مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۸، شماره ۲، تابستان ۹۷، صفحات ۱۳۰ تا ۱۳۵

Original Article

بررسی و شناسایی اینتگرون‌های کلاس I، II و III سالمونلا تیفی موریوم جدا شده از نمونه‌های بالینی برخی از مراکز درمانی تهران

ونوس صادقی[۱]، کیومرث امینی[۲]

[۱]دانش‌آموخته کارشناسی‌ارشد، گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه، واحد سیرجان، دانشگاه آزاد اسلامی، سیرجان، ایران
[۲]استادیار، گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه، واحد ساوه، دانشگاه آزاد اسلامی، ساوه، ایران

چکیده

سابقه و هدف: *سالمونلا یک باکتری گرم منفی، هوازی و بی‌هوازی اختیاری باسیلی شکل و پاتوژن بالقوه برای انسان و حیوانات است. این باکتری در دستگاه گوارش مهره‌داران جایگزین شده، بسته به سروتیپ و شرایط و عوامل متعدد میزبانی، بیماری‌هایی با نشانه‌های گوناگون و عوارض متفاوت ایجاد می‌کند. امروزه توسعه مقاومت چندگانه آنتی بیوتیکی در این باکتری به عنوان یک معضل اساسی در بهداشت عمومی مطرح است. اینتگرونها می‌توانند نقش مهمی در ایجاد و گسترش این مقاومت داشته باشند. هدف از مطالعه حاضر، بررسی حضور اینتگرون های کلاس ۱، ۲ و ۳ در سویه‌های سالمونلا تیفی موریوم جداسازی شده از نمونه‌های بالینی با روش Multiplex PCR بود.*

روش بررسی: *در این مطالعه، ۶۰ جدایه سالمونلا تیفی موریوم از بیمارستان‌های سطح شهر تهران جمع آوری و با استفاده از آزمونهای کشت و بیوشیمیایی تایید شدند. آزمون Multiplex-PCR جهت شناسایی ژن‌های int1، int2 و int3 انجام گرفت.*

یافته‌ها: *از ۶۰ سویه سالمونلا تیفی موریوم، ۸۵ درصد دارای اینتگرون کلاس ۱، ۴۵ درصد دارای اینتگرون کلاس ۲ و ۷۰ درصد واجد اینتگرون کلاس ۳ بودند.*

نتیجه‌گیری: *نتایج مطالعه حاضر نشان دهنده فراوانی بالای اینتگرون‌ها در سویه‌های سالمونلا تیفی موریوم جداسازی شده از موارد بالینی بود. از آنجایی که حضور اینتگرون‌ها به عنوان یک شاخص و نشانه از کسب و گسترش مقاومت‌های آنتی بیوتیکی است، شناسایی این ژن‌ها می‌تواند یک استراتژی مهم در شناسایی و مقابله با مقاومت‌های آنتی بیوتیکی باشد.*

واژگان کلیدی: *سالمونلا، اینتگرون، Multiplex PCR*

مقدمه

سروتیپ‌های سالمونلا انتریکا یکی از مهم‌ترین پاتوژن‌های منتقله از راه غذا هستند که سالانه منجر به میلیون‌ها مورد بیماری روده‌ای و هزاران مورد بستری و مرگ در دنیا می‌شوند. این باکتری دارای بیش از ۲۵۰۰ سرووار است که به دو دسته سروارهای تیفوئیدی و سروووارهای غیر تیفوئیدی تقسیم می‌شوند. در میان سروارهای غیر تیفوئیدی، تیفی موریوم و انتریتیدیس از اهمیت بالایی در بیشتر کشورهای جهان برخوردارند. اکثر عفونت‌های سالمونلایی در اثر خوردن مواد غذایی مانند تخم مرغ،گوشت مرغ، گوشت قرمز، شیر و سبزیجات آلوده اتفاق می افتند (۱). سالمونلا تیفی موریوم گونه‌های متعددی از دام و طیور را درگیر می‌کند و منجر به طیف وسیعی از علائم از بیماری شدید تا حالت حاملی بدون علامت می‌شود (۲). در انسان در بیشتر موارد عفونت در اثر این سروتیپ محدود به دستگاه گوارش می‌شود و خودمحدود شونده است، اما در افراد دارای ضعف سیستم ایمنی، کودکان، افراد سالمند، در موارد

آدرس نویسنده مسئول: ساوه، گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه،دانشگاه آزاد اسلامی، کیومرث امینی
(**email**: dr_kumarss_amini@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۹۶/۷/۱
تاریخ پذیرش مقاله: ۹۶/۹/۲۶

سالمونلوز مهاجم و یا عفونت‌های طولانی می‌تواند تهدید کننده زندگی باشد. در این موارد درمان آنتی بیوتیکی ضروری است (۳). استفاده بی رویه آنتی بیوتیک‌ها در دام‌های تولید کننده غذا و بیماری‌های انسانی منجر به ایجاد سویه‌های دارای مقاومت چندگانه (MDR) شده است (۴). این مقاومت چندگانه می‌تواند از طریق گسترش کلونال سویه‌های مقاوم به دارو یا انتقال افقی عوامل ژنتیکی رمزکننده شاخصهای مقاومت، در میان جمعیت سالمونلاها انتقال یابد. اینتگرون‌ها به عنوان عناصر ژنتیکی متحرک از طریق سیستم نوترکیبی در گسترش این مقاومت در سویه‌های بالینی نقش مهمی دارند (۵). اینتگرون‌ها بر اساس سکانس نوکلئوتیدی ژن اینتگراز به ۹ کلاس مختلف تقسیم می‌شوند. ساختار اینتگرون‌ها از یک اینتگراز که توسط ژن intI کد می‌شود، یک جایگاه نوترکیبی (attI) و یک پروموتر که بیان کاستهای ژنی را کنترل می‌کند، تشکیل می‌شود. کاست‌های ژنی دارای یک چارچوب قرائت باز و یک جایگاه نوترکیبی (attC) هستند که جهت اینتگراسیون ضروری هستند (۶،۷). اینتگرون‌ها در ۹٪ ژنوم باکتری‌ها یافت می‌شوند و اینتگرون کلاس ۱، فراوان‌ترین کلاس اینتگرونی در سویه‌های بالینی است. این دسته در ارتباط با ترانسپوزون‌های Tn21 و Tn402 است و موجب مقاومت به تمامی آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام شناخته شده، تمامی آمینوگلیکوزیدها، کلرامفنیکل، تری متوپریم، ریفامپین، اریترومایسین، فسفومایسین، استرپتومایسین و لینکومایسین می‌شود (۸). اینتگرون کلاس ۲ مرتبط با ترانسپوزون Tn7 است و ساختاری مشابه اینتگرون کلاس ۱ دارد، اما ژن اینتگراز آن کمتر از ۵۰٪ با اینتگراز I مشابهت دارد و موجب مقاومت به آنتی بیوتیک‌های تری متوپریم، استرپتومایسین و استرپتوتریسین می‌شود. اینتگرون کلاس ۳ که به میزان کمی در باکتری‌ها دیده می‌شود و با ژن blaGES1 در سویه‌های اشریشاکلی و کلبسیلا پنومونیه همراه است (۹). هدف از مطالعه حاضر بررسی حضور ژن‌های اینتگرون کلاس ۱، ۲ و ۳ در سویه‌های سالمونلا تیفی موریوم جداسازی شده از موارد بالینی به روش Multiplex-PCR بود.

مواد و روشها

در این مطالعه، تعداد ۶۰ نمونه سالمونلای جداسازی شده از موارد بالینی از بیمارستان‌های شهر تهران در سه ماه اول سال ۱۳۹۵ جمع‌آوری و با استفاده از تست‌های بیوشیمیایی تایید شدند. سروتایپینگ نمونه‌های سالمونلای جداسازی شده با استفاده از آنتی سرم های O و H با روش آگلوتیناسیون روی لام و آگلوتیناسیون داخل لوله طبق دستورالعمل شرکت سازنده (Difco, Detroit) صورت گرفت.

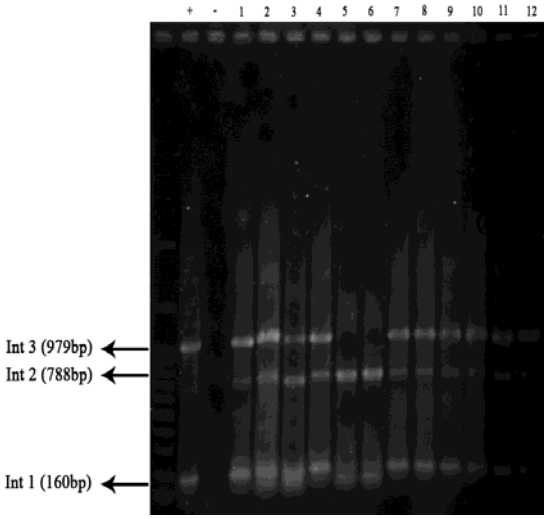
استخراج DNA با استفاده از کیت تجاری مرکز ذخایر ژنتیکی مطابق دستورالعمل ارائه شده توسط کیت انجام شد. جهت شناسایی اینتگرون‌ها، از پرایمرهای int1، int2 و int3 استفاده شد (۱۰) (جدول ۱). آزمون Multiplex PCR جهت شناسایی این ژن‌ها بر روی نمونه‌ها انجام گرفت. آزمایش در حجم ۲۵ میکرولیتر، شامل ۱/۵mM کلرید منیزیم، ۲۵۰µmol از dNTP، ۴µmol از هر یک از پرایمرها و ۱ واحد از Taq پلی مراز و ۵ میکرولیتر DNA الگو (با غلظت ۱۰ نانو گرم) انجام شد. شرایط سیکل حرارتی برای PCR بدین شرح بود: واسرشت اولیه در ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳ دقیقه، ۳۵ سیکل هرکدام شامل واسرشت در ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه، اتصال در ۵۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه، مرحله بسط در ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه و نیز بسط نهایی در ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه انجام شد. محصولات PCR در ژل آگارز ۱/۵ درصد الکتروفورز شدند، با اتیدیوم بروماید رنگ آمیزی شدند و تحت نور UV مشاهده و مستند سازی شدند.

جدول ۱. پرایمرهای مورد استفاده در این مطالعه جهت شناسایی اینتگرون‌ها

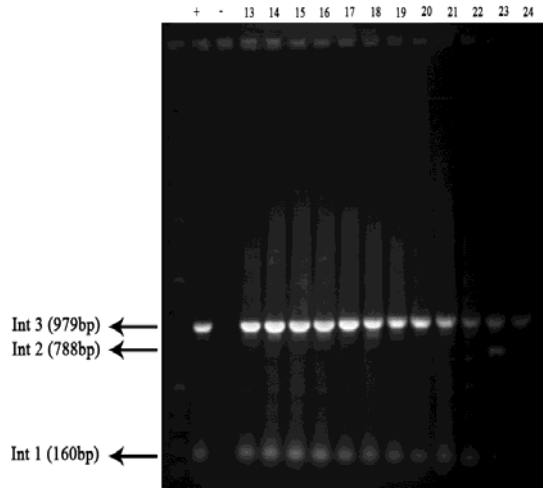
ژن	توالی (′۵ به ′۳)	اندازه محصول (bp)
Int1	F-CAGTGGACATAAGCCTGTTC R-CCCGAGGCATAGACTGTA	۱۶۰
Int2	F-CACGGATATGCGACAAAAAGGT R-GTAGCAAACGAGTGACGAAATG	۷۸۸
Int3	F-GCCTCCGGCAGCGACTTTCAG R-ACGGATCTGCCAAACCTGAC	۹۷۹

یافته‌ها

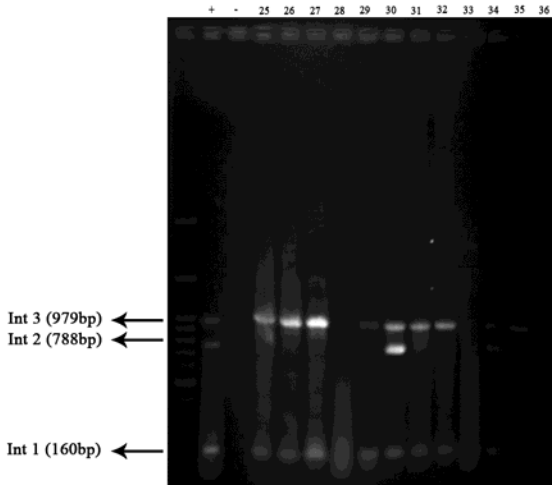
بر اساس آزمون‌های کشت و بیوشیمیایی هر ۶۰ نمونه به عنوان سالمونلا شناخته شدند. نتایج سروتایپینگ نشان داد تمامی نمونه‌ها به گروه سرمی B و سرووار تیفی موریوم متعلق بودند. در نتایج آزمون مولتی پلکس PCR مشخص شد، ۵۱ نمونه (۸۵٪) دارای اینتگرون کلاس ۱، ۲۷ نمونه (۴۵٪) دارای اینتگرون کلاس ۲ و ۴۲ نمونه (۷۰٪) دارای اینتگرون کلاس ۳ بودند (شکل‌های ۱ تا ۵).



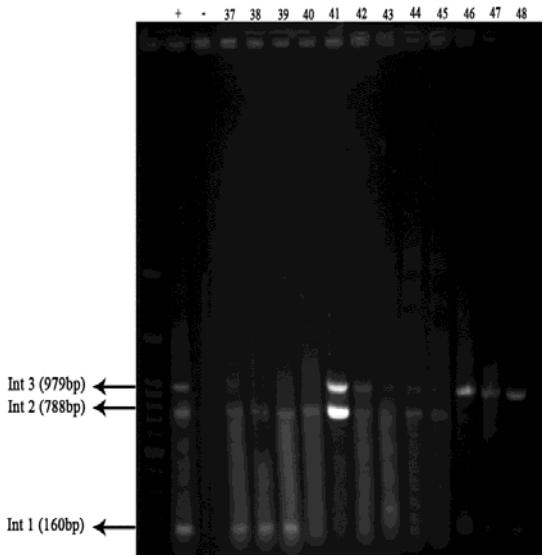
شکل ۱. نتایج واکنش M-PCR برای شناسایی ژن های مورد مطالعه. به ترتیب از چپ به راست مارکر bp ۱۰۰، کنترل مثبت، کنترل منفی، نمونه جداسازی شده ۱۲-۱ حاوی ژن *int1* با طول bp ۱۶۰ ، *int2* با طول bp ۷۸۸ و *int3* با طولbp ۹۷۹ قابل مشاهده است.



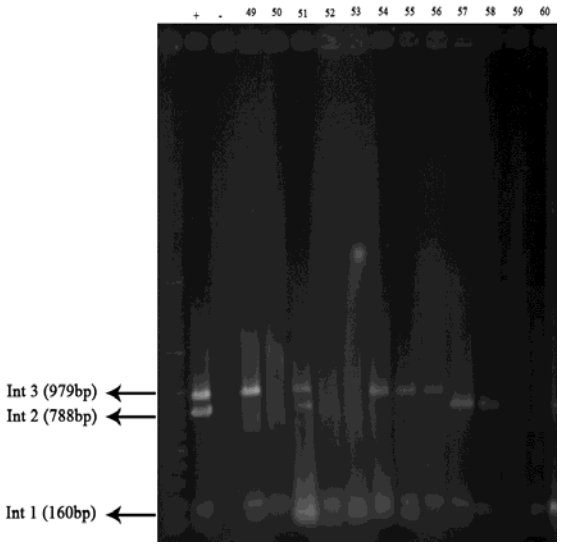
شکل ۲. نتایج واکنش M-PCR برای شناسایی ژن های مورد مطالعه. به ترتیب از چپ به راست مارکر bp ۱۰۰، کنترل مثبت، کنترل منفی، نمونه جداسازی شده ۲۴-۱۳ حاوی ژن *int1* با طول bp ۱۶۰ ، *int2* با طول bp ۷۸۸ و *int3* با طولbp ۹۷۹ قابل مشاهده است.



شکل ۳. نتایج واکنش M-PCR برای شناسایی ژن های مورد مطالعه. به ترتیب از چپ به راست مارکر bp ۱۰۰، کنترل مثبت، کنترل منفی، نمونه جداسازی شده ۳۶-۲۵ حاوی ژن int1 با طول bp ۱۶۰ ، int2 با طول bp ۷۸۸ و int3 با طولbp ۹۷۹ قابل مشاهده است.



شکل ۴. نتایج واکنش M-PCR برای شناسایی ژن های مورد مطالعه، به ترتیب از چپ به راست مارکر bp ۱۰۰، کنترل مثبت، کنترل منفی، نمونه جداسازی شده ۴۸-۳۷ حاوی ژن int1 با طول bp ۱۶۰، int2 با طول bp ۷۸۸ و int3 با طولbp ۹۷۹ قابل مشاهده است.



شکل ۵. نتایج واکنش M-PCR برای شناسایی ژن‌های مورد مطالعه، به ترتیب از چپ به راست مارکر bp ۱۰۰، کنترل مثبت، کنترل منفی، نمونه جداسازی شده ۶۰-۴۹ حاوی ژن *int1* با طول bp ۱۶۰ ، *int2* با طول bp ۷۸۸ و *int3* با طول bp ۹۷۹ قابل مشاهده است.

بحث

سالمونلاهای غیر تیفوئیدی از مهم‌ترین عوامل مسمومیت غذایی هستند. در بین سروارهای *سالمونلا* سروارهای تیفی موریوم و انتریتیدیس از اهمیت ویژه‌ای برخوردارند.

نتایج تحقیقات در ایران نشان می‌دهد سروار تیفی موریوم یکی از شایع ترین سروارهای ایجاد کننده سالمونلوز در موارد انسانی است. اخیرا سویه‌های واجد مقاومت چندگانه آنتی بیوتیکی سبب بروز مشکلاتی در درمان عفونت‌های حاصل از این باکتری شده است (۱۱،۱۲). مقاومت به مواد ضد میکروبی معمولا با پلاسمیدهای قابل انتقال و اینتگرونها که ممکن است روی کروموزوم یا پلاسمید قرار بگیرند همراه است. توانایی اینتگرون‌ها در به دام انداختن کاست‌های ژنی مقاومت آنتی بیوتیکی، منجر به گسترش بیشتر مقاومت آنتی بیوتیکی در سویه‌های بالینی باکتری‌های گرم منفی از جمله *سالمونلا* می‌شود (۱۳). در مطالعه حاضر از ۶۰ نمونه *سالمونلا* تیفی موریوم مورد بررسی، ۸۵٪ دارای ژن *int1*، ۴۵٪ دارای ژن *int2* و ۷۵٪ دارای ژن *int3* بودند که از فراوانی بالایی برخوردار بودند. در مطالعه تاجبخش و همکارانش در سال ۲۰۱۲، اینتگرون‌های کلاس ۱، ۲ و ۳ در سویه‌های *سالمونلای* جداسازی شده از ۶ بیمارستان مختلف در تهران مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه از ۷۱ سویه مورد بررسی ۳۲٪ دارای اینتگرون کلاس ۱ و ۱۳٪ دارای اینتگرون کلاس ۲ بودند اما هیچکدام از سویه‌ها دارای اینتگرون کلاس ۳ نبودند (۱۴). Essen-Zandbergen در سال ۲۰۰۷، به بررسی حضور اینتگرون‌های کلاس ۱، کلاس ۲ و کلاس ۳ در ۲۳۴ سویه *سالمونلای* جداسازی شده از کشور هلند پرداختند. در این مطالعه، ۴۳٪ سویه‌ها دارای اینتگرون کلاس ۱ و ۱٪ دارای اینتگرون کلاس ۲ بودند، اما هیچ‌کدام از سویه‌ها اینتگرون کلاس ۳ را نداشتند (۱۵). در مطالعه Ahmed و همکارانش، از ۱۰۵ جدایه *سالمونلای* جداسازی شده از موارد بالینی، مواد غذایی و محیطی، ۱۱/۴٪ نمونه‌ها دارای اینتگرون کلاس ۱ و تنها ۲ نمونه دارای اینتگرون کلاس ۲ بودند (۱۶). در مطالعه مشابهی که توسط Antunes و همکارانش در سال ۲۰۰۶ انجام شد، از ۱۱۸۳ نمونه *سالمونلای* مورد بررسی، ۱۵۴ جدایه دارای اینتگرون کلاس ۱ بودند که از این میان ۸۸ جدایه متعلق به سروار تیفی موریوم بودند و همچنین ۸۴ جدایه دارای اینتگرون کلاس ۲ بودند (۱۷). در مطالعه Mahero و همکارانش در سال ۲۰۱۳ سروارهای *سالمونلای* جداسازی شده از موارد بالینی دامی و انسانی از لحاظ حضور اینتگرون‌های کلاس ۱ و ۲ مورد بررسی قرار گرفتند که ۲۰/۷٪ سویه‌های مورد مطالعه واجد اینتگرون کلاس ۱ و ۳ نمونه دارای اینتگرون کلاس ۲ بودند (۱۸). در مطالعه Correa و همکارانش در سال ۲۰۱۴، ۳۶ نمونه *سالمونلای* جداسازی شده از موارد بالینی و محیطی از لحاظ حضور اینتگرون‌ها مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه، ۸۶/۱٪ جدایه‌ها دارای ژن اینتگرون کلاس ۱ و ۸/۳٪ دارای ژن اینتگرون کلاس ۲ بودند. به علاوه، از ۴ جدایه *سالمونلا* تیفی موریوم مورد بررسی ۳ جدایه دارای اینتگرون کلاس ۱ بودند (۱۹). رنجبر و ناغونی در سال ۱۳۹۲ به بررسی حضور اینتگرون‌های کلاس ۱ در سویه های *سالمونلای* جداسازی شده از بیمارستان‌های شهر تهران پرداختند. از مجموع ۱۳۸ ایزوله *سالمونلای* جداسازی شده، ۳۹/۱٪ جدایه‌ها دارای اینتگرون کلاس ۱ بودند که از بین سروارهای مورد بررسی، سروارهای اینفنتیس و تیفی موریوم بیش از سایر سروارها دارای این ژن بودند (۲۰).

در مطالعه‌ای که توسط Ebner و همکارانش بر روی ۱۰۴ سویه *سالمونلا* متعلق به سروارهای مختلف انجام شد، ۳۰/۸٪ جدایه‌ها دارای اینتگرون کلاس ۱ بودند که از این میان ۳۷٪ جدایه‌ها متعلق به سروار تیفی موریوم بودند (۲۱). رجایی و همکارانش در سال ۲۰۱۴ به بررسی حضور اینتگرون‌های کلاس ۲ در سروارهای *سالمونلای* جداسازی شده از موارد

بالینی پرداختند. در این مطالعه که ۸۴ سویه متعلق به سروارهای تیفی و غیر تیفی بودند، در مجموع ۱۶/۷٪ دارای اینتگرون کلاس ۲ بودند که از این میان ۶٪ متعلق به سرووار تیفی و ۸/۸٪ متعلق به سایر سروارها بودند (۲۲). در مطالعه حسنیه و همکارانش در سال ۱۳۹۳ بر روی نمونه‌های بالینی، ۳۷ نمونه *سالمونلا* جداسازی شد که از این میان ۱۲ جدایه متعلق به سرووار تیفی موریوم بود که از این تعداد ۴ جدایه دارای ژن *int1* بودند (۲۳). همچنین برومند و همکارانش در سال ۲۰۱۵ در نتایج تحقیق خود بر روی اینتگرون‌های کلاس ۱ و ۲ *هموفیلوس آنفلوآنزا* گزارش کردند که ۱۰۰٪ نمونه‌ها به کلیندامایسین و ۹۵٪ به کلرامفنیکل و تتراسایکلین مقاوم بوده، ولی هیچ یک از نمونه‌ها واجد ژن مقاومت اینتگرون کلاس ۱ و ۲ نبودند، هر چند ژن اینتگراز در ۱۲ نمونه شناسایی شد (۲۴). در نتایج تحقیق رجایی و همکارانش به این نکته نیز اشاره شده است که نمونه‌های واجد ژن اینتگرون کلاس ۲ موجب انتقال مقاومت به آنتی‌بیوتیکهای تری‌متوپریم و آمینوگلیکوزیدها می‌شوند (۲۲). در مطالعه اخیر که بر روی *سالمونلا تیفی موریوم* انجام شد مشخص شد که ۸۵٪ از نمونه‌ها دارای ژن *int1*، ۴۵٪ دارای ژن *int2* و ۷۵٪ واجد ژن *int3* گزارش شدند. مقایسه مطالعه حاضر با مطالعه رجایی و سایر محققین در مورد حضور کلاس‌های مختلف ژن‌های اینتگرون و گزارش فراوانی بالای این ژن‌ها در نمونه‌های بالینی نشان دهنده انتقال عوامل مقاومت نسبت به آنتی-بیوتیکهای مختلف در سطح جامعه و مراکز درمانی است که در نهایت روند درمانی بیماران را به مخاطره می‌اندازد. مصطفی و همکارانش در سال ۲۰۱۵ به ارتباط وجود مقاومت چندگانه باکتری *استاف اورئوس* با ژنهای اینتگرون کلاس ۱ و ۲ پرداختند. آنها در نتایج تحقیقات خود گزارش کردند که ۷۸/۴٪ از نمونه‌ها دارای مقاومت چندگانه بوده و ۷۲/۶٪ از نمونه‌های *استاف اورئوس* جداسازی شده از موارد بالینی دارای ژن اینتگرون کلاس ۱ و ۳۵/۲٪ واجد ژن اینتگرون کلاس ۲ بودند (۲۵).

نتایج مطالعه حاضر نشان دهنده فراوانی بالای اینتگرون‌های کلاس ۱، ۲ و ۳ در سویه‌های *سالمونلا تیفی موریوم* جداسازی شده از موارد بالینی بود. از آنجایی که اینتگرون‌ها نقش مهمی در ایجاد و انتقال مقاومت آنتی بیوتیکی دارند، بررسی اینتگرون‌ها از مراحل لازم و ضروری در جلوگیری از به وجود آمدن سویه های دارای مقاومت‌های چندگانه دارویی است. به علاوه در نتایج این مطالعه نشان داده شد اینتگرون کلاس ۲ و ۳ نسبت به سایر مطالعات از فراوانی بیشتری برخوردار بودند و با توجه به کافی نبودن مطالعات انجام شده در مورد شیوع این دو کلاس اینتگرونی در جدایه‌های سالمونلا، نیاز به بررسی-های بیشتری در این مورد است.

تشکر و قدردانی

نگارنده، کمال تشکر و سپاسگزاری خود را از کارکنان آزمایشگاه پژوهشی میکروبیولوژی پاسارگاد و پژوهش دانشگاه آزاد سواحد ساوه اعلام می‌دارد. همچنین این مقاله مستخرج از پایان نامه با کد طرح ۶۲۳۳۰۵۰۷۹۴۱۱۳ مصوب ۱۳۹۴/۰۶/۳۰ در شورای پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی ساوه است.

REFERENCES

1. Hur J, Jawale C, Lee JH. Antimicrobial resistance of Salmonella isolated from food animals: A review. Food Res Int 2012;45:819-30.

2. Morgan E, Campbell JD, Rowe SC, Bispham J, Stevens MP, Bowen AJ, et al. Identification of host-specific colonization factors of Salmonella enteric serovar Typhimurium. Mol Microbiol 2004;54:994-1010.

3. González F, Araque M. Association of transferable quinolone resistance determinant qnrB19 with extended-spectrum β-Lactamases in Salmonella Give and Salmonella Heidelberg in Venezuela. Int J Microbiol 2013;2013:628185.

4. Wang Y, Yang B, Wu Y, Zhang Z, Meng X, Xi M, et al. Molecular characterization of Salmonella enterica serovar Enteritidis on retail raw poultry in six provinces and two National cities in China. Food Microbiol 2015;46:74-80.

5. Tamang MD, Oh JY, Seol SY, Kang HY, Lee JC, Lee YC, et al. Emergence of multidrug-resistant Salmonella enterica serovar Typhi associated with a class 1 integron carrying the dfrA7 gene cassette in Nepal. Int J Antimicrob 2007;30:330-5.

6. Macedo-Vinas M, Cordeiro NF, Bado I, Herrera-Leon S, Vola M, Robino L, et al. Surveillance of antibiotic resistance evolution and detection of class 1 and 2 integrons in human isolates of multi-resistant Salmonella Typhimurium obtained in Uruguay between 1976 and 2000. Int J Infect Dis 2009;13:342-8.

7. Moura A, Henriques I, Ribeiro R, Correia A. Prevalence and characterization of integrons from bacteria isolated from a slaughterhouse wastewater treatment plant. J Antimicrob Chemother 2007;60:1243-50.

8. Mazel D. integrons: agents of bacterial evolution. Nat Rev Microbiol 2006;4:608-20.

9. Deng Y, Bao X, Ji L, Chen L, Liu J, Miao J, et al. Resistance integrons: class 1, 2 and 3 Integrons. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2015;14:45.

10. Rizi KS, Najar Peerayeh S, Bakhshi B, Rahbar M. Prevalence of integrons and antimicrobial resistance genes among clinical isolates of Enterobacter spp. from hospitals of Tehran. Int J Enteric Pathog 2015;3:e22531.

11. Firoozeh F, Shahcheraghi F, Zahraei SalehiT, Karimi V, Aslani MM. Antimicrobial resistance profile and presence of class I integrongs among Salmonella enterica serovars isolated from human clinical specimens in Tehran, Iran. I J Microbiol 2011;3:112-17.

12. Ranjbar R, Giammanc GM, Farshad S, Owlia P, Aleo A, Mammina, C. Serotypes, antibiotic resistance, and class 1 integrons in Salmonella isolates from pediatric cases of enteritis in Tehran, Iran. Foodborne Pathog Dis 2011;8:547-53.

13. Maynard C, Bekal S, Sanschagrin F, Levesque RC, Brousseau R, Masson L, et al. Heterogeneity among virulence and antimicrobial resistance gene profiles of extraintestinal Escherichia coli isolates of animal and human origin. J Clin Microbiol 2004;42:5444-52.

14. Tajbakhsh M, Hendriksen RS, Nochi Z, Zali M, Aarestrup FM, Garcia-Migura L. Antimicrobial resistance in Salmonella spp. recovered from patients admitted to six different hospitals in Tehran, Iran from 2007 to 2008. Folia Microbiol (Praha) 2012;57:91-7.

15. Van Essen-Zandbergen A, Smith H, Veldman K, Mevius D. Occurrence and characteristics of class 1, 2 and 3 integrons in Escherichia coli, Salmonella and Campylobacter spp. in the Netherlands. J Antimicrob Chemother 2007;59:746-50.

16. Ahmed AM, Nakano H, Shimamoto T. Molecular characterization of integrons in non-typhoid Salmonella serovars isolated in Japan: description of an unusual class 2 integron. J Antimicrob Chemother 2005;55:371-4.

17. Antunes P, Machado J, Peixe L. Characterization of antimicrobial resistance and class 1 and 2 integrons in Salmonella enterica isolates from different sources in Portugal. J Antimicrob Chemother 2006;58:297-304.

18. Mahero M, Byarugaba DK, Doetkott DK, Olet S, Khaitsa ML. Antimicrobial Resistance and Presence of Class 1 Integrons in Salmonella Serovars Isolated from Clinical Cases of Animals and Humans in North Dakota and Uganda. Clin Microbiol 2013;2:6.

19. Corrêa FE, Dantas FG, Grisolia AB, Crispim Bdo A, Oliveira KM. Identification of class 1 and 2 integrons from clinical and environmental Salmonella isolates. J Infect Dev Ctries 2014;8:1518-24.

20. Ranjbar R, Naghoni A. Class 1 integron-mediated antibiotic resistance in salmonella enterica strains isolated in Tehran, Iran. Iran J med Microbiol 2014;7:16-23.

21. Ebner P, Garner K, Mathew A. Class 1 integrons in various Salmonella enterica serovars isolated from animals and identification of genomic island SGI1 in Salmonella enterica var. Meleagridis. J Antimicrob Chemother 2004;53:1004-9.

22. Rajaei B, Siadat SD, Sepehri Rad N, Badmasti F, Razavi MR, Aghasadeghi MR, et al. Molecular detection of antimicrobial resistance gene cassettes associated with class 2 integron in Salmonella serovars isolated in Iran. Br Microbiol Res J 2014;4:132-41.

23. Hosnieh F, Amini K, Salehi M. The study of the prevalence of class I integrons and virulence plasmid in clinical strains of Salmonella Typhimurium. J Comp Pathobiol 2014;11:1153-8.

24. Boroumand M, Irani S, Siadat SD, Bouzari S. Molecular detection of genomic islands associated with class 1 and 2 integron in Haemophilus influenzae isolated in Iran. Jundishapur J Microbiol 2015;8:1-5.

25. Mostafa M, Siadat SD, Shahcheraghi F, Vaziri F, Japoni-Nejad A, Yousefi JV, et al. Variability in gene cassette patterns of class 1 and 2 integrons associated with multi drug resistance patterns in Staphylococcus aureus clinical isolates in Tehran-Iran. BMC Microbiol 2015;15:152.