ORIGINAL ARTICLE

Phenotypic and Genotypic Evaluation of Resistance to Fluoroquinolones in Klebsiella pneumoniae Collected from Hospitalized Patients in Sari, Iran

Seyed Razi Salimbahrami[1],
Mohammad Ahanjan[2],
Hamid Reza Goli[3],
Mohammad Akhoondian[4],
Mehrdad Gholami[3,5]

[1] Medical Student, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Associate Professor, Department of Microbiology and Virology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Assistant Professor, Department of Microbiology and Virology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] MSc Student in Physiology, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran
[5] Molecular and Cell Biology Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received February 3, 2021 ; Accepted February 23, 2021)

Abstract

Background and purpose: Antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* to quinolones is a serious concern in treatment of nosocomial infections. There are limited reports on the prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance genes in *K. pneumoniae* clinical isolates from Iran. The aim of this study was to investigate the rate of resistance to fluoroquinolone antibiotics, and also the frequency of *qnrA, qnrB,* and *qnrS* genes among *K. pneumoniae* isolates collected from hospitalized patients in Sari, Iran.

Materials and methods: In this descriptive cross-sectional study, bacterial isolates were identified by conventional methods and biochemical tests. Resistance to fluoroquinolone antibiotics was evaluated by disk diffusion method. After resistance assessment, amplification of *qnrA, qnrB,* and *qnrS* genes in isolates was performed by polymerase chain reaction (PCR).

Results: We analyzed 90 isolates and the antibiotic resistance of fluoroquinolone included: nalidixic acid (55%), ciprofloxacin (36%), ofloxacin (31%), levofloxacin (29%), and norfloxacin (22%). The PCR showed that 47 (52%), 22 (25%), and 21(23%) isolates harbored *qnrB*, *qnrA*, and *qnrS* genes, respectively.

Conclusion: The outbreak of plasmid-mediated quinolone resistance (PMQR) leads to expand and increases bacterial resistance to fluoroquinolones. Therefore, continuous monitoring of antibiotic sensitivity patterns of *K. pneumoniae* strains to these agents is necessary.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, antibiotic resistance, fluoroquinolone, *qnr*

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 31 (196): 101-110 (Persian).

*** Corresponding Author: Mehrdad Gholami -** Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: me.gholami@mazums.ac.ir)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-12]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و یکم شماره 196 اردیبهشت سال 1400 (110-101)

بررسی فنوتیپی و ژنوتیپی مقاومت نسبت به فلوروکینولون‌ها در *کلبسیلا پنومونیه* جداشده از بیماران بستری در مراکز آموزشی-درمانی شهر ساری

سید رضی سلیم بهرامی[1]
محمد آهنجان[2]
حمید رضا گلی[3]
محمد آخوندیان[4]
مهرداد غلامی[3و5]

چکیده

سابقه و هدف: مقاومت آنتی‌بیوتیکی *کلبسیلا پنومونیه* در برابر کینولون‌ها باعث ایجاد نگرانی‌های قابل توجهی در درمان عفونت های بیمارستانی شده است. گزارش‌های محدودی درباره شیوع ژن‌های مقاومت کینولونی وابسته به پلاسمید در جدایه های *کلبسیلا پنومونیه* از ایران وجود دارد. لذا هدف از این مطالعه ارزیابی میزان مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های فلوروکینولون و همچنین فراوانی ژن های *qnrA*، *qnrB* و *qnrS* در میان ایزوله‌های *کلبسیلا پنومونیه* جدا شده از بیماران بستری در شهر ساری بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت توصیفی- مقطعی انجام شد. جدایه‌های باکتریایی با روش‌های معمول و آزمایش‌های بیوشیمیایی شناسایی شدند. مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های فلوروکینولون با استفاده از روش انتشار دیسک بررسی شد. پس از ارزیابی مقاومت، شناسایی و تکثیر ژن‌های *qnrA*، *qnrB* و *qnrS* در جدایه‌ها توسط PCR انجام شد.

یافته‌ها: از مجموع 90 ایزوله مورد آزمایش، مقاومت آنتی‌بیوتیک‌های خانواده فلوروکینولون از بیش‌ترین مقدار به کم‌ترین شامل نالیدیکسیک اسید (55 درصد)، سیپرو فلوکساسین (36 درصد)، افلوکساسین (31 درصد)، لووفلوکساسین (29 درصد)و نورفلوکساسین (22 درصد) بود. براساس نتایج تکنیک polymerase chain reaction تعداد 47 (52 درصد)، 22 (25 درصد) و 21 (23 درصد) از ایزوله‌ها به ترتیب حامل ژن‌های *qnrB*، *qnrA* و *qnrS* بودند.

استنتاج: نتایج به‌دست آمده نشان می‌دهند که ظهور مقاومت به کینولون با واسطه پلاسمید (PMQR) به افزایش و گسترش سریع مقاومت باکتریایی به فلوروکینولون‌ها کمک می‌کند، از این رو، نظارت و ارزیابی مداوم الگوی جساسیت *کلبسیلا پنومونیه* نسبت به این آنتی بیوتیک ها یک ضرورت محسوب می گردد.

واژه های کلیدی: *کلبسیلا پنومونیه*، مقاومت آنتی‌بیوتیکی، فلوروکینولون، *qnr*

مقدمه

کلبسیلا پنومونیه یک عفونت بیمارستانی فرصت طلب محسوب می‌شود(1). این باکتری گرم منفی می‌تواند سبب بیماری‌های عفونی مانند پنومونی، عفونت دستگاه ادراری، باکتریمی، استئومیلیت، مننژیت و ترومبوفلبیت شود(2).

مولف مسئول: مهرداد غلامی- ساری: کیلومتر 17 جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی E-mail: me.gholami@mazums.ac.ir
1. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
2. دانشیار، گروه میکروب شناسی و ویروس شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
3. استادیار، گروه میکروب شناسی و ویروس شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
4. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی ، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان ، رشت، ایران
5. مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : 1399/10/15 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :1399/10/27 تاریخ تصویب : 1399/12/5

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-12]

کلبسیلا پنومونیه شایع‌ترین عامل پنومونی باکتریایی کسب شده از اجتماع در بین باکتری‌های گرم منفی است(3) و انسان به عنوان میزبان اولیه *کلبسیلا پنومونیه* می‌باشد. در عموم جوامع 13-5 درصد افراد این ارگانیسم را در مدفوع و 6-1 درصد افراد در ناحیه حلق نگه‌می‌دارند(4). پنومونی ناشی از *کلبسیلا پنومونیه* به‌طور کلی، تقریباً 11-8 درصد از کل پنومونی بیمارستانی را در جهان تشکیل می‌دهد(5). *کلبسیلا پنومونیه* شایع‌ترین باکتری مقاوم به فلوروکینولون‌ها در بین *انتروباکتریاسه‌ها* می‌باشد(6) و همچنین مقاومت آنتی‌بیوتیکی این باکتری به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها مانند بتالاکتام‌ها، کاربا‌پنم‌ها، آمینوگلیکوزیدها و... به‌طور فزاینده‌ای در حال گسترش می‌باشد(7).

در سال1962، نالیدیکسیک اسید به‌عنوان اولین عضو کینولون‌ها معرفی شد(8). این دسته از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف به‌طور گسترده‌ای در درمان عفونت‌های باکتریایی ناشی از اعضای خانواده *انتروباکتریاسه* در انسان استفاده می‌شود(9). فلوئوروکینولون‌ها از مشتقات کینولون فلورین هستند، مانند سیپروفلوکساسین و لووفلوکساسین که دارای مکانیسم عملکرد مشابه می‌باشند(10). فعالیت ضد باکتریایی کینولون‌ها با تأثیر آن‌ها بر روی آنزیم‌های شناخته شده توپوایزومراز به نام DNA ژیراز (توپوایزومراز II) و توپوایزومراز IV که توسط ژن‌های *gyrA* و *parC* بیان می‌شوند، انجام می‌شود(11). اگرچه کینولون‌ها آنتی بیوتیک‌های مناسبی برای درمان عفونت‌های باکتریایی گرم منفی هستند، اما در حال حاضر مقاومت آنتی‌بیوتیکی نسبت به آن‌ها در حال افزایش است(12).

مقاومت *کلبسیلا پنومونیه* به فلوروکینولون‌ها به واسطه چندین مکانیسم رخ می‌دهد. مکانیسم اساسی که باعث افزایش عوامل مقاومت به فلوروکینولون می‌شود از طریق انتقال افقی ژن به واسطه پلاسمید یا (PMQR:quinolone resistance plasmid-mediated) می‌باشد(13). این مکانیسم توسط ژن‌های *qnr* کنترل می‌شود که اولین بار در سال 1998 گزارش شده است(14). امروزه، گروه‌های ژنی *qnr* شناسایی شده به 5 دسته شامل *qnrA*، *qnrB*، *qnrC*، *qnrD* و *qnrS* تقسیم شده‌اند(15). PMQR توسط *aac-ib-cr* (آمینوگلیکوزید استیل ترانسفراز که حساسیت به سیپروفلوکساسین را کاهش می دهد) و پمپ‌های *qepA* و *oqxAB* که با محافظت فیزیکی از DNA ژیراز و توپوایزومراز IV از اثر کینولون بر آن‌ها، مقاومت به کینولون را ایجاد می‌کند(16). این شرایط ممکن است یک مزیت انتخابی برای ایجاد مقاومت به کینولون ایجاد کند که در نهایت می‌تواند منجر به شکست درمان با کینولون‌ها شود(17). با توجه به افزایش استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها، افزایش مقاومت به آن‌ها و متغیر بودن حساسیت ایزوله‌های *کلبسیلا پنومونیه* در هر منطقه، تخمین بار و کنترل گسترش سویه‌های مقاوم به کینولون در بیمارستان‌ها ضروری است. هدف از انجام این پژوهش بررسی میزان مقاومت جدایه‌های *کلبسیلا پنومونیه* نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های فلوروکینولون و همچنین بررسی حضور ژن‌های *qnrA*، *qnrB* و *qnrS* در سویه‌های *کلبسیلا پنومونیه* جدا شده از بیماران بستری در شهر ساری بود.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران به شماره IR.MAZUMS.REC.1399.5188 تصویب شد. در این مطالعه توصیفی- مقطعی، بر اساس فرمول تعیین حجم نمونه و با توجه به مطالعه قبلی انجام شده در مراکز آموزشی درمانی ساری(18)، تعداد 90 ایزوله در نظر گرفته شد. بدین ترتیب که 90 ایزوله جدا شده از بیماران بستری شده در بخش‌های مختلف در یک بازه 6 ماهه (از شهریور 98 تا اسفند 98) از بیمارستان‌های امام خمینی (ره)، بوعلی سینا و شهید زارع شهرستان ساری مورد بررسی قرار گرفت. پس از تشخیص *کلبسیلا پنومونیه* در آزمایشگاه بیمارستان‌ها، ایزوله ها به

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-12]

آزمایشگاه تحقیقات دپارتمان میکروب شناسی و ویروس شناسی دانشگاه علوم پزشکی مازندران منتقل شدند و تست‌های تاییدی *کلبسیلا پنومونیه* که شامل: کشت بر روی محیط مکانکی آگار، رنگ‌آمیزی گرم (گرم منفی) و بررسی میکروسکوپی، انجام آزمون اکسیداز (منفی)، کشت بر روی محیط triple sugar iron (TSI) (سطح و عمق محیط زرد و اسیدی به همراه تولید گاز)، آزمایش اندول (منفی)، آزمایش متیل رد (منفی)، آزمایش ووگس پروسکوئر (مثبت)، آزمایش سیترات (مثبت)، آزمایش هیدرولیز اوره (مثبت)، تست حرکت (غیرمتحرک) و آزمایش لیزین دکربوکسیلاز (مثبت) بود، بر روی نمونه‌های منتقل شده از بیمارستان، صورت گرفت(19). پس از تایید نهایی، ایزوله‌ها در محیط کشت TSB(Triptic Soy broth) (Merck,Germany) حاوی 20 درصد گلیسرول و در دمای 70- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی

برای تعیین حساسیت و مقاومت آنتی‌بیوتیکی از روش انتشار دیسک در آگار با متد استاندارد کربی بوئر و بر اساس دستورالعمل موسسه استانداردهای بین‌المللی آزمایشگاهی (CLSI; 2018) انجام شد(20). ابتدا برطبق دستورالعمل شرکت سازنده محیط کشت مولر هینتون آگار (Merck, Germany) تهیه شد و در کنار شعله، در قطر مناسب در پلیت‌های 10 سانتی‌متری ریخته شد. پلیت‌ها برای کنترل آلودگی به مدت 24 ساعت در دمای 37 درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. پس از کنترل عدم آلودگی، سوسپانسیون میکروبی از سوش‌های تازه (مطابق با استاندارد نیم مک فارلند) (1.5×10^8 CFU/mL~) تهیه شد و این سوسپانسیون توسط سوآپ‌های استریل به صورت چمنی بر روی محیط کشت مولرهینتون آگار تلقیح شد. پس از دیسک‌گذاری در فواصل استاندارد با استفاده از پنس استریل، پلیت‌ها در دمای 37 درجه سانتی‌گراد به مدت 18 ساعت انکوبه شدند. دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی استفاده شده در این مطالعه شامل نالیدیکسیک اسید (30 میکروگرم)، سیپرو فلوکساسین (5 میکروگرم)، افلوکساسین (5 میکروگرم)، لووفلوکساسین (5 میکروگرم) و نورفلوکساسین (10 میکروگرم) بودند (MAST Diagnostics, Merseyside, UK). در تست حساسیت سنجی از *E. coli* ATCC 25922 به عنوان سویه استاندارد استفاده شد.

استخراج ژنوم باکتریایی و انجام واکنش زنجیره ای پلی مراز (PCR)

برای تعیین فراوانی ژن‌های مورد مطالعه از پرایمرهای اختصاصی (تکاپوزیست، ایزان) استفاده شد. مراحل انجام آزمون مولکولی بدین صورت بود که پس از کشت تازه میکروبی از سویه‌های مورد بررسی، DNA ایزوله‌ها با استفاده از کیت استخراج DNA mini-Extraction kit (کیاژن) استخراج شد. پس از استخراج برای اطمینان از خلوص DNA، از دستگاه نانودراپ استفاده شد. در نهایت با به کارگیری روش PCR و با استفاده از پرایمرهای اختصاصی و شرایط مندرج در جدول شماره 1، تکثیر ژن‌های مورد مطالعه(*qnrA*، *qnrB* و*qnrS*)، در دستگاه ترمال سایکلر (بایورد) انجام شد. واکنش PCR به حجم نهایی 25 میکرولیتر شامل 5/5 میکرولیتر PCR master mix (2x) (سیناکلون، ایران) حاوی Tag DNA polymerase (0/05 U/ml)، $MgCL_2$ (3mM) و dNTPs (0.4 mM)، 1 میکرولیتر از هر یک از پرایمرهای فوروارد و ریورس به غلظت 0/8 میکرومولار، 2 میکرولیتر از DNA الگو (10 نانوگرم) و 10/5 میکرولیتر از آب دو بار تقطیر انجام شد. در این مرحله از انجام تست‌های مولکولی از کنترل‌های مثبت و منفی برای تایید صحت انجام آزمایش استفاده شد(21). محصولات تکثیریافته از نظر حضور ژن‌های موردنظر، با انجام الکتروفورز بر روی ژل آگارز یک درصد و پس از رنگ‌آمیزی با اتیدیوم بروماید بررسی شدند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-12]

جدول شماره 1: توالی پرایمرهای مورد استفاده در آزمون PCR و شرایط انجام آن

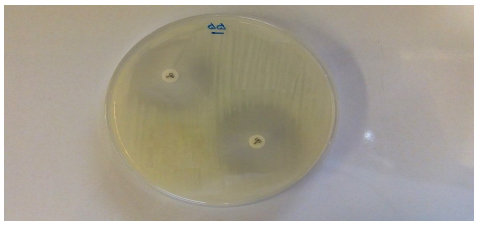
ژن	توالی نوکلئوتیدی (3′–5′)	Product bp	Initial Denaturation	Denaturation	Annealing	Extension	Cycle	Final Extension
qnrA	5′-ATTTCTCACGCCAGGATTTG 5′-GATCGGCAAAGGTTAGGTCA	516	94°C for 2 m	94°C for 45 s	53°C for 45 s	72°C for 60 s	32	72°C for 5 m
qnrB	5′-GATCGTGAAAGCCAGAAAGG 5′-ACGATGCCTGGTAGTTGTCC	469	95°C for 2 m	95°C for 45 s	53°C for 45 s	72°C for 60 s	32	72°C for 5 m
qnrS	5′-ACGACATTCGTCAACTGCAA 5′-TAAATTGGCACCCTGTAGGC	417	94°C for 2 m	94°C for 45 s	53°C for 45 s	72°C for 45 s	32	72°C for 5 m

آنالیز آماری داده ها

اطلاعات به‌دست آمده به کمک نرم‌افزار SPSS 16 مورد تحلیل قرار گرفتند. جهت تحلیل داده‌ها از آمار توصیفی (فراوانی، درصد و میانگین) استفاده شد.

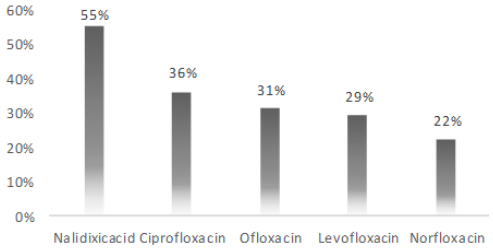
یافته ها

در مطالعه حاضر در مجموع 90 ایزوله *کلبسیلا پنومونیه* جمع‌آوری‌شده از نمونه‌های بالینی از بخش‌های مختلف بیمارستان‌های امام خمینی (ره) (49 ایزوله)، بوعلی (31 ایزوله) و زارع (10 ایزوله) بررسی گردید. نمونه‌ها در این پژوهش برگرفته از افراد با رنج سنی 89-2 سال با میانگین سنی 36 سال بود که در بیمارستان‌های مذکور بستری شده بودند. همچنین فراوانی نسبی مردان و زنان به ترتیب شامل 51 درصد و 49 درصد بود. 50 (55 درصد) ایزوله مربوط به نمونه‌های ادرار، 22 (24 درصد) ایزوله مربوط نمونه‌های خون، 11(12 درصد) ایزوله مربوط به نمونه‌های خلط و 7 (8 درصد) ایزوله مربوط به سایر نمونه‌ها (آسیت و زخم) بود. ارزیابی میزان مقاومت و حساسیت ایزوله ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های خانواده کینولون ها مورد ارزیابی قرار گرفت (تصویر شمار 1).

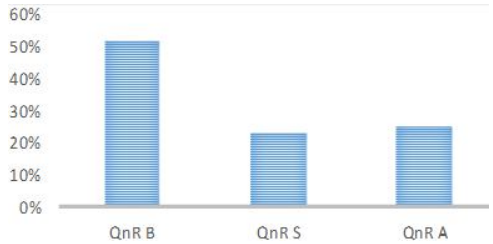


تصویر شماره 1: نتیجه آزمایش انتشار دیسک برای *کلبسیلا پنومونیه* در برابر عوامل ضد میکروبی

براساس نتایج حاصله از آنتی بیوگرام، ترتیب درصد مقاومت آنتی‌بیوتیک‌های خانواده کینولون‌ها از بیش‌ترین مقدار به کم‌ترین شامل: نالیدیکسیک اسید (55 درصد)، سیپروفلوکساسین (36 درصد)، افلوکساسین (31 درصد)، لووفلوکساسین (29درصد) و نورفلوکساسین (22 درصد) بوده است. نتایج آزمایشات مولکولی نشان داد که از 90 ایزوله بررسی شده، 47 ایزوله (52 درصد) دارای ژن *qnrB* بودند. همچنین ژن‌های *qnrA* و *qnrS* به‌ترتیب در 22 (25 درصد) و 21 (23 درصد) از ایزوله‌ها مشاهده شد. نمودارهای شماره 1 و 2 به‌ترتیب میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی جدایه‌های *کلبسیلاپنومونیه* و فراوانی ژن‌های مورد بررسی در ایزوله‌ها را نشان می‌دهند.



نمودار شماره 1: میزان مقاومت دارویی ایزوله‌های تحت بررسی نسبت به آنتی بیوتیک ها



نمودار شماره 2: توزیع ژن های مورد مطالعه در جدایه‌های بالینی *کلبسیلا پنومونیه*

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-12]

همچنین حضور همزمان ژن‌های مورد مطالعه نیز ارزیابی شد و بر این اساس بیش‌ترین حضور همزمان ژن‌ها به‌ترتیب مربوط به ژن‌های *qnrB+qnrS* (11 ایزوله)، *qnrA+qnrB* (8 ایزوله) بود. نتایج حاصل از آزمون مولکولی نشان داد که از مجموع تمامی ایزوله‌های تحت مطالعه، 4 ایزوله واجد هر دو ژن *qnrA* و *qnrS* بودند. همچنین حضور همزمان *qnrA, qnrB* و *qnrS* تنها در 2 ایزوله مشاهده شد. با استفاده از آزمون‌های آماری و با توجه به P به‌دست‌آمده، ارتباط معنی‌داری بین حضور ژن *qnrB* و مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های سیپروفلوکساسین و لووفلوکساسین مشاهده شد (P <0/001). نمودارهای شماره 1 و 2 به ترتیب میزان مقاومت آنتی بیوتیکی جدایه‌های *کلبسیلاپنومونیه* و فراوانی ژن های مورد بررسی در بین ایزوله ها را نشان می دهند.

بحث

مقاومت‌های باکتریایی به آنتی‌بیوتیک‌های خانواده کینولون‌ها در طی سالیان متمادی افزایش پیدا کرده است(25-22)، البته باید در نظر داشت که میزان مقاومت‌های باکتریای در مناطق گوناگون یک قاره (از آن‌جا که رژیم دارویی مختلفی بر سازمان بهداشتی هر منطقه حاکم است)، ممکن است متفاوت باشد؛ مانند آنچه که در تحقیقات Mahto در نپال به‌دست آمده است که این میزان را 75 درصد گزارش نموده بود(26). در مطالعه حاضر، میزان مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های نالیدیکسیک اسید (55 درصد)، سیپروفلوکساسین (36 درصد)، افلوکساسین (31 درصد)، لووفلوکساسین (29 درصد) و نورفلوکساسین (22 درصد) بود. در مطالعه‌ای که توسط Magesh و همکاران در سال 2011 در کشور هند بر روی 23 ایزوله *کلبسیلا پنومونیه* مقاوم به چند دارو انجام شد، نتایج نشان داد که 61 و 56 درصد از ایزوله‌ها به سیپروفلوکساسین و لووفلوکساسین مقاوم بودند(27). این تفاوت و حساسیت بیش‌تر ممکن است ناشی از ورود تنها ایزوله‌های مقاوم به چند دارو (MDR: multidrug-resistence) به مطالعه Magesh، نسبت به مطالعه ما که بر روی تمامی ایزوله‌های *کلبسیلا پنومونیه* انجام شد، دانست. در مقایسه با این نتیجه، Grillon و همکاران(28)، در پژوهشی که در سال 2016 به انجام رساندند، میزان مقاومت 25 درصد را نسبت به سیپروفلوکساسین شناسایی کردند. این تفاوت اندک می‌تواند ناشی از تفاوت‌های مناطق جغرافیایی و تفاوت در زمان مطالعه باشد(29). در سال 2012 در پژوهشی که توسط Hennequin انجام گرفت(29)، بررسی مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی در ایزوله‌های *کلبسیلا* صورت گرفت. شواهد این مطالعه نشانگر بروز مقاومت به افلوکساسین تنها در 20 درصد ایزوله‌ها بود، البته این اختلاف مقاومت در دو پژوهش می‌تواند مربوط به اختلاف زمانی دو پژوهش با یکدیگر باشد. همسو با مطالعه حاضر، در مطالعه‌ای که توسط شکوهی‌زاده در زنجان صورت گرفت، میزان مقاومت به نوروفلوکساسین 15 درصد گزارش شد(10). البته این موضوع نیز باید مورد توجه قرار بگیرد که این آنتی‌بیوتیک در رژیم درمانی کشور ما هنوز وارد نشده و ایزوله‌های جدا شده از افراد در پژوهش آنچنان برخوردی با این آنتی‌بیوتیک نداشتند، اما در قاره اروپا که این دارو مورد استفاده قرار گرفته است میزان مقاومت تا 80 درصد نیز افزایش یافته است(30).

در مطالعه‌ای که در مشهد توسط ایزدی و همکاران انجام شد(31)، ژن‌های *qnaA, qnrB, qnrS* به ترتیب در 11، 15 و 21 درصد از ایزوله‌های *کلبسیلا* شناسایی شد، که این تفاوت در شیوع ژن‌ها نسبت به مطالعه حاضر را می‌توان به تفاوت در زمان و مکان دو مطالعه نسبت به یکدیگر مرتبط دانست. در مطالعه‌ای که در مراکش توسط Barguigua (32) انجام شد، میزان شیوع ژن‌های *qnrA*، *qnrB* و *qnrS* به ترتیب 23 درصد، 2 درصد و 10 درصد گزارش شد که با یافته‌های این پژوهش بسیار متفاوت است. همچنین اخیرا در مطالعه‌ای که توسط Geetha انجام شد میزان فراوانی ژن‌های *qnr* به ترتیب

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-12]

در انواع *S* و *B* شامل 5 و 12 درصد بوده است، هرچند که تمامی ایزوله‌ها ازنظر حضور *qnrA* منفی گزارش شدند(16).

در مطالعه Akinbami و همکاران 4/5 درصد و 2/3 درصد از ایزوله‌های *کلبسیلا پنومونیه* دارای ژن‌های *qnrA* و *qnrB* بودند، اما هیچ یک از ایزوله‌ها دارای ژن *qnrS* نبودند(33).

در مطالعه‌ای که در کشور توگو توسط Salah و همکاران در سال 2019 به بررسی شیوع ژن های *qnr* در بین باکتری‌های *کلبسیلا پنومونیه* و *اشرشیاکلی* پرداخته بودند مشاهده شد که از میان 46 ایزوله متعلق به *کلبسیلا پنومونیه*، 31 و 15 درصد از ایزوله‌ها به‌ترتیب دارای ژن‌های *qnrB* و *qnrS* بودند. اما ژن *qnrA* تنها در 1 درصد از ایزوله‌های *کلبسیلا پنومونیه* مشاهده شد(34). نتایج مطالعه Salah، از نظر شیوع ژن *qnrA* با یافته‌های Akinbami تقریبا به یک اندازه بود که نشان دهنده میزان شیوع این نوع ژن در قاره افریقاست. البته این دسته از داروها نیز در کنار دیگر مکمل‌های غذایی می‌توانند اثربخشی بهتر بر روند درمانی داشته باشند، چنانچه در مطالعات Tan و همکاران که در چین در سال 2020 انجام شد، همراه نمودن این خانواده از آنتی‌بیوتیک با یک فرآورده غذایی حاصل از قهوه سبز به نام اسید کولینرژیک، باعث تاثیرات سینرژیک بر روند کاهش مقاومت باکتریایی چه در in vivo وچه در invitro شده بود(35).

در دیگر تحقیقات، انواع ژن‌های مقاومت دیگری با درصد بالاتر نیز دیده شده‌اند، مانند پژوهشی که در تهران در سال 2019 انجام گرفت، علاوه بر حضور ژن‌های *qnrA*، *B* و *S* که به ترتیب شامل 13 درصد، 31 درصد و 35 درصد بوده است، ژن‌های دیگری مانند نوع *C* و *D* نیز مشاهده شد، که نیازمند مطالعات بیش‌تر در زمینه ارزیابی حضور این مجموعه از ژن‌های *qnr* می‌باشد(36). البته در منطقه خاورمیانه ژن‌های *qrnS* و *qrnB*، نسبت به *qnrA*، در درصد بالاتری از ایزوله‌ها مشاهده شد. به‌طوری که در مطالعه‌ای که در سال 2020 در عراق انجام شد، *qnrA* در هیچ یک از ایزوله‌های *کلبسیلای* مورد بررسی یافت نشد، اما ژن‌های *qnrS* و *qnrB*، به ترتیب در 76 و 36 درصد از ایزوله‌ها مشاهده شد(37).

مقدسی و همکاران در سال 2016 تعداد 94 ایزوله *کلبسیلا پنومونیه* از بیماران بستری در دو بیمارستان شهرستان بروجرد را پس از انجام آزمایش‌های میکروبی و بیوشیمیائی تعیین هویت کردند و به بررسی شیوع ژن‌ها *qnr* در آن‌ها پرداختند. براساس نتایج حاصل از آزمون انتشار دیسک آگار 29، 27، 28 و27 درصد از جدایه‌ها به‌ترتیب به نالیدیکسیک اسید، سیپروفلوکساسین، نورفلوکساسین و اوفلوکساسین مقاوم بودند در این میان 46 و 3 درصد از ایزوله‌ها به ترتیب دارای ژن‌های *qnrB* و *qnrC* بودند(38). همچنین در تحقیق آزادپور و همکاران در سال 2014، از میان 107 جدایه بالینی *کلبسیلا پنومونیه* در خرم آباد، 34 ایزوله به سیپروفلوکساسین مقاوم بودند، 7 ایزوله حساسیت نسبی و 66 ایزوله نیز حساس بودند. 18 ایزوله از از 107 جدایه (16/8 درصد) *qnr* مثبت بودند که از آن میان 16 ایزوله (88/9 درصد) و 1 ایزوله (5/55 درصد) به ترتیب برای ژن‌های *qnrB* و *qnrS* مثبت بودند(39). همچنین نتایج مطالعه حاضر از نظر شیوع ژن‌های *qnrA*، *qnrB* و *qnrS* در ایزوله ای *کلبسیلا پنومونیه*، با نتایج به‌دست آمده از مطالعه Kim و هکارانش همخوانی نداشت(40). یافته‌های به‌دست آمده نشان می‌دهد که ظهور PMQR به افزایش سریع و گسترش مقاومت باکتریایی نسبت به فلوروکینولون‌ها کمک می‌کند، که این امر نیاز به نظارت مداوم بر استفاده از آنتی‌بیوتیک و اقدامات پیشگیرانه جدی دارد.

با توجه به مطالعات محدود درباره شیوع ژن‌های PMQR [1] در جدایه‌های *کلبسیلا پنومونیه* در ایران، بررسی و مطالعه دلایل ایجاد مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتری‌های بیماری‌زای شایع بیمارستانی بسیار با اهمیت است. همین‌طور با توجه به افزایش شیوع مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها در *انتروباکتریاسه‌ها*، مدیریت و انتخاب

1. Plasmid-Mediated Quinolone Resistance (PMQR)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-12]

الگوی مناسب، درمان ترکیبی آنتی‌بیوتیکی می تواند به عنوان یک راهکار جهت جلوگیری از شیوع مقاومت به این داروها استفاده شود. در پایان با توجه به نتایج مطالعه حاضر و مطالعات مشابه، انجام تحقیقات گسترده‌تر با تعداد نمونه‌های بیش‌تر جهت شناسایی هرچه بهتر این فرآیند و بررسی سایر ژن‌های مقاومت توصیه می‌شود.

References

1. Paczosa MK, Mecsas J. Klebsiella pneumoniae: going on the offense with a strong defense. Microbiol Mol Biol Rev 2016; 80(3): 629-661.
2. Girometti N, Lewis RE, Giannella M, Ambretti S, Bartoletti M, Tedeschi S, et al. Klebsiella pneumoniae bloodstream infection: epidemiology and impact of inappropriate empirical therapy. Medicine (Baltimore) 2014; 93(17): 298-309.
3. Sahly H, Podschun R. Clinical, bacteriological, and serological aspects of Klebsiella infections and their spondylarthropathic sequelae. Clin Diagn Lab Immunol 1997; 4(4): 393-399.
4. Esposito EP, Cervoni M, Bernardo M, Crivaro V, Cuccurullo S, Imperi F, et al. Molecular epidemiology and virulence profiles of colistin-resistant Klebsiella pneumoniae blood isolates from the hospital agency "Ospedale dei Colli," Naples, Italy. Front Microbiol 2018;9:1463.
5. Walter J, Haller S, Quinten C, Kärki T, Zacher B, Eckmanns T, et al. Healthcare-associated pneumonia in acute care hospitals in European Union/European Economic Area countries: an analysis of data from a point prevalence survey, 2011 to 2012. Euro Surveill 2018; 23(32): 1700843.
6. Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. Lancet Infect Dis 2006; 6(10): 629-640.
7. Navon-Venezia S, Kondratyeva K, Carattoli A. Klebsiella pneumoniae: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. FEMS Microbiol Rev 2017; 41(3): 252-275.
8. Minarini LAR, Darini ALC. Mutations in the quinolone resistance-determining regions of gyrA and parC in Enterobacteriaceae isolates from Brazil. Braz J Microbiol 2012; 43(4): 1309-1314.
9. Sarkozy G. Quinolones: a class of antimicrobial agents. Vet Med 2001; 46(9/10): 257-274.
10. Shokoohizadeh L, Saniee M, Mirzaee M, Taheri M. Mutations in gyrA and parC genes in quinolone-resistant klebsiella pneumoniae isolates from borujerd hospitals. J Adv Med Biomed Res 2019; 27(120): 1-7.
11. Hooper DC, Jacoby GA. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. Ann N Y Acad Sci 2015; 1354(1): 12-31.
12. Tran JH, Jacoby GA. Mechanism of plasmid-mediated quinolone resistance. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99(8): 5638-5642.
13. San Millan A, Santos-Lopez A, Ortega-Huedo R, Bernabe-Balas C, Kennedy SP, Gonzalez-Zorn B. Small-plasmid-mediated antibiotic resistance is enhanced by increases in plasmid copy number and bacterial fitness. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59(6): 3335-3341.
14. Redgrave LS, Sutton SB, Webber MA, Piddock LJ V. Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. Trends Microbiol 2014; 22(8): 438-445.
15. Chen X, Zhang W, Pan W, Yin J, Pan Z, Gao S, et al. Prevalence of qnr, aac (6′)-Ib-cr,

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-12]

qepA, and oqxAB in Escherichia coli isolates from humans, animals, and the environment. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56(6): 3423-3427.

16. Geetha PV, Aishwarya KVL, Mariappan S, Sekar U. Fluoroquinolone Resistance in Clinical Isolates of Klebsiella Pneumonia e. J Lab Physicians 2020; 12(2): 121-125.
17. Jacoby GA. Mechanisms of resistance to quinolones. Clin Infect Dis 2005; 41(Suppl2): S120-126.
18. Ahanjan M, Naderi F, Solimanii A. Prevalence of Beta-lactamases genes and antibiotic resistance pattern of Klebsiella pneumoniae isolated from teaching hospitals, Sari, Iran, 2014. J Mazandaran Univ Med Sci 2017; 27(149): 79-87 (Persian).
19. Mahon CR, Lehman DC, Manuselis G. Textbook of diagnostic microbiology-e-book. 6th Ed. Philadelphia: Saunders; 2018.
20. Clinical Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. CLSI Supplement M100. 30th Ed. Wayne: Clinical Laboratory Standards Institute; 2019.
21. Rezazadeh M, Baghchesaraei H, Peymani A. Plasmid-mediated quinolone-resistance (qnr) genes in clinical isolates of Escherichia coli collected from several hospitals of Qazvin and Zanjan Provinces, Iran. Osong Public Health Res Perspect 2016; 7(5): 307-312.
22. Bagheri-Nesami M, Rafiei A, Eslami G, Ahangarkani F, Rezai MS, Nikkhah A, et al. Assessment of extended-spectrum β-lactamases and integrons among Enterobacteriaceae in device-associated infections: multicenter study in north of Iran. Antimicrob Resist Infect Control 2016; 5(1): 1-8.
23. Akya A, Chegenelorestani R, Elahi A, Hamzavi Y. Frequency of plasmid-mediated quinolone resistance genes in extended-spectum β-lactamase-producing Escherichia coli. J Mazandaran Univ Med Sci 2017; 27(151): 41-51 (Persian).
24. Hashemi B, Rafiei A, Valadan R, Abdollahi M, Ahanjan M, Nazar E, et al. Evaluating the gyrA Gene Mutation in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae Isolates in Sari Imam Khomeini Hospital, Iran. J Mazand Univ Med Sci 2018; 28(164): 21-30.
25. Szymankiewicz M, Wróblewski M, Janicka G, Sekowska A, Wojda M, Kłyszejko C. Resistance of Klebsiella pneumoniae strains producing and not producing ESBL (extended-spectrum beta-lactamase) type enzymes to selected non-beta-lactam antibiotics. Med Sci Monit 2002; 8(3): BR100-4.
26. Mahto M, Raghubanshi BR, Manandhar R. Antibiotic Resistance Pattern of Klebsiella pneumoniae Isolated from Clinical Specimens. J KIST Med Coll 2019; 1(2): 42-46.
27. Magesh H, Kamatchi C, Vaidyanathan R, Sumathi G. Identification of plasmid-mediated quinolone resistance genes qnrA1, qnrB1 and aac (6')-1b-cr in a multiple drug-resistant isolate of Klebsiella pneumoniae from Chennai. Indian J Med Microbiol 2011; 29(3): 262-268.
28. Grillon A, Schramm F, Kleinberg M, Jehl F. Comparative activity of ciprofloxacin, levofloxacin and moxifloxacin against Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa and Stenotrophomonas maltophilia assessed by minimum inhibitory concentrations and time-kill studies. PLoS One 2016; 11(6): e0156690.
29. Hennequin C, Aumeran C, Robin F, Traore O, Forestier C. Antibiotic resistance and plasmid transfer capacity in biofilm formed with a CTX-M-15-producing Klebsiella

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-12]

pneumoniae isolate. J Antimicrob Chemother 2012; 67(9): 2123-2130.

30. Woldu MA. Klebsiella pneumoniae and its growing concern in healthcare settings. Clin Exp Pharmacol 2016; 6(1): 1-7.
31. Izadi N, Nasab MN, Mood EH, Meshkat Z. The Frequency of qnr Genes in Extended-Spectrum β-lactamases and non-ESBLs Klebsiella pneumoniae Species Isolated from Patients in Mashhad, Iran. Iran J Pathol 2017; 12(4): 377-383-
32. Barguigua A, El Otmani F, Talmi M, Reguig A, Jamali L, Zerouali K, et al. Prevalence and genotypic analysis of plasmid-mediated β-lactamases among urinary Klebsiella pneumoniae isolates in Moroccan community. J Antibiot (Tokyo) 2013; 66(1): 11-16.
33. Akinbami OR, Olofinsae S, Ayeni FA. Prevalence of extended spectrum beta lactamase and plasmid mediated quinolone resistant genes in strains of Klebsiella pneumonia, Morganella morganii, Leclercia adecarboxylata and Citrobacter freundii isolated from poultry in South Western Nigeria. PeerJ 2018; 6: e5053.
34. Salah FD, Soubeiga ST, Ouattara AK, Sadji AY, Metuor-Dabire A, Obiri-Yeboah D, et al. Distribution of quinolone resistance gene (qnr) in ESBL-producing Escherichia coli and Klebsiella spp. in Lomé, Togo. Antimicrob Resist Infect Control 2019; 8(1): 104.
35. Tan S, Gao J, Li Q, Guo T, Dong X, Bai X, et al. Synergistic effect of chlorogenic acid and levofloxacin against Klebsiella pneumonia infection in vitro and in vivo. Sci Rep 2020; 10: 20013.
36. Abossedgh R, Ghane M, Babaeekhou L. High Frequency of qnr Genes in Urinary Isolates of Extended-Spectrum β-Lactamase (ESBL)-producing Klebsiella pneumoniae in Tehran, Iran. Shiraz E-Medical J 2020; 21(3): e92032.
37. Mustafa MS, Abdullah RM. Prevalence of Quinolones Resistance Proteins Encoding Genes (qnr genes) and Co-Resistance with β-lactams among Klebsiella pneumoniae Isolates from Iraqi Patients. Baghdad Sci J 2020; 17(2): 406-414.
38. Moghadasi M, Mirzaee M, Mehrabi MR. Frequency of Quinolone Resistance and qnrB and qnrC Genes in Clinical Isolates of Klebsiella pneumoniae. Journal of Medical Bacteriology 2016; 5(5-6): 39-45.
39. Azadpour M, Soleimani Y, Rezaie F, Rezaeifar M. Antibiotic susceptibility pattern and identification of quinolone-resistant strains of Klebsiella pneumoniae clinical specimens from Khorramabad, Iran. Trop Biomed 2017; 34(2): 412-418.
40. Kim HB, Park CH, Kim CJ, Kim E-C, Jacoby GA, Hooper DC. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants over a 9-year period. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53(2): 639-645.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-12]