

# بررسی فراوانی مقاومت آنتی میکروبی و ژنهای *Sul1* و *intI1* در سویه‌های سالمونلا انتریتیدیس جدا شده از دام و طیور



میترا صالحی<sup>۱</sup>، پریسا مبصری<sup>۱\*</sup>، فرزانه حسینی<sup>۱</sup>

۱- گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم زیستی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران،

ایران

دوره پنجم، شماره دوم، تابستان ۱۳۹۳

صفحات ۱۱۴-۱۰۳

\*نویسنده مسئول: [p.mobasseri2011@gmail.com](mailto:p.mobasseri2011@gmail.com)

## چکیده

مقاومت آنتی بیوتیکی باکتریایی یک مشکل بهداشت اجتماعی در سراسر جهان با تاثیر مستقیم بر سلامت مواد غذایی تبدیل شده است. سالمونلا از علل مهم اسهال و استفراغ منتقل شونده از طریق غذا در انسان و اسهال و گاهی سپتی سمی در حیوانات است. اینتگرون‌ها، عناصر ژنتیکی هستند که نوارهای ژنی متحرک را که معمولاً عوامل تعیین کننده مقاومت در برابر داروهای ضد میکروبی را رمز می‌کنند، تشخیص می‌دهند و در خود ادغام می‌کنند. اینتگرون‌ها معمولاً در ارتباط با ترانسپوزونها و پلاسمیدها یافت می‌شود. این مطالعه شامل ۳۱ جدایه سالمونلا انتریتیدیس جمع آوری شده در ایران در سال ۱۳۹۱ بود. جدایه‌ها از منشاء حیوانی گرفته شدند. تمام نمونه‌ها با استفاده از روش کشت و آزمونهای استاندارد بیوشیمیایی برای شناسایی سویه‌های سالمونلا مورد بررسی قرار گرفتند. پس از استخراج DNA حضور ژن *Sul1* و *intI1* توسط PCR مورد بررسی قرار گرفت. رایج ترین فنوتیپ مقاومت به سفالوتین (۱۰۰٪)، آمپی سیلین (۵۴/۸٪)، کلرامفنیکل (۵۱/۶٪)، تتراسایکلین (۴۵/۱٪)، آموکسی سیلین / کلاوولانات (۳۸/۷٪)، سولفامتوکسازول (۴۱/۹٪) بودند. ژن *intI1* در (۴۷٪) و (۴۲/۸٪) و ژن *Sul1* در (۳۵/۲٪) و (۳۵/۷٪) از جدایه‌های سالمونلا جدا شده از دام و طیور به ترتیب یافت شد. جدایه‌های اینتگرون مثبت مقاومت بالاتری به تتراسایکلین، کلرامفنیکل، سولفامتوکسازول، آمپی سیلین و آموکسی سیلین / کلاوولانات در مقایسه با جدایه‌های اینتگرون منفی داشتند. توانایی اینتگرون‌ها در ادغام ژن مقاومت به عوامل ضد میکروبی مقاومت به آنتی بیوتیک را منتشر می‌نماید.

واژه‌های کلیدی: سالمونلا انتریتیدیس، ژن *intI1*، ژن *Sul1*، مقاومت همزمان به چند دارو



JOURNAL OF VETERINARY CLINICAL RESEARCH

J.Vet.Clin.Res 5(1)31-42, 2014

## Prevalence of antimicrobial resistance, the *intI1* and *Sul1* genes in *Salmonella* Enteritidis strains isolated from livestock and poultry

Salehi, M.<sup>1</sup>, Mobaseri, P.<sup>1\*</sup>, Hosseini, F.<sup>1</sup>

*1- Department of Microbiology, Faculty of biology sciences, Tehran north Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.*

\* Corresponding author: p.mobaseri2011@gmail.com

### Abstract

Bacterial antibiotic resistance has become a worldwide public health problem with direct impact on food safety. *Salmonella* is an important cause of food-borne gastroenteritis in humans, and diarrhea and sometimes septicemia in animals. Integrons are genetic elements that recognize and capture mobile gene cassettes, which usually encode antimicrobial drug resistance determinants. Integrons are usually found in association with transposons and plasmids. The study included 31 *Salmonella* Enteritidis isolates collected in Iran, in 2012. The isolates were recovered from animal sources. All samples were assessed by culture method and standard biochemical tests for diagnosis of *Salmonella* strains. After DNA extraction the presence of *intI1* and *Sul1* genes were examined by PCR. The most common resistance phenotypes were to cefalothin (100%), ampicillin (54/8%), chloramphenicol (51/6%), tetracycline (45/1%), sulfamethoxazole (41/9%), amoxicillin / clavulanate (38/7%). The *intI1* gene was found in (47%) and (42/8%) and the *sul1* gene in (35/2%) and (35/7%) of *Salmonella* isolates from livestock and poultry respectively. Integron positive isolates had higher resistance to tetracycline, chloramphenicol, ampicillin sulfamethoxazole and amoxicillin / clavulanate compared with integron negative isolates. The ability of Integrons to integrate resistance gene to antimicrobial agents improves the diffusion of antibiotic resistance.

**Key words:** *Salmonella* Enteritidis, *intI1* gene, *sul1* gene, multidrug resistance

مقدمه

مقاومت آنتی میکروبی باکتریایی به یک مشکل بهداشت عمومی مردم در سراسر جهان با تاثیر مستقیم بر ایمنی مواد غذایی تبدیل شده است (۲). سالمونلا یکی از شایع ترین بیماری های منتقله از غذا تقریباً در تمام کشورهای صنعتی است. استفاده گسترده از عوامل ضد میکروبی در تولید مواد غذایی حیوانی منجر به شیوع سالمونلا کاهش حساسیت یافته به آنتی بیوتیک ها شده است (۳۱). تشکیل عناصر ژنتیکی حامل عوامل تعیین کننده مقاومت آنتی بیوتیکی و حدت که ممکن است با آنتی بیوتیک های مورد استفاده در موارد عفونت تهاجمی سالمونلا سازش یافته باشد، همچنین نگران کننده است (۷). مقاومت در برابر داروهای ضد میکروبی می تواند با جهش نقطه ای در ژنوم باکتریایی و یا از طریق انتقال افقی عناصر ژنتیکی حامل ژن مقاومت رخ دهد. بسیاری از ژن های مقاومت به آنتی بیوتیک مشاهده شده در میکروارگانیسم های گرم منفی بخشی از یک کاست ژن در اینتگرون هستند (۱۰ و ۲۹). اینتگرون واحدهای ژنتیکی است که توانایی وارد کردن ژن های خارجی را مثل مقاومت به آنتی بیوتیک را در ساختار خود دارند اینتگرون ها دارای ۳ عنصر برای وارد کردن ژن های خارجی می باشند الف) ژن *intI* که آنزیم اینتگراز را کد می کند و سبب وارد شدن ژن های خارجی می شود ب) *attI* site که محل قرار گیری ژن های مقاومت می باشد و ج) PC که پروموتور می باشد و محل صحیح شروع رونویسی را برای آنزیم رونویسی مشخص می کند (۱۱ و ۱۲). بیشترین کاست ژن شناخته شده شامل ژن های مقاومت در برابر آنتی بیوتیک است. کاست ژن شامل *aadA* (مقاومت به آمینوگلیکوزیدها)، ژن *blaPSE-1* (مقاومت به بتالاکتام)، ژن *floR* (مقاومت به فلوروفنیکل)، ژن *tetA* (مقاومت به

تتراسایکلین) را کد می نمایند. اینتگرون ها بر اساس مقایسه توالی اسید آمینه اینتگراز خود، کد گذاری شده توسط ژن *intI* طبقه بندی می شوند. چهار نوع اینتگرون شناسایی شده اند، اما در مطالعات سال های اخیر کلاس های اینتگرون بیشتری گزارش شده است (۲۲ و ۲۸). اکثریت اینتگرون در جدایه های بالینی انتروباکترسه ها از کلاس ۱ است (۱۹). رایج ترین کاست حاوی ژن هایی است که در ارتباط با مقاومت در برابر طیف وسیعی از عوامل ضد میکروبی، از جمله آمینوگلیکوزیدها، بتالاکتامها، کلرامفنیکل و تری متوپریم، و همچنین ژن هایی که مقاومت به ضد عفونی کننده ها را کد می کنند (۱۰ و ۲۹). ژن *sul1* در CS-3 اینتگرون واقع شده و مقاومت به سولفونامیدها را کد می کند. مقاومت به سولفونامید در باسیل های گرم منفی به طور کلی با دستیابی به هر یک از این دو ژن *sul1* و *sul2*، اشکال رمزکننده دی هیدروپوترات سنتاز صورت می گیرد (۱). از طریق ترکیب در ترانسپوزونها و پلاسمیدها، اینتگرون در گرفتن و انتشار ژن های مقاومت در میان باکتری ها شرکت دارند. این واقعیت که ژن های ایجاد کننده مقاومت به آنتی بیوتیک هایی که معمولاً در درمان عفونت ها مورد استفاده قرار می گیرد را می توان از سویه های حامل اینتگرون به دست آورد احتمال افزایش مقاومت به انواع آنتی بیوتیک های مختلف را ممکن می سازد. بنابراین، کسب کردن اینتگرون، عامل عمده چند مقاومتی در میکروارگانیسم های گرم منفی، مخصوصاً در باکتری های روده ای در نظر گرفته شده است (۱۵ و ۲۹). در مطالعه حاضر، پروفایل های مقاومت ضد میکروبی سالمونلا جدا شده در طول ۱۳۹۱ از نمونه های حیوانی مورد بررسی قرار گرفت. علاوه بر این، توزیع کلاس ۱ اینتگرون در میان جمعیت مقاوم در برابر دارو بررسی شد.

مواد و روش کار

حساسیت جدایه‌ها به آمپی سیلین (۱۰ µg)، تتراسایکلین (۳۰ µg)، کلرامفنیکل (۳۰ µg)، سولفامتوکسازول (۲۵۰ µg)، نالیدیکسیک اسید (۳۰ µg)، سفتریاکسون (۳۰ µg)، سفالوتین (۳۰ µg)، آمیکاسین (۳۰ µg)، جتامایسین (۱۰ µg)، کانامایسین (۱۰ µg)، آموکسی سیلین-کلاونیک اسید (۲۰-۱۰ µg) استفاده شد. اشرشیاکلی ATCC ۲۵۹۲۲ به عنوان یک کنترل مثبت مورد استفاده قرار گرفت.

ژنوم جدایه‌ها با استفاده از کیت Metabion (ساخت آلمان) استخراج گردید. حضور ژن‌های *int1* و *sul1* توسط PCR (جدول ۱)، با استفاده از پرایمر خاص در همه جدایه‌ها مورد آزمایش قرار گرفت. مواد PCR از شرکت سیناژن ساخت ایران تهیه شد و واکنش در حجم ۲۵ میکرولیتر (۲/۵ میکرولیتر بافر PCR X ۱۰، ۱/۵ میکرولیتر MgCl<sub>2</sub> ۵۰ میلی مولار، ۱ میکرولیتر dNTP ۱۰ میلی مولار، ۱،۵ واحد آنزیم Taq پلی مراز، ۱ میکرولیتر با غلظت ۱۰ میکرومولار از هر پرایمر، ۱ میکرولیتر DNA الگو) انجام شد. فرایند PCR در دستگاه ترموسایکلر Eppendorf (ساخت آلمان) انجام گرفت. جدول ۲ برنامه دستگاه ترموسایکلر برای ژن‌های *int1* و *Sul1* را نشان می‌دهد. محصول PCR بر روی ژل آگاروز ۱٪ با دستگاه Biorad (ساخت آمریکا) الکتروفورز شد و با نور ماورا بنفش مشاهده شد (۳۴).

در مجموع ۳۱ سویه سالمونلا در تهران، در طول سال ۱۳۹۱ از نمونه‌های حیوانی شامل طیور و دام به ترتیب ۱۴ و ۱۷ مورد جمع آوری شد. نمونه‌ها به محیط کشت انتخابی سالمونلا شیگلا آگار و بیسموت سولفیت آگار (Merck) (ساخت آلمان) انتقال یافته و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷°C انکوبه شدند. در روز بعد کلنی‌های مشکوک به سالمونلا توسط روش‌های متداول بیوشیمیایی نظیر TSI، لیزین آیرون آگار، سیترات، اوره و متیل رد و گس پروسکئور (Merck) و میکروسکوپی شناسائی شدند (۳۴). جهت تعیین سروتایپ سالمونلا انترتیدیس از پرایمر ژن‌های *sefA* و *Spv* استفاده شد (۲۰). روش دیسک دیفیوژن برای تعیین حساسیت جدایه‌های سالمونلا بر اساس پروتکل CLSI انجام شد (۴). کدورت سوسپانسیون باکتریایی بر اساس استاندارد ۰/۵ مک فارلند در مولر هینتون براث (Merck) تنظیم شد، و سپس بر روی تمام سطح مولر هینتون آگار (Merck) با سواب پنبه استریل کشت داده شد. دیسک آنتی بیوتیک‌های تجاری حاوی تنها غلظت یک از آنتی بیوتیک سپس بر روی سطح پلیت آغشته شده قرار داده شد. منطقه مهار رشد در اطراف هر یک دیسک پس از انکوباسیون یک شبانه روز در ۳۷°C، بر حسب میلی متر اندازه گیری شد. قطر هاله با اندازه منطقه چارت CLSI تفسیر شد. دیسک تهیه شده توسط شرکت پادتن طب برای تعیین

جدول ۱ - طول قطعه و توالی پرایمرها *int1* و *Sul1*

| منبع | طول قطعه | ژن          | توالی پرایمرها ۵'-۳'                               |
|------|----------|-------------|--|
| ۲۵   | bp ۵۶۵   | <i>int1</i> | ACGAGCGCAAGGTTTCGGT- F<br>GAAAGGTCTGGTCATACATG- R  |
| ۲۵   | bp ۳۱۷   | <i>Sul1</i> | TCACCGAGGACTCCTTCTTC- F<br>AATATCGGGATAGAGCGCAG- R |

بررسی فراوانی مقاومت آنتی میکروبی و ژنهای *Sul1* و *intI1* در سویه های سالمونلا انتریتیدیس جدا شده از دام...

جدول ۲ - برنامه دستگاه ترموسایکلر برای ژنهای *Sul1* و *intI1*

| ژن           | تعداد سیکل | تعداد سیکل   | تعداد سیکل    | تعداد سیکل    | تعداد سیکل    | تعداد سیکل    | تعداد سیکل                |
|--------------|------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------|
| <i>intI1</i> | ۳۵         | ۹۵°C ۵ دقیقه | ۹۵°C ۳۰ ثانیه | ۵۳°C ۳۰ ثانیه | ۷۲°C ۱ دقیقه  | ۷۲°C ۱۰ دقیقه | گسترش نهایی               |
| <i>Sul1</i>  | ۳۵         | ۹۵°C ۵ دقیقه | ۹۵°C ۱ دقیقه  | ۵۳°C ۴۵ ثانیه | ۷۲°C ۳۰ ثانیه | ۷۴°C ۱۰ دقیقه | گسترش پرایمر اتصال پرایمر |

نتایج

جنتامایسین (۰٪)، آمیکاسین (۰٪) مشاهده شد. الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی کلرامفنیکل آمپی سیلین سفالوتین و الگوی تتراسایکلین آمپی سیلین سفالوتین هر یک در ۱۰ سویه مشاهده گردید. سویه های مقاوم در برابر سولفامتوکسازول (۶۱/۵٪) حامل کلاس ۱ اینتگرون بودند. در *intI1* در جدایه های انتریتیدیس دامی ۴۷٪ و طیور ۴۲/۸٪ و در *Sul1* در جدایه های انتریتیدیس دامی ۳۵/۲٪ و طیور ۳۵/۷٪ مشاهده شد (شکل ۱ و ۲). جدول ۳ مقاومت آنتی بیوتیکی در جدایه های سالمونلا اینتگرون مثبت و منفی را نشان می دهد. جدول ۴ الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی، فراوانی و منبع در جدایه های سالمونلا اینتگرون مثبت و منفی را نشان می دهد.

از میان جدایه ها ۸۳/۸٪ چند مقاومتی بودند (از ۲-۸ آنتی بیوتیک). در مجموع ۱۲ از ۱۷ نمونه جدا شده از دام (۷۰/۵٪) و ۱۴ از ۱۴ نمونه جدا شده از طیور (۱۰۰٪) MDR بودند. رایج ترین فنوتیپ مقاومت به سفالوتین (۱۰۰٪)، آمپی سیلین (۵۴/۸٪)، کلرامفنیکل (۵۱/۶٪)، تتراسایکلین (۴۵/۱٪)، سولفامتوکسازول (۴۱/۹٪)، آموکسی سیلین / کالوونانات (۳۸/۷٪) شناسایی شدند. برخی از جدایه های مقاوم به آمپی سیلین، همچنین کاهش حساسیت به آموکسی سیلین / کالوونانات را نشان می دهند، اما همچنان حساس به طیف گسترده سفالوسپورین است. مقاومت به نالیدیکسیک اسید (۱۲/۹٪)، کانامایسین (۳/۲٪)، سفتریاکسون (۰٪)،

جدول ۳- مقاومت آنتی بیوتیکی در جدایه های سالمونلا اینتگرون مثبت و منفی بر حسب درصد

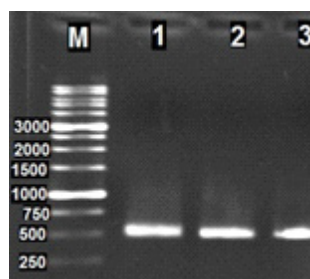
| TET  | CHL  | AMC  | SMX  | NAL  | AMK | KAN  | GEN | AMP  | CRO | CEF |        |
|------|------|------|------|------|-----|------|-----|------|-----|-----|--------|
| ۶۶/۶ | ۵۰   | ۳۳/۳ | ۵۰   | ۱۶/۶ | ۰   | ۰    | ۰   | ۶۶/۶ | ۰   | ۱۰۰ | طیور + |
| ۲۵   | ۵۰   | ۳۷/۵ | ۳۷/۵ | ۱۲/۵ | ۰   | ۱۲/۵ | ۰   | ۳۷/۵ | ۰   | ۱۰۰ | طیور - |
| ۸۷/۵ | ۸۷/۵ | ۵۰   | ۶۲/۵ | ۲۵   | ۰   | ۰    | ۰   | ۸۷/۵ | ۰   | ۱۰۰ | دامی + |
| ۱۱/۱ | ۲۲/۲ | ۳۳/۳ | ۲۲/۲ | ۰    | ۰   | ۰    | ۰   | ۳۳/۳ | ۰   | ۱۰۰ | دامی - |

TET تتراسایکلین، CHL کلرامفنیکل، AMC آموکسی سیلین-کلاونیک اسید، SMX سولفامتوکسازول، NAL نالیدیکسیک اسید، AMK آمیکاسین، KAN کانامایسین، GEN جنتامایسین، AMP آمپی سیلین، CRO سفتریاکسون، CEF سفالوتین، + اینتگرون مثبت، - اینتگرون منفی

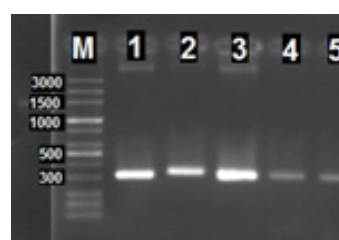
جدول ۴- الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی فراوانی و منبع در جدایه‌های سالمونلا اینتگرون مثبت و منفی

| اینترگون | الگوی مقاومت                      | تعداد سویه | منبع |
|----------|-----------------------------------|------------|------|
| +        | TET, SMX, AMC, AMP, CEF           | ۱          | طیور |
| +        | TET, SMX, AMP, CEF                | ۱          | طیور |
| +        | TET, CHL, AMP, CEF                | ۱          | طیور |
| +        | CHL, SMX, AMP, CEF                | ۱          | طیور |
| +        | TET, AMC, CEF                     | ۱          | طیور |
| +        | CHL, NAL, CEF                     | ۱          | طیور |
| -        | CHL, AMC, AMP, CEF                | ۲          | طیور |
| -        | TET, SMX, KAN, CEF                | ۱          | طیور |
| -        | TET, AMC, CEF                     | ۱          | طیور |
| -        | SMX, AMP, CEF                     | ۱          | طیور |
| -        | SMX, CEF                          | ۱          | طیور |
| -        | CHL, CEF                          | ۲          | طیور |
| +        | TET, CHL, AMC, SMX, NAL, AMP, CEF | ۱          | دام  |
| +        | TET, CHL, AMC, SMX, AMP, CEF      | ۲          | دام  |
| +        | TET, CHL, AMC, AMP, CEF           | ۱          | دام  |
| +        | TET, CHL, SMX, AMP, CEF           | ۱          | دام  |
| +        | TET, CHL, AMP, CEF                | ۱          | دام  |
| +        | CHL, SMX, AMP, CEF                | ۱          | دام  |
| +        | TET, NAL, CEF                     | ۱          | دام  |
| -        | TET, CHL, AMP, CEF                | ۱          | دام  |
| -        | AMC, SMX, AMP, CEF                | ۱          | دام  |
| -        | CHL, AMC, SMX, CEF                | ۱          | دام  |
| -        | AMC, AMP, CEF                     | ۱          | دام  |

همراه شده است (۳، ۸ و ۲۷)؛ به دلیل حضور بیش از ۶۰ کاست ژنی مقاومت در این عناصر، وجود اینتگرون‌ها باعث افزایش ویروانس باکتری زنوتیک می‌شود، به ویژه هنگامی که حضور کلاس ۱ اینتگرون شناسایی شود (۳). در این مطالعه، ۲۶ از ۳۱ سویه چند مقاومتی را نشان داد. این شرایط می‌تواند راه حل درمانی برای بیماری‌های تهاجمی تولید شده توسط سالمونلا را کاهش دهد و احتمال شکست در درمان را مخصوصاً به دلیل حضور سویه‌های مقاوم به فلوروکینولون و بتالاکتام افزایش دهد (۱۳). در مطالعه‌ای در اسلواکی توسط Majtaánová و همکاران در سال ۲۰۱۰ بر روی ۱۹۳ جدایه بیشترین مقاومت به سولفامتوکسازول، آمپی سیلین تتراسایکلین بود (۱۵) که با نتایج حاضر مطابقت دارد. در مطالعه‌ای در اسپانیا توسط Toro و همکاران در سال ۲۰۱۱ بر روی ۹۰ جدایه بیشترین مقاومت به آمپی سیلین آموکسی سیلین-کلونیک اسید سولفامتوکسازول تتراسایکلین کلرامفنیکل بود (۳۲) که با نتایج حاضر مطابقت دارد. در مطالعه‌ای در تهران توسط رجایی و همکاران در سال ۲۰۱۱ بر روی ۸۴ جدایه انسانی بیشترین مقاومت به تتراسایکلین، سولفامتوکسازول، کلرامفنیکل بود که با نتایج حاضر مطابقت دارد (۲۴). در مطالعه‌ای در تهران توسط سلطان دلالت و همکاران در سال ۲۰۰۹ بر روی ۱۳۳ نمونه جدا شده از جوجه و گاو بیشترین مقاومت به نالیدیکسیک اسید، تتراسایکلین بود که با نتایج حاضر مطابقت ندارد (۳۰). علت آن می‌تواند به دلیل تفاوت در جدایه ها، زمان و روش نمونه گیری باشد. در مطالعه‌ای در تهران توسط رنجبر و همکاران در سال ۲۰۰۹ بر روی نمونه‌های انسانی بیشترین مقاومت به تتراسایکلین، آمپی سیلین و کلرامفنیکل بود که با نتایج حاضر مطابقت دارد (۲۶). کلاس ۱ اینتگرون اغلب



تصویر ۱- الکتروفورز ژل آگاروز محصول ژن اینتگرون با PCR، ردیف M DNA ladder، ردیف ۲ و ۳ جدایه سالمونلا دارای ژن *intI1*، ردیف ۱ اشرشیاکلی ATCC 25922 به عنوان کنترل مثبت



تصویر ۲- الکتروفورز ژل آگاروز محصول ژن اینتگرون با PCR، ردیف M DNA ladder، ردیف ۲، ۳، ۴ و ۵ جدایه سالمونلا دارای ژن *sul1*، ردیف ۱ اشرشیاکلی ATCC 25922 به عنوان کنترل مثبت

### بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر شایع ترین فنوتیپ مقاومت تتراسایکلین، کلرامفنیکل، آمپی سیلین، سفالوتین مشاهده شد. این یافته‌ها تعجب آور نیست، زیرا این آنتی بیوتیکها به طور گسترده‌ای در سیستم‌های مدرن پرورش حیوانات، استفاده می‌شود (۹ و ۱۸). شیوع بالای مقاومت به سولفامتوکسازول (۴۱/۹٪) نشان دهنده استفاده ی زیاد سولفونامید در حیوانات تولید کننده مواد غذایی است. اینتگرون مسئول بخش قابل توجهی از مقاومت ضد میکروبی به آنتی بیوتیک‌های مختلف است (۱۵ و ۲۹). (۶۱/۵٪) از جدایه سالمونلای مقاوم در برابر سولفونامید اینتگرون را نشان دادند. از میان سویه‌های مقاوم در برابر سولفامتوکسازول ۸۴/۶٪ حامل ژن *sul1* بودند. اغلب، چند مقاومتی در خانواده انتروباکتریاسه با اینتگرون

int1 ژن sul1 را تکثیر نکردند. این احتمال وجود دارد که این ژن در کاست واقع شده باشد، اما حذف در CS-5 ساختار اینتگرون در پرایمر کاست فوقانی احتمالاً از تکثیر PCR جلوگیری می‌کند (۱۶). این نتایج نشان می‌دهد که استفاده از آنتی بیوتیک‌ها در دامپزشکی در کشور ما متفاوت از کشورهای دیگر است. شیوع بالای اینتگرون مثبت در میان سویه‌های سالمونلا MDR جدا شده نشان می‌دهد که این عناصر ژنتیکی متحرک در میان جدایه سالمونلا و مرتبط با کاهش حساسیت به داروهای انتخابی اول ضد میکروبی است. این نتایج ممکن است با توجه به استفاده نامناسب از داروهای ضد میکروبی در زمینه‌های مختلف و گسترش عوامل مقاومت باشد. در حال حاضر سفالوسپورین‌ها طیف گسترده مانند سفوتاکسیم، سفتازیدیم، سفتریاکسون و فلوروکینولون‌ها داروهای انتخابی برای درمان عفونت‌های سالمونلا و مهاجم است. کارباپنم مانند ایمی پنم کلاس اصلی از داروهای مورد استفاده برای درمان عفونت‌های باکتریهای گرم منفی MDR و تولیدکننده بتالاکتاماز طیف گسترده از جمله سالمونلا است (۶).

ارتباط قوی بین سالمونلا MDR و حضور کلاس ۱ اینتگرون وجود داشت. جدایه‌های اینتگرون مثبت مقاومت بالاتری به تتراسایکلین، کلرامفنیکل، سولفامتوکسازول، آمپی سیلین و آموکسی سیلین / کلاولانات در مقایسه با جدایه‌های اینتگرون

منفی داشتند. حیوانات تولید کننده مواد غذایی، ممکن است به طور همزمان به عنوان یک مخزن از اینتگرون حامل ژن مقاومت به آنتی بیوتیک در نظر گرفته، در نتیجه زنجیره غذایی، محصولات، به خصوص گوشت ممکن است منبع جدایه MDR باشد. استفاده از آنتی بیوتیک ویژه بیش از

در سویه‌های سالمونلا یافت می‌شود. با توجه به این، van Essen-Zandbergen و همکاران نشان دادند که کلاس ۱ اینتگرون در ۴۳٪ از سویه‌های جدا شده از حیوانات و انسان‌ها مشاهده شد (۳۳). در مطالعه‌ای در آمریکا توسط Ebner و همکاران در سال ۲۰۰۴ بر روی ۱۰۴ ایزوله حیوانی (۳۰٫۸٪) حاوی کلاس ۱ اینتگرون بودند و (۲۸٫۸٪) حاوی ژن sul-1 بودند (۵). در مطالعه‌ای در هنگ کنگ توسط jin و همکاران در سال ۲۰۰۹ بر روی ۸۳۴ ایزوله انسانی (۱۳٪) ایزوله‌های انسانی حاوی کلاس ۱ اینتگرون بودند (۵۴٪) مقاوم به سولفامتوکسازول حامل ژن sul-1 بودند (۱۴). در مطالعه‌ای در پرتغال توسط Antunes و همکاران در سال ۲۰۰۶ بر روی ۱۱۸۳ ایزوله انسانی و حیوانی جدا شده از مرغ و خوک و گاو (۱۳٪) ایزوله‌ها حاوی کلاس ۱ اینتگرون و (۷۷٪) مقاوم به سولفامتوکسازول حامل ژن sul-1 بودند (۱). هم چنین Peirano و همکاران در برزیل، از ۱۳۵ سویه سالمونلا ۵۵ مورد از آنها ارائه کلاس ۱ اینتگرون را نشان داد و (۴۰٫۷٪) حامل ژن sul-1 بودند (۲۳). Toro و همکاران در سال ۲۰۱۱ بر روی ۹۰ جدایه (۷۹٪) حاوی کلاس ۱ اینتگرون بودند و (۸۲٫۳٪) مقاوم به سولفامتوکسازول حامل ژن sul-1 بودند (۳۲). در مطالعه‌ای دیگر توسط فیروزه و همکاران در ایران، از ۵۸ سویه سالمونلای انسانی ۴۱/۶٪ از آنها کلاس ۱ اینتگرون را ارائه دادند (۶). در مطالعه‌ای دیگر توسط ناغونی و همکاران در ایران، از ۸۱ سویه سالمونلا ۳۹٪ از آنها حامل کلاس ۱ اینتگرون بودند (۲۱). ژن sul1 که عامل مقاومت به سولفونامیدها شناخته شده در CS-3 از کلاس ۱ اینتگرون قرار گرفته است، خارج از منطقه متغیر است و یکی از شاخص‌های اصلی حضور این اینتگرون است. با توجه به این، در (۱۹/۳٪) سویه‌های مثبت برای



## References

- 1- Antunes, P., Machado, J., Sousa, J. C., Peixe, L. (2005) Dissemination of Sulfonamide Resistance Genes (*sul1*, *sul2*, and *sul3*) in Portuguese *Salmonella enterica* Strains and Relation with Integrons. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 49 (2) 836–839
- 2- Caleja, C., Toro, M., Gonçalves, A., Themudo, P., Vieira-Pinto, M., Monteiro, D, Rodrigues, J, Sáenz, Y, Carvalho, C, Igrejas, G, Torres, C, Poeta, P. (2011) Antimicrobial resistance and class I integrons in *Salmonella enterica* isolates from wild boars and Bísaro pigs. *International Microbiology* 14 (1) 19-24
- 3- Carattoli, A. Importance of integrons in the diffusion of resistance. (2001) *Veterinary Research* 32 (3-4) 243–259
- 4- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (2011) Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 21th Information Supplement. M100-S21. CLSI, Wayne, PA
- 5- Ebner, P., Garner, K., Mathew, A. (2004) Class 1 integrons in various *Salmonella enterica* serovars isolated from animals and identification of genomic island SG11 in *Salmonella enterica* var. Meleagridis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 53 (6) 1004–1009
- 6- Firoozeh, F., Shahcheraghi, F., Zahraei Salehi, T., Karimi, V., Aslani, M.M. (2011) Antimicrobial resistance profile and presence of class I integrons among *Salmonella enterica* serovars isolated from human clinical specimens in Tehran, Iran. *Iranian*

چند سال ممکن است به انتخاب اینتگرون حامل عناصر ژنتیکی کمک کند، اگر چه عوامل دیگر، به طور غیر مستقیم مربوط به مقاومت، ممکن است منجر به گسترش محل اکولوژیکی آنها شود. نظارت بر تغییرات کاست ژن اینتگرون در جمعیت سالمونلا می تواند به جلوگیری از گسترش عوامل تعیین کننده مقاومت در برابر آنتی بیوتیک ها از طریق زنجیره غذایی از حیوانات به انسان کمک کند.

- journal of Microbiology 3 (3) 112-117
- 7- Fluit, A.C. (2005) Towards more virulent and antibiotic-resistant Salmonella? FEMS Immunology & Medical Microbiology 43 (1) 1-11
- 8- Fluit, A.C., Schmitz F.J. (2004) Resistance integrons and super integrons. Clinical Microbiology and Infection 10 (4) 272-288
- 9- Gebreyes, W.A, Thakur, S., Davies, P.R. (2004) Trends in antimicrobial resistance, phage types and integrons among Salmonella serotypes from pigs, 1997-2000. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 53(6) 997-1003
- 10- Hall, R.M., Collis, C.M. (1998) Antibiotic resistance in gram-negative bacteria: the role of gene cassettes and integrons. Drug Resistance Updates 1 (2) 109-19
- 11- Hall, R.M., Collis, C.M. (1995) Mobile gene cassettes and integrons: capture and spread of genes by site-specific recombination. Molecular Microbiology 15 (4) 593-600
- 12- Hall, R.M, Stokes, H.W. (1993) Integrons: novel DNA elements which capture genes by site- specific recombination. Genetica 90 (2-3) 115-132
- 13- Helms, M., Vastrup, P., Gerner-Smidt, P., Molbak, K. (2002) Excess mortality associated with antimicrobial drug-resistant Salmonella typhimurium. Emerging Infectious Diseases 8 (5) 490-495
- 14- Jin, Y., Ling, M. (2009) Prevalent of Integrons in Antibiotic-Resistant Salmonella spp. In Hong Kong. jpn. The Journal of Infectious Diseases 62 (6) 432-43
- 15- Leverstein-van Hall, M.A., Blok, H.E.M., Donders, A.R.T. (2003) Multidrug resistance among Enterobacteriaceae is strongly associated with the presence of integrons and is independent of species or isolate origin. The Journal of Infectious Diseases 187 (2) 251-9
- 16- Lindstedt, B.A., Heir, E., Nygard, I., Kapperud, G. (2003) Characterization of class I integrons in clinical strains of Salmonella enterica subsp. enterica serovars Typhimurium and Enteritidis from Norwegian hospitals. Journal of Medical Microbiology 52 (2) 141-149
- 17- Majtaá novaá, L., Majtaá n, T., Majtaá n, V. (2010) Detection of the Class 1 Integrons and SGI1 among Salmonella enterica Serovar Typhimurium DT104, U302, DT120, DT193, and Nontypable Human Isolates, Japanese Journal of Infectious Diseases 63 (4) 292-295
- 18- Mazel, D., Dychinco, B., Webb, V.A. (2000) Antibiotic resistance in the ECOR collection: integrons and identification of a novel aad gene. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 44(6) 1568-74
- 19- Mazel, D., Davies, J. (1999) Antibiotic resistance in microbes. Cellular and Molecular Life Sciences 56 (9-10) 742-754
- 20- Mirzaie S., Hassanzadeh M., Ashrafi I. (2010) Identification and characterization of Salmonella isolates from captured house sparrows. Turkish Journal of Veterinary and Animal and Sciences 34(2) 181-186
- 21- Naghoni, A., Ranjbar, R., Tabaraie, B., Farshad, S., Owlia, P., Safiri, Z. (2010) High prevalence of integron-mediated resistance in clinical isolates of Salmonella enterica.

- Japanese Journal of Infectious Diseases 63 (6) 417-21
- 22- Nield, B.S., Holmes, A.J., Gillings, M.R., Recchia, G.D., Mabbutt, B.C., Nevalainen, K.M., Stokes, H.W. (2001) Recovery of new integron classes from environmental DNA. FEMS Microbiology Letters 195 (1) 59–65
- 23- Peirano, G., Agerso, Y., Aerestrup, F.M., dos Reis, E.M, dos Prazeres-Rodrigues, D. (2006) Occurrence of integrons and antimicrobial resistance genes among *Salmonella enterica* from Brazil. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 58 (2) 305–309
- 24- Rajaei, B., Siadat, S.D., Razavi, M., Aghasadeghi, M., Sepehri Rad, N., Badmasti, F. (2011) Expanding drug resistance through integrin acquisition in *Salmonella* spp. isolates obtained in Iran. African Journal of Microbiology Research 5 (16) 2249-2253
- 25- Randall, L.P., Cooles SW, Osborn MK, Piddock LJV. (2004) Woodward MJ. Antibiotic resistance genes, integrons and multiple antibiotic resistance in thirty-five serotypes of *Salmonella enterica* isolated from humans and animals in the UK. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 53 (2) 208–216
- 26- Ranjbar R, Naghvny A, Panahi Y, Izadi M. (2009) Antibiotic sensitivity of *Salmonella* strains isolated from clinical cases to ten less current antibiotics used in the treatment of *Salmonella* infections. The Journal of Infectious Diseases 14 (46) 41-45
- 27- Rowe-Magnus, D.A, Mazel, D. (2001) Integron: natural tools for bacterial genome evolution. Current Opinion in Microbiology 4 (5) 565–569
- 28- Rowe-Magnus, D.A., Guerout, A.M., Ploncard, P., Dychinco, B., Davies, J., Mazel, D. (2001) The evolutionary history of chromosomal super-integrons provides an ancestry for multiresistant integrons. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 98 (2) 652–657
- 29- Rowe-Magnus D.A, Mazel D. (2002) The role of integrons in antibiotic resistance gene capture. International Journal of Medical Microbiology 292 (2) 115–25
- 30- Soltan Dallal MM, Taremi M, Gachkar L, Modarressi S, Sanaei M, Bakhtiari R, (2009) Characterization of antibiotic resistant patterns of *Salmonella* serotypes isolated from beef and chicken samples in Tehran. Jundishapur Journal of Microbiology 2 (4) 124- 131
- 31- Threlfall, E.J. (2002) Antimicrobial drug resistance in *Salmonella*: problems and perspectives in food- and water-borne infections. FEMS Microbiology Reviews 26 (2) 141–8
- 32- Toro, M., Sáenz, Y., Cercenado, E., Rojo-Bezares, B., García-Campello, M., Undabeitia, E., Torres, C. (2011) Genetic characterization of the mechanisms of resistance to amoxicillin/clavulanate and third-generation cephalosporins in *Salmonella enterica* from three Spanish hospitals. International Microbiology 14 (3) 173-181
- 33- van Essen-Zandbergen, A., Smith, H., Veldman, K., Mevius, D. (2007) Occurrence and characteristics of class 1, 2, and 3 integrons in *Escherichia coli*, *Salmonella* and *Campylobacter*

spp. in the Netherlands. *Journal of Antimicrobial*

*Chemotherapy* 59 (4) 746–750

34- Washington Winner, J.R., Allen, S., Janda, W.,

Koneman, E., Procop, G.,

Schreckenberger, P. (2002) *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 6th ed.

Lippincott Williams and Wilkins Press, Philadelphia

35- Yan, H., Shi, L., Yamasaki, S., Li, X., Cao, Y.,

Li, L. (2007) A Plasmidic Class 1

Integron from Five *Pseudomonas aeruginosa*

Clinical Strains Harbored *aacA4* and Nonsense-

mutated *cmlA1* Gene Cassettes. *Journal of Health*

*Science* 53 (6) 750–755

