

## KINOLONLarda FARMAKOKİNETİK/FARMAKODİNAMİK İLİŞKİLER

Dilek İNCE

Antimikroiyal tedavilerin etkinliği ilaç, konak (hasta) ve mikroorganizma arasındaki karmaşık ilişkinin sonucuna bağlıdır. Böyle bir sonuçla ilgili varsayımda bulunabilmek için her üç bileşigin de özelliklerini incelemek gerekecektir. Buna karşılık, son yıllarda kadar, etkinlik, çoğunlukla sadece antimikroiyallerin minimal inhibitör konsantrasyonları (MİK), daha seyrek olarak minimal bakterisidal konsantrasyonları (MBK) ya da zaman-ölüm eğrileri ve antimikrobiyal infeksiyon bölgesine ulaşabilme yeteneğine bağlı olarak öngörmeye çalışılmıştır (6,7). Ancak son yıllarda antimikroiyal tedavilerin mikrobiyolojik ve klinik sonuçları, direnç gelişimi üzerine etkilerinin saptanmasında in-vitro farmakokinetic modellerle yapılan çalışmalar ile hayvan ve insan çalışmaları hız kazanmıştır.

**Farmakokinetic özellikler:** Kinolon grubu antimikroiyallerin gastrointestinal sistemden emilimleri iyidir (39). Oral uygulanım sonrası konsantrasyonlarının intravenöz uygulanım sonrası konsantrasyonlarına yakın olması oral tedaviye geçiş çabuklaşdırır. Norfloksasin, sparfloksasin ve rufloksasin % 50 ile biyoyararlanımları en düşük kinolonlar arasında iken diğer kinolonların biyoyararlanımları % 80 ile 100 arasında değişmektedir (20,39). Yiyecikler birçok kinolonun emilimini etkilemez, ancak alüminyum, magnezyum, kalsiyum, demir ve çinko gibi katyonlar kelat oluşumuna yol açarak kinolonların emilim ve biyoyararlanımlarını azaltırlar.

Çoğu kinolonun prostat dokusu, safra, akciğerler, nötrofil ve makrofaj gibi dokulardaki konsantrasyonları serum konsantrasyonlarından yüksektir (33), ancak beyin omurilik sıvısı, kemik ve tükürükteki konsantrasyonları serum ilaç konsantrasyonundan düşüktür (20,33). Meninkslerde ve vitzroz dokudaki yoğunlukları daha azdır.

Kinolonların etkinliği, aminoglikozidler gibi, konsantrasyona bağlıdır ve genelde 1-2 saat arasında değişen, ilaç konsantrasyonuna paralel olarak artan antibiyotik sonrası etkinlik gösterirler (20,42). Bu tür antimikroiyaller için doz sıklığı değil, infeksiyon bölgesindeki ilaç miktarı etkinliği belirler. Diğer antimikroiyallerle karşılaştırıldıklarında zaman-konsantrasyon eğrileri daha düz, doruk konsantrasyonları daha düşük, yarı ömrüleri daha uzun ve doruk ve eşik konsantrasyonları arasındaki fark daha azdır (37). Serum proteinlerine bağlanma oranlarının düşük olması ve dokulara dağılımlarının yüksek olması düşük doruk konsantrasyonunu açıklayabilir.

**Farmakodinamik özellikler:** İn-vitro test sonuçlarına göre eski ve yeni kuşak kinolonların aerob Gram negatif çomaklara ve koklara etkinlikleri iyidir. Norfloksasin, sipro-

floksasin, ofloksasin, lomefloksasin ve enoksasinin streptokok ve birçok anaerob mikroorganizmaya etkinliği sınırlıdır. Moksifloksasin, gatifloksasin, gemifloksasin gibi yeni kuşak veya garenoksasin gibi geliştirilmekte olan kinolonların ise özellikle stafilocok, streptokok ve anaerob bakterilere karşı MİK'leri daha düşük, yani etkinlikleri daha yüksektir. Kinolonlar ayrıca mikrobakteri ve atipik pnömoni etkenlerine de etkindirler (20). Kinolonların MBK'ları genellikle MİK'in 1 ile 4 katı arasındadır (20,42) ve 30 kata kadar ilaç konsantrasyonuna paralel olarak artar. Daha yüksek konsantrasyonlarda ise büyük olasılıkla protein sentezinin baskılanmasına bağlı olarak azalır (29).

**Farmakokinetic-farmakodinamik (FK/FD) modeller:** MİK ve MBK değerleri önemle ölmekle birlikte antimikroiyallerin klinik etkinliklerinin öngörmesinde farmakokinetic özellikleri de hesaba katılmalıdır. Bu nedenle MİK ve farmakokinetic veriler birleştirilerek oluşturulan FK/FD modellerin de incelenmesi gereklidir. Klinik sonuçlar en fazla üç parametre ile uyum göstermektedir: 1) mikroorganizmanın MİK'i aşan konsantrasyonda ilaca maruz kaldığı süre ( $T > MİK$ ), 2) ilaçın doruk düzeyinin MİK'e oranı ( $C_{max}/MİK$ ), 3) 24 saatlik konsantrasyon-zaman eğrisinin altında kalan alanın ( $AUC_{24}$ ) MİK'e oranı ( $AUC_{24}/MİK$ ) ya da inhibitor eğri altındaki alan (AUIC) (11, 27).

Hayvan modellerinde in-vivo bakteri eradikasyonu sonuçları en iyi  $AUC_{24}/MİK$  oranı ile uyum gösterirken (5, 10) in-vitro olarak  $C_{max}/MİK$  oranının dirençli suşların seçilmesini önlemede önemli olduğu gösterilmiştir (3). Forrest ve ark. (13), retrospektif olarak intübe hastalarda siprofloksasin tedavisinin sonuçlarını karşılaştırdıklarında,  $AUC_{24}/MİK$  oranının 125'in altında olduğu durumlarda klinik ve bakteri-yoloyik etkinliği % 42 ve 26, 125'in üzerinde olduğu durumlarda ise % 70'in üzerinde bildirmiştir. Preston ve ark. (35) da levofloksasinin akciğer, deri ve yumuşak doku ve üriñer sistem infeksiyonlarındaki etkinliğini prospektif olarak incelemişler ve  $C_{max}/MİK$  oranının etkinliği en iyi yansittığını bulmalarına karşın,  $AUC_{24}/MİK$  oranının da bu sonuçlarla yüksek düzeyde uyum gösterdiğini bildirmiştir. Böylece in-vitro ve hayvan çalışmaları klinik çalışmalarla tamamlanmış ve bakteri eradikasyonu ve dirençli suşların tekrar üremelerinin önlenmesi için Gram negatif bakteriler için  $C_{max}/MİK$  oranının 10'un üzerinde ve  $AUC_{24}/MİK$  oranının 125'in üzerinde olması gerektiği gösterilmiştir (3,21).

Pnömokoklar için ise in-vitro infeksiyon modellerinde yapılan iki çalışmada bu değerler farklı bulunmuştur. Lacy ve ark. (28)  $AUC_{24}/MİK$  oranının 30 olması durumunda levo-

flokssasin ve siprofloksasinın bakteri sayısında 4 log azalma-ya yol açtığını, daha düşük oranlarda ise bakteri eradikasyonunun anlamlı ölçüde azaldığını, hatta bakteri sayısının artabileceğini göstermişlerdir. Lister ve Sanders (30) de levo-floksasin ve siprofloksasin AUC<sub>24</sub>/MİK oranının 32 olduğu durumlarda maksimum pnömokok eradikasyonunu göstermişlerdir. Bu değerler ışığında yeni kinolonlar da değerlendirilmiş, *S.pneumoniae*'ye bağlı solunum yolu infeksiyonlarının da gatifloksasin ve levofloksasinin AUC<sub>24</sub>/MİK'in 33.7 veya üzerinde olması durumunda bakteri eradikasyonunun % 100, altında olduğu durumda ise % 64 olduğu gösterilmiştir (2).

AUC<sub>24</sub>/MİK değerleri karşılaştırılarak kinolonların değişik mikroorganizmala karşı etkinlikleri incelendiğinde *Escherichia coli* için klinafloksasin, siprofloksasin ve flerok-sasin en yüksek AUC<sub>24</sub>/MİK oranlarına sahip olmakla birlikte, çoğu kinolon için bu oran 125'in üzerinde, *Pseudomonas aeruginosa* için bu oran ideal olan 125'in çok altında iken stafilokok ve streptokoklar için gatifloksasin, klinafloksasin, moksifloksasin ve sitafloksasin gibi yeni kuşak kinolonlar için eskilerden çok daha yüksektir (39). Ancak bu değerlendirme tek bir AUC<sub>24</sub> ve MİK değeri alınarak yapılmış, farklı birey, hastalıklar ve yaş gruplarındaki değişiklikler gözönünde alınmamıştır. Genellikle sağlıklı insanlar ve bir tek AUC<sub>24</sub> ya da MİK değeri (genellikle MİK<sub>90</sub>) gözönüne alınarak hesaplanan FD parametreler olasılıkları gösterirlerken bu olasılıkların sıklıklarını gösteremezler (1). Farmakokinetic parametreler de bireyler arasında önemli farklılıklar gösterebilir. Forrest ve ark. (12,13) siprofloksasin ve grepafloksasin tedavileri sırasında üç kata varan doz farklılıklarına karşın AUC değerlerindeki farkın 25 kata vardığını bildirmiştir. Bu nedenle gide-rek daha sık kullanılan Monte Carlo simülasyonu gibi model-lerin yardımı ile olası tüm AUC<sub>24</sub>/MİK oranları ve bu değişik oranların görülmeye olasılığının hesaplanması klinik ve mikro-biyolojik etkinliğin daha iyi öngörülebilmesini sağlayacaktır.

C<sub>max</sub>/MİK oranının 8'in üzerinde olması durumunda 24 saat içinde inhibe olan bakteri üremesinin tekrar başlamasının önlenmesi bu oranın önemini göstermektedir. Siprofloksasin ve levofloksasinin standart dozlarında (günde iki kez 500 mg siprofloksasin ve bir kez 500 mg levofloksasin) MİK<sub>90</sub>'ın 1 µg/ml olduğu bir pnömokok suçu için sadece sırasıyla 2.5 ve 5.1 C<sub>max</sub>/MİK değerlerine ulaşılabilmektedir (14). Bu veri levofloksasin dozunun pnömokok infeksiyonlarının tedavisinde 750 mg'a çıkarılmasını gerektirmiştir.

**Kinolon direnç kriterlerinin belirlenmesinde FK/FD etkileşim:** Nicolau ve Ambrose (32) gatifloksasin ve levo-floksasin tedavisi gören hastaların AUC<sub>24</sub> değerlerini ve 881 klinik *S.pneumoniae* suşuna karşı bu iki kinolonun in-vitro etkinliklerini kullanarak Monte Carlo simülasyonu ile gati-floksasin ile AUC<sub>24</sub>/MİK için 30 değerini elde etme olasılığını % 99 bulurken levofloksasin ile % 82; 125 değerini elde etme olasılığını ise sırasıyla % 60 ve % 12 olarak bulmuşlardır. İki orana da ulaşma olasılığı gatifloksasin için daha yüksektir. Gatifloksasin ve levofloksasin için 5000 hasta simülasyonu incelendiğinde de gatifloksasin tedavisi ile AUC<sub>24</sub>/MİK'in da-ha yüksek olduğunu göstermişlerdir (AUC<sub>24</sub>/MİK 30 ve

100'e ulaşma olasılığı gatifloksasin için % 94 ve 62, levofloksasin için % 80 ve 17) (1). Bir başka çalışmada da gatifloksasinin 30 ve üzerinde bir AUC<sub>24</sub>/MİK'e ulaşma olasılığı levo-floksasinin olasılığından % 12-18.7 yüksektir (27). Bu durumda gatifloksasin tedavisi daha iyi bir klinik sonuç alınmasını sağlayacağı gibi direnç gelişiminin önlenmesi açısından da önemlidir. Bu fark iki kinolon için direnç kriterlerinin tekrar gözden geçirilmesi gerektiğini düşündürmektedir; NCCLS'in gatifloksasin ve levofloksasin için direnç kriterleri çok benzer olsa da klinik ve bakteriyolojik etkinlik ve direnç gelişimini önleme açısından iki tedavi arasında önemli farklar bulunması beklenecektir (27). Bu durum, kinolonlar için direnç kriterlerinin belirlenmesinde de FK/FD parametrelerinin dikkate alınması gerektiğini göstermektedir (11).

**Direnç gelişimi:** Kinolon direnci sıkılıkla DNA giraz ve topozomeraz IV veya effluks pompası genlerindeki kromozomal mutasyonlarla gelişir (17,19). Klasik olarak Gram negatif bakterilerde ilk basamak direnç gelişimi DNA giraz geninde ortaya çıkan mutasyonlarla olur ve kinolonun MİK'in de 4-8 kat artış görülür. Topozomeraz IV genindeki mutasyonlar ise DNA giraz geninde mutasyon olmadığı durumda sessiz kalırlar, MİK artışına yol açmazlar. Gram pozitif bakterilerde ise ilk mutasyon topozomeraz IV genindedir ve DNA giraz mutasyonları daha sonra ortaya çıkar. Her mutasyon kinolon MİK'inin 4-8 kat artmasına yol açtığı için sıkılıkla yüksek düzeyde direnç görülmesi için birden fazla mutasyon gereklidir (36). Kinolonun etkinliği ve infeksiyon bölgesindeki yoğunluğu ne kadar yüksekse klinik sonuçları etkileyebilecek direnç gelişimi için o kadar fazla sayıda mutasyon gerekecektir. Örneğin eski kuşak kinolonların stafilokok-lara etkinliği sınırlı olduğu için tek bir mutasyon siprofloksasinin MİK'ini dirençli sınırın üzerine çekmeye yetерlidir. Oysa *E.coli*'ye etkinliği çok daha fazla olduğu için direnç kazanacak bir suşun en az iki mutasyonu bulundurması gereklidir (36). İnfeksiyon bölgesinde çoğullukla 10<sup>9</sup>'un üzerinde bakteri olduğu ve spontan mutasyonların 10<sup>-6</sup>-10<sup>-8</sup> oranında ortaya çıktığı düşünülürse herhangi bir infeksiyon bölgesinde birkaç mutant suşun bulunması beklenebilir. Bu nedenle sadece MİK değerlerine bakarsak tedavide tercih edilecek kinolonun tedavi bölgesindeki yoğunluğu bakterinin MİK'inin en az 8 katı olmalıdır ki, ortaya çıkacak ilk basamak mutant suşları öldürebilsin (36). Yine kinolon direncinde iyi bilinen bir gerçek DNA giraz ya da topoisomera IV genlerinden birinde ilk mutasyon ortaya çıktıktan sonra diğer gendeeki mutasyonun ortaya çıkma sıklığı artacak, yüksek düzeyde direnç gelişecektir ki, bu da büyük olasılıkla yeni kuşak kinolonlara da dirence neden olacaktır (18). Levofloksasin tedavisi altındaki iki hastadan florokinolonlara dirençli *S.pneumoniae* üretildiği bildirilmiş, bu suşlarda hem *parC* hem de *gyrA* mutasyonları bulunmuştur (40). Dirençli bu suşlar için siprofloksasin, levofloksasin, gatifloksasin, grepafloksasin ve trovafloksasinin MİK'leri standart dozlarla elde edilebilecek serum doruk düzeyinden yüksek, ancak gemifloksasin ve moksifloksasin MİK'leri doruk düzeyinden düşüktür, ancak mutant bakteriler gemifloksasin veya moksifloksasin içeren besiyer-

lerine yayılarak kolayca daha dirençli bakteriler seçilebilmiştir (14). Bu nedenle bir kez direnç gelişikten sonra daha dirençli suşların gelişimi daha etkin yeni kuşak kinolonlarla engellenemeyebilir (17).

Yeni kuşak kinolonlar Gram pozitif bakterilere daha etkili odukları gibi Gram negatiflere de çoğunlukla eski kuşak kinolonlar kadar etkilidirler. Yeni kuşak kinolonların çoğunla mutant seçme olasılığının eskilere göre daha az olduğu gösterilmiştir (22-26). Yine gemifloksasin, garenoksasin, moksifloksasinin stafilocoklarda (24-26) ve klinafloksasin, gemifloksasin ve moksifloksasinin pnömokoklarda (16,34,41) topoizomeraz IV ve DNA giraza etkinliklerinin oldukça benzer olduğu gösterilmiştir. Bu durumda birincil hedef enzimde mutasyon ortaya çıktıgı durumda direnç artışı, ikincil hedefin duyarlılığına bağlı olacaktır. Yani, iki enzimin duyarlığı MİK artışı sınırlayacaktır. İki enzimin duyarlıklarının eşit ya da çok yakın olması durumunda klinik açıdan anlamlı bir direncin gelişimi için aynı anda iki gende de mutasyonun ortaya çıkmasına gerekecektir ki, böyle bir olasılık çok daha düşüktür.

Direnç gelişiminin, yani bakteriyolojik yanıtın değerlendirilmesinde dikkat edilmesi gereken bir diğer değer de mutant engelleyici konsantrasyondur (MPC).  $10^{10}$  bakterinin üremesini tamamen durdurulan, hiçbir mutantın izole edilmediği kinolon konsantrasyonu MPC'yi belirler. MPC kullanılarak farklı kinolonların değişik mikroorganizmala etkinlikleri bildirilmiştir. Örneğin siprofloksasinin *S.aureus* için MİK değeri 0.12  $\mu\text{g}/\text{ml}$  iken MPC 0.9  $\mu\text{g}/\text{ml}$  bulunmuştur (8). *Mycobacterium tuberculosis* için siprofloksasinin MPC değeri 8.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , moksifloksasinin 2.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , gatifloksasinin 1.5  $\mu\text{g}/\text{ml}'dir (9). Klinik açıdan yararlı olabilmesi için bir antimikrobiyalın MPC değerinin serum ya da infeksiyon bölgesindeki ilaç yoğunluğunun altında olması gereklidir. MPC değerleri ile farmakokinetik parametreler karşılaştırılarak t投davinin mikrobiyolojik sonuçları hakkında fikir sahibi olunabilir. Örneğin, Dong ve ark. (8,9) ve Sindelar ve ark. (38) ilk seçenek antitüberküloz ilaçlar için MPC değerini serumda ulaşılabilen doruk yoğunlıklarından yüksek bulurken, gatifloksasin ve moksifloksasin için doruk düzeylerinin altında bulmuşlardır. Hayvan ve insan çalışmaları ile bu ümit verici sonuçların doğrulanması gereklidir. Değişik yan dallar eklenerek üretilen farklı kinolonların direnç gelişimi üzerine etkisi MPC saptanarak belirlenebilir ve daha sonra ümit veren bileşikler üzerine çalışmalar yoğunlaşabilir. Örneğin C-8 metoksi ve C-8 halojen içeren kinolonların MPC'si *Mycobacte-*$

*rium smegmatis* ve *S.aureus* için düşüktür (31). *S.pneumoniae* için de moksifloksasin ve gatifloksasinin MPC'leri (sırasıyla 2 ve 4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) ulaşılabilir doruk serum düzeylerinden (4.5 ve 4.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) düşüktür. Levofloksasin için MPC değeri 8  $\mu\text{g}/\text{ml}$  bulunmuşken 500 mg doz ile  $C_{\max}$  5.7'dir (4). Moksifloksasinin yarı ömrü 12 saat olduğu için, günde tek doz kullanım serum düzeylerini MPC'nin üzerinde tutmaya yetecektir. Buna karşılık gemifloksasin, gatifloksasin ve levofloksasin dozlarının MPC'nin üzerinde olacağı süreler 4, 1, 2 ve 0 saattir (15). Gemifloksasin ve moksifloksasin için  $AUC_{24}/\text{MİK}$  ve  $C_{\max}$  değerleri karşılaştırıldığında gemifloksasinin pnömokoklara etkinliği daha yüksek bulunsa, yani gemifloksasin ile direnç gelişiminin daha düşük olacağı tahmin edilse de, serum yoğunluğunun MPC'nin üzerinde olduğu zaman karşılaşıldığında moksifloksasin için daha yüksek değerler elde edilmektedir. Bu nedenle  $AUC_{24}/\text{MİK}$  değerleri ile serum yoğunluğunun MPC'nin üzerinde olduğu zamanın direnç gelişimi üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalara gereksinim vardır.

Bir kinolonun etkinliği (MİK) her zaman MPC ile paralellik göstermeyecektir. MİK gözönüne alınarak yapılan doz ayarlamaları ile infeksiyon bölgesindeki bakterilerin çoğu öldürülebilir ve bağılıklı sistemin de etkisi ile hasta iyileştirilecektir. Ancak özellikle bağılıklı baskılanmış hastalarda dirençli bakteriler artmaya devam edebilir. Diğer bir yaklaşım da mutant seleksiyon penceresinin (MPC/MİK) en küçük olduğu kinolonun kullanılmasıdır. Örneğin moksifloksasin ile 8-metoksi grubu taşıyan kinolonlarda bu indeksin küçüldüğü (mutant seçme penceresinin daraldığı) gözlenmiştir (43). Bu durumda moksifloksasin gibi gatifloksasinin de aynı etkiyi göstermesi beklenir. Yine siprofloksasin ve sadece C-7 grubu farklı olan Bay y3114 (siprofloksasinde C-7 grubu olarak piperazinil, Bay y3114'te daha büyük olan di-azo bisiklo grubu vardır) incelendiğinde C-7 grubunun küçük olduğu durumda indeksin küçük olduğu bulunmuştur. Siprofloksasine C-8 metoksi grubu eklenerek elde edilen PD135042 ile ise en küçük indekse ulaşılmıştır (43). Bu durumda MPC ve mutant seleksiyon indeksi direnç gelişmini azaltacak ilaçların geliştirilmesinde de yararlı olacaktır.

Gördüğü gibi kinolonların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin iyi bilinmesi ve infeksiyonların tedavisinde bu özelliklere uygun seçim yapılması hem daha etkin klinik ve bakteriyolojik sonuçların alınmasını, hem de direnç gelişim riskinin azalmasını sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

- 1- Ambrose PG, Grasela DM: The use of Monte Carlo simulation to examine pharmacodynamic variance of drugs: fluoroquinolone pharmacodynamics against *Streptococcus pneumoniae*, *Diagn Microbiol Infect Dis* 38:151 (2000).
- 2- Ambrose PG, Grasela DM, Grasela TH, Passarell J, Mayer HB, Pierce PF: Pharmacodynamics of fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired respiratory tract infections, *Antimicrob Agents Chemother* 45:2793 (2001).

- 3- Blaser J, Stone BB, Groner MC, Zinner SH: Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance, *Antimicrob Agents Chemother* 31:1054 (1987).
- 4- Blondeau JM, Zhao XL, Hansen G, Drlica K: Mutant prevention concentrations of fluoroquinolones for clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Antimicrob Agents Chemother* 45:433 (2001).
- 5- Craig WA: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men, *Clin Infect Dis* 26:1 (1998).
- 6- Dalhoff A: Pharmacodynamics of fluoroquinolones, *J Antimicrob Chemother* 43:51 (1999).
- 7- Delacher S, Derendorf H, Hollenstein U et al: A combined in vivo pharmacokinetic-in vitro pharmacodynamic approach to simulate target site pharmacodynamics of antibiotics in humans, *J Antimicrob Chemother* 46:733 (2000).
- 8- Dong YZ, Zhao XL, Domagala J, Drlica K: Effect of fluoroquinolone concentration on selection of resistant mutants of *Mycobacterium bovis* BCG and *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob Agents Chemother* 43:1756 (1999).
- 9- Dong YZ, ZhaoXL, Kreiswirth BN, Drlica K: Mutant prevention concentration as a measure of antibiotic potency: Studies with clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*, *Antimicrob Agents Chemother* 44:2581 (2000).
- 10- Drusano GL, Johnson DE, Rosen M, Standiford HC: Pharmacodynamics of a fluoroquinolone antimicrobial agent in a neutropenic rat model of *Pseudomonas* sepsis, *Antimicrob Agents Chemother* 37:483 (1993).
- 11- Dudley MN, Ambrose PG: Pharmacodynamics in the study of drug resistance and establishing in vitro susceptibility breakpoints: ready for prime time, *Curr Opin Microbiol* 3:515 (2000).
- 12- Forrest A, Chodosh S, Amantea MA, Collins DA, Schentag JJ: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral grepafloxacin in patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis, *J Antimicrob Chemother* 40:45 (1997).
- 13- Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ: Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients, *Antimicrob Agents Chemother* 37:1073 (1993).
- 14- Goldstein EJ, Garabedian-Ruffalo SM: Widespread use of fluoroquinolones versus emerging resistance in pneumococci, *Clin Infect Dis* 35:1505 (2002).
- 15- Hansen GT, Metzler K, Drlica K, Blondeau JM: Mutant prevention concentration of gemifloxacin for clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Antimicrob Agents Chemother* 47:440 (2003).
- 16- Heaton VJ, Ambler JE, Fisher LM: Potent antipneumococcal activity of gemifloxacin is associated with dual targeting of gyrase and topoisomerase IV, an in vivo target preference for gyrase, and enhanced stabilization of cleavable complexes in vitro, *Antimicrob Agents Chemother* 44:3112 (2000).
- 17- Hooper DC: Mode of action of fluoroquinolones, *Drugs* 58:6 (1999).
- 18- Hooper DC: Mechanisms of action of antimicrobials: focus on fluoroquinolones, *Clin Infect Dis* 32:S9 (2001).
- 19- Hooper DC: Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance, *Emerg Infect Dis* 7:337 (2001).
- 20- Hooper DC: Quinolones, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin Y (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5. baskılı kitabında s. 404, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
- 21- Hyatt JM, Nix DE, Schentag JJ: Pharmacokinetic and pharmacodynamic activities of ciprofloxacin against strains of *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, and *Pseudomonas aeruginosa* for which MICs are similar, *Antimicrob Agents Chemother* 38:2730 (1994).
- 22- Ince D, Hooper DC: Mechanisms and frequency of resistance to premafloxacin in *Staphylococcus aureus*: novel mutations suggest novel drug-target interactions, *Antimicrob Agents Chemother* 44:3344 (2000).
- 23- 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).
- 24- Ince D, Zhang X, Hooper DC: Activity of and resistance to moxifloxacin in *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob Agents Chemother* 47:1410 (2003).
- 25- 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).
- 26- Ince D, Zhang X, Silver LC, Hooper DC: Topoisomerase targeting with and resistance to gemifloxacin in *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob Agents Chemother* 47:274 (2003).
- 27- Jones RN, Rubino CM, Bhavnani SM, Ambrose PG: Antimicrobial Resistance Rate Epidemiology Study Team Program: Worldwide antimicrobial susceptibility patterns and pharmacodynamic comparisons of gatifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*: report from the Antimicrobial Resistance Rate Epidemiology Study Team, *Antimicrob Agents Chemother* 47:292 (2003).
- 28- Lacy MK, Lu W, Xu XW, Tessier PR, Nicolau DP, Quintiliani R, Nightingale CH: Pharmacodynamic comparisons of levofloxacin, ciprofloxacin, and ampicillin against *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro model of infection, *Antimicrob Agents Chemother* 43:672 (1999).
- 29- Lewin CS, Morrissey I, Smith JT: The mode of action of quinolones: the paradox in activity of low and high concentrations and activity in the anaerobic environment, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10:240 (1991).
- 30- Lister PD, Sanders CC: Pharmacodynamics of levofloxacin and ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*, *J Antimicrob Chemother* 43:79 (1999).

- 31- 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).
- 32- Nicolau DP, Ambrose PG: Pharmacodynamic profiling of levofloxacin and gatifloxacin using Monte Carlo simulation for community-acquired isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Am J Med* 111:13 (2001).
- 33- Oiphant CM, Green GM: Quinolones: a comprehensive review, *Am Fam Physician* 65:455 (2002).
- 34- Pan XS, Fisher LM: DNA gyrase and topoisomerase IV are dual targets of clinafloxacin action in *Streptococcus pneumoniae*, *Antimicrob Agents Chemother* 42:2810 (1998).
- 35- Preston SL, Drusano GL, Berman AL et al: Pharmacodynamics of levofloxacin - A new paradigm for early clinical trials, *JAMA* 279:125 (1998).
- 36- Sanders CC: Mechanisms responsible for cross-resistance and dichotomous resistance among the quinolones, *Clin Infect Dis* 32:S1 (2001).
- 37- Schentag JJ: Clinical pharmacology of the fluoroquinolones: Studies in human dynamic/kinetic models, *Clin Infect Dis* 31:S40 (2000).
- 38- Sindelar G, Zhao X, Liew A et al: Mutant prevention concentration as a measure of fluoroquinolone potency against mycobacteria, *Antimicrob Agents Chemother* 44:3337 (2000).
- 39- Turnidge J: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones, *Drugs* 58:29 (1999).
- 40- Urban C, Rahman N, Zhao XL et al: Fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* associated with levofloxacin therapy, *J Infect Dis* 184:794 (2001).
- 41- Varon E, Janoir C, Kitzis MD, Gutmann L: ParC and GyrA may be interchangeable initial targets of some fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae*, *Antimicrob Agents Chemother* 43:302 (1999).
- 42- Woodnutt G: Pharmacodynamics to combat resistance, *J Antimicrob Chemother* 46:25 (2000).
- 43- Zhao XL, Drlica K: Restricting the selection of antibiotic-resistant mutant bacteria: Measurement and potential use of the mutant selection window, *J Infect Dis* 185:561 (2002).