



Research Article

Investigation of qnrB and qnrS Genes Frequency in *E. coli* and *Klebsiella Pneumoniae* Isolates in Children with UTI in Rasht City

Ensiyeh Abbaspour Naderi¹ , Mohammad Ali Bepouei¹ , Mahzad Diar¹ , Matin Mohamadi¹ , Mohammad Hedayati² , Mahdi Shahriarinour^{1*}

¹ Department of Biology, Faculty of Sciences, Rasht branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran

² Pediatric Diseases Research Center, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

* **Corresponding author:** Mahdi Shahriarinour, Department of Biology, Faculty of Sciences, Rasht branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran. E-mail: mahdi.shahriari@iaurasht.ac.ir

DOI: [10.61186/jams.26.4.8](https://doi.org/10.61186/jams.26.4.8)

How to Cite this Article:

Abbaspour Naderi E, Bepouei MA, Diar M, Mohamadi M, Hedayati M, Shahriarinour M. Investigation of qnrB and qnrS Genes Frequency in *E. coli* and *Klebsiella Pneumoniae* Isolates in Children with UTI in Rasht City. *J Arak Uni Med Sci.* 2023;**26**(3):8-13. DOI: [10.61186/jams.26.4.2](https://doi.org/10.61186/jams.26.4.2)

Received: 15 Jan 2024

Accepted: 28 Feb 2024

Keywords:

Escherichia Coli
Klebsiella Pneumoniae
qnrB
qnrS

© 2023 Arak University of Medical Sciences

Abstract

Introduction: Urinary tract infection (UTI) is one of the most important and common infections in children. The aim of this study was to investigate the frequency of qnrB and qnrS genes in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from urinary tract infections of children in 17 Shahrivar Hospital in Rasht.

Methods: In this descriptive cross-sectional study, 49 strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* were isolated from 17 Shahrivar Hospital in Rasht and identified using biochemical methods. Sensitivity and resistance of strains to antibiotics were determined by Kirby Bohr and dilution broth methods. PCR method was used to evaluate the frequency of qnrS and qnrB genes in isolates.

Results: In this study, the highest resistance was observed in piperacillin (81.5%) and cefazolin (88.9%) isolates from *Escherichia coli* and in *Klebsiella pneumoniae* (cefazolin (90.9%) and amoxicillin (95.5%) isolates from 49 Isolated, 73.4% had qnrB gene and 97.9% had qnrS gene.

Conclusions: It seems that one of the reasons for increasing multidrug resistance in hospital isolates of urinary tract infection (UTI) in Rasht is the increased transfer of plasmid genes between these isolates.

بررسی فراوانی ژن‌های qnrB و qnrS در جدایه های ایکولای و کلبسیلا پنومونیه در کودکان با عفونت مجاری ادراری (UTI) در شهر رشت

انسیه عباسپور نادری^۱، محمدعلی بیوئی^۱، مهزاد دیار^۱، متین محمدی^۱، محمد هدایتی^۲، مهدی شهریاری نور^{۱*}

^۱ گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت

^۲ مرکز تحقیقات بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت

* نویسنده مسئول: مهدی شهریاری نور، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت. ایمیل:

shahriari@iaurasht.ac.ir

DOI: 10.61186/jams.26.4.8

چکیده	تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۱/۱۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۲/۲۶
مقدمه: عفونت مجاری ادراری (UTI) یکی از مهم‌ترین و شایع‌ترین عفونت‌ها در کودکان است. هدف از این مطالعه بررسی فراوانی ژن‌های qnrB و qnrS در سویه‌های اشرشیا کلی و کلبسیلا پنومونیه های جدا شده از کودکان با عفونت ادراری در بیمارستان ۱۷ شهریور رشت بود.	واژگان کلیدی: اشرشیا کلی کلبسیلا پنومونیه qnrB qnrS
روش کار: در این مطالعه توصیفی-مقطعی، ۴۹ سویه اشرشیا کلی و کلبسیلا پنومونیه از بیمارستان ۱۷ شهریور از شهر رشت جداسازی و به کمک روش‌های بیوشیمیایی تعیین هویت شدند. حساسیت و مقاومت سویه‌ها به آنتی بیوتیک ها به روش‌های کربی بور و برات دایلوئن تعیین گردید. برای ارزیابی فراوانی ژن‌های qnrB و qnrS در جدایه ها از روش PCR استفاده شد.	تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.
یافته‌ها: در این مطالعه، بیشترین مقاومت در جدایه های اشرشیا کلی به پیپراسیلین (۸۱٫۵٪) و سفازولین (۸۸٫۹٪) و در جدایه های کلبسیلا پنومونیه به سفازولین (۹۰٫۹٪) و آموکسی سیلین (۹۵٫۵٪) مشاهده شد. از ۴۹ جدایه، ۷۳٫۴٪ موارد دارای ژن qnrB و ۹۷٫۹٪ موارد دارای ژن qnrS بودند.	
نتیجه گیری: به نظر می‌رسد یک از علت‌های افزایش مقاومت چند دارویی در جدایه های بیمارستانی عفونت مجاری ادراری (UTI) در رشت، افزایش انتقال ژن‌های پلاسمیدی بین این جدایه ها باشد.	

مقدمه

در باکتری‌های گرم منفی، توپوایزومراز IV یک هدف ثانویه کوئینولون‌ها است. ژن‌های qnr مسئول مقاومت به کوئینولون‌ها به واسطه پلاسمید (PMQR) هستند و از اثر مهار این آنتی‌بیوتیک‌ها بر روی DNA ژیراز و توپوایزومراز جلوگیری می‌کنند (۸). مقاومت به کوئینولون‌ها به واسطه پلاسمید (PMQR) اولین بار در جدایه های کلبسیلا پنومونیه گزارش شد. سه مکانیسم مقاومت به واسطه پلاسمید ها مربوط به (۱) ژن‌های qnr، (۲) ژن AAC(6)-Ib-cr (یک نوع آمینوگلیکوزید استیل ترانسفراز) (۷) و (۳) ژن‌های QepAB و OqxAB است (۹). پلاسمیدهای دارای ژن‌های qnr باعث مقاومت به سیپروفلوکساسین و مانع مقاومت کم به کوئینولون ها می‌شوند. در مناطق مختلف جهان ژن‌های qnr مختلفی از جمله qnrB، qnrC، qnrD، qnrS، qnrT و qnrX سویه‌های باکتریایی شناسایی شده است (۱۰).

هدف از این مطالعه با توجه به شیوع روز افزون مقاومت‌های دارویی، بررسی میزان حضور دو ژن پلاسمیدی qnrB و qnrS مؤثر در ایجاد مقاومت به کوئینولون‌ها، در جدایه های اشرشیا کلی و کلبسیلا

عفونت مجاری ادراری (UTI) یکی از شایع‌ترین علل عفونت‌های باکتریایی در کودکان است (۱). اشرشیا کلی مهم‌ترین علت ایجاد عفونت مجاری ادراری محسوب می‌شود (۲) و کلبسیلا پنومونیه در رتبه دومی قرار دارد (۳). آنتی بیوتیک های مؤثر در درمان UTI شامل سولفونامید، آمپی سیلین، سفالوسپورین ها، فلوروکوئینولون ها و آمینوگلیکوزیدها هستند (۴). در مطالعات مشخص شده که باکتریهای مسبب عفونت ادراری، اغلب در گروه مقاومت چند دارویی (MDR) یا مقاومت دارویی گسترده (XRD) قرار دارند (۵). فلوروکوئینولون‌ها طیف وسیعی از آنتی بیوتیک‌ها هستند که بر هر دو گروه باکتریهای گرم مثبت و گرم منفی اثر دارند. مصرف بی رویه این آنتی بیوتیک ها باعث افزایش مقاومت به کوئینولون ها به خصوص در خانواده انتروباکتریاسه شده است (۶). سه مکانیسم اصلی مقاومت به کوئینولون‌ها عبارت است از: (۱) جهش در ژن‌های کدکننده DNA ژیراز و توپوایزومراز IV، (۲) کاهش غلظت داخل سلولی کوئینولون‌ها بواسطه کاهش پورین‌ها یا افزایش فعالیت پمپ‌های افلاکس و (۳) کسب ژن‌های مقاومت به واسطه پلاسمید ها (۷).

پنومونیه در کودکان مبتلا به عفونت مجاری ادراری در بیمارستان کودکان هفده شهریور شهر رشت بود.

تعیین هویت جدایه های بیمارستانی

در این مطالعه، تعداد ۱۰۰ نمونه در بازه زمانی سه ماهه بهمن، اسفند ۱۴۰۰ و فروردین ۱۴۰۱ از کودکان دارای عفونت های ادراری از

جدول ۱. مشخصات پرایمرهای مورد استفاده در واکنش PCR (۱۱)

نام پرایمر	طول محصول PCR / توالی پرایمر
	469 bp
QnrB-F	5'-GATCGTGAAAGCCAGAAAGG-3'
QnrB-R	5'-ACGATGCCTGGTAGTTGTCC-3'
	417 bp
QnrS-F	5'-ACGACATTTCGTCAACTGCAA-3'
QnrS-R	5'-TAAATTGGCACCCCTGTAGGC-3'

ملاحظات اخلاقی

ملاحظات اخلاقی ندارد

یافته ها

در این مطالعه ۲۲ نمونه کلبسیلا پنومونیه و ۲۷ نمونه اشریشیا کلی از عفونت مجاری ادراری در کودکان بستری در بیمارستان ۱۷ شهریور جداسازی شد. توزیع سن و جنسیت در جدول ۲ ذکر شده است. عفونت ادراری بواسطه اشریشیا کلی در کودکان مؤنث ۷۴/۰۷٪ بود و فراوانی قابل توجهی نسبت به کودکان مذکر نشان داد. در حالی که شیوع عفونت ادراری بواسطه کلبسیلا پنومونیه در کودکان مذکر، ۵۹/۰۹٪ بود. در کودکان یک سال یا کمتر شیوع عفونت ادراری بواسطه اشریشیا کلی، ۴۸/۱۴٪ بود. در کودکان یک سال یا کمتر شیوع عفونت ادراری بواسطه کلبسیلا پنومونیه، ۸۱/۸۱٪ بود (جدول ۲).

در مطالعه حاضر، در جدایه های اشریشیا کلی بیشترین مقاومت به سفازولین (۸۸/۹٪) و آموکسی سیلین (۸۵/۲٪) و در جدایه های کلبسیلا پنومونیه بیشترین مقاومت به آموکسی سیلین (۹۵/۵٪) و سفازولین (۹۰/۹٪) مشاهده شد. بیشترین حساسیت به نالیدیکسیک اسید و سفنازیدیم به ترتیب با فراوانی ۵۵/۵٪ و ۵۱/۸٪ در جدایه های اشریشیا کلی مشاهده شد. در جدایه های کلبسیلا پنومونیه، بیشترین حساسیت به نالیدیکسیک اسید با فراوانی ۶۸/۱٪ و ایمی پنم با فراوانی ۴۵/۴٪ گزارش شد (جدول ۳). نتایج حاصل از آزمون تعیین حساسیت جدایه های اشریشیا کلی و کلبسیلا پنومونیه در عفونت مجاری ادراری نسبت به ۸ آنتی بیوتیک

نشان داد که تفاوت معنی دار ($P < 0.05$) از نظر فراوانی بین نمونه های مقاوم، نیمه حساس و حساس وجود دارد.

در این مطالعه جهت تعیین حداقل غلظت مهارکنندگی از روش برات دابلوشن استفاده شد و مشخص شد که همه جدایه ها مقاوم به سیپروفلوکساسین ($MIC \geq 1 \mu g/ml$) بودند (نمودار ۱).

در ۲۷ نمونه اشریشیا کلی و ۲۲ نمونه کلبسیلا پنومونیه حضور یا عدم حضور ژنهای *QnrB* و *QnrS* نشان داد که در مجموع از این ۴۹ مورد عفونت باکتریایی، ۷۳/۴٪ موارد دارای ژن *QnrB* (شکل ۱) و ۹۷/۹٪ موارد دارای ژن *QnrS* (شکل ۲) بودند (جدول ۴).

سنجش حساسیت آنتی بیوتیکی

پس از جداسازی نمونه های اشریشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه مقاومت آنتی بیوتیکی آن ها با انجام تست آنتی بیوگرام از طریق روش استاندارد دیسک دیفیوژن (Baur-Kirby) و طبق استاندارد CLSI 2021، با استفاده از دیسک های آنتی بیوتیکی سیپروفلوکساسین (۵μg)، پیپراسیلین (۱۰۰μg)، سفنازیدیم (۳۰μg)، نالیدیکسیک اسید (۳۰μg)، سفازولین (۳۰μg)، آموکسی سیلین (۲۵μg)، ایمی پنم (۱۰μg) و سفکسیم (۵μg) تعیین گردید. دیسک های آنتی بیوتیکی از شرکت پادتن طب (ایران) خریداری شد. بعد از ۱۸-۲۴ ساعت انکوباسیون در دمای ۳۷°C، قطر هاله عدم رشد اطراف هر دیسک اندازه گیری و نتایج آن ثبت گردید.

استخراج DNA و انجام واکنش PCR

ابتدا جدایه های اشریشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه در محیط مولر هینتون برات به مدت ۲۴-۱۸ ساعت در دمای ۳۷°C انکوبه شدند. بعد از رسیدن به کدورت سلولی مناسب، از کیت CinnaPure-DNA (شرکت سیناژن، ایران) جهت استخراج DNA استفاده شد. برای تأیید استخراج، نمونه ها در ژل آگارز ۱/۵٪ مورد ارزیابی قرار گرفتند. سپس، اجزای واکنش PCR در حجم نهایی ۲۰ μl با استفاده از کیت Master Mix 2X (شرکت سیناژن، ایران) با افزودن DNA، جفت پرایمر (20 pmol) و آب استریل به محلول PreMix (حاوی آنزیم، کوفاکتور و بافر مخصوص) آماده شد. سنتز پرایمرها توسط شرکت سیناژن (تهران، ایران) صورت گرفت (جدول ۱). واکنش PCR طبق برنامه ذیل در دستگاه ترمال سایکلر BioRad (امریکا) انجام شد: یک مرحله واسرشت شدن ابتدایی در ۹۴°C به مدت ۳ دقیقه، سپس ۳۰ سیکل به ترتیب در دمای ۹۴°C به مدت ۳۰ ثانیه، ۵۷°C به مدت ۴۵ ثانیه، ۷۲°C به مدت ۱ دقیقه، و یک مرحله گسترش نهایی در دمای ۷۲°C به مدت ۵ دقیقه. بعد از اتمام واکنش، محصولات PCR در ژل آگارز ۱/۵٪ الکتروفورز شدند تا از حضور یا عدم حضور محصول ژنی اطمینان حاصل شود.

آزمون آماری

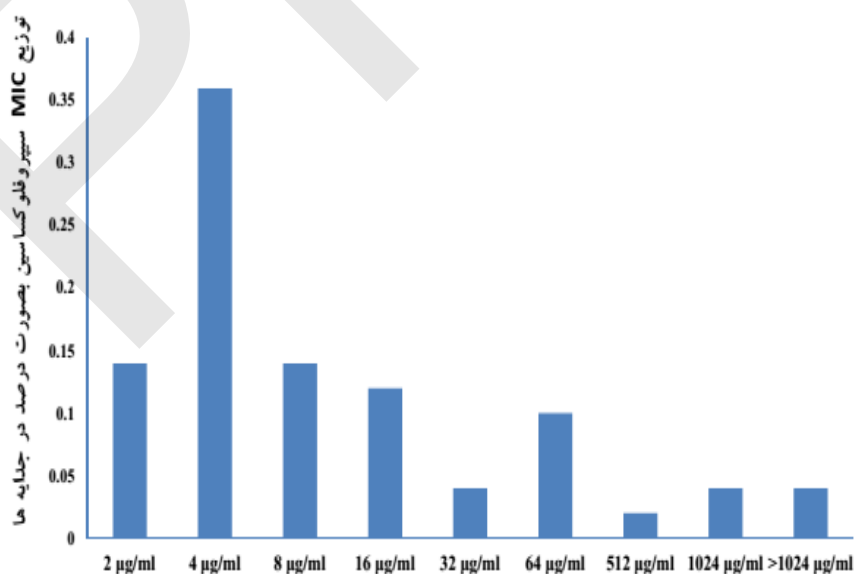
جهت بررسی معنی دار بودن نتایج تحقیق از جمله وضعیت حساسیت و مقاومت به دارو و حضور یا عدم حضور ژن، از آزمون آماری χ^2 بهره برده شد. سطح معنی دار بودن کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

جدول ۲. توزیع سن و جنس بیماران با عفونت مجاری ادراری

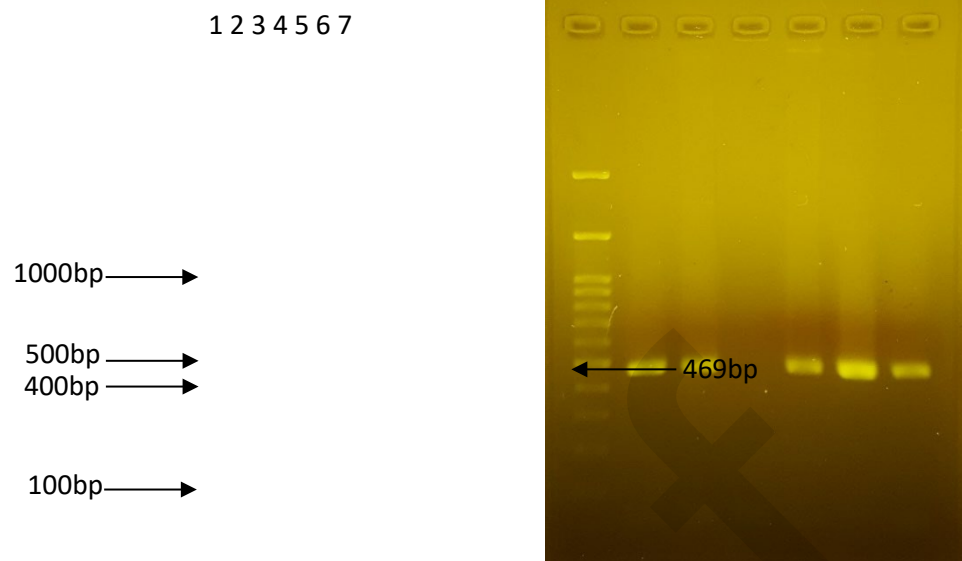
تعداد (درصد)	عفونت / جنسیت
اشریشیا کلی	
۲۰ (۷۴/۰۷٪)	زن (درصد)
۶ (۲۲/۲۲٪)	مردان (درصد)
۱ (۳/۷٪)	تعیین نشده (درصد)
کلبسیلا پنومونیه	
۹ (۴۰/۹٪)	زن (درصد)
۱۳ (۵۹/۰۹٪)	مردان (درصد)
عفونت	
تعداد (درصد)	سن (سال)
اشریشیا کلی	
۱۳ (۴۸/۱۴٪)	≤۱
۷ (۲۵/۹۲٪)	۱-۶
۷ (۲۵/۹۲٪)	۶-۱۲
کلبسیلا پنومونیه	
۱۸ (۸۱/۸۱٪)	≤۱
۳ (۱۳/۶۳٪)	۱-۶
۱ (۴/۵۴٪)	۶-۱۲

جدول ۳. الگوی حساسیت جدایه های اشریشیا کلی و کلبسیلا پنومونیه از نمونه های عفونت ادراری نسبت به انواع آنتی بیوتیک ها در روش انتشار از دیسک بر طبق CLSI 2021

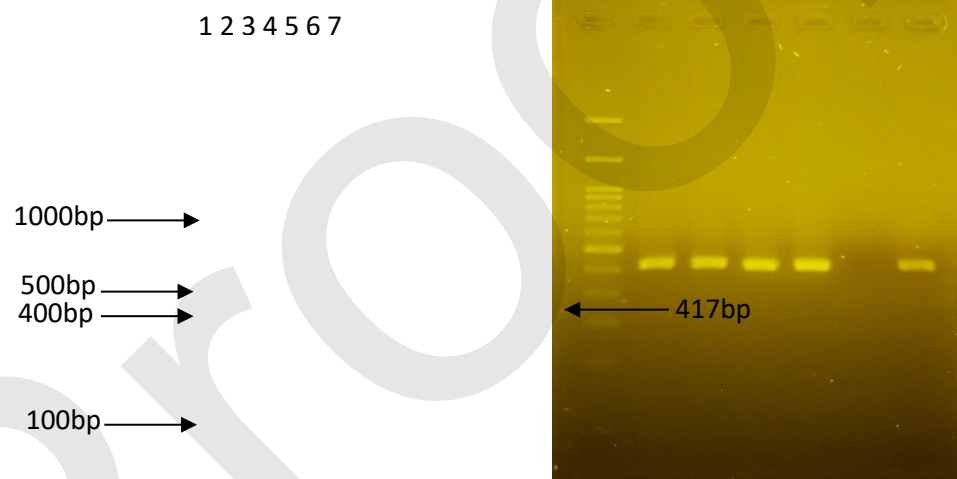
سیپروفلوکساسین	سفکسیم	ایمی پنم	اموکسی سیلین	سفازولین	نالیدیکسیک اسید	سفتازیدیم	پیپراسیلین	حساسیت / باکتری مقاومت
اشریشیا کولی								
۱۱ (۴۰/۷٪)	۵ (۱۸/۵٪)	۰	۱ (۳/۷٪)	۲ (۷/۴٪)	۱۵ (۵۵/۵٪)	۱۴ (۵۱/۸٪)	۱ (۳/۷٪)	حساس
۹ (۳۳/۳٪)	۰	۵ (۱۸/۵٪)	۳ (۱۱/۱٪)	۱ (۳/۷٪)	۴ (۱۴/۸٪)	۲ (۷/۴٪)	۴ (۱۴/۸٪)	نیمه حساس
۷ (۲۵/۹٪)	۲۲ (۸۱/۵٪)	۲۲ (۸۱/۵٪)	۲۳ (۸۵/۲٪)	۲۴ (۸۸/۹٪)	۸ (۲۹/۷٪)	۱۱ (۴۰/۸٪)	۲۲ (۸۱/۵٪)	مقاوم
کلبسیلا پنومونیه								
۱۳ (۵۹/۱٪)	۷ (۳۱/۸٪)	۱۰ (۴۵/۴٪)	۰	۲ (۹/۱٪)	۱۵ (۶۸/۱٪)	۷ (۳۱/۸٪)	۴ (۱۸/۱۵٪)	حساس
۵ (۲۲/۷٪)	۱ (۴/۵٪)	۱۰ (۴۵/۴٪)	۱ (۴/۵٪)	۰	۰	۱ (۴/۵٪)	۴ (۱۸/۱۵٪)	نیمه حساس
۸ (۱۸/۳٪)	۱۴ (۶۳/۷٪)	۲ (۹/۲٪)	۲۱ (۹۵/۵٪)	۲۰ (۹۰/۹٪)	۷ (۳۱/۹٪)	۱۴ (۶۳/۷٪)	۱۴ (۶۳/۷٪)	مقاوم



نمودار ۱. توزیع میزان MIC (بصورت درصد) در عفونت های مجاری ادراری مقاوم به سیپروفلوکساسین



شکل ۱. الکتروفورز محصولات PCR ژن *QnrB* بروی ژل آگارز ۱/۵٪. نمونه‌ها به ترتیب اولین چاهک از سمت چپ (DNA لدر ۱۰۰bp) و چاهک‌های ۲ تا ۷ مربوط به شش نمونه دارای باند مربوط به ژن *QnrB* با طول ۴۶۹bp و چاهک ۴ مربوط به نمونه فاقد ژن *QnrB*.



شکل ۲. الکتروفورز محصولات PCR ژن *QnrS* بروی ژل آگارز ۱/۵٪. نمونه‌ها به ترتیب اولین چاهک از سمت چپ (DNA لدر ۱۰۰bp) و چاهک‌های ۲ تا ۷ مربوط به شش نمونه دارای باند مربوط به ژن *QnrS* با طول ۴۱۷bp و چاهک ۶ مربوط به نمونه فاقد ژن *QnrS*.

جدول ۴. توزیع ژنهای پلاسمیدی مؤثر در ایجاد مقاومت به فلوروکینولون‌ها

نام ژن	فراوانی در اشریشیا کلی (درصد)	فراوانی در کلبسیلا پنومونیه (درصد)	فراوانی (درصد)
<i>QnrB</i>	۱۸ (۶۶٫۶٪)	۱۸ (۸۱٫۸٪)	۳۶ (۷۳٫۴٪)
<i>QnrS</i>	۲۷ (۱۰۰٪)	۲۱ (۹۵٫۴٪)	۴۸ (۹۷٫۹٪)

در مطالعه نوروژی و همکاران در کرمان در سال ۱۳۹۵ از ۸۰ جدایه اشریشیاکلی، بیشترین مقاومت نسبت به آمپی سیلین (۷۲/۵ درصد) و کوتریموکسازول (۶۳/۷ درصد) و کمترین مقاومت نسبت به ایمپینم (۳/۷ درصد) مشاهده شد (۱۳). در مطالعه سلیم بهرامی و همکاران بر روی ۹۰ جدایه کلبسیلا پنومونیه بیشترین مقاومت به نالیدیکسیک اسید (۵۵ درصد) و سیپروفلوکساسین (۳۶ درصد) گزارش شد (۱۴). در مطالعه کی‌خا و همکاران بر روی ۸۷ از اشریشیاکلی بیشترین مقاومت به کوتریموکسازول (۶۶/۶ درصد)، نالیدیکسیک اسید (۶۳ درصد) و سفتازیدیم (۴۴/۸ درصد) و بیشترین حساسیت به ایمپینم (۴/۵ درصد) و جنتامایسین (۱۳/۷ درصد) مشاهده شد (۱۱). در مطالعه حمیدیان و همکاران در سال ۱۳۹۹ بر روی ۷۰ جدایه باکتری

بحث

عفونت‌های دستگاه ادراری (UTIs) معمولاً توسط انتروباکتریاسه‌های گرم منفی ایجاد می‌شوند که شایع‌ترین پاتوژن‌ها اشریشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه هستند (۱۱). مطالعات اپیدمیولوژی نشان می‌دهد الگوی مقاومت دارویی در نواحی مختلف جهان متغیر است (۱۲). در این مطالعه مقاومت چند دارویی و فراوانی بالای ژنهای پلاسمیدی ایجاد کننده مقاومت به فلوروکینولون‌ها (*QnrB* و *QnrS*) در جدایه‌های اشریشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه در کودکان با عفونت ادراری در بیمارستان ۱۷ شهریور شهر رشت مشاهده شد.

سال ۲۰۱۷ بر روی ۱۳۰ نمونه‌ی کلیسیلا پنومونیه، ۶۰/۸ درصد جدایه‌ها دارای ژنهای *qnr* بودند که ۱۵/۴ درصد دارای ژن *qnrS* و ۲۰/۸ درصد دارای ژن *qnrB* بودند (۶). در مطالعه حاضر فراوانی هر دو ژن *qnrS* و *qnrB* نسبت به دیگر مطالعات بالاتر بود. بطوریکه ژن *qnrS* در تمامی جدایه‌های اشریشیا کولی و در اغلب موارد کلیسیلا پنومونیه گزارش شد و این نتیجه انتقال افقی این ژنها بواسطه پلاسمید در جدایه‌های بیمارستانی است.

نتیجه‌گیری

این مشاهدات در بیمارستان کودکان از انتقال سریع این ژنها بواسطه پلاسمید و بی اثر شدن بسیاری از آنتی بیوتیک‌ها خبر می‌دهد و امید است برای رفع و پخش بیشتر این عوامل عفونی بخصوص در مراکز درمانی و بیمارستانها، از آنتی بیوتیک‌های موثرتری استفاده شود.

تقدیر و تشکر

از مدیریت محترم و پرسنل آزمایشگاه بهتاپایش جهت انجام آزمایشات کمال تشکر را داریم.

تضاد منافع

بدین وسیله اعلام می‌گردد که مقاله حاضر، هیچگونه تضاد منفعی برای نویسندگان و یا پژوهشگر خاصی ندارد.

سهم نویسندگان

همه نویسندگان این مقاله دارای سهم مشارکتی یکسانی بودند.

References

- Al-Badr A, Al-Shaikh G. Recurrent Urinary Tract Infections Management in Women: A review. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2013;13(3):359-367. doi: 10.12816/0003256 pmid: 23984019
- Asgharzadeh Kangachar S, Mojtahedi A. The presence of extended-spectrum β -lactamase as a risk factor for MDR in clinical isolation of *Escherichia coli*. *Trop Biomed*. 2017;34(1):98-109.
- Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(5):269-284. doi: 10.1038/nrmicro3432 pmid: 25853778
- Fu Y, Zhang W, Wang H, Zhao S, Chen Y, Meng F, et al. Specific patterns of *gyrA* mutations determine the resistance difference to ciprofloxacin and levofloxacin in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *BMC Infect Dis*. 2013;13:8. doi: 10.1186/1471-2334-13-8 pmid: 23295059
- Jacoby GA. Mechanisms of resistance to quinolones. *Clin Infect Dis*. 2005;41 Suppl 2:S120-126. doi: 10.1086/428052 pmid: 15942878
- Izadi N, Naderi Nasab M, Harifi Mood E, Meshkat Z. The Frequency of *qnr* Genes in Extended-Spectrum beta-lactamases and non-ESBLs *Klebsiella pneumoniae* Species Isolated from Patients in Mashhad, Iran. *Iran J Pathol*. 2017;12(4):377-383. pmid: 29563934
- Imani Pirsaraei B, Ranji N, Asadpour L. Investigation the Effect of Micelle Nanoparticles Containing Curcumin on Ciprofloxacin Resistant Isolates of *Pseudomonas Aeruginosa* and on *mexC* and *mexD* Genes Expression. *J Arak Univ Med Sci*. 2018;21(2):10-20.
- Tayebi Z, Heidari H, Kazemian H, Ghafouri SM, Boroumandi S, Houri H. Comparison of quinolone and beta-lactam resistance among *Escherichia coli* strains isolated from urinary tract infections. *Infez Med*. 2016;24(4):326-330.
- Nourozi M, Mirkalantari S, Omid S. Frequency of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Genes *qnrA*, *qnrB*, and *qnrS* among Clinical Isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *J Appl Biotechnol Report*. 2020;7(4):203-207.
- Amereh F, Arabestani MR, Hosseini SM, Shokoohzadeh L. Association of *qnr* Genes and *OqxAB* Efflux Pump in Fluoroquinolone-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Strains. *Int J Microbiol*. 2023;2023:9199108. doi: 10.1155/2023/9199108 pmid: 36865677
- keikha M, Rava M. Trend of antibiotic resistance of *Escherichia coli* strains isolated from urinary tract infections in outpatient patients from Zahedan. *J Paramed Sci Rehabil*. 2017;6(4):73-78.
- Hamidian K, Abdollahi E, Yazdanpour Z, Shahrakimoghajeh L, Khademi F, Vaez H. Antibiotic Resistance Patterns and Prevalence of Class I, II and III Integrons among *Escherichia coli* Strains collected from Urinary Tract Infections in Patients Referred to Amiralmomenin Hospital, Zabol, Iran. *ARUMSJ*. 2021;21(1):66-75. doi: 10.52547/jarums.21.1.66
- Norouzi A, Hossieni nave H, Mohebi S, Kandevar ghareman M, Taati moghadam M. Frequency of plasmid-mediated *qnrA*, *qnrB*, and *qnrS* genes and determination of antibiotic susceptibility among quinolones and fluoroquinolones resistance *Escherichia coli* isolated from Kerman hospitals. *RJMS*. 2016;23(148):98-105.
- Salimbahrami SR, Ahanjan M, Goli HR, Akhoondian M, Gholami M. Phenotypic and Genotypic Evaluation of Resistance to Fluoroquinolones in *Klebsiella pneumoniae* Collected from Hospitalized Patients in Sari, Iran. *J Mazand Univ Med Sci*. 2021;31(196):101-110.
- M H OA, M AK. The phenotypic and genotypic evaluation of resistance to quinolone antibiotics in clinical *Escherichia coli* isolated from urinary tract infection of hospitalized patients in Tehran, Iran in 2017. *THUMS-JMS*. 2018;6(1):1-10.