



بررسی خاصیت ضد میکروبی چند گیاه دارویی بر روی اشرشیا کلی مقاوم به آنتی بیوتیک جدا شده از مدفوع

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۰/۰۲ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۲/۰۹

خلاصه

مقدمه: استفاده نامناسب از آنتی بیوتیک ها در سلامت انسان، دام و استفاده طولانی مدت از آنها به عنوان محرک رشد در دوزهای مختلف در صنعت طیور و دام باعث افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی شده است. مقاومت چند دارویی در اشرشیاکلی به عنوان یک موضوع نگران کننده تبدیل شده است که به طور فزاینده ای در سراسر جهان مشاهده می شود. اشرشیاکلی ذاتاً به همه عوامل ضد میکروبی حساس است، اما این گونه باکتری ظرفیت زیادی برای انباشته شدن ژن های مقاوم به آنتی بیوتیک، از طریق انتقال افقی ژن دارد. هدف از این مطالعه بررسی الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی و بررسی خاصیت ضد میکروبی چند گیاه دارویی بر روی باکتری بیماری زا است.

روش کار: ۱۰ گرم ماده خشک گیاهان کارلا، خرزهره، زوفا و تاجریزی سیاه در ۱۰۰ سی سی حلال اتانول قرار گرفته و به مدت ۲۴ ساعت شیک شده است بعد از ۲۴ ساعت صاف شده و در آون خشک گردید. خاصیت ضد میکروبی در غلظت ۵۰ میلی گرم بر میلی لیتر با روش چاهک بررسی گردید.

نتایج: نتایج نشان داد که جدا به های اشرشیاکلی به ترتیب به آنتی بیوتیک های سفنازیدیم، جنتامایسین، آزیترومایسین و آموکسی کلاو مقاوم بودند و همچنین بیشترین قطر هاله مهاري مربوط به دو گیاه کارلا و خرزهره بود که می توان در درمان عفونت های ناشی از این باکتری استفاده نمود.

کلمات کلیدی

زوفا، کارلا، خرزهره، تاجریزی سیاه، اشرشیاکلی، طیور، فعالیت ضد میکروبی
پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می باشد.

حمیده سادات موسوی مقدم^۱

حسین پور معصومی^۲

شیده آریانا^۳

شیمیا محمد خانی^۴

افسانه میرشکاری^۵

معصومه رضایی^۶

طاهره اسلام منش^{۷*}

^۱گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی،

دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۲دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران

^۳استادیار متخصص زنان و زایمان، فلوشیپ

پریناتولوژی، بیمارستان امام حسین (ع)، دانشگاه

علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

^۴بخش فوریت های پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی

زابل، زابل، ایران

^۵دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل

^۶دانشگاه ملی زاهدان، سیستان و بلوچستان

^۷گروه آسیب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه

علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

Email: dr.eslammanesh@yahoo.com

مقدمه

استفاده بی‌رویه از عوامل ضد باکتری منجر به ظهور باکتری‌های مقاوم به چندین آنتی‌بیوتیک شده است (۳۲). اشریشیاکلی باکتری گرم‌منفی و غیر اسپورزای اختیاری است که عمدتاً در دستگاه گوارش یافت می‌شود. اشریشیاکلی در حیوانات اهلی، وحشی و محیط‌هایی مانند خاک، آب و گیاهان مشاهده شده است (۴۲). این باکتری بیماری‌زایی می‌تواند باعث عفونت خفیف تا شدید سپتی‌سمی شود. اشریشیاکلی به‌طور معمول باعث عفونت ادراری می‌شود (۵۸) و بسیاری از عفونت‌های دیگر مانند: آپاندیسیت (۶۸)، ذات‌الریه (۵۳)، مننژیت (۷۷)، اندوکاردیت (۷)، عفونت‌های دستگاه گوارش (۶۹) و غیره. یافته‌های پژوهش به ما نشان داده‌اند که اشریشیاکلی می‌تواند در تمام گروه‌های سنی باعث عفونت شود و این عفونت‌ها می‌توانند به‌عنوان مثال، اکتسابی از جامعه، و همچنین مرتبط با مؤسسات مراقبت‌های بهداشتی باشند (۵۴-۱۹).

سویه‌های اشریشیاکلی از عفونت روده‌ای پستانداران غیر انسانی نیز جداسازی شده است (۱۵). علاوه بر این، گزارش‌هایی از جداسازی اشریشیاکلی مقاوم به چند دارو نیز در حیوانات وحشی وجود دارد (۲۸). علاوه بر این تولید مواد ضد میکروبی جدید کاهش پیدا کرده است به همین دلیل در سال‌های اخیر برای درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری نیازمند مواد ضد میکروبی جدید هستیم. عفونت‌های بالینی ناشی از باکتری‌های مقاوم در سراسر جهان به نگرانی تبدیل شده است و تقریباً ۷۰۰۰۰۰ مرگ در سال توسط این نوع باکتری‌ها ایجاد می‌شود (۷۴). تخمین زده می‌شود که تا سال ۲۰۵۰، بیش از ۱۰ میلیون مرگ در سال وجود داشته باشد (۴۸).

تقاضا برای عوامل ضد میکروبی جدید در حال افزایش است که به علت افزایش باکتری‌های مقاوم به چند دارو است، بنابراین، محققان در تلاش برای جستجوی جایگزین‌های درمانی جدید در برابر باکتری‌های مقاوم به چنددارویی هستند (۸). از این رو، مشتقات گیاهی به‌عنوان منبع بالقوه جدید ظاهر شده است، این داروها به روش‌های مختلف برای غیر فعال کردن یا مسدود کردن رشد پاتوژن‌ها عمل می‌کنند (۴۱).

خانواده Cucurbitaceae شامل چندین گونه است که به‌طور

گسترده در سراسر جهان در مناطق گرمسیری و نیمه‌گرمسیری پراکنده شده‌اند. فعالیت‌های ضد میکروبی مرتبط با عصاره‌های خام و متابولیت‌های جدا شده از گونه‌های این خانواده است (۲۲). کارلا با نام علمی (*Momordica charntia*) از تیره کدوئیان، دارای گل‌های زرد روشن که میوه آن بعد از رسیدن زرد یا نارنجی رنگ می‌شود و سرشار از ویتامین C است (۷۵). کارلا یکی از سبزیجات معروف آسیای جنوبی است که در استان سیستان و بلوچستان کشت می‌شود. شاید به جرأت بتوان گفت اصلی‌ترین خواص گیاه کارلا درمان دیابت و مقابله با سلول‌های سرطانی است. کارلا به‌طور مکرر در باغ‌ها و مزارع قهوه، یا حتی روی حصارها و بقایای زمین‌های متروکه رشد می‌کند (۳۵)، کارلا از ترکیباتی مانند ترپنوئیدها، ساپونین‌ها و فلاونوئیدها تشکیل شده است (۲۷). این گونه به دلیل خواص ضد میکروبی (۲۲)، تغذیه‌ای و التهابی آن برجسته بوده (۱۳)، همچنین به دلیل بهبود زخم معده (۲۵)، روماتیسم (۵۱) و غیره در حال توسعه در کشورها می‌باشد. کارلا در طب عامیانه برای درمان دندان درد، اسهال، فوروونکل، سرطان، فشار خون بالا، چاقی، عفونت‌های باکتریایی و ویروسی، دیابت، ذات‌الریه استفاده می‌شود (۶۵). گسترش رو به رشد این قبیل مقاومت‌های دارویی باعث شده است تا محققین به دنبال داروهای مناسبی باشند که علاوه بر ممانعت از رشد باکتری‌ها، اثرات سمی و عوارض جانبی کمتری داشته باشد (۶۰).

گیاه خرزهره با نام علمی *Nerium oleander* گیاهی متعلق به خانواده Apocynaceae، درختچه‌ای همیشه سبز و به‌طور گسترده در سراسر جهان پراکنده است (۱۱). این گیاه دارای فعالیت‌های ضد باکتری (۲۱)، ضد قارچی (۳۳)، ضد دیابت (۱۸)، آنتی‌اکسیدان (۶۴)، ضد تومور (۵۷) و فعالیت‌های محافظتی کبدی (۲۴) می‌باشد. ترکیبات گیاهی مانند فلاونوئیدها، تری‌ترپن‌ها، آنتراکینون‌ها، کومارین‌ها، گلیکوزیدهای قلبی مانند اولاندرین و نرین در این گیاه گزارش شده است (۲۰). این گیاه حاوی نسبت بالایی از فلاونوئیدها و ساپونین‌ها می‌باشد و پتانسیل ضد درد و ضد التهابی خوبی از خود نشان داده است (۵۵). علاوه بر این، گیاهان مختلف خانواده Apocynaceae از نظر فعالیت ضد التهابی در مدل‌های حیوانی مختلف مورد ارزیابی قرار گرفتند.

تجزیه و تحلیل اسانس بی‌رنگ منجر به شناسایی ۲۱ ترکیب که شامل هفت هیدروکربن مونوترین (۳۲/۳ درصد)، پنج مونوترین اکسیژن (۵/۶ درصد)، یک فنل (۰/۲ درصد) و شش هیدروکربن سزکوئی‌ترین (۰/۳۵ درصد) بود (۲۳).

از این گیاه برای اهداف مختلف مانند ضد التهاب، ضد باکتری، ضد تب، ضد اسپاسم، ضد فشار خون و ضد چربی خون استفاده می‌شود (۴). زوفا مهارکننده رشد باکتری‌ها از جمله اشیشاکلی، لیستریا مونوسیتوزنز، و استافیلوکوکوس اورئوس بوده است (۴۷). همچنین مهارکننده رشد *Pyrenophora aavenae*, *Pyricularia oryzae* و سایر قارچ‌ها می‌باشد (۳۴). هدف از این مطالعه بررسی خاصیت ضد میکروبی چند گیاه دارویی بر اشیشاکلی جدا شده از مدفوع طیور است.

روش کار

برگ‌های گیاهان کارلا، خرزهره، زوفا و تاجریزی سیاه از مزرعه دشت‌های استان سیستان و بلوچستان، شهرستان زابل جمع‌آوری شد. سپس نمونه‌ها در شرایط سایه و دمای معمولی اتاق خشک شده و آسیاب شدند. جهت عصاره‌گیری به روش ماسراسیون سرد، ۲۰ گرم از برگ گیاه پودر شده به‌طور جداگانه در حلال اتانول خیسانده و به مدت ۲۴ ساعت روی شیکر نگهداری شد. بعد از یک روز، مواد از کاغذ صافی واتمن شماره ۲ عبور داده شد. سپس حلال‌ها توسط دستگاه روتاری خلاء از مواد فیلتر شده خارج شدند. عصاره غلیظ شده تا حاصل شدن عصاره خالص و زدوده شدن کامل حلال، به مدت ۴۸ ساعت در آون با دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. در نهایت عصاره‌های به‌دست آمده خشک شده و پس از توزین، تا زمان آزمایش در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد در یخچال نگهداری شد.

جداسازی و شناسایی اشیشاکلی: برای جداسازی باکتری اشیشاکلی، سوآب‌های مدفوعی مستقیم روی محیط مکانکی آگار کشت شدند و پس از ۱۸ تا ۲۴ ساعت گرم‌خانه‌گذاری در ۳۷ درجه سانتی‌گراد، آزمون‌های تأیید تشخیصی شامل کشت در محیط افتراقی EMB، آزمون حرکت، اندول، سیترات، MR و VP روی کلونی‌های مشکوک (کلونی تک‌صورتی) انجام شد. به‌منظور تهیه سوسپانسیون باکتریایی از کشت تازه و جوان

این گیاه در استان فارس به نام‌های گیش، شبرنگ، جار، پهی و پی‌خورده شهرت دارد. برگ خرزهره به برگ بید شبیه است ولی از برگ بید ضخیم‌تر و بزرگ‌تر می‌باشد. گل‌های سرخ و سفید دارد میوه گیاه باریک و قلمی است پوشش غلاف‌مانند آن حاوی تعداد زیادی دانه با موهای ابریشمی است. این گیاه در بسیاری از مناطق ایران کاشته می‌شود و در برخی جاها نیز به‌صورت خودرو یافت می‌شود (۲۹-۱۰). تمام قسمت‌های خرزهره شامل برگ، گل، ساقه، پوست، ریشه و شیره آن، سمی و حاوی گلیکوزیدهای قلبی می‌باشد به‌طوری که خوردن چند عدد از آنها می‌تواند منجر به مرگ فرد شود. پس از خشک شدن و جوشاندن، سمیت خرزهره حفظ می‌شود و جانوران تمایلی به خوردن آن نشان نمی‌دهند (۵۰-۱۲). تاجریزی سیاه نیز که به‌عنوان شبگرد سیاه شناخته می‌شود در طب سنتی هند کاربرد گسترده‌ای دارد. عصاره این گیاه دارای خواص ضد درد، ضد اسپاسم، ضد التهاب، ضد دیابت، نرم‌کنندگی عروق، ادرارآور و ملین است (۵۲-۶). زوفا گیاهی با نام علمی (*Hyssopus officinalis*) از خانواده Lamiaceae و به‌طور وسیع در ایران رشد می‌کند (۳۰-۱). زوفا گیاهی پایا، بسیار معطر و دارای ساقه‌های متعدد چوبی‌شده به ارتفاع ۲۰ تا ۶۰ سانتی‌متر است که به حالت خودرو در نواحی جنوبی اروپا، آسیای صغیر، ایران و روسیه مشاهده می‌شود. گیاه زوفا در زمین‌های آهکی بهتر رشد می‌کند و در کوهستان‌ها نیز تا ارتفاعات ۲۰۰۰ متری بالا می‌رود. این گیاه ریشه ضخیم و منشعب دارد و ساقه‌های پرپشت به آن می‌بخشد. برگ‌های متعدد آن مجموعاً ظاهری کوچک و متقابل آن، ظاهر نوک‌تیز، کامل و گل‌های زیبای آن رنگ‌های آبی تیره مایل به بنفش، سفید و گاهی قرمز دارند. مواد مؤثره این گیاه سبب کنترل فشار خون، هضم غذا و کاهش تورم معده می‌شود. مهم‌ترین ترکیبات تشکیل‌دهنده اسانس آن پینوکامفن، آلفا و بتاپینن، کامفن و الکل‌های سزکوئی‌ترین، تانن، مواد تلخ، دیوزمین، هیسوپین و ترکیبات موسیلاژی است. اسانس آن تلخ، تند، خشک و اندکی گرم‌کننده است (۱۶).

Garg و همکاران (۱۹۹۹) آنالیز فیتوشیمیایی اسانس گیاه زوفا را که از شمال دشت‌های هند جمع‌آوری شده بود انجام دادند. نتایج

درصد)، جنتامایسین (۲۰ درصد)، آزیترومایسین (۲۰ درصد)، و آموکسی کلاو (۱۰ درصد) مقاوم و به آنتی بیوتیک های جنتامایسین (۷۰ درصد)، آموکسی کلاو (۶۰ درصد)، آزیترومایسین (۶۰ درصد) و آمیکاسین (۳۰ درصد) حساس است (جدول ۱).

جدول ۱- الگوی مقاومت جدایه های اشرشیا کلی به

آنتی بیوتیک های مختلف

ازیترومایسین	جنتامایسین	آمیکاسین	آموکسی	سفتازیدی
ن	ن	ن	ی کلاو	م
۶۰	۷۰	۳۰	۶۰	۰
۲۰	۱۰	۷۰	۳۰	۲۰
۲۰	۲۰	۰	۱۰	۸۰
S				
I				
R				

جدول ۲- قطر هاله مهاري گیاهان دارویی در رقت ۵۰

میلی گرم / میلی لیتر بر روی اشرشیا کلی

سویه	زوف	کارلا	خرزهره	تاجریزی
باکتری				سیاه
۱	۲	۱۰	۱	۲
۲	۱	۴	۲	۲
۳	۱	۵	۲	۴
۴	۱	۸	۲	۴
۵	۱	۵	۱۱	۲
۶	۳	۷	۲	۴
۷	۱	۸	۱۱	۳
۸	۷	۱۰	۳	۵
۹	۴	۶	۲	۴
۱۰	۲	۳	۵	۲

جدول ۳- حداقل غلظت مهار کنندگی (MIC) و حداقل

غلظت کشندگی (MBC)

سویه	زوف	کارلا	خرزهره	تاجریزی
باکتری	MIC-MBC	MIC-MBC	MIC-MBC	سیاه
۱	۵۰-۱۰۰	۳/۱-۶/۲۵	۱۰۰-۲۰۰	۵۰-۱۰۰
۲	۱۰۰-۲۰۰	۱۲/۵-۲۵	۵۰-۱۰۰	۵۰-۱۰۰
۳	۱۰۰-۲۰۰	۱۲/۵-۲۵	۵۰-۱۰۰	۱۰۰-۲۰۰

باکتری، چند کلنی به محیط کشت مولر هیتون براث منتقل شد. جهت یکسان نمودن کدورت سوسپانسیون میکروبی تهیه شده مطابق با لوله شماره ۵/۰ استاندارد مک فارلند (کدورت معادل $10^8 \times 1/5$ باکتری در هر میلی لیتر)، جذب نوری در طول موج $630 \times$ نانومتر در محدوده ۰/۰۸ تا ۰/۱ تنظیم گردید. برای رسیدن به غلظت $10^7 \times 1/5$ باکتری در هر میلی لیتر، سوسپانسیون باکتریایی با کدورت ۵/۰ مک فارلند به نسبت ۰/۱ رقیق گردید. اثرات ضد میکروبی عصاره ها با غلظت ۲۵۰ میلی گرم بر میلی لیتر به روش انتشار در آگار مورد بررسی قرار گرفت. به کمک سواب استریل از کدورت معادل $10^7 \times 1/5$ باکتری در میلی لیتر، روی محیط کشت مولر هیتون آگار به صورت یکنواخت کشت داده شد. سپس در فاصله های مناسب، تعدادی چاهک به قطر شش میلی متر با عمق ۵ میلی متر ایجاد گردید. ۱۰۰ میکرو لیتر از عصاره ها درون چاهک مربوط به آن ریخته شد. آنتی بیوتیک سیپروفلوکسازین به عنوان شاهد مثبت استفاده گردید. بعد از ۲۴ ساعت انکوباسیون در ۳۷ درجه سانتی گراد، قطر هاله عدم رشد نمونه های باکتریایی بر حسب میلی متر اندازه گیری گردید. به منظور تأیید نتایج حاصل از آزمایش برای هر یک از عصاره ها و برای هر نمونه باکتریایی، سه بار تکرار گردید.

فعالیت آنتی بیوتیکی: ۱۰ جدایه خالص از گونه اشرشیا کلی

با روش کربی-بائر (Bauer) تعیین آنتی بیوگرام شده و حساسیت آنها نسبت به آنتی بیوتیک ها مورد ارزیابی قرار گرفت. تعیین حساسیت جدایه ها با روش آگار دیسک دیفیوژن استاندارد نسبت به آنتی بیوتیک های جنتامایسین (۱۰ میکرو گرم)، آزیترومایسین (۱۵ میکرو گرم)، آموکسی سیلین کلاوید اسید (۳۰ میکرو گرم)، آمیکاسین (۳۰ میکرو گرم)، و سفتازیدیم (۳۰ میکرو گرم) (پادتن طب ایران) انجام گرفت (۳۱). بعد از ۲۴ ساعت گرمخانه گذاری در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد، قطر هاله عدم رشد برای هر آنتی بیوتیک اندازه گیری گردید و نتایج برای هر آنتی بیوتیک مطابق با دستورالعمل مربوطه به عنوان حساس، حد واسط و مقاوم ثبت شد و نتایج آن با جدول استاندارد NCCLS مقایسه گردید (۷۳).

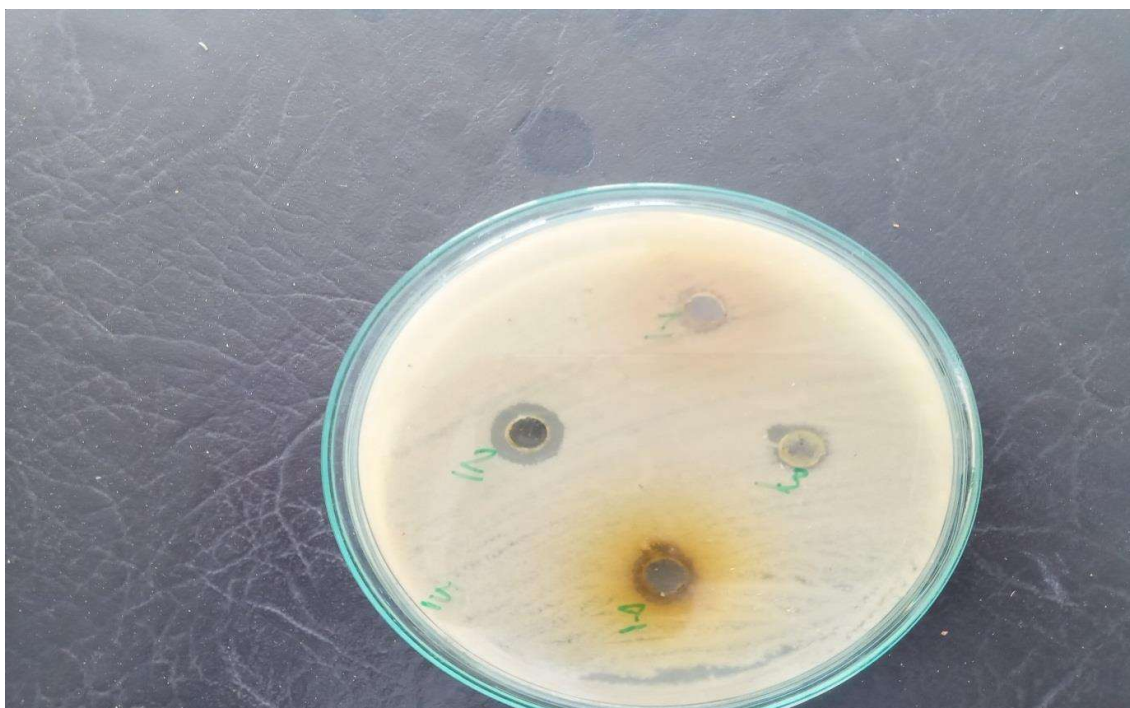
نتایج

جدایه های اشرشیا کلی به آنتی بیوتیک های سفتازیدیم (۸۰

اشریشیاکلی برابر با ۶/۲۵ میلی گرم بر میلی لیتر که یک سویه در این غلظت مهار شده است و بیشترین غلظت مهارکنندگی برابر با ۱۰۰ میلی گرم بر میلی لیتر که ۴ سویه در این غلظت مهار شده است (جدول ۳). بیشترین و کمترین غلظت مهارکنندگی برای گیاه کارلا برابر با ۵۰ و ۳/۱ میلی گرم بوده که ۱ و ۳ سویه در این غلظت مهار شده است در حالی که کمترین و بیشترین غلظت مهارکنندگی برای عصاره گیاه خرزهره ۶/۲۵ و ۱۰۰ میلی گرم بر میلی لیتر بوده که ۲ و ۱ سویه در این غلظت مهار شده است. همچنین کمترین و بیشترین غلظت مهارکنندگی عصاره تاجریزی سیاه برابر با ۲۵ و ۱۰۰ میلی گرم بر میلی لیتر بوده که ۱ و ۴ سویه در این غلظت مهار شده است (جدول ۳).

۴	۱۰۰-۲۰۰	-۱۲/۵ ۶/۲۵	۵۰-۱۰۰	۲۵-۵۰
۵	۱۰۰-۲۰۰	۲۵-۵۰	۶/۲۵-۱۲/۵	۲۵-۵۰
۶	۵۰-۱۰۰	۳/۱-۶/۲۵	۵۰-۱۰۰	۵۰-۱۰۰
۷	۱۰۰-۲۰۰	۳/۱-۶/۲۵	۶/۲۵-۱۲/۵	۲۵-۵۰
۸	-۱۲/۵ ۶/۲۵	-۱۲/۵ ۶/۲۵	۲۵-۵۰	۲۵-۵۰
۹	۲۵-۵۰	۲۵-۵۰	۵۰-۱۰۰	۵۰-۱۰۰
۱۰	۵۰-۱۰۰	۵۰-۱۰۰	۲۵-۵۰	۵۰-۱۰۰

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که بیشترین قطر هاله مهاري زوفا، کارلا، خرزهره و تاجریزی سیاه به ترتیب برابر با ۷، ۱۰، ۱۱ و ۵ میلی متر بوده است (جدول ۲). نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که کمترین غلظت مهارکنندگی عصاره زوفا در برابر



عکس ۱- قطر هاله مهاري در رقت ۵۰ میلی گرم عصاره گیاه بر روی اشریشیاکلی

بحث و نتیجه گیری

هرچند خصوصیات ضد باکتریایی ترکیبات مؤثره گیاهی شامل اسانس و عصاره در گذشته مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته است، ولی مکانیسم عمل آنها در کاهش و یا حذف بار میکروبی نیاز به مطالعات بیشتری دارد. با وجود این که تعداد زیادی از

ترکیبات شیمیایی گیاهان بسیار شبیه به هم هستند، اما یک مکانیسم ویژه برای اثر بر میکروارگانیسمها ندارند بلکه هر یک از ترکیبات هدف خاصی را در سلول عهده دار می باشند. عامل اصلی اثر ضد باکتریایی عصاره ها و اسانس های گیاهی ترکیبات شیمیایی تشکیل دهنده ی آنهاست.

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که جدایه‌های اشریشیا کلی به آنتی بیوتیک‌های سفنازیدیم (۸۰ درصد)، جنتامایسین (۲۰ درصد)، ازیتروماکسین (۲۰ درصد)، و آموکسی کلاو (۱۰ درصد) مقاوم بوده‌اند.

در مطالعه عزیزپور و همکاران که با هدف تعیین الگوی مقاومت دارویی در ۱۷۸ جدایه اشریشیا کلی جدا شده از ۴۰ گله جوجه گوشتی مبتلا به کلی باسیلوزیس در استان اردبیل انجام گردید، الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی تمامی جدایه‌ها نسبت به ده آنتی بیوتیک مهم و رایج در صنعت طیور ایران با استفاده از روش انتشار از دیسک (Disc diffusion) تعیین گردید. درصد مقاومت نسبت به تتراسایکلین، اریتروماکسین، تریمتوپریم-سولفادایازین (سولتریم)، انروفلوکساسین، نئوماکسین، دانوفلوکساسین، کلیستین، آمپی سیلین، فلورفنیکل و لینکوسپکین به ترتیب ۹۹/۴۳، ۹۷/۷۵، ۸۰/۳۴، ۷۷/۵۳، ۷۵/۸۴، ۶۹/۶۶، ۶۸/۵۴، ۶۰/۱۱، ۵۸/۹۹ و ۳۶/۵۲ مشاهده شد. ۵۱ الگوی مقاومت دارویی در بین ۱۷۸ جدایه اشریشیا کلی نسبت به ۱۰ آنتی بیوتیک پرمصرف در صنعت طیور شناسایی گردید که ۱۴۲ جدایه (۷۹/۷۸ درصد) به بیش از یک الگو تعلق داشتند، در حالی که ۳۶ جدایه دیگر (۲۰/۲۲ درصد) هر کدام فقط به یک الگو تعلق داشتند (۳).

سیفی و همکاران (۲۰۱۵) در مازندران، بیشترین درصد مقاومت را به ترتیب نسبت به تتراسایکلین (۷۱/۲۵ درصد)، اریتروماکسین (۶۵ درصد)، آمپی سیلین (۷/۵ درصد)، فلورفنیکل (۵/۷ درصد) و انروفلوکساسین (۵/۶۲ درصد) گزارش کردند (۷۱).

صابر فر و همکاران در تحقیقی روی ۱۳۲ جدایه E. Coli از فارم‌های تجاری نقاط مختلف کشور بیشترین مقاومت را مربوط به اریتروماکسین (۹۹ درصد) و سپس تتراسایکلین (۹۶ درصد)، نئوماکسین (۷۸ درصد)، دیفلوکساسین (۷۹ درصد) لینکوسپکین (۸۷ درصد)، انروفلوکساسین (۷۶ درصد)، آمپی سیلین (۴۹ درصد) و فلورفنیکل (۳۹ درصد) گزارش نمودند (۷۰).

در مطالعه مرشد که الگوهای مقاومت به‌ویژه مقاومت چندگانه ایزوله‌های سالمونلایی جدا شده از گله‌های گوشتی شهرستان آمل در برابر آنتی بیوتیک‌های رایج در صنعت طیور ایران را بررسی کرد، در مجموع ۱۷ الگوی مقاومت پیدا شد که از این ۱۷ الگو، ۱۶ الگو در ۴۱ جدایه سروتیپ انترتیدیس نیز یافت شد. پنج

جدایه نسبت به هر ۷ آنتی بیوتیک مقاوم بودند و هیچ جدایه‌ای که نسبت به همه آنتی بیوتیک‌ها حساس باشد یافت نشد. بیشترین میزان مقاومت مربوط به آنتی بیوتیک فلومکوئین (۸۳/۸۷ درصد) و کمترین میزان مقاومت از آن دانوفلوکساسین (۳۰/۶۴ درصد) بود. الگوی مقاومت نسبت به تتراسایکلین + فلومکوئین + لینکوسپکین + فلورفنیکل + انروفلوکساسین بیشترین الگوی یافت شده بود. الگوی مقاومت چندگانه در بین جدایه‌های سالمونلا ۹۶/۷۷ درصد بود و ۱۰۰ درصد سالمونلاها حداقل در برابر یک آنتی بیوتیک یا بیشتر از یک آنتی بیوتیک مقاوم بودند (۴۴).

در مطالعه سبزی و همکاران خواص ضد باکتریایی عصاره هیدروالکلی خرزهره بومی ایلام بر روی باکتری‌های بیماری‌زا مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که بیشترین تأثیر عصاره هیدروالکلی گیاه خرزهره در غلظت ۷۶ میلی گرم بر میلی لیتر بود. بیشترین قطر هاله عدم رشد در غلظت ۷۶ میلی گرم مربوط به باکتری انتروکوکوس فیکالین و کمترین قطر در همین غلظت مربوط به سودوموناس آئروژینوزا بود. نتایج نشان داد که کمترین میزان MIC مربوط به باکتری استافیلوکوکوس اورئوس در غلظت ۵ میلی گرم بر میلی لیتر بوده و بیشترین میزان MIC مربوط به باکتری اشریشیا کلی و سودوموناس آئروژینوزا در غلظت ۷۶ میلی گرم می‌باشد (۶۷).

در مطالعه هامون‌نورد که با هدف تعیین اثر ضد میکروبی گیاه خرزهره (Nerium oleander) بر باکتری‌های استافیلوکوکوس اورئوس و اپیدرمیس انجام شد، در تست آنتی بیوگرام استافیلوکوکوس اورئوس به اریتروماکسین حساس و به پنی سیلین و اکسی تتراسایکلین مقاوم بود. استافیلوکوکوس اپیدرمیس به اریتروماکسین نسبتاً مقاوم و به اکسی تتراسایکلین و اریتروماکسین مقاوم بود. استافیلوکوکوس اورئوس به مقادیر ۴۰ و ۸۰ میکرولیتر از غلظت ۲۵ میلی گرم بر میلی لیتر، کلیه مقادیر از غلظت ۵۰ میلی گرم بر میلی لیتر عصاره برگ و کلیه مقادیر از غلظت ۵۰ میلی گرم بر میلی لیتر عصاره گل حساس بود ولی استافیلوکوکوس اپیدرمیس به هیچ کدام از غلظت‌های عصاره حساسیت نشان نداد. در تمامی غلظت‌ها با افزایش میزان عصاره از ۲۰ تا ۸۰ میکرولیتر، میانگین قطر هاله افزایش نشان داد. عصاره برگ از عصاره گل

گیاه اثر مهارتی بیشتری داشت (۳۱).

همچنین بررسی خواص ضد باکتریایی ۳ عصاره پترولیومی اتانولی و آبی خرزهره بر ۴ باکتری *S.aureus*، *B.subtilis*، *M.lutens* و *P.aeruginosa* نشان داد که بیشترین قطر هاله عدم رشد در غلظت ۱۰۰ میلی گرم بر میلی لیتر دیده شد. نتایج نشان داد که تأثیر عصاره اتانولی بر ۲ باکتری *S.aureus* و *M.lutens* به ترتیب با قطر هاله عدم رشد ۱۸ و ۱۴ میلی متر بیشتر از سایر باکتری‌ها بود. همچنین ۲ باکتری سودوموناس آئروژینوزا و باسیلوس سابیتی‌لیس به عصاره آبی بیشتر از دو عصاره دیگر حساس بودند. قطر هاله عدم رشد برای ۲ باکتری اخیر در غلظت ۱۰۰ میلی گرم به ترتیب ۱۵ و ۱۷ میلی متر بود (۷۲).

در مطالعه Mouhcine که فعالیت ضد میکروبی عصاره آبی و اتانولی خرزهره بررسی گردید نتایج نشان داد که قطر هاله مهارتی عصاره آبی در برابر دو باکتری انتروکوکوس فیکالیس (10.0 ± 1.2) و لیستریا مونوسیتونز (4.0 ± 1.0) بوده در حالی که قطر هاله مهارتی عصاره اتانولی خرزهره در برابر انتروکوکوس فیکالیس (5.3 ± 0.6) بوده است (۴۳).

در مطالعه MALIK و همکاران که فعالیت ضد میکروبی خرزهره را بررسی کردند نتایج نشان داد که بیشترین قطر هاله مهارتی در رقت ۹۰۰ میلی گرم بر میلی لیتر از عصاره خرزهره برابر با ۲۴ میلی متر در برابر اشیریشیاکلی بوده است در حالی که در رقت ۵۰۰ میلی گرم بر میلی لیتر از عصاره خرزهره قطر هاله مهارتی برابر با ۱۵ میلی متر بوده است (۴۵).

در مطالعه Rajendra و همکاران که فعالیت ضد میکروبی خرزهره بررسی گردید نتایج نشان داد که عصاره بنزن قطر بازدارندگی بالایی (۱۴ میلی متر) به نسبت عصاره اتانولی خرزهره (۱۱ میلی متر) در برابر باسیلوس سابیتی‌لیس داشت (۵۹).

در مطالعه دیگری عصاره اتانولی فعالیت ضد میکروبی بیشتری نسبت به عصاره آبی خرزهره از خود نشان داد. حداقل غلظت مهارکنندگی عصاره آبی در برابر میکروارگانیزم‌ها برابر با ۱۰۰-۲۵ بوده است در حالی که عصاره اتانولی بین ۵۰-۲۵ بوده است (۲).

عصاره‌ی کارلا دارای طیف وسیعی از فعالیت‌های ضد میکروبی

است که این فعالیت‌ها با جلوگیری از ایجاد عفونت به وسیله انواع ویروس‌ها، باکتری‌ها، موجودات انگلی و قارچ‌ها نشان داده شده است. اگرچه مکانیسم برای تمام ارگانیزم‌های مذکور مشخص نشده است، در مورد عفونت ویروس به نظر می‌رسد که برخی از ترکیبات خربزه تلخ از نفوذ ویروس به داخل سلول جلوگیری می‌کند (۱۴).

در مطالعه سعیدیان و همکاران اثر ضد میکروبی عصاره‌های آبی و الکلی گیاه کارلا روی اشیریشیاکلی و استافیلوکوکوس اورئوس با استخراج عصاره گیاه به روش انتشار در چاهک انجام شده و قطر هاله عدم رشد اندازه‌گیری و حداقل غلظت بازدارندگی و حداقل غلظت کشندگی تعیین گردید. نتایج نشان داد که حداقل غلظت بازدارندگی و حداقل غلظت کشندگی اشیریشیاکلی بیشترین حساسیت را به عصاره الکلی برگ با میانگین $62/5$ میلی گرم بر میلی لیتر و 125 میلی گرم بر میلی لیتر استافیلوکوکوس اورئوس بیشترین حساسیت را به عصاره الکلی میوه با میانگین 64 میلی گرم بر میلی لیتر و 64 میلی گرم بر میلی لیتر نشان دادند. قطر هاله عدم رشد عصاره الکلی برگ برای اشیریشیاکلی 19 میلی متر و قطر هاله عدم رشد عصاره الکلی میوه برای استافیلوکوکوس اورئوس $26/2$ میلی متر می‌باشد که تأییدکننده نتایج حداقل غلظت بازدارندگی و حداقل غلظت کشندگی است. حداقل غلظت مهارکنندگی اشیریشیاکلی مربوط به عصاره الکلی برگ و حداقل غلظت کشندگی نیز مربوط به عصاره الکلی میوه بود (۶۱).

در مطالعه سراوانی و همکاران که فعالیت ضد میکروبی عصاره کارلا را روی اسپیتوباکتر بومانی بررسی کردند نتایج نشان داد که کمترین غلظت مهارکنندگی کارلا در برابر اسپیتوباکتر بومانی، برابر با $3/1$ ppm بوده است که ۲ سویه در این غلظت، مهار شده‌اند، در حالی که بیشترین غلظت مهارکنندگی برابر با $12/5$ ppm بوده است که ۷ سویه در این غلظت مهار شده است (۶۳).

در مطالعه Masithoh و همکاران که فعالیت ضد میکروبی عصاره برگ کارلا را در برابر آئروموناس هیدروفیلا بررسی کردند نتایج نشان داد که قطر هاله مهارتی برابر با $12/3$ میلی متر بود (۳۸). در مطالعه Martins Costa و همکاران نتایج نشان داد که حداقل

در مطالعه‌ای که Abbas و همکاران بر فعالیت ضد میکروبی و ضد قارچی عصاره متانولی تاجریزی سیاه انجام دادند، نتایج نشان داد که غلظت ۱۰، ۵ و ۱۵ میلی گرم بر میلی لیتر مهارکننده باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت است (۵).

در مطالعه Modilal و همکاران قطر هاله مهارتی ۱۷، ۱۵، ۱۳ و ۱۲ میلی متر در غلظت ۱۰۰ میلی گرم بر میلی لیتر تاجریزی سیاه در برابر اشرفیا کلی، کلبسیلا پنومونیه، استافیلوکوکوس اورئوس، سودوموناس آئروژینوزا ایجاد شده است (۳۷).

در مطالعه Parameswari و همکاران که فعالیت ضد میکروبی عصاره اتانولی و متانولی تاجریزی سیاه را بررسی کردند. نتایج نشان داد که عصاره اتانولی مهارکننده رشد باکتری باسیلوس سابتیلیس، اشرفیا کلی، کلبسیلا پنومونیه و سودوموناس آئروژینوزا بوده است (۴۹).

در مطالعه محبوبی و همکاران که آنالیز فیتوشیمیایی اسانس زوفا را انجام دادند نتایج نشان داد که ترکیبات اصلی شامل isopinocamphe (۳۹/۳ درصد) و isopinocamphe (۲۲/۱ درصد) بوده است و قطر هاله مهارتی در برابر باکتری‌های گرم مثبت ۱۶-۷ میلی متر و حداقل غلظت کشندگی ۱-۵/۰ میکروگرم بر میلی لیتر بوده است (۳۶).

در مطالعه Moulodi و همکاران که فعالیت ضد میکروبی و آنالیز فیتوشیمیایی گیاه زوفا را بررسی کردند نتایج نشان داد که ترکیبات اصلی شامل camphor (23.61%) و β -pinene (21.91%) می باشد در حالی که حداقل غلظت مهارکنندگی و حداقل غلظت کشندگی در برابر باکتری‌های اشرفیا کلی و لیستریا مونوسیژنوز به ترتیب ۱۵۶/۲۵، ۳۱۲/۵ و ۳۱۲/۵ و ۶۲۵ میکروگرم بر میلی لیتر بوده است (۴۰).

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که گیاه دارویی کارلا مهارکننده رشد باکتری اشرفیا کلی مقاوم به آنتی بیوتیک است و می توان در درمان عفونت های ناشی از این باکتری استفاده نمود.

غلظت مهارکنندگی عصاره اتیل استات کارلا در برابر سویه های استاندارد استافیلوکوکوس اورئوس، اشرفیا کلی و باسیلوس سرئوس برابر با ۶۴، ۵۱۲ و ۳۲ میکروگرم بر میلی لیتر بود در حالی که در برابر سویه های بالینی استافیلوکوکوس اورئوس و اشرفیا کلی برابر با ۱۲۸ و ۳۲ میکروگرم بر میلی لیتر بود (۳۹). در مطالعه دیگری عصاره اتانولی کارلا در برابر P.mirabilis، P.aeruginosa، E.coli، S.aureus، P.rettgeri بررسی گردید و نتایج نشان داد که حداقل غلظت مهارکنندگی برابر با ۰/۰۰۳، ۰/۰۰۷، ۰/۰۳۱، ۰/۰۳۱، ۰/۰۶۲ و ۰/۰۶۲ میلی گرم بر میلی لیتر بود (۱۷).

در مطالعه Muribeca و همکاران، نتایج نشان داد که حداقل غلظت مهارکنندگی عصاره کارلا در برابر پروتئوس میرابیلیس ۳۱۲/۵ میکروگرم بر میلی لیتر، حداقل غلظت مهارکنندگی در برابر کلبسیلا پنومونیه ۶۲۵ میکروگرم بر میلی لیتر بود (۴۶).

در مطالعه اثر عصاره متانولی برگ گیاه تاجریزی سیاه که توسط زبیر محمد و همکاران در سال ۲۰۱۱ بر روی اشرفیا کلی، استافیلوکوکوس اورئوس، باسیلوس سابتیلیس و پاستورلا مولتوسیدا انجام شد، نشان دادند که این عصاره اثر نسبتاً متوسطی روی این میکروب ها دارد (۷۶).

در مطالعه جوادیان و همکاران که فعالیت ضد میکروبی گل صابونی و تاجریزی سیاه را بر روی اسیتوباکتر بومانی بررسی کردند نتایج نشان داد که حداقل غلظت بازدارندگی عصاره تاجریزی سیاه ۱۲/۵ بود که دو سویه در این غلظت و هفت سویه در ۲۵ مهار شدند (۲۶).

در مطالعه ریگی و سنچولی که فعالیت ضد میکروبی تاجریزی سیاه را بررسی کردند، نتایج نشان داد که حداقل غلظت مهارکنندگی عصاره متانولی برگ تاجریزی سیاه در برابر باکتری آئروموناس هیدروفیلا-یرسنیا روکری و استرپتوکوکوس اینیا برابر با ۱۲/۵، ۲/۵ و ۲۵ پی پی ام بوده است (۵۶).

References

- 1- Azizi H, Keshavarzi M. Ethnobotanical study of medicinal plants of Sardasht , western Azerbaijan, Iran. *Journal of Herbal Drugs*. 2015; 6(2): 113-9. [In persian]
- 2- Aboud A S. Antimicrobial Activities of Aqueous and Ethanolic Extracts from Nerium oleander Used in the treatment

- of burns infections isolates. *Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences*. 2015; 2(4): 248-258.
- 3- Azizpour A, Saeedi Nemin B. Review of antibiotic resistance patterns in *Escherichia coli* isolated from broiler chickens with colibacillosis compared to ten common antibiotics in Iran's poultry industry. *Comparative pathobiology, scientific-research*. 2016; 14(4): 2352-2345.
- 4- Ardestani A, Yazdanparast R. Inhibitory effects of ethyl acetate extract of *Teucrium polium* on in vitro protein glycoxidation. *Food and chemical toxicology*: 2007; 45(12): 2402-11. [In persian]
- 5- Abbas K, Niaz U, Hussain T, Saeed M A, Javaid Z, Idrees A, et al. Antimicrobial activity of fruits of *Solanum nigrum* and *Solanum xanthocarpum*. *Acta Pol Pharm*. 2014; 71(3): 415-21.
- 6- Al-Daihan S. Measurement of selected enzymatic activities in *Solanum nigrum* treated *Biomphalaria arabica* snails. *J App Sci*. 2008; 8: 881-5.
- 7- Akuzawa N, Kurabayashi M. Native Valve Endocarditis Due to *Escherichia Coli* Infection: A Case Report and Review of the Literature. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2018, 18: 195.
- 8- Ali Mirza S, Afzaal M, Begum S, Arooj T, Almas M, Ahmed S, et al. Chapter 11-Uptake Mechanism of Antibiotics in Plants. In *Antibiotics and Antimicrobial Resistance Genes in the Environment*; Hashmi, M.Z., Ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2020; 1: 183–188.
- 9- Bauer A, Kirby W, Sherris J C, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *American journal of clinical pathology* 1966; 45(4): 493-496.
- 10- Begum S, Razika S, Siddiqui S B. Triterpenoides from the leaves of *Nerium oleander*. *Phytochemistry*. 1998; 44(2): 329-332.
- 11- Bandara V, Weinstein S A, White J, Eddleston M. A review of the natural history, toxinology, diagnosis and clinical management of *Nerium oleander* (common oleander) and *Thevetia peruviana* (yellow oleander) poisoning. *Toxicon*. 2010; 56(3): 273.
- 12- Baytar IA. *An Encyclopaedia of Medicine and Nutrition*, Lebanon: Dar Al-Kutub.
- 13- Bortolotti M, Mercatelli D, Polito L. *Momordica Charantia*, a Nutraceutical Approach for Inflammatory Related Diseases. *Front. Pharmacol*. 2019, 10: 486. [CrossRef]
- 14- Cunnick J, Takemoto D. Bitter melon (*Momordica charantia*) *Naturopath Med*. 4: 16-21. 1993.
- 15- Carvalho V M, Gyles C L, Ziebell K, et al. "Characterization of monkey enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) and human typical and atypical EPEC serotype isolates from neotropical nonhuman primates". *Journal of Clinical Microbiology*. 2003; 41(3): 1225–1234.
- 16- Dehghanzadeh N, Ketabchi S and Alizadeh A. Essential Oil composition and antibacterial activity of *Hyssop Officinalis* L. grown in Iran. *Asian J. Exp. Biol. Sci*. 2012; 3(4): 767 -71.
- 17- De Lucena Filho J H S, de Freitas Lima R, de Medeiros A C D, Pereira J V, Granville-Garcia A F, de Brito Costa E M M. Antimicrobial Potential of *Momordica charantia* L. against Multiresistant Standard Species and Clinical Isolates. *J Contemp Dent Pract*. 2015; 16(11): 854-858.
- 18- Dey P, Saha M R, Chowdhuri S R, Sen A, Sarkar M P, Haldar B, et al. Assessment of anti-diabetic activity of an ethnopharmacological plant *Nerium oleander* through alloxan induced diabetes in mice. *J Ethnopharmacol*. 2015; 161: 128-137.
- 19- Djordjevic Z, Folic M, Jankovic S. Community-Acquired Urinary Tract Infections: Causative Agents and Their Resistance to Antimicrobial Drugs. *Vojnosanit. Pregl*. 2016, 73, 1109–1115.
- 20- Derwich E, Benziane Z, Boukir A. Antibacterial activity and chemical composition of the essential oil from flowers of *Nerium oleander*. *Electron J Environ Agricult Food Chemist*. 2010; 9(6): 1074-1084.
- 21- El Sawi N M, Geweely N S, Qusti S, Mohamed M, Kamel A. Cytotoxicity and antimicrobial activity of *Nerium oleander* extracts. *J Appl Anim Res*. 2010; 37(1): 25–31.
- 22- Guarniz W A S, Canuto K M, Ribeiro P R V, Dodou H V, Magalhaes K N, Sá K, et al. *Momordica Charantia* L. Variety from Northeastern Brazil: Analysis of Antimicrobial Activity and Phytochemical Components. *Pharmacogn. J*. 2019, 11: 1312–1324. [CrossRef]
- 23- Garg S N, Naqvi A A, Singh A, Ram G, Kumar S. Composition of essential oil from an annual crop of *Hyssopus officinalis* grown in Indian plains. *Flavour Fragr. J.*, 1999. 14: 170-172.
- 24- Govind P. Protective effect of *Nerium indicum* on ccl4 induced hepatotoxicity in rat. *Int J Biomed Res*. 2010; 1(4): 147–52.
- 25- Gürdal B, Kültür S. An Ethnobotanical Study of Medicinal Plants in Marmaris (Muğla, Turkey). *J. Ethnopharmacol*.

2013; 146: 113–126.

26- Javadian E, Forghani F, Javadian F. Investigation of Antimicrobial Activity of *Solanum nigrum* and *Saponaria officinalis* Extracts Against *Acinetobacter baumannii*. *Gene Cell Tissue*. 2019; 6(4): e93096.

27- Jia S, Shen M, Zhang F, Xie J. Recent Advances in Momordica Charantia: Functional Components and Biological Activities. *Int. J. Mol. Sci*. 2017; 18: 2555.

28- Jobbins S E, Alexander K A. From whence they came— antibiotic-resistant Escherichia coli in African wildlife. *Journal of Wildlife Diseases*. 2015; 51(4): 811-820.

29- Kirtikar K R, Bassu B D. Indian medicinal plants, India: International book distributors Dehradun. 1999.

30- Khoshnood-Mansoorkhani M J, Moein M R, Oveisi N. Anticonvulsant activity of Teucrium polium against seizure induced by PTZ and MES in mice. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*. 2010; 9(4): 395-401.

31- Hamoonnavard S, Bahrami A M, Razmjo M, Asadi-Samani M, Hatami-Lak M. Evaluation of Nerium oleander aqueous extract effect on Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermis. *J Shahrekord Univ Med Sci*. 2013; 15(1): 46-56.

32- Hogberg L D, Heddini A, Cars O. The global need for effective antibiotics: challenges and recent advances. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2010; 31(11): 509–515.

33- Hadizadeh I, Peivastegan B, Kolahi M. Antifungal activity of nettle (Urtica dioica L.), colocynth (Citrullus colocynthis L. Schrad), oleander (Nerium oleander L.) and konar (Ziziphus spina-christi L.) extracts on plants pathogenic fungi. *Pak J Biol Sci*. 2009; 12(1): 58–63.

34- Letessier M P, Svoboda K P, Walters D R. Antifungal activity of the essential oil of hyssop (Hyssopus officinalis). *J. of Phytopathol*. 2001; 149: 673-8.

35- Lorenzi H. Plantas Daninhas Do Brasil: Terrestres, Aquáticas, Parasitas e Tóxicas. 3ª edição. *Inst. Plant. Bras*. 2000; 309: 640.

36- Mahboubi M, Haghi G, Kazempour N. Antimicrobial Activity and Chemical Composition of *Hyssopus officinalis* L. Essential oil. *Journal of Biologically Active Products from Nature*. 2011; 1(2).

37- Modilal M R D, Anandan R, Sindhu R, Logeshwari M N. Screening of Solanum nigrum for its phytochemical and antimicrobial activity against respiratory tract pathogens. *Int J Pure Appl Zool*. 2015; 3: 210-5.

38- Masithoh D A, Kusdarwati R, Handijatno D. Antibacterial activity of bitter gourd (Momordica charantia L.) leaf extract against Aeromonas hydrophila. *Earth and Environmental Science*. 2019; 236.

39- Costa J G, Nascimento E, Campos A, Rodrigues F. Antibacterial activity of Momordica charantia (Cucurbitaceae) extracts and fractions. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*. 2010.

40- Moulodi F, Khezerlou A, Zolfaghari H, Mohammadzadeh A, Alimoradi F. Chemical Composition and Antioxidant and Antimicrobial Properties of the Essential Oil of *Hyssopus officinalis* L. *J Kermanshah Univ Med Sci*. 2019; 22(4): e85256.

41- Michelin D C, Moreschi P E, Lima A C, Nascimento G G F, Paganelli M O, Chaud M V. Avaliação da atividade antimicrobiana de extratos vegetais. *Rev. Bras. Farmacogn*. 2005; 15: 316–320.

42- Manges A R, Johnson J R. Reservoirs of extraintestinal pathogenic Escherichia coli. *Microbiology Spectrum*. 2005; 3(5).

43- Mouhcine M, Amin L, Saaid A, Khalil H, Laila B, Mohammed E M. Cytotoxic, antioxidant and antimicrobial activities of Nerium oleander collected in Morocco. *Asian Pac J Trop Med*. 2019; 12(1): 32-37.

44- Murshid M. Evaluation of resistance patterns in Salmonella isolates isolated from broiler flocks in Amol city, Iran. *Veterinary research and biological products*. 26(4): 1392.

45- Malik R, Bokhari T Z, Siddiqui M F, Younis U, Hussain I M, Khan I A. Antimicrobial activity of nerium oleander and nicotiana tabacum L. A comparative study. *Pak. J. Bot*. 2015; 47(4): 1587-1592.

46- Muribeca A d J B, Gomes P W P, Paes S S, da Costa A P A, Gomes P W P, Viana J d S, et al. Antibacterial Activity from Momordica charantia L. Leaves and Flavones Enriched Phase. *Pharmaceutics*. 2022; 14: 1796.

47- Nedorostova L, Kloucek P, Kokosha L, Stolkova M, Pulkrabek J. Antimicrobial properties of selected essential oils in vapor phase against foodborne bacteria. *Food Control*. 2009; 20: 157-160.

48- O'Neill J. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations; The Government of the United Kingdom: London, UK. 2016.

49- Parameswari K, Aluru S, Kishori B. In vitro antibacterial activity in the extracts of Solanum nigrum. *Indian Streams Res J*. 2012; 2(7): 2230-7850.

50- Pearn J. Oleander poisoning. In-Toxic plants & Animals, A guide For Australia, Brisbane, Queensland. *J Museum*.

1987: 37-41.

51- Polito L, Bortolotti M, Maiello S, Battelli M, Bolognesi A. Plants Producing Ribosome-Inactivating Proteins in Traditional Medicine. *Molecules*. 2016; 21: 1560.

52- Perez R M, Perez J A, Garcia L M, Sossa H. Neuropharmacological activity of Solanum nigrum fruit. *J Ethnopharmacol*. 1998; 62(1): 43-8.

53- Park J, Kim S, Lim H, Liu A, Hu S, Lee J, *et al*. Therapeutic Effects of Human Mesenchymal Stem Cell Microvesicles in an Ex Vivo Perfused Human Lung Injured with Severe E. Coli Pneumonia. *Thorax*. 2019; 74: 43-50.

54- Poolman J T, Anderson A S. Escherichia Coli and Staphylococcus Aureus: Leading Bacterial Pathogens of Healthcare Associated Infections and Bacteremia in Older-Age Populations. *Expert Rev. Vaccines*. 2018; 17: 607-618.

55- Ibrahim A M, Ghareeb M A. Preliminary phytochemical screening, total phenolic content, in vitro antioxidant and molluscicidal activities of the methanolic extract of five medicinal plants on Biomphalaria alexandrina snails. *J Herbs Spices Med Plants*. 2020; 26(1): 40-8.

56- Rigi M, Sancholi N. Antibacterial effect of leaves, fruits and stems of Solanum nigrum on bacterial pathogens in laboratory conditions. *Aquatic Ecol J*. 2016; 4(6): 141-7.

57- Rashan L J, Franke K, Khine M M, Kelter G, Fiebig H H, Neumann J, *et al*. Characterization of the anticancer properties of monoglycosidic cardenolides isolated from Nerium oleander and Streptocaulon tomentosum. *J Ethnopharmacol*. 2011; 134(3): 781-8.

58- Rodrigues W, Miguel C, Nogueira A, Vieira C U, Paulino T, Soares S, *et al*. Antibiotic Resistance of Bacteria Involved in Urinary Infections in Brazil: A Cross-Sectional and Retrospective Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2016; 13: 918.

59- Rajendra D, Asma P, Jayprakash S, Meena G, Pournima S. Phytochemical Screening and Antibacterial Activity of Nerium Indicum Leaves. *International Journal of Pharmacy Teaching & Practices*. 2013; 4(3): 743-746.

60- Rojhan M S. Drug and Meducinal plants. Alavi publication. 2000; 32-47. [In Persian]

61- Saeidian S, Eslami M, Dashipoor A. Antibacterial Effect of Alcoholic and Aqueous Extract of Carla on Escherichia coli and Staphylococcus aureus. *Pajouhan Sci J* 2019; 17 (4) :15-24

62- Saeed S, Tariq P. Antibacterial activities of Mentha piperita, Pisum sativiirn and Momordica charaniia. *Pak J. Bot*. 2005; 37: 997-1001.

63- Saravani K, Khajeh H, Soltani B, Abkho J, Javadian F. Investigating the antimicrobial activity of the ethanolic extract of the carla plant (Momordica Charantia) on Acinetobacter baumannii bacteria isolated from clinical samples. *Journal of Zabol Medical School*. 2017; 1(1): 21-26.

64- Singhal K G, Gupta G D. Hepatoprotective and antioxidant activity of methanolic extract of flowers of Nerium oleander against CCl4-induced liver injury in rats. *Asian Pac J Trop Med*. 2012; 5(9): 677-85.

65- Shibib B A, Khan L A, Rahman R. Hypoglycemic activity of Coccinia indica and Momordica charantia in diabetic rats: depression of the hepatic gluconeogenic enzymes glucose - 6 -phosphatase and fructose -1, 6 biphosphatase and elevation of both liver and red -cell shunt enzyme glucose - 6 -phosphate dehydrogenase. *Biochemistry Journal*. 1993; 15: 267 -270.

66- Shafiee P, Shoja A S, Charkhabi A H. Biodegradation of polycyclic aromatic hydrocarbons by aerobic mixed bacterial culture isolated from hydrocarbon polluted soils. *Iranian Journal Of Chemistry And Chemical Engineering (IJCCE)*. 2006; 25(3): 73-78. [In Persian]

67- Sabzali S, Bakhtiyari S, Rostamzad A, Haghani K. A study of the anti-bacterial activities of Nerium oleander's hydroalcoholic extract. *Yafte*. 2013; 15(2): 53-59. [In Persian]

68- Song D W, Park B K, Suh S W, Lee S E, Kim J W, Park J M, *et al*. Bacterial Culture and Antibiotic Susceptibility in Patients with Acute Appendicitis. *Int. J. Colorectal Dis*. 2018; 33: 441-447.

69- Sarowska J, Koloch B F, Kmiecik A J, Madrzak M F, Ksiazczyk M, Ploskonska G B, *et al*. Virulence Factors, Prevalence and Potential Transmission of Extraintestinal Pathogenic Escherichia Coli Isolated from Different Sources: *Recent Reports. Gut Pathog*. 2019; 11: 10.

70- Saberfar E, Pourakbari B, Chabokdavan K, TajDolatshahi F. Antimicrobial susceptibility of escherichiacoli isolated from iranian broiler chicken flocks, 2005-2006. *Poul. Scie.Ass*. 2008; 17: 302-4.

71- Seifi S, Khoshbakhat R, Atabak A R. Antibiotic susceptibility, serotyping and pathogenicity evaluation of avian escherichia coli isolated from broilers in northern iran. *Bulgarian J. Vet. Med*. 2015; 18(2): 173-179.

72- Tannu A, Garima R, Gupta A K, Suresh K, Kuldeep S. Anti-microbial activity of Nerium oleander stem extract.

International Journal of Pharma Professional's Research Article. 2011; 2(1): 210-211.

73- Wikler M A. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: approved standard. *CLSI* (NCCLS). 2006.

74- Yadollahi P, Asgharipour M R, Bagheri A, Jabbari B, Sheikhpour S. Effects of sodium nitroprusside and arsenic on quantitative traits of bitter squash (*Momordica charantia* L.) medicinal plant. *IJCS*. 2013; 5(3): 215-225. [In Persian]

75- Zubair M, Rizwan K, Rasool N, Afshan N, Shahid M, Ahmed V U. Antimicrobial potential of various extract and fractions of leaves of *Solanum nigrum*. *International J. Phytomedicine*. 2011; 3(1): 63.

76- Zhao W D, Liu D X, Wei J Y, Miao Z W, Zhang K, Su Z K, *et al*. Caspr1 Is a Host Receptor for Meningitis-Causing *Escherichia Coli*. *Nat. Commun*. 2018; 9: 2296.