

## مقاله مروری

# ارزش بالینی فلوروکوئینون‌ها در درمان سل ریوی و سویه های مقاوم MDR-TB

تاریخ دریافت: ۹۶/۰۸/۰۱ - تاریخ پذیرش: ۹۶/۰۹/۰۱

### خلاصه

#### مقدمه

بیماری سل یکی از معضلات مهم بهداشتی و یکی از کشنده ترین بیماری های عفونی در بسیاری از کشورهای در حال توسعه می باشد که به واسطه باسیل مایکوباکتریوم توبرکلوزیس ایجاد شده که برای درمان آن از آنتی بیوتیک های ایزونیازید، ریفامپین، پیرازینامید و اتامبوتول استفاده می شود، با توجه به کاهش فعالیت این آنتی بیوتیک ها و بروز مقاومت نسبت به آنها و افزایش سویه های MDR در سراسر جهان، نیاز به بررسی آنتی بیوتیک های خط دوم درمان سل مانند فلوروکوئینون ها و درمان های جایگزین احساس می شود. فلوروکوئینون ها به دلیل خواص فارماکوکنتیک و فارماکودینامیک بالاتر، فعالیت گسترده و قوی بر علیه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و عوارض جانبی و سمیت کمتر مورد توجه هستند و در حال حاضر جهت درمان سل حساس به دارو مورد تایید سازمان بهداشت جهانی می باشند و استفاده از آن ها باعث کوتاه شدن طول درمان و بهبود نتایج می شود.

#### روش کار

در مطالعه حاضر با مرور ۱۷۰ مقاله به بررسی اثرات فلوروکوئینون ها در درمان سل ریوی و MDR-TB پرداخته شد.

#### نتایج

فلوروکوئینون ها تازه ترین کلاس و قوی ترین داروی مورد استفاده در خط دوم درمان بیماری سل می باشند، که علاوه بر موثر بودن در درمان MDR-TB، جایگزین مناسبی برای آنتی بیوتیک های خط اول در رژیم استاندارد محسوب می شوند. این گروه آنتی بیوتیکی شامل سپیروفلوکساسین، افلوکساسین، گاتی فلوکساسین، لوفلوکساسین، موکسی فلوکساسین و... می باشد، که از میان آنها موکسی فلوکساسین و لوفلوکساسین بیشترین فعالیت را داشته و فعالیت بالاتری نسبت به افلوکساسین دارند اما افلوکساسین ایمنی بالاتری دارد همچنین اسپارافلوکساسین نسبت به افلوکساسین و سپیروفلوکساسین فعالیت است و مقاومت آن نسبت به آنها کمتر می باشد.

#### نتیجه گیری

فلوروکوئینون ها، به عنوان آنتی بیوتیکی مناسب در درمان MDR-TB و همچنین جایگزین مناسبی برای آنتی بیوتیک های خط اول در رژیم استاندارد محسوب می شوند.  
کلید واژه: فلوروکوئینون ها، مقاومت آنتی بیوتیکی، MDR-TB، خط دوم درمان سل

مهديه صيادي<sup>۱</sup>

مهسا صيادي<sup>۱</sup>

کيارش قزويني<sup>۲\*</sup>

۱-دانشجوی میکروبیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۲-مرکز تحقیقات مقاومت های پزشکی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی مشهد، بیمارستان قائم (عج)، مشهد، ایران.

\* گروه باکتری شناسی و ویروس شناسی بالینی بیمارستان آموزشی قائم، مشهد، ایران.

تلفن: ۰۵۱۳۸۰۱۲۲۸۹

Email: Ghazvinik@mums.ac.ir

آنتی بیوتیکی و برای جستجوی پیشرفته از واژه AND و OR استفاده گردید.

### بحث

بیماری سل یک نگرانی جهانی رو به رشد است و در حال حاضر یکی از کشنده ترین بیماری های عفونی به شمار می آید، با توجه به کاهش فعالیت آنتی بیوتیک های خط اول درمان سل و مقاومت نسبت به آنها (۱۹-۲۲) و همچنین افزایش روز افزون شیوع سویه های MDR-TB و (3) XDR-TB نیاز به آنتی بیوتیک جایگزین و آگاهی از مقاومت دارویی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در برنامه ریزی رژیم درمانی مناسب برای بیمار احساس می شود. بدین منظور به بررسی مقاله های مربوطه پرداخته و با استناد به ۱۷۰ مقاله، فلوروکوئینون ها را به دلایل زیر به عنوان آنتی بیوتیکی موثر در درمان سل در نظر گرفته ایم و به بررسی مقاومت و اثرات استفاده از این آنتی بیوتیک ها می-پردازیم (۱، ۱۴، ۲۳-۲۶).

فلوروکوئینون ها جایگاه مهمی در کنترل عفونت باکتریایی دارند (۲۷). به دلیل خواص فارماکوکنتیک و فارماکودینامیک بالاتر و فعالیت گسترده و عوارض جانبی و سمیت کمتر آنها، نسبت به دیگر آنتی بیوتیک ها، جایگزین خوبی جهت درمان سل به شمار می آیند. آنتی بیوتیک های موجود در این گروه سیپروفلوکساسین، گاتی فلوکساسین، لوفلوکساسین، افلوکساسین، اسپارافلوکساسین، موکسی فلوکساسین و ... می-باشند، که نقش عمده ای در پیشگیری از توسعه عوامل ضد میکروبی داشته و فعالیت های قابل توجهی در درمان سل دارند (۱، ۱۶-۱۴، ۲۹-۲۸). از طرفی این گروه آنتی بیوتیکی، برای درمان سل حساس به دارو که قادر به تحمل داروهای فاز اول نمی باشند و نیز تقویت رژیم های درمانی سل مقاوم در برابر ایزونیازید و اتامبوتول مناسب می باشد (۹، ۲۳-۲۲، ۳۹-۳۰) و باعث کوتاه شدن طول مدت درمان و بازده درمانی مطلوب تر می شود (۱، ۱۰، ۱۷-۱۵، ۲۸، ۳۴، ۳۶، ۴۰) همچنین آنها قادرند به خوبی به صورت خوراکی جذب شده و در ترشحات

بیماری سل از کهن ترین و شایع ترین بیماری های عفونی شناخته شده برای انسان است که علیرغم پیشرفت های فراوان در زمینه درمان آن، هنوز هم به عنوان یکی از عمده ترین عوامل مرگ و میر ناشی از بیماری های عفونی در دنیا مطرح است. برآورد شده است که تاکنون یک سوم جمعیت جهان به باسیل مایکوباکتریوم توبرکلوزیس آلوده شده اند و در خطر ابتلا به بیماری سل قرار دارند. حدود ۵۰ میلیون نفر از این افراد به نوع مقاوم این باسیل (MDR-TB) آلوده هستند (۱).

استفاده نادرست از داروهای ضد سل، عدم پایبندی به درمان و مدیریت نامناسب، انطباق کم بیمار، غفلت از کنترل عفونت موجود در هوا، کیفیت پایین داروها و عوارض جانبی آنها و همراهی سل با بیماریهایی همچون HIV و سندروم ایمنی اکتسابی باعث ظهور هر چه بیشتر این مقاومت های دارویی شده است (۱-۱۴). حال با توجه به افزایش روز افزون این مقاومت ها، استراتژی های درمانی جدید برای مقابله با این شرایط ضروری می باشد (۲، ۱۱). لذا با در نظر گرفتن اینکه فلوروکوئینون ها عوارض جانبی سمی کمتر، خواص فارماکوکنتیک و فارماکودینامیک بالاتر و فعالیت گسترده و قوی نسبت به آنتی بیوتیک های دیگر ضد سل دارند، اهمیت آنها قابل اجتناب نمی باشد (۱۰، ۱۴-۱۸).

هدف اصلی ما در مطالعه مروری حاضر بررسی اثرات درمانی حاصل از به کار بردن فلوروکوئینونها (سیپروفلوکساسین، افلوکساسین، لوفلوکساسین، اسپارافلوکساسین و موکسی فلوکساسین) در درمان MDR-TB و جایگزینی این آنتی بیوتیک ها با آنتی بیوتیک های خط اول درمان سل می باشد.

### روش کار

در مطالعه مروری حاضر، به منظور جمع آوری نتایج حاصل از استفاده فلوروکوئینون ها در درمان MDR-TB و تاثیر جایگزینی این آنتی بیوتیک ها با آنتی بیوتیک های رژیم استاندارد درمان سل، به پایگاه های اطلاعاتی google scholar، pubmed، medline مراجعه گردید به منظور جستجو، از کلید واژه های لاتین فلوروکوئینون، سل، مقاومت

تنفسی در غلظت بالای سرم در داخل ماکروفاژها متمرکز شوند (۴۱).

به طور کلی در نتیجه بررسی فلوروکوئینون ها، موکسی فلوکسازین و لوفلوکسازین به عنوان فعالترین فلوروکوئینونها در نظر گرفته شده اند (۴۴-۴۲). به طوریکه با استناد به ۴۰ مقاله موکسی فلوکسازین به عنوان فعالترین فلوروکوئینون محسوب می شود (۴۷-۴۵). موکسی فلوکسازین فعالیت مایکوباکتریوسیدال داشته و بزرگترین فعالیت استریل کنندگی را ایفا می کند، به طوریکه رژیم حاوی این آنتی بیوتیک میزان کمی بالاتر نسبت به رژیم استاندارد، کشت خلط را در طی چند ماه تغییر داده (۵۲-۵۳) و باعث کوتاه شدن درمان سل و تقویت درمان سل حساس به دارو می شود (۲۸، ۵۸-۵۰)، لذا جایگزین مناسبی برای آنتی بیوتیک های خط اول به شمار می آید (موکسی فلوکسازین + ریفامپین) (۴۴، ۵۹-۵۸)، به طوریکه جایگزینی موکسی فلوکسازین با اتاموتول و ایزونیاژید منجر به افزایش تغییر کشت خلط شده و جهت درمان سل مقاوم به ایزونیاژید مناسب می باشد (۳۷، ۶۴-۶۰). ترکیبی از موکسی فلوکسازین، پیرازینامید و پیرازینامید نیز در برابر سل حساس به دارو توصیه می شود (۶۵). علاوه بر این رژیم حاوی ریفامپین و موکسی فلوکسازین برای درمان منژیت سلی مفید بوده (۶۶) و بنابراین موکسی فلوکسازین امیدوار کننده ترین آنتی بیوتیک ضد سل است که باعث کاهش مرگ و میر می شود (۱، ۷، ۵۲-۵۳، ۶۷-۶۹) و در دهه های اخیر رژیم درمانی حاوی موکسی فلوکسازین توصیه شده است (۷۰-۶۹) و در حال تبدیل شدن به رژیم درمانی استاندارد بیماری سل است (۷۱). در حالیکه، عود و شکست درمان، مرگ و عوارض جانبی اضافه شدن لوفلوکسازین به رژیم استاندارد نامشخص باقی مانده است (۶۴).

با این حال لوفلوکسازین برای پیشگیری سل در دریافت کنندگان کبد توصیه می شود، اما به علت شیوع بالای تنوسینوویت، استفاده از آن به صورت تعلیق در آمده است (۴۸، ۷۲). مشخص شده است که عوارض جانبی این آنتی بیوتیک بیشتر از موکسی فلوکسازین می باشد (۴۵-۴۳).

در نتیجه بررسی مقالاتی در ارتباط با گاتی فلوکسازین، اختلاف معنی داری بین رژیم حاوی این آنتی بیوتیک با رژیم استاندارد دیده نشده و بنابراین رژیم حاوی گاتی فلوکسازین در درمان سل اولیه امن بشمار می رود (۲). همچنین در بررسی مقالاتی مرتبط به افلوکسازین مشاهده شد که در رژیم حاوی افلوکسازین نیز با رژیم استاندارد تفاوت معنی داری وجود ندارد (۶۴، ۷۳-۷۴)، با این حال این آنتی بیوتیک می تواند به عنوان داروی جایگزین برای اتاموتول در ترکیب با ایزونیاژید و ریفامپین در نظر گرفته شود و به همراه سیپروفلوکسازین و پیرازینامید برای پیشگیری سل مورد استفاده قرار گیرد (۷۶-۷۵) با استناد به ۴ مقاله آنتی بیوتیک دیگری از این خانواده به نام اسپارا فلوکسازین نیز به طور موثری بر علیه سل فعال می باشد (۴۲، ۷۷) و مشخص شده که عملکرد آن بسیار شبیه به افلوکسازین می باشد به طوریکه حتی تفاوت معنی داری بین آن دو دیده نشده است (۴۲، ۷۴).

در حالی که در نتیجه حاصل از بررسی آنتی بیوتیک سیپروفلوکسازین مشخص شد که اختلاف آماری معنی داری در جایگزینی سیپروفلوکسازین و داروهای خط اول درمان نبوده است، حتی رژیم حاوی سیپرو فلوکسازین باعث عود مکرر شده و منجر به افزایش زمان لازم جهت تغییر کشت خلط می شود به طوریکه حتی جایگزینی با اتاموتول منجر به بروز بیشتر عوارض جانبی شده و افراد HIV مثبت نیز واکنش ضعیفی نسبت به آن نشان می دهند (۵، ۷۳، ۷۸) و زمانیکه سیپروفلوکسازین در ترکیب با پیرازینامید برای پیشگیری از سل مورد استفاده قرار می گیرد، تحمل آن برای بیمار بسیار دشوار می باشد (۷۶). در مقابل با استناد به ۴ مقاله مورد مطالعه، فعالیت ضد باکتری سیپروفلوکسازین گزارش شده است (۶۲، ۸۱-۷۹). و در رژیم ترکیبی به عنوان یک عامل استریل کننده عمل میکند و برای درمان سل مناسب بوده و همچنین پاسخ باکتریولوژیک مطلوب در افراد تحت شیمی درمانی نیز می تواند ایجاد کند (۸۲-۸۱).

در نهایت در نتیجه مقایسه فلوروکوئینون ها مشخص شد که فعالیت لوفلوکسازین و اسپارافلوکسازین نسبت به افلوکسازین و

در *gyra* شایع تر بوده و بیشتر در کدون‌های ۹۴، ۹۱، ۹۰ رخ می‌دهد (۵۷، ۸۷، ۱۲۴، ۱۳۳-۱۳۱). به طور کلی *gyra* سطح بالاتری از مقاومت را ایجاد می‌کند (۵۸، ۵۹) که این مقاومت‌ها به صورت خود به خود، به علت اجرای ناقص برنامه کنترل سل (۴، ۷۶)، درمان قبلی و شکست در آن، درمان ضعیف MDR و تماس با مهاجران دارای سل مقاوم ایجاد شده است (۱۱۹). همچنین استفاده تجربی فلوروکوئینون برای درمان پنومونی اکتسابی از جامعه و درمان بیماری‌های باکتریایی دیگر می‌تواند باعث تاخیر در تشخیص سل شده و منجر به ایجاد مقاومت نسبت به فلوروکوئینونها شود (۱۲، ۳۷-۳۶، ۹۲، ۱۱۷-۱۱۳). خطر اصلی زمانی است که فلوروکوئینون‌ها برای درمان علائم تنفسی غیر سل استفاده شوند (۳۷، ۵۳، ۱۱۸) که این عوامل باعث توسعه XDR خواهند شد (۱۳). با این وجود قابل ذکر می‌باشد که مقاومت نسبت به فلوروکوئینون‌ها همچنان بسیار کم است (۴۸، ۱۰۹). امروزه به منظور بررسی تشخیص سریع مقاومت به این آنتی بیوتیک‌ها تعیین توالی مقاومت کوئینون‌ها (QRDR) صورت می‌پذیرد (۴۵، ۱۰۶، ۱۲۱، ۱۲۶، ۱۳۲). حال به منظور ممانعت از ظهور مقاومت به فلوروکوئینون‌ها در طول درمان بیماری‌های مایکوباکتریوم، این داروها باید همیشه در ترکیب با حداقل یک عامل فعال دیگر و تنها زمانی که داروی جایگزین موثر در دسترس نیست به کار روند (۴۰، ۷۷)، زیرا محدودیت استفاده از فلوروکوئینون‌ها ایجاد مقاومت را کاهش می‌دهد (۳۷، ۱۰۸).

با وجود اطلاعات دلگرم کننده هنوز سمیت این دسته آنتی بیوتیک‌ها در مفاصل تحمل کننده وزن در کودکان مورد بحث است. استفاده از آن در کودکان تهدید کننده زندگی و پرهزینه بوده (۱۷-۱۶) و ممکن است ایجاد آرتروپاتی کند، اما اطلاعات در دسترس هنوز هیچ آرتروپاتی و محدودیت شدید و اثرات جانبی جدی در کودکان نشان نداده است (۴۵). محدودیت دیگر مصرف فلوروکوئینون‌ها در کودکان مبتلا به فیروز کیستیک می‌باشد (۱۳۴). باید به این نکته توجه داشت، با وجود اینکه عوارض جانبی فلوروکوئینون‌ها کم بوده اما از نظر بالینی خصوصا در افراد مسن، افراد با اختلالات قند خون،

سیپروفلوکساسین بیشتر می‌باشد و مقاومت نسبت به اسپارافلوکساسین در مقابل دیگر فلوروکوئینون‌ها کمتر می‌باشد (۴۵، ۸۳-۸۴).

با استناد به ۱۸ مقاله فلوروکوئینون‌ها به عنوان عامل بالقوه ایی جهت درمان سویه های MDR<sup>۱</sup> و XDR<sup>۲</sup> می‌باشند (۶، ۱۱، ۳۹، ۶۴، ۷۸، ۸۴، ۸۵-۹۲) و به عنوان قوی ترین داروی خط دوم به شمار می‌آیند (۹۳-۹۵)، به طوری که درمان پیشگیرانه حاصل از به کار بردن آن‌ها باعث کاهش شیوع سل مقاوم به دارو و مرگ و میر می‌شود (۴۵، ۹۷-۹۶). در بررسی اثر فلوروکوئینون‌ها در درمان سل MDR و XDR بدین نتیجه رسیدیم که لوفلوکساسین برای درمان MDR و XDR مقاوم به ایزونیازید مناسب می‌باشد (۹۸). از طرفی بر طبق بررسی انجام شده موکسی فلوکساسین نیز برای درمان MDR و XDR مفید می‌باشد (۱، ۴۳، ۹۹، ۶۸)، به طوریکه حتی موکسی فلوکساسین نسبت به افلوکساسین که جزو اولین فلوروکوئینون‌ها می‌باشد، فعالیت بیشتری در درمان سل MDR نشان می‌دهد (۱۰۰) لذا زمانیکه مقاومت به فلوروکوئینون‌های نسل اول مانند افلوکساسین وجود دارد، استفاده از موکسی فلوکساسین توصیه می‌شود (۱۰۱)، با در نظر گرفتن اینکه افلوکساسین در درمان سل مقاوم یا XDR (۵-۴، ۱۰۲، ۷۵، ۷۷، ۸۳، ۸۹) و بیماران مقاوم در برابر فلوروکوئینون‌ها بسیار موثر عمل می‌کند (۸۹). اسپارافلوکساسین در همراهی با کانامایسین و اتیونامید اثر بخشی و ایمنی مطلوب تری در برابر سل MDR نشان می‌دهد (۱۰۵).

با این حال مقاومت نسبت به فلوروکوئینون‌ها نیز دیده شده است که تنها جهش اثبات شده، برای مقاومت به این آنتی بیوتیک‌ها در DNA جیراز می‌باشد. تعویض اسید آمینه در هر دو زیر واحد A و B آنزیم (۵۴، ۵۹-۵۷، ۶۸-۶۷، ۷۱، ۱۰۶-۱۰۳، ۱۰۹-۱۰۷، ۱۲۷-۱۲۰، ۱۳۱) این مقاومت را باعث شده، درحالیکه جهش

توسط گونه های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مقاوم در برابر حداقل دو داروی ضد سل فاز اول (به عنوان مثال، ایزونیازید و ریفامپین) ایجاد می شود.

به عنوان سل مقاوم به ایزونیازید، ریفامپین، فلوروکوئینون‌ها و آمینوگلیکوزید ها<sup>۲</sup> در نظر گرفته می شود.

## نتیجه گیری

با توجه به داده‌های بدست آمده فلوروکوئینون‌ها می‌توانند جایگزین خوبی برای آنتی بیوتیک‌های خط اول باشند و برای درمان سل MDR و XDR استفاده شوند و از بین فلوروکوئینون‌ها موکسی فلوکسازین قویترین و مناسب ترین فلوروکوئینون برای درمان سل می‌باشد. اما به دلیل ایمنی کمتری که نسبت به افلوکسازین و سیپروفلوکسازین می‌باشد از آن در درمان استفاده نمی‌شود.

بیماران کلیوی، کبدی و افراد در معرض خطر حوادث قلبی و عروقی مهم می‌باشند (۱۵)، هم چنین درمان ضد سل با فلوروکوئینون برای بیمارانی که دارای بیماری زمینه ای و کاهش آلبومین می‌باشند، نتیجه ضعیف به همراه داشته است (۱۱۶).

## References:

1. Wilson JW, Tsukayama DT. Extensively drug-resistant tuberculosis: principles of resistance, diagnosis, and management. *Mayo Clin Proc* 2016; 91:482-95.
2. Ruan Q, Liu Q, Sun F, Shao L, Jin J, Yu S, et al. Moxifloxacin and gatifloxacin for initial therapy of tuberculosis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Emerg Microb Infect* 2016; 5:e12.
3. Cegielski JP, Kurbatova E, van der Walt M, Brand J, Ershova J, et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes in relation to treatment and initial versus acquired second-line drug resistance. *Clin Infect Dis* 2015; 62:418-30.
4. Caminero JA. Likelihood of generating MDR-TB and XDR-TB under adequate National Tuberculosis Control Programme implementation. *T Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12:869-77.
5. Matteelli A, Roggi A, Carvalho AC. Extensively drug-resistant tuberculosis: epidemiology and management. *Clin Epidemiol* 2014; 6:111-8.
6. Chang KC, Yew WW. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis: update 2012. *Respirology* 2013; 18:8-21.
7. Gillespie SH. The role of moxifloxacin in tuberculosis therapy. *Eur Respir Rev* 2016; 25:19-28.
8. Daley CL, Caminero JA. Management of multidrug resistant tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34:44-59.
9. Moadebi S, Harder CK, Fitzgerald MJ, Elwood KR, Marra F. Fluoroquinolones for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Drugs* 2007; 67:2077-99.
10. De Souza MV, Vasconcelos TR, Almeida MV, Cardoso SH. Fluoroquinolones: an important class of antibiotics against tuberculosis. *Curr Med Chem* 2006; 13:455-63.
11. Yew WW, Koh WJ. Emerging strategies for the treatment of pulmonary tuberculosis: promise and limitations? *Korean J Intern Med* 2016; 31:15-29.
12. Ginsberg A, Spigelman M. New drugs for tuberculosis. *Tuberculosis: The Essentials*; 2005.
13. Ignatyeva O, Balabanova Y, Nikolayevskyy V, Koshkarova E, Radiulyte B, Davidaviciene E, et al. Resistance profile and risk factors of drug resistant tuberculosis in the Baltic countries. *Tuberculosis* 2015; 95:581-8.
14. Bulloch MN. Incorporation of fluoroquinolones in the tuberculosis treatment regimen. *Int J Med Biol Front* 2013; 19:1.
15. Iannini PB. The safety profile of moxifloxacin and other fluoroquinolones in special patient populations. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:1403-13.
16. Bacci C, Galli L, de Martino M, Chiappini E. Fluoroquinolones in children: update of the literature. *J Chemother* 2015; 27:257-65.

17. Principi N, Esposito S. Appropriate use of fluoroquinolones in children. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 45:341-6.
18. Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, Sotgiu G, Cox H, Holtz TH, et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on MDR-TB outcomes. *Eur Respirat J* 2012; 25:1-24.
19. De Souza MV, Vasconcelos TR, Almeida MV, Cardoso SH. Fluoroquinolones: an important class of antibiotics against tuberculosis. *Curr Med Chem* 2006; 13:455-63.
20. Moadebi S, Harder CK, Fitzgerald MJ, Elwood KR, Marra F. Fluoroquinolones for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Drugs* 2007; 67:2077-99.
21. Lowther J, Bryskier A. Fluoroquinolones and tuberculosis. *Exp Opin Investigat Drugs* 2002; 11:233-58.
22. Berning SE. The role of fluoroquinolones in tuberculosis today. *Drugs* 2001; 61:9-18.
23. Low DE. Fluoroquinolones for treatment of community-acquired pneumonia and tuberculosis: putting the risk of resistance into perspective. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1361-3.
24. O'brien RJ. Development of fluoroquinolones as first-line drugs for tuberculosis—at long last! *Am J Respirat Crit Care Med* 2003; 168:1266-8.
25. Thee S, Garcia-Prats AJ, Donald PR, Hesselning AC, Schaaf HS. Fluoroquinolones for the treatment of tuberculosis in children. *Tuberculosis* 2015; 95:229-45.
26. Ziganshina LE, Titarenko AF, Davies GR. Fluoroquinolones for treating tuberculosis (presumed drug-sensitive). New York: The Cochrane Library; 2013.
27. Gillespie SH, Kennedy N. Fluoroquinolones: a new treatment for tuberculosis? *Int J Tuberculosis Lung Dis* 1998; 2:265-71.
28. Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, Sotgiu G, Cox H, Holtz TH, et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on MDR-TB outcomes. *Eur Respirat J* 2012; 25:1-24.
29. Principi N, Esposito S. Appropriate use of fluoroquinolones in children. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 45:341-6.
30. Ruan Q, Liu Q, Sun F, Shao L, Jin J, Yu S, et al. Moxifloxacin and gatifloxacin for initial therapy of tuberculosis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Emerg Microb Infect* 2016; 5:e12.
31. Lee H, Jeong BH, Park HY, Jeon K, Huh HJ, Lee NY, et al. Treatment outcomes with fluoroquinolone-containing regimens for isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60:471-7.
32. Ginsburg AS, Grosset JH, Bishai WR. Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:432-42.
33. Hu Y, Coates AR, Mitchison DA. Sterilizing activities of fluoroquinolones against rifampin-tolerant populations of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:653-7.
34. O'brien RJ. Development of fluoroquinolones as first-line drugs for tuberculosis—at long last! *Am J Respirat Crit Care Med* 2003; 168:1266-8.
35. Ho J, Jelfs P, Sintchenko V. Fluoroquinolone resistance in non-multidrug-resistant tuberculosis—a surveillance study in New South Wales, Australia, and a review of global resistance rates. *Int J Infect Dis* 2014; 26:149-53.
36. Ginsburg AS, Hooper N, Parrish N, Dooley KE, Dorman SE, Booth J, et al. Fluoroquinolone resistance in patients with newly diagnosed tuberculosis. *Clin Inf Dis* 2003; 37:1448-52.
37. Takiff H, Guerrero E. Current prospects for the fluoroquinolones as first-line tuberculosis therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:5421-9.

38. Yew WW, Koh WJ. Emerging strategies for the treatment of pulmonary tuberculosis: promise and limitations? *Korean J Intern Med* 2016; 31:15-29.
39. Jabeen K, Shakoor S, Hasan R. Fluoroquinolone-resistant tuberculosis: implications in settings with weak healthcare systems. *Int J Infect Dis* 2015; 32:118-23.
40. Bulloch MN. Incorporation of fluoroquinolones in the tuberculosis treatment regimen. *Int J Med Biol Frontiers* 2013; 19:1.
41. Gillespie SH, Kennedy N. Fluoroquinolones: a new treatment for tuberculosis? *Int J Tuberculosis Lung Dis* 1998; 2:265-71.
42. Rodriguez JC, Ruiz M, Climent A, Royo G. In vitro activity of four fluoroquinolones against *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17:229-31.
43. Kang YA, Shim TS, Koh WJ, Lee SH, Lee CH, Choi JC, et al. Choice between levofloxacin and moxifloxacin and multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes. *Ann Am Thor Soc* 2016; 13:364-70.
44. O'Brien RJ. Development of fluoroquinolones as first-line drugs for tuberculosis—at long last! *Am J Respirat Crit Care Med* 2003; 168:1266-8.
45. Thee S, Garcia-Prats AJ, Donald PR, Hesseling AC, Schaaf HS. Fluoroquinolones for the treatment of tuberculosis in children. *Tuberculosis* 2015; 95:229-45.
46. Anand RS, Somasundaram S, Doble M, Paramasivan CN. Docking studies on novel analogues of 8 methoxy fluoroquinolones against *GyrA* mutants of *Mycobacterium tuberculosis*. *BMC Struct Biol* 2011; 11:47.
47. Ruiz-Serrano MJ, Alcalá L, Martínez L, Díaz M, Marín M, González-Abad MJ, et al. In vitro activities of six fluoroquinolones against 250 clinical isolates of mycobacterium tuberculosis susceptible or resistant to first-line antituberculosis drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2567-8.
48. Poissy J, Aubry A, Fernandez C, Lott MC, Chauffour A, Jarlier V, et al. Should moxifloxacin be used for the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis? An answer from a murine model. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:4765-71.
49. Rodriguez JC, Ruiz M, Climent A, Royo G. In vitro activity of four fluoroquinolones against *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17:229-31.
50. Pletz MW, De Roux A, Roth A, Neumann KH, Mauch H, Lode H. Early bactericidal activity of moxifloxacin in treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:780-2.
51. Hu Y, Coates AR, Mitchison DA. Sterilizing activities of fluoroquinolones against rifampin-tolerant populations of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:653-7.
52. Ssenooba W, Meehan CJ, Lukoye D, Kasule GW, Musisi K, Joloba ML, et al. Whole genome sequencing to complement tuberculosis drug resistance surveys in Uganda. *Infect Genet Evol* 2016; 40:8-16.
53. Li D, Wang T, Shen S, Cheng S, Yu J, Zhang Y, et al. Effects of fluoroquinolones in newly diagnosed, sputum-positive tuberculosis therapy: a systematic review and network meta-analysis. *PloS One* 2015; 10:e0145066.
54. Kocagöz T, Hackbarth CJ, Unsal I, Rosenberg EY, Nikaido H, Chambers HF. Gyrase mutations in laboratory-selected, fluoroquinolone-resistant mutants of *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:1768-74.
55. Gosling RD, Uiso LO, Sam NE, Bongard E, Kanduma EG, Nyindo M, et al. The bactericidal activity of moxifloxacin in patients with pulmonary tuberculosis. *Am J Respirat Crit Care Med* 2003; 168:1342-5.

56. Li SY, Irwin SM, Converse PJ, Mdluli KE, Lenaerts AJ, Nuernberger EL. Evaluation of moxifloxacin-containing regimens in pathologically distinct murine tuberculosis models. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59:4026-30.
57. Aldred KJ, Blower TR, Kerns RJ, Berger JM, Osheroff N. Fluoroquinolone interactions with *Mycobacterium tuberculosis* gyrase: enhancing drug activity against wild-type and resistant gyrase. *Proc Natl Acad Sci* 2016; 113:E839-46.
58. Mayer C, Takiff H. The molecular genetics of fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Molecular genetics of mycobacteria*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: American Society of Microbiology; 2014.
59. Pantel A, Petrella S, Matrat S, Brossier F, Bastian S, Reitter D, et al. DNA gyrase inhibition assays are necessary to demonstrate fluoroquinolone resistance secondary to *gyrB* mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:4524-9.
60. Veziris N, Truffot-Pernot C, Aubry A, Jarlier V, Lounis N. Fluoroquinolone-containing third-line regimen against *Mycobacterium tuberculosis* in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3117-22.
61. Lee WY, Ling M, Anderson G, Achawal S, Thaker HK. Isoniazid-resistant intracranial tuberculoma treated with a combination of moxifloxacin and first-line anti-tuberculosis medication. *J Med Microbiol* 2011; 60:1550-2.
62. Fouad M, Gallagher JC. Moxifloxacin as an alternative or additive therapy for treatment of pulmonary tuberculosis. *Ann Pharmacother* 2011; 45:1439-44.
63. Lee WY, Ling M, Anderson G, Achawal S, Thaker HK. Isoniazid-resistant intracranial tuberculoma treated with a combination of moxifloxacin and first-line anti-tuberculosis medication. *J Med Microbiol* 2011; 60:1550-2.
64. Ziganshina LE, Titarenko AF, Davies GR. Fluoroquinolones for treating tuberculosis (presumed drug-sensitive). New York: The Cochrane Library; 2013.
65. Dawson R, Diacon AH, Everitt D, van Niekerk C, Donald PR, Burger DA, et al. Efficiency and safety of the combination of moxifloxacin, pretomanid (PA-824), and pyrazinamide during the first 8 weeks of antituberculosis treatment: a phase 2b, open-label, partly randomised trial in patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Lancet* 2015; 385:1738-47.
66. te Brake L, Dian S, Ganiem AR, Ruesen C, Burger D, Donders R, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of an intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 45:496-503.
67. Lata M, Sharma D, Deo N, Kumar Tiwari P, Bisht D, et al. Proteome analysis of ofloxacin and moxifloxacin induced *Mycobacterium tuberculosis* isolates by proteomic approach. *Protein Pept Lett* 2015; 22:362-71.
68. Poissy J, Aubry A, Fernandez C, Lott MC, Chauffour A, Jarlier V, et al. Should moxifloxacin be used for the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis? An answer from a murine model. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:4765-71.
69. Gillespie SH. The role of moxifloxacin in tuberculosis therapy. *Eur Respirat Rev* 2016; 25:19-28.
70. Ssengooba W, Meehan CJ, Lukoye D, Kasule GW, Musisi K, Joloba ML, et al. Whole genome sequencing to complement tuberculosis drug resistance surveys in Uganda. *Infect Genet Evol* 2016; 40:8-16.
71. Willby M, Sikes RD, Malik S, Metchock B, Posey JE. Correlation between *GyrA* substitutions and ofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin cross-resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59:5427-34.
72. Torre-Cisneros J, San-Juan R, Rosso-Fernández CM, Silva JT, Muñoz-Sanz A, Muñoz P, et al. Tuberculosis prophylaxis with levofloxacin in liver transplant patients is associated with



- a high incidence of tenosynovitis: safety analysis of a multicenter randomized trial. *Clin Infect Dis* 2015; 60:1642-9.
73. Ziganshina LE, Squire SB. Fluoroquinolones for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1:CD004795.
  74. Ziganshina LE, Squire SB. Fluoroquinolones for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1:CD004795.
  75. Kohno S, Koga H, Kaku M, Maesaki S, Hara K. Prospective comparative study of ofloxacin or ethambutol for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Chest* 1992; 102:1815-8.
  76. Berning SE. The role of fluoroquinolones in tuberculosis today. *Drugs* 2001; 61:9-18.
  77. Alangaden GJ, Bone SA. The clinical use of fluoroquinolones for the treatment of mycobacterial diseases. *Clin Infect Dis* 1997; 25:1213-21.
  78. Kennedy N, Berger L, Curram J, Fox R, Gutmann J, Kisyombe GM, et al. Randomized controlled trial of a drug regimen that includes ciprofloxacin for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1996; 22:827-33.
  79. te Brake L, Dian S, Ganiem AR, Ruesen C, Burger D, Donders R, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of an intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 45:496-503.
  80. Yew WW, Piddock LJ, Li MS, Lyon D, Chan CY, Cheng AF. In-vitro activity of quinolones and macrolides against mycobacteria. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34:343-51.
  81. Kennedy N, Fox R, Kisyombe GM, Saruni AO, Uiso LO, Ramsay AR, et al. Early bactericidal and sterilizing activities of ciprofloxacin in pulmonary tuberculosis. *Am J Respirat Crit Care Med* 1993; 148:1547-51.
  82. Mohanty KC, Dhamgaye TM. Controlled trial of ciprofloxacin in short-term chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Chest* 1993; 104:1194-8.
  83. Ji B, Lounis N, Truffot-Pernot C, Grosset J. In vitro and in vivo activities of levofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1341-4.
  84. Yew WW, Chan CK, Chau CH, Tam CM, Leung CC, Wong PC, et al. Outcomes of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin-containing regimens. *Chest* 2000; 117:744-51.
  85. Sotgiu G, Migliori GB. Facing multi-drug resistant tuberculosis. *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 32:144-8.
  86. Tseng YT, Chuang YC, Shu CC, Hung CC, Hsu CF, Wang JY. Empirical use of fluoroquinolones improves the survival of critically ill patients with tuberculosis mimicking severe pneumonia. *Crit Care* 2012; 16:R207.
  87. Niward K, Ängeby K, Chryssanthou E, Paues J, Bruchfeld J, Jureen P, et al. Susceptibility testing breakpoints for *Mycobacterium tuberculosis* categorize isolates with resistance mutations in *gyrA* as susceptible to fluoroquinolones: implications for MDR-TB treatment and the definition of XDR-TB. *J Antimicrob Chemother* 2015; 71:333-8.
  88. Yuen CM, Kurbatova EV, Tupasi T, Caoili JC, Van Der Walt M, Kvasnovsky C, et al. Association between regimen composition and treatment response in patients with multidrug-resistant tuberculosis: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2015; 12:e1001932.
  89. Jacobs MR. Activity of quinolones against mycobacteria. *Drugs* 1999; 58:19-22.
  90. Lowther J, Bryskier A. Fluoroquinolones and tuberculosis. *Exp Opin Investigat Drugs* 2002; 11:233-58.
  91. Migliori GB, Lange C, Girardi E, Centis R, Besozzi G, Kliiman K, et al. Fluoroquinolones: are they essential to treat multidrug-resistant tuberculosis? *Eur Respirat J* 2008; 31:904-5.
  92. Huang TS, Kunin CM, Shin-Jung Lee S, Chen YS, Tu HZ, Liu YC. Trends in fluoroquinolone resistance of *Mycobacterium tuberculosis* complex in a Taiwanese medical centre: 1995–2003. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56:1058-62.

93. Malik S, Willby M, Sikes D, Tsodikov OV, Posey JE. New insights into fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: functional genetic analysis of *gyrA* and *gyrB* mutations. *PloS One* 2012; 7:e39754.
94. Aldred KJ, Blower TR, Kerns RJ, Berger JM, Osheroff N. Fluoroquinolone interactions with *Mycobacterium tuberculosis* gyrase: enhancing drug activity against wild-type and resistant gyrase. *Proc Natl Acad Sci* 2016; 113:E839-46.
95. Ahmad N, Javaid A, Sulaiman SA, Ming LC, Ahmad I, Khan AH. Resistance patterns, prevalence, and predictors of fluoroquinolones resistance in multidrug resistant tuberculosis patients. *Braz J Infect Dis* 2016; 20:41-7.
96. Fox GJ, Oxlade O, Menzies D. Fluoroquinolone therapy for the prevention of multidrug-resistant tuberculosis in contacts. A cost-effectiveness analysis. *Am J Respirat Crit Care Med* 2015; 192:229-37.
97. Hoffner SE, Gezelius L, Olsson-Liljequist B. In-vitro activity of fluorinated quinolones and macrolides against drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40:885-8.
98. Lee H, Jeong BH, Park HY, Jeon K, Huh HJ, Lee NY, et al. Treatment outcomes with fluoroquinolone-containing regimens for isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60:471-7.
99. Trieu L, Proops DC, Ahuja SD. Moxifloxacin prophylaxis against MDR TB, New York, New York, USA. *Emerg Infect Dis* 2015; 21:500.
100. Zvada SP, Denti P, Sirgel FA, Chigutsa E, Hatherill M, Charalambous S, et al. Moxifloxacin population pharmacokinetics and model-based comparison of efficacy between moxifloxacin and ofloxacin in African patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:503-10.
101. Poissy J, Aubry A, Fernandez C, Lott MC, Chauffour A, Jarlier V, et al. Should moxifloxacin be used for the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis? An answer from a murine model. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:4765-71.
102. Yew WW, Kwan SY, Ma WK, Khin MA, Chan PY. In-vitro activity of ofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* and its clinical efficacy in multiply resistant pulmonary tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26:227-36.
103. Yew WW, Lee J, Wong PC, Kwan SY. Tolerance of ofloxacin in the treatment of pulmonary tuberculosis in presence of hepatic dysfunction. *Int J Clin Pharmacol Res* 1992; 12:173-8.
104. Kennedy N, Berger L, Curram J, Fox R, Gutmann J, Kisyombe GM, et al. Randomized controlled trial of a drug regimen that includes ciprofloxacin for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1996; 22:827-33.
105. Yew WW, Chau CH, Tupasi TE, Singla R, Gupta S, Gupta R, et al. Utility of fluoroquinolones in multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB)-a balanced view? *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6:174-5.
106. Malik S, Willby M, Sikes D, Tsodikov OV, Posey JE. New insights into fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: functional genetic analysis of *gyrA* and *gyrB* mutations. *PloS One* 2012; 7:e39754.
107. Tagliani E, Cabibbe AM, Miotto P, Borroni E, Toro JC, Mansjö M, et al. Diagnostic performance of the new version (v2. 0) of GenoType MTBDRsl assay for detection of resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: a multicenter study. *J Clin Microbiol* 2015; 53:2961-9.
108. Ahmad N, Javaid A, Sulaiman SA, Ming LC, Ahmad I, Khan AH. Resistance patterns, prevalence, and predictors of fluoroquinolones resistance in multidrug resistant tuberculosis patients. *Braz J Infect Dis* 2016; 20:41-7.

109. Surcouf C, Heng S, Pierre-Audigier C, Cadet-Daniel V, Namouchi A, Murray A, et al. Molecular detection of fluoroquinolone-resistance in multi-drug resistant tuberculosis in Cambodia suggests low association with XDR phenotypes. *BMC Infect Dis* 2011; 11:255.
110. Ahmad S, Mokaddas E. Current status and future trends in the diagnosis and treatment of drug-susceptible and multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Public Health* 2014; 7:75-91.
111. Kamal SM, Hossain A, Sultana S, Begum V, Haque N, Ahmed J, et al. Anti-tuberculosis drug resistance in Bangladesh: reflections from the first nationwide survey. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19:151-6. .
112. Mirza IA, Khan FA, Khan KA, Satti L, Ghafoor T, Fayyaz M. Extensively and pre-extensively drug resistant tuberculosis in clinical isolates of multi-drug resistant tuberculosis using classical second line drugs (levofloxacin and amikacin). *J Coll Physicians Surg Pak* 2015; 25:337-41.
113. Shen GH, Tsao TC, Kao SJ, Lee JJ, Chen YH, Hsieh WC, et al. Does empirical treatment of community-acquired pneumonia with fluoroquinolones delay tuberculosis treatment and result in fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*? Controversies and solutions. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39:201-5.
114. Low DE. Fluoroquinolones for treatment of community-acquired pneumonia and tuberculosis: putting the risk of resistance into perspective. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1361-3.
115. Van Der Heijden YF, Maruri F, Holt E, Mitchel E, Warkentin J, Sterling TR. A comparison of interview methods to ascertain fluoroquinolone exposure before tuberculosis diagnosis. *Epidemiol Infect* 2015; 143:960-5.
116. Wang JY, Hsueh PR, Jan IS, Lee LN, Liaw YS, Yang PC, et al. Empirical treatment with a fluoroquinolone delays the treatment for tuberculosis and is associated with a poor prognosis in endemic areas. *Thorax* 2006; 61:903-8.
117. Ho J, Jelfs P, Sintchenko V. Fluoroquinolone resistance in non-multidrug-resistant tuberculosis—a surveillance study in New South Wales, Australia, and a review of global resistance rates. *Int J Infect Dis* 2014; 26:149-53.
118. Ho J, Jelfs P, Sintchenko V. Fluoroquinolone resistance in non-multidrug-resistant tuberculosis—a surveillance study in New South Wales, Australia, and a review of global resistance rates. *Int J Infect Dis* 2014; 26:149-53.
119. Chang KC, Yew WW, Chan RC. Rapid assays for fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1551-61.
120. Pantel A, Petrella S, Veziris N, Brossier F, Bastian S, Jarlier V, et al. Extending the definition of the *GyrB* quinolone resistance-determining region in *Mycobacterium tuberculosis* DNA gyrase for assessing fluoroquinolone resistance in *M. tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:1990-6.
121. Farhat MR, Jacobson KR, Franke MF, Kaur D, Sloutsky A, Mitnick CD, et al. Gyrase mutations are associated with variable levels of fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2016; 54:727-33.
122. Coeck N, de Jong BC, Diels M, de Rijk P, Ardizzoni E, Van Deun A, et al. Correlation of different phenotypic drug susceptibility testing methods for four fluoroquinolones in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71:1233-40.
123. Nosova EY, Bukatina AA, Isaeva YD, Makarova MV, Galkina KY, Moroz AM. Analysis of mutations in the *gyrA* and *gyrB* genes and their association with the resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to levofloxacin, moxifloxacin and gatifloxacin. *J Med Microbiol* 2013; 62:108-13.

124. Singh P, Jain A, Dixit P, Prakash S, Jaiswal I, Venkatesh V, et al. Prevalence of *gyrA* and *B* gene mutations in fluoroquinolone-resistant and-sensitive clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* and their relationship with MIC of ofloxacin. *J Antibiot* 2015; 68:63.
125. Chopra S, Matsuyama K, Tran T, Malerich JP, Wan B, Franzblau SG, et al. Evaluation of gyrase B as a drug target in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother* 2011; 67:415-21.
126. Maruri F, Sterling TR, Kaiga AW, Blackman A, van der Heijden YF, Mayer C, et al. A systematic review of gyrase mutations associated with fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and a proposed gyrase numbering system. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:819-31.
127. Alangaden GJ, Manavathu EK, Vakulenko SB, Zvonok NM, Lerner SA. Characterization of fluoroquinolone-resistant mutant strains of *Mycobacterium tuberculosis* selected in the laboratory and isolated from patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1700-3.
128. Kontsevaya I, Mironova S, Nikolayevskyy V, Balabanova Y, Mitchell S, Drobniowski F. Evaluation of two molecular assays for rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* resistance to fluoroquinolones in high-tuberculosis and-multidrug-resistance settings. *J Clin Microbiol* 2011; 49:2832-7.
129. Anand RS, Somasundaram S, Doble M, Paramasivan CN. Docking studies on novel analogues of 8 methoxy fluoroquinolones against *GyrA* mutants of *Mycobacterium tuberculosis*. *BMC Struct Biol* 2011; 11:47.
130. An DD, Duyen NT, Lan NT, Ha DT, Kiet VS, Chau NV, et al. Beijing genotype of *Mycobacterium tuberculosis* is significantly associated with high-level fluoroquinolone resistance in Vietnam. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:4835-9.
131. Chang KC, Yew WW, Sotgiu G. Clinical research in the treatment of tuberculosis: current status and future prospects. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19:1417-27.
132. Avalos E, Catanzaro D, Catanzaro A, Ganiats T, Brodine S, Alcaraz J, et al. Frequency and geographic distribution of *gyrA* and *gyrB* mutations associated with fluoroquinolone resistance in clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates: a systematic review. *PLoS One* 2015; 10:e0120470.
133. Zhu C, Zhang Y, Shen Y, Siu GK, Wu W, Qian X, et al. Molecular characterization of fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from Shanghai, China. *Diag Microbiol Infect Dis* 2012; 73:260-3.
134. Van Der Heijden YF, Maruri F, Holt E, Mitchel E, Warkentin J, Sterling TR. A comparison of interview methods to ascertain fluoroquinolone exposure before tuberculosis diagnosis. *Epidemiol Infect* 2015; 143:960-5.

## Review Article

### Clinical value of fluoroquinolone in the treatment of TB and MDR-TB

Received:23/10/2017 - Accepted: 22/11/2017

Mahdiye Sayadi<sup>1</sup>  
Mahsa Sayadi<sup>1</sup>  
Kiarash ghazvini<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>MD of Microbiology, school of  
Medicine, Mashhad University of  
Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>2</sup>Department of Microbiology and  
virology, School of Medicine, Mashhad  
University of Medical Sciences,  
Mashhad, Iran

\* Associate Prof. of Microbiology,  
Department of Microbiology and  
Virology, Ghaem University Hospital,  
Mashhad, Iran.

Tel: 05138012289  
Email: Ghazvinik@mums.ac.ir

#### Abstract

**Background:** Tuberculosis is a major health problem in many developing countries. The disease is caused by Mycobacterium tuberculosis bacilli, for the treatment antibiotics such as isoniazid, rifampin, pyrazinamide and ethambutol are used, Due to the reduced activity of these antibiotics and increase the resistance and MDR strains around the world, need to consider antibiotics second phase of TB treatment and alternative therapies felt. Among the second phase of treatment drugs, fluoroquinolone are the most important drugs as the second phase of TB treatment because of high pharmacokinetics and pharmacodynamic properties, Broad activity against Mycobacterium tuberculosis and less side effects and toxicity. As currently only fluoroquinolone is approved by the World Health Organization to be used in the treatment of sensitive TB and proved that their use shortens the duration of treatment and improve results.

**Materials&Methods:** In the present study, 170 Article about fluoroquinolone in the treatment of pulmonary tuberculosis and MDR-TB have been reviewed.

**Results:** According to the articles, fluoroquinolone are the latest and most powerful drug classes used in the second phase of TB treatment and In addition to being effective in the treatment of MDR-TB, affordable alternative to antibiotics in the first phase standard diet. Among the members of this group of antibiotics, Moxifloxacin and levofloxacin of which have the greatest activity and Have higher activity than ofloxacin But there ofloxacin higher safety

**Conclusion:** fluoroquinolone, as appropriate antibiotic for the treatment of MDR-TB as well as a better alternative to antibiotics in the first line.

**Keywords:** fluoroquinolone, antibiotic resistance, MDR-TB, the second phase of TB treatment

**Acknowledgement:** There is no conflict of interest.