

NÜKLEİK ASİT SENTEZİNİ ETKİLEYEN ANTİBAKTERİYELLER: KİNOLONLAR

Dilek İNCE

1962 yılında klorokin sentezinin bir yan ürünü olarak elde edilen nalidiksik asid kinolon grubu antimikrobiyallerin ilk temsilcisi olsa da kinolonların yaygın olarak kullanıma girmeleri 1980'lerde etkinlikleri yüksek ve etki spektrumları geniş olan florokinolonların sentezini izlemiştir.

Kinolonların yapısı: Bugün klinik kullanımda olan kinolonlar iki halkalı 4-kinolon çekirdeğinin türevleridir. Kinolonların ikinci halkasında 8. pozisyonda bir karbon atomu varken, naftiridinlerde nitrojen bulunur. Kinolonların yapısal özellikleri ile etkinlikleri ve yan etkileri arasındaki ilişki oldukça iyi tarif edilmiştir (8). Örneğin 6. karbona flor atomunun bağlanmasıının etkinliği arttırdığı bulunduğu için son yıllarda kadar geliştirilen kinolonların hemen hepsi florokinollardır. Yine 7. pozisyona piperazinil grubunun eklenmesinin Gram negatif bakterilere, pirolidinil grubunun eklenmesinin ise Gram pozitif bakterilere etkinliği arttırdığı gösterilmiştir (18). 1-siklopropil grubu da kinolonların etkinliğini artırmaktadır. Ayrıca gatifloksasin ve moksifloksasinin içerdiği 8-metoksi grubu hem kinolonların fototoksik özelliklerini azaltmakta, hem de mutant seçim sıklığını azaltıp bakterisidal etkiyi artırmaktadır (9,19-22,24). Son yıllarda flor içermeyen kinolonların da etkinliklerinin yüksek olduğunu göstermesi ile bu konudaki çalışmalar da hızlanmıştır (3,5,15,16).

Etki mekanizması: Kinolonlar bakteri hücrende iki enzimi inhibe ederek etkilerini gösterirler: DNA giraz ve topoizomeraz IV (17). Kinolonlar enzim-DNA kompleksine bağlanıp bu kompleksin enzim-DNA-kinolon üçlü yapısı şeklinde donmasına yol açarak, bir diğer DNA sarmalının geçmesi için kesilmiş DNA zincirinin tekrar birleştirilmesini engellerler. Bu kompleks bakteri için bir zehir etkisi gösterek DNA sentezini durdurur. Buraya kadar olan olaylar kinolonların bakteriyostatik etkilerinden sorumludurlar; bakterisidal etkinlikleri ise tam olarak açıklanamamaktadır. Ortama eklenen RNA ya da protein sentezi inhibitorlarının kinolonların bakteriyostatik etkilerini etkilemeyeip, bakterisidal etkilerini ortadan kaldırırları, kinolonların DNA ve hedef enzim ile etkileşimi sonrası hücre içinde üretilen bazı başka proteinlerin bakterisidal etkide rolü olduğunu düşündürmektedir.

Direnç mekanizmaları: Kinolon direnci sıklıkla hedef kromozomal enzimlerde spontan olarak ortaya çıkan mutasyonlar ya da bakteri membranında geçirgenliğin azalması ile ortaya çıkar.

Hedef enzimlerdeki mutasyonlar genellikle enzimin "kinolon direnci belirleyici bölgesi" adı verilen ve kinolonun

enzim-DNA kompleksine bağlanmasında önemli olduğu düşünülen sınırlı bir bölgesindedir. Buna karşılık son yıllarda yeni kinolonlarla seçilen dirençli bakterilerde hedef enzimlerin farklı bölgelerinde mutasyonlar olduğu gösterilmiş, bu veriler kinolon direnci belirleyici bölge kavramının sorgulanmasına yol açmakla beraber yeni kinolonların hedef enzimlerle etkileşimlerinin de eskilerden farklılıklar gösterebileceği düşündürmüştür (14,19,21,22).

Hedef enzim mutasyonlarına bağlı kinolon direnci basamaklar halinde gelişir. Önce ilk hedef enzimde ortaya çıkan ilk mutasyon 4-8 kat direnç artışıyla yol açarken bunu ikinci hedefteki mutasyonlar izler. Bu ikinci mutasyon yüksek düzeyde ve sıklıkla etkinliği yüksek olan yeni kuşak kinolonlara da dirençli bakterilerin gelişmesine yol açar.

Gram negatif bakterilerde bakterinin dış hücre zarında geçirgenliğin azalması tek başına kinolon direncini açıklamakta yeterli olmamakta, dirençli bakterilerde aynı zamanda effluks pompalarının ekspresyonunu artıran mutasyonlar da görülmektedir. *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pneumoniae*'de de effluks pompalarının ekspresyonunda artış kinolon direncinden sorumlu bulunmuştur (25,38).

Plazmidal kinolon direnci ilk kez 1998'de bildirilmiş ve plazmid üzerinde kodlanan Qnr adlı bir proteinin DNA girazı kinolonun etkisinden koruyarak dirence yol açtığı gösterilmiştir (33). Bu geni içeren plazmid 18 ülke ve ABD'de 24 eyaletten 350 Gram negatif bakteri incelendiğinde sadece ABD'de Alabama Üniversite'sinde 1994'te 6 ay içinde izole edilen suşlarda bulunmuştur (23).

Antibakteriyel etkinlik: Kinolonlar etkinliklerine göre kuşaklara ayrılmışlarsa da bu ayırmada kinolonlar için tartışılmıştır. Örneğin levofloksasin kimi yazarlar tarafından 2., kimi yazarlar tarafından ise 3. kuşağa sokulmakta, kimi yazarlar dört, kimileri ise üç kuşaktan bahsetmektedirler (2,30). Bu nedenle bu yazda kinolonlar kuşaklar halinde ele alınmamıştır.

İlk üretime giren, nalidiksik asidin temsilciliğini yaptığı kinolonlar *Enterobacteriaceae* ailesine orta düzeyde etkin, ancak *Pseudomonas aeruginosa* ve Gram pozitif bakterilere etkinliği olmayan kinolonlardır ve daha çok idrar yolu infeksiyonlarının tedavilerinde kullanılmışlardır. Bu gün kullanımı yok denenecek kadar azdır.

Daha sonra geliştirilen, siprofloksasin, ofloksasin, norfloksasinin Gram negatif etkinlikleri arttığı gibi, etkinlik *P.aeruginosa* ve stafilokokları da içermiş, ancak özellikle metisiline dirençli stafilokoklarda hızla direnç gelişmiştir. *S.pneumoniae* ve bir çok anaerob bakteriye ise etkili degiller-

dir. Levofloksasin, sparfloksasin, trovafloksasin, klinafloksasin, moksifloksasin ve gatifloksasin gibi daha yeni kinolonların Gram negatif bakterilere etkinliği korunmuş, Gram pozitif bakterilere, özellikle *S.pneumoniae*'ye etkinlikleri artmıştır (4,32). Siprofloksasin ve ofloksasin de dahil olmak üzere tüm yeni kinolonlar *Hemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*'e etkindirler. Yeni kinolonların *S.pneumoniae* dışındaki diğer Gram pozitif bakterilere de etkinlikleri siprofloksasin ve ofloksasinden yüksektir. Metisiline duyarlı stafilocoklar çoğunlukla levofloksasin, trovafloksasin, gatifloksasin ve moksifloksasine de duyarlıdır (4,7,35), ancak özellikle metisiline dirençli *S.aureus* suşları çapraz direnç nedeni ile yeni kinolonlara da yüksek düzeyde dirençlidirler. Kinolonların vankomisine duyarlı enterokoklara etkinlikleri sıklıkla sınırlı, vankomisine dirençli enterokoklara etkinlikleri ise düşüktür (4,7,10).

Trovafloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin, klinafloksasin ve sitafloksasının anaerob bakterilere etkinlikleri yüksektir (31).

Bazı florokinolonlar mikobakterilere de etkindirler ve tedavide ikinci seçenek ilaçlar arasındadır. Siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin, gatifloksasin ve moksifloksasin *Mycobacterium tuberculosis*, *M.fortuitum* ve *M.kansasii*'ye etkilidirler, ancak *M.avium intracellulare*'ye etkinlikleri düşüktür. Ayrıca siprofloksasin, ofloksasin ve yeni kinolonların hücre içi yoğunlukları yüksektir ve *Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma* ve *Ureaplasma* suşlarına etkilidirler (18).

Kinolonların minimal bakterisidal konsantrasyonları sıklıkla MIK'in 2-4 katıdır. MIK'in 30 katına kadar artmaya birlikte, daha yüksek dozlarda azalır (18). Postantibiyotik etkileri 1-2 saat arasındadır ve artan doz ile artar.

Farmakokinetik özellikleri: Kinolonlar gastrointestinal sistemden iyi emilirler. Biyoyararlanımları % 50 ile % 100 arasındadır. Yemekler kinolonların emilimini etkilemez ancak sıklıkla 1-3 saat arasında olan serumda doruk düzeye ulaşma süresini uzatabilirler. Serum proteinlerine bağlanma oranları düşüktür; % 15-30 arasında değişir.

Kinolonların prostat dokusu, safra, akciğer, nötrofil ve makrofajlardaki yoğunlukları serum yoğunluklarından yüksek, tükürük, prostat sıvısı, kemik ve beyin omurilik sıvısındaki yoğunlukları ise düşüktür.

Norfloksasin ve siprofloksasının 3, levofloksasin, gatifloksasin ve moksifloksasının 6-8 saat arasında değişen yarı ömrüleri günde bir ya da iki kez uygulanmalarına olanak sağlar. Levofloksasının yarı ömrü ofloksasininkinden çok farklı olmamakla birlikte konsantrasyona bağlı etkinlik ve antibiyotik sonrası etkinlik nedeni ile aminoglikozidler gibi yüksek dozda günde bir kez uygulanımı tercih edilmektedir (28). Trovafloksasin, gatifloksasin ve moksifloksasının yarı ömrüleri de tek doz uygulanım için uygundur. Sinoksasin, ofloksasin, levofloksasin, lomefloksasin, gatifloksasin başlıca böbreklerden; nalidiksik asid, pefloksasin, sparfloksasin, grepafloksasin ve moksifloksasin ise başlıca safra ile atılırlar.

İstenmeyen etkiler: Kinolonların en sık istenmeyen etkileri arasında % 2 ile 20 arasında değişen bir sıklıkta istahsızlık, bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi gastrointestinal sistemi ilgilendiren bulgular sayılabilir ve bu bulgular genellikle hafiftir (27). İshal daha nadirdir. Eski kinolonların anaerob bakterilere etkinlikleri düşük olduğu için bu kinolonların kullanımına bağlı kolit ise çok nadirdir.

Sıklık açısından ikinci sırada % 0.9-11 ile merkezi sinir sistemi bulguları gelir (18). En sık olarak baş dönmesi, baş ağrısı ve uyuklama bulguları görülür. Ajitasyon, deliryum, konfüzyon, psikoz ve görme bozuklukları da bildirilmiştir. Konvülsyon nadirdir ve daha çok alta yatan bir merkezi sinir sistemi hastalığı olan ya da nonsteroidal antiinflamatuar ilaç veya teofilin alan hastalarda görülür (27).

Allerjik reaksiyon ve döküntü sıklığı % 0.4-2.2 arasında görülür (18). Fototoksisite lomefloksasin, klinafloksasin ve sparfloksasin gibi 8. karbon atomuna halojen bağlanmış kinolonlarda görülür. Ultraviyole A ışınlarının bu kinolonlarla teması sonucu ortaya çıkan serbest radikallere bağlıdır (27). 8-metoksi grubu içeren yeni kinolonlarda ise fototoksisite görülmemektedir.

Gelişmekte olan hayvanlara kinolon verilmesi sonrası kıkırdak yıkımı ve noninflamatuar efüzyon ile seyreden artropati bildirilmiştir. Ancak özellikle kistik fibrozlu çocukların da kinolon kullanımı sonucu deneyimler artmış ve kinolon kullanan çocukların nadiren, geri dönüşümlü eklem bulguları bildirilmiştir (6). Norfloksasin, ofloksasin ve levofloksasin kullanımını sonrası, özellikle 60 yaşın üzerinde ve kortikosteroïd kullanan erişkinlerde de nadiren tendinit ve tendon yırtıkları bildirilmiştir (37); siprofloksasine bağlı tendinit ise daha da seyrek görülmektedir.

Sparfloksasin ve grepafloksasin tedavisi sırasında QT uzaması bildirilmiş, grepafloksasin bu nedenle, sparfloksasin ise satışlarının azlığı nedeni ile Amerikan piyasasından çekilmiştir. Moksifloksasin ve gatifloksasının de QT aralığını uzatabileceği ve gatifloksasının özellikle yaşlı ve QT aralığını uzatabilecek başka ilaçlar da kullanan hastalarda torsaded de pointes'e yol açabileceği bildirilmiştir (26).

İki ile 14 gün arasında bir süre ile trovafloksasin kullanan hastalarda karaciğer bulgularına rastlanılmış (insidans 1:18000), 14 hastada akut karaciğer yetersizliği gelişmiştir. Bu nedenle 1999'da trovafloksasının sadece hayatı ya da uzuvu tehdit eden ağır yumuşak doku infeksiyonları, ağır pnömoni ve komplike batın içi, jinekolojik ve pelvik infeksiyonlarda, yarar-zarar hesabı iyi yapılarak kullanılması önerilmiştir (18).

Temafloksasin ise bildirilen hemolitik anemi, böbrek yetersizliği, trombositopeni ve yaygın damar içi koagülopati sonucu üretici firma tarafından piyasadan çekilmiştir. Diğer kinolonlarla lökopeni ve eozinofili görülmeye sıklığı % 1'den düşüktür (18).

Gatifloksasının ayrıca hipo ve hiperglisemiye yol açabileceği de bildirilmiştir (1).

Kinolonların gebelikte kullanımları ile ilgili yeterli veri yoktur. Anne sütüne geçikleri için emziren annelerde kullanımlarından kaçınılmalıdır.

Kinolonların kullanım alanları: Detaylı bir derleme tek başına bir yazı gerektireceğ için bu yazda kinolonların kullanım alanlarından sadece kısaca bahsedilecektir.

İdrar yolu infeksiyonları: *E.coli*'ye bağlı basit idrar yolu infeksiyonlarında tek doz gatifloksasin, siprofloksasin, norfloksasin ve ofloksasin tedavisinin 3 günlük tedavilere benzer sonuçlar verdiği gösterilmiştir. *Staphylococcus saprophyticus* infeksiyonlarında ise 7 günlük tedavi tercih edilmelidir (18). Kinolonlar doku, idrar, prostat ve serumda yüksek düzeylere ulaştıkları için ürosepsis ve piyelonefrit tedavisinde seçkin ilaçlardır.

Grepafloksasin, sparfloksasin, trovafloksasin ve moksifloksasin böbreklerden atılmadıkları için idrar yolu infeksiyonlarında kullanılacak en uygun antibiyotikler arasında sayılabilirler.

Kemik ve eklem infeksiyonları: Damar içi uygulanım dan oral uygulanaına aynı antimikrobiyalle geçişe izin vermeleri, kemik ve kıkırdağa geçişlerinin iyi olması kinolonların kemik ve eklem infeksiyonlarında tercih edilmelerine yol açar. Ancak metisiline dirençli stafilokok infeksiyonlarında tercih edilmemelidirler. Protez infeksiyonlarının tedavisinde de kinolonlar seçkin ilaçlar arasındadır.

Solunum yolu infeksiyonları: Levofloksasin, gatifloksasin ve moksifloksasin gibi *S.pneumoniae*'ye etkinliği yüksek kinolonların toplumdan edinilmiş pnömonilerde etkinlikleri makrolid ya da beta-laktam antibiyotiklere eşit ya da yüksek

bulunmuştur (11,29,34). Kronik bronşitin akut alevlenmesinde beş günlük moksifloksasin tedavisi ile yedi günlük klaritoromisin tedavisine benzer ya da daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (36), ancak dirençli suşların seçilmesini engellemek için rehberlere göre kullanılmalıdır. Levofloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin ve trovafloksasinin atipik pnömonilerde etkinliği çalışmalarla ortaya konmuştur (11-13,29). Hastanede edinilmiş pnömoni tedavisinde, kistik fibroz alevlenmelerinde ve invazif dış kulak infeksiyonlarında kinolonlar kullanılmaktadır. Sinüzit tedavisinde yeni kinolonların kullanımı ile ilgili çalışmalar varsa da yine direnç gelişimini engellemek açısından seçici olarak kullanılmalıdır. Tüberküloz tedavisinde de kinolonlar ikincil seçenek ilaçlar arasındadır.

Gastrointestinal sistem ve karın içi infeksiyonlar: Seyahat ishali, şigeloz ve *Salmonella* infeksiyonlarının tedavisinde kinolonların etkinliği gösterilmiştir. Antianaerob etkinliği yüksek olan trovafloksasin yan etkileri nedeni ile ancak hayatı tehdit eden infeksiyonlarda yarar-zarar hesabı yapılarak verilmesinin önerilmesinden sonra karın içi infeksiyonların tedavisinde gatifloksasin gibi kinolonlarla çalışmalar yoğunlaşmıştır, ancak hala karın içi infeksiyonların tedavisinde levofloksasin ya da siprofloksasinin metronidazol gibi bir antianaerob ajanla kombinasyonla verilmesi tercih edilmektedir (18).

Yumuşak doku infeksiyonları: Kinolonlar *P.aeruginosa* ve diğer Gram negatif bakterilerin etken olabileceği diyabetik ayak infeksiyonu gibi komplike yumuşak doku infeksiyonları dışında tercih edilmemelidirler.

KAYNAKLAR

- 1- Baker SE, Hangii MC: Possible gatifloxacin-induced hypoglycemia, *Ann Pharmacother* 36:1722 (2002).
- 2- Ball P: Quinolone generations: natural history or natural selection?, *J Antimicrob Chemother* 46:17 (2000).
- 3- Biedenbach DJ, Jones RN, Pfaller MA, and P. G. SENTRY: Activity of BMS-284756 against 2,681 recent clinical isolates of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*: report from The SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000) in Europe, Canada and the United States, *Diagn Microbiol Infect Dis* 39:245 (2001).
- 4- 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* 43:1 (1999).
- 5- Boswell FJ, Andrews JM, Wise R: Comparison of the in vitro activities of BMS-284756 and four fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae*, *J Antimicrob Chemother* 48:446 (2001).
- 6- Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB: Quinolone arthropathy in animals versus children, *Clin Infect Dis* 25:1196 (1997).
- 7- Coque TM, Singh KV, Murray BE: Comparative in-vitro activity of the new fluoroquinolone trovafloxacin (CP-99,219) against Gram-positive cocci, *J Antimicrob Chemother* 37:1011 (1996).
- 8- Domagala JM: Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibiotics, *J Antimicrob Chemother* 33:685 (1994).
- 9- Dong YZ, Xu C, Zhao XL, Domagala J, Drlica K: Fluoroquinolone action against mycobacteria: Effects of C-8 substituents on growth, survival, and resistance, *Antimicrob Agents Chemother* 42:2978 (1998).
- 10- Felmingham D, Robbins MJ, Ingle K et al: In-vitro activity of trovafloxacin, a new fluoroquinolone, against recent clinical isolates, *J Antimicrob Chemother* 39:43 (1997).
- 11- File TM Jr, Segreti J, Dunbar L et al: A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia, *Antimicrob Agents Chemother* 41:1965 (1997).

- 12- Fogarty C, Dowell ME, Ellison WT et al: A prospective, randomized, double-blind study treating community-acquired pneumonia in hospitalized patients: gatifloxacin vs ceftriaxone/clarithromycin, *J Resp Dis* 20 (11 Suppl):S60 (1999).
- 13- Fogarty C, Grossman C, Williams J et al: Community-Acquired Pneumonia Study Group. Efficacy and safety of moxifloxacin vs clarithromycin for community-acquired pneumonia, *Infect Med* 16:748 (1999).
- 14- Friedman SM, Lu T, Drlica K: Mutation in the DNA gyrase A gene of *Escherichia coli* that expands the quinolone resistance-determining region, *Antimicrob Agents Chemother* 45:2378 (2001).
- 15- Goldstein EJC: Intra-abdominal anaerobic infections: Bacteriology and therapeutic potential of newer antimicrobial carbapenem, fluoroquinolone, and desfluoroquinolone therapeutic agents, *Clin Infect Dis* 35:S106 (2002).
- 16- Gordon KA, Pfaller MA, Jones RN, P. G. SENTRY: BMS-284756 (formerly T-3811, a des-fluoroquinolone) potency and spectrum tested against over 10 000 bacterial bloodstream infection isolates from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2000), *J Antimicrob Chemother* 49:851 (2002).
- 17- Hooper DC: New uses for new and old quinolones and the challenge of resistance, *Clin Infect Dis* 30:243 (2000).
18. Hooper DC: Quinolones, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin Y (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5. baskı" kitabında s. 404, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
- 19- Ince D, Hooper DC: Mechanisms and frequency of resistance to gatifloxacin in comparison to AM-1121 and ciprofloxacin in *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob Agents Chemother* 45:2755 (2001).
20. Ince D, Zhang X, Hooper DC: Activity of and resistance to moxifloxacin in *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob Agents Chemother* 47:1410 (2003).
- 21- Ince D, Zhang X, Silver LC, Hooper DC: Dual targeting of DNA gyrase and topoisomerase IV: target interactions of garenoxacin (BMS-284756, T3811ME), a new desfluoroquinolone, *Antimicrob Agents Chemother* 46:3370 (2002).
- 22- Ince D, Zhang X, Silver LC, Hooper DC: Topoisomerase targeting and resistance to gemifloxacin in *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob Agents Chemother* 47:274 (2003).
- 23- Jacoby GA, Chow N, Waites KB: Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance, *Antimicrob Agents Chemother* 47:559 (2003).
- 24- Lu T, Zhao XL, Li XY et al: Enhancement of fluoroquinolone activity by C-8 halogen and methoxy moieties: Action against a gyrase resistance mutant of *Mycobacterium smegmatis* and a gyrase-topoisomerase IV double mutant of *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob Agents Chemother* 45:2703 (2001).
- 25- Ng EY, Trucksis M, Hooper DC: Quinolone resistance mediated by norA: physiologic characterization and relationship to flqB, a quinolone resistance locus on the *Staphylococcus aureus* chromosome, *Antimicrob Agents Chemother* 38:1345 (1994).
- 26- Owens RC Jr, Ambrose PG: Torsades de pointes associated with fluoroquinolones, *Pharmacotherapy* 22:663 (2002).
- 27- Owens RC Jr, Ambrose PG: Clinical use of the fluoroquinolones, *Med Clin N Amer* 84:1447 (2000).
- 28- Preston SL, Drusano GL, Berman AL et al: Pharmacodynamics of levofloxacin - A new paradigm for early clinical trials, *JAMA* 279:125 (1998).
- 29- Ramirez JA, Nguyen TH, Tellier G et al: A prospective, randomized, double-blind, comparative study treating community-acquired pneumonia with once-daily gatifloxacin vs twice-daily clarithromycin, *J Resp Dis* 20 (11 Suppl):S40 (1999).
- 30- Randall WC: The fluoroquinolones, *Mayo Clin Proc* 74:1030 (1999).
- 31- Spangler SK, Jacobs MR, Appelbaum PC: Activity of CP 99,219 compared with those of ciprofloxacin, grepafloxacin, metronidazole, cefoxitin, piperacillin, and piperacillin-tazobactam against 489 anaerobes, *Antimicrob Agents Chemother* 38:2471 (1994).
- 32- Thomson KS, Chartrand SA, Sanders CC, Block SL: Trovafloxacin, a new fluoroquinolone with potent activity against *Streptococcus pneumoniae*, *Antimicrob Agents Chemother* 41:478 (1997).
- 33- Tran H, Jacoby GA: Mechanism of plasmid-mediated quinolone resistance, *Proc Natl Acad Sci USA* 99:5638 (2002).
- 34- Tremolieres F, de Kock F, Pluck N, Daniel R: Trovafloxacin versus high-dose amoxicillin (1 g three times daily) in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 17:447 (1998).
- 35- Von Eiff C, Peters G: In-vitro activity of ofloxacin, levofloxacin and D-ofloxacin against staphylococci, *J Antimicrob Chemother* 38:259 (1996).
- 36- Wilson R, Kubin R, Ballin I, Deppermann KM: Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis, *J Antimicrob Chemother* 44:501 (1999).
- 37- Zabraniecki L, Negrier I, Vergne P et al: Fluoroquinolone induced tendinopathy: Report of 6 cases, *J Rheumatol* 23:516 (1996).
- 38- Zeller V, Janoir C, Kitzis MD, Gutmann L, Moreau NJ: Active efflux as a mechanism of resistance to ciprofloxacin in *Streptococcus pneumoniae*, *Antimicrob Agents Chemother* 41:1973 (1997).