الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی و فراوانی بتالاکتامازهای وسیع الطیف در سویه های اسینتوباکتر بومانی جدا شده از نمونه های بالینی به روش فنوتیپی

سمیه وفایی[1]، رضا میرنژاد[2*]، نور امیرمظفری[3] ، عباسعلی ایمانی فولادی[4]، فرامرز مسجدیان[5]

1.کارشناس ارشد میکروبیولوژی، گروه زیست شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران
2. باکتری شناس پزشکی، استادیار مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا...(عج)، تهران
3.میکروب شناس پزشکی، دانشیار گروه میکروب شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران
4.میکروب شناس پزشکی، دانشیار مرکز تحقیقات میکروبیولوژی کاربردی دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا...(عج)، تهران
5.دانشجو دکترای تخصصی باکتری شناسی پزشکی، گروه میکروب شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران

*** نشانی برای مکاتبه:** تهران، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی، تلفن و نمابر:88039883-021،
rmirnejad@yahoo.com

دریافت مقاله: فروردین نود و دو پذیرش برای چاپ: خرداد نود و دو

چکیده

سابقه و هدف: *این مطالعه به منظور تعیین مقاومت آنتی بیوتیکی اسینتوباکتر بومانی و فراوانی سویه های مولد بتالاکتاماز های وسیع الطیف در بیماران بستری شده در بخش های مراقبت ویژه بیمارستان های امام خمینی، میلاد و بقیه ا... به روش فنوتیپی انجام شد.*

روش کار: *این مطالعه در سه بیمارستان بزرگ شهر تهران بر روی 500 نمونه ی کلینیکی انجام شد. پس از شناسایی سویه های اسینتوباکتر بومانی با استفاده از روش کشت و بیوشیمیایی، تست حساسیت بر روی 130 ایزوله اسینتوباکتر به 11 آنتی بیوتیک مختلف با استفاده از روش انتشار دیسک (Disk diffusion) کربی بائر و بر اساس دستورالعمل CLSI انجام گردید و حداقل غلظت بازدارندگی برای سفی پیم و سفتازیدیم تعیین گردید و جهت شناسایی سویه های مولد ESBL روش فنوتیپی دیسک ترکیبی مورد استفاده قرار گرفت که در آن از دیسک های سفوتاکسیم و سفتازیدیم به تنهایی و در ترکیب با کلاوولانیک اسید استفاده گردید.*

یافته ها: *در این مطالعه 100 ایزوله اسینتوباکتر بومانی و 30 ایزوله اسینتوباکتر لوفی و دیگر گونه های اسینتوباکتر از بیماران جدا گشت. بیش ترین ایزوله از نمونه های خون بود. ایزوله های اسینتوباکتر بومانی به ترتیب بیش ترین مقاومت را به سفی پیم، سفتریاکسون، آمیکاسین، ایمی پنم، پیپراسیلین - تازوباکتام، مروپنم، جنتامیسین، توبرامایسین و تتراسایکلین از خود نشان دادند. آمپی سیلین- سولباکتام و پلی میکسین B موثرترین دارو بودند. مقاومت به چند دارو در این سویه ها حدود 70% بدست آمد. از مجموع ایزوله های مورد مطالعه حداقل غلظت بازدارنده نسبت به سفتازیدیم (در% 84 از نمونه ها) و نسبت به سفی پیم (در%91 از نمونه ها) برابر یا بیش از 128 میکرگرم بر میلی لیتر بود. برطبق نتایج آزمون دیسک ترکیبی نیز20% سویه ها مولد آنزیم بتالاکتاماز وسیع الطیف بودند.*

نتیجه گیری: *اسینتوباکتر بومانی مقاوم به چند دارو در ایران در حال گسترش می باشد و خطر مهمی برای بیماران بستری محسوب می گردد. هم چنین با توجه به اینکه در مطالعه حاضر تنها بیست درصد از ایزوله ها مولد ESBL بوده اند، لذا در این باکتری ها مکانیسم های دیگری غیر از بتالاکتامازهای وسیع الطیف مانند پمپ های ترشحی و تغییر در پورین ها سبب مقاومت می گردند، که شناسایی سریع و ردیابی این سویه ها نقش مهمی در جلوگیری از گسترش آنها دارد.*

واژگان کلیدی: ***اسینتوباکتر بومانی، بتالاکتامازهای وسیع الطیف، مقاومت دارویی، آنتی بیوگرام، دیسک ترکیبی***

مقدمه

اسینتوباکتر بومانی کوکوباسیل گرم منفی، اکسیداز منفی، هوازی اجباری، غیرتخمیری و غیر متحرک می باشد که به طور وسیعی در خاک و آب وجود دارد و از طرفی در محیط بیمارستان پراکنده بوده و مدت زمان زیادی در محیط زنده می ماند و به راحتی در میان بیماران منتقل می گردد(۲،۱) و به علت خاصیت کلینیکی قابل توجه این باکتری و توانائی آن در کسب مقاومت داروئی، آن را به عنوان یکی از میکروارگانیسم های تهدید کننده نسبت به درمان با داروهای ضد میکروبی در نظر می گیرند(3). اسینتوباکتر بومانی عامل عفونت های مختلف بیمارستانی نظیر باکتریمی، عفونت مجاری ادراری و مننژیت ثانویه می باشد، ولی نقش برجسته آن ایجاد پنومونی بیمارستانی به ویژه پنومونی ایجاد شده در دستگاه تنفسی فوقانی بیماران بستری شده در بخش های مراقبت ویژه است. مطالعات مختلفی مانند Bassetti و هم کارانش در سال 2008 نشان دادند که بیش از 80% از اسینتوباکتر های بومانی ایزوله شده از بیماران به بیشتر آنتی بیوتیک هائی که بر علیه این باکتری تجویز می گردند، مقاوم می باشند(4). هم چنین مطالعات Leung و هم کارانش در سال 2006 و Michalopoulos و هم کارانش در سال 2010 نیز موید این مطلب می باشد که سویه های مختلف اسینتوباکتر بومانی نسبت به اکثر آنتی بیوتیک هایی مصرفی، مقاوم شده اند (۶،۵).

یکی از داروهایی که در سراسر دنیا برای درمان عفونت های ناشی از این باکتری به کار می رود، داروهای خانواده بتالاکتام ها می باشند، اما باکتری با تولید آنزیم های بتالاکتاماز از طریق هیدرولیز هسته ی مرکزی در آنتی بیوتیک های بتالاکتام باعث غیرفعال شدن آنتی بیوتیک شده و مقاومت بروز می یابد(8-6). آنزیم های بتالاکتاماز در باکتری ها بسیار متنوع بوده و در پاسخ به فشار انتخابی آنتی بیوتیک، دائماً در حال موتاسیون و یا جای گزینی اسیدهای آمینه به ویژه در جایگاه فعال آنزیم هستند و باعث ظهور انواع جدیدی از بتالاکتامازهای وسیع الطیف می شوند(9). مطالعات El Salabi و هم کارانش در سال 2012 نشان دادند که آنزیم های بتالاکتامازهای وسیع الطیف در اسینتوباکتر بومانی مرتبط با پلاسمید وکروموزوم بوده و سویه های مقاوم قادر هستند مجموعه ای از ژن های کد کننده مقاومت نسبت به چند خانواده آنتی بیوتیکی، را هم زمان حمل کنند و حتی این مقاومت را به یک دیگر انتقال دهند. امروزه گسترش این گونه اسینتوباکتر بومانی های مقاوم، فقط محدود به بیمارستان های یک شهر نمی شود و در مقیاس ملی نیز مهم می باشند(10). لذا با توجه به اینکه داشتن اطلاعات در زمینه میزان شیوع این نوع آنزیم ها و الگوی آنتی بیوتیکی در کنترل، پیش گیری و درمان عفونت های ناشی از اسینتوباکتر بومانی حائز اهمیت هستند(۱،۲)، این مطالعه با هدف تعیین مقاومت آنتی بیوتیکی و فراوانی سویه های مولد بتالاکتامازهای وسیع الطیف در سویه های اسینتوباکتر بومانی جداشده از نمونه های بالینی به روش فنوتیپی انجام گردید.

روش کار

در این مطالعه توصیفی – مقطعی، 500 نمونه ی بالینی شامل ادرار، خون، زخم پوست، تراشه و جداشده از دستگاه تنفسی و نواحی دچار سوختگی شده از بیماران بستری در بیمارستان های امام خمینی(ره)، میلاد و بقیه ا... (عج) طی مدت 6 ماه (بهمن 1390 تا مرداد ماه 1391) تهیه و در محیط BHI به آزمایشگاه انتقال داده شدند. در آزمایشگاه هر نمونه روی محیط های بلاد، مک کانکی، BHI و نوترینت آگار کشت داده شد و به مدت 24 ساعت در 37 درجه سلسیوس انکوبه گردید. پس از 24 ساعت، با آزمایش مستقیم (رنگ آمیزی گرم) وجود کوکوباسیل های گرم منفی اسینتوباکتر به طریقه میکروسکوپی تائید شد. جهت تشخیص گونه های مختلف اسینتوباکتر تست های بیوشیمیائیIMViC ، اوره آز، TSI، OF، کاتالاز و اکسیداز و رشد در 37 و 42 درجه سانتی گراد انجام شد. سپس ایزوله ها در محیط نوترینت براث حاوی 50% گلیسرول در 80 - درجه سانتی گراد نگهدار ی شد(1).

جهت تعیین فنوتیپ مقاومت داروئی از روش دیسک دیفیوژن به روش کربی بائر طبق دستورالعمل CLSI استفاده گردید(11). به طور خلاصه ابتدا باکتری را در محیط مولرهینتون براث کشت داده و پس از یک ساعت انکوبه در 37 درجه سلسیوس، با استفاده از سوآپ استریل بر روی محیط مولر هینتون آگار پخش گردید. سپس دیسک های آنتی بیوتیک به فاصله استاندارد از همدیگر قرار داده شدند. بعد از 24 ساعت انکوباسیون در حرارت 37 درجه سلسیوس، قطر هاله عدم رشد برای هر آنتی‌بیوتیک اندازه گیری گردید و نتایج برای هر آنتی بیوتیک مطابق با دستورالعمل مربوطه به عنوان حساس، حدواسط و مقاوم ثبت شد. در این مطالعه 11 دیسک آنتی بیوتیکی مختلف از شرکت MAST (Mast Diagnostics, Mast group Ltd, Merseyside, UK) مورد استفاده قرار گرفت که شامل: سفی پیم(30 µg)، سفتریاکسون(30 µg)، آمیکاسین(30 µg)، ایمی پنم(10 µg)، پیپراسیلین – تازوباکتام (110 µg)، مروپنم(10 µg)، جنتامایسین (12 µg)، توبرامایسین(10 µg)، تتراسایکلین(30 µg)، آمپی سیلین - سولباکتام(µg 20) و پلی میکسین B(300µg) بود. جهت کنترل کیفی آزمایشات بالا از سویه ی استاندارد اشریشیا کلی ATCC 25922 به عنوان کنترل منفی و سویه استاندارد اسینتوباکتر بومانی ATCC 19606 به عنوان کنترل مثبت استفاده شد.

ایزوله های اسینتوباکتر بومانی که به سه یا بیش از سه رده آنتی بیوتیکی شامل کینولون ها (سیپروفلوکساسین)، سفالوسپورین های وسیع الطیف (سفتازیدیم و سفی پیم)، ترکیب بتالاکتام/مهارکننده بتالاکتاماز (آمپی سیلین/سولباکتام)، آمینوگلیکوزیدها (آمیکاسین و توبرامایسین)، و کارباپنم ها (ایمی پنم و مروپنم) مقاومت نشان دادند، به عنوان سویه های مقاوم به چند دارو (MDR) تعریف گردیدند.

مطابق با دستورالعمل CLSI به منظورتعیین حداقل غلظت آنتی بیوتیکی که مانع رشد باکتری می شود(11)، آزمون تعیین حداقل غلظت بازدارندگی دارو (MIC) برای آنتی بیوتیک های سفی پیم و سفتازیدیم به روش رقت سازی متوالی (serial dilution) انجام شد. هم چنین با توجه به این دستورالعمل جهت تعیین تولید آنزیم های بتالاکتاماز وسیع الطیف (ESBL) از روش غربال گری دیسک ترکیبی استفاده گردید. بدین صورت که بعد از کشت باکتری روی محیط مولر هینتون آگار، چهار دیسک سفتازیدیم، سفوتاکسیم، سفتازیدیم - کلاولانیک اسید و سفوتاکسیم - کلاولانیک اسید دیسک با فاصله 15 میلیمتر از یکدیگر روی آنها قرار داده شد. بعد از 24 ساعت انکوبه کردن پلیت ها در دمای 37 درجه سلسیوس، مشاهده افزایش بیش از 5 میلیمتر در قطر هاله هر کدام از آنتی بیوتیک های فوق در ترکیب با کلاولانیک اسید نسبت به آنتی بیوتیک تنها، میکرو ارگانیسم تولید کننده ی ESBL و در غیر این صورت میکرو ارگانیسم ESBL منفی در نظر گرفته شد.

داده های آماری با استفاده از نرم افزارSPSS13 و با کمک آزمون های آمار توصیفی تجزیه و تحلیل شد.

یافته ها

در این تحقیق از 130 نمونه اسینتوباکتر ایزوله شده از 500 نمونه بیماران بستری 100 نمونه (76/9%) به عنوان اسینتوباکتر بومانی تعیین هویت شدند و 22 نمونه (16/9%) اسینتوباکتر لوفی و 8 نمونه (6/2%) سایر گونه های اسینتوباکتر بود. چهل نمونه اسینتوباکتر بومانی از خون، 27 نمونه از تراشه، 12 نمونه از زخم، 8 نمونه از ادرار و 13 نمونه با منشاء مجهول جدا شد. چهل نمونه از بخش مراقبت های ویژه 30 نمونه از بخش عفونی، 20 نمونه از اورژانس و 10 نمونه از سایر بخش ها بود.

بیشترین مقاومت آنتی بیوتیکی در 100 ایزوله اسینتوباکتر بومانی به ترتیب مربوط به آنتی بیوتیک های: سفی پیم(100%)، سفتریاکسون(95%)، آمیکاسین(95%)، ایمی پنم(76%)، پیپراسیلین – تازوباکتام (70%)، مروپنم (69%)، جنتامایسین (63%)، توبرامایسین (56%)، تتراسایکلین (51%)، آمپی سیلین - سولباکتام (49%) و کمترین مقاومت مربوط به پلی میکسین B بود.

هفتاد درصد ایزوله های اسینتوباکتربومانی نسبت به 3 یا بیش از 3 آنتی بیوتیک مقاوم بودند. هیچ سویه ای از اسینتوباکتر بومانی مقاوم به همه آنتی بیوتیک ها ایزوله نشد. غلظت بازدارنده نسبت به سفتازیدیم در% 84 و نسبت به سفی پیم در %91 از نمونه ها برابر یا بیش از 128 میکرگرم بر میلی لیتر بود. بیست درصد از سویه ها مولد آنزیم بتالاکتاماز وسیع الطیف بودند.

بحث

اسینتوباکتر بومانی، پاتوژن فرصت طلب با قدرت بیماری زائی بالا و یکی از عوامل عفونت های بیمارستانی طی 30 سال گذشته می باشد. این باکتری به خصوص سویه های مقاوم به چند دارو و تولید کننده بتالاکتامازهای وسیع الطیف، عامل بیماری های عفونی جدی در بخش های مختلف بیمارستانی و در افراد بستری می باشد و درمان این چنین عفونت هائی به علت مقاومت گسترده شان نسبت به داروهای ضد میکروبی با مشکل مواجه است(۱،۲،۱۲). با توجه به اینکه فاکتورهای محیطی و الگوهای مختلف استفاده از عوامل ضد میکروبی در ایجاد و گسترش این سویه ها در نقاط مختلف دنیا نقش دارند، لذا این مطالعه با هدف تعیین مقاومت آنتی بیوتیکی و فراوانی سویه های مولد بتالاکتاماز های وسیع الطیف در سویه های اسینتوباکتر بومانی جدا شده از نمونه های بالینی به روش فنوتیپی انجام گردید.

در این تحقیق 76/9% از ایزوله ها اسینتوباکتر بومانی و 23/1% اسینتوباکتر لوفی و سایر اسینتوباکتر ها بودند که تقریبا مشابه مطالعه Constantiniu و هم کارانش در طی سالهای 2001 تا 2004 بود که گزارش نمودند از 24 ایزوله های کلینیکی جدا شده، 71% اسینتوباکتر بومانی و 29% اسینتوباکتر لوفی بودند(13) و هم چنین Rit و هم کارانش در سال 2012 نشان دادند که از میان 4180 ایزوله کلینیکی 74/02 % به عنوان اسینتوباکتر بومانی و ما بقی به عنوان اسینتوباکترلوفی و سایر گونه های اسینتوباکتر شناخته شدند(14).

نتایج نشان داد که سویه های اسینتوباکتر بومانی مقاومت بسیار بالایی نسبت به اکثر آنتی بیوتیک های مورد مطالعه و هم چنین MICبسیار بالایی نسبت به سفی پیم و سفتازیدیم دارند و تعداد سویه های MDR، 70 % به دست آمد اما در هیچ یک از نمونه ها مقاومت کامل آنتی بیوتیکی رویت نشد. در مطالعه حاضر بیش ترین میزان مقاومت آنتی بیوتیکی به سفی پیم و سفتریاکسون و آمیکاسین و کم ترین میزان مقاومت به پلی میکسین B و آمپی سیلین- سولباکتام دیده شد.

طبق مطالعه ای که در سال 2007 توسط خلت آبادی فراهانی و هم کارانش(15) برروی 60 گونه ی اسینتو باکتر انجام گرفت سویه ایزوله شده اسینتوباکتر بومانی به ترتیب بیش ترین مقاومت را به آمیکاسین، توبرامایسین و سفتازیدیم و کم ترین مقاومت را به ایمی پنم و آمپی سیلین-سولباکتام اختصاص دادندکه تا حدودی با این مطالعه هم خوانی دارد، اما میزان مقاومت در مطالعه آنها نسبت به توبرامایسین کم تر ولی نسبت به ایمی پنم بیش تر از این تحقیق بود که این می تواند ناشی از نحوه مطالعه و زمان اجرای تحقیق می باشد .

میزان مقاومت به مروپنم و ایمی پنم در بررسی هایی فیض آبادی و هم کارانش در سال 2008(16)، میرنژاد و هم کارانش در سال 2011(17)، Cisneros و هم کارانش در سال 2013(18)، Karlowsky و هم کارانش در سال 2003(19) و Basustaoglu و هم کارانش در سال 2001 بالای 40% گزارش گردید(20) که بر خلاف مطالعه Hujer در سال 2006 (21) بود که میزان مقاومت به این دو آنتی بیوتیک را فقط 20% اعلام نمود.

در این مطالعه همانند مطالعه Szejbach در سال 2013 میزان درصد مقاومت به ایمی پنم و مروپنم بالا گزارش گردید(22). عدم تطابق نتایج این بررسی با مطالعات ذکر شده می تواند به دلیل نوع نمونه های مورد بررسی و نوع دیسک آنتی بیوتیکی مصرفی و اجرای آنتی بیوگرام باشد. هم چنین می توان گفت که این اختلاف به این دلیل می تواند باشد که مصرف بی رویه این آنتی بیوتیک باعث پیدایش سویه های با مقاومت بالا در این بیمارستان ها شده است.

دراین مطالعه همانند مطالعات Wang و هم کارانش در سال 2003 (23) و Smolyakov و هم کارانش در سال 2003 (24) مشخص گردید که اغلب سویه ها به آمیکاسین، آمپی‌سیلین- سولباکتام، سفتازیدیم، سفی پیم، جنتامایسین، ایمی پنم، مروپنم، پیپراسیلین-تازوباکتام مقاوم و به پلی میکسین B حساس بودند.

در این مطالعه همانند بررسی Bayugo و هم کارانش در سال 2002 (25) و Joshi و هم کارانش در سال 2003 (26) نشان دادند که میزان مقاومت چندگانه ی آنتی بیوتیکی در حال افزایش می باشد و میزان مقاومت را 45% تا 75% گزارش نمودند که مطابق با مطالعه ما بود که 70% از ایزوله های اسینتوباکتر بومانی فنوتیپ MDR را نشان دادند

همانند مطالعه ای که در سال 2009 توسط فرشته شاهچراغی و هم کارانش(27) صورت گرفت که حداقل غلظت بازدارنده نسبت به سفتازیدیم در 79 (83/1%) ایزوله برابر یا بش از 64 میکرگرم بر میلی لیتر بود. در این مطالعه حداقل غلظت بازدارنده نسبت به سفتازیدیم در 84% و 91% از نمونه ها به ترتیب نسبت به سفتازیدیم و سفی پیم برابر یا بیش از 128 میکروگرم بر میلی لیتر بود. لازم بذکر است که در مطالعه شاهچراغی و هم کارانش حداقل غلظت بازدارنده نسبت به سفی پیم بررسی نشده بود. هم چنین نتایج بررسی میزان حداقل غلظت بازدارنده نسبت به سفتازیدیم در سویه های اسینتوباکتر بومانی در این مطالعه با نتایج مطالعات انجام گرفته در کشور کره و در کشور تایوان تقریبا هم خوانی داشت(۲۸،۲۹).

در این مطالعه20% سویه ها مولد آنزیم بتالاکتاماز وسیع الطیف بودندکه با مطالعه ای دیهم در دزفول در سال 1390و مطالعه شاهچراغی و هم کارانش در سال 1390در تهران و مطالعه Sinha و هم کارانش که در سال 2007 در هندوستان صورت گرفت(30)، هم خوانی دارد، در حالی که با مطالعه هاشمی زاده و هم کارانش که در سال 1387 در شیراز انجام داده اند، متفاوت می باشد(31).

نتیجه گیری

اسینتوباکتر بومانی مقاوم به چند دارو و تولید کننده بتالاکتاماز های وسیع الطیف در ایران در حال گسترش می باشد و خطر مهمی برای بیماران بستری محسوب می گردد. لذا شناسایی و ایزولاسیون بیماران ناقل باکتریهای مولد ESBL ، استفاده صحیح از آنتی بیوتیک ها به خصوص پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها، بهداشتی نمودن محیط اتاق های بستری بیماران و گزارش ماهانه سویه های مقاوم بیمارستانی به پزشکان نیز از سایر موارد مهم کنترل و ممانعت از انتشار سویه های مقاوم در بیمارستان ها می باشند. هم چنین با توجه به اینکه در مطالعه حاضر تنها بیست درصد از ایزوله ها مولد ESBL بوده اند، لذا در این باکتری ها مکانیسم های دیگری غیر از بتالاکتاماز های وسیع الطیف مانند پمپ های ترشحی و تغییر در پورین ها سبب مقاومت می گردند، که شناسایی سریع و ردیابی این سویه ها نقش مهمی در جلوگیری از گسترش آنها دارد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از پرسنل محترم آزمایشگاه مرکز تحقیقاتی بیولوژی مولکولی دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... (عج) و گروه میکروب شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران تشکر و قدردانی می گردد.

REFERENCES

1.Peleg AP, Seifert H, Paterson DL, Acinetobacter baumannii: Emergence of a Successful Pathogen. Clin Microbiol Rev. 2008; 21(3):538-82.

2.Gaynes R, Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli, Clin Infect Dis. 2005; 41:848–854.

3.Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of Acinetobacter baumannii in health care facilities, Clin Infect Dis. 2006; 42: 692–699.

4.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.

5.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; 129:102–109.

6.Michalopoulos A, Falagas ME. Treatment of Acinetobacter infections. Expert Opin Pharmacother. 2010;11(5):779-88.

7.Diomedi A. Acinetobacter baumannii pandrug-resistant: update in epidemiological and antimicrobial managing issues. Rev Chilena Infectol. 2005; 22(4):298-320.

8.El Salabi A, Walsh TR, Chouchani C. Extended spectrum β-lactamases, carbapenemases and mobile genetic elements responsible for antibiotics resistance in Gram-negative bacteria. Crit Rev Microbiol. 2012 ; 6. [Epub ahead of print]

9.Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(3):969-76.

10.Livermore DM, Woodford N. The beta-lactamase threat in Enterobacteriaceae, Pseudomonas and Acinetobacter. Trends Microbiol. 2006 ;14(9):413-20.

11.Clinical and Laboratory Standards Institute (2012) Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement. M100-S222012. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

12.Mostofi S, Mirnejad R, Masjedian F. Multi-drug resistance in Acinetobacter baumannii strains isolated from clinical specimens from three hospitals in Tehran-Iran. African Journal of Microbiology Research. 2011; 5(21): 3579-583.

13.Constantiniu S, Romaniuc A, Iancu, SL, et. al. Cultural and biochemical characteristics of Acinetobacter spp. Strains isolated from hospital units. The Journal of preventive medicine. 2004;12:35-42.

14.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.

15.Farahani Kheltabadi R, Moniri R, Shajari Gh ,et al. Antibiotic resistance patterns and the spread of antibiotic resistance genes in Acinetobacter species isolated from Kashan. Feyz, Kashan University of Medical Sciences & Health Services 2009;12(4): 60-6.

16.Feizabadi MM, Fathollahzadeh B, Taherikalani M, et al. Antimicrobial susceptibility patterns and distribution of bla_{OXA} genes among Acinetobacter spp. Isolated from patients at Tehran hospitals. Jpn J Infect Dis. 2008; 61(4):274-8.

17.Mirnejad R, Dehghani M,Masjedian F, Imani Fooladi A, Haghighat S. Antimicrobial Susceptibility Patterns and Distribution of bla kpc Genes among Acinetobacter baumannii Isolated from Patients at Tehran - Iran Hospitals. Journal of pure and applied microbiology . 2012;6(2):1-6.

18.Cisneros JM, Fernández-Cuenca F, Tomás-Carmona M, Caballero-Moyano F, Bou G, Martínez-Martínez L, et al.In vitro activity of 18 antimicrobial agents against clinical isolates of Acinetobacter spp.: multicenter national study GEIH-REIPI-Ab 2010. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31(1):4-9

19.Karlowsky JA, Draghi DC, Jones ME, Thornsberry C, Friedland IR, Sahm DF. Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii from hospitalized patients in the United States, 1998 to 2001. Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47(5):1681-8.

20.Basustaoglu AC, Kisa O, Sacilik SC, Ozyurt M, Yildiran ST. Epidemiological characterization of hospital-acquired Acinetobacter baumannii isolates from a 1500-bed teaching hospital by phenotypic and genotypic methods. J Hosp Infect. 2001 ;47(3):246-7.

21.Hujer KM, Hujer AM, Hulten EA, Bajaksouzian S, et. al. Analysis of antibiotic resistance genes in multidrug-resistant Acinetobacter sp. Isolates from military and civilian patients treated at the Walter Reed Army Medical Center. Antimicrobl Agents Chemother. 2006; 50(12): 4114–23

22.Szejbach A, Mikucka A, Bogiel T, Gospodarek E.Usefulness of phenotypic and genotypic methods for metallo-beta-lactamases detection in carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii strains. Med Sci Monit Basic Res. 2013 Jan 21;19:32-6.

23.Wang SH, Sheng WH, Chang YY, Wang LH, Lin HC, Chen ML,, et.al. Healthcare- associated outbreak due to pan-drug resistant Acinetobacter baumanii in a surgical intensive care unit. J Hospital Infection 2003; 53: 97-102.

24.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.

25.Bayug S, Zeana C, Sahni J, Della-Latta P, El-Sadr W, Larson E. Prevalence and antimicrobial patterns of Acinetobacter baumanii on hands and nares of hospital personnel and patients:the iceberg phenomena again. Heart Lung. 2002; 31(5): 382-90.

26.Joshi, S.G, Litake G.M, Niphadkar K.B,Ghole V.S. Multidrug resistant Acinetobacter baumannii isolates from a teaching hospital. J. Infect. Chemother. 2003; 9(2): 187-90.

27.Shahcheraghi F, Abbasalipour M, Feizabadi MM, Ebrahimipour GH, Akbari N. Isolation and genetic characterization of metallo-β-lactamase and carbapenamase producing strains of Acinetobacter baumannii from patients at Tehran hospitals. Iran Journal of Microbiology.2011;3(2):68-74.

28.Huang LY, Chen TL, Lu PL, Tsai CA, Cho WL, Chang FY,et. al. Dissemination of multidrug-resistant, class 1 integron-carrying Acinetobacter baumannii isolates in Taiwan. Clin Microbiol Infect. 2008 ;14(11):1010-9.

29.Yong D, Shin JH, Kim S, Lim Y, Yum JH, Lee K, High prevalence of PER-1 extended-spectrum beta-lactamase-producing Acinetobacter spp. in Korea. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47(5):1749-51.

30.Sinha M, Srinivasa H, Macaden R. Antibiotic resistance profile and Extended spectrum beta-lactamase production in Acinetobacter species Indian J Med Res.2007;126:63-67.

31.Hashemizadeh Z, zargani AB, Emami A, Rahimi MJ. Acinetobacter antibiotic resistance and frequency of ESBL-producing strains in ICU patients of Namazi Hospital (2008-2009). The Journal of Qazvin University of Medical Sciences & Health Services. 2010;14(2): 47-53.(In Persian).