ارتباط بین حضور ژن qnrB با مقاومت به آنتی‌بیوتیک اوفلوکساسین در میان سویه های اشرشیاکلی یوروپاتوژنیک ایزوله شده از بیماران مبتلا به عفونت ادراری

سوگند کوشکی[1]، زیبا مظفری[1]*

۱-گروه زیست شناسی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران

***نشانی برای مکاتبه:** Mozaffari_Ziba882@yahoo.com

دریافت مقاله: اردیبهشت نود ونه پذیرش برای چاپ: تیر نود و نه

چکیده

سابقه و هدف: عفونت مجاری ادراری یکی از شایع‌ترین عفونت‌های باکتریایی است و از علل عمده مراجعه بیماران به بیمارستان‌ها می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط بین حضور ژن *qnrB* با مقاومت به آنتی‌بیوتیک اوفلوکساسین بود.

روش بررسی: در این مطالعه نمونه‌گیری در سال ۱۳۹۶ و در طول فصل بهار از بیمارستان‌های کرمانشاه به صورت سرشماری (تمامی نمونه‌های در دسترس) انجام گردید. نمونه‌های بالینی (ادرار) که مشکوک به عفونت ادراری *اشریشیا کلی* بودند، جمع‌آوری شد در ادامه ژن مقاومت *qnrB* توسط PCR شناسایی شد و در نهایت توسط SPSS v23 آنالیز آماری داده‌ها انجام گردید.

یافته ها: در این مطالعه تعداد ۱۰۵ ایزوله *اشریشیا کلی* از نمونه‌های بالینی ادرار جداسازی و شناسایی گردید. مقاومت سویه‌ها به آنتی‌بیوتیک اوفلوکساسین برابر با ۳۳/۳ درصد بود. نتایج PCR نشان داد که ۶۷ سویه (۶۳/۸ درصد) دارای ژن *qnrB* و ۳۸ سویه (۳۶/۱۹ درصد) فاقد این ژن بودند. نتایج حاصل از آنالیز آماری نشان داد که رابطه‌ی معنی‌داری بین حضور ژن *qnrB* با مقاومت به اوفلوکساسین وجود ندارد.

نتیجه گیری: نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد که فراوانی ژن *qnrB* در میان جدایه‌های *اشریشیا کلی* جدا شده از عفونت‌های ادراری در منطقـه کرمانشاه از میزان نسبتا بالایی برخوردار می‌باشد. نتایج تحقیق حاضر می‌تواند مورد استفاده پزشکان برای انتخاب تدابیر مناسب به منظور درمان و جلوگیری از تجویز نامناسب آنتی‌بیوتیک‌ها قرار گیرد.

واژگان کلیدی: اوفلوکساسین، qnrB، اشرشیاکلی، عفونت مجاری ادراری

مقدمه

عفونت های دستگاه ادراری یکی از شایع ترین عفونت ها در سراسر جهان هستند و باکتری اشرشیا کلی به عنوان مهمترین عامل عفونت ادراری شناخته شده و در بیش از ۸۰ درصد این عفونت ها نقش دارد(۱). درمان معمول عفونت ادراری با استفاده از آنتی بیوتیک ها کمک زیادی به کاهش مرگ و میر ناشی از این عفونت ها می کند و به همین دلیل انتخاب درمان آنتی بیوتیکی از اهمیت بالایی برخوردار می باشد(۲). همچنین استفاده نامناسب و بی رویه از آنتی بیوتیک ها در درمان عفونت ادراری منجر به افزایش سویه های یوروپاتوژن از جمله سویه های *اشرشیاکلی* یوروپاتونیک با مقاومت چند دارویی شده است که سبب محدود شدن گزینه های درمانی برای درمان عفونت ادراری ایجاد شده توسط این باکتری می شود. فلوروکینولـــون‌هـــا در سال‌های اخیر به عنوان داروهای جایگزین مناسب در عفونت ادراری به‌کار رفته‌اند، امـــا اســـتفاده وســـیع ســـبب مقاومت به آن‌ها شده است. مقاومت بـــه کینولـــون‌هـــا در انتروباکتریاسه عمدتاً به علـــت موتاســـیون در ژن‌هـــای کروموزومی کدکننده توپوایزومرازها رخ می دهد (۳). اما اخیرا گزارش هایی از مقاومت به کینولون ها با واسطه ژن های پلاسمیدی منتشر شده است (۴).

ژن‌های مقاومت به کینولون وابســـته بـــه پلاســـمید (PMQR) اولـــین بـــار در سال ۱۹۹۸ در یک جدایه کلبســـیلا پنومونیـــه در آمریکـــا تشخیص داده شد (۵, ۶). دو گروه از ژن های PMQR شامل qnr و qepA تشخیص داده شد و برای هر گروه نیز تعدادی ژن زیر گروه شناسایی شـــده اســـت. پروتئین های Qnr (qnrA ، qnrB ،qnrS

qnrD، qnrC و) به خانواده پنتاپپتیدهای تکراری تعلق دارند و آن‌ها با مهار اتصال کینولون‌ها به DNA ژیراز و توپوایزومراز IV از اتصال به DNA حفاظت می‌کنند (۵). سه نوع از ژن‌های qnr یعنی qnrA ، qnrB و qnrS در گونه های مختلف انتروباکتریاسه یافت شده اند(۵).

ظهور مقاومت به فلوروکینولون ها که اغلب جهت درمان عفونت های ادراری ناشی از اشرشیا کلی یوروپاتوژنیک اکتسابی از جامعه و بیمارستان استفاده می شود، درمان موثر این عفونت را به تاخیر انداخته و متعاقبا منجر به افزایش دوران بستری در بیمارستان، هزینه های درمانی و مرگ و میر بیماران در اثر این عفونت ها می گردد.

برای شروع تجویز یک آنتی‌بیوتیک مناسب در درمان عفونت ادراری آشنایی با انواع ارگانیسم‌های شایع عفونت ادراری و الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی آن‌ها ضروری است (۷). در هر کشوری متناسب با نوع و نحوه‌ی مصرف آنتی بیوتیک‌ها تفاوت زیادی در حساسیت و مقاومت باکتری‌های مسبب عفونت ادرای به آنتی بیوتیک‌ها وجود دارد. مصرف آنتی بیوتیک‌ها در کشور ما بر اساس برنامه درمانی کشورهای دیگر و آنچه در کتاب‌ها و یا گزارشات خارجی منتشر شده، و ممکن است نتایج مطلوبی نداشته باشد (۸). در UTI درمان اولیه آنتی‌بیوتیکی معمولاً به صورت تجربی انجام می‌شود از این رو اطلاعات دقیق و به روز از الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های منطقه‌ای ضروری است. امروزه مقاومت‌های دارویی درمان یوروپاتوژن‌ها به طور جهانی افزایش یافته است (۹). نوع آنتی‌بیوتیک انتخابی برای درمان تجربی UTI در حال حاضر مورد بحث است، چرا که هم‌اکنون ۵۰-۲۰ درصد از سویه‌های *اشریشیا کلی* حتی در کشورهای توسعه یافته به آنتی‌بیوتیک‌های خط اول درمان مقاوم شده‌اند (۱۰).

هشدار شیوع ژن‌های مقاومت مورد مطالعه می‌تواند باعث در نظر گرفتن راه کارهایی برای جلوگیری از پراکنده شدن هرچه بیشتر آن‌ها شود. لذا مطالعه حاضر به منظور بررسی ارتباط بین حضور ژن *qnr*B با مقاومت به آنتی‌بیوتیک اوفلوکساسین در سویه های *اشریشیا کلی* جدا شده از بیماران مبتلا به عفونت ادراری انجام شد.

روش کار

در این مطالعه توصیفی مقطعی در فاصله زمانی فروردین ماه ۱۳۹۶ تا خرداد ماه ۱۳۹۶ از ۱۰۵ بیمار مبتلا به عفونت ادراری بدون علامت که در بیمارستان های شهر کرمانشاه بستری شده بودند یا به اورژانس مراجعه کرده بودند و طی ۳۰ روز گذشته آنتی بیوتیک مصرف نکرده بودند نمونه میانی ادرار گرفته شد. نمونه ادرار این بیماران در آزمایشگاه های مربوطه به عنوان عفونت ادراری تشخیص داده شد و عامل این عفونت ادراری در این بیماران نیز *اشریشیاکلی* تشخیص داده شده بود. سپس با انتقال این نمونه ها به آزمایشگاه و انجام تست های بیوشیمیایی ایزوله های جدا شده به عنوان *اشرشیاکلی* یوروپاتوژنیک در نظر گرفته شد.

با استفاده از روش استاندارد Disk-diffusion (۱۱)حساسیت هر نمونه نسبت به آنتی بیوتیک افلوکساسین (Mast Co., UK) سنجیده شد. در هر بار انجام آنتی بیوگرام سویه ی *E. coli* ATCC 25922 به عنوان کنترل استفاده شد.

استخراج DNA ژنومیک با استفاده از کیت استخراج DNA (Roche,Germany) صورت گرفت. وجود ژن *qnrB* با استفاده از پرایمر های اختصاصی (آبتین ژن گستر، تهران) مورد بررسی قرار گرفت. واکنش PCR در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر (مخلوط واکنش ۱۲/۵ میکرولیتر مستر میکس شرکت آبتین ژن گستر ،۲ میکرولیتر از هر پرایمر و ۲ میکرولیتر DNA باکتری و بقیه آب مقطر استریل) در طی ۳۵ سیکل ، شامل: مرحله اولیه باز شدن دو رشته DNA به مدت ۵ دقیقه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد ، مرحله باز شدن دو رشته DNA ۱ دقیقه در ۹۴ درجه سانتیگراد، مرحله اتصال پرایمرها مطابق جدول ۱ . مرحله طویل شدن رشته هدف به مدت ۱ دقیقه در ۷۲ درجه سانتیگراد و مرحله طویل شدن نهایی به مدت ۵ دقیقه در ۷۲ درجه سانتیگراد انجام شد. محصول PCR پس از الکتروفورز بر روی ژل آگارز ۱درصد ، مورد ارزیابی قرار گرفت.

جدول ۱. پرایمرهای مورد استفاده در PCR

Target	Primer Sequence	Size, bp	annealing temperature	References
qnrB	F: GGMATHGAAATTCGCCACTG R: TTTGCYGYYCGCCAGTCGAA	264bp	57.4	(۲۴)

یافته ها

میزان مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک افلوکساسین ۳۳/۳٪ بود. ۳۰/۵ ٪ سویه ها نسبت به این آنتی بیوتیک حساس بودند و ۳۹/۲ ٪ سویه ها حساسیت حد واسط نشان دادند. از میان ۱۰۵ سویه‌ی مورد بررسی ۶۷ سویه (۶۳/۸ درصد) دارای ژن *qnrB* بودند و ۳۸ سویه (۳۶/۱۹ درصد) فاقد این ژن بودند.

۳۳٪/۳ سویه های مقاوم به آنتی بیوتیک افلوکساسین دارای ژن *qnrB* بودند و مقاومت به این آنتی بیوتیک در میان سویه های فاقد ژن *qnrB* مشاهده نشد. همچنین ۳۰/۵ ٪ سویه های حساس به آنتی بیوتیک افلوکساسین دارای ژن *qnrB* و ۳۶/۲ ٪ ایزوله های حساس به افلوکساسین فاقد این ژن بودند(P=۰/۶۶، ۹۵٪CI =۰/۱-۴۹/۵۵، OR=۰/۸۸).

بحث

در این مطالعه تعداد ۱۰۵ سویه *اشریشیا کلی* از نمونه‌های بالینی ادرار در طی سال ۱۳۹۶ جداسازی و شناسایی گردید. از میان ۱۰۵ سویه‌ی مورد بررسی ۶۷ سویه (۶۳/۸ درصد) دارای ژن *qnrB* بودند و ۳۸ سویه (۳۶/۱۹ درصد) فاقد این ژن بودند. بر اساس نتایج آماری رابطه‌ی بین حضور ژن *qnrB* و مقاومت به آنتی‌بیوتیک اوفلوکساسین در سویه‌ها معنی‌دار نمی‌باشد (p > ۰/۰۵). در مطالعه حاضر میزان مقاومت به آنتی‌بیوتیک اوفلوکساسین ۳۳/۳ درصد بود که میزان مقاومت بالایی را نشان می‌دهد.

در تحقیقی سارا عبدالهی خیرآبادی و همکاران، به بررسی الگوی مقاومت دارویی در سویه‌های باکتری *اشریشیا کلی* جداشده از بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان ولیعصر شهرستان فسا در سال ۱۳۹۱ پرداختند. در این مطالعه تعداد ۲۳۴ ایزوله از سویه‌های باکتری *اشریشیا کلی* جداشده از بیماران بستری و سرپایی بیمارستان مورد بررسی قرار گرفتند. شناسایی ۲۳۴ سویه با تست‌های بیوشیمیایی مرسوم مورد تأیید قرار گرفت. آزمایش تعیین حساسیت دارویی نمونه‌ها با روش انتشار از دیسک نسبت به ۱۷ آنتی‌بیوتیک صورت گرفت. سپس ایزوله‌های مقاوم به سیپروفلوکساسین و ایمی پنم جداسازی شدند و حداقل غلظت ممانعت کننده از رشد (MIC) آن‌ها نسبت به این آنتی‌بیوتیک‌ها توسط روش رقت‌های متوالی طبق استانداردهای CLSI انجام گردید. میزان مقاومت به سیپروفلوکساسین و ایمی‌پنم با استفاده از روش آنتی بیوگرام انتشار دیسک به ترتیب ۲۲/۶۵ درصد و ۱۱/۱۱ درصد بود (۱۳). در مطالعه‌ی حاضر ۳۸/۰۹ درصد مقاومت به سیپروفلوکساسین دیده شد که بیشتر از مطالعه‌ی آن‌ها بود اما تفاوت زمانی ۵ ساله در بین این دو مطالعه می‌تواند این تفاوت مقاومت را توجیه کند. در مطالعه‌ای که توسط ژو و همکاران در سال‌های ۲۰۰۵-۲۰۰۲ در چین انجام شد، فراوانی ژن‌های *qnrS*، *qnrB* و *qnrA* در ۵۱۴ جدایه *اشریشیا کلی* را به ترتیب ۰/۴، ۱/۲ و ۲/۷ درصد گزارش شد که نسبت به تحقیق حاضر شیوع کمتری را نشان می‌دهد (۱۴). این اختلاف می‌تواند به دلیل وجود برنامه‌های نظارتی دقیق در آن کشور و دسترس نبودن داروهای آنتی‌بیوتیکی و همچنین تفاوت زمانی ۱۳ ساله انجام دو مطالعه باشد.

در مطالعه‌ای که در بیمارستان امام رضا مشهد بر روی ۲۰۰ ایزوله‌ی بالینی *اشریشیا کلی* از لحاظ شیوع ژن *qnr* و ESBL انجام شد، مشخص گردید که از مجموع ۲۰۰ ایزوله، ۶۳ (۳۱٪) ایزوله حاوی ژن *qnrA* و ۳۴(۱۷٪) ایزوله حاوی ژن *qnrB* و ۱۴ (۷٪) ایزوله حاوی ژن *qnrS* می باشد. ۸۵(۴۲/۵٪) ایزوله تولید کننده ی ESBLs هستند (۱۵). مقایسه این دو مطالعه با هم بیان‌گر تفاوت در شیوع ژن *qnrB* در دو استان در کشور ایران می‌باشد یعنی شیوع ژن‌های مقاومت در استان‌های یک کشور نیز تفاوت دارد. در مطالعه‌ی حاضر ۶۳/۸ درصد (کرمانشاه) و در مشهد (مطالعه‌ی نادری نسب) ۱۷ درصد شیوع ژن *qnrB* می‌باشد. به دلیل تفاوت‌های جمعیتی، نوع نمونه‌ها، تفاوت در نحوه مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها، اختلاف سطح اجتماعی و اقتصادی، شرایط جغرافیایی و شیوع عفونت‌های ناشی از باکتری‌های *اشریشیا کلی* باشد.

در مطالعه‌ای که توسط Park و همکارانش در سال ۲۰۱۱ بر روی ۳۴۷ ایزوله انتروباکتریاسه جدا شده از نمونه های بالینی مختلف در کره انجام شد، میزان ژن *qnr* را بررسی کردند و مشخص شد که از ۳۴۷ ایزوله، ۴۷ (۱۳٪/۵) ایزوله از نظر حضور ژن *qnr* مثبت هستند، در ادامه با انجام PCR تشخیص داده شد که ۶ (۱۲٪/۷) ایزوله حاوی ژن *qnrA1*، ۴۰ ایزوله دارای ژن های *qnrB* (۸۵٪/۱) و یک ایزوله نیز از نظر حضور ژن *qnrS1* (۲٪/۱) مثبت هستند (۱۶).در مطالعه‌ی حاضر ژن *qnrB* در میان تمامی نمونه‌ها دارای شیوع ۶۳/۸ درصدی بود اما در مطالعه‌ی Park و همکاران ۱۱/۵۲ درصد شیوع داشت. تفاوت شیوع این ژن در دو مطالعه بسیار بالا می‌باشد. راه‌کارهای جلوگیری از گسترش ژن‌های مقاومت شامل جلوگیری از استفاده بی رویه آنتی‌بیوتیک‌ها

توسط افراد، رعایت بهداشت فردی و عمومی، رعایت استانداردهای بهداشتی در بیمارستان‌ها و مراکز درمانی، رعایت استانداردها در دفع زباله‌های عفونی در مراکز درمانی می‌باشد که احتمالا در کشور کره این راه‌کارها در حال انجام می‌باشد و به همین دلیل است که شیوع این ژن بسیار پایین‌تر از کرمانشاه-ایران است.

در مطالعه‌ای که توسط Hassan و همکارانش در مصر در سال ۲۰۱۲ بر روی ۷۰ ایزوله‌ی بالینی *اشریشیا کلی* انجام شد، میزان شیوع ژن *qnr* مورد بررسی قرار گرفت، مشخص شد از مجموع ۷۰ ایزوله، ۳۰ (۴۲٪) ایزوله تولید کننده ی ESBLs هستند که از ۳۰ ایزوله، ۷ (۲۳٪/۳) ایزوله حاوی ژن *qnrB1* می باشند (۱۷). شیوع *qnrB* در مطالعه‌ی حاضر بیشتر از آن‌ها بود هرچند این مطالعه با مطالعه‌ی حاضر تفاوت دارد زیرا آن‌ها شیوع *qnrB* را در سویه‌های ESBL مثبت بررسی کردند.

در مطالعه‌ای که توسط Shyamala طی سال های ۲۰۱۱-۲۰۱۲ در هند بر روی مجموع ۴۶۴ بیمار در بخش مراقبت ویژه انجام شد، مشخص شد که ۴۴ ایزوله کشت آن‌ها از نظر *اشریشیا کلی* مثبت شده و از مجموع ۴۴ ایزوله ۳۱(۴۵/٪۷۰) ایزوله مقاوم به سیپروفلوکساسین هستند (۱۸). مقاومت به سیپروفلوکساسین در مطالعه‌ی حاضر ۳۸/۰۹ درصد بود که مقدار بسیار پایین‌تری نسبت به مطالعه‌ی Shyamala در هند دارد. این مقایسه نشان می‌دهد که هند از لحاظ رعایت نکات استاندارد در حوضه‌ی آنتی‌بیوتیک به خوبی عمل نکرده و ایران از این نظر بهتر از هند می‌باشد.

Cai و همکارانش در سال ۲۰۱۱ در چین بر روی مجموع ۱۷۹ باکتری گرم منفی شیوع *qnrA*، *qnrB*، *qnrS* به وسیله‌ی PCR مورد بررسی قرار داده شد. آن‌ها ژن *qnrB* را در ۶/۲٪ ایزوله *اشریشیا کلی* و ۷/۶٪ ایزوله *E.cloacae* تشخیص دادند (۱۹). در مقایسه دو مطالعه دوباره شیوع بسیار بالای ژن مقاومت *qnrB* در ایران (کرمانشاه) نسبت به کشور پیشرفته‌ی دیگر (چین) دیده شد.

در مطالعه‌ی حاضر مقاومت سویه‌های *اشریشیا کلی* جداشده از ادرار به آنتی‌بیوتیک اوفلوکساسین در کرمانشاه بالا بوده و همچنین ژن *qnrB* دارای شیوع بالایی در این سویه‌ها است. این شیوع بالا ناشی از افزایش استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها بدون تجویز پزشک و کاهش بهداشت فردی و اجتماعی می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله مستخرج از پایان نامه زیست شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج می باشد و با حمایت مالی این واحد دانشگاهی انجام شده است لذا از همکاری و حمایت واحد دانشگاهی تشکر و قدردانی می شود. همچنین از کارشناس محترم آزمایشگاه تحقیقاتی دانشکده علوم پایه و آزمایشگاه پارسیان کرمانشاه بدلیل همکاری ها و حمایت های فراوان در ارائه دستگاه ها و امکانات آزمایشگاهی در جهت به انجام رساندن این پروژه تحقیقاتی صمیمانه تشکر و قدردانی می شود.

REFERENCES

1.Shahbazi S, Karam MRA, Habibi M, Talebi A, Bouzari S. Distribution of extended-spectrum β-lactam, quinolone and carbapenem resistance genes, and genetic diversity among uropathogenic Escherichia coli isolates in Tehran, Iran. Journal of global antimicrobial resistance. 2018;14:118-125.

2. Shivaee A, Mirshekar M. Association between ESBLs Genes and Quinolone Resistance in Uropathogenic Escherichia coli Isolated from Patients with Urinary Tract Infection. Infection Epidemiology and Microbiology. 2019;5(1):15-23.

3. Briales A, Rodríguez-Martínez J, Velasco C, de Alba PD, Rodriguez-Bano J, Martinez-Martinez L, et al. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants qnr and aac (6′)-Ib-cr in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae producing extended-spectrum β-lactamases in Spain. 2012;39(5):431-434.
4. Rodríguez-Martínez JM, Cano ME, Velasco C, Martínez-Martínez L, Pascual ÁJJoI, Chemotherapy. Plasmid-mediated quinolone resistance: an update. 2011;17(2):149-182.
5. 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. 2010;66(4):425-431.
6. Shivaee A, Shahbazi S, Soltani A, Ahadi E. Evaluation of the prevalence of broad-spectrum beta-lactamases (ESBLs) and carbapenemase genes in Klebsiella pneumoniae strains isolated from burn wounds in patients referred to Shahid Motahari Hospital in Tehran. Medical Science Journal of Islamic Azad Univesity-Tehran Medical Branch. 2019;29(3):232-239.
7. Lin M-F, Chang K-C, Yang C-Y, Yang C-M, Xiao C-C, Kuo H-Y, et al. Role of integrons in antimicrobial susceptibility patterns of Acinetobacter baumannii. Japanese journal of infectious diseases. 2010;63(6):440-443.
8. Jacobson SH, Eklöf O, Eriksson CG, Lins L-E, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. Bmj. 1989;299(6701):703-706.
9. Gupta K, Scholes D, Stamm WE. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. Jama. 1999;281(8):736-738.
10. Kerrn M, Klemmensen T, Frimodt-Møller N, Espersen F. Susceptibility of Danish Escherichia coli strains isolated from urinary tract infections and bacteraemia, and distribution of sul genes conferring sulphonamide resistance. Journal of antimicrobial chemotherapy. 2002;50(4):513-516.
11. Reller LB, Weinstein M, Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial susceptibility testing: a review of general principles and contemporary practices. Clinical infectious diseases. 2009;49(11):1749-1755.
12. Altman DG. Practical statistics for medical research Chapman and Hall. London and New York. 1991.
13. AbdollahiKheirabadi S, Najafipour S, Kafilzadeh F, Abdollahi A, Jafari S, Moravej A. Evaluation of Drug Resistance Pattern of Escherichia coli Strains Isolated from Fasa Vali-e-Asr Hospital Patients. Journal of Fasa University of Medical Sciences. 2013;2(4):273-278.
14. Jacoby GA, Chow N, Waites KB. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47(2):559-562.
15. Momtaz H, Karimian A, Madani M, Dehkordi FS, Ranjbar R, Sarshar M, et al. Uropathogenic Escherichia coli in Iran: serogroup distributions, virulence factors and antimicrobial resistance properties. Annals of clinical microbiology and antimicrobials. 2013;12(1):8.
16. Park KS, Lee JH, Jeong DU, Lee JJ, Wu X, Jeong BC, et al. Determination of pentapeptide repeat units in Qnr proteins by the structure-based alignment approach. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(9):4475-4478.
17. Hassan W, Hashim A, Domany R. Plasmid mediated quinolone resistance determinants qnr, aac (6′)-Ib-cr, and qep in ESBL-producing Escherichia coli clinical isolates from Egypt. Indian journal of medical microbiology. 2012;30(4):442.
18. Liakopoulos A, Betts J, La Ragione R, van Essen-Zandbergen A, Ceccarelli D, Petinaki E, et al. Occurrence and characterization of extended-spectrum cephalosporin-

resistant Enterobacteriaceae in healthy household dogs in Greece. Journal of medical microbiology. 2018;67(7):931-935.
19. Cai X, Li C, Huang J, Li Y. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance qnr genes in Central China. African Journal of Microbiology Research. 2011;5(8):975-978.