

Plasmid-mediated quinolones resistance in clinically important bacteria

M. Omidvar Panah¹, M. Najafi¹, A. Peymani¹

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 مسؤل: 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 ضد میکروبی 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 ضد میکروبی 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 ارگانیزم‌های مقاوم را مشکل نموده است. مقاومت کینولونی وابسته به پلاسمید (PMQR) به دلیل گسترش سریع در بین باکتری‌ها نقش بسیار مهمی در مقاومت به این داروها ایفا می‌کند. تا به حال 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 پرمصرف 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 ضد باکتریایی مهمی هستند که برای درمان عفونت‌های مختلف بالینی استفاده می‌شوند. این آنتی بیوتیک‌ها ابتدا توسط جورج لشر و همکاران معرفی شدند.^(۱) به علت 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؛ به این صورت که جایگزین کردن فلورین در موقعیت شماره ۶ کینولون منجر به تولید فلوروکینولون‌ها شد که با معرفی نورفلوکساسین در سال ۱۹۸۶ و سپیروفلوکساسین در سال ۱۹۸۷ همراه بود که این آنتی بیوتیک‌ها بیش‌تر روی فلوروکینولون‌های دیگری مانند لووفلوکساسین و موکسی فلوکساسین با فعالیت بیش‌تری علیه باکتری‌های گرم مثبت معرفی شدند.^(۳و۱)

به دلیل 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

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، پیمیدیک اسید، روزوکساسین، فلومکوئین.

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

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

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

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 پیرازین 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)

جدول ۱- طبقه‌بندی داروهای کینولون و طیف عملکرد آن‌ها

نسل	نام داروها	عملکرد
اول	نالیدیکسیک اسید، سینوکساسین، اکسولونیک اسید، پیرومیدیک اسید، پیمیدیک اسید، روزوکساسین، فلومکوئین	مهم‌ترین باکتری‌های خانواده انتروباکتریاسه شامل: اشرشیاکلی، گونه‌های پروتئوس، کلیسیلا، انتروباکتر، سراسیا، سیتروباکتر، سالمونلا و شیگلا
دوم	سیپروفلوکساسین، انوکساسین، فلوروکساسین، نورفلوکساسین، افلوکساسین، پفلوکساسین، روفلوکساسین، لومفلوکساسین، نادى فلوکساسین	باسیل‌های گرم منفی شامل: سودوموناس آئروزیوزا، موراکسلا کاتارالیس، گونه‌های آسینتوباکتر، استنوتروفوموناس مالتوفیلا، هموفیلوس آنفلوانزه، ویبریو کلرا، گونه‌های کمپیلوباکتر کوکسی‌های گرم منفی شامل: نایسریا گونوره، نایسریا منژیتیدیس کوکسی‌های گرم مثبت: استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس پاتوژن‌های غیرمعمول: کلامیدیا تراکوماتیس و گونه‌های مایکوپلاسما
سوم	لووفلوکساسین، اسپارفلوکساسین، پازوفلوکساسین، تازوفلوکساسین، گریپافلوکساسین، 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 باکترئیدس، گونه‌های کلستریدیوم پاتوژن‌های غیرمعمول: لژیونلا پنوموفیلا، کلامیدوفیلا پنومونیه، مایکوپلاسما پنومونیه، گونه‌های اوره آپلازما

نورفلوکسازین از اولین داروهای کینولون با طیف اثر گسترده است که عملکرد وسیع تری از نالیدیکسیک اسید دارد ولی به علت سطح سرمی بالا و نفوذ به درون بافت‌ها، از این دارو جهت درمان عفونت‌های مجاری ادراری و بیماری‌های منتقله از راه جنسی استفاده می‌شود. سیپروفلوکسازین به عنوان یکی از داروهای مؤثر در درمان عفونت‌های متنوع ناشی از باکتری‌های گرم منفی و به میزان کم تری 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. لووفلوکسازین، موکسی فلوکسازین و اسپاروفلوکسازین جهت درمان عفونت‌های تنفسی ناشی از باکتری‌های گرم مثبت مورد استفاده قرار گرفت.^(۶۳)

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 کدکننده یک یا هر دو آنزیم هدف دارو یعنی DNA ژیراز و توپوایزومراز ۴ است که در فرایند همانندسازی و رونویسی در باکتری‌ها نقش دارند. این جهش‌ها به ترتیب 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 ضد میکروبی 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.^(۸۷)

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 پنتاپتیدهای تکراری تعلق دارند و با مهار اتصال کینولون‌ها به DNA ژیراز و توپوایزومراز ۴، از DNA محافظت می‌کنند. ژن‌های *qnr* برای اولین بار از ژن‌های کروموزومی باکتری‌های آبی مشتق شده‌اند که معمولاً با عناصر الحاقی و قابل انتقال روی پلاسمیدها مرتبط می‌باشند.^(۹-۱۲)

۲) گروه دوم شامل وارته‌ای از آمینوگلیکوزید استیل ترانسفراز به نام *Ib-cr*-(6')-aac می‌باشند. این وارته دارای عملکرد دوگانه است که علاوه بر مقاومت نسبت به آمینوگلیکوزیدها (مانند؛ آمیکاسین، کانامایسین و توبرامایسین)، توانایی استیله کردن فلوروکینولون‌ها (مانند سیپروفلوکسازین و نورفلوکسازین) را با یک عامل آمینونیتروژن در حلقه پیرازینیل دارد. در مقایسه با آنزیم‌های *Ib-cr*-(6')-aac واریانت‌های *cr*- دو جایگزینی اسید آمینه تریپتوفان ۱۰۲ اسپارژین و اسپارژین ۱۷۹ تیروزین دارند که برای استیله کردن کینولون‌ها ضروری است. ژن *Ib-cr*-(6')-aac 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 *OqxAB* و *QepAB* تقسیم‌بندی می‌شوند. پمپ‌های *QepA* منجر به کاهش حساسیت نسبت به فلوروکینولون‌های آبدوست می‌شوند و پمپ‌های

۸۸ واریانت، *qnrC* ۱ واریانت، *qnrD* 2 واریانت و *qnrVC* ۷ واریانت). ژن *qnrB* شامل مجموعه‌های هتروژن از واریانت‌های ژن‌های خانواده *qnr* هستند. (۱۷ و ۱۶) ژن‌های *qnrB* کدکننده پروتئین‌هایی با توالی ۲۲۶-۲۱۴ اسید آمینه می‌باشد. در مجموع، ۴۳ تا ۴۴ درصد از اسیدهای آمینه شناسایی شده در *qnrB* (*qnrS*، *qnrA* و *qnrB*) مشترک هستند. اولین واریانت از *qnrB* *qnrB2* 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. (۱۸ و ۱۹) در مطالعات اخیر ژن‌های *qnrC* در چند باکتری گرم مثبت همانند باکتری‌های گرم منفی انتروکوک فکالیس، انتروکوک فاسیوم، لیستریا مونوسایتوتونز، کلاستریدیوم پرفرنژنس، کلاستریدیوم دیفیسیل، باسیلوس سرئوس و باسیلوس سوبتیلیس گزارش شده است. *qnrVC* روی یک پلاسمید قابل انتقال به وسیله کونژوگاسیون یا پلاسمید غیرقابل انتقال و بیرو کلرا شناسایی شد که دارای ۳۵ درصد مشابهت از نظر توالی اسیدهای آمینه با *qnrA* می‌باشد. (۲۲-۲۰)

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 *qnrB*، *qnrS* و *aac(6)Ib-cr* را در جدایه‌های اشرشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه جمع‌آوری شده از نمونه‌های بالینی به ترتیب ۰/۷، ۱/۳، ۱/۵ و ۱۶/۲ درصد گزارش کردند. (۳۳) در فرانسه، گویلارد و همکاران در سال ۲۰۱۲، فراوانی ژن‌های *qnrA*، *qnrB*، *qnrA* و *aac(6)Ib-cr* را در جدایه‌های انتروباکتریاسه (انتروباکتر کلوآکه) به ترتیب ۱۲، ۲۴، ۴ و ۲۳ درصد گزارش کردند. (۳۴) داموکوس و همکاران نیز در سال ۲۰۱۶ از مجارستان، حضور ژن‌های *aac(6)Ib-cr* و *qnrS* را در جدایه‌های انتروباکتریاسه

OqxAB نیز علاوه بر مقاومت نسبت به فلوکینولون‌ها باعث مقاومت به تری متوپریم و کلرامفنیکل می‌شوند. (۱۳ و ۱۲)

پروتئین‌های *qnr*:

ژن‌های *qnr* کدکننده 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 گلايسین 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 توپوایزومراز ۴ به DNA می‌شوند.
۲- در حالت دوم که این پروتئین‌ها به DNA ژیراز و توپوایزومراز ۴ 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. (۱۴ و ۱۵)

ژن‌های کدکننده پروتئین‌های *qnr* دارای چندین گروه متفاوت می‌باشند که هر یک دارای واریانت‌های الی 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. (۳) 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 ویریوکلرا) بر روی یک پلاسمید در آئروموناس پانکاتا و ویریو 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 الی با ۱۰ درصد تفاوت و یا کم‌تر هستند (*qnrA* دارای ۸ واریانت، *qnrS* ۹ واریانت، *qnrB*

در آسیا و در ایران مطالعات انجام شده حاکی از بروز الگوی مقاومت دارویی به واسطه پلاسمید نسبت به داروهای کینولون است. افتخار و همکاران (۲۰۱۱) فراوانی ژن‌های *aac(6')Ib-cr*، *qnrB* و *qnrS* را به میزان ۸۶/۴، ۵۰ و ۴/۲ درصد در جدایه‌های بالینی کلبسیلا پنومونیه گزارش کردند.^(۳۵) در مطالعه دیگری از ایران، صدیقی و همکاران در سال ۲۰۱۱، حضور ژن‌های *qnrB* و *qnrS* را در جدایه‌های اشرشیاکلی جمع‌آوری شده از کودکان نشان دادند.^(۳۶) حریفی مود و همکارانش در سال ۲۰۱۵، فراوانی ژن‌های *qnrA*، *qnrB* و *qnrS* را به ترتیب به میزان ۳۱، ۱۷ و ۷ درصد در جدایه‌های بالینی اشرشیاکلی گزارش کردند.^(۳۷) پیمانی و همکاران در سال ۲۰۱۵، ژن‌های *qnrB1*، *qnrB4*، *qnrS1* را جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه گزارش و در سال ۲۰۱۶، فراوانی ژن‌های *qnrB1*، *qnrS1*، *qnrB4* را به میزان ۳۸/۸، ۲۴/۱ و ۱۵/۵ درصد در جدایه‌های انتروباکتر کلوآکه گزارش کردند.^(۳۸،۳۹) همچنین رضازاده و همکاران در سال ۲۰۱۶، حضور ژن *qnrS1* را در جدایه‌های اشرشیاکلی جدا شده از نمونه‌های بالینی تأیید کردند.^(۴۰)

در مطالعه‌ای دیگر از ایران، امین و همکاران (۲۰۱۷) فراوانی ژن *qnrB* را به میزان ۲۹ درصد در جدایه‌های انتروباکتر گزارش کردند.^(۴۱) در دیگر کشورها و در ژاپن، اوکاد و همکاران در سال ۲۰۱۱، فراوانی ژن‌های *qnrB*، *qnrS* و *aac(6')Ib-cr* را به میزان ۵۰، ۱۶ و ۴/۲ درصد در جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه و همچنین شیوع ژن‌های *qnrA* و *aac(6')Ib-cr* را به میزان ۰/۸ و ۸/۷ درصد در جدایه‌های اشرشیاکلی گزارش کردند.^(۴۲) یوگندران و همکارش در سال ۲۰۱۲، حضور ژن‌های *aac(6')Ib-cr*، *qnrB* و *qnrS* را در جدایه‌های انتروباکتریاسه نشان دادند.^(۴۳) در مطالعه انجام شده توسط یانگ و همکاران از کره جنوبی (۲۰۱۴)، فراوانی ژن‌های *aac(6')Ib-cr*، *qnrB4* و *qnrS1* در جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه و اشرشیاکلی جدا شده از کشت خون به ترتیب ۷۷/۵، ۱۰/۸ و ۳/۹ درصد گزارش شد.^(۴۴) کاوو و همکاران

جدا شده از بیماران مبتلا به عفونت‌های خونی نشان دادند.^(۴۵) در مطالعه‌ای دیگر در سال ۲۰۱۸ از مجارستان، زابو و همکاران، فراوانی ژن‌های *qnrA*، *qnrB*، *qnrD*، *qnrS* و *aac(6')Ib-cr* را در جدایه‌های انتروباکتریاسه جمع‌آوری شده از نمونه‌های ادراری، به ترتیب ۱۳/۳، ۲/۲، ۴/۴، ۱۷/۷ و ۲۰ درصد گزارش کردند.^(۴۶)

در ایالات متحده، رویکسک و همکاران (۲۰۰۶) فراوانی ژن‌های *qnr* را در باکتری کلبسیلا پنومونیه به میزان ۲۰ درصد، در گونه‌های انتروباکتر ۳۱ درصد و در جدایه‌های اشرشیاکلی ۴ درصد گزارش کردند.^(۳۷) مطالعه اسکاووزی و همکاران در برزیل (۲۰۱۷)، حضور ژن *qnrB* را در جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه نشان دادند.^(۳۸) در آرژانتین، آلبرنز و همکاران در سال ۲۰۱۷، فراوانی ژن‌های *aac(6')Ib-cr* و *qnrB* را در جدایه‌های انتروباکتریاسه به میزان ۴/۶ و ۳/۹ درصد گزارش کردند.^(۳۹) در مطالعه دیگری از برزیل، فریرا و همکاران در سال ۲۰۱۸ شیوع ژن‌های *qnrB*، *qnrS* و *aac(6')Ib-cr* را در جدایه‌های انتروباکتریاسه جدا شده از مرکز سلامت ماکیان به میزان ۴۳/۲، ۲/۲ و ۱/۲ درصد گزارش کردند.^(۳۰)

در آفریقا، منیف و همکاران در سال ۲۰۱۱، فراوانی ژن *qnrA6* را به میزان ۹ درصد در جدایه‌های پروویدنسیا استوارتی جدا شده از نمونه‌های بالینی گزارش کردند.^(۳۱) مرادی و همکاران در الجزایر (۲۰۱۱)، حضور ژن‌های *qnrB1*، *aac(6')Ib-cr* را در جدایه‌های انتروباکتریاسه (انتروباکتر کلوآکه) جدا شده از بیماران بستری نشان دادند.^(۳۲) بدای و همکاران در سال ۲۰۱۷ از مصر، حضور ژن *aac(6')Ib-cr* را در جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه جدا شده از بیماران بستری گزارش کردند.^(۳۳) در مطالعه‌ای دیگر از مصر در سال ۲۰۱۸، حامد و همکاران، فراوانی ژن‌های *aac(6')Ib-cr*، *qnrS*، *qnrB* و *qnrA* را به میزان ۳۶/۸، ۲۴/۳، ۷/۱ و ۰/۴ درصد در باکتری‌های گرم منفی جدا شده از بیماران سرطانی گزارش کردند.^(۳۴)

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*

در تایوان (۲۰۱۵)، فراوانی ژن‌های *qnrA*، *qnrB* و *qnrD* را در جدایه‌های اشرشیاکلی جدا شده از بیماران بستری مبتلا به باکتری می به ترتیب ۲۳/۴، ۲۲/۶ و ۱۴/۹ درصد گزارش کردند.^(۴۵)

نظر به این که مهم‌ترین عامل مقاومت دارویی نسبت به مجموعه داروهای کینولون به‌علت جهش‌های کروموزومی است ولی براساس مطالعه‌های انجام شده مقاومت دارویی به واسطه پلاسمید نیز با سرعت زیادی در جدایه‌های بالینی در حال گسترش است و در نواحی جغرافیایی مختلف دنیا گزارش می‌شود. PMQR عامل ایجاد مقاومت سطح پایین در باکتری‌ها هستند اما راه را برای بروز مقاومت سطح بالا در ارگانسیم و درمان سخت‌تر بیماری‌های عفونی ناشی از آن فراهم می‌کنند. با توجه به ماهیت پلاسمیدی این الگوی مقاومت و قابلیت انتشار آن به سایر ارگانسیم‌های عامل عفونت در مراکز درمانی، توجه بیش‌تر به آن توسط متخصصین بالینی و کنترل عفونت ضروری است.

*مراجع:

1. Leshner 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, Sugang R, Hamill RJ, et al. Relationships among ciprofloxacin,

- 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 β -lactamase and AmpC β -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 *blaKPC-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_{PER-1}*, *bla_{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. Eftekhari 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 -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.