مجله پژوهش های بالینی دامپزشکی
JOURNAL OF VETERINARY CLINICAL RESEARCH

دوره پنجم، شماره دوم، تابستان ۱۳۹۳
صفحات ۱۱۴-۱۰۳

بررسی فراوانی مقاومت آنتی میکروبی و ژنهای intI1 و Sul1 در سویه‌های سالمونلا انتریتیدیس جداشده از دام و طیور

میترا صالحی[۱]، پریسا مبصری[۱*]، فرزانه حسینی[۱]

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

***نویسنده مسئول:** 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. اینتگرون ها، عناصر ژنتیکی هستند که نوارهای ژنی متحرک را که معمولا عوامل تعیین کننده مقاومت در برابر داروهای ضد میکروبی را رمز می‌کنند، تشخیص می‌دهند و در خود ادغام می‌کنند. اینتگرون‌ها معمولا 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 intI1 و Sul1 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.[1], Mobaseri, P.[1*], Hosseini, F.[1]

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

**** Corresponding author:*** **p.mobasseri2011@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 بیماری‌های منتقله از غذا تقریبا 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 بیوتیک‌ها شده است (۳۱). تشکیل عناصر ژنتیکی حامل عوامل تعیین کننده مقاومت آنتی بیوتیکی و حدت که ممکن است با آنتی بیوتیک‌های مورد استفاده در موارد عفونت تهاجمی سالمونلا سازش یافته باشد، همچنین نگران کننده است(۷). مقاومت در برابر داروهای ضد میکروبی می‌تواند با جهش نقطه‌ای در ژنوم باکتریایی و یا از طریق انتقال افقی عناصر ژنتیکی حامل ژن مقاومت رخ دهد. بسیاری از ژن‌های مقاومت به آنتی بیوتیک مشاهده شده در میکروارگانیسم‌های گرم منفی بخشی از یک کاست ژن در اینتگرون هستند (۱۰ و ۲۹). اینتگرون واحدهای ژنتیکی است که توانایی وارد کردن ژنهای خارجی را مثل مقاومت به آنتی بیوتیک را در ساختار خود دارند اینتگرون‌ها دارای ۳ عنصر برای وارد کردن ژن‌های خارجی می‌باشند الف)ژن intI که آنزیم اینتگراز را کد می‌کند و سبب وارد شدن ژن‌های خارجی می‌شود ب) attI siteکه محل قرار گیری ژن‌های مقاومت می‌باشد و ج) Pc که پروموتور می‌باشد و محل صحیح شروع رونویسی را برای آنزیم رونویسی مشخص می‌کند (۱۱ و ۱۲). بیشترین کاست ژن شناخته شده شامل ژن‌های 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 می‌نمایند. اینتگرون‌ها بر اساس مقایسه توالی اسید آمینه اینتگراز خود، کد گذاری شده توسط ژن intI طبقه بندی می‌شوند. چهار نوع اینتگرون شناسایی شده اند، اما در مطالعات سال‌های اخیر کلاس‌های اینتگرون بیشتری گزارش شده است (۲۲ و ۲۸). اکثریت اینتگرون در جدایه‌های بالینی انتروباکترسه‌ها از کلاس ۱ است(۱۹). رایج ترین کاست حاوی ژن‌هایی است که در ارتباط با مقاومت در برابر طیف وسیعی از عوامل ضد میکروبی، از جمله آمینوگلیکوزیدها، بتالاکتامها، کلرامفنیکل و تری متوپریم، و همچنین ژن‌هایی که مقاومت به ضد عفونی کننده‌ها را کد می‌کنند(۱۰ و ۲۹). ژن sul1 در CS-3 اینتگرون واقع شده و مقاومت به سولفونآمیدها را کد می‌کند. مقاومت به سولفونآمید در باسیل‌های گرم منفی به طور کلی با دستیابی به هر یک از این دو ژن sul1 و sul2، اشکال رمزکننده دی هیدروپوترات سنتاز صورت می‌گیرد (۱). از طریق ترکیب در ترانسپوزونها و پلاسمیدها، اینتگرون در گرفتن و انتشار ژن‌های مقاومت در میان باکتری‌ها شرکت دارند. این واقعیت که ژن‌های ایجاد کننده مقاومت به آنتی بیوتیک‌هایی که معمولا در درمان عفونت‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد را می‌توان از سویه‌های حامل اینتگرون به دست آورد احتمال افزایش مقاومت به انواع آنتی بیوتیک‌های مختلف را ممکن می‌سازد. بنابراین، کسب کردن اینتگرون، عامل عمده چند مقاومتی در میکروارگانیسم‌های گرم منفی، مخصوصا در باکتری‌های روده‌ای در نظر گرفته شده است (۱۵ و ۲۹). در مطالعه حاضر، پروفایل‌های مقاومت ضد میکروبی سالمونلا جدا شده در طول ۱۳۹۱از نمونه‌های 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

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 وگس پروسکئور (Merck) و میکروسکوپی شناسائی شدند(۳۴).جهت تعیین سروتایپ سالمونلا انتریتیدیس 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 استاندارد۰/۵ 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 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)، جنتامایسین (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 (جدول۱)، 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، ۱/۵میکرولیتر MgCl2 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 intI1 و Sul1 را نشان می‌دهد. محصول PCR بر روی ژل آکاروز ۱% با دستگاه Biorad (ساخت آمریکا) الکتروفورز شد و با نور ماورا بنفش مشاهده شد(۳۴).

جدول ۱ – طول قطعه و توالی پرایمرها intI1 و Sul1

توالی پرایمرها۳َ–۵	ژن	طول قطعه	منبع
ACGAGCGCAAGGTTTCGGT- F	intI1	bp ۵۶۵	۳۵
GAAAGGTCTGGTCATACATG- R			
TCACCGAGGACTCCTTCTTC- F	Sul1	bp۳۱۷	۲۵
AATATCGGGATAGAGCGCAG- R			

جدول ۲ – برنامه دستگاه ترموسایکلر برای ژنهای intI1 و Sul1

ژن	تعداد سیکل	واسرشت سازی ابتدایی	واسرشت سازی	اتصال پرایمر	گسترش پرایمر	گسترش نهایی
intI1	۳۵	۹۵°C ۵ دقیقه	۹۵°C ۳۰ ثانیه	۵۳°C ۳۰ ثانیه	۷۲°C ۱ دقیقه	۷۲°C ۱۰ دقیقه
Sul1	۳۵	۹۵°C ۵ دقیقه	۹۵°C ۱ دقیقه	۵۳°C ۴۵ ثانیه	۷۲°C ۳۰ ثانیه	**۷۲°C ۱۰ دقیقه**

نتایج

از میان جدایه‌ها 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 / کالووالنات (۳۸/۷٪) شناسایی شدند. برخی از جدایه‌های مقاوم به آمپی سیلین، همچنین کاهش حساسیت به آموکسی سیلین / کالووالنات را نشان می‌دهند، اما همچنان حساس به طیف گسترده سفالوسپورین است. مقاومت به نالیدیکسیک اسید (۱۲/۹٪)، کانامایسین (۳/۲٪)، سفترياکسون (۰٪)، 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. سویه‌های مقاوم در برابر سولفامتوکسازول (۶۱/۵٪) حامل کلاس ۱ اینتگرون بودند. int1 در جدایه‌های انتریتیدیس دامی ۴۷٪ و طیور ۴۲/۸٪ و sul1 در جدایه‌های انتریتیدیس دامی ۳۵/۲٪ و طیور ۳۵/۷٪ مشاهده شد (شکل ۱ و ۲). جدول ۳ مقاومت آنتی بیوتیکی در جدایه‌های سالمونلا اینتگرون مثبت و منفی را نشان می‌دهد. جدول۴ الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی، فراوانی و منبع در جدایه‌های سالمونلا اینتگرون مثبت و منفی را نشان می‌دهد.

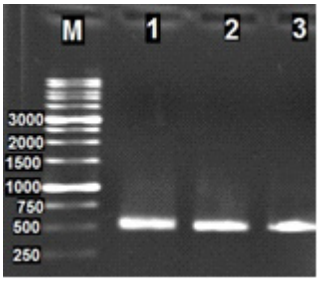
جدول ۳– مقاومت آنتی بیوتیکی در جدایه‌های سالمونلا اینتگرون مثبت و منفی بر حسب در صد

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

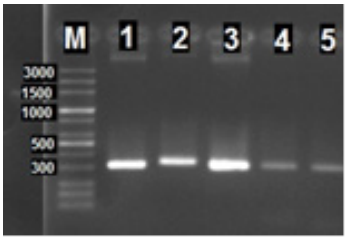
TET تتراسایکلین،CHL کلرامفنیکل، AMC آموکسی سیلین–کلاونیک اسید، SMX سولفامتوکسازول، NAL نالیدیکسیک اسید، AMK آمیکاسین، KAN کانامایسین،GEN جنتامایسین، AMP آمپی سیلین، CRO سفترياکسون، CEF سفالوتین،+ اینتگرون مثبت، – اینتگرون منفی

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

اینتگرون	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



تصویر ۱- الکترفورز ژل آگاروز محصول ژن اینتگرون با PCR، ردیف DNA ladder M، ردیف ۲ و ۳ جدایه سالمونلا دارای ژن int1، ردیف ۱ اشرشیاکلی ATCC 25922 به عنوان کنترل مثبت



تصویر ۲- الکترفورز 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 سولفونآمید 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 سولفونآمید 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 همراه شده است (۳، ۸ و ۲۷)؛ به دلیل حضور بیش از ۶۰ کاست ژنی مقاومت در این عناصر، وجود اینتگرون‌ها باعث افزایش ویرولانس 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 مخصوصا به دلیل حضور سویه‌های مقاوم به فلوروکینولون و بتالاکتام افزایش دهد (۱۳). در مطالعه‌ای در اسلواکی توسط Majtaánovaá 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-کلاونیک 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 دلال 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

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 ۱۳۵سویه 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 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 احتمالا 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 / کلاوولانات 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

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 می‌تواند به جلوگیری از گسترش عوامل تعیین کننده مقاومت در برابر آنتی بیوتیک‌ها از طریق زنجیره غذایی از حیوانات به انسان کمک کند.

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 SGI1 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 integrongs among Salmonella enterica serovars isolated from human clinical specimens in Tehran, Iran. Iranian

jurnal 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