

BÖLÜM 9

FLOROKİNOLONLARA DİRENÇ MEKANİZMALARI

Işlay Gökçe BENK UĞUR¹

Giriş

Florokokinolonların kullanımlarının artışıyla direnç oranları yükselmektedir. İlk kullanıma giren kinolon nalidiksik asittir. Nalidiksik asit klorokinin sentetik türevi olup idrar yolu enfeksiyonlarında gram negatif bakteriler için kullanılmıştır. İlerleyen yıllarda ilacın yapısındaki değişikliklerle yeni kuşak florokinolonlar üretilmiş, spektrum aralığı genişletilip yan etkileri azaltılarak kullanım alanı artırılmıştır. Gram pozitif ve gram negatif bakteri enfeksiyonları, klamidya, mikoplazma ve mikobakteri enfeksiyonlarında kullanılabilir. Kullanımı kolaydır. Vücutta dağılımının da oldukça iyi olmasıyla birçok enfeksiyon bölgesi için de avantajlı antibiyotiklerdir. Ama son yıllardaki artmış, sık ve özensiz kullanımı ilaca direnci artırmış ve önemli bir sorun haline getirmiştir. Florokinolonların bakterilerdeki hedefleri DNA giraz ve topoziomeraz IV enzimleridir. Bu enzimler bakteri DNAsının replikasyonu, transkripsiyonu ve rekombinasyonu aşamalarında rol almaktadır. Bu nedenle bakterinin hayatta kalması için çok önemlidirler. Florokinolonlar gram pozitif ve negatif bakterilerdeki hedef enzimlerine bağlanarak bakteri DNA sentezini durdururlar ve bakterisid etki yaparlar. DNA giraz ve topoziomeraz IV enzimini kodlayan genlerdeki mutasyonlar florokinolon direncinin ilk keşfedilen ve en çok araştırılan nedeniyken ilacın intrasitoplazmik konsantrasyonunu azaltan mutasyonlar gibi farklı mekanizmalarla da direnç gelişimi olmaktadır. Aşağıda anlatacağımız üzere gram negatif bakterilerde özellikle aktif pompa sistemine bağlı direnç ile ilacın minimal inhibitör konsantrasyon

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., gokce-benk@hotmail.com

şunda plazmid aracılı kinolon direncine neden olan *qepA* geni gösterilmiştir (27). *E.coli* izolatlarından yapılan başka bir çalışmada, siprofloksasin direncine neden olan bir plazmid bulunmuştur. Bu plazmid aracılı *aac(6')*-Ib geni bir aminoglikozid asetiltransferazı kodlar ve kanamisin, tobramisin ve amikasin direncine neden olur (28). *aac(6')*-Ib allelinde, siprofloksasin direnç fenotipi için gereken iki kodon değişimi meydana gelir. Asetilasyon, siprofloksasinin piperazinil amin grubunu etkileyen *aac(6')*-Ib varyantıyla gerçekleştirilir. Yapısında sekonder amin olarak piperazinil içermeyen kinolonlar bu enzimden etkilenmez. *aac(6')*-Ib-cr geniyle kodlanan bu varyant; norfloksasin ve siprofloksasin gibi bazı kinolonların duyarlılığın azalmasına neden olmaktadır (28).

4- *Mycobacterium Tuberculosis* florokinolon direnci

Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerde bulunan florokinolon direnç mekanizmalarının çoğu *M. tuberculosis*'te de mevcuttur. Birincil direnç mekanizması DNA girazın GyrA alt birimindeki mutasyonlarıdır. Ala90 ve Asp94 en sık mutasyona uğrayan pozisyonlardır (29). Direnç, *mfpA*'nın aşırı ekspresyonu gibi farklı mekanizmalardan da kaynaklanabilir. *mfpA* *qnr*'nin de içinde bulunduğu PRP ailesinden proteindir (31). DNA giraza bağlanarak florokinolonlara karşı dirence neden olur. Aktif pompa sisteminin varlığı da gösterilmiştir. *M.smegmatis*'te florokinolon direnciyle ilişkili bulunan LfrA proteini, varlığı gösterilen ilk mikobakteriyel MFS üyesi aktif pompa proteindir (30). Bu pompanın varlığı siprofloksasin, lomefloksasin ve norfloksasin MIK değerini dört katına çıkarmaktadır. Çoklu ilaç direnciyle tüm dünyada tehdit oluşturan *M. tuberculosis*'te de pompa proteinlerinin bu dirençteki rolleri son zamanlarda yoğun şekilde araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda DrrAB (ABC ailesi) proteini varlığı norfloksasinle beraber geniş antibiyotik direnci nedeniyle akış pompası inhibitörleri reserpin ve verapamil ile MIK değerlerinin düştüğü görülmüştür. Rv2686c-Rv2687c-Rv2688c (ABC ailesi) ekspresyonun ise siprofloksasin MIK değerlerini sekiz kat arttırdığı görülmüştür (32).

Kaynaklar

1. Jacoby GA. Mechanisms of resistance to quinolones. *Clinical infectious diseases*. 2005;41(2): 120–126. doi: 10.1086/428052
2. Ashley RE, Dittmore A, McPherson SA, Turnbough CL, Neuman KC, Osheroff N. Activities of gyrase and topoisomerase IV on positively supercoiled DNA. *Nucleic Acids Research*. 2017;45(16): 9611-9624. doi: 10.1093/nar/gkx649
3. Drlica K, Zhao X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 1997;61(3): 377-392. doi: 10.1128/mubr.61.3.377-392.1997
4. Ince D, Zhang X, Silver LC, Hooper DC. Dual targeting of DNA gyrase and topoisomerase IV:

- Target interactions of garenoxacin (BMS-284756, T-3811ME), a new desfluoroquinolone. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002;46(11): 3370-3380. doi: 10.1128/AAC.46.11.3370-3380.2002
5. Hooper DC, Jacoby GA. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. *Annals of the New York academy of sciences*, 2015, 1354(1): 12-31. doi: 10.1111/nyas.12830
 6. Chiu CH, Lee HY, Tseng LY, Chen CL, Chia JH, Su LH, et al. Mechanisms of resistance to ciprofloxacin, ampicillin/sulbactam and imipenem in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Taiwan. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2010;35(4): 382-386. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.12.009
 7. Agnello M, Wong-Beringer A. Differentiation in quinolone resistance by virulence genotype in *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS One*. 2012;7(8):e42973. doi: 10.1371/journal.pone.0042973
 8. Tessier PR, Nicolau DP. In vitro activity of novel gyrase inhibitors against a highly resistant population of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 2013;57(6): 2887-2889. doi: 10.1128/AAC.01740-12
 9. Ruiz J. Mechanisms of resistance to quinolones: target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003;51(5): 1109-1117. doi: 10.1093/jac/dkg222
 10. Bryan DS, Joseph ALB, Glenn WK. Fluoroquinolone resistance in bacteria. Douglas LM (Ed). *Antimicrobial Drug Resistance_ Mechanisms of Drug Resistance*. 2nd ed. Springer; 2017.
 11. Sandra GS, María FV, María JOP, Ana BLB, Diego AA and Rosalino V. Mechanisms of Resistance to Quinolones. Mihai M (ed). *Antimicrobial Resistance*. IntechOpen; 2021. doi: 10.5772/intecopen.872316
 12. Hasdemir U. The role of cell wall organization and active efflux pump systems in multidrug resistance of bacteria. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 2007 Apr;41(2): 309-327.
 13. Costa SS, Sobkowiak B, Parreira R, Edgeworth JD, Viveiros M, Clark TG, et al. Genetic diversity of *norA*, coding for a main efflux pump of *Staphylococcus aureus*. *Frontiers in Genetics*. 2019;9: 710. doi: 10.3389/fgene.2018.00710
 14. Truong-Bolduc QC, Strahilevitz J, Hooper DC. *NorC*, a new efflux pump regulated by *MgrA* of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 2006;50(3): 1104-1107. doi: 10.1128/AAC.50.3.1104-1107.2006
 15. Huang J, O'Toole PW, Shen W, Amrine-Madsen H, Jiang X, LoboN, et al. Novel chromosomally encoded multidrug efflux transporter *MdeA* in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 2004;48(3): 909-917. doi:10.1128/AAC.48.3.909-917.2004
 16. Yamada Y, Hideka KI, Shiota S et al. Gene cloning and characterization of *SdrM*, a chromosomally-encoded multidrug efflux pump, from *Staphylococcus aureus*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2006;29.3; 554-556. doi: 10.1248/bpb.29.554
 17. Blair JM, Richmond GE, Piddock LJ. Multidrug efflux pumps in Gram-negative bacteria and their role in antibiotic resistance. *Future microbiology*. 2014;9(10); 1165-1177. doi: 10.2217/fmb.14.66
 18. Nikaido H. Structure and mechanism of RND-type multidrug efflux pumps. *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*. 2011; 77(1): 1. doi: 10.1002/9780470920541.ch1
 19. Anes J, McCusker MP, Fanning S, Martins M. The ins and outs of RND efflux pumps in *Escherichia coli*. *Frontiers in Microbiology*. 2015;6:587. doi: 10.3389/fmicb.2015.00587
 20. Venter H, Mowla R, Ohene-Agyei T, Ma S. RND-type drug efflux pumps from Gram-negative bacteria: Molecular mechanism and inhibition. *Frontiers in Microbiology*. 2015;6: 377. doi: 10.3389/fmicb.2015.00377
 21. Martin RG, Rosner JL. Genomics of the *marA/soxS/rob* regulon of *Escherichia coli*: identification of directly activated promoters by application of molecular genetics and informatics to microarray data. *Molecular Microbiology*. 2002;44(6): 1611-1624. doi: 10.1046/j.1365-2958.2002.02985.x

22. Strateva T, Yordanov D. *Pseudomonas aeruginosa*—a phenomenon of bacterial resistance. *Journal of Medical Microbiology*. 2009;58(Pt 9): 1133–1148.
23. Yao H, Shen Z, Wang Y, Deng F, Liu D, Naren G, et al. Emergence of a potent multidrug efflux pump variant that enhances *Campylobacter* resistance to multiple antibiotics. *MBio*. 2016;7(5): e01543-16. doi:10.1128/mBio.01543-16
24. Coyne S, Courvalin P, Périchon B. Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011;55: 947-953. doi: 10.1128/AAC.01388-10
25. Zhang L, Li XZ, Poole K. SmeDEF multidrug efflux pump contributes to intrinsic multidrug resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2001;45(12): 3497-3503. doi: 10.1128/AAC.45.12.3497-3503.2001
26. Martínez-Martínez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet*. 1998;351(9105): 797-799. doi: 10.1016/S0140-6736(97)07322-4
27. Yamane K, Wachino J, Suzuki S, et al. New plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump, QepA, found in an *Escherichia coli* clinical isolate. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 2007;51(9): 3354-3360. doi: 10.1128/AAC.00339-07
28. Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby GA, et al. Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. *Nature Medicine* 2006;12(1): 83-88. doi: 10.1038/nm1347
29. Cheng AF, Yew WW, Chan EW, Chin ML, Hui MM, Chan RC. Multiplex PCR amplicon conformation analysis for rapid detection of *gyrA* mutations in fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 2004;48(2): 596–601. doi: 10.1128/AAC.48.2.596-601.2004
30. Li XZ, Nikaido H. Efflux-mediated drug resistance in bacteria. *Drugs* 2004;64: 159-204. doi: 10.2165/00003495-200464020-00004
31. Hegde SS, Vetting MW, Roderick SL, Mitchenall LA, Maxwell A, Takiff HE, et al. A fluoroquinolone resistance protein from *Mycobacterium tuberculosis* that mimics DNA. *Science*. 2005;308(5727): 1480-1483. doi: 10.1126/science.1110699
32. Pasca MR, Guglielame P, Arcesi F, Bellinzoni M, De Rossi E, Riccardi G. Rv2686c-Rv2687c-Rv2688c, an ABC fluoroquinolone efflux pump in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 2004;48(8): 3175–3178. doi: 10.1128/AAC.48.8.3175.2004