# مطالعه تولید آنزیم بتالاکتاماز در باکتریهای خانوادهٔ Enterobacteriaceae مقاوم به Ampicillin جداشده از طیور

**دکتر عبدالله حسین خان‌ناظر** - دانشیار گروه آموزشی بهداشت و کنترل مواد غذایی دانشکدهٔ دامپزشکی شیراز
**دکتر حبیب‌الله دادرس** - استادیار گروه آموزشی علوم درمانگاهی دانشکدهٔ دامپزشکی دانشگاه شیراز
**دکتر حمید تمدنی جهرمی** - دانش آموخته دانشکدهٔ دامپزشکی دانشگاه شیراز

## چکیده

*در این بررسی الگوهای مختلف مقاومت آنتی بیوتیکی، انتقال فاکتور مقاومت و تشخیص تولید آنزیم بتالاکتاماز در گونه‌های مقاوم به Ampicillin در باکتریهای خانوادهٔ آنتروباکتریاسه جدا شده از طیور مورد مطالعه قرار گرفت. در مجموع ۷۳۵ مورد باکتری عضو خانواده آنتروباکتریاسه از ۵۰۰ قطعه طیور جداگردید که شامل ۶۹/۳۸ درصد E. coli ۱۳/۲ درصد پروتئوس، ۱۰/۹ درصد آنتروباکتر، ۵/۴۴ درصد سالمونلا و ۱/۰۸ درصد سیتروباکتر بود.*

*۴۵۲ نمونه (۶۱/۵ درصد) از باکتریها نسبت به یک یا چند آنتی بیوتیک مقاومت نشان دادند. بیشترین مقاومت نسبت به Kanamycin,Chloramphenicol و Ampicillin و کمترین مقاومت نسبت به Gentamycin بود.*

*از این تعداد ۴۲۵ مورد (۹۴/۰۲ درصد) قادر به انتقال تمام یا قسمتی از فاکتور مقاومت خود به سویه آزمایشگاهی E. coli -K12 بودند و این انتقال در سویه‌های با مقاومت چندگانه به مراتب بیشتر از سویه‌های با مقاومت ساده بود.*

*۹۲ مورد (۸۳/۶۴ درصد) از سویه‌های مقاوم به Ampicillin قادر به تولید آنزیم بتالاکتاماز بودند که به دو روش کاپیلری و اسیدیمتری مورد آزمایش قرارگرفتند. ۷۳/۶۳ درصد به روش کاپیلری و ۵۶/۳۶ درصد به روش اسیدیمتری پاسخ مثبت دادند.*

## مقدمه

گوشت طیور به عنوان یکی از مهمترین منابع تأمین کننده نیازهای پروتئین حیوانی در تغذیه جوامع انسانی به شمار می‌رود. از طرفی با افزایش سریع جمعیت و احتیاجات روز افزون افراد به مواد غذایی خصوصاً پروتئین حیوانی و از آنجایی که تولیدات مواد غذایی دامی هیچگونه تناسبی با رشد جمعیت ندارند، کمبود این مواد در سطح جهانی به وضوح مشهود است. تلاش مسئولان تغذیه سبب ارائه راههایی در جهت تولید سریعتر و بیشتر این نوع پروتئین حیوانی (گوشت طیور) گردیده است. از جمله اقدامات انجام شده در این زمینه مصرف آنتی بیوتیک در مقادیر متفاوت تحت عناوین مکمل رشد، درمانی و پیشگیری کننده و گاهی نگهداری مواد غذایی در جیره می‌باشد که با افزایش مصرف آنتی بیوتیکها به صورت مداوم در حیوانات، تعداد و انواع مقاومتهای میکربی سویه‌های مقاوم گسترش یافته و در نتیجه باعث ایجاد اشکال در درمان بیماری در انسان می‌گردد، به طوری که مزایای وسیع شیمی درمانی توسط آنتی بیوتیکها به دلیل بروز میکربهای مقاوم مورد سؤال قرار می‌گیرد.

Watanabe در سال ۱۹۶۳ و Smith در سال ۱۹۷۷ در گزارشات خود ذکر کرده‌اند که استفاده از جیرهٔ غذایی حاوی آنتی بیوتیک برای حیوانات، سلامت جوامع انسانی را با خطر مواجه می‌سازد (۳۸ و ۳۵).

در سال ۱۹۵۰ اضافه نمودن آنتی بیوتیکها به جیرهٔ غذایی در سراسر جهان گسترش یافت. در سال ۱۹۵۲ میزان مقاومت شیگلا به آنتی بیوتیکهای Streptomycin، Tetracycline و Chloramphenicol در حدود ۴۰ درصد بود، در حالی که ۲۰ سال بعد شدت این مقاومت به میزان ۹۰ درصد رسید (۵).

در بین راههای مختلف ایجاد مقاومت، فاکتور مقاومت[1] از همه مهمتر می‌باشد. برای چندین آنتی‌بیوتیک که به طور معمول به کار می‌روند، ژنهای مقاومت بر روی پلاسمید[2] پیدا شده‌اند مثلاً در استافیلوکوک‌های بیماریزا این یافته‌ها عبارتند از ژنهای عامل مقاومت نسبت به Penicillin، Erythromycin، Chloramphenicol، Tetracycline و Kanamycin. عامل مقاومت نه تنها به اعضای همان گونه، بلکه به سلولهای گونه دیگر نیز منتقل می‌شود (۱۱ و ۲۴).

عامل مقاومت دارویی نقش مهمی را در ایجاد مقاومتهای آنتی بیوتیکی در میکروارگانیزمها داشته و از آنجایی که خانواده آنتروباکتریاسه به سادگی قادر به احراز این گونه مقاومتها می‌باشد، قسمت وسیعی از مطالعات در این زمینه بر روی خانواده فوق صورت پذیرفته است.

برخی از آنزیمهای هیدرولیزکننده می‌توانند به Penicillin متصل شوند و آن را تخریب کنند یکی از این آنزیمها پنی‌سیلیناز است این آنزیم به حلقه بتالاکتام Penicillin جی وایکس متصل می‌شود و با شکستن این حلقه اثر بیولوژیکی دارو را خنثی می‌کند و به همین جهت به نام بتالاکتاماز خوانده می‌شود.

در ابتدا تنها باکتری استافیلوکوک، آنزیم بتالاکتاماز را تولید می‌کرد، ولی در حال حاضر سویه‌های باکتریهای بیماریزای دیگری نظیر باسیلوس، پسودوموناس، یرسینیا و باکتریهای گرم

جدول ۱: میزان باکتریهای حساس نسبت به کلیه آنتی بیوتیکها و باکتریهای مقاوم نسبت به یک یا چند آنتی بیوتیک جداشده از طیور مورد آزمایش

| نوع باکتری | موارد جداشده | درصد | موارد مقاوم | درصد | موارد حساس | درصد |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *E. coli* | ۵۱۰ | ۶۹/۳۸ | ۳۳۸ | ۶۶/۲۷ | ۱۷۲ | ۳۳/۷۳ |
| Enterobacter | ۸۰ | ۱۰/۹ | ۵۷ | ۷۱/۲۵ | ۲۳ | ۲۸/۷۵ |
| Proteus | ۹۷ | ۱۳/۲ | ۳۱ | ۳۱/۹۶ | ۶۶ | ۶۸/۰۴ |
| Salmonella | ۴۰ | ۵/۴۴ | ۲۳ | ۵۷/۵ | ۱۷ | ۴۲/۵ |
| Citrobacter | ۸ | ۱/۰۸ | ۳ | ۳۷/۵ | ۵ | ۶۲/۵ |
| Total | ۷۳۵ | ۱۰۰ | ۴۵۲ | ۶۱/۵ | ۲۸۳ | ۳۸/۵ |

منفی روده‌ای نیز این آنزیم را تولید می‌کنند (۳۲، ۳۱، ۱۰ و ۸). با توجه به تولید آنزیم بتالاکتاماز توسط باکتریهای خانواده آنتروباکتریاسه، افزایش تعداد سویه‌های مقاوم به آنتی بیوتیکهای واجد حلقه بتالاکتام اهمیت زیادی به آنزیم بتالاکتاماز بخشیده است. اهمیت درمانی آنتی بیوتیکهای واجد حلقه بتالاکتام در درمان عفونتهای ناشی از باکتریهای گرم مثبت و منفی، جداسازی سویه‌هایی که آنزیم بتالاکتاماز را تولید می‌کنند و تشخیص آنها از طریق وجود و تولید این آنزیم خود کمک شایان و مؤثری در درمان عفونتهای باکتریایی است (۳۱و۸).

گسترش روز افزون مقاومت دارویی و اهمیت آن در درمان بیماریها و نجات جان بیماران و تأثیر بسزایی که فاکتور مقاومت در بین ارگانیزمهای بیماریزا ایفا می‌کند و همچنین با توجه به تولید آنزیم بتالاکتاماز از طریق فاکتور مقاومت نسبت به آنتی بیوتیکهای واجد حلقه بتالاکتام، لازم دانسته شد که در این زمینه تحقیق به عمل آید. که اهداف مورد نظر در این تحقیق عبارتند از: ۱- تعیین میزان و نوع باکتریهای خانواده آنتروباکتریاسه جدا شده از مدفوع طیور و تعیین درصد مقاومت آنها نسبت به آنتی بیوتیکهای مورد آزمایش، ۲- بررسی و تعیین میزان مقاومتهای آنتی بیوتیکی قابل انتقال در همین خانواده، ۳- تشخیص تولید آنزیم بتالاکتاماز در گونه‌های مقاوم به Ampicillin در همین خانواده.

## مواد و روشها

### نمونه گیری

نمونه گیری از ۵۰۰ قطعه طیور موجود در مرغداری های اطراف شیراز و مرغداری دانشکده کشاورزی انجام شد. نمونه مدفوع از ناحیه کلوا کطیور توسط سوآپ استریل گرفته شد و بلافاصله جهت آزمایش باکتریولوژی به دانشکده دامپزشکی ارسال گردید. جداسازی و تشخیص گونه‌های مختلف باکتریهای خانواده آنتروباکتریاسه بر طبق روشهای Ewing و Edwards (۱۹۷۲) و Fineggold و Baron (۱۹۹۰) انجام پذیرفت. تتراتیونات (Oxoid CM 29) و سلنیت F (Oxoid CM 365) بعنوان محیطهای غنی کننده و آگار سبز درخشان (Oxoid CM 5) به عنوان محیط انتخابی برای کشت سالمونلا به کار گرفته شدند. برای جداسازی *E. coli* از محیط آبگوشت مکانکی (Oxoid CM 5) و ائوزین متیلن بلو آگار (EMB) (Oxoid CM 69) استفاده گردید. جهت جداسازی دیگر باکتریهای خانواده آنتروباکتریاسه از محیط مکانکی آگار استفاده شد.

### آزمایش آنتی بیوگرام

جهت آزمایش حساسیت ابتدا گونه‌های باکتریهای مختلف جدا شده را در محیط آبگوشت T.S.B (Tryptone soya broth Oxoid CM 129) کشت داده و پس از ۶ ساعت در گرم خانه ۳۷ درجه سانتیگراد بر روی محیط آگار D.S.T (Diagnostic sensitivity test agar Oxoid CM 261) گسترده و سپس بر روی هر محیط از دیسکهای آنتی بیوتیکی ذیل قرار داده می‌شد:

Furazolidon (FR-200 $\mu$g), Chloramphenicol (C-50 $\mu$g), Ampicillin (Am-25 $\mu$g) Streptomycin (St-25$\mu$g), Tetracycline (Te-50), Kanamycin (K-30 $\mu$g). Nal $\mu$gidixic acid (Na-30 $\mu$g), Gentamycin (G-10 $\mu$g).

روش استاندارد Beaur و همکاران (۱۹۶۶) براساس قطر هاله حساسیت در اطراف دیسکها بکار گرفته شد (۴). در این مطالعه گونه‌هایی از باکتریها که مقاومت به دیسکهای آنتی بیوتیک را نشان داده بودند جهت مطالعه فاکتور R بکار گرفته شدند.

**روش انتقال فاکتور R:**

همجواری سلولهای دهنده فاکتور R و گیرنده فاکتور R به روشی است که قبلاً توسط Nazer در ۱۹۸۰ توصیف گردیده است. بطور خلاصه روش انتقال فاکتور مقاومت عبارت است از همجوار نمودن سلولهای دهنده (باکتریهای خانواده آنتروباکتریاسه) با سلولهای گیرنده (حساس نسبت به تمام آنتی بیوتیکها به جز اسیدنالیدیکسیک *E. coli* K12-Na$^R$) در محیط آبگوشت TSB و پس از ۲۴ ساعت در گرمخانه ۳۷ درجه سانتیگراد، جدا نمودن *E. coli* K12 از محیط TSB و انجام تست آنتی بیوگرام بر روی *E. coli* K12 جهت مشخص نمودن انتقال فاکتور R از سلول دهنده به سلول گیرنده (۲۹).

### روش تشخیص تولید آنزیم بتالاکتاماز

آنزیم بتالاکتاماز در گونه‌های باکتریهای مقاوم به Ampicillin در خانواده آنتروباکتریاسه به دو روش کاپیلری (Rosen و همکاران ۱۹۷۲) و اسیدیمتری (Sng و همکاران ۱۹۸۱) انجام پذیرفت (۳۴ و ۳۶).

## نتایج

در این بررسی ابتدا باکتریهای گرم منفی حاصل از کشت ۵۰۰ قطعه طیور تحت آزمایشهای بیوشیمیایی قرار گرفتند و باکتریهای عضو خانواده آنتروباکتریاسه شناسایی و جدا گردیدند. در مجموع از ۵۰۰ قطعه طیور مورد آزمایش، ۷۳۵ نمونه باکتری متعلق به خانواده آنتروباکتریاسه جدا گردید و جمعاً ۵۱۰ مورد[3] (۶۹/۳۸ درصد) *E. coli* ۸۰ مورد (۱۰/۹ درصد) آنتروباکتر، ۹۷ مورد (۱۳/۲ درصد) پروتئوس، ۴۰ مورد (۵/۴۴ درصد) سالمونلا و ۸ مورد (۱/۰۸ درصد) سیتروباکتر شناسایی گردید. تست حساسیت نسبت به ۸ نوع آنتی بیوتیک نشان داد که از مجموع ۷۳۵ باکتری مورد آزمایش تعداد ۲۸۳ مورد (۳۸/۵ درصد) نسبت به همه آنتی بیوتیکهای تحت آزمایش حساس بوده و ۴۵۲ مورد (۵۶۱/ درصد) نسبت به یک یا چند آنتی بیوتیک مقاومت نشان دادند (جدول ۱).

جدول ۲: نتایج حاصل از تست حساسیت نسبت به ۸ نوع آنتی بیوتیک در طیور مورد آزمایش

| نوع باکتری / نوع آنتی بیوتیک | *E. coli* | | Enterobacter | | Proteus | | Salmonella | | Citrobacter | | مجموع | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | مورد مقاوم | درصد | مورد مقاوم | درصد | مورد مقاوم | درصد | مورد مقاوم | درصد | مورد مقاوم | درصد | مورد مقاوم | درصد |
| Chl | ۳۰۵ | ۸۹/۹۷ | ۵۷ | ۱۰۰ | ۲۸ | ۹۰/۳۲ | ۱۵ | ۶۸/۱۸ | ۳ | ۱۰۰ | ۴۰۸ | ۹۰/۲۶ |
| Ka | ۸۰ | ۲۳/۵۹ | ۲۶ | ۴۵/۶ | ۷ | ۲۲/۵۸ | ۹ | ۴۰/۹ | ۱ | ۳۳/۳۳ | ۱۲۳ | ۲۷/۲۱ |
| Am | ۶۵ | ۱۹/۱۷ | ۲۸ | ۴۹/۱۲ | ۱۲ | ۳۸/۷ | ۳ | ۱۳/۶۳ | ۲ | ۶۶/۶۶ | ۱۱۰ | ۲۴/۳۳ |
| Fu | ۴ | ۱/۱۸ | ۳۸ | ۶۶/۶۶ | ۲ | ۶/۴۵ | ۲ | ۹/۰۹ | – | – | ۴۶ | ۱۰/۱۷ |
| Te | ۷ | ۲/۰۶ | ۱۹ | ۳۳/۳۳ | ۲ | ۶/۴۵ | – | – | – | – | ۲۸ | ۶/۱۹ |
| St | ۵ | ۱/۴۷ | – | – | ۳ | ۹/۶۷ | ۱ | ۴/۵۴ | – | – | ۹ | ۱/۹۹ |
| Ge | ۲ | ۰/۵۸ | – | ۱ | ۳/۲۲ | – | – | – | – | – | ۳ | ۰/۶۶ |
| Na | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – |

از ۴۵۲ مورد باکتری مقاوم فوق، ۴۰۸ مورد (۹۰/۲۶ درصد) نسبت به Chloramphenicol، ۱۲۳ مورد (۲۷/۲۱ درصد) نسبت به Kanamycin، ۱۱۰ مورد (۲۴/۳۳ درصد) نسبت به Ampicillin، ۴۶ مورد (۱۰/۱۷ درصد) نسبت به Furazolidon، ۲۸ مورد (۶/۱۹ درصد) نسبت به Tetracycline، ۹ مورد (۱/۹۹ درصد) نسبت به Streptomycin و ۳ مورد (۰/۶۶ درصد) نسبت به Gentamycin مقاومت نشان دادند.

در حالی که همه باکتریهای فوق نسبت به Nalidixic acid حساس بودند (جدول ۲). در این بررسی ۲۳ نوع الگوی مختلف آنتی بیوتیک به دست آمد (جدول ۳). باکتریهای با الگوی مقاومت ساده، بیشترین میزان را در این بررسی به خود اختصاص دادند و هر چه الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی پیچیده‌تر می‌شد، میزان شیوع آن نیز کمتر می‌شد. بطوری که از ۴۵۲ مورد باکتری مقاوم نسبت به آنتی‌بیوتیکهای مورد آزمایش، ۲۶۱ مورد (۵۷/۷۴درصد) الگوی مقاومتی یگانه، ۱۲۹ مورد (۲۸/۵۴ درصد) الگوی مقاومتی مضاعف، ۴۴ مورد (۹/۷۴ درصد) الگوی مقاومتی سه گانه، ۱۲ مورد (۲/۶۵ درصد) الگوی مقاومتی چهارگانه و ۶ مورد (۱/۳۳ درصد) الگوی مقاومتی پنج گانه را نشان دادند (جدول ۴).

در این تحقیق تمام باکتریهای با الگوی مقاومتی چهارگانه و پنج گانه (۱۰۰ درصد)، قادر به انتقال قسمتی از فاکتور مقاومت خود به سویه آزمایشگاهی *E. coli* K12 بودند. در حالی که انتقال مقاومت در الگوهای مقاومتی یگانه کمتر بود (۹۱/۹۵ درصد) (جدول ۵).

از ۴۵۲ مورد باکتری مقاوم جدا شده از طیور مورد آزمایش، ۱۱۰ مورد (۲۴/۳۳ درصد) نسبت به Ampicillin مقاومت نشان دادند که به دو روش کاپیلری و اسیدیمتری از نظر وجود آنزیم بتالاکتاماز مورد آزمایش قرار گرفتند و در مجموع از ۱۱۰ مورد باکتری مقاوم به Ampicillin، ۹۲ مورد (۸۳/۶۴درصد) قادر به تولید آنزیم بتالاکتاماز بودند و ۱۸ مورد (۱۶/۳۶ درصد) قادر به تولید این آنزیم نبودند. از این میان ۸۱ مورد (۷۳/۶۳ درصد) به روش کاپیلری و ۶۲ مورد (۵۶/۳۶درصد) به روش اسیدیمتری نسبت به وجود این آنزیم پاسخ مثبت نشان دادند (جدول ۶).

## بحث

در این بررسی از کشت مدفوع ۵۰۰ قطعه طیور، جمعاً ۷۳۵ مورد باکتری متعلق به خانواده آنتروباکتریاسه جدا شد که پنج جنس مختلف شامل ۶۹/۳۸ درصد *E. coli*، ۱۰/۹ درصد آنتروباکتر، ۱۳/۲درصد پروتئوس، ۵/۴۴ درصد سالمونلا و ۱/۰۸ درصد سیتروباکتر شناسایی گردید. این ارگانیزمها به استثنای سالمونلا که بیماریزا است، جزء فلور طبیعی دستگاه گوارش طیور می‌باشند (۲۷). در مطالعه مشابهی که بر روی باکتریهای خانواده آنتروباکتریاسه در مدفوع گوسفند و بز در شیراز بعمل آمد ارگانیسم‌های جدا شده شامل ۶۷/۷۵ درصد *E. coli*، ۲۳/۰۴ درصد پروتئوس، ۶/۳۶ درصد کلبسیلا و ۲/۸۵ درصد سالمونلا بود. علت اختلاف از نظر نوع و درصد باکتریهای جدا شده بین طیور و گوسفند و بز را می‌توان مربوط به نوع حیوان، جیرهٔ غذایی، مصرف بیشتر آنتی بیوتیک در طیور و عوامل محیطی دانست.

جدول ۳: الگوهای مختلف مقاومت آنتی‌بیوتیکی در طیور مورد آزمایش

| یگانه و مضاعف | سه تایی، چهارتایی و پنج تایی |
|---|---|
| Chl.Am. | Chl. Ka.Am.Fu.Te |
| Chl.12a. | |
| Chl.Fu. | Chl.Ka.Am.Fu |
| Chl.Te. | Chl.Ka.Fu.Te |
| Chl.St. | Chl.Am.Fu.Te |
| Am.Ka. | |
| Am.St. | Chl.Ka.Am |
| Ge.St. | Chl.Ka.Fu |
| | Chl.Ka.Ge |
| Chl. | Chl.Ka.St |
| Ka. | Chl.Am.Fu |
| Am. | Chl.Am.St. |
| | Chl.Fu.Te |
| | Chl.Te.St. |

در نتیجه تست حساسیت نسبت به ۸ آنتی بیوتیک مورد آزمایش، ۴۵۲ مورد (۶۱/۵ درصد) نسبت به یک یا چند آنتی بیوتیک مقاومت نشان دادند. این آنتی بیوتیکها شامل Chloramphenicol، Kanamycin، Ampicillin، Furazolidon، Tetracycline، Streptomycin و Gentamycin بودند. در این میان بیشترین مقاومت نسبت به Chloramphenicol، Kanamycin و Ampicillin (به ترتیب ۹۰/۲۶ و ۲۷/۲۱ و ۲۴/۳۳ درصد) و کمترین مقاومت نسبت به Gentamycin (۰/۶۶ درصد) بود (جدول ۲).

Stephens و Gast در سال ۱۹۸۸ سویه حساس *S. typhimurium* و سویه مقاوم *E. coli* را همزمان به طیور تزریق کردند و دریافتند که تجویز Kanamycin افزایش معنی داری در سویه‌های *S. typhimurium* مقاوم (Transcongugant) جدا شده از طیور تحت آزمایش را سبب می‌شود (۱۶).

در طیور برخلاف گوسفند و بز و سایر دامهای اهلی، در طول رشد از جیره حاوی آنتی بیوتیک استفاده می‌کنند. زیرا استفاده از آنتی بیوتیک علاوه بر مسئله پیشگیری از بیماریها در افزایش وزن طیور نیز مؤثر می‌باشد. علاوه بر این تجویز آنتی‌بیوتیکهای درمانی نیز از طریق خوراکی صورت می‌گیرد که خود به مسئله افزایش مقاومت باکتریها به آنتی بیوتیکها کمک می‌نماید. محل جمع‌آوری اکثر نمونه‌ها، روستاهای اطراف شیراز بوده و تنها ۱/۱ نمونه‌ها مربوط به مرغداری دانشکده کشاورزی دانشگاه شیراز می‌باشد. به جز مرغداری دانشکده کشاورزی، که در یک محیط علمی و آموزشی قرار دارد و تجویز داروها زیر نظر دامپزشک صورت می‌گیرد، در بقیه مناطق، بنابه اظهار اکثریت مرغداران، خود اقدام به تجویز آنتی بیوتیک خصوصاً Chloramphenicol می‌نمایند. بنابراین دور از انتظار نیست که میزان ارگانیزمهای مقاوم به دست آمده در این مناطق، بیشتر از محیط هایی باشد که زیر نظر دامپزشک قرار دارد. همچنان که Lakhotia و Stephens در سال ۱۹۷۳ میزان قابل توجه مقاومت دارویی و فاکتور مقاومت در باکتریهای سالمونلای جدا شده از بوقلمون، در مقایسه با جوجه‌ها، را به دلیل استفاده بیش از حد آنتی بیوتیک در بوقلمونها دانستند (۲۱). Kanai نیز در سال ۱۹۸۳ اعلام نمود که در سویه‌های *E. coli* جدا شده از حیواناتی که مدت طولانی‌تری آنتی‌بیوتیک دریافت نموده بودند، مقاومت میکربی و فاکتور مقاومت بیشتر وجود دارد (۱۸).

در این بررسی هیچکدام از ۷۳۵ مورد باکتری جدا شده، نسبت به Nalidixic acid مقاومتی از خود نشان ندادند و مقاومت در برابر آنتی بیوتیک Gentamycin، بسیار کم و به میزان ۰/۶۶ درصد مشخص گردید. با توجه به استفاده ناچیز از این آنتی بیوتیکها در طیور، عدم مقاومت نسبت به Nalidixic acid و میزان ناچیز مقاومت در برابر Gentamycin طبیعی جلوه می‌نماید. اخیراً آنتی‌بیوتیکی به نام Flumiquine که یکی از آنالوگهای Nalidixic acid می‌باشد در مرغداریهای اطراف شیراز مصرف می‌گردد. بررسیهای به عمل آمده بعد از این تحقیق بر روی *E. coli* جدا شده از مدفوع طیور موید افزایش مقاومت این باکتری نسبت به Nalidixic acid می‌باشد. همچنین قدرت بالای آنتی بیوتیکی Gentamycin، به عنوان یک آنتی بیوتیک وسیع‌الطیف (Waterworth و Darrell، ۱۹۶۷) و اینکه مقاومت نسبت به Gentamycin بواسطه جهش و به آهستگی و در طی چند مرحله بروز می‌کند، نیز از دلائل ناچیز بودن مقاومت دارویی نسبت به این آنتی بیوتیک است (۱۱).

۴۰۸ نمونه از ۴۵۲ نمونه مقاوم جدا شده، نسبت به Chloramphenicol مقاومت نشان دادند. بالابودن میزان مقاومت نسبت به Chloramphenicol در این تحقیق (۹۰/۲۶ درصد) را می‌توان علاوه بر مصرف بی رویه و بیش از حد این دارو توسط مرغداران نا آشنا به صنعت مرغداری، به تجویز دارو توسط دامپزشکان در درمان عفونتهای سایر حیوانات اهلی و مصرف بیش از حد و نادرست دارو توسط دامداران، همچنین به درمان عفونتهای احتمالی در انسان توسط پزشکان و ایجاد سویه‌های مقاوم و انتقال آن به محیط طیور، مربوط دانست. در تحقیقاتی که در ایالات متحده و انگلستان توسط Schroecder و همکاران در سال ۱۹۶۸ صورت گرفته و همچنین در بررسیهای انجام شده در هلند توسط Manten و همکاران در سال ۱۹۷۱ بر روی ۹۱ سویه *S. typhi* درصد مقاومت ناچیزی نسبت به Chloramphenicol مشاهده شد. لیکن اگر Chloramphenicol نیز به صورت گسترده‌ای، جهت درمان عفونتهای غیر از تب روده‌ای به کار رود، خطر بروز گسترده مقاومت دارویی، امر بسیار محتملی

جدول ۴: میزان شیوع الگوهای مختلف مقاومت آنتی بیوتیکی گونه‌های مختلف باکتریها در طیور مورد آزمایش

| مجموع | | Citrobacter | | Salmonella | | Proteus | | Entcrobacter | | *E. coli* | | نوع الگوی مقاومت آنتی بیوتیک |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| درصد | موارد مقاوم جداشده | درصد | موارد مقاوم جداشده | درصد | موارد مقاوم جداشده | درصد | موارد مقاوم جداشده | درصد | موارد مقاوم جداشده | درصد | موارد مقاوم جداشده | |
| ۵۷/۷۴ | ۲۶۱ | ۳۳/۳۳ | ۱ | ۶۹/۵۶ | ۱۶ | ۴۸/۴ | ۱۵ | ۷/۰۲ | ۴ | ۶۶/۵۷ | ۲۲۵ | یگانه |
| ۲۸/۵۴ | ۱۲۹ | ۳۳/۳۳ | ۱ | ۱۷/۴ | ۴ | ۳۲/۲۵ | ۱۰ | ۲۹/۸۲ | ۱۷ | ۲۸/۷ | ۹۷ | مضاعف |
| ۹/۷۴ | ۴۴ | ۳۳/۳۳ | ۱ | ۱۳/۰۴ | ۳ | ۱۲/۹ | ۴ | ۳۵/۱ | ۲۰ | ۴/۷۳ | ۱۶ | سه تایی |
| ۲/۶۵ | ۱۲ | – | – | – | – | ۶/۴۵ | ۲ | ۱۷/۵۴ | ۱۰ | – | – | چهارتایی |
| ۱/۳۳ | ۶ | – | – | – | – | – | – | ۱۰/۵۲ | ۶ | – | – | پنج تایی |
| ۱۰۰ | ۴۵۲ | ۱۰۰ | ۳ | ۱۰۰ | ۲۳ | ۱۰۰ | ۳۱ | ۱۰۰ | ۵۷ | ۱۰۰ | ۳۳۸ | مجموع |

خواهد بود (۲۴). Kanai و همکاران در سال ۱۹۸۳، پائین بودن تعداد سویه‌های مقاوم جدا شده از حیوانات‌نسبت به Chloramphenicol، Ampicillin و Kanamycin را حاصل استفاده ناچیز این آنتی بیوتیکها در مکمل‌های غذایی دانستند(۱۸).

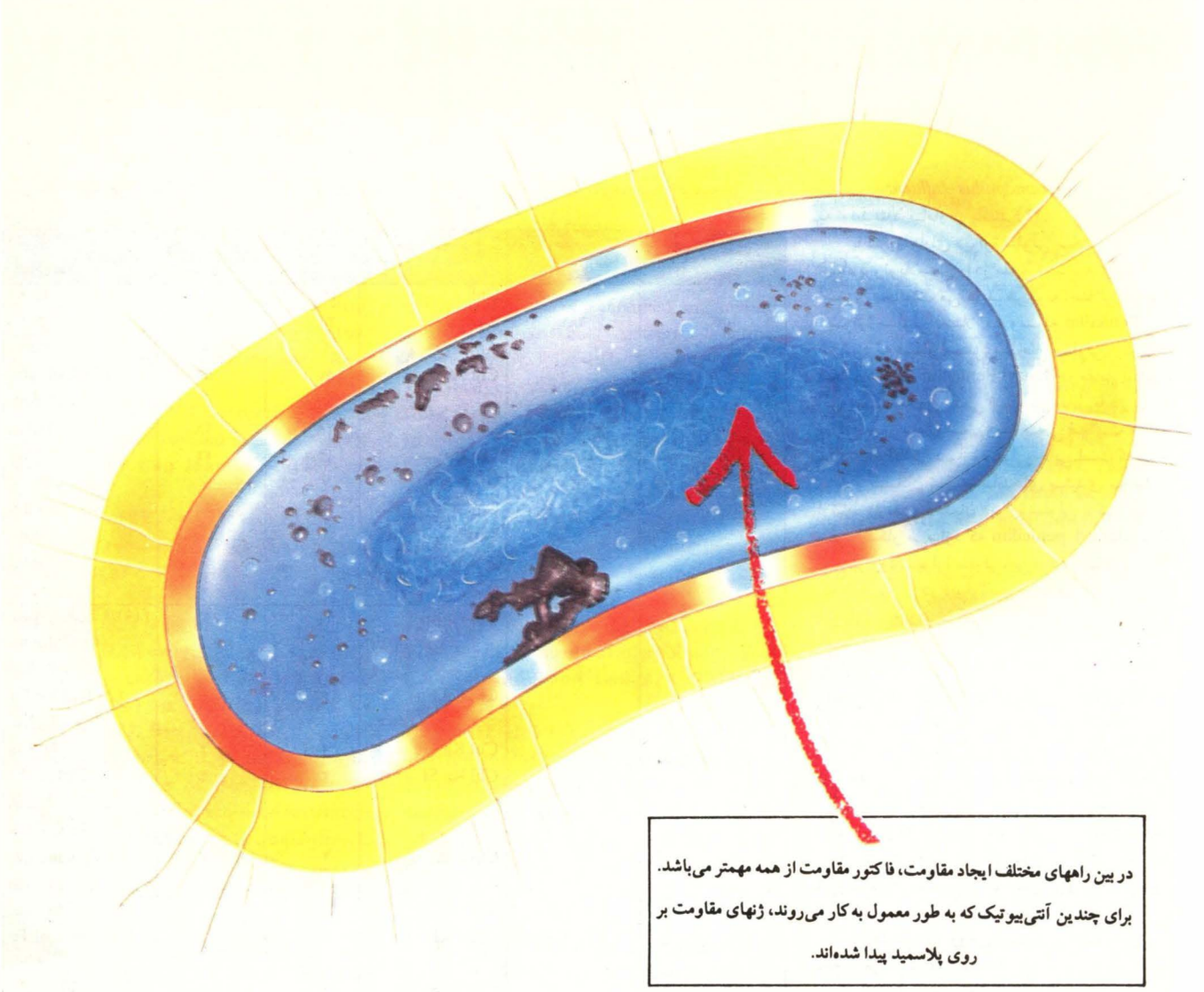
داروی Chloramphenicol، داروی اختصاصی در درمان بیماری حصبه در انسان می‌باشد، از این رو دامپزشکان و پزشکان در تجویز این دارو می‌بایست موارد احتیاط را رعایت نمایند ولی متأسفانه در یکی دو سال اخیر تجویز این دارو در درمان طیور گسترش یافته که خود سبب بروز افزایش بیش از حد باکتریهای مقاوم نسبت به این دارو گردیده است(۳۰).

۱۲۳ نمونه (۲۷/۲۱ درصد) از نمونه‌های مقاوم جدا شده، نسبت به Kanamycin مقاوم بوده‌اند با توجه به مصرف محدود این آنتی بیوتیک در دامپزشکی و بخصوص در صنعت طیور، چنین میزان بالایی از مقاومت را باید حاصل از منابع دیگری همچون عفونتهای احتمالی در انسان و انتقال باکتریهای مقاوم نسبت به این دارو از انسان و سایر حیوانات به محیط طیور دانست. در سال ۱۹۸۷ Martines و همکاران نشان دادند که از ۲۲ سویه *E. coli* جدا شده از کودکان، همه سویه‌ها نسبت به یک یا چند آنتی بیوتیک مقاوم بوده‌اند. آنها مقاومت آنتی بیوتیکی نسبت به Kanamycin را ۶۳ درصد، Tetracycline را ۸۶ درصد و Ampicillin را ۹۰ درصد گزارش نموده‌اند (۲۴). وجود مقاومت متقاطع بین Neomycin، Kanamycin و Parmomycin تقریباً کامل می‌باشد (کونین ۱۹۵۸) (۲۳). در بسیاری از موارد مصرف Neomycin بصورت پمادهای موضعی، باعث افزایش بروز مقاومتهای دارویی نسبت به Kanamycin در بیمارستانها شده است. حتی بروز مقاومتهای دارویی نسبت به Neomycin با مصرف Neomycin با Kanamycin در بیماران، بخصوص مصرف داخل بینی این آنتی بیوتیکها، دیده شده است Lowbury (۱۹۷۲) (۲۲). برخلاف Streptomycin، مقاومت تک مرحله‌ای در دوزهای بالای دارو، نسبت به Kanamycin و Neomycin ایجاد نمی‌شود. معمولاً بروز مقاومت در یک سویه از باسیلهای گرم منفی در اثر درمان کوتاه مدت Kanamycin، به ندرت اتفاق می‌افتد. لیکن انتخاب سویه‌های مقاوم بر اثر مصرف ممتد و دراز مدت Kanamycin یا Neomycin، به راحتی صورت می‌پذیرد Smith و (Gardner ۱۹۶۹ (۱۵).

۱۱۰ نمونه (۲۴/۳۳ درصد) از نمونه‌های مقاوم جدا شده، نسبت به Ampicillin مقاوم بودند. علت بالا بودن درصد باکتریهای مقاوم به Ampicillin را می‌توان اولاً به دلیل استفاده وسیع و بی رویه از این آنتی بیوتیک، ثانیاً گسترش باکتریهای حاوی آنزیم بتالاکتاماز در طبیعت و ثالثاً مصرف خوراکی این آنتی بیوتیک دانست. مشاهده گردیده که مقاومت نسبت به Penicillin ندرتاً بوسیله جهش ایجاد می‌شود. مقاومت اکتسابی نسبت به Penicillin در استافیلوکوکها و به Ampicillin در باسیلهای گرم منفی، اکثراً به دلیل بروز پلاسمید حاوی ژن تولید پنی سیلیناز می‌باشد. Penicillin به عنوان مکمل غذایی جهت افزایش رشد به جیره غذایی دامهای جوان اضافه می‌شود. این روش باعث انتخاب عوامل انتقال مقاومت که شامل ژنهایی جهت تولید آنزیم پنی سیلیناز هستند می‌شود. باسیلهای گرم منفی به طور طبیعی نسبت به Penicillin مقاومند، لیکن به مشتقات نیمه صنعتی Penicillin چون Ampicillin حساس می‌باشند. از آنجایی که Ampicillin نیز به وسیله آنزیم پنی سیلیناز غیر فعال می‌شود، استفاده از Penicillin به عنوان مکمل جیره غذایی، باعث بروز مقاومتهایی نسبت به Ampicillin در فلور گرم منفی دستگاه گوارش می‌شود (۹). به همین علت در بریتانیا، استفاده از آنتی بیوتیکهایی که در انسان مصرف درمانی دارد، بعنوان مکمل در جیره غذایی حیوانات ممنوع گردیده است (۳۷). به هر حال در مجموع با توجه به مطالب فوق، در رابطه با سه آنتی بیوتیک موجود در صدر جدول (شماره ۲) می‌توان نتیجه گرفت که مصرف بی رویه این آنتی بیوتیکها جهت درمان، پیشگیری از بیماریها، افزایش رشد در جیرهٔ غذایی، بستر آلوده مرغداری (در ابتدای جوجه ریزی) و حتی در موارد نادر آب آشامیدنی طیور می‌تواند دلیلی بر وسعت مقاومت نسبت به سه داروی فوق در این بررسی باشد. از طرفی مقاومت نسبت به داروی Streptomycin، Tetracycline و Furazolidon در حد واسط و کمی کاهش نشان می‌دهد.

گزارش شده است که میزان انتقال عامل مقاومت در مورد Streptomycin ناچیز می‌باشد. شاید پائین بودن درجه انتقال مقاومت در مورد Streptomycin را بتوان بدین دلیل دانست که ثابت شده مقاومت نسبت به Streptomycin بیشتر از طریق جهش کرموزومی و اکثراً بر روی گیرانه P12 در روی تحت واحد S ۳۰ ریبوزوم با کتری اتفاق می‌افتد (۱۷). عدم وجود Furazolidon در بازار در زمان انجام این تحقیق و کاهش مصرف Tetracycline توسط مرغداران و گرایش آنها به سوی داروهایی چون Chloramphenicol و Ampicillin، سبب کاهش مقاومتهای آنتی بیوتیکی نسبت به Furazolidon و Tetracycline شده و مقاومت حد واسطی را در این تحقیق سبب گردیده است. زیرا همان طور که سبب کاهش سویه‌های مقاوم و افزایش سویه‌های حساس در آن محیط می‌گردد (۳۵).

در این بررسی ۲۳ نوع الگوی مختلف مقاومت آنتی بیوتیکی به دست آمد که مطابق جدول (شماره۳). بیشترین مقدار آن را الگوی مقاومتی ساده آنتی‌بیوتیکی (۵۷/۷۴ درصد) و کمترین مقدار آن را الگوی مقاومتی پنج گانه (۱/۳۳ درصد) تشکیل می‌دهد. الگوهای مقاومتی مضاعف، سه گانه و چهارگانه به ترتیب با ۲۸/۵۴ درصد، ۹/۷۴ درصد و ۲/۶۵ درصد، در ردیفهای دوم، سوم و چهارم از نظر مقدار، قرار می‌گیرند (جدول شماره ۴). چنین نتیجه‌ای نیز کاملاً منطقی باشد، زیرا احتمال بروز مقاومت نسبت به یک آنتی بیوتیک بسیار محتمل‌تر از بروز مقاومت نسبت به چند آنتی بیوتیک مختلف می‌باشد. همچنین از میان باکتریهای مقاوم ۹۴/۰۲ درصد قادر به انتقال تمام یا قسمتی از الگوی مقاومت خود به سویه حساس *E. coli*-K12 بودند. در این میان الگوی مقاومت چهارگانه و پنج گانه، بیشترین مقدار و الگوی مقاومت ساده آنتی بیوتیکی، کمترین مقدار انتقال را به خود اختصاص دادند (به ترتیب ۱۰۰ و ۱۰۰ و ۹۱/۹۵ درصد). همچنین ۹۶/۱۲ درصد به صورت الگوی دوگانه و ۹۷/۷۲ درصد به صورت الگوی سه گانه انتقال یافتند (جدول شماره ۵). Stephens و Lakhotia نیز در سال ۱۹۷۳ گزارش کرده‌اند که، ۵۰ درصد سویه‌های سالمونلای جدا شده از طیور، استعداد انتقال تمام و یا قسمتی از الگوی مقاومت خود را به سویه حساس آزمایشگاهی *E. coli*-K12 داشته‌اند و این استعداد در سویه‌های با مقاومت چندگانه، بیشتر از سویه‌های با مقاومت ساده بوده است (۲۱). Mehrotra و Bahi در بررسی خود نشان دادند که مقاومت دارویی سویه‌های *E. coli* جدا شده از گاوان و پرندگان سالم به سویه حساس *S. typhi* انتقال می‌یابد. میزان این انتقال در الگوهای ساده به مراتب کمتر از الگوهای با مقاومت



**در بین راههای مختلف ایجاد مقاومت، فاکتور مقاومت از همه مهمتر می‌باشد. برای چندین آنتی‌بیوتیک که به طور معمول به کار می‌روند، ژنهای مقاومت بر روی پلاسمید پیدا شده‌اند.**

چندگانه می‌باشد (۲).

با توجه به موارد فوق می‌توان گفت دلیل کمتر بودن استعداد انتقال مقاومت در الگوهای ساده این است که بروز پدیده مقاومت کرموزومی از طریق جهش در الگوهای ساده مقاومتی بیشتر دیده می‌شود و این پدیده در مقاومتهای چندگانه کمتر بروز می‌کند (۳۰).

مصرف آنتی بیوتیکها حتی اگر تنها به صورت درمانی بوده و در جیرهٔ غذایی طیور نیز اضافه نشوند، تأثیر بسزایی در افزایش کمیت و کیفیت مقاومت آنتی بیوتیکی قابل انتقال دارد. در سال ۱۹۷۲ Michaniee و همکاران در ۱۶۴ سویه *E. coli* جدا شده از لاشه و مدفوع اسبهایی که آنتی بیوتیک دریافت نکرده بودند و ۱۷۹ سویه *E. coli* جدا شده از ۷۹ نمونه مدفوع کارگران مرتبط با لاشه‌ها نشان دادند که در نمونه‌های اسبها، مقاومت چندگانه وجود نداشته و در مدفوع کارگران ۱۸ سویه از ۹ نفر دارای مقاومت چندگانه بود که ۱۳ سویه آن (۷۲/۲درصد) قادر به انتقال تمام یا قسمتی از مقاومت حاصله بود. این نتایج به همراه تحقیقات Kinjo در سال ۱۹۷۵ نشان داد که مصرف کم آنتی‌بیوتیکها، از میزان مقاومت آنتی بیوتیکی به مقدار قابل توجهی می‌کاهد (۱۹). Nazer در سال ۱۹۷۸ ثابت کردکه مقاومت آنتی بیوتیکی در حیوانات سالمی که در جیره غذایی خود آنتی‌بیوتیک دریافت نکرده‌اند محدود است (۲۸). همچنین Nazer در سال ۱۹۸۰ مشاهده کرد که تعداد زیادی از *E. coli*های جدا شده از مدفوع و لاشه مرغهای دانشگاه شیراز به چند آنتی بیوتیک مقاوم هستند که این مقاومت با استفاده از این آنتی‌بیوتیکها در مرغداری به عنوان پیشگیری و افزایش رشد رابطه مستقیمی داشته است (۲۹). Kanai و همکاران نیز در سال ۱۹۸۳ نشان دادند که سویه‌های مقاوم *E. coli* بیشتر از حیواناتی جدا می‌گردد که آنتی بیوتیک جهت پیشگیری و درمان در آنها مورد استفاده قرار گرفته است (۱۸).

شکی نیست که استعمال میزان ناکافی و نیز استفاده گسترده و بی رویه از آنتی بیوتیکها می‌تواند بروز مقاومتهای دارویی را در گونه‌های مختلف سالمونلا افزایش دهد (Aserkoff و Bennet، ۱۹۶۹) (۳۴).

در سال ۱۹۶۵ Mond و همکاران اغلب سویه‌های *E. coli* جدا شده از عفونتهای غیر بیمارستانی را نسبت به اغلب آنتی بیوتیکها حساس اعلام کردند اما چند سال بعد گزارشاتی دال بر بروز سویه‌های مقاوم این باکتری در جامعه اعلام گردید Robertson و Brumfitt ۱۹۷۱) (۲۶ و ۳۳). با در نظر گرفتن امکان انتقال مقاومت از یک باکتری غیر بیماریزا به باکتریهای بیماریزا، همه گیریهایی در جوامع انسانی و حیوانی ممکن است رخ دهد. درمان همه گیریهایی که در اثر باکتریهای بیماریزای حامل فاکتور مقاومت ایجاد می‌شود، به مراتب مشکل تراز درمان همه گیریهایی است که فاکتور مقاومت در آنها نقشی ندارد.

از ۱۱۰ مورد باکتری مقاوم به Ampicillin، ۹۲ مورد (۸۳/۶۴ درصد) قادر به تولید آنزیم بتالاکتاماز بودند و ۱۸ مورد (۱۶/۳۶ درصد) قادر به تولید این آنزیم نبودند (جدول شماره ۶). در سال ۱۹۸۳، Opferkuck و Cullmann نیز نشان دادند که ۵۸ درصد سویه‌های مورد آزمایش آنها قادر به تولید آنزیم بتالاکتاماز می‌باشند (۷). در سال ۱۹۷۵، Escamilla نیز نشان داد که تنها ۲۴ کشت (۴۲/۱درصد) از ۵۷

جدول ۵: نتایج حاصل از تست آنتی بیوگرام و درجه شیوع مقاومت دارویی قابل انتقال در باکتریهای خانواده آنتروباکتریاسه جداشده از طیور مورد آزمایش

| الگوی مقاومت منتقل شده | موارد ناقل فاکتور مقاومت | موارد جداشده | الگوی مقاومت | موارد مقاوم جدا شده | نوع الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی |
|---|---|---|---|---|---|
| Chl. | ۲۰۲ | ۲۲۱ | Chl. | | |
| Ka. | ۲۹ | ۳۱ | Ka. | ۲۶۱ | یگانه |
| Am. | ۹ | ۹ | Am. | | |
| (51)Chl.Am. | ۵۳ | ۵۷ | Chl.Am | | |
| (2) Am. | | | | | |
| Chl.Ka | ۴۸ | ۴۸ | Chl.Ka | | |
| Chl. | ۱۲ | ۱۲ | Chl.Fu | | |
| Chl.Te | ۷ | ۷ | Chl.Te | ۱۲۹ | مضاعف |
| Chl. | | ۲ | Chl.St | ۲ | |
| Am. | ۱ | ۱ | Am.Ka | | |
| Am. | ۱ | ۱ | Am.St | | |
| | ۰ | ۱ | Ge.St | | |
| (14) Chl.Ka.Am.. | ۲۰ | ۲۰ | Chl.Am.Ka | | |
| (4) Chl.Am. | | | | | |
| (2) Chl.Ka. | | | | ۴۴ | سه تایی |
| (2) Chl.Ka.Fu | ۶ | ۶ | Chl.Ka.Fu | | |
| (2) Chl.Ka. | | | | | |
| (2) Ka. | ۲ | ۲ | Chl.Ka.Ge | | |
| Chl.Ka.St | ۲ | ۲ | Chl.Ka.St | | |
| (1) Chl.Ka.St | | | | | |
| (1) Chl.Ka | | | | | |
| (2) Chl.Am. | ۳ | ۴ | Chl.Am.Fu | | |
| (1) Chl. | | | | | |
| Chl.Am. | ۱ | ۱ | Chl.Am.St | | |
| (6) Chl.Te | ۷ | ۷ | Chl.Te.Fu | | |
| (1) Chl. | | | | | |
| Chl.Te.St. | ۲ | ۲ | Chl.Te.St | | |
| (5) Chl.Ka.Am | ۶ | ۶ | Chl.Ka.Am.Fu | | |
| (1) Chl.Ka. | | | | ۱۲ | چهارتایی |
| (2) Chl.Am.Te | ۴ | ۴ | Chl.Am.Fu.Te | | |
| (2) Chl.Am. | | | | | |
| Chl.Ka.Te | ۲ | ۲ | Chl.Ka.Fu.Te | | |
| (4) Chl.Ka.Am.Te | ۶ | ۶ | Chl.Ka.Am.Fu.Te | | ۵ پنج تایی |
| (2) Chl.Ka.Am. | | | | | |

جدول ۶: میزان قدرت تولید آنزیم بتالاکتاماز در باکتریهای مقاوم به Ampicillin جداشده از طیور مورد آزمایش به دو روش کاپیلری و اسیدیمتری

| نوع باکتری | موارد مقاوم به Ampicillin | بتالاکتاماز (+) | | بتالاکتاماز (-) | | روش کاپیلری (+) | | روش اسیدیمتری(+) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | مورد | درصد | مورد | درصد | مورد | درصد | مورد | درصد |
| *E. coli* | ۶۵ | ۵۹ | ۹۰/۷۷ | ۶ | ۹/۲۳ | ۵۳ | ۸۱/۵۴ | ۵۰ | ۷۶/۹۲ |
| Enterobacter | ۲۸ | ۱۸ | ۶۴/۲۹ | ۱۰ | ۳۵/۷۱ | ۱۵ | ۵۳/۵۷ | ۵ | ۱۷/۸۵ |
| Proteus | ۱۲ | ۱۱ | ۹۱/۶۷ | ۱ | ۸/۳۳ | ۹ | ۷۵ | ۴ | ۳۳/۳۳ |
| Salmonella | ۳ | ۲ | ۶۶/۶۶ | ۱ | ۳۳/۳۳ | ۲ | ۶۶/۶۶ | ۱ | ۳۳/۳۳ |
| Citrobacter | ۲ | ۲ | ۱۰۰ | ۰ | ۰ | ۲ | ۱۰۰ | ۲ | ۱۰۰ |
| مجموع | ۱۱۰ | ۹۲ | ۸۳/۶۴ | ۱۸ | ۱۶/۳۶ | ۸۱ | ۷۳/۶۳ | ۶۲ | ۵۶/۳۶ |

کشت *Heamophilus Influenzae* آزمایش شده قادر به تولید بتالا کتاماز می‌باشند (۱۴).

باکتریها دارای دیوارهٔ سلولی سختی می‌باشند که غشاء پروتوپلاسمی را در مقابل آسیب های مکانیکی و اسمزی محافظت می‌نماید. هر گونه اختلالی در تشکیل دیوارهٔ سلولی (مثلاً به وسیله Penicillin) سبب می‌شود که فشار اسمزی داخل سلولی ارگانیسم را متلاشی نماید. Benzyl Penicillin در مقابل باکتریهای گرم مثبت فعال و باکمی استثنا در مقابل باکتریهای گرم منفی، غیر فعال است زیرا محل فعالیت این نوع Penicillinها در دیوارهٔ سلولی جایی است که زنجیرهٔ پپتید و گلیکان توسط باندهای پپتیدی به یکدیگر ارتباط دارند. ساختمان دیوارهٔ سلولی باکتریهای گرم منفی آشکار می‌سازد که Benzyl penicillin توانایی تأثیر بر روی دیوارهٔ سلولی این ارگانیزمها را ندارد، چرا که لایه بیرونی در دیوارهٔ سلولی باکتریهای گرم منفی از لیپوپلی ساکارید تشکیل یافته که Benzyl penicillin نمی‌تواند در آن نفوذ نماید ولی در مقایسه با Benzyl penicillin، آنتی بیوتیکهای وسیع‌الطیف پنی سیلینی مانند Ampicillin، از آنجایی که کمتر یونیزه شده و حلالیت آنها در چربی بیشتر است می‌توانند به آسانی در این لایه نفوذ نمایند (۶ و ۲۰). این موضوع نشانگر این حقیقت است که تولید آنزیم بتالاکتاماز توسط این ارگانیزمها یکی از اصلی‌ترین واکنشهای دفاعی ارگانیزم در مقابل آنتی بیوتیکهای بتالاکتام محسوب می‌گردد. اگر چه در ارگانیزمهای گرم منفی نقش لایه بیرونی دیوارهٔ سلولی که تا حدی از ورود آنتی بیوتیک ممانعت به عمل می‌آورد را نیز باید در نظر داشت.

در مقایسه دو روش کاپیلری و اسیدیمتری، اگر چه روش اسیدیمتری ساده‌تر و آسانتر می‌باشد ولی روش کاپیلری سریعتر بوده و از دقت و حساسیت بیشتری برخوردار است. زیرا همان طور که قبلاً ذکر گردید ۷۳/۶۳ درصد از باکتریهای مولد آنزیم بتالاکتاماز با روش کاپیلری نتیجه مثبت را نشان دادند در حالی که این میزان در روش اسیدیمتری ۵۶/۳۶ درصد بود.


## تشکر و قدردانی

هزینه مربوط به این پروژه (۳۵۶-۶۶۳-VE-۷۰) توسط شورای محترم تحقیقات دانشگاه شیراز تأمین گردیده است که بدینوسیله قدردانی می‌گردد.

## پاورقی

1. Resistance factor
2. Plasmid

۳- در این مقاله در مواردی دو نوع *E. coli* از یک نمونه مدفوع جدا گردیده که از نظر خواص بیوشیمیائی تا حدودی متفاوت بودند.

## منابع مورد استفاده


1. Aserkoff, M., and Bennett, A., 1969. Transmissible drug resistance of *E. coli* isolated from poultry and their rural environments. J. Inf.Dis. 32:296-302.
2. Bahl, B.S. Mehrotra, P.N. 1977. Transfer of drug resistance in *E. coli* strain isolated from poultry, cattle and mutton. Ind. vet. J. 503-508.
3. Baron, E., and Finegold, S.M. 1990. Diagnostic microbiology. 8th Edition. The C.V. Mosby company.
4. Bauer, A.H., Kirby, W.M.M., Sherris, J.C and Turk, M. 1966. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disc method. Am. J.clin path. 45: 493-496.
5. Betina, V. 1983. The chemistry and biology of antibiotics. Elsevier scientific publishing company. Amesterdam. pp.431-433.
6. Brander, p. and Bywater, J. 1982. Veterinary applied pharmacology and therapeutics. 4th Ed. Bailler and Tindal pp:369-386.
7. Chullmann, W., Opferkuck, W. 1983. Beta-lactamase in ampicillin resistant enterobacteriaceae, infection, supplement 2,11:583-584.
8. Cornelis, 6. and Abraham, E.p. 1975, Beta lactamases from *Yersinia entercolitica*. J. Gen. mic. 87:273-84.
9. Cruikshank, J. 1973. Medical microbiology. 12th Ed. Vol:1 Churchill, livingstone pp:103-108.
10. Curtis, N.A.C. 1974. The interplay of Beta lactamases and intrinsic factors in the resistance of *Pseudomonas aeruginosa* and *E. coli* to penicillins and cephalosporins. J. Gen.Mic. 86:127-130.
11. Darrell, M. and water worth, J. 1967. Antibiotic resistance in veterinary practice. J. clinical. path. 21:202.
12. Davies, M, Stewart, P.R, 1978. Transferable drug resistance in man and animals: Genetic relationship bitween R-plasmids in enteric bacteria from man and demostic pets. Aus. Vet. J. 54(11), 507-512.
13. Edwards, P.R., and Ewing, W.H. 1972. Indentification of enterobacteriaceae, Burgess publishing company. Minnesota.
14. Escamilla, J. 1976. Susceptibility of *Heamophilus influenzae* to ampicillin as determined by use of a modified, one-minute Betalactamase test. Antimic. agents. Chemotherapy. 9:196-198.
15. Gardner, M.and Smith, J. 1969. Drug resistance in antimicrobial therapy. Cited by lowbury, E.J.L. and Ayliffe. in Charles, C.Thomas. publisher, pp:182-193.
16. Gast, R.K., and Stephens, J.F. 1988. Effect of Kanamycin administration to poultry on the interspecies transmission of drug resistant Salmonella. poult. Sci. 67(5):699-706.
17. Jawetz, E., Melink, J.L., Adlberg, E.A., 1987. Review of medical microbiology. 17th Ed. Appleton and Lange, California, pp:130-135.
18. Kanai, H. 1983. Drug resistance and distribution of conjugative R-plasmid in *E. coli* strains isolated from healthy adult animals and human. J.Vet. Sci. 45(2):171-178.
19. Kinjo, T. 1979. Drug resistance and R-plasmids in *Escherichia coli* isolated from feaces of various animals and man in Okinawa. Jap. J. Z00. Sci. 50(8):542-548.
20. Knifton, A. 1982. pharmacokinetics of antibacterials in calves. Vet. Rec. 111:49-52.
21. Lakhotia, R.L. and Stephens, J.F. 1973. Incidence of drug resistance and R-factor among salmonella isolated from poultry. poult. Sci. 52:2266-2270.
22. Lowbury, E.J.L. 1972. Drug resistance in antimicrobial therapy. Chales. C.Thomas. publisher pp:106-112.
23. Mare, J.J. 1968. Incidence of R-factor among gram negative bacteria in drug-free human and animal communities. Nature, (220):1046-1047.
24. Martines, L.y., Arenas, M.M.P., Montes, M.y.R., Martines, L. and Baca, B.E. 1987. Antibiotic resistance and plasmid pattern of entero toxigenic St.A strain of *E. coli* isolated in puebla Mexico. Can.J. Mic. 33:816-818.
25. Nond, N.C. N.C. 1977. Antibiotics in clinical practice. Third Ed. Pitman Medical. pp:19-20.
26. Mond, N.C, percival, A., Williams, J.D., and Brumfitt, W. 1965: Drug resistance in *E. coli* isolated from man. lancet, 1:514.
27. Muralid hara, R.N. and Nandy, S.C. 1977. Organisms of enterobacteriaceae family associated with animal by-products. Ind. J.Anim. Sci. 47(6):344-348.
28. Nazer, A.H.K. 1978. Transmissible drug resistance in *E. coli* isolated from healthy dogs, cattle, sheep and horse. Vet. Rec. 103:587-589.
29. Nazer, A.H.K. 1980. Transmissible drug resistance in *E. coli* isolated from poultry and their carcasses in Iran. Cornell Vet. J.70:365-371.
30. Nazer, A.H.K. and Mohsenzadeh, M. 1993. Distribution of R-factor and antibiogram of *E. coli* isolated from dairy products in Fars province of Iran. J.App.Anim. Res. 4:99-106.
31. Ozer, J.H., Lowry,D.C. and Saz, A.K. 1970. Derepression of Beta lactamase (penicillinase) in *Bacillus cereus* by peptidoglycans. J. Bact. 102:52-63.
32. percival, A., Brumfitt, W.and Delouvois, J. 1963. The role of penicillinase in determining natural and acquired resistance of gram-negative bacteria to penicillins.J. Gen. Mic. 32:77-89.
33. Robertson, M.and Brumfitt, J. 1971. Drug resistance in *Escherichia coli* isolated from man. Brit. J. clin. practice.22:63.
34. Rosen, I,G., Jacobson, J., and Rudderman, F, 1972. Rapid capillary tube method for detecting penicillin resistance in *staphylococcus aureus*. Applied Mic. 23:649-650.
35. Smith, H.W. and lovell,M.A. 1981. *E. coli* resistance to tetracyclines and to other antibiotics in the feaces of U.K. chickens and pigs in 1980. J.Hyg. camb. 87:477-483.
36. Sng, E.H., yeo, K.L., and Rajan, V.S. 1981. Simple method for detecting penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* and *Staphylococcus aureus*. Br.J. Veneral Dis. 55:141-142.
37. Swann, M.M., 1969. Report of joint committee the use of antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine. Cmnd. 4190. Her Majestys stationary office, London.
38. Watanabe, T. 1963. Infective heredity of multiple drug resistance in bacteria. Bact. Rev. 27:87-115.