

# بررسی فراوانی ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی سالمونلا انتریتیدیس جدا شده از دام و انسان و تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی آنها

کیومرث امینی\*

## چکیده

باکتری سالمونلا یکی از اعضای خانواده انتروباکتریاسه است. عفونت حاصل از این باکتری در انسان به صورت گاستروانتریت، تب روده‌ای (تیفوئید یا پاراتیفوئید) و سپتی سمی بروز می‌کند. اینتگرون‌های کلاس I معمول‌ترین اینتگرون‌های یافت شده در بین سروتیپ‌های مختلف سالمونلا انتریکا می‌باشند که باعث ایجاد مقاومت چندگانه آنتی‌بیوتیکی و بروز مشکلاتی در درمان عفونت حاصل از این باکتری در انسان و حیوانات می‌گردند. هدف از مطالعه حاضر تعیین فراوانی اینتگرون‌های کلاس I سالمونلا انتریتیدیس جدا شده از انسان و دام و تعیین الگوی حساسیت با مقاومت آنتی‌بیوتیکی آنها می‌باشد. در این مطالعه، نمونه‌های ۱۱ نمونه سالمونلا انتریتیدیس انسانی جدا شده از کودکان ۵-۱ سال بیمارستان کودکان تهران و ۱۳ نمونه سالمونلا انتریتیدیس دامی جدا شده از گوساله‌های ۶ ماه تا ۱ سال گاو‌داریهای غرب تهران که از کلکسیون میکروبی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات-دانشکده دامپزشکی اخذ شد، استفاده گردید. جهت تعیین فراوانی اینتگرون‌های کلاس I آزمون Multiplex-PCR انجام گردید. آزمون تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی به روش دیسک دیفیوژن انجام شد. نتایج نشان داد که از مجموع ۱۱ سویه سالمونلا انتریتیدیس انسانی، اینتگرون‌های کلاس I جدا سازی نگردید و از ۱۳ سویه سالمونلا انتریتیدیس دامی ۲ سویه (۱۵/۳٪) دارای اینتگرون‌های کلاس I بودند. همچنین ۳۳/۳٪ از سویه‌های سالمونلا انتریتیدیس انسانی و ۳۰/۸٪ از سویه‌های دامی مقاومت چندگانه آنتی‌بیوتیکی از خود نشان دادند. نتیجه‌گیری اینکه در سویه‌های دارای مقاومت چندگانه فاقد اینتگرون‌های کلاس I، ژن‌های مقاومت می‌توانند بر روی پلاسمیدها، ترانسپوزون‌ها و یا کلاس‌های دیگر اینتگرون‌ها مستقر شوند.

واژگان کلیدی: سالمونلا انتریتیدیس، اینتگرون کلاس I، مقاومت آنتی‌بیوتیکی.

تاریخ دریافت: ۹۴/۱/۲۲ تاریخ پذیرش: ۹۴/۵/۱۸

## مقدمه

آلودگی مواد غذایی یکی از مشکلات بهداشتی بسیاری از کشورها است که در میان باکتری‌هایی که در ایجاد این آلودگی نقش دارند باکتری سالمونلا اهمیت ویژه‌ای دارد (۱۰). سالمونلاها از باکتری‌های مهم خانواده انتروباکتریاسه هستند که از نظر بیوشیمیایی و سرولوژیک بسیار متنوع می‌باشند و اکثر

آنها برای انسان و سایر حیوانات بیماری‌زا هستند. سالمونلا در انسان عامل بیماری‌هایی مانند گاستروانتریت، تب روده‌ای (تیفوئید و پاراتیفوئید) و باکتری می‌باشد (۱۷). گاستروانتریت شایع‌ترین و متداول‌ترین عفونت سالمونلایی در انسان می‌باشد که توسط سروتیپ‌های سالمونلا به ویژه سالمونلا تیفی موریوم و سالمونلا انتریتیدیس ایجاد می‌گردد (۵). مقاومت آنتی‌بیوتیکی سالمونلا، مشکلات زیادی را در درمان انسان‌ها و حیوانات در سرتاسر جهان به وجود آورده است (۱۹). گونه‌های سالمونلا قادرند که مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی را از راه‌های مختلف کسب نمایند. این مقاومت‌ها می‌تواند از طریق موتاسیون‌های کروموزومی، کاهش قابلیت نفوذ آنتی‌بیوتیک‌ها از دیواره سلولی، مکانیسم پمپ زدن دارو (Efflux pump) برای خارج ساختن آنتی‌بیوتیک، تغییر جایگاه هدف آنتی‌بیوتیک، انتقال افقی عناصر ژنتیکی که حاوی ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی می‌باشند و غیرفعال سازی آنزیماتیک آنتی‌بیوتیک‌ها صورت پذیرد (۱۷ و ۱۲). گونه‌های سالمونلا مقاوم به چند دارو می‌توانند بیماری را در انسان و حیواناتی مثل گاو، گوساله به وجود آورند و این مقاومت را به باکتری‌های دیگر نیز منتقل نمایند (۴). بسیاری از ژن‌های مقاومت ضد میکروبی با عناصر ژنتیکی که اینتگرون نامیده می‌شوند ارتباط دارند. اینتگرون‌ها می‌توانند روی کروموزوم، پلاسمید و همچنین ترانسپوزون‌ها قرار گیرند (۱۹ و ۸). مشخص شده که بین سالمونلاهای مقاوم به چند دارو و برخی از اینتگرون‌ها به ویژه اینتگرون‌های کلاس I ارتباط قوی وجود دارد (۶). تمام اینتگرون‌هایی که تا امروز شناسایی شده‌اند دارای سه عنصر ضروری زیر برای وارد کردن

\*- استادیار گروه میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ساوه، ساوه، ایران (Kamini@iau.saveh.ac.ir)

درجه‌سانتیگراد به مدت ۲۴ ساعت در گرمخانه نگهداری گردید.

**استخراج DNA:** برای استخراج ژنوم باکتری، از کیت استخراج DNA ژنومی باکتری‌های گرم منفی (Molecular biological system transfer) استفاده شد. در ادامه، از روش Multiplex PCR جهت تعیین فراوانی ایتنگرون‌های کلاس I در سویه‌های انسانی و دامی بکار گرفته شد که پرایمرهای مورد استفاده در این مطالعه در جدول ۱ ذکر شده است. برنامه Multiplex PCR شامل واسرشت اولیه در ۹۴ درجه سانتیگراد به مدت ۹۰ ثانیه با تکرار ۱ سیکل، واسرشت در ۹۴ درجه سانتیگراد به مدت ۴۵ ثانیه با تکرار ۳۰ سیکل، اتصال پرایمرها در ۶۰ درجه سانتیگراد به مدت ۴۵ ثانیه با تکرار ۳۰ سیکل، تکثیر در ۷۲ درجه سانتیگراد به مدت ۹۰ ثانیه با تکرار ۳۰ سیکل و تکثیر نهایی در ۷۲ درجه سانتیگراد به مدت ۳ دقیقه با تکرار ۱ سیکل استفاده گردید (۱۱). در نهایت جهت آشکار سازی DNA تکثیر یافته از الکتروفورز نمونه‌ها از ژل آگارز ۰/۸٪ استفاده شد. سویه استاندارد سالمونلا انتریتیدیس با ۱۶۲۱ RTCC به عنوان کنترل مثبت استفاده گردید. واکنش Multiplex PCR در حجم ۵۰ میکرولیتر شامل، ۵ میکرولیتر بافر PCR (حاوی ۱۵ میلی مولار  $MgCl_2$ )، ۴ میکرولیتر dNTP، ۰/۵ میکرولیتر از هر پرایمر، ۱ واحد آنزیم *Taq* پلیمرز، ۱ میکرولیتر DNA الگو و ۳۶ میکرولیتر آب مقطر استریل بود.

ژن‌های خارجی می‌باشند: الف) ژن *int I* که آنزیم ایتنگراز را کد می‌کند. این ایتنگراز متعلق به خانواده تیروزین-ریکامیناز می‌باشد و سبب وارد شدن ژن خارجی به ساختار ایتنگرون می‌گردد. ب) *att I site* که محل قرارگیری ژن خارجی می‌باشد و ژن‌های مقاومت در این مکان وارد می‌شود. ج) *Pc* که پیش-برنده می‌باشد و محل صحیح رونویسی را برای آنزیم رونویسی مشخص می‌کند و سبب بیان صحیح ژن‌های وارد شده در ساختار ایتنگرون می‌شود (۱۶). بنابراین با توجه به اهمیت موضوع، در مطالعه حاضر به تعیین فراوانی ایتنگرون‌های کلاس I در بین سویه‌های سالمونلا انتریتیدیس جدا شده از انسان و دام و همچنین تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی آنها پرداخته شده است.

## مواد و روش کار

**جمع‌آوری و کشت نمونه‌ها:** برای انجام مطالعه حاضر که از نوع مطالعات توصیفی می‌باشد، ۱۱ نمونه سالمونلا انتریتیدیس انسانی جدا شده از کودکان ۵-۱ سال بیمارستان کودکان تهران و ۱۳ نمونه سالمونلا انتریتیدیس دامی جدا شده از گوساله‌های ۶ ماه تا ۱ سال گاوداریهای غرب تهران از کلکسیون میکروبی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات- دانشکده دامپزشکی تهیه و سپس بر روی محیط کشت‌های مک‌کانکی آگار و کروم آگار سالمونلا کشت داده و در دمای ۳۷

جدول ۱- توالی پرایمرهای مورد استفاده در آزمون Multiplex PCR (۱۱).

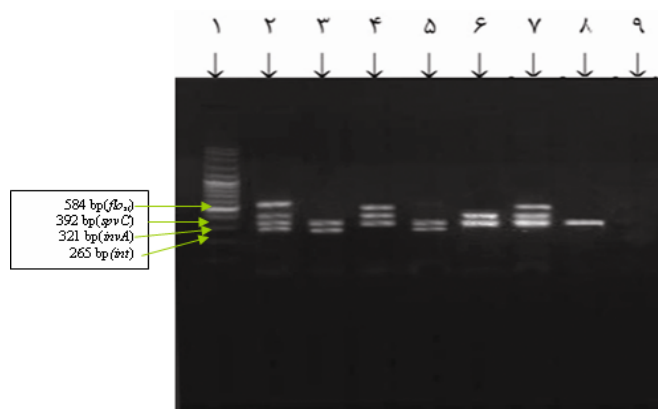
پرایمر	ژن هدف	توالی پرایمر (5'→3')	محصول PCR (bp)
<i>FloF</i>		ACCCGCCCTCTGGATCAAGTCAAG	۵۸۴
<i>FloR</i>	<i>flo<sub>st</sub></i> (florfenicol)	CAAATCACGGGCCACGCTGTATC	
<i>VirF</i>		GGGCGGAAATACCATCTACA	۳۹۲
<i>VirR</i>	<i>spvC</i> (virulence)	GCGCCCAGGCTAACACG	
<i>InvF</i>		CGCGGCCCGATTTCCTCTGGA	۳۲۱
<i>InvR</i>	<i>invA</i> (invasion)	AATGCGGGGATCTGGGCGACAAG	
<i>IntF</i>		GCCCTCCCGCACGATGAT	۲۶۵
<i>IntR</i>	<i>int</i> (integron)	ATTGGCGCCTTGCTGTTCTTCTA	

نمونه های انسانی فاقد ژن *int* مربوط به اینتگرون کلاس I می باشند. از ۱۳ سویه دامی (گاو)، ۲ سویه (۱۵/۳٪) واجد اینتگرون کلاس I بودند. در تمامی سویه های انسانی و دامی باند مربوط به ژن *invA* که ژن مربوط به تهاجم باکتری است مشاهده گردید. از ۱۱ نمونه انسانی ۳ نمونه (۲۷/۲٪) باند مربوط به ژن *flo<sub>st</sub>* که ژن مقاومت به آنتی بیوتیک فلورفنیکل می باشد را دارا بودند و از ۱۳ نمونه دامی ۲ نمونه (۱۵/۳٪) حاوی این ژن بودند (نگاره ۱). نتایج بررسی مقاومت آنتی بیوتیکی بر روی ۱۱ نمونه سالمونلا انتریتیدیس جدا شده از انسان نشان داد که ۳۶/۳٪ جدایه ها دارای مقاومت چندگانه آنتی بیوتیکی بودند. بیشترین مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک آموکسی کلاو، کلرامفنیکل و فلورفنیکل مشاهده گردید. تنها یک جدایه نسبت به آنتی بیوتیک انزوفلوکساسین و سفتریاکسون مقاومت نشان داد. از ۱۳ ایزوله دامی، ۳۰/۸٪ دارای مقاومت چندگانه آنتی بیوتیکی بودند و بیشترین مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک های آموکسی کلاو و تتراسیکلین، استرپتومایسین، کلرامفنیکل و فلورفنیکل مشاهده گردید. هیچ کدام از سویه های انسانی و دامی به آنتی بیوتیک های ایمپنم، جنتامایسین و آمیکاسین مقاومت نشان ندادند (جدول ۲).

**آزمون تعیین حساسیت:** آزمایش حساسیت آنتی بیوتیکی با استفاده از روش دیسک دیفیوژن آگار و استفاده از محیط کشت مولر هیتون آگار و سوسپانسیون میکروبی نیم مک فارلند انجام گردید. دیسک های آنتی بیوتیکی با استفاده از پنس استریل در سطح محیط قرار داده شد و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سلسیوس در گرمخانه قرار داده شد. بعد از آن قطر هاله عدم رشد و مقاوم و حساس و یا نیمه حساس بودن باکتری با استفاده از جدول استاندارد CLSI مشخص گردید (۷). دیسک های آنتی بیوتیکی مورد استفاده در این تحقیق که از شرکت Himedia تهیه شده عبارت بودند از: آموکسی کلاو (۳۰ میکروگرم)، تتراسیکلین (۱۰ میکروگرم)، ایمپنم (۱۰ میکروگرم)، آمیکاسین (۳۰ میکروگرم)، استرپتومایسین (۱۰ میکروگرم)، جنتامایسین (۱۰ میکروگرم)، کلرامفنیکل (۳۰ میکروگرم)، تری متوپریم - سولفومتاکسازول (۲۵ میکروگرم)، آمپی سیلین (۱۰ میکروگرم)، فلورفنیکل (۳۰ میکروگرم)، انزوفلوکساسین (۵ میکروگرم) و سفتریاکسون (۳۰ میکروگرم).

## نتایج

نتایج آزمون Multiplex PCR برای تعیین فراوانی اینتگرون های کلاس I بر روی نمونه های انسانی و دامی نشان داد که تمامی



نگاره ۱- نتایج حاصل از Multiplex PCR سویه های سالمونلا انتریتیدیس به ترتیب از سمت چپ: ۱- مارکر ۱۰۰ bp، کنترل مثبت، ۳-۵ سالمونلا انتریتیدیس دام، ۶-۸ سالمونلا انتریتیدیس انسان، ۹- کنترل منفی (آب مقطر استریل).

جدول ۲- نتایج آنتی‌بیوگرام سویه‌های سالمونلا انتریتیدیس دامی و انسانی

آنتی‌بیوتیک	سالمونلا انتریتیدیس انسانی (n = ۱۱)			سالمونلا انتریتیدیس دامی (n = ۱۳)		
	حساس	نیمه‌حساس	مقاوم	حساس	نیمه‌حساس	مقاوم
آموکسی‌کلاو	٪۲۷/۳	٪۴۵/۵	٪۲۷/۳	٪۳۸/۵	٪۳۸/۵	٪۲۳
تتراسیکلین	٪۴۵/۵	٪۵۴/۵	٪۰	٪۷/۷	٪۷/۷	٪۱۵/۳
ایمی‌پنم	٪۱۰۰	٪۰	٪۰	٪۰	٪۱۰۰	٪۰
آمیکاسین	٪۱۰۰	٪۰	٪۰	٪۰	٪۱۰۰	٪۰
استرپتومایسین	٪۷۲/۸	٪۲۷/۲	٪۰	٪۷/۷	٪۷/۷	٪۱۵/۳
جتنامایسین	٪۱۰۰	٪۰	٪۰	٪۰	٪۱۰۰	٪۰
کلرامفنیکل	٪۶۳/۷	٪۹	٪۲۷/۳	٪۰	٪۸۴/۷	٪۱۵/۳
تری‌متوپریم سولفومتاکسازول	٪۱۰۰	٪۰	٪۰	٪۰	٪۹۲/۳	٪۷/۷
آمپی‌سیلین	٪۸۲	٪۹	٪۹	٪۰	٪۱۰۰	٪۰
فلورفنیکل	٪۷۲/۸	٪۰	٪۲۷/۲	٪۰	٪۸۴/۷	٪۱۵/۳
انزوفلوکسازین	٪۹۱	٪۰	٪۹	٪۰	٪۱۰۰	٪۰
سفتریاکسون	٪۹۱	٪۰	٪۹	٪۰	٪۱۰۰	٪۰

## بحث

سالمونلا انتریتیدیس با الگوی مقاومت دارویی چندگانه در سال‌های اخیر افزایش روزافزونی داشته و مشکلات فراوانی نیز در کنترل عفونت ایجاد کرده است. اینتگرون‌ها از عناصر متحرک ژنتیکی هستند که قادرند ژن‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف را حمل نمایند. در میان کلاس‌های مختلف اینتگرون، اینتگرون کلاس I در ایجاد و انتقال مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی مهمتر و دارای فراگیری بیشتری می‌باشد.

اینتگرون کلاس I در باکتری‌های گرم منفی از شیوع بالایی برخوردار بوده و به سبب قابلیت پذیرش کاست‌های مختلف مقاومت دارویی، مقدمات مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های عمده مصرفی در بیمارستان‌ها از جمله داروهای بتالاکتام، آمینوگلیکوزیدها را ایجاد کرده است (۵). نقش اینتگرون‌ها در بوجود آوردن مقاومت‌های چندگانه آنتی‌بیوتیکی نیز ثابت شده است. از طرفی دیگر، سالمونلا انتریتیدیس از عوامل مهم عفونت‌های گوارشی و مقاومت‌های دارویی می‌باشد (۲۰).

مصرف بیش از اندازه آنتی‌بیوتیک در پزشکی، دامپزشکی و کشاورزی و محصولات غذایی حیوانی باعث ظهور سویه‌هایی از سالمونلا انتریکا با مقاومت چندگانه شده است و آن را به یک مشکل اپیدمیولوژیک بزرگ در سرتاسر جهان تبدیل نموده است (۱۲). حمل و انتقال افقی ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی از طریق اینتگرون‌ها باعث افزایش مقاومت سویه‌های سالمونلا انتریکا نسبت به ترکیبات ضد میکروبی می‌باشد (۱۲). اینتگرون‌های کلاس I رایج‌ترین نوع اینتگرون‌های یافت شده در جدایه‌های بالینی سالمونلا انتریکا می‌باشند (۷). در مطالعه حاضر از ۱۱ سویه سالمونلا انتریتیدیس انسانی هیچکدام از سویه‌ها اینتگرون کلاس I را نداشتند و از ۱۳ سویه دامی ۲ سویه (٪۱۵/۳) اینتگرون کلاس I را داشتند و در مجموع از ۲۴ سویه سالمونلا انتریتیدیس انسانی و دامی ۸/۳ اینتگرون‌های کلاس I را دارا بودند. از ۱۳ سویه دامی ۴ سویه (٪۳۰/۸) دارای مقاومت چندگانه آنتی‌بیوتیکی بودند که از این ۴ سویه، ۱۵/۴ دارای ژن *int* بودند. در بررسی انجام شده توسط Lindsted و همکاران (۲۰۰۳) در نروژ از ۹۰ سالمونلا

انتریتیدیس جدا شده از انسان، ۲۲/۲٪ واجد اینتگرون کلاس I بودند (۱۳). در بررسی که توسط Jin و همکاران (۲۰۰۹) در هنگ کنگ انجام شد، ۱۳٪ از ایزوله‌های سالمونلا جدا شده از انسان دارای اینتگرون کلاس I بودند (۱۵). در تحقیقات فیروزه و همکاران در سال ۲۰۱۱، از ۸۴ سالمونلا انتریتیدیس جدا شده از انسان و پرنده، ۵۹/۵٪ اینتگرون‌های کلاس I را نشان دادند (۱۳). Vo و همکاران در سال ۲۰۰۶ در هلند نشان دادند که از سویه‌های سالمونلاهای غیرتیفوئیدی جدا شده از انسان و حیوان ۱۵/۲٪ دارای اینتگرون‌های کلاس I بودند (۲۰). از آنجایی که اینتگرون کلاس I نقش مهمی در ایجاد و انتقال مقاومت آنتی‌بیوتیکی دارد، شناسایی موارد بیشتر آنها با طراحی کیت‌های تشخیصی پزشکی حائز اهمیت می‌باشد. مقاومت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های سالمونلا جدا شده از انسان و دام بسیار بالا بوده که می‌تواند به دلیل مصرف بی‌رویه آنتی‌بیوتیک‌ها باشد. باید تدابیری اندیشیده شود تا از بروز و انتشار این عنصر مقاومت آنتی‌بیوتیکی جلوگیری گردد (۹). تفاوت در شیوع اینتگرون‌های کلاس I در مطالعه حاضر با مطالعه دیگران احتمالاً می‌تواند به دلیل تفاوت در رعایت کردن بهداشت در بین جمعیت‌های انسانی و حیوانی در کشورهای مختلف و همچنین مناطق مختلف یک کشور باشد. همچنین تفاوت در میزان استفاده از مواد ضد میکروبی در درمان انسان و حیوانات نیز از دیگر دلایل می‌باشد (۱۱). در مطالعه حاضر اینتگرون‌های کلاس I در بین سویه‌های جدا شده از انسان مشاهده نگردید در حالی که ۳۶۳٪ از سویه‌ها دارای الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی چندگانه بودند این می‌تواند به دلیل قرار گرفتن ژن‌های مقاومت چندگانه بر روی پلاسمیدها، ترانسپوزون‌ها و یا کلاس‌های دیگر اینتگرون‌ها باشد (۱۵، ۱۴، ۶، ۱). در مطالعه حاضر هیچ یک از سویه‌های انسانی و حیوانی به آنتی‌بیوتیک‌های ایمپنم، آمیکاسین و جنتامایسین مقاومت نشان ندادند. با توجه به اینکه در مطالعات انجام شده در ایران مقاومت به آنتی‌بیوتیک ایمپنم مشاهده نگردیده و مقاومت به

آنتی‌بیوتیک‌های آمیکاسین و جنتامایسین مشاهده نشده و یا بسیار کم می‌باشد (۱۸، ۱۷، ۱۶، ۵، ۳، ۲). در صورتی که موارد منع مصرف وجود نداشته باشد این آنتی‌بیوتیک‌ها می‌توانند به عنوان داروهای ارزشمند در درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری مورد استفاده قرار گیرند.

از آنجائیکه انتقال افقی اینتگرون‌ها به عنوان موفق‌ترین راه انتشار ژن مقاومتی و پیدایش گونه‌های مقاومت چندگانه مطرح می‌باشد و با توجه به اینکه ژن‌های مقاومت چندگانه می‌توانند بر روی اینتگرون‌ها قرار گیرند و به سویه‌های دیگر نیز منتقل شوند بنابراین شناسایی و غربالگری اینتگرون‌ها برای جلوگیری از به وجود آمدن سویه‌های دارای مقاومت چندگانه دارویی لازم و ضروری می‌باشد. همچنین با تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی و استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های مناسب در مواقعی که نیاز به درمان باشد نیز می‌توان از مقاومت آنتی‌بیوتیکی جلوگیری به عمل آورد و از انتشار سویه‌های مقاوم در جامعه در بین جمعیت‌های انسانی و حیوانی ممانعت کرد. اینتگرون‌ها از عناصر ژنتیکی متحرک در انتقال افقی ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی می‌باشند و منجر به انتقال و انتشار گسترده عوامل مقاومت از یک جدایه به جدایه دیگر می‌گردد. لذا شناسایی آنها در جهت اجرای برنامه‌های کنترل عفونت و ممانعت از انتشار جدایه‌های مقاوم از اهمیت بالایی برخوردار می‌باشد و به کارگیری ابزارهای مناسب کنترل عفونت و راه‌کارهای مناسب درمانی برای جلوگیری از انتشار بیشتر آنها ضروری به نظر می‌رسد.

### تشکر و سپاسگزاری

از پرسنل آزمایشگاه پژوهشی میکروبیولوژی پاسارگاد مهندس ابوالفضل مقدم، مهندس رامین خاکی‌جوان و آقای دکتر علیرضا مختاری که در انجام مراحل عملی این تحقیق همکاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

## فهرست منابع

1. Antunes, P., Machado, J., Peixe, L.( 2006): Characterization of antimicrobial resistance and class I and II integrons in *Salmonella enterica* isolated from different sources in Portugal. J. Antimicrob. chemother.58(2): 297-304.
2. Banisaeed, R., Aslani, M.M., Nikbin, V., Faezi, M., Shahcheraghi, F.( 2012): Antibiotic resistance patterns of Salmonella isolates from clinical samples from hospitals in Tehran. Infect .Trop. Dis.55:39-43.
3. Butaye, P., Michael, G.B., Schwarz, S., Barrett, T.J., Brisabois, A., White, D.G.(2006): The clonal spread of multidrug-resistant nontyphi salmonella serotypes. Microbes. Infect.8(7): 1891-1897.
4. Chuanchuen, R., Ajariyakhajorn, K., Koowatananukul, C., Wannaprasat, W., Khemtong, S., Samngannim, S. ( 2010): Antimicrobial resistance and virulence genes in *Salmonella enterica* isolated from dairy cows. Food. Borne. Pathog. Dis.7(1): 63-69.
5. Eshraghi, S., Soltan Dalall, M.M., Fardsanei, F., Zahraii Salehi, T., Ranjbar, R., Nikmanesh, B. (2010): *Salmonella enteritidis* and antibiotic resistance patterns: a study on 1950 children with diarrhea Tehran. Uni. Med. J. 67(12): 876-82.
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* servors isolated from human clinical specimens in Tehran, Iran. Iranian. J. Microbiol.3(3): 112-117.
7. Firoozeh, F., Zahraei salehi, T., Shahcheraghi, F., Karimi, V.( 2011): Charactreization of class I integrons among *salmonella enterica* serovar Enteritidis isolated from human and poultry. FEMS. Immunol. Med. Microbiol. P: 1-7.
8. Guerra, B., Soto, S., Helmuth, R., Carmen Mendoza, M.( 2002): Characterization of a self-transferable plasmid from *Salmonella enterica* serotype Typhimurium clinical isolates carrying two integron-borne gene cassettes together with virulence and drug resistance genes. Antimicrob. Agents. Chemother.46(9): 2977-2981.
9. Jin, Y., Ling, J.M. (2009): Prevalence of integrons in antibiotic-resistant salmonella spp. In Hong Kong. Jpn. J. Infect. Dis.62: 432-438.
10. Jong, B.D., Ekdahl, K.(2006): The comparative burden of salmonellosis in the European union member states, associated and candidate countries. BMC. Public. Health.6(4): 1-9.
11. Khan, A.A., Nawaz, M.S., Khan, S.A., Cerniglia, C.E.(2000): Detection of multidrug-resistant *Salmonella Typhimurium* DT104 by multiplex polymerase chain reaction. FEMS. Microbiol. Lett.182: 355-359.
12. Krauland, M.G., Marsh, J.W., Paterson, D.L., Harrison, L.H.(2009): Integron-mediated multidrug resistance in a global collection of nontyphoidal *Salmonella enterica* isolated. Emerg. Infect. Dis.15(3): 388-396.
13. 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. J. Med. Microbiol.52: 141-148.
14. Majtanova, L., Majtan, T., Majtan, V.(2010): Detection of class I integrons and SG11 among *salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104, U302, DT120, DT193, and nontypable human isolates. Jpn. J. infect. Dis.63: 292-295.
15. Randall, L.P., Cooles, S.W., Osborn, M.K., Piddock, L.J.V., Woodward, M.J.(2004): Antibiotic resistance genes, integrons and multiple antibiotic resistance in thirty-five serotypes of *Salmonella enterica* isolated from humans and animals in the UK. J. Antimicrob. chemother.53: 208-215.
16. Ranjbar, R., Naghoni, A.(2012): The frequency of class II integrons in *Salmonella enterica* strains isolated from Tehran. Infect. Trop. Dis.16(53):17-21.
17. Ranjbar, R., Naghoni, A., Panahi, Y., Izadi, M.( 2010 ): Antibiotic susceptibility pattern of Salmonella strains isolated from clinical cases less than ten antibiotics commonly used in the treatment of Salmonella infections. Infect. Trop. Dis. 14(46): 41-5.

18. Tajbakhsh, M., Hamidian, M., Rahbar, M., Mohammadzadeh, M., Dabiri, H., Zali, M.R.( 2011): prevalence of ESBL type CTX-M in clinical isolates of *Salmonella* isolated in Tehran. *Infect. Trop. Dis.*50: 39-42.
19. Vo A, T.T., Duijkeren, E.V., Fluit, C., Wannet, W.J.B., Verbruggen, A., Mass, H.(2006): Antibiotic resistance, integrons and *Salmonella* genomic island among non-typhoidal *Salmonella* serovars in the Netherlands. *Int. J. Antimicrob. AG.*28: 78-89.
20. Vo, A.T.T., Duijkeren, E.V., Fluit, A.C., Gastra, W.(2007): *Salmonella* genomic island 1 and rare integron types in *Salmonella Typhimurium* isolated from horses in the Netherlands. *J. Antimicrob. chemoth.*59: 594-599.

