

Evaluation of Drug Resistance Pattern and Molecular Detection of ISAb₁ and ISAb₂ in *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated from Hospitalized Patients

Seyed Mohammad Mahdi Mousavi¹

Hamid Reza Goli²

Elham Amiri³

Mehrdad Gholami⁴

¹ MSc Student in Microbes Pathogenic, Sana Institute of Higher Education, Sari, Mazandaran, Iran

² Associate Professor, Department of Microbiology and Virology, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ MSc in Microbiology, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Microbiology and Virology, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received December 27, 2024; Accepted September 8, 2024)

Abstract

Background and purpose: *Acinetobacter* species have emerged as major causes of nosocomial infections. *Acinetobacter baumannii*, the most common clinical subspecies, can cause a wide range of nosocomial infections, including pneumonia, bloodstream infections, and wound infections. These infections are often associated with high mortality rates due to the increasing prevalence of drug resistance among these bacteria. The production of β -lactamases is a significant mechanism of resistance to β -lactams. The transcription of these

β -lactamase genes is enhanced by various insertion sequences (ISs) located nearby. The insertion sequences most commonly associated with carbapenem genes in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates are ISAb₁, ISAb₂, ISAb₃, ISAb₄, and IS18. This study aimed to evaluate the drug resistance patterns and molecular detection of ISAb₁ and ISAb₂ insertion sequences in *A. baumannii* isolates recovered from hospitalized patients in Sari teaching hospitals.

Materials and methods: This study was conducted over six months, from March 2022 to August 2022, in Sari teaching hospitals. Ninety *A. baumannii* isolates were collected from various clinical specimens of hospitalized patients. To confirm the species of *A. baumannii*, various phenotypic tests such as TSI, oxidase, MR/VP, OF, urea, citrate, and SIM were employed. The antibiotic susceptibility pattern of the isolates was evaluated using the disk diffusion method according to the CLSI 2021 guidelines. The minimum inhibitory concentration (MIC) of colistin was determined using the micro broth method. To evaluate the presence of ISAb₁ and ISAb₂ genes, the Polymerase Chain Reaction (PCR) method was performed using specific primers. Data were analyzed using SPSS version 22 software. The chi-square test was used to determine significant differences, with a P-value less than or equal to 0.05 considered statistically significant.

Results: The results of this study showed that *A. baumannii* isolates had a high level of resistance to several antibiotics, including ciprofloxacin, imipenem, doripenem, cefepime, ceftazidime, piperacillin/tazobactam, and piperacillin, with all isolates (100%) being resistant to these antibiotics. However, the highest susceptibility was observed for the antibiotic colistin (98.8%). Additionally, the frequencies of ISAb₁ and ISAb₂ genes among the isolates were 95.5% and 81.1%, respectively, indicating a high prevalence of these genetic elements among the study isolates.

Conclusion: The results of this study indicate a high susceptibility of isolates to the antibiotic colistin, but due to the risk of resistance development and nephrotoxicity, it should be used with caution. The findings suggest that the presence of insertion elements such as ISAb₁ and ISAb₂ plays a significant role in increasing the expression of drug-resistance genes and their transfer in *Acinetobacter baumannii*. This can help explain the high prevalence of drug resistance in these bacteria and highlights the importance of detecting and controlling these factors to reduce nosocomial infections. Therefore, identifying and controlling these factors can be an effective step in improving prevention and treatment methods for infections caused by *A. baumannii*.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, drug resistance, insertion sequence, ISAb₁, ISAb₂, hospitalized patients

J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 34 (237): 40-49 (Persian).

Corresponding Author: Mehrdad Gholami- School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
(E-mail: mehrdad_gholami90@yahoo.com)

ارزیابی الگوی مقاومت دارویی و تشخیص مولکولی توالی‌های الحاقی ISAb1 و ISAb2 در ایزوله‌های/اسیتوباکتر بومانی جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان‌های آموزشی شهر ساری

سید محمد مهدی موسوی^۱حمیدرضا گلی^۲الهام امیری^۳مهرداد غلامی^۴

چکیده

سابقه و هدف: گونه‌های اسیتوباکتر به عنوان یکی از عوامل اصلی عفونت‌های بیمارستانی ظاهر شده‌اند. اسیتوباکتر بومانی، به عنوان شایع‌ترین زیرگونه بالینی، می‌تواند باعث ایجاد طیف گسترده‌ای از عفونت‌های بیمارستانی از جمله پنومونی، عفونت‌های خون و عفونت‌های زخم شود. این عفونت‌ها به دلیل افزایش میزان مقاومت دارویی در بین این باکتری‌ها، معمولاً با نرخ بالای مرگ و میر همراه هستند. تولید بتا لاکتامازها یک مکانیسم مقاومت مهم در برابر بتا لاکتام‌ها است. رونویسی از این ژن‌های بتا لاکتامازی توسط توالی‌های الحاقی (ISs) مختلفی که در نزدیکی آن‌ها قرار دارند، تقویت می‌شود. توالی‌های الحاقی که بیش‌تر با ژن‌های کارباپنم از در ایزوله‌های مقاوم به چند داروی اسیتوباکتر بومانی مرتبط می‌باشند عبارتند از: ISAb1، ISAb2، ISAb3، ISAb4 و IS18. این مطالعه با هدف ارزیابی الگوی مقاومت دارویی و تشخیص مولکولی توالی‌های الحاقی ISAb1 و ISAb2 در ایزوله‌های اسیتوباکتر بومانی جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان‌های آموزشی شهر ساری انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه توصیفی-مقطعی (cross-sectional) در یک دوره شش ماهه، از فروردین تا شهریور سال ۱۴۰۱، در بیمارستان‌های آموزشی شهر ساری انجام شد. در این مطالعه، ۹۰ ایزوله/اسیتوباکتر بومانی از نمونه‌های بالینی مختلف بیماران بستری جمع‌آوری شد. به منظور تأیید گونه/اسیتوباکتر بومانی، از تست‌های فوتاتیپی مختلف از جمله TSI، اکسیداز، MR/VP، OF، اوره، سترات و SIM استفاده شد. الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌ها با استفاده از روش دیسک دیفیوژن و بر اساس دستورالعمل CLSI 2021 مورد بررسی قرار گرفت. حداقل غلظت مهاري (MIC) کولیستین با استفاده از روش میکروبراث تعیین شد. برای ارزیابی حضور ژن‌های ISAb1 و ISAb2، روش PCR (Polymerase Chain Reaction) با استفاده از پرایمرهای اختصاصی انجام شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ تحلیل شدند. برای تعیین اختلافات معنی‌دار از آزمون کای دو استفاده شد. مقدار P کمتر یا مساوی ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد که ایزوله‌های/اسیتوباکتر بومانی دارای سطح بالایی از مقاومت نسبت به چندین آنتی‌بیوتیک از جمله سیپروفلوکساسین، ایمپنم، دوریپنم، سفپیم، سفازیدیم، پیراسیلین تازوباکتام و پیراسیلین بودند، به طوری که همه ایزوله‌ها (۱۰۰ درصد) نسبت به این آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم بودند. با این حال، بالاترین میزان حساسیت نسبت به آنتی‌بیوتیک کولیستین مشاهده شد (۹۸/۸ درصد). هم‌چنین، فراوانی ژن‌های ISAb1 و ISAb2 در میان ایزوله‌ها به ترتیب ۹۵/۵ درصد و ۸۱/۱ درصد بود که نشان‌دهنده شیوع بالای این عناصر ژنتیکی در بین ایزوله‌های مورد مطالعه است.

استنتاج: یافته‌های این مطالعه بیانگر حساسیت بالای ایزوله‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک کولیستین بود، اما به جهت جلوگیری از مقاومت به آن و هم‌چنین به دلیل داشتن عوارض کلیوی، باید با احتیاط مصرف شود. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که وجود عناصر الحاقی مانند ISAb1 و ISAb2 نقش مهمی در افزایش بیان ژن‌های مقاومت دارویی و انتقال آن‌ها در اسیتوباکتر بومانی دارد. این امر می‌تواند به توضیح شیوع بالای مقاومت دارویی در این باکتری‌ها کمک کند و نشان‌دهنده اهمیت بالای تشخیص و کنترل این عوامل در کاهش عفونت‌های بیمارستانی است. بنابراین، شناسایی و کنترل این عوامل می‌تواند گامی مؤثر در بهبود روش‌های پیشگیری و درمان عفونت‌های ناشی از اسیتوباکتر بومانی باشد.

واژه‌های کلیدی: اسیتوباکتر بومانی، مقاومت دارویی، توالی‌های الحاقی، ISAb1، ISAb2، بیماران بستری

E-mail: mehrdad_gholami90@yahoo.com

مؤلف مسئول: مهرداد غلامی - ساری، کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد میکروب‌های بیماری‌زا، دانشگاه غیر انتفاعی سنا، ساری، ایران

۲. دانشیار، گروه میکروب شناسی و ویروس شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

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

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

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۰/۰۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۲/۱۰/۱۹ تاریخ تصویب: ۱۴۰۳/۰۶/۱۸

مقدمه

اسینتوباکتر بومانی از شایع ترین پاتوژن های مهم و مؤثر در ایجاد عفونت های جدی بخش های مراقبت ویژه است و هم چنین عامل اصلی ذات الریه بیمارستانی، عفونت های ادراری، باکتری می، سپتی سمی، عفونت پس از جراحی و پنومونی می باشد و بر همین اساس سازمان بهداشت جهانی *اسینتوباکتر بومانی* را به عنوان یکی از پاتوژن های مهم تهدید کننده سلامت انسان در نظر گرفته است (۱-۳). مقاومت دارویی در *اسینتوباکتر بومانی* به حضور عناصر ژنتیکی متحرک نسبت داده می شود. عناصر ژنتیکی متحرک از قبیل پلاسمیدها، ترانسپوزون ها و اینتگرون می باشند و دلیل مقاومت آنتی بیوتیکی در بین باکتری ها به خاطر حضور این ژن های جانبی می باشد (۴). ترانسپوزون ها که نوعی عناصر قابل انتقال می باشند، قطعاتی از DNA هستند که توانایی تکثیر ندارند مگر این که داخل یک رپلیکون قرار گیرند. یکی از موارد اهمیت ترانسپوزون ها این است که آن ها غالباً حمل کننده ژن های منفرد می باشند (۵). توالی های الحاقی یا Insertion sequence که به طور خلاصه IS نامیده می شوند، نوعی از ترانسپوزون ها بوده و قطعه ای کوتاه از DNA می باشد که به عنوان یک عنصر قابل انتقال عمل می نمایند و دارای ژنی برای آنزیم ترانسپوزاز بوده و در دو سمت خود دارای توالی های کوتاه و مکمل که معکوس یکدیگر هستند، می باشند و با قرار گرفتن در کنار ژن های مقاومت باکتریایی باعث انتقال آن ها می شوند و هم چنین دارای نقش اختصاصی در ارتباط با افزایش بیان ژن های مقاومت باکتریایی هستند (۶). ISAb1 و ISAb2 عناصر الحاقی هستند که در *اسینتوباکتر بومانی* شناسایی شدند که با قرار گرفتن در کنار ژن های مقاومت باکتریایی باعث تقویت بیان آن ها می شوند (۷). *اسینتوباکتر بومانی* به طور ذاتی سفالسپوریناز Amp-C را تولید می کند که معمولاً در سطح پایینی بیان می شود و اثر چندانی بر روی سفالسپورین های وسیع الطیف و کاربایم ها ندارد. قرار گرفتن ISAb1 در بالادست ژن bla-ampC با

فراهم نمودن یک پروموتور سبب افزایش بیان آن و در نتیجه مقاومت به سفالسپورین های وسیع الطیف می شود. *اسینتوباکتر بومانی* هم چنین برخی دیگر از بتالاکتامازهای ذاتی کروموزومی مانند OXA-51 را تولید می کند. این آنزیم ها در حالت عادی سطح فعالیت پایینی علیه کاربایم ها دارند، اما هنگامی که عناصر الحاقی مانند ISAb1 و ISAb2 در بالادست آن ها قرار می گیرند با فراهم کردن پروموتورهای قوی سبب مقاومت *اسینتوباکتر بومانی* به کاربایم ها می شود (۸). نکته ای که در مورد مقاومت به آنتی بیوتیک ها اهمیت دارد این است که ژن های مختلفی باعث ایجاد مقاومت می شوند که بیان پایینی دارند، ولی در صورتی که توالی های الحاقی در مجاورت آن ها قرار گیرند، علاوه بر این که باعث انتقال این ژن ها در بین باکتری ها می گردند، در افزایش بیان این ژن ها و افزایش مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک ها نقش بسیار مهم و اساسی دارند (۹). از آنجایی که توالی های الحاقی (IS) نقش بسیار مهمی در انتشار و افزایش بیان ژن های مقاومت آنتی بیوتیکی دارند، لذا هدف از انجام این مطالعه، ارزیابی الگوی مقاومت دارویی و بررسی فراوانی توالی های الحاقی ISAb1 و ISAb2 در میان ایزوله های *اسینتوباکتر بومانی* جدا شده از بیماران بستری می باشد.

مواد و روش ها

این مطالعه طبق مصوبه کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مازندران با کد IR.MAZUMS.REC.1400.429 به تصویب رسید. در این مطالعه توصیفی - مقطعی (cross-sectional)، ۹۰ نمونه کلینیکی از نمونه های بالینی مختلف (خون، ادرار، خلط و زخم و ...) بیماران بستری در بیمارستان های آموزشی شهر ساری در مدت زمان ۶ ماهه ابتدایی سال ۱۴۰۱ جمع آوری گردید. سویه های *اسینتوباکتر* پس از جمع آوری با انجام تست های بیوشیمیایی استاندارد از قبیل رشد در دمای ۴۲ درجه سانتی گراد، تست اکسیداز،

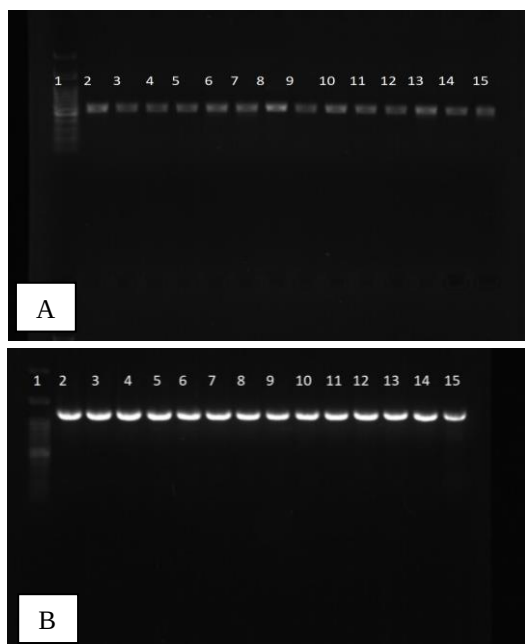
TSI، OF شناسایی شدند. ایزوله های باکتری تایید شده جهت آزمایش های بعدی در محیط TSB Broth به همراه گلیسرول ۱۰ درصد کشت داده شد و در دمای ۷۰- درجه سانتی گراد نگهداری شدند (۹). تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی نمونه های جمع آوری شده با آزمون آنتی بیو گرام و با روش دیسک دیفیوژن، بر روی محیط مولر هیتون آگار و بر طبق دستورالعمل CLSI 2020 انجام شد. دیسک های مورد استفاده شامل: تری متوپریم/سولفامتو کس (SXT, 1.25+23.75µg)، سیپروفلوکساسین (CIP, 5µg)، تراسایکلین (TE, 30µg)، آمیکاسین (AK, 30µg)، توبرامایسین (TOB, 10µg)، جنتامایسین (GEN, 10µg)، ایمی پنم (IPM, 10µg)، دوری پنم (DOR, 30µg)، سفپیم (CPM, 30µg)، سفازیدیم (CAZ, 30µg)، پپراسیلین تازوباکتام (TPZ, 100+10µg)، پپراسیلین (PRL, 100µg) بودند. با استفاده از سوسپانسیون میکروبی استاندارد با مقایسه لوله نیم مک فارلند تهیه و به روش کشت چمنی انجام و پس از گذاشتن دیسک های مذکور به مدت ۲۴-۱۸ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد انکوبه شدند. قطر هاله عدم رشد هر دیسک با توجه به معیارهای CLSI 2020 اندازه گیری و تفسیر شد. هم چنین با آزمایش تعیین حداقل غلظت مهارى (Minimum inhibitory concentration: MIC) حساسیت/مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک کولیستین به روش میکروبراث دایلوژن ارزیابی شد. جهت کنترل کیفی در این آزمون از سویه/شرشیاکلی ATCC 25922 استفاده شد (۹). استخراج DNA به روش جوشاندن انجام گرفت. به منظور شناسایی ژن های *ISAb1* و *ISAb2* در ایزوله های بالینی از آزمون PCR استفاده گردید. فراوانی ژن *ISAb1* با استفاده از پرایمرهای F: CACGAATGCAGAAGTTG، R: CGACGAATACTATGACAC با طول باند ۵۹۹bp و فراوانی ژن *ISAb2* با استفاده از پرایمرهای F: AATCCGAGATAGAGCGGTTC، R: TGACACATAACCTAGTGACAC با طول باند

۱۱۰۰bp با استفاده از واکنش PCR مورد بررسی قرار گرفتند (۱۰-۱۳). واکنش PCR در حجم ۱۵ میکرولیتر انجام شد. واکنش PCR ژن *ISAb1* شامل ۷/۵ میکرولیتر مسترمیکس، ۰/۵ میکرولیتر از هر پرایمر، ۶ میکرولیتر آب مقطر و ۰/۵ میکرولیتر DNA الگو بود. واکنش PCR ژن *ISAb2* شامل ۷/۵ میکرولیتر مسترمیکس، ۱ میکرولیتر از هر پرایمر، ۳/۵ میکرولیتر آب مقطر و ۲ میکرولیتر DNA الگو بود. تکثیر ژن های مذکور تحت شرایط استاندارد و با استفاده از دستگاه ترمو سايكلر (Rad-Bio، ایالات متحده) انجام شد. برنامه دستگاه ترموسايكلر برای واکنش PCR ژن *ISAb2* شامل دناتوراسیون اولیه در ۹۵ درجه سانتی گراد به مدت ۵ دقیقه و سیکل اصلی دناتوراسیون در ۹۵ درجه سانتی گراد به مدت ۴۵ ثانیه، اتصال پرایمرها به مدت ۴۵ ثانیه در ۵۶ درجه سانتی گراد، تکثیر به مدت ۳ دقیقه در ۷۲ درجه سانتی گراد و تکثیر نهایی یک سیکل به مدت ۵ دقیقه در ۷۲ درجه سانتی گراد بود. برای واکنش PCR ژن *ISAb2* شامل دناتوراسیون اولیه در ۹۴ درجه سانتی گراد به مدت ۵ دقیقه و سیکل اصلی دناتوراسیون در ۹۴ درجه سانتی گراد به مدت ۴۰ ثانیه، اتصال پرایمرها به مدت ۱ دقیقه در ۵۴ درجه سانتی گراد، تکثیر به مدت ۲ دقیقه در ۷۲ درجه سانتی گراد و تکثیر نهایی یک سیکل به مدت ۵ دقیقه در ۷۲ درجه سانتی گراد بود. تمامی واکنش های PCR ژن *ISAb1* در ۳۰ سیکل و تمامی واکنش های PCR ژن *ISAb2* در ۳۵ سیکل انجام شدند. محصولات PCR بر روی ژل آگاروز ۱ درصد با بافر Tris-borate EDTA (TBE) ران شده و سپس ژل با سیف استین رنگ شد. پس از پایان الکتروفورز، ژل با دستگاه (ژل داك) از نظر وجود باندهای هدف در کنار مارکر مولکولی و کنترل مثبت و منفی مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته ها

در این مطالعه، ۹۰ نمونه کلینیکی/سیتوباکتریومانی از بیمارستان های آموزشی شهر ساری جمع آوری و

الگوی مقاومت آنتی-بیوتیکی ایزوله‌های بالینی /اسیتوباکتر در نمونه‌های بالینی مختلف در جدول شماره ۲ خلاصه شده است. همان گونه که مشاهده می‌شود هیچ یک از ایزوله‌های بالینی /اسیتوباکتر در بین نمونه‌های بالینی مختلف به آنتی بیوتیک کولیسین مقاوم نبوده‌اند. ژل حاصل از الکتروفورز محصول PCR مربوط به ردیابی ژن‌های *ISAb1* و *ISAb2* در ایزوله‌های /اسیتوباکتر بومانی در تصویر شماره ۱ ارایه شده است. نتایج تست مولکولی PCR نشان داد از بین ۹۰ ایزوله مورد بررسی در این مطالعه، ۸۶ ایزوله (۹۵/۵ درصد) دارای ژن *ISAb1* و ۷۳ ایزوله (۸۱/۱ درصد) ایزوله دارای ژن *ISAb2* بودند تقریباً بیش از ۹۰ درصد از ایزوله‌ها دارای هر دو ژن *ISAb1* و *ISAb2* بودند. فراوانی ژن‌های *ISAb1* و *ISAb2* در ایزوله‌های بالینی /اسیتوباکتر بومانی براساس نمونه‌های مختلف بیمارستانی در جدول شماره ۳ خلاصه شده است.



تصویر شماره ۱: (A) الکتروفورز محصول ژن *ISAb1*. چاهک شماره ۱: مارکر 100-3kb. چاهک های ۲ تا ۱۵: ایزوله‌های بالینی /اسیتوباکتر بومانی. (B) الکتروفورز محصول ژن *ISAb2*. چاهک شماره ۱: مارکر 100-3kb. چاهک های ۲ تا ۱۵: ایزوله‌های بالینی /اسیتوباکتر بومانی.

مورد بررسی و مطالعه قرار گرفت. تعداد ۵۴ ایزوله از بیماران مرد (۶۰ درصد) و ۳۶ ایزوله از بیماران زن (۴۰ درصد) جدا شده بودند. بیشترین نوع نمونه‌های جمع‌آوری شده مربوط به کشت نمونه‌های ترشحات ریوی (۴۸/۸ درصد) بود. پس از آن نیز نمونه‌های خون (۳۰ درصد)، زخم (۶/۶ درصد) و ادرار (۵/۵ درصد) بیشترین فراوانی را داشتند. کمترین فراوانی مربوط به نمونه‌های مایع جنب (۱/۱ درصد)، سوند (۲/۲ درصد)، نمونه تنفسی (۲/۲ درصد)، آبسه (۲/۲ درصد) و مایع مغزی-نخاعی (۱/۱ درصد) بود. الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌های بالینی /اسیتوباکتر نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف در جدول شماره ۱ خلاصه شده است. بیشترین مقاومت باکتری نسبت به آنتی‌بیوتیک سیروفلوکساسین، ایمی‌پنم، دوری پنم، سفپیم، سفازیدیم، پیراسیلین تازوباکتام، پیراسیلین (۱۰۰ درصد) بود (جدول شماره ۴-۱). از طرفی دیگر، بیشترین حساسیت باکتری، به ترتیب نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های کولیسین (۹۸/۸ درصد)، تویرامایسین (۷۳/۳ درصد) و جنتامایسین (۶۶/۶ درصد) مشاهده گردید.

جدول شماره ۱: الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌های بالینی /اسیتوباکتر بومانی

آنتی بیوتیک	مقاوم (تعداد (درصد))	مقاوم حد واسط (تعداد (درصد))	حساس (تعداد (درصد))
COL	۱ (۱/۱)	-	۸۹ (۹۸/۸)
SXT	۸۸ (۹۷/۸)	-	۲ (۲/۲)
CIP	۹۰ (۱۰۰)	-	-
TE	۱۲ (۱۳/۳)	۴۶ (۵۱/۱)	۳۲ (۳۵/۵)
AK	۸۱ (۹۰)	۴ (۴/۴)	۵ (۵/۵)
TOB	۲۴ (۲۶/۶)	-	۶۶ (۷۳/۳)
GEN	۲۹ (۳۲/۲)	۱ (۱/۱)	۶۰ (۶۶/۶)
IPM	۹۰ (۱۰۰)	-	-
DOR	۹۰ (۱۰۰)	-	-
CPM	۹۰ (۱۰۰)	-	-
CAZ	۹۰ (۱۰۰)	-	-
TPZ	۹۰ (۱۰۰)	-	-
PRL	۹۰ (۱۰۰)	-	-

COL: کولیسین، SXT: تری متوپریم / سولفامتوکسازول، CIP: سیروفلوکساسین، TE: تتراسایکلین، AK: امی کاسین، TOB: تویرامایسین، GEN: جنتامایسین، IPM: ایمی پنم، DOR: دوری پنم، CPM: سفپیم، CAZ: سفازیدین، TPZ: پیراسیلین تازوباکتام، PRL: پیراسیلین.

جدول شماره ۲: الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی ایزوله های بالینی /سینتوباکتر در بین نمونه های بالینی مختلف

Antibiotics	COL	SXT	CIP	TE	AK	TOB	GEN	IPM	DOR	CPM	CAZ	TPZ	PRL
تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
(n=44) Sputum	۰	(۹۷/۷) ۴۳	(۱۰۰) ۴۴	(۶۱/۳) ۲۷	(۹۷/۷) ۴۳	(۲۰/۴) ۹	(۲۷/۲) ۱۲	(۱۰۰) ۴۴	(۱۰۰) ۴۴	(۱۰۰) ۴۴	(۱۰۰) ۴۴	(۹) ۴	(۱۰۰) ۴۴
(n=27) Blood	۰	(۱۰۰) ۲۷	(۱۰۰) ۲۷	(۷/۴) ۲	(۹۶/۲) ۲۶	(۱۴/۸) ۴	(۱۴/۸) ۴	(۱۰۰) ۲۷	(۱۰۰) ۲۷	(۱۰۰) ۲۷	(۱۰۰) ۲۷	(۱۰۰) ۲۷	(۱۰۰) ۲۷
(n=6) Wound	۰	(۱۰۰) ۶	(۱۰۰) ۶	(۳۳/۳) ۲	(۱۰۰) ۶	(۱۰۰) ۶	(۱۰۰) ۶	(۱۰۰) ۶	(۱۰۰) ۶	(۱۰۰) ۶	(۱۰۰) ۶	(۱۰۰) ۶	(۱۰۰) ۶
(n=5) Urine	۰	(۸۰) ۴	(۱۰۰) ۶	۰	(۶۰) ۳	(۴۰) ۲	(۴۰) ۲	(۱۰۰) ۶	(۱۰۰) ۶	(۱۰۰) ۶	(۱۰۰) ۶	(۱۰۰) ۶	(۱۰۰) ۶
(n=1) pleural fluid	۰	(۱۰۰) ۱	(۱۰۰) ۱	۰	(۱۰۰) ۱	(۱۰۰) ۱	(۱۰۰) ۱	(۱۰۰) ۱	(۱۰۰) ۱	(۱۰۰) ۱	(۱۰۰) ۱	(۱۰۰) ۱	(۱۰۰) ۱
(n=2) Catheter	۰	(۱۰۰) ۲	(۱۰۰) ۲	(۵۰) ۱	(۱۰۰) ۲	۰	(۵۰) ۱	(۱۰۰) ۲	(۱۰۰) ۲	(۱۰۰) ۲	(۱۰۰) ۲	(۱۰۰) ۲	(۱۰۰) ۲
(n=2) Bal	۰	(۱۰۰) ۲	(۱۰۰) ۲	۰	(۱۰۰) ۲	(۱۰۰) ۲	(۱۰۰) ۲	(۱۰۰) ۲	(۱۰۰) ۲	(۱۰۰) ۲	(۱۰۰) ۲	(۱۰۰) ۲	(۱۰۰) ۲
(n=2) Abscess fluid	۰	(۱۰۰) ۲	(۱۰۰) ۲	(۵۰) ۱	(۱۰۰) ۲	۰	(۱۰۰) ۲	(۱۰۰) ۲	(۱۰۰) ۲	(۱۰۰) ۲	(۱۰۰) ۲	(۱۰۰) ۲	(۱۰۰) ۲
(n=1) CSF	۰	(۱۰۰) ۱	(۱۰۰) ۱	۰	(۱۰۰) ۱	۰	(۱۰۰) ۱	(۱۰۰) ۱	(۱۰۰) ۱	(۱۰۰) ۱	(۱۰۰) ۱	(۱۰۰) ۱	(۱۰۰) ۱

جدول شماره ۳: فراوانی ژن های ISAb1 و ISAb2 در ایزوله های

بالینی /سینتوباکتر بومانی براساس نمونه های مختلف بیمارستانی

نمونه های مختلف بیمارستانی	ISAb2		ISAb1	
	Negative تعداد (درصد)	Positive تعداد (درصد)	Negative تعداد (درصد)	Positive تعداد (درصد)
خلط	(۱۶) ۷	(۸۴) ۳۷	(۱۰) ۴	(۹۰) ۴۰
خون	(۲۶) ۷	(۷۴) ۲۰	۰	(۱۰۰) ۲۷
زخم	(۱۷) ۱	(۸۳) ۵	۰	(۱۰۰) ۶
ادرار	(۴۰) ۲	(۶۰) ۳	۰	(۱۰۰) ۵
مایع جب	۰	(۱۰۰) ۱	۰	(۱۰۰) ۱
کاتتر	۰	(۱۰۰) ۲	۰	(۱۰۰) ۲
نمونه تنفسی	۰	(۱۰۰) ۲	۰	(۱۰۰) ۲
آبسه	۰	(۱۰۰) ۲	۰	(۱۰۰) ۲
مایع مغزی نخاعی	۰	(۱۰۰) ۱	۰	(۱۰۰) ۱

بحث

/سینتوباکتر بومانی، پاتوژنی فرصت طلب می باشد

که در سال های اخیر به عنوان یکی از مهم ترین عوامل عفونت های بیمارستانی شناخته شده و در بخش هایی نظیر ICU و در بیمارستان های سوختگی عفونت های منجر به فوت را ایجاد می نماید (۱).

در مطالعات گذشته، آنتی بیوتیک هایی نظیر آمیکاسین، پلی میکسین، تایجی سایکلین، مینوسایکلین، توبرامایسین، پیراسیلین /تازوباکتام، کارباپنم ها (ایمی پنم، مروپنم، دوری پنم) و کولیسیتین جهت درمان عفونت های ناشی از /سینتوباکتر بومانی به کار می رفتند (۱۴، ۱). امروزه حساسیت این باکتری نسبت به آنتی بیوتیک های فوق (بجز کولیسیتین) شدت کاهش پیدا نموده است، به طوری که در مطالعه حاضر تنها پادزیست مؤثر بر سویه ها، کولیسیتین (۹۸/۸ درصد) بوده و حساسیت سویه ها نسبت به دیگر آنتی بیوتیک ها از قبیل توبرامایسین (۷۳/۳ درصد)، جنتامایسین (۶۶/۶ درصد)، تتراسایکلین (۳۵/۵ درصد)

درصد)، آمیکاسین (۵/۵ درصد)، تری متوپریم /سولفامتوکسازول (۲/۲ درصد)، تعیین شده است. در پژوهش حاضر، الگوی حساسیت ضد میکروبی نشان داد که آنتی بیوتیک های کولیسیتین (۹۸/۸ درصد) بیش ترین تأثیر را بر جدایه های /سینتوباکتر بومانی داشتند. کولیسیتین یکی از جدیدترین آنتی بیوتیک ها برای درمان عفونت های /سینتوباکتر بومانی مقاوم به چند دارو است (۱۵). با این حال، ایزوله های مقاوم به کولیسیتین در سراسر جهان گزارش شده است. در این مطالعه تنها ۱/۱ درصد از جدایه ها به این عامل ضد میکروبی مقاوم بودند. فلاح و همکاران (۲۰۱۴) گزارش دادند که میزان مقاومت سویه های /سینتوباکتر بومانی به کولیسیتین (۱/۸ درصد) بود (۱۶)، که با نتایج ما در پژوهش حاضر هم خوانی دارد. نتایج مطالعه حاضر بیش تر با سایر مطالعات قبلی در رابطه با مقاومت نشان داده شده توسط سیپروفلوکساسین، تری متوپریم /سولفامتوکسازول، آمیکاسین، ایمپی پنم، دوری پنم، سفپیم، سفنازیدیم، پیراسیلین -تازوباکتام و پیراسیلین همسو بود (۱۹-۱۷). نتایج این مطالعه با توجه به مطالعات دیگر، افزایش بیش از ۵۰ درصدی مقاومت به آنتی بیوتیک های آمیکاسین، تری متوپریم /سولفامتوکسازول، ایمپی پنم، دوری پنم، سفپیم، سفنازیدیم، سیپروفلوکساسین، پیراسیلین -تازوباکتام و پیراسیلین را نشان داد. نتایج این تحقیق با گزارش های قبلی (۲۱، ۲۰) مطابقت دارد. احمدی کیا و همکاران (۲۰۱۷) بیش ترین میزان مقاومت آنتی بیوتیکی ایزوله ها مربوط به آنتی بیوتیک های ایمپی پنم، مروپنم،

جنتامایسین، آمیکاسین، آزترونام، سیپروفلوکساسین، سفنازیدیم، لووفلوکساسین، تراسایکلین و پیراسیلین - تازوباکتام بود (۲۲). طبق نتایج مطالعه باقری و همکاران میزان مقاومت سویه های *اسیتوباکتر بومانی* نسبت به آنتی بیوتیک های سیپروفلوکساسین، سفنازیدیم، سفپییم، ایمی پنم و کولیستین بالا بوده که برخی نتایج همسو با مطالعه حاضر بوده و نتیجه کولیستین ناهمسو با مطالعه حاضر می باشد که این امر می تواند بیانگر این باشد که تعداد نمونه و موقعیت جغرافیایی و همچنین نحوه انجام تست ها در نتایج تاثیر گذار می باشد (۲۳). همچنین نتایج اورنگ و همکاران (۲۰۱۷) نشان داد که بالاترین میزان مقاومت و حساسیت به ترتیب نسبت به آنتی بیوتیک های سفوتاکسیم (۱۰۰ درصد) و کولیستین (۹۹/۵ درصد) می باشد (۹) که با نتایج پژوهش حاضر مطابقت دارد. در مطالعه رضایی و همکاران (۲۰۱۷) نتایج نشان داد که میزان مقاومت به ایمی پنم و کولیستین به ترتیب ۵۵/۲ و ۳۴/۵ درصد می باشد (۲۴) که با پژوهش حاضر مطابقت دارد. در مطالعه صرافان صادقی و همکاران (۲۰۱۹) تمام سویه های *اسیتوباکتر بومانی* به سفنازیدین و سفپییم مقاوم بودند و همچنین میزان بالای مقاومت به آزترونام، نورفلوکساسین، سیپروفلوکساسین، آمیکاسین، ایمی پنم، جنتامایسین و آمپی سیلین - سولباکتام مشاهده شد (۲۵) که با نتایج پژوهش حاضر مطابقت دارد. خلاف نتایج به دست آمده در پژوهش حاضر در مطالعه Leocrisia و همکاران (۲۰۲۳) از ۶۰ ایزوله *اسیتوباکتر*، ۴۰ نمونه های بالینی (۶۶/۷ درصد) و ۲۰ نمونه های محیطی (۳۳/۳ درصد) به دست آمد که بیشترین مقاومت به تراسایکلین (۹۸ درصد) و کوتریموکسازول (۷۰ درصد) مشاهده شد در حالی که کمترین مقاومت در ایمی پنم (۱۷ درصد)، توبرامایسین (۲۰ درصد) و سفوتاکسیم (۲۲ درصد) نشان داده شد (۲۶). ترانسپوزون ها، که گاهی به عنوان عناصر قابل انتقال نامیده می شوند، قطعاتی از DNA دو رشته ای هستند که قدرت تکثیر ندارند مگر این که داخل یک رپلیکون قرار گیرند. یکی از دلایل اهمیت ترانسپوزون ها،

وجود ژن هایی است که غالباً روی ترانسپوزون ها حمل می گردند (۲۷). توالی های الحاقی یا sequence Insertion که به اختصار IS نامیده می شوند، ساده ترین نوع ترانسپوزون هستند که تنها یک ژن منفرد برای آنزیم ترانسپوزاز داشته و در دو انتها دارای توالی های کوتاه و مکمل معکوس بوده و به چند خانواده تقسیم می شوند (۲۸). نکته ای که در مورد دلایل مقاومت به انواع آنتی بیوتیک ها حائز اهمیت می باشد این است که ژن های متفاوتی سبب ایجاد مقاومت می شوند و ممکن است دارای بیان بالایی نباشند، ولی در صورتی که در مجاورت عناصر ژنتیکی مانند توالی های الحاقی قرار گیرند، علاوه بر این که باعث انتقال این ژن ها در بین باکتری ها می گردند، در افزایش بیان ژن مربوطه و در نتیجه افزایش مقاومت نسبت به پادزیست ها نقش بسیار مهم و اساسی را ایفا می نمایند. در این مطالعه، میزان فراوانی *ISAbal*، درصد ۹۵/۵ و *ISAbal2*، ۸۱/۱ درصد بود. حضور بالای این توالی ها، خود دلیلی بر مقاومت زیاد این باکتری ها نسبت به بسیاری از آنتی بیوتیک ها است زیرا این توالی های الحاقی با قرار گرفتن در ناحیه بالادست ژنهای OXA سبب افزایش بیان آنها می شوند. به طور مشابه، Villalón و همکاران (۲۰۱۳) حضور عناصر *IS* را در ۵۹ جدایه *اسیتوباکتر بومانی* مقاوم به چند دارو بررسی کرد و شیوع ۹۳/۲ درصد *ISAbal* از اسپانیا را مشاهده کرد (۲۹). این حضور بالای توالی های *ISAbal* در بررسی های محققین دیگری نیز اعلام شده است، مانند باقری و همکاران نیز در ۲۰۱۵ در کاشان، میزان *ISAbal* را در ۱۰۰ درصد از نمونه ها، نشان دادند (۳۰). همچنین سهرابی و همکاران در ۲۰۱۲ در تبریز، فراوانی *ISAbal* را ۹۰ درصد گزارش نمودند (۳۱).

اورنگ و همکاران (۲۰۱۷) فراوانی توالی های الحاقی *ISAbal* و *ISAbal2* در سویه های *اسیتوباکتر* به ترتیب برابر با (۱۰۰ درصد) و (۹۲/۳۶ درصد) نشان دادند (۹). Abouelfetouh و همکاران (۲۰۱۹) در ایزوله های *اسیتوباکتر بومانی* در مصر میزان فراوانی

مقاومت پادزیستی در بین باکتری‌ها نقش دارند، رعایت اصول ایمنی از قبیل جداسازی بیماران عفونی از بقیه و ایزوله نمودن کامل بیماران و جلوگیری از مصرف خودسرانه دارو از اقدامات بسیار مؤثر در کاهش مرگ و میر ناشی از این باکتری خواهد بود.

سپاسگزاری

بدین وسیله از تمامی پرسنل آزمایشگاه‌های بیمارستان‌های تحت مطالعه، اعضا گروه میکروب‌شناسی دانشکده پزشکی ساری و کلیه افرادی که در این مطالعه همکاری داشتند، بسیار سپاسگزاریم.

توالی‌های الحاقی ISAb1 و ISAb2 به ترتیب برابر با ۱۰۰ و ۲/۷ درصد نشان دادند (۳۲). Muhsin و همکاران (۲۰۲۲) در عراق فراوانی توالی الحاقی ISAb2 در ایزوله‌های/سینتوباکتر بومانی را برابر با ۱۰۰ درصد اعلام کردند (۳۳). نتایج این بررسی علاوه بر اینکه مقاومت بالای این باکتری نسبت به تمام گروه‌های آنتی‌بیوتیکی را نشان می‌دهد، انتشار وسیع ژن‌های کارباپنماز OXA را نیز در این باکتری آشکار و ثابت می‌کند که مقاومت زیاد این باکتری به کارباپنم‌ها می‌تواند به خاطر حضور عناصر افزایش دهنده بیان ژن‌های کارباپنمازی باشد و از آنجایی که این عناصر در قابل انتقال نمودن ژن‌های

References

1. Saleh NM, Hesham MS, Amin MA, Samir Mohamed R. Acquisition of Colistin Resistance Links Cell Membrane Thickness Alteration with a Point Mutation in the lpxD Gene in *Acinetobacter Baumannii*. *Antibiotics (Basel)* 2020; 9(4): 164. PMID: 32268563.
2. Hoang Quoc C, Nguyen Thi Phuong T, Nguyen Duc H, Tran Le T, Tran Thi Thu H, Nguyen Tuan S, et al. Carbapenemase Genes and Multidrug Resistance of *Acinetobacter Baumannii*: A Cross Sectional Study of Patients with Pneumonia in Southern Vietnam. *Antibiotics (Basel)* 2019; 8(3): 148. PMID: 31547482.
3. Da Silva GJ, Domingues S. Interplay between Colistin Resistance, Virulence and Fitness in *Acinetobacter Baumannii*. *Antibiotics* 2017; 6(4): 28. PMID: 29160808.
4. Ingti B, Upadhyay S, Hazarika M, Khyriem AB, Paul D, Bhattacharya P, et al. Distribution of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* with blaADC-30 and induction of ADC-30 in response to beta-lactam antibiotics. *Res Microbiol* 2020; 171(3-4): 128-133. PMID: 31988011.
5. Riedel S, Morse S, Mietzner T, Miller S. Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology. 28th ed. New York City: McGraw-Hill; 2019.
6. Poirel L, Sadek M, Nordmann P. Contribution of PER-type and NDM-type β -lactamases to Cefiderocol resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2021; 65(10): e0087721. PMID: 34252309.
7. Karakostas S, Gikas A, Astrinaki E, Kritsotakis EI. Excess mortality due to pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in hospitalized patients. *J Hosp Infect* 2020; 106(3): 447-453. PMID: 32927013.
8. Lopes B, Amyes S. Role of ISAb1 and ISAb125 in governing the expression of blaADC in clinically relevant *Acinetobacter baumannii* strains resistant to cephalosporins. *J Med Microbiol* 2012; 61(pt8): 1103-1108. PMID: 22499776.
9. Owrang M, Eslami G, Fallah F, Irani S, Rahbar M. Molecular Detection of ISAb2 among Carbapenem Hydrolyzing Class D β -Lactamase *Acinetobacter baumannii* Strains

- Isolated from Patients in Tehran Hospitals. Iran J Med Microbiol 2017; 11(3):19-26(Persian).
10. Moradi M, Arabestani MR, Roshanaii G, Alikhani MY. The Study of Antibiotic Resistance and Prevalence of Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBLs) Encoding Genes in *Acinetobacter baumannii* Isolates from Raw Foodstuffs. Iran J Med Microbiol 2019; 12(5): 329-337.
 11. Héritier C, Poirel L, Nordmann P. Cephalosporinase overexpression resulting from insertion of ISAbal in *Acinetobacter baumannii*. Clin Microbiol Infect 2006; 12(2): 123-130. PMID: 16441449.
 12. Héritier C, Poirel L, Lambert T, Nordmann P. Contribution of acquired carbapenem-hydrolyzing oxacillinases to carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49(8): 3198-3202. PMID: 16048925.
 13. Segal H, Garny S, Elisha BG. Is ISABA-1 customized for *Acinetobacter*? FEMS Microbiol Lett 2005; 243(2): 425-429. PMID: 15686845.
 14. Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Sleator R. *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. Virulence 2012; 3(3): 243-250. PMID: 22546906.
 15. Pacheco T, Bustos RH, González D, Garzón V, García JC, Ramírez D. An Approach to Measuring Colistin Plasma Levels Regarding the Treatment of Multidrug-Resistant Bacterial Infection. Antibiotics 2019; 8(3): 100.
 16. Fallah F, Noori M, Hashemi A, Goudarzi H, Karimi A, Erfanimesh S, et al. Prevalence of bla NDM, bla PER, bla VEB, bla IMP, and bla VIM Genes among *Acinetobacter baumannii* Isolated from Two Hospitals of Tehran, Iran. Scientifica (Cairo) 2014; 2014: 245162. PMID: 25133013.
 17. D'Souza R, Pinto NA, Le Phuong N, Higgins PG, Vu TN, Byun JH, et al. Phenotypic and genotypic characterization of *Acinetobacter* spp. panel strains: a cornerstone to facilitate antimicrobial development. Front Microbiol 2019; 10: 1-13.
 18. Soltani J, Poorabbas B, Miri N, Mardaneh J. Health care associated infections, antibiotic resistance and clinical outcome: a surveillance study from Sanandaj, Iran. World J Clin Case 2016; 4(3): 63-70. PMID: 26989670.
 19. Antunes LC, Visca P, Towner KJ. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. Pathog Dis 2014; 71(3): 292-301.
 20. Kiani S, Momtaz H, Serajian A, Tajbakhsh E. Detection of integrons in *acinetobacter baumannii* strains isolated from the nosocomial infections of Ahvaz City and their relation with the resistance pattern. IJMLR 2016; 3(1): 50-53.
 21. Hashemizadeh Z, Bazargani A, Emami A, Rahimi MJ. *Acinetobacter* antibiotic resistance and frequency of ESBL-producing strain in ICU patient of Namazi Hospital(2008-2009). JQUMS 2010;14(2): 47-53 (Persian).
 22. Ahmadikiya F, Mosadegh A, Moradi M, Hossieni-Nave H. Antimicrobial Resistance Patterns and Frequency of Extended-Spectrum Beta-Lactamase Genes among *Acinetobacter Baumannii*. J Babol Univ Med Sci 2017; 19(7): 28-34 (Persian).
 23. Bagheri-Nesami M, Rezai MS, Ahangarkani F, Rafiei A, Nikkhah A, Eslami G, et al. Multidrug and co-resistance patterns of non-fermenting Gram-negative bacilli involved in ventilator-associated pneumonia carrying class 1 integron in the North of Iran. Germs 2017; 7(3): 123-131. PMID: 28932712.
 24. Rezai MS, Rafiei A, Ahangarkani F,

- Bagheri-Nesami M, Nikkhah A, et al. Emergence of Extensively Drug Resistant *Acinetobacter baumannii*-Encoding Integrons and Extended-Spectrum Beta-Lactamase Genes Isolated from Ventilator-Associated Pneumonia Patients. *Jundishapur J Microbiol* 2017; 10(7): e14377 (Persian).
25. Sarafan Sadeghi A, Ansari N, khademi F, Mir Nejad R, Zamanzad B. Drug Resistance Patterns and Genotyping of *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated from Patients Admitted to Shahrekord Teaching Hospitals Using REP-PCR. *J Ardabil Univ Med Sci* 2019; 19(1): 30-40 (Persian).
 26. Mwanamoonga L, Muleya W, Lukwesa Ch, Nalishuwa Mukubesa A, Yamba K, Mwenya D, et al. Drug-resistant *Acinetobacter* species isolated at the University Teaching Hospital, Lusaka, Zambia. *Scientific African* 2023; 20: e01661.
 27. Consuegra J, Gaffé J, Lenski RE, Hindré T, Barrick JE, Tenaillon O, et al. Insertion-sequence-mediated mutations both promote and constrain evolvability during a long-term experiment with bacteria. *Nat Commun* 2021; 12(1): 980. PMID: 33579917.
 28. Sheng Y, Wang H, Ou Y, Wu Y, Ding W, Tao M, et al. Insertion sequence transposition inactivates CRISPR-Cas immunity. *Nat Commun* 2023; 14(1): 4366.
 29. Villalon P, Valdezate S, Medina-Pascual MJ, Carrasco G, Vindel A, SaezNieto JA. Epidemiology of the *Acinetobacter*-derived cephalosporinase, carbapenem-hydrolysing oxacillinase and metallo-beta-lactamase genes, and of common insertion sequences, in epidemic clones of *Acinetobacter baumannii* from Spain. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68(3): 550-553. PMID: 23143900.
 30. Sohrabi N, Farajnia S, Akhi MT, Nahaei MR, Naghili B, Peymani A, et al. Prevalence of OXA-Type-lactamases among *Acinetobacter baumannii* isolates from Northwest of Iran. *Microb Drug Resist* 2012; 18(4): 385-389. PMID: 22352411.
 31. Bagheri Josheghani S, Moniri R, Firoozeh F, Sehat M, Dasteh Goli Y. Susceptibility Pattern and Distribution of Oxacillinases and bla PER-1 Genes among Multidrug Resistant *Acinetobacter baumannii* in a Teaching Hospital in Iran. *J Pathog* 2015; 2015: 957259. PMID: 26881082.
 32. Abouelfetouh A, Torky AS, Aboulmagd E. Phenotypic and genotypic characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from Egypt. *Antimicrob Resist Infect Contro* 2019; 185. PMID: 31832185.
 33. Muhsin SS, Bakir WA, Sabbah MA. Identification and sequencing of ISAba2 of *Acinetobacter baumannii* isolated from baghdad hospitals. *Mustansiriya Med J* 2022; 21(1): 29-36.