Plasmid-mediated quinolones resistance in clinically important bacteria

M. Omidvar Panah[1], M. Najafi[1], A. Peymani[1]

[1] Medical Microbiology Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

Corresponding Address: Amir Peymani, Medical Microbiology Research Center, Velayat Hospital, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
Tel: +98-28-33324971, Email: a.peymani@gmail.com
Received: 7 Apr 2018; Accepted: 22 May 2018

Abstract

Quinolones are synthetic and commonly used antibiotics for treatment of multiple clinical infections in the world. Quinolones are clinically important antibiotics, as an ideal component, because of high potency, broad-spectrum activity, good bioavailability and a potentially low incidence of side-effects. These antibiotics are not originated from biological source. In addition to chromosomal mutations in the target genes which confer resistance to these antibiotics, in recent years, plasmids-mediated quinolone resistance (PMQR) have made difficult to treat infections caused by resistant organisms. PMQR plays a very important role in resistance to these antibiotics due to the rapid spread between the bacteria. So far, three types of PMQR have been identified, including the aac(6')-Ib-cr, the qepA efflux pump and the qnr proteins. In this research, the role of qnr proteins in the development of drug resistance to the quinolone compounds has been studied.

Keywords: Quinolone, Drug resistance, Qnr protein
Citation: Omidvar Panah M, Najafi M, Peymani A. Plasmid-mediated quinolones resistance in clinically important bacteria. J Qazvin Univ Med Sci 2018; 22(2): 90-99.

مقاومت به کینولون‌ها به واسطه پلاسمید در باکتری‌های با اهمیت بالینی

مریم امیدوار پناه[۱]، مریم نجفی[۱]، دکتر امیر پیمانی[۱]

[۱] مرکز تحقیقات میکروب‌شناسی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

آدرس نویسنده مسؤول: قزوین، بیمارستان ولایت، مرکز تحقیقات میکروب‌شناسی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، تلفن ۰۲۸-۳۳۳۲۴۹۷۱
تاریخ دریافت: ۹۷/۱/۱۸؛ تاریخ پذیرش: ۹۷/۳/۱

چکیده

داروهای کینولون مواد ضدمیکروبی صناعی و از آنتی بیوتیک‌های رایج مصرفی در دنیا هستند که در درمان عفونت‌های متعدد بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرند. از دلایل اهمیت بالینی کینولون‌ها به عنوان آنتی بیوتیک‌های ایده‌آل می‌توان؛ اثربخشی بالا، وسیع‌الطیف بودن، فراهمی زیستی بالا و عوارض دارویی کم را نام برد. این عوامل ضدمیکروبی فاقد منشأ بیولوژیکی می‌باشند. علاوه بر جهش‌های کروموزومی در ژن‌های هدف که مقاومت نسبت به این داروها را به همراه دارد، در سال‌های اخیر مقاومت به واسطه حضور ژن‌های پلاسمیدی خانواده *qnr* نیز بروز نموده و درمان عفونت‌های ناشی از ارگانیسم‌های مقاوم را مشکل نموده است. مقاومت کینولونی وابسته به پلاسمید (PMQR) به‌دلیل گسترش سریع در بین باکتری‌ها نقش بسیار مهمی در مقاومت به این داروها ایفا می‌کند. تا به‌حال سه نوع مقاومت کینولونی وابسته به پلاسمید شناسایی شده که شامل؛ پروتئین aac(6´)-Ib-cr، پمپ پروتئینی qepA و پروتئین‌های qnr می‌باشد. در این تحقیق نقش پروتئین‌های qnr در ایجاد مقاومت دارویی نسبت به مجموعه داروهای پُرمصرف کینولون مورد بررسی قرار گرفته است.

کلیدواژه‌ها: کینولون، مقاومت دارویی، پروتئین qnr

مقدمه:

در حال حاضر، یکی از اساسی‌ترین مشکلات قابل توجه سازمان بهداشت جهانی افزایش شیوع مقاومت آنتی بیوتیکی در عوامل بیماری‌زا می‌باشد. کینولون‌ها از داروهای ضدباکتریایی مهمی هستند که برای درمان عفونت‌های مختلف بالینی استفاده می‌شوند. این آنتی بیوتیک‌ها ابتدا توسط جورج لشر و همکاران معرفی شدند.[۱] به‌علت استفاده بیش از حد، میزان مقاومت‌های باکتریایی نسبت به این داروها از دهه ۱۹۹۰ روندی رو به افزایش داشته است. اولین کینولون مورد استفاده در بالین، نالیدیکسیک اسید بود که در سال ۱۹۶۲ جهت درمان عفونت‌های پیچیده مجاری ادراری مورد استفاده قرار گرفت و به سرعت مقاومت نسبت به این آنتی بیوتیک گزارش شد.[۲]

اوایل دهه ۱۹۸۰، همزمان با معرفی نسل دوم کینولون‌ها، نقش مهم آن‌ها جهت فعالیت مؤثر علیه آنزیم DNA ژیراز، نفوذ بهتر به درون باکتری‌های گرم مثبت و خصوصیات دارویی بهتر آشکارتر شد. مهم‌ترین تغییرات تغییر در اسکلت اصلی کینولون بود؛ به‌این صورت که جایگزین کردن فلورین در موقعیت شماره ۶ کینولون منجر به تولید فلوروکینولون‌ها شد که با معرفی نورفلوکساسین در سال ۱۹۸۶ و سیپروفلوکساسین در سال ۱۹۸۷ همراه بود که این آنتی بیوتیک‌ها بیش‌تر روی باکتری‌های گرم منفی مؤثر بودند و پس از آن فلوروکینولون‌های دیگری مانند لووفلوکساسین و موکسی فلوکساسین با فعالیت بیش‌تری علیه باکتری‌های گرم مثبت معرفی شدند.[۱و۳]

به‌دلیل قدرت بالا، طیف فعالیت گسترده، مصرف خوراکی و به‌طور کلی مشخصات دارویی مناسب، فلوروکینولون‌ها به‌طور وسیعی برای درمان عفونت‌های بالینی در سراسر جهان مورد استفاده قرار می‌گیرند. در

روند توسعه این داروها، تغییر هسته کینولون از طریق افزودن جانشین‌های جدید در موقعیت‌های C۵، C۶، C۷، C۸ و N۱ انجام شد که برای حفظ اثر ضدباکتریایی این داروها بسیار مهم است و تغییر در این موقعیت‌ها باعث ایجاد اختلال در پتانسیل ضدباکتریایی و نیز خصوصیات دیگر دارو می‌شود.[۴] افزودن یک گروه پیپرازین در موقعیت C۷ منجر به ساخت نورفلوکساسین شد که فعالیت بیش‌تری را علیه باکتری‌های گرم منفی هوازی فراهم می‌کند و با آلکیلاسیون جایگاه C۷ فعالیت آن علیه باکتری گرم مثبت هوازی افزایش می‌یابد. تغییر مهم دیگری که در افزایش خاصیت ضدباکتریایی انجام شد، جایگزینی گروه کتون و ۳-کربوکسیل در جایگاه C۴ می‌باشد که این نیز در اکثر فلوروکینولون‌های جدید لحاظ شده است. این جایگزینی باعث اتصال بهتر و مؤثرتر آنزیم به هدف خود می‌شود و نفوذ دارو به داخل سلول را تسهیل می‌کند.[۵]

طبقه‌بندی داروهای کینولون:

تاکنون کینولون‌ها در قالب چهار نسل معرفی شدند که عبارتند از:

الف) نسل اول شامل: نالیدیکسیک اسید، سینوکساسین، اکسولونیک اسید، پیرومیدیک اسید، پیپمیدیک اسید، روزوکساسین، فلومکوئین.

ب) نسل دوم شامل: سیپروفلوکساسین، انوکساسین، فلوروکساسین، لومفلوکساسین، نورفلوکساسین، افلوکساسین، پفلوکساسین، روفلوکساسین، نادی فلوکساسین.

ج) نسل سوم شامل: لووفلوکساسین، اسپارفلوکساسین، پازوفلوکساسین، تازوفلوکساسین، گرپافلوکساسین، گتی فلوکساسین.

د) نسل چهارم شامل: تراوو فلوکساسین، کلینا فلوکساسین، بسی فلوکساسین، جمی فلوکساسین، موکسی فلوکساسین (جدول شماره ۱).[۳]

جدول ۱- طبقه‌بندی داروهای کینولون و طیف عملکرد آن‌ها

نسل	نام داروها	عملکرد
اول	نالیدیکسیک اسید، سینوکساسین، اکسولونیک اسید، پیرومیدیک اسید، پیپمیدیک اسید، روزوکساسین، فلومکوئین	مهم‌ترین باکتری‌های خانواده انتروباکتریاسه شامل: اشرشیاکلی، گونه‌های پروتئوس، کلبسیلا، انتروباکتر، سراشیا، سیتروباکتر، سالمونلا و شیگلا
دوم	سیپروفلوکساسین، انوکساسین، فلوروکساسین، نورفلوکساسین، افلوکساسین، پفلوکساسین، روفلوکساسین، لومفلوکساسین، نادی فلوکساسین	باسیل‌های گرم منفی شامل: سودوموناس آئروژینوزا، موراکسلا کاتارالیس، گونه‌های آسینتوباکتر، استنوتروفوموناس مالتوفیلا، هموفیلوس آنفلوانزه، ویبریو کلرا، گونه‌های کمپیلوباکتر کوکسی‌های گرم منفی شامل: نایسریا گونوره، نایسریا منتژیتیدیس کوکسی‌های گرم مثبت: استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس پاتوژن‌های غیرمعمول: کلامیدیا تراکوماتیس و گونه‌های مایکوپلاسما
سوم	لووفلوکساسین، اسپارفلوکساسین، پازوفلوکساسین، تازوفلوکساسین، گرپافلوکساسین، گتی فلوکساسین	باکتری‌های گرم منفی: همانند نسل اول و دوم کوکسی گرم مثبت: استرپتوکوکوس پنومونیه و استرپتوکوکوس پیوژنز پاتوژن‌های غیرمعمول: کلامیدوفیلا پنومونیه و مایکوپلاسما پنومونیه
چهارم	جمی فلوکساسین، تراوو فلوکساسین، کلینا فلوکساسین، بسی فلوکساسین، موکسی فلوکساسین	باکتری‌های گرم منفی: همانند نسل سوم کوکسی گرم مثبت: استرپتوکوکوس پنومونیه، استافیلوکوکوس اورئوس باکتری‌های بی‌هوازی: گونه‌های باکتروئیدس، گونه‌های کلستریدیوم پاتوژن‌های غیرمعمول: لژیونلا پنوموفیلا، کلامیدوفیلا پنومونیه، مایکوپلاسما پنومونیه، گونه‌های اوره آپلاسما

نورفلوکساسین از اولین داروهای کینولون با طیف اثر گسترده است که عملکرد وسیع‌تری از نالیدیکسیک اسید دارد ولی به‌علت سطح سرمی بالا و نفوذ به درون بافت‌ها، از این دارو جهت درمان عفونت‌های مجاری ادراری و بیماری‌های منتقله از راه جنسی استفاده می‌شود. سیپروفلوکساسین به‌عنوان یکی از داروهای مؤثر در درمان عفونت‌های متنوع ناشی از باکتری‌های گرم منفی و به میزان کم‌تری در باکتری‌های گرم مثبت استفاده می‌شود. موفقیت عملکرد این دارو در درمان بیماران سبب ایجاد مجموعه‌ای از کینولون‌های نسل جدید شد که اثربخشی مناسبی را به خصوص علیه گونه‌های مختلف باکتری‌های گرم مثبت دارند. لووفلوکساسین، موکسی فلوکساسین و اسپاروفلوکساسین جهت درمان عفونت‌های تنفسی ناشی از باکتری‌های گرم مثبت مورد استفاده قرار گرفت.[۳و۶]

مکانیسم‌های مقاومت نسبت به داروهای کینولون:

با توسعه پیشرفت داروهای این خانواده همزمان مقاومت به این داروها نیز افزایش یافت. مقاومت نسبت به این داروها به دو مکانیسم عمده انجام می‌شود:

الف) جهش در ژن‌های کروموزومی

یکی از مکانیسم‌های مقاومت ناشی از جهش در ژن‌های کُدکننده یک یا هر دو آنزیم هدف دارو یعنی DNA ژیراز و توپوایزومراز۴ است که در فرایند همانندسازی و رونویسی در باکتری‌ها نقش دارند. این جهش‌ها به‌ترتیب در دومن‌های gyrA، gyrB، ParC و ParE رخ می‌دهد که در نهایت منجر به کاهش اتصال دارو به مجموعه DNA–آنزیم می‌شود. همچنین جهش‌هایی که باعث کاهش غلظت داخل سلولی دارو می‌شوند که از طریق کاهش بیان پورین‌ها و یا افزایش بیان پمپ‌های افلاکس صورت می‌گیرد. این مسیر یک مسیر وابسته به انرژی است که در آن سیستم پمپ‌های افلاکس مقداری از ماده ضدباکتریایی مثل آنتی بیوتیک، باکتریوسین و مواد محلول را بدون تغییر حالت و دگرگونی به بیرون می‌راند و در این شرایط غلظت داخل سلولی آنتی بیوتیک کم شده و حساسیت باکتری نسبت به ماده ضدمیکروبی کاهش می‌یابد. مطالعات انجام شده روی جدایه‌های باکتری‌های مهم از نظر بالینی نشان داده است که پمپ‌های افلاکس نقش مهمی در مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک‌ها به ویژه فلوروکینولون‌ها ایفا می‌کنند.[۷و۸]

ب) کسب پلاسمیدهای حامل ژن‌های مقاومت

در مجموع، سه مکانیسم مقاومت نسبت به کینولون‌ها به واسطه پلاسمید وجود دارد که شامل موارد زیر می‌باشد:

۱) گروه اول پروتئین‌های qnr هستند که شامل qnrA، qnrB، qnrC، qnrD، qnrS و qnrVC می‌باشند که به خانواده پنتاپپتیدهای تکراری تعلق دارند و با مهار اتصال کینولون‌ها به DNA ژیراز و توپوایزومراز۴، از DNA محافظت می‌کنند. ژن‌های *qnr* برای اولین بار از ژن‌های کروموزومی باکتری‌های آبزی مشتق شده‌اند که معمولاً با عناصر الحاقی و قابل انتقال روی پلاسمیدها مرتبط می‌باشند.[۹-۱۲]

۲) گروه دوم شامل واریته‌ای از آمینوگلیکوزید استیل ترانسفراز به نام aac(6´)-Ib-cr می‌باشند. این واریته دارای عملکرد دوگانه است که علاوه بر مقاومت نسبت به آمینوگلیکوزیدها (مانند؛ آمیکاسین، کانامایسین و توبرامایسین)، توانایی استیله کردن فلوروکینولون‌ها (مانند سیپروفلوکساسین و نورفلوکساسین) را با یک عامل آمینونیتروژن در حلقه پیپرازینیل دارد. در مقایسه با آنزیم‌های aac(6´)-Ib واریانت‌های cr– دو جایگزینی اسید آمینه تریپتوفان ۱۰۲ آسپارژین و آسپارژین ۱۷۹ تیروزین دارند که برای استیله کردن کینولون‌ها ضروری است. ژن *aac(6´)-Ib-cr* معمولاً درون کاست‌های ژنی مرتبط با اینتگرون‌های واقع در پلاسمیدهای دارای مقاومت چندگانه یافت می‌شوند.[۱۳]

۳) گروه سوم شامل پمپ افلاکس وابسته به پلاسمید هستند که ژن‌های مسئول این نوع مقاومت به دو دسته *QepAB* و *OqxAB* تقسیم‌بندی می‌شوند. پمپ‌های QepA منجر به کاهش حساسیت نسبت به فلوروکینولون‌های آبدوست می‌شوند و پمپ‌های

OqxAB نیز علاوه بر مقاومت نسبت به فلوکینولون‌ها باعث مقاومت به تری متوپریم و کلرامفنیکل می‌شوند.[۲و۱۳]

پروتئین‌های qnr:

ژن‌های *qnr* کُدکننده پروتئینی به طول حدودی ۲۰۰ اسید آمینه هستند که بخشی از خانواده پروتئینی تکرارشونده پنتاپپتیدی می‌باشد. این پروتئین متشکل از دو دومن است که توسط اسید آمینه گلایسین از یکدیگر جدا می‌شوند و در موقعیت i دارای اسید آمینه سیستئین می‌باشد. پروتئین‌های qnr با دو مکانیسم متفاوت سبب مقاومت نسبت به کینولون‌ها می‌شوند:

۱- در حالت اول که سبب کاهش اتصال DNA ژیراز و توپوایزومراز۴ به DNA می‌شوند.

۲- در حالت دوم که این پروتئین‌ها به DNA ژیراز و توپوایزومراز۴ اتصال می‌یابند و از ورود کینولون‌ها به قسمت‌های شکسته شده توسط آنزیم ممانعت می‌کنند. به همین دلیل، حداقل غلظت مهاری (MIC) ۴ تا ۱۲۸ برابر افزایش می‌یابد.[۱۴و۱۵]

ژن‌های کُدکننده پروتئین‌های qnr دارای چندین گروه متفاوت می‌باشند که هر یک دارای واریانت‌های اللی متنوعی هستند. در واقع، مقاومت به کینولون‌ها به واسطه پلاسمید ابتدا در سال ۱۹۹۸ توسط مارتینز و همکاران در یک جدایه کلبسیلا پنومونیه جدا شده از یک بیمار بستری در مرکز درمانی آلاباما در بیرمنگام شناسایی شد.[۳و۶] این ژن ابتدا *qnr* نامیده شد ولی بعد از شناسایی *qnrS* از یک سویه شیگلا فلکسنری، *qnrB* در کلبسیلا پنومونیه، *qnrC* در پروتئوس میرابیلیس و *qnrD* در سالمونلا انتریکا به *qnrA* تغییر نام داد. بعدها، *qnrVC* (از ویبریوکلرا) بر روی یک پلاسمید در آئرومونـاس پانکاتا و ویبریو فلاویالیس شناسایی شد. در مجموع، ژن‌های *qnr* به میزان ۳۵ درصد و یا بیش‌تر از *qnrA* و یا نسبت به یکدیگر تفاوت توالی دارند. علاوه بر این، اکثر این ژن‌ها دارای واریانت‌های اللی با ۱۰ درصد تفاوت و یا کم‌تر هستند (*qnrA* دارای ۸ واریانت، *qnrS* ۹ واریانت، *qnrB* ۸۸ واریانت، *qnrC* ۱ واریانت، *qnrD* 2 واریانت و *qnrVC* ۷ واریانت). ژن *qnrB* شامل مجموعه‌ای هتروژن از واریانت‌های ژن‌های خانواده qnr هستند.[۱۶و۱۷] ژن‌های *qnrB* ۱ کُدکننده پروتئین‌هایی با توالی ۲۲۶-۲۱۴ اسید آمینه می‌باشد. در مجموع، ۴۳ تا ۴۴ درصد از اسیدهای آمینه شناسایی شده در *qnrB* ۱، *qnrS* و *qnrA* مشترک هستند. اولین واریانت از *qnr*B، qnrB۲ است که در ایالات متحده از اعضای خانواده انتروباکتریاسه جداسازی شد. *qnrC* دارای اشتراک ۶۴ درصدی در توالی اسیدهای آمینه با *qnrA*، ۴۱ درصدی با *qnrB* ۱، ۵۹ درصدی با *qnrS* ۱ و ۴۳ درصدی با *qnrD* می‌باشد.[۱۸و۱۹] در مطالعات اخیر ژن‌های *qnrC* در چند باکتری گرم مثبت همانند باکتری‌های گرم منفی انتروکوک فکالیس، انتروکوک فاسیوم، لیستریا مونوسایتوژنز، کلستریدیوم پرفرنژنس، کلستریدیوم دیفیسیل، باسیلوس سرئوس و باسیلوس سوبتیلیس گزارش شده است. *qnrVC* روی یک پلاسمید قابل انتقال به وسیله کونژوگاسیون یا پلاسمید غیرقابل انتقال ویبریو کلرا شناسایی شد که دارای ۳۵ درصد مشابهت از نظر توالی اسیدهای آمینه با *qnrA* می‌باشد.[۲۰-۲۲]

اپیدمیولوژی:

طی دهه گذشته، مقاومت به کینولون‌ها به واسطه پلاسمید به‌ویژه در اعضای خانواده انتروباکتریاسه از سراسر جهان گزارش می‌شود. در اروپا، بریالس و همکاران در سال ۲۰۰۶ از اسپانیا، فراوانی ژن‌های *qnrA*، *qnrB*، *qnrS* و *aac(6´)Ib-cr* را در جدایه‌های اشرشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه جمع‌آوری شده از نمونه‌های بالینی به‌ترتیب ۰/۷، ۱/۳، ۱/۵ و ۱۶/۲ درصد گزارش کردند.[۲۳] در فرانسه، گویلارد و همکاران در سال ۲۰۱۲، فراوانی ژن‌های *qnrA*، *qnrB*، *qnrA* و *aac(6´)Ib-cr* را در جدایه‌های انتروباکتریاسه (انتروباکتر کلواکه) به‌ترتیب ۱۲، ۲۴، ۴ و ۲۳ درصد گزارش کردند.[۲۴] داموکوس و همکاران نیز در سال ۲۰۱۶ از مجارستان، حضور ژن‌های *aac(6´)Ib-cr* و *qnrS* را در جدایه‌های انتروباکتریاسه

جدا شده از بیماران مبتلا بـه عفونـت‌هـای خـونی نشـان دادند.[۲۵] در مطالعه‌ای دیگر در سال ۲۰۱۸ از مجارسـتان، زابو و همکاران، فراوانـی ژن‌هـای *qnrA*، *qnrB*، *qnrD*، *qnrS* و *aac(6´)Ib-cr* را در جدایه‌هـای انتروباکتریاسـه جمع‌آوری شده از نمونه‌های ادراری، به‌ترتیب ۱۳/۳، ۲/۲، ۴/۴، ۱۷/۷ و ۲۰ درصد گزارش کردند.[۲۶]

در ایـالات متحـده، روبیکسـک و همکـاران (۲۰۰۶) فراوانی ژن‌های *qnr* را در باکتری کلبسـیلا پنومونیـه بـه میزان ۲۰ درصد، در گونه‌های انتروبـاکتر ۳۱ درصـد و در جدایه‌های اشرشیاکلی ۴ درصد گزارش کردند.[۲۷] مطالعـه اسـکاووزی و همکـاران در برزیـل (۲۰۱۷)، حضـور ژن *qnrB* را در جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه نشـان دادنـد.[۲۸] در آرژانتین، آلبرنـز و همکـاران در سـال ۲۰۱۷، فراوانـی ژن‌هـای *aac(6´)Ib-cr* و *qnrB* را در جدایـه‌هـای انتروباکتریاسـه بـه میـزان ۴/۶ و ۳/۹ درصـد گـزارش کردند.[۲۹] در مطالعه دیگری از برزیل، فریرا و همکاران در سال ۲۰۱۸ شیوع ژن‌هـای *qnrB*، *qnrS* و *aac(6´)Ib-cr* را در جدایـه‌هـای انتروباکتریاسـه جـدا شـده از مرکـز سلامت ماکیان به میزان ۴۳/۲، ۲/۲ و ۱/۲ درصد گزارش کردند.[۳۰]

در آفریقا، منیف و همکاران در سـال ۲۰۱۱، فراوانـی ژن *qnrA۶* را بـه میـزان ۹ درصـد در جدایـه‌هـای پرووییدنسیا استوارتی جدا شده از نمونه‌های بالینی گزارش کردند.[۳۱] مرادی و همکاران در الجزایـر (۲۰۱۱)، حضـور ژن‌هـای *qnrB۱*، *aac(6´)Ib-cr* را در جدایـه‌هـای انتروباکتریاسه (انتروبـاکتر کلواکـه) جـدا شـده از بیمـاران بستری نشان دادند.[۳۲] بداوی و همکـاران در سـال ۲۰۱۷ از مصـر، حضـور ژن *aac(6´)Ib-cr* را در جدایـه‌هـای کلبسیلا پنومونیه جـدا شـده از بیمـاران بسـتری گـزارش کردند.[۳۳] در مطالعه‌ای دیگر از مصر در سال ۲۰۱۸، حامد و همکـاران، فراوانـی ژن‌هـای *aac(6´)Ib-cr*، *qnrS*، *qnrB* و *qnrA* را بـه میـزان ۳۶/۸، ۲۴/۳، ۷/۱ و ۰/۴ درصد در باکتری‌های گـرم منفـی جـدا شـده از بیمـاران سرطانی گزارش کردند.[۳۴]

در آسیا و در ایران مطالعات انجام شده حاکی از بـروز الگوی مقاومت دارویـی بـه واسـطه پلاسـمید نسـبت بـه داروهـای کینولـون اسـت. افتخـار و همکـاران (۲۰۱۱) فراوانـی ژن‌هـای *aac(6´)Ib-cr*، *qnrB* و *qnrS* را بـه میـزان ۸۶/۴، ۵۰ و ۴/۲ درصـد در جدایـه‌هـای بـالینی کلبسیلا پنومونیه گزارش کردند.[۳۵] در مطالعه دیگـری از ایران، صدیقی و همکاران در سال ۲۰۱۱، حضور ژن‌هـای *qnrB* و *qnrS* را در جدایه‌هـای اشرشـیاکلی جمع‌آوری شده از کودکان نشان دادند.[۳۶] حریفی مود و همکـارانش در سال ۲۰۱۵، فراوانی ژن‌های *qnrA*، *qnrB* و *qnrS* را به‌ترتیب به میزان ۳۱، ۱۷ و ۷ درصد در جدایه‌های بالینی اشرشیاکلی گزارش کردند.[۳۷] پیمانی و همکاران در سـال ۲۰۱۵، ژن‌های *qnrB۱*، *qnrB۴*، *qnrS۱* را جدایـه‌هـای کلبسیلا پنومونیه گزارش و در سـال ۲۰۱۶، فراوانـی ژن-های *qnrB۱*، *qnrS۱*، *qnrB۴* را به میـزان ۳۸/۸، ۲۴/۱ و ۱۵/۵ درصد در جدایه‌هـای انتروبـاکتر کلواکـه گـزارش کردند.[۳۸و۳۹] همچنین رضازاده و همکاران در سال ۲۰۱۶، حضور ژن *qnrS۱* را در جدایه‌های اشرشیاکلی جـدا شـده از نمونه‌های بالینی تأیید کردند.[۴۰]

در مطالعه‌ای دیگر از ایران، امین و همکـاران (۲۰۱۷) فراوانی ژن *qnrB* را به میزان ۲۹ درصـد در جدایـه‌هـای انتروباکتر گزارش کردند.[۴۱] در دیگر کشـورها و در ژاپـن، اوکاد و همکاران در سال ۲۰۱۱، فراوانی ژن‌هـای *qnrB*، *qnrS* و *aac(6´)Ib-cr* را بـه میـزان ۵۰، ۱۶ و ۴/۲ درصد در جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه و همچنـین شـیوع ژن‌های *qnrA* و *aac(6´)Ib-cr* را به میـزان ۰/۸ و ۸/۷ درصـد در جدایـه‌هـای اشرشـیاکلی گـزارش گردنـد.[۴۲] یوگنـدران و همکـارش در سـال ۲۰۱۲، حضـور ژن‌هـای *aac(6´)Ib-cr*، *qnrB* و *qnrS* را در جدایـه‌هـای انتروباکتریاسه نشان دادند.[۴۳] در مطالعه انجام شده توسط یانگ و همکاران از کره جنوبی (۲۰۱۴)، فراوانی ژن‌هـای *aac(6´)Ib-cr*، *qnrB۴* و *qnrS۱* در جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه و اشرشیاکلی جدا شده از کشت خون بـه ترتیـب ۷۷/۵، ۱۰/۸ و ۳/۹ درصد گزارش شد.[۴۴] کاوو و همکاران

در تـایوان (۲۰۱۵)، فراوانـی ژن‌هـای *qnrB*۱، *qnrA* و *qnrD* را در جدایه‌های اشرشیاکلی جـدا شـده از بیمـاران بستری مبتلا به باکتریمی بـه‌ترتیـب ۲۳/۴، ۲۲/۶ و ۱۴/۹ درصد گزارش کردند.[۴۵]

نظر به این‌که مهم‌ترین عامل مقاومت دارویی نسـبت بـه مجموعـه داروهـای کینولـون بـه‌علـت جهـش‌هـای کروموزومی است ولی براساس مطالعـه‌هـای انجـام شـده مقاومت دارویی به واسطه پلاسمید نیز با سـرعت زیـادی در جدایه‌های بالینی در حال گسـترش اسـت و در نـواحی جغرافیایی مختلف دنیا گزارش مـی‌شـود. PMQR عامـل ایجاد مقاومت سطح پایین در باکتری‌ها هسـتند امـا راه را بـرای بـروز مقاومـت سـطح بـالا در ارگانیسـم و درمـان سخت‌تر بیماری‌های عفونی ناشی از آن فراهم مـی‌کننـد. با توجه بـه ماهیـت پلاسـمیدی ایـن الگـوی مقاومـت و قابلیت انتشار آن به سایر ارگانیسم‌های عامـل عفونـت در مراکز درمانی، توجه بـیش‌تـر بـه آن توسـط متخصصـین بالینی و کنترل عفونت ضروری است.

❋مراجع:

1. Lesher GY, Froelich EJ, Gruett MD, Bailey JH, Brundage RP. 1,8-Naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agents. J Med Chem 1962; 5(5): 1063-5. doi: 10.1021/jmo12409021.

2. Aldred KJ, Kerns RJ, Osheroff N. Mechanism of quinolone action and resistance. Biochemistry 2014; 53(10): 1565-74. doi: 10.1021/bi5000564.

3. Yanat B, Rodríguez-Martínez JM, Touati A. Plasmid-mediated quinolone resistance in Enterobacteriaceae: a systematic review with a focus on Mediterranean countries. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017; 36(3): 421-35. doi: 10.1007/s10096-016-2847-x.

4. Becnel Boyd L, Maynard MJ, Morgan-Linnell SK, Horton LB, Sucgang R, Hamill RJ, et al. Relationships among ciprofloxacin, gatifloxacin, levofloxacin, and norfloxacin MICs for fluoroquinolone - resistant *Escherichia coli* clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53(1): 229-34. doi: 10.1128/AAC.00722-08.

5. Hooper DC. Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance. Emerg Infect Dis 2001; 7(2): 337-41. doi: 10.3201/eid0702. 700337.

6. Martínez-Martínez L, Pascual A, García I, Tran J, Jacoby GA. Interaction of plasmid and host quinolone resistance. J Antimicrob Chemother 2003; 51(4): 1037-9. doi: 10. 1093/jac/dkg157.

7. Ghanbari R, Shahryari A, Asgari E, Hosseinpoor S, Yeganeh J, Salighehdar Iran N, et al. Environmental cycle of antibiotic resistance encoded genes: A systematic review. J Qazvin Univ Med Sci 2017; 21(5): 71-55. [In Persian]

8. Jacoby GA, Strahilevitz J, Hooper DC. Plasmid-mediated quinolone resistance. Microbiol Spectr 2014; 2(5). doi: 10.1128/ microbiolspec.PLAS-0006-2013.

9. Cayci YT, Coban AY, Gunaydin M. Investigation of plasmid-mediated quinolone resistance in Pseudomonas aeruginosa clinical isolates. Indian J Med Microbiol 2014; 32(3): 285-9. doi: 10.4103/02550857.136567.

10. Cattoir V, Nordmann P. Plasmid-mediated quinolone resistance in gram negative bacterial species: an update. Curr Med Chem 2009; 16(8): 1028-46. doi: 10. 2174/092986709787581879.

11. Soleimani-asl Y, Zibaei M, Firoozeh F. Detection of *qnrA* gene quinolone-resistant *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections in Khorram Abad during 2011-2012. Feyz 2013; 17(5): 488-94. [In Persian]

12. Pan XS, Yague G, Fisher LM. Quinolone resistance mutations in Streptococcus

pneumoniae GyrA and ParC proteins: mechanistic insights into quinolone action from enzymatic analysis, intracellular levels, and phenotypes of wild-type and mutant proteins. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45(11): 3140-7. doi: 10.1128/AAC. 45.11.31403147.2001.

13. Jiang Y, Zhou Z, Qian Y, Wei Z, Yu Y, Hu S, et al. Plasmid-mediated quinolone resistance determinants *qnr* and *aac (6')-Ib-cr* in extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in China. J Antimicrob Chemother 2008; 61(5): 1003-6. doi: 10.1093/jac/dkn063.

14. Chopra S, Galande A. A fluoroquinolone-resistant *Acinetobacter baumannii* without the quinolone resistance-determining region mutations. J Antimicrob Chemother 2011; 66(11): 2668-70. doi: 10.1093/jac/dkr364.

15. Vakili B, Khorvash F, Fazeli H, Khaleghi M. Detection of quinolone-resistance mutations of *parC* gene in clinical isolates of Acinetobacter baumannii in Iran. J Res Med Sci 2014; 19(6): 567-70.

16. Li Z, Deguchi T, Yasuda M, Kawamura T, Kanematsu E, Nishino Y, et al. Alteration in the GyrA subunit of DNA Gyrase and the ParC subunit of DNA Topoisomerase IV in quinolone-resistant clinical isolates of Staphylococcus epidermidis. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42(12): 3293-5.

17. Firoozeh F, Zibaei M, Soleimani-Asl Y. Detection of plasmid-mediated *qnr* genes among the quinolone-resistant *Escherichia coli* isolates in Iran. J Infect Dev Ctries 2014; 8(7): 818-22. doi: 10.3855/jidc.3746.

18. Ranjbar R, Behnood V, Memariani H, Najafi A, Moghbeli M, et al. Molecular characterisation of quinolone-resistant *Shigella* strains isolated in Tehran, Iran. J Glob Antimicrob Resist 2016; 5: 26-30. doi: 10.1016/j.jgar.2016.01.010.

19. Guan X, Xue X, Liu Y, Wang J, Wang Y, Wang J, et al. Plasmid-mediated quinolone resistance current knowledge and future perspectives. J Int Med Res 2013; 41(1): 20-30. doi: 10.1177/0300060513475965.

20. Jeong HS, Bae IK, Shin JH, Jung HJ, Kim SH, Lee JY, et al. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance and its association with extended-spectrum beta-lactamase and AmpC beta-lactamase in Enterobacteriaceae. Korean J Lab Med 2011; 31(4): 257-64. doi: 10.3343/kjlm.2011.31.4. 257.

21. Hassan WM, Hashim A, Domany R. Plasmid mediated quinolone resistance determinants *qnr*, *aac(6)-Ib-cr*, and *qep* in ESBL producing *Escherichia coli* clinical isolated from Egypt. Indian J Med Microbiol 2012; 30(4): 442-7. doi: 10.4103/0255-0857. 103766.

22. Fabrega A, Madurga S, Giralt E, Vila J. Mechanism of action of and resistance to quinolones. Microb Biotechnol 2009; 2(1): 40-61. doi: 10.1111/j.17517915.2008.00063. x.

23. Briales A, Rodríguez-Martínez JM, Velasco C, de Alba PD, Rodríguez-Baño J, Martínez-Martínez L, et al. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants *qnr* and *aac(6´)-Ib-cr* in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum β-lactamases in Spain. Int J Antimicrob Agents 2012; 39(5): 431-4. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.12.009.

24. Guillard T, Cholley P, Limelette A, Hocquet D, Matton L, Guyeux C, et al. Fluoroquinolone resistance mechanisms and population structure of *Enterobacter cloacae* non-susceptible to ertapenem in North-Eastern France. Front Microbiol 2015; 6:

1186. doi: 10.3389/fmicb.2015.01186.
25. Domokos J, Kristóf K, Szabó D. Plasmid-mediated quinolone resistance among extended spectrum beta lactase producing *Enterobacteriaceae* from bloodstream infections. Acta Microbiol Immunol Hung 2016; 63(3): 313-23. doi: 10.1556/030.63.2016.002.
26. Szabó O, Gulyás D, Szabó N, Kristóf K, Kocsis B, Szabó D. Plasmid-mediated quinolone resistance determinants in Enterobacteriaceae from urine clinical samples. Acta Microbiol Immunol Hung 2018; 23: 1-11. doi: 10.1556/030.652018.012.
27. Robicsek A, Strahilevitz J, Sahm DF, Jacoby GA, Hooper DC. Qnr prevalence in ceftazidime-resistant *Enterobacteriaceae* isolates from the United States. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50(8): 2872-74. doi: 10.1128/AAC.01647-05.
28. Scavuzzi AML, Maciel MAV, de Melo HRL, Alves LC, Brayner FA, Lopes ACS. Occurrence of *qnrB1* and *qnrB12* genes, mutation in *gyrA* and *ramR*, and expression of efflux pumps in isolates of *Klebsiella pneumoniae* carriers of *bla*KPC-2. J Med Microbiol 2017; 66(4): 477-84. doi: 10.1099/jmm.0.000452.
29. Albornoz E, Lucero C, Romero G, Quiroga MP, Rapoport M, Guerriero L, et al. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance genes in clinical Enterobacteria from Argentina. Microb Drug Resist 2017; 23(2): 177-87. doi: 10.1089/mdr.2016.0033.
30. Ferreira JC, Penha Filho RAC, Kuaye APY, Andrade LN, Berchieri Junior A, Darini ALDC. Identification and characterization of plasmid-mediated quinolone resistance determinants in *Enterobacteriaceae* isolated from healthy poultry in Brazil. Infect Genet Evol 2018; 60: 66-70. doi: 10.1016/j.meegid.2018.02.003.
31. Mnif B, Ktari S, Chaari A, Medhioub F, Rhimi F, Bouaziz M, et al. Nosocomial dissemination of *Providencia stuartii* isolates carrying bla_{OXA}-48, $bla_{\text{PER-1}}$, $bla_{\text{CMY-4}}$ and *qnrA6* in a Tunisian hospital. J Antimicrob Chemother 2013; 68(2): 329-32. doi: 10.1093/jac/dks386.
32. Meradi L, Djahoudi A, Abdi A, Bouchakour M, Perrier Gros Claude JD, Timinouni M. Qnr and aac(6´)-Ib-cr types quinolone resistance among Enterobacteriaceae isolated in Annaba, Algeria. Pathol Biol (Paris) 2011; 59(4): e73-8. doi: 10.1016/j.patbio.2009.05.003.
33. El-Badawy MF, Tawakol WM, El-Far SW, Maghrabi IA, Al-Ghamdi SA, Mansy MS, et al. Molecular identification of aminoglycoside-modifying enzymes and plasmid-mediated quinolone resistance genes among *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates recovered from Egyptian Patients. Int J Microbiol 2017; 2017: 8050432. doi: 10.1155/2017/8050432.
34. Hamed SM, Aboshanab KMA, El-Mahallawy HA, Helmy MM, Ashour MS, Elkhatib WF. Plasmid-mediated quinolone resistance in gramnegative pathogens isolated from cancer patients in Egypt. Microb Drug Resist 2018; 13. doi: 10.1089/mdr.2017.0354.
35. Eftekhar F, and Seyedpour SM. Prevalence of *qnr* and *aac(6')-Ib-cr* genes in clinical isolates of *Klebsiella Pneumoniae* from Imam Hussein hospital in Tehran. Iran J Med Sci 2015; 40(6): 515-21.
36. Sedighi I, Arabestani MR, Rahimbakhsh A, Karimitabar Z, Alikhani MY. Dissemination of extended-spectrum β-lactamases and quinolone resistance genes among clinical isolates of uropathogenic *Escherichia coli* in Children. Jundishapur

J Microbiol. 2015; 8(7): e19184.
37. Harifi Mood E, Meshkat Z, Izadi N, Rezaei M, Amel Jamehdar S, Naderi Nasab M. Prevalence of quinolone resistance genes among extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in Mashhad, Iran. Jundishapur J Microbiol 2015; 8(12): e16217. doi: 10.5812/jjm.16217.
38. Peymani A, Naserpour Farivar T, Nikooei L, Najafipour R, Javadi A, Pahlevan AA. Emergence of plasmid-mediated quinolone-resistant determinants in *Klebsiella pneumoniae* isolates from Tehran and Qazvin provinces, Iran. J Prev Med Hyg 2015; 56(2): E61-5.
39. Peymani A, Farivar TN, Najafipour R, Mansouri S. High prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants in *Enterobacter cloacae* isolated from hospitals of the Qazvin, Alborz, and Tehran provinces, Iran. Rev Soc Bras Med Trop 2016; 49(3): 286-91. doi: 10.1590/00378682-0454-2015.
40. Rezazadeh M, Baghchesaraei H, Peymani A. Plasmid-mediated quinolone-resistance (*qnr*) genes in clinical isolates of *Escherichia coli* collected from several hospitals of Qazvin and Zanjan provinces, Iran. Osong Public Health Res Perspect 2016; 7(5): 307-12. doi: 10.1016/j.phrp.2016.08.003.
41. Amin M, Dibachi S, Shahin M. Prevalence of class 1 integrons and plasmid-mediated *qnr*-genes among *Enterobacter* isolates obtained from hospitalized patients in Ahvaz, Iran. Infez Med 2017; 25(4): 351-7.
42. Okade H, Nakagawa S, Sakagami T, Hisada H, Nomura N, Mitsuyama J. Characterization of plasmid-mediated quinolone resistance determinants in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* from Tokai, Japan. J Infect Chemother 2014; 20(12): 778-83. doi: 10.1016/j.jiac.2014.08.018.
43. Yugendran T, Harish BN. High incidence of plasmid-mediated quinolone resistance genes among ciprofloxacin-resistant clinical isolates of *Enterobacteriaceae* at a tertiary care hospital in Puducherry, India. Peer J 2016; 4: e1995. doi: 10.7717/peerj.1995.
44. Yang HY, Nam YS, Lee HJ. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance genes among ciprofloxacin-nonsusceptible *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from blood cultures in Korea. Can J Infect Dis Med Microbiol 2014; 25(3): 163-9.
45. Kao CY, Wu HM, Lin WH, Tseng CC, Yan JJ, Wang MC, et al. Plasmid-mediated quinolone resistance determinants in quinolone-resistant *Escherichia coli* isolated from patients with bacteremia in a university hospital in Taiwan, 2001-2015. Sci Rep 2016; 6: 32281. doi: 10.1038/srep32281.