

YENİ KİNOLONLARDA MİKROBİYOLOJİK VE KLİNİK ETKİNLİK

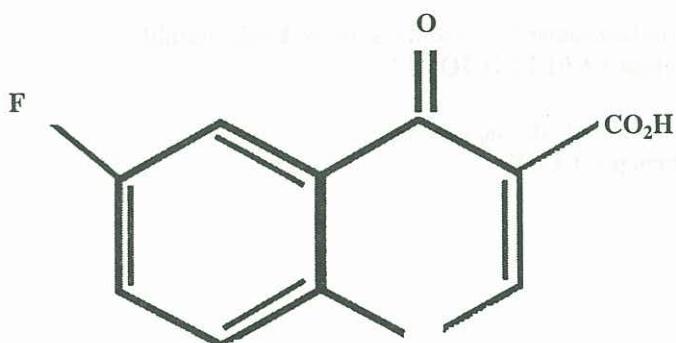
Hakan LEBLEBİCİOĞLU

İlk kinolon olan nalidiksik asit 1962 yılında kullanıma girmiştir, dar etki spektrumu ve yan etkisinin fazla olması nedeniyle, kullanımı Gram negatif çomakların etken olduğu üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ) ile sınırlı kalmıştır (7). Nalidiksik asidin yapısındaki modifikasyon ile ilk florokinolon norfloksasin geliştirilmiştir. Norfloksasin nalidiksik aside göre Gram negatiflere artmış etki ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya etkinlik gösterirse de kullanımını yine ÜSİ ile sınırlı kalmıştır (7). 1980 yılında siprofloxacinin kullanımına girmesi ile kinolonlar ÜSİ dışında da kullanılmaya başlanmıştır (13). Siprofloxacinin norfloksasine göre Gram pozitif etkinliği

daha fazladır. Bununla birlikte siprofloxacinin solunum yolu infeksiyonlarının en sık etkeni olan *Streptococcus pneumoniae*'ye etkisi zayıftır. Son yıllarda penisiline dirençli pnömokok sıklığında artış görülmeye yeni antibiyotiklerin ve kinolonların geliştirilmesine neden olmuştur (19).

Yapı

Kinolonların temel çekirdeği (naftridin) iki halkadan oluşmaktadır (Şekil). Birinci pozisyonda (N), üçüncü pozisyonda (COOH) ve dördüncü karbon atomunda (O) içeren temel yapı antibakteriyel etki için şarttır (30).



Şekil. Kinolonların yapısı.

Tüm yeni kinolonlarda C6 pozisyonunda antibakteriyel aktivite için gerekli olan bir flor (F) bulunur (Şekil). Bu değişiklik Gram negatif mikroorganizmalara etkinliği artırırken, kinolonun hücre içine girişini kolaylaştırır. Florokinolon hal-

kasındaki yapı değişiklikleri kinolonların etkinliği, farmakokinetik özellikleri ve yan etki profillerinde değişikliğe neden olur (14). Kinolonlar sentez edildikleri sıraya ve antimikrobiyal etkinliklerine göre dört gruba ayrırlar (Tablo 1) (21,28).

Tablo 1. Kinolonların sınıflanması.

Grup	1. kuşak	2. kuşak	3. kuşak	4. kuşak
Antibiyotikler	Nalidiksik asit	Siprofloxacin	Levofloxacin	Moksifloksasin
	Oksolinik asit	Ofloksasin	Grepafloksasin*	Gatifloksain
	Sinoksasin	Pefloksasin	Sparfloxacin*	Gemifloksasin**
	Piromidik asit	Norfloksasin	Temafloksasin*	Sitafloksasin**
	Rosoksasin	Enoksasin		Clinafloksasin*
	Pipedimik asit	Fleroksasin		Travofloksasin*
	Flumezin	Lomefloksasin		
Mikrobiyolojik etkinlik	Enterobacteriaceae	Enterobacteriaceae	Enterobacteriaceae	Enterobacteriaceae
		P. aeruginosa	S.pneumoniae	S.pneumoniae
		Atipik mikroorganizmalar	Atipik mikroorganizmalar	Atipik mikroorganizmalar
			P. aeruginosa (\pm)	P.aeruginosa (\pm)
Kullanım alanı	Üriner sistem	Üriner sistem	Üriner sistem	Üriner sistem
		Sistemik	Sistemik	Sistemik

*Yan etkileri nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır

**Klinik çalışmaları devam etmektedir

1. kuşak kinolonlar

İlk kuşak kinolonlar *Enterobacteriaceae* ailesine etki gösterirler. *P.aeruginosa* ve Gram pozitif bakterilere etkisizdirler. Sadece oral formları mevcuttur. Serum ve doku konsantrasyonları düşüktür. Nalidiksik asit dar etki spektrumu nedeniyle sadece üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde kullanım alanı bulmuştur (30).

2. kuşak kinolonlar

Norfloksasin 2. kuşak kinolonların ilk üyesidir. Kinolon moleküline 6. pozisyonda flor eklenmesi ile elde edilmiştir ve 6. pozisyonda flor taşıyan kinolonlar florokinolonlar olarak isimlendirilmiştir. Norfloksasin Gram negatif çomaklara ve *P.aeruginosa*'ya etkilidir (7). İkinci kuşak üyeleri içerisinde yer alan siprofloksasin ve ofloksasin klamidya, mikoplazma ve *Legionella* gibi atipik mikroorganizmalar ile *P.aeruginosa*'ya etkilidirler. Üriner sistem infeksiyonları dışında sistemik infeksiyonların tedavisinde de kullanılabilirler. İkinci kuşak florokinolonların oldukça geniş etki spektrumlarına karşın, Gram pozitif etkinlikleri, özellikle *Streptococcus pneumoniae*'ye etkinlikleri sınırlıdır, ayrıca anaerob bakterilere de etkinlikleri iyi değildir (13).

3. kuşak kinolonlar

3. kuşak kinolonların (levofloksasin, sparfloksasin, grepafloksasin) temel özelliği *S.pneumoniae*'ye etkili olmalarıdır ve bu özellikleri nedeniyle 4. kuşak kinolonlarla birlikte "solunum yolu kinolonları" veya "yeni kinolonlar" olarak isimlendirilirler. Kinolon çekirdeğinde C-7 pozisyonunda piperazin grubundaki değişiklik ile streptokoksik aktiviteleri mevcuttur. *P.aeruginosa*'ya karşı etkinlikleri genelde 2. kuşak üyelerine göre düşüktür (32). Uzun yarı ömrüleri nedeniyle günde tek doz kullanılabilirler. Bu grupta yer alan sparfloksasin ve grepafloksasin yan etkileri nedeniyle kullanımdan çekilmişlerdir ve ülkemizde de kullanım alanı bulan tek 3. kuşak kinolon levofloksasindır.

4. kuşak kinolonlar

4. kuşak kinolonlar trovafloksasin, clinafloksasin, gatifloksasin, gemifloksasin, sitafloksasin ve moksifloksasindır. Diğer kuşaklara göre en önemli farklılıklar *Bacteroides fragilis* gibi anaeroblara olan etkinlikleridir. 3. kuşak üyelerine göre *S.pneumoniae*'ye etkileri daha fazladır (32). *P.aeruginosa*'ya karşı etkinlikleri genelde 2. kuşak üyelerine göre düşüktür. Serum yarı ömrü uzundur ve günde tek doz kullanılabilirler. Ülkemizde halen kullanım alanındaki tek 4. kuşak kinolon moksifloksasindır.

Etki mekanizması

Kinolonlar konsantrasyon bağımlı bakterisidal etki gösterirler (28,32). Antimikrobial etkisi için kinolonların hücre içine girmesi gereklidir. Hücre içine geçiş basit difüzyon iledir, ayrıca Gram negatif mikroorganizmalarda dış membrandaki

porinler aracılığıyla da hücre içine alınırlar (32). Kinolonlar mikroorganizmada DNA sentezini bozarlar. Bakteri hücre-sindeki temel hedefleri DNA-giraz (topoizomeraz II) enzimidir. DNA-giraz enzimi *gyrA* tarafından kodlanan A ve *gyrB* tarafından kodlanan B olmak üzere 2 alt bölümden oluşur. Florokinolonlar bu enzimin A kısmına bağlanarak etki gösterirler (18). Kinolon ile karşılaşan bakteriler bölünme yeteneğini kaybederler, boyuna uyarlar ve sonuçta ölürlər. Kinolonlar ayrıca topoizomeraz IV'e de etkilidir. Topoizomeraz IV *gyrA* ve *gyrB*'ye benzeyen *parC* ve *parE* genlerinden oluşur. Gram negatif bakterilerde DNA-giraz temel hedef bölge iken, *Staphylococcus aureus* suslarında hedef topoizomeraz IV'dür (17). Siprofloksasin, clinafloksasin, grepafloksasin, levofloksasin ve travafloksasin için *Streptococcus pneumoniae* suslarında hedef bölge topoizomeraz IV iken, moksifloksasin ve gatifloksasin pnömokoklarda DNA girazın A subünitese etki gösterir. Gemifloksasin ve sitafloksasin ise her iki bölgeye de etkilidir (17,32). Sonuç olarak pnömokoklarda hem DNA-giraz, hem de topoizomeraz IV önemli hedef bölgelerdir.

Yeni kinolonların mikrobiyolojik etkinliği

Yeni kinolonların bazı mikroorganizmalarla karşı karşılaştırmalı etkinliği tablo 2'de gösterilmiştir (32). Yan etkileri nedeniyle kullanımdan kaldırılan sparfloksasin, grepafloksasin, travafloksasin, temafloksasin ve clinafloksasine ise tabloda yer verilmemiştir. Yeni kinolonlar siprofloksasin ile karıştırıldığında Gram pozitif bakterilere karşı artmış etkinlik gösterirler (32). Gram negatif mikroorganizmalardan *Acinetobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella* spp., ve *Shigella* spp.'ye karşı siprofloksasine benzer etki gösterir (7). Yeni kinolonların *Stenotrophomonas maltophilia*'ya karşı minimal inhibitör konsantrasyonu (M_{IC90}) siprofloksasine göre 2-4 kat düşüktür (31,32). Anaeroblara karşı sitafloksasin, gatifloksasin ve moksifloksasin en etkili kinolonlardır. Levofloksasinin ise siprofloksasine göre anaerobik etkinliğinde çok az artış mevcuttur (2,32).

Solunum yolu patojenlerinden *S.pneumoniae*'ye yeni kinolonlar siprofloksasine göre daha etkilidir (7,10). *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*'e ise gerek yeni kinolonlar gerekse siprofloksasin etkilidir (7,8). *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* ve *Mycoplasma pneumoniae* gibi atipik pnömoni etkenlerine belirgin aktivite gösterirler (7). Yeni kinolonların *P.aeruginosa*'ya etkinliği ise siprofloksasine göre daha azdır.

Levofloksasin, moksifloksasin, gatifloksasin ve sitafloksasin *Mycobacterium tuberculosis* suslarına etkilidir (6).

Tablo 2. Yeni kinolonların bazı mikroorganizmalara karşı etkinliği.

Mikroorganizma	Etkinlik
S. aureus (MSSA)	gemifloksasin = sitafloksasin > gatifloksasin = moksifloksasin > levofloksasin > siprofloksasin
S. pneumoniae	gemifloksasin > sitafloksasin > moksifloksasin > gatifloksasin > levofloksasin > siprofloksasin
Enterococcus faecium	gatifloksasin = gemifloksasin = moksifloksasin > siprofloksasin = levofloksasin
P. aeruginosa	siprofloksasin = sitafloksasin > gatifloksasin = gemifloksasin = moksifloksasin > levofloksasin
Bacteroides fragilis	sitafoksasin > gatifloksasin = moksifloksasin > gemifloksasin > levofloksasin >siprofloksasin

Yeni kinolonların klinik kullanımı

Yeni kinolonlar geniş etki spektrumları, uygun farmakodinamik özellikleri ile toplumdan kökenli pnömoni, kronik bronşitin akut alevlenmesi, akut sinüzit, üriner sistem infeksiyonları, gonore ile deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında

kullanım alanı bulmuşlardır (Tablo 3) (4,26,29). Levofloksasin ve gatifloksasin hem intravenöz (IV) hem oral formu mevcuttur. Moksifloksasin ise sadece oral formu mevcut olup IV formu ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Tablo 3. Kullanımdaki yeni kinolonların klinik endikasyonları.

Kinolon	Endikasyon	Doz (mg/gün)	Süre
Levofloksasin	Toplum kökenli pnömoni	500	7-14
	KOAH akut alevlenmesi	500	7
	Akut sinüzit	500	10-14
	Komplike olmayan ÜSİ (sistit)	250	3
	Komplike ÜSİ	250	10
	Akut piyelonefrit	250	10
	Komplike olmayan deri ve yumuşak doku infeksiyonları	500	7-10
	Komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları	750	7-14
Moksifloksasin	Toplum kökenli pnömoni	400	10
	KOAH akut alevlenmesi	400	5
	Akut sinüzit	400	10
	Deri ve yumuşak doku infeksiyonları	400	7
Gatifloksasin	Toplum kökenli pnömoni	400	7-14
	KOAH akut alevlenmesi	400	7-10
	Akut sinüzit	400	10
	Komplike olmayan ÜSİ (sistit)	400	3
	Komplike ÜSİ	400	7-10
	Akut piyelonefrit	400	7-10
	Gonore	400	Tek doz

Toplum kökenli pnömoni

Toplum kökenli pnömoni (TKP)'nin en sık nedenleri *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis* ve atipik patojenler (*L.pneumophila*, *C.pneumoniae* ve *M.pneumoniae*)'dır. Antipnömokokal kinolonların penisilin dirençli pnömokoklar dahil Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler (*P.aeruginosa* dışında) ile atipik mikroorganizmalara karşı olan etkinlikleri, günde tek doz kullanılabilmeleri, parenteral ve oral formlarının olması nedeniyle TKP tedavisinde önemli bir seçeneklerdir (24). Yapılan çalışmalarda levofloksasin, gatifloksasin ve moksifloksasinin TKP tedavisinde % 85-90 etkili olduğu gösterilmiştir (4,32). Yeni kinolonların TKP tedavisiinde kullanımı ile ilgili öneriler rehberlere göre farklılık göstermektedir (Tablo 3) (1,5,11,21,25). Hastane dışında kinolonların kullanımını "Infectious Diseases Society for

America" (IDSA) (5) empirik olarak önerirken, "Canadian Infectious Diseases Society/Canadian Thoracic Society (CIDSA/CTS) (21) kullanımı aspirasyon ile sınırlamış, "European Respiratory Society" (ERS) (1) ve "Center for Diseases and Prevention" (CDC) (16) alternatif seçenek olarak önermiştir. "British Thoracic Society" (BTS) (11) rehberinde ise yeni kinolonların hastane dışında kullanımı önerilmektedir. "American Thoracic Society" (ATS) (25) ise hastane dışında TKP tedavisini modifiye faktörleri olan olgularda önermektedir (Tablo 4). Hastaneye yatırılarak takip edilen olgularda tek başına yeni kinolonlar kullanılabılırken, yoğun bakıma yatış gerektiren ve *P.aeruginosa* ile infeksiyon riski olmayan olgularda beta-laktam antibiyotiklerle kombine olarak yeni kinolonlar kullanılabilir (5,25). *P.aeruginosa* riski mevcut ise antipsödomonal beta-laktam antibiyotiklerle bir-

likte siprofloksasin kullanılabilir (5). Ülkemizde ise Toraks Derneği'nin (3) hazırladığı rehberde yeni kinolonların hastane dışında kullanımı önerilmemekte, hastaneye yatırılarak tedavi edilen olgularda ise penisilin dirençli pnömokoksik pnömoni riskini artıran faktörlerin varlığında (Tablo 4), önerilen

antibiyotiklerin etkisiz kaldığı veya bunlara karşı allerji varlığında ve pnömokoklarda yüksek düzeyde penisilin direncinin dökümante edildiği hastalarda yeni kinolonların tek başına kullanımı önerilmektedir.

Tablo 3. Toplumda Kazanılmış Pnömoni rehberlerinde yeni kinolonların yeri.

Rehberler ¹	Hastane dışı	Hastane	Yogun bakım
ATS (25)	Önerilmiyor, Modifiye faktörler mevcutsa (Tablo 4) tek başına	Tek başına, Modifiye faktörler mevcutsa (IV)	Beta-laktam ile kombine
BTS (11)	Önerilmiyor	Alternatif ²	Alternatif, penisilin ile kombine ²
CDC (16)	Alternatif ³	Alternatif ³	Beta-laktam ile kombine ⁴
CIDS/CTS (21)	Aspirasyon mevcutsa	Tek başına	Beta-laktam ile kombine
ERS (1)	Alternatif	Önerilmiyor	Önerilmiyor
IDSA (5)	Tek başına	Tek başına	Beta-laktam ile kombine
Toraks Derneği (3)	Önerilmiyor	Tek başına ⁵	Tek başına ⁵

- 1- Kısaltmalar: American Thoracic Society (ATS), British Thoracic Society (BTS), Canadian Infectious Diseases Society/Canadian Thoracic Society (CIDS/CTS), Center for Diseases and Prevention (CDC), European Respiratory Society (ERS), Infectious Diseases Society for America (IDSA).
- 2- Primer antibiyotiklere intolerans veya allerji mevcutsa kullanılması önerilir.
- 3- Direnç gelişim riski nedeniyle ilk seçenek değildir.
- 4- Direnç gelişim riski nedeniyle ilk seçenek değildir, şiddetli hastalığı olan olgularda solunum kinolonları ile tek başına tedavinin etkinliği tam belirlenmemiştir.
- 5- Pnömokoklara etkili kinolonlar, penisilin dirençli pnömokoksik pnömoni riskini artıran faktörlerin varlığında, önerilen antibiyotiklerin etkisiz kaldığı veya bunlara karşı allerji varlığında ve pnömokoklarda yüksek düzeyde penisilin direncinin dökümante edildiği hastalarda uygulanmalıdır.

Tablo 4. Pnömonide modifiye edici faktörler (25).

Penisilin dirençli pnömokok

- > 65 yaş
- Son üç ay içinde beta-laktam antibiyotik tedavisi
- Alkolizm
- İmmunsüpresif hastalık veya tedavi
- Birden fazla eşlik eden hastalık
- Kreş çocuğu ile temas

Enterik Gram negatif çomak

- Bakımevinde kalma
- Altta yatan kardiyopulmoner hastalık
- Birden fazla eşlik eden hastalık
- Yakında antibiyotik tedavisi

Pseudomonas aeruginosa

- Yapışsal akciğer hastalığı (bronşektazi)
- Kortikosteroid tedavisi (10 mg/gün prednizolon)
- Antibiyotik tedavisi (Geçen ay içinde >7 gün)
- Malnürisyon

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) akut alevlenmesi

KOAH akut alevlenmeleri önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Bu atakların yarısından *S.pneumoniae*, *H.influenzae* ve *M.catarrhalis* sorumludur. Yeni kinolonlar bu üç major patojene de etkilidir. Yapılan çalışmalarda akut ataklarda yeni kinolonlar ile klinik başarı % 85'in üzerindedir (27). KOAH alevlenmelerinde tedavi yanıtını azaltan risk faktörleri: birden fazla semptomun varlığı (artmış dispne, balgam çikartımı, pürülün balgam), yaşı (>65 yaş), şiddetli yapısal akciğer hastalığı, bir önceki yıl sık atak geçirilmesi (≥4 atak) ve kardiyak hastalık bulunmasıdır. Bu risk faktörlerinden 2 veya daha fazlasının bulunması halinde yeni kinolonlar ilk seçenek olarak kullanılabilir (27).

Üriner sistem infeksiyonları

Yeni kinolonlar *E.coli*, *Klebsiella* spp. ve *Proteus* spp. gibi üriner sistem infeksiyonuna neden olan mikroorganizmalara karşı etkilidirler (22). Florokinolonlar üriner patojenlerin perineal, perirektal ve vajinal kolonizasyonunu önler. Yeni kinolonlardan levofloksasin ve gatifloksasin sistit, piyelonefrit ve komplike üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilirler (22). *P.aeruginosa*'nın etken olduğu infeksiyonlarda siprofloksasin tercih edilmelidir.

Akut sinüzit

Akut sinüzite en sık neden olan mikroorganizmalar *S.pneumoniae*, *H.influenzae* ve *M.catarrhalis*'dir (20). Yeni kinolonlar (levofloksasin, moksifloksasin ve gatifloksasin) akut sinüzite neden olan bu patojenlere etkilidirler ve sinüs dokusuna penetrasyonları da iyidir. Antimikrobiyal direnç gelişim riski, maliyet gibi özellikler gözönüne alındığında florokinolonların, orta veya şiddetli sinüzit olgularında veya standart tedaviye yanıt alınamayan olgularda kullanımı önerilmektedir (9).

Deri ve yumuşak doku infeksiyonları

Klinik kullanımda olan levofloksasin, gatifloksasin ve moksifloksasinin deri ve yumuşak doku infeksiyonlarındaki etkinlikleri birbirine benzerlik gösterir. Streptokokların ve stafilocokların neden olduğu impetigo, sellülit, fronkül ve deri absesi gibi infeksiyonlarda kullanılabilirler. Bu infeksiyonlardaki mikrobiyolojik ve klinik etkinlikleri % 90'ın üzerindedir (4,26,29,30).

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar

Siprofloksasin, ofloksasin ve yeni kinolonlar cinsel yolla bulaşan hastalıkların en sık nedeni olan *N.gonorrhoeae* ve *C.trachomatis*'e etkilidirler. Gonore tedavisinde siprofloksasin ve ofloksasin tek doz olarak önerilir. *C.trachomatis* infeksiyonları için onay almış tek kinolon ise ofloksasindir (12). Yeni kinolonlardan sadece gatifloksasin gonore tedavisinde tek doz olarak kullanılabilir.

Ardışık tedavi

Bir çok çalışmada ardışık tedavinin pnömoni, üriner sistem infeksiyonları, deri ve yumuşak doku infeksiyonları, osteomyelit ve intraabdominal infeksiyonlarda başarı ile kullanıldığı gösterilmiştir. Florokinolonlar, oral ve parenteral formlarının olması, yüksek oral biyoyararlanım, bakterisidal etki, geniş etki spektrumu, hücre içi ve hücre dışı yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmeleri nedeniyle ardışık tedavi için ideal antibiyotiklerdir (23,28). Pnömonili olgularda genel tedavi maliyetini azaltmak, gerekse hastayı hızlı taburcu edebilmek amacıyla mümkün olduğunda kısa sürede parenteral tedaviden oral tedaviye geçilmelidir. Bu geçiş için 24 saatlik afebril dönem, klinik olarak stabil durum ve lokositozun normale dönmesi ölçüt olarak alınabilir. Hastada, oral ilaç alımını engelleyen gastrointestinal bozukluk olmamalıdır (3). Pnömonili olgularda genellikle tedavinin 2-4 günlerinde oral tedaviye geçilebilir (15).

KAYNAKLAR

- 1- Anonymous: ERS Task Force Report. Guidelines for management of adult community- acquired lower respiratory tract infections, European Respir Soc, *Eur Respir J* 11:986 (1998).
- 2- Appelbaum PC: Quinolone activity against anaerobes, *Drugs* 58 (Suppl 2):60 (1999).
- 3- Arseven O, Özlü T, Ekim N ve ark.: Toplum kökenli pnömoni tanı ve tedavi rehberi, *Toraks Derg* (2002) (Baskıda).
- 4- Balfour JA, Wiseman LR: Moxifloxacin, *Drugs* 57:363 (1999).
- 5- Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ: Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults, Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 31:347 (2000).
- 6- Berning SE: The role of fluoroquinolones in tuberculosis today, *Drugs* 61:9 (2001).
- 7- Blondeau JM: A review of the comparative in-vitro activities of 12 antimicrobial agents, with a focus on five new respiratory quinolones, *J Antimicrob Chemother* 43 (Suppl B):1 (1999).
- 8- Blondeau JM, Vaughan D, Laskowski R, Borsos S: Susceptibility of Canadian isolates of *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pneumoniae* to oral antimicrobial agents, *Int J Antimicrob Agents* 17:457 (2001).
- 9- Brook I, Gooch WM III, Jenkins SG, Pichichero ME, Reiner SA, Sher L, Yamauchi T: Medical management of acute bacterial sinusitis. Recommendations of a clinical advisory committee on pediatric and adult sinusitis, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 182 (Suppl):2 (2000).

- 10- Brueggemann AB, Coffman SL, Rhomberg P, Huynh H, Almer L, Nilius A, Flamm R, Doern GV: Fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* in United States since 1994-1995, *Antimicrob Agents Chemother* 46:680 (2002).
- 11- BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults, *Thorax* 56 (Suppl) : 4 (2001).
- 12- Centers for Disease Control and Prevention: 1998 guidelines for treatment of sexually transmitted diseases, *MMWR* 47 (RR-1):1 (1998).
- 13- Davis R, Markham A, Balfour JA: Ciprofloxacin: an updated review of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability, *Drugs* 51:1019 (1996).
- 14- Domagala JM: Structure-activity and structure-side effect relationship of the quinolone antibacterials, *J Antimicrob Chemother* 33:685 (1994).
- 15- Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS, Singer DE: Time to clinical stability in patients hospitalized with community- acquired pneumonia: implications for practice guidelines, *JAMA* 279:1452 (1998).
- 16- Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, Plouffe JF, Rakowsky A, Schuchat A, Whitney CG: Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group, *Arch Intern Med* 160:1399 (2000).
- 17- Hooper DC: Quinolone mode of action, *Drugs* 49 (Suppl 2):10 (1995).
- 18- Hooper DC: Mechanisms of action of antimicrobials: Focus on fluoroquinolones, *Clin Infect Dis* 32 (Suppl 1):S9 (2001).
- 19- Jacobs MR: Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: rational antibiotic choices, *Am J Med* 106 (5A):19S (1999).
- 20- Leblebicioğlu H: Solunum yolu infeksiyonları: etkenler ve antimikrobiyal direnç, *Prognoz* 1 (Ek 1):3 (1998).
- 21- Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH: Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian Community- Acquired Pneumonia Working Group, *Clin Infect Dis* 31:383 (2000).
- 22- Naber KG: Which fluoroquinolones are suitable for the treatment of urinary tract infections? *Int J Antimicrob Agents* 17:331 (2001).
- 23- Nathwani D, Tillotson G, Davey P: Sequential antimicrobial therapy-the role of quinolones, *J Antimicrob Chemother* 39:441 (1997).
- 24- Niederman MS: Guidelines for the management of community-acquired pneumonia. Current recommendations and antibiotic selection issues, *Med Clin North Am* 85:1493 (2001).
- 25- Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, Dean N, File T, Fine MJ, Gross PA, Martinez F, Marrie TJ, Plouffe JF, Ramirez J, Sarosi GA, Torres A, Wilson R, Yu VL: Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention, *Am J Respir Crit Care Med* 163:1730 (2001).
- 26- Norrby SR: Levofloxacin, *Expert Opin Pharmacother* 1:109 (1999).
- 27- Obaji A, Sethi S: Acute exacerbations of chronic bronchitis. What role for the new fluoroquinolones? *Drugs Aging* 18:1 (2001).
- 28- Owens RCJ Jr, Ambrose PG: Clinical use of the fluoroquinolones, *Med Clin North Am* 84:1447 (2000).
- 29- Perry CM, Ormrod D, Hurst M, Onrust SV: Gatifloxacin. A review of its use in the management of bacterial infections, *Drugs* 62:169 (2002).
- 30- Ulusoy S: Kinolonlar, *Antimikrob Tedavi Bült* 3:59 (1999).
- 31- Valdezate S, Vindel A, Baquero F, Canton R: Comparative in vitro activity of quinolones against *Stenotrophomonas maltophilia*, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 18:908 (1999).
- 32- Zhanelli GG, Ennis K, Vercaigne L, Walkty A, Gin AS, Embil J, Smith H, Hoban DJ: A critical review of the fluoroquinolones, Focus on respiratory tract infections, *Drugs* 62:13 (2002).