AJCM
Avicenna Journal of Clinical Medicine
Avicenna J Clin Med, 2025; 31(4): 206-212 Doi: 10.32592/ajcm.31.4.206
https://sjh.umsha.ac.ir

Original Article

Molecular Investigation and Confirmation of Clinical Isolates of Escherichia coli Urinary Infections and Evaluation of Frequency of qnrA Quinolone Resistance Gene by PCR Method

Maryam Adabi[1,2], Elham Abdoli[1*], Marzieh Varasteh Shams[3], Fatemeh Batmani[4]

1. Infection Disease Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
2. Infectious Ophthalmologic Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
3. Comprehensive Research Laboratory, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
4. School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

Article history:
Received: 08 October 2024
Revised: 02 January 2025
Accepted: 06 February 2025
ePublished: 15 March 2025

***Corresponding author:** Elham Abdoli, Infection Disease Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

E-mail: eabdoli8387@yahoo.com

Abstract

Background and Objective: Escherichia coli is responsible for 80-90% of urinary infections in outpatients and 30-50% of urinary infections in inpatients. The selection of inappropriate antibiotics for treatment has led to an increase in antibiotic resistance in E. coli isolates over the past few decades. The aim of this study was the phonotypical and molecular investigation of E. coli strains isolated from urinary tract infections and study the pattern of antibiotic resistance. We also evaluated the frequency of antibiotic resistance genes of qnrA in relation to quinolone resistance genes.

Materials and Methods: In this cross-sectional study, 100 E. coli strains isolated from urinary tract infections of patients admitted to Sina Hospital in Hamadan City were collected and studied by phenotypically and molecular methods. An antibiotic resistance pattern was determined using the disk diffusion method, and specific primers for the qnrA antibiotic resistance gene were evaluated using the polymerase chain reaction method.

Results: Finally, among 100 confirmed E. coli isolates, 70% of the strains were resistant to nalidixic acid, 53% to levofloxacin, and 59% to ciprofloxacin. The frequency of the qnrA resistance gene was 28%.

Conclusion: The present study showed the high resistance of E. coli to quinolones. The presence of the qnrA gene can be one of the factors contributing to this resistance.

Keywords: Antibiotic Resistance, Escherichia coli, Quinolones, Urinary Tract Infection

Please cite this article as follows: Adabi M, Abdoli E, Varasteh Shams M, Batmani F. Molecular Investigation and Confirmation of Clinical Isolates of Escherichia coli Urinary Infections and Evaluation of Frequency of qnrA Quinolone Resistance Gene by PCR Method. 2025; 31(4): 206-212 DOI: 10.32592/ajcm.31.4.206

Copyright © 2025 Avicenna Journal of Nursing and Midwifery Care. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cite

AJCM
مجله پزشکی بالینی ابن سینا
دوره ۳۱، شماره ۴، زمستان ۱۴۰۳، صفحات: ۲۱۲-۲۰۶
https://sjh.umsha.ac.ir

مقاله پژوهشی

بررسی و تایید ژنتیکی سویه‌های بالینی اشریشیاکلی جداشده از عفونت‌های ادراری و ارزیابی فراوانی ژن مقاومت به کینولون‌ها (qnrA) با روش PCR

مریم آدابی[۱،۲]، الهام عبدلی[۱*]، مرضیه وارسته شمس[۳]، فاطمه باتمانی[۴]

[۱]-مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
[۲]-مرکز تحقیقات عفونت‌های چشم، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران
[۳]-آزمایشگاه جامع تحقیقات، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
[۴]-دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

تاریخچه مقاله:
دریافت: ۱۴۰۳/۰۷/۱۷
ویرایش: ۱۴۰۳/۱۰/۱۳
پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۱۸
انتشار: ۱۴۰۳/۱۲/۲۵

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

* **نویسنده مسئول:** الهام عبدلی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

ایمیل: eabdoli8387@yahoo.com

چکیده

سابقه و هدف: باکتری اشریشیاکلی باعث ۹۰-۸۰ درصد عفونت‌های ادراری در بیماران سرپایی و ۵۰-۳۰ درصد عفونت‌های ادراری در بیماران بستری است. در درمان عفونت‌های مجاری ادراری ناشی از E. coli، درمان آنتی‌بیوتیکی نامناسب باعث افزایش میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی در سویه‌های E. coli جداشده از عفونت ادراری طی چند دهه گذشته شده است. هدف از این مطالعه بررسی و تایید سویه‌های E. coli جداشده از بیماران بستری در بیمارستان سینای همدان و تعیین مقاومت آنتی‌بیوتیکی آن‌ها و ارزیابی فراوانی ژن مقاومت آنتی‌بیوتیکی qnrA بوده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی، ۱۰۰ سویه از باکتری E. coli که از عفونت‌های دستگاه ادراری بیماران بستری در بیمارستان سینا در شهر همدان جمع‌آوری شده بودند، با استفاده از روش‌های فنوتیپی و مولکولی مطالعه شده‌اند. الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی با استفاده از روش دیسک دیفیوژن و ارزیابی پرایمرهای خاص ژن مقاومت آنتی‌بیوتیکی qnrA با روشPCR انجام شده است.

یافته‌ها: در مجموع از بین ۱۰۰ سویه E.coli تاییدشده نهایی، ۷۰ درصد سویه‌ها به نالیدیکسیک اسید،۵۳ درصد به لووفلوکساسین و ۵۹ درصد به سیپروفلوکساسین مقاوم بوده‌اند. فراوانی ژن مقاومت qnrA بین سویه‌ها ۲۸ درصد بوده است.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر مقاومت بالای E.coli به کینولون‌ها را نشان داده است؛ همچنین حضور ژن qnrA می‌تواند از عوامل این مقاومت باشد.

واژگان کلیدی: اشریشیاکلی، عفونت ادراری، کینولون‌ها، مقاومت آنتی بیوتیکی

استناد: آدابی، مریم؛ عبدلی، الهام؛ وارسته شمس، مرضیه؛ باتمانی، فاطمه. بررسی و تایید ژنتیکی سویه‌های بالینی اشریشیاکلی جداشده از عفونت‌های ادراری و ارزیابی فراوانی ژن مقاومت به کینولون‌ها (qnrA) با روش PCR. مجله پزشکی بالینی ابن سینا، زمستان ۱۴۰۳؛۳۱(۴): ۲۱۲-۲۰۶

مقدمه

اشریشیاکلیEscherichia coli یک باسیل گرم منفی بی‌هوازی اختیاری از خانواده انتروباکتریاسه Enterobacteriaceae است که بیشتر سویه‌های آن پاتوژن‌های فرصت‌طلب هستند [۱]. مطالعات نشان داده‌اند که آن‌ها می‌توانند عامل عفونت‌های روده‌ای و خارج روده‌ای در انسان‌ها و حیوانات باشند. سویه‌های اشریشیاکلی خارج روده‌ای Extra intestinal Pathogenic Escherichia coli سالیانه، علت مرگ و میر ۴۰,۰۰۰ نفر هستند و حداقل ۲/۶ میلیون دلار بار مالی برای درمان و مراقبت‌های بهداشتی در ایالات متحده آمریکا دارند [۲،۳] و علت حدود ۹۰ درصد عفونت‌های ادراری در زنان جوان هستند. باکتری E.coli، مسئول ۹۰-۸۰ درصد عفونت‌های ادراری در بیماران سرپایی و ۵۰-۳۰ درصد عفونت‌های ادراری در بیماران بستری است [۴]. اشریشیاکلی اوروپاتوژنیک (urophogenic E.coli) شایع‌ترین علت عفونت مجاری ادراری در کودکان است. تخمین زده شده است که E. coli، مسئول ۹۰ - ۷۰ درصد موارد

عفونت‌های مجاری ادراری کودکان است [۲،۳]. سالیانه ۱۵۰ میلیون مورد عفونت مجاری ادراری در سراسر دنیا تشخیص داده می‌شود [۵،۶] و بیش از نیمی از زنان حداقل یک بار در طول زندگی خود، عفونت مجاری ادراری را تجربه کرده‌اند [۱].

E. coli در اپیتلیوم مجاری ادراری باعث عفونت مثانه (سیستیت)، پیلونفریت و نیز از عوامل مننژیت و عفونت‌های زخم، عفونت‌های بیمارستانی، سپسیس، اولسرها، گاستروانتریت و مننژیت نوزادی و عفونت‌های تنفسی در انسان‌ها و حیوانات هستند. این باکتری از نمونه‌های بالینی مختلف مثل خون، مدفوع، خلط، مایع مغزی نخاعی و ادرار جداسازی می‌شود [۷-۱۱]. سویه‌های UPEC عموما به عنوان پاتوژن‌های فرصت‌طلب عمل می‌کنند و در دستگاه ادراری بعد از عوامل مستعدکننده از جمله سنگ ادراری، اختلال عملکرد ایمنی، جراحی دستگاه ادراری، تومورها، بارداری، دیابت، سل و یا دستکاری‌های مجاری ادراری از قبیل کاتتر گذاشتن، کلونیزه می‌شوند [۱۲].

درباره عفونت‌های مجاری ادراری ناشی از E. coli درمان آنتی‌بیوتیکی نامناسب باعث شده است که میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی در سویه‌های ادراری E. coli طی چند دهه گذشته افزایش یابد. آگاهی از میزان واقعی و مکان پاتوژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک و مکانیسم‌های اساسی مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها علاوه بر موقعیت‌های جغرافیایی و وضعیت بهداشتی بیمار برای انتخاب موثرترین درمان آنتی‌بیوتیکی مهم هستند [۱۳].

مهم‌ترین علت مقاومت آنتی‌بیوتیکی استفاده نادرست از آنتی‌بیوتیک‌ها در انسان و نیز استفاده نادرست و زیاد از آنتی‌بیوتیک‌ها در حیوانات مولد غذا برای انسان هستند [۱۴،۱۵]. امروزه مقاومت آنتی‌بیوتیکی چالشی مهم در پیشگیری، درمان و کنترل بیماری‌های عفونی از جمله عفونت مجاری ادراری و همچنین یک تهدید برای بهداشت عمومی انسان‌ها به شمار می‌رود [۱۶]. E. coliنقش اولیه و مهمی درکسب و انتقال ویژگی‌های مقاومت ضد میکروبی دارد و مسیرهای مختلفی را برای انتقال ژن‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک به سویه‌های دیگر و باکتری‌ها از طریق ترانسپوزان‌ها، باکتریوفاژها و پلاسمیدها به کار می‌گیرد [۱۷].

کینولون‌ها، آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیفی هستند که در درمان محدوده وسیعی از بیماری‌ها، به ویژه عفونت‌های ادراری استفاده می‌شوند. مقاومت به کینولون‌ها اساسا با موتاسیون‌های کروموزومی در ناحیه ژن‌های توپوایزومراز IV و DNA ژیراز صورت می‌گیرد. همچنین مقاومت به کینولون‌ها به دلیل پلاسمید هم انجام می‌شود که یک مورد آن پروتئین‌های حفظ آنزیم‌های توپوایزومراز IV و DNAژیراز به نام Qnr Quinolone resistance است. این پروتئین‌ها جزء خانواده پروتئین‌های با تکرار پنتاپپتید هستند که شامل qnrA ، qnrB، qnrC، qnrD و qnrS می‌شوند (۱۴).

هدف از مطالعه حاضر بررسی و تایید سویه‌های E.coli جداشده از نمونه‌های جمع‌آوری‌شده از عفونت‌های ادراری با تکنیک‌های فنوتیپی و ژنوتیپی بوده است. همچنین ضمن تعیین پروفایل مقاومت آنتی‌بیوتیکی سویه‌ها، به بررسی حضور یکی از ژن‌های مقاومت به کینولون‌ها qnrA نیز پرداخته شده است.

روش کار

این مطالعه به صورت مقطعی در بازه زمانی ۹ ماهه در سال ۱۴۰۲ انجام شده است. جامعه مورد مطالعه، بیماران بستری در بیمارستان سینای همدان و نمونه‌ها شامل اشریشیاکلی‌های جداشده از نمونه‌های ادرار بیماران مبتلا به عفونت ادراری بیماران بوده است. بر طبق برآورد آماری حجم نمونه، ۱۰۰ نمونه E.coli جداشده از ادرار بیماران از آزمایشگاه جامع دانشگاه علوم پزشکی همدان بوده است.

پس از رنگ‌آمیزی گرم و مشاهده باکتری‌های گرم منفی، آزمایش اکسیداز و کاتالاز بر روی باکتری‌های جداشده انجام شد و برای تشخیص نوع باکتری از محیط‌های کشت افتراقیPAD ، LIA، Simmons citrate، MRVP، SIM، TSI و Urease استفاده شد. همچنین کشت بر روی محیط McConkey آگار به روش خطی صورت گرفت. پس از ۲۴ - ۱۸ ساعت انکوباسیون در دمای ۳۷ °C کلنی‌های صورتی مشکوک به E. coli به منظور تایید، تشخیص و خالص‌سازی، روی محیط EMB آگار کشت داده شدند [۲].

همچنین کلنی‌های مشکوک از طریق آزمایش IMViC ارزیابی شده‌اند. سویه‌های E. coli با ایجاد کلنی‌هایی به رنگ سبز با جلای فلزی بر روی محیط EMB قابل جداسازی هستند. کلنی‌های با جلای سبز فلزی، اندول مثبت، حرکت منفی، اوره آز منفی، سولفید دی هیدروژن منفی، متیل رد مثبت، وگس - پرسکوئر منفی و سیترات منفی، لیزین دکربوکسیلاز منفی و فنیل آلانین دآمیناز منفی انتخاب و برای استخراج DNA پس از رشد بر روی محیط مغذی نوترینت آگار، در دمای۲۰°C - ذخیره شده‌اند.

آزمایش آنتی‌بیوگرام در محیط کشت مولر هینتون آگار و به روش انتشار از دیسک انجام شده است. الگوی آنتی‌بیوگرام باکتری‌ها به روش انتشار از دیسک یا Kirby-Bauer و هاله رشد نکردن با استفاده در محیط کشت مولر هینتون آگار، بر طبق استانداردهای کمیته ملی برای آزمایشگاه‌های بالینی CLSI بررسی شده است (۱۸). در بررسی آنتی‌بیوگرام، دیسک‌های مورد استفاده (پادتن طب، ایران) شامل سیپروفلوکساسین ۳۶ µ (۵g CIP-)، لووفلوکساسرین ۳۷ µ(LEV- ۳۰ g) و نالیکسیک اسید ۳۸ µ(NA- ۳۰ g) بوده است. از سویه استاندارد E. coli ATCC 25922 برای کنترل کیفی آنتی‌بیوگرام استفاده شد.

DNA سویه‌های مورد بررسی با تکنیک جوشاندن استخراج شده است. کمیت DNA استخراج‌شده با استفاده از اسپکتروفتومتر نانودراپ (Thermo Scientific™ USA) بر حسب نانوگرم بر میکرولیتر (ng/µl) ارزیابی شده است [۴]. میزان جذب در دو طول موج ۲۳۰ و ۲۸۰ نانومتر به عنوان کنترل اندازه‌گیری شده است. نمونه‌هایDNA با نسبت جذب ۲۶۰/۲۸۰ بالای ۱/۸ و نسبت جذب ۲۶۰/۲۳۰ به میزان ۲/۲ دارای خلوص قابل قبول از نظر

کیفیت DNA هستند. همچنین جهت تعیین کیفیت DNA، الکتروفروز نمونه‌های DNA بر روی ژل آگاروز دو درصد انجام و وجود DNA سالم و بدون اسمیر بررسی شده است.

جهت تایید ژنتیکی سویه‌های E. Coli از پرایمر اختصاصی 16SrRNA که اختصاصی سویه‌های E. Coli است، استفاده شد و در بررسی مقاومت سویه‌های بالینی E.coli نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های کینولون، این سویه‌ها از نظر وجود ژن مقاومت به کوینولون‌ها با پرایمرهای اختصاص ژن qnrA از طریق واکنش PCR ارزیابی شده‌اند (جدول ۱).

واکنش PCR برای ۱۰۰ سویه بالینی در دستگاه ترموسایکلر (100 BioRad T, USA) انجام شده است. پس از تکمیل واکنش، محصولات تکثیرشده طی فرایند الکتروفورز روی ژل آگاروز ۲ درصد مشاهده و هریک از سویه‌ها از لحاظ وجود یا نبود قطعه تکثیری مورد انتظار درباره هر جفت پرایمر ارزیابی شده‌اند. داده‌های به‌دست‌آمده در جدول اکسل جمع‌آوری و در نهایت تجزیه و تحلیل شده‌اند.

جدول ۱: مشخصات پرایمرهای مورد استفاده

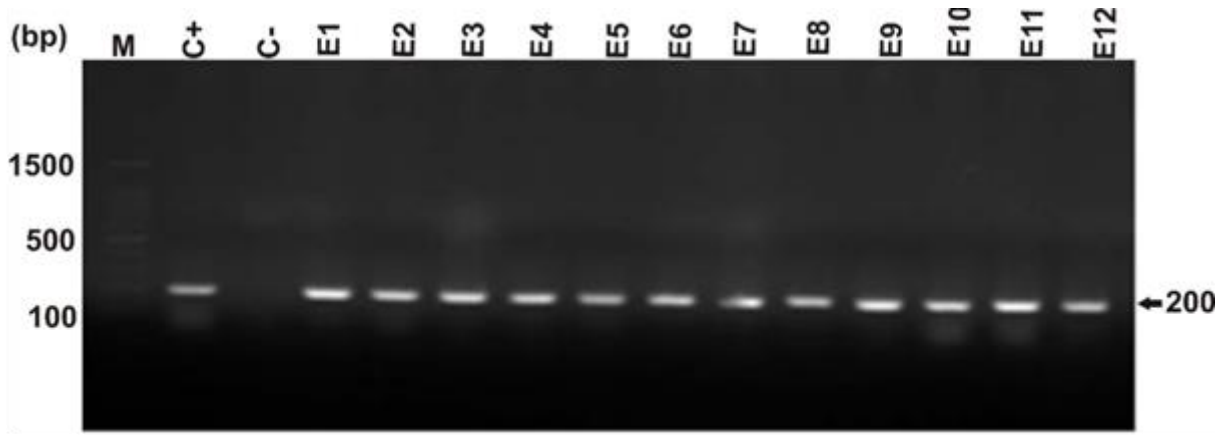
پرایمر	توالی پرایمر	اندازه قطعه	دمای اتصال (°C)	رفرنس
16SrRNA-F	5-GCGGACGGGTGAGTAATGT-3	۲۰۰	۵۹	۲
16SrRNA-R	5-TCATCCTCTCAGACCAGCTA-3			
F -qnrA	ATTTCTCACGCCAGGATTTG	۵۱۶	۵۴	۲۳
qnrA- R	ATTTCTCACGCCAGGATTTG			

نتایج

سن بیماران مورد مطالعه در محدوده ۲۰ تا ۹۴ سال و با میانگین سنی ۵۴ سال بوده است. فراوان‌ترین گروه سنی بیماران (۴۰ درصد) مربوط به گروه سنی بین ۶۰ تا ۷۴ سال بوده است.

نتایج بررسی‌ها نشان داده که بیشترین تعداد بیماران را زنان تشکیل می‌داده‌اند. از تعداد ۱۰۰ نمونه، ۷۳ نمونه از زنان و ۲۷ نمونه از مردان گرفته شده بود.

۱۰۰ ایزوله بالینی E. Coli با بررسی‌های فنوتیپی و ژنتیکی تایید شده‌اند (شکل ۱).



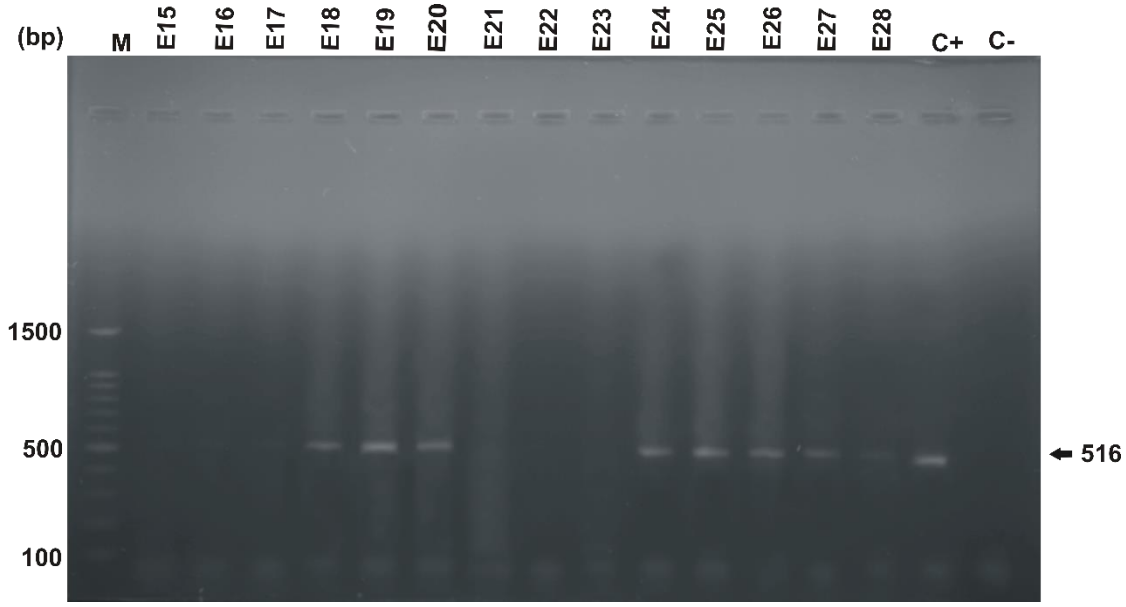
شکل ۱. نتایج الکتروفورز محصولات PCR در تایید مولکولی سویه‌های بالینی E. coli با استفاده از پرایمر اختصاصی 16S rRNA. M: مارکر مولکولی DNA؛ C+: سویه E. coli ATCC 25922 به مثابه کنترل مثبت؛ C-: نمونه بدون DNA الگو به مثابه کنترل منفی؛ E1 تا E12: نمونه‌های بالینی E. coli

جدول ۲. فراوانی و درصد موارد حساس، نیمه‌حساس و مقاوم اشریشیاکلی جداشده از نمونه‌های عفونت ادراری نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده

	حساس تعداد (درصد)			نیمه‌حساس تعداد (درصد)			مقاوم تعداد (درصد)		
	زن	مرد	کل	زن	مرد	کل	زن	مرد	کل
نالیدیکسیک اسید	۱۷ (۷۳/۹)	۶ (۲۶/۱)	۲۳ (۲۳)	۳ (۴۹/۹)	۴ (۵۷/۱)	۷ (۷)	۵۰ (۷۱/۴)	۲۰ (۲۸/۶)	۷۰ (۷۰)
سیپروفلوکساسین	۲۵ (۶۷/۶)	۱۲ (۳۲/۴)	۳۷ (۳۷)	۳ (۷۵)	۱ (۲۵)	۴ (۴)	۳۷ (۶۲/۷)	۲۲ (۳۷/۳)	۵۹ (۵۹)
لووفلوکساسین	۳۴ (۷۲/۳)	۱۳ (۲۷/۷)	۴۷ (۴۷)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۳۳ (۶۲/۳)	۲۰ (۳۷/۷)	۵۳ (۵۳)

با توجه به نتایج حاصل از آنتی‌بیوگرام و اندازه‌گیری هاله رشد نکردن باکتری‌ها، مقاومت هر ایزوله باکتری به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف ارزیابی شده است. فراوانی مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌ها در مقایسه با آنتی‌بیوتیک‌های لووفلوکساسی، سیپروفلوکساسین و نالیدیکسیک اسید به ترتیب ۷۰٪، ۵۹٪ و ۵۳٪ بوده است. فراوانی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در سویه‌های بالینی در جدول (۲) خلاصه شده است.

نتایج بررسی حضور ژن مقاومت به کینولون‌ها بر روی ۱۰۰ ایزوله بالینی E. coli جداشده از عفونت ادراری بیماران بستری در بیمارستان سینا، فراوانی ژن مقاومت qnrA را ۲۸ درصد نشان داده است (شکل ۲).



شکل ۲. الگوی الکتروفورزی PCR ژن qnrA. M: نشانگر ۱۰۰bp DNA؛ E15 تا E28: سویه‌های بالینی E. coli، سویه E. coli ATCC 25922 به مثابه کنترل مثبت؛ C-: نمونه بدون DNA الگو به مثابه کنترل منفی

بحث

عفونت حاصل از E. coli یکی از شایع‌ترین عفونت‌های بیمارستانی به شمار می‌آید، به طوری که عامل بیش از ۹۰ درصد عفونت‌های ادراری است. امروزه با توجه به افزایش شیوع مرگ و میر ناشی از این نوع عفونت، مطالعه بر روی عوامل ایجادکننده بیماری و ظهور مقاومت آنتی‌بیوتیکی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

کینولون‌ها به طور وسیع، برای درمان عفونت‌های مجاری ادراری ناشی از E. coli استفاده می‌شوند که این استفاده گسترده، منجر به افزایش مقاومت در E. coli شده است [۱۹]. از مهم‌ترین عوامل مقاومت به کینولون‌ها خانواده پروتئین‌های با تکرار پنتاپپتید هستند که شامل qnrA ، qnrB، qnrC، qnrD و qnrS هستند؛ بنابراین، در این مطالعه فراوانی ژن‌های مقاومت آنتی بیوتیکی سویه‌های E. coli جداشده از عفونت‌های ادراری در مقایسه با آنتی‌بیوتیک‌های خانواده کینولون‌ها، از طریق بررسی حضور ژن‌های رمزکننده مقاومت آنتی‌بیوتیکی، qnrA و همچنین میزان مقاومت دارویی سویه‌ها با بررسی فنوتیپی به روش Kirby-Bauer ارزیابی شده است.

در ارزیابی آنتی‌بیوگرام، بیشترین مقاومت به نالیدیکسیک اسید بوده است؛ زیرا ۷۰ سویه (۷۰ درصد) مقاوم و ۷ سویه (۷ درصد) با مقاومت متوسط بوده‌اند. کمترین مقاومت به لووفلوکساسین بوده است، ۵۳ سویه (۵۳ درصد) به آن مقاوم بوده‌اند. ۵۹ سویه (۵۹ درصد) E. coli مقاوم به سیپروفلوکساسین بوده‌اند و ۱ سویه (۱ درصد) مقاومت متوسط نشان داده است. در این مطالعه از بین آنتی‌بیوتیک‌های بررسی‌شده بیش از ۴۰ درصد از سویه‌های بالینی در مقابل هر سه آنتی‌بیوتیک سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین و نالیدیکسیک اسید مقاوم بوده‌اند. بیشترین حساسیت در سویه‌ها به ترتیب نسبت به لووفلوکساسین (۴۷ درصد)، سیپروفلوکساسین (۳۷ درصد) و نالیدیکسیک اسید (۲۳ درصد) مشاهده شده است. در مقایسه با مطالعه حاضر، در مطالعه هاشمی و همکاران (۲۰۱۳) در همدان که شیوع مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌های خانواده انتروباکتریاسه، عامل عفونت‌های کسب‌شده از بیمارستان و جامعه را مطالعه کرده‌اند، مقاومت به سیپروفلوکساسین ۳۳ درصد بوده است [۲۰] و در مطالعه حاضر مقاومت به سیپروفلوکساسین بیشتر بوده است (۵۹ درصد). در مطالعه صدیقی و همکاران (۲۰۱۵) در همدان که انتشار ژن‌های بتالاکتاماز و مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های خانواده کینولون را در E. coli اورپاتوژنیک مطالعه کرده‌اند، درصد مقاومت به نالیدیکسیک اسید ۴۰/۹ درصد، سیپروفلوکساسین ۲۰/۸ درصد و افلوکساسین ۱۸/۳ درصد بوده است [۲۱]. در مطالعه

شکوهی‌زاده و همکاران (۲۰۲۲) در همدان که به بررسی ژن‌های ویرولانس در سویه‌های اشرشیاکلی اروپاتوژنیک مقاوم به کینولون و فلوروکینولون‌ها پرداخته‌اند، درصد مقاومت به نالیدیکسیک اسید ۸۸/۸ درصد، سیپروفلوکساسین ۷۱/۲ درصد و افلوکساسین ۶۸/۸ درصد بوده است [۲۲].

تفاوت در نتایج مطالعه حاضر با مطالعات مورد اشاره می‌تواند به دلیل اختلاف در زمان نمونه‌برداری و همچنین محل نمونه‌گیری عفونت‌های ادراری باشد. به هر حال نتایج مطالعه حاضر و مطالعات انجام‌شده روند افزایشی مقاومت آنتی‌بیوتیکی و درصد بالای آن را در سال‌های اخیر نشان می‌دهد.

همان‌گونه که بیان شد پنج ژن qnrA، qnrB، qnrC، qnrD ، qnrS در بروز مقاومت آنتی‌بیوتیکی نسبت به کینولون‌ها نقش مهمی دارند. در مطالعه حاضر به بررسی وجود ژن qnrA پرداخته شده است. در مطالعه حاضر فراوانی ژن مقاومت qnrA در سویه‌های بالینی مورد مطالعه ۲۸ درصد بوده است که همه بین ایزوله‌های مقاوم به داروهای مورد بررسی مشاهده شد که این امر نشان‌دهنده اثر احتمالی حضور ژن qnrA در القای مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های کوینولون‌ها می‌تواند باشد. Salam و همکاران (۲۰۱۸) در مصر ژن‌های مقاومت به کینولون‌ها در سویه‌های E. coli جداشده از عفونت مجاری ادراری را بررسی کرده‌اند. این محققان نشان داده‌اند که ۶/۷ درصد سویه‌ها دارای ژن qnrA بوده‌اند [۲۳]. Ramírez-Castillo و همکاران (۲۰۱۸)، در مکزیک سویه‌های E. coli جداشده از عفونت‌های مجاری ادراری را از نظر مقاومت چند دارویی به آنتی‌بیوتیک‌ها مطالعه کرده‌اند. فراوانی ژن qnrA ۲۲/۷ درصد بوده است [۲۴]. در مطالعه صدیقی و همکاران (۲۰۱۵) در همدان ژن qnrA در هیچ‌کدام از سویه‌ها مشاهده نشده است [۲۱]. در مطالعه کارشناس و همکاران (۲۰۲۲) بر روی سویه‌های E. coli جداشده از عفونت ادراری از بیمارستان‌های همدان نیز فراوانی ژن مقاومت qnrA ۲۹ درصد بوده است [۲۵].

در همه مطالعات انجام‌شده وجود ژن‌های qnrA با فراوانی متفاوت گزارش شده است. این اختلاف ممکن است به دلیل استفاده نادرست از آنتی‌بیوتیک‌ها در مناطق مختلف و فرکانس بالای مکانیسم‌های ترانسفورماسیون یا ترانس کانجوگیشن ژن‌ها باشد که در مناطقی با شیوع بالای qnrA روی می‌دهند.

در مناطقی که مقاومت به فلوروکینولون‌ها زیر ۱۰ درصد است، درمان تجربی اولیه عفونت ادراری بدون عارضه با این گروه آنتی‌بیوتیک‌ها توصیه می‌شود، اما بر اساس مطالعه حاضر و چند مطالعه اخیر که مقاومت به کینولون‌ها بالا گزارش شده است، استفاده تجربی کینولون‌ها به تنهایی برای درمان عفونت ادراری بدون عارضه در بیمارستان‌ها توصیه نمی‌شود. همچنین توصیه می‌شود که استفاده از درمان ترکیبی و پیگیری دقیق درمان با کشت ادرار مد نظر باشد و نظارت و دقت بیشتری در استفاده و تجویز منطقی آنتی‌بیوتیک‌ها مد نظر همه پزشکان قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر مقاومت بالای E.coli به کینولون‌ها را نشان داد و حضور ژن qnrA می‌تواند از عوامل این مقاومت باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله از پایان‌نامه پزشکی عمومی مصوب در دانشگاه علوم پزشکی همدان استخراج شده است. نویسندگان از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه و همه کسانی که ما را در انجام این پروژه یاری کرده‌اند، تشکر و قدردانی می‌کنند.

تضاد منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تضاد منافعی را با توجه به تحقیق، تالیف و انتشار این مقاله اعلام نمی‌کنند.

ملاحظات اخلاقی

این پروژه دارای کد اخلاق در پژوهش از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان با شناسه IR.UMSHA.REC.1402.090 است.

سهم نویسندگان

نویسنده اول (پژوهشگر اصلی): مشارکت در تدوین بخش‌های مختلف طرح، ویرایش علمی مقاله (۴۰ درصد)؛ نویسنده دوم (پژوهشگر اصلی): مسئول مکاتبات، ایده و طراحی مطالعه، نظارت بر حسن اجرای پروژه، تدوین بخش‌های مختلف طرح، نگارش مقاله (۴۰ درصد)؛ نویسنده سوم (پژوهشگر همکار) امور آزمایشگاهی، مرور مقاله (۱۰ درصد)؛ نویسنده چهارم (پژوهشگر اصلی) تنظیم پیشنهاده، جمع‌آوری داده‌ها، مرور مقاله (۱۰ درصد).

حمایت مالی

معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان این طرح را حمایت مالی کرده است.

REFERENCES

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med*. 2002;**113**(1):5-13. PMID: 12113866 DOI: 10.1016/s0002-9343(02)01054-9
2. Mashayekhi F, Moghny M, Faramarzpoor M, Yahaghi E, Khodaverdi Darian E, Tarhriz V, et al. Molecular characterization and antimicrobial resistance of uropathogenic Escherichia coli. *Iranian J Biotechnol*. 2014;**12**(2):32-40. DOI: 10.5812/ijb.16833
3. Schlager TA. Urinary tract infections in children younger than 5 years of age. P*aediatr Drugs*. 2001;**3**(3):219-27. PMID: 11310718 DOI: 10.2165/00128072-200103030-00004
4. Neamati F, Firoozeh F, Saffary M, Mousavi SGA. The prevalence of uropathogenic *E. coli* and detection of some virulence genes isolated from patients referred to Kashan Shahid-Beheshti hospital during 2012-2013. *Feyz Med Sci J*. 2014;**18**(3):267-74. Link
5. Ho HJ, Tan MX, Chen MI, Tan TY, Koo SH, Koong AY, et al. Interaction between antibiotic resistance, resistance genes, and treatment response for urinary tract infections in primary care. *J Clin Microbiol*. 2019;**57**(9): e00143-19. PMID: 31243084 DOI: 10.1128/JCM.00143-19
6. Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *J Infect Dis*. 2001;**183**(Supplement_1): S1-S4. PMID: 11171002

DOI: 10.1086/318850
7. Roy Chowdhury P, McKinnon J, Liu M, Djordjevic SP. Multidrug resistant uropathogenic Escherichia coli ST405 with a novel, composite IS 26 transposons in a unique chromosomal location. *Front Microbiol*. 2019; **9**:3212. PMID: 30671039 DOI: 10.3389/fmicb.2018.03212
8. Abdolshahi A, Aminian Z, Zinati T, Shabani A, Khaledi M, Zarrinpour V. Assessment of SHV, CTX-M, and IMP Genes in Beta-Lactam-Resistant Escherichia coli Isolated from Patients with Urinary Tract Infection. *Middle East J Rehabilitation & Health Studies*. 2019;**6**(3). DOI:10.5812/mejrh.88524
9. FarajzadehSheikh A, Veisi H, Shahin M, Getso M, Farahani A. Frequency of quinolone resistance genes among extended-spectrum β-lactamase (ESBL)-producing Escherichia coli strains isolated from urinary tract infections. *Trop Med Health*. 2019;**47**(1):1-7. PMID: 30872947 DOI: 10.1186/s41182-019-0147-8
10. McCracken M, DeCorby M, Fuller J, Loo V, Hoban D, Zhanel G, et al. Identification of multidrug-and carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in Canada: results from CANWARD 2007. *J Antimicrob Chemother*. 2009;**64**(3):552-5. PMID: 19578083 DOI: 10.1093/jac/dkp225
11. Akhtardanesh B, Ghanbarpour R, Ganjalikhani S, Gazanfari P, editors. Determination of antibiotic resistance genes in relation to phylogenetic background in Escherichia coli isolates from fecal samples of healthy pet cats in Kerman city. *Vet Res Forum*. 2016;**7**(4):301-308. PMID: 28144421
12. Taşlı H, Bahar IH. Molecular characterization of TEM-and SHV-derived extended-spectrum beta-lactamases in hospital-based Enterobacteriaceae in Turkey. *Japanese J Infect Dis*. 2005;**58**(3):162-7. PMID: 15973008
13. Wiedemann B, Heisig A, Heisig P. Uncomplicated urinary tract infections and antibiotic resistance—epidemiological and mechanistic aspects. *Antibiotics*. 2014;**3**(3):341-52. PMID: 27025749 DOI: 10.3390/antibiotics3030341
14. Amiri M, Jajarmi M, Ghanbarpour R. Prevalence of resistance to quinolone and fluoroquinolone antibiotics and screening of qnr genes among Escherichia coli isolates from urinary tract infection. *Int J Enteric Pathog*. 2017;**5**(4):100-5. Link
15. Flynn WT. The Judicious Use of Medically Important Antimicrobial Drugs in Food-Producing Animals. Center for Veterinary Medicine (HFV-1), Food and Drug Administration US Department of Health and Human Services. 2012. Link
16. Organization WH. Antimicrobial resistance: global report on surveillance: World Health Organization; 2014. Link
17. Chung YS, Song JW, Kim DH, Shin S, Park YK, Yang SJ, et al. Isolation and characterization of antimicrobial-resistant Escherichia coli from national horse racetracks and private horse-riding courses in Korea. *J Vet Sci*. 2016;**17**(2):199-206. PMID: 26645344 DOI: 10.4142/jvs.2016.17.2.199
18. James S. Lewis, Sharon K. Cullen, Romney M. Humphries, et al. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 32nd informational supplement (online version). 2022;**42**(2). Link
19. Betitra Y, Teresa V, Miguel V, Abdelaziz T. Determinants of quinolone resistance in Escherichia coli causing community-acquired urinary tract infection in Bejaia, Algeria. Asian Pac J Trop Med. 2014;**7**(6):462-7. PMID: 25066395 DOI: 10.1016/S1995-7645(14)60075-4
20. Hashemi SH, Esna AF, Tavakoli S, Mamani M. The prevalence of antibiotic resistance of Enterobacteriaceae strains isolated in community-and hospital-acquired infections in teaching hospitals of Hamadan, west of Iran. *J Res Health Sci*. 2013;**13**(1):75-80. PMID: 23772019
21. Sedighi I, Arabestani MR, Rahim bakhsh A, Karimitabar Z, Alikhani MY. Dissemination of extended-spectrum β-lactamases and quinolone resistance genes among clinical isolates of uropathogenic Escherichia coli in children. *Jundishapur J Microbiol*. 2015;**8**(7): e19184. PMID: 26421128 DOI: 10.5812/jjm.19184v2
22. Shokoohizadeh L, Rabiei M, Baharifar A, Keramat F, Ali L, Alikhani MY. Evaluation of the Virulence Genes in Quinolone and Fluoroquinolones-resistant Uropathogenic Escherichia coli Isolates. *Iranian J Med Microbiol*. 2022;**16**(6):581-6. DOI:10.30699/ijmm.16.6.581
23. Abdel Salam SA, Abdallah NMA, Nour MS. Frequency of Quinolone resistant genes in Escherichia coli causing Urinary tract infections. *Egyptian J Med Microbiol*. 2019;28(4):59-64. DOI:10.21608/ejmm.2019.283214
24. Ramírez-Castillo FY, Moreno-Flores AC, Avelar-González FJ, Márquez-Díaz F, Harel J, Guerrero-Barrera AL. An evaluation of multidrug-resistant Escherichia coli isolates in urinary tract infections from Aguascalientes, Mexico: cross-sectional study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2018;**17**(1):1-13. PMID: 30041652 DOI: 10.1186/s12941-018-0286-5
25. Karshenas AE, Salehi TZ, Adabi M, Asghari B, Yahyaraeyat R. Prevalence of main quinolones and carbapenems resistance genes in clinical and veterinary Escherichia coli strains. Iranian J Microbiol. 2022;**14**(6):841. PMID: 36721438 DOI: 10.18502/ijm.v14i6.11259