DOI: 10.22092/VJ.2023.363036.2077
شماره ۱۴۳ تابستان ۱۴۰۳
تحقیقات دامپزشکی و فرآورده‌های بیولوژیک

مقاله کامل

شناسایی مولکولی ژن‌های gyrB و oprL در باکتری‌های سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از موارد ورم پستان گاو در شهر مراغه (استان آذربایجانشرقی، ایران) در سال ۱۴۰۱

• **سامان مهدوی(نویسنده مسئول)**
گروه میکروبیولوژی، واحد مراغه، دانشگاه آزاد اسلامی، مراغه، ایران
• **ویدا محمدزاده**
گروه میکروبیولوژی، واحد مراغه، دانشگاه آزاد اسلامی، مراغه، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲-۰۵-۰۴ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲-۰۸-۳۰
تاریخ بازنگری: ۱۴۰۲-۰۸-۲۹ تاریخ انتشار: ۱۴۰۳-۰۴-۱۲
Email: S.mahdavi@iau-maragheh.ac.ir

چکیده

سودوموناس آئروژینوزا از مهمترین پاتوژن‌های فرصت‌طلب بوده که موجب بروز ورم پستان‌های تحت بالینی مقاوم به درمان در گاوهای شیری می‌شود. هدف از این مطالعه، بررسی فراوانی ژن‌های gyrB و oprL در باکتری های سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از موارد ورم پستان گاو در شهر مراغه در سال ۱۴۰۱ بود. در این مطالعه مقطعی توصیفی، ۶۰ نمونه سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از موارد ورم پستان گاو که با آزمایشات بیوشیمیایی و رنگ‌آمیزی تعیین هویت شده بودند، جهت حضور ژن های مورد مطالعه به روش PCR بررسی شدند. بر اساس نتایج بدست آمده، فراوانی ژن gyrB در ۱۰ جدایه (۱۶/۷٪) و ژن oprL در سه جدایه (۵٪) مشاهده شد. همچنین سه جدایه (۵٪) هر دو ژن gyrB و oprL را به طور هم زمان داشتند. با توجه به نتایج این مطالعه، کنترل منابع عفونت در ورم پستان ناشی از سودوموناس آئروژینوزا جهت کنترل و پیشگیری از انتقال این باکتری تأکید می‌شود.

کلمات کلیدی: سودوموناس آئروژینوزا، ورم پستان گاوی، gyrB، oprL

● Veterinary Researches & Biological Products No 143 pp: 15-21

Molecular detection of gyrB and oprL genes in Pseudomonas aeruginosa isolated from Bovine Mastitis in Maragheh City (East Azerbaijan province, Iran) in 2022.

By: Mahdavi, S., (Corresponding Author) Department of Microbiology, Maragheh Branch, Islamic Azad University, Maragheh, Iran. and Mohammadzadeh, V., Department of Microbiology, Maragheh Branch, Islamic Azad University, Maragheh, Iran.

Received: 2023-07-26 Accepted: 2023-11-21
Revised: 2023-11-2 Published: 2024-07-02

Email: S.mahdavi@iau-maragheh.ac.ir

Pseudomonas aeruginosa is an important opportunistic pathogen that causes subclinical mastitis resistant to treatment in lactating dairy cows. This research aimed to study the frequency of gyrB and oprL genes in Pseudomonas aeruginosa isolated from bovine mastitis in Maragheh City in 2022. In this descriptive cross-sectional study, 60 samples of Pseudomonas aeruginosa were isolated from Bovine Mastitis which were identified by biochemical and staining tests. The samples were analyzed for the presence of the genes by PCR. Based on the results obtained, the frequency of gyrB and oprL genes were observed in 10 (16.7%) and 3 (5%) isolates, respectively. In addition, 3 isolates (5%) harbored both gyrB and oprL genes simultaneously. According to the results of this study, control of infection sources in Mastitis caused by Pseudomonas aeruginosa is emphasized to control and prevent transmission of this bacterium..

Key words: Pseudomonas aeruginosa; Bovine Mastitis; gyrB; oprL.

مقدمه

سودوموناس آئروژينوزا باكتري گرم منفي و پاتوژن فرصت‌طلبي است كه در تمام محيط‌ها قدرت زيست دارد (۱۵). این باکتری بعنوان یکی از عوامل ایجادکننده اورام پستان کلینیکی با شیوع ناگهانی در گاوهای شیری مطرح می‌باشد. این باکتری بیشتر از ۳ درصد گله را درگیر نموده و موجب اورام پستان مزمن تحت بالینی می‌شود. پسودوموناس آئروژینوزا در آمریکا بیش از ۲ میلیارد دلار، انگلستان ۹۳ میلیون یورو و در استرالیا ۱۰۰ میلیون دلار سالانه ضرر اقتصادی را به دامداران تحمیل می‌کند (۴). بیماری ورم پستان ناشی از پسودوموناس آئروژینوزا در اثر عواملی مانند آب آلوده، ضدعفونی نامناسب کارتیه‌ها و درمان نامناسب در دوران خشکی ایجاد می‌گردد و کارتیه‌های گاو به عنوان مخزن انتقال این باکتری عمل می‌نمایند (۱۱). عفونت با این باکتری علاوه بر اثراتی که بر گاوهای شیری دارد، ورم پستان ناشی از آن به دلیل خطر انتقال پاتوژن‌های مشترک بین انسان و دام از طریق نوشیدن شیر آلوده یا تماس مستقیم با گاوهای آلوده، سلامت انسان را تهدید می‌کند (۱۴و ۲۰). این باکتري به عنوان دومین باکتری بیماری‌زای رایج در جراحی‌ها و سومین عامل متداول عفونت‌های بیمارستانی است که حدود ۱۰ درصد عفونت‌های بیمارستانی را تشکیل می‌دهد (۱۵). باکتري سودوموناس آئروژينوزا داراي عوامل حدت متعددي مي‌باشد. مهم‌ترين عوامل حدت باكتري سودوموناس آئروژينوزا مقاومت بالاي اين باكتري به آنتي‌بيوتيک‌ها مي‌باشد كه يكي از علل آن، حضور پمپ‌هاي تراوشي (Efflux pump) در غشاي خارجي اين باكتري بوده كه به طور فعال موجب خروج دارو از سلول باكتري مي‌شوند. ژن‌هاي متعددي در تشكيل پمپ‌هاي ايفلاكس حضور دارند كه يكي از آن‌ها ژن oprL است. اين ژن كدكننده ليپوپروتئين‌هاي پمپ ايفلاكس به شمار مي‌رود (۶). ژن gyrB كدكننده آنزيم توپوايزومراز ۲ مي‌باشد. اين ژن در سودوموناس آئروژينوزا داراي ساختار منحصر به‌فردي مي‌باشد و از آن جهت تشخيص اين گونه باكتريايي مي‌توان استفاده كرد (۱۸). به‌علاوه موتاسيون‌هاي كروموزومي در اين ژن مهم‌ترين دليل مقاومت نسبت به فلوروكينولون‌ها است (۱۷). مقاومت سودوموناس آئروژينوزا به فلوروكينولون‌ها مي‌تواند به واسطه جهش در DNA گيراز و توپوايزومراز IV، كاهش نفوذپذيري ديواره سلول و افزايش بيان سيستم‌هاي افلاكس پمپ به وجود آيد (۹و ۱۳). در اين بين، تغيير در DNA گيراز يا توپوايزومراز IV ناشي از جهش در ژن كدكننده DNA گيراز و توپوايزومراز DNA نقش عمده‌اي در مقاومت به فلوروكينولون‌ها در ميان جدايه‌هاي بالينی سودوموناس آئروژينوزا

ایفا می‌کند (۲۲). بنابراین حضور این ژن‌ها به نوعی می‌تواند با مقاومت باکتری در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها مرتبط باشد. با توجه به اهمیت باکتری سودوموناس در عفونت‌های بیمارستانی و همچنین بعنوان یکی از عوامل مهم اورام پستان در گاو و اهمیت بهداشتی آن، شناسایی هرچه بیشتر فاکتورهای حدت مرتبط با این بیماری‌ها می‌تواند به توسعه راه‌های مناسب‌تر برای کنترل عفونت‌های ناشی از آن کمک نماید. هدف از این مطالعه، شناسایی مولکولی ژن‌های gyrB و oprL در باکتری‌های سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از موارد ورم پستان گاو در شهر مراغه (استان آذربایجان‌شرقی، ایران) بود.

مواد و روش‌ها

جمع‌آوری و جداسازی نمونه‌ها

در این مطالعه توصیفی مقطعی، ۶۰ جدایه باکتری سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از موارد ورم پستان بالینی گاوها در شهر مراغه (استان آذربایجان‌شرقی) (از اردیبهشت تا دیماه سال ۱۴۰۱) مورد بررسی قرار گرفتند. پس از شناسایی کارتیه درگیر (وجود دلمه یا لخته‌های زرد رنگ و یا ترشحات اگزوداتیو آبکی پایدار پس از دوشش سوم، وجود گرمی، قرمزی و درد در پستان)، برای جلوگیری از عفونت ثانویه، سه دوشش اول کارتیه مورد نظر دور ریخته و با پنبه الکل ضدعفونی گردید. سپس نمونه‌های شیر در ظروف استریل ریخته شده و در کنار یخ بلافاصله به آزمایشگاه منتقل شدند. نمونه‌ها بر روی محیط کشت مکانکی آگار و ائوزین متیلن بلو آگار (EMB) کشت داده شدند و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد گرمخانه‌گذاری شدند. سپس کلونی‌های ظاهر شده، رنگ‌آمیزی گرم شدند و آزمایشات بیوشیمیایی زیر جهت تشخیص باکتری سودوموناس آئروژینوزا انجام شد: اکسیداز، کاتالاز، تولید اندول و حرکت در محیط SIM، متیل رد (Methyl red)، وژ پروسکائر (Voges proskauer)، توانایی مصرف قند لاکتوز و تولید گاز Co۲ در محیط کشت TSI (Triple sugar Iron agar)، مصرف سیترات در محیط کشت سیمون سیترات آگار، آرژنین دهیدروژناز، اورنیتین دکربوکسیلاز، OF با قند گلوکز و توانایی رشد در ۴۲ درجه سانتی‌گراد (شرکت مرک، کشور آلمان) (۲۳).

شناسایی مولکولی ژن‌های مورد مطالعه

استخراج DNA از جدایه‌های سودوموناس آئروژینوزا مورد بررسی با استفاده از روش جوشاندن انجام شد و کیفیت و کمیت آن به ترتیب با استفاده از الکتروفورز بر روی ژل آگارز ۱ درصد و نانودراپ مورد بررسی قرار گرفت. مشخصات و توالی پرایمرهای مورد استفاده در جدول ۱ نشان داده شده است.

واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) در حجم ۲۰ میکرولیتر شامل ۱۱/۶ میکرولیتر آب دیونیزه استریل، ۲ میکرولیتر بافر PCR (۱۰X)، ۰/۶ میکرولیتر MgCl۲، ۰/۵ میکرولیتر dNTPs، ۰/۵ میکرولیتر پرایمر رفت، ۰/۵ میکرولیتر پرایمر برگشت، ۰/۳ میکرولیتر DNA (۵U/µl) پلیمراز Taq و ۴ میکرولیتر DNA الگو انجام شد. برنامه دمایی و زمانی دستگاه ترموسایکلر برای تکثیر ژن‌های oprL و gyrB در جدول ۲ آورده شده است. محصول PCR به مدت ۱ ساعت بر روی ژل آگارز ۱/۵ درصد رنگ آمیزی شده با اتیدیوم بروماید الکتروفورز شد.

جدول ۱- توالی و ویژگی پرایمرهای اختصاصی مورد استفاده جهت شناسایی ژن‌های gyrB و oprL سودوموناس آئروژینوزا.

ژن	توالی	اندازه محصول (bp)	منبع
oprL	F: ATGGAAATGCTGAAATTCGGC R: CTTCTTCAGCTCGACGCGACG	۵۰۳	۲۱
gyrB	F: CGGAGACCTTCAGCAACA R: CGCAGCAGGATGCCGAC	۲۲۰	۱۰

جدول ۲- شرایط انجام PCR نمونه‌های سودوموناس آئروژینوزا برای تکثیر ژن‌های مورد آزمایش.

مرحله	تعداد چرخه	ژن مورد آزمایش زمان(دقیقه/ ثانیه)	دما(درجه سانتی‌گراد)
		gyrB/oprL	
واسرشت اولیه	۱	۴′/۴′	۹۴/۹۴
واسرشت شدن	۳۵	۳۰″/۳۰″	۹۴/۹۴
اتصال پرایمرها		۴۵″/۴۵″	۵۷/۵۹
گسترش		۶۰″/۶۰″	۷۲/۷۲
گسترش نهایی	۱	۱′/۱′	۷۲/۷۲

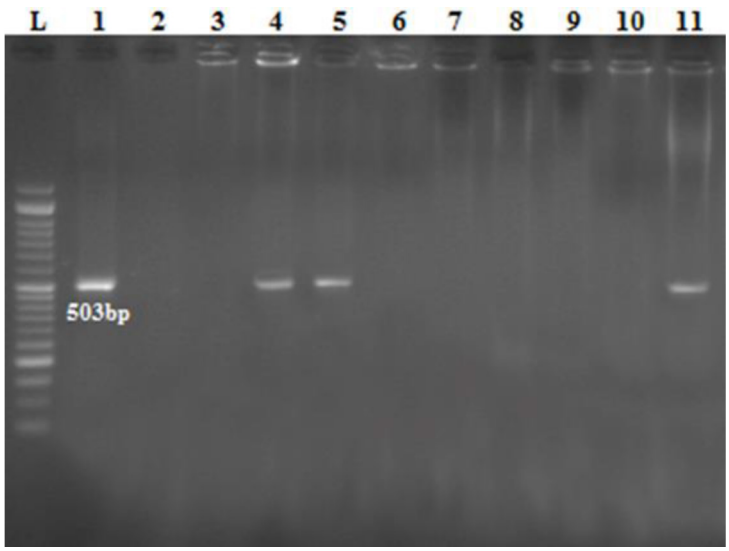
نتایج

فراوانی ژن‌های oprL و gyrB

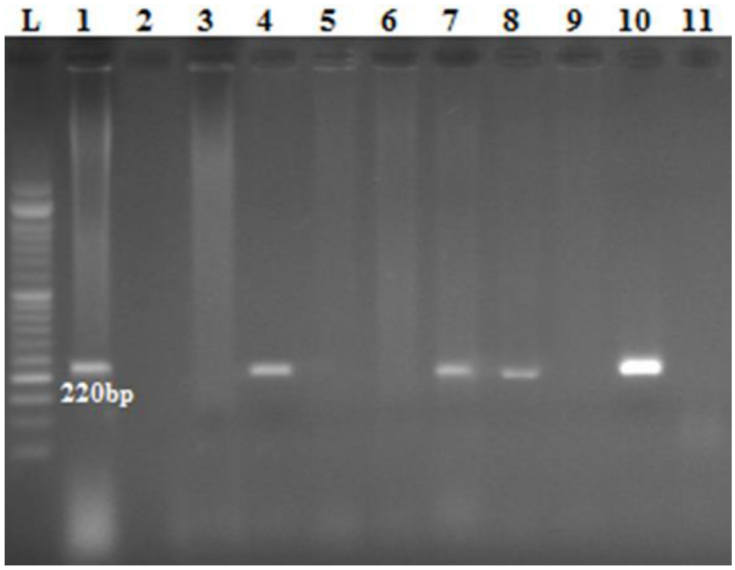
نتایج بدست آمده نشان داد که در میان ۶۰ جدایه سودوموناس آئروژینوزای جدا شده از موارد ورم پستان گاو، تعداد سه جدایه (۵٪) دارای ژن oprL می‌باشند (شکل ۱). همچنین از میان ۶۰ جدایه سودوموناس آئروژینوزا، تعداد ۱۰ جدایه (۱۶/۷٪) دارای ژن gyrB بودند (شکل ۲). همچنین سه جدایه (۵٪) هر دو ژن gyrB و oprL را بطور همزمان داشتند.

بحث

ورم پستان ناشی از سودوموناس آئروژینوزا با آلودگی ناشی از خاک یا محیط در ارتباط است (۱۹). ورم پستان حاد ناشي از سودوموناس آئروژینوزا معمولاً به عفونت مزمن تبدیل شده و حتي گانگرونوز حاد در ۱۰٪ موارد ابتلا به ورم پستان گزارش شده است. آنزیم‌هاي توليد شده توسط سودوموناس آئروژینوزا در شیر در دماي پاستوریزاسیون باقي مانده و موجب تخریب چربي شیر و محصولات لبني مي‌گردد (۳). مقاومت ذاتي باکتري سودوموناس آئروژینوزا به آنتي‌بیوتیك‌ها به دلیل حضور پروتئین‌هاي اختصاصي موجود در غشاي خارجي این باکتري مي‌باشد. دو لیپوپروتئین موجود در غشاي خارجي شامل ژن‌هاي oprI و oprL است که با تاثیر بر روي سیستم انتشار دارو و ناتراوایي در غشاي سلول باکتري موجب ایجاد مقاومت در سودوموناس آئروژینوزا مي‌گردد. شناسایي این دو ژن در این باکتري هم موجب تفکیك باکتري سودوموناس آئروژینوزا از سایر گونه‌هاي سودوموناس شده و هم از جهت بررسي مقاومت در باکتري سودوموناس آئروژینوزا داراي اهمیت است (۸). اولین بار دیوس و همکاران (۲۰۰۲)، آزمون PCR ژن oprL را بر روی ۲۰ گونه متفاوت سودوموناس جدا شده از نمونه‌های بالینی انجام دادند. در این مطالعه فقط گونه‌های سودوموناس آئروژینوزا در PCR این ژن مثبت بودند و بقیه گونه‌های سودوموناس منفی گزارش شدند. حساسیت و ویژگی این روش در مقایسه با روش کشت، به ترتیب ۱۰۰٪ و ۷۴٪ گزارش شد (۵). تاکنون مطالعات بسیار محدودی به شناسایی مولکولی ژن‌های gyrB و oprL در باکتری سودوموناس آئروژینوزا با منشاء دامی در ایران و جهان پرداخته‌اند. طبق نتایج بدست آمده در این مطالعه، ژن gyrB با فراوانی ۱۶٪/۷ و ژن oprL با فراوانی ۵٪ مشاهده شد. همچنین سه جدایه (۵٪) هر دو ژن gyrB و oprL را بطور همزمان داشتند. مختاری و همکاران (۲۰۲۱) گزارش کردند که ۳۳/۳٪ از باکتری‌های سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از موارد انسانی و ۴۸٪ از نمونه‌های جدا شده از موارد ورم پستان گاو در استان تهران دارای ژن oprL بودند (۱۶). قضایی (۲۰۲۲) گزارش کرد که ۸۰/۷۷٪ از نمونه‌های سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از موارد انسانی و ۱۶/۶۷٪ از نمونه‌های جدا شده از شیر خام گاو در شهر اردبیل دارای ژن oprL بودند (۷). کمالی و امینی (۲۰۱۶) فراوانی ژن‌های gyrB و oprL را در سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از نمونه‌های بالینی مراکز درمانی استان کرمان ۶۳/۳ درصد گزارش کردند (۱۰). در مطالعه دیگری عطایی آشتیانی و زهرایی‌صالحی (۲۰۱۶) فراوانی ژن‌های gyrB و oprL در



شکل ۱- الکتروفورز محصول PCR ژن oprL بر روی آگارز ۱/۵ درصد و لدر ۵۰bp. شماره ۱: کنترل مثبت (سودوموناس آئروژینوزا ATCC ۲۷۸۵۳)؛ شماره ۲: کنترل منفی (آب دو بار تقطیر)، شماره‌های ۴، ۵، ۱۱: نمونه های مثبت از لحاظ حضور ژن oprL؛ شماره‌های ۳، ۶، ۷، ۸، ۹، ۱۰: نمونه‌های منفی از لحاظ حضور ژن oprL.



شکل ۲- الکتروفورز محصول PCR ژن gyrB بر روی آگارز ۱/۵ درصد و لدر ۵۰bp. شماره ۱: کنترل مثبت (سودوموناس آئروژینوزا ATCC ۲۷۸۵۳)؛ شماره ۲: کنترل منفی (آب دو بار تقطیر)، شماره‌های ۴، ۷، ۸، ۱۰: نمونه های مثبت از لحاظ حضور ژن gyrB؛ شماره‌های ۳، ۵، ۶، ۹، ۱۱: نمونه‌های منفی از لحاظ حضور ژن gyrB.

نمونه‌های بالینی مراکز درمانی کرج را به ترتیب ۱۰۰ درصد و ۹۶/۳۶ درصد گزارش کردند (۲). اصلانی و همکاران (۲۰۰۹) گزارش کردند که ۱۰۰ درصد نمونه‌های سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از عفونت‌های تنفسی در بیمارستان‌های امام خمینی و مرکز طبی کودکان در تهران دارای ژن oprL بودند (۱). فراوانی ژن‌های gyrB و oprL در نمونه‌های جدا شده از موارد ورم پستان گاو در این مطالعه نسبت به دیگر مطالعات با منشاء انسانی بسیار کمتر است که نشان‌دهنده اختلاف در پراکندگی ژن‌های حدت مذکور در بین سویه‌های مختلف سودوموناس آئروژینوزا می‌باشد که این امر احتمالا" از تفاوت‌های جغرافیایی و نیز اختلاف در منشاء اکولوژیکی سویه‌های جدا شده (مواد غذایی، انسان و دام) ناشی می‌شود. در تحقیقی برنامه مدون برای کنترل ورم پستان‌های ناشی از سودوموناس آئروژینوزا در گله‌های شیری ارائه شده است. در این برنامه به عوامل ایجادکننده و راه‌های کنترل و مهار این عوامل در جهت کاهش ورم پستان ناشی از سودوموناس آئروژینوزا می‌پردازد. در این برنامه به انجام مرتب و دوره‌ای کشت نمونه‌های شیر دام‌های دارای علائم، کنترل و آزمایشات میکروبی آب دامداری، اجرای برنامه صحیح بهداشتی اشاره می‌نماید (۱۲). زادوکس و همکاران (۲۰۱۱) استفاده از محلول کلرهگزیدین را در ضدعفونی سرپستان‌ها در کاهش میزان ابتلا موثر می‌دانند (۲۴).

نتیجه‌گیری کلی

مطالعه حاضر نشان داد که فراوانی ژنهای oprL و gyrB در باکتری‌های سودوموناس آئروژینوزا جداشده از موارد ورم پستان گاو در شهر مراغه کمتر از نمونه‌های مطالعه شده در تحقیقات قبلی بود که تفاوت‌های جغرافیایی و منشاء اکولوژیکی جدایه‌های باکتریایی می‌توانند در تغییر نتایج تحقیقات، نقش بسزایی داشته باشند. علاوه بر آن، جدایه‌هایی که حضور هیچ یک از ژن‌های مورد نظر را نشان ندادند، نیاز به بررسی بیشتر برای حضور سایر ژن‌های حدت و نقش احتمالی آن‌ها در عفونت دارند. تحقیقات بیشتر روی ژن‌های حدت نیز می‌تواند به ارزیابی اینکه آیا این ژن‌ها می‌توانند به عنوان اهداف بالقوه در حین توسعه استراتژی‌های درمانی جدید برای درمان عفونت‌های مربوط به سودوموناس آئروژینوزا مقاوم به چند دارو کمک کند مورد استفاده قرار گیرند.

تشکر و قدردانی

از تمامی کسانی که در انجام این کار پژوهشی ما را یاری کردند کمال تشکر و امتنان را داریم.

منابع مورد استفاده

1. Aslani, M.M., Hahsemipour, M., Nikbin, V.S., Shahcheraghi, F., Eidi, A. and Z. Sharafi. 2009. PCR identification of Pseudomonas aeruginosa based on two outermembrane lipoprotein oprI, oprL, and exotoxin A gene. Yafte 11(2): 21-26.

2. Ataee-Ashtiani, M. and T. Zahraei Salehi. 2016. Molecular detection of the genes gyrB, oprL, ETA, 16SrDNA in Pseudomonas aeruginosa strains isolated from clinical samples of Karaj city health centers, Iran. Journal of Isfahan Medical School

14. Maity, S. and K. Ambatipudi. 2020. Mammary microbial dysbiosis leads to the zoonosis of bovine mastitis: a One-Health perspective. FEMS Microbiology Ecology 97(1): fiaa241.
15. Michel-Briand, Y. and C. Baysse. 2002. The pyocins of Pseudomonas aeruginosa. Biochimie 84(5-6): 499-510.
16. Mokhtari, A.R., Zahraee Salehi, T. and E. Estabraghi. 2021. Frequency of exotoxin A, exoenzyme, Alginate and PprI and PprL virulence genes in animal and human Pseudomonas aeruginosa isolates and determination of antibiotic resistance pattern. Alborz University of Medical Sciences Journal 10(1): 89-104.
17. Salehi, M., Hekmatdoost, M. and F. Hosseini. 2014. Quinolone resistance associated with efflux pumps mexAB-oprM in clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa. Journal of Microbial World 6(4): 291-8.
18. Salman, M., Ali, A. and A. Haque. 2013. A novel multiplex PCR for detection of Pseudomonas aeruginosa: A major cause of wound infections. Pakistan Journal of Medical Sciences 29(4): 957-61.
19. Schauer, B., Wald, R., Urbantke, V., Loncaric, I. and Baumgartner, M. 2021. Tracing mastitis pathogens—epidemiological investigations of a Pseudomonas aeruginosa mastitis outbreak in an Austrian dairy herd. Animals 11(2): 1–11.
20. Sugrue, I., Tobin, C., Ross, R.P., Stanton, C. and C. Hill. 2019. Foodborne pathogens and zoonotic diseases. Raw milk - Balance between hazards and benefits. Academic Press. London.
21. Tripathy, S., Kumar, N., Mohanty, S., Samanta, M., Mandal, R.N and N.K. Maiti. 2007. Characterisation of Pseudomonas aeruginosa isolated from freshwater culture systems. Microbiology Research 162(4):391-6.
22. Wang, D.D., Sun, T.Y. and Y.J. Hu. 2007. Contributions of efflux pumps to high level resistance of Pseudomonas aeruginosa to ciprofloxacin. Chinese Medical Journal 120(1): 68-70.
23. Winn, W., Allen, S., Janda, W., Koneman, E., Procop, G., Schreckenberger, P. and G. Woods. 2006. Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology. 6th edition, Lippincott Williams and Wilkins. New York.
24. Zadoks, R.N., Middleton, J.R., McDougall, S., Katholm, J. and Y.H. Schukken. 2011. Molecular epidemiology of mastitis pathogens of dairy cattle and comparative relevance to humans. Journal of mammary gland biology and neoplasia 16(4):357-72.
33(360):2043-8.
3. Carmeli, Y., Troillet, N., Karchmer, A.W. and M.H. Samore. 1999. Health and economic outcomes of antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa. Archives of Internal Medicine 159(10):1127-32.
4. Daly, M., Power, E., Bjorkroth, J., Sheehan, P., O' Connell, A., Colgan, M., Korkeala, H. and S. Fanning. 1999. Molecular analysis of Pseudomonas aeruginosa: epidemiological investigation of mastitis outbreaks in Irish dairy herds. Applied and Environmental Microbiology 65: 2723-2729.
5. Devos, D., Garmendia, J., Lorenzo, Vd. and A. Valencia. 2002. Deciphering the action of aromatic effectors on the prokaryotic enhancer-binding protein XylR: a structural model of its N-terminal domain. Environmental microbiology 4(1):29-41.
6. Forbes. B., Sahm, D.F. and A.S. Weissfeld. 2002. Bailey and Scotts Diagnostic Microbiology. 17th edition. Mosby Elsevier, China.
7. Ghazaei, C. 2022. Pseudomonas aeruginosa: prevalence of pathogenic genes, oprL and toxA in human and veterinary clinical samples in Ardabil, Iran, 2020. Journal of Advanced Biomedical Sciences 12(4): 412-421.
8. Jae, L.T., Raaben, M., Riemersma, M., van Beusekom, E., Blomen, V.A., Velds, A., Kerkhoven, R.M., Carette, J.E., Topaloglu, H., Meinecke, P., Wessels, M.W., Lefeber, D.J., Whelan, S.P., Bokhoven, H.V. and T.R. Brummelkamp. 2013. Deciphering the glycosylome of dystroglycanopathies using haploid screens for lassa virus entry. Science 340(6131):479-83.
9. Jalal, S. and B. Wretlind. 1998. Mechanisms of quinolone resistance in clinical strains of Pseudomonas aeruginosa. Microbial Drug Resistance 4(4): 257-261.
10. Kamali, A. and K. Amini. 2016. Isolation Virulence genes ETA, OPrL, gyrB in Pseudomonas aeruginosa clinical samples from hospitals in Kerman by Multiplex-PCR. Journal of Shahrekord University Medical Science 18(3):48-56.
11. Kong, K. F., Jayawardena, S.R., Indulkar, S.D. and A. Del Puerto. 2005. Pseudomonas aeruginosa AmpR is a global transcriptional factor that regulates expression of AmpC and PoxB β-lactamases, proteases, quorum sensing, and other virulence factors. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 49: 4567-4575.
12. Kirk, J. and R. Mellenberger. 1987. Pseudomonas-infected dairy cows. Extension bulletin E-Cooperative Extension Service.
13. Lambert, P.A. 2002. Mechanisms of antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa. Journal of the Royal Society of Medicine 95(41): 22-26.