ردیابی ژن‌های چسبندگی papA در باکتری‌های *E. coli* جدا شده از بیماران مبتلا به عفونت ادراری در یکی از بیمارستان های شهر تهران

شهرام شفیع پور[۱]، محسن زرگر[۲*]، شهلا محمدگنجی[۳]

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم، قم، ایران
۲. استادیار، گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم، قم، ایران
۳. استادیار، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، تهران، ایران

(تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۰۸/۱۸؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۰/۲۸)

چکیده

باکتری *E. coli* به همراه فاکتورهای بیماری زایش از شایع ترین علل عفونت مجاری ادراری می باشد. هدف از این مطالعه تعیین میزان شیوع ژن papA در بین سویه های جداسازی شده از بیماران مبتلا به عفونت ادراری می باشد. ۱۰۴ ایزوله از نمونه های ادرار بیماران مبتلا به عفونت ادراری بدست آمد. بررسی میزان شیوع سه ژن مذکور که متعلق به دسته ی ژنی PAP هستند از طریق روش PCR انجام شد. پس از آن ارتباط میزان فراوانی این ژن با سایر مشخصات دموگرافیک بیماران مورد بررسی آماری قرار گرفت. نتایج نشان داد که درصد فراوانی ژن مورد مطالعه papA برابر ۴۰,۳۸ ٪ بود. همچنین ژن شناسایی شده در سویه های جداسازی شده از بیماران با فاکتورهایی چون سن بیماران بالای ۵۰ سال و وجود علائم عفونت ادراری تفاوت معنی داری (pvalue>0.05) نشان داد و با سایر ویژگی ها مانند بیماری های زمینه ای، سابقه انواع جراحی، و... ارتباط معناداری نشان نداد. نتایج این تحقیق می تواند جهت بهبود پیشگیری و درمان بیماران نقش داشته باشد.

کلیدواژگان

عفونت ادراری، E. coli، papa.

* نویسنده مسئول، رایانامه: zmohsen2002@yahoo.com

مقدمه

عفونت مجاری ادراری[1] اصطلاحی است که برای طیف وسیعی از اختلالات بالینی از باکتریوری بدون علامت تا عفونت کلیه‌ها و سپسیس[2] به کار می‌رود. چنانچه عفونت، قسمت‌های تحتانی مجاری ادراری را درگیر کند، به صورت عفونت مثانه (سیستیت)[3] و اگر قسمت‌های فوقانی را گرفتار کند، عفونت کلیه (پیلونفریت)[4] را به وجود می‌آورد (۱و ۲ و ۳).

این عفونت در هر دو جنس و در تمامی سنین دیده می‌شود امّا با توجه به ساختار آناتومیک دستگاه تناسلی خارجی و مباحث مربوط به بهداشت، در میان زنان جوان شیوع بیشتری دارد (۴). آمارهای مختلف نشان داده اند که ۵-۳ ٪ دختران و ۱٪ پسران در دوره‌ی کودکی دچار عفونت ادراری می‌شوند(۵).

طبق آمار سازمان‌های جهانی، سالانه ۲۹-۱۷ میلیارد دلار صرف هزینه‌ی درمان و بهبودی عفونت‌های بیمارستانی می‌شود که از این مبلغ حدود ۳۹٪ مربوط به هزینه‌های ایجاد شده ناشی از عفونت‌های ادراری می‌باشد (۶).

در کنار هزینه‌هایی که بر دوش سیستم سلامت می‌گذارد، عفونت ادراری عامل بسیار مهمی در ایجاد زخم و تخریب پیشرونده‌ی ساختمان کلیه‌ها، نارسایی مزمن کلیه، رشد ناکافی، سنگ‌های ادراری و پرفشاری خون[5] است. دخترانی که دچار عفونت دستگاه ادراری و اسکار کلیوی می‌شوند هم در آینده با احتمال بیشتر، در دوران حاملگی به عوارضی چون فشار خون حاملگی دچار می‌شوند (۷ و ۵). از طرف دیگر، درمان نامناسب UTI با گذشت زمان، خود می‌تواند عامل تأثیر گذاری در نارسایی کلیه باشد (۸).

شایعترین عامل ایجاد عفونت در دستگاه ادراری، باکتری اشرشیاکلی می‌باشد. این باکتری مسئول بروز ۹۰-۷۰ ٪ موارد بیماری در هر دو جنس و در تمامی گروه‌های سنی محسوب می‌گردد (۳-۲و۱۱-۹). *E. coli* ها شامل هر دو کلنی از سویه‌های بیماری زا و غیر بیماری زا هستند که به طور معمول توسط سروتایپینگ آنتی ژن‌های سطحی خود از قبیل آنتی ژن O (لیپوپلی ساکارید) ، آنتی ژن H (فلاژله) و در برخی موارد آنتی ژن K (کپسول) شناسایی می‌شوند (۱۲).

از بین تمام فاکتورهای ویرولانس در باکتری، فیمبریه P، فیمبریه S، فیمبریه‌ی مربوط به اتصال، همولیزین، فاکتور نکروز دهنده‌ی سایتوتوکسیک، آئروباکتین، فاکتور fim، فاکتورهای usp، iron و ... نقش اصلی را در بروز عفونت‌های دستگاه ادراری دارند (۱۳). لذا آگاهی بهتر از خصوصیات ویرولانس ارگانیسم پاتوژن، به پزشک این امکان را می‌دهد که روند پیشرفت عفونت در میزبان و درمان مناسب آن را پیش بینی کند.

شایعترین عامل ایجاد عفونت در دستگاه ادراری، باکتری *E. coli* می‌باشد. این باکتری مسئول بروز ۹۰-۷۰ ٪ موارد بیماری در هر دو جنس و در تمامی گروه‌های سنی محسوب می‌گردد. باکتری *e.coli* معمولاً در دستگاه معده ای-روده ای نوزادان چند ساعت بعد از تولد کلونیزه می گردد. این ارگانیسم قادر است عفونت‌های روده‌ای و خارج روده‌ای در انسان ایجاد نماید و ساختار سلولی آن شامل تاژک، کپسول، دیواره سلولی و فیمبریه یا پیلی می باشد. انواع عفونت های که *e. coli* در ایجاد آنها نقش دارد عبارتست از اشرشیاکلی داخل روده ای و اشرشیاکلی خارج روده ای که UPEC جزو این دسته اخیر است.

چسبندگی از مهمترین فاکتورهای ویرولانس UPEC است. این ویژگی معمولاً به واسطه فیمبریه برقرار می گردد. فیمبریه ساختار شبیه مو دارد و در

1. Urinary Tract Infection (UTI)
2. Sepsis
3. cystitis
4. Pyelonephritis
5. Hypertension

سطح سلولهای باکتریایی تولید می‌شود و با چسبندگی انتهایی که دارد، توانایی اتصال باکتری‌ها را به رسپتورهای میزبان مختلف ایجاد می کند. بیان فیمبریه P توسط اپرون pap صورت می گیرد که دارای ۱۱ ژن مختلف است. یکی از این ژن ها pap A می باشد که به عنوان پروتئین اصلی فیمبریه(Major fimbrial protein) نقش دارد.

بنابراین، تحقیق حاضر با هدف بررسی میزان شیوع ژن PAPA که جزء یکی از عوامل اولیه برای اتصال باکتری در دستگاه ادراری و ایجاد عفونت ادراری (UTI) می‌باشد، طراحی شده است. با دانستن میزان شیوع این ژن در جامعه و با توجه به نقش مهم و ضروری آنها در ایجاد عفونت می‌توان به فکر طراحی واکسن‌هایی علیه این عوامل در باکتری UPEC افتاد.

مواد و روش

در این تحقیق تعداد ۱۰۴ بیمار مبتلا به عفونت ادراری مراجعه کننده به یکی از بیمارستان های تهران، مورد بررسی قرار گرفتند. همه ایشان پرسشنامه تخصصی و رضایت نامه شرکت در این مطالعه را پر کردند. نمونه ادرار همه بیماران مورد بررسی قرار گرفت. بدین ترتیب که کشت داده شد و سویه های اشریشیاکلی از آنها جداسازی گردید. این سویه ها توسط آزمایش های انتخابی و افتراقی مورد تایید قرار گرفتند. سپس از این باکتریها توسط روش جوشاندن DNA استخراج شد. DNA استخراج شده با تست های الکتروفورز آگارز و اسپکتروفتومتری مورد بررسی کیفی و کمی قرار گرفت. در ادامه پرایمر اختصاصی برای ژ papa طراحی شد و به شرکت ژن فناوران سفارش داده شد تا سنتز شود. توالی مربوط به این ژن بشرح زیر است: F:5'-ATGGCAGTGGTGTTTTGGTG-3' و R:5'-CGTCCCACCATACGTGCTCTTC-3'. آزمایش PCR با پرایمر اختصاصی با مستر میکس Amplicon دانمارک انجام گردید. برای انجام PCR، مواد زیر با میزان مشخص شده در یک میکروتیوب ریخته شد. سپس 10 میکرو لیتر محتویات ویال را خوب مخلوط کرده و اسپین می کنیم. DNA الگو با غلظت 1000ng/ µl: 0.5 µl، 0.5 µl از هر یک از پرایمرهای F و R با غلظت 10 µM، 5 µl از Taq DNA Polymerase 2x Master Mix Red، و 3.5 µl آبمقطر استریل. سپس میکروتیوب ها در برنامه ای بر اساس دمای اتصال آنها به الگو تنظیم شود. برنامه دمایی بهینه شده برای این ژن بصورت زیر بود: یک سیکل ۹۴ درجه سانتی‌گراد برای ۶۰ ثانیه، ۲۵ سیکل شامل: ۹۴ درجه سانتی‌گراد برای ۶۰ ثانیه، ۶۳ درجه‌ی سانتی‌گراد برای ۳۰ ثانیه، ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد برای ۹۰ ثانیه و سیکل نهایی ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد برای ۳۰۰ ثانیه. شناسایی محصولات PCR با الکتروفورز روی ژل آگارز ۱/۵ درصد و سپس رنگ‌آمیزی با اتیدیوم بروماید، در بافر TBF و زیرنور UV صورت گرفت و کیفیت محصول PCR از نظر وجود یا عدم وجود باند با آزمایش الکتروفورز آگارز بررسی شد.

در نهایت توسط نرم افزار spss v21 و آزمون های آماری Independent t test sample و Fisher Exact test انجام شد و در مواردی که سطح احتمال کمتر از ۰,۰۵ بود، P-value معنادار معرفی گردید.

نتایج

نتایج نشان داد که فراوانی کلی ژن مورد بررسی PaPA در باکتری هایE.coli جداسازی شده از ۱۰۴ بیمار مبتلا به عفونت ادراری مراجعه کننده به بیمارستان امام سجاد ع تهران، ۴۰,۳۹٪است.

آنالیز نتایج به دست آمده از پرسشنامه ها و داده های آزمایشگاهی برای ژن PaPA با استفاده از نرم

افزار spss v21 و آزمون های آماری Independent t test sample و Fisher Exact test انجام شدکه شرح آن در زیر آورده شده است.

کل افراد مورد بررسی در این مطالعه ۱۰۴ نفر با میانگین سنی 17.5± 52.38 بود. کم سن و سال ترین بیماران ۵ سال و بزرگترین آنها ۸۴ سال سن داشتند. از نظر وضعیت تاهل، ۱۹,۲ درصد افراد مجرد و ۸۰,۸ درصد افراد متاهل بود. از نقطه نظر شغل، بیشترین مشاغل به ترتیب مربوط به زنان خانه دار(۴۳,۳٪)، افراد بازنشسته و کارمند بود(جدول۱). بدلیل تنوع شغلی، جزییات تمامی مشاغل در جدول ذکر نشده است. از لحاظ فاکتور سطح تحصیلات، بیشترین افراد بیمار به ترتیب دارای سطح سواد دیپلم (۳۲,۷٪)، لیسانس و ابتدایی بود و تعداد بیماران با مدارک تحصیلی بالاتر بسیار کمتر (۱۷,۳٪) بود.

از لحاظ فاکتور بیماری های زمینه ای و بررسی علائم سختی ادرار، پرادراری و هماچوری، مشخص شد درصد بالایی از بیماران مبتلا به عفونت ادراری دارای علائم ذکر شده هستند.در این مطالعه نزدیک به ۴۰ درصد افراد سابقه خانوادگی بیماری کلیوی داشتند.همچنین نزدیک به ۳۴ درصد بیماران کمتر از ۸ لیوان آب یا مایعات در روز مصرف می نمودند.در این مطالعه تعداد زنان مبتلا به عفونت ادراری بیشتر از مردان بود با این وجود همانطور که در آنالیزهای اساسی اولیه گزارش شد درصد فراوانی ژنهای pap در مردان مبتلا به عفونت ادراری بیشتر از زنان بیمار بود.

از نظر سن ابتلا به عفونت های ادراری از آنجاییکه بیشتر افراد مبتلای شرکت کننده در این مطالعه بالای ۵۰ سال سن بودند، جمعیت مورد مطالعه به دو گروه کمتر از ۵۰ سال و بالای ۵۰ سال تقسیم بندی شد و درصد وجود هر یک از ژنهای مورد مطالعه در هر گروه مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که ارتباط معناداری بین فراوانی وجود ژن PaPA و فاکتور سن بالای ۵۰ سال در بیماران وجود دارد (p-Value<0.05). بعبارت دیگر وجود این ژن در افراد زیر ۵۰ سال بیشتر از افراد بالای ۵۰ سال بوده است. از نظر ارتباط بین وجود این ژن و فاکتور وضعیت تاهل (مجرد و متاهل بودن)، تفاوت معناداری مشاهده نشد (p-value>0.05).

جدول ۱- اطلاعات دموگرافی افراد شرکت کننده در این مطالعه

factors		n(%)	Total n(%)
Age(Year) n (%)	Mean	52.38±17.5	104 (100%)
	Max	84	
	Min	5	
Gender n (%)	Female	86 (82.7)	104 (100%)
	Male	18 (17.3)	
Level of Education n (%)	Elementary	25 (24)	104 (100%)
	Diploma	34 (32.7)	
	Bachelor	27 (26)	
	BSc and higher	18 (17.3)	
Job n (%)	House keeper	45 (43.3)	104 (100%)
	Retired	17 (16.3)	
	Employee	13 (12.5)	
	Student	9 (8.7)	
	Others	20 (19.2)	
Marriage status n (%)	Single	20 (19.3)	104 (100%)
	Married	84 (80.7)	

جدول ۲ ارتباط فراوانی وجود ژن PaPA در باکتری های جدا شده از نمونه ادرار بیماران مبتلا به عفونت ادراری با فاکتورهای سن، جنس و وضعیت تاهل بیماران را نشان می‌دهد. مواردی که با ستاره مشخص شده، با در نظر گرفتن p<0.05 از نظر آماری معنادار است.

جدول ۲- ارتباط فراوانی وجود ژن PaPA در باکتری های جدا شده از نمونه ادرار بیماران مبتلا به عفونت ادراری با فاکتورهای سن، جنس و وضعیت تاهل بیماران

Adhesion genes / Demographic Factors		PaPA		
		Positive n=42	Negative n=62	P-value
Age n (%)	<50	18 (17.3)	52 (50)	0.03*
	>50	11 (10.57)	10 (9.61)	
Gender n (%)	Female n=86	37 (35.57)	49 (47.11)	0.2
	Male n=18	5 (4.8)	13 (12.5)	
Marriage status n (%)	Single	9 (8.65)	11 (10.57)	0.8
	Married	33 (31.73)	51 (49.03)	

وجود فراوانی ژن مورد نظر بین دو گروه افراد دارای علائمی همچون پلی اوری، هماچوری، سوزش ادرار و افراد مبتلا به عفونت ادراری اما بدون علامت نیز از طریق تست sampleIndependent tTest مورد بررسی قرار گرفت. نتایج تجزیه و تحلیل آماری نشان داد درصد وجود ژن PaPA بین دو گروه دارای علامت و بدون علامت تفاوت معنی دار وجود داشت (P-value=0.0001) (جدول ۳).

جدول ۳- ارتباط فراوانی وجود ژن PaPA در باکتری های جدا شده از نمونه ادرار بیماران مبتلا به عفونت ادراری با فاکتورهای مشکلات کلیوی، علائم و بیماری های زمینه ای بیماران

		PaPA		
		Positive n=42	Negative n=62	P-value
kidney diseases n (%)	Positive	5 (4.8)	14 (13.46)	0.2
	negative	37 (35.57)	48 (46.15)	
Symptoms n (%)	positive	18 (17.3)	51 (49.03)	0.0001*
	negative	24 (23.07)	11 (10.57)	
Underlying disease n (%)	positive	26 (25)	40 (38.46)	0.8
	negative	16 (15.38)	22 (21.15)	

جدول ۳ ارتباط فراوانی وجود ژن PaPA در باکتری های جدا شده از نمونه ادرار بیماران مبتلا به عفونت ادراری با فاکتورهای مشکلات کلیوی، علائم و بیماری های زمینه ای بیماران را نشان می‌دهد. مواردی که با ستاره مشخص شده، با در نظر گرفتن $p<0.05$ از نظر آماری معنادار است.

بررسی ارتباط فاکتور میزان مصرف ۸ لیوان و کمتر آب در هر روز و فراوانی ژنهای جداسازی شده از باکتری های موجود در ادرار بیماران، نشان داد که ارتباط معناداری بین این عوامل مشاهده نمی‌شود ($p>0.05$).

تجزیه و تحلیل آماری بررسی ارتباط وجود ژن های PaPA در باکتری های E.coli جدا شده از بیماران مبتلا به عفونت ادراری و فاکتورهای سابقه خانوادگی بیماری کلیوی یا مثانه، سابقه جراحی و سابقه سرطان در اعضای درجه اول خانواده بیماران انجام شد هیچ ارتباط معناداری را نشان نداد ($p>0.05$).

بحث

در این مطالعه 104 فرد مبتلا به بیماری عفونت ادراری مورد بررسی قرار گرفت وموارد که اطلاعات کامل دموگرافی در پرسشنامه های بیماران وجود نداشت، از ادامه مطالعه حذف شد. علت این مشکل نیز مسایلی مانند نبودن همراه، بدحال بودن بیمار، کم اطلاعی یا بی اطلاعی بیمار یا همراه از برخی سوال ها، کم سواد بودن مراجعان و... باعث شد تا برخی از افراد پرسشنامه ها را بطور کامل پر نکنند و به همین دلیل باعث شد نا برخی از نمونه ها کنار گذاشته شوند.

نتایج این مطالعه نشان داد که فراوانی ژن چسبندگی papa برابر ۴۰,۳۸٪ بود. مطالعات مشابهی نیز در سطح دنیا و در ایران جهت بررسی فراوانی ژن

های چسبندگی باکتری *E.coli* ایجاد کننده عفونت های اداری انجام شده است. در این مطالعات علاوه بر ژن papA ، گاهاً ژن های دیگری نیز مورد مطالعه قرار گرفته است که در زیر به برخی موارد اشاره می شود:

در مطالعه ای که توسط Paniagua-Contreras و همکاران در سال ۲۰۱۵ در رابطه با بررسی فاکتورها ی ویرولانس E. coli جدا شده از بیماران مبتلا به عفونت ادراری در مکزیک انجام شده است، بیماران مبتلا به UTIحاصل از E. coli رنج نسبی بین ۲۰ تا ۷۰ سال داشتند و درصد بالایی از آنها (۲۷۴ نفر) زن و ۷۴ نفر مرد بودند. بیماران در صورت وجود علائم عفونت ادراری و مثبت شدن کشت ادرار آنها از نظر E. coli وارد مطالعه شده بودند.نتایج این تحقیق نشان داد که به طور کلی حدود ۲۵٪ سویه های جداسازی شده از نظر ژن pap مثبت بودند و حدود ۲۱ درصد از سویه ها از نظر ژن papGII مثبت شدند(۱۴). در مطالعه ای که توسط ما نیز انجام شد بیش از ۸۰ درصد بیماران را زن و مابقی را مرد تشکیل دادند و رنج وسیع سنی نیز در بیماران بین ۵ تا ۸۴ سال ثبت شد. در مطالعه ی دیگری که در سال ۲۰۱۱ توسط امام قریشی و همکاران در رابطه با وجود ارتباط بین سروتیپ و ژنهای بیماری زا در باکتری E. coli (عامل عفونت ادراری) صورت گرفته است، فاکتورهای ویرولانس همچون pap, sfa, nly, cnf1 سروتیپ های عامل پیلونفریت بیشتر از سروتیپ های عامل التهاب مثانه بوده است. نتیجه قابل توجه در این تحقیق این است که بیشترین درصد فاکتور ویرولانس مربوط به ژن pap بود که این مقدار به ترتیب در سروتیپ های O1, O6, O15 برابر با ۵۵، ۹۵ و ۳۳ درصد بوده است. البته در این مطالعه نوع ژنهای PAP به تفکیک ذکر نشده است (۱۵) با این وجود در تحقیق ما نیز ۴۰,۳۸٪ سویه ها از نظر ژن papA مثبت بود. با توجه به مطالعه ی امام قریشی و دیگران و سایر مطالعات دیگر از آنجاییکه این ژن ویرولانس در باکتری E. coli با انواع سروتیپ های O مرتبط می شود می توان مطالعات بیشتری در رابطه با آن صورت گیرد. در مطالعه ای که Roos در استرالیا در سال ۲۰۰۶ بر روی میزان بیان ژن های ویرولانس باکتری E.coli عامل عفونت ادراری بدون علامت صورت گرفته است، مشخص شده است که نیمی از ژنهای pap به طور قابل توجهی به میزان بالایی در ادرار بیان می شوند. به عنوان مثال زیر واحد اصلی papA تا ۱۹ برابر در ادرار بیشتر بیان شد در حالی که بیان ژنهای ویرولانس دیگری مانند fimEAIC در این تحقیق مشاهده نشده است (۱۶).همچنین محققان در این بررسی نشان دادند که ژن papA در نمونه های ادرار به میزان بالایی نسبت به محیط های کشت آزمایشگاهی بیان می شود.

در مطالعه ی دیگری توسط Jarboe و همکاران در سال ۲۰۰۴ پیش بینی شده است که بیان ژن pap به طور آشکاری با میزان رشد باکتری مرتبط است که این نشان دهنده این است که در میزان رشد بالا فعالیت باکتری جهت باقی ماندن در محیط غیر ضروری است. بنابراین باکتری در شرایط رشد بالا با کاهش بیان پیلی بطور بالقوه ای سبب حفظ منابع سلولی خود بدون کاهش احتمال بقا می شود. احتمالا به همین علت است که در محیط آزمایشگاهی در باکتری ضرورتی برای بیان ژن pap وجود ندارد در حالی که در محیط ادرار یا بدن انسان باکتری برای حفظ و بقا و کلنیزه شدن در مجاری ادراری باید به بیان ژن papA بپردازد(۱۷). البته این فرضیه نیاز به مطالعات بیشتری دارد. از آنجاییکه در مطالعه ی ما نیز سهم قابل توجهی از باکتری های جداسازی شده از نمونه ادرار از نظر ژنهای pap مثبت بودند، مطالعه ی میزان بیان این ژن جهت پیشگیری و همچنین درمان موثر تر می تواند مفید باشد.

در برخی از مطالعات مانند Singer در ۲۰۱۵، بررسی وجود ژن های pap از جمله papA در

شناسایی E. coli عامل بیماری زایی خارج روده ای انسان (EXPEC) از اهمیت ویژه ای می تواند برخوردار باشد (۱۸). در مطالعه ما نیز papAاز بیشترین فراوانی برخوردار بود (۴۰,۳۹٪) که می تواند گزینه مناسبی برای موارد تشخیصی باشد. در تحقیق دیگری که در کره توسط Wook Yun در سال 2014 صورت گرفت، ایزوله های E.coli جدا شده از افراد مبتلا به UTI و افراد دارای باکتری در ادرار بدون علامت، papEF از بالاترین میزان شیوع برخوردار بود. همچنین درصد فراوانی این ژن (papEF) از دسته ژنی papدر این مطالعه بین دو گروه ذکر شده دارای تفاوت معنی دار بود و به طور کلی در افراد مبتلا به UTI فراوانی بالاتری داشت. همچنین شیوع ژن papA حدود ۴۵٪ بود (19) که این مقدار نزدیک به درصد فراوانی به دست آمده (۴۰,۳۸٪) در تحقیق حاضر می باشد. به علاوه در این مطالعه میزان فراوانی ژنها در بین دو جنس یکسان بود به غیر از papEF که در زنان بیشتر از مردان بود با این وجود در مطالعه ما ژن papA در زنان بیش از مردان بود.

با توجه به موارد ذکر شده در بالا پیشنهاد می شود که اولاً سایر ژن های چسبنده نیز مورد مطالعه مولکولی قرار گیرد زیرا با مطالعه دقیق تر ژنهای pap می توان پیشگیری و مدیریت درمان عفونت ادراری را بهبود بخشید.

منابع و مآخذ

1. Nicolle LE. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. Urologic Clinics of North America. 2008;35(1):1-12.
2. Schalger TA. Urinary tract infections in children younger than 5 years of age. Pediatric Drugs. 2001;3(3):219-27.
3. Riccabona M. Urinary tract infections in children. Current Opinions in Urology. 2003; 13(1):59-62.
4. Hamid-Farahani R, Tajik A, Noorifard M, Keshavarz A. Antibiotic resistance pattern of E. coli isolated from urine culture in 660 Army clinical laboratory center in Tehran 2008. J Army Univ Med Sci 2012; 10(1): 45-49.
5. Esmaeili M. Antibiotics for causative microorganisms of urinary tract infections. Iranian Journal of Pediatrics. 2005;15(2):165-173.
6. Arabestani MR, Mahmoudi H, AlikhaniM, Khosravi S. Evaluation prevalence agents of urinary tract infection and antibiotic resistance in patients admitted to hospitals in Hamadan University of Medical Sciences 1391-92. Pajouhan Scientifi Journal. 2014;12(3):20-27.
7. Hoberman A, Chao H-P, Keller DM, Hickey R, Davis HW, Ellis D. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. The Journal of Pediatrics. 1993;123(1):17-23.
8. Santo E, Macedo C, Marin JM. Virulence factors of uropathogenic Escherichia coli from a university hospital in Ribeirao Preto, Sao Paulo, Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2006; 48(4): 185-8.
9. Shams N, Shahkarami Z, Nayebaghae M, Shahkarami K. Antibiotic Resistance Pattern of Uropathogenic strains of E. coli in Khorram-Abad City during 2012-2013: A short report. J RafsanjanUniv Med Sci 2015; 14(6): 519-524.
10. Karimian A, Momtaz H, Madani M. Detection of uropathogenic Escherichia coli virulence factorsin patients with urinary tract infections in Iran. AfrJMicrobiol Res 2012; 6(39): 6811-6.
11. Kudinha T, Kong F, Johnson JR, Andrew SD,Anderson P, Gilbert GL. Multiplex PCR-based reverse line blot assay for simultaneous detection of22 virulence genes in uropathogenicEscherichiacoli. Appl Environ Microbiol. 2012; 78(4): 1198–202.
12. Li D, Liu B, Chen M, Guo D, Guo X, Liu F, FengL, Wang L A multiplex PCR method to detect 14Escherichia coli serogroups associated with urinary tract infections. Journal of Microbiology Methods. 2010;82(1):71-77.
13. Momtaz H, Karimian A, Madani M, SafarpoorDehkordi F, Ranjbar R, Sarshar M, Souod N.Uropathogenic Escherichia coli in Iran: Serogroup distributions, virulence factors and antimicrobial resistance properties. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. 2013;12:8.
14. Gloria Luz Paniagua-Contreras , Eric Monroy-Pe ´rez et al. Virulence factors, antibiotic resistance phenotypes and O-serogroups of Escherichia coli strains isolated from communityacquired urinary tract infection patients in Mexico. Journal of Microbiology, Immunology and Infection (2015) xx, 1e8.
15. Emamghorashi F, Farshad S, Kalani M.Relationship Between O Serotype and Virulent Genes inEscherichia Coli Causing Urinary Tract Infections.Iranian Journal of Kidney Diseases. 2011; 5(4),:234-237.
16. Roos V,. Ulett GC, Schembri MA, and Klemm P. The Asymptomatic Bacteriuria Escherichia coli Strain 83972 Outcompetes Uropathogenic E. coli Strains in Human Urine. INFECTION AND IMMUNITY. 2006: 615–624.
17. Jarboe, L. R., D. Beckwith, and J. C. Liao. 2004. Stochastic modeling of the phase-variable pap operon regulation in uropathogenic Escherichia coli. Biotechnol. Bioeng. 88:189–203.
18. Singer RS. Urinary tract infections attributed to diverse ExPEC strains in food animals: evidence and data gaps.Frontiersin, Microbiology, Antimicrobials, ResistanceandChemotherapy .2015; 6(28):2-9.
19. Ki Wook Yun , Hak Young Kim, et al. Virulence factors of uropathogenic Escherichia coli of urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in children. Journal of Microbiology, Immunology and Infection.2014; 47: 455-461.