سویه‌های مقاوم به چند دارو و مولدین بتالاکتام‌های وسیع‌الطیف، به علت مقاومت گسترده‌ی ذاتی یا اکتسابی آن‌ها نسبت به داروهای ضد میکروبی، با مشکل مواجه است (۱۶). در مطالعه حاضر، درصد بالایی از ایزوله‌های بالینی آسینتوباکتر بومانی دارای مقاومت دارویی چندگانه (MDR) بودند. همچنین، سطح مقاومت آنتی‌بیوتیکی مشاهده شده در مطالعه حاضر بسیار بالاتر از مطالعات مشابه در سایر نقاط ایران بود (۱۸، ۱۷). احتمال می‌رود که تفاوت در یافته‌ها به علت تنوع در نمونه‌های بالینی، زمان انجام مطالعه و راهکارهای درمانی در هر منطقه جغرافیایی باشد. با مقایسه‌ی برهه زمانی انجام این پژوهش با مطالعات قبلی و تفاوت در

یافته‌های این پژوهش با آن‌ها، می‌توان به افزایش روزافزون مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌های بالینی آسینتوباکتر بومانی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج برای درمان آن پی‌برد. همچنین، بررسی‌های انجام شده در آسیا و خاورمیانه، حاکی از شیوع آسینتوباکتر بومانی با فنوتیپ MDR در این مناطق می‌باشد (۱۹).

علاوه بر این، عوارض و مرگ و میر قابل توجهی در ارتباط با این باکتری فرصت‌طلب وجود دارند؛ به طوری که در ایالات متحده آمریکا، پنومونی اکتسابی ناشی از آسینتوباکتر بومانی در ICU، به‌طور معمول در ۵ تا ۱۰ درصد بیماران دریافت‌کننده تهویه مکانیکی مشاهده شده است (۱۶). همچنین، بیش‌تر از ۳۵ درصد بیماران بستری در ICU با عفونت دستگاه گردش خون توسط این باکتری فوت می‌کنند (۲۰). از طرفی دیگر، مرگ و میر ناشی از جراحی مغز و اعصاب و مننژیت‌های ناشی از این ارگانیسم در بیماران متصل به شانت‌های مغزی به بیش از ۷۰ درصد رسیده است (۲۱). در یک مطالعه در تهران، از ۱۰۰ ایزوله جمع‌آوری شده در بخش مراقبت‌های ویژه مجتمع رسول اکرم (ص)، ۲۱ ایزوله (۲۱ درصد) حاوی آسینتوباکتر بومانی بوده است (۲۲).

همچنین، در مطالعه دیگری که در عربستان انجام شده بود، ۴/۲ درصد از بیماران به پنومونی بیمارستانی دچار شدند، در حالی که ۲۹ درصد از موارد عفونت‌های بیمارستانی به علت آلودگی با آسینتوباکتر بومانی بوده است (۲۳). از طرفی دیگر، در مطالعه Rit و همکارانش نیز از میان ۴۱۸۰ ایزوله بالینی، ۲/۷۴ درصد آسینتوباکتر بومانی و ۹۸/۲۵ درصد سایر گونه‌های آسینتوباکتر تشخیص داده شد (۲۴).

جدول شماره ۵: میزان شیوع ایزوله‌های MDR و XDR آسینتوباکتر بومانی در بخش‌های بیمارستانی مختلف و نمونه‌های بالینی مختلف

الگوی مقاومت			ایزوله‌ها در بخش‌های مختلف			ایزوله‌ها در نمونه‌های بالینی مختلف		
			تعداد (درصد)			تعداد (درصد)		
MDR	XDR	کودکان (تعداد=۱۶)	سوختگی (تعداد=۳۴)	ICU (تعداد=۲۹)	جراحی (تعداد=۲۱)	ادرار (تعداد=۱۵)	زخم (تعداد=۷۳)	خون (تعداد=۱۲)
		۸/۵) ۱۴	۹/۱) ۳۱	۹/۳) ۲۷	۸/۷) ۱۸	۹/۳) ۱۴	۹/۱) ۶۷	۹/۱) ۱۱
		۸/۷) ۱۴	۹/۱) ۳۱	۹/۳) ۲۷	۸/۷) ۱۸	۹/۳) ۱۴	۹/۱) ۶۷	۹/۱) ۱۱

قابل ذکر است که مطالعات مختلفی مانند Bassetti و همکارانش (۲۵)، Leung و همکارانش (۲۶) و Michalopoulos و همکارانش (۲۷) مؤید این مطلب می‌باشند که سویه‌های مختلف آسیتوباکتر بومانی نسبت به اکثر آنتی‌بیوتیک‌های مصرفی مقاوم شده‌اند. در مطالعه‌ای که توسط Smolyakov و همکارانش به منظور بررسی عفونت‌های ناشی از آسیتوباکتر بومانی با مقاومت دارویی چندگانه انجام شد، ۹۳ درصد سویه‌ها به کلیستین و آمپی‌سیلین - سولباکتام حساس بودند (۲۸). از طرفی دیگر، Wang و همکارانش نشان دادند که تمامی ایزوله‌های آسیتوباکتر بومانی شناسایی شده در اپیدمی‌های بخش ICU، به آزترونام، آمیکاسین، آمپی‌سیلین - سولباکتام، سیپروفلوکساسین، جنتامایسین، ایمپی‌پنم، مروپنم، پیراسیلین - تازوباکتام و تیکارسیلین - کلاوولانیک اسید حساس بودند (۲۹). همچنین، در مطالعه‌ای که توسط Ayan و همکارانش انجام شد، از ۵۲ ایزوله مورد مطالعه، همگی نسبت به پیراسیلین، پیراسیلین - تازوباکتام، تیکارسیلین - کلاوولانیک اسید، سفیکسیم، سفوناکسیم، سفنازیدیم، سفتریاکسون، جنتامایسین و آزترونام مقاوم بودند و مقاومت به توبرامایسین، سیپروفلوکساسین، آمپی‌سیلین - سولباکتام، تریمتوپریم - سولفامتو کسازول و آمیکاسین به ترتیب ۵ درصد، ۸ درصد، ۵۵ درصد، ۶۶ درصد و ۷۴ درصد بود (۳۰).

مطالعه صادقی فرد و همکارانش در ایران نیز نشان داد که تمام جدایه‌های آسیتوباکتر بومانی مقاومت ۱۰۰ درصد به آزترونام، سفوناکسیم، سفنازیدیم، سفتریاکسون، مروپنم و تیکارسیلین - کلاوولانات داشتند؛ در حالی که مقاومت به آمیکاسین ۵۰ درصد و توبرامایسین ۵۶ درصد بود (۳۱). این مطالعات و مطالعات دیگر نشان می‌دهند که درمان خط مقدم برای عفونت ناشی از آسیتوباکتر بومانی شامل آمیکاسین، کارباپنم‌ها (ایمی‌پنم، مروپنم)، سفنازیدیم و فلوروکینولون‌ها می‌باشد (۳۲). از طرفی دیگر، به نظر می‌رسد که ایمپی‌پنم به عنوان فعال‌ترین دارو برای عفونت‌های ناشی از آسیتوباکتر بومانی باشد،

اما در مطالعات اخیر مدارکی دال بر پراکندگی سویه های مقاوم به ایمپی‌پنم گزارش شده است (۳۳). در این مطالعه نیز با وجود این که کمترین میزان مقاومت نسبت به ایمپی‌پنم مشاهده شد، اما ۷۵ درصد ایزوله‌های ما به این آنتی‌بیوتیک با ارزش مقاومت نشان دادند. از طرفی دیگر، ۹۷ درصد و ۹۶ درصد از ایزوله‌های ما، به ترتیب به مروپنم و دوری پنم هم مقاوم بودند. این درصد بالا نشان می‌دهد که دیگر در این منطقه نمی‌توانیم برای درمان عفونت‌های ناشی از ایزوله‌های MDR آسیتوباکتر بومانی، روی کارباپنم‌ها حساب کنیم، در حالی که این داروها برای این عفونت‌ها انتخابی هستند (۹۸). از طرفی دیگر، با وجود این که فلوروکینولون‌ها نیز برای درمان عفونت‌های ناشی از این ارگانیسم استفاده می‌شوند (۳۳)، اما ۱۰۰ درصد و ۹۳ درصد از ایزوله‌های مطالعه حاضر، به ترتیب نسبت به سیپروفلوکساسین و لووفلوکساسین مقاوم بودند که نشان دهنده محدودیت بسیار بالای ما در انتخاب داروی مناسب در این منطقه می‌باشد. میزان مقاومت ایزوله‌های آسیتوباکتر بومانی نسبت به سیپروفلوکساسین دارای اهمیت است؛ زیرا کاربرد بالینی سیپروفلوکساسین نسبت به کارباپنم‌ها بیشتر است. از طرفی دیگر، بسیاری از ایزوله‌های آسیتوباکتر بومانی مقاوم به سیپروفلوکساسین، نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های دیگر نیز مقاوم هستند. بنابراین، بررسی میزان مقاومت ایزوله‌های آسیتوباکتر بومانی، اطلاعات کافی برای پزشکان در زمینه دستیابی به روش‌های مناسب برای درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری را به همراه خواهد داشت (۳۴). یکی دیگر از داروهایی که کاربرد بالینی برای درمان عفونت‌های ناشی از آسیتوباکتر بومانی دارند، سفالوسپورین‌ها می‌باشند (۳۳). این در حالی است که، ۷۶، ۹۲ و ۹۳ درصد از ایزوله‌های مطالعه حاضر، به ترتیب نسبت به سفنازیدیم، سفیکسیم و سفوناکسیم مقاوم بودند. همچنین، پیراسیلین و پیراسیلین/تازوباکتام نیز داروهای مناسبی برای درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری در این منطقه نیستند. کم‌ترین میزان مقاومت در

و میر بالای در میان بیماران گردد. لذا اقدامات اساسی در جهت پیشگیری، درمان و کنترل عفونت‌های ناشی از این میکروارگانیسم به منظور بهبودی سریع‌تر و بهتر بیماران بستری در این بیمارستان‌ها لازم و ضروری به نظر می‌رسد. با توجه به محدودیت بسیار وسیع در انتخاب آنتی‌بیوتیک در این منطقه، با جمع‌آوری اطلاعات حاصل از بررسی نظارتی بر روی تغییرات الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی این باکتری نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف، می‌توان به طور مستقیم به انتخاب روند درمانی مناسب علیه این باکتری اقدام نموده و با طراحی استراتژی‌های جدید از ظهور بیشتر مقاومت پیشگیری نمود.

سپاسگزاری

از کارمندان بیمارستان‌های آموزشی-درمانی شهر ساری که در امر جمع‌آوری ایزوله‌های بالینی به ما کمک کردند، تشکر و قدردانی می‌کنیم. همچنین، از دانشگاه علوم پزشکی مازندران جهت تأمین منابع مالی مورد نیاز جهت انجام این تحقیق کمال تشکر را داریم.

این مطالعه مربوط به ایمی‌پنم بود، در حالی که حتی در بین ایزوله‌های MDR و XDR، همه این ایزوله‌ها نسبت به مروپنم و دوری پنم مقاوم بودند و کم‌تر از یک درصد آن‌ها به ایمی‌پنم حساسیت نشان داده بودند. درصد بسیار بالای ایزوله‌های بالینی آسینتوباکتر بومانی MDR و XDR در این مطالعه و عدم پاسخگویی مناسب این ایزوله‌ها نسبت به کارباپنم‌ها نشان دهنده این واقعیت می‌باشد که داروهایی همچون کلیستین و تیگسیکلین تنها گزینه‌های قابل اتکا برای درمان عفونت‌های ناشی از آسینتوباکتر بومانی در این منطقه می‌باشند (۹). نکته مهم در مورد این وضعیت این است که ما باید در مطالعات بعدی در این منطقه، وضعیت مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌های بالینی آسینتوباکتر بومانی نسبت به این داروها را نیز بررسی کنیم تا بتوانیم راهکاری مناسب را در اختیار پزشکان در جهت درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری قرار دهیم.

نتایج این تحقیق نشان دهنده حضور بالای سویه‌های MDR و XDR آسینتوباکتر بومانی در مراکز درمانی مورد مطالعه می‌باشد که می‌تواند موجب مرگ

References

1. Manchanda V, Sanchaita S, Singh NP. Multidrug resistant acinetobacter. Journal of Global Infectious Diseases 2010; 2(3): 291-304.
2. Bergogne Berezin E, Towner KJ. Acinetobacter spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. Clin Microbiol Rev 1996; 9(2): 148-165.
3. Ayats J, Corbella X, Ardanuy C, Dominguez M, Ricart A, Ariza J, et al. Epidemiological significance of cutaneous, pharyngeal, and digestive tract colonization by multiresistant Acinetobacter baumannii in ICU patients. Journal of Hospital Infection 1997; 37(4): 287-295.
4. Fournier PE, Richet H, Weinstein RA. The epidemiology and control of Acinetobacter baumannii in health care facilities. Clinical infectious diseases 2006; 42(5): 692-699.
5. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii: mechanisms and epidemiology. Clin Microbiol Infect 2006; 12(9): 826-836.
6. Quale J, Bratu S, Landman D, Heddurshetti R. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii endemic in New York City. Clin Infect Dis 2003; 37(2): 214-220.
7. 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 β -

- lactamase in Korea. *J Clin Microbiol* 2005; 43(5): 2241-2245.
8. Ernst EJ, Diekema DJ, BootsMiller BJ, Vaughn T, Yankey JW, Flach SD, et al. Are United States hospitals following national guidelines for the analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility data? *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2004; 49(2): 141-145.
 9. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey R, Carmeli Y, Falagas M, Giske C, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(3): 268-281.
 10. Turton JF, Gabriel SN, Valderrey C, Kaufmann ME, Pitt TL. Use of sequence - based typing and multiplex PCR to identify clonal lineages of outbreak strains of *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13(8): 807-815.
 11. Bou G, Cerveró G, Dominguez MA, Quereda C, Martínez Beltrán 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 β -lactamases. *J Clin Microbiol* 2000; 38(9): 3299-3305.
 12. Turton JF, Woodford N, Glover J, Yarde S, Kaufmann ME, Pitt TL. Identification of *Acinetobacter baumannii* by detection of the *bla_{OXA-51}*-like carbapenemase gene intrinsic to this species. *J Clin Microbiol* 2006; 44(8): 2974-2976.
 13. Hong DJ, Kim JO, Lee H, Yoon EJ, Jeong SH, Yong D, et al. In vitro antimicrobial synergy of colistin with rifampicin and carbapenems against colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2016; 86(2): 184-189.
 14. Midolo PD, Turnidge J, Lambert JR, Bell JM. Validation of a modified Kirby-Bauer disk diffusion method for metronidazole susceptibility testing of *Helicobacter pylori*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 21(3): 135-140.
 15. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21(3): 538-582.
 16. Gaynes RP, Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 41(6): 848-854.
 17. Lari AR, Alaghebandan R, Akhlaghi L. Burn wound infections and antimicrobial resistance in Tehran, Iran: an increasing problem. *Ann Burns Fire Disasters* 2005; 18(2): 68-73.
 18. 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. *Journal of Jahorem University of Medical Sciences* 2009; 7(3): 48-58 (Persian).
 19. Koh TH, Sng LH, Wang GCY, Hsu LY, Zhao Y. IMP-4 and OXA β -lactamases in *Acinetobacter baumannii* from Singapore. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2007; 59(4): 627-632.
 20. 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): 309-317.

21. 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): 409-415.
22. Saadatian farivar A, Nowroozi J, Emami M. The prevalence of *Acinetobacter* in surgical ICU in Rasoul Akram Hospital in 2004-2005. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences* 2005; 4(4): 342-347 (Persian).
23. 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): 1341-1349.
24. Rit K, Saha R. Multidrug-resistant *acinetobacter* infection and their susceptibility patterns in a tertiary care hospital. *Niger Med J* 2012; 53(3): 126-128.
25. Bassetti M, Repetto E, Righi E, Boni S, Diverio M, Molinari M, et al. Colistin and rifampicin in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61(2): 417-420.
26. 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): 102-109.
27. Michalopoulos A, Falagas ME. Treatment of *Acinetobacter* infections. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2010; 11(5): 779-788.
28. 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): 32-38.
29. Wang SH, Sheng WH, Chang YY, Wang L, Lin H, Chen M, 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.
30. 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.
31. Sadeghifard N, Ranjbar R, Zaeimi J, Alikhani MY, Ghafouryan S, Raftari M, et al. Antimicrobial susceptibility, plasmid profiles, and RAPD-PCR typing of *Acinetobacter* bacteria. *Asian Biomedicine* 2010; 4(6): 901-911 (Persian).
32. 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.
33. Jamulitrat S, Thongpiyapoom S, Suwalak N. An outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* at Songklanagarind Hospital: the risk factors and patient prognosis. *Journal Medical Association of Thailand* 2007; 90(10): 2181-2191.
34. Lagamayo EN. Antimicrobial resistance in major pathogens of hospital-acquired pneumonia in Asian countries. *Am J Infec Control* 2008; 36(4 Suppl): S101-S108.