بررسی ژن *qnrA* در جدایه‌های *اشریشیا کلی* مقاوم به کینولون جدا شده از عفونت ادراری در شهرستان خرم آباد در سال ۱۳۹۱

یونس سلیمانی اصل [۱]، محمد زیبایی [۲]، فرزانه فیروزه [۳*]

خلاصه:

سابقه و هدف: مقاومت به آنتی بوتیک‌های کینولونی معمولا متعاقب ایجاد جهش در ژن‌های *gyrA* و *parC* رخ می‌دهد. مقاومت وابسته به پلاسمید نسبت به کینولون‌ها به‌طور روزافزون در خانواده انتروباکتریاسه در جهان تعیین هویت می‌گردد. هدف از انجام مطالعه حاضر تعیین شیوع ژن *qnrA* در جدایه‌های *اشریشیا کلی* مقاوم به کینولون جدا شده از عفونت ادراری در شهرستان خرم آباد در سال ۱۳۹۱ بوده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی ۱۴۰ جدایه *اشریشیا کلی* از نمونه ادرار جمع‌آوری شدند. جدایه‌ها جهت تعیین مقاومت به آنتی-بیوتیک‌های نالیدیکسیک اسید و سیپروفلوکساسین به‌روش دیسک دیفیوژن مطابق با دستورالعمل استاندارد CLSI مورد غربال‌گری قرار گرفتند. هم‌چنین، واکنش PCR جهت بررسی حضور ژن *qnrA* در جدایه‌های مقاوم به کینولون مورد استفاده قرار گرفت.

نتایج: از ۱۴۰ جدایه *اشریشیا کلی*، ۱۱۶ جدایه (۸۲/۸ درصد) و ۶۳ جدایه (۴۳ درصد) به‌ترتیب نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های نالیدیکسیک اسید و سیپروفلوکساسین مقاومت نشان دادند. نتایج نشان داد که ۱۴ جدایه (۱۲/۱ درصد) از جدایه‌های مقاوم به نالیدیکسیک اسید و ۹ جدایه (۱۴/۳ درصد) از جدایه‌های مقاوم به سیپروفلوکساسین دارای ژن *qnrA* بودند.

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد که فراوانی ژن *qnrA* در میان جدایه‌های *اشریشیا کلی* مقاوم به کینولون در منطقه خرم آباد از میزان نسبتا بالایی برخوردار می‌باشد. لذا، لزوم بررسی‌های بیشتر با بهره‌گیری از تکنیک‌های دقیق مولکولی و اقدامات جدی پیشگیرانه را می‌طلبد.

واژگان کلیدی: *اشریشیاکلی*، مقاومت وابسته به پلاسمید به کینولون‌ها، ژن *qnrA*، سیپروفلوکساسین، عفونت مجاری ادراری

دو ماه‌نامه علمی– پژوهشی فیض، دوره هفدهم، شماره ۵، آذر و دی ۱۳۹۲، صفحات ۴۹۴-۴۸۸

مقدمه

اشریشیا کلی عامل اصلی عفونت‌های ادراری (UTI) می‌باشد. امروزه به‌دلیل مقاومت آنتی‌بیوتیکی به داروهای خط اول، کینولون‌ها و فلوروکینولون‌ها داروهای انتخابی درمان عفونت‌های ادراری ناشی از این باکتری را تشکیل می‌دهند [۱]. ژن‌های *qnr* جزء عوامل مقاومت کینولونی وابسته به پلاسمید (PMQR) هستند که به‌دلیل قرار گیری بر روی اینتگرون‌های مختلف باعث گسترش بسیار سریع مقاومت در باکتری‌های خانواده انتروباکتریاسه می‌شوند [۱]. کینولون‌ها خانواده‌ای از آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف صناعی هستند [۲].

این عوامل به‌عنوان داروی انتخابی اول در درمان عفونت‌های دستگاه ادراری ناشی از باکتری‌های گرم منفی هوازی از جمله *اشریشیا کلی* مورد استفاده قرار می گیرند، اما به‌دلیل استفاده بی-رویه از این داروها روز به‌روز میزان مقاومت نسبت به این داروها در حال افزایش می‌باشد [۴،۳،۱]؛ به طوری‌که طی سال‌های اخیر مقاومت سطح بالا به داروهای با اهمیت فوق که در ارتباط با ژن-های وابسته به پلاسمید *qnr* می‌باشند، بروز نموده و درمان عفونت‌های ذکر شده را بسیار پیچیده نموده است [۷،۳–۵]. مقاومت کینولونی وابسته به پلاسمید (PMQR) به‌دلیل گسترش سریع در بین انتروباکتریاسه‌ها نقش بسیار مهمی در مقاومت به این داروها دارد [۸،۶]. تاکنون سه نوع مقاومت کینولونی وابسته به پلاسمید (PMQR) کشف شده است که مهم‌ترین آنها ژن‌های *qnr* هستند [۷]. ژن *qnrA* یک پروتئین ۲۱۸ اسید آمینه‌ای متعلق به خانواده پنتاپپتیدی را کد می‌کند که از طریق ممانعت از اتصال کینولون به DNA ژیراز و توپوایزومراز ٤ باعث حفاظت از DNA می‌شود [۸]. *qnrA* سبب مقاومت به کینولون‌هایی مانند نالیدیکسیک اسید و افزایش MIC فلوروکینولون‌ها تا ۳۲ برابر در *اشریشیا کلی* می‌شود [۷]. علاوه بر این، وجود ژن *qnrA* سبب تسهیل در ایجاد جهش کروموزومی در غلظت‌هایی از کینولون‌ها

[۱] دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد قم، قم، ایران

[۲] استادیار،گروه انگل شناسی و قارچ شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان

[۳] استادیار، گروه میکروب شناسی و ایمنی شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

*** نشانی نویسنده مسئول:**

کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب راوندی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، دانشکده پزشکی، گروه میکروب شناسی و ایمنی شناسی

تلفن: ۰۹۱۲ ۵۶۰۱۹۸۹ **دورنویس:** ۳۶۱ ۵۵۵۰۰۲۱

پست الکترونیک: ffiroozeh@ut.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۱/۱۱/۲۹ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۹۲/۶/۱۸

Archive

www.SID.ir

می‌شود که در غیاب این ژن‌ها برای باکتری کشنده است [۱۱-۹]. تولید پروتئین‌های PMQR مشکل عدیده‌ای در درمان عفونت‌های ادراری ناشی از *اشریشیا کلی* می‌باشد. میزان شیوع ژن‌های مقاومت پلاسمیدی به فلوروکینولون‌ها مانند *qnr*A در جدایه‌های *اشریشیا کلی* در کشورهای در حال توسعه به‌دلیل مصرف بالای آنتی‌بیوتیک‌های فوق از میزان نسبتا بالایی برخوردار است [۱۲]، در حالی‌که در آمریکای شمالی، اروپا و ژاپن این میزان بسیار کمتر می‌باشد؛ هرچند امروزه در بسیاری از جدایه‌های *اشریشیا کلی* جدا شده از عفونت ادراری در آمریکا و کانادا مقاومت وابسته به پلاسمید به فلوروکینولون‌ها رو به افزایش بوده و در برخی مراکز حتی به ۲۵ درصد نیز می‌رسد [۱۳]. حوزه گسترش جغرافیایی ژن *qnrA* نسبت به سایر ژن‌های *qnr* وسیع‌تر بوده و در بسیاری از مناطق جهان شیوع بالاتری نسبت به سایر ژن‌های *qnr* وابسته به پلاسمید دارد. هم‌چنین، به‌دلیل قرارگیری بر روی پلاسمیدهای با دامنه وسیع میزبانی، دارای توانایی گسترش وسیع‌تری می‌باشد [۱٤]. *Qnr*A علاوه بر اینکه موجب افزایش میزان مقاومت به فلوروکینولون‌ها می‌گردد، سبب انتخاب سایر شاخص‌های کروموزومی ایجاد کننده مقاومت به دیگر فلوروکینولون‌ها که حتی ممکن است مصرف بالایی هم نداشته باشند، می‌گردد [۱۵]. از آنجا که مطالعات انجام شده از نظر بررسی میزان شیوع ژن‌های *qnr* در جدایه‌های کلینیکی در شهرستان خرم آباد محدود می‌باشد و بررسی پروفایل مولکولی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در جدایه‌های کلینیکی در سطح منطقه‌ای از جهت مدیریت صحیح عفونت‌ها بسیار حایز اهمیت می‌باشد، هدف از مطالعه حاضر تعیین میزان مقاومت جدایه‌های *اشرشیا کلی* جدا شده از عفونت ادراری نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های کینولونی و شناسایی ژن *qnrA* در جدایه‌های مقاوم به‌روش PCR در شهرستان خرم آباد در سال ۱۳۹۱ می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مقطعی تعداد ۱٤۰ جدایه باکتری *اشریشیا کلی* از نمونه‌های ادراری بیماران مراجعه‌کننده به دو بیمارستان شهرستان خرم آباد (شهدای عشایر و شهید مدنی) به مدت هشت ماه (از فروردین تا آبان ماه ۱۳۹۱) جمع‌آوری شد. جدایه‌های به دست آمده پس از کشت در محیط‌های اختصاصی و افتراقی نظیر مکانکی آگار و EMB آگار و انجام آزمون‌های بیوشیمیایی استاندارد نظیر کشت در محیط TSI، SIM تست IMViC و تست اوره مورد تعیین هویت مجدد قرار گرفتند [۱٦]. کلونی‌های مربوط به جدایه‌های مثبت *اشریشیا کلی* در محیط تریپتو کیس سوی آگار (TSA) کشت داده شد و پس از رشد با اضافه کردن ۲۰ درصد گلیسرول در ۷۰- درجه فریز شدند تا در مراحل بعدی از این جدایه‌ها استفاده شود. تعیین حساسیت و مقاومت سویه‌ها نسبت به نالیدیکسیک اسید (۳۰ میکروگرم) و سیپروفلوکساسین (۵ میکروگرم) به‌روش دیسک دیفیوژن (Kirby baur) طبق استاندارد جهانی (CLSI) انجام شد [۱۷]. از جدایه‌های مورد بررسی سوسپانسیونی معادل غلظت نیم مک فارلند تهیه شد و در محیط مولر هینتون آگار (Merck, Germany) به‌صورت گسترده کشت شد و دیسک‌ها بر روی محیط قرار گرفتند. سپس، به مدت ۲٤-۱۸ ساعت در دمای ۳۷ درجه به‌صورت وارونه قرار گرفتند. جهت کنترل کیفی آنتی بیوگرام از سویه‌های استاندارد *اشریشیا کلی* ATCC 25922 و *کلبسیلا پنومونیه* ATCC 700603 استفاده شد. جدایه‌های فنوتیپ مثبت جهت بررسی ژن *qnrA* انتخاب شدند. جهت استخراج ژنوم از کیت استخراج DNA (Bioneer, Korea) استفاده شد. تعداد سه یا چهار کلونی از باکتری در ۵ میلی‌لیتر محیط LB (Merck, Germany) کشت داده شد و بعد از ۲٤ ساعت گرمخانه گذاری در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد استخراج طبق دستورالعمل کیت انجام گرفت. جهت شناسایی ژن *qnrA* آزمون PCR با استفاده از پرایمر اختصاصی صورت گرفت. توالی پرایمرهای مورد استفاده جهت تکثیر ژن *qnrA* و دستیابی به آمپلیکون با اندازه ۵۱٦ جفت باز شامل: Forward-*qnrA*; 5'-ATTTCTCACGCCAGGATTTG-3' Reverse-*qnrA*; 5'-GATCGGCAAAGGTTAGGTCA-3' بود [۱۲] که از شرکت سیناژن تهیه شده و مطابق دستورالعمل شرکت آماده گردید. مخلوط ترکیبات واکنش PCR طبق دستور زیر تهیه شد: حدود ۳ µl از DNA استخراج شده، ۲ µl بافر ,1 µl 10x PCR dNTP mM ۰/۲، ۱/۵µl $Mgcl_2$، 0.25 µl taq DNA polymerase و ۱ µl پرایمر pmol ۱۰ با آب مقطر دو بار تقطیر حجم به ۲۵ میکرولیتر رسانده شد. واکنش PCR با استفاده از دستگاه ترموسایکلر (Techne, UK) با شرایط حرارت ۹٤ درجه سانتی‌گراد ۵ دقیقه (Initial denaturation)، ۳۲ سیکل شامل: حرارت ۹٤ درجه سانتی‌گراد ٤۵ ثانیه (Denaturation)، حرارت ۵۱ درجه سانتی‌گراد ٤۵ ثانیه (Annealing)، حرارت ۷۲ درجه سانتی‌گراد ٤۵ ثانیه (Extension) و در نهایت حرارت ۷۲ درجه سانتی‌گراد ۷ دقیقه (Final extension) انجام پذیرفت. در این مطالعه از *اشریشیا کلی* حاوی ژن *qnrA* جهت کنترل مثبت و از سویه *اشریشیا کلی* ATCC 25922 به‌عنوان کنترل منفی نتایج PCR استفاده شد. محصول PCR پس از الکتروفورز بر روی ژل

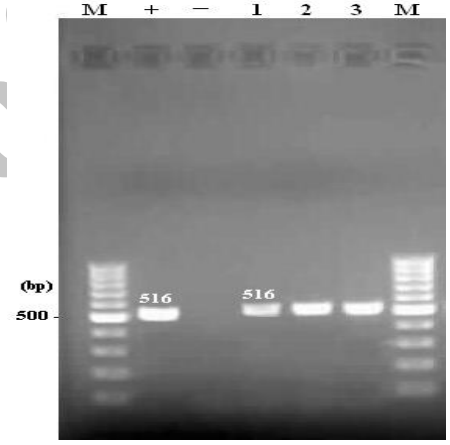
Archive of SID

www.SID.ir

آگاروز ۱ درصد و رنگ آمیزی با اتیدیوم بروماید با استفاده از دستگاه Trans-illuminator مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج

براساس نتایج حاصل از آزمون غربالی دیسک آگار دیفیوژن ۱۱٦ جدایه (۸۲/۸ درصد) نسبت به نالیدیکسیک اسید مقاومت نشان دادند و ٦۳ جدایه (٤٥ درصد) نسبت به سیپروفلوکساسین مقاوم بودند. نتیجه آزمون PCR جهت شناسایی قطعات اختصاصی با اندازه ٥۱٦ جفت باز (bp) بر روی ژل آگارز ۱ درصد همراه با مارکر ۱۰۰ جفت بازی (Fermentas) مشاهده و بررسی گردید (شکل شماره ۱). با استفاده از روش PCR که بر روی جدایه‌های دارای فنوتیپ مقاومت به کینولون‌ها صورت گرفت، ۱٤ جدایه (۱۲/۱درصد) از ۱۱٦ جدایه مقاوم به نالیدیکسیک اسید و ۹ جدایه (۱٤/۳ درصد) از ٦۳ جدایه مقاوم به سیپروفلوکساسین دارای ژن *qnrA* بودند.



شکل شماره ۱- الکتروفورز ژل آگارز. M: مارکر ۱۰۰ جفت بازی؛ ستون +: کنترل مثبت برای ژن *qnrA* (*اشرشیا کلی* حامل *qnrA*)؛ ستون - : کنترل منفی، شامل مخلوط واکنش PCR با افزایش آب دیونیزه به جای DNA الگو؛ ستون‌های ۳-۱: جدایه‌های بالینی مثبت از نظر ژن *qnrA*

بحث

در مطالعه حاضر میزان مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های نالیدیکسیک اسید و سیپروفلوکساسین به‌ترتب ۸۲/۸ و ٤٥ درصد به‌دست آمد که میزان مقاومت بالایی را نشان می‌دهد. با توجه به اینکه از زمان تولید نالیدیکسیک اسید در سال ۱۹٦۲ به‌عنوان اولین داروی خانواده کینولون‌ها بیش از ۷ دهه می‌گذرد و به دلیل اینکه از این دارو در همان ابتدا در درمان عفونت‌های ادراری استفاده شده است، بنابراین انتظار می‌رود که مقاومت نسبت به این آنتی-بیوتیک از دیگر آنتی‌بیوتیک‌های خانواده کینولونی بالاتر باشد. در مطالعه‌ای که توسط نخجوانی و همکارانش در سال ۲۰۰۷ بر روی سویه‌های *اشریشیا کلی* جدا شده از عفونت‌های ادراری در شهر تهران انجام شد، میزان مقاومت نسبت به نالیدیکسیک اسید و سیپروفلوکساسین به ترتیب ٤۹/۳ و ٤۰/۲ درصد به دست آمده است [۱۸]. با مقایسه نتیجه مطالعه حاضر با مطالعه انجام شده در تهران مشاهده می‌گردد که میزان مقاومت به نالیدیکسیک اسید در مطالعه حاضر بسیار بالاتر می‌باشد که می‌تواند به‌دلیل روند رو به افزایش میزان مقاومت به داروی فوق طی مدت زمان پنج سال و ناشی از فشار انتخابی حاصل از مصرف بالای داروی فوق باشد. اما از این نظر که در هر دو مطالعه میزان مقاومت به نالیدیکسیک اسید بالاتر بوده و پیش‌نیاز مقاومت به سیپروفلوکساسین می‌باشد، شباهت وجود دارد. مطالعه‌ای دیگر در شهر تهران بر روی جدایه-های ادراری ناشی از *اشریشیا کلی* در سال ۱۳۸۹ انجام شد که میزان مقاومت به نالیدیکسیک اسید و سیپروفلوکساسین را ۷٤ و ٥٤/٥ درصد گزارش می‌دهد و با نتایج تحقیق حاضر هم‌خوانی دارد [۱۹]. در مطالعه انجام شده در پاکستان در سال ۲۰۱۱ مقاومت در جدایه‌های ادراری *اشریشیا کلی* نسبت به سیپروفلوکساسین و نالیدیکسیک اسید به‌ترتیب ۳٦/٤٥ و ۸٤/۱٦ درصد گزارش شده است که با نتایج مطالعه حاضر مشابهت دارد و می‌تواند ناشی از مصرف بی‌رویه و بدون نظارت دقیق داروهای فوق در کشورهای در حال توسعه باشد [۲۰،۱٥]. در یک مطالعه‌ی انجام شده در ایالات متحده در سال ۲۰۰٦ نیز میزان مقاومت در جدایه‌های *اشریشیا کلی* یوروپاتوژن نسبت به کینولون‌ها ۲۱ و نسبت به فلوروکینولون‌ها ۱۲ درصد گزارش شده است [۲۱]. اختلاف نتایج مطالعه انجام شده در آمریکا با مطالعه حاضر از نظر میزان مقاومت مشاهده شده می‌تواند به‌دلیل وجود برنامه‌های نظارتی دقیق‌تر در آن کشور و در دسترس نبودن داروهای با اهمیت فوق باشد. در مطالعه حاضر شیوع ژن *qnrA* در جدایه‌های مقاوم به نالیدیکسیک اسید ۱۲/۱ درصد و در جدایه‌های مقاوم به سیپروفلوکساسین ۱٤/۳ درصد به‌دست آمد. مطالعات حاکی از آن است که یک ارتباط مستقیم بین میزان مصرف کینولون‌ها و درصد مقاومت به این آنتی‌بیوتیک‌ها وجود دارد [۲٦-۲۲]. اگرچه در آمریکا و کانادا اکثریت جدایه‌های بالینی *اشریشیا کلی* به فلوروکینولون‌ها حساس‌اند، با این حال جدایه‌های مقاوم به این آنتی بیوتیک‌ها در حال افزایش‌اند [۲۲]. در چین میزان مقاومت به سیپروفلوکساسین بالا بوده و در جدایه‌های بالینی *اشریشیا کلی* طی سال‌های ۱۹۹۹-۱۹۹۷ در حدود ٦۰ درصد گزارش شده است [٤]. افزایش مقاومت به سیپروفلوکساسین در انتروباکتریاسه با افزایش شیوع ژن‌های PMQR مرتبط است و این تغییر در مقاومت شامل

www.SID.ir
Archive of SID

افزایش در تنوع ژن‌های PMQR و شیوع جهش در ژن‌های *gyr*A و *par*C و یا هر دو در سویه‌های PMQR مثبت است [۱۰]. Corkill و همکاران در سال ۲۰۰۵ در انگلستان با بررسی ٤٧ جدایه انتروباکتریاسه مقاوم به سیپروفلوکساسین و سفوتاکسیم جدا شده از موارد باکتریمی، شیوع ژن *qnr*A را در جدایه‌های تحت بررسی ۳۲ درصد گزارش کرده‌اند [۲۷]. شیوع بالای ژن حاضر در مطالعه انگلستان نسبت به مطالعات مشابه می‌تواند به این دلیل باشد که مطالعه مذکور بر روی جدایه‌های به‌دست آمده از بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه که تحت شرایط فشار انتخابی بالا ناشی از مصرف بالای آنتی‌بیوتیک قرار داشته‌اند، انجام گرفته است. Oktem و همکاران در سال ۲۰۰۷ در ترکیه ۷۸ جدایه انتروباکتریاسه (۳٤ جدایه *اشریشیاکلی* و ٤٤ جدایه *کلبسیلا پنومونیه*) ESBL مثبت را مورد بررسی قرار دادند؛ از این تعداد، ۳۷ جدایه (٤٧/٤ درصد) به‌تنهایی به نالیدیکسیک اسید غیرحساس بوده و تعداد ۳۹ جدایه (۷۸/٦ درصد) هم‌زمان به سیپروفلوکساسین نیز مقاومت داشتند. در بین جدایه‌های مقاوم به کینولون ۵ جدایه (٦/۳ درصد) حامل ژن *qnr*A بودند [۲۸]. Wang و همکاران نیز در سال ۲۰۰۳ با بررسی ۷۸ جدایه *اشریشیا کلی* مقاوم به سیپروفلوکساسین ٦ نمونه (۷/۷ درصد) *qnr* مثبت گزارش کرده‌اند [۲۹]. Periera و همکاران در سال ۲۰۰۷ با بررسی ١٤٤ جدایه *اشریشیا کلی* جدا شده از عفونت‌های ادراری مقاوم به سیپروفلوکساسین در بین سال‌های ۲۰۰۲ تا ۲۰۰۳ در برزیل فقط در یک مورد *qnr* مثبت گزارش نموده‌اند [۲٦]. از آنجا که دو مطالعه اخیر از نظر زمانی حدود یک دهه با مطالعه حاضر تفاوت زمانی دارند، نتایج این مطالعات تایید کننده روند رو به افزایش گسترش ژن‌های *qnr* می‌باشد. پاکزاد و همکاران در سال ۲۰۱۱ با بررسی ۱۵۰ جدایه *اشریشیا کلی* فراوانی ژن *qnrA* در ۲٤ جدایه ESBL مثبت را ۳۷/۵ درصد گزارش کرده‌اند [۱۵]. تفاوت میزان شیوع ژن *qnrA* در مطالعه فوق و مطالعه حاضر می‌تواند بدین علت باشد که مطالعه پاکزاد و همکاران بر روی جدایه‌های ESBL مثبت انجام گرفته و بررسی‌های انجام گرفته همراهی بسیار نزدیکی مابین حضور ژن *qnrA* و تولید بتالاکتامازهای وسیع الطیف توسط جدایه‌های *اشریشیا کلی* را نشان داده‌اند [۱۵]. به‌علاوه، تفاوت در تعداد نمونه مورد بررسی می‌تواند در نتایج به‌دست آمده تاثیر گذار باشد. یافته‌های مطالعه حاضر هم‌چنین نشان دادند که برخی از جدایه‌های فاقد ژن *qnrA* هم‌چنان دارای مقاومت فنوتیپی به نالیدیکسیک اسید و سیپروفلوکساسین می‌باشند که مقاومت فوق می‌تواند به‌دلیل وجود سایر ژن‌های *qnr* و یا مکانیسم‌های دیگر مقاومت به کینولون‌ها مانند جهش در آنزیم‌های هدف باشد.

نتیجه‌گیری

مقایسه نتایج حاصل از این تحقیق و دیگر کارهای انجام شده در ایران و سایر کشورها از نظر فراوانی ژن‌های مقاومت کینولونی وابسته به پلاسمید نشان می‌دهد که فراوانی ژن‌های فوق در منطقه ما نسبت به سایر مناطق از میزان بالاتری برخوردار می‌باشد و به ویژه فراوانی ژن *qnrA* نسبت به سایر ژن‌های با مکانیسم مقاومت مشابه بالاتر می‌باشد. فراوانی بالای ژن‌های فوق در میان سویه‌های با اهمیت بالینی به‌ویژه به دلیل حمل وابسته به پلاسمید آنها که انتقال و گسترش سریع آنها را تسهیل می‌نماید، بسیار حایز اهمیت بالینی می‌باشد. لذا، لزوم بررسی‌های بیشتر با بهره‌گیری از تکنیک‌های مولکولی از نظر بررسی کامل الگوی ژنتیکی مقاومت، وجود برنامه‌های مراقبتی و نظارتی دقیق و اقدامات پیشگیرانه جدی را نشان می‌دهد.

تشکر و قدردانی

پژوهشگران از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی لرستان و کلیه‌ی عزیزانی که در انجام این پژوهش همکاری داشته‌اند، قدردانی به‌عمل می‌آورند.

References:

[1] Ito CA, Gales AC, Tognim MC, Munerato P, Dalla Costa LM. Quinolone-resistant clinical escherchia coli. ***Braz J Infect Dis*** 2008; 12(1): 5-9.
[2] Behringer MG. The effect of mutations in type II topoisomerase on fluoroquinolone resistance in clinical canine urine *Escherichia coli* isolates. Auburn: Alabama; 2011.
[3] Wada K, Kariyama R, Mitsuhata R, Uehara S, Watanabe T, Monden K, et al. Experimental and clinical studies on fluroquinolone- insusceptible *Escherchia coli* isolated from patient with urinary tract infections from 1994-2007. ***Acta Med Okayama*** 2009; 63(5): 263-72.
[4] Wang H, Dzink-Fox JL, Chen M, Levy SB. Genetic characterization of highly flouroquinolone-resistant clinical *Escherchia coli* strains from china: rule of *acr*R mutations. ***Antimicrob Agents Chemother*** 2001; 45(5): 1515-21.
[5] Nazik H, Bektore B, Ongen B, Ozuyrt M, Baylan O, Haznedaroglu T. Co-expression of plasmid-mediated quinolone resistance-*qnr*A1 and bla_{VEB1} gene in *Providensia staturii* strain. ***New Microbiol*** 2011; 34(2): 225-8.

Archive of SID
www.SID.ir

[6] Zhou TL, Chen XJ, Zhou MM, Zhao YJ, Luo HZ, Bao QU. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance in *Escherichia coli* isolated in Wenzhou, southern China, 2002-2008. ***Jpn J Infect Dis*** 2011; 64(1): 55-7.
[7] Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC. The worldwide, emergence of plasmid mediated quinolone resistance. ***Lancet Infect Dis*** 2006; 6(1): 629-40.
[8] Cattoir V, Poirel L, Rotimi V, Soussy CJ, Nordman P. Multiplex PCR for detection of plasmid-mediated quinolone resistance *qnr* genes in ESBL-producing entrobacterial isolated. ***J Antimicrob Chemother*** 2007; 60(4): 394-7.
[9] Robicsek A, Sahm DF, Strahilevitz J, Jacoby GA, Hooper DC. Broader distribution of plasmid-mediated quinolone resistance in United States. ***Antimicrob Agents Chemother*** 2005; 49(7): 3001-3.
[10] Bouchakour M, Zerouali KH, Claude JD, Amarouch H, Mdaghri NE, Courvalian P, et al. Plasmid-mediated quinolone resistance in expanded spectrum beta-lactamase producing *entrobacteriaceae* in Morocco. ***J Infect Dev Contr*** 2010; 12(4): 799-803.
[11] Tripathi A, Dutta SA, Magumdar M, Dhara L, Benerjee D, Roy K. High prevalence and significant association of ESBL and QNR genes in pathogenic *klebsiella pneumonieae* isolates of patients from Kolkata, India. ***Indian J Microbiol*** 2012; 52(4): 557-64.
[12] Stephenson S, Brown PD, Holness A, Wilks M. The Emergence of *Qnr*-Mediated Quinolone Resistance among *Enterobacteriaceae* in Jamaica. ***West Indian Med J*** 2010; 59(3): 241-4.
[13] Karlowsky JA, Hoban DJ, Decorby MR, Laing NM, Zhanel GG. Fluoroquinolone-resistant urinary isolates of *Escherichia coli* from outpatients are frequently multidrug resistant: results from the North American urinary tract infection collaborative alliance-quinolone resistance study. ***Antimicrob Agents Chemother*** 2005; 50(6): 2251-4.
[14] Poirel L, Cattoir V, Nordmann P. Plasmid-mediated quinolone resistance; interactions between human, animal, and environmental ecologies. ***Front Microbiol*** 2012; 3(1): 24.
[15] Pakzad I, Ghafourian S, Taherikalani M, Sadeghifard N, Abtahi H, Rahbar M, et al. *Qnr* prevalence in extended spectrum-lactamases (ESBLS) and non-ESBL producing *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections in central of Iran. ***Iran J Basic Med Sci*** 2011; 14(5): 458-64.
[16] Mahon CR, Lehman DC, Manuselis G. Text book of diagnostic microbiology. 4th ed. Sunders Elsevier; 2006. p. 430-5.
[17] Clinical and laboratory standard institute. Performance standard for antimicrobial susceptibility testing. M100-S17. Wayne: CLSI; 2007.
[18] Akbari-Nakhjavani F., Mirsalehi A, Hamidian M, Kazemi B, Mirafshar M, Jabal Ameli F, et al. Antimicrobial susceptibility testing of Escherichia coli strains isolated from urinary tract infections to fluoroquinolones and detection of gyrA mutations in resistant strains. ***Daru*** 2007; 15(2): 94-9.
[19] Soltan Dallal MM, Molla Aghamirzaei H, Fallah Mehrabadi J, Rastegar Lari, Sabbaghi A, Eshraghian MR, et al. Molecular detection of TEM and *Amp*C (*dha*, *mox*) broad spectrum β-lactamase in clinical isolates of *Escherichia coli*. ***Tehran Univ Med J*** 2010; 68(6): 315-20. [in Persian]
[20] Muhammad I, Uzma M, Yasmin B, Mehmood Q, Habib B. Prevalence of antimicrobial resistance and integrons in Escherichia coli from Punjab, Pakistan. ***Braz J Microbiol*** 2011; 42(3): 462-6.
[21] Moreno E, Prats G, Sabate M, Perez T, Johnson JR, Andreu A. Quinolone, fluoroquinolone and trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in relation to virulence determinants and phylogenetic background among uropathogenic *Escherichia coli*. ***Antimicrob Agents Chemother*** 2006; 57(2): 204-11. [22] Karlowsky JA, Hoban DJ, Decorby MR, Laing M L, Zhanel GG. Flouroquinolone–resistant urinary isolates of *Escherichia coli* from outpatient are frequently multidrug resistant: result from the North American urinary tract infection collaborative alliance-quinolone resistance study. ***Antimicrob Agents Chemother*** 2006; 50(6): 2251-4.
[23] Shigemura K, Wrakawa S, Miura T, Nakano Y, Tanaka K, Fujisawa M. Significance of fluroquinolone-resistant *Escherichia coli* in urinary tract infections. ***Jpn J Infect Dis*** 2008; 61(3): 226-8.
[24] Yagci D, Yoruk F, Azap A, Mwmikoglu O. Prevalence and risk factors for selection of quinolone-resistant *Escherichia coli* strains in fecal flora of patients receiving quinolone therapy. ***Antimicrob Agents Chemother*** 2009; 53(3): 1287-9.
[25] Avgustin J A, Keber RM, Zerjavic K, Orazem T, Grandbar M. Emergence of the quinolone resistance–mediating gene *aac(6)-Ib-cr* in extended–spectrum β–lactamase- producing *Klebsiella* isolates collected in Sloveni between 2000 and 2005. ***Antimicrob Agents Chemother*** 2007; 51(11): 4771-3.
[26] Pereira AS, Andrare SS, Montero J, Sader HS, Pignatary ACC, Gales AC. Evaluation of the susceptibility profiles, genetic similarity and present of qnr genes in *Escherichia coli* resistant to ciprofloxacin isolated in Brazilian hospitals. ***Braz J Infect Dis*** 2007; 11(1): 40-3.
[27] Corkill JE, Anson JJ, Hart CA. High prevalence of the plasmid-mediated quinolone resistance determinant qnrA in multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* from blood cultures in Liverpool, UK. ***J Antimicrob Chemother*** 2005; 56(3): 1115–17.

Archive of SID

www.SID.ir

[28] Oktem IM, Gulay Z, Bicmen M, GUR D. *Qnr*A prevalence in extended-spectrum β-lactamase positive *Entrobacteriaceace* isolates from Turkey. ***Jpn J Infect Dis*** 2008; 61(5): 13-17.

[29] Wang M, Tran JH, Jacoby GA, Zhang Y, Wang F, Hooper DC. Plasmid-mediated Quinolone Resistance in clinical isolates of Escherichia coli from Shanghai, China. ***Antimicrob Agents Chemother*** 2003; 47(7): 2242-8.