

جدا شده از *oxa23* شناسایی ژنوتیپ ایزوله های اسپینتوباکتر بومانی مقاوم به کارباپنم حامل ژن نمونه های بالینی در بیمارستان های منتخب شهر تهران. ۹۲-۱۳۹۱

معصومه دورقی*^۱، مرتضی کرمی زرنندی^۱، امیر علیرمضانی^۱، صدیقه قورچیان^۱، محمد رهبر^۲

۱- بخش میکروب شناسی، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۲- آزمایشگاه مرجع سلامت، تهران، ایران

*نشانی برای مکاتبه: بخش میکروب شناسی، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. mdouraghi@tums.ac.ir

پذیرش برای چاپ: شهریور نود و هشت

دریافت مقاله: تیر نود و هشت

چکیده

زمینه و هدف: زمان کوتاهی پس از معرفی و مصرف کارباپنم ها بویژه ایمی پنم، نخستین سویه اسپینتوباکتر بومانی مقاوم به ایمی پنم، پدیدار شد. مقاومت به ایمی پنم در این سویه را به حضور ژن *oxa23* به عنوان شایع ترین ژن کد کننده مقاومت به کارباپنم در اسپینتوباکتر بومانی نسبت دادند. با توجه به وفور ژن *oxa23* در ایزوله های بومی اسپینتوباکتر بومانی، شناسایی ژنوتیپ ایزوله های در حال گردش یا اندمیک در بیمارستان ها اهمیت بسزایی دارد. هدف از این مطالعه شناسایی ژنوتیپ ایزوله های اسپینتوباکتر بومانی مقاوم به کارباپنم حامل ژن *oxa23* جدا شده از نمونه های بالینی در بیمارستان های منتخب شهر تهران بود.

مواد و روش ها: پس از جمع آوری و شناسایی مولکولی ۹۲ ایزوله اسپینتوباکتر بومانی، آزمایش حساسیت آنتی بیوتیکی به روش دیسک دیفیوژن انجام شد. *Multiplex PCR* به منظور بررسی حضور ژن های *oxa23*، *oxa24* و *oxa58* انجام شد. الگوی ژنتیکی ایزوله ها به روش پالس فیلد ژل الکتروفورزیس (PFGE) و با استفاده از آنزیم *Apal* شناسایی شد.

یافته ها: از میان ۹۲ ایزوله، ۸۱ (۸۸٪) ایزوله دارای ژن *oxa23* بودند. در این مطالعه، ۷۲ پالسوتایپ (Pulsotype, PT) شناسایی شد که از این میان، ۶۱ پالسوتایپ دارای یک ایزوله بودند، در حالی که در هر یک از ۱۱ پالسوتایپ دیگر، دو ایزوله یا بیشتر کلاستر شدند.

نتیجه گیری: این مطالعه بر توزیع پلی کلونال ایزوله های اسپینتوباکتر بومانی مقاوم به کارباپنم حامل ژن *oxa23* در بیمارستان های منتخب دلالت دارد. برخی از ایزوله های حامل ژن *oxa23*، در برخی از بیمارستان های مورد مطالعه به مدت چندین ماه، قابل ردیابی بودند.

واژگان کلیدی: اسپینتوباکتر بومانی، مقاومت به کارباپنم، *oxa23* پالس فیلد ژل الکتروفورزیس

مقدمه

بروز مقاومت در اسپینتوباکتر بومانی شکل گرفت به طوری که این باکتری به عنوان یکی از مهم ترین پاتوژن های فرصت طلب بیمارستانی به ویژه در بخش مراقبت های ویژه (Intensive Care unit, ICU) مورد توجه قرار گرفت. این باکتری به دلیل مقاومت دارویی و ایجاد عفونت های

اسپینتوباکتر بومانی تا دهه ۱۹۷۰ در بالین و بیمارستان به عنوان عامل عفونت در بیماران اهمیتی نداشت و جداسازی این باکتری از بیمار، به نوعی تنها کلونیزاسیون با این باکتری تلقی می شد. همزمان با گسترش مصرف آنتی بیوتیک ها،

روش کار

در این مطالعه، ۹۲ ایزوله اسینتوباکتر بومانی از نمونه های بالینی از جمله خون، خلط، ترشه، زخم، ادرار، مایع مغزی-نخاعی و سایر مایعات بدن از بیماران در بیمارستان های منتخب شهر تهران شامل بیمارستان امام حسین(ع)، امام خمینی(ره)، دکتر شریعتی، میلاد و سوانح سوختگی شهید مطهری جمع آوری شد.

پس از کدگذاری ایزوله ها، کشت مجدد روی محیط های انتخابی و افتراقی انجام شد. شناسایی تک کلنی بر اساس خصوصیات ظاهری کلنی، آزمایش های افتراقی نظیر آزمایش اکسیداز، واکنش قلیایی/قلیایی در سطح و عمق محیط تریپل شوگر ایرون آگار، رشد در دمای ۴۴ درجه سلسیوس، مصرف دکستروز و گزیزولوز انجام شد. تعیین هویت مولکولی ایزوله ها به روش PCR با استفاده از پرایمرهای اختصاصی ژن *oxa51* شامل پرایمر فروروارد

(5'-TAATGCTTTGATCGGCCTTG3') و پرایمر ریورس (5'-TGGATGCACTTCATCTTGG') انجام شد (۱۵). در صورت مشاهده محصول PCR به اندازه ۳۵۳ جفت باز بر روی ژل آگاروز، هویت ایزوله ها تأیید می شد. هر ایزوله اسینتوباکتر بومانی تأیید شده به روش مولکولی (دارای ژن *oxa51*) کشت تازه ای روی محیط تریپتیک سوی آگار تهیه شد. از تک کلنی از کشت تازه هر ایزوله سوسپانسیون با کدورت برابر با استاندارد نیم مک فارلند (۱۰^۸ × ۱/۵ باکتری در میلی لیتر) در سرم فیزیولوژی تهیه شد. مقاومت آنتی بیوتیکی هر ایزوله روی محیط مولر هینتون آگار به روش دیسک دیفیوژن (Kirby-Bauer) به آنتی بیوتیک های زیر تعیین شد: ایمی پنم (۱۰ میکروگرم)، مروپنم (۱۰ میکروگرم)، دوری پنم (۱۰ میکروگرم)، پپراسیلین (۱۰۰ میکروگرم)، آمیکاسین (۳۰ میکروگرم)، جنتامایسین (۱۰ میکروگرم)، سفتازیدیم (۳۰ میکروگرم)، سفی پیم (۳۰ میکروگرم)، سفتریاکسون (۳۰ میکروگرم)، سیپروفلوکساسین (۵ میکروگرم)، لوفلوکساسین (۵ میکروگرم)، گاتی فلوکساسین (۵ میکروگرم)، مینوسایکلین (۳۰ میکروگرم)، تتراسایکلین (۳۰ میکروگرم)، داکسی سایکلین (۳۰ میکروگرم)، تایگی سایکلین (۱۵ میکروگرم)، کوتریموکسازول (۲۵ میکروگرم) و ریفامپین (۵ میکروگرم).

بیمارستانی در گروه (ESKAPE Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter species) قرار داده شده است (۱-۳).

کارباپنم ها از قبیل ایمی پنم، مروپنم و دوری پنم آنتی بیوتیک های انتخابی (داروهای خط آخر) درمان عفونت های ناشی از اسینتوباکتر بومانی محسوب می شوند ولی ظهور مقاومت به کارباپنم ها در اسینتوباکتر در بسیاری از کشورهای جهان استفاده از این گزینه درمانی مؤثر را محدود نموده است (۴). در حال حاضر، درمان عفونت های ناشی از اسینتوباکتر بومانی مقاوم به کارباپنم به یک چالش جدی در بیمارستان ها مبدل شده است و سازمان جهانی بهداشت اسینتوباکتر بومانی مقاوم به کارباپنم را در لیست باکتری های "گروه بحرانی" قرار داده است (۵). اگرچه اسینتوباکتر بومانی به طور ذاتی به برخی از آنتی بیوتیک ها مقاوم است، طی سه دهه اخیر، مقاومت اکتسابی در این باکتری نیز رخ داده است (۶). همزمان با مصرف کارباپنم ها بویژه ایمی پنم در سال ۱۹۸۵، نخستین سویه اسینتوباکتر بومانی مقاوم به ایمی پنم، پدیدار شد. مقاومت به ایمی پنم در این سویه را به حضور ژن *oxa23* نسبت دادند (۷). *oxa23* به همراه *oxa24* و *oxa58* جز بتالاکتامازهای گروه D هیدرولیز کننده کارباپنم ها است. از میان ژن های کدکننده مقاومت به کارباپنم، ژن *oxa23* شایع تر بوده و از طریق انتقال افقی کسب می شود. این ژن در سویه های اسینتوباکتر بومانی از سراسر جهان یافت شده است (۸-۱۰) و در کشور ما فراوانی *oxa23* از ۵۵/۷٪ تا ۱۰۰٪ گزارش شده است (۱۱-۱۴).

با توجه به وفور ژن *oxa23* در ایزوله های بومی اسینتوباکتر بومانی، شناسایی ژنوتیپ های در حال گردش یا اندمیک در بیمارستان ها و تعیین ارتباط کلونال این ایزوله ها به منظور کنترل عفونت بیمارستانی اهمیت بسزایی دارد. هدف از این مطالعه شناسایی ژنوتیپ ایزوله های اسینتوباکتر بومانی مقاوم به کارباپنم حامل ژن *oxa23* جدا شده از نمونه های بالینی در بیمارستان های منتخب شهر تهران بود.

بود و برای برش آنزیمی پلاگ آن، آنزیم XbaI (۴۰ یونیت) استفاده شد. پس از گذشت ۱۶ ساعت از افزودن آنزیم، الکتروفورز پلاگها در دستگاه Bio-CHEF-DR III (Rad, USA) با زمان سوئیچ اولیه و پایانی به ترتیب ۵ و ۲۰ ثانیه به مدت ۲۳ ساعت انجام شد. رنگ آمیزی ژل با اتیدیوم بروماید انجام شد و از باندهای حاصل تصویر تهیه شد (۱۸). باند ها و الگوهای حاصل با استفاده از نرم افزار GelCompar II آنالیز شدند. سپس ضریب شباهت Dice Unweighted Pair Group Method (UPGMA) (using Arithmetic Averages) انتخاب شد و دندروگرام توسط نرم افزار رسم شد.

یافته ها

تعداد ۹۲ ایزوله بالینی (یک ایزوله به ازای هر بیمار) از پنج بیمارستان مختلف در سطح شهر تهران (۲۴ ایزوله از بیمارستان H1، ۵ ایزوله از بیمارستان H2، ۱۵ ایزوله از بیمارستان H3، ۲۴ ایزوله از بیمارستان H4 و ۲۴ ایزوله از بیمارستان H5) از خرداد ماه سال ۱۳۹۱ تا خرداد ماه سال ۱۳۹۲ جمع آوری شد. تمام ایزوله ها از نظر واکنش های اکسیداز و نیترات منفی بودند. همه ایزوله ها در دمای ۴۴ درجه سلسیوس رشد داشتند، از نظر اکسیداسیون دکستروز مثبت بودند و دارای ژن oxa51 بودند.

با بررسی پراکندگی ایزوله ها بر حسب محل نمونه بالینی مشخص شد که بالاترین فراوانی مطلق، متعلق به ایزوله های حاصل از زخم (۳۱ ایزوله) بود، در حالی که ایزوله های حاصل از تراشه (۲۱ ایزوله)، لاواژ برونکوالوئولار (۹ ایزوله) و ادرار (۴ ایزوله) در درجه های بعدی فراوانی قرار گرفتند. فراوانی ایزوله ها از سایر نمونه ها از جمله خون، خلط، مایع مغزی-نخاعی و سایر مایعات بدن از ۱ تا ۳ متغیر بود.

تمام ۹۲ ایزوله مورد مطالعه به کارباینم ها شامل ایمی پنم، مروپنم و دوری پنم مقاوم بودند (جدول ۱). بیشترین میزان حساسیت ایزوله ها به مینوسایکلین (۵۳٪/۳) بود.

دیسک های آنتی بیوتیکی از شرکت MAST (United Kingdom) تهیه شد و تفسیر نتایج آزمایش حساسیت آنتی بیوتیکی پس از ۲۴ ساعت بر اساس معیارهای CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) انجام شد. به منظور کنترل کیفی روش انجام آزمایش حساسیت آنتی بیوتیکی سویه های Escherichia coli ATCC 25922 و Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853 مورد استفاده قرار گرفتند (۱۶).

از کلنی های خالص ایزوله ها با استفاده از روش فنل-کلروفرم، استخراج ژنوم انجام شد. حضور ژن های گروه D بتالاکتاماز شامل ژن های oxa23، oxa24 و oxa58 به روش Multiplex PCR انجام شد (۱۷). تکثیر ژن ها در حجم ۲۰ میکرولیتر شامل آب مقطر و غلظت نهایی ۱/۵ میلی مولار MgCl2، بافر ۱X، ۰/۲ میلی مولار dNTP، ۰/۲۵ میلی مولار پرایمر فوروارد، ۰/۲۵ میلی مولار پرایمر ریورس، ۰/۵ یونیت آنزیم Taq پلیمرز و ۱۰ نانوگرم DNA انجام شد. مشاهده محصول PCR پس از رنگ آمیزی ژل انجام شد.

برای انجام پالس فیلد ژل الکتروفورز (Pulsed-field Gel Electrophoresis) از هر ایزوله از اسینتوباکتر بومانی کشت تازه ای روی محیط تریپتیک سوی آگار تهیه شد. پس از تعیین OD (Optical density) مناسب برای ایزوله ها، برای تهیه پلاگ به میزان مساوی از سوسپانسیون حاوی باکتری و آگارز Low-melting با غلظت ۱/۶٪ مخلوط شد. هر پلاگ در ۱ میلی لیتر محلول شماره ۱ (حاوی بافر لیز ۱، لوریل سارکوزین، لیزوزیم) قرار داده شد. میکروتیوب های حاوی هر پلاگ در دمای ۵۵ درجه سلسیوس به مدت ۵ ساعت انکوبه شدند. سپس محلول شماره ۲ (حاوی بافر لیز شماره ۲، لوریل سارکوزین و پروتئیناز K [۲۰ میکرولیتر از غلظت ۵۰ میلی گرم در میلی لیتر]) به میکروتیوب ها افزوده شد. انکوباسیون در ۵۵ درجه سلسیوس به مدت ۱۶ تا ۲۰ ساعت انجام شد. سپس شستشوی پلاگها با 1XTE انجام شد. برای برش آنزیمی هر پلاگ از ApaI (۴۰ یونیت) استفاده شد. مارکر مورد استفاده سویه Salmonella enterica serotype Braenderup H9812

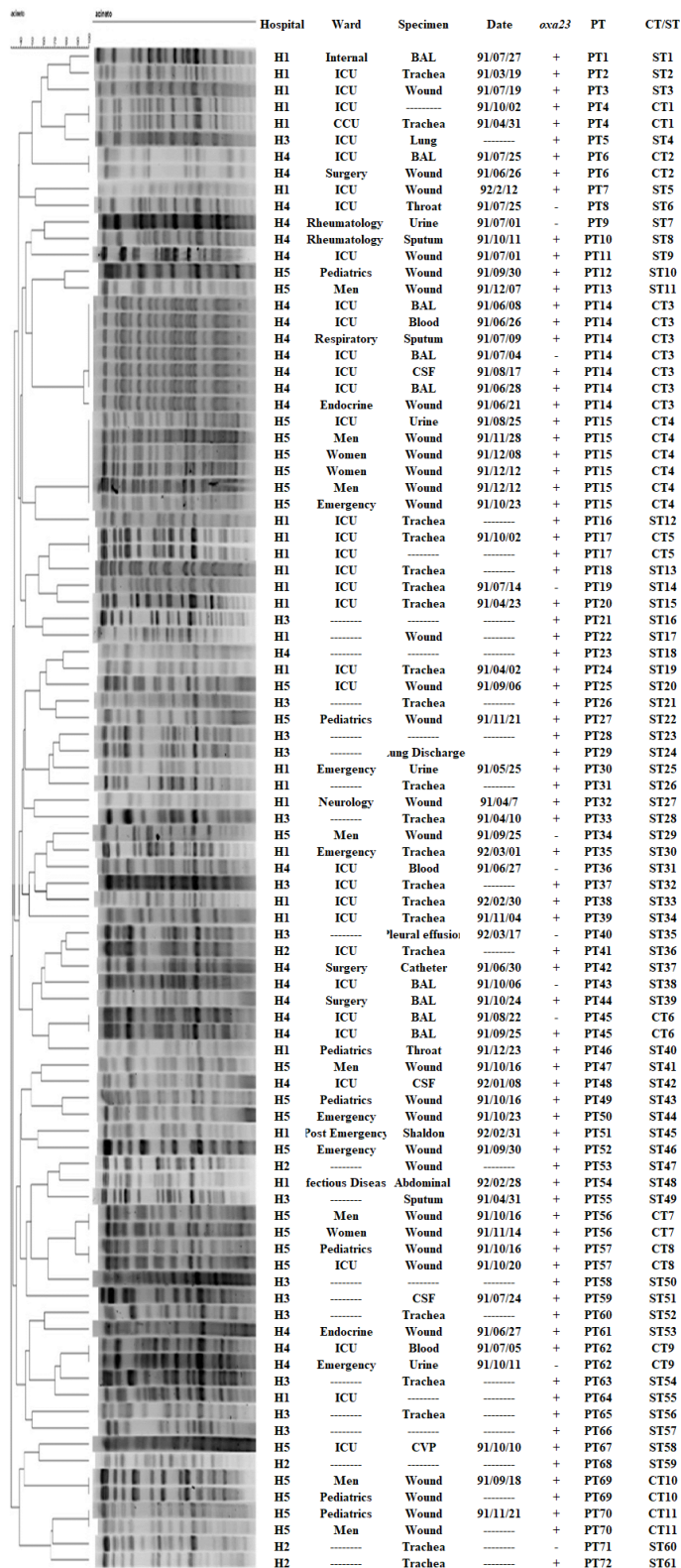
جدول ۱- توزیع ایزوله های اسینتوباکتر بومانی بر اساس حساسیت آنتی بیوتیکی با روش دیسک دیفیوژن. تهران. ۹۲-۱۳۹۱

حساس	حساسیت متوسط	مقاوم	آنتی بیوتیک
تعداد (درصد)			
(۰)۰	(۰)۰	(۱۰۰)۹۲	ایمی پنم
(۰)۰	(۰)۰	(۱۰۰)۹۲	مروپنم
(۰)۰	(۰)۰	(۱۰۰)۹۲	دوری پنم
(۰)۰	(۰)۰	(۱۰۰)۹۲	پیپراسیلین
(۵/۴)۵	(۷/۶)۷	(۸۷)۸۰	آمیکاسین
(۱۳)۱۲	(۱/۱)۱	(۸۵/۹)۷۹	جنتامایسین
(۰)۰	(۱/۱)۱	(۹۸/۹)۹۱	سفتازیدیم
(۱/۱)۱	(۲/۲)۲	(۹۶/۷)۸۹	سفی پیم
(۰)۰	(۰)۰	(۱۰۰)۹۲	سفتریاکسون
(۰)۰	(۲/۲)۲	(۹۷/۸)۹۰	سیپروفلوکساسین
(۲/۱)۲	(۳/۳)۳	(۹۴/۶)۸۷	لووفلوکساسین
(۳/۳)۳	(۵/۴)۵	(۹۱/۳)۸۴	گاتی فلوکساسین
(۵۳/۳)۴۹	(۳۵/۸)۳۳	(۱۰/۹)۱۰	مینوسایکلین
(۳/۲)۳	(۱۹/۶)۱۸	(۷۷/۲)۷۱	تتراسیکلین
(۳۵/۸)۳۳	(۱۸/۵)۱۷	(۴۵/۷)۴۲	داکسی-سایکلین
(۳۱/۵)۲۹	(۴۱/۳)۳۸	(۲۷/۲)۲۵	تایگی سایکلین
(۱/۱)۱	(۰)۰	(۹۸/۹)۹۱	کوتریموکسازول
(۰)۰	(۰)۰	(۱۰۰)۹۲	ریفامپین

که ۷ ایزوله در (CT3) PT14 و ۶ ایزوله در (CT4) PT15 کلاستر شدند و سایر CT ها حاوی دو ایزوله بودند. ۷ ایزوله ای که در (CT3) PT14 کلاستر شدند، همگی از بیمارستان H4، طی شهریور ماه تا آبان ۱۳۹۱ جدا شده بودند که ۵ ایزوله از ICU و دو ایزوله دیگر از بخش بیماریهای تنفسی و بخش غدد جدا شده بودند. علاوه بر (CT3) PT14، CT های دیگر شامل (CT2) PT6، (CT6) PT45 و (CT6) PT62 و (CT9) در بیمارستان H4 در زمان مطالعه یافت شدند. ۶ ایزوله ای که در (CT4) PT15 کلاستر شدند، همگی از بیمارستان H5 طی آبان تا اسفند ۱۳۹۱ از بیماران بخش های مختلف جدا شده بودند. در بیمارستان CT، H5 های دیگری شامل (CT7) PT56، (CT8) PT57، (CT8) PT69، (CT10) و (CT11) PT70 نیز یافت شدند و بدین ترتیب در مجموع ۵، CT مختلف طی زمان مطالعه در این بیمارستان مشاهده شد. در بیمارستان H1، دو CT شامل (CT1) PT4 و (CT5) PT17 یافت شدند.

از میان ۹۲ ایزوله، ۸۱ (۸۸٪) ایزوله دارای ژن oxa23 بودند، در حالی که ژن oxa24 و oxa58 به ترتیب در ۲۴ (۲۶٪/۱) و ۲ (۲٪/۲) ایزوله یافت شد. از میان ۱۱ ایزوله فاقد ژن oxa23، ۷ ایزوله از بیماران مراجعه کننده به بیمارستان H4، ۱ ایزوله از H1، ۱ ایزوله از H2، ۱ ایزوله از H3 و ۱ ایزوله از H5 بدست آمد.

با در نظر گرفتن تعداد و الگوی باندهای حاصل از برش ژنوم با آنزیم ApaI، ایزوله های اسینتوباکتر بومانی دارای حداقل ۹۵ درصد شباهت، در یک کلاستر قرار گرفتند. در میان ۹۲ ایزوله مورد بررسی، ۷۲ پالسوتایپ (Pulsotype, PT) شناسایی شد که PT1 تا PT72 نامگذاری شدند (شکل ۱). از میان ۷۲ پالسوتایپ مختلف، ۶۱ پالسوتایپ حاوی یک ایزوله بودند و به عنوان Singleton یا Single Type (ST) در نظر گرفته شدند، در حالی که در هر یک از ۱۱ پالسوتایپ دیگر، دو ایزوله یا بیشتر کلاستر شدند و بدین ترتیب این پالسوتایپ ها به عنوان Common Type (CT) در نظر گرفته شدند که عبارتند از: PT4 یا CT1، PT6 یا CT2، PT14 یا CT3، PT15 یا CT4، PT17 یا CT5، PT45 یا CT6، PT56 یا CT7، PT57 یا CT8، PT62 یا CT9، PT69 یا CT10 و PT70 یا CT11. قابل ذکر است



شکل ۱. دندروگرام رسم شده توسط نرم افزار GelCompar II که نشان دهنده میزان قرابت ژنتیکی ایزوله های اسینتوباکتر بومانی مقاوم به کاربپنم جدا شده از نمونه های بالینی بیمارستان های منتخب شهر تهران است. PT معرف پالسوتاایپ (Pulsotype)، CT معرف Common Type و ST معرف Single Type است.

بحث

سه ماه متوالی در ICU گردش داشتند. نکته قابل ذکر این است که یکی از ایزوله های اسینتوباکتر بومانی مقاوم به کاربایتم جدا شده از ICU و متعلق به CT3، فاقد oxa23 بود. علاوه بر این، CT6 و CT9 نیز دارای یک ایزوله حامل ژن oxa23 و یک ایزوله فاقد ژن oxa23 بودند؛ بدین معنی که در CT های ذکر شده، ایزوله هایی با شباهت ژنتیکی ۱۰۰٪، از نظر حضور oxa23 تفاوت داشتند که این یافته احتمالاً دال بر اکتسابی بودن oxa23 و حضور آن بر روی اجزا دیگری از جمله پلاسمید باشد که اثبات این موضوع نیازمند مطالعه و تجزیه تحلیل عمیق تری می باشد.

مطالعه حاضر با برخی مطالعات پیشین که در بیمارستان های شهر تهران انجام شده بود، مقایسه شد. مطالعه کنونی و مطالعات پیشین انجام شده در خصوص تعیین ژنوتیپ ایزوله های اسینتوباکتر بومانی در حال گردش در بیمارستان های شهر نشان دادند که ایزوله ها به پالسوتایپ های مختلفی متعلق بودند. با این حال، تفاوت هایی بین این مطالعه و مطالعات پیشین وجود داشت: طاهری کلانی و همکارانش، ۱۰ پالسوتایپ مختلف در میان ۸۰ ایزوله جمع آوری شده طی سال ۲۰۰۶ تا ۲۰۰۷ از ۶ بیمارستان شهر تهران یافتند ولی فراوانی oxa23 در میان ایزوله های مورد بررسی ۲۵٪ گزارش شده بود (۲۰) که این رقم تفاوت قابل ملاحظه ایی با مطالعه کنونی دارد. این تفاوت احتمالاً به دوره زمانی مطالعه، جمعیت متفاوت یا پایینتر بودن میزان مقاومت به کاربایتم ها (۵۲٪/۵) (۲۰) در مقایسه با مطالعه فعلی مرتبط باشد. مطالعه شاهچراغی و همکارانش نشان داد که اکثر ایزوله های مقاوم به ایمی پنم حاصل از ۷ بیمارستان طی سال های ۲۰۰۹ تا ۲۰۱۰، حامل ژن oxa23 (۸۴٪) بودند و تعیین ژنوتیپ ۲۶ ایزوله از ایزوله های حامل oxa23، دال بر تنوع الگوها بود (۲۱). مطالعه شاهچراغی و همکارانش، از نظر تنوع الگوها در بیمارستان و وجود CT و ST های متعدد در میان ایزوله های حامل oxa23 مشابه مطالعه کنونی بود. فراهانی و

این مطالعه نشان داد که ایزوله های اسینتوباکتر بومانی مقاوم به کاربایتم حامل ژن oxa23، در بیمارستان های مورد مطالعه شایع می باشند به طوری که بیش از ۷۰٪ ایزوله های هر بیمارستان به کاربایتم ها مقاوم بودند و در عین حال، دارای شایع ترین ژن کد کننده مقاومت به کاربایتم ها یعنی oxa23 بودند. اگرچه تمامی ۹۲ ایزوله از نظر فنوتیپی به کاربایتم ها از جمله ایمی پنم، مروپنم و دوری پنم مقاومت نشان دادند، ۱۱ ایزوله، فاقد ژن oxa23 بودند. به نظر می رسد در این ۱۱ ایزوله، احتمالاً مکانیسم های دیگری از جمله عملکرد پمپ های افلاکس یا سایر بتالاکتامازهای غیر از اگزا سیلینازهای مورد مطالعه، در بروز مقاومت نقش داشته باشند (۱۹). با توجه به اینکه اکتساب ژن oxa23 عمدتاً از طریق انتقال افقی از یک سویه به سویه رخ می دهد (۸)، احتمالاً در ایزوله های فاقد این ژن، پلاسمید یا ترانسپوزون دخیل در انتقال ژن، حضور ندارد. قابل ذکر است که در بیمارستان H4، ۳۰٪ ایزوله های بدست آمده در زمان مطالعه، فاقد ژن oxa23 بودند. مطالعه کنونی نشان داد که اسینتوباکتر بومانی مقاوم به کاربایتم حامل ژن oxa23، بر اساس میزان قرابت ژنتیکی در CT ها و ST های متعدد قرار گرفتند. از سوی دیگر، CT مشترک بین بیمارستان های مورد بررسی یافت نشد. تعدد پالسوتایپ ها در میان ایزوله های مورد بررسی، دال بر تنوع ژنومی ایزوله های اسینتوباکتر بومانی مقاوم به کاربایتم حامل ژن oxa23 در میان بیمارستان های مختلف می باشد؛ بدین معنی که انتقال بین بیمارستانی در دوره زمانی مطالعه وجود نداشت. با این حال، انتقال درون بیمارستانی از یک بخش به بخش دیگر یا بقاء ایزوله ها بصورت اندمیک در بیمارستان ها، در این مطالعه مشهود است به طوری که ایزوله های کلاستر شده در تمام CT ها به جز CT5 و CT6، متعلق به بیمارانی بود که در بخش های متفاوت یا در ماه های مختلف بستری بودند. CT3 حاوی بیشترین ایزوله در مقایسه با سایر CT ها بود و اکثر ایزوله های قرار گرفته در این کلاستر، از ICU بودند که طی

نتیجه گیری

این مطالعه بر توزیع پلی کلونال ایزوله های اسینتوباکتر بومانی مقاوم به کارباپنم حامل ژن oxa23 حاصل از بیمارستان های منتخب دلالت دارد. اگر چه برخی از ایزوله های حامل ژن oxa23، در بیمارستان H4 و H5 به مدت چندین ماه، قابل ردیابی بودند و احتمالاً منجر به طغیان شده اند، این نکته را باید بخاطر داشت که داشتن الگوی ژنومی منحصر بفرد و قرار گرفتن ایزوله های حامل ژن oxa23 در ST های مختلف می تواند دال بر وجود منشاهای متعدد برای این ایزوله ها باشد که این مساله نیاز به مطالعات دقیق و عمیق تری دارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران به شماره قرارداد ۲۹۰۰۷ می باشد.

تعارض منافع

تعارض منافع در بین نویسندگان مقاله وجود ندارد.

همکارانش، ۷ ژنوتیپ مختلف را در میان ایزوله های حاصل از بیماران مراجعه کننده به دو بیمارستان شهر تهران یافتند ولی حضور ژن oxa23 در ایزوله ها بررسی نشده بود (۲۲). مطالعه اکبری ده بالایی و همکارانش بر ۴۸ ایزوله حاصل از دو بیمارستان شهر تهران طی سال ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۲، نشان داد که ۱۱ کلون مختلف در این بیمارستان ها وجود داشت و فراوانی oxa23 را در میان ایزوله ها، ۶۴٪ گزارش نمودند ولی به توزیع کلونال ایزوله های حامل oxa23 اشاره نداشتند (۲۳)؛ در حالی که مطالعه دیگری توسط اکبری ده بالایی و همکارانش، به توزیع پلی کلونال ایزوله های حامل ژن oxa23 در میان بیماران بستری در ICU دو بیمارستان شهر تهران اشاره دارد (۲۴). اگر چه مطالعه اکبری ده بالایی و همکارانش از نظر فراوانی ژن oxa23 و توزیع پلی کلونال ایزوله ها مشابه مطالعه حاضر بود؛ یکی از تفاوت های این دو مطالعه این است که ایزوله های آن مطالعه همگی از بیماران ICU بود ولی ایزوله های این مطالعه از بخش های مختلف بیمارستان های مختلف جمع آوری شده بود.

REFERENCES

1. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev. 2008; 21(3):538-82.
2. Holt K, Kenyon JJ, Hamidian M, Schultz MB, Pickard DJ, Dougan G, Hall R. Five decades of genome evolution in the globally distributed, extensively antibiotic-resistant *Acinetobacter baumannii* global clone 1. Microb Genom. 2016;2(2):e000052.
3. Rice LB. Progress and challenges in implementing the research on ESKAPE pathogens. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010;31 Suppl 1:S7-10.
4. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:4943-60.
5. WHO. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Geneva: World Health Organization; 2017.
6. Wright MS, Iovleva A, Jacobs MR, Bonomo RA, Adams MD. Genome dynamics of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* during infection and treatment. Genome Med. 2016;8:26.

7. Paton R, Miles RS, Hood J, Amyes SG, Miles RS, Amyes SG. ARI 1: beta-lactamase-mediated imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. Int J Antimicrob Agents. 1993;2:81-7.
8. Evans BA, Amyes SG. OXA β -lactamases. Clin Microbiol Rev. 2014;27:241-63.
9. Nigro SJ, Hall RM. Structure and context of *Acinetobacter* transposons carrying the *oxa23* carbapenemase gene. J Antimicrob Chemother. 2016;71:1135-47.
10. Corvec S, Poirel L, Naas T, Drugeon H, Nordmann, P. Genetics and expression of the carbapenem-hydrolyzing oxacillinase gene *bla*_{OXA-23} in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51, 1530–33.
11. Peymani A, Higgins PG, Nahaei MR, Farajnia S, Seifert H. Characterization and clonal dissemination of OXA-23-producing *Acinetobacter baumannii* in Tabriz, northwest Iran. Int J Antimicrob Agents. 2012;39:526-8.
12. Sohrabi N, Farajnia S, Akhi MT, Nahaei MR, Naghili B, Peymani A, Amiri Z, Rezaee MA, Saeedi N. Prevalence of OXA-type β -lactamases among *Acinetobacter baumannii* isolates from Northwest of Iran. Microb Drug Resist. 2012;18:385-9.
13. Azimi L, Talebi M, Pourshafie MR, Owlia P, Rastegar Lari A. Characterization of carbapenemases in extensively drug resistance *Acinetobacter baumannii* in a burn care center in Iran. Int J Mol Cell Med. 2015;4:46-53.
14. Ostad Asadolah-Malayeri H, Hakemi-Vala M, Davari K. Role of *adrs* and *oxa23* genes among imipenem resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from two hospitals of Tehran, Iran. Iran J Pathol. 2016;11(4):345-53.
15. 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):2974-6.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute (2018). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-eighth Informational Supplement M100. Wayne, PA: CLSI.
17. Woodford N, Ellington MJ, Coelho JM, Turton JF, Ward ME, Brown S, Amyes SG, Livermore DM. Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacter* spp. Int J Antimicrob Agents. 2006;27(4):351-3.
18. Seifert H, Dolzani L, Bressan R, van der Reijden T, van Strijen B, Stefanik D, Heersma H, Dijkshoorn L. Standardization and interlaboratory reproducibility assessment of pulsed-field gel electrophoresis-generated fingerprints of *Acinetobacter baumannii*. J Clin Microbiol. 2005;43(9):4328-35.
19. Lee Y, Yum JH, Kim CK, Yong D, Jeon EH, Jeong SH, Ahn JY, Lee K. Role of OXA-23 and AdeABC efflux pump for acquiring carbapenem resistance in an *Acinetobacter baumannii* strain carrying the *bla*_{OXA-66} gene. Ann Clin Lab Sci. 2010;40(1):43-8.
20. Taherikalani M, Fatolahzadeh B, Emaneini M, Soroush S, Feizabadi MM. Distribution of different carbapenem resistant clones of *Acinetobacter baumannii* in Tehran hospitals. New Microbiol. 2009;32(3):265-71.
21. Shahcheraghi F, Abbasalipour M, Feizabadi M, Ebrahimipour G, Akbari N. Isolation and genetic characterization of metallo- β -lactamase and carbapenemase producing strains of *Acinetobacter baumannii* from patients at Tehran hospitals. Iran J Microbiol. 2011;3(2):68-74.
22. Farahani N, Mirnejad R, Ahmadi Z, Amirmozafari N, Masjedian F. Molecular typing of *Acinetobacter baumannii* clinical strains in Tehran by Pulsed-Field Gel Electrophoresis. J Fasa Uni Med Sci, 2012; 2 (4): 259-265.
23. Akbari Dehbalaei M, Najar-Peerayeh S, Taherikalani M, Behmanesh M. Clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from Tehran hospitals: Pulsed-Field Gel Electrophoresis characterization, clonal lineages, antibiotic susceptibility, and biofilm-forming ability. Jundishapur J Microbiol, 2017, 10 (7); e13790.

24. Akbari Dehbalaei M, Najar-Peerayeh S, Behmanesh M, Taherikalani M. Polyclonal Distribution of *bla*_{OXA-23} gene among *Acinetobacter baumannii* isolated from Intensive Care Unit patients in Tehran; pulsed-field gel electrophoresis analysis. Jundishapur J Microbiol, 11 (1): e58032.