ORIGINAL ARTICLE

Frequency of Plasmid-Mediated Quinolone-Resistance (qnr) Genes in Pseudomonas aeruginosa Strains Isolated from Hospitalized Patients

Hamid Reza Goli[1]
Sayede Fateme Moradi[2]
Mohammad Reza Haghshenas[3]
Ghazaleh Elahi[4]
Mehrdad Gholami[5]

[1]Associate Professor, Department of Microbiology and Virology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2]Medical Student, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3]Professor, Department of Microbiology and Virology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4]Msc in Microbiology, Department of Microbiology and Virology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[5]Assistant Professor, Department of Microbiology and Virology, Immunogenetics Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received December 20, 2023; Accepted December 22, 2024)

Abstract

Background and purpose: Quinolones and fluoroquinolones are used to treat infection with resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*; however, the inappropriate use of antibiotics regardless of resistance patterns has led to the emergence of new and resistant strains. To address this concern, we conducted a study to investigate the frequency of plasmid-mediated quinolone-resistance (*qnr*) genes among *P. aeruginosa* isolates collected from the educational hospitals in Sari.

Materials and methods: In this cross-sectional study, 100 clinical isolates of *P. aeruginosa* were collected from hospitalized patients. The bacterial isolates were recognized through standard microbiological tests. Antimicrobial susceptibility was determined by the disk diffusion method, following Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines. Polymerase chain reaction (PCR) was performed to detect *qnrA*, *qnrB*, and *qnrS* genes. Data analysis was performed using SPSS statistical software version 22, and the Chi-square test was applied.

Results: In total, 100 *P. aeruginosa* strains were isolated from patients. Of these, 71 strains were isolated from male patients. The majority of isolates were collected from ICU patients. Among the studied genes, the prevalence rates of *qnrA*, *qnrB*, and *qnrS* were 31%, 24%, and 35%, respectively.

Conclusion: Our study highlights the widespread distribution of *qnr* genes, particularly *qnrS*, among *P. aeruginosa* clinical isolates in Sari. The highest antibiotic sensitivity was observed for piperacillin/tazobactam, indicating it as the most effective treatment option. Among quinolones, ciprofloxacin demonstrated the best efficacy against tested isolates. Given the high prevalence of plasmid-mediated quinolone-resistance genes (PMQR), regular screening of *P. aeruginosa* isolates for PMQR genes is essential to prevent the dissemination of resistant strains. Future studies focusing on molecular mechanisms of resistance and interventions to curb its spread are highly recommended.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, antibiotic resistance, *qnr*

J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 34 (240): 34-44 (Persian).

Corresponding Author: Mehrdad Gholami - Immunogenetics Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: mehrdad_gholami90@yahoo.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-04-04]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و چهارم شماره ۲۴۰ دی سال ۱۴۰۳ (۴۴-۳۴)

بررسی فراوانی ژن‌های مقاومت کینولونی وابسته به پلاسمید در ایزوله‌های *سودوموناس آئروژینوزا* جدا شده از بیماران بستری در شهر ساری

حمیدرضا گلی[۱]
سیده فاطمه مرادی[۲]
محمدرضا حق شناس[۳]
غزاله الهی[۴]
مهرداد غلامی[۵]

چکیده

سابقه و هدف: کینولون‌ها و فلوروکینولون‌ها برای درمان عفونت سویه‌های مقاوم *سودوموناس آئروژینوزا* استفاده می‌شوند، اما مصرف بی‌رویه آنتی‌بیوتیک‌ها بدون توجه به الگوهای مقاومتی منجر به ظهور سویه‌های جدید و مقاوم به درمان شده است. این مطالعه با هدف بررسی ژن‌های مقاومت کینولونی وابسته به پلاسمید(*qnr*)، در میان ایزوله‌های *سودوموناس آئروژینوزای* جمع‌آوری شده از بیمارستان‌های آموزشی- درمانی شهرستان ساری، انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه توصیفی-تحلیلی، ۱۰۰ ایزوله بالینی *سودوموناس آئروژینوزا* از بیماران بستری در بیمارستان‌های آموزشی درمانی شهر ساری جمع‌آوری شد. شناسایی ایزوله‌ها با استفاده از تست‌های استاندارد میکروبیولوژیکی انجام شد. ارزیابی الگوی مقاومت دارویی سویه‌ها با استفاده از روش دیسک دیفیوژن مطابق با گایدلاین CLSI انجام گرفت. با استفاده از تکنیک مولکولی واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) حضور ژن‌های *qnrA*، *qnrB* و *qnrS* مورد بررسی قرار گرفت. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۲ و تست آماری Chi-square استفاده گردید.

یافته‌ها: در مطالعه حاضر ۱۰۰ ایزوله *سودوموناس آئروژینوزا* مورد بررسی قرار گرفت که از این میان ۷۱ ایزوله متعلق به مردان بود. بیش‌ترین تعداد ایزوله‌ها مربوط به بیماران بستری در بخش ICU بود. فراوانی هر یک از ژن‌های *qnrA*، *qnrB* و *qnrS* به ترتیب ۳۱، ۲۴ و ۳۵ درصد بود.

استنتاج: مطالعه حاضر بیانگر توزیع گسترده ژن‌های مقاومت کینولونی وابسته به پلاسمید، به‌ویژه ژن *qnrS*، در ایزوله‌های *سودوموناس آئروژینوزا* در شهر ساری است. بیش‌ترین حساسیت آنتی‌بیوتیکی مربوط به آنتی‌بیوتیک پیپراسیلین/تازوباکتام بود که آن را به‌عنوان مؤثرترین گزینه درمانی تبدیل می‌کند. در میان کینولون‌ها، سیپروفلوکساسین بالاترین اثربخشی را علیه این ایزوله‌ها نشان داد. با توجه به شیوع بالای ژن‌های مقاومت وابسته به پلاسمید، غربالگری منظم ایزوله‌های *سودوموناس آئروژینوزا* برای شناسایی ژن‌های PMQR ضروری است تا از گسترش سویه‌های مقاوم جلوگیری شود. انجام مطالعات آینده در زمینه مکانیزم‌های مولکولی و راهکارهای کاهش مقاومت توصیه می‌شود.

واژه های کلیدی: *سودوموناس آئروژینوزا*، مقاومت دارویی، *qnr*

مولف مسئول: مهرداد غلامی- ساری، کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی E-mail: mehrdad_gholami90@yahoo.com
۱. دانشیار، گروه میکروب شناسی و ویروس شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. استاد، گروه میکروب شناسی و ویروس شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. ارشد میکروب شناسی، گروه میکروب شناسی و ویروس شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۵. استادیار، گروه میکروب شناسی و ویروس شناسی، مرکز تحقیقات ژنتیک ایمنی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۲/۹/۲۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۲/۱۰/۳ تاریخ تصویب : ۱۴۰۳/۱۰/۲

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-04-04]

مقدمه

باکتری *سودوموناس آئروژینوزا* باسیلی گرم منفی و متحرک از خانواده‌ی سودوموناسه است که به‌طور وسیعی در طبیعت پخش شده است(۱). *سودوموناس آئروژینوزا* یک پاتوژن فرصت‌طلب به‌ویژه در افراد با ضعف سیستم ایمنی می‌باشد. این باکتری عامل مرگ و میر در بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس، لنفوم و سوختگی‌های شدید می‌باشد. حدود ۱۰ درصد از عفونت‌های بیمارستانی مربوط به این باکتری است. *سودوموناس آئروژینوزا* سومین عامل شایع و متداول عفونت‌های بیمارستانی پس از *اشریشیاکلی* و *استافیلوکوکوس اورئوس* است(۲).

سودوموناس آئروژینوزا یک گاماپروتئوباکتری تطبیق‌پذیر است که در خاک و زیستگاه‌های آبی رشد می‌کند و بر سطوح گیاهی جانوری و انسانی کلونیزه می‌شود و ممکن است باعث عفونت‌های متعدد در انسان شود که طیف آن از موضعی تا سیستمیک و از خوش‌خیم تا تهدیدکننده زندگی، متفاوت است(۳). این باکتری از طریق مکانیسم‌های مختلفی نسبت به داروهای ضد میکروبی مقاوم می‌شود که تغییر نفوذپذیری میکروارگانیسم نسبت به داروها، پمپ افلاکس، تغییر گیرنده برای داروها، دستیابی به مسیرهای متابولیک فرعی و تولید آنزیم‌های تخریب‌کننده داروها از جمله آن‌ها می‌باشد (۴). استفاده گسترده از سفالوسپورین‌ها، فلوروکینولون‌ها و کاربانم‌ها برای درمان این عفونت‌ها موجب افزایش قابل توجه مقاومت در باکتری‌ها شده است(۵). مکانیسم‌های مقاومت مانند تولید -β لاکتامازها ، مقاومت کینولونی وابسته به پلاسمید (PMQR) و کاربانمازها باعث مشکلات جدی درمانی شده است(۶). در سال ۱۹۶۲، اولین فلوروکینولون موثر در بالین، نالیدیکسیک اسید بوده که به‌عنوان یک داروی باکتریوسیدال برروی بیش‌تر اعضای *انتروباکتریاسه*، معرفی شد. کینولون‌ها آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیفی می‌باشند که دارای جذب خوراکی بوده و دفع آن از طریق کلیوی می‌باشد(۷). این عوامل ضد باکتری وسیع‌الطیف معمولاً برای درمان عفونت‌ها، چه در انسان‌ها و چه در دامپزشکی، استفاده می‌شوند. کینولون‌ها شامل چهار نسل، نسل اول نالیدیکسیک اسید، نسل دوم اوفلوکساسین و سیپروفلوکساسین، نسل‌سوم لووفلوکساسین و نسل چهارم شامل موکسی فلوروکسیسین و جمی فلوروکسیسین می‌باشند. هم‌چنین کینولون‌ها و فلوروکینولون‌های جدیدتر مانند دیفلوکساسین، اسپارفلوکساسین، تمفلوکساسین، توسوفلوکساسین، فعالیت‌های بیش‌تری علیه *استافیلوکوک‌ها*، *استرپتوکوکوس‌ها*، *انتروکوکوس‌ها*، *کورینه باکتریوم*، *لیستریا مونوسیتوژنز* و گونه‌های *باسیلوس* نشان داده‌اند. این داروها هم‌چنین فعالیت ضد باکتریایی علیه انواع باکتری‌های بی‌هوازی از جمله *کلستریدیوم پرفرینجنس*، *کلستریدیوم دیفیسیل* و *باکتروئیدس فراژیلیس* دارند(۹،۸).

مکانیسم عمل کینولون‌ها مهارکردن ژیراز و توپوایزومراز باکتریال است که باعث مرگ سریع باکتری می‌شوند(۱۰). اگر چه فلوروکینولون‌ها داروهای مناسب جهت درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی هستند اما در حال حاضر مقاومت دارویی به این آنتی‌بیوتیک‌ها در حال افزایش است(۱۱).

تاکنون، هفت نوع ژن *qnr* در ایزوله‌های بالینی شناسایی شده است که توسط پلاسمیدها قابل انتقال هستند، که شامل، *qnrS*، *qnrE*، *qnrD*، *qnrC*، *qnrB*، *qnrA* و *qnrVC* می‌باشند(۱۲). هم‌چنین نشان داده شده است که PMQR نه تنها نقش مهمی در مقاومت به کینولون‌ها ایفا می‌کند، بلکه مقاومت در برابر سایر آنتی‌بیوتیک‌ها، به‌خصوص بتالاکتام‌ها و آمینوگلیکوزیدها را سبب می‌شود(۱۴،۱۳). اولین بار ژن PMQR در *کلبسیلا پنومونیه* در سال ۱۹۹۸ در ایالات متحده آمریکا گزارش شد. از آن به بعد، پلاسمیدهایی که ژن *qnr* را حمل می‌کردند، در جدایه‌های بالینی *انتروباکتریاسه* و *سودوموناس آئروژینوزا* در سراسر جهان نیز یافت

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-04-04]

شدند(۱۵). علی‌رغم اهمیت این مکانیسم و هم‌چنین قابلیت انتقال ژن‌های مقاومت کینولونی با واسطه پلاسمید (*qnr*) در بین باکتری‌های مختلف، تنها در مطالعاتی اندک به این موضوع در ایزوله‌های بالینی *سودوموناس آئروژینوزا* پرداخته شده است.

با توجه به افزایش روزافزون مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها، افزایش مقاومت درمقابل داروها و متفاوت بودن حساسیت *سودوموناس آئروژینوزا* جدا شده در هر منطقه، بررسی و پایش مقاومت در میان این باکتری ضروری به نظر می‌رسد. از این‌رو برای کمک به پزشکان، برای تجویز داروهای مناسب‌تر و موثرتر برای درمان بیماران آلوده شده به *سودوموناس آئروژینوزا* حاوی ژن‌های پلاسمیدی نامبرده، نیاز به بررسی دقیق *سودوموناس آئروژینوزا* حاوی این ژن‌ها می‌باشد. از این رو در مطالعه حاضر، در میان ایزوله‌های *سودوموناس آئروژینوزای* جمع‌آوری شده از بیمارستان‌های آموزشی- درمانی شهرستان ساری، به بررسی این ژن‌ها پرداخته شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی- تحلیلی، با کد اخلاق IR.MAZUMS.REC.1402.390 ایزوله‌های بالینی *سودوموناس آئروژینوزا* از آزمایشگاه‌های مختلف بیمارستان های آموزشی درمانی شهر ساری جمع‌آوری شده و به آزمایشگاه تحقیقاتی میکروب‌شناسی دانشکده پزشکی ساری انتقال داده شدند. با توجه به نتایج مطالعات گذشته و استفاده از فرمول حجم نمونه (کوکران) برای محاسبه شیوع و در نظر گرفتن حداکثر خطای ۰/۰۵ امتیاز و سطح اطمینان ۰/۹۵، و نسبت ۰/۹۷، حجم نمونه برای جامعه نامحدود برابر ۱۰۰ ایزوله بوده است.

جدایه‌ها با تست‌های مرسوم آزمایشگاهی شامل تست اکسیداز، کشت در محیط‌های TSI، SIM، MR، VP، لیزین دکربوکسیلاز، سیترات، اوره تعیین هویت شدند(۱۶).

مقاومت دارویی سویه‌های جدا شده نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های پیشنهادی توسط CLSI (برای باکتری *سودوموناس آئروژینوزا*) به روش انتشار دیسک در آگار (Disk Diffusion) انجام شد. به‌طور خلاصه، چند کلنی از کشت ۲۴ ساعته باکتری در محیط نوترینت آگار برداشت شد و غلظتی معادل نیم مک فارلند از آن تهیه شد. سپس با سوآب از سوسپانسیون میکروبی تهیه شده بر روی پلیت‌های حاوی محیط مولر هینتون آگار کشت داده شد. دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی را با فاصله مناسب روی محیط قرار داده و پلیت‌ها برای مدت ۱۸ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. سپس نتایج با استفاده از دستورالعمل CLSI مورد بررسی قرار گرفت(۱۷). در این مطالعه، استخراج DNA به روش جوشاندن (boiling) انجام شد(۱۸). پس از استخراج DNA از تمامی ایزوله ها، وجود ژن‌های *qnr* با استفاده از پرایمرهای اختصاصی (جدول شماره ۱) به روش PCR مورد بررسی قرار گرفت.

جدول شماره ۱: توالی پرایمرهای مورد استفاده در این مطالعه

ژن	توالی پرایمر	Annealing (°C)	اندازه محصول (bp)	منبع
qnrA	F: 5'- ATTTCTCACGCCAGGATTTG-3' R: 5'- GATCGGCAAAGGTTAGGTCA-3'	۵۳	۵۱۶	(۱۹)
qnrB	F: 5′- GATCGTGAAAGCCAGAAAGG-3′ R: 5′- ATGAGCAACGATGCCTGGTA-3′	۵۶	۴۷۶	(۱۹)
qnrS	F: 5′- GCAAGTTCATTGAACAGGGT-3′ R:5′- TCTAAACCGTCGAGTTCGGCG-3′	۵۶	۴۲۸	(۱۹)

به‌طور خلاصه، شناسایی ژن ها با استفاده از تکنیک PCR، در حجم نهایی ۱۵ میکرولیتر حاوی ۷/۵ میکرولیتر Master mix PCR، ۱ میکرولیتر از هر پرایمر Forward و Reverse، ۵ میکرولیتر آب دوبار تقطیر و ۰/۵ میکرولیتر DNA (۳۰۰ نانوگرم) انجام شد. ابتدا مرحله Denaturation (واپاشی اولیه) به‌مدت ۵ دقیقه در ۹۴ درجه سانتی‌گراد انجام شد. سپس در مرحله بعدی، ۳۰ سیکل شامل: Denaturation در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۴۵ ثانیه، مرحله Annealing یا اتصال پرایمرها در دمای ۵۸ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۶۰ ثانیه و Extension یا تکثیر در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۱ دقیقه انجام شد. در نهایت یک مرحله

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-04-04]

Extension نهایی در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه صورت گرفت. محصولات PCR بر روی ژل آگارز ۱ درصد با بافر Tris-Borate EDTA(TBE) ران شدند. پس از پایان الکتروفورز، ژل با دستگاه (Gel doc) از نظر وجود باندهای هدف، در کنار مارکر مولکولی مورد بررسی قرار گرفت.

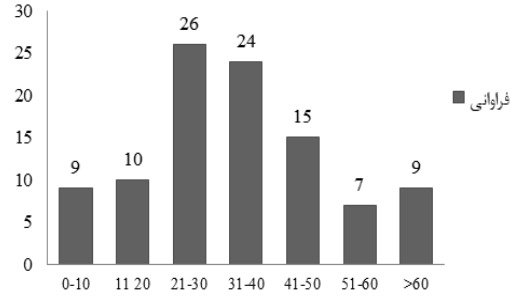
در انتها داده‌های به‌دست آمده در این بررسی را با استفاده از نرم‌افزار آماری Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software version 22 و تست آماری Chi-square مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و P.value کم‌تر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

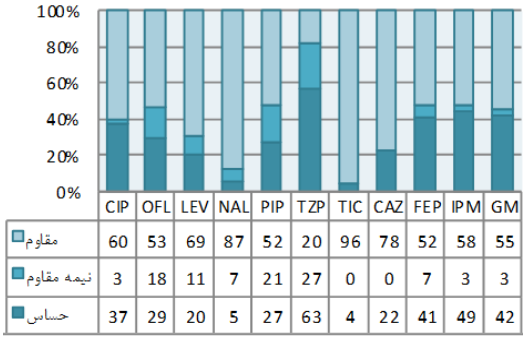
در مطالعه فوق ۱۰۰ نمونه وارد شدند که از این میان ۷۱ نمونه مرد بودند. به‌طور کلی بیش‌ترین درصد عفونت با *سودوموناس آئروژینوزا* مربوط به رده‌ی سنی ۲۱ الی ۳۰ سال (۲۶ درصد)، سپس ۳۱ الی ۴۰ سال (۲۴ درصد) و ۴۱ تا ۵۰ سال (۱۵ درصد) و کم‌ترین مربوط رده‌ی سنی ۵۱ تا ۶۰ سال بود. بیش‌ترین نمونه‌ی *سودوموناس* جدا شده، مربوط به بیماران بستری در ICU بود (نمودار شماره ۱).

طبق نمودار شماره ۲، بالاترین میزان مقاومت مربوط به آنتی‌بیوتیک تیکارسیلین (۹۶ درصد) و کمترین مقاومت، بعد از پیپراسیلین-تازوباکتام مربوط به ایمی‌پنم و پیپراسیلین با ۵۲ درصد می‌باشد. نتایج میزان مقاومت و حساسیت نسبت به سایر داروهای ضدباکتریایی تحت بررسی در نمودار شماره ۲ نشان داده شده است که بیانگر مقاومت نسبتا بالای ایزوله‌ها نسبت به کلاس‌های مختلف دارویی می‌باشد.

در نمودار شماره ۳، به بررسی فراوانی هر یک از ژن‌های مورد بررسی *qnrA*، *qnrB* و *qnrS* پرداخته شد. فراوانی این ژن‌ها در ۱۰۰ جدایه ی تحت بررسی به ترتیب ۳۱، ۲۴ و ۳۵ بود. درنتیجه *qnrS* بیش‌ترین فراوانی را در میان نمونه‌های مطالعه حاضر داشت.

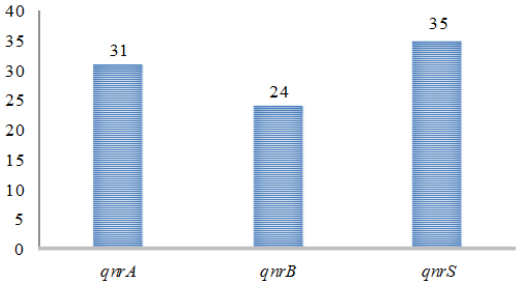


نمودار شماره ۱: فراوانی *سودوموناس آئروژینوزای* جداشده از بیماران مورد مطالعه براساس رده های سنی مختلف.



	CIP	OFL	LEV	NAL	PIP	TZP	TIC	CAZ	FEP	IPM	GM
مقاوم	60	53	69	87	52	20	96	78	52	58	55
نیمه مقاوم	3	18	11	7	21	27	0	0	7	3	3
حساس	37	29	20	5	27	63	4	22	41	49	42

نمودار شماره ۲: نمودار مقاومت آنتی بیوتیکی ایزوله‌ها، CIP: سیپروفلوکساسین، OFL: اقلوکساسین، LEV: لووفلوکساسین، NAL: تالیدیکسیک اسید، PIP: پیپراسیلین، TZP: پیپراسیلین-تازوباکتام، TIC: تیکارسیلین، CAZ: سفتازیدیم، FEP: سفپیم، IPM: ایمی پنم، GM: جنتامایسین



نمودار شماره ۳: فراوانی ژن‌های *qnr* مورد مطالعه در ایزوله‌های *سودوموناس آئروزینوزا*

بحث

در ایران، مطالعات نسبتا محدودی در ارتباط با شیوع *سودوموناس آئروژینوزای* مقاوم به کینولون و مکانیسم‌های مرتبط با آن انجام شده است. در این راستا،

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-04-04]

مطالعه حاضر برای درک بهتر جنبه‌های مولکولی و اپیدمیولوژیکی الگوی مقاومت به کینولون‌ها در *سودوموناس آئروژینوزای* جمع‌آوری شده از مراکز آموزشی درمانی شهر ساری، طراحی گردید. در این مطالعه ۱۰۰ ایزوله بالینی *سودوموناس آئروژینوزا* بررسی شد. در تحقیق حاضر مقاومت سویه‌های *سودوموناس آئروژینوزا* جدا شده از مراکز درمانی در برابر آنتی‌بیوتیک‌های مختلف بررسی شد. بیش‌ترین حساسیت *سودوموناس آئروژینوزا* نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های پیپراسیلین-تازوباکتام و ایمی‌پنم به ترتیب برابر با ۶۳ و ۴۹ درصد مشاهده شد. در مطالعه حاضر، میزان مقاومت در برابر چهار کینولون آزمایش شده براساس تست دیسک دیفیوژن از ۵۳ درصد تا ۸۷ درصد متغیر بود، که این میزان برای سیپروفلوکساسین ۶۰ درصد بود. اما در مطالعه دوستی و همکاران در سال ۱۳۹۱، ۴۰/۶ درصد بود. علت افزایش فراوانی مقاومت به سیپروفلوکساسین نسبت به سال‌های گذشته را احتمالاً می‌توان استفاده بی‌رویه از این آنتی‌بیوتیک در نظر گرفت(۲۰). Uyar و همکاران در سال ۲۰۲۴ در ترکیه به بررسی پروفایل مقاومت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های *سودوموناس آئروژینوزا* ایزوله شده از کشت خون بیماران پرداختند، نتایج تحقیقات آن‌ها نشان داد که بیش‌ترین میزان مقاومت مربوط به ایمی‌پنم با نرخ ۵۰/۲ درصد بود. پس از آن، مقاومت به ترتیب در برابر مروپنم (۳۷/۶ درصد)، سیپروفلوکساسین (۳۵/۷ درصد)، سفتازیدیم (۳۳/۴ درصد)، پیپراسیلین-تازوباکتام (۳۱/۶ درصد)، سفپیم (۳۱/۶ درصد)، جنتامایسین (۱۹/۳ درصد) و آمیکاسین (۱۹/۱ درصد) مشاهده شد(۲۱).

در مطالعه‌ی رجایی و همکاران در کرمان، بیش‌ترین مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های سفکسیم و نالیدیکسیک اسید (همسو با مطالعه حاضر) و کم‌ترین میزان مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های ایمی پنم و سیپروفلوکساسین مشاهده گردید(۲). درمطالعه دیگری که توسط نظری و همکاران در اردبیل انجام شد، مقاومت به فلوروکینولون‌های مختلف به‌ترتیب شامل سیپروفلوکساسین ۵۵/۵ درصد (۱۱۱ مورد از ۲۰۰)، افلوکساسین ۶۲ درصد (۹۳ مورد از ۱۵۰)، نورفلوکساسین ۵۳/۵ درصد (۱۰۷ مورد از ۲۰۰) و لووفلوکساسین ۵۵/۵ درصد (۱۱۱ مورد از ۲۰۰) بود. علاوه بر این، ۷۸/۹، ۶۵/۹ و ۱۵/۲ درصد از سویه‌های *سودوموناس آئروزینوزا* مقاوم به فلوروکینولون‌ها به‌ترتیب MDR، XDR و PDR بودند(۲۲). اما یافته‌های مطالعه ساکی و همکاران با یافته‌های مطالعه حاضر همسو نبود، در مطالعه آن‌ها موثرترین کینولون افلوکساسین بود و غالب ایزوله‌ها به سیپروفلوکساسین مقاوم بودند(۱۸).

نتایج مطالعه حاضر با یافته‌های پژوهش‌های پیشین در ایران همخوانی دارد، به‌طوری‌که آن‌ها نیز مقاومت بالای *سودوموناس آئروژینوزا* به طیف گسترده‌ای از آنتی‌بیوتیک‌ها را گزارش کرده‌اند(۲۴،۲۳). بازقندی و همکاران در مطالعه‌ای در اردبیل به بررسی حضور فاکتورهای ویرولانس و الگوی مقاومت دارویی در بین ایزوله‌های بالینی *سودوموناس آئروزینوزا* پرداختند. نتایج آن‌ها بیانگر حساسیت به سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین و افلوکساسین به ترتیب در ۴۵/۲، ۴۷/۶ و ۲۳/۸ درصد ایزوله‌ها بود، درحالی‌که درمطالعه حاضر میزان حساسیت به‌ترتیب برابر با ۳۷، ۲۰ و ۲۹ درصد گزارش شد. هم‌چنین بازقندی و همکاران حساسیت به نالیدیکسیک اسید را (به‌عنوان یک کینولون نسل اول) بررسی نکرده‌اند، که در مطالعه حاضر حساسیت به این آنتی‌بیوتیک تنها در ۵ درصد ایزوله‌ها مشاهده شد(۲۵).

براساس یافته‌های مطالعه حاضر، درصد فراوانی ژن‌های *qnrB*، *qnrA* و *qnrS* در جدایه‌ها به ترتیب ۳۱، ۲۴ و ۳۵ درصد بود. این مطالعه اولین گزارش از حضور ژن‌های *qnr* در ایزوله‌های بالینی *سودوموناس آئروژینوزا* جدا شده از بیمارستان‌های ساری بود. اگرچه اهمیت این یافته‌ها قابل توجه است، ولی مطالعات مشابه در دیگر کشورها به شیوع متفاوتی از ژن‌های *qnr* پرداخته‌اند. ژن‌های *qnr* مسئول مقاومت پلاسمیدی به کینولون‌ها بوده و اثر مهاری این آنتی‌بیوتیک‌ها به صورتی است که

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-04-04]

از عمل آنزیم‌های DNA ژیراز و توپوایز و مراز IV جلوگیری می‌کند(۲۷،۲۶).

Hong Yong و همکاران نشان دادند که همه نمونه‌های دارای ژن‌های *qnr* به سیپروفلوکساسین مقاومند (۱۰۰ درصد)، در حالی که در مطالعه‌ی حاضر تنها ۶۰ درصد سویه‌ها مقاوم به سیپروفلوکساسین بودند(۲۸). شمس و همکاران در سال ۲۰۱۵ شیوع ژن‌های مقاومت کینولونی وابسته به پلاسمید را در سویه‌های *کلبسیلا پنومونیه* که از کاشان جدا شده بودند را بررسی کردند، ۴۶ درصد ایزوله‌ها حاوی ژن‌های پلاسمیدی *qnrB* بودند، درحالی که در مطالعه حاضر ۲۴ درصد نمونه‌ها حاوی ژن پلاسمیدی *qnrB* بودند(۲۹). این تفاوت‌ها ممکن است به دلیل تفاوت‌های اپیدمیولوژیک و جمعیتی در مناطق مختلف ایران باشد. همسو با نتایج مطالعه حاضر شیوع ژن *qnrB* در مطالعه Michalska و همکاران در سال ۲۰۱۳ در یک بیمارستان دانشگاهی در شمال شرقی لهستان در بین سویه‌های *سودوموناس آئروژینوزا* ۲۰ درصد و در مطالعه میترا صالحی و همکاران در سال ۱۳۹۳ شیوع ژن *qnr* در میان ایزوله‌های اسینتوباکتر بالینی در سطح شهر تهران۲۲ درصد بود(۳۱،۳۰). هم‌چنین سطح مقاومت به سیپروفلوکساسین در سویه‌هایی که حامل ژن *qnrB* بودند به‌طور قابل توجهی بیش‌تر از سویه‌های فاقد این ژن بود (MIC50: ۳۲ در برابر MIC50: ۸)(۳۰).

برخلاف مطالعه حاضر که شیوع ژن‌های *qnrA* و *qnrS* به‌ترتیب ۳۱ و۳۵ درصد بود، Michalska و همکاران در میان نمونه‌هایشان ژن‌های *qnrA* و *qnrS* را پیدا نکردند(۳۰). هم‌چنین، یافته‌های این مطالعه با نتایج گزارش‌شده توسط مولاپور و همکاران در ایران که در ۱۴۹ ایزوله *سودوموناس آئروژینوزا* مقاوم به کینولون از بیماران سوختگی، هیچ ژن *qnr* شناسایی نکردند، همخوانی ندارد. این اختلاف ممکن است ناشی از تفاوت در نوع نمونه‌های بالینی باشد؛ در حالی‌که مطالعه حاضر شامل نمونه‌های متنوعی است، مطالعه مولاپور فقط بر ایزوله‌های زخم‌های سوختگی متمرکز بوده است(۳۲). هم‌چنین، در مطالعه نظری و همکاران، ژن *qnrB* با تنها ۲/۹ درصد فراوانی (۴ ایزوله از ۱۳۸ ایزوله)، شایع‌ترین گزارش شد، در حالی که سایر ژن‌های پلاسمیدی(*qnrA*، *qnrD*، *qnrC* و *qnrS*) در هیچ‌یک از ایزوله‌ها شناسایی نشد(۲۲). در مطالعه دیگری توسط Cayci و همکاران از ترکیه، ژن‌های *qnrA*، *qnrB* و *qnrS* در جدایه‌های *سودوموناس آئروژینوزا* شناسایی نشد(۳۳).

ژن *qnrS* شایع‌ترین نوع *qnr* در منطقه مورد مطالعه در مطالعه حاضر بود (۳۵ درصد). با این حال، گزارش‌های قبلی توسط رجایی و همکاران از شهر کرمان، ژن *qnrA* را به عنوان PMQR غالب (۱۶/۶ درصد) نشان داد. هم‌چنین در مقایسه با یافته‌های مطالعه حاضر، شیوع کم‌تری را برای *qnrB* (۱۳/۳ درصد در مقابل ۲۴ درصد) و *qnrS* (۱۱/۶ درصد درمقابل ۳۵ درصد) نشان دادند(۲). علاوه بر این، Saleh و همکاران از مصر، میزان شیوع کم‌تری را برای ژن‌های *qnr* در مقایسه با یافته‌های مطالعه حاضر نشان دادند. در مطالعه آن‌ها، میزان شیوع کل ژن‌های *qnr* برابر با ۴/۵ درصد بود درحالی‌که همه‌ی نمونه‌های مطالعه حاضر حاوی ژن *qnr* بودند. آن‌ها *qnrB* و *qnrS* را به‌ترتیب در ۱/۸ درصد و۲/۷ درصد از سویه‌های *سودوموناس آئروژینوزا* یافتند(۳۴). El-Badawy و همکاران از عربستان سعودی نرخ شیوع بسیار بالاتری را برای *qnrS* (۷۹/۵ درصد در مقابل ۳۵ درصد) نسبت به مطالعه حاضر گزارش کردند(۳۵). هم‌چنین در مطالعات قبلی که در مصر، عراق و چین انجام شد، *qnrS* را به عنوان ژن اصلی مقاوم به کینولون در بین سویه‌های *سودوموناس آئروژینوزا* MDR گزارش کرده‌اند(۳۷،۳۶،۳۴).

همزیستی ژن‌های PMQR قبلاً در جدایه‌های *سودوموناس آئروژینوزا* از کشورهای مختلف از جمله عربستان سعودی و چین گزارش شده است(۳۶،۳۵). در مطالعه ساکی و همکاران ژن‌های *qnr* به‌طور همزمان در ۳۷/۵ درصد ایزوله‌ها وجود داشت(۱۸). در مطالعه حاضر جدایه‌های بالینی مقاوم به کینولون‌ها، دارای حداقل

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-04-04]

یکی از ژن‌های *qnrA*، *qnrB* و *qnrS* بودند. میترا صالحی و همکاران نشان دادند نمونه‌هایی که از محیط جدا شدند در مقابل نمونه‌های بالینی، درصد کم‌تری پلاسمید دارند. هم‌چنین آن‌ها نشان دادند در نمونه‌هایی که از محیط جدا شده‌اند احتمال از دست دادن پلاسمید بالاست و یا به علت ماندن در محیط تعداد آن‌ها پایین می‌آید که در مطالعه آن‌ها ۳/۳ درصد از سویه‌ها حاوی این ژن بود(۳۱).

از محدودیت‌های اصلی مطالعه حاضر، تنها تمرکز بر ژن‌های *qnrA-B, S* به‌عنوان مکانیسم‌های مقاومت پلاسمیدی بوده که برای بررسی دقیق‌تر، مکانیسم‌های دیگر (مانند تغییرات در ژن‌های کدکننده پروتئین‌های هدف و مکانیسم‌های مقاومت غیر پلاسمیدی) به همراه سایر ژن‌های *qnr* مانند *qnrE* و *qnrVC* یا ژن *crpP* که اخیراً معرفی شده‌اند، نیز باید در مطالعات آتی بررسی شوند. هم‌چنین این مطالعه تنها به بررسی جدایه‌های به‌دست آمده از منطقه ساری پرداخته است. برای دستیابی به نتایج جامع‌تر و دقیق‌تر، انجام مطالعات مشابه با نمونه‌های بیش‌تر و در مناطق مختلف استان مازندران ضروری است. این کار می‌تواند به گسترش دانش موجود و بهبود استراتژی‌های کنترل مقاومت آنتی‌بیوتیکی در سطح وسیع‌تر کمک کند.

این مطالعه نشان داد که مقاومت آنتی‌بیوتیکی *سودوموناس آئروژینوزا*، به‌ویژه نسبت به کینولون‌ها، یک چالش جدی در بیمارستان‌های ساری است. یافته‌ها نشان می‌دهند که سیپروفلوکساسین، مؤثرترین داروی این دسته برای درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری است، در حالی‌که پیپراسیلین-تازوباکتام نیز می‌تواند به‌عنوان یک گزینه درمانی جایگزین در شرایط خاص مورد استفاده قرار گیرد.

سپاسگزاری

بدین‌وسیله ازحمایت معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران از این مطالعه در قالب طرح تحقیقاتی با کد اخلاق IR.MAZUMS.REC.1402.390 تشکر و قدردانی می‌گردد.

References

1. EyniKamrani E, Mokhtari A, Tahmasbi-Fard Z. Evaluation of Carbapenemase and Integron Resistance Genes in Pseudomonas Aeruginosa Isolated from Clinical Samples and Determination of Antibiotic Resistance Pattern by Laboratory Method. Alborz Univ Med J 2022; 11(3): 298-310.
2. Rajaei S, Kazemi-Pour N, Rokhbakhsh- Zamin F. Frequency of Plasmid- Mediated Quinolone Resistance Genes among Clinical Isolates of Pseudomonas aeruginosa in Kerman, Iran. Iran J Med Microbiol 2017; 11(3): 10-18.
3. Klockgether J, Tümmler B. Recent advances in understanding Pseudomonas aeruginosa as a pathogen. F1000Res 2017; 6. PMID: 28794863.
4. Hemmati J, Zamanzad B, Gholipour A, Rezaei M-H. Frequency of class I and II integrons in the clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa with multidrug resistance in Shahrekord teaching hospitals and Isfahan Shahid Chamran hospital during 2016-2017. J Shahrekord Univ Med Sci 2019; 21(5): 215-220 (Persian).
5. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev 2005; 18(4): 657-686. PMID: 16223952.
6. Karah N, Poirel L, Bengtsson S, Sundqvist M, Kahlmeter G, Nordmann P, et al. Plasmid-mediated quinolone resistance determinants qnr and aac (6′)-Ib-cr in Escherichia coli and Klebsiella spp. from Norway and Sweden. Diagn Microbiol Infect Dis 2010; 66(4): 425-

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-04-04]

431. PMID: 20226333.

7. Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. Lancet Infect Dis 2006; 6(10): 629-640. PMID: 17008172.
8. Malani PN. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. JAMA 2010; 304(18): 2067-2071.
9. Sarkoezy G. Quinolones: a class of antimicrobial agents. Vet Med 2001; 46(9-10): 257-274.
10. Jacoby GA. Plasmid-mediated quinolone resistance. Antimicrob Drug Resist 2017: 265-268. PMID: 25584197.
11. Tran JH, Jacoby GA. Mechanism of plasmid-mediated quinolone resistance. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99(8): 5638-5642. PMID: 11943863.
12. Abdelrahim SS, Hassuna NA, Waly NG, Kotb DN, Abdelhamid H, Zaki S. Coexistence of plasmid-mediated quinolone resistance (PMQR)and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) genes among clinical Pseudomonas aeruginosa isolates in Egypt. BMC Microbiol 2024; 24(1): 175. PMID: 38773370.
13. Hooper DC, Jacoby GA. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. Ann N Y Acad Sci 2015; 1354(1): 12-31. PMID: 26190223.
14. Nordmann P, Poirel L. Emergence of plasmid-mediated resistance to quinolones in Enterobacteriaceae. J Antimicrob Chemother 2005; 56(3): 463-469. PMID: 16020539.
15. Rodríguez-Martínez JM, Cano ME, Velasco C, Martínez-Martínez L, Pascual A. Plasmid-mediated quinolone resistance: an update. J Infect Chemother 2011; 17(2): 149-182. PMID: 20886256.
16. Elahi G, Goli HR, Salehian M, Gholami M. Prevalence of MDR, XDR and PDR Phenotypes among Pseudomonas aeruginosa Strains Isolated from Hospitalized Patients in Mazandaran Province, Iran. J Mazandaran Univ Med Sci 2021 Dec 10; 31(203): 61-72 (Persian).
17. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Clinical and Laboratory Standards Institute. 30th ed. CLSI Supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.
18. Saki M, Farajzadeh Sheikh A, Seyed-Mohammadi S, Asareh Zadegan Dezfuli A, Shahin M, Tabasi M, et al. Occurrence of plasmid-mediated quinolone resistance genes in Pseudomonas aeruginosa strains isolated from clinical specimens in southwest Iran: a multicentral study. Sci Rep 2022; 12(1): 2296. PMID: 35145139.
19. Kim HB, Park CH, Kim CJ, Kim EC, Jacoby GA, Hooper DC. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants over a 9-year period. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53(2): 639-645. PMID: 19064896.
20. Doosti M, Haj Ojagh Faghihi M, Ramazani A, Saini MR. Comparison of conventional culture methods and polymerase chain reaction (PCR) for specific detection of Pseudomonas aeruginosa. J Isfahan Med Sch 2012; 30(192).
21. Uyar NY, Ayaş M, Kocagöz AS. Antibiotic resistance profile of Pseudomonas aeruginosa strains isolated from blood culture of patients in intensive care units. J Crit Care 2024; 81: 154709.
22. Nazari M, Saeli N, Arzanlou M, Jafari-Ramedani S, Mirzanejad-Asl H, Khademi F, Alinezhad A. Prevalence of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Genes in Pseudomonas aeruginosa Clinical Strains in Northwest Iran. J Ardabil Univ Med Sci 2024; 24(1): 46-57 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-04-04]

23. Farajzadeh Sheikh A, Shahin M, Shokoohizadeh L, Halaji M, Shahcheraghi F, Ghanbari F. Molecular epidemiology of colistin-resistant Pseudomonas aeruginosa producing NDM-1 from hospitalized patients in Iran. Iran J Basic Med Sci 2019; 22(1): 38-42. PMID: 30944706.
24. Tarafdar F, Jafari B, Azimi T. Evaluating the antimicrobial resistance patterns and molecular frequency of blaoxa-48 and blaGES-2 genes in Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii strains isolated from burn wound infection in Tehran, Iran. New Microbes New Infect 2020; 37: 100686. PMID: 32774866.
25. Bazghandi SA, Arzanlou M, Peeridogaheh H, Vaez H, Sahebkar A, et al. Prevalence of Virulence Genes and Drug Resistance Profiles of Pseudomonas aeruginosa Isolated from Clinical Specimens. Jundishapur J Microbiol 2021; 14(8): e118452.
26. Crémet L, Caroff N, Dauvergne S, Reynaud A, Lepelletier D, Corvec S. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants in ESBL Enterobacteriaceae clinical isolates over a 1-year period in a French hospital. Pathol Biol 2011; 59(3): 151-156. PMID: 19481883.
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(6): 1115-1117. PMID: 16260446.
28. Yang H, Chen H, Yang Q, Chen M, Wang H. High prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance genes qnr and aac (6′)-Ib-cr in clinical isolates of Enterobacteriaceae from nine teaching hospitals in China. Antimic Agent Chemother 2008; 52(12): 4268-4273. PMID: 2630606.
29. Shams E, Firoozeh F, Moniri R, Zibaei M. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance genes among extended-spectrum β-Lactamase-producing Klebsiella pneumoniae human isolates in Iran. J Pathog 2015; 2015. PMID: 26618005.
30. Michalska AD, Sacha PT, Ojdana D, Wieczorek A, Tryniszewska E. Prevalence of resistance to aminoglycosides and fluoroquinolones among Pseudomonas aeruginosa strains in a University Hospital in Northeastern Poland. Braz J Microbiol 2014; 45: 1455-1458. PMID: 25763054.
31. Salehi M, Samani S. Determining the Prevalence of qnrB Gene in Pseudomonas Aeruginosa Strains Isolated from Clinical Centers in Tehran in 1394. aumj 2018; 7(3): 190-196 (Persian).
32. Molapour A, Peymani A, Saffarain P, Habibollah-Pourzereshki N, Rashvand P. Plasmid-Mediated Quinolone Resistance in Pseudomonas aeruginosa Isolated from Burn Patients in Tehran, Iran. Infect Disord Drug Targets 2020; 20(1): 49-55. PMID: 30727922.
33. Cayci YT, Coban AY, Gunaydin M. Investigation of plasmid-mediated quinolone resistance in Pseudomonas aeruginosa clinical isolates. Indian J Med Microbiol 2014; 32(3): 285-289. PMID: 25008822.
34. Saleh M, Balboula M. Plasmid mediated quinolone resistance determinants among nosocomial clinical Pseudomonas aeruginosa isolates. Int J Curr Microbiol Appl Sci 2017; 6(01): 42-50.
35. El-Badawy MF, Alrobaian MM, Shohayeb MM, Abdelwahab SF. Investigation of six plasmid-mediated quinolone resistance genes among clinical isolates of pseudomonas: a genotypic study in Saudi Arabia. Infect Drug Resist 2019; 12: 915-923. PMID: 31118699.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-04-04]

36. Jiang X, Yu T, Jiang X, Zhang W, Zhang L, Ma J. Emergence of plasmid-mediated quinolone resistance genes in clinical isolates of Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa in Henan, China. Diagn Microbiol Infect Dis 2014;79(3): 381-383. PMID: 24805186.
37. Al-Marjani MF. Presence of qnr gene in environmental and clinical Pseudomonas aeruginosa isolates in Baghdad. Int J Curr Microbiol Appl Sci 2014; 3(7): 853-857.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-04-04]