

## زنگ خطر مقاومت بالا به تتراسایکلین در ایران

سحر نوری<sup>۱</sup>، محمد نودرگاه<sup>۲\*</sup>

۱. گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

۲. دانشجوی گروه بهداشت مواد غذایی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

\* نویسنده مسئول: nodargah.tbz@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۵/۱۸

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۲/۱۸

### چکیده

مقاومت به آنتی بیوتیک‌ها از جمله نگرانی‌های نوظهور عرصه بهداشت در سطح جهان است. تتراسایکلین نیز از این قاعده مستثنی نبوده، به ویژه که جزو آنتی‌بیوتیک‌های ارزان و با طیف اثر گسترده می‌باشد و این امر باعث شده تا مصرف بالایی در جنبه‌های درمان و بهداشت مواد غذایی را به خود اختصاص دهد. *اشریشیاکلی* یک گونه باکتریایی شاخص در بحث سلامت غذا، انسان و دام می‌باشد و این امر باعث شده مدلی مناسب برای مطالعه مقاومت آنتی‌بیوتیکی باشد. هدف از این مطالعه، بررسی وضعیت و میزان مقاومت به تتراسایکلین در سویه‌های *اشریشیاکلی* موجود در مواد غذایی، جمعیت‌های انسانی و دامی تا سال ۱۳۹۷ است. بحث پیرامون مواد غذایی به عنوان فصل مشترک جمعیت انسان، دام و محیط‌زیست محسوب شده و به عنوان یکی از عوامل انتقال سویه‌های مقاوم در این چرخه دارای اهمیت خاصی است. بررسی یافته‌های تحقیقات صورت گرفته در ایران حاکی از میانگین مقاومت ۸۶/۷۴ درصدی طیور مبتلا به کلی‌باسلوز، مقاومت ۶۴/۱۱ درصدی *اشریشیاکلی*‌های عامل عفونت‌های انسانی و هم‌چنین مقاومت ۶۰/۹ درصدی سویه‌های جدا شده از مواد غذایی به تتراسایکلین می‌باشد. با توجه به این میزان از مقاومت، توصیه می‌شود تا توزیع و مصرف تتراسایکلین در کشور برای مدتی به طور کامل قطع گردد تا جمعیت سویه‌های مقاوم توسط تتراسایکلین و روش‌های دیگر کاهش یابد و هم‌چنین سیمای ایپیدمی مولکولی و عوامل موثر بر ایجاد مقاومت نیز مورد ارزیابی قرار گیرد.

کلید واژه‌ها: *اشریشیاکلی*، تتراسایکلین، مقاومت آنتی‌بیوتیکی، ژن‌های tet.

### مقدمه

می‌باشد، به گونه‌ای که رتبه دوم را بعد از پنی سیلین به خود اختصاص داده است (Chopra et al., 1992). تتراسایکلین با اتصال برگشت پذیر به ریبوزوم‌ها متصل شده و مانع از سنتز پروتئین می‌شود. بدین صورت که به زیرواحد ۳۰S ریبوزوم باکتریایی متصل شده و از ملحق شدن آمینو آسیل tRNA به گیرنده ریبوزومی جلوگیری می‌کند (Buck and Cooperman., 1990). این آنتی بیوتیک تنها دارای خاصیت ضد میکروبی نبوده، بلکه دارای خاصیت ضد التهابی و همین‌طور سرکوبگری سیستم ایمنی نیز می‌باشد (Humbert et al., 1991). تحقیقات مختلف ثابت کرده‌اند که تتراسایکلین با سرکوب تولید آنتی‌بادی در لنفوسیت‌ها، کاهش خاصیت بیگانه ستیزی گلبول‌های سفید، کاهش خاصیت کموتاکسی نوتروفیل‌ها و مهار

امروزه یکی از مشکلات قابل توجه بهداشت در سطح جهانی، افزایش شیوع مقاومت آنتی بیوتیکی باکتری-های بیماری‌زا در جمعیت‌های انسانی، حیوانی و محصولات غذایی می‌باشد که عامل اصلی این امر، استفاده بیش از حد آنتی بیوتیک‌ها بوده که موجب پیدایش و انتشار پاتوژن‌های مقاوم شده است (Capita and Alonso, 2013). آنتی‌بیوتیک‌ها دارای گروه‌های مختلفی هستند و شامل ممانعت‌کنندگان ساخت دیواره سلولی، تغییردهندگان عملکرد غشاء سلولی، مهارکنندگان پروتئین‌سازی و ممانعت‌کنندگان ساخت اسید نوکلئیک می‌باشند که تتراسایکلین جزو مهارکنندگان پروتئین‌سازی می‌باشد. تتراسایکلین یک آنتی‌بیوتیک با طیف اثر گسترده، ایمنی نسبی و ارزان قیمت است که دارای استفاده وسیع در سطح جهان

## بحث

مقاومت به تتراسایکلین دارای چهار مکانیسم می‌باشد که شامل پمپ‌های افلاکس، حفاظت ریپوزومی (پروتئین‌های محافظ ریپوزوم)، تغییر در گیرنده هدف و مهار آنزیمی است. پمپ‌های افلاکس، ناقل‌های پروتئینی هستند که دارو را از داخل سلول به خارج پمپ می‌کنند (Webber and Piddock., 2003). از مواردی که در این زمینه بسیار مورد مطالعه قرار گرفته، ژن‌های افلاکس *tet* و *Otr* هستند. تحقیقات نشان‌دهنده این امر است که این ژن‌ها توسط انتقال افقی و توسط استرپتومایسس‌های تولیدکننده تتراسایکلین به باکتری منتقل شده است (Benveniste and Davies, 1973). پمپ شدن تتراسایکلین به محیط خارج باعث کاهش غلظت دارو در محیط داخلی شده تا از ریپوزوم محافظت شود. ژن‌های افلاکس در هر دو نوع باکتری‌های گرم منفی و مثبت وجود دارند که در گرم منفی‌ها شامل ژن‌های *tet* (انواع A, C, D, E, G, H) بوده و در گرم مثبت‌ها شامل انواع ژن‌های *tet* (A, L, K) می‌باشد (Mendez et al., 1980). حفاظت ریپوزومی ناشی از عملکرد پروتئین‌هایی هستند که از ریپوزوم در برابر اثرات تتراسایکلین محافظت می‌کنند. شباهت سکانس بین اسید آمینه پروتئین‌های محافظ ریپوزوم با فاکتورهای طول‌سازی Tu و G باعث بوجود آمدن این نظریه شده است که پروتئین‌های محافظ یا به عنوان فاکتورهای طول‌سازی مقاومت دارویی عمل کرده و یا از طریق اتصال به تتراسایکلین و ممانعت کردن آن عمل می‌کنند. توانایی این پروتئین‌ها در مقایسه با پمپ‌های افلاکس در ایجاد مقاومت به آنتی‌بیوتیک پایین می‌باشد (Taylor and Chan., 1996). مهار آنزیمی یکی دیگر از مکانیسم‌های مقاومت است که توسط *tet X* کد می‌شود. محصول این ژن یک پروتئین ۴۴ کیلو دالتونی است که تتراسایکلین را در حضور اکسیژن و NADPH دچار تغییر شیمیایی می‌کند و مانع از اثر آن می‌شود

فعالیت لیپاز و کلاژناز ارتباط دارد. تتراسایکلین دارای طیف اثر گسترده در درمان بیماری‌های عفونی ناشی از باکتری‌های گرم‌مثبت و منفی می‌باشد و علاوه بر این برای درمان انگل‌های تک‌یاخته مانند آنتموباهیسیتولیتیکا نیز کاربرد داشته و در صنعت مواد غذایی به عنوان نگهدارنده محصولات برداشت شده به کار می‌رود (Yanagimora et al., 1989). بخاطر آمارهای بالای مقاومت باکتری‌های بیماریزا به تتراسایکلین، استفاده از این آنتی‌بیوتیک روز به روز با محدودیت مواجه می‌شود (Col and Oconnor, 1987). /شیریشی‌کلی جزو فلور میکروبی طبیعی روده انسان، پستانداران و پرندگان است ولی برخی از سویه‌های آن قادر به ایجاد عفونت‌های گوناگون در انسان و حیوانات هستند. از جمله بیماری‌هایی که در انسان به وجود می‌آورد می‌توان به عفونت ادراری، اسهال و از جمله بیماری‌های مهم که صنعت طیور را درگیر می‌کند می‌توان به کلی باسیلوز اشاره کرد (Kibret and Abera., 2011). /شیریشی‌کلی یک باکتری شاخص در زمینه مطالعات کنترل میکروبی و بهداشتی در صنعت غذایی بوده و هم‌چنین یک مدل مناسب برای مطالعه سطح مقاومت به آنتی‌بیوتیک است (Nijsten et al., 1996). باتوجه به مباحث فوق، در این مقاله به بررسی وضعیت مقاومت سویه‌های مختلف /شیریشی‌کلی به تتراسایکلین در انسان، حیوان و مواد غذایی تا سال ۱۳۹۷ مورد بررسی قرار گرفته است و به منظور جمع‌آوری اطلاعات مرتبط با موضوع لغات کلیدی /شیریشی‌کلی، تتراسایکلین، مقاومت آنتی‌بیوتیکی و ژن‌های *tet* در پایگاه‌های اطلاعاتی Pub Med، Science Direct، MagIran، SID و سازمان بهداشت جهانی (WHO) جستجو شد و مقاله‌های مرتبط با موضوع و همایش‌ها و سمینارهای اختصاصی در مورد این بحث جمع‌آوری و ارزیابی شدند.

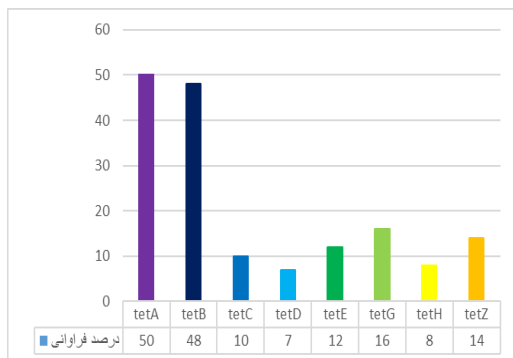
داشته اند ظاهر می‌شوند ( Jenkins and Schuetz, 2012; Turnhde and Paterson, 2007). E-test ترکیبی از روش‌های رقیق سازی و تغلیظ به منظور اندازه گیری MIC بوده که با ایجاد یک غلظت گرادینانی از عامل ضد میکروبی آزمایش شده در محیط آگار همراه می‌باشد. این روش اساساً برای تعیین MIC آنتی بیوتیک‌ها استفاده می‌شود و همچنین قادر به بررسی رابطه ضد میکروبی بین دو دارو را دارد. این آزمون دارای همبستگی قوی با روش‌های رقیق سازی دارد (Brown and Brown, 1991). روش‌های مبتنی بر واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR)، بهترین روش برای مطالعه ژن‌های کدکننده مقاومت ضد میکروبی هستند و دارای اختصاصیت بسیار زیاد بوده و در حقیقت، این روش‌ها یک دستگاه تکثیر اسید نوکلئیک می‌باشند. RFLP-PCR روشی پرکاربرد است که در این روش، ناحیه‌ای از توالی‌های خاص DNA با استفاده از PCR تقویت می‌شود و پس از هضم توسط آنزیم‌های محدودکننده، آن توالی‌ها از هم جدا می‌گردند. آنالیز توالی‌های خاص به این روش برای شناسایی جهش‌های مرتبط با مقاومت دارویی کاربرد دارد. Automated DNA sequencing که تحت عنوان استاندارد طلایی هم شناخته می‌شود، شامل شناسایی محصولات تقویت شده است. این تعیین توالی در محصولات PCR روشی بسیار ارزان تر و سریع تر است که با آن می‌توان هر ژن مقاومت به دارو یا جهش در این ژن‌ها را به آسانی و مقرون به صرفه از نظر اقتصادی بررسی کرد (Kolbert et al., 1998). اشریشیاکلی به عنوان یک گونه شاخص برای پایش آب آشامیدنی، غذا، وضعیت بهداشت محیطی و عمومی بوده و همچنین به عنوان یکی از عوامل بیماری‌زای انسانی و حیوانی حائز اهمیت می‌باشد و لذا موردی مناسب برای بررسی مقاومت‌های مختلف آنتی‌بیوتیکی محسوب می‌شود. عفونت‌های مجرای ادراری یکی از

(Speer et al., 1991). تغییر در گیرنده هدف نیز از مکانیسم‌های باکتری در ایجاد مقاومت به آنتی بیوتیک است. بدین صورت که باکتری با تغییر در ساختار گیرنده‌های خود و عدم توانایی اتصال دارو به گیرنده مورد نظر باعث ایجاد مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک می‌شود. از بین مکانیسم‌های فوق، شایع ترین مکانیسم ایجاد مقاومت مربوط به ژن‌های افلاکس و حافظت ریبوزومی است (Burdett, 1991). برای غربالگری مقاومت به دارو چندین روش ژنوتیپی و فنوتیپی وجود دارد. روش‌های رقیق سازی، یکی از مناسب ترین روش‌ها برای ارزیابی کمترین غلظت عامل ضد میکروبی (MIC) هستند. این روش‌ها برای اندازه‌گیری کمی فعالیت ضد میکروبی در شرایط برون تنی مورد استفاده قرار می‌گیرند. رقیق سازی در محیط مایع به دو روش ماکرو و میکرو انجام می‌شود. روش ماکرو در لوله و با حداقل دو میلی لیتر محیط انجام می‌شود ولی روش میکرو با حجم کمتر و در پلیت میکروتیتراسیون انجام می‌شود و در هر دو روش برای تلقیح میکروبی از کدورت نیم مک فارلند استفاده می‌شود. برخلاف روش میکرو، روش ماکرو خسته کننده بوده و مواد بیشتری مصرف شده و احتمال به وجود آمدن خطا در آماده سازی نیز بیشتر است. بنابراین روش میکرو بخاطر مقرون به صرفه بودن و قابلیت تکرارپذیری دارای برتری نسبت به روش ماکرو است. نکته مهمی که باید در انجام این آزمون‌ها رعایت شود این است که نوع محیط کشت، مقدار تلقیح میکروبی، گذشت زمان و روش آماده سازی تلقیح می‌توانند مقادیر MIC را تحت تاثیر قرار دهند. انتشار آگار، شامل انتقال عامل ضد میکروبی از طریق کروماتوگرام به آگاری است که قبلاً با میکروارگانیزم مورد آزمایش تلقیح شده است. بعد از مدت چند دقیقه یا چند ساعت انتشار کروماتوگرام متوقف شده و آگار گرمخانه گذاری می‌شود. مناطق مهار رشد در مکان‌هایی که در آن‌ها ترکیبات ضد میکروبی با لایه آگار تماس

روش انتشار در آگار روی ۱۵۰ نمونه /شیریشیاکلی مثبت نشان داد که ۵۸ درصد نمونه‌ها مقاوم به تتراسایکلین بودند (حاجی‌غلامی و همکاران، ۱۳۹۲). نوری و صوفیانی بین سال‌های ۱۳۹۳-۱۳۹۲ به بررسی ۵۰ نمونه عفونت ادراری ناشی از /شیریشیاکلی پرداختند که نتیجه دیسک انتشاری حاکی از مقاومت ۶۲ درصدی به تتراسایکلین بوده و نتایج PCR هم برای ژن‌های *tet* نشان دهنده فراوانی *tetA* (۳۲ درصد)، *tetB* (۳۶ درصد)، *tetC* (۱۲ درصد)، *tetD* (۱۱ درصد)، *tetE* (۱۲ درصد)، *tetH* (۸ درصد)، *tetG* (۱۶ درصد)، *tetZ* (۱۴ درصد) بوده است (Nouri, Hamidi-Sofiani, 2017). نتایج مطالعه کامرانی، میرزایی و نجارپیرایه بر روی ۱۵۰ نمونه عفونت ادراری جمع‌آوری شده از شهرهای سنندج، بروجرد و تهران طی سال‌های ۱۳۹۳-۱۳۹۴ با روش دیسک انتشاری برای بررسی مقاومت دارویی و Duplex-PCR برای حضور ژن‌های *tet* حاکی از مقاومت ۶۸ درصد نمونه‌ها به تتراسایکلین بوده که ۸۶/۲۷ درصد نمونه‌ها حاوی *tetA* ۸۱/۳۷ درصد حاوی *tetB* بوده که از این میان ۷۲/۴۵ درصد دارای هر دو ژن بودند (کامرانی، میرزایی، نجارپیرایه، ۱۳۹۵). اسهال هنوز هم به عنوان یکی از رایج ترین عوامل مرگ و میر در بین کودکان زیر پنج سال است که پاتوتیپ انتروپاتوژن عامل عمده اسهال کودکان در کشورهای توسعه نیافته بوده ولی به طور روز افزون در کشورهای توسعه یافته نیز در حال شناسایی است. با توجه به مطالعات متعدد جهانی، از جمله در کشور ایران، شیوع /شیریشیاکلی انتروپاتوژن در اسهال کودکان زیر پنج سال قابل توجه می‌باشد و لذا شناسایی عوامل باکتریایی مولد اسهال و انجام آزمون تعیین حساسیت ضد میکروبی آن‌ها و بررسی الگوهای مربوطه می‌تواند به درمان به موقع و مناسب بیماری و بکارگیری تدابیر بهداشتی به منظور پیشگیری و کنترل آن‌ها منجر شود (Prere et al., 2006). طی سال‌های ۱۳۸۶-۱۳۸۷، شیرازی و همکاران به بررسی ۱۹ نمونه

مهم‌ترین و شایع‌ترین عفونت‌هایی است که در سنین مختلف روی می‌دهد و درمان نادرست آن می‌تواند منجر به بروز عوارض خطرناکی از جمله اختلالات دستگاه ادراری شود. مطالعات انجام شده در جوامع مختلف نشان داده که /شیریشیاکلی بیش از ۸۰ درصد موارد عفونت دستگاه ادراری را تشکیل می‌دهد و این باکتری شایع‌ترین عامل عفونت ادراری در هر دو جنس مذکر و مونث در تمام گروه‌های سنی محسوب می‌شود (Islam et al., 2008). با توجه به افزایش بروز مقاومت آنتی‌بیوتیکی به صورت روز افزون، تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌های بیماری‌زای شایع حائز اهمیت می‌باشد. در بررسی مقاومت آنتی‌بیوتیکی صورت گرفته شده انوری‌نژاد و همکاران بین سال‌های ۱۳۸۶-۱۳۸۷ بر روی ۹۰ نمونه عفونت ادراری ناشی از /شیریشیاکلی در جهرم به روش دیسک انتشاری، مشاهده شد که ۶۸ درصد نمونه‌ها مقاوم به تتراسایکلین بودند که ۶۴ درصد از این نمونه‌ها دارای مقاومت چند دارویی بودند (انوری‌نژاد و همکاران، ۱۳۹۰). ملاعباس‌زاده و همکاران در سال ۱۳۹۰ و در تبریز به بررسی عفونت‌های ادراری ناشی از /شیریشیاکلی به روش دیسک انتشاری پرداختند که از بین ۵۶۷۳ نمونه، شاهد مقاومت ۸۰/۹۷ درصد نمونه‌ها به تتراسایکلین بودند (ملاعباس‌زاده و همکاران، ۱۳۹۲). بررسی ۲۳۴ نمونه ادراری در شهرستان فسا توسط عبدالمهدی و همکاران در سال ۱۳۹۰ به روش دیسک انتشاری نشان داد که ۵۹/۴ درصد نمونه‌ها مقاوم به تتراسایکلین بودند (عبدالمهدی و همکاران، ۱۳۹۱). شریفی و همکاران نیز طی سال‌های ۱۳۹۱-۱۳۹۲ به بررسی عفونت‌های ادراری در یاسوج با دیسک انتشاری پرداختند که از بین ۱۲۰ نمونه، ۷۸/۳ درصد دارای مقاومت به چند دارو بوده که ۵۵ درصد نمونه‌ها مقاوم به تتراسایکلین بودند (شریفی و همکاران، ۱۳۹۳). مطالعه حاجی‌غلامی و همکاران در سال ۱۳۹۲ بر روی عفونت‌های ادراری در شهر قم و با

دیسک انتشاری اشاره به مقاومت ۳۶/۳ درصدی نمونه-ها بوده و نتیجه روش رقیق‌سازی آگار (MIC) ۱۲۸ میکروگرم بر میلی لیتر گزارش شد. آن‌ها همچنین با استفاده از تکنیک Multiplex-PCR به بررسی میزان ژن‌های *tet* پرداختند که شامل *tetA* (۱۰/۹ درصد)، *tetB* (۱۰/۹ درصد)، *tetC* (۳/۶ درصد) و *tetD* (۱/۸ درصد) می‌باشد (ولی‌زاده و امینی، ۱۳۹۵).



نمودار ۱- میانگین درصد فراوانی ژن‌های *tet* بررسی شده در نمونه‌های بالینی انسانی تا سال ۱۳۹۷

با توجه به نمودار شماره یک مشاهده می‌شود که میانگین بیشترین درصد‌های فراوانی حاصل از نتایج بررسی ژن‌های *tet* در انواع نمونه‌های بالینی انسانی متعلق به ژن‌های *tetA* (۵۰ درصد) و *tetB* (۴۸ درصد) می‌باشد. همچنین، بررسی درصد مقاومت سویه‌های مختلف /شریشیاکلی به تتراسایکلین در مطالعات صورت‌گرفته بر روی نمونه‌های مختلف بالینی انسانی تا سال ۱۳۹۷ در ایران (جدول ۱) مبین این مطلب بوده است که میانگین مقاومت سویه‌های مختلف بیماریزا /شریشیاکلی برای مردم ایران ۶۴/۱۱ درصد بوده که بسیار نگران کننده می‌باشد، عبارتی از هر ده نفر بیمار ایرانی که توسط /شریشیاکلی دچار عفونت شده‌اند، شش نفر به درمان با تتراسایکلین جواب نخواهند داد، وخامت این موضوع در مواقعی حائز اهمیت است که بیماری عفونی ناشی از /شریشیاکلی در جامعه به صورت فراگیر شیوع پیدا کند.

اسهال کودکان زیر پنج سال تهران به روش دیسک انتشاری پرداختند که نتایج حاکی از مقاومت ۶۳/۲ درصد نمونه‌ها به تتراسایکلین بوده است (شیرازی و همکاران، ۱۳۸۷). سرشار و همکاران در سال ۱۳۸۹ به مطالعه ۷۷ نمونه اسهال کودکان زیر پنج سال جمع-آوری شده از سه بیمارستان جنوب شرق کشور با استفاده از دیسک انتشاری برای مقاومت باکتری و PCR برای بررسی ژن‌های *tet* پرداختند که مقاومت ۵۵/۸ درصدی نمونه‌ها به تتراسایکلین دیده شد و همچنین میزان ژن‌های *tetA* (۷۶/۷ درصد)، *tetB* (۶۲/۷ درصد) و *tetC* (۱۳/۹ درصد) گزارش شدند (سرشار و همکاران، ۱۳۹۱). در همدان و طی سال-های ۱۳۸۹-۱۳۹۰، کرمی و همکاران به بررسی ۱۹۲ نمونه اسهال کودکان به روش دیسک انتشاری پرداختند که نتایج شامل مقاومت ۵۸/۴ درصدی به تتراسایکلین بوده و همچنین ۶۸/۷ درصد نمونه‌ها نیز مقاومت چند دارویی داشتند (کرمی و همکاران، ۱۳۹۱). بیات، حقی و ضیغمی در زنجان و طی سال‌های ۱۳۹۱-۱۳۹۲ با استفاده از دیسک انتشاری به بررسی ۱۴۰ نمونه اسهال کودکان پرداختند که ۷۰ درصد نمونه‌های مقاوم به تتراسایکلین بوده و ۸۶/۴ درصد دارای مقاوم چند دارویی بودند (بیات، حقی، ضیغمی، ۱۳۹۳). سلطان‌دلایل و همکاران با مطالعه روی ۳۶ نمونه از کودکان مبتلا به اسهال شهر تهران به روش دیسک انتشاری دریافتند که ۶۳/۹ درصد از نمونه‌ها مقاوم به تتراسایکلین بوده و ۶۶/۷ درصد نمونه‌ها دارای مقاوم چند دارویی بودند (سلطان‌دلایل و همکاران، ۱۳۹۴). در سال ۱۳۹۴، ولی‌زاده و امینی با استفاده از دو روش انتشار دیسک و رقیق‌سازی در آگار (پودر تتراسایکلین هیدروکلراید ۹۷۰ میکروگرم در لیتر) به بررسی مقاومت ۵۵ نمونه /شریشیاکلی انتروپاتوژن اسهال کودکان زیر پنج سال تهران پرداختند که نتیجه

جدول ۱- پژوهش های انجام شده در مورد میزان فراوانی مقاومت به تتراسایکلین در نمونه های بالینی انسانی در ایران تا سال ۱۳۹۷

نمونه	روش غربالگری	منطقه	مقاومت (درصد)	منبع
ادراری	دیسک انتشاری	چهرم	۶۸	انوری نژاد و همکاران، ۱۳۸۶-۱۳۸۷
	دیسک انتشاری	تبریز	۸۰/۹۷	ملاعباس زاده و همکاران، ۱۳۹۰
	دیسک انتشاری	یاسوج	۵۵	اصغرشریفی و همکاران، ۱۳۹۱-۱۳۹۲
	انتشار آگار	قم	۵۸	حاجی غلامی و همکاران، ۱۳۹۰
	دیسک انتشاری ، PCR	ارومیه	۶۲	نوری و صوفیانی، ۱۳۹۲- ۱۳۹۳
	دیسک انتشاری ، PCR	سنندج، بروجرد، تهران	۶۸	کامرانی، میرزایی، نجاپیرایه، ۱۳۹۳-۱۳۹۴
عفونت جلدی	دیسک انتشاری اصلاح شده	تهران	۸۸/۳	اسلامی و همکاران، ۱۳۸۹- ۱۳۹۰
جدایه کلینیکی	دیسک انتشاری	فسا	۵۹/۴	عبدالهی و همکاران، ۱۳۹۰
اسهال کودکان زیر پنج سال	دیسک انتشاری	تهران	۶۳/۲	شیرازی و همکاران، ۱۳۸۶-۱۳۸۷
	دیسک انتشاری	سه بیمارستان جنوب شرق ایران	۵۵/۸	سرشار و همکاران، ۱۳۹۰
	دیسک انتشاری	همدان	۶۸/۷	کریمی و همکاران، ۱۳۸۹- ۱۳۹۰
	دیسک انتشاری	زنجان	۷۰	بیات، حقی و ضیغمی، ۱۳۹۱-۱۳۹۲
	دیسک انتشاری	تهران	۶۳/۹	سلطان دلان و همکاران، ۱۳۹۲
	دیسک انتشاری ، رقیق سازی ( MIC=128 ) میکروگرم بر میلی لیتر، Multiplex-PCR	تهران	۳۶/۳  ۶۶/۶	ولی زاده و امینی، ۱۳۹۴

دارند. ترکیبات شیر برای تامین انرژی نوزاد و تکامل ماهیچه و استخوان های ضروری بوده و هم چنین حاوی ترکیبات متعادل در تغذیه افراد بالغ است. اما از طرفی شیر و فرآورده های آن به دلیل دارا بودن اکثر ترکیبات غذایی، محیط خوبی برای رشد میکروب ها نیز هستند (Shakerian et al., 2018). لذا استفاده از مواد ضد میکروبی از روش های رایج تامین بهداشت این مواد

علاوه بر اهمیت بررسی نمونه های بالینی انسان، بررسی میزان و الگو مقاومت آنتی بیوتیکی در مواد غذایی به ویژه مواد غذایی پرمصرف و ضروری از اهمیت ویژه ای برخوردار است. از جمله مواد غذایی مهم در این ارتباط می توان به لبنیات و گوشت اشاره کرد. شیر و فرآورده های آن ارزش غذایی بسیار بالایی در تغذیه انسان

دوم قرار داشته و فراوانی بقیه شامل *tetC* (۱۵ درصد)، *tetE* (۱۶ درصد)، *tetG* (۱۲ درصد)، *tetH* (۱۲ درصد)، *tetZ* (۶ درصد) بودند (Nouri, Zare., 2017). عزیزپور و سعیدی نمین نیز در سال ۱۳۹۳ با استفاده از انتشار دیسک به بررسی مقاومت موارد کلی باسیلوز اردبیل پرداختند که در این مطالعه شاهد مقاومت ۹۹/۴۳ درصدی سویه‌های *اشریشیاکلی* به تتراسایکلین بودند (عزیزپور، سعیدی نمین، ۱۳۹۶). تحقیق انجام شده توسط خوری، محمدی ثانی و خضری بر روی نمونه‌های لبنیات و فرآورده‌های گوشتی (همبرگر و ساندویچ سرد) جمع‌آوری شده از سطح شهر مشهد در سال ۱۳۹۳ با روش دیسک انتشاری نشان داد که ۸۵ درصد سویه‌های *اشریشیاکلی* جدا شده از این نمونه‌ها مقاوم به تتراسایکلین بودند (خوری و همکاران، ۱۳۹۴). در تحقیقی متفاوت، بهرامی و ربیعی فرادنبه به بررسی سویه‌های *اشریشیاکلی* جدا شده از سالادهای رستورانی در سطح استان چهارمحال و بختیاری و شهر اصفهان با روش دیسک انتشاری پرداختند که نتایج حاکی از مقاومت ۵۸/۸۲ درصدی نمونه‌ها به تتراسایکلین بودند (بهرامی و ربیعی فرادنبه، ۱۳۹۴).

با توجه به جدول شماره دو مشاهده می‌شود که میزان مقاومت به تتراسایکلین در نمونه‌های غذایی و دامی نیز بالا می‌باشد به طوری که متوسط درصد مقاومت سویه‌های *اشریشیاکلی* مربوط به موارد کلی باسیلوز برابر با ۸۶/۷۴ درصد می‌باشد. مبحث مقاومت در باکتری‌های جدا شده از مواد غذایی به این خاطر جهت حائز اهمیت است که جمعیت انسانی روزانه به مصرف غذا محتاج است و لذا این امر باعث انتقال سویه‌های مقاوم از طریق مصرف غذا می‌شود و در ارتباط با دام‌ها هم بخاطر انتشار سویه‌های مقاوم در محیط و هم چنین انتقال آن به افراد در تماس با آن‌ها مخصوصاً پرسنل دامپزشکی دارای اهمیت است (شرفی و همکاران، ۱۳۹۳).

است که علاوه بر ایجاد نگرانی در مورد مقاومت ضد میکروبی و همچنین تاثیرات آن بر عملکرد استارترهای تجاری در تولید ماست و پنیر، باعث نگرانی در مورد اثر باقی‌مانده‌ها بر عملکرد سیستم طبیعی ضد میکروبی شیر یعنی سیستم لاکتوپراکسیداز نیز می‌شود (Tayefi, Nodargah., 2017a; Tayefi, Nodargah., 2017b; Tayefi, Nodargah., 2018). گوشت و فرآورده‌های گوشتی نیز از جمله مواد غذایی مهم در تغذیه انسان هستند. چرا که به عنوان منبع اصلی پروتئین مصرف شده و علاوه بر پروتئین، حاوی مواد معدنی، چربی و ویتامین‌های ضروری می‌باشند (Hassanzadeh, Nodargah., 2018). تحقیقی - خوشخو و علی نژاد در سال ۱۳۸۷ به بررسی موارد کلی باسیلوز طیور در علی آباد به روش دیسک انتشاری پرداختند که نتایج نشان دهنده مقاومت مقاومت ۸۰ درصدی نمونه‌ها به تتراسایکلین بوده است (حقیقی خوشخو، علی نژاد، ۱۳۸۸). شریعتی‌فر و همکاران بین سال‌های ۸۸-۱۳۸۷ اقدام به بررسی بستنی‌های سنتی عرضه شده در سطح شهر گناباد پرداختند که نتایج دیسک انتشاری حاکی از مقاومت ۳۸/۹ درصدی *اشریشیاکلی*‌های جدا شده از نمونه‌ها به تتراسایکلین می‌باشد (شریعتی فر و همکاران، ۱۳۸۹). در سال ۱۳۸۹ و در شهر اهواز، مقتدایی‌فر و همکاران با استفاده از روش دیسک انتشاری به مطالعه *اشریشیاکلی*‌های جدا شده از طیور گوشتی پرداختند که ۹۳/۳ درصد نمونه‌ها مقاوم به تتراسایکلین بودند (مقتدایی فر و همکاران، ۱۳۹۱). نوری و زارع با بررسی موارد کلی باسیلوز مزارع پرورش طیور گوشتی استان‌های آذربایجان شرقی و غربی بین سال‌های ۹۳-۱۳۹۱ با دیسک انتشاری و هم‌چنین PCR برای ژن‌های *tet* مشاهده کردند که مقاومت نمونه‌ها به تتراسایکلین ۷۶ درصد بوده و بیشترین فراوانی ژن‌ها مربوط به *tetB* با ۳۴ درصد بوده و سپس *tetA* با ۲۶ درصد در جایگاه

جدول ۲- پژوهش های انجام شده در مورد میزان فراوانی مقاومت به تتراسایکلین در نمونه های دام و مواد غذایی در ایران تا سال ۱۳۹۷

نمونه	مقاومت (درصد)	منطقه	توضیحات	منبع
کلی باسیلوز	دیسک انتشاری	علی آباد	۸۰	خوشخو و علی نژاد، ۱۳۸۷
	دیسک انتشاری ، PCR	آذربایجان شرقی و غربی	۷۶	نوری و زارع، ۹۳-۱۳۹۱
	دیسک انتشاری	اردبیل	۹۹/۴۳	عزیزپور و سعیدی نمین، ۱۳۹۳
	دیسک انتشاری	اهواز	۹۳/۳	مقتدایی و همکاران، ۱۳۸۹
لبنیات و فرآورده گوشتی	دیسک انتشاری	مشهد	۸۵	خوری و همکاران، ۱۳۹۳
بستنی سنتی	دیسک انتشاری	گناباد	۳۸/۹	شریعتی فر و همکاران، ۸۸-۱۳۸۷
سالاد رستوران	دیسک انتشاری	چهارمحال و بختیاری، اصفهان	۵۸/۸۲	بهرامی و ربیعی فردانیه، ۱۳۹۳
اسهال گوساله زیر یک سال	دیسک انتشاری	گرمسار	۸۷/۱	صالحی و مدنی، ۱۳۸۳

پیشگیری دارویی اطلاق می‌شود که شامل استفاده گروهی از آنتی بیوتیک در دوزهای درمانی برای همه افراد یک جمعیت که در آن برخی دچار بیماری عفونی می‌باشند. این عمل با دو هدف انجام می‌شود که شامل استفاده از دوزهای درمانی جهت درمان افراد بیمار جمعیت و پیشگیری از گسترش بیماری عفونی بین افراد سالم جمعیت می‌باشد. استفاده درمانی نیز باعث ایجاد مقاومت در میکروب خواهد شد، این بحث در مورد رفتار باکتری فعال در یک فرد یا گروه افراد در جمعیت‌های انسانی و حیوانی می‌باشد که از طریق مکانیسم‌های ایجاد مقاومت به وجود می‌آید. بدین صورت که در معرض یک داروی خاص قرار گرفتن باعث از بین رفتن حساسیت عامل عفونی مورد نظر بعد از مدتی شده و شامل استفاده از مکانیسم‌های مختلف آن عامل در جهت ایجاد مقاومت است (Acar, Moulin, 2006). زیست‌کش‌ها موادی هستند که از طریق عمل شیمیایی یا بیولوژیکی مانع فعالیت طیف وسیعی از میکروارگانیسم‌ها می‌شوند. نه تنها در کشاورزی به عنوان سم پاشی، بلکه در سیستم‌های مراقبت از سلامت انسان و هم‌چنین در سطح جامعه (مثل رنگ‌های مختلف، خشک‌کننده چوب، آفت‌کش چوب، آفت‌کش غلات انباری) نیز رواج دارند. مسئله

برای پیشگیری از افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی لازم است که به چند نکته مهم و حساس توجه شود که شامل استفاده آنتی‌بیوتیک به عنوان افزایش دهنده سرعت رشد، طب پیشگیری، درمان بی مورد، موارد درمانی، زیست‌کش‌ها و نگهدارندهای مواد غذایی می‌باشد.

استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها به عنوان نگهدارنده مواد غذایی، مکمل، افزایش‌دهنده سرعت رشد باعث می‌شود که مقاومت دارویی بین باکتری‌های محیط و موجودات زنده از جمله انسان و حیوانات که مصرف کننده این مواد غذایی هستند بیش از پیش گسترش یابد. از مسائل نگران کننده در این مورد می‌توان به خرید و فروش این گونه مواد به دامداران، صنایع غذایی بدون تجویز یا نظارت دامپزشک و یا پرسنل بهداشت اشاره کرد (Anderson and Hughes, 2014). پیشگیری دارویی، به عنوان مدیریت برای جلوگیری از وقوع یک بیماری عفونی تعریف می‌شود و شامل استفاده از آنتی-بیوتیک در زمان سلامت بوده یا در زمان اوایل بیماری با علائم بسیار خفیف و اولیه که معمولاً در دوزهای کم‌تری از دوزهای درمانی می‌باشد، بدون این که به سیستم ایمنی بدن فرصت مبارزه با عامل بیماری داده شود. درمان بی‌مورد به اقدامی مدیریتی شبیه



تلاش برای تهیه، سالم سازی و نگهداری صحیح این مواد اشاره نمود. با وجود عوامل و جنبه‌های مختلف (بهداشتی، اقتصادی و غیره) و همچنین تحلیل آن‌ها توصیه کلیدی این می‌تواند باشد که برای جلوگیری از افزایش میزان مقاومت به تتراسایکلین در جمعیت انسانی و دامی کشور، مدتی این دارو از مصارف درمانی انسان و دام به کل حذف شده (عدم توزیع در سطح بیمارستان‌ها و داروخانه‌ها) و درمان با سایر آنتی بیوتیک‌ها انجام شود تا در اثر گذشت زمان، درصد سویه‌های مقاوم به تتراسایکلین در هر دو جمعیت کاهش قابل قبولی داشته باشد و بعد از آن دوباره عرضه این دارو از سر گرفته شود و در مورد مواد غذایی هم به صورت مشابهی عمل شده (استفاده از نگهدارنده جایگزین)، با این تفاوت که کنترل شدیدتری باید اعمال گردد زیرا یکی از عوامل بسیار مهم انتشار بین محیط و جمعیت‌های انسانی و دامی است. علاوه بر این، پیشنهادات زیر نیز می‌توانند مفید واقع شوند:

- ۱- استفاده از نگهدارنده‌های طبیعی در صنعت مواد غذایی.
- ۲- تلاش برای تولید نسل جدید آنتی بیوتیک‌ها.
- ۳- ارتقاء بهداشت عمومی جامعه.
- ۴- افزایش بودجه برنامه‌های پیشگیرانه به جای بودجه درمانی.
- ۵- بررسی سیمای اپیدمیولوژیک کشور از نظر آنتی-بیوتیک‌های مقاوم در جمعیت‌های انسانی و دامی و جایگزین کردن آن‌ها در برنامه‌های بهداشت و درمانی کشور و افزایش تحقیقات بر اساس روش‌های مولکولی.

#### منابع

۱. انوری‌نژاد، مجتبی، فرشاد، شهره، امام قریشی، فاطمه، حسینی، مرضیه. (۱۳۹۰). بررسی فراوانی سوش‌های اشریشیاکلی دارای مقاومت چندگانه دارویی در کودکان مبتلا به عفونت ادراری. فصلنامه دانشگاه علوم پزشکی جهرم، سال ۹، شماره ۴، صفحات ۲۰-۲۶.

مهم و نگران کننده این قبیل مواد به خاطر توانایی در تحت تاثیر قراردادن جایگاهی مشترک با آنتی بیوتیک‌ها و یا تحت تاثیر قرار دادن جایگاه موثر آنتی بیوتیک‌ها در میزبان باکتری است که در نتیجه این کار آنتی بیوتیک مورد نظر ناکارآمد خواهد بود (Oggioni et al., 2015).

#### نتیجه گیری

مقاومت به آنتی بیوتیک‌ها طی سه دهه گذشته به صورت غیرقابل تصویری افزایش یافته است. تتراسایکلین به عنوان یک آنتی بیوتیک ارزان با طیف اثر گسترده از این نظر مستثنا نیست و گواه این امر، رشد آمار بیماری‌های عفونی انسان، دام و عفونت‌های ناشی از مواد غذایی می‌باشند که به سختی درمان شده و یا اصلا درمان نشده‌اند. از دلایل این امر می‌توان به قابل دسترس بودن آنتی بیوتیک‌ها برای مصرف خودسرانه انسان، دامدار و صنایع غذایی که بدون نظارت و تجویز متخصص مربوطه استفاده می‌شوند اشاره کرد. در بحث بهداشت مواد غذایی می‌توان به دو نکته مهم اشاره کرد که اولی شامل استفاده از آنتی بیوتیک به عنوان نگهدارنده مواد غذایی بوده و دومی شامل عدم تهیه بهداشتی و سالم‌سازی صحیح مواد غذایی در صنایع غذایی، واحدهای تولیدی کوچک و همچنین رستوران‌های سطح شهرها می‌باشد که باعث آلودگی این مواد به میکروب مقاوم شده و باعث انتشار آن در محیط (از طریق دفع نادرست پسماندها) و افراد جامعه می‌شود. با وجود این مشکلات، با رعایت چند نکته می‌توان تا حدودی باعث کاهش رشد مقاومت به آنتی بیوتیک شد. تلاش برای رعایت کامل بهداشت فردی در جمعیت انسان (مثل شستن مداوم دست‌ها) و همچنین رعایت بهداشت پرورش دام به ویژه عدم استفاده از آنتی-بیوتیک برای پیشگیری بیماری و یا افزایش سرعت رشد. در مورد مواد غذایی به عنوان عامل مشترک و مهم انتشار در جمعیت دامی و انسانی، می‌توان به

۲. بهرامی، حمیدرضا، ربیعی فرادنبه، محمد. (۱۳۹۴). جداسازی و تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی و ردیابی ژن‌های حدت اش‌ریشیاکلی مولد شیگاتوکسین در نمونه‌های سالاد جمع‌آوری شده از استان‌های چهارمحال و بختیاری و شهر اصفهان. مجله میکروبیشناسی مواد غذایی، سال ۲، شماره ۲، صفحات ۳۳-۴۳.
۳. بیات، مرضیه، حقی، فخری، ضیغمی، حبیب. (۱۳۹۳). بررسی مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌های اش‌ریشیاکلی انتروپاتوژنیک در کودکان اسهالی شهر زنجان طی سال‌های ۱۳۹۱-۱۳۹۲. مجله دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سال ۲۱، شماره ۱، صفحات ۶۱-۶۸.
۴. حاجی‌غلامی‌اصفهانی، زهرا، زرگر، محسن، یاری، رضا، رضایی، نفیسه. (۱۳۹۲). بررسی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های اش‌ریشیاکلی جدا شده از عفونت‌های ادراری در شهر قم. فصلنامه علمی-پژوهشی بیولوژی کاربردی، سال ۳، شماره ۴، صفحات ۲۹-۳۳.
۵. خوری، عصمت، محمدی‌ثانی، علی، خضری، محمد. (۱۳۹۴). بررسی میزان آلودگی و تعیین الگوی حساسیت و مقاومت آنتی‌بیوتیکی کلی‌فرم‌های جدا شده از فرآورده‌های لبنی و گوشتی. سومین کنگره ملی علوم و صنایع غذایی ایران، مشهد مقدس، آبان، صفحات ۲۹-۳۴.
۶. حقیقی‌خوشخو، پیام، علی‌نژاد، ایمان. (۱۳۸۸). الگوهای مقاومت آنتی‌باکتریال در اش‌ریشیاکلی‌های جدا شده از جوجه‌های گوشتی مبتلا به کلی‌باسیلوز در استان گلستان. مجله پژوهش‌های بالینی دامپزشکی، سال ۱، شماره ۱، صفحات ۳۹-۴۷.
۷. سرشار، میثم، طوافی، حدیث، قربانی‌دالینی، صادق، صعود، نگار، کارگر، محمد، شاهرخی، نادر. (۱۳۹۱). مقاومت آنتی بیوتیکی و توزیع ژن‌های مقاومت به تتراسایکلین در سویه‌های اش‌ریشیاکلی مولد اسهال جدا شده از کودکان. فصلنامه بیماری‌های عفونی و گرمسیری، سال ۱۷، شماره ۵۷، صفحات ۱۳-۱۸.
۸. سلطان‌دلایل، محمد مهدی، اکبری، ابوالفضل، شیرازی، محمدحسن، شریفی‌یزدی، محمد کاظم. (۱۳۹۴). شناسایی مولکولی پاتوتیپ اش‌ریشیاکلی انتروپاتوژن با تکنیک واکنش زنجیره‌ای پلیمرز در کودکان زیر ۵ سال شهر تهران و بررسی مقاومت آنتی-بیوتیکی. مجله علوم پزشکی رازی، سال ۲۲، شماره ۱۳۷، صفحات ۵۴-۶۲.
۹. شرفی، کیومرث، مرادی، مسعود، درگاهی، عبدالله، رضایی، زهرا، خاموشی، سرو، نادری، مرضیه. (۱۳۹۳). بررسی اپیدمیولوژیکی بیماری‌های حاد ناشی از مصرف مواد غذایی آلوده مختلف ثبت شده در بیمارستان امام خمینی کرمانشاه در دوره ۴ ساله (۱۳۸۷-۱۳۹۰). بهداشت مواد غذایی، سال ۴، شماره ۳، صفحات ۶۹-۸۴.
۱۰. شریفی، اصغر، خرم‌روز، سیدسجاد، خسروانی، سیدعبدالمجید، یزدان‌پناه، محبوبه، غریب‌پور، فرزانه. (۱۳۹۳). الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی اش‌ریشیاکلی جدا شده از بیماران مبتلا به عفونت‌های دستگاه ادراری در شهر یاسوج طی سال‌های ۱۳۹۱-۱۳۹۲. ارمغان دانش، سال ۱۹، شماره ۴، صفحات ۳۳۷-۳۴۶.
۱۱. شریعتی‌فر، نبی، مختاریان، حسین، محمدزاده، مقدم، مرتضی، قهرمانی، محمد. (۱۳۸۹). بررسی حساسیت آنتی‌بیوتیکی اش‌ریشیاکلی‌های جدا شده از بستنی‌های سنتی گناباد. افق دانش، سال ۱۶، شماره ۴، صفحات ۵۸-۶۴.
۱۲. شیرازی، محمدحسن، اکبری، ابوالفضل، شریفی‌یزدی، محمد کاظم، حسینی، مصطفی، بختیاری، روناک. (۱۳۸۷). تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی سروگروه‌های اش‌ریشیاکلی انتروپاتوژن جدا شده از مدفوع کودکان زیر ۵ سال مبتلا به اسهال در تهران ۱۳۸۷-۱۳۸۶. میکروبیشناسی پزشکی ایران، سال ۲، شماره ۴، صفحات ۵۹-۶۵.

- نادر. (۱۳۹۲). بررسی الگو حساسیت و مقاومت آنتی-بیوتیکی در سویه‌های اشریشیاکلی جدا شده از عفونت‌های ادراری در تبریز. مجله علوم پزشکی فسا، سال ۳، شماره ۲، صفحات ۱۴۹-۱۵۴.
۱۹. ولیزاده، المیرا، امینی، کیومرث. (۱۳۹۵). بررسی و شناسایی ژن‌های مقاومت به تتراسایکلین در سویه‌های اشریشیاکلی انتروپاتوژنیک جدا شده از نمونه‌های اسهال کودکان به روش Multiplex PCR و تعیین مقاومت آنتی‌بیوتیکی. مجله علوم پزشکی ایلام، سال ۲۴، شماره ۲، صفحات ۱۰۱-۱۰۹.
20. Acar, J., Moulin, G. 2006. Antimicrobial resistance at farm level. *Rev Sci Tech*. 25: 775-792.
21. Anderson, D., Hughes, D. 2014. Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. *Nat Rev Microbial*. 12: 465-468.
22. Benveniste, R., Davies, J. 1973. Aminoglycoside antibiotic inactivation enzymes in actinomyces similar to those present in clinical isolates of antibiotic resistant bacteria. *Proe Nat acad Sci*. 172: 3628-3632.
23. Brown, D., Brown, L. 1991. Evaluation of the E test a novel method of quantifying antimicrobial activity. *J Antimicrob Chemother*. 27: 185-190.
24. Buck, M., Cooperman, B. 1990. Single protein mission reconstitution studies of tetracycline binding to the 30S subunit of E.coli ribosomes. *Biochemistry*. 29: 5374-5379.
25. Burdett, V. 1991. Purification and characterization of Tet M, a protein that renders ribosomes resistant to tetracycline. *J Biol Chem*. 266: 2872-2877.
26. Capita, A., Alonso, C. 2013. Antibiotic resistant bacteria: a challenge for the food industry. *Crit Rev Sci Nutr*. 53: 11-48.
27. Chopra, I., Hawkey, P., Hinton, M. 1992. Tetracyclines, molecular and clinical aspects. *J Antimicrob Chemother*. 29: 245-277.
۱۳. عبدالهی خیرآبادی، سارا، نجفی‌پور، سهراب، کفیل‌زاده، فرشید، عبدالهی، عباس، جعفری، سمیه، مروج، علی. (۱۳۹۱). بررسی الگوی مقاومت دارویی در سویه‌های اشریشیاکلی جدا شده از بیماران مراجعه کننده به بیمارستان ولی عصر فسا. مجله علوم پزشکی فسا، سال ۳، شماره ۲، صفحات ۱۴۹-۱۵۴.
۱۴. عزیزپور، آیدین، سعیدی‌نمین، وحید. (۱۳۹۶). بررسی الگوهای مقاومت آنتی‌بیوتیکی در اشریشیاکلی‌های جدا شده از جوجه‌های گوشتی مبتلا به کلی باسیلوز نسبت به ده آنتی‌بیوتیک رایج در صنعت طیور ایران. پاتولوژی مقایسه‌ای، سال ۱۴، شماره ۴، صفحات ۲۳۴۵-۲۳۵۲.
۱۵. کامرانی‌همت، نوشین، میرزایی، محسن، نجارپیرایه، شهین. (۱۳۹۵). بررسی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی و فراوانی ژن‌های مقاومت به تتراسایکلین در جدایه‌های اشریشیاکلی یوروپاتوژنیک. مجله تازه‌های بیوتکنولوژی سلولی-مولکولی، سال ۷، شماره ۲۵، صفحات ۹-۱۸.
۱۶. کرمی، پژمان، اصلانی، محمدمهدی، مصلح، محمد نجفی، علیخانی، محمدیوسف. (۱۳۹۱). تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های اشریشیاکلی انتروپاتوژن ایزوله شده از کودکان مبتلا به اسهال. مجله علوم پزشکی همدان، سال ۱۹، شماره ۱، صفحات ۲۷-۳۱.
۱۷. مقتدایی فر، سوده، خاکی، پژواک، همایونی‌مهر، علیرضا، قائم‌مقامی، سید شمس‌الدین، عزت‌پناه، الهام. (۱۳۹۱). مطالعه اپیدمیولوژیکی سویه‌های اشریشیاکلی جدا شده از طیور گوشتی اهواز با استفاده از سروتایپینگ و آزمایش تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی. فصلنامه یافته‌های زیست‌شناسی، سال ۸، شماره ۱، صفحات ۱-۱۰.
۱۸. ملاعباس‌زاده، حامد، حاجی شیخ‌زاده، بهنود، ملازاده، مسعود، اسلامی، کبری، محمدزاده قشلاقی،

- Colibacillosis. Iranian J Vet Med. 11: 235-241.
39. Oggioni, M. 1996. Significant differences characterize the correlation coefficients between biocide and antibiotic susceptibility profiles in *Staphylococcus aureus*. Current Pharmaceuti Design. 21: 2054-2070.
40. Prere, M., Bacrie, S., Baron, O., Fayet, O. 2006. Bacterial etiology of diarrhea in young children: high prevalence of EPEC not belonging to the classical EPEC serogroups. Pathol Biol. 54: 600-602.
41. Speer, B., Bedzyk, L., Salters, A. 1991. Evidence that a novel tetracycline resistance gene found on two bacteroides transposons encodes on NADP-requiring oxidoreductase. J Bacteriol. 173: 176-183.
42. Shakerian, A., Nouri, S., Nodargah, M. 2018. Review of Brucella contamination in milk and its products of Iran. J Food Micro. 5: 83-94.
43. Tayefi-Nasrabadi, H., Nodargah, M. 2017. Effect of azide ion on lactoperoxidase activity in bovine milk. First international and second national conference on agriculture, environment and food security. Jiroft. Iran.
44. Tayefi-Nasrabadi, H., Nodargah, M. 2018. Comparison of ethanol and methanol effects on lactoperoxidase activity in bovine milk. First national conference on food hygiene. Urmia. Iran.
45. Tayefi-Nasrabadi, H., Nodargah, M. 2017. Effect of cyanide ion on lactoperoxidase activity in goat milk. . First international and second national conference on agriculture, environment and food security. Jiroft. Iran.
46. Taylor, D., Chan, A. 1996. Tetracycline resistance mediated by ribosomal protection. Antimicrob Agents Chemother. 40: 1-5.
47. Turnidge, J., Paterson, D. 2007. Setting and revising antimicrobial susceptibility breakpoints. Clin Microbial Rev. 20: 391-408.
48. Webber, M., Piddock, L. 2003. The importance of efflux pumps in bacterial
28. Col, N., Oconnor, R. 1987. Estimating worldwide current antibiotic usage: report of task force. Rev Infect Dis. 9: 232-242.
29. Hassanzadeh, P., Nodargah, M. 2018. Review of diagnostic methods for meat origin in foods. National congress of food hygiene. Urmia. Iran.
30. Humbert, P., Treffel, P., Chapuis, J., Buchet, S., Derancourt, C., Agache, P. 1991. The tetracyclines in dermatology. J Am Academ Dermat. 25: 691-697.
31. Islam, M., Mondol, A., Boer, E., Beumer, R., Zwietering, M., Talukder, K. 2008. Prevalence and genetic characterization of shiga toxin producing E.coli isolates from slaughtered animals in Bangladesh. App Environ Microbial. 74: 5414-5421.
32. Jenkins, S., Schuetz, A. 2012. Current concepts in laboratory testing to guide antimicrobial therapy. Mayo Clin Proc. 87: 290-308.
33. Kibert, M., Abera, B. 2011. Antimicrobial susceptibility patterns of E.coli from clinical sources in northern Ethiopia. Afr Health Sci. 11: 40-45.
34. Kolbert, C., Varga-Delmore, J., Arruda, X., Zheng, M., Lewis, J., Persing, D. 1998. A novel branched DNA assay for detection of mecA gene in oxacillin resistant and oxacillin susceptible *Staphylococci*. J Clin Microbial. 36: 2640-2644.
35. Mendez, B., Tachibana, C., Levy, S. 1980. Heterogeneity of tetracycline resistance determinants. Plasmid. 3: 99-108.
36. Nijsten, R., London, N., Van-Sen-Boygand, A., Stobberingh, E. 1996. Antibiotic resistance among E.coli isolates from fecal samples of pig forms and pigs. J Antimicrob Chemother. 37: 1131-1140.
37. Nouri, S., Hamidi-Sofiani, V. 2017. Patterns of efflux pump genes among tetracycline resistance Uropathogenic E.coli isolates from human urinary infections. Jundishapur J Microbial. 10: 1-5.
38. Nouri, S., Zare, P. 2017. Monitoring the prevalence of the tetracycline efflux genes among E.coli isolated from chicken

creicular fluid and inhibition by tetracyclines. J Dental Res. 68: 1691-1693.

antibiotic resistance. J Antimicrob Chemother. 51: 9-11.

49. Yanagimura, M., Koike, F., Hara, K. 1989. Collagenase activity in gingival

## High tetracycline resistance alarm in Iran

Nouri S<sup>1</sup>, Nodargah M<sup>2\*</sup>

1. Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

2. Under-graduate student in Department of Food Hygiene, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

\*Corresponding author: [nodargah.tbz@gmail.com](mailto:nodargah.tbz@gmail.com)

Received: 8 May 2019

Accepted: 9 August 2019

### Abstract

The bacterial resistance to antibiotics have become a worldwide health concern. *Tetracycline* has not been excluded, its low price and broad-spectrum antimicrobial agent activity have led to high consumption in the aspects of health care and food hygiene. *Escherichia coli* is an indicator of bacterial species in food, human, and livestock health, which has led to a good model for studying antibiotic resistance. The purpose of this study was to evaluate the *E.coli* strains tetracycline resistance status in food, human and animal populations of Iran up to 2018. The discussion about food is important as a common area of human, animal populations and environment and also as one of the resistant strain transmission factors. A survey of the study's results showed that the average resistance to *Tetracycline* in poultry with *Colibacillosis* 86/74 percent, human isolates 64/11 percent and food isolates are 60/9 percent. Regarding this level of resistance, it is recommended that the distribution and consumption of tetracycline in Iran should be discontinued for a period of time in order to reduce the population of resistant strains by other antibiotics and methods. The molecular epidemiology and affecting factors of resistance creation should be evaluating.

**Keywords:** Tetracycline, Antibiotic resistance, *E.coli*, Tet genes.