

The prevalence of Integron 1, 2 and 3 classes in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Sari Hospitals

Najmeh Ardeshiri¹, Hossein Goudarzi², Mehdi Goudarzi², Zohreh Ghalavand², Masoud Dadashi², Mohtaram Nasrollahi^{1*}

1. Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

2. Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

(Received: 2017/02/13 Accept: 2017/08/9)

Abstract

Background: Actually *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) is the most common cause of nosocomial infection. Recent studies detected some classes of integrons in *A. baumannii* multi-Drug resistance (MDR) isolates. Integron classes introduced the most important pathway for the dissemination resistance genes and the emergence of MDRs species in *Acinetobacter*. The aims of the study were to determine the prevalence of integron genes in *A. baumannii* strains isolated from patients hospitalized in Sari hospitals in north of Iran.

Materials and Methods: A descriptive study was performed on 260 clinical samples from different parts of three hospitals in Sari, Mazandaran province, north of Iran, during 1993-94. These strains detected by biochemical methods and antibiotic test resistance based on disc agar diffusion (DAD) method according to CLSI guidelines. All of the *A. baumannii* positive samples were evaluated for the presence of class 1, 2, and 3 integron genes by PCR method.

Findings: A total of 104 isolates of *Acinetobacter baumannii* confirmed the incongruence of integron 1 and 2 was 63.5% and 53.8% respectively, and integron 3 was not found. 36.5% of the sample has both types of integron 1 and 2. According to the results of disc diffusion, the highest resistance to cefotaxime, ciprofloxacin and ampicillin sulbactam was 90%, and the greatest susceptibility to cloxacillin discs was evaluated.

Conclusion: It seems that the high prevalence of integrons and its significant relation with the resistance to most antibiotic classes is of concern.

Keywords: Integron, *Acinetobacter baumannii*

*Corresponding author: Mohtaram Nasrollahi
Email: Mnasrolahei@yahoo.ca

بررسی میزان فراوانی اینتگرون های کلاس ۱، ۲ و ۳ در سویه های اسینتوباکتر بومانی جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان های آموزشی و درمانی شهر ساری

نجمه اردشیری^۱، حسین گودرزی^۲، مهدی گودرزی^۲، زهره قلاوند^۲، مسعود داداشی^۲، محترم نصرالهی^{۱*}

۱. گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۲. گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۱۱/۲۵ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۶/۰۵/۱۸

چکیده:

سابقه و هدف: باکتری اسینتوباکتر بومانی، مهمترین گونه از نظر بالینی بوده که بیشترین درصد شیوع عفونت بیمارستانی را شامل می شود. کنترل این ارگانیسم بدلیل سرعت بالا در کسب مکانیسم های مقاومت علیه آنتی بیوتیک ها و زنده ماندن در بسیاری از محیط های غیراختصاصی واجد اهمیت می باشد. طی مطالعات اخیر، موفق ترین راه انتشار ژن های مقاومتی و پیدایش گونه هایی با مقاومت چند گانه (MDR) در اسینتوباکترها، برخی کلاس های اینتگرون معرفی شده است. لذا هدف از این مطالعه بررسی شیوع کلاس های اینتگرون اسینتوباکتر بومانی در بیمارستانهای شهر ساری می باشد.

مواد و روش بررسی: تحقیق به روش توصیفی روی تعداد ۲۶۰ نمونه بالینی از بخش های مختلف سه بیمارستان در شهر ساری، استان مازندران، ایران، طی سال ۹۴-۹۳ جمع آوری شد. پس از تعیین هویت سویه ها به روش فنوتیپی و بررسی حساسیت مقاومت آنتی بیوتیکی ایزوله ها به روش دیسک آگار دیفیوژن (DAD) و تایید قطعی ایزوله ها توسط ژن *OXA51*، شناسایی ژن های اینتگرون کلاس ۱، ۲ و ۳ به روش مولکولی انجام گردید.

یافته ها: در کل از ۱۰۴ ایزوله ی اسینتوباکتر بومانی تایید شده، فراوانی اینتگرون ۱ و ۲ به ترتیب ۶۳/۵ و ۵۳/۸ درصدی بوده و اینتگرون ۳ نیز یافت نشد. ۳۶/۵٪ نمونه دارای هر دو نوع اینتگرون ۱ و ۲ بوده است. با توجه به نتایج دیسک دیفیوژن، بالاترین مقاومت به سفوتاکسیم، سیپروفلوکساسین و آمپی سیلین سولباکتام ۹۰٪ و بیشترین حساسیت به دیسک کلستین ۹۷/۱ درصد ارزیابی شد.

نتیجه گیری: به نظر می رسد، شیوع بالای اینتگرون ها و ارتباط معنادار آن با مقاومت به اکثر کلاس های آنتی بیوتیکی جای نگرانی دارد.

واژگان کلیدی: اسینتوباکتر بومانی، اینتگرون، مقاومت آنتی بیوتیکی

* نویسنده مسئول: محترم نصرالهی

پست الکترونیک: Mnasrolahei@yahoo.ca

مقدمه:

اسینتوباکتر بومانی کوکوباسیل گرم منفی، فرصت طلب و هوازی می باشد که مهمترین گونه از نظر بالینی بوده و بیشترین درصد شیوع عفونت بیمارستانی را در میان باکتری های عامل عفونت بیمارستانی شامل می شود (۱). با این حال در مقایسه با سایر میکروارگانیسم های گرم منفی بیماری زا، مکانیسم ها و فاکتورهای ویروالاس آن کمتر شناخته شده است. طی بررسی های انجام شده، بیشترین میزان جداسازی اسینتوباکتر بومانی ازدستگاه تنفسی بیماران بستری می باشد. عفونت خون و زخم از عوامل مهم مرگ و میر ناشی از عفونت با این باکتری است (۲، ۳). بطور کلی با وجود این که تعداد بیماران بستری در بخش مراقبت های ویژه (ICU) کمتر از سایر بخش ها می باشد ولی میزان عفونت بیمارستانی باکتریایی در این بیماران چندین برابر سایر بخش های دیگر است (۴) و در بسیاری از این موارد، عفونت ناشی از اسینتوباکتر بومانی گزارش شده است. ژن های عامل ایجاد مقاومت میکروبی منجر به انتشار بی وقفه ی مقاومت در برابر آنتی بیوتیک های مورد استفاده در عفونت های میکروبی می گردد (۵). این ژن ها بر روی عناصر ژنتیکی متحرک مثل پلاسمید، ترانسپوزون ها و اینتگرون ها قرار داشته و به سادگی در میان باکتری ها انتشار می یابند (۶، ۷). اینتگرون ها عناصر ژنتیکی متحرکی هستند که با قرار گیری در پلاسمید ها، کروموزوم ها و ترانسپوزون ها، ژن های مقاومت را با انتقالی افقی درون کاست های ژنی جابجا می کنند و به عنوان موفق ترین راه انتشار میکروارگانیسم هایی با مقاومت چند گانه (Multi Drug Resistance) مطرح می باشد. به دلیل قابلیت جابجایی ژن های مقاومت توسط اینتگرون ها، شناسایی آنها ضروری می باشد (۸). از نظر ساختاری تمامی اینتگرون ها از سه جز اصلی شامل انتهای ۵' حفاظت شده و انتهای ۳' حفاظت شده و یک ناحیه مرکزی متغیر بی ۵' و ۳' تشکیل شده اند. ناحیه ۳' اینتگرون ها واجد سه ساختار متفاوت است که در کلاس های مختلف اینتگرون متفاوت می باشد. مطالعات بسیاری در خصوص بررسی فراوانی ژن های کلاس های مختلف اینتگرون در سال های اخیر انجام گرفته است. بر اساس تحقیقات انجام شده تا کنون بیش از ۹ کلاس از اینتگرون ها بر اساس تفاوت های موجود در ژن اینتگراز در باکتری های گرم منفی شناسایی شده است، اما تنها ۳ کلاس اصلی در ارتباط با ایزوله های کلینیکی مطرح می باشد که اینتگرون های کلاس ۱ (int1) و متعاقب آن اینتگرون کلاس ۲ (int2) به عنوان شایع ترین اینتگرون ها در میان گونه های اسینتو باکتر مطرح می باشند. منطبق بر یافته های تحقیقات مختلف می توان گفت، ژن های اینتگرون کلاس ۳ (int3) بسیار کمتر از اینتگرون های کلاس ۱ و ۲ در نمونه ها بیمارستانی یافت شده اند (۹). الگوی مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک های رایج در درمان عفونت های میکروبی در هر منطقه با منطقه دیگر متفاوت است. با توجه به روند روبه رشد افزایش شکست درمان و متعاقب آن افزایش مرگ و میر در بیماران مبتلا به عفونت های مرتبط با اسینتو باکتر بومانی، بخصوص بیماران بستری در بخش های سوختگی و ICU، تعیین این الگو برای مشخص

نمودن راهکار های مقابله با این شیوع اسینتو باکتر بومانی بخصوص در محیط بیمارستان و جلوگیری از کسب ژن های مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک های مورد استفاده ضروری به نظر می رسد. لذا هدف از این مطالعه بررسی شیوع اینتگرون های کلاس ۱، ۲ و ۳ در ایزوله های اسینتوباکتر بومانی جدا شده از بیماران بستری در سه بیمارستان آموزشی- درمانی شهر ساری در سال های ۹۳ و ۹۴ انجام گرفت.

مواد و روشها:

در این مطالعه توصیفی جهت بررسی اسینتو باکتر بومانی تعداد ۲۶۰ نمونه بالینی بطور تصادفی از بیماران بستری در بخش های مختلف بیمارستان- های امام خمینی، بوعلی و زارع ساری در سال ۱۳۹۳ تا ۱۳۹۴ جمع آوری گردید. نمونه ها شامل: خون، ادرار، خلط و زخم بوده و پس از انجام تست های مرسوم میکروب شناسی و بیوشیمیایی، نمونه هایی که از لحاظ حضور اسینتوباکتر بومانی مثبت تشخیص داده شدند، به روش مولکولی مورد بررسی قرار گرفتند. متعاقب آن جهت تایید ایزوله ها، استخراج DNA توسط کیت یکتا تجهیز آزما صورت گرفت و با استفاده از پرایمر های اختصاصی، تکثیر ژن blaOXA₅₁ انجام گردید. تعیین حساسیت مقاومت آنتی بیوتیکی براساس استانداردهای CLSI 2012 به روش انتشار دیسک دیفیوژن انجام شد (۱۰).

سویه (Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853) به عنوان کنترل مثبت در نظر گرفته شد. ارزیابی کیفیت DNA استخراج شده و تعیین خلوص آن به صورت نانوگرم در ماکرولیتر توسط دستگاه نانودراپ قرائت شد. شناسایی ژن های Int1 (integrase gene class1)، Int2، Int3 به روش PCR باحجم نهایی ۲۵ μl انجام گرفت (۱۱). پرایمرها توسط شرکت تکاپوزیست و با مقیاس ۵۰ نانومول (OD=4) تهیه گردید که در جدول شماره ۱ ذکر شده است (۳، ۱۲).

تکثیر اینتگرون های ۱، ۲، ۳ با دستگاه ترموسایکلر صورت گرفت. محصولات PCR با توجه به طول قطعه برای هر کدام از ژن های اینتگرون ۱، ۲، ۳ بر روی ژل آگارز ۱٪ و ۱/۵٪ مشاهده گردید.

در مطالعه حاضر ارتباط بین مقاومت آنتی بیوتیکی و اینتگرون ها با استفاده از نرم افزار SPSS و روش کای اسکور مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها:

این مطالعه با ۲۶۰ بیمار بستری در سه بیمارستان امام خمینی، بوعلی و زارع شهر ساری، ۱۴ بیمار (۵۶/۹٪) مذکر و ۱۱۲ بیمار (۴۳/۱٪) مونث بودند انجام گرفت. بیشترین ایزوله ها ۶۷/۸٪ از بخش ICU، ۱۱/۹٪ از بخش جراحی و ۲۰/۳٪ از سایر بخش ها تهیه شد. میزان حساسیت دارویی ایزوله های اسینتوباکتر بومانی با استفاده از روش دیسک دیفیوژن، نشان دهنده مقاومت بالای آنها به اکثر دیسک های آنتی بیوتیکی بود که بالاترین مقاومت مربوط به سفوتاکسیم، سپیروفلوکساسین و آمپی سیلین سولباکتام و بیشترین حساسیت به دیسک کلاستیین ارزیابی شد که در جدول شماره ۲ بیان شده است.

ژن شناسایی شده	سکانس ژن	طول قطعه
اینترگون ۱ (Int1)	F: CAG TGG ACA TAA GCC TGT TC	۱۶۰ pb
	R: CCC GAC GCA TAG ACT GTA	
اینترگون ۲ (Int2)	F: TTG CGA GTA TCC ATA ACC TG	۲۸۸bp
	R: TTA CCT GCA CTG GAT TAA GC	
	R: ACG GAT CTG CCA AAC CTG ACT	

های *اسیتوباکتر بومانی* مشاهده شد. بررسی ها نشان داد ایزوله هایی که دارای اینترگون کلاس ۱ و ۲ بودند همگی درصد بالایی از مقاومت نسبت به اکثر آنتی بیوتیک ها دارند. بطوری که به بعضی آنتی بیوتیک های وسیع الطیف از قبیل سفالوسپورین ها (مثل سفوتاکسیم و سفنازیدیم) تقریباً به صورت کامل مقاوم شده اند. و همچنین مقاومت ۹۰/۴ درصدی به ایمی پنم در این مطالعه که پیش از این به عنوان موثرترین دارو در برابر عفونت های ناشی از *اسیتوباکتر بومانی* بود دال بر پیدایش *اسیتوباکتر بومانی* مقاوم به ایمی پنم است. به همین علت مبارزه علیه این پاتوژن نیاز به شناسایی و توسعه روش های جدید درمانی دارد.

اپیدمی در حال پیشرفت باکتری های مقاوم به اکثریت آنتی بیوتیک ها، باعث شیوع غیر قابل کنترل عفونت های بیمارستانی باکتریال شده است (۱۴، ۱۵). باکتری هایی که با بررسی های انجام شده مشخص گردیده قادرند مکانیسم های مقاومت جدید را کسب کنند و الگوی مقاومتی خود را به سرعت انتقال دهند. تحقیقات نشان می دهد استفاده ی بی رویه و غیر اصولی از آنتی بیوتیک ها، یکی دیگر از دلایل شیوع روز افزون مقاومت در

کیفیت و خلوص DNA استخراج شده باتوجه به شکل ۱ بر روی ژل آگارز مشاهده شد و نیز غلظت آن با دستگاه نانو دراپ و جذب نوری آن در طول موج ۲۶۰/۲۸۰ تایید گردید.

پس از استخراج DNA/*اسیتوباکتر بومانی* ها توسط کیت تشخیص قطعی داده شدند (تصویر ۲) (۱۳). ژن های مقاومت دارویی اینترگون ۱، ۲، ۳ به روش مولکولی PCR و با استفاده از پرایمرهای اختصاصی مربوط به هر ژن مورد بررسی قرار گرفت که در طی آن ۶۶ نمونه دارای اینترگون ۱، ۵۶ نمونه دارای اینترگون ۲ و اینترگون ۳ در هیچ کدام از نمونه ها مشاهده نشد. در کل از ۱۰۴ ایزوله ی *اسیتوباکتر بومانی* ۳۸ نمونه دارای هر دو نوع اینترگون ۱ و ۲ بودند و ۲۰ نمونه دارای هیچ کدام از اینترگون های ۱ و ۲ نبودند (جدول ۴ و نمودار ۱). ایزوله های دارای اینترگون و فاقد اینترگون با نتایج حاصل از حساسیت آنتی بیوتیکی در جدول ۵ شماره با هم مقایسه گردید.

بحث:

تحقیق نشان دادکه شیوع بالایی از اینترگون کلاس ۱ و ۲ در میان ایزوله



شکل ۲ ژن *blaOXA₅₁*



شکل ۱ باند DNA استخراج شده *اسیتوباکتر بومانی* با الکتروفورز، (+C): سویه سودوموناس آئروژینوزا بعنوان کنترل.

جدول ۲. توزیع ایزوله های اسپیتوباکتر بومانی بر حسب حساسیت به تفکیک نوع آنتی بیوتیک.

آنتی بیوتیک	حساس	حد متوسط	مقاوم
	درصد٪ (فراوانی)	درصد٪ فراوانی	درصد٪ فراوانی
PC پیراسیلین	۲(۱/۹)	۲(۱/۹)	۱۰۰(۹۶/۲)
SAM آمپی سیلین سولباکتام	۲(۱/۹)	-	۱۰۲(۹۸/۱)
PTZ پیراسیلین تازوباکتام	۴(۳/۸)	۲(۱/۹)	۹۸(۹۴/۳)
CAZ سفنازیدیم	۳(۲/۹)	-	۱۰۱(۹۷/۱)
CPM سفیم	۱(۰/۹)	۴(۳/۹)	۹۹(۹۵/۱)
CTX سفوتاکسیم	-	-	۱۰۴(۱۰۰)
IMI ایمی پنم	۸(۷/۷)	۲(۱/۹)	۹۴(۹۰/۴)
SXT سولفامتوکسازول+تری متوپریم	۱۰(۹/۶)	-	۹۴(۹۰/۴)
GM جنتامایسین	۵۷(۵۴/۸)	۶(۵/۸)	۴۱(۳۹/۴)
AK آمیکاسین	۱۵(۱۴/۴)		۸۶(۸۲/۷)
TET تتراسیکلین	۱۲(۱۱/۵)	۶(۵/۸)	۸۶(۸۲/۷)
CIP سیپروفلوکساسین	۲(۱/۹)	۲	۱۰۲(۹۸/۱)
COT کوتریموکسازول	۵(۴/۸)	-	۹۹(۹۵/۲)
COL کلیستین	۱۰۱(۹۷/۱)	-	۳(۲/۹)

شده به واسطه این ارگانسیم، اغلب به واسطه طولانی شدن مدت بستری در بیمارستان باعث افزایش مرگ و میر در بیماران می شود (۱۰، ۱۹). مطالعات قبلی نشان می دهد که انواع کلاس های آنتی بیوتیکی همچون سولباکتام (آمپی سیلین)، کارباپنم ها (ایمی پنم و مروپنم)، آمیکاسین، تورامایسین، کلستین، پلی میکسین E, B، تترا سایکلین و مینوسایکلین به عنوان خط اول درمان برای عفونت های ناشی از اسپیتوباکتر بومانی مورد توجه بوده اند (۲۰). اما مطالعات در سال های اخیر نشان دهنده ی مقاومت شایع و در حال پیشرفت این باکتری نسبت به برخی از این آنتی بیوتیک ها می باشد. اینتگرون ها که به عنوان یکی از مهم ترین راه های انتشار ژن های مقاومت محسوب می شوند قادر به حمل و گسترش ژن ها در میکروارگانسیم ها هستند و با انتقال افقی سرعت انتشار ژن های مقاومتی را افزایش می دهند و همین امر موجب پیدایش مقاومت هم زمان به چندین آنتی بیوتیک در یک باکتری می شود (۱۱، ۲۱).

بین میکروارگانسیم ها می باشد که به عنوان یک معضل جهانی مطرح است (۱۶، ۱۷). مقایسه مطالعات انجام شده بیانگر این است که الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی در مناطق جغرافیایی مختلف حتی در یک کشور هم متفاوت می باشد. همین امر درمان و راه های پیشگیری مقابله با مکانسیم های مقاومت باکتریایی را با مشکل مواجه کرده است. در سال های اخیر، اسپیتوباکتر بومانی در بین پاتوژن های ایجاد کننده عفونت بیمارستانی بیشترین توجه را به خود کسب کرده است. یکی از دلایل این امر، توانایی بالای این باکتری در کسب مقاومت های آنتی بیوتیکی جدید و نیز انتقال مکانسیم های مقاومت در این میکروارگانسیم می باشد (۱۸). در میان باکتری هایی که توانایی مقاومت به چندین دارو (MDR) را دارند باز هم اسپیتوباکتر بومانی عامل مهمی به شمار می رود. بیماری های ایجاد

جدول ۳. درصد اینتگرون ها در ایزوله های اسیتوباکتر بومانی.

اینتگرون ها	تعداد (درصد)	
	مثبت	منفی
اینتگرون ۱	۶۶(۶۳/۴)	۳۸(۳۶/۵)
اینتگرون ۲	۵۶(۵۳/۸)	۴۸(۴۴/۲)
اینتگرون ۳	۰	۰
اینتگرون ۱ و ۲	۳۸(۳۶/۵)	۲۰(۱۹/۲)
کل ایزوله های اسیتوباکتر بومانی	۱۰۴	۱۰۰

اینتگرون کلاس ۱ با اختلاف زیادی نسبت به کلاس ۲، از فراوانی اینتگرون کلاس ۱ در مطالعه‌ی ما نیز بالاتر می باشد و در کلاس ۲ کاملاً برعکس است (۲۴).

در مطالعه مشابه دیگر که در ۲۰۱۴ همدان توسط علیخانی و همکارانش صورت گرفت بالاترین مقاومت نسبت به انتی بیوتیک سفنازیدیم (۹۸٪) و بیشترین ترین حساسیت مربوط به انتی بیوتیک کلیستین سولفات (۹۹٪) و ترا سایکلین (۸۸٪) گزارش شده است. که بیشترین حساسیت و بالاترین مقاومت در مطالعه ما نیز به همین انتی بیوتیک ها اختصاص دارد. از نظر فراوانی اینتگرون ها، اینتگرون های کلاس ۱ و ۲ به ترتیب برابر ۹۰٪ و ۳۹٪ در میان سوبه های ایزوله شده در همدان و در ساری ۶۳/۴ و ۵۳/۸ بود و کلاس ۳ در هر دو مطالعه از ایزوله ها یافت نشد (۲۵).

اما در پژوهش دیگر در تهران میرزاد و همکارانش در سال ۲۰۱۳ ۲٪ از سوبه های اسیتوباکتر بومانی ۴۲٪ دارای اینتگرون کلاس ۱ و ۸۲٪ دارای اینتگرون کلاس ۲ بودند. در این مطالعه برخلاف سایر مطالعات فراوانی اینتگرون کلاس ۲ بیش تر است (۲۶).

بر اساس مقایسه مطالعات فوق، تفاوت منطقه جغرافیایی در شیوع اینتگرون ها حتی در یک کشور مشهود است (۲۶). بررسی آماری بین وجود اینتگرون ها و مقاومت دارویی نشان می دهد که اینتگرون ها در شیوع و انتشار مقاومت دارویی در بین ایزوله های اسیتوباکتر بومانی نقش بسزایی ایفا می کنند و این مقاومت در بین کلاس های اینتگرون به نظر متفاوت می رسد. بطوری که در مطالعه حاضر درصد مقاومت انتی بوتیک ها در ایزوله های دارای اینتگرون کلاس ۲ بیشتر از مقاومت به همان انتی بیوتیک ها در ایزوله های دارای کلاس ۱ بوده است.

با توجه به بررسی تمامی مطالعات داخلی، در شهرها و مناطق جغرافیایی مختلف کشورمان، نتیجه حاکی از آن است که درصد مقاومت انتی بیوتیکی اگرچه متفاوت می باشد ولی رو به پیشرفت است. این در حالی است که با بررسی تحقیقات انجام شده، در سایر کشورها روند پیشرفت کند تر به نظر میرسد (۲۷).

نتایج حاصل از این مطالعه در مقایسه با سایر مطالعات اخیر حضور بالایی از اینتگرون ها و مقاومت بالا به اکثر انتی بیوتیک ها در سوبه های اسیتوباکتر بومانی دارای اینتگرون را نشان می دهد.

مطالعه ای مشابه در سال ۲۰۱۶ که توسط نوربخش و همکارانش در شهرکرد انجام شد بیشترین مقاومت انتی بیوتیکی ایزوله ها نسبت به سیپروفلوکساسین (۹۵/۴ درصد)، سفنازیدیم (۹۱/۳ درصد)، سفپیم (۸۹ درصد) و ترا سایکلین (۸۹/۵ درصد) و نیز کمترین میزان مقاومت نسبت به انتی بیوتیک های کلرامفنیکل (۳/۷ درصد) و نیتروفورانئوئین (۲/۹ درصد) گزارش شد که در مقایسه با مطالعه حاضر، درصد بیشتر مقاومت به انتی بیوتیک های مشابه مشاهده شد. فراوانی اینتگرون ها در شهرکرد بدین صورت بود که کلاس ۱ در تمام ۱۰۰ ایزوله، اینتگرون کلاس ۲ در ۴۴ درصد از ایزوله ها و اینتگرون کلاس ۳ تنها در ۳ درصد از ایزوله وجود داشت و در مقایسه با درصد فراوانی ایزوله های ما از نظر اینتگرون کلاس ۳۶/۶۱ درصد بالاتر بوده و در کلاس ۲ اینتگرون، با اختلاف ۹/۸ درصد ایزوله های ما فراوانی بیشتر را نشان می دهد و با توجه به اینکه در بیشتر مطالعات، فراوانی اینتگرون کلاس ۳ صفر درصد است، مشاهده ی ۳ درصدی اینتگرون کلاس ۳ در شهر کازئ اهمیت می باشد (۲۲).

در مطالعه شکیبایی و همکارانش که در سال ۲۰۱۶ کرمان انجام شده، با درصد کمی اختلاف مشابه با مطالعه ی ما ایزوله های اسیتوباکتر بومانی به اکثر دیسک های انتی بیوتیک مقاوم بوده و حساس ترین انتی بیوتیک با (۹۷/۱ درصد) در نتایج ما و (۹۰ درصد) حساسیت در کرمان، کلستین شناخته شد. فراوانی اینتگرون کلاس ۱ در ایزوله های اسیتوباکتر بومانی کرمان ۴۰٪ و کلاس ۲، ۲۳٪ و کلاس ۳، ۰/۳٪ بوده است. که نشان میدهد فراوانی اینتگرونی در مطالعه ی حاضر بیشتر بوده و در هر دو مطالعه مقاومت انتی بیوتیکی در ایزوله های دارای اینتگرون بیشتر مشاهده شده است (۲۳).

در تهران در سال ۲۰۱۶ توسط گودرزی و همکارانش، درصد فراوانی اینتگرون کلاس ۱ و ۲ را (۷۴/۱٪) و (۱۲/۵٪) اعلام شده است که فراوانی

جدول ۴. توزیع نمونه های ایزوله های دارای اینتگرون ۱ و آنها بر اساس حساسیت به تفکیک نوع آنتی بیوتیک.

آنتی بیوتیک	ایزوله های دارای اینتگرون ۱			ایزوله های فاقد اینتگرون ۱		
	N=66			N=38		
	مقاوم (درصد) تعداد	متوسط (درصد) تعداد	حساس (درصد) تعداد	مقاوم (درصد) تعداد	متوسط (درصد) تعداد	حساس (درصد) تعداد
پیپراسیلین PC	۶۵(۹۵/۲)	۲(۲/۹)	۱(۱/۶)	۳۵(۹۲/۲)	۲(۵/۲)	۱(۲/۶)
آمپی سیلین سولباکتام SAM	۶۷(۹۸/۵)	۱(۱/۵)	۰(۰)	۳۷(۹۷/۴)	۱(۲/۶)	۰(۰)
پیپراسیلین تازوباکتام PTZ	۶۴(۹۴/۱)	۱(۱/۵)	۳(۴/۴)	۳۲(۸۴/۳)	۲(۵/۲)	۴(۱۰/۵)
سفتازیدیم CAZ	۶۶(۹۷)	۰(۰)	۲(۳)	۳۱(۸۱/۶)	۴(۱۰/۵)	۳(۷/۹)
سفپیم CPM	۶۵(۹۶)	۳(۴)	۰(۰)	۲۹(۷۶/۳)	۶(۱۵/۸)	۳(۷/۹)
سفتوآکسیم CTX	۶۸(۱۰۰)	۰(۰)	۰(۰)	۳۵(۹۲/۲)	۱(۲/۶)	۲(۵/۲)
ایمی پنم AMI	۶۱(۷۹/۸)	۶(۸/۸)	۱(۱/۵)	۳۰(۹۷)	۳(۷/۹)	۵(۱۳/۱)
سولفامتوکسازول	۶۱(۸۹/۷)	۷(۱۰/۳)	۰(۰)	۴(۱۰/۵)	۰(۰)	۳۴(۸۹/۵)
SXT تری متوپریم +	۲۶(۳۸/۲)	۲(۳)	۴۰(۵۸/۸)	۰(۰)	۲(۵/۲)	۳۶(۹۴/۸)
جنتامایسین GM	۵۵(۸۸/۲)	۲(۳)	۱۱(۱۶/۳)	۳۸(۱۰۰)	۰(۰)	۰(۰)
آمیکاسین AK	۵۴(۷۹/۴)	۶(۸/۸)	۸(۱۱/۸)	۱(۲/۶)	۱(۰)	۳۶(۹۴/۸)
تتراسیکلین TET	۶۵(۹۶)	۱(۱/۱)	۲(۲/۹)	۲۹(۷۶/۳)	۳(۷/۹)	۶(۱۵/۸)
کوتریموکسازول COT	۲(۳)	۰(۰)	۶۶(۹۷)	۰(۰)	۰(۰)	۳۸(۱۰۰)
کلیستین COL	۶۵(۹۵/۲)	۲(۲/۹)	۱(۱/۶)	۳۵(۹۲/۲)	۲(۵/۲)	۱(۲/۶)

مطالعات اخیر بیانگر پیشرفت بی وقفه این مکانیسم مقاومت می باشد، یافتن راه کارهای پیشگیری ضروری است. شاید یکی از راه کارهای اساسی که می تواند نقش بسزایی در جلوگیری از شیوع و یا ابتلا به عفونت بیمارستانی داشته باشد، از بین بردن و کنترل ریسک فاکتورهایی است که موجب انتشار مقاومت ها شده است.

منابع:

1. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and

مطالعات سایر کشورها در بررسی فراوانی کلاس های اینتگرون نیز نشان می دهد در برخی کشورها حتی درصد شیوع اینتگرون ۲، همانند اینتگرون ۳، صفر است. در صورتی که درصد فراوانی اینتگرون کلاس ۲، همانند فراوانی کلاس ۱ در کشور ما صعودی به نظر میرسد. با توجه به ارتباط معنا داری که بین وجود اینتگرون ها با مقاومت آنتی بیوتیکی یافت شده و epidemiology. *Clinical Microbiology and Infection* 2006; 12(9): 826-836.

2. Lin M-F, Chang K-C, Yang C-Y, Yang C-M, Xiao C-C, Kuo H-Y, et al. Role of integrons in antimicrobial susceptibility patterns of *Acinetobacter baumannii*.

جدول ۵. توزیع نمونه های ایزوله های دارای اینتگرون ۲ و آنها بر اساس حساسیت به تفکیک نوع آنتی بیوتیک.

آنتی بیوتیک	ایزوله های دارای اینتگرون ۲ N=۵۶			ایزوله های فاقد اینتگرون ۲ N=۴۸		
	مقاوم	متوسط	حساس	مقاوم	متوسط	حساس
	(درصد) تعداد	(درصد) تعداد	(درصد) تعداد	(درصد) تعداد	(درصد) تعداد	(درصد) تعداد
پیپراسیلین PC	۵۶(۱۰۰)	۰(۰)	۰(۰)	۴۷(۹۸)	۱(۲)	۰(۰)
آمی سیلین سولباکتام SAM	۵۵(۹۸/۲)	۱(۱/۸)	۰(۰)	۴۷(۹۸)	۱(۲)	۰(۰)
پیپراسیلین تازوباکتام PTZ	۵۳(۹۴/۶)	۲(۳/۶)	۱(۱/۸)	۴۵(۹۳/۸)	۲(۴/۲)	۱(۲)
سفتازیدیم CAZ	۵۶(۱۰۰)	۰(۰)	۰(۰)	۴۵(۹۳/۸)	۳(۶/۲)	۰(۰)
سفپیم CPM	۵۵(۹۸/۲)	۰(۰)	۱(۱/۸)	۴۰(۸۳/۳)	۳(۶/۲)	۵(۱۰/۵)
سفوتاکسیم CTX	۵۶(۱۰۰)	۰(۰)	۰(۰)	۴۶(۹۵/۸)	۲(۴/۲)	۰(۰)
ایمی پنم AMI	۵۲(۹۲/۸)	۲(۳/۶)	۲(۳/۶)	۳۹(۸۱/۲)	۵(۱۰/۵)	۴(۸/۳)
سولفامتوکسازول+تری متوپریم SXT	۵۱(۹۱/۱)	۴(۷/۱)	۱(۱/۸)	۱۹(۳۹/۹)	۴(۸/۳)	۲۵(۵۲/۱)
جنتامایسین GM	۳۸(۶۸/۰)	۷(۱۲/۶)	۱۱(۱۹/۶)	۱۱(۲۲/۹)	۵(۱۰/۵)	۳۲(۶۶/۷)
آمیکاسین AK	۴۷(۸۳/۹)	۶۱(۰/۸)	۳(۵/۳)	۴۸(۱۰۰)	۰(۰)	۰(۰)
تتراسیکلین TET	۴۷(۸۳/۹)	۹(۱۶/۱)	۰(۰)	۱۳(۲۷/۱)	۹(۱۸/۷)	۲۶(۵۴/۱)
کوتریموکسازول COT	۵۵(۹۸/۲)	۰(۰)	۱(۱/۸)	۳۱(۶۴/۶)	۶(۱۲/۵)	۱۱(۱۹/۶)
کلیستین COL	۵(۸/۹)	۹(۱۶/۱)	۴۲(۵۷)	۳(۶/۲)	۶(۱۲/۵)	۳۹(۸۱/۳)

Japanese journal of infectious diseases 2010; 63(6): 440-443.

3. Koeleman JG, Stoof J, Van Der Bijl MW, Vandenbroucke-Grauls CM, Savelkoul PH. Identification of epidemic strains of *Acinetobacter baumannii* by integrase gene PCR. *Journal of clinical microbiology* 2001; 39(1): 8-13.

4. Hojabri Z, Pajand O, Bonura C, Aleo A, Giammanco A, Mammina C. Molecular epidemiology of *Acinetobacter baumannii* in Iran: endemic and epidemic spread of multiresistant isolates. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2014; 69(9): 2383-2387.

5. Selcuk CT, Bozkurt M, Kuvat SV, Tekin A, Tekin R, Kapi E. An evaluation of burn infections caused by

multidrug resistant *A. baumannii* and the treatment approach. *Journal of Current Surgery* 2011; 1(1): 7-11.

6. Koczura R, Przyszlakowska B, Mokracka J, Kaznowski A. Class I Integrons and Antibiotic Resistance of Clinical *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* Complex in Poznań, Poland. *Current microbiology* 2014; 69(3): 258-262.

7. Japoni S, Farshad S, AAbdi A, Japoni A. Antibacterial susceptibility patterns and cross-resistance of *acinetobacter*, isolated from hospitalized patients, southern iran. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2011; 2011(11, Nov): 832-836.

8. Gombac F, Riccio ML, Rossolini GM, Lagatolla C, Tonin E, Monti-Bragadin C, et al. Molecular

- characterization of integrons in epidemiologically unrelated clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from Italian hospitals reveals a limited diversity of gene cassette arrays. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2002; 46(11): 3665-3668.
9. Goudarzi M, Azimi H. Dissemination of Classes 1, 2, and 3 Integrons in *Acinetobacter baumannii* Strains Recovered from Intensive Care Units Using Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism. *Jundishapur Journal of Microbiology*. 2017;10(5).
10. Peymani A, Farajnia S, Mohammad R, Nasrollah Sohrabi L, Abbasi KA, Azhari F. Prevalence of class 1 integron among multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in Tabriz, northwest of Iran. *Polskie towarzystwo mikrobiologów polish society of microbiologists* 2012; 61(1): 157.
11. Mahdi A, Mohammad N, Morovat T, Mhammad-Mahdi F, Namam-Ali A, Setareh S, et al. Rapid identification of Iranian *Acinetobacter baumannii* strains by single PCR assay using BLA oxa-51-like carbapenemase and evaluation of the antimicrobial resistance profiles of the isolates. *Acta microbiologica et immunologica Hungarica* 2010; 57(2): 87-94.
12. Ploy M-C, Denis F, Courvalin P, Lambert T. Molecular Characterization of Integrons in *Acinetobacter baumannii*: Description of a Hybrid Class 2 Integron. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2000; 44(10): 2684-2688.
13. Woodford N, Ellington MJ, Coelho JM, Turton JF, Ward ME, Brown S, et al. Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacter* spp. *International journal of antimicrobial agents* 2006; 27(4): 351-353.
14. Wang H, Guo P, Sun H, Wang H, Yang Q, Chen M, et al. Molecular epidemiology of clinical isolates of carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. from Chinese hospitals. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2007; 51(11): 4022-4028.
15. Ribera A, Vila J, Fernández-Cuenca F, Martínez-Martínez L, Pascual A, Beceiro A, et al. Type 1 integrons in epidemiologically unrelated *Acinetobacter baumannii* isolates collected at Spanish hospitals. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2004; 48(1): 364-365.
16. Zarrilli R, Crispino M, Bagattini M, Barretta E, Di Popolo A, Triassi M, et al. Molecular epidemiology of sequential outbreaks of *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit shows the emergence of carbapenem resistance. *Journal of clinical microbiology* 2004; 42(3): 946-953.
17. Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clinical infectious diseases* 2006; 43(Supplement 2): S43-S8.
18. Moniri R, Farahani RK, Shajari G, Shirazi MN, Ghasemi A. Molecular epidemiology of aminoglycosides resistance in *Acinetobacter* spp. With emergence of multidrug-resistant strains. *Iranian journal of public health* 2010; 39(2): 63.
19. Dijkshoorn L, Nemeč A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nature Reviews Microbiology* 2007; 5(12): 939-951.
20. Japoni-Nejad A, Farshad S, van Belkum A, Ghaznavi-Rad E. Novel cassette array in a class 1 integron in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from central Iran. *International Journal of Medical Microbiology* 2013; 303(8): 645-650.
21. Kempf M, Rolain J-M. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. *International journal of antimicrobial agents* 2012; 39(2): 105-114.
22. Zhu Y, Yi Y, Liu F, Lv N, Yang X, Li J, et al. Distribution and molecular profiling of class 1 integrons in MDR *Acinetobacter baumannii* isolates and whole genome-based analysis of antibiotic resistance mechanisms in a representative strain. *Microbiological research* 2014; 169(11): 811-816.
23. Aryanezhad M, Shakibaie MR, Karmostaji A, Shakibaie S. Prevalence of Class 1, 2, and 3 Integrons and Biofilm Formation in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* among ICU and non-ICU Patients. *Infection, Epidemiology and Medicine* 2016; 2(4): 1-7.
24. Goudarzi H, Azad M, Seyedjavadi SS, Azimi H, Chirani AS, Omrani VF, et al. Characterization of integrons and associated gene cassettes in *Acinetobacter baumannii* strains isolated from intensive care unit in Tehran, Iran. *Journal of Acute Disease* 2016; 5(5): 386-392.
25. Moammadi F, Arabestani MR, Safari M, Roshanai G, Alikhani MY. Prevalence of class 1, 2 and 3 integrons among extensive drug resistance *Acinetobacter baumannii* strains isolated from intensive care units in Hamadan, west province, Iran. *Iranian Journal of Medical Microbiology* 2014; 8(3): 8-14.
26. Mirnejad R, Mostofi S, Masjedian F. Antibiotic resistance and carriage class 1 and 2 integrons in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from Tehran, Iran. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine* 2013; 3(2): 140-145.
27. Nemeč A, Dolzani L, Brisse S, van den Broek P, Dijkshoorn L. Diversity of aminoglycoside-resistance genes and their association with class 1 integrons among strains of pan-European *Acinetobacter baumannii* clones. *Journal of medical microbiology* 2004; 53(12): 1233-1240.