Research on Medicine Original Article

The Quarterly journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences Vol.44; No.1; 2020

Distribution of Integron Class I in Drug Resistant Pseudomonas aeruginosa Isolated from Clinical Samples

Fatemeh Sameni[1], Ali Esmaeili[1], Hossein Dabiri[1] *, Robab Azargun[2], Hossein Goudarzi[1], Alireza Mohammadzadeh[3]

1. Department of Clinical Microbiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Department of Medical Microbiology, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
3. Department of Microbiology, School of Medicine, Gonabad University of Medical Sciences, Iran

(Received:2019/01/19 Accept: 2019/07/31)

Abstract

Background: *Purpose: Pseudomonas aeruginosa is an opportunistic pathogen and management and treatment of infections caused by drug resistant strains of P. aeruginosa have become a major challenge (1). The aim of the present study was to investigate the prevalence of resistant isolates of P. aeruginosa class I integron in clinical and environmental samples.*

Materials and Methods: *In current descriptive study on 101 samples, patients with cystic fibrosis admitted to the pediatric ward and patients with burn infections were included. Samples from ulcers and throat were collected and analyzed using microbiological and biochemical methods. Antibiotic susceptibility testing was performed using microbiological and biochemical methods. via disk diffusion method according to CLSI guidelines. DNA was extracted and gene for class I Integrons was amplified.*

Results: *From among 101 strains isolated from patients (37 from cystic fibrosis and 64 from burn patients) 96.9% were susceptible to colistin and 83.8% were susceptible to amikacin and Pipracilin. The highest resistance were shown for ceftizoxime (100%) and Ceftriaxone (82.8%). From the isolated strains, 18 isolates showed complete resistantresistance, 7 showed intermediate resistantresistance, and 76 were pan-susceptible. According to our analysis, 50% of the isolates had MDR resistance. Based on PCR analysis, out of 101 isolates, 60 (%59.4) had integron class 1 gene. This gene was significantly associated with strains resistant to amikacin, tobromycin, ciprofloxacin, and pipracillin.*

Conclusions: *rThe increase in the resistance of P. aeruginosa to the most available antibiotics, such as colistin, amikacin, and imipenem, is worrying.*

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa, ; Antibiotic resistance, ; Integron ClassI*

* *Corresponding Author: Hossein Dabiri*
Email:hodabiri@gmail.com

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-06]

پژوهش در پزشکی
فصلنامه علمی پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
مقاله پژوهشی
دور ٤٤، شماره ۱، ۱۳۹۹، صفحات ۳۰۱ تا ۳۰۷

فراوانی اینتگرون کلاس I در ایزوله‌های مقاوم سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از نمونه‌های بالینی

فاطمه ثامنی[۱]، علی اسماعیلی[۱]، حسین دبیری *[۱]، رباب آذرگون[۲]، حسین گودرزی[۱]، علیرضا محمدزاده[۳]

۱- گروه میکروب‌شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲- گروه میکروب‌شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ایران
۳- گروه میکروب‌شناسی پزشکی - دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، ایران

تاریخ دریافت مقاله:۱۳۹۷/۱۰/۲۹ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۵/۰۹

چکیده:

سابقه و هدف: امقاومت دارویی سویه‌های سودوموناس آئروژینوزا به عنوان یک پاتوژن فرصت‌طلب مطرح است و فرآیند مدیریت و درمان انواع عفونت‌های ناشی از آن به چالش مهمی تبدیل شده است. هدف این مطالعه بررسی فراوانی اینتگرون کلاس *I* در ایزوله‌های مقاوم سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از نمونه‌های بالینی و محیطی است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه توصیفی روی ۱۰۱ نمونه از بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس بستری در بخش اطفال و بیماران دچار عفونت سوختگی بستری انجام شد. نمونه سواب‌های گلو وزخم تهیه شد و با روش‌های متداول میکروبی و بیوشیمیایی تعیین هویت شدند. تست مقاومت آنتی بیوتیکی با روش دیسک دیفیوژن و بر اساس دستورالعمل *CLSI* انجام شد. *DNA* استخراج و برای ژن اینتگرون کلاس *I PCR* گذاشته شد.

یافته‌ها: از مجموع ۱۰۱ سویه جدا شده از بیماران(۳۷ نمونه سیستیک فیبروزیس و ۶۴ نمونه سوختگی)، در مجموع نمونه ها بیشترین حساسیت به آنتی بیوتیک‌های کلیستین ۹۶/۹درصد و امیکاسین و پیپراسیلین ۸۳/۸درصد و بیشترین مقاومت ایزوله‌ها به ترتیب به سفتی زوکسیم ۱۰۰درصد و سفتریاکسون ۸۲/۸درصد مشاهده شد. از مجموع سویه‌های جدا شده ۱۸ ایزوله نسبت به ایمی پنم مقاومت کامل، هفت ایزوله مقاومت متوسط و ۷۶ ایزوله حساسیت نشان دادند. نتایج نشان داد که ۵۰درصد از کل سویه‌ها، دارای مقاومت چندگانه بودند. نتایج *PCR* نشان داد که از۱۰۱ نمونه ۵۹/۴درصد (۶۰نمونه) حاوی ژن اینتگرون کلاس یک بودند. اینتگرون کلاس یک به طور معناداری در سویه‌های مقاوم به امیکاسین، توبرمایسین، سیپروفلوکساسین و پیپراسیلین حضور داشت.

نتیجه‌گیری: میزان مقاومت سودوموناس آئروژینوزا نسبت به اغلب آنتی‌بیوتیک‌ها بخصوص آنتی‌بیوتیک‌های موثر به عنوان انتخاب آخر همانند کلیستین، امیکاسین و ایمیپنم به صورت نگران کننده‌ای در حال افزایش است.

واژگان کلیدی سودوموناس آئروژینوزا، مقاومت دارویی، اینتگرون کلاس *I*

مقدمه:

سودوموناس آئروژینوزا باکتری گرم منفی است که در همه جا وجود دارد و سبب انواع مختلفی از عفونت‌ها می‌شود و از نمونه بالینی جدا شده است. طیف بیماری‌زایی این باکتری متفاوت بوده و از عفونت‌های پوستی تا عفونت‌های سیستمیک جدی مانند سیستیک فیبروزیس را شامل می‌شود. سودوموناس آئروژینوزا از نظر شیوع دومین عامل پنومونی در افراد بستری در بیمارستان است و یک پاتوژن مهم در بیماران دچار نقص ایمنی مانند بیماران مبتلا به ایدز، سرطان و سوختگی است(۱). در درمان‌های آنتی‌بیوتیکی، کارباپنم‌ها به مصداق آخرین گزینه درمانی برای درمان عفونت‌های جدی ناشی از سودوموناس استفاده می‌شوند . به تازگی مقاومت ضد میکروبی در برابر اکثر کلاس‌های آنتی‌بیوتیک‌ها از جمله کارباپنم‌ها در حال توسعه است. پیدایش مقاومت چند دارویی در ارتباط با سودوموناس به عنوان یک مشکل بزرگ در اقدام‌های بالینی با توجه به گزینه‌های محدود درمانی است(۲). مکانسیم‌های مقاومت به سودوموناس از جمله مقاومت‌های ذاتی و اکتسابی یا انتقال افقی که به واسطه عوامل متحرک ژنتیکی، پلاسمیدها، ترانسپوزون‌ها و اینتگرون‌ها اتفاق می‌افتد به عنوان عواملی هستند که سبب گسترش ژن‌های مقاومت در این باکتری می‌شوند(۳و۴). مطالعه‌ها نشان می‌دهد صرف‌نظر از الگوی مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها و ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی می‌توانند در بین جمعیت‌های باکتریایی منتقل شوند. ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی در عناصر ژنتیکی به نام اینتگرون وجود دارند و اینتگرون‌ها به عنوان مکانیسم جدید انتشار ژن‌های مقاومت بین باکتری‌ها مطرح هستند(۵). اینتگرون‌ها توالی‌هایی از DNA

نویسنده مسئول: حسین دبیری
پست الکترونیک: *hodabiri@gmail.com*

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-06]

حفاظت شده به نام intI که ژن اینتگراز را کد می‌کنند و سبب انتقال و الحاق کاست‌های ژن از طریق مکانیسم‌های نو ترکیبی در جایگاه‌های ویژه می‌شوند(۶). تاکنون چهار گروه اصلی اینتگرون‌ها در باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت شرح داده شده‌اند. تمام اینتگرون‌ها دارای ناحیه حفاظت شده (3cs)و(5cs) و حاوی ژن‌های attI و intI هستند(۷). اینتگرون کلاس یک شایع‌ترین اینتگرون در بین باکتری‌های گرم منفی است. اینتگرون‌های کلاس II در ترانسپوزون Tn7 و مشتقات آن یافت می‌شود و ناحیه محافظت شده ’۳ آن حاوی ۵ ژن tns است که در متحرک کردن ترانسپوزون‌ها نقش دارند. اینتگرون‌های کلاس سوم و چهارم گزارش شده‌اند ولی هنوز ناحیه ’۳ حفاظت شده آن‌ها به خوبی بررسی نشده است. برای تشخیص حضور اینتگرون‌های کلاس دو محققان به طور معمول از دو ناحیه به عنوان نواحی هدف برای شناسایی در باکتری‌ها استفاده کرده‌اند(۸). یکی از این نواحی ژن آنزیم اینتگراز است که هدف خوبی برای شناسایی اینتگرون‌های کلاس I,II در نمونه و همچنین تشخیص کلاس اینتگرون موجود است. یکی دیگر از این نواحی مورد استفاده توسط اکثر محققان ناحیه متغیر (variable region)در بین دو ناحیه حفظ شده در ساختار اینتگرون‌هاست. ناحیه متغیر اینتگرون‌ها محل قرارگیری کاست‌های ژنی است که توسط دو ناحیه حفاظت شده ’3-cs و ’5-cs احاطه شده‌اند. طراحی پرایمر برای ناحیه متغیر به نحوی است که ناحیه انتصالی در دو منطقه حفاظت شده باشند و به محققان این امکان را می‌دهد که از طول ناحیه متغییر آگاه شوند(۱۰و۹). با توجه به اهمیت عفونت‌های سودوموناس آئروژینوزا به خصوص در بیماران سوختگی و افراد دچار سیستیک فیبروزیس و همچنین نقش بسیار بالای آن در عفونت‌های بیمارستانی و شیوع آن در بیماران و جمعیت ایرانی و همچنین گزارش‌های متعدد و مختلف در رابطه با مساله مقاومت دارویی روز افزون آن نتیجه گرفتیم که با توجه به اینکه باکتری‌های مقاوم به دارو در اکثر موارد دارای اینتگرون کلاس I هستند، اینتگرون‌های کلاس I را در سویه‌های مقاوم بررسی کنیم. با توجه به اینکه در تحقیق‌های دیگری از جمله شهر قزوین چنین تحقیقی نیز انجام شده بود اما میکروارگانیسم‌ها و عوامل عفونت تابعی از قلمرو جغرافیایی و ژنتیک هستند. به این دلیل این مطالعه روی نمونه‌های به‌دست آمده از شهر تهران انجام شد(۱۱).

مواد و روش‌ها:

مطالعه توصیفی روی بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس بستری در بخش اطفال و بیماران دچار عفونت سوختگی بستری در بخش سوختگی بیمارستان شهید مطهری تهران به مدت یک سال ازخردادماه سال ۱۳۹۶ تا خردادماه ۱۳۹۷ انجام شد. در این مطالعه از تمام بیماران شرکت‌کننده رضایتنامه کتبی مبنی بر موافقت آن‌ها برای شرکت در این مطالعه گرفته شد. برای نمونه‌گیری از بیماران سیستیک فیبروزیس و سوختگی به ترتیب سواب‌های گلو و زخم تهیه و در محیط انتقالی سواب به آزمایشگاه میکروب شناسی دانشکده پزشکی شهید بهشتی منتقل شد. سواب‌ها روی محیط پایه بلاد آگار و آئوزین متیلن بلو کشت داده شدند و تک کلنی‌ها روی محیط‌های بلاد آگار وآئوزین متیلن بلو کشت دوباره داده شدند. در ادامه، با استفاده از آزمون‌های استاندارد آزمایشگاهی)میکروب‌شناسی و بیوشیمیایی(مربوط به شناسایی گونه سودوموناس آئروژینوزا، تعیین هویت شدند. آزمون‌هایی که برای شناسایی این ارگانیسم استفاده شدند، شامل: رنگ‌آمیزی گرم، انجام آزمون‌های اکسیداز، بررسی تحرک (کشت روی محیط SIM) و مصرف سیترات)کشت روی محیط سیمون سیترات(، کشت روی محیط کلیگلر آیرون آگار (KIA) ، کشت روی محیط ستریمید آگار، آزمون اکسیداسیون/ فرمنتاسیون (کشت روی محیط O/F) و توانایی رشد در دمای 42°c بود . باکتری‌های جداسازی شده بعد از تشخیص در محیط Tripticase Soy Broth حاوی ۲۱درصد گلیسرول در دمای - 70 °c تا زمان انجام آزمون‌های بعدی ذخیره شدند. الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی تمامی ایزوله‌ها براساس دستورالعمل CLSI 17 و با استفاده از دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی جنتامایسین (10µg)، توبرامایسین (10 µg) ، تیکارسیلین/ کلاولانیک اسید (11/75 µg)، کاربنی سیلین (31 µg)، افلوکساسین (5 µg)، سفوتاکسیم (31 µg)، سفتازیدیم(31 µg) ، ایمی پنم (10 µg)، مروپنم (11 µg) ، آزترونام (31 µg) ، لووفلوکساسین (5 µg) ، تری متوپریم – سولفومتوکسازول (25 µg)، سیپروفلوکساسین (5 µg) و پیپراسیلین (100 µg) انجام شد(۱۲).

برای انجام تست آنتی بیوگرام از کشت ۲۴ ساعته باکتری، سوسپانسیون میکروبی استاندارد بر اساس نیم مک فارلند تهیه و در سه جهت به صورت چمنی در محیط کشت مولر هینتون تلقیح شد. پس از قرار دادن دیسکهای آنتیبیوتیکی با استفاده از پنس استریل روی محیط مولر و انکوباسیون پلیتها به مدت ۲۴-۲۰ ساعت در دمای ۳۷ درجه، پلیتها بررسی شدند. در صورت رشد باکتری، قطر هاله عدم رشد دور هر دیسک با استفاده از خط‌کش به طور تقریبی و بر حسب میلی‌متر اندازه‌گیری و یافتهها ثبت شد. با مقایسه نتایج با جدول استانداردCLSI(Clinical and Laboratory Standards Institut) (وضعیت حساسیت باکتری نسبت به آنتیبیوتیک مورد نظر) دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی شرکت MAST کشور انگلستان(به‌دست آمد. مقاومت آنتی‌بیوتیکی تمامی نمونه‌های سودوموناس آئروژینوزای به‌دست آمده نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها به روش دیسک دیفیوژن تعیین و به صورت حساس، نیمه حساس و مقاوم گزارش شدند.

در این آزمون، از سویه کنترل E.coli ATCC 25922 برای کنترل انجام آزمون استفاده شد. ابتدا استخراج DNA تمامی ایزوله‌ها با استفاده از روش جوشاندن انجام شد؛ به این ترتیب که دو یا سه کلنی از کشت ۲۴ ساعته باکتری در ml ۱/۵ آب مقطر استریل حل شده و سپس سوسپانسیون در بن‌ماری جوش به مدت ۱۱ دقیقه قرار داده شد. در ادامه، پس از سانتریفیوژ در دور ۱۳۱۱۱ به مدت ۱۱ دقیقه، از محلول رویی به عنوان DNA الگو استفاده شد. در مطاله ما، برای تعیین شیوع اینتگرون کلاس I واکنش PCR در حجم µL25 به این شرح انجام شد: Reaction Buffer به مقدار (25mM Mgcl2 ، 5 µl) به میزان 0.8µl، dNTP(10mM) حاوی Taq Polymerase 5U/µl ، 0.2µl به میزان µL ۰/۱ ، از هر پرایمر µL5/0 و DNA با غلظت 5 µl، 300 ngr/ L و آب مقطر دیونیزه استفاده شد. توالی پرایمر برای ژن Int1 و Int2 که در جدول شماره زیر آمده است از مقاله‌های گذشته انتخاب و صحت آن بررسی شد.

پرایمرهای اختصاصی استفاده شده در PCR سویه‌های سودوموناس آئروژینوزا

نام ژن	توالی نوکلئوتیدی	وزن مولکولی	Tm	منبع
Int1	F: 5’-GGTGTGGCGGGCTTCGTG-3’ R: 5’-GCATCCTCGGTTTTCTGG-3	457bp	61/8°C 52/5°C	28
Int2	F: 5 TTGCGAGTATCCATAACCTG 3 R: 5 TTACCTGCACTGGATTAAGC3	288bp	54/9°C 55/4°C	29

پس از تهیه و آماده‌سازی، میکروتیوب‌ها در دستگاه توموسایکلر (Applied Biosystems) قرار داده شد.

برنامه PCR پرایمر Int1 (با استفاده از دستگاه ترمال سیکلر Applied Biosystems)

Program	Int 1	Int 2
Initial denaturation	95°C, 4 min	94°C, 5 min
Denaturation:	94°C, 1 min	94°C, 30sec
Annealing	:62°C ,1 min	55°C, 30sec
Extention:	72°C,45sec	72°C, 30sec
Final Extention	72°C,7 min	72°C, 7 min
Cycling	(35cycles)	Cycling(30cycles)

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-06]

محصولات PCR از نظر حضور ژن‌های مورد نظر با انجام الکتروفورز بر روی ژل آگارز یک درصد و پس از رنگ‌آمیزی با اتیدیوم بروماید بررسی شدند(شکل ۱). برای اطمینان از صحت انجام آزمایش، از سویه کنترل سودوموناس آئروژینوزا تایید شده حاوی اینتگرون کلاس I به عنوان کنترل مثبت و25922 E. coli ATCC به عنوان کنترل منفی استفاده شد. همچنین برای کنترل انجام آزمون PCR ، از میکروتیوب‌های حاوی مواد واکنش بدون DNA الگو استفاده شد. در ادامه، ارتباط بین حضور اینتگرون کلاس I و مقاومت آنتی‌بیوتیکی نسبت به داروهای به کار رفته در این مطالعه، با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۲ و آزمون chi-square بررسی an و مقادیر P<0.05 به عنوان معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها:

در مطالعه انجام شده روی۱۰۱ نمونه (۳۷ نمونه سودوموناس آئروژینوزای جدا شده از خلط بیماران سیستیک فیبروزیس مراجعه‌کننده به بیمارستان مفید و ۶۴ نمونه سودوموناس آئروژینوزای جدا شده از بیماران دچار سوختگی مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید مطهری تهران در سال ۹۷-۹۶) از مجموع ۱۰۱ بیمار مورد مطالعه ۵۷ زن و ۴۴ مرد با میانگین سنی ۳۲-۱۹ بودند. بر اساس نتایج به دست آمده، در مجموع نمونه‌ها بیشترین حساسیت به آنتی‌بوتیک‌های کلیستین ۹۶/۹درصد و امیکاسین و پیپراسیلین ۸۳/۸درصد و بیشترین مقاومت ایزوله‌ها به ترتیب به سفتی زوکسیم۱۰۰درصد و سفتریاکسون ۸۲/۸درصد مشاهده شد. در بیماران سیستیک فیبروزیس از ۳۷ سویه، ۳۶(۹۷/۳درصد) سویه به کلیسیتین و ۳۱(۸۳/۸درصد) سویه به آمیکاسین و پیپراسیلین، ۲۹(۷۸/۴درذصد) سویه به ایمی پنم و ۲۶(۷۰/۳درصد)سویه نسبت به جنتامایسین و توبرامایسین حساسیت نشان دادند. در ۶۴ ایزوله سوختگی، (۹۶/۹درصد)۶۲ سویه به کلیسیتین، (۷۵درصد)۴۸ سویه به جنتامایسین و (۷۳/۴درصد) ۴۷ سویه به ایمی پنم حساس بودند. بیشترین میزان مقاومت در هر دو گروه مورد مطالعه مربوط به سفتی زوکسیم(۹۱/۹درصد سیستیک فیبروزیس و ۱۰۰درصد سوختگی) بود که این یافته از نظر آماری معنادار بود و پس از سفتی زوکسیم بیشترین مقاومت در سفتریاکسون (۴۰/۶درصد) سیستیک فیبروزیس و ۸۲/۸ درصد سوختگی) مشاهده شد. با توجه به اهمیت درمانی ایمی پنم از مجموع سویه‌های جدا شده از بیماران سیستیک فیبروزیس و سوختگی، ۱۸ ایزوله نسبت به ایمی پنم مقاومت کامل، هفت ایزوله مقاومت متوسط و ۷۶ ایزوله حساسیت نشان دادند. ۷(۱۸/۹درصد) سویه جدا شده از سیستیک فیبروزیس و ۱۱(۱۷/۲درصد) سویه مربوط به سوختگی مقاومت کامل به ایمی پنم را نشان دادند. نتایج مطالعه ما نشان داد که ۵۰ (۴۹/۵درصد) از کل سویه‌ها ، هشت (۲۱/۶درصد) از سیستیک فیبروزیس و۴۲(۶۵/۶درصد) از سوختگی‌ها دارای مقاومت چندگانه بودند.

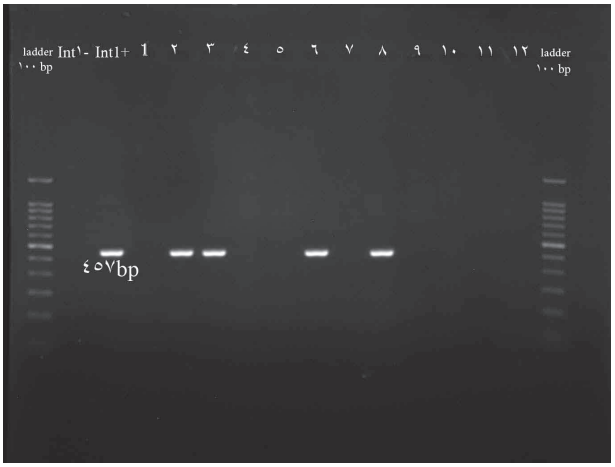
جدول۱: توزیع نمونه‌های بیماران دچار سیستیک فیبروزیس بر حسب مقاومت به آنتی‌بیوتیک

آنتی بیوتیک	حساس	نیمه حساس	مقاوم
آمیکاسین	۳۱(۸۳/۸درصد)	۰	۶(۱۶/۲درصد)
ایمی پنم	۲۹(۷۸/۴درصد)	۱(۲/۷درصد)	۷(۱۸/۹درصد)
سفتی زوکسیم	۳(۸/۱درصد)	۰	۳۴(۹۱/۹درصد)
توبرامایسین	۲۶(۷۰/۳درصد)	۰	۱۱(۲۹/۷درصد)
سیپروفلوکساسین	۲۲(۵۹/۵درصد)	۳(۸/۱درصد)	۱۲(۳۲/۴درصد)
پیپراسیلین	۳۱(۸۳/۸درصد)	۰	۶(۱۶/۲درصد)
کلیستین	۳۶(۹۷/۳درصد)	۰	۱(۲/۷درصد)
کاربنی سیلین	۱۷(۴۶درصد)	۶(۱۶/۲درصد)	۱۴(۳۷/۸درصد)
جنتامایسین	۲۶(۷۰/۳درصد)	۰	۱۱(۲۹/۷درصد)
سفتازیدیم	۱۶(۴۳/۳درصد)	۷(۱۸/۹درصد)	۱۴(۳۷/۸درصد)
سفتریاکسون	۸(۲۱/۶درصد)	۱۴(۳۷/۸درصد)	۱۵(۴۰/۵درصد)
سفپیم	۲۴(۶۴/۹درصد)	۳(۸/۱درصد)	۱۰(۲۷درصد)

جدول۲ : توزیع نمونه‌های بیماران دچار سوختگی بر حسب مقاومت به آنتی‌بیوتیک

آنتی بیوتیک	حساس	نیمه حساس	مقاوم
آمیکاسین	۲۸(۴۴درصد)	۹(۱۴درصد)	۲۷(۴۲درصد)
ایمی پنم	۴۷(۳۷/۴درصد)	۶(۹/۴درصد)	۱۱(۱۷/۲درصد)
سفتی زوکسیم	۰	۰	۶۴(۱۰۰درصد)
توبرامایسین	۲۸(۴۳/۸درصد)	۵(۷/۸درصد)	۳۱(۴۸/۴درصد)
سیپروفلوکساسین	۱۹(۲۹/۷درصد)	۰	۴۵(۷۰/۳درصد)
پیپراسیلین	۱۶(۲۵درصد)	۰	(۷۵درصد)
کلیستین	۶۲(۹۶/۹درصد)	۰	۲(۳/۱درصد)
کاربنی سیلین	۱۱(۱۷/۲درصد)	۵(۷/۸درصد)	۴۸(۷۵درصد)
جنتامایسین	۴۸(۷۵درصد)	۲(۳/۱درصد)	۱۶(۲۱/۹درصد)
سفتازیدیم	۱۳(۲۰/۳درصد)	۴(۶/۳درصد)	۴۷(۷۳/۴درصد)
سفتریاکسون	۱(۱/۶درصد)	۱۰(۱۵/۶درصد)	۵۳(۸۲/۸درصد)
سفپیم	۱۶(۲۵درصد)	۴(۶/۲درصد)	۴۴(۶۸/۸درصد)

نتایج PCR نشان داد که از۱۰۱ نمونه ۵۹,۴درصد (۶۰نمونه) حاوی ژن اینتگرون کلاس یک هستند که از این ۱۰۱ نمونه، ۳۷ نمونهی سیستیک فیبروزیس ۳۲,۴درصد (۱۲نمونه) حاوی ژن اینتگرون کلاس یک و از ۶۴ نمونه سوختگی، ۷۵ درصد (۴۸ نمونه) حاوی ژن اینتگرون کلاس یک است. اینتگرون کلاس یک به طور معناداری در سویه‌های مقاوم به امیکاسین، توبرمایسین، سیپروفلوکساسین و پیپراسیلین حضور داشت(p <0.05) .



شکل ۱. نتایج حاصل از الکتروفورز حاصل از PCR ژن Int1 سودوموناس آئروژینوزا (bp457) به همراه کنترل مثبت(Int1+) و کنترل منفی (Int1-)

بحث:

بر اساس نتایج به دست آمده، در مجموع نمونه‌ها بیشترین حساسیت به آنتی‌بوتیک‌های کلیستین ۹۷/۳درصد، امیکاسین۸۳/۸درصد و پیپراسیلین ۸۳/۸درصد به دست آمد که با سایر مطالعه‌ها همخوانی نسبی دارد(۱۴و۱۳). با این حال وجود سویه‌های مقاوم به کلیستین، امیکاسین و پیپراسیلین زنگ خطری محسوب می‌شود چرا که به عنوان مهم‌ترین داروهای استفاده شده در عفونت‌های

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-06]

مقاوم به دارو سودوموناس آئروژینوزا هستند. با این حال وجود سویه‌های مقاوم به کلیسیتین زنگ خطری محسوب می‌شود چرا که به عنوان یکی از مهم‌ترین داروهای استفاده شده در عفونت‌های مقاوم به دارو است. ایزوله‌ها به ترتیب به سفتی زوکسیم۱۰۰درصد و سفتریاکسون ۸۲/۸درصد بیشترین مقاومت را نشان دادند. این یافته با این واقعیت که سفالوسپورین‌ها به جز سفتازیدیم و نسل چهار سفالوسپورین‌ها(مانند سفی پیم) آثار ضعیفی علیه سودوموناى آئروژینوزا دارند، مرتبط است. در مطالعه ما درصد بالایی (۷۳/۴درصد) از سویه‌ها به سفتازیدیم نیز مقاوم بودند. همچنین مطالعه اخیر نشان داد که درصد بالایی از سویه‌های جدا شده از بیماران سوختگی (۶۸/۸درصد) و درصد کمتری از بیماران سیستیک فیبروزیس(۲۷درصد) به سفی پیم مقاوم بودند که نشان می‌دهد سفالوسپورین‌ها در درمان تجربی عفونت‌های سودوموناسی سوختگی در بیماران ایرانی به تنهایی قابل استفاده نیست و فقط سفیپیم در۶۵درصد موارد در درمان عفونت‌های سودوموناسی غیر از سوختگی موفقیت‌آمیز خواهد بود. ارزش درمانی سفالوسپورین‌ها در درمان عفونت‌های سوختگی تنها با آزمایش آنتی‌بیوگرام قابل تعیین است.

ایمی‌پنم به عنوان یکی از داروهای رده آخر در درمان عفونت‌های سودوموناس مطرح است و وضعیت مقاومت به آن از اهمیت بالایی برخوردار است. مطالعه ما نشان داد که از مجموع سویه‌های جدا شده از بیماران سیستیک فیبروزیس و سوختگی، ۱۸درصد سویه ها نسبت به ایمی پنم مقاومت کامل و۱۷درصد آن‌ها مقاومت بینابینی را نشان دادند. این میزان با آمار گزارش شده در مطالعه‌های مختلف ایران همخوانی نسبی دارد(۱۳و۱۵). با توجه به درصد نسبتا بالای مقاومت به ایمی‌پنم، سفتازیدیم و ظهور مقاومت به کلیسیتین در سویه‌های سودوموناس، باید در استفاده از این داروها بیشتراحتیاط کرد چرا که این داروها به خصوص ایمی پنم و کلیسیتین به عنوان داروهای رده آخر در درمان عفونت‌های مقاوم سودوموناس استفاده می‌شود. در ارتباط با وضعیت مقاومت دارویی سودوموناس آئروژینوزا، اگرچه اختلاف معناداری از لحاظ الگوی مقاومت یافت نشد، ولی به طور کلی سویه‌های جدا شده از بیماران سوختگی نسبت به سویه‌های جدا شده از بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس مقاومتربودند که این یافته با سایر مطالعه‌ها هماهنگی دارد(۱۶). این اختلاف ممکن است مربوط به بستری طولانی مدت بیماران سوختگی در مراکز درمانی و امکان کلونیزه شدن با سویه‌های مقاوم‌تر باشد.

با توجه به محدودیت‌های آنتی‌بیوتیکی علیه سودوموناس آئروژینوزا، سویه‌های مقاوم به چند دارو معضل اساسی در درمان عفونت‌های سودو موناس است. بر اساس آمار منتشر شده، شیوع این سویه‌ها بر حسب زمان و محل مطالعه متفاوت بوده و از ۱۲درصد تا ۷۰درصد برحسب منطقه، زمان و نوع عفونت در نوسان است(۱۷و۱۵). در مطالعه حاضر، ۴۹/۵درصد از ایزوله‌ها مقاوم به چند دارو (MDR) بودند که نشان‌دهنده شیوع بالا و نگران‌کننده این سویه‌ها در بین ایزوله‌های مطالعه شده است. سودوموناس آئروژینوزای مقاوم به چند دارو به دلیل استفاده فراوان از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف در بیماران دیده می‌شود. در آمریکا در دوره ۱۰ ساله میزان سودوموناس با مقاومت چندگانه از چهار درصد در سال ۱۹۹۳ تا ۱۴ درصد در سال ۲۰۰۲ افزایش نشان می‌دهد)۱۸(. متاسفانه روند مشابه در مورد ایران نیز قابل مشاهده است(۲۰و۱۹).

مطالعه‌ها نشان می‌دهد که سودوموناس آئروژینوزای مقاوم به همه دارو متاسفانه در ایران در حال افزایش است. یافته‌های این مطالعه نشان داد که یک درصد سویه‌ها به تمام آنتی‌بیوتیک‌های استفاده شده مقاوم بودند. بر اساس بررسی انجام شده توسط کهن طب و همکاران در سال ۲۰۰۷ در شهر شیراز)۱۹(و نیکوکار و همکاران در سال ۲۰۱۳ در گیلان)۲۰(، مشخص شد که ۷/۲۶ درصد و ۷/۱۹ درصد از سودوموناس آئروژینوزا جدا شده، به تمام آنتی بیوتیک‌های ضد سودوموناسی مقاوم بودند. در این مطالعه تعداد سویه‌هایی که به تمام آنتی‌بیوتیک‌های استفاده شده مقاوم بودند بیش از سایر مطالعه‌هاست که این امر می‌تواند به این دلیل باشد که ۳۶/۶درصد درصد سویه‌های مطالعه ما ازبیماران سیستیک فیبروزیس جدا شده بودند.

ما ارتباط معناداری بین مقاومت به داروهای بتالاکتام و حضور اینتگرون کلاس I پیدا کردیم. به عبارت دیگر وجود اینتگرون کلاس I با میزان مقاومت بالاتر نسبت به داروهای بتالاکتام همراه بود.

حضور ژن‌های اینتگرون یکی از انواع مکانیسم‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌ها و به خصوص سودوموناس آئروژینوزا مطرح است. همچنین می‌توان جهش در ژن کدکننده پروتئین غشای خارجی، فعالیت پمپ‌های افلاکس و جهش در ژن‌های کدکننده آنزیم‌های خاص که سبب تغییر در مکان هدف آنتی‌بیوتیک می‌شوند را نام برد. از این رو باید همه موارد را در ارتباط با بحث مقاومت آنتی‌بیوتیکی در نظر گرفت. این یافته‌ها با سایر مطالعه‌های محدود در ایران و سایر کشورها همخوانی دارد. مثلا در مطالعه نیکوکار و همکاران در ایران نیز ارتباط معناداری بین حضور اینتگرون کلاس I و مقاومت به داروهای بتالاکتام از جمله سفتازیدیم و پیپراسیلین نشان داده شد)۲۰(. یا در مطالعه‌ای که توسط Chen و همکاران در چین سال ۲۰۰۹ انجام شد با بررسی ۷۱ ایزوله سودوموناس آئروژینوزا در این زمینه مشخص شد ارتباط معناداری بین حضور اینتگرون در ایزوله‌های بررسی شده و مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های سفتازیدیم و سفیپیم وجود دارد(۲۱). براساس مطالعه‌های انجام شده در این خصوص، مشخص شده است بخش عمده‌ای از ژن‌های بتالاکتاماز شامل ژن‌های بتالاکتامازهای تیپ OXA و متالوبتالاکتامازها و برخی از بتالاکتازهای وسیع‌الطیف (ESBLS) با قرارگیری روی کاست‌های ژنی توسط اینتگرون کلاس I انتقال می‌یابند که درنهایت، مقدمات مقاومت دارویی نسبت به طیف وسیعی ازداروها را فراهم می‌سازند(۲۲). همچنین در مطالعه حاضر مشخص شد حضور اینتگرون کلاس I سبب القای مقاومت به اکثر آنتی‌بیوتیک‌های خانواده آمینوگلیکوزیدها و کینولون‌هاست. در مطالعه Chen و همکاران در سال۲۰۰۹ و در مطالعه Gu و همکاران در سال ۲۰۰۷ نشان داده شد که ارتباط معناداری بین حضور اینتگرون کلاس I و مقاومت ایزوله‌های سودوموناس آئروژینوزا به داروهای خانواده آمینوگلیکوزید وجود دارد(۲۲). ارتباط بین‌حضور اینتگرون کلاس I ومقاومت به داروهای خانواده آمینوگلیکوزیدها خیلی دور از انتظارنیست؛ چراکه براساس مطالعه‌های انجام شده در این زمینه، مشخص شده است که بخش عمده‌ای از ژن‌های مقاومت به آمینوگلیکوزیدها از جمله (ژن‌های acc و (aad روی اینتگرون کلاس I انتقال می‌یابند(۲۳). ارتباط معناداری بین حضوراینتگرون کلاس I و مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های خانواده کینولون نیز با یافته‌های سایر تحقیق‌های انجام شده در این زمینه همخوانی داشت، به طوری که در مطالعه Chen و همکاران در سال۲۰۰۹،XU و همکاران در سال۲۰۰۷ نیزهمین نتیجه گزارش شد(۲۴و۲۱). در مطالعه علیخانی و همکاران در سال ۲۰۱۷ در بررسی وجود اینتگرون کلاس I و مقاومت آنتی بیوتیکی، بیشترین مقاومت نسبت به کوتریموکسازول (۶۱/۳درصد) ، کمترین مقامت در مروپنم (۹/۳درصد) و پیپراسیلین/تازوباکتام (۱۲درصد) گزارش شد که در مقایسه با مطاله ما میزان مقاومت بیشتری نسبت به پیپراسیلین مشاهده شد(۲۵). در بررسی انجام شده توسط ابراهیمی‌پور در سال ۲۰۱۸، ۳۰درصد از نمونه‌ها دارای اینتگرون کلاس I بودند که بیشترین مقاومت آنتی‌بیوتیکی در نمونه‌های دارای اینترون و فاقد آن مربوط به آنتی‌بیوتیک‌های سفالکسین و سفازولین بود که مقاومت ۱۰۰درصد در آن‌ها مشاهده شد. آمیکاسین و سیپروفلوکساسین دارای میزان پایینی از مقاومت (۱۳/۳درصد) بودند که نسبت به مطالعه حاضر انحام شده میزان مقاومت بالاتری نسبت به آمیکاسین مشاهده شد(۲۶). در تحقیق انجام شده توسط Roldán و همکاران در سال ۲۰۱۸، مقاومت آنتی‌بیوتیکی پایینی مشاهده شد: سفتازیدیم (۸درصد)، سفیپیم وآزترونام (۷درصد)، جنتامایسین (۳درصد)، سیپروفلوکساسین و ایمی‌پنم (۱درصد)(۲۷) و همان‌طور که مشاهده می‌شود مقاومت آنتی‌بیوتیکی در مطالعه حاضر و سایر مطالعه‌های انجام شده در ایران بالاتر از گزارش سایر کشورهاست که می‌تواند حاکی از استفاده بی‌رویه از آنتی‌بیوتیک تراپی در ایران باشد. همچنین در آزمایش فقری و همکاران روی ۷۲ نمونه بیمارستانی در سال ۲۰۱۸، بیشترین مقاومت نسبت به سفتازیدیم (۷۶/۴درصد) و موثرترین آنتی بیوتیک کلیسین (۱۰۰درصد) به دست آمد و فراوانی اینتگرون کلاس یک و دو در نمونه‌ها به ترتیب ۵۵/۵درصد و ۲۹/۱درصد بود و نشان داد که بین اینتگرون‌های کلاس یک و دو با سویه‌های MDR سودوموناس آئروژینوزا ارتباط وجود دارد که

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-06]

آنتی‌بیوتیک موثر طبق گزارش ما کلیسین مطرح شد(۲۸). مقاومت به کینولون‌ها اغلب به واسطه جهش‌های نقطه‌ای در ژن‌های کروموزومی اتفاق می‌افتد و در سال‌های اخیر نیز مقاومت نسبت به این داروها به واسطه ژن‌های پلاسمیدی qnr از سراسر جهان شناسایی شده است) ۲۹ (اما در سال‌های اخیر گزارش‌هایی مبنی بر نقش اینتگرون‌ها و پلاسمیدهای وابسته در انتقال مقاومت وجود دارد اما مکانیسم دقیق آن مشخص نیست و نیاز به انجام مطالعه‌های بیشتری است.

در مجموع مطالعه اخیر نشان داد که میزان مقاومت سودوموناس آئروژینوزا نسبت به اغلب آنتی بیوتیک‌ها به خصوص آنتی‌بیوتیک‌های موثر به عنوان انتخاب آخر همانند کلیسیتین، امیکاسین و ایمیپنم به صورت نگران کننده‌ای در حال افزایش است(۳۱و۳۰). همچنین نشان داده شد که تجویز سفالوسپورین‌ها علیه سودوموناس آئروژینوزا به خصوص سویه‌های جدا شده از سوختگی، باید بر اساس نتایج آنتی بیوگرام باشد. مطالعه ما نشان داد که سویه‌های جدا شده از سوختگی در مقایسه با سیستیک فیبروزیس مقاوم‌ترند. همچنین ما ارتباط معناداری بین مقاومت به داروهای بتالاکتام، امینوگلیکوزید و کینولون‌ها و اینتگراز کلاسI یافتیم. با توجه به موارد مطرح شده، دقت در تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها به خصوص آنتی‌بیوتیک‌های رده آخر و ارزیابی پیوسته وضعیت مقاومت دارویی سویه‌های میکروبی به خصوص سودوموناس آئروژینوزا را پیشنهاد می‌کنیم. میزان شیوع اینتگرون کلاس یک در مطالعه‌های مختلف در جهان بسیار متنوع است(۳۲). در ایران بر اساس سال مطالعه، نوع نمونه ومحل انجام نمونه‌گیری از ۳۸درصد تا ۷۰درصد گزارش شده است. در مطالعه ما، در مجموع ۵۹/۴درصد از ایزوله‌ها دارای اینتگرون کلاس I بودند. در سویه‌های بررسی شده، در هیچ کدام اینتگرون کلاس دو یافت نشد که این یافته با اکثر مطالعه‌ها همخوانی دارد.

نتیجه‌گیری:

بر اساس نتایج میزان مقاومت سودوموناس آئروژینوزا نسبت به اغلب آنتی‌بیوتیک‌ها به خصوص آنتی‌بیوتیک‌های موثر به عنوان انتخاب آخر همانند کلیسیتین، امیکاسین و ایمی‌پنم، به صورت نگران‌کننده‌ای در حال افزایش است(۳۳). در مطالعه حاضر از بین آنتی بیوتیک‌های مطالعه شده، کلیسیتین بهترین تاثیر را از خود نشان داد زیرا دارای بیشترین حساسیت بود. از آنجا که بسیاری از اینتگرون‌ها دارای بیش از یک کاست ژنی مقاومتی هستند و اغلب توسط عناصر ژنتیکی متحرک حمل و جا به جا می‌شوند، منجر به انتشار گسترده عوامل مقاومت از یک سویه به سویه دیگر می‌شوند. بنابراین شناسایی این نوع از ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی برای اجرای برنامه‌های کنترل عفونت و ممانعت از انتشار سویه‌های مقاوم از اهمیت بالینی برخوردار است. با توجه به این نتایج، بهتر است پیش از درمان، آزمایش آنتی بیوگرام انجام شود و با استفاده صحیح از دارو، باکتری‌ها را در معرض چندین آنتی‌بیوتیک قرار ندهیم تا پیدایش سویه‌های مقاوم در امر درمان مشکل ایجاد نکند. از مهم‌ترین یافته‌های این تحقیق این است که سویه‌های جدا شده از سوختگی در مقایسه با سیستیک فیبروزیس از مقاومت بالاتری برخوردار است و کلیسیتین همچنان به عنوان آخرین داروی انتخابی برای سویه‌های سودوموناس جدا شده از سوختگی و سیستیک فیبروزیس باقی مانده است. همچنین ما ارتباط معناداری بین مقاومت به داروهای بتالاکتام، امینوگلیکوزید و کینولون‌ها و اینتگراز کلاسI یافتیم.

منابع:

1. Shaan L. Gellatly1, Manjeet Bains1, Elena B.M. Breidenstein1,et al. Novel roles for two-component regulatory systems in cytotoxicity and virulence-related properties in Pseudomonas aeruginosa. AIMS Microbiology, 2018 March; 4(1): 173–191.

2. Agodi A, Barchitta M, Cipresso R, Giaquinta L, Romeo MA, Denaro C. Pseudomonas aeruginosa carriage, colonization, and infection in ICU patients. Intensive Care Med 2007 Jul; 33(7):1155-61.

3. Eun Sook Kim, Hee-Won Bae and You-Hee Cho. A Pilin Region Affecting Host Range of the Pseudomonas aeruginosa RNA Phage, PP7. Front. Microbiol 16 2018 Feb; org/10.3389/fmicb.2018.00247.

4. SylvieChevalier, EmelineBouffartigues, AlexisBazire, et al. Extracytoplasmic function sigma factors in Pseudomonas aeruginosa. Biochimica et Biophysica Acta 2018 May; 10.1016/j.bbagrm.2018.04.008.

5. L.ChristophersenB.CaoC.LercheK.ThomsenN.HøibyC.Moser. P037 In vivo confirmation of Pseudomonas aeruginosa biofilms as independent pharmacological compartments - implication for antibiotic treatment. Journal of Cystic Fibrosis 2018 June; 17(3): S69.

6. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug- resistant Pseudomonas aeruginosa: Risk factors and clinical impact. Antimicrob Agents Chemother 2006 Jan; 50(1): 43-8.

7. Hancock RE, Speert DP. Antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa: Mechanisms and impact on treatment. Drug Resist Updat 2000 Aug; 3(4):247-255.

8. Camila M.Wilhelm, Luciana de S.Nunes, Andreza F.Martins. In vitro antimicrobial activity of imipenem plus amikacin or polymyxin B against carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa isolates. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2018 Oct; 92(2): 152-154.

9. Y.B.Rao, Z.X.Ren, J.J.Zhong, et al. Risk factors for imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa in neonatal intensive care units in south China. Journal of Hospital Infection 2018 March; 98(3): 305-308.

10. James A.Karlowsky, Sibylle H.Lob,KatherineYoung. Activity of imipenem/relebactam against Pseudomonas aeruginosa with antimicrobial-resistant phenotypes from seven global regions: SMART 2015–2016. Journal of Global Antimicrobial Resistance 2018 Dec; 15: 140-147.

11. Peymani A, Naser pour farivar T, Rahimi H, et al. Frequency of Class I Integrons in Pseudomonas aeruginosa isolates with multiple drug resistance patterns in selected hospitals in Qazvin and Tehran. Journal of Qom University of Medical Sciences. 2014 July; 8(3): 61-69

12. Patel, J. B., et al. "Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-Fifth Informational Supplement; M100-S25." Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2015).

13. Hall RM, Collis CM. Mobile gene cassettes and integrons: Capture

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-06]

and spread of genes by site-specific recombination. Mol Microbiol 1995 Feb; 15(4):593-600.

14. Rowe-Magnus DA, Mazel D. Role of integrons in antibiotic resistance gene capture. Int J Med Microbiol 2002 Jul; 292(2):115-25.

15. Severino P, Magalhâes VD. Integrons as tools for epidemiological studies. Clin Microbiol Infect 2004 Feb; 10(2): 156-62.

16. Hall GS. Nonfermenting and miscellaneous Gram negative bacilli. In: Mahon CR, Lehman DC, Manuselis G: Textbook of diagnostic microbiology. 3rd ed. Ohio: Saunders–Elsevier; 2007. p. 564-84.

17. B.Dietl, I.Sánchez, P.Arcenillas et al. Ceftolozane/tazobactam in the treatment of osteomyelitis and skin and soft-tissue infections due to extensively drug-resistant Pseudomonas aeruginosa: clinical and microbiological outcomes. International Journal of Antimicrobial Agents. 2018 March; 51(3): 498-502.

18. Reyes A, Bello H, Domínguez M, Mella S, Zemelman R, González G. Prevalence and types of class 1 integrons in aminoglycoside-resistant enterobacteriaceae from several Chilean hospitals. J Antimicrob Chemother 2003 Feb; 51(2):317-21.

19. Kohanteb J, Dayaghi M, Motazedian M, Ghayumi MA. Comparison of biotyping and antibiotyping of Pseudomonas aeruginosa isolated from patients with burn wound infection and nosocomial pneumonia in Shiraz, Iran. Pak J Biol Sci 2007; 10(11): 1817-22.

20. Nikokar I, Tishayar A, Flakiyan Z, Alijani K, Rehana-Banisaeed S, Hossinpour M, et al. Antibiotic resistance and frequency of class 1 integrons among Pseudomonas aeruginosa, isolated from burn patients in Guilan, Iran. Iran J Microbiol 2013 Mar; 5(1):36-41.

21. Chen J, Su Z, Liu Y, Wang S, Dai X, Li Y, et al. Identification and characterization of class I integrons among Pseudomonas aeruginosa isolates from patients in Zhenjiang, China. Int J Infect Dis 2009 Nov; 13(6):717-21.

22. Gu B, Tong M, Zhao W, Liu G, Ning M, Pan S, Zhao W. Prevalence and characterization of class I integrons among Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii isolates from patients in Nanjing, China. J Clin Microbiol 2007 Jan; 45(1):241-3.

23. Poonsuk K, Tribuddharat C, Chuanchuen R. Class 1 integrons in Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii isolated from clinical samples. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2012 Mar; 43(2):376-84.

24. Xu Z, Li L, Shirtliff ME, Alam MJ, Yamasaki S, Shi L. Occurrence and characteristics of class 1 and 2 integrons in Pseudomonas aeruginosa isolates from patients in southern China. J Clin Microbiol 2009 Jan; 47(1):230-4.

25. Alikhani M, Parsavash S , Arabestani M. Prevalence of Antibiotic Resistance and Class 1 Integrons in Clinical and Environmental Isolates of Pseudomonas aeruginosa. Avicenna J Clin Microb Infec 2017; Nov 4(4): e12086.

26. Ebrahimpour M, Nikokar I, Ghasemi Y. Antibiotic resistance and frequency of class 1 integrons among Pseudomonas aeruginosa isolates obtained from wastewaters of a burn center in Northern Iran. Ann Ig 2018; 30: 112-119.

27. Ruiz-Roldán L , Bellés A, Bueno J, Pseudomonas aeruginosa Isolates from Spanish Children: Occurrence in Faecal Samples, Antimicrobial Resistance, Virulence, and Molecular Typing.

28. Faghri J, Nouri S, Jalalifar S. Investigation of antimicrobial susceptibility, class I and II integrons among Pseudomonas aeruginosa isolates from hospitalized patients in Isfahan, Iran. BMC Research Notes. (2018) 11:806.

29. Kinh Van Nguyen, Trung Vu Nguyen, Hang Thi Thuy Nguyen. Mutations in the gyrA, parC, and mexR genes provide functional insights into the fluoroquinolone-resistant Pseudomonas aeruginosa isolated in Vietnam. infect Drug Resist 2018 Feb; 11: 275–282.

30. AtsushiKainuma, KyokoMomiyama ,TakeshiKimura. An outbreak of fluoroquinolone-resistant Pseudomonas aeruginosa ST357 harboring the exoU gene. Journal of Infection and Chemotherapy 2018; Aug 24(8): 615-622.

31. Ohara M, Kouda S, Ondera M, Fujiue Y, Sasaki M, Kohara T. Molecular characterization of imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa in Hiroshima, Japan. Microbiol Immunol. 2007;51:271–277.

32. Yatsuyanagi J, Saito S, Harata S, Suzuki N, Ito Y, Amano K, et al. Class 1 integron containing metallo-b-lactamase gene blaVIM-2 in Pseudomonas aeruginosa clinical strains isolated in Japan. Antimicrob Agents Chemother 2004 Feb; 48(2):626-8.

33. Poirel L, Gerome P, De Champs C, Stephanazzi J, Naas T, Nordmann P. Integron-located oxa-32 gene cassette encoding extended-spectrum variant of OXA-2 b-lactamase from Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother 2002 Feb; 46(2):566-9.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-06]