



Mashhad University of
Medical Sciences



Navid No

Journal homepage: <https://nnj.mums.ac.ir/>



کمیته تحقیقات دانشجویی
معاونت پژوهشی و فناوری
دانشگاه علوم پزشکی قزوین

Review Article

A Review Investigating the genes involved in *Klebsiella pneumoniae* drug resistance

Zahra Nikbakht¹ , Mahdi Rezaverdinejad² , Somayeh Pourmohammad
Gasemabad Sofla³ Javid Taghinejad^{2*} Samin Sedighi⁴

1. Ph.D. Student, Department of Microbiology, Faculty of Modern science, Medical sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2. MSc, Department of Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran

3. MSc, Department of Microbiology, Faculty of Science, Babolsar University, Mazandaran, Iran

4. Ph.D. Student, Department of Microbiology, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

Corresponding author: jataghinejad@gmail.com

Received: 28 August 2025; Revised: 9 October 1404; Accepted: 9 November 1404

Abstract

Background and Aims: *Klebsiella pneumoniae* is a gram-negative bacterium and a member of the Enterobacteriaceae family. It causes nosocomial infections in hospitalized patients. The aim of this review is to investigate the mechanism and classification of genes involved in the development of resistance in *Klebsiella pneumoniae*.

Materials and Methods: This descriptive study reviewed international scientific sources such as Scopus, Pub Med, Research Gate, and Google Scholar search engine. Important keywords such as *Klebsiella pneumoniae*, antibiotic resistance, genes coding for beta-lactamase, aminoglycoside, fluoroquinolone, polymyxin, fosfomycin, and tigecycline enzymes were used in this study.

Results: A total of 42 articles were included in the study by reviewing 70 articles between 2005 and 2023. Articles that did not have the possibility of open access and were also presented as abstracts in congresses were excluded from the review.

Conclusion: Opportunistic microorganisms such as *Klebsiella pneumoniae* are exposed to different types of antibiotics in hospital and clinic settings due to using broad-spectrum antibiotics, causing the development of resistance genes. The level of resistance in patients is increasing due to a lack of observing therapeutic profiles.

Keywords

Klebsiella pneumoniae, Molecular mechanism of resistance, resistance-causing enzymes

Cite this article as: Nikbakht Z, Rezaverdinejad M. Pourmohammad S, Taghinejad J, Sedighi S, A Review Investigating the genes involved in *Klebsiella pneumoniae* drug resistance. Navid No, 2025; 28(95): 52-64. <https://doi.org/10.22038/nnj.2025.90818.1511>.

E-ISSN: 2645-5927 / P-ISSN: 2645-5919

Copyright: © 2025 by the author.

Open Access: This is an open access article under the CC BY license

(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Publisher's Note: Mashhad University of Medical Sciences remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.





Navid No

Journal homepage: <https://nnj.mums.ac.ir/>



مقاله مروری

مروری بر ژن های دخیل در مقاومت دارویی کلبسیلا پنومونیه

زهرا نیکبخت¹ , مهدی رضاعودی نژاد² , سمیه پورمحمد قاسم آباد سفلی³ , جاوید تقی نژاد^{2*} ,
ثمین صدیقی⁴ 

1. دانشجوی دکتری، گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم نوین، واحد علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
 2. کارشناسی ارشد، گروه میکروبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران
 3. کارشناسی ارشد گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم، دانشگاه بابل، مازندران، ایران
 4. دانشجوی دکتری، گروه میکروب شناسی پزشکی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
- پست الکترونیک نویسنده مسئول: jataghinejad@gmail.com
تاریخ دریافت: 1404/6/6، تاریخ بازنگری: 1404/7/17، تاریخ پذیرش: 1404/8/18

چکیده

مقدمه و هدف: کلبسیلا پنومونیه باکتری گرم منفی و عضو خانواده انتروباکتریاسه بوده و موجب عفونت های بیمارستانی در بیماران بستری می شود. هدف از مطالعه مروری حاضر بررسی مکانیسم و دسته بندی ژن های دخیل در ایجاد مقاومت در کلبسیلا پنومونیه می باشد.

مواد و روش ها: این مطالعه از نوع توصیفی بوده که با بررسی منابع علمی معتبر بین المللی از جمله Pub Med، Research Gate و همچنین موتور جستجوگر Google Scholar استفاده گردید. در این بررسی از کلیدواژگان مهمی از جمله کلبسیلا پنومونیه، مقاومت آنتی بیوتیکی، ژن های کد کننده آنزیم های بتا-لاکتامازی، آمینوگلیکوزیدی، فلوروکینولون ها، پلی میکسین، فسفومایسین و تیجی سایکلین استفاده شد.

یافته ها: با بررسی 70 مقاله بین سال های 2005 الی 2023، تعداد 42 مقاله متناسب با موضوع بررسی وارد چرخه مطالعه شدند. مقالاتی که امکان دسترسی آزاد (Open Access) را نداشتند و همچنین بصورت چکیده در کنگره های ارائه شده بودند از چرخه بررسی مقالات حذف شدند.

نتیجه گیری: در محیط های بیمارستانی و درمانگاهی به دلیل مصرف آنتی بیوتیک های وسیع الطیف، میکروارگانیسم های فرصت طلب مولد عفونت از جمله کلبسیلا پنومونیه همواره در مواجهه انواع آنتی بیوتیک ها قرار دارند که این مسئله باعث ایجاد ژن های مقاومت در این باکتری می شوند و در جامعه به دلیل رعایت نکردن پروفایل های درمانی، میزان مقاومت در بیماران رو به افزایش می باشد.

کلمات کلیدی

کلبسیلا پنومونیه، مکانیسم مولکولی مقاومت، آنزیم های ایجاد کننده مقاومت

مقدمه

کلبسیلا پنومونیه یک باکتری گرم منفی به خانواده انتروباکتریاسه تعلق دارد(1). این باکتری قادر به تخمیر لاکتوز بوده و یک باکتری فرصت طلب عفونت های بیمارستانی می باشد. عفونت های بیمارستانی می توانند مجاری تنفسی، مجاری ادراری و زخم ها یا بافت های نرم را تحت تأثیر قرار دهند(2و3). کلبسیلا پنومونیه در محیط های مختلف از جمله خاک، آب، بطور فلور در گیاهان، حشرات، پرندگان و حیوانات زندگی می کند(4).

کلبسیلا پنومونیه از طریق انتقال افقی ژن یا پلاسمید، عفونت ها را ایجاد می کند. این باکتری می تواند ژن های مقاومت به آنتی بیوتیک را از یک مکان به مکان دیگر منتقل کند(5). انتقال افقی ژن ها و پلاسمیدها توسط ویزیکول های غشایی خارجی (Outer membrane vesicles) نیز نقش مهمی در انتقال ژن های مقاومت به آنتی بیوتیک دارد (6).

آنتی بیوتیک هایی مثل آمینوگلیکوزیدها و سفالوسپورین ها در درمان عفونت های ناشی از کلبسیلا پنومونیه رایج هستند، انتخاب یک عامل ضد میکروبی مناسب بر اساس سلامت بیمار، تاریخچه پزشکی و شدت بیماری مهم است (7). برای عفونت های دستگاه ادراری ناشی از گونه های کلبسیلا مقاوم به (MDR drug resistance Multi)، ترکیبی از آمیکاسین و مروپنم پیشنهاد شده است (4). در مطالعه ای انجام شده در تایوان عفونت های کلبسیلا باعث ایجاد فیستول های کبدی در بیماران مبتلا به دیابت شده و از نسل سوم کارباپنم ها برای درمان آنها استفاده شده است (5). گزینه های درمانی برای درمان عفونت های کلبسیلا پنومونیه مقاوم به چند دارو اغلب محدود است، یکی از دلایل اصلی در تولید و انتشار باکتری های بسیار مقاوم برای اختلالات مرتبط با مراقبت های بهداشتی، استفاده فشرده و مداوم از آنتی بیوتیک ها در بستر بیمارستان می باشد (6).

درمان ترکیبی آنتی بیوتیکی می تواند ظهور مقاومت دارویی را به تأخیر بیندازد زیرا استفاده همزمان از آنتی بیوتیک ها، با مکانیسم های عمل متعدد، فعالیت کشنده فارماکودینامیک آنتی بیوتیک ها را افزایش می دهد(7). درمان ترکیبی با کارباپنم ها، تتراسایکلین ها، پلی میکسین ها و فسفومایسین به دلیل افزایش میزان بروز AMR (antimicrobial resistance) carbapenem-resistant پنومونیه و افزایش بروز CRKP (Klebsiella pneumoniae) پیشنهاد شده و اغلب مورد استفاده قرار می گیرد. با استفاده بی رویه از آنتی بیوتیک های بتالاکتام و کارباپنم ها در پزشکی، تشخیص بالینی عفونت کلبسیلا پنومونیه به عنوان یک پاتوژن فرصت طلب به تدریج در حال افزایش می باشد. کلبسیلا پنومونیه در برابر کلاس های اصلی آنتی بیوتیک ها: کارباپنم ها، سفالوسپورین ها، آمینوگلیکوزیدها و فسفومایسین مقاومت نشان می دهد که منجر به شکست درمانی این آنتی بیوتیک ها می شود (8 و 9). توسعه مقاومت آنتی بیوتیکی در کلبسیلا پنومونیه منجر به کاهش اثربخشی درمان های سنتی در برابر پاتوژن شده است. مقاومت ممکن است به دلیل افزایش جریان دارو، غیرفعال شدن دارو یا تغییر اتصال به محل هدف ایجاد شود. بسیاری از سویه های کلبسیلا پنومونیه ESBL (Extended-spectrum beta-lactamases) تولید می کنند یا بیوفیلیم تشکیل می دهند و مقاومت را بیشتر تشدید می کنند. مقاومت آنتی بیوتیکی کلبسیلا پنومونیه عمدتاً به شش روش زیر تولید می شود: 1- غیرفعال سازی آنتی بیوتیک ها، 2- تغییر هدف آنتی بیوتیکی، 3- از دست دادن پورین و جهش، 4- افزایش بیان پمپ خروجی آنتی بیوتیک 5- تشکیل بیوفیلیم و 6- کپسول (10و11). هدف از مطالعه مروری حاضر بررسی مکانیسم مولکولی و دسته بندی ژن های دخیل در مقاومت دارویی کلبسیلا پنومونیه می باشد.

روش کار

مطالعه حاضر از نوع مروری روایی بوده که با استفاده از پایگاه های علمی معتبر Scopus و PabMed و همچنین با استفاده از موتور های جست و جوی Google Scholar و Research Gate جهت جست و جوی مقالات مورد نظر استفاده گردید. کلید واژه های مورد استفاده در این مطالعه شامل؛ کلبسیلا پنومونیه، مقاومت آنتی بیوتیکی، ژن های کد کننده آنزیم های بتا-لاکتامازی، آمینوگلیکوزیدی، فلوروکینولون ها، پلی میکسین، فسفومایسین و تیجی سایکلین می باشند. از سال 2005 تا 2023 به تعداد 70 مقاله پیدا شد که 42 مقاله متناسب با موضوع حاضر بوده و وارد چرخه مطالعه گردید.

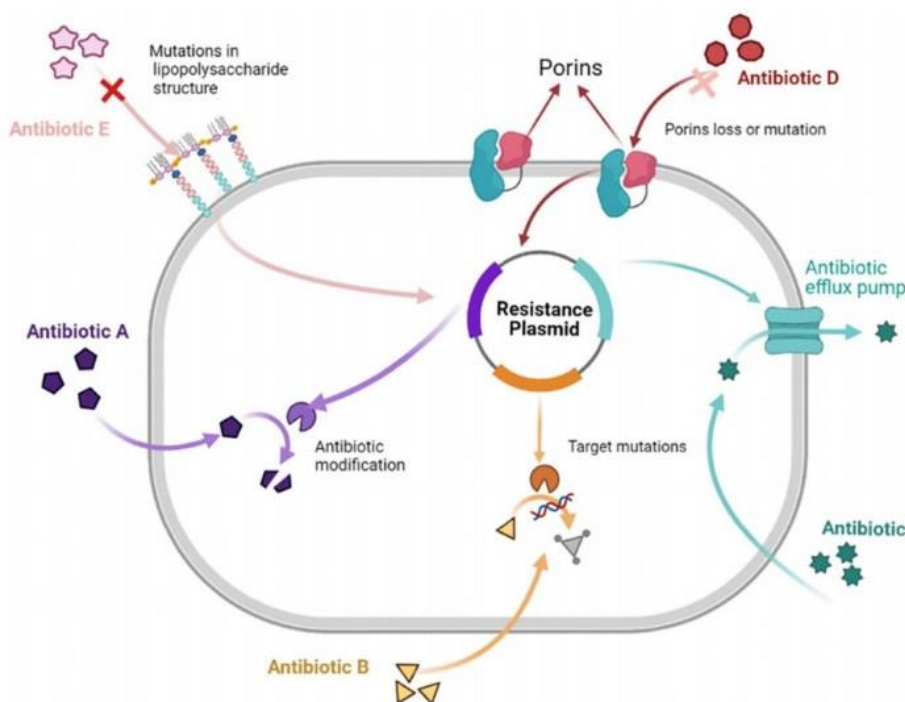
یافته ها

ژن مقاومت بتالاکتام

تغییر دارویی مکانیسم اصلی مقاومت در برابر آنتی بیوتیک ها در کلبسیلا پنومونیه است (12). بتا-لاکتاماز

یک مکانیسم مقاومت مهم است که حلقه بتا-لاکتام را هیدرولیز می کند، بتا-لاکتامازها به بتا-لاکتامازهای وسیع الطیف (ESBLs)، سفالوسپورینازها (AmpC)، و کارباپنمازها تقسیم می شوند (شکل 1) عمدتاً با مهار پروتئین های اتصال دهنده پنی سیلین (PBP) 1-2-3 عمل می کنند (13، 14).

کلبسیلا پنومونیه مقاوم به پنی سیلین برای اولین بار در دهه 1960 شناسایی شد، که منجر به کشف اولین کلاس از ژن های بتا-لاکتاماز (blaSHV-1 و blaTEM-1) گردید (جدول 1). 20 سال بعد، اولین ژن بتا-لاکتاماز وسیع الطیف blaSHV-2 در کلبسیلا پنومونیه جدا شده از بیماران بستری شده در ICU (Intensive care units) آلمان به دست آمد، این ژن طیف گسترده ای از فعالیت های بتا-لاکتاماز (شامل سفالوسپورین ها) را نشان می دهد و به عنوان اولین ژن کشف شده ESBL تعریف می شود. مدت کمی بعد نوع دیگری از ESBL با واسطه پلاسمید، بنام blaTEM-3، در کلبسیلا پنومونیه در فرانسه شناسایی شد (16).



شکل 1: مکانیسم های مختلفی که باعث ایجاد مقاومت آنتی بیوتیکی در کلبسیلا پنومونیه می شوند (4).

از زمان ظهور ESBLs در کلبسیلا پنومونیه در طول دوره 1990-2000، این باکتری به پاتوژن اصلی مقاوم به ESBL در شیوع عفونت های بیمارستانی تبدیل شده است. از سویه های بالینی کلبسیلا پنومونیه جمع آوری شده در تمام بیمارستان های عراق و اسپانیا، 40 درصد سویه ها به ESBL مقاوم هستند (16). سویه های کلبسیلا پنومونیه که حاوی بتا-لاکتامازهای ماژور blaTEM و blaSHV هستند، شیوع بالایی دارد و در

بسیاری از کشورها شایع می باشد (17 و 18). برخی از مطالعات نشان داده اند که مقاومت بتا-لاکتام را می توان توسط ژن ramA فعال کرد و بیان بیش از حد ژن ramA در کلبسیلا پنومونیه نقش مهمی در مقاومت بتا-لاکتام اکتسابی با واسطه آنزیم بتا-لاکتاماز ایفا می کند. آنالیزهای پروتئینی نشان می دهد که این افزایش مقاومت عمدتاً با فعال کردن پمپ جریان مکانیسم مقاومت حاصل می شود (18).

جدول 1: نوع ژن و مکانیسم مقاومت در بتا-لاکتام ها (19).

نوع آنتی بیوتیک	نوع ژن	مکانیسم
مقاومت در برابر β -لاکتام	blaCTX-M	ESBL در کلبسیلا پنومونیه ناشی از شیوع پاتوژنیک سویه ها
	ramA	فعال کردن پمپ افلاکس؛ افزایش مقاومت بتا-لاکتام
	blaOXA، blaGES، blaPER، blaSFO، blaTLA، blaVEB و blaKLUC-5	اکتساب انتقال ژن افقی
	ramA، lpxM	بلوغ لیپید A و خنثی سازی لیپید A
	pmrE، pbpG	ترکیبی از آمینو آرابینوز
	pmrC	ترکیبی از فسفونول آمین
	pagP	ترکیبی از پالمینات

نوع دیگری از آنزیم ESBL شامل ESBLs های نوع blaOXA و ژن های کمیاب blaGES و blaSFO یا blaPER، blaTLA، blaVEB و blaKLUC-5 از طریق انتقال افقی ژن (horizontal gene transfer) به کلبسیلا پنومونیه منتقل می شود. براساس گزارش های سازمان بهداشت جهانی (WHO)، کلبسیلا پنومونیه با ESBL در بسیاری از نقاط جهان با بروز 50 درصدی شایع می باشد (19).

ژن های مقاومت آمینوگلیکوزیدی

آمینوگلیکوزیدها که توسط اکتینومایست های موجود در خاک تولید می شوند با متوقف کردن سنتز پروتئین ها در باکتری ها خاصیت آنتی بیوتیکی دارند از دیرباز به عنوان ماده آنتی باکتریال اولیه برای درمان عفونت های حاصل از

باسیل های هواری گرم منفی، انواع عفونت هایی که در بخش مراقبت های ویژه (ICU) ایجاد می شوند، بیماران کلیوی تحت دیالیز، سپسیس نوزادان، اندوکاردیت، سیستمیک فیبروزیس و استئومیلیت استفاده می شوند اما امروزه به دلیل ظهور مقاومت بر علیه آمینوگلیکوزیدها در عوامل ایجاد کننده این عفونت ها، استفاده از این آنتی بیوتیک با محدودیت مواجه شده است (20-21).

از سال 1940 تا 1980، آمینوگلیکوزیدها به وفور در شیمی درمانی ضد باکتریایی استفاده می شدند، تا اینکه سفالوسپورین های نسل سوم (third-generation cephalosporins)، کارباپنم ها (carbapenems) و فلوروکینولون ها (fluoroquinolones) جایگزین آنها شدند (22). کلبسیلا پنومونیه مکانیسم های اولیه مقاومت

آنتی بیوتیکی از جمله آنزیم های اصلاح کننده دارو با عملکردهای متنوع، مانند آدنیلایسون، استیلایسون و فسفوریلایسون و همچنین تمام ژن های مقاومت به ترانسپوزون ها از خانواده ژن های *aac*، *aph* و *ant* بوده و در طی این مدت بدست آوردند (23). استفاده از آمینوگلیکوزیدها در مقیاس کوچکی صورت می-پذیرفت و این ویژگی باعث شد که ظهور ژن های مقاومت جدید به کندی انجام شود، تا اینکه خانواده ژن *armA* متیلاز *16SrRNA* را بیان کرد (24). در کلبسیلا پنومونیه، این ژن ها با پلاسمید کدگذاری می-شوند، و در حالی که آنزیم های اصلاح کننده دارو باعث مهار شدن فعالیت باکتری می-شوند، متیلاز *16SrRNA* تقریباً به تمام آمینوگلیکوزیدها از جمله پلازومایسین (*plazomicin*) و آمینوگلیکوزیدهای تازه کشف شده مقاوم است (7). ژن های روی کروموزوم ها در ایجاد مقاومت کلبسیلا پنومونیه به آنتی بیوتیک های آمینوگلیکوزیدی که

نفوذپذیری سلول را از طریق تغییرات در سیستم های پمپ برون ریز *AcrAB-TolC* و *KpnEF* و موجب از دست دادن پورین های احتمالی *KpnO* نیز می شود نقش دارد (جدول 2). سیستم های پمپ برون ریز *AcrAB-TolC* و *KpnEF* در طول زمان تغییر کرده که منجر به تغییر سطوح مقاومت به آنتی بیوتیک های مختلف آمینوگلیکوزیدی شده است. مقاومت به توبرامایسین (*tobramycin*) و جنتامایسین (*gentamicin*) در *AcrAB-TolC* غالب بوده، در حالی که مقاومت به توبرامایسین و وانکومایسین (*vancomycin*) در *KpnEF* بیشتر مشاهده شده است. این بدان معنا است که، آمینوگلیکوزیدهای مختلف با کانال های سلولی مختلف مطابقت دارند. در طی مطالعات انجام شده ارتباط معناداری بین مقاومت به توبرامایسین، استرپتومایسین و اسپکتینومایسین (*spectinomycin*) با از بین رفتن پروتئین منافذ *KpnO* مرتبط می باشد (25).

جدول 2: نوع ژن و مکانیسم مقاومت در آمینو گلیکوزیدها (19).

نوع آنتی بیوتیک	نوع ژن	مکانیسم
مقاومت در برابر آمینوگلیکوزیدها	16S rRNA meikylase	رمزگذاری آنزیمی که اتصال آنتی بیوتیک های آمینوگلیکوزید به 16S rRNA را مسدود می کند.
	aac families	ژن های مقاومت به واسطه پلاسمید
	anl families	ژن های مقاومت به واسطه پلاسمید
	aph families	ژن های مقاومت به واسطه پلاسمید
	AcrAB-TolC	سیستم های پمپ افلاکس؛ مقاومت به توبرامایسین و جنتامایسین
	kpnEF	سیستم های پمپ افلاکس؛ مقاومت قابل توجهی در برابر توبرامایسین و اسپکتینومایسین
	KpnO	دخالست مستقیم در آمینوگلیکوزید. مقاومت توبرامایسین، استرپتومایسین و اسپکتینومایسین
	rrs or rspl.	جهش های RPSL مرتبط با کاهش حدت
	DNA gyrase (gyrA-gyrB Subunit) Topoisomerase IV (parC-parF. Subunit)	مقاومت اسید نالیدیکسیک و افلوکساسین
	OmpK36	نفوذپذیری سلولی

ژن های مقاومت به فلوروکینولون ها

فلوروکینولون ها (Fluoroquinolone) بدلیل طیف وسیع فعالیت شان از پرمصرف ترین داروها می باشند، این آنتی بیوتیک ها علاوه بر درمان عفونت های دستگاه ادراری برای درمان عفونت های تنفسی، گوارشی، داخل شکمی و پوستی مورد استفاده قرار می گیرند. آنتی بیوتیک های فلوروکینولون ها با مهار توپوایزومرازها مانع از تکثیر DNA در باکتری ها می شوند (7).

مقاومت کلبسیلا پنومونیه به فلوروکینولون ها به واسطه ی چندین مکانیسم انجام می شود (جدول 3). مکانیسم اصلی که باعث افزایش مقاومت به این دسته از آنتی بیوتیک ها می شود از طریق انتقال افقی ژن ها بواسطه پلاسمیدها (PMQR:quinolone resistance plasmid-) می باشد.

جدول 3: نوع ژن و مکانیسم مقاومت در فلوروکینولون ها (19).

نوع آنتی بیوتیک	نوع ژن	مکانیسم
مقاومت در برابر فلوروکینولون	acrAB	نفوذپذیری سلولی
	kdeA	نفوذپذیری سلولی
	OqxAB	پمپ افلاکس؛ مقاومت کینولون با واسطه پلاسمید
	qnr	رمزگذاری خانواده ای از پروتئین ها که از DNA Gyrase و توپوایزومراز IV از فعالیت مهاری کینولون محافظت می کنند
	Aa (6')-Ib-cr	اصلاح کینولون

ژن های عامل مقاومت به پلی میکسین

پلی میکسین ها آنتی بیوتیک های خط آخر در برابر کلبسیلا پنومونیه مقاوم به چند دارو هستند، اما استفاده از پلی میکسین ها به تنهایی ممکن است بدلیل مقاومت های نوظهور موثر نباشند. مطالعات اخیر نشان می دهد که ترکیب پلی میکسین B با کلرامفنیکل میتواند در درمان کلبسیلا پنومونیه MDR موثر باشد (29). مقاومت به پلی میکسین در کلبسیلا پنومونیه معمولاً توسط تغییرات

mediated) مرتبط است (26). این مکانیسم توسط ژن های qnr کنترل می گردد که در سال 1998 شناسایی شدند (27) و به 5 دسته شامل qnrA, qnrB, qnrC, qnrS و dnrD تقسیم می شوند (28).

در کلبسیلا پنومونیه، aa(6')-Ib-cr، یکی دیگر از ژن های PMQR است که تصور می شود تنها ژن دخیل در اصلاح کینولون می باشد. این ژن می تواند کینولون های محدودی را که حاوی سوبسترای آنزیم هستند و همچنین سایر آنتی بیوتیک ها را غیرفعال کند. این ژن اخیراً روی کروموزوم ها نیز کشف شده است. بیان ژن PMQR سازوکارهایی برای مقاومت کم یا متوسط به کینولون فراهم می کند، اما شرایط مطلوبی برای ظهور تغییرات ژنتیکی کروموزومی را فراهم می کند (7).

در ژن های تنظیم کننده القا می شود (جدول 4). به عنوان مثال، ژن mgrB لیپید باکتری کلبسیلا پنومونیه را مورد هدف قرار می دهد (7).

جدول 4 نوع ژن و مکانیسم مقاومت در پلی میکسین ها (19).

نوع آنتی بیوتیک	نوع ژن	مکانیسم
مقاومت در برابر پلی میکسین	phoPQ, pmrA, pmrD and mgrB	تنظیم کننده ژن های اصلاح شده LPS
	RarA	بیان بالای پمپ های افلاکس Acrab-tolc و KPNEF
	Wcal	فنوتیپ غیر موکوس؛ افزایش مقاومت پلی میکسین
	Mcr-1	کدگذاری خانواده ای از ترانسفرازهای فسفاتانول آمین که می توانند به فسفاتانول آمین متصل شوند.

ژن های مقاومت به فسفومایسین

فسفومایسین در سال 1969 کشف شد و دارای طیف وسیعی از فعالیت های آنتی باکتریال بر علیه باکتری های گرم مثبت و منفی می باشد (30). اگرچه فسفومایسین یک آنتی بیوتیک قدیمی است اما به تازگی به طور مجدد مورد توجه قرار گرفته است و به طور فزاینده ای برای درمان عفونت های ناشی از باکتری های مقاوم چند دارو استفاده می شود (31). با این حال با افزایش استفاده از فسفومایسین سویه های مقاوم به چند دارو گزارش شده است (32). مکانیسم های مقاومتی فسفومایسین، از جمله وجود ژن *fos* کدکننده آنزیم اصلاح کننده فسفومایسین، کمبود یا کاهش بیان دو ناقل *GlpT* و *UhpT* و جایگزینی اسید آمینه با بیان بیش از حد پروتئین هدف در ژن *MurA* می باشد (33).

ژن های مقاومت Tigecycline

Tigecycline یک داروی امیدوارکننده با فعالیت ضد باکتریایی وسیع الطیف است و حتی برای سویه های مشتق شده از ESBL موثر می باشد (34). از جمله مکانیسم های مقاومت به Tigecycline تغییرات اهداف واحد ریبوزومی 30S rRNA و 16S rRNA و همچنین تغییرات در نفوذپذیری سلول با بیان بیش از حد پمپ های جریان AcrAB-TolC و OqxAB و تغییرات در سطوح بیان تنظیم کننده های آنها (*RamR*، *RamA*، *RarA* و *AcrR*) می باشد (35). علاوه بر این، مطالعات نشان می دهد که ژن های *Lon* و *rpsJ* نیز با مقاومت به Tigecycline در کلبسیلا پنومونیه مرتبط هستند (36). کاهش سطح رونوشت پورین *ompK35K* همچنین می تواند منجر به افزایش مقاومت سویه های کلبسیلا پنومونیه شود (37). جدول 5 نوع ژن های مقاومت مرتبط با کلبسیلا پنومونیه را نشان می دهد.

جدول 5: نوع ژن و مکانیسم مقاومت در تیجی سایکلین (19).

نوع آنتی بیوتیک	نوع ژن	مکانیسم
مقاومت در برابر تیجی سایکلین	Lan and <i>rspJ</i>	رمزگذاری پروتئین ریبوزوم S10
	<i>ompK35K</i>	کاهش سطح رونوشت پورین <i>ompK35K</i> همچنین می تواند منجر به افزایش مقاومت شود
	<i>tetA</i>	کدگذاری پمپ های جریان افلاکس در برابر تتراسایکلین
	AcrAB-TolC. OqxAB	بیان بیش از حد پمپ های افلاکس منجر به مقاومت Tigecycline می شود
	RarA, RamA. RamR and AcrR	رگلاتور پمپ های افلاکس

بحث

نشان داد از 60 مورد کلبسیلا پنومونیه جدا شده، تمامی موارد نسبت به آمپی سیلین مقاوم (100 درصد) بوده اند و همچنین میزان 98/34 درصد نسبت به آنتی بیوتیک ایمی پنم حساس بوده اند. از ایزوله های شناسایی شده ESBLs مثبت در 38/34 درصد از موارد دارای ژن TEM و در 13/23 درصد از موارد دارای هر دو ژن TEM و SHV بوده است (42).

نتیجه گیری

هدف از مطالعه حاضر بررسی وضعیت مقاومت آنتی بیوتیکی، مکانیسم مولکولی مقاومت، دسته بندی، ساز و کار مقاومت آنتی بیوتیکی، ژن های مقاومت و عوامل موثر بر بیماریزایی کلبسیلا پنومونیه می باشد. باید خاطر نشان کرد که ساز و کارهای مقاومت آنتی بیوتیکی کلبسیلا پنومونیه پیچیده و متنوع است و از این رو محققان باید با مطالعات بیشتر بینش هایی در مورد راهبردهای مفید برای مبارزه با این پاتوژن مهم ارائه دهند. پیشنهاد برای مطالعات بیشتر در زمینه فیزیولوژی، زیست شناسی و تعاملات میزبان با کلبسیلا پنومونیه می تواند سرنخ های مهمی برای مبارزه با مقاومت های ایجاد شده با این میکروارگانیسم ارائه شود. نحوه پیشگیری و درمان عفونت ها به یک چالش اضطراری تبدیل شده است که باید با سرعت و دقت مرتفع شوند. تعیین ژنوتیپ های اصلی مقاومت آنتی بیوتیکی برای استفاده منطقی از آنتی بیوتیک ها از اهمیت به سزایی برخوردار است. درک ساز و کار مقاومت آنتی بیوتیکی و ویژگی های مولکولی کلبسیلا پنومونیه برای طراحی پیشگیری هدفمند و استراتژی های کنترل جدید علیه این پاتوژن نیز از اهمیت بالایی برخوردار خواهد بود. در عین حال، برای کاهش و کنترل موثر تولید و انتشار باکتری های مقاوم به چند دارو، باید مقاومت آنتی بیوتیکی به طور فعالانه پایش شود و ساز و کارها و ویژگی های مقاومت آنتی بیوتیکی به سرعت نیز مشخص گردند.

در مطالعه ای که توسط Wang و همکاران در سال 2007 در کره صورت گرفت. از بین 7127 ایزوله کلبسیلا پنومونیه، 463 ایزوله دارای مقاومت بالا نسبت به آمیکاسین بودند (6/5 درصد) تعداد 218 ایزوله حاوی ژن های armA و rmtB بودند. از 218 ایزوله 153 سویه حاوی armA و 51 ایزوله حاوی ژن rmtb بودند (38).

در مطالعه ای که توسط Kang و همکاران در سال 2009 در کره صورت گرفت از بین تعداد 40 سویه ی کلبسیلا پنومونیه مقاوم به آمیکاسین، توبرامایسین، جنتامایسین و کانامایسین، 28 ایزوله مقاوم حامل ژن arm A و تعداد 9 ایزوله حامل ژن rmtb گزارش شدند (39).

در مطالعه ای که توسط احمدیان در سال ۲۰۲۰ در ایران انجام گرفت از بین ۸۲ ایزوله کلبسیلا پنومونیه مقاوم به آمیکاسین و جنتامایسین ژن rmtC با 59/8 درصد (شایع ترین نوع RMTases) و rmtA (51/2 درصد)، rmtD (47/6 درصد)، rmtF (43/9 درصد)، rmtE (41/5 درصد)، armA (41/5 درصد) و rmtB (7/3 درصد) گزارش شد (40).

توسط پیمانی و همکاران در سال 1392 در شهر قزوین صورت گرفته بود نتایج نشان داد از مجموع 100 ایزوله کلبسیلا پنومونیه، 45 ایزوله (45 درصد) تولید کننده ESBLs بودند. همچنین نتایج حاصل از PCR نشان داد که 58 درصد ایزوله های ESBLs مثبت دارای ژن TEM و 42 درصد دارای ژن SHV بودند. همچنین 24/4 درصد نیز از نظر حضور هم زمان هر دو ژن مثبت بودند (41).

آرچین و همکاران در سال 1392 مطالعه ای در خصوص تشخیص مولکولی ژن های بتالاکتامازی و الگوی مقاومت آنتی بیوتیک ایزوله های کلبسیلا پنومونیه جدا شده از نمونه های بالینی در شهر شیراز انجام گرفته شد نتایج

تضاد منافع

ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر مروری بوده و نیاز به اخذ کد اخلاق ندارد و بدون حمایت مالی از سازمانی خاص و به صورت شخصی انجام شده است.

پژوهشگران اعلام می دارند هیچ گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

مراجع

- [1] Hu Y, Anes J, Devineau S, Fanning S. *Klebsiella pneumoniae*: Prevalence, Reservoirs, Antimicrobial Resistance, Pathogenicity, and Infection: A Hitherto Unrecognized Zoonotic Bacterium. *Foodborne Pathog Dis*. 2021; 18(2):63–84.
- [2] Gonzalez-Ferrer S, Peñaloza HF, Budnick JA, Bain WG, Nordstrom HR, Lee JS, et al. Finding order in the chaos: Outstanding questions in *Klebsiella pneumoniae* pathogenesis. *Infect Immun*. 2021; 89(4):1–17.
- [3] Nikbakht Z, Rafighi D, Salehi Sh, Taghinejad J. A Review of the Pathogenesis and Epidemiology of *Klebsiella Pneumoniae* Bacteria. 4th International Conference on new findings in medical sciences and health with a health promotions approach. Paris-France, 2023:1-11. [in Persian]
- [4] Li Y, Kumar S, Zhang L, Wu H, Wu H. Characteristics of antibiotic resistance mechanisms and genes of *Klebsiella pneumoniae*. *Open Medicine*. 2023;12; 18(1):20230707
- [5] Yasin F, Assad S, Talpur AS, Zahid M, Malik SA. Combination therapy for multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* urinary tract infection. *Cureus*. 2017;22; 9(7).
- [6] Bassetti M, Righi E, Canelutti A, Graziano E, Russo A. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: challenges for treatment, prevention and infection control. Expert review of anti-infective therapy. 2018; 16(10):749-61.
- [7] F. Prestinaci, P. Pezzotti, and A. Pantosti, “Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon,” *Pathogens and Global Health*, 2015; 109(7): 309–318.
- [8] Jacobs DM, Safir MC, Huang D, Minhaj F, Parker A, Rao GG. Triple combination antibiotic therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a systematic review. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2017; 16(1):1-2.
- [9] Ferreira RL, Da Silva BC, Rezende GS, Nakamura-Silva R, Pitondo-Silva A, Campanini EB, Brito MC, da Silva EM, Freire CC, Cunha AF, Pranchevicius MC. High prevalence of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* harboring several virulence and β -lactamase encoding genes in a Brazilian intensive care unit. *Frontiers in microbiology*. 2019; 9:3198.
- [10] Sikarwar AS, Batra HV. Prevalence of antimicrobial drug resistance of *Klebsiella pneumoniae* in India. *International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics*. 2011; 1(3):211.

- [11] Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, Tawre MS, Pardesi KR. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: a review. *Frontiers in microbiology*. 2019; 10:539
- [12] Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *BioMed research international*. 2016; 2016.
- [13] KONG KF, Schneper L, Mathee K. Beta-lactam antibiotics: from antibiosis to resistance and bacteriology. *Apmis*. 2010; 118(1):1-36.
- [14] Bush K, Bradford PA. B-Lactams and β -lactamase inhibitors: an overview. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2016; 6(8).
- [15] Zeng X, Lin J. Beta-lactamase induction and cell wall metabolism in Gram-negative bacteria. *Frontiers in microbiology*. 2013; 4:128.
- [16] Sirot D, Sirot J, Labia R, Morand A, Courvalin P, Darfeuille-Michaud A, Perroux R, Cluzel R. Transferable resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*: identification of CTX-1, a novel beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother*. 1987; 20(3):323-34.
- [17] Roshdi Maleki M, Taghinejad J. Prevalence of Extended-spectrum Beta-lactamases (ESBL) Types blaTEM and blaSHV in *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated from Clinical Samples by PCR in Miandoab, West Azerbaijan. *Iran J Med Microbiol*. 2021; 15 (4):458-464.
- [18] Juan-Carlos Jiménez-Castellanos, Wan Ahmad Kamil Wan Nur Ismah, Yuiko Takebayashi, Jacqueline Findlay, Thamarai Schneiders, Kate J Heesom, Matthew B Avison, Envelope proteome changes driven by RamA overproduction in *Klebsiella pneumoniae* that enhance acquired β -lactam resistance, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 73, Issue 1, January 2018, Pages 88–94.
- [19] Wang G, Zhao G, Chao X, Xie L, Wang H. The characteristic of virulence, biofilm and antibiotic resistance of *klebsiella pneumoniae*. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(17):1–17.
- [20] Pagkalis S, Mantadakis E, Mavros MN, Ammari C, Falagas ME. Pharmacological considerations for the proper clinical use of aminoglycosides. *Drugs*. 2011; 71(17):2277–94.
- [21] Nikbakht Z, Anzabi Y. Evaluation of the frequency of rmtB and aac (6')Ib genes in strains resistant to gentamicin and amikacin in *Klebsiella pneumoniae* bacteria isolated from clinical samples of Alinasab Hospital, Tabriz. *Iranian Journal of Infectious Diseases and Tropical Medicine*. 2023; 100(28):31-43. [in Persian]
- [22] Blair JM, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJ. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature reviews microbiology*. 2015; 13(1): 42-51.
- [23] Doi Y, Wachino JI, Arakawa Y. Aminoglycoside resistance: the emergence of acquired 16S ribosomal RNA methyltransferases. *Infectious Disease Clinics*. 2016; 30(2):523-37.
- [24] Srinivasan VB, Venkataramaiah M, Mondal A, Vaidyanathan V, Govil T. Functional characterization of a novel outer membrane porin KPNO. Regulated by PhoBR Two-Component System in *Klebsiella pneumoniae* NTUH-K2044. *PLoS ONE*. 2012; 7(7):e41505.

- [25] 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):3335-41.
- [26] Redgrave LS, Sutton SB, Webber MA, Piddock LJ. Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. *Trends Microbiol*. 2014; 22(8):438-45.
- [27] Chen X, Zhang W, Pan W, Yin J, Pan Z, Gao S, Jiao X. Prevalence of qnr, aac (6')-Ib-cr, qepA, and oqxAB in *Escherichia coli* isolates from humans, animals, and the environment. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012; 56(6):3423-7.
- [28] Idris N, Leong KH, Wong EH, Abdul Rahim N. Unveiling synergism of polymyxin B with chloramphenicol derivatives against multidrug-resistant (MDR) *Klebsiella pneumoniae*. *The Journal of Antibiotics*. 2023:1-9.
- [29] Liu P, Chen S, Wu ZY, Qi M, Li XY, Liu CX. Mechanisms of fosfomycin resistance in clinical isolates of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of global antimicrobial resistance*. 2020; 22:238-43.
- [30] Liu Y, Cheng Y, Yang H, Hu L, Cheng J, Ye Y, Li J. Characterization of extended-spectrum β -lactamase genes of *Shigella flexneri* isolates with fosfomycin resistance from patients in China. *Ann Lab Med*. 2017; 37(5):415-9.
- [31] Cao XL, Shen H, Xu YY, Xu XJ, Zhang ZF, Cheng L, Chen JH, Arakawa Y. High prevalence of fosfomycin resistance gene *fosA3* in *bla*CTX-M-harboring *Escherichia coli* from urine in a Chinese tertiary hospital during 2010–2014. *Epidemiology & Infection*. 2017; 145(4):818-24.
- [32] Falagas ME, Athanasaki F, Voulgaris GL, Triarides NA, Vardakas KZ. Resistance to fosfomycin: mechanisms, frequency and clinical consequences. *International journal of antimicrobial agents*. 2019; 53(1):22-8.
- [33] Golan, Y. Empiric therapy for hospital-acquired, Gram-negative complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infections: A systematic literature review of current and emerging treatment options. *BMC Infect. Dis*. 2015, 15, 313.
- [34] Osei Sekyere, J.; Govinden, U.; Bester, L.A.; Essack, S.Y. Colistin and tigecycline resistance in carbapenemase-producing Gram-negative bacteria: Emerging resistance mechanisms and detection methods. *J. Appl. Microbiol*. 2016, 121, 601–617.
- [35] Fang L, Chen Q, Shi K, Li X, Shi Q, He F, Zhou J, Yu Y, Hua X. Step-wise increase in tigecycline resistance in *Klebsiella pneumoniae* associated with mutations in *ramR*, *lon* and *rpsJ*. *PloS one*. 2016; 11(10): e0165019
- [36] Kallman, O.; Motakefi, A.; Wretling, B.; Kalin, M.; Olsson-Liljequist, B.; Giske, C.G. Cefuroxime non-susceptibility in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* overexpressing *ramA* and *acrA* and expressing *ompK35* at reduced levels. *J. Antimicrob. Chemother*. 2008, 62, 986–990.

- [37] Wang G, Zhao G, Chao X, Xie L, Wang H. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(17):6278.
- [38] Wu Q, Zhang Y, Han L, Sun J, Ni Y. Plasmid-mediated 16SrRNA methylases in aminoglycoside resistant *Enterobacteriaceae* isolates in Shanghai, China. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(1):271-2.
- [39] Kang HY, Kim J, Seol SY, Lee YC, Lee JC, Cho DT. Characterization of conjugative plasmids carrying antibiotic resistance genes encoding 16S rRNA methylase, extended-spectrum beta-lactamase, and/or plasmid-mediated AmpC beta-lactamase. *The Journal of Microbiology*. 2009;47(1):68-75.
- [40] Ahmadian Alashti F, High Frequency of 16SRibosomal RNA Methyltransferases among *klebsiella pneumonia* Isolates :First Report of *rmtA*, *rmtD*, *rmtE* and *rmtF* Resistance Genes in Iran. *Infection Epidemiology and microbiology*. 2020;6(3):153-163.
- [41] Peymani A M-RM, Sanikhani, Pahlevan AA. Extended Spectrum β -lactamases and TEM and SHV Genotypes in *Klebsiella pneumoniae*. *Iranian Journal of Infectious Diseases*. 2013;18(60):15-20.
- [42] Archin T, Afzalian E, Kargar M, Ghasemi Y. Molecular identification of *shv*, *tem*, *ctx-m* β lactamases genes and antibiotics resistance pattern of *k. pneumoniae* isolates collected from icu patients of namazi hospital, shiraz, iran. *Armaghane danesh*. 2014;18(10):816-25.