

# بررسی الگوهای مقاومت آنتی‌بیوتیکی و شیوع ژن‌های مقاومت در ایزوله‌های بالینی *اسیتوباکتر بومانی* در یک بیمارستان آموزشی در تهران

محبوبه نظریور<sup>۱</sup>، سید خلیل شکوهی مصطفوی<sup>۲</sup>، امیرحسین مسعود<sup>۳</sup>، فاطمه فرجی<sup>۴</sup>، سارا مینائیان<sup>۵\*</sup>

۱. کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۲. استادیار، گروه میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۳. استادیار، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۴. استادیار ایمونولوژی، مرکز تحقیقات ایمونولوژی، پژوهشکده ایمونولوژی و بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۵. دانشیار میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی، پژوهشکده ایمونولوژی و بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (نویسنده مسئول)، تلفن: ۶۴۳۵۲۳۰۶، دورنگار: ۰۲۱۶۴۳۵۲۳۰۶

## چکیده

در حال حاضر، مقاومت آنتی‌بیوتیکی به‌عنوان یکی از تهدیدهای عمده جهانی برای سلامت انسان شناخته می‌شود. اهمیت بالینی *اسیتوباکتر بومانی* ناشی از توانایی آن در کسب و انتقال عوامل مقاومت آنتی‌بیوتیکی است. ژن‌های مقاومت، مانند بتالاکتامازهای کلاس D (اگزاسیلینازها)، *اسیتوباکتر بومانی* را قادر می‌سازند در برابر چندین خانواده آنتی‌بیوتیکی مقاومت نشان دهد. هدف این مطالعه، پایش الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی و برآورد شیوع ژن‌های مقاومت *blaOXA-23* و *blaOXA-51* در ایزوله‌های *اسیتوباکتر بومانی* جداشده از بیماران بستری در یکی از بیمارستان‌های استان تهران بود.

در این مطالعه، ۶۰ ایزوله *اسیتوباکتر بومانی* از بیماران بستری در یک بیمارستان آموزشی در تهران در سال ۱۴۰۳ جمع‌آوری شد. پس از انجام آزمایش‌های بیوشیمیایی برای تعیین نهایی هویت باکتری، حساسیت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌ها در برابر ۱۲ آنتی‌بیوتیک با استفاده از روش انتشار دیسک روی آگار تعیین شد. حساسیت به کولیسیتین نیز با استفاده از دیسک آنتی‌بیوتیکی بررسی گردید. سپس شیوع ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی *blaOXA-23* و *blaOXA-51* با روش PCR ارزیابی شد.

در این مطالعه، میان ۶۰ ایزوله، بیشترین حساسیت مشاهده‌شده مربوط به کولیسیتین با ۳,۳٪ مقاومت بود، در حالی که ۱,۰٪ مقاومت نسبت به ایمی‌پنم، سفپیم، سفوتاکسیم، پپراسیلین-تازوباکتام و سیروفلوکساسین ثبت شد. شیوع *blaOXA-23* و *blaOXA-51* به ترتیب ۸۱,۶٪ و ۱,۰٪ بود.

افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی و شیوع گسترده ژن‌های مقاومت موجب نگرانی‌های جدی شده است. کنترل مؤثر عفونت و پیشگیری از گسترش باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک مستلزم مدیریت دقیق تجویز دارو و شناسایی به‌موقع ایزوله‌های مقاوم است.

**واژه‌های کلیدی:** *اسیتوباکتر بومانی*؛ ژن‌های باکتریایی؛ آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام؛ مقاومت چندگانه دارویی باکتریایی

# Investigation of Antibiotic Resistance Patterns and Prevalence of Resistance Genes in Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii* in a teaching hospital in Tehran

Mahboobeh Nazarpour<sup>1</sup>, Seyyed Khalil Shokouhi Mostafavi<sup>2</sup>, Amir Hossein Massoud<sup>3</sup>, Fatemeh Faraji<sup>4</sup>, Sara Minaeian\*<sup>5</sup>

1. MSc of Microbiology, Department of Microbiology, Faculty of Advanced Science and Technology, TMS.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran.
2. Assistant Professor of Microbiology, Department of Microbiology, Faculty of Medicine, TMS.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran.
3. Assistant Professor of Immunology, Department of Immunology, Faculty of Medicine, TMS.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran.
4. Assistant Professor of Immunology, Immunology research center, institute of immunology and infectious diseases, Iran university of medical sciences, Tehran, Iran.
5. Associate Professor of Microbiology, Antimicrobial resistance research center, institute of immunology and infectious diseases, Iran university of medical sciences, Tehran, Iran, [sara.minaeian@gmail.com](mailto:sara.minaeian@gmail.com)

## Abstract

### Introduction

We are currently facing a critical era in clinical microbiology where *Acinetobacter baumannii* has emerged as one of the most challenging pathogens to treat. This bacterium is not just a simple hospital germ; it is a highly resilient organism that survives in the most hostile environments. Its ability to persist on hospital surfaces, from ventilators to bed rails, for weeks on end makes it a constant threat to patient safety, especially in intensive care units.

Given the rapid global spread of carbapenem-resistant *A. baumannii* and the limited new antibiotics in development, understanding local resistance patterns has become crucial for tailoring infection-control strategies. According to World Health Organization (WHO), this pathogen is now classified as a critical priority, underscoring the urgent need for regional surveillance studies.

What makes this pathogen truly remarkable, yet dangerous, is its genetic adaptability. It effectively acts as a reservoir for resistance genes, which it can acquire and pass on with relative ease. Among its many weapons, the carbapenem-hydrolyzing oxacillinases (*OXAs*) are the most significant. The *blaOXA-51* gene is an intrinsic part of its genome, helping us identify the species, while the acquired *blaOXA-23* gene is the primary reason why our most powerful antibiotics—carbapenems—are failing. In this study, we set out to map the prevalence of these genes and the resistance patterns in a major teaching hospital in Tehran, providing a necessary update on the local epidemiological situation.

### Material & Methods

For this research (Ethics Code: IR.IAU.PS.REC.1403.577), we analyzed 60 clinical isolates of *A. baumannii*. These samples were recovered from patients hospitalized in different wards, including the ICU and surgical units. The sources were diverse, ranging from respiratory secretions to blood and wound infections. We didn't just rely on automated identification; instead, we used a series of classic biochemical tests to confirm each isolate. This included checking for oxidase negativity, catalase positivity, and the specific way the bacteria utilize various sugars and citrate.

To determine which antibiotics still work, we performed the Kirby-Bauer disk diffusion test. We followed the 2023 CLSI guidelines to ensure our results were up to date. Our panel included 12 different antibiotics, such as imipenem, ciprofloxacin, and amikacin. We were particularly interested in colistin, which is often the last treatment option left for doctors. On the molecular side, we extracted DNA from all 60 isolates and used PCR to look for the *blaOXA-51* and *blaOXA-23* genes. We visualized these results using gel electrophoresis, looking for the specific bands at 353 bp and 501 bp that confirm the presence of these resistance markers.

### Results

Our study included 37 men (61.67%) and 23 women. A major finding was that the majority of the bacteria (65%) came from respiratory samples, and the Surgical ICU (SICU) was the most common site of infection (21.6%). When we looked at the genes, the results were definitive: 100% of the isolates carried the *blaOXA-51* gene, which confirmed they were all indeed *A. baumannii*. The resistance data we found was quite striking. All 60 isolates (100%) were completely resistant to imipenem, cefepime, and ciprofloxacin. This means that these standard treatments are effectively useless against the strains circulating in this hospital. However, colistin was a different story—96.7% of the isolates were still sensitive to it, though we did find two isolates (3.3%) that had already developed resistance. Furthermore, 81.6% of our strains carried the *blaOXA-23* gene. Statistically, we found that the presence of this gene didn't depend on whether the patient was male or female, or which specific ward they were in ( $P > 0.05$ ).

### **Discussion of Results & Conclusions**

The high number of respiratory isolates and the concentration of cases in the ICU is a pattern we see in many hospitals worldwide. These settings are high-pressure environments where the heavy use of antibiotics and invasive devices like ventilators create the perfect conditions for resistant bacteria to flourish. The 100% resistance rate to carbapenems is a major concern for clinicians. This resistance is clearly tied to the high prevalence of the *blaOXA-23* gene, which we found in over 80% of our samples. This level of resistance has been reported in other parts of Iran as well, suggesting that these resistant clones are now well-established in our healthcare system.

The clinical implications of such extensive carbapenem resistance are considerable, often resulting in prolonged hospital stays, higher treatment costs, and increased mortality.

This often translates to significantly prolonged hospital stays, sometimes extending by weeks, which not only strains healthcare resources but also elevates the risk of secondary infections.

Furthermore, the management of such cases often requires turning to more expensive and specialized antibiotics, which may have more complex administration protocols.

Consequently, the overall treatment costs skyrocket, placing a substantial burden on both patients and healthcare systems. Tragically, the increased difficulty in treating these infections is directly correlated with a higher mortality rate among affected patients, underscoring the urgency of the situation.

Strengthening antimicrobial stewardship programs and implementing routine molecular screening may help reduce further spread.

While it is encouraging that colistin still works for most patients, the emergence of even a small amount of resistance (3.3%) is a warning we cannot ignore. It's worth noting that using disk diffusion for colistin has its limitations, but it still gives us a vital early warning sign. The fact that *blaOXA-23* is so widespread suggests that this resistance mechanism has become endemic in the hospital environment. We believe that these findings point to an urgent need for better infection control. It's not just about finding new drugs; it's about better hand hygiene, more careful sterilization of equipment in the ICU, and a more structured approach to how we prescribe antibiotics.

In conclusion, our study shows that carbapenem-resistant *A. baumannii* (CRAB) is a severe threat in this Tehran hospital. With the *blaOXA-23* gene present in the vast majority of isolates and standard drugs failing, our options are limited. We must prioritize colistin as a last-resort drug and implement much stricter molecular surveillance to track these resistant strains before they cause more outbreaks.

**Keywords:** *Acinetobacter baumannii*; Genes, Bacterial; beta Lactam Antibiotics; Drug Resistance, Multiple, Bacterial

## مقدمه

اسیتوباکتر<sup>۱</sup> یک کوکوباسیل گرم منفی، هوازی و غیر تخمیری فرصت طلب، اکسیداز منفی، فاقد تاژک اما قادر به حرکت کششی، ایندول منفی و کاتالاز مثبت و دارای ۳۹ تا ۴۷ درصد DNA G + C است و در بسیاری از محیط‌های مراقبت‌های بهداشتی، منابع مختلف آب و خاک یافت می‌شود. این باکتری در غشاهای مخاطی و فلور طبیعی پوست انسان به وفور یافت می‌شود (۱-۵). می‌تواند در طیف وسیعی از دما، pH و سطوح مرطوب زندگی کند. همچنین از منابع مختلف کربن و انرژی برای زنده ماندن استفاده می‌کند. این ویژگی‌ها به تداوم و گسترش آن در محیط بیمارستان کمک می‌کند (۶).

گونه‌های اسیتوباکتر علت شایع عفونت‌های بیمارستانی، عمدتاً باکتری می‌مرتبط با پنومونی بیمارستانی و عفونت‌های مجاری ادراری هستند. پنومونی مقاوم به چند دارو و پنومونی مرتبط با ونتیلاتور<sup>۲</sup> توسط گونه‌های اسیتوباکتر به‌طور فزاینده‌ای از نقاط مختلف جهان گزارش می‌شود (۳). در میان گونه‌های عفونی، اسیتوباکتر بومانی<sup>۳</sup> به‌عنوان خطرناک‌ترین گونه توصیف شده است. توان تحمل خشکی و بقا بر سطوح خشک، به ماندگاری آن در بیمارستان کمک می‌کند (۵، ۷).

این پاتوژن عمدتاً بیماران بستری دچار ضعف ایمنی را درگیر می‌کند و به‌دلیل پایداری طولانی مدت و ظهور سویه‌های مقاوم، موارد عفونت پوست و بافت نرم، دستگاه عصبی مرکزی و استخوان رو به افزایش است؛ طی سال‌های اخیر ساختار ژنتیکی و الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی آن دگرگون شده و حتی سویه‌های مقاوم به تمام درمان‌های موجود نیز گزارش شده‌اند (۸). این مقاومت بالا عمدتاً ناشی از مکانیسم‌هایی مانند پمپ‌های افلاکس<sup>۴</sup>، آنزیم‌های بتالاکتاماز<sup>۵</sup> و توانایی تشکیل بیوفیلم<sup>۶</sup> قوی است و پیامدهای درمانی قابل توجهی دارد (۹).

بتالاکتامازها آنزیم‌هایی هستند که هیدرولیز آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام را کاتالیز می‌کنند و بر اساس موتیف‌های توالی و تفاوت در مکانیسم هیدرولیتیک می‌توان آنها را به چهار دسته بتالاکتامازهای کلاس A, B, C, D تقسیم کرد. بتالاکتامازهای کلاس D که به‌عنوان اکسی‌سیلینازها<sup>۷</sup> (OXA) یا بتالاکتامازهای کلاس D هیدرولیزکننده کاربایم شناخته می‌شوند، می‌توانند طیف وسیعی از بتالاکتام‌ها را غیرفعال کنند و یکی از مکانیسم‌های اصلی مقاومت به کاربایم به‌شمار می‌آیند. این آنزیم‌ها وابسته به سرین هستند. علاوه بر این، بتالاکتامازهای کلاس D معمولاً نمی‌توانند توسط کلانولانیک اسید، سولباکتام و تازوباکتام مهار شوند. چندین ژن *blaOXA* وجود دارد، از جمله *blaOXA-23*، *blaOXA-51*، *blaOXA-24*، *blaOXA-58*، *blaOXA-143* و غیره. ژن‌های کدکننده این آنزیم‌ها را می‌توان هم در کروموزوم و هم در پلاسمید یافت. علاوه بر این، وونگ<sup>۸</sup> و همکاران اخیراً تأیید کرده‌اند که مقاومت کاربایم در جدایه‌های بالینی اسیتوباکتر بومانی با بیان بیش از حد *blaOXA-51* یا *blaOXA-23* از طریق وارد کردن *ISAbal* در ناحیه پروموتور آنها ایجاد می‌شود (۱۰).

هدف این مطالعه پایش الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی و برآورد میزان شیوع ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی *blaOXA-51* و *blaOXA-23* در ایزوله‌های اسیتوباکتر بومانی جدا شده از بیماران بستری در یکی از بیمارستان‌های آموزشی استان تهران است.

<sup>1</sup> *Acinetobacter*

<sup>2</sup> Ventilator-Associated Pneumonia

<sup>3</sup> *Acinetobacter baumannii*

<sup>4</sup> Efflux Pumps

<sup>5</sup> Beta-lactamase

<sup>6</sup> Biofilm

<sup>7</sup> Oxacillinases

<sup>8</sup> Wong

## مواد و روش‌ها

### جداسازی و شناسایی باکتری‌ها

در این مطالعه، با کد اخلاق IR.IAU.PS.REC.1403.577، ۶۰ ایزوله *اسیتوباکتر بومانی* از نمونه‌های مختلف شامل خلط، خون، کشت زخم، مایع مغزی نخاعی و سایر نمونه‌های بالینی، از بخش‌های مختلف بیمارستان آموزشی در تهران جمع‌آوری شد. شناسایی اولیه باکتری‌ها با استفاده از روش‌های مرسوم کشت بر روی محیط‌های بلاد آگار و مک کانکی آگار انجام شد. نمونه‌ها به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. برای تأیید هویت ایزوله‌ها، آزمایش‌های بیوشیمیایی شامل تست اکسیداز، سترات، اوره آز، مصرف مالونات، اکسیداسیون و تخمیر قندها، ارزیابی تحرک و تولید ایندول به کار گرفته شد.

### تأیید مولکولی ایزوله‌ها

جهت تأیید گونه ایزوله‌های *اسیتوباکتر بومانی*، حضور ژن *blaOXA-51* به‌عنوان شاخص اختصاصی این گونه با روش PCR ارزیابی شد. وجود این ژن به‌عنوان ملاک قطعی شناسایی مولکولی ایزوله‌های *اسیتوباکتر بومانی* در نظر گرفته شد (جدول ۱).

جدول ۱. توالی نوکلئوتیدی پرایمرهای به کار رفته در واکنش PCR جهت شناسایی ژن‌های *blaOXA-51* و *blaOXA-23*

Table 1. Nucleotide sequences of primers used in PCR for detection of *blaOXA-51* and *blaOXA-23* genes

توالی آغازگر	نام آغازگر	Ref.
F-5'-TAATGCTTTGATCGGCCTTG-3'	Primer F <i>blaOXA-51</i>	(۱۱)
R-5'-TGGATTGCACTTCATCTTGC-3'	Primer R <i>blaOXA-51</i>	
F-5'-GATCGGATTGGAGAACCAGA-3'	Primer F <i>blaOXA-23</i>	
R-5'-ATTTCTGACCGCATTCCAT-3'	Primer R <i>blaOXA-23</i>	

### ارزیابی مقاومت فنوتیپی

حساسیت باکتریایی به آنتی‌بیوتیک‌ها با استفاده از روش دیسک دیفیوژن و بر اساس دستورالعمل CLSI ۲۰۲۳<sup>۹</sup> تعیین شد و دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی شامل ایمی‌پنم، سفپیم، سفوتاکسیم، داکسی‌سیلین، تری‌متوپریم-سولفومتوکسازول، جنتامیسین، پیراسیلین-تازوباکتام، آمپی‌سیلین-سولباکتام، سفنازیدیم، آمیکاسین، تتراسایکلین و سیپروفلوکساسین استفاده شدند. حساسیت به کولیسٲین نیز با استفاده از دیسک آنتی‌بیوتیکی ارزیابی گردید. سویه استاندارد *Acinetobacter baumannii* (ATCC 19606) به‌عنوان کنترل کیفیت در این آزمایش به کار رفت.

## ارزیابی مقاومت ژنوتیپی

برای بررسی ژن‌های *blaOXA-23* و *blaOXA-51* در ایزوله‌های *اسیتوباکتر بومانی*، واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) به صورت PCR تک‌ژنی انجام شد. استخراج DNA ژنومی با استفاده از کیت استخراج DNA (شرکت پویازن آزما، ایران) طبق دستورالعمل شرکت سازنده صورت گرفت.

واکنش PCR در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر تنظیم شد و ترکیب آن شامل ۱۳ میکرولیتر از مسترمیکس ۲x (شرکت امپلیکون، دانمارک)<sup>۹</sup>، ۱ میکرولیتر از محلول کاری هر یک از پرایمرهای فوروارد و ریورس (تهیه‌شده با رقت ۱:۵ از محلول اولیه پرایمر طبق دستورالعمل شرکت سازنده)، ۳ میکرولیتر DNA الگو، ۷ میکرولیتر آب دیونیزه بود.

برنامه چرخه دمایی شامل دناتوراسیون<sup>۱۱</sup> اولیه در ۹۴°C به مدت ۵ دقیقه، سپس ۳۶ چرخه شامل دناتوراسیون در ۹۴°C به مدت ۴۵ ثانیه، اتصال پرایمرها<sup>۱۲</sup> در ۵۲°C به مدت ۴۵ ثانیه، و گسترش<sup>۱۳</sup> در ۷۲°C به مدت ۴۵ ثانیه بود. در پایان، مرحله گسترش نهایی در ۷۲°C به مدت ۱۰ دقیقه انجام شد. محصولات PCR بر روی ژل آگارز ۱٫۵٪ حاوی اتیدیوم بروماید الکتروفورز شده و با نور UV بررسی شدند. برای تعیین اندازه قطعات، از نشانگر DNA با وزن مولکولی<sup>۱۴</sup> ۵۰bp استفاده شد. اندازه آمپلیکون‌های مورد انتظار به ترتیب برای ژن‌های *blaOXA-51* ۳۵۳ bp و برای ژن‌های *blaOXA-23* ۵۰۱bp بود.

## تحلیل آماری داده‌ها

بررسی‌های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS<sup>۱۵</sup> و بر مبنای Chi-square انجام شد.

## نتایج

### نتایج جداسازی و شناسایی باکتری‌ها

شناسایی فنوتیپی ایزوله‌ها با استفاده از آزمون‌های بیوشیمیایی انجام شد. نتایج این آزمون‌ها با ویژگی‌های گونه *اسیتوباکتر بومانی* مطابقت داشت و بدین ترتیب شناسایی ایزوله‌ها در سطح گونه تأیید شد.

از ۶۰ ایزوله *اسیتوباکتر بومانی* جدا شده از بیماران بستری در بخش‌های مختلف بیمارستانی در تهران، ۲۳ نفر (۳۸٫۳۳٪) زن و ۳۷ نفر (۶۱٫۶۷٪) مرد بودند. اپیدمیولوژی *اسیتوباکتر بومانی* از لحاظ نوع نمونه و پراکندگی در بخش‌های مختلف بیمارستان مورد بررسی قرار گرفت. از نظر اپیدمیولوژیک، ۶۵٪ از ایزوله‌ها از نمونه‌های خلط به دست آمدند و از نظر توزیع ایزوله‌ها در بخش‌های بیمارستانی، بخش مراقبت‌های ویژه جراحی<sup>۱۶</sup> بیشترین فراوانی را با ۲۱٫۶٪ به خود اختصاص داد (نمودار ۱ و نمودار ۲).

<sup>9</sup> Clinical and Laboratory Standards Institute

<sup>10</sup> Ampliqon Taq DNA Polymerase Master Mix

<sup>11</sup> Denaturation

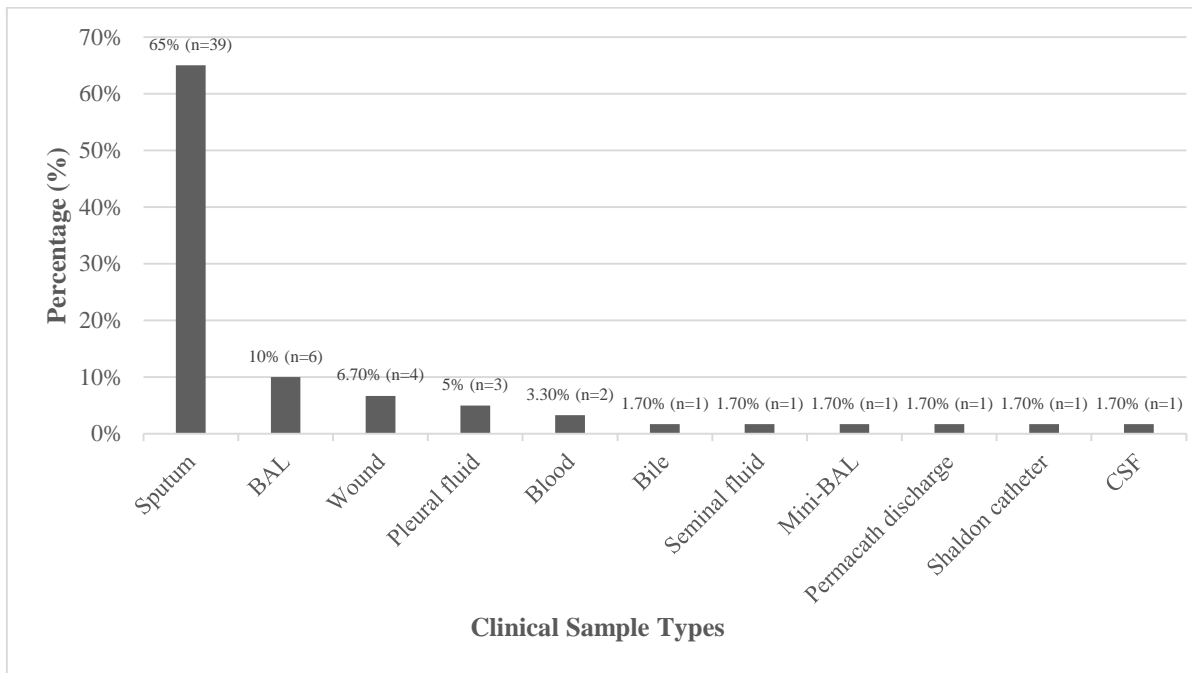
<sup>12</sup> Annealing

<sup>13</sup> Extension

<sup>14</sup> DNA ladder

<sup>15</sup> SPSS, Statistical Package for the Social Sciences

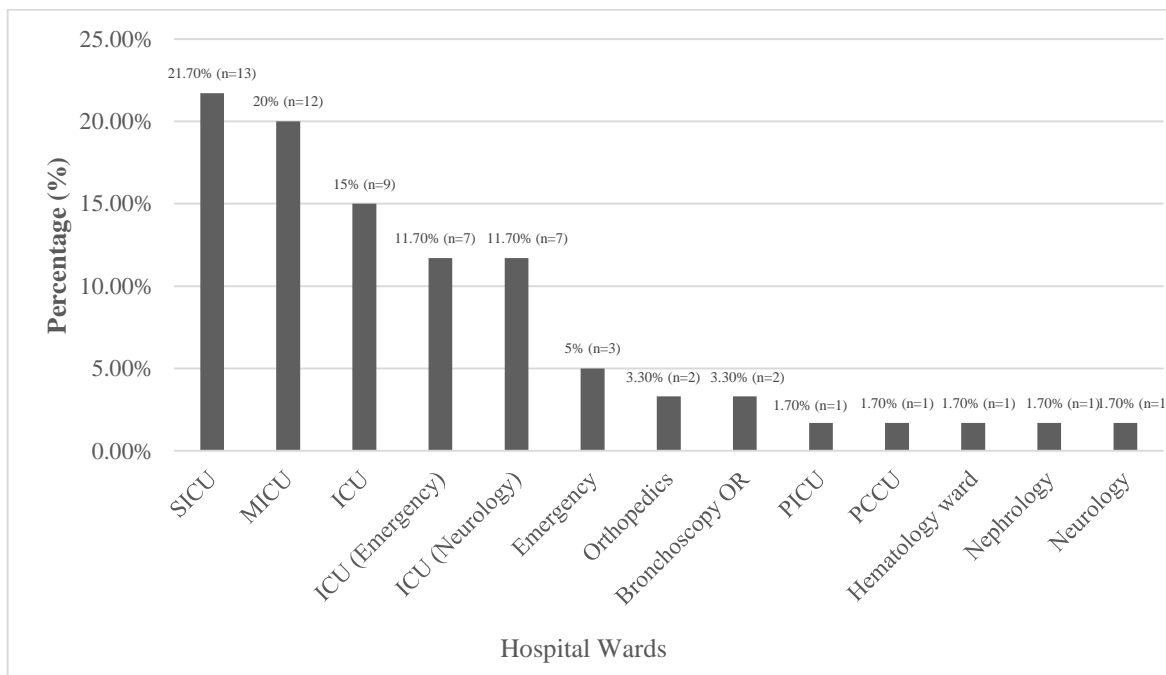
<sup>16</sup> SICU, Surgical Intensive Care Unit



نمودار ۱. توزیع فراوانی انواع نمونه‌های بالینی جدایه‌های *اسیتوباکتر بومانی*. اعداد روی نمودار بیانگر درصد (و تعداد) نمونه‌ها بوده و ستون‌ها به ترتیب نزولی مرتب شده‌اند.  
 مخفف‌ها: BAL: لاواژ برونکوآلوئولار؛ Bile: ترشحات صفراوی؛ Mini-BAL: مینی-لاواژ برونکوآلوئولار؛ CSF: مایع مغزی-نخاعی.

**Figure 1. Frequency distribution of clinical sample types of *Acinetobacter baumannii* isolates.** Numbers on the chart indicate the percentage (and count) of samples, and bars are arranged in descending order

**Abbreviations:** BAL, Bronchoalveolar lavage; Bile, Biliary drainage; Mini-BAL, Mini-bronchoalveolar lavage; CSF, Cerebrospinal fluid.



نمودار ۲. توزیع فراوانی جدایه‌های *اسیتوباکتر بومانی* در بخش‌های مختلف بیمارستان. اعداد روی

نمودار بیانگر درصد (و تعداد) جدایه‌ها بوده و ستون‌ها به ترتیب نزولی مرتب شده‌اند.

**مخفف‌ها:** SICU: مراقبت‌های ویژه جراحی؛ MICU: مراقبت‌های ویژه داخلی؛ PICU: مراقبت‌های ویژه کودکان؛ PCCU: مراقبت‌های قلبی کودکان؛ Bronchoscopy OR: اتاق عمل برونکوسکوپی.

**Figure 2. Frequency distribution of *Acinetobacter baumannii* isolates in hospital wards.**

Numbers on the chart indicate the percentage (and count) of isolates, and bars are arranged in descending order.

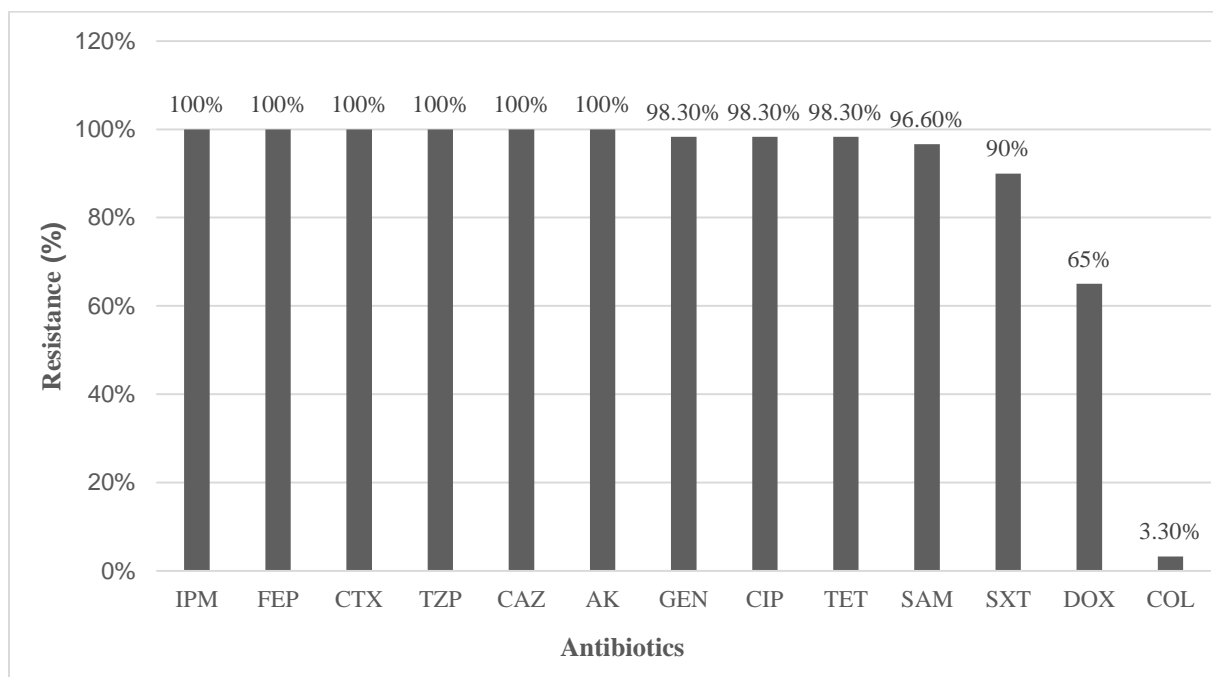
**Abbreviations:** SICU, Surgical Intensive Care Unit; MICU, Medical Intensive Care Unit; PICU, Pediatric Intensive Care Unit; PCCU, Pediatric Cardiac Care Unit; Bronchoscopy OR, Bronchoscopy Operating Room.

### نتایج تأیید مولکولی ایزوله‌ها

به منظور تأیید گونه ایزوله‌ها، حضور ژن ذاتی *blaOXA-51* با روش PCR ارزیابی شد و در همه ۶۰ ایزوله (۱۰۰٪) مشاهده گردید؛ بنابراین تمامی ایزوله‌ها به طور مولکولی به عنوان *اسیتوباکتر بومانی* تأیید شدند.

### نتایج ارزیابی مقاومت فنوتیپی

بر اساس آزمون دیسک دیفیوژن مطابق دستورالعمل CLSI ۲۰۲۳، الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی ۶۰ ایزوله *اسیتوباکتر بومانی* نسبت به ۱۲ دیسک آنتی‌بیوتیکی ارزیابی شد. حساسیت به کولیستین نیز با استفاده از دیسک آنتی‌بیوتیکی بررسی گردید. کمترین میزان مقاومت در میان آنتی‌بیوتیک‌های مورد بررسی مربوط به کولیستین بود که تنها ۳،۳٪ از ایزوله‌ها نسبت به آن مقاومت نشان دادند. در مقابل، ۱۰۰٪ مقاومت نسبت به ایمی‌پنم، سفپیم، سفوتاکسیم، پپراسیلین-تازوباکتام و سیپروفلوکساسین مشاهده شد (نمودار ۳).



نمودار ۳. الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی جدایه‌های *Acinetobacter baumannii*. مقادیر روی نمودار بیانگر درصد

مقاومت (در ۶۰ جدایه) بوده و ستون‌ها به ترتیب نزولی مرتب شده‌اند.

**مخفف‌ها:** IPM: ایمپنم؛ FEP: سفیم؛ CTX: سفوتوکسیم؛ TZP: پیراسیلین/تازوباکتام؛ CAZ: سفتازیدیم؛ AK:

آمیکاسین؛ GEN: جنتامایسین؛ CIP: سیپروفلوکساسین؛ TET: تتراسایکلین؛ SAM: آمپی‌سیلین/سولباکتام؛ SXT:

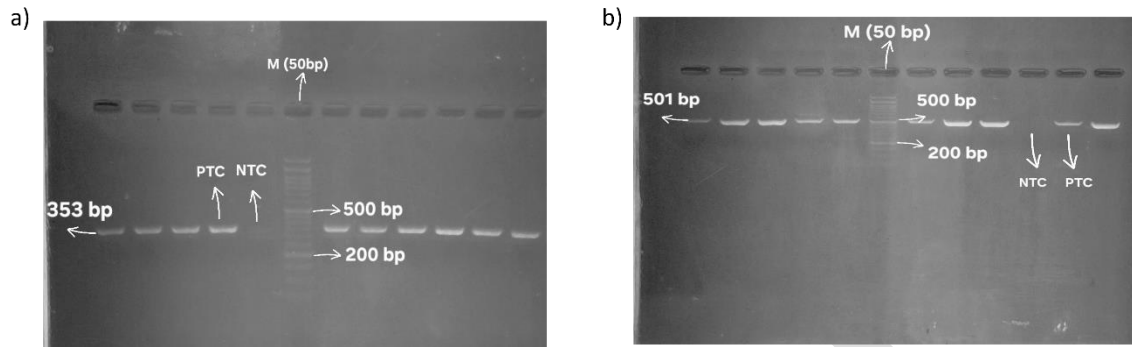
تری‌متوپریم/سولفامتو‌کسازول؛ DOX: داکسی‌سایکلین؛ COL: کولیستین.

**Figure 3. Antimicrobial resistance pattern of *Acinetobacter baumannii* isolates.** Values on the chart indicate the resistance percentage (n=60), and bars are arranged in descending order.

**Abbreviations:** IPM, Imipenem; FEP, Cefepime; CTX, Cefotaxime; TZP, Piperacillin/Tazobactam; CAZ, Ceftazidime; AK, Amikacin; GEN, Gentamicin; CIP, Ciprofloxacin; TET, Tetracycline; SAM, Ampicillin/Sulbactam; SXT, Trimethoprim-Sulfamethoxazole; DOX, Doxycycline; COL, Colistin.

## نتایج ارزیابی مقاومت ژنوتیپی

در میان ۶۰ ایزوله/سیتوباکتر بومانی، شیوع ژنهای *blaOXA-23* و *blaOXA-51* به ترتیب ۱۰۰٪ و ۸۱٫۶٪ بود. نوارهای اختصاصی در حدود ۳۵۳ bp (*blaOXA-51*) و ۵۰۱ bp (*blaOXA-23*) بر روی ژل آگارز مشاهده گردید (شکل ۱).



شکل ۱. الکتروفورز ژل آگارز (۱٫۵٪) محصولات PCR. (a) شناسایی ژن *blaOXA-51* در ناحیه ۳۵۳ جفت‌بازی (bp) و (b) شناسایی ژن *blaOXA-23* در ناحیه ۵۰۱ جفت‌بازی (bp). M نشانگر وزن مولکولی (DNA Ladder) ۵۰ جفت‌بازی؛ NTC: کنترل منفی؛ PTC: کنترل مثبت.

**Figure 1. Agarose gel electrophoresis (1.5%) of PCR products.** (a) Amplification of *blaOXA-51* gene at 353 bp and (b) identification of *blaOXA-23* gene at 501 bp. M: 50 bp molecular weight marker (DNA Ladder); NTC: Negative control; PTC: Positive control.

## نتایج تحلیل آماری داده‌ها

بررسی‌های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS و بر مبنای Chi-square، نشان داد که ارتباط شیوع ژن *blaOXA-23* با جنسیت ( $P=0.128$ )، نوع نمونه ( $P=0.73$ ) و بخش‌های مختلف بیمارستان ( $P=0.88$ ) معنی‌دار نیست.

## بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر، از نظر منبع نمونه، بیشتر نمونه‌ها مربوط به دستگاه تنفسی (خلط) بود و رتبه دوم به نمونه‌های لاواژ برونکوآلوئولار<sup>۱۷</sup> تعلق داشت. این الگو با گزارش‌های متعدد هم‌خوان است؛ برای نمونه، وانگ<sup>۱۸</sup> و همکاران (۲۰۲۴) بیشترین جدایه‌ها را از نمونه‌های تنفسی گزارش کردند و کاستیلو بخارانو<sup>۱۹</sup> و همکاران (۲۰۲۳) نیز سهم غالب نمونه‌های تنفسی را نشان دادند (۱۲، ۱۳). در پژوهش سهاد هادی محمد<sup>۲۰</sup> و همکارانش (۲۰۲۲)، ۵۵،۷۷٪ نمونه‌ها مربوط به دستگاه تنفسی بود و کمترین نمونه از ادرار به دست آمد (۱۴). در مطالعه کونکا<sup>۲۱</sup> و همکارش (۲۰۲۱)، ۷۲،۷۲٪ نمونه‌ها از خلط جمع‌آوری شد (۱۵). در پژوهش حاضر، ۳۸،۳۳٪ از ایزوله‌های *اسینتوباکتر بومانی* از زنان و ۶۱،۶۷٪ از مردان به دست آمد و الگوی مشاهده‌شده در توزیع جنسیتی با برخی شواهد پیشین هم‌خوانی دارد، مثلاً جین<sup>۲۲</sup> و همکاران (۲۰۱۹)، در میان ۱۰۷ بیمار، ۷۰ مرد (۶۵،۴۲٪) و ۳۷ زن (۳۴،۵۸٪) گزارش کردند (۱۶). باید توجه داشت که نسبت زنان به مردان در مطالعات مختلف ثابت نیست و این نسبت بسته به ویژگی‌های جمعیت مورد مطالعه و بخش‌های بالینی هر پژوهش تغییر می‌کند. همانند الگوی گزارش‌شده توسط وانگ (۲۰۲۴) و اسعد<sup>۲۳</sup> (۲۰۲۱)، در مطالعه حاضر نیز بخش مراقبت‌های ویژه جراحی، بیشترین جدایه‌ها را به خود اختصاص داد (۱۷، ۱۲). داده‌های بورال<sup>۲۴</sup> (۲۰۱۹) نیز مشابه پژوهش حاضر، سهم غالب SICU را نشان می‌دهد (۱۸).

در مجموع، تمرکز جدایه‌ها در نمونه‌های تنفسی و در بخش‌های مراقبت‌های ویژه نشان می‌دهد که بیماران بدحال با درگیری ریوی در این بخش‌ها می‌توانند مهم‌ترین مخزن این پاتوژن در محیط بیمارستان باشند. سهم بیشتر مردان در میان بیماران، به احتمال زیاد ناشی از بالاتر بودن نسبت کلی بیماران مرد در این بخش‌هاست و لزوماً به معنای استعداد ذاتی بالاتر برای عفونت در یک جنس خاص نیست.

در آزمون حساسیت ضد میکروبی بر اساس دیسک‌دیفیوژن، بیشترین حساسیت مشاهده شده مربوط به کولیسیتین بود (۳،۳٪ مقاومت)، در حالی که برای ایمی‌پنم، سفپیم، سفوتاکسیم، پیراسیلین-تازوباکتام و سیپروفلوکساسین مقاومت ۱۰۰٪ ثبت شد. این الگوی مقاومت با نتایج مطالعات پیشین نیز هم‌خوان است؛ برای مثال، رضایی و همکاران (۲۰۲۱) گزارش کردند که در ۶۰ جدایه *اسینتوباکتر بومانی*، ۹۸٪ به آمیکاسین، سفنازیدیم و سفتریاکسون مقاوم بودند، همه به سفکسیم مقاوم و به کولیسیتین حساس بودند (۱۹). در مطالعه نوگبو<sup>۲۵</sup> و همکاران (۲۰۲۱)، از ۱۰۰ نمونه، همه ایزوله‌ها نسبت به سفنازیدیم، سفپیم و پیراسیلین-تازوباکتام مقاوم و ۱۰۰٪ به کولیسیتین حساس بودند (۲۰). همچنین علوی مقدم و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند در ۱۲۱ سویه، حساسیت به کولیسیتین ۱۰۰٪ و به سفتریاکسون ۱۶،۵٪ بود (۱). به علاوه، البدوی<sup>۲۶</sup> و همکاران (۲۰۱۹) گزارش کردند که تمامی جدایه‌های مقاوم به کارباپنم نسبت به پلی‌میکسین B و کولیسیتین حساس بودند (۲۱).

<sup>17</sup> BAL, Bronchoalveolar lavage

<sup>18</sup> Wang

<sup>19</sup> Castillo Bejarano

<sup>20</sup> Suhad Hadi Mohammed

<sup>21</sup> Konca

<sup>22</sup> Jain

<sup>23</sup> Asaad

<sup>24</sup> Borral

<sup>25</sup> Nogbou

<sup>26</sup> El-Badawy

مجموع این یافته‌ها نشان می‌دهد که این الگوی مقاومت، بر ضرورت بازنگری در درمان تجربی، تقویت برنامه‌های کنترل عفونت و نظارت سختگیرانه بر مصرف آنتی‌بیوتیک‌های حیاتی مانند کولیستین برای پیشگیری از ظهور مقاومت دلالت دارد. از نظر ژنتیکی، شیوع *blaOXA-51* و *blaOXA-23* به ترتیب ۱۰۰٪ و ۸۱٫۶٪ بود. حضور همگانی *blaOXA-51* با نقش آن به عنوان نشانگر گونه‌ای/اسیتوباکتر بومانی هم‌خوان است، و فراوانی بالای *blaOXA-23* نیز با گزارش‌های متعدد از بیماران بستری، به‌ویژه در بخش مراقبت‌های ویژه، سازگار است. این یافته‌ها با گزارش‌های داخلی نیز قابل مقایسه است؛ برای مثال، احمد کاظم و همکاران، توزیع ژن‌های *blaOXA-51* و *blaOXA-23* را در ایزوله‌های بالینی/اسیتوباکتر بومانی بررسی و شیوع بالایی از ژن‌های *OXA* را گزارش کردند (۲۲). با این حال، تفاوت‌های مشاهده‌شده بین مطالعات می‌تواند ناشی از اختلاف در سال و مرکز مطالعه، ترکیب نمونه‌های بالینی، بخش‌های بیمارستانی، پنل آنتی‌بیوتیک‌های بررسی‌شده و نیز معیار انتخاب ایزوله‌ها برای آزمون‌های مولکولی باشد؛ از این رو، داده‌های به‌روز و مرکز-محور از استان تهران می‌تواند به تصمیم‌گیری درمانی و برنامه‌های کنترل عفونت کمک کند.

در مطالعه پاپادوپولو<sup>۲۷</sup> و همکارانش (۲۰۲۴)، حضور ژن *blaOXA-51* در همه جدایه‌ها تایید شد. به استثنای یک ایزوله بالینی که تست آن منفی بود، بقیه جدایه‌ها برای ژن *blaOXA-23* مثبت بودند (۲۳). الراشد<sup>۲۸</sup> و همکاران (۲۰۲۳)، از بین ۵۰ نمونه، *blaOXA-51* در تمام ۵۰ جدایه و *blaOXA-23* در ۴۱ جدایه (۸۲٪) شناسایی شد (۲۴). در مطالعه هاشمی زاده و همکاران (۲۰۲۲)، از بین ۱۷۰ جدایه/اسیتوباکتر بومانی مقاوم به کارباپنم، *blaOXA-23* در ۷۱ نمونه (۴۱٫۷٪) مثبت بود (۲۵). رضایی و همکاران (۲۰۲۱) نیز وجود *blaOXA-51* و *blaOXA-23* را به ترتیب در ۶۰ جدایه (۱۰۰٪) و ۵۱ جدایه (۸۵٪) نشان دادند (۱۹). نوگبو و همکاران (۲۰۲۱)، از بین ۱۰۰ نمونه، *blaOXA-23* را در ۹۹٪ جدایه‌ها گزارش دادند (۲۰). در میان ۱۲۱ جدایه/اسیتوباکتر بومانی گزارش‌شده توسط علوی مقدم و همکاران (۲۰۲۰)، ۷۵ جدایه (۶۱٫۹۸٪) برای ژن *blaOXA-23* و همه ۱۲۱ جدایه (۱۰۰٪) برای ژن *blaOXA-51* مثبت بودند (۱). در مطالعه جنتلوجی<sup>۲۹</sup> و همکاران (۲۰۲۰)، از بین ۹۲ نمونه، همه جدایه‌ها دارای ژن *blaOXA-51* و ۹۴٪ دارای ژن *blaOXA-23* بودند (۲۶). البدوی و همکاران (۲۰۱۹)، از بین ۳۲ نمونه، *blaOXA-51* و *blaOXA-23* را به ترتیب ۱۰۰٪ و ۸۷٫۵٪ گزارش دادند (۲۱).

یافته‌های این پژوهش در کنار مطالعات اخیر نشان می‌دهد که *blaOXA-23* همچنان یکی از محرک‌های اصلی ایجاد مقاومت به کارباپنم‌ها در ایزوله‌های بیمارستانی است؛ هرچند میزان و الگوی شیوع آن با توجه به بافت اپیدمیولوژیک و الگوهای مصرف آنتی‌بیوتیک بین مراکز مختلف متفاوت است.

یکی از محدودیت‌های این مطالعه، استفاده از روش دیسک‌دیفیوژن برای ارزیابی حساسیت به کولیستین است؛ در حالی که روش مرجع توصیه‌شده برای این دارو، تعیین حداقل غلظت مهارکنندگی<sup>۳۰</sup> با روش میکرودایلوشن براث است. بنابراین، نتایج مربوط به الگوی حساسیت به کولیستین باید با احتیاط بیشتری تفسیر شود.

<sup>27</sup> Papadopoulou

<sup>28</sup> Al-Rashed

<sup>29</sup> Genteluci

<sup>30</sup> MIC, Minimum Inhibitory Concentration

نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که باید راهبردهای کنترل عفونت در بخش مراقبت‌های ویژه تقویت شود. تعداد محدود نمونه‌های مورد بررسی، تک‌مرکزی بودن مطالعه و نبود تایپینگ مولکولی، تعمیم‌پذیری یافته‌ها را محدود می‌کند؛ از این رو توصیه می‌شود در مطالعات آینده، ردیابی کلونال جدایه‌ها و پایش روند مقاومت آنتی‌بیوتیکی در طول زمان انجام شود. این مطالعه تصویری به‌روز از مقاومت آنتی‌بیوتیکی و ژن‌های کلیدی *اسیتوباکتر بومانی* در بیمارستانی در تهران ارائه می‌دهد. فراگیری *blaOXA-51*، جایگاه آن را به‌عنوان نشانگر استاندارد شناسایی گونه تثبیت می‌سازد و شیوع بالای *blaOXA-23* بر حضور و انتشار کارباپنمازها در بیمارستان دلالت می‌کند. پیام عملی مطالعه، تقویت مدیریت مصرف آنتی‌بیوتیک، به‌روزرسانی منظم آنتی‌بیوگرام‌ها و اجرای جدی اقدامات کنترل عفونت به‌خصوص در بخش مراقبت‌های ویژه است. برای گام‌های بعدی، گسترش پنل ژنی و ردیابی سویه‌های مقاوم توصیه می‌شود تا تصمیم‌های درمانی دقیق‌تر و مداخلات هدفمندتر امکان‌پذیر شود.

1. Alavi-Moghaddam M, Dolati M, Javadi A, Ghobadi Saki B, Karami-Zarandi M, Khoshnood S. Molecular detection of oxacillinase genes and typing of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in Tehran, Iran. *Journal of Acute Disease*. 2020;9(1):33-39. Doi: <https://doi.org/10.4103/2221-6189.274016>
2. Mittal KR, Jain N, Srivastava P, Jain CK. Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: An Emerging Aspect of New Drug Discovery. *Recent Advances in Anti-Infective Drug Discovery*. 2023;18(1):29-41. Doi: <https://doi.org/10.2174/2772434417666220912120726>
3. Russo G, Galieta V, Ceccarelli G, Vitale W, Lopalco M, Cattaldo S, et al. *Acinetobacter baumannii* in the Critically Ill: Complex Infections Get Complicated. *Antibiotics*. 2023;12(6):1033. Doi: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12061033>
4. Ren X, Palmer LD. *Acinetobacter* metabolism in infection and antimicrobial resistance. *Infection and Immunity*. 2023;91(6):e00433-22. Doi: <https://doi.org/10.1128/iai.00433-22>
5. Vázquez-López R, Solano-Gálvez SG, Juárez Vignon-Whaley JJ, Abello Vaamonde JA, Padró Alonzo LA, Rivera Reséndiz A, et al. *Acinetobacter baumannii* resistance: a real challenge for clinicians. *Antibiotics*. 2020;9(4):205. Doi: <https://doi.org/10.3390/antibiotics9040205>
6. Saral A, Cinemre S, Okumuş F, Akar Z, Copur Cicek A, Düzgün A. Investigation of class 1 integrons with antibiotic resistance genes in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains and determination of plant extract effects on multidrug-resistant isolates. *Farmacia*. 2021;69(5):914-918. Doi: <https://doi.org/10.31925/farmacia.2021.5.13>
7. Michiels JE, Van den Bergh B, Fauvart M, Michiels J. Draft genome sequence of *Acinetobacter baumannii* strain NCTC 13423, a multidrug-resistant clinical isolate. *Standards in Genomic Sciences*. 2016;11:1-5. Doi: <https://doi.org/10.1186/s40793-016-0130-3>
8. Shenoy B, Reddy RI, Babu RM. Clinical spectrum and antibiogram of *acinetobacter* infections in children study from a tertiary care centre india. *International Journal of Innovative Science and Research Technology*. 2023;8(4):1041-1045. Doi: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7889065>
9. Ghanipour F, Nazari R, Aghaee SS, Jafari P. Evaluation of the antimicrobial ability of probiotics against nosocomial infections by inhibiting Ompa gene expression in *Acinetobacter Baumannii*. *Journal of Arak University of Medical Sciences*. 2022;24(6):854-867. Doi: <https://doi.org/10.32598/jams.24.6.6662.1>
10. Kyriakidis I, Vasileiou E, Pana ZD, Tragiannidis A. *Acinetobacter baumannii* antibiotic resistance mechanisms. *Pathogens*. 2021;10(3):373. Doi: <https://doi.org/10.3390/pathogens10030373>
11. Sotomayor N, Villacis JE, Burneo N, Reyes J, Zapata S, Bayas-Rea RLÁ. Carbapenemase genes in clinical and environmental isolates of *Acinetobacter* spp. from Quito, Ecuador. *PeerJ*. 2024;12:e17199. Doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.17199>
12. Wang M, Ge L, Chen L, Komarow L, Hanson B, Reyes J, et al. Clinical outcomes and bacterial characteristics of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* among patients from different global regions. *Clinical Infectious Diseases*. 2024;78(2):248-258. Doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciad556>
13. Castillo Bejarano JI, Llaca Díaz J, de la O Cavazos ME, Sánchez Alanís H, Mascareñas de los Santos AH, Espinosa-Villaseñor F, et al. Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection in Children From a Third-Level Hospital in Mexico: Clinical Characteristics and Molecular Epidemiology. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2023;12(7):431-435. Doi: <https://doi.org/10.1093/jpids/piad045>
14. Mohammed SH, Ahmed MM, Abd Alameer Abd Alredaa N, Haider Abd Alabbas H, Mohammad Ali ZD, Abed Al-Wahab ZZ, et al. Prevalence of *Acinetobacter* species

- isolated from clinical samples referred to Al-Kafeel Hospital, Iraq and their antibiotic susceptibility patterns from 2017-2021. Iranian Journal of Medical Microbiology. 2022;16(1):76-82. Doi: <https://doi.org/10.30699/ijmm.16.1.76>
15. Konca C, Tekin M, Geyik M. Susceptibility patterns of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. The Indian Journal of Pediatrics. 2021;88:120-126. Doi: <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03314-8>
  16. Jain M, Sharma A, Sen MK, Rani V, Gaiind R, Suri JC. Phenotypic and molecular characterization of *Acinetobacter baumannii* isolates causing lower respiratory infections among ICU patients. Microbial Pathogenesis. 2019;128:75-81. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.12.043>
  17. Asaad AM, Ansari S, Ajlan SE, Awad SM. Epidemiology of biofilm producing *Acinetobacter baumannii* nosocomial isolates from a tertiary care hospital in Egypt: a cross-sectional study. Infection and Drug Resistance. 2021;14:709-717. Doi: <https://doi.org/10.2147/IDR.S261939>
  18. Boral B, Unaldi Ö, Ergin A, Durmaz R, Köseoğlu Eser Ö. A prospective multicenter study on the evaluation of antimicrobial resistance and molecular epidemiology of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in intensive care units with clinical and environmental features. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. 2019;18:1-9. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12941-019-0320-x>
  19. Rezaei M, vand Yousefi J, Harzandi N, Sharifzadeh M, Rahbar M. Production of *blaOXA-23* type genes carrying by *Acinetobacter baumannii* isolated from hospitalized patients in Tehran, Iran. Reviews and Research in Medical Microbiology. 2021;32(2):102-105. Doi: <https://doi.org/10.1097/MRM.0000000000000251>
  20. Nogbou ND, Phofa DT, Nchabeleng M, Musyoki AM. Investigating multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* isolates at a tertiary hospital in Pretoria, South Africa. Indian Journal of Medical Microbiology. 2021;39(2):218-223. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2021.03.005>
  21. El-Badawy MF, Abdelwahab SF, Alghamdi SA, Shohayeb MM. Characterization of phenotypic and genotypic traits of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates recovered from a tertiary care hospital in Taif, Saudi Arabia. Infection and Drug Resistance. 2019;12:3113-3124. Doi: <https://doi.org/10.2147/IDR.S206691>
  22. Ahamdkazem H, Behboudian B, Dowlatabadi S, Vadaei-Kheiri E. Investigation of multidrug resistance (MDR) and distribution of *blaPER*, *blaOXA-51* and *blaOXA-23* genes in *Acinetobacter baumannii* strains isolated from patients. Journal of Microbial Biology. 2024;13(51):81-96. Doi: <https://doi.org/10.22108/bjm.2024.142453.1609>
  23. Papadopoulou M, Deliolanis I, Polemis M, Vatopoulos A, Psychogiou M, Giakkoupi P. Characteristics of the Genetic Spread of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in a Tertiary Greek Hospital. Genes. 2024;15(4):458. Doi: <https://doi.org/10.3390/genes15040458>
  24. Al-Rashed N, Bindaayna KM, Shahid M, Saeed NK, Darwish A, Joji RM, et al. Prevalence of Carbapenemases in Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolates from the Kingdom of Bahrain. Antibiotics. 2023;12(7):1198. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12071198>
  25. Hashemizadeh Z, Hatam G, Fathi J, Aminazadeh F, Hosseini-Nave H, Hadadi M, et al. The Spread of Insertion Sequences Element and Transposons in Carbapenem Resistant *Acinetobacter baumannii* in a Hospital Setting in Southwestern Iran. Infection & Chemotherapy. 2022;54(2):275-286. Doi: <https://doi.org/10.3947/ic.2022.0022>
  26. Genteluci GL, Gomes DB, Pereira D, Neves MD, de Souza MJ, Rangel K, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: differential adherence to HEp-2 and A-549 cells. Brazilian Journal of Microbiology. 2020;51:657-664. Doi: <https://doi.org/10.1007/s42770-019-00171-4>