




بررسی فراوانی ژن های *oqxAB* در ایزوله های کلبسیلا پنومونیه جدا شده از بیمارستان های شهر خرم- آباد در سال ۱۳۹۷

فاطمه بهرامی چگنی^۱ , غلامرضا گودرزی^۲ , پگاه شکیب^{۳*} 

۱- کارشناس ارشد میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۲- دانشیار، مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۳- استادیار، مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

یافته / دوره ۲۲ / شماره ۲ / تابستان ۹۹ / مسلسل ۸۴

چکیده

دریافت مقاله: ۹۹/۲/۱۳ پذیرش مقاله: ۹۹/۳/۲۲

مقدمه: کلبسیلا پنومونیه یکی از موارد مهم عفونت های اکتسابی از جامعه و بیمارستان است. افزایش ظهور مقاومت چند دارویی در بین ایزوله های بیمارستانی کلبسیلا پنومونیه، گزینه های درمانی را برای درمان عفونت های ایجاد شده به وسیله این باکتری محدود کرده است. هدف از این بررسی تعیین میزان فراوانی ژن های *oqxA* و *oqxB* در ایزوله های بالینی کلبسیلا پنومونیه است.

مواد و روش ها: در این مطالعه از اردیبهشت تا مهر ۱۳۹۷ نمونه ها از افراد مراجعه کننده به بیمارستان های سطح شهرستان خرم آباد در سال ۱۳۹۷ جمع آوری گردید. نمونه های اخذ شده در آزمایشگاه ارزیابی افتراقی و بیوشیمیایی شدند و حساسیت آنتی بیوتیکی به روش دیسک دیفیوژن بررسی گردید. استخراج DNA با روش جوشاندن انجام شد و شناسایی ژن ها با پرایمرهای اختصاصی با استفاده از تکنیک PCR صورت گرفت.

یافته ها: از مجموع ۱۰۰ نمونه اخذ شده، ۶۳ نمونه (۶۳ درصد) مربوط به جنس مذکر و ۳۷ نمونه (۳۷ درصد) مربوط به جنس مؤنث بود. بیشترین مقاومت به ترتیب مربوط به: سفوتاکسیم، آمیکاسین و تتراسایکلین و بیشترین حساسیت مربوط به: لووفلوکسازین، سفتازیدیم و آمپی سیلین بود. از کل جدایه های مورد بررسی ۵۷ جدایه دارای حداقل یک مقاومت بودند که از این میان شیوع ژن های *oqxA* و *oqxB* به ترتیب ۲۶/۳ و ۵۶/۱ درصد گزارش شد.

بحث و نتیجه گیری: نتایج این بررسی نشان می دهد شیوع ژن *oqxB* نسبت به ژن *oqxA* بالاتر است و مشخص گردید که افزایش مقاومت به فلوروکینولون ها در جدایه های مورد بررسی وجود دارد.

واژه های کلیدی: کلبسیلا پنومونیه، فلوروکینولون، مقاومت آنتی بیوتیکی، *oqxB*، *oqxA*.

*آدرس مکاتبه:، خرم آباد، مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان.

پست الکترونیک: shakib.pegah@yahoo.com

مقدمه

باکتری کلبسیلا پنومونیه، باسیل گرم منفی روده‌ای و از اعضای خانواده آنتروباکتریاسه است که امروزه به عنوان پاتوژن فرصت‌طلب و یکی از مهم‌ترین باکتری‌های دخیل در عفونت‌های بیمارستانی مطرح است. میزان مرگ و میر ناشی از آن بالا است و باعث بیماری‌های مختلفی مانند عفونت دستگاه ادراری، سپتی‌سمی، پنومونی و عفونت‌های داخل شکمی در بیماران بستری در بخش‌های مختلف بیمارستان می‌شود. عفونت‌های حاصل از این باکتری در خارج از بیمارستان کمتر دیده می‌شود (۱-۳). این عفونت‌ها اغلب توسط کلبسیلا پنومونیه مقاوم به چند دارو ایجاد می‌شوند که باعث نگرانی مراکز درمانی شده است (۴). احتمال می‌رود باکتری‌ها مقاومت چند دارویی را از طریق انتقال افقی ژن‌های مقاومت به واسطه عناصر متحرک ژنتیکی مثل اینتگرون‌ها به دست آورده‌اند (۵). امروزه با بروز مقاومت‌های دارویی در میان باکتری‌های بیماری‌زا درمان این دسته از بیماری‌های عفونی با مشکلات فراوانی مواجه شده است (۶). از سال ۱۹۸۴ باکتری کلبسیلا پنومونیه به عنوان یکی از شایع‌ترین عوامل عفونت‌های اکتسابی بیمارستانی و حامل مقاومت‌های چندگانه دارویی شناخته شده است، عفونت مجاری ادراری در بیماران بستری به علت استفاده از سوند ادراری، بیماران دیابتی و یا بیماران دچار ضعف سیستم ایمنی دیده می‌شود (۷،۸).

بنابراین تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌های بیماری‌زای شایع برای هدایت درمان‌های امپریکال و اختصاصی علیه پاتوژن خاص، حائز اهمیت است (۹). مصرف بی‌رویه آنتی‌بیوتیک‌ها در دهه‌های اخیر باعث افزایش ظهور این سویه‌های مقاوم شده است (۱۰). اگرچه مقاومت به فلوروکینولون‌ها توسط طیف وسیعی از مکانیزم‌ها به وجود می‌آید، اما بزرگ‌ترین نگرانی در مواردی است که باکتری

حامل عوامل مقاومت قابل انتقال با واسطه پلاسمید (PMQR)، مانند *qnr* و *oqxAB* باشد (۱۱).

پمپ دفعی *oqxAB* از دو ژن *oqxA* و *oqxB* تشکیل شده است که هم روی کروموزوم و هم روی پلاسمید قرار دارند (۱۲، ۱۳). این پمپ عامل ایجاد مقاومت در برابر فلوروکینولون‌ها و بیوسایدهایی از قبیل تریکلوسان، کلروهگزیدین و اتیدیوم بروماید هستند (۱۳).

هم‌چنین افزایش تحمل در برابر سدیم دودسیل سولفات که در بسیاری از مواد شیمیایی خانگی مثل شامپو و خمیر دندان وجود دارد در سویه‌های حاوی پمپ *oqxAB* گزارش شده است (۱۴). به تازگی دو ژن در ارتباط با اویرون *oqxAB* روی کروموزوم کلبسیلا پنومونیه MGH75878 (۱۵) شناخته شده است که شامل *rarA* (کدکننده فعال‌کننده رونویسی) و *oqxR* (کدکننده مهارکننده رونویسی) هستند. نتایج حاکی از آن است که افزایش بیان *rarA* در کنار کاهش بیان *oqxR* باعث بیان اپرون *oqxAB* می‌شود (۱۶). عناصر پلاسمیدی مقاومت به کینولون‌ها در خانواده آنتروباکتریاسه از جمله کلبسیلا پنومونیه دیده می‌شود. پمپ *OqxAB* از دو ژن *OqxA* و *OqxB* تشکیل شده است که روی پلاسمید *pOLA* 52 با وزن مولکولی ۵۲ کیلو دالتون قرار دارد و قابل انتقال به باکتری‌های دیگر است. روی پلاسمیدهای (IncF-like) حمل‌کننده *OqxAB*، ژن‌های بتالاکتاماز با طیف وسیع و *AmpC* نیز دیده می‌شوند (۱۷).

هدف از انجام این مطالعه بررسی فراوانی ژن‌های *oqxAB* در جدایه‌های بالینی کلبسیلا پنومونیه و تأثیر این ژن‌ها در مقاومت به فلوروکینولون‌ها است.

مواد و روش‌ها

جمع‌آوری نمونه

برنامه‌ای که به دستگاه ترموسایکلر Biorad برای تکثیر ژن‌های مورد نظر داده شد در جدول زیر تنظیم شده است. برنامه دمایی-زمانی برای ژن *oqxA* در ۲۵ سیکل و برای ژن *oqxB* در ۳۵ سیکل انجام گرفت. در نهایت محصولات PCR در ژل الکتروفورز ۱/۵ درصد بررسی شد.

جدول ۲. برنامه دمایی-زمانی PCR برای ژن *oqxB*, *oqxA*

ژن <i>oqxB</i>		ژن <i>oqxA</i>		مراحل آزمایش
زمان	دما بر حسب درجه سانتی-گراد	زمان	دما بر حسب درجه سانتی-گراد	
۵ دقیقه	۹۴	۷ دقیقه	۹۴	دنا تورا سیون اولیه
۲۰ ثانیه	۹۴	۴۵ ثانیه	۹۴	دنا تورا سیون در چرخه
۱ دقیقه	۵۶	۴۵ ثانیه	۶۴	اتصال پرایمر
۱ دقیقه	۷۲	۱ دقیقه	۷۲	پلیمریزاسیون
۵ دقیقه	۷۲	۵ دقیقه	۷۲	پلیمریزاسیون نهایی

یافته‌ها

بررسی نمونه‌ها به لحاظ میزان حساسیت به آنتی بیوتیک-های مورد استفاده در تحقیق حاضر در جدول زیر نشان داده شده است. از مجموع صد نمونه باکتری مجزا شده از نمونه‌های آزمایشگاهی ۵۷ ایزوله مقاوم به آنتی بیوتیک‌ها مشاهده شد که در میان آنها ۱۵ مورد (۲۶/۳ درصد نمونه‌ها) دارای ژن *oqxA* و ۳۲ مورد (۵۶/۱ درصد نمونه‌ها) دارای ژن *oqxB* بودند. وجود باند ۶۱۳ جفت بازی که ایزوله واجد ژن *oqxA* را نشان می‌دهد در شکل ۱ و وجود باند ۵۱۳ جفت بازی که ایزوله واجد ژن *oqxB* را نشان می‌دهد در شکل ۱ نشان داده شده است.

در این مطالعه توصیفی-مقطعی از اردیبهشت تا مهر ۱۳۹۷ تعداد ۱۰۰ نمونه بالینی جمع‌آوری شده از آزمایشگاه-های خرم آباد آزمایش شد. نمونه‌ها شامل ادرار، خون، زخم، ترشحات دستگاه تنفسی، سایر ترشحات چرکی و مایعات استریل بدن بود. نمونه‌ها روی محیط‌های کشت بلاگ آگار و مک کانکی کشت داده شدند. کلنی‌های رشد یافته که خصوصیات مشابه کلبسیلا پنومونیه را داشتند، با انجام آزمایش‌های بیوشیمیایی افتراقی شامل محیط کشت‌های سیمون سترات، اوره آگار، SIM، TSI، MR و VP و در نهایت بررسی نتایج با استفاده از جداول استاندارد شناسایی گردیدند (۱۸).

تعیین الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی

مقاومت دارویی کلبسیلا پنومونیه با انجام آزمایش حساسیت دارویی روی محیط کشت مولر هینتون آگار با استفاده از دیسک‌های سفوتاکسیم (۳۰ μg)، سفتازیدیم (۳۰ μg)، آمیکاسین (۳۰ μg)، تتراسایکلین (۳۰ μg)، لووفلوکساسین (۵ μg)، آمپی‌سیلین (۱۰ μg) و ایمپنم (۱۰ μg) تهیه شده از شرکت Rosco تعیین گردید.

استخراج DNA و واکنش زنجیره پلیمرازی (PCR)

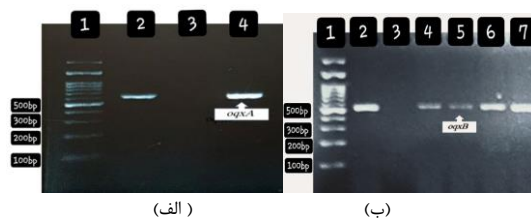
استخراج DNA به روش جوشاندن انجام شد و واکنش PCR برای بررسی فراوانی ژن‌های *oqxA*, *oqxB* بر اساس توالی پرایمرهای ذکر شده در جدول زیر که در این مطالعه طراحی شد، انجام گردید.

جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده برای ردیابی ژن‌های *oqxB*, *oqxA*

Genes	Sequence(5' to 3')	size (bp)
<i>oqxA</i>	F :ACATTCACCTGACCGGGC R: GGCATACCCGCCATAAACAC	613
<i>oqxB</i>	F :TTCTCCCCCGGCGGAAGTAC R :CTCGCCATTTTGGCGCGTA	513

جدول ۳. نتایج میزان حساسیت و مقاومت ایزوله‌ها با آنتی بیوتیک‌های مورد بررسی

آنتی بیوتیک	مقاوم (R) تعداد (درصد)	حساس (S) تعداد (درصد)	نیمه حساس (I) تعداد (درصد)
سفتواکسیم (μ ۳۰g)	۳۸ (۳۸٪)	۴۳ (۴۳٪)	۱۹ (۱۹٪)
سفتازیدیم (μ ۳۰g)	۱۵ (۱۵٪)	۶۷ (۶۷٪)	۱۸ (۱۸٪)
ایمی‌پنم (μ ۱۰g)	۱۱ (۱۱٪)	۳۱ (۳۱٪)	۵۸ (۵۸٪)
آمیکاسین (μ ۳۰g)	۲۶ (۲۶٪)	۱۶ (۱۶٪)	۵۸ (۵۸٪)
تتراسایکلین (μ ۳۰g)	۲۲ (۲۲٪)	۴۷ (۴۷٪)	۳۱ (۳۱٪)
لووفلوکساسین (μ ۱۵g)	۱۰ (۱۰٪)	۷۱ (۷۱٪)	۱۹ (۱۹٪)
آمی‌سیلین (μ ۱۰g)	۱۲ (۱۲٪)	۵۲ (۵۲٪)	۳۶ (۳۶٪)



شکل ۱: تصویر ژل آگارز ۱/۵٪ محصول PCR برای ژن‌های *oqxB*, *oqxA* (الف) ستون ۱: DNA ladder, ۱۰۰ bp, ستون ۲: به عنوان چاهک کنترل مثبت، ستون ۳: به عنوان چاهک کنترل منفی، ستون ۴: باند اختصاصی ۶۱۳ برای ژن *oqxA* (ب) ستون ۱: DNA ladder, ۱۰۰ bp, ستون ۲: به عنوان چاهک کنترل مثبت، ستون ۳: به عنوان چاهک کنترل منفی، ستون‌های ۴-۷: باند اختصاصی ۵۱۳bp برای ژن *oqxB*

بحث و نتیجه‌گیری

باکتری کلبسیلا پنومونیه به عنوان ساپروفیت در نازوفارنکس، پوست و مجرای روده انسان حضور دارد. گونه کلبسیلا پاتوژن فرصت طلب و از عوامل دخیل در عفونت بیمارستانی است معمولاً افراد با ضعف ایمنی را درگیر می‌کند (۱۹). عفونت‌های ناشی از کلبسیلا پنومونیه مقاوم به آنتی بیوتیک‌ها مشکل مهم در حال افزایش در سراسر جهان هستند (۲۰). عامل افزایش مقاومت باکتری‌های عوامل بیماریزا، استفاده بیش از حد آنتی بیوتیک است. این امر موجب پیدایش و انتشار عوامل بیماریزای مقاوم و ژن‌های مقاوم در

آنها می‌شود. در جمعیت‌های انسانی و حیوانی از آنتی بیوتیک‌ها به منظور درمان و جلوگیری از بیماری‌های عفونی استفاده می‌گردد (۲۱). فلوروکینولون‌ها، آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیفی هستند که به طور گسترده در درمان عفونت‌های ادراری به کار گرفته می‌شوند، اما در سال‌های اخیر، استفاده بی‌رویه از این آنتی بیوتیک‌ها، منجر به افزایش مقاومت در برابر کینولون‌ها شده است (۲۲). آنتی بیوتیک‌های گروه فلوروکینولون مشتقات سنتزی نالدیکسیک اسید هستند و در درمان عفونت‌های مختلف با منشأ باکتری گرم منفی استفاده می‌شوند (۲۳). روش اثر فلوروکینولون‌ها مهار سنتز DNA باکتریایی با اتصال به آنزیم توپوایزومراز II و توپوایزومراز IV است (۲۴).

شهبازی و همکاران در سال ۱۳۹۶ به بررسی وجود ژن‌های *oqxA* و *oqxB* در کلبسیلا پنومونیه جدا شده از عفونت‌های مجاری ادراری و تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی آنها در شهر قم پرداختند. در این بررسی تعداد ۱۰۰ باکتری کلبسیلا پنومونیه جدا گردید. تمامی جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه به سیپروفلوکساسین و آمیکاسین حساس بودند. نتایج حاصل از PCR نشان داد که ۴۶ درصد از نمونه‌ها دارای ژن *oqxA* و ۵۲ درصد دارای ژن *oqxB* بودند (۲۵). در این بررسی میزان شیوع *oqxA* و *oqxB* به ترتیب: ۲۶/۳ و ۵۶/۱ درصد گزارش شد که همسو با بررسی شهبازی و همکاران است.

سعادتیان و همکاران در سال ۱۳۹۵ به بررسی مقاومت آنتی بیوتیکی ایزوله‌های کلبسیلا پنومونیه و میزان بیان ژن‌های *oqxA* و *acrA* با استفاده از Real-Time PCR پرداختند. در این مطالعه، تعداد ۸۳ کلبسیلا پنومونیه از بیماران مراجعه‌کننده به سه بیمارستان در تهران جمع‌آوری شدند. اکثر نمونه‌ها دارای پمپ‌های مورد بررسی بودند (۹۶ درصد *OqxAB* و ۹۷ *AcrAB* درصد) (۲۶). نتایج این بررسی با

تحقیقات سعادتیان و همکاران تفاوت دارد و میزان شیوع در تحقیق حاضر کمتر است.

محمد بیگی و همکاران در سال ۱۳۹۵ به بررسی فراوانی ژن‌های مقاومت کینولونی وابسته به پلاسمید در جدایه‌های بالینی اش‌ریشیاکلی و گونه‌های کلبسیلا در تهران پرداختند. در این مطالعه ۱۳۲ جدایه اش‌ریشیاکلی و ۹۸ جدایه کلبسیلا از بیماران مبتلا به عفونت ادراری مراجعه‌کننده به بیمارستان آیت الله طالقانی تهران جمع‌آوری گردید. در مجموع ۴۷/۷۲ درصد از جدایه‌های اش‌ریشیاکلی نسبت به آنتی بیوتیک سیپروفلوکساسین و ۶۲/۱۲ درصد نسبت به نالیدیکسیک اسید مقاوم بودند. هم‌چنین ۳۸ درصد از جدایه‌های کلبسیلا در برابر سیپروفلوکساسین و ۵۱ درصد نسبت به نالیدیکسیک اسید مقاوم بودند. در مطالعه حاضر شیوع ژن‌های *aac(6)-Ib*، *cr*، *qnrA*، *qnrB* و *qnrS* در جدایه‌های اش‌ریشیاکلی به ترتیب ۳۰، ۳۷، ۶۷، ۳۳ درصد و در کلبسیلا به ترتیب ۳۱، ۲۲، ۶۸، ۳۱ درصد گزارش شد (۲۷). نتایج این بررسی با بررسی حاضر تقریباً همخوانی دارد.

در این مقاله به بررسی شیوع ژن‌های مقاومت به آنتی بیوتیک‌ها در باکتری کلبسیلا پنومونیه پرداخته شد که این مقاومت، بیماریزایی کلبسیلا پنومونیه را تقویت می‌کند و قدرت آنتی بیوتیک‌های مصرفی را در مقابل بیماری‌هایی با منشأ کلبسیلا پنومونیه کاهش می‌دهد. با توجه به افزایش باکتری‌های مقاوم به درمان و هزینه‌های مالی و جانی که

کشورها در درمان چنین عفونت‌هایی می‌پردازند، لزوم دستیابی به درمان‌های جدید احساس می‌شود. ساخت آنتی بیوتیک‌های جدید با کمترین عوارض جانبی و بیشترین اثربخشی مستلزم مطالعه و تحقیق در مدت زمان طولانی است. به طور کلی بیان بیش از حد پمپ‌های برون ریزی، موتاسیون جایگاه هدف منجر به افزایش شدید باکتری‌های مقاوم شده است که درمان را با مشکل مواجه کرده است. نیاز است در آینده برای طراحی آنتی بیوتیک‌های جدید و هم‌چنین به منظور به حداکثر رساندن اثر آنتی بیوتیک‌ها، اثر و حضور سایر ژن‌ها نیز ارزیابی گردد. نتایج تحقیق حاضر نشان داد به نسبت در برخی از بررسی‌ها شیوع ژن‌های مقاومت بیشتر از این پژوهش بوده است و در برخی از بررسی‌های دیگر نتایج همخوان و برابر است. این موضوع جای امیدواری دارد که با مدیریت صحیح در انتخاب آنتی بیوتیک و مقدار آن می‌توان از افزایش مقاومت در باکتری‌های بیماریزا جلوگیری نمود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله نویسندگان از کلیه کارکنان آزمایشگاه‌های بیمارستان‌های آموزشی شهرستان خرم‌آباد که در جمع‌آوری ایزوله‌های باکتریایی همکاری نمودند کمال تشکر و قدردانی را دارند.

References

1. Paterson DL, Hujer KM, Hujer AM, Yeiser B, Bonomo MD, Rice LB, et al. Extended-spectrum β -lactamases in *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates from seven countries: dominance and widespread prevalence of SHV-and CTX-M-type β -lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2003; 47(11):3554-60.
2. Luo Y, Yang J, Zhang Y, Ye L, Wang L, Guo L. Prevalence of β -lactamases and 16S rRNA methylase genes amongst clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates carrying plasmid-mediated quinolone resistance determinants. *International journal of antimicrobial agents*. 2011;37(4):352-5.
3. Padilla e, L10bet E, Domenech – Sanchez A, Marthinez –Martinez L, Bengoechea JA, Alertis. *klebsiella pneumoniae* a crab Efflux pump contributes to Antimicrobial Resistance and Virulence. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010 ; 54(1): 177-183.
4. Hadzic, custovic a, smaj lovic j, Ahmetagic s. distribution of noso comial infection caused by klesiella pneumoniae ESBL strainj. *Journal of environmental and occupational science*. 2012; 1(3):141-146.
5. Ko WC, Paterson DL, Sagnimeni AJ, Hansen DS, Von Gottberg A, Mohapatra S, et al. Community-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: global differences in clinical patterns. *Emerging infectious diseases*. 2002;8(2):160.
6. Al-Jasser AM. Extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs): a global problem. *Kuwait medical journal*. 2006 Jun;38(3):171-85.
7. Mendelson G, Hait V, Ben-Israel J, Gronich D, Granot E, Raz R. Prevalence and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in an Israeli long-term care facility. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2005;24(1):17-22.
8. Agrawal P, Ghosh AN, Kumar S, Basu B, Kapila K. Prevalence of extended-spectrum β -lactamases among *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in a tertiary care hospital. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2008;51(1):139.
9. Gangoue-Pieboji J, Koulla-Shiro S, Ngassam P, Adiogo D, Ndumbe P. Antimicrobial activity against gram negative bacilli from Yaounde Central Hospital, Cameroon. *African health sciences*. 2006;6(4):232-235.
10. Goot TD. The global problem of antibiotic resistance. *Critical reviews in immunology*. 2010; 30(1): 79-93.
11. Kao CY, Wu JJ. The Challenge of Fluoroquinolone Resistance: Epidemiology, Mechanisms, and Clinical Impact. *Journal of biomedical and laboratory sciences*. 2015;27(3):77-86.
12. Andres P, Lucero C, Soler-Bistué A, Guerriero L, Albornoz E, Tran T, et al. Differential distribution of plasmid mediated quinolone resistance genes in clinical enterobacteria with unusual phenotypes of quinolone susceptibility from

- Argentina. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2013;57(6):2467-75.
13. Hashemi A, Fallah F, Taherpour A, Goudarzi H, Erfanimanesh S, Taki E. Evaluation of genetic pattern and determination of oqxA gene expression levels among clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* strains. Journal of mazandaran university of medical sciences. 2014;24(119):48-61.
14. Swick MC, Morgan-Linnell SK, Carlson KM, Zechiedrich L. Expression of multidrug efflux pump genes *acrAB-tolC*, *mdfA*, and *norE* in *Escherichia coli* clinical isolates as a function of fluoroquinolone and multidrug resistance. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2011;55(2):921-4.
15. Veleba M, Higgins PG, Gonzalez G, Seifert H, Schneiders T. Characterisation of RarA, a novel AraC-family multidrug resistance regulator in *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2012 ; 56(8):4450-8.
16. Li J, Zhang H, Ning J, Sajid A, Cheng G, Yuan Z, et al. The nature and epidemiology of OqxAB, a multidrug efflux pump. Antimicrobial resistance and infection control. 2019;8(1):44.57
17. Hansen LH, Jensen LB, Sørensen HI, Sorensen SJ. Substrate specificity of the OqxAB multidrug resistance pump in *Escherichia coli* and selected enteric bacteria. Journal of antimicrobial chemotherapy .2007; 60(1): 145-147.
18. Woodford N, Tierno PM, Young K, Tysall L, Palepou M-FI, Ward E, et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem-hydrolyzing class A β -lactamase, KPC-3, in a New York medical center. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2004;48(12):4793-9.
19. Hsueh PR, Hoban DJ, Carmeli Y, Chen SY, Desikan S, Alejandria M, et al. Consensus review of the epidemiology and appropriate antimicrobial therapy of complicated urinary tract infections in Asia-Pacific region. Journal of infection. 2011; 63(2): 114-23.
20. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum betalactamases: a clinical update. Clinical microbiology reviews. 2005; 18 (4):657-686.
21. Van den Bogaard AE, Stobberingh EE. Epidemiology of resistance to antibiotics: links between animals and humans. International journal of antimicrobial agents. 2000; 14(4): 327-335.
22. Sedighi I, Arabestani MR, Rahimbakhsh A, Karimitabar Z, Alikhani MY. Dissemination of extended-spectrum beta-lactamases and quinolone resistance genes among clinical isolates of uropathogenic *Escherichia coli* in children. Jundishapur Journal of Microbiology 2015; 8(7): e19184.
23. Sarkozy G. Quinolone: a class of antimicrobial agents. Veterinarni medicina. 2001; 46(9-10):257-74 .
24. Hooper DC. Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance. Emerging infectious diseases. 2001; 7: 337-41.
25. Shahbazi S, Zargar M, Soleimani dorjagh M. Determination of existence of oqxAB genes in *Klebsiella pneumoniae* isolated

- from urinary tract infections and their antibiotic resistance pattern in Qom. *New cellular and molecular biotechnology journal*. 2017; 7 (28) :105-113
26. Saadatian FA, Nowroozi J, Eslami G, Sabokbar A, Hashemi A. The study of antibiotic resistance among *Klebsiella pneumoniae* and expression level of oqxA and acrA genes by using real-time PCR. *Pajouhesh dar pezeshti*. 2016 ; 40 , (1) : 42 - 48.
27. Mohamadbigi M, Akbarmehr J, Jafari B. Evaluation of the frequency of plasmid-mediated quinolone resistance genes in clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in Tehran. *Journal of microbial world* . 2016; 9 (3): 199 - 207.

Frequency of oqxAB Genes in Klebsiella Pneumoniae Isolated from Khorramabad Hospitals

Bahrami Chegeni.F¹, Goudarzi .GH², Shakib. P^{*3}

1. MSc of Microbiology, Razi Herbal Medicines Research Center, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

2. Associate Professor, Razi Herbal Medicines Research Center, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

3. Assistant Professor, Razi Herbal Medicines Research Center, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran, shakib.pegah@yahoo.com

Received: May. 2, 2020

Accepted: June. 16, 2020

Abstract

Background: Klebsiella pneumoniae is one of the important cases of community acquired infections and hospital infections. Increasing the emergence of multidrug resistance among hospital isolates of Klebsiella pneumoniae has limited treatment options for the treatment of infections caused by this bacterium. The aim of this study was to determine the frequency of oqxA and oqxB genes in Klebsiella pneumoniae clinical isolates.

Materials and Methods: In this study, samples consist of all persons who were referred to the hospitals in Khorramabad during the last 6 months. Laboratory samples were evaluated in a differential and biochemical way and their antibiotic susceptibility were evaluated by disc diffusion method. DNA was extracted by boiling and the genes were identified by specific primers using PCR.

Results: Out of 100 samples, 63 (63%) were male and 37 (37%) were female. The highest resistance was respectively to cefotaxime, amikacin, tetracycline and the highest sensitivity was related to levofloxacin, and ceftazidime. In all isolates, 57 isolates were resistant; among those the prevalence of oqxA and oqxB genes was 26.3% and 56.1%, respectively.

Conclusion: The results of this study showed that the prevalence of oqxB gene was higher than oqxA gene and it was found that there was increased resistance to fluoroquinolones in the studied isolates.

Keywords: Klebsiella pneumoniae, Fluoroquinolone, Antibiotic resistance, oqxA, oqxB.

***Citation:** Bahrami Chegeni F, Goudarzi GH, Shakib P. Frequency of oqxAB Genes in Klebsiella Pneumoniae Isolated from Khorramabad Hospitals. Yafte. 2020; 22(2):43-51.