مروری بر *آسینتوباکتر بومانی* و عفونت ها و مقاومت های دارویی ایجاد شده توسط آن

درنا رفیقی[1]، وحید بهرام نیا[2]

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد میکروبیولوژی- میکروب های بیماری زای دانشگاه آزاد واحد تبریز
۲- کارشناس ارشد ژنتیک، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تهران

Dornarafighi2222@gmail.com

Bahramnia93@gmail.com

چکیده

عفونت های بیمارستانی یکی از بزرگترین مشکلات در سطح دنیا به خصوص در کشورهای جهان سوم می‌باشد. *اسینتوباکتر بومانی* یکی از گونه های مهم و پرخطر از *اسینتوباکتر* است که عامل ایجاد طیف وسیعی از سندرم های عفونی می باشد. عفونت‌های مربوط به سیستم عصبی مرکزی، پوست و بافت نرم و استخوان، عفونت تنفسی، باکتریمی، مننژیت و عفونت دستگاه ادراری از جمله مواردی است که توسط این گونه ایجاد می شود. در این مطالعه مروری از مقالات منتشر شده در پایگاه های علمی از جمله SID، Pub med، Research Gate، Scopus، Magiran و موتور جستجوی Google scholar و کلید واژه هایی همچون عفونت های بیمارستانی، اسینتوباکتر بومانی، مقاومت چند دارویی و بتالاکتاماز ها استفاده گردید.

کلمات کلیدی: *آسینتوباکتر بومانی*، عفونت های بیمارستانی، مقاومت دارویی، بتالاکتام

مقدمه

تاریخچه جنس *آسینتوباکتر* به اوایل قرن بیستم، در سال ۱۹۱۱ باز می گردد، زمانی که بیجرینک[1] میکروبیولوژیست هلندی، ارگانیسمی به نام *Micrococcus calco-aceticus* را که با غنی سازی در یک محیط حداقل حاوی استات کلسیم از خاک جدا شد، توصیف کرد. با این حال *اسینتوباکتر* به عنوان یک جنس تا سال ۱۹۷۱ به طور قطعی شناسایی نشده بود(۱). جنس فعلی، *Acinetobacter* (از یونانی (akinetos) (ακινετοσ)، یعنی غیر متحرک)، در ابتدا توسط Brisou و Prévot در سال ۱۹۵۴ برای جدا کردن میکروارگانیسم‌های غیر متحرک از جنس *Achromobacter* پیشنهاد شد. تا سال ۱۹۶۸ بود که این نامگذاری جنس به طور گسترده پذیرفته شد. سپس باومن[2] و همکارانش طی یک بررسی جامع به این نتیجه رسیدند که گونه های مختلف شناسایی شده به یک جنس تعلق دارند و طبقه بندی بیشتر به گونه های مختلف بر اساس ویژگی های فنوتیپی امکان پذیر نیست که در نهایت نام *اسینتوباکتر* برای آن پیشنهاد شد. این یافته‌ها منجر به تایید رسمی جنس *Acinetobacter* در سال ۱۹۷۱ شد(۸). امروزه بیش از ۲۵ گونه از از این باکتری از طریق هیبریداسیون DNA-DNA شناسایی شده است. شناسایی این باکتری معمولا با استفاده از تست های فنوتیپی می تواند بسیار دشوار باشد(۵). در بیشتر

[1] Beijerinck
[2] Baumann

شرایط، شناسایی گونه ها نیازمند تکنیک های مولکولی پیشرفته است. اصطلاح (Abc)[۳] به ۴ سویه فنوتیپی مشابه (سویه های ۱، ۲، ۳ و ۱۳) که ۸۰ درصد از عفونت های بالینی را تشکیل می دهند، نسبت داده می شود. *اسینتوباکتر* یک جنس از باکتری های گرم منفی است که متعلق به کلاس وسیع‌تری از *گاماپروتئوباکتریا*[۴]ها است. گونه های *اسینتوباکتر* اکسیداز منفی هستند، تحرک انقباض از خود نشان می دهند(۲و۳).

اسینتوباکتر بومانی یکی از گونه های مهم و پرخطر از *اسینتوباکتر* است که عامل ایجاد طیف وسیعی از سندرم های عفونی می باشد. عفونت‌های مربوط به سیستم عصبی مرکزی، پوست و بافت نرم و استخوان، عفونت تنفسی، باکتریمی، مننژیت و عفونت دستگاه ادراری از جمله مواردی است که توسط این گونه ایجاد می‌شود(۴).

اسینتوباکتر بومانی به عنوان پاتوژن با درجه بیماری زایی بالایی شناخته می‌شود. از جمله ویژگی های که باعث افزایش ویرولانس آن می شود عبارت است از: وجود کپسول پلی‌ساکاریدی که باعث آب گریز شدن بیشتر سطح سویه‌ها می‌شود. اتصال به سلول‌های اپیتلیال انسانی در حضور کپسول پلی‌ساکاریدی. تولید آنزیم‌های آسیب زننده به لیپیدهای بافتی. تولید لیپوپلی ساکارید که مسئول ایجاد سمیت کشنده است(۵).

روش مطالعه

این مطالعه مروری از نوع توصیفی- تحلیلی بوده که با استفاده از مقالات فارسی و انگلیسی منتشر در پایگاه های SID، Research Gate، Pubmedو موتور جستجوی Google scholar از کلید واژه هایی همچون عفونت های بیمارستانی، *اسینتو باکتر بومانی*، مقاومت چند دارویی و بتالاکتاماز، پاتوژنز و ویرولانس استفاده گردید. در این مطالعه استفاده از مقالات بشکل کنفرانس و مقالات دارای درجه اعتبار پایین خودداری شده است.

اسینتوباکتر بومانی

تعدادی از گونه های *اسینتوباکتر* مستقیما در عفونت های انسانی دخیلند که مهم ترین آن ها *اسینتوباکتر بومانی* می‌باشد. این باکتری عامل عفونت در بسیاری از بیماری ها از جمله بیماری تنفسی، باکتریمی، مننژیت و عفونت دستگاه ادراری می باشد. درمان عفونت های ناشی از این پاتوژن به دلیل مقاومت قابل توجه آن به طیف وسیعی از آنتی بیوتیک ها، بسیار دشوار است که میزان مرگ و میر بیماران آلوده را به ۴۳٪ می‌رساند. در برخی از کشورها این میزان به ۷۵ ٪ می رسد(۶).

اسینتوباکتر بومانی بیشتر در محیط های بیمارستانی یافت می شود و به علت توانایی قابل توجه آن در زنده ماندن در این محیط، امروزه بیش از پیش مورد توجه قرار گرفته است. رتبه اول این پاتوژن در ایجاد عفونت های بیمارستانی اهمیت توجه و مطالعه اسینتوباکتر بومانی را گوشزد می کند. این میکروارگانیسم ممکن است(۷).

سازوکارهای بیماری زایی *اسینتوباکتر بومانی*

[۳] Acinetobacter calcoaceticus-A boumannii Complex
[۴] Gammaproteobacteria

بررسی پروتئین های *اسینتوباکتر بومانی* بیانگر متابولیسم بسیار قوی و متنوع این باکتری است که این باکتری را قادر ساخته تا بتواند از منابع غذایی بسیار متنوع استفاده کند. یک عامل بسیار مهم در بقای این باکتری در بدن میزبان یا محیط، توانایی آن در استفاده از منابع مختلف از قبیل آهن می‌باشد. برهم کنش های *اسینتوباکتر بومانی* با سلول های اپی‌تلیال حاکی از دخالت ساز و کارهای متفاوت در اتصال به سلول های نایچه نسبت به سطوح غیر زنده است(۷). به دنبال اتصال، سلول های باکتری قادر به تهاجم و القای آپوپتوز در سلول های یوکاریوتی هستند. قابلیتی که به فعالیت پروتئین خارج غشایی A (*Omp38*)مربوط می شود که به میتوکندری‌ها و هسته منتقل شده و مسیرهای آپوپتوز را فعال می‌کند. پروتئین A به وزن ۳۸ kDa در غشای خارجی *اسینتوباکتر بومانی* به خوبی شناخته شده که باعث القای آپوپتوز در سلول های یوکاریوتی می‌شود. همچنین موجب تحریک سلول های دندرتیک شده و تمایز سلول های CD4 T+ را در پی دارد. پروتئین Omp باعث القای پاسخ ایمنی وابسته به Th1 می شود و به واسطه Like-Toll، بیان نیتریک اکساید سنتاز را افزایش می دهد. عامل مهم و موثر دیگر در بقای این جاندار در محیط زنده و غیر زنده تشکیل بیوفیلم است. *اسینتوباکتر بومانی* به آسانی به سطوح زنده یا غیر زنده متصل می‌شود و بر روی آن ها بیوفیلم تشکیل می دهد(۸).

تاریخچه *اسینتوباکتر*

تاریخچه جنس *آسینتوباکتر* به اوایل قرن بیستم، در سال ۱۹۱۱ باز می گردد، زمانی که بیجرینک[۵] میکروبیولوژیست هلندی، ارگانیسمی به نام *Micrococcus calco-aceticus* را که با غنی سازی در یک محیط حداقل حاوی استات کلسیم از خاک جدا شد، توصیف کرد. با این حال *اسینتوباکتر* به عنوان یک جنس تا سال ۱۹۷۱ به طور قطعی شناسایی نشده بود(۹). جنس فعلی، *Acinetobacter* (از یونانی (akinetos) (ακινετοσ)، یعنی غیر متحرک)، در ابتدا توسط Brisou و Prévot در سال ۱۹۵۴ برای جدا کردن میکروارگانیسم‌های غیر متحرک از جنس *Achromobacter* پیشنهاد شد. تا سال ۱۹۶۸ بود که این نامگذاری جنس به طور گسترده پذیرفته شد. سپس باومن[۶] و همکارانش طی یک بررسی جامع به این نتیجه رسیدند که گونه های مختلف شناسایی شده به یک جنس تعلق دارند و طبقه بندی بیشتر به گونه های مختلف بر اساس ویژگی های فنوتیپی امکان پذیر نیست که در نهایت نام *اسینتوباکتر* برای آن پیشنهاد شد. این یافته‌ها منجر به تایید رسمی جنس *Acinetobacter* در سال ۱۹۷۱ شد(۱۰). امروزه بیش از ۲۵ گونه از از این باکتری از طریق هیبریداسیون DNA-DNA شناسایی شده است. شناسایی این باکتری معمولا با استفاده از تست های فنوتیپی می تواند بسیار دشوار باشد(۱۱). در بیشتر شرایط، شناسایی گونه ها نیازمند تکنیک های مولکولی پیشرفته است. اصطلاح (Abc)[۷] به ۴ سویه فنوتیپی مشابه (سویه های ۱، ۲، ۳ و ۱۳) که ۸۰ درصد از عفونت های بالینی را تشکیل می دهند، نسبت داده می شود. *اسینتوباکتر* یک جنس از باکتری های گرم منفی است که متعلق به کلاس وسیع تری از *گاماپروتئوباکتریا*[۸]ها است. گونه های *اسینتوباکتر* اکسیداز منفی هستند، تحرک انقباض از خود نشان می دهند(۱۲).

---

[۵] Beijerinck
[۶] Baumann
[۷] Acinetobacter calcoaceticus-A boumannii Complex
[۸] Gammaproteobacteria

اسینتوباکتر به راحتی در طبیعت رشد می کند و از منابع بسیاری در سراسر جهان جداسازی شده است. در طبیعت، *اسینتوباکتر* بیشتر در خاک و آب یافت می شود، اما از حیوانات نیز جدا شده است. همچنین از مواد غذایی (از جمله غذای بیمارستانی)، تجهیزات ونتیلاتور، تجهیزات مکش، پمپ های تزریق، سینک، چرخ دستی های فولادی ضد زنگ، بالش ها، تشک ها، آب لوله کشی، نرده های تخت، مرطوب کننده ها، دستگاه های پخش صابون و سایر منابع نیز تاکنون توانسته اند شناسایی کنند(۱۳).

جنس *اسینتوباکتر* شامل باکتری های گرم منفی، کاملاً هوازی، غیر تخمیری، غیر متحرک، کاتالاز مثبت، اکسیداز منفی با درصد G+C در محتوای DNA بین ۳۹ تا ۴۷ درصد است. بر اساس داده‌های طبقه‌بندی جدیدتر، پیشنهاد شده است که اعضای جنس *Acinetobacter* باید در خانواده جدید *Moraxellaceae* در ردیف *Gammaproteobacteria* طبقه‌بندی شوند که شامل جنس *Moraxella*، *Acinetobacter*، *Psychrobacter* و ارگانیسم‌های مرتبط است(۱۴).

اپیدمیولوژی

اسینتوباکترها تقریبا در جای جای طبیعت وجود دارند و عامل بسیاری از عفونت‌های بیمارستانی هستند. تقریبا ۱۰۰ ٪از نمونه‌های خاک و آب دارای *اسینتوباکتر* هستند. همچنین اسینتوباکتر را از موادی مثل شیر پاستوریزه، اشیا و هوای بیمارستان، کانترهای آنژیوگرافی، ونتیلاتورها و... می‌توان جدا کرد(۱۵).

اسینتوباکتر ممکن است بر روی سطوح خشک برای روزهای طولانی زنده بماند. *اسینتوباکتر* از منابع انسانی مثل: پوست،ادرار، مدفوع و خلط قابل جدا شدن است. *اسینتوباکترها* قسمتی از فلورطبیعی پوست نیز می باشد. شیوع ایزوله های بالینی *اسینتوباکتر* در طی ۲ دهه گذشته افزایش پیدا کرده است. داده های گزارش شده نشان می دهد که *اسینتوباکتر* عامل ایجاد ۱ ٪ از همه عفونت های ناشی از گردش خون بیمارستانی در آمریکا در مقایسه این نسبت در بیمارستان های آمریکای جنوبی ۵ ٪بوده است(۱۶).

مکانیسم بیماری زایی *اسینتو باکتر بومانی*

پورین ها

پورین ها پروتئین های غشای خارجی هستند که با تعدیل نفوذپذیری سلولی مرتبط هستند. پورین های متعددی در بیماری زایی *اسینتوباکتر بومانی* دخیل هستند. از جمله این پورین ها می توان به *OmpA*، *Omp33-36* و *Omp22* اشاره کرد(۱۷).

Omp 33 یک پروتئین ۳۶ کیلو دالتون (*Omp33-36*)، که به عنوان کانال عبور آب عمل می کند که یکی دیگر از پورین های غشای خارجی مرتبط با سمیت سلولی *A. baumannii* است. سویه *omp33-36* به طور قابل توجهی چسبندگی و تهاجم سلول های اپیتلیال ریه انسان و سمیت سلولی را نسبت به این سلول ها کاهش می‌دهد(۱۸).

Omp22 به عنوان یک آنتی ژن جدید، حفاظت شده و ایمن برای ایجاد واکسن های موثر برای کنترل عفونت های *A. baumannii* شناسایی شده است(۱۹). اگرچه سهم *Omp22* در بیماریزایی *A. baumannii* مشخص نشده است اما از اهمیت قابل توجهی در این زمینه برخوردار است. این ژن ایمن سازی فعال و هم غیرفعال را با میزان بقا در موش ها را افزایش

می دهد، بار باکتری ها را در اندام ها و خون محیطی سرکوب می‌کند و سطح سرمی سیتوکین های التهابی و کموکاین ها را کاهش می دهد(۲۰).

OmpA یک پورین β-barrel و یکی از فراوان ترین پورین ها در غشای خارجی است. در *A. baumannii*، *OmpA* یک عامل بیماریزای بسیار خوب است که در سیستم های مدل آزمایشگاهی بخوبی شناسایی شده است. مشخص شده است که جهش در ژن *OmpA* در باکتری *A. baumannii* در القای آپوپتوز در سلول های اپیتلیال انسان باعث می شود تا *OmpA* به سلول های اپیتلیال میزبان متصل شود، میتوکندری ها را هدف قرار دهد و با آزاد کردن مولکول های پروآپاپتوز همچون سیتوکروم c و عامل های القا کننده آپاپتوز، آپاپتوز را القا کند(۲۱). علاوه بر این *OmpA* توسط یک سیگنال محلی سازی هسته ای تک بخشی جدید به هسته منتقل می شود و باعث مرگ سلولی می شود. *OmpA* همچنین در تعامل با فیبرونکتین نقش مهمی در چسبندگی و تهاجم به سلول های اپیتلیال ایفا می کند. علاوه بر این ژن *OmpA* به فاکتور H در سرم انسانی متصل می شود که از این طریق به *A. baumannii* اجازه می دهد تا از کشتن با واسطه مکمل اجتناب کند. همچنین مشخص شده است که ژن *ompA* برای تداوم *A. baumannii* در ریه موش ضروری است(۲۲).

علاوه بر این، *OmpA* در مقاومت ضد میکروبی *A. baumannii* نقش دارد. پورین اصلی *OmpA* A. *baumannii* است که ۷۰ برابر فعالیت منافذسازی کمتری نسبت به *OmpF* دارد. علاوه بر این، اختلال در ژن *ompA* به طور قابل توجهی حداقل غلظت مهاری (MICs) چندین آنتی بیوتیک از جمله (کلرامفنیکل، آزترونام و نالیدیکسیک اسید) را کاهش می دهد، که نشان می دهد *OmpA* در بیرون راندن آنتی بیوتیک ها از فضای پری پلاسمیک از طریق غشای خارجی و جفت شدن با غشای داخلی شرکت می کند. *OmpA* با تسهیل تحرک سطح و تشکیل بیوفیلم، بقا و ماندگاری *A. baumannii* را افزایش می دهد همچنین این ژن بیوژنز وزیکول های غشای خارجی را تنظیم می‌کند(۲۳).

پلی ساکاریدها و لیپوپلی ساکاریدهای کپسولی(LPS)

اگزوپلی ساکاریدهای کپسولی و لیپوپلی ساکاریدهای کپسولی از جمله عوامل بیماریزایی مهم در *A.baumannii* هستند. بسیاری از ایزوله های بیماران مبتلا به عفونت *A. baumannii* پلی‌ساکاریدهای کپسولی سطحی را بیان می کنند و حاوی یک خوشه ژنی حفاظت شده به نام جایگاه K هستند که ممکن است تولید پلی ساکاریدهای کپسولی را تعیین کند. غربالگری تصادفی ترانسپوزون برای شناسایی ژن‌های ضروری برای رشد در مایع ترشحی التهابی منجر به شناسایی ژن‌های *ptk* و *epsA* شده است که پیش‌بینی می‌شود برای پلیمریزاسیون و مونتاژ کپسول مورد نیاز هستند(۲۴). جهش‌های *ptk* و *epsA* در تولید کپسول کمبود دارند و دارای نقص رشد در سرم انسانی هستند که منجر به کاهش بسیار قابل‌توجهی در بقا در محل‌های عفونت بافت نرم می‌شود. جهش در ژن *pglC* یا *pglL*، مسئول سنتز O–پنتاساکارید موجود در گلیکوپروتئین ها و پلی‌ساکاریدهای کپسولی است. این ژن ها همچنین کشندگی را در موش مدل سپتی سمی کاهش می دهد و ساختارهای بیوفیلم غیرطبیعی را تشکیل می دهد. در حال حاضر پلی ساکاریدهای کپسولی به عنوان هدفی برای مداخلات مبتنی بر آنتی بادی محافظ پیشنهاد شده است(۲۶).

پلی ساکاریدهای کپسولی در مقاومت ضد میکروبی *A.baumannii* نقش دارند. جهش یافته های فاقد پلی‌ساکاریدهای کپسولی مقاومت ذاتی کمتری نسبت به آنتی بیوتیک های پپتیدی دارند. علاوه بر این، وجود آنتی بیوتیک ها باعث تولید بیش از حد پلی ساکاریدهای کپسولی می شود. تولید پلی ساکاریدهای کپسولی ناشی از آنتی بیوتیک باعث افزایش مقاومت در برابر کشتن توسط مکمل میزبان و افزایش حدت در مدل موشی عفونت سیستمیک می‌شود(۲۷). همچنین افزایش تولید کپسول پس از قرار گرفتن در معرض آنتی‌بیوتیک به افزایش رونویسی در بیان ژن *K* بستگی دارد و بیان ژن‌های جایگاه *K* توسط سیستم تنظیمی دو جزئی *bfmRS* تنظیم می‌شود که خود یک ژن ضروری برای رشد در آسیت انسانی است و برای تداوم در ریه در مدل پنومونی موش مهم است. همچنین این ژن به عنوان یک عامل حدت، نقش مهمی در تشکیل بیوفیلم، چسبیدن به سلول‌های یوکاریوتی و مقاومت به سرم انسانی دارد(۲۸).

LPS جزء اصلی قسمت بیرونی غشای خارجی در اکثر باکتری‌های گرم منفی است و یک مولکول واکنش‌گر ایمنی است که باعث آزاد شدن فاکتور نکروز تومور و اینترلوکین ۸ از ماکروفاژها به روشی وابسته به گیرنده Toll-like receptor 4 (TLR4) می‌شود. LPS از یک قسمت لیپید A اندوتوکسیک، یک هسته الیگوساکارید و یک O–آنتی ژن تکراری تشکیل شده است. در *A. baumannii*، LPS نقش عمده ای در حدت و بقای *A.baumannii* ایفا می کند. سلول جهش یافته فاقد گلیکوترانسفراز LpsB دارای یک گلیکوفرم LPS بسیار کوتاه است که حاوی تنها دو باقیمانده کربوهیدرات متصل به لیپید A است که منجر به کاهش مقاومت به سرم انسان و کاهش بقا در موش مدل عفونت بافت نرم می شود. مهار *LpxC*، آنزیمی که در بیوسنتز لیپید A دخیل است، رشد باکتری را مهار نمی‌کند، اما فعال‌سازی *TLR4* با واسطه LPS را سرکوب می‌کند. مهار *LpxC* در مدل موشی، پاکسازی *A.baumannii* را با افزایش مکانیسم کشتن از طریق مسیر اپسونوفاگوسیتیک[۹]افزایش می‌دهد و غلظت و التهاب LPS سرم را کاهش می‌دهد.(۲۹). همچنین مسدود کردن سنتز LPS یک استراتژی قدرتمند برای کشف آنتی بیوتیک های جدید است. اصلاح LPS به مقاومت در برابر مواد ضد میکروبی تعلق دارد. همچنین یافته های اخیر نشان می دهد که تغییرات در LPS باعث کاهش حساسیت *A.baumannii* به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌های مهم بالینی، مانند کولیستین می‌شود(۳۰).

فسفولیپازها

فسفولیپاز یک آنزیم لیپولیتیک ضروری برای متابولیسم فسفولیپید است و یک عامل حدت در بسیاری از باکتری ها مانند *P.aeruginosa*، *Legionella monocytogenes* و *Clostridium perfringens* است. سه دسته از فسفولیپازها مانند فسفولیپاز A (PLA)، فسفولیپاز C (PLC) و فسفولیپاز D (PLD) بر اساس محل برش تعریف شده‌اند(۳۱). PLA اسیدهای چرب را در گلیسرول هیدرولیز می کند، در حالی که PLC گروه ناحیه سر فسفریله شده را از فسفولیپید جدا می کند. PLD یک ترانس فسفاتیدیلاز است که فقط گروه سر را جدا می‌کند. تخریب فسفولیپیدها بر پایداری غشای سلول میزبان تأثیر می‌گذارد و گروه سر جدا شده می‌تواند با سیگنال‌دهی سلولی تداخل ایجاد کند و در نتیجه باعث تغییرات در پاسخ ایمنی میزبان شود. PLD به عنوان عوامل حدت در *A.baumannii* شناسایی شده اند(۳۲).

[۹] opsonophagocytic

وزیکول های غشای خارجی(OMVs)

OMV[10]ها وزیکول های کروی با قطر ۲۰-۲۰۰ نانومتر هستند که توسط غشای خارجی باکتری های بیماری‌زا گرم منفی مختلف ترشح می شوند. آنها از LPS، غشای بیرونی و پروتئین‌های پری پلاسمیک، فسفولیپیدها و DNA یا RNA تشکیل شده‌اند و به‌عنوان وسیله‌ای برای انتقال عوامل باکتریایی به سلول‌های میزبان شناخته می‌شوند. OMVها فاکتورهای متنوعی را به طور همزمان به داخل سلول‌های میزبان می‌رسانند و به پاتوژن‌ها اجازه می‌دهند بدون تماس نزدیک بین باکتری‌ها و سلول‌های میزبان با میزبان تعامل کنند. بسیاری از سویه های *A.baumannii* OMV حاوی فاکتورهای مختلف از جمله پروتئازها و فسفولیپازها هستند. OMV های مشتق شده از *A.baumannii* با سلول های میزبان تعامل ایجاد می کنند و عوامل باکتریایی را از طریق عوامل لیپیدی به سلول های میزبان می رسانند که منجر به سمیت سلولی می شود(۳۳). OMV های خالص شده *A.baumannii ATCC 19606* بیان ژن های سیتوکین پیش التهابی را در سلول های اپیتلیال به صورت وابسته به دوز القا می کنند. علاوه بر این OMVهای درمان شده با پروتئیناز باعث افزایش قابل توجهی در بیان ژن‌های سیتوکین پیش التهابی نمی شوند، که نشان می دهد پروتئین های غشایی در OMV ها مسئول ایجاد یک پاسخ ایمنی ذاتی قوی هستند. سویه *A. baumannii* که OMVهای فراوانی را با فاکتورهای بیشتری تولید می‌کند، پاسخ ایمنی ذاتی قوی تری را در مقایسه با سویه ای که OMV های کمتری تولید می کند، و به نسبت سیتوتوکسیک تر است(۳۴).

با توجه به اهمیت OMVs در بیماریزایی *A.baumannii*، مشخص شده است که OMVs *A.baumannii* می‌تواند به عنوان یک واکسن سلولی برای افزایش ایمنی محافظتی استفاده شود(۳۵).

سیستم مبتنی بر فلزات

اگرچه آهن یکی از فراوان‌ترین عناصر در سیستم‌های زیست‌محیطی و بیولوژیکی است، اما آهن به دلیل حلالیت ضعیف آن (محدودیت حلالیت ۱۰-۱۷ مولار برای آهن فریک) در شرایط pH هوازی و خنثی، در حالت ترجیحی برای باکتری‌ها نسبتاً در دسترس نیست. همچنین این کار می تواند به دلیل کلاته سازی[11]توسط ترکیبات با وزن مولکولی کم، مانند آهن یا ترکیبات اتصال دهنده آهن با میل ترکیبی بالا، مانند لاکتوفرین[12]و ترانسفرین[13]باشد. برای غلبه بر این محدودیت آهن، بیشتر باکتری های هوازی یک شلاتور[14]آهن ترکیباتی با میل ترکیبی بالا به نام سیدروفور[15]تولید می‌کنند(۳۶). سیدروفورها[16]ترکیباتی با وزن مولکولی کم (۴۰۰-۱۰۰۰ کیلو دالتون) با میل ترکیبی بالا برای آهن هستند. *اسینتوباکتر بومانی* همچنین دارای سیدروفورهای آهنی است و اسینتوباکتین، با مشخصه ترین سیدروفور *A.baumannii*، یک سیدروفور از نوع مخلوط با یک حلقه اگزازولین مشتق شده از ترئونین است. آسینتوباکتین یک عامل حدت *A. baumannii* است. اختلال در بیوسنتز و

[10] Outer Membrane Vesicles
[11] chelation
[12] lactoferrin
[13] transferrin
[14] chelator
[15] siderophore
[16] Siderophores

عملکردهای انتقال اسینتوباکتین به طور قابل توجهی توانایی سلول های *A. baumannii ATCC 19606* را برای باقی ماندن در سلول های اپیتلیال کاهش می دهد و باعث آسیب سلولی می شود(۳۷).

سیستم های ترشح پروتئین

چندین سیستم ترشح پروتئین در *A.baumannii* شناسایی شده است. جدیدترین سیستم ترشح *A.baumannii* یک سیستم ترشح نوع II (T2SS) است که یک کمپلکس چند پروتئینی است که از نظر ساختاری بسیار شبیه به سیستم های پیلی نوع IV است که معمولاً به شکل زائده مانند در باکتری های گرم منفی یافت می شود. T2SS طیف وسیعی از پروتئین ها را از فضای پری پلاسمیک به محیط خارج سلولی و خارج از سلول یا سطح غشای خارجی منتقل می کند(۳۸). T2SS از ۱۲ تا ۱۵ پروتئین تشکیل شده است که از چهار مجموعه فرعی تشکیل شده است: یک شبه پیلوس، یک ATPase سیستم ترشح سیتوپلاسمی، یک مجموعه سکوی غشایی داخلی، و یک مجموعه غشای خارجی دوازدهه. ترشح توسط T2SS یک فرآیند دو مرحله ای است. پروتئین های هدف ابتدا توسط سیستم ترشحی عمومی (Sec) یا سیستم انتقال آرژنین دوقلو (Tat) به پری پلاسم منتقل می شوند، جایی که پروتئین های هدف از طریق T2SS به بیرون از سلول ترشح می شوند(۳۹). حذف ژن های *A.baumannii* برای اجزای *T2SS*، *gspD* یا *gspE*، منجر به از دست دادن ترشح LipA می شود که نشان می دهد LipA یک سوبسترا برای T2SS است. از آنجایی که *LipA* یک لیپاز است، اسیدهای چرب با زنجیره بلند را تجزیه می کند، سویه های جهش یافته *lipA*، *gspD* و *gspE* قادر به رشد بر روی اسیدهای چرب با زنجیره بلند به عنوان تنها منبع کربن نیستند. لیپازهای (LipA، LipH و LipAN) و متالوپپتیداز CpaA به عنوان سوبستراهای T2SS شناسایی شده اند. از طرفی دو پروتئین (LipA و CpaA) در بین این پروتئین‌های ترشح شده، برای ترشح به چاپرون‌های خاصی نیاز دارند. این چاپرون ها در مجاورت عامل خود کدگذاری می‌شوند و غیرفعال شدن آنها ترشح LipA و CpaA را از بین می‌برد(۴۰).

تظاهرات بالینی

اسینتوباکترها توانایی ایجاد عفونت در هر ارگانی از بدن را دارند. از اسینتوباکترها معموال به عنوان عامل بیماریزایی فرصت طلب در بیمارستان ها یاد می شود اما در ایجاد عفونت های اکتسابی از جامعه نیز نقش دارند(۴۱).

دستگاه تنفسی

سیستم تنفسی مهمترین جایگاه عفونت *اسینتوباکتر* است. *اسینتوباکتر* به عنوان عامل برونشیولیت اکتسابی از جامعه و تراکئوبرونشیت در بچه های سالم گزارش شده است. پنومونی اکتسابی از جامعه با *اسینتوباکتر* عموما در بیماران بالغ با نقص ایمنی رخ می دهد. گزارشات از نواحی گرمسیری در کشورهای در حال توسعه نشان می‌دهد که پنومونی اکتسابی جامعه در این نواحی شیوع باالتری نسبت به نواحی معتدل دارد(۴۲).

باکتریمی

باکتریمی *اسینتوباکتری* را معموال با استفاده از تکنیک های کشت خون مناسب از باکتریمی سودوموناسی می توان افتراق داد. باکتریمی بیمارستانی *اسینتوباکتری* با عفونت های دستگاه تنفسی مرتبط است. باکتریمی *اسینتوباکتر* بومانی نسبت به بقیه گونه های *اسینتوباکتر* بیشتر شایع است(۴۳).

دستگاه ادراری تناسلی

علی رغم کلونیزاسیون *اسینتوباکتر* در بخش دستگاه ادراری، این باکتری در این ناحیه به ندرت مهاجم است. با این همه مواردی از سیستیت و پیلونفریت در برخی از افراد دارای کانترهای کارگذاشته در داخل مثانه یا سنگ کلیه به ثبت رسیده است(۴۴).

عفونت های داخل جمجمه ای

در سال ۱۹۸۳ مننژیت ناشی از *اسینتوباکتر* برای اولین بار گزارش شد. با این وجود این نوع عفونت غیرشایع است. اگرچه مشخص شده است که مننژیت *اسینتوباکتری* عموما به دنبال ضربه به سر یا انجام جراحی رخ می‌دهد اما گزارشاتی از ایجاد مننژیت در افراد سالم هم وجود دارد(۴۵).

مقاومت *آسینتوباکتر بومانی* به انواع آنتی بیوتیک ها

بتالاکتام ها

بتالاکتام ها دسته ای از آنتی بیوتیک ها هستند که به دلیل ساختمان مرکزی مشترک در یک دسته قرار می‌گیرند. این گروه از آنتی بیوتیک ها قادرند با اتصال به باکتری ها، ترانس پپتیدازهایی را که سل وال باکتری را سنتز می نمایند و در تقسیم سلولی نقش دارند را غیر فعال کنند. خانواده آنتی‌بیوتیک های بتالاکتامی از چهار خانواده پنیسیلین ها، سفالوسپورین ها، مونوباکتام ها و کارباپنم ها تشکیل شده اند که غالباً پنیسیلین ها و سفالوسپورین ها در درمان عفونت ها استفاده می شوند. پنیسیلین G معمول ترین عضو این آنتی‌بیوتیک‌ها می باشد، سفالوسپورین ها همگی از سفالوسپورین C حاصل می شوند، سفالوسپورین ها مشابه پنیسیلین‌ها هستند با این تفاوت که هسته مرکزی این گروه اسید ۷-آمینو سفالوسپورانیک بوده و یک حلقه شش واحدی دی هیدروتیازین جانشین حلقه پنج واحدی تیازولین می شود و یک گروه رادیکالی ثانویه نیز به حلقه مذکور متصل می شود. شکسته شدن حلقه بتاالکتامی سفالوسپورین ها سبب تشکیل اسید سفالوسپورئیک شده و خاصیت ضد باکتریایی سفالوسپورین حذف می شود(۴۶).

مونوباکتام ها

مونوباکتام ها یک حلقه بتالاکتامی مونوسیکلیک دارند و به لاکتامازها مقاوم اند. علیه باسیل های گرم منفی فعال بوده، ولی بر علیه بی هوازی ها و باکتری های گرم مثبت فعال نیستند. اولین دارو از این دسته که در دسترس قرار گرفت، آزترئونام بود و هر ۸ تا ۱۲ ساعت، به صورت داخل رگی یا داخل عضلانی تجویز می‌شود(۴۷).

کارباپنم ها

ایمی پنم، اولین دارو از این دسته است که، فعالیت خوبی علیه بسیاری از باسیل های گرم منفی و بی هوازی‌ها دارد. این داروها به بتالاکتامازها مقاوم می باشد، ولی در لوله های کلیوی توسط دی هیدرو پپتیداز غیر فعال می‌شود. در نتیجه، این دارو همراه با یک مهارکننده پپتیداز، سیالستاتین، تجویز می‌شود. ایمی پنم در بافت ها و مایعات بدن، از جمله مایع مغزی نخاعی به خوبی نفوذ می کند. این دارو هر ۶ تا ۸ ساعت و در افراد دچار نقص کلیوی در مقادیر کمتر، به صورت داخل رگی تجویز می شود. ایمی پنم ممکن است در عفونت های ناشی از ارگانیسم های مقاوم به داروهای دیگر در نظر گرفته شود. گونه های سودوموناس به سرعت مقاوم می‌شوند، از این رو، مصرف همزمان یک آمینوگلیکوزید مورد نیاز است(۴۸).

مروپنم[۱۷]از نظر فاماکولوژیکی و طیف فعالیت ضد میکروبی مشابه ایمی پنم است. به هر حال، این دارو توسط دی هیدرو ۲-پپتیداز غیر فعال نشده و احتمال بروز صرع نسبت به ایمی پنم کمتر است(۴۹).

ارتاپنم[۱۸]یه عمر طولانی دارد و برای یک بار استفاده در روز مناسب است. بـرای درمـان عفونت هـای پیچیـده بـا پـاتـوژن های غیـر بیمارستانی مفید می بـاشد. فعـالیت ضعیفی علیه گونه های *انتروکوک* و *سودوموناس آئروژینوزا* و سایر باسیل های گرم منفی غیر تخمیرکننده دارد(۵۰).

دوری‌پنم[۱۹]جدیدترین کارباپنمی است که برای استفاده در آمریکا مورد تایید قرار گرفته است. این دارو تمایل زیادی به PBP[۲۰] که اختصاصی گونه ها می باشد دارد. برای مثال دوری پنم تمایل به PBP در *سودوموناس آئروژینوزا* دارد. گزارش شده که دوری پنم علیه *سودوموناس آئروژینوزا* بسیار موثرتر از ایمی پنم است اما مشابه اثر مروپنم می باشد. هیچ کدام از کارباپنم ها، فعالیتی علیه *استنوتروفوموناس مالتوفیال* ندارند(۵۱).

سفالوسپورین ها

بعضی از قارچ های *سفالوسپوریوم* مواد آنتی بیوتیکی تولید میکنند که سفالوسپورین نامیده می شوند ترکیبات بتاالکتام دارای یک هسته ۷ -اسیدآمینو سفالوسپورینیک می باشند. سفالوسپورین های طبیعی فعالیت ضدمیکروبی کمی دارند، ولی پیوند با گروه های فرعی R به تولید طیف گسترده ای از داروها با خصوصیات فارماکولوژیکی مختلف و طیف ضدمیکروبی گوناگون می انجامد. برای دسترسی راحت‌تر، سفالوسپورین‌ها به چهار گروه عمده یا نسل تقسیم می‌شوند. بسیاری از سفالوسپورین‌ها عمدتاً توسط کلیه دفع می‌شوند و می‌توانند در موارد اختلال کلیه تجمع یابند و مسمومیت ایجاد کنند(۵۲).

پنی سیلین ها

پنی‌سیلین‌ها از مخمرهای جنس Penicillium مثل *پنیسیلیوم نوتاتوم* به کمک استخراج عصاره تـولید شـده در محیط کـشت حـاصل می‌آینـد. پنـی‌سیلین G از همه بیشتر استفاده می‌شود. از تخمیر پنی‌سیلین ساخته شده، اسید ۶-آمینو پنیسیالنیک به دست می‌آید و بنابراین امکان تولید طیف وسیعی از ترکیبات پنی‌سیلین از طریق پیوند گروه آمین آزاد اسید

[۱۷] Meropenem
[۱۸] Ertapenem
[۱۹] Doripenem
[۲۰] Penicillin Binding Protein

پنیسیالنیک با گروه‌های کربوکسیل آزاد بنیان‌های مختلف فراهم می‌آید. همه پنی‌سیلین‌ها یک ساختمان اصلی مشابه دارند. یک حلقه تیازولیدین به یک حلقه بتالاکتام اتصال می‌یابد که یک گروه آمینی آزاد را حمل می‌کند. بنیان‌های اسیدی که با گروه آمینی پیوند یافته‌اند و می‌توانند توسط آمید از باکتری‌ها شکسته شوند(۵۳).

مکانیسم عمل آنتی بیوتیک های بتالاکتام

آنتی بیوتیک‌های بتالاکتامی به واسطه جلوگیری و ممانعت از کامل شدن پپتیدوگلیکان به واسطه مهار روند تشکیل پل های عرضی عمل می کنند که این عمل باعث اختلال در بیوسنتز دیواره سلولی و اعمال سلول و در نتیجه تغییر شکل سلول و لیز شدن سلول می‌شود. دیواره سلولی باکتری‌ها از پپتیدوگلیکان و دیگر ماکرومولکول‌ها تشکیل شده است، مهار کننده‌های سنتز پپتیدوگلیکان بر مراحل مختلف اثر و مانع سنتز می‌شوند، بتالاکتام ها جزو مهار کننده هایی هستند که در روند تشکیل پل‌های عرضی دخالت دارند. بنابراین جزو آنتی بیوتیک های باکتریوسیدال محسوب می‌شوند که دارای مکانیسم مشابهی می‌باشند. این آنتی‌بیوتیک‌ها باعث مهار آنزیم های بیوسنتزکننده دیواره سلولی یا همان PBP می‌شوند. این پروتئین‌ها شامل PBP با وزن مولکولی کم، PBP با وزن مولکولی زیاد و پپتیدوگلیکان هیدرولازها می‌باشند(۵۴).

بتالاکتام ها باعث تولید یک سیگنال ناشناخته می شوند که باعث تحریک آزادسازی اسید تئیکوئیک در باکتری های گرم مثبت به درون محیط می شود، همچنین باعث کاهش مقدار اسید تئیکوئیک و موجب فعال شدن پروسه یا پروسه های تجزیه کننده پپتیدوگلیکان در باکتری های گرم مثبت می شود(۵۵).

بتالاکتامازها

بتالاکتامازها از خانواده آنزیم های هیدرولیتیک می باشند که با هیدرولیز آنتی بیوتیک های بتالاکتامی باعث تبدیل آنها به مشتقات بدون فعالیت ضدباکتریائی می‌شوند. بتالاکتامازها دفاع اصلی باکتری های گرم منفی علیه آنتی بیوتیک های بتالاکتام هستند این آنزیم ها با شکستن حلقه بتالاکتام در پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها موجب غیرفعال شدن آنها و محافظت باکتری از اثرات مخرب این داروها در طی پروسه درمان می شود. از زمانی که آنتی بیوتیک های بتالاکتام مصرف بالینی پیدا کرده اند بتالاکتامازها نیز همگام با آنها تکامل یافته اند، این آنتی بیوتیک ها توسط طیف وسیعی از باکتری های گرم منفی و گرم مثبت تولید می شوند و دارای تنوع و هتروژنیسیته باالیی می باشند. ژن های مسئول بتالاکتامازها متنوع می باشند و می توانند به صورت اولیه بر روی کروموزوم قرار داشته باشند و یا در سطح پالسمید قرار گیرند، بتالاکتامازهای کروموزومی بر روی گونه های خاصی از باکتری ها قرار دارند درحالیکه بتالاکتامازهای پالسمیدی متنوع ترند و بین گونه های مختلف انتقال می یابند. ترانسپوزون ها نیز می توانند ژن های بتالاکتامازی را از پالسمید به کروموزوم انتقال دهند، عکس این انتقال نادر می باشد و به ندرت ژن های بتالاکتامازی از کروموزوم به پالسمید منتقل می شود(۵۶)

بتالاکتامازهای باکتری های گرم منفی

عمده مقاومت باکتری های گرم منفی به واسطه آنزیم های بتالاکتامازی می باشد و گونه های باکتریایی دارای انواع متنوعی از این آنزیم ها می باشند که به صورت کروموزومی و پالسیدی می باشند. در باکتری های گرم منفی تولید آنزیم های

بتالاکتامازی به طور وسیع از *انتروباکتریاسه*، *هموفیلوس آنفوالنزا*، *موراکسال*، *نایسریا گنوره آ*، *ویبریو کلرا* و *سودوموناس آئروژینوزا* گزارش شده است. اغلب اعضاء خانواده *انتروباکتریاسه سفالوسپورینار* گروه ۱ را تولید می کنند که منشاء کروموزومی دارد. بتالاکتامازهای باکتری های گرم منفی به صورت دائمی و همیشگی در سلول تولید می شوند، میزان تمایل یا افینیتی آنها نسبت به آنزیم های باکتری های گرم مثبت کمتر است، بتالاکتاماز تولیدی به صورت متصل به سلول بوده و در فضای پری پالسمیک تجمع می یابد، غالبا دارای منشا کروموزومی می‌باشند، در مقادیر کم تولید می شوند و دارای وزن مولکولی در حدود ۲۲۰۰۰ دالتون هستند. این آنزیم ها در باکتری های گرم منفی دارای تنوع بالایی می باشند و به علت تمایل بیشتر به سفالوسپورین ها آنها را *سفالوسپورینار* می نامند(۵۷).

بتالاکتامازهای باکتری های گرم مثبت

تولید بتالاکتاماز یکی از مهمترین مکانیسم های مقاومت به آنتی بیوتیک های بتاالکتام در باکتری های هوازی و بی هوازی گرم مثبت نیز می باشد. از مهمترین باکتری های گرم مثبتی که بتالاکتاماز تولید می کنند باکتری‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* می باشد که تولید کنندگان القایی بتالاکتاماز می باشند. تولید این آنزیم توسط این باکتری ها آنها را قادر می سازد که پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها را هیدرولیز کنند. از باکتری‌های گرم مثبت دیگر که حاوی آنزیم‌های بتالاکتاماز هستند شامل *باسیلوس آنتراسیس* و *باسیلوس سرئوس* و *باسیلوس تورین نسیس* که حاوی *bla1* و *bla2* هستند که باعث مقاومت به آمپیسیلین و پیپراسیلین در سویه های یادشده می شوند. *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* نیز با تولید ژن *blaC* سریعاً آنتی بیوتیک های بتالاکتام را هیدرولیز و نسبت به آنها مقاوم می شوند(۵۸).

نتیجه گیری

اسینتوباکتر بومانی جزء باکتری های با مقاومت بالا و خطرناک و تهدید کننده سلامت انسان می باشد. این باکتری به دلیل دارا بودن مکانیسم مقاوم به چند دارو به ویژه مقاومت به کارباپنم دارای اهمیت بسیاری است. این باکتری در همه سطوح و محیط های بیمارستانی و همچنین در خاک وجو دارد و به همین دلیل هر ساله باعث مرگ تعدادی از بیماران بستری در بیمارستان ها می شود. دبه دلیل ایجاد مقاومت به چند دارو، این باکتری خصوصا در کشورهای جهان سوم به یک معضل اساسی در سطح بهداشت تبدیل شده است. امید است علاوه بر بررسی و جداسازی سویه های مقام این باکتری و نیز بررسی آنتی بیوتیک های نوین در جهت توسعه داروهای نوین، با آگاه سازی و ایجاد بستر مناسب در راستای کنترل این باکتری باشیم.

منابع:

۱. *Nabil A Nimer. Nosocomial Infection and Antibiotic-Resistant Threat in the Middle East. Infect Drug Resist. 2022; 15: 631–639.*
۲. *Ken Inweregbu, Jayshree Dave, Alison Pittard. Nosocomial infections. Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain, Volume 5, Issue 1, February 2005, Pages 14–17.*
۳. *Reza Heidari, Ahmad Farajzadeh Sheikh, Mohammad Hashemzadeh et al. Antibiotic resistance, biofilm production ability and genetic diversity of carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa*

strains isolated from nosocomial infections in southwestern Iran. Molecular Biology Reports. 15 February 2022. 11033-022-07225-3.

٤. *Marianne Frieria, Krishan Kumar, Anthony Boutin. Antibiotic resistance. Journal of Infection and Public Health. Volume 10, Issue 4, July–August 2017, Pages 369-378.*

٥. *Ken Inweregbu, Jayshree Dave, Alison Pittard. Nosocomial infections. Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain, Volume 5, Issue 1, February 2005, Pages 14–17.*

٦. *Anthony D.Bai, Carson K.L.Lo, Adam S.Komorowski et al. Staphylococcus aureus bacteraemia mortality: a systematic review and meta-analysis. Clinical Microbiology and Infection. 2022.03.015.*

٧. *ELshamy, Rana M, Oda, Mervat S, Saeed, Maysaa A et al. A comparative study on nosocomial and community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis at a university hospital. European Journal of Gastroenterology & Hepatology: June 2022 - Volume 34 - Issue 6 - p 655-663.*

٨. *Z.Daiab, L.Y.Chenc, M.J.Cai et al. Clinical characteristics and microbiology of nosocomial enterococcal bloodstream infections in a tertiary-level hospital: a retrospective study, 2007–2019. Journal of Hospital Infection. Volume 122, April 2022, Pages 203-210.*

٩. *Michael Klompas. New Insights into the Prevention of Hospital-Acquired Pneumonia/Ventilator-Associated Pneumonia Caused by Viruses. Semin Respir Crit Care Med 2022; 43(02): 295-303.*

١٠. *Sarah E. Baker et al. Anastomotic Leak is Increased With Clostridium difficile Infection After Colectomy: Machine Learning-Augmented Propensity Score Modified Analysis of 46 735 Patients. The American Surgeon. 2022;88(1):74-82.*

١١. *Joshua D. Hartzell, Andrew S. Kim, BA, MD, Mark G. Kortepeter et al. Acinetobacter Pneumonia: A Review. MedGenMed. 2007; 9(3): 4.*

١٢. *Jaejoon Jung & Woojun Park. Acinetobacter species as model microorganisms in environmental microbiology: current state and perspectives. Applied Microbiology and Biotechnology volume 99, pages 2533–2548 (2015).*

١٣. *Anton Y. Peleg, Anna de Breij, Mark D. Adams and et al. The Success of Acinetobacter Species; Genetic, Metabolic and Virulence Attributes. LoS ONE 7(10): e46984.*

١٤. *Ronald Palmen, Klaas J Hellingwerf. Uptake and processing of DNA by Acinetobacter calcoaceticus – a review. Gene. Volume 192, Issue 1, 11 June 1997, Pages 179-190.*

١٥. *Carole Ayoub Moubareck and Dalal Hammoudi Halat. Insights into Acinetobacter baumannii: A Review of Microbiological, Virulence, and Resistance Traits in a Threatening Nosocomial Pathogen. Antibiotics 2020, 9(3), 119.*

١٦. *Jane F. Turton jane.turton@hpa.org.uk, Neil Woodford, Judith Glover et al. Identification of Acinetobacter baumannii by Detection of the blaOXA-51-like Carbapenemase Gene Intrinsic to This Species. Journal of Clinical Microbiology. 01 August 2006. Vol. 44, No. 8.*

١٧. *Smith, S. G., Mahon, V., Lambert, M. A., and Fagan, R. P. (2007). A molecular Swiss army knife: OmpA structure, function and expression. FEMS Microbiol. Lett. 273, 1–11.*

١٨. *Wang, N., Ozer, E. A., Mandel, M. J., and Hauser, A. R. (2014). Genome-wide identification of Acinetobacter baumannii genes necessary for persistence in the lung. MBio 5, e01163–14.*

١٩. *Zhang, X., Yang, T., Cao, J., Sun, J., Dai, W., and Zhang, L. (2016). Mucosal immunization with purified OmpA elicited protective immunity against infections caused by multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. Microb. Pathog. 96, 20–25.*

٢٠. *Rumbo, C., Tomas, M., Fernandez Moreira, E., Soares, N. C., Carvajal, M., Santillana, E., et al. (2014). The Acinetobacter baumannii Omp33-36 porin is a virulence factor that induces apoptosis and modulates autophagy in human cells. Infect. Immun. 82, 4666–4680.*

٢١. *Smani, Y., Dominguez-Herrera, J., and Pachon, J. (2013). Association of the outer membrane protein Omp33 with fitness and virulence of Acinetobacter baumannii. J. Infect. Dis. 208, 1561–1570.*

٢٢. *Huang, W., Yao, Y., Wang, S., Xia, Y., Yang, X., Long, Q., et al. (2016). Immunization with a 22-kDa outer membrane protein elicits protective immunity to multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. Sci. Rep. 6:20724.*

٢٣. *Fernandez-Cuenca, F., Smani, Y., Gomez-Sanchez, M. C., Docobo-Perez, F., Caballero-Moyano, F. J., Dominguez-Herrera, J., et al. (2011). Attenuated virulence of a slow-growing pandrug-resistant Acinetobacter baumannii is associated with decreased expression of genes encoding the porins CarO and OprD-like. Int. J. Antimicrob. Agents 38, 548–549.*

٢٤. *Geisinger, E., and Isberg, R. R. (2015). Antibiotic modulation of capsular exopolysaccharide and virulence in Acinetobacter baumannii. PLoS Pathog. 11:e1004691.*

٢٥. *Wang, N., Ozer, E. A., Mandel, M. J., and Hauser, A. R. (2014). Genome-wide identification of Acinetobacter baumannii genes necessary for persistence in the lung. MBio 5, e01163–14.*

٢٦. *Russo, T. A., Manohar, A., Beanan, J. M., Olson, R., MacDonald, U., Graham, J., et al. (2016). The response regulator BfmR is a potential drug target for Acinetobacter baumannii. mSphere 1:e00082–16.*

٢٧. *Liou, M. L., Soo, P. C., Ling, S. R., Kuo, H. Y., Tang, C. Y., and Chang, K. C. (2014). The sensor kinase BfmS mediates virulence in Acinetobacter baumannii. J. Microbiol. Immunol. Infect. 47, 275–281.*

٢٨. *McConnell, M. J., Actis, L., and Pachon, J. (2013). Acinetobacter baumannii: human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models. FEMS Microbiol. Rev. 37, 130–155.*

٢٩. *Chin, C. Y., Gregg, K. A., Napier, B. A., Ernst, R. K., and Weiss, D. S. (2015). A PmrB-regulated deacetylase required for lipid A modification and polymyxin resistance in Acinetobacter baumannii. Antimicrob. Agents Chemother. 59, 7911–7914.*

٣٠. *FaribaNaeimi Mazraeh et al. High frequency of blaPER-1 gene in clinical strains of Acinetobacter baumannii and its association with quorum sensing and virulence factors. Gene Reports. Volume 24, September 2021, 101232.*

٣١. *Stahl, J., Bergmann, H., Gottig, S., Ebersberger, I., and Averhoff, B. (2015). Acinetobacter baumannii virulence is mediated by the concerted action of three phospholipases D. PLoS ONE 10:e0138360.*

٣٢. *Ganeshwari Dhurve et al. Outer Membrane Vesicles of Acinetobacter baumannii DS002 Are Selectively Enriched with TonB-Dependent Transporters and Play a Key Role in Iron Acquisition. ASM Journals. 10 March 2022. Vol. 10, No. 2.*

٣٣. *Swathi Shrihari et al. Thioredoxin-mediated alteration of protein content and cytotoxicity of Acinetobacter baumannii outer membrane vesicles. Experimental Biology and Medicine. 2022. Vol 247, Issue 3.*

٣٤. *Nishta Krishnan et al. Bacterial membrane vesicles for vaccine applications. Advanced Drug Delivery Reviews. Volume 185, June 2022, 114294.*

٣٥. *Megeed, A. A., Hayssam, M. A., Salem, M. Z., El-Shikh, M. S., Talea, I. A., and Alogaibi, Y. A. (2016). Investigation of the virulence factors and molecular characterization of the clonal relations of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii isolates. J. AOAC Int. jaoacint.16-0139.*

٣٦. *Saleh Alquethamy et al. Structural and biochemical characterization of Acinetobacter baumannii ZnuA. Journal of Inorganic Biochemistry. Volume 231, June 2022, 111787.*

٣٧. *Weber, B. S., Harding, C. M., and Feldman, M. F. (2015a). Pathogenic Acinetobacter: from the Cell Surface to Infinity and Beyond. J. Bacteriol. 198, 880–887.*

٣٨. *Johnson, T. L., Waack, U., Smith, S., Mobley, H., and Sandkvist, M. (2015). Acinetobacter baumannii is dependent on the type II secretion system and its substrate LipA for lipid utilization and in vivo fitness. J. Bacteriol. 198, 711–719.*

٣٩. *Harding, C. M., Kinsella, R. L., Palmer, L. D., Skaar, E. P., and Feldman, M. F. (2016). Medically relevant Acinetobacter species require a type II secretion system and specific membrane-associated chaperones for the export of multiple substrates and full virulence. PLoS Pathog. 12:e1005391.*

٤٠. *Lin, M. F., and Lan, C. Y. (2014). Antimicrobial resistance in Acinetobacter baumannii: from bench to bedside. World J. Clin. Cases. 2, 787–814.*

٤١. *Jeon, J. H., Lee, J. H., Lee, J. J., Park, K. S., Karim, A. M., Lee, C. R., et al. (2015). Structural basis for carbapenem-hydrolyzing mechanisms of carbapenemases conferring antibiotic resistance. Int. J. Mol. Sci. 16, 9654–9692.*

٤٢. *Traglia, G. M., Quinn, B., Schramm, S. T., Soler-Bistue, A., and Ramirez, M. S. (2016). Serum Albumin and Ca2+ Are Natural Competence Inducers in the Human Pathogen Acinetobacter baumannii. Antimicrob. Agents Chemother. 60, 4920–4929.*

٤٣. *Vijayakumar, S., Gopi, R., Gunasekaran, P., Bharathy, M., Walia, K., Anandan, S., et al. (2016). Molecular characterization of invasive carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii from a tertiary care hospital in south India. Infect. Dis. Ther. 5, 379–387.*

٤٤. *Al Atrouni, A., Hamze, M., Jisr, T., Lemarie, C., Eveillard, M., Joly-Guillou, M. L., et al. (2016). Wide spread of OXA-23-producing carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii belonging to clonal complex II in different hospitals in Lebanon. Int. J. Infect. Dis. 52, 29–36.*

٤٥. *Alain Philippon et al. Class C β-Lactamases: Molecular Characteristics. ASM Journals. 18 April 2022. e00150-21.*

٤٦. *Zineb Cherak et al. Emergence of Metallo-β-Lactamases and OXA-48 Carbapenemase Producing Gram-Negative Bacteria in Hospital Wastewater in Algeria: A Potential Dissemination Pathway Into the Environment. Microbial Drug Resistance. 13 Jan 2022. Vol. 28, No. 1.*

٤٧. *Deng, M., Zhu, M. H., Li, J. J., Bi, S., Sheng, Z. K., Hu, F. S., et al. (2014). Molecular epidemiology and mechanisms of tigecycline resistance in clinical isolates of Acinetobacter baumannii from a Chinese university hospital. Antimicrob. Agents Chemother. 58, 297–303.*

٤٨. *Bowler, S. L., Spychala, C. N., McElheny, C. L., Mettus, R. T., and Doi, Y. (2016). In vitro activity of fusidic acid-containing combinations against carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii clinical strains. Antimicrob. Agents Chemother. 60, 5101.*

٤٩. *Fan, B., Guan, J., Wang, X., and Cong, Y. (2016). Activity of colistin in combination with meropenem, tigecycline, fosfomycin, fusidic acid, rifampin or sulbactam against extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii in a murine thigh-infection model. PLoS ONE 11:e0157757.*

٥٠. *Sharma, A., Sharma, R., Bhattacharyya, T., Bhando, T., and Pathania, R. (2016). Fosfomycin resistance in Acinetobacter baumannii is mediated by efflux through a major facilitator superfamily (MFS) transporter-AbaF. J. Antimicrob. Chemother. 72, 68–74.*

٥١. *Nowak-Zaleska, A., Wieczor, M., Czub, J., Nierzwicki, L., Kotlowski, R., Mikucka, A., et al. (2016). Correlation between the number of Pro-Ala repeats in the EmrA homologue of Acinetobacter baumannii and resistance to netilmicin, tobramycin, imipenem and ceftazidime. J. Glob. Antimicrob. Resist. 7, 145–149.*

٥٢. *Melike Gülbüz, Ayşegül Saral Sariyer. Combined in silico approach and whole genome sequencing: Acinetobacter baumannii ST218 isolate harboring ADC-73 β-lactamase which has a similar C-loop with ADC-56 and ADC-68 β-lactamase. Journal of Molecular Graphics and Modelling. Volume 114, July 2022, 108195.*

٥٣. *Hasani, A., Sheikhalizadeh, V., Ahangarzadeh Rezaee, M., Rahmati-Yamchi, M., Hasani, A., Ghotaslou, R., et al. (2016). Frequency of aminoglycoside-modifying enzymes and ArmA among different sequence groups of Acinetobacter baumannii in Iran. Microb. Drug Resist. 22, 347–353.*

٥٤. *Vaishali Kaushik et al. Therapeutic strategies against potential antibiofilm targets of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. JCP. Volume237, Issue4, April 2022. Pages 2045-2063.*

٥٥. *Shun-Chung Hsueh et al. In vitro activities of cefiderocol, ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam and other comparative drugs against imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii, and Stenotrophomonas maltophilia, all associated with bloodstream infections in Taiwan. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Volume 74, Issue 2, February 2019, Pages 380–386.*

٥٦. *Skalweit, M. J., and Li, M. (2016). Bulgecin A as a β-lactam enhancer for carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa and carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii clinical isolates containing various resistance mechanisms. Drug Des. Devel. Ther. 10, 3013–3020.*

٥٧. *Ni, W., Li, Y., Guan, J., Zhao, J., Cui, J., Wang, R., et al. (2016). Effects of efflux pump inhibitors on colistin resistance in multidrug-resistant Gram-negative gacteria. Antimicrob. Agents Chemother. 60, 3215–3218.*

٥٨. *Asahara, T., Takahashi, A., Yuki, N., Kaji, R., Takahashi, T., and Nomoto, K. (2016). Protective effect of a synbiotic against multidrug-resistant Acinetobacter baumannii in a Murine Infection Model. Antimicrob. Agents Chemother. 60, 3041–3050.*