

Frequency of *fimH*, *magA* and *rmpA* Genes among *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Hospitalized Patients in Babol, Iran

Seyed Ehsan Hossieni¹, Akram Amini², Hossein Soltanmoradi³, Amirmorteza Ebrahimzadeh Namvar^{4,*}

¹ Student Research Committee, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

² MSc in Microbiology, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

³ MSc Student of Microbiology, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Microbiology, School of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

* **Corresponding Author:** Amirmorteza Ebrahimzadeh Namvar, Department of Microbiology, School of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran. Email: amirmorteza.namvar@gmail.com

Abstract

Received: 04.05.2018

Accepted: 14.08.2018

How to Cite this Article:

Hossieni SE, Amini A, Soltanmoradi H, Ebrahimzadeh Namvar A. Frequency of *fimH*, *magA* and *rmpA* Genes among *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Hospitalized Patients in Babol, Iran. *Avicenna J Clin Med.* 2018; 25(2): 121-126. DOI: 10.21859/ajcm.25.2.121

Background and Objective: *Klebsiella pneumoniae* is known as one of the opportunistic pathogens. The prevalence of antibiotic resistance, emergence of multidrug resistant strains, and multiple virulence factors contribute to the development of various infections. In this regard, the aim of this study was to evaluate the frequency of *fimH*, *magA*, and *rmpA* genes among *Klebsiella pneumoniae* isolates in hospitalized patients from Babol, Iran.

Materials and Methods: In this descriptive cross-sectional study, 65 *Klebsiella pneumoniae* strains were collected. In the present study, antibiotic resistance pattern was performed using disc diffusion method. After DNA extraction by a commercial kit, the frequency of *magA*, *fimH*, and *rmpA* genes was evaluated by polymerase chain reaction.

Results: A total of 65 strains was collected from Rouhani (n=42) and Shahid Beheshti (n=23) Hospitals. Based on the antibiogram pattern, the highest resistance rate belonged to erythromycin (61.5%) and cefotaxime (60%) and the lowest resistance rates belonged to imipenem (0%) and *ofloxacin* (16.9%). Furthermore, in the molecular method, the frequency of *fimH* and *rmpA* genes was reported 86.1% and 10.8%, respectively. It should be noted that none of the strains harbored the *magA* gene.

Conclusion: Based on the results of the present study, antibiotic resistance and multidrug resistance strains among *Klebsiella pneumoniae* strains are increasing. On the other hand, the presence of some virulence factors can play a significant role in the development of resistant strains.

Keywords: Antibiotic Resistance, *Klebsiella pneumoniae*, Polymerase Chain Reaction, Virulence Genes

بررسی فراوانی ژن‌های *magA*، *fimH* و *rmpA* در بین سویه‌های کلبسیلا پنومونیه جداشده از بیماران بستری در بیمارستان‌های شهرستان بابل

سید احسان حسینی^۱، اکرم امینی^۲، حسین سلطان مرادی^۳، امیر مرتضی ابراهیم‌زاده نامور^{۴*}

^۱ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

^۲ کارشناس ارشد میکروپزشناسی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

^۳ دانشجوی کارشناسی ارشد میکروپزشناسی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

^۴ استادیار، گروه میکروپزشناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

* نویسنده مسئول: امیر مرتضی ابراهیم‌زاده نامور، گروه میکروپزشناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.
ایمیل: amirmorteza.namvar@gmail.com

چکیده

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۰۲/۱۴
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۰۵/۲۳

سابقه و هدف: کلبسیلا پنومونیه به‌عنوان یکی از باکتری‌های پاتوژن فرصت‌طلب بیمارستانی شناخته می‌شود. شیوع مقاومت آنتی‌بیوتیکی، ظهور سویه‌های مقاوم به چند دارو و فاکتورهای ویروالانس متعدد سهم به‌سزایی در ایجاد عفونت‌های مختلف دارند. در این ارتباط، مطالعه حاضر با هدف تعیین فراوانی ژن‌های *magA*، *fimH* و *rmpA* در بین سویه‌های کلبسیلا پنومونیه جداشده از بیماران بستری در بیمارستان‌های شهرستان بابل انجام شد.

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

مواد و روش‌ها: طی مطالعه توصیفی-مقطعی حاضر، ۶۵ سویه کلبسیلا پنومونیه جمع‌آوری گردید. در این پژوهش الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی به روش دیسک دیفیوژن انجام شد. پس از استخراج DNA به کمک کیت تجاری، درصد فراوانی ژن‌های *magA*، *fimH* و *rmpA* به روش PCR (Polymerase Chain Reaction) مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: از بین سویه‌های مورد مطالعه، ۴۲ ایزوله از بیمارستان روحانی و ۲۳ مورد از بیمارستان شهید بهشتی جمع‌آوری گردیدند. در الگوی آنتی‌بیوگرام بیشترین مقاومت به اریترومايسين (۶۱/۵ درصد) و سفوتاکسیم (۶۰ درصد) اختصاص داشت و کمترین مقاومت به ای‌می‌پنم (۰ درصد) و اوفلوکساساسین (۱۶/۹ درصد) تعلق گرفت. علاوه‌براین، در روش مولکولی فراوانی ژن‌های *magA* و *fimH* به ترتیب ۸۶/۱ و ۱۰/۸ درصد گزارش گردید. شایان ذکر است که هیچ‌یک از سویه‌ها حامل ژن *magA* نبودند.

نتیجه‌گیری: بر مبنای نتایج می‌توان گفت که مقاومت آنتی‌بیوتیکی و سویه‌های دارای مقاومت چند دارویی در بین سویه‌های کلبسیلا پنومونیه رو به افزایش است. از سوی دیگر، وجود برخی از فاکتورهای ویروالانس می‌تواند نقش به‌سزایی را در ایجاد سویه‌های مقاوم ایفا کند.

واژگان کلیدی: ژن‌های ویروالانس، کلبسیلا پنومونیه، مقاومت آنتی‌بیوتیکی، واکنش زنجیره پلیمرز

مقدمه

عامل عفونت‌هایی از قبیل مننژیت، سپتی‌سمی، باکتری‌می، عفونت زخم، پنومونی، عفونت دستگاه ادراری و عفونت‌های بیمارستانی در نظر گرفته شود [۳-۶]. میزان حضور باکتری در بیماران بستری با توجه به طول مدت بستری و استفاده از آنتی‌بیوتیک به‌طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد [۷]. شیوع بالای سویه‌های مقاوم چند دارویی در میان عفونت‌های بیمارستانی، انتخاب داروی مناسب جهت درمان این باکتری را با مشکل مواجه ساخته است [۴]. فاکتورهای ویروالانس متعددی

کلبسیلا باسیل گرم منفی، بدون اسپور، غیرمتحرک و کیسول‌دار از خانواده انتروباکتریاسه می‌باشد که از مهم‌ترین گونه‌های آن می‌توان به کلبسیلا پنومونیه، کلبسیلا اکسی‌توکا، کلبسیلا تریژنا و کلبسیلا تریکولا اشاره کرد [۱]. از بین گونه‌های ذکر شده، کلبسیلا پنومونیه و کلبسیلا اکسی‌توکا به‌عنوان عامل بیشتر عفونت‌های کلبسیلابی شناخته شده‌اند [۲]. کلبسیلا پنومونیه به‌صورت ساپروفیت در حفره حلقی و دهانی و دستگاه گوارش برخی از افراد وجود داشته و می‌تواند به شکل فرصت‌طلب

شدند. در ادامه، این سویه‌ها با استفاده از آزمون‌های تأییدی شامل: کشت در محیط مک‌کانگی آگار، (Eosin Methylene Blue Agar)، رنگ‌آمیزی گرم، اکسیداز، کشت در محیط (Triple Sugar Iron Agar) TSI، اوره‌آز، اندول، (Methyl Red-Voges-Proskauer) MR/VP، سیترات و لیزین دکربوکسیلاز بررسی گردیدند. در نهایت، ایزوله‌های کلبسیلا پنومونیه در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد در محلول Trypticase Soy Broth حاوی ۱۵ درصد گلیسرول جهت آنتی‌بیوگرام و بررسی مولکولی ذخیره شدند.

بررسی مقاومت آنتی‌بیوتیکی: آزمون حساسیت و مقاومت آنتی‌بیوتیکی به روش انتشار از دیسک با استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های اریتروماکسین (۱۵ میکروگرم)، ایمی‌پنم (۱۰ میکروگرم)، سیپروفلوکساسین (۵ میکروگرم)، جنتامایسین (۱۰ میکروگرم)، سفیکسیم (۵ میکروگرم)، سفوناکسیم (۳۰ میکروگرم)، پپیراسیلین (۱۰۰ میکروگرم)، آمیکاسین (۳۰ میکروگرم) و اوفلوکساسین (۵ میکروگرم) (Rosco-Denmark) و رعایت استانداردهای مؤسسه استاندارد بالینی و آزمایشگاهی مورد ارزیابی قرار گرفت. شایان ذکر است که از سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس ATCC 25923 و اشریشیا کلی ATCC 25922 برای کنترل کیفی استفاده گردید [۱۲].

استخراج DNA و آزمایش PCR: DNA باکتری با استفاده از پروتکل کیت تجاری (یکتا تجهیز، ایران) استخراج شد و واکنش PCR با استفاده از پرایمرهای اختصاصی صورت پذیرفت (جدول ۱). جهت انجام واکنش PCR حجم نهایی معادل ۲۵ میکرولیتر در نظر گرفته شد (Master Mix به میزان ۱۲/۵ میکرولیتر، پرایمرهای Forward و Reverse هر کدام به میزان ۱ میکرولیتر، DNA الگو به میزان ۳/۵ میکرولیتر و آب مقطر به میزان ۷ میکرولیتر). برنامه PCR شامل دناتوراسیون اولیه در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه و ۳۰ سیکل دربرگیرنده مرحله دناتوراسیون در دمای ۹۴ درجه به مدت ۴۵ ثانیه و آنیلینگ جهت بررسی ژن *magA* در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد و ژن‌های *fimH* و *rmpA* در دمای ۵۸ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه، در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت یک دقیقه و در نهایت در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه توسط دستگاه ترموسایکلر A & E (کشور انگلستان) انجام شد. در انتها، محصول PCR با استفاده از ژل آگارز ۱ درصد الکتروفورز گردید. لازم به ذکر است که از اشریشیا کلی

در کلبسیلا پنومونیه شناسایی شده‌اند که مشهورترین آن‌ها کپسول با فعالیت ضد باکتری کشی سرم و ضد فاگوسیتوزی و ادهزین‌های باکتریایی شامل فیمبریه‌های تیپ ۱ و ۳ جهت اتصال به سلول‌های میزبان می‌باشند [۸]. وجود این مولکول‌های ادهسینی اتصال باکتری به سطوح بافتی میزبان را تسهیل می‌کند. فیمبریه تیپ ۱ یک هم‌گلوتنین حساس به مانوز محسوب می‌شود [۹]. پروتئین *FimH* زیرواحد چسبنده فیمبریه تیپ ۱ بوده و نقش مهمی در ایجاد عفونت ادراری ناشی از کلبسیلا پنومونیه دارد [۸]. مطالعات نشان داده‌اند که ژن *rmpA* می‌تواند به‌عنوان یکی از فاکتورهای ویروالانس باکتری محسوب شود؛ به طوری که این ژن در گروه فاکتورهای مخاطی قرار می‌گیرد. ایزوله‌های حامل ژن *rmpA* در ایجاد فنوتیپ‌های هایپر موکو ویسکوز و سویه‌های مرتبط با سندرم‌های مهاجم بالینی نقش دارند [۱۰]. یکی دیگر از فاکتورهای جدید ویروالانس این باکتری، ژن *magA* است. این ژن کروموزومی بوده و نقش مهمی را در عفونت‌های سپتی‌سمی، پنومونی و آبسه ایفا می‌کند. با توجه به گزارش‌های اخیر که بیانگر شیوع بالای سویه‌های مقاوم چند دارویی کلبسیلا پنومونیه هستند، نقش ضد فاگوسیتوزی این ژن تا حدودی مشخص گردیده است [۱۱]. به دلیل پتانسیل بالای انتشار باکتری در بخش مراقبت‌های ویژه و کسب ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی، میزان عفونت‌های ناشی از این میکروارگانیسم افزایش یافته و به معضل درمانی منجر شده است؛ از این رو شناخت الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی و فاکتورهای بیماری‌زا می‌تواند کمک شایانی به درمان نماید.

با توجه به موارد بیان‌شده، هدف از مطالعه حاضر تعیین فراوانی ژن‌های *magA fimH rmpA* در بین سویه‌های کلبسیلا پنومونیه جداشده از بیماران بستری در بیمارستان‌های شهر بابل بود.

مواد و روش‌ها

جمع‌آوری نمونه‌ها

در این مطالعه توصیفی-مقطعی طی یک دوره شش ماهه با مراجعه به آزمایشگاه‌های بیمارستان‌های شهید بهشتی و روحانی شهر بابل، ۹۷ سویه مشکوک به کلبسیلا جداشده از نمونه‌های ادرار، پنومونی، زخم، CSF (Cerebrospinal Fluid) و باکتریی جمع‌آوری گردیدند و برای تأیید به آزمایشگاه میکروبی شناسی دانشگاه علوم پزشکی بابل ارجاع داده

جدول ۱: مشخصات پرایمرهای استفاده‌شده در این مطالعه

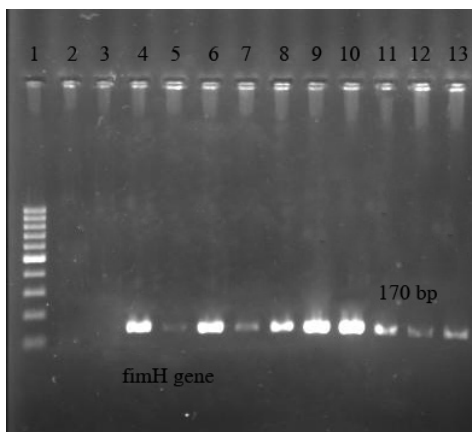
ژن	توالی پرایمرها (5'-3')	سایز محصول (bp)	منبع
<i>rmpA</i>	F: ACTGGGCTACCTCTGCTTCA R: CTTGCATGAGCCATCTTTCA	۵۳۵	[۱۳]
<i>magA</i>	F: CGCCGCAAAATACGAGAAGTG R: GCAATCGAAGTGAAGAGTGC	۵۴۰	[۲]
<i>fimH</i>	F: ATTCCTACAATCAGCGCACTT R: ATCAGCAGTACAGCAAACAGGG	۱۷۰	[۱۳]

درصد) متعلق به مردان و ۲۴ مورد (۳۷ درصد) مربوط به زنان بود. در آزمایش آنتی‌بیوگرام، مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های اریترومايسين، سفوتاکسیم، جنتامایسین، سیپروفلوکساسین، پیپراسیلین، سفیکسیم، آمیکاسین، اوفلوکساسین و ایمپنم به ترتیب ۶۱/۵، ۶۰، ۵۵/۴، ۴۱/۵، ۴۰، ۳۲/۳، ۲۶/۱، ۱۶/۹ و ۰ درصد گزارش گردید. شایان ذکر است که در بررسی مولکولی، ژن *magA* در هیچ ایزوله‌ای مشاهده نشد. از سوی دیگر، ۸۶/۱ و ۱۰/۸ درصد از ایزوله‌ها به ترتیب حامل ژن *rmpA* و *fimH* بودند (شکل‌های ۱ و ۲). باید خاطرنشان ساخت که در این مطالعه میزان ایزوله‌های دارای مقاومت چند دارویی معادل ۴۶/۱ درصد به دست آمد.

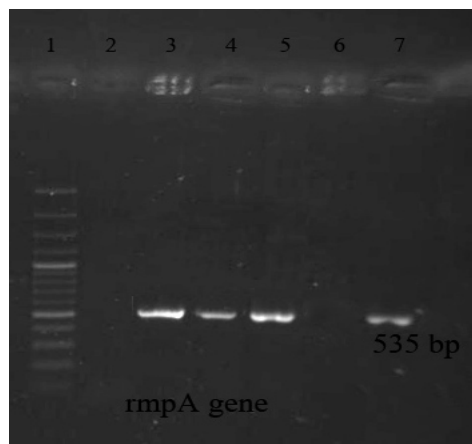
ATCC 8739 به عنوان کنترل مثبت ژن *fimH* استفاده شد. در مورد ژن *rmpA* نیز ابتدا تعیین توالی صورت گرفت (Korea, Macrogen) و در نهایت با استفاده از BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) تأیید گردید.

یافته‌ها

از مجموع ۹۷ سویه جمع‌آوری شده از نمونه‌های مختلف، ۶۵ مورد کلبسیلا پنومونیه تشخیص داده شد که ۴۲ ایزوله (۶۵ درصد) از آزمایشگاه بیمارستان روحانی و ۲۳ ایزوله (۳۵ درصد) از آزمایشگاه بیمارستان شهید بهشتی جمع‌آوری گردیدند. از بین ایزوله‌های جمع‌آوری شده، ۴۱ مورد (۶۳



شکل ۱: تصویر مربوط به PCR ژن *fimH* در بین سویه‌های کلبسیلا پنومونیه جدا شده از بیماران بستری (شماره ۱: ۱۰۰ bp DNA size marker؛ شماره ۲: کنترل منفی؛ شماره ۴: کنترل مثبت؛ شماره ۵ تا ۱۳: سویه‌های دارای ژن *fimH*)



شکل ۲: تصویر مربوط به PCR ژن *rmpA* در بین سویه‌های کلبسیلا پنومونیه جدا شده از بیماران بستری (شماره ۱: ۱۰۰ bp DNA size marker؛ شماره ۲: کنترل منفی؛ شماره ۳: کنترل مثبت؛ شماره ۴، ۵ و ۷: سویه‌های دارای ژن *rmpA*)

بحث

درصد فراوانی سویه‌های مقاوم به چند دارو از مهم‌ترین معضلات جهانی محسوب می‌شوند. در مطالعه حاضر بیشترین درصد مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های اریترومايسين، سفوتاکسیم و جنتامایسین اختصاص یافت؛ در صورتی که هیچ‌گونه مقاومتی در مورد ایمپنم گزارش نگردید. در مطالعه زمانی و همکاران مقاومت به جنتامایسین ۲۸/۵ درصد، سیپروفلوکساسین ۲۳/۸

امروزه با توجه به ظهور سویه‌های مقاوم به چند دارو و همچنین تنوع در وجود فاکتورهای بیماری‌زا، کلبسیلا پنومونیه به عنوان یکی از پاتوژن‌های فرصت‌طلب شناخته می‌شود که در برخی از موارد مانند ضعف سیستم ایمنی، وجود بیماری‌های زمینه‌ای و مواردی از این قبیل می‌تواند منجر به عفونت‌های مختلف و حتی مرگ شود. افزایش مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی و

پژوهش انجام شده توسط اشتالیهوت و همکاران میزان این ژن ۹۰ درصد به دست آمد [۸]. در این ارتباط، از بین ژن‌های مورد بررسی توسط الفرتاس و همکاران ژن *fimH* بیشترین درصد فراوانی را به خود اختصاص داد [۱۵]. باید توجه داشت که پژوهش‌های مختلف درصد فراوانی ژن *fimH* در بین سویه‌های کلبسیلا پنومونیه را متغیر بیان کرده‌اند [۱۶].

از آنجایی که فاکتور *rmpA* یکی از فاکتورهای شناخته شده در ویروانس کلبسیلا پنومونیه می‌باشد، درصد فراوانی این فاکتور در ایزوله‌های پژوهش حاضر بررسی گردید که بر مبنای نتایج از میان ۶۵ سویه مورد مطالعه، ۱۰/۸ درصد دارای ژن *rmpA* بودند. در مطالعه هرمرزی و همکاران میزان فراوانی ژن فوق در بین ۱۰۰ سویه مورد مطالعه معادل ۶ درصد گزارش گردید [۱۳]. همچنین در پژوهش الفرتاس و همکاران فراوانی ژن *rmpA* در بین ۵۴ سویه کلبسیلا پنومونیه جدا شده از نمونه‌های مختلف بالینی ۳/۷ درصد به دست آمد [۱۵].

تنوع در درصد فراوانی ژن‌های ویروانس ممکن است به دلیل پراکندگی جغرافیایی سویه‌ها و یا حتی تعداد سویه‌های مورد بررسی باشد؛ به عنوان مثال در مورد ژن *magA* که از درصد فراوانی کمتری برخوردار است، این احتمال وجود دارد که با افزایش سویه‌ها و نمونه‌های مورد مطالعه، گزارش‌هایی مبنی بر وجود سویه‌های حامل ژن *magA* ارائه گردد.

نتیجه گیری

وجود فاکتورهای ویروانس می‌تواند گام مهمی در ایجاد عفونت‌های ناشی از کلبسیلا پنومونیه محسوب شود؛ اما ظهور سویه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک سهم به‌سزایی در این ارتباط دارند؛ بنابراین، سویه‌هایی با مشخصات فوق می‌توانند زنگ خطری برای شیوع عفونت‌های پایدار ناشی از کلبسیلا پنومونیه باشند.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر حاصل طرح دانشجویی مصوب با شماره ۴۲۰۳ می‌باشد که با حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل و کمیته تحقیقات دانشجویی به انجام رسیده است. نویسندگان بر خود لازم می‌دانند بدین‌وسیله از آن معاونت محترم و همچنین کارکنان بخش آزمایشگاه بیمارستان‌های آیت‌الله روحانی و شهید بهشتی و آزمایشگاه میکروبی‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی بابل جهت همکاری‌های صورت گرفته تشکر و قدردانی نمایند. شایان ذکر است که نتایج این مطالعه با منافع نویسندگان در تعارض نمی‌باشد.

درصد و آمیکاسین ۲۵/۷ درصد گزارش شد؛ در حالی که در مطالعه اخیر درصد مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های مذکور افزایش داشت؛ اما درصد مقاومت به آمیکاسین تا حدودی مشابه بود [۲]. در مطالعه امرایی و همکاران نیز مقاومت به سیپروفلوکساسین ۱۵/۶ درصد، آمیکاسین ۲۱/۹ درصد، ایمپنم ۲۰/۸ درصد و جنتامایسین ۳۲/۹ درصد به دست آمد که در مقایسه با نتایج مطالعه اخیر، درصد مقاومت به آمیکاسین تا حدودی مشابه می‌باشد [۱۱]. از سوی دیگر، در پژوهش نجار پیرایه و همکاران درصد مقاومت به آمیکاسین ۲۷ درصد، سفوتاکسیم ۳۴/۵ درصد، جنتامایسین ۳۶ درصد، سیپروفلوکساسین ۱۸ درصد و ایمپنم ۰ درصد گزارش گردید که درصد مقاومت به آمیکاسین و ایمپنم همسو می‌باشد [۶]. در پژوهش حاضر میزان سویه‌های مقاوم به چند دارو ۴۶/۱ درصد گزارش گردید. با توجه به نتایج حاصل از مطالعات فوق ممکن است تنوع درصد مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف ناشی از تعداد نمونه‌های مورد بررسی، رژیم‌های دارویی متفاوت و یا مناطق جغرافیایی مورد مطالعه باشد. با این وجود، این احتمال وجود دارد که داروهای آمیکاسین و ایمپنم از داروهای کارآمد در برابر عفونت‌های ناشی از کلبسیلا پنومونیه باشند.

از آنجایی که وجود برخی از فاکتورهای ویروانس می‌تواند در پاتوژنسیته باکتری دخیل باشد، آگاهی از وجود این فاکتورها و درصد شیوع آن‌ها می‌تواند راه‌کاری جهت شناخت و درمان سویه‌های مذکور باشد. در مطالعه حاضر ۸۶/۱ و ۱۰/۸ درصد از سویه‌ها حامل ژن *fimH* و *rmpA* بودند؛ در صورتی که ژن *magA* در هیچ‌کدام از سویه‌ها ردیابی نگردید. در پژوهش انجام شده توسط فانگ و همکاران در سال ۲۰۰۴، ژن *magA* به‌عنوان یک فاکتور ویروانس برای بیماری‌زایی کلبسیلا پنومونیه معرفی گردید. در این مطالعه ژن *magA* در ۵۲ سویه مهاجم (آبسه‌های کبدی) و ۱۵ سویه غیرمهاجم مشاهده شد و این پژوهش به‌عنوان اولین مطالعه در راستای بررسی ژن *magA* ثبت گردید [۱۴]. علاوه بر این، در مطالعه زمانی و همکاران درصد فراوانی ژن *magA* در میان سویه‌های کلبسیلا پنومونیه ۳/۸ درصد به دست آمد [۲]. در شهرکرد نیز امرایی و همکاران ژن *magA* را در ۴ ایزوله کلبسیلا پنومونیه تشخیص دادند [۱۱]. از سوی دیگر، در پژوهش انجام شده توسط الفرتاس و همکاران هیچ‌کدام از سویه‌های مورد مطالعه حامل ژن *magA* نبودند [۱۵] که از این جهت با نتایج مطالعه حاضر مطابقت دارد.

یکی دیگر از فاکتورهای ویروانس مورد بررسی در پژوهش حاضر ژن *fimH* بود که میزان آن در مطالعات گوناگون، متفاوت گزارش شده است. در مطالعه حاضر ۸۶/۱ درصد از سویه‌های کلبسیلا پنومونیه حامل ژن *fimH* بودند؛ در صورتی که در

REFERENCES

- Podschun R, Ullmann U. Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11(4):589-603. PMID: 9767057
- Zamani A, Yousefi Mashouf R, Ebrahimzadeh Namvar AM, Alikhani MY. Detection of *magA* gene in Klebsiella spp.

- Isolated from clinical samples detection of *magA*. *Iran J Basic Medl Sci*. 2013;**16**(2):173-6. PMID: 24298386
3. Perez-Moreno MO, Centelles-Serrano MJ, Cortell-Ortola M, Fort-Gallifa I, Ruiz J, Llovet-Lombarte MI, et al. Molecular epidemiology and resistance mechanisms involved in reduced susceptibility to amoxicillin/clavulanic acid in *Klebsiella pneumoniae* isolates from a chronic care centre. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;**37**(5):462-6. PMID: 21316198 DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2010.12.010
 4. Heydarpour M, Amini A, Namvar AE, Evaluation of *Kpn* and *mrkD* genes among *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from patients admitted to different wards of Rouhani and Shahid Beheshti hospitals of Babol, Iran. *Avicenna J Clin Med*. 2018;**24**(4):330-5. [Persian]
 5. Sheikhi J, Amini A, Namvar Amirmorteza E. Evaluation of *CTX-M1* and *CTX-M15* genes among *Klebsiella pneumoniae* isolated strains from hospitalized patients in Babol's hospitals. *Shahid Sadoughi Univ Med Sci J*. 2018;**26**(5):385-92.
 6. Peerayeh SN, Rostami E, Siadat SD, Derakhshan S. High rate of aminoglycoside resistance in CTX-M-15 producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in Tehran, Iran. *Lab Med*. 2014;**45**(3):231-7. PMID: 25051075 DOI: 10.1309/LM DQQW246NYAHHAD
 7. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomycin. *Int J Infect Dis*. 2011;**15**(11):e732-9. PMID: 21945848 DOI: 10.1016/j.ijid.2011.07.007
 8. Stahlhut SG, Chattopadhyay S, Struve C, Weissman SJ, Aprikian P, Libby SJ, et al. Population variability of the FimH type 1 fimbrial adhesin in *Klebsiella pneumoniae*. *J Bacteriol*. 2009;**191**(6):1941-50. PMID: 19151141 DOI: 10.1128/JB.00601-08
 9. Struve C, Bojer M, Krogfelt KA. Characterization of *Klebsiella pneumoniae* type 1 fimbriae by detection of phase variation during colonization and infection and impact on virulence. *Infect Immun*. 2008;**76**(9):4055-65. PMID: 18559432 DOI: 10.1128/IAI.00494-08
 10. Jian-Li W, Yuan-Yuan S, Shou-Yu G, Fei-Fei D, Jia-Yu Y, Xue-Hua W, et al. Serotype and virulence genes of *Klebsiella pneumoniae* isolated from mink and its pathogenesis in mice and mink. *Sci Rep*. 2017;**7**(1):17291. PMID: 29230010 DOI: 10.1038/s41598-017-17681-8
 11. Amraie H, Shakib P, Rouhi S, Bakhshandeh N, Zamanzad B. Prevalence assessment of *magA* gene and antimicrobial susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* isolated from clinical specimens in Shahrekord, Iran. *Iran J Microbiol*. 2014;**6**(5):311-6. PMID: 25848520
 12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eighteenth informational supplement CLSI document M100-18. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.
 13. Hormozi B, Rashki A, Eskandani MA, Najimi M. Frequency of pathogenic genes *fimH*, *irp2*, *rmpA*, *allS* and *wcaG* of *Klebsiella pneumoniae* isolates by Multiplex-PCR method. *Iran J Med Microbiol*. 2018;**11**(6):178-83.
 14. Fang CT, Chuang YP, Shun CT, Chang SC, Wang JT. A novel virulence gene in *Klebsiella pneumoniae* strains causing primary liver abscess and septic metastatic complications. *J Exp Med*. 2004;**199**(5):697-705. PMID: 14993253 DOI: 10.1084/jem.20030857
 15. El Fertas-Aissani R, Messai Y, Alouache S, Bakour R. Virulence profiles and antibiotic susceptibility patterns of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from different clinical specimens. *Pathol Biol*. 2013;**61**(5):209-16. PMID: 23218835 DOI: 10.1016/j.patbio.2012.10.004
 16. de Cassia Andrade Melo R, de Barros EM, Loureiro NG, de Melo HR, Maciel MA, Souza Lopes AC. Presence of *fimH*, *mrkD*, and *irp2* virulence genes in KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in Recife-PE, Brazil. *Curr Microbiol*. 2014;**69**(6):824-31. PMID: 25085544 DOI: 10.1007/s00284-014-0662-0