مقاله پژوهشی

بررسی ارتباط ژن‌های ویرولانس *flu* و *csgA* با توانایی تشکیل بیوفیلم در جدایه‌های بالینی باکتری *اشرشیاکلی* یوروپاتوژن

فائزه مقدس کاسانی[۱]، علی صالح زاده[۱*]، امیر جلالی[۲]

۱- گروه زیست‌شناسی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران
۲- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۰۶/۱۱ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۰۷/۱۰

چکیده

زمینه و هدف: عوامل مختلفی در قابلیت ایجاد عفونت توسط باکتری *اشرشیاکلی* یوروپاتوژن در مجاری ادراری انسان وجود دارد که در میان آن‌ها توانایی تشکیل بیوفیلم از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط ژن‌های ویرولان *flu* و *csgA* با توانایی تشکیل بیوفیلم در این باکتری بود.

مواد و روش‌ها: ۴۵ جدایه باکتری *اشرشیاکلی* یوروپاتوژن از بیماران مبتلابه عفونت‌های ادراری در شهر رشت جمع‌آوری و پس از انجام تست‌های بیوشیمیایی و میکروب‌شناسی استاندارد، حضور ژن‌های ویرولان *flu* و *csgA* در آن‌ها با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (PCR) بررسی شد. از تست آنتی‌بیوگرام برای بررسی حساسیت آنتی‌بیوتیکی جدایه‌ها و ارتباط آن با توانایی تولید بیوفیلم استفاده گردید.

نتایج: بیشترین مقاومت آنتی‌بیوتیکی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های کلرامفنیکل و تتراسیکلین بود. بر اساس نتایج PCR، ۶۰٪ از جدایه‌ها دارای ژن *flu*، ۸۲٪ دارای ژن *csgA* و ۵۵/۵٪ حاوی هر دو ژن بودند. چهار جدایه باقابلیت پائین تشکیل بیوفیلم، ۱۰ جدایه باقابلیت تشکیل بیوفیلم قوی و ۱۱ جدایه باقدرت تشکیل بیوفیلم متوسط هر دو ژن *flu* و *csgA* را داشتند.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان‌دهنده ارتباط معنی‌دار بین حضور ژن‌های *flu* و *csgA* باقابلیت تشکیل بیوفیلم توسط جدایه‌های موردمطالعه است. بنابراین هدف قرار دادن این ژن‌ها می‌تواند به‌عنوان یک راه مناسب برای درمان عفونت‌های ادراری موردبررسی بیشتر قرار گیرد. از طرف دیگر با توجه به مقاومت بالای این جدایه‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های کلرامفنیکل و تتراسیکلین، استفاده از این آنتی‌بیوتیک‌ها برای درمان بیماران مبتلابه عفونت‌های ادراری پیشنهاد نمی‌شود.

کلمات کلیدی: *اشرشیاکلی* یوروپاتوژن، بیوفیلم، عفونت مجاری ادراری، *flu*، *csgA*

مقدمه

عفونت دستگاه ادراری (Urinary tract infection) یکی شایع‌ترین عفونت‌های باکتریایی در گروه‌های سنی مختلف انسان است که سالیانه میلیون‌ها نفر در سراسر جهان به آن مبتلا می‌شوند. شدت بیماری از باکتریوری بدون علامت تا سیستیت حاد و در موارد شدیدتر پیلونفریت که عدم‌تشخیص صحیح و درمان به‌موقع آن می‌تواند عوارض شدیدی را به دنبال داشته باشد، متفاوت است. در ۸۰ درصد از عفونت‌های ادراری، باکتری *اشرشیاکلی* عامل اصلی ایجاد بیماری است (۱). *اشرشیاکلی* نوعی باسیل گرم منفی از خانواده انتروباکتریاسه و یکی از اجزای فلور طبیعی دستگاه گوارش انسان و حیوانات خونگرم است که بعضی از سویه‌های آن با به دست آوردن ژن‌های ویرولانس قابلیت بیماری‌زایی پیداکرده‌اند. سویه‌های بیماری‌زای باکتری *اشرشیاکلی* بر اساس قابلیت بیماری‌زایی و نوع علائم بالینی

*نویسنده مسئول: **علی صالح‌زاده**، گروه زیست‌شناسی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران
Email: salehzadeh@iaurasht.ac.ir
https://orcid.org/ 0000-0003-4238-0999

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2025-06-13]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.4.5.1]

ظاهرشده در میزبان به چند فرم بیماری‌زا تقسیم می‌شوند که در بین آن‌ها، سویه‌های یوروپاتوژن (UroPathogenic *Escherichia coli* (UPEC)) عامل ایجاد عفونت در دستگاه ادراری هستند. این سویه‌ها می‌توانند با تشکیل اجتماعات پرسلولی به نام بیوفیلم به‌راحتی در سطوح مجاری ادراری و دیواره مثانه تثبیت شوند (۲، ۳). با تشکیل بیوفیلم توسط باکتری‌ها، میزان محافظت از آن‌ها در برابر پاسخ ایمنی میزبان و همچنین داروهای ضد میکروبی به‌طور قابل‌توجهی افزایش‌یافته و به همان نسبت درمان بیماری سخت‌تر می‌شود. برای بیماران مبتلابه عفونت‌های دستگاه ادراری ممکن است تجویز سفالوسپورین‌های نسل سوم، کارباپنم‌ها و آمینوگلیکوزیدها در نظر گرفته شود (۴). باکتری‌های درون بیوفیلم نزدیک به یکدیگر قرار دارند که این نزدیکی باعث تسهیل در مبادله مواد ژنتیکی مانند پلاسمیدهای مقاومت به عوامل ضد میکروبی و ترانسپوزون‌ها بین آن‌ها می‌شود (۵، ۶). Singh و همکاران (۲۰۱۷) با انجام مطالعات *in vitro* بر روی قابلیت تشکیل بیوفیلم توسط سویه‌هایی از باکتری *استافیلوکوکوس اورئوس* نشان دادند که فاکتورهای مختلفی در قابلیت تشکیل بیوفیلم توسط این باکتری نقش دارد که ازجمله آن‌ها می‌توان به رشد باکتری‌ها بر روی محیط کشت جامد و میزان غنای محیط ازنظر مواد غذایی اشاره کرد (۷). تولید بیشتر بیوفیلم در محیط کشت جامد احتمالاً به دلیل بیان بیشتر پروتئین‌های سطحی موردنیاز برای اتصال به محیط اطراف توسط سلول‌های باکتری است. وجود پروتئین‌های غنی از اسیدآمینه‌های لوسین، پرولین، سرین و آسپارتات که وجودشان برای تولید ادهسین‌هایی مانند پروتئین‌های اتصال به فیبرونکتین و کلامپینگ فاکتورها ضروری است و همچنین لیپیدهایی مانند کولین و اسفنگوزین، می‌تواند نقش مهمی در افزایش تشکیل بیوفیلم توسط سویه‌های باکتری *استافیلوکوکوس اورئوس* داشته باشد. مطالعات انجام‌شده توسط Jo و همکاران (۲۰۱۷) بر روی باکتری‌های *سودوموناس آئروژینوزا* و همچنین مطالعاتی که Floyd و همکاران (۲۰۱۵) بر روی *اشرشیاکلی* انجام دادند، مشخص کرد که حضور اکسیژن نقش مهمی در تنظیم بیان ژن‌های شرکت‌کننده در تشکیل بیوفیلم دارد (۸، ۹). Allison و همکاران (۲۰۱۷) نشان دادند که در غیاب اکسیژن، میزان تشکیل بیوفیلم در سویه‌های باکتری *اشرشیاکلی* تا ۹۶٪ کاهش خواهد داشت (۱۰). به‌طورکلی، اتصال باکتری به ساختارهای میزبان که مانع از حذف آن توسط جریان طبیعی مایعات بدن مانند خون و ادرار می‌شود، یک مرحله ضروری در آغاز کلونیزاسیون باکتری در سطوح مخاطی میزبان و مقدمه عفونت تهاجمی محسوب می‌شود (۱۱). مجاری ادراری به شکل طبیعی یک محیط استریل هستند که باکتری‌ها قادر نیستند به‌راحتی در اپیتلیوم آن‌ها کلونیزه شوند. بااین‌حال، سویه‌های *اشرشیاکلی* یوروپاتوژن می‌توانند به‌وسیله ساختارهای چسبنده سطحی مانند پیلی S، چسبنده‌های خانواده Dr، پیلی P و فیمبریای کورلی (Curli fimberia)، با باقی ماندن در این مجاری باعث ایجاد عفونت در آن‌ها گردند.

فیمبریای کورلی که اولین بار در باکتری *اشرشیاکلی* شناسایی شد، یک چسبنده سطحی با ساختار پروتئینی است که بااتصال به پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی مانند فیبرونکتین، لامینین و پلاسمینوژن (۱۲، ۱۳) امکان اتصال باکتری به سلول-های مختلف انسان را فراهم می‌کند. بنابراین وجود این ساختار نقش مهمی در تشکیل بیوفیلم توسط باکتری دارد. Luna-Pineda و همکاران (۲۰۱۹) با آلوده کردن موش‌های C57BL/6 با دو گروه از سویه‌های UPEC که یکی دارای قابلیت تولید فیمبریای کورلی و دیگری فاقد این قابلیت بودند، نشان دادند که حضور فیمبریای کورلی در سویه‌های *اشرشیاکلی* یوروپاتوژن نقش مهمی در استقرار و تکثیر آن‌ها در مجاری ادراری میزبان دارد (۱۴). فیمبریای کورلی از دو زیر واحد بزرگ و کوچک به نام کورلین تشکیل‌شده که به ترتیب توسط ژن‌های *csgA* و *csgB* کد می‌شوند. تنظیم بیان ژن‌های فیمبریای کورلی بسیار پیچیده و تحت تأثیر عوامل مختلف محیطی است. Carter و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند که میزان بیان ژن‌های کد کننده اجزای فیمبریای کورلی در باکتری *اشرشیاکلی* O157:H7سویه EDL933 افزایش پیدا می‌کند (۱۵). آنتی‌ژن ۴۳ (Ag43) یک پروتئین خارجی در غشاء اکثر سویه‌های باکتری *اشرشیاکلی* است که توسط ژن *flu* کد می‌شود. این پروتئین اتصال باکتری‌ها به یکدیگر را تسهیل می‌کند که نتیجه آن رشد سه‌بعدی بیوفیلم است. چنانچه گونه‌های مختلف باکتری‌ها قادر به بیان این ژن باشند، امکان تشکیل یک بیوفیلم مرکب بین این گونه‌ها نیز فراهم خواهد شد. در مطالعه‌ای که Wallecha و همکاران در سال ۲۰۱۴ (۱۶) بر روی ژن *flu* در باکتری *اشرشیاکلی* انجام دادند، نشان داده شد که آنتی‌ژن ۴۳ نقش مهمی در اتصال سلول‌های باکتری به یکدیگر دارد. همچنین تقدسی و همکاران (۲۰۱۷) در بررسی‌های خود وجود

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2025-06-13]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.4.5.1]

یک ارتباط معنی‌دار بین افزایش بیان ژن *flu* و توانایی باکتری *اشرشیاکلی* در تشکیل بیوفیلم بر روی سطوح غیرزنده را گزارش کردند (۱۷).

با توجه به شیوع سالیانه بالای عفونت‌های ادراری در جهان که هزینه درمان بالایی را به جوامع تحمیل می‌کند، شناخت ویژگی-های ژنتیکی و عوامل میزبان که تشکیل بیوفیلم توسط سویه‌های یوروپاتوژن باکتری *اشرشیاکلی* را تسهیل می‌کنند از یک‌سو و شناسایی دقیق خصوصیات بیماری‌زایی عوامل مؤثر در ایجاد بیماری از سوی دیگر، می‌تواند نقش مهم و مؤثری در توسعه استراتژی‌های بهتر برای مبارزه با شکل‌گیری بیوفیلم‌ها و درمان مؤثرتر عفونت داشته باشد. به همین منظور در مطالعه حاضر به بررسی ارتباط ژن‌های ویرولانس *flu* و *csgA* با توانایی تشکیل بیوفیلم در باکتری‌های *اشرشیاکلی* جداشده از افراد مبتلابه عفونت ادراری در شهر رشت پرداخته‌ایم.

مواد و روش‌ها

تهیه سویه‌های باکتری

جدایه‌های باکتری *اشرشیاکلی* موردمطالعه در این تحقیق، از نمونه ادرار ۲۵۰ بیمار مبتلابه عفونت ادراری که در بازه زمانی مرداد تا آذرماه سال ۱۳۹۷ به سه آزمایشگاه رازی، دکتر آشتیانی و دکتر فدایی شهر رشت مراجعه کرده بودند، جمع‌آوری گردید. نمونه‌ها به شکل تصادفی از بیماران زن و مرد با محدوده سنی ۲ ماهه تا ۷۹ ساله تهیه شد. برای شناسایی و تائید جدایه‌ها از روش‌های معمول میکروب‌شناسی مانند رنگ‌آمیزی گرم و تکنیک‌های استاندارد بیوشیمیایی مانند آزمایش‌های کاتالاز، اکسیداز، ایندول، متیل قرمز، حرکت، ووگس پروسکوئر (vp) و سیمون سیترات آگار استفاده شد. در همه بررسی‌ها از سویه استاندارد *اشرشیاکلی* ATCC25922 به‌عنوان کنترل مثبت استفاده گردید. چنانچه مقدار باکتری موجود در ادرار برابر با 10^5 CFU/mL باشد، فرد مبتلابه عفونت ادراری است. نمونه‌های تائید شده برای بررسی‌های بعدی در محیط کشت TSB حاوی ۱۰ درصد گلیسرول و دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شدند.

آزمون تعیین حساسیت به آنتی‌بیوتیک

پس از تائید هویت باکتری‌های یوروپاتوژن، حساسیت آن‌ها نسبت به ۷ آنتی‌بیوتیک متداول به روش انتشار از دیسک (کربی-بائر) بر روی محیط کشت مولر هینتون آگار (مرک، آلمان)، با سه بار تکرار موردبررسی قرار گرفت. دیسک‌های مربوط به آنتی‌بیوتیک‌های تتراسایکلین (۳۰ میلی‌گرم)، کلرامفنیکل (۳۰ میلی‌گرم)، ایمی‌پنم (۱۰ میلی‌گرم)، سیپروفلوکساسین (۵ میلی‌گرم)، جنتامایسین (۱۰ میلی‌گرم)، پیپراسیلین (۱۰۰ میلی‌گرم) و سفتریاکسین (۳۰ میلی‌گرم) از شرکت پادتن طب خریداری گردید. پس از تهیه سوسپانسیون باکتریایی طبق استانداردهای مک فارلند و انتقال آن بر روی پلیت حاوی محیط مولر هینتون آگار، دیسک‌های آنتی‌بیوتیک با استفاده از پنس استریل و به‌طور یکنواخت بر روی سطح پلیت قرارگرفته و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد گرمخانه گذاری شدند. در ادامه قطر هاله عدم رشد باکتری اندازه‌گیری و نتیجه بر اساس موسسه استانداردهای آزمایشگاهی و بالینی (CLSI 2017) برای آنتی‌بیوتیک‌ها به‌صورت مقاوم، بینابینی و حساس گزارش گردید (۱۸).

بررسی تشکیل بیوفیلم با روش رنگ‌آمیزی کریستال ویوله

سویه‌های باکتری بر روی محیط کشت LB براث (lysogeny broth) کشت و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد گرمخانه گذاری شدند (۱۹). پس از رشد، سلول‌های باکتری تحت تأثیر نیروی g ۳۰۰۰ به مدت ۵ دقیقه سانتریفیوژ شد. رسوب به‌دست‌آمده دو بار با بافر نمکی فسفات شستشو و سلول‌ها مجدداً در محیط کشت LB تازه به حالت سوسپانسیون درآمد. با استفاده از دستگاه اسپکتروفوتومتر جذب نوری در طول‌موج ۶۰۰ نانومتر اندازه‌گیری و سوسپانسیون باکتریایی با OD برابر ۰/۰۶ که معادل با غلظت 10^3 CFU/mL است تهیه گردید. ۲۰۰ میکرولیتر از سوسپانسیون هر باکتری به چاهک‌های جداگانه یک میکروپلیت ۹۶ خانه‌ای اضافه و به مدت ۲۴ ساعت در گرمخانه-ای با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شدند. آزمایش برای هر سویه سه بار تکرار و از یک محیط کشت فاقد باکتری به‌عنوان کنترل منفی استفاده گردید. پس از رشد باکتری‌ها، به‌منظور تعیین میزان تشکیل بیوفیلم، میزان چسبندگی کلنی‌ها به سطوح پلی‌استیرنی ته چاهک‌ها با استفاده از روش رنگ‌آمیزی کریستال ویوله و اندازه‌گیری جذب نوری در طول‌موج ۶۰۰ نانومتر تعیین گردید. به این منظور، به‌گونه‌ای که به لایه بیوفیلم تشکیل‌شده آسیبی وارد نشود، پس از خارج کردن دقیق محیط کشت، هر چاهک سه بار با آب مقطر استریل شستشو داده شد.

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2025-06-13]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.4.5.1]

میکروپلیت‌ها به مدت ۳۰ دقیقه در گرمخانه‌ای با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد خشک شدند. در ادامه به هر چاهک ۲۰۰ میکرولیتر محلول کریستال ویوله ۱ درصد (وزنی/حجمی) اضافه و پس از ۲۰ دقیقه برای حذف رنگ اضافه، چاهک‌ها دو بار با آب مقطر استریل شستشو و میکروپلیت‌ها به‌صورت برعکس نگه‌داری شده تا خشک شوند. میزان تشکیل بیوفیلم در هر چاهک با اندازه‌گیری جذب نور در طول‌موج ۶۰۰ نانومتر تعیین گردید. درصورتی‌که جذب نوری کمتر از ۰/۳۵ باشد شدت تشکیل بیوفیلم ضعیف، بین ۰/۳۵ تا ۰/۴۵ شدت تشکیل متوسط و مقادیر جذب بالاتر از ۰/۴۵ نشان‌دهنده قدرت بالای تشکیل بیوفیلم در سویه‌های باکتری *اشرشیاکلی* است.

استخراج DNA

پس از خارج کردن سویه‌های ذخیره‌شده از فریزر و گرفتن کلونی تک بر روی محیط EMB، باکتری‌ها به محیط LB تلقیح گردید. پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد، استخراج DNA از باکتری‌های رشد کرده به‌وسیله کیت شرکت سیناژن و طبق دستورالعمل آن انجام شد. پس از بررسی کیفیت بر روی ژل آگارز ۱ درصد، DNA استخراج‌شده در آب مقطر دیونیزه و دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شد.

بررسی وجود ژن‌های ویرولانس *flu* و *csgA* در سویه‌های موردبررسی

برای بررسی ارتباط بین قابلیت تشکیل بیوفیلم توسط جدایه‌های یوروپاتوژن باکتری *اشرشیاکلی* و وجود ژن‌های ویرولانس *flu* و *csgA* در آن‌ها، از روش واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (PCR) استفاده گردید. توالی آغازگرهای مورداستفاده و طول قطعه‌ای که توسط آن‌ها تکثیر می‌شود در جدول ۱ نشان داده‌شده است. برای هر یک از دو ژن موردنظر، واکنش PCR با استفاده از ۸/۵ میکرولیتر آب مقطر، دو میکرولیتر DNA استخراج شده، ۱۲/۵ میکرولیتر مستر میکس، یک میکرولیتر از هر آغازگر و در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر انجام شد. واکنش PCR در دستگاه ترموسایکلر گرادیان‌دار (شرکت اپندورف) و طبق چرخه‌های دمایی و زمانی جدول ۲ انجام شد. در پایان برای شناسایی محصولات، از روش رنگ‌آمیزی با اتیدیوم بروماید و الکتروفورز بر روی ژل آگارز ۱/۵ درصد استفاده گردید.

جدول ۱- توالی نوکلئوتیدی آغازگرهای مورداستفاده جهت بررسی حضور ژن‌های *csgA* و *flu* در سویه‌های موردمطالعه

ژن	توالی آغازگر (´3 → ´5)	اندازه محصول	منابع
csgA	F: TGGCAGGTGTTGTTCCTCAGT R: GTCAGAGTTACGGGCATCAGTTT	300 bp	۲۰
flu (*agn43*)	F: TTCCGGGAAGACGGTGAA R: TTCTGGGTGAGTGTGGTGTTG	350 pb	۲۱

جدول ۲- برنامه زمانی و دمایی واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز

مراحل PCR	دما برحسب درجه سانتی‌گراد	زمان	تعداد سیکل
واسرشت اولیه	۹۵°C	۴ دقیقه	
واسرشت شدن	۹۴°C	۳۰ ثانیه	۳۰
اتصال	۶۰°C	۴۵ ثانیه	
گسترش	۷۲°C	۱ دقیقه	
گسترش نهایی	۷۲°C	۸ دقیقه	

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2025-06-13]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.4.5.1]

تجزیه‌وتحلیل آماری

تجزیه‌وتحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۸ انجام شد. برای محاسبه مقادیر P از آزمون مجذور کای استفاده و مقادیر کمتر از ۰/۰۵ به‌عنوان سطح معنادار تعریف شد.

نتایج

مطالعه بر روی ۴۵ جدایه باکتری *اشرشیاکلی* تهیه‌شده از بیماران مبتلابه عفونت مجاری ادراری در شهر رشت انجام شد. محدوده سنی بیماران از کودک ۲ ماهه تا مرد ۷۹ ساله متغیر بود. با توجه به میزان مراجعه مردان و زنان به مراکز موردنظر، ۳۳ جدایه از زنان و ۷ جدایه از مردان به دست آمد که این نسبت نشان‌دهنده شایع بودن عفونت ادراری در زنان است.

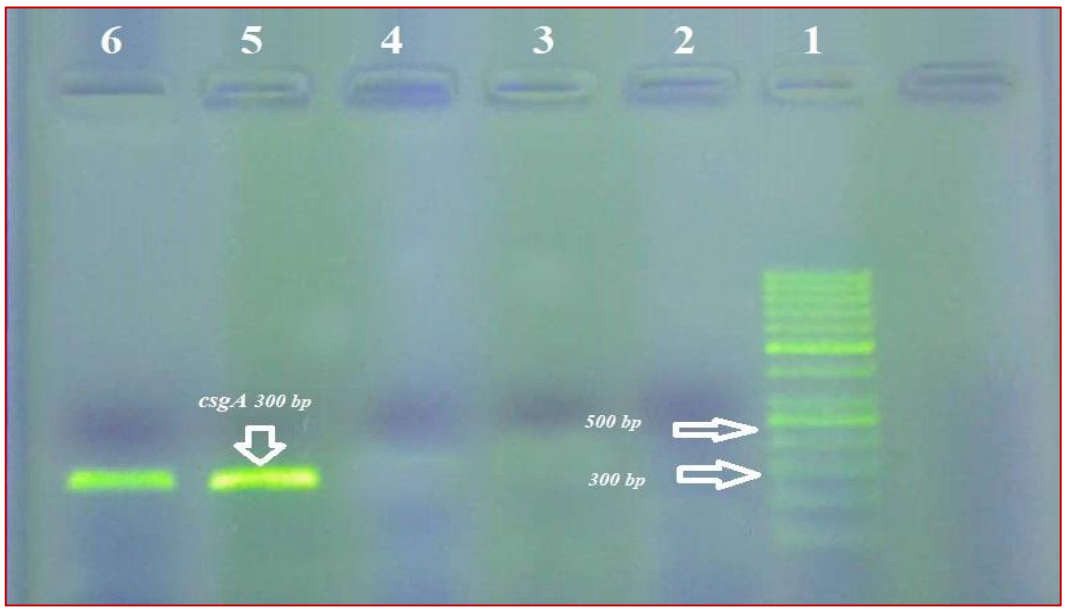
بررسی هویت باکتری‌های جداشده با روش‌های معمول میکروب‌شناسی و تکنیک‌های استاندارد بیوشیمیایی نشان داد که همه ۴۵ جدایه باسیل‌های گرم منفی که در محیط TSI به‌صورت اسید بر اسید A/A (زرد/زرد) رشد کرده و H_2S منفی و گاز مثبت هستند. همچنین این جدایه‌ها در محیط SIM، دارای تست حرکت و ایندول مثبت و H_2S منفی بودند. برای همه جدایه‌ها، تست‌های MR و کاتالاز مثبت و تست‌های VP، سیمون سیترات، اکسیداز و اوره‌آز منفی بود. به‌این‌ترتیب و بر اساس نتایج به‌دست‌آمده هویت باکتری‌ها به‌عنوان *اشرشیاکلی* مورد تائید قرار گرفت.

بررسی الگوی حساسیت به آنتی‌بیوتیک‌ها

نتایج بررسی الگوی حساسیت و مقاومت ۴۵ جدایه باکتری *اشرشیاکلی* یوروپاتوژن نسبت به ۷ آنتی‌بیوتیک متداول تتراسایکلین، کلرامفنیکل، ایمی‌پنم، سیپروفلوکساسین، جنتامایسین، پیپراسیلین و سفتریاکسین نشان داد که تعدادی از جدایه‌ها نسبت به سه آنتی‌بیوتیک تتراسیکلین (۶۰ درصد)، کلرامفنیکل (۳۱/۱ درصد) و سفتریاکسین (۲۸/۹ درصد) مقاوم بوده و نسبت به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها کاملاً حساس هستند.

بررسی توانایی تشکیل بیوفیلم و ارتباط آن با حضور ژن‌های ویرولانس *flu* و *csgA*

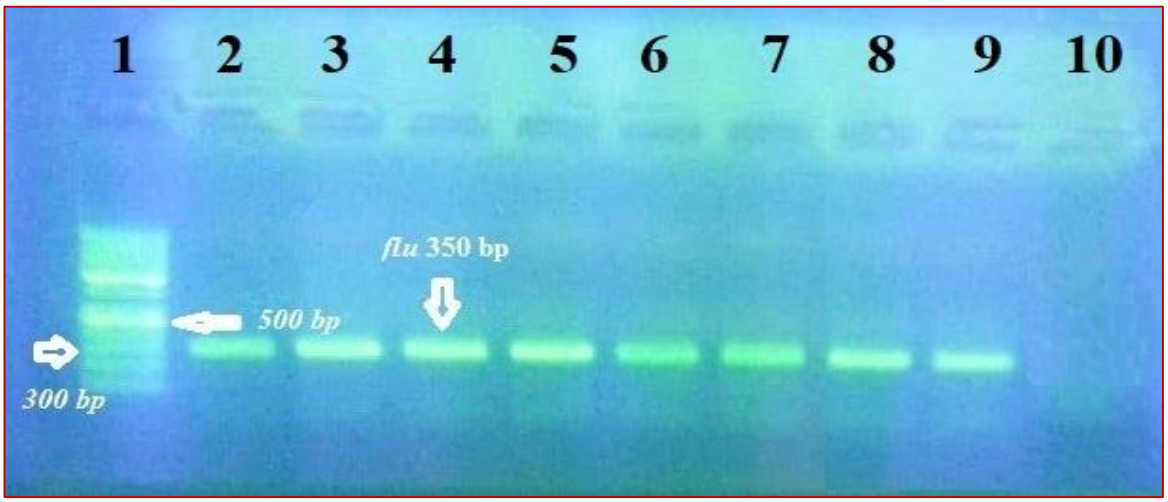
نتیجه آزمون اندازه‌گیری قابلیت تولید بیوفیلم، نشان داد که از مجموع ۴۵ سویه موردمطالعه، ۱۶ جدایه (۳۵/۵ درصد) دارای قابلیت چسبندگی بالا، ۱۹ جدایه (۴۲/۲ درصد) با توانایی چسبندگی متوسط و ۱۰ جدایه (۲۲/۲ درصد) دارای قابلیت چسبندگی پائین هستند. حضور ژن‌های ویرولانس *csgA* و *flu* در سویه‌های موردمطالعه با استفاده از روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز موردبررسی قرار گرفت (شکل‌های ۱ و ۲). نتیجه آزمون



شکل ۱- نتیجه واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز انجام‌شده برای شناسایی ژن *csgA* در ایزوله‌های باکتری *اشرشیاکلی* یوروپاتوژن. ستون شماره ۱ نشانگر اندازه 100bp، ستون شماره ۲ کنترل منفی (آب مقطر استریل)، ستون‌های شماره ۳ و ۴ ایزوله‌های فاقد ژن *csgA*، ستون ۵ یک ایزوله باکتری *اشرشیاکلی* یوروپاتوژن حاوی ژن *csgA* و ستون ۶ کنترل مثبت (سویه استاندارد ATCC 25922)

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2025-06-13]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.4.5.1]

نشان داد که ژن *csgA* در ۳۸ و ژن *flu* در ۲۷ سویه وجود دارند. در جدول ۳ ارتباط بین سویه‌های حاوی این ژن‌ها و توانایی تشکیل بیوفیلم نشان داده‌شده است.



شکل ۲- نتیجه واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز انجام‌شده برای شناسایی ژن *flu* در ایزوله‌های باکتری *اشرشیاکلی* یوروپاتوژن. ستون شماره ۱ نشانگر اندازه 100bp، ستون شماره ۲ کنترل مثبت (سویه استاندارد ATCC 25922)، ستون‌های شماره ۳ تا ۹ ایزوله‌های حاوی ژن *flu*، ستون ۱۰ کنترل منفی (آب مقطر استریل)

جدول ۳- ارتباط بین وجود ژن‌های ویرولانس *flu* و *csgA* و قابلیت تشکیل بیوفیلم در سویه‌های *اشرشیاکلی* موردمطالعه در سطح معنی‌دار ۰/۰۵

قابلیت تشکیل بیوفیلم	ژن *csgA*		ژن *flu*		تعداد جدایه‌های دارای هر دو ژن	تعداد جدایه‌های فاقد هر دو ژن
	تعداد* جدایه-های دارای ژن	تعداد جدایه‌های فاقد ژن	تعداد جدایه‌های دارای ژن	تعداد جدایه-های فاقد ژن		
قوی	۱۳	۳	۱۲	۴	۱۰	۱
متوسط	۱۷	۲	۱۲	۷	۱۱	۱
ضعیف	۸	۲	۳	۷	۴	۲
مجموع	۳۸	۷	۲۷	۱۸	۲۵	۴

* تعداد کل جدایه‌ها: ۴۵

بحث

عفونت مجاری ادراری، دومین عفونت شایع باکتریایی پس از عفونت مجاری تنفسی است. باکتری *اشرشیاکلی*، اصلی‌ترین عامل ایجاد این نوع عفونت است که برای مقابله با آن از درمان آنتی‌بیوتیکی استفاده می‌شود. بااین‌حال استفاده بی‌رویه از آنتی-بیوتیک‌های مختلف که منجر به پیدایش و انتشار ژن‌های مقاومت در باکتری‌های بیماری‌زا شده است، چالش جدی و مهمی را در مقابله با انواع عفونت‌ها ایجاد کرده است (۲۰).

اشرشیاکلی یوروپاتوژن (UPEC) به‌عنوان یکی از عوامل اصلی ایجادکننده عفونت مجاری ادراری (UTI) شناخته می‌شود که با ایجاد بیوفیلم در برابر سیستم‌های دفاعی میزبان و همچنین روش‌های درمان بیماری مقاومت می‌کند. ژن‌های مختلفی در قابلیت تشکیل بیوفیلم در سویه‌های مختلف باکتری *اشرشیاکلی* شرکت دارند. با توجه به وجود تفاوت‌های ژنتیکی بین سویه‌های

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2025-06-13]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.4.5.1]

مختلف *اشرشیاکلی* در نقاط مختلف دنیا یا حتی یک کشور یا یک منطقه، آگاهی از الگوی مقاومت این سویه‌ها نسبت به آنتی-بیوتیک‌های مختلف، شناسایی عوامل ژنتیکی مؤثر در شکل-گیری بیوفیلم در گروه‌های مختلف *اشرشیاکلی*، می‌تواند نقش مهمی در انتخاب روش درمانی مناسب علیه عامل بیماری داشته باشد. به همین منظور در مطالعه حاضر که برای اولین بار در سطح شهر رشت صورت گرفته است، ۴۵ جدایه بالینی باکتری *اشرشیاکلی* یوروپاتوژن از ۲۵۰ بیمار مراجعه‌کننده به سه آزمایشگاه تشخیص طبی جداسازی و پس‌ازاینکه الگوی حساسیت و مقاومت آن‌ها در برابر ۷ آنتی‌بیوتیک متداول بیمارستانی تعیین گردید، وجود دو ژن ویرولانس *flu* و *csgA* و ارتباط آن‌ها با توانایی تشکیل بیوفیلم در جدایه‌های موردمطالعه بررسی شد.

نتایج به‌دست‌آمده از آزمایش حساسیت آنتی‌بیوتیکی، نشان داد که بیشترین میزان مقاومت در سویه‌های موردمطالعه نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های تتراسیکلین (۶۰ درصد)، کلرامفنیکل (۳۱/۱ درصد) و سفتریاکسین (۲۸/۹ درصد) است. در مقابل همه سویه-های *اشرشیاکلی* جداشده، به آنتی‌بیوتیک‌های ایمی‌پنم، سیپروفلوکساسین، جنتامایسین و پیپراسیلین کاملاً حساس (۱۰۰ درصد) بودند. برخلاف مشاهدات به‌دست‌آمده در مطالعه حاضر، نتایج Potrykus و همکاران (۲۰۰۱)، نشان‌دهنده درصد بالای حساسیت بین سویه‌های اشریشیاکلی نسبت به آنتی-بیوتیک کلرامفنیکل بود (۲۱). به نظر می‌رسد این عدم تطابق به دلیل تفاوت در محل جغرافیایی باشد که اهمیت پایش‌های منطقه‌ای را آشکار می‌کند. در مطالعه دیگری که توسط حقیقت پناه و مجتهدی (۲۰۱۹) بر روی سویه‌های *اشرشیاکلی* یوروپاتوژن به‌دست‌آمده از بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان-های شهر رشت صورت گرفت، سویه‌های موردمطالعه بیشترین مقاومت را نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های آمپی‌سیلین (۷۸/۳ درصد) و نالیدیستیک اسید (۷۴/۴ درصد) و در مقابل بیشترین حساسیت را نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های نیتروفورانتوئین (۹۶/۱ درصد) و ایمی‌پنم (۹۲/۲ درصد) داشتند (۲۲). ملاعباس زاده و همکاران (۲۰۱۳) میزان مقاومت سویه‌های *اشرشیاکلی* یوروپاتوژن نسبت به آنتی‌بیوتیک تتراسیکلین را ۸۰/۹۷ درصد گزارش کردند که با نتایج به‌دست‌آمده در این تحقیق مطابقت دارد (۲۳). همچنین در گزارشی دیگر، ممتاز و همکاران در سال ۲۰۱۳، میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی در جدایه‌های *اشریشیاکلی* یوروپاتوژن به‌دست‌آمده از ۱۲۳ بیمار مبتلابه عفونت ادراری را بررسی و مقاومت به آنتی‌بیوتیک تتراسایکلین را ۷۳/۹۸ درصد گزارش کردند (۲۴). میزان بالای مقاومت به آنتی‌بیوتیک تتراسایکلین دلایل مختلفی دارد. یکی از دلایل این مقاومت بالا، استفاده بیش‌ازحد از این آنتی‌بیوتیک در درمان عفونت‌های روده‌ای انسان است که منجر به پیدایش ژن‌های مقاومت به تتراسایکلین در باکتری‌ها و انتقال این ژن‌ها از طریق پلاسمیدها و ترانسپوزون‌ها به باکتری‌های دیگر است. نسرین بهمنی و همکاران (۲۰۲۰) بامطالعه بر روی سویه‌های *اشریشیاکلی* یوروپاتوژن به‌دست‌آمده از بیماران بیمارستانی و غیر بیمارستانی شهر سنندج، بیشترین مقاومت آنتی‌بیوتیکی برای این سویه‌ها را نسبت به آمپی‌سیلین و نالیدیستیک اسید (بیشتر از ۶۰ درصد) و بیشترین حساسیت را نسبت به مروپنم (۹۳/۳ درصد) و ایمی-پنم (۸۰ درصد) گزارش کردند (۲۵). در مطالعه‌ای دیگر که توسط Rashmi و همکاران (۲۰۱۹) در بیمارستان و مرکز تحقیقات دانشگاه کالج پزشکی Shri BM ایالت کارناتاکای، هند انجام شد (۲۶)، میزان مقاومت جدایه‌های *اشریشیاکلی* یوروپاتوژن نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های ایمی‌پنم و جنتامایسین به ترتیب ۱۱/۶ و ۹۴/۲ درصد گزارش گردید که تائید کننده تفاوت در الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتری به دلیل اختلاف در منطقه جغرافیایی است.

در بررسی توانایی تولید بیوفیلم توسط جدایه‌های موردبررسی، به ترتیب ۱۶ جدایه (۳۵/۵ درصد) قدرت بالا، ۱۹ جدایه (۴۲/۲ درصد) قابلیت متوسط و ۱۰ جدایه (۲۲/۲ درصد) دارای قابلیت پائین در تولید بیوفیلم بودند. درحالی‌که مطالعه حاضر نشان می-دهد همه جدایه‌های موردمطالعه دارای قابلیت تشکیل بیوفیلم هستند، در مطالعه‌ای که تاجبخش و همکاران (۲۰۱۶) بر روی ۱۳۰ سویه *اشرشیاکلی* یوروپاتوژن به‌منظور بررسی قابلیت تشکیل بیوفیلم توسط این سویه‌ها و ارتباط آن با مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌های رایج انجام دادند، مشخص شد که ۶۱/۵۳ درصد از سویه‌ها دارای قابلیت تشکیل بیوفیلم هستند. همچنین طبق گزارش آن‌ها که بامطالعه حاضر همخوانی دارد، یک ارتباط معنی‌دار بین این قابلیت و مقاومت سویه‌ها نسبت به آنتی-بیوتیک‌های رایج و ایجاد عفونت مزمن توسط سویه‌های *اشرشیاکلی* یوروپاتوژن وجود دارد (۲۷). در بررسی انجام‌شده توسط Amadu و همکاران (۲۰۱۹) در کشور نیجریه، بر روی نمونه‌های ادرار به‌دست‌آمده از بیماران نیز ارتباط بین قابلیت

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2025-06-13]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.4.5.1]

تشکیل بیوفیلم و مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌های سفتازیدیم و آموکسی‌سیلین مورد تائید قرار گرفت (۲۸). در پژوهش Katongole و همکاران در کشور اوگاندا، ۶۲/۵ درصد از ۲۰۰ ایزوله *اشرشیاکلی* یوروپاتوژن موردمطالعه دارای قابلیت تشکیل بیوفیلم و ۷۸ درصد از آن‌ها نسبت به چند آنتی‌بیوتیک مقاوم بودند (۲۹). این نتایج نیز تائید کننده ارتباط بین قابلیت تشکیل بیوفیلم و مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها در سویه‌های *اشرشیاکلی* یوروپاتوژن است.

در مطالعات مولکولی به‌منظور بررسی وجود ژن‌های *flu* و *csgA* در سویه‌های موردمطالعه، از تعداد کل نمونه‌ها، ۲۷ مورد (۶۰ درصد) دارای ژن *flu*، ۳۸ مورد (۸۲ درصد) دارای ژن *csgA* و ۲۵ جدایه (۵۵/۵ درصد) حاوی هر دو ژن بودند. دراین‌بین، تنها در ۴ جدایه باقابلیت پائین تشکیل بیوفیلم، هر دو ژن *flu* و *csgA* وجود داشت، درحالی‌که ۱۰ جدایه باقابلیت تشکیل بیوفیلم قوی و ۱۱ جدایه باقدرت تشکیل بیوفیلم متوسط هر دو ژن را داشتند. با توجه به این نتایج به نظر می‌رسد که وجود هر دو ژن می‌تواند در تولید بیوفیلم نقش مؤثر داشته باشند. نتایج تحقیق Chen و همکاران (۲۰۱۰) نیز ارتباط هر دو ژن *flu* و *csgA* با تولید بیوفیلم را اثبات کرده که با تحقیق حاضر هم‌خوانی دارد (۳۰).

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج به‌دست‌آمده در تست آنتی‌بیوگرام، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های تتراسایکلین و کلرامفنیکل به‌عنوان یک درمان مناسب برای افراد مبتلابه عفونت ادراری در شهر رشت پیشنهاد نمی‌شود. همچنین وجود ارتباط معنی‌دار بین شیوع بالای ژن‌های *flu* و *csgA* با تولید بیوفیلم در سویه‌های *اشرشیاکلی* موردمطالعه، می‌توان این ژن‌ها را به‌عنوان یک هدف مناسب برای مداخلات درمانی موردبررسی بیشتر قرار داد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل رساله دوره کارشناسی ارشد نویسنده اول است که با استفاده از پژوهانه نویسنده مسئول انجام‌شده و هیچ‌گونه حامی مالی نداشته است. همچنین نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از مسئولین فنی آزمایشگاه‌های رازی، دکتر آشتیانی و دکتر فدایی شهر رشت که در تهیه نمونه‌های باکتری همکاری داشتند، ابراز می‌دارند.

در تمام مراحل تحقیق، ملاحظات اخلاقی مطابق با بیانیه کمیته اخلاق هلسینکی (UOZ-GR-9517-13) رعایت شده است.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده‌اند.

References

1. Kennedy EH, Greene MT, Saint S. Estimating hospital costs of catheter-associated urinary tract infection. J Hosp Med. 2013; 8:519–522.
2. Rosen DA, Hooton TM, Stamm WE, Humphrey PA, Hultgren SJ. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. PLoS Med. 2007; 4:e329.
3. Schaffer JN, Norsworthy AN, Sun TT, Pearson MM. Proteus mirabilis fimbriae- and urease-dependent clusters assemble in an extracellular niche to initiate bladder stone formation. Proc Natl Acad Sci USA. 2016; 113:4494–4499.
4. Negus M, Phillips C, Hindley R. Recurrent urinary tract infections: A critical review of the currently available treatment options. Obstet Gynaecol, 2020; 22(2), 115–121.
5. Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. Nat Rev Microbiol. 2010; 8:623–633.
6. Aminov RI. Horizontal gene exchange in environmental microbiota. Front Microbiol. 2011; 2:158.
7. Singh AK, Prakash P, Achra A, Singh GP, Das A, Singh RK. Standardization and Classification of In vitro Biofilm Formation by Clinical Isolates of Staphylococcus aureus. J Glob Infect Dis. 2017; 9(3):93-101.
8. Jo J, Cortez KL, Cornell WC, Price-Whelan A, Dietrich LE. An orphan cbb_3-type cytochrome oxidase subunit supports Pseudomonas aeruginosa biofilm growth and virulence. Elife.2017; 6:30205.

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2025-06-13]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.4.5.1]

9. Floyd KA, Moore JL, Eberly AR, Good JA, Shaffer CL, Zaver H, et al. Adhesive fiber stratification in uropathogenic Escherichia coli biofilms unveils oxygen-mediated control of type 1 pili. PLoS Pathog.2015; 11:e1004697.
10. Eberly AR, Floyd KA, Beebout CJ, Colling SJ, Fitzgerald MJ, Stratton CW, et al. Biofilm Formation by Uropathogenic Escherichia coli Is Favored under Oxygen Conditions That Mimic the Bladder Environment. Int J Mol Sci. 2017; 18(10). E2077.
11. Campos LC, Franzolin MR, Trabulsi LR. Diarrheagenic Escherichia coli categories among the traditional enteropathogenic E. coli O serogroups: a review. Memórias doInstituto Oswaldo Cruz. 2004; 99(2):545-552.
12. Ben Nasr A, Olsen A, Sjobring U, Muller-Esterl W, Bjorck L. Assembly of human contact phase proteins and release of bradykinin at the surface of curli-expressing Escherichia coli. Mol Microbiol. 1996; 20:927–935.
13. Olsen A, Jonsson A, Normark S. Fibronectin binding mediated by a novel class of surface organelles on Escherichia coli. Nature. 1989; 338:652–655.
14. Luna-Pineda VM, Moreno-Fierros L, Cázares-Domínguez V, Ilhuicatzi-Alvarado D, Ochoa SA, Cruz-Córdova A, et al. Curli of Uropathogenic Escherichia coli Enhance Urinary Tract Colonization as a Fitness Factor. Front Microbiol. 2019; 10:2063.
15. Carter MQ, Louie JW, Feng D, Zhong W, Brandl MT. Curli fimbriae are conditionally required in Escherichia coli O157:H7 for initial attachment and biofilm formation. Food Microbiol. 2016; 57:81-89.
16. Wallecha A, Oreh H, van der Woude MW, deHaseth PL. Control of gene expression at a bacterial leader RNA, the agn43 gene encoding outer membrane protein Ag43 of Escherichia coli. J Bacteriol. 2014; 196(15):2728–35.
17. Taghadosi R, Shakibaie MR, Ghanbarpour R, Hosseini-Nave H. Role of antigen-43 on biofilm formation and horizontal antibiotic resistance gene transfer in non-O157 Shiga toxin producing Escherichia coli strains. Iran J Microbiol. 2017; 9(2):89-96.
18. Patel JB, Weinstein MP, Eliopoulos GM, Jenkins SG, Lewis JS, Limbago B, et al. Clinical and Laboratory Standards Insitutue. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing in: M100-S23, 27rd ed. Pennsylvania, 2017; 38(3):42-44.
19. Knobloch JK-M, Horstkotte MA, Rohde H, Mack D. Evaluation of different detection methods of biofilm formation in Staphylococcus aureus. Med Microbiol Immunol. 2002; 191 (2):101-6.
20. Michael CA, Dominey-Howes D, Labbate M. The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. Front Public Health. 2014; 2:145-153.
21. Potrykus J, Wegrzyn G. Chloramphenicol-sensitive Escherichia coli strain expressing the chloramphenicol acetyltransferase (cat) gene. Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45(12):3610-2.
22. Haghighatpanah M, Mojtahedi A. Characterization of antibiotic resistance and virulence factors of Escherichia coli strains isolated from Iranian inpatients with urinary tract infections. Infect Drug Resist. 2019; 12:2747-2754.
23. Molaabaszadeh H, Hajisheikhzadeh B, Mollazadeh M, Eslami K, Mohammadzadeh Gheshlaghi N. Study of Sensibility and Antimicrobial Resistance in Escherichia coli Isolated from Urinary Tract Infection in Tabriz City. J Fasa Univ Med Sci, 2013; 3(2):149. [In Persian].
24. 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. Ann Clin Microbiol Antimicrob.2013; 12(1):8.
25. Bahmani N, Abdolmaleki N, Bahmani A. Antimicrobial Resistance in Uropathogenic Escherichia coli Strains Isolated from Beasat Hospital in Sanandaj, West of Iran. J Pharm Res Int. 2020; 32(1):32-36.
26. Karigoudar RM, Karigoudar MH, Wavare SM, Mangalgi SS. Detection of biofilm among uropathogenic Escherichia coli and its correlation with antibiotic resistance pattern. J Lab Physicians. 2019; 11(1):17-22.
27. Tajbakhsh E, Ahmadi P, Abedpour-Dehkordi E, Arbab-Soleimani N, Khamesipour F. Biofilm formation, antimicrobial susceptibility, serogroups and virulence genes of uropathogenic E. coli isolated from clinical samples in Iran. Antimicrob Resist Infect Control. 2016;5:11.
28. Amadu D O, Nwabuisi C, Usman Y, Mustapha J, Abdullahi I N, Popoola A. Biofilm and Extended Spectrum Beta Lactamase Production amongst Uropathogenic Escherichia Coli Isolates at the University of Ilorin Teaching Hospital. Nigeria IJML. 2019; 6(4):241-250.

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2025-06-13]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.4.5.1]

29. Katongole P, Nalubega F, Florence NC, Asiimwe B, Andia I. Biofilm formation, antimicrobial susceptibility and virulence genes of Uropathogenic Escherichia coli isolated from clinical isolates in Uganda. BMC Infect Dis. 2020; 20(1),453.

30. Chen C, Liao X, Jiang H, Zhu H, Yue L, Li S, Fang B, Liu Y. Characteristics of Escherichia coli biofilm production, genetic typing, drug resistance pattern and gene expression under aminoglycoside pressures. Environ Toxicol Pharmacol. 2010; 30:5–10.

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2025-06-13]

[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.4.5.1]

Original Article

Relationship between *flu* and *csgA* Virulence Genes and Biofilm Production in Uropathogenic *Escherichia coli*

Moghadas Kasani F[1], Salehzadeh A[1*], Jalali A[2]

1. Department of Biology, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran
2. Department of Biology, Faculty of Sciences, Arak University, Arak, Iran

Received: 01 Sep 2020 Accepted: 01 Oct 2020

Abstract

Background & Objective: There are a variety of virulence factors that allow Uropathogenic *E. coli* (UPEC) to cause infection in the urinary tract among which biofilm production ability plays the most important role. This study aimed to investigate the possibility of a link between biofilm formation and the *flu* and *csgA* virulence genes in this bacterium.

Materials & Methods: The 45 UPEC isolates were collected from patients with the urinary tract infection in Rasht and following the biochemical and microbiological standard tests, the presence of *flu* and *csgA* virulence genes in confirmed isolates was investigated by polymerase chain reaction (PCR). Antibiotic sensitivity of the isolates was studied with antibiogram testing to determine its relationship with biofilm formation ability.

Result: The highest antibiotic resistance profile was seen against chloramphenicol and tetracycline. Based on PCR test results, 60% and 82% of isolates have *flu* and *csgA* virulence genes, respectively and both genes were present in 55.5% of isolates. Four isolates with low, 10 isolates with strong and 11 isolates with moderate biofilm formation abilities were found to have both *flu* and *csgA* genes.

Conclusion: The results showed a significant association between the presence of *flu* and *csgA* genes and biofilm production abilities in UPEC strains. Therefore, these genes can be further investigated as a suitable target for therapeutic interventions. In addition, due to the high resistance of these isolates to chloramphenicol and tetracycline antibiotics, these antibiotics are not recommended for the treatment of patients with urinary tract infections.

Keywords: Uropathogenic *Escherichia coli*, Biofilm, Urinary tract infection, *flu*, *csgA*

***Corresponding Author: Salehzadeh Ali,** Department of Biology, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran
Email: salehzadeh@iaurasht.ac.ir
https://orcid.org/ 0000-0003-4238-0999

Journal of Advanced Biomedical Sciences; 10 (2020): 2775-2785

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2025-06-13]

[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.4.5.1]