

# Norfloksasin, Pefloksasin ve Klinik Kullanımları

Volkan Dündar

Norfloksasin ve pefloksasin ülkemizde son zamanlarda kullanıma sunulan kinolon türevi antimikrobik ajanlardır. Biyokimyasal olarak nalidiksik aside benzeyen bu kinolon türevlerinin antibakteriyel etkileri nalidiksik aside göre bin kez yüksektir (1). Geniş antibakteriyel spektrumları, oral alınımından sonra gastrointestinal sistemden iyi absorbe olmaları, yüksek biyoyararlanım özellikleri, dokulara iyi dağılımları, yan etkilerinin fazla olmaması dikkat çeken ortak özellikleridir.

Benzer özelliklerine rağmen yeni kinolon türevlerinin farmakokinetik, antibakteriyel spektrum, ilaç etkileşimi yönünden birbirinden farklı özellikleri bulunması klinik kullanımda dikkatli seçim yapılmasını gerektirmektedir.

**Kimyasal Yapı:** Norfloksasin ve pefloksasin'de kinolon çekirdeğinin 6. pozisyonunda bir flor atomu ve 7. pozisyonunda piperazinil halkası bulunur. Pefloksasin'de bu piperazinil halkasının 4. pozisyonunda metil grubu vardır.

**Etki Mekanizmaları:** Bakterinin DNA giraz enziminin A subünitesine veya DNA'nın DNA giraz ile bağlanacağı noktaya bağlanarak enzimi inaktive ederler (2). Kesin etki mekanizması tam anlaşılamamıştır, ancak kinolonlar arasında etki mekanizması yönünden bazı farklar olduğu görülmektedir (3). Sonuçta bakteri DNA'sının replikasyonu ve tamiri engellenir; ancak bu mekanizma hızlı bakterisid etkiyi açıklayamamaktadır (3). Ökaryot hücrelerde bulunan topoizomerez 11 enziminin 100-10000 µg/ml gibi klinikte ulaşılması olanaksız kinolon konsantrasyonlarında inhibe olduğu bilinirken (4), son çalışmalar 20-80 µg/ml konsantrasyonlarda da inhibisyonun oluşabileceğini ve daha ileri çalışmaların gerektiğini göstermektedir (5).

**Antibakteriyel Spektrum:** Norfloksasin ve pefloksasin diğer kinolonlar gibi *Enterobacteriaceae* ailesine etkilidir. (Tablo 1). Bazı *Providencia* ve *Proteus* türlerinde MİK<sub>90</sub> değerleri yüksektir. 7 yıldır yaygın kinolon kullanıldığı bilinen Japonya'da (6) nozokomiyal infeksiyonlarda sık rastlanan *Serratia marcescens* MİK değerlerinin diğer ülkelerde belirtilenden çok daha yüksek olması dikkat çekicidir. (Tablo 1'de parantez içinde verilen MİK değeri) (7).

Norfloksasin ve pefloksasin diğer aerop Gram - negatif bakterilerden barsak patojeni olan *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Vibrio*, *Campylobacter* türlerine, ayrıca *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria* türlerine etkilidir (MİK<sub>50</sub> ≤ 1 µg/ml). *Bordetella pertussis*, *Pseudomonas*, *Legionella* türlerine in vivo ulaşılabilen konsantrasyonlarda etkilidirler. (MİK<sub>90</sub> < 4 µg/ml) (1, 2, 8, 9).

Gram - pozitif koklardan stafilokoklar, streptokoklara oranla daha duyarlıdır (Tablo 1). Ancak son yıllarda metisi-

lin'e dirençli *S.aureus* (MRSA)'larda daha fazla olmak üzere tüm *S.aureus* ve koagülaz - negatif stafilokoklarda hızla artan direnç görülmektedir (9, 10). Streptokoklar ve *Listeria monocytogenes* dirençlidir. *Corynebacterium JK* pefloksasin'e ve norfloksasin'e orta derecede duyarlıdır. Anaeroplara, *Mycobacterium*, *Nocardia*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* türleri her iki kinolona da dirençlidir (1, 2, 8, 9). Diğer kinolonlarda da olduğu gibi norfloksasin ve pefloksasin'in postantibiyotik etkisi vardır (2, 6).

**Bakteri Direnci:** Bakteri direnci başlıca iki yolla oluşur. Birincisi DNA giraz A subünitesinde spontan tek basamaklı mutasyondur, göreceli olarak seyrek görülse de (9-10-12) diğer kinolonlarla çapraz direnç oluşmasına neden olur (2, 8, 9). Bu tip direnç *P.aeruginosa*, MRSA ve MRSE suşlarında sık görülür. İkinci direnç mekanizması özellikle *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *S.marcescens*'te görülen permeabilite değişikliğine bağlıdır (2). Bu direnç geliştiğinde beta - laktam ve aminoglikozidlere'de direnç gelişir. Plazmid aracılığıyla direnç gelişimi kinolonlarda gösterilmemiştir (2). *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. epidermidis* ve Enterobacter türleri; osteomyelit, kistik fibroz, süperinfeksiyonlar, komplike üriner sistem infeksiyonları gibi uzun süreli tedavilerde norfloksasin ve pefloksasine karşı direnç geliştirebilir. Kısa süreli kullanımlarda tedavi sırasında direnç gelişimi gösterilmemiştir (2).

In vitro çalışmalarda pH'nın 5'e inmesi, ortamda magnezyum ve kalsiyum iyonları bulunması antibakteriyel aktiviteyi azaltır. Bu özellikler idrar özelliklerine yakındır ve idrarda her iki ilacın aktivitesi azalır. Ancak idrardaki ilaç konsantrasyonu yüksek olduğu için tedavi edici değerleri azalmaz (2).

**İlaç Etkileşimi:** Norfloksasin, nitrofurantoin ile birlikte kullanıldığında antagonist etki gösterir, ayrıca *Salmonella* türlerinde kloramfenikol ve tetrasiklin ile antagonizm gösterir (11). Pefloksasin rifampisin ile *S. aureus*'a karşı sinerji göstermez, ancak birlikte kullanıldıklarında rifampisine direnç baskılanır (9).

**Farmakokinetik Özellikleri:** Norfloksasin ve pefloksasin sindirim kanalından çok iyi emilir. Norfloksasin maksimum serum konsantrasyonuna 1.5 saatte, pefloksasin 3 saatte ulaşır (Tablo 2) (2,8,9).

Biyoyararlanım sırasıyla % 70 ve 100'dür. Besinler maksimum konsantrasyon süresini uzatır, ama biyoyararlanımı azaltmazlar (8,9). Ancak magnezyum ve kalsiyum içeren antasidler emilimi azaltır. Yarılanma ömrü norfloksasinde 3.3 saat, pefloksasinde 10.5 saattir (8,9). Serum proteinlerine bağlanma oranı düşüktür (12,13). Dağılım volümünün total vücut sıvısından fazla olması pefloksasinin dokularda yüksek konsantrasyona ulaştığını gösterir (2). İdrarda maksimum konsantrasyon norfloksasinde 700 µg/ml, pefloksasinde 300 µg/ml üzerine çıkar. Dışkıda yüzlerce mg/gr konsantrasyona ulaşır (2). Dışkıda *Enterobacteriaceae* grubunda belirgin azalmaya neden olurlar. Anaeroplara etkilemezler. Safradaki

Tablo 1. Norfloksasin ve Pefloksasin'in in Vitro Aktivitesi\*

Patojen mikroorganizma	MIK <sub>90</sub> (µg/ml)	
	Norfloksasin	Pefloksasin
Enterobacteriaceae		
<i>Escherichia coli</i>	0.12	0.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.5	1
<i>Enterobacter</i> türleri	1	0.5
<i>Citrobacter</i> türleri	1	0.5
<i>Serratia marcescens</i>	2 (12.5)	1 (24)
<i>Shigella</i> türleri	0.06	0.25
<i>Salmonella</i> türleri	0.06	0.12
<i>Proteus mirabilis</i>	0.5	0.5
<i>Proteus vulgaris</i>	0.4	2
<i>Providencia</i> türleri	1	16
<i>Yersinia enterocolitica</i>	0.06	0.25
Diğer Gram-negatifler		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	0.02	0.03
<i>Aeromonas hydrophila</i>	0.03	0.03
<i>Vibrio cholerae</i>	0.02	0.01
<i>Campylobacter</i> türleri	0.05	0.05
<i>Legionella pneumophila</i>	2	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.06	0.06
<i>H. ducreyi</i>	0.12	0.12
<i>Brucella</i> türleri	8	
<i>Neisseria meningitidis</i>	0.03	0.03
<i>N. gonorrhoeae</i>	0.06	0.06
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.4	0.25
Gram-pozitif		
<i>Staphylococcus aureus</i> (metisiline duyarlı)	2	0.5
<i>S. aureus</i> (metisiline dirençli)	4	1
<i>S. epidermidis</i>	2	1
<i>S. saprophyticus</i>	4	4
<i>Streptococcus pyogenes</i>	16	8
<i>S. agalactiae</i>	4	8
<i>S. pneumoniae</i>	16	8
<i>Enterococcus</i>	8	4
<i>Listeria monocytogenes</i>	4	8
<i>Corynebacterium JK</i>	4	2
Anaeroplara		
<i>Bacteriodes fragilis</i>	128	16
<i>B. melaninogenicus</i>	32	16
<i>Clostridium perfringens</i>	8	8
<i>C. difficile</i>	128	64
<i>Mobilincus</i> türleri	32	32
Peptokoklar tamam	64	16
Peptostreptokoklar	16	16
Diğer		
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	8	8
<i>Nocardia asteroides</i>	64	64
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	12	4
<i>M. hominis</i>	16	4
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	32	4
<i>Chlamydia trachomatis</i>	25	

\*: 1, 2, 6, 7, 8, 9 nolu kaynaklardan derlenmiştir.

konsantrasyonları serumdakinin 2-9 katını bulur. Pefloksasin menenjit olgularında BOS'a en yüksek konsantrasyonda geçen kinolondur (9). Serum konsantrasyonunun % 58'ine ulaşır. Pefloksasin bronş sekresyonunda serum konsantrasyonunun % 20-100'üne ulaşır (9). Nötrofillerin içinde 2-14 kez konsantre olurlar. Norfloksasin büyük oranda idrarla elimine olur (8). Pefloksasin ise % 90 karaciğerde metabolize olur (9). Bu nedenle norfloksasinin renal yetmezliği olan hastalarda dozunu azaltmak gerekirken (2,8), pefloksasinin karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozunu azaltmak gerekir (2,9). Pefloksasin hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz, bu nedenle hemodiyaliz sonrası ek doz vermeye gerek yoktur (2).

**Klinik Uygulama:** Norfloksasin'in günlük oral dozu 800 mg'dır. Bir defada ya da 2x400 mg olarak uygulanır. Pefloksasin oral ve IV preparatları 2x400 mg uygulanır (Tablo 3).

**Üriner Sistem Enfeksiyonları:** Tek doz norfloksasin ve pefloksasin komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında 3-7 günlük kotrimoksazol tedavisiyle eşdeğer başarı göstermektedir (14). Etken *S. saprophyticus* ise 3-10 gün tedavi gerekir. Komplike olmayan ve/veya nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonlarında 5-10 gün 800 mg oral norfloksasin parenteral tedaviden daha etkilidir ve ilk seçenek olabilir (8). Pilonelrit'te her ikisi de etkilidir. Akut ve kronik prostatit olgularında ortalama 28 gün tedavi ile % 63-92 iyileşme sağlanmaktadır (2).

**Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları:** Bakteriyel gastroenterit etkenlerinin tümüne etkili olmaları, dışkıda yüksek konsantrasyonda bulunmaları, anaerop florayı etkilememeleri nedeniyle bu enfeksiyonlarda başarıyla kullanılabilirler. Ancak profilaksi amacıyla kullanılmamalıdır. Tifoda norfloksasin kloramfenikol kadar etkilidir, rölaps görülmemiştir (8). Tifoda daha ucuz ilaçlara direnç belirlenmedikçe ilk seçenek olarak kinolonlar kullanılmamalıdır. *S. typhi* taşıyıcılığında ilk seçenek olabilirler, bu konuda daha ileri karşılaştırmalı çalışmalara gerek vardır (2,15). Turist ishalinde tedavide kullanılabilirler. Ancak profilaksiste kullanılmamalıdır. Antral gastrit ve peptik ülserde ortamın düşük pH'ı nedeniyle *Helicobacter pylori*'ye etkileri yoktur (2).

**Cinsel Temasta Bulaşan Hastalıklar:** Gonokoksik üretritlerde ve yumuşak şankerde tek doz etkilidir. Postgonokoksik üretritlerde yeterli tedavi sağlamazlar. Sifiliste etkisizdirler (2).

**Solunum Yolu Enfeksiyonları:** Norfloksasin diyafragma üstündeki hiçbir enfeksiyon için kullanılmamalıdır. *S. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) ve diğer streptokoklara etkisiz olmaları nedeniyle toplumdaki kazanılmış pnömoni ve bronkopnömonilerde kinolonların yeri yoktur. Gram - negatiflerin etkili olduğu nozokomiyal pnömonilerde pefloksasin önce IV, sonra oral olarak kullanılabilir. Kistik

**Tablo 2. Norfloksasin ve Pefloksasin'in Farmakokinetik Özellikleri**

Parametreler	Norfloksasin	Pefloksasin
C <sub>max</sub> (µg/ml)	1.5	3.2
T <sub>max</sub> (saat)	1.5	3.0
t <sub>1/2 β</sub> (saat)	3.3	10.5
AUC (mg.saat/litre)	5.4	55
V (litre)	-	112
CL R (ml/dakika)	234	13
CL S (ml/dakika)		125
Renal atılım (%)	27	11
Biyoyararlanım (%)	76	100
Serum proteinlerine bağlanma (%)	14	20
Metabolizma (%)	20	90

C<sub>max</sub>: maksimum serum konsantrasyonu, T<sub>max</sub>: maksimum konsantrasyona ulaşma süresi, t<sub>1/2 β</sub>: yarılanma ömrü, AUC: eğri altındaki toplam alan (biyoyararlanım göstergesi), V: dağılım volümü, CL R: renal klirens, CL S: serum klirins.

fibrozlu hastalarda ve nekrotizan otit'te, *P. aeruginosa*'ya karşı kısa süreli tedavide pefloksasin etkilidir (9). Kistik fibrozisde uzun sürede değiştirmek şartı ile parenteral tedavi ve kombinasyonların yerine kullanılabilir (9).

**Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları:** Pyodermilerde Gram - pozitif ve anaeroplara etkisinin azlığı nedeniyle kullanılmamaları gerekir. Kronik ülserlerde Gram - ne-

gatiflere ve *Pseudomonas*'lara karşı pefloksasin tercih edilebilir (2).

**Kemik, Eklem Enfeksiyonları:** Pefloksasin osteomyelitlerde başarı ile kullanılabilir. Uzun süreli tedavilerde oral kullanım avantajları vardır. Stafilokok osteomyelitlerinde rifampisinle kombinasyonu direnç olasılığını azaltmaktadır (16).

**Akut Bakteriyel Menenjit:** BOS'a en iyi geçen kinolon pefloksasindir (17). Ancak toplumdan kazanılmış enfeksiyonlarda ilk seçenek olarak düşünülmemelidir. Beyin cerrahisinden sonra gelişen nozokomiyal Gram - negatif ve stafilokok menenjitlerinde kullanılabilir (2,9,18).

**Diğer Enfeksiyonlar:** Nötropenik hastalarda profilaktik olarak norfloksasin ve pefloksasin ateşin başlama süresini uzatmaktadır (19). Pefloksasin ateşli nötropenik hastalarda empirik tedavide % 72 başarı göstermiştir (20). Safra yolları enfeksiyonlarında

pefloksasin, ampisilin-gentamisin kombinasyonundan üstün bulunmuştur (9). Abdominal enfeksiyonlarda pefloksasin metronidazol ile kombine edilerek gentamisin-metronidazol tedavisi kadar başarılı olmaktadır (9).

**Yan Etkiler:** Norfloksasin ve pefloksasinde yan etkiler diğer antibakteriyel ajanlardan daha fazla değildir (21). Norfloksasinde yan etki oranı % 4.9, tedavinin kesilmesine neden olan yan etki ise % 1'den düşüktür. Pefloksasinde ise bu oranlar sırasıyla % 8 ve % 2.2'dir (22). Yan etkiler daha çok gastrointestinal sistem, sonra deri, hematolojik ve merkezi sinir sistemi ile ilgilidir (22).

Diğer kinolonlar gibi norfloksasin ve pefloksasinde 15 yaş altı çocuklarda, gebe ve emzikli kadınlarda kullanılmamalıdır (2).

Sonuç olarak sistit, pyelonefrit, bakteriyel gastroenterit ve gonore olgularında her iki kinolon da başarıyla kullanılabilir, ancak ilk seçenek olarak kabul edilmemelidirler. Bunların dışında toplumda kazanılmış enfeksiyonlarda empirik olarak kullanılmamalıdır. Prostatit, nozokomiyal pnömoni, nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonları, osteomyelit, deri-yumuşak doku enfeksiyonları, nozokomiyal menenjitlerde etyolojik ajanın cinsi ve kinolonlara duyarlılığı belirlendikten sonra kullanılabilirler. Bu bölgelerde etken *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. marcescens* ise hastanın tedaviye cevabı dikkatle izlenmelidir. Anaerob enfeksiyonlarda kinolonlar kullanılmamalıdır.

Kinolonların yerinde kullanılmaları etkilerini artıracağı gibi direnç riskini ve toksisitesini de azaltacaktır. Böylece birçok parenteral antibiyotiğe karşı elimizde sağlam bir alternatif bulunacaktır.

#### Kaynaklar

1. Andriole VT. Quinolones. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone.

**Tablo 3. Norfloksasin ve Pefloksasin'in Klinik Kullanımı**

Sistit	Norfloksasin ve pefloksasin
Dirençli ve nozokomiyal üriner enfeksiyon	Norfloksasin ve pefloksasin ilk seçenek
Pyelonefrit	Norfloksasin ve pefloksasin
Prostatit	Pefloksasin, norfloksasin
Tifo	Norfloksasin
<i>S. typhi</i> taşıyıcılığı	Norfloksasin ve pefloksasin ilk seçenek
Seyahat ishali (tedavi)	Norfloksasin
Gonokoksik uretrit	Norfloksasin ve pefloksasin
Nongonokoksik uretrit	Her ikisi de etkisiz
ÜSYİ	Her ikisi de yetersiz
Toplumdan kazanılmış pnömoni	Her ikisi de yetersiz
Nozokomiyal pnömoni	Pefloksasin
Kistik fibroz	<i>P. aeruginosa</i> ' da pefloksasin
Nekrotizan otit	<i>P. aeruginosa</i> ' da pefloksasin
Pyodermi	Her ikisi de yetersiz
Kronik deri ülserleri	Gram-negatifler ve <i>Pseudomonas</i> 'da pefloksasin
Osteomyelit	Pefloksasin, norfloksasin
Toplumdan kazanılmış menenjit	Her ikisi de yetersiz
Nozokomiyal menenjit	Gram-negatifler ve <i>S. aureus</i> için pefloksasin
Nötropenik hastalar	Profilaksiste ikisi de etkili tedavide pefloksasin
Safra yolları enfeksiyonları	Pefloksasin, norfloksasin
Abdominal enfeksiyonlar	Pefloksasin + metronidazol

- one, 1990: 334-44.
2. Wolfson JS, Hooper DC. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2: 378-424.
  3. Furet YX, Pechère JC. Usual and unusual antibacterial effects of quinolones. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26 (Suppl B): 7-15.
  4. Mandell GL, Sande MA. Antimicrobial agents: sulfonamides, trimethoprim-sulfamethoxazole, quinolones and agents for urinary tract infections. In: Goodman Gilman A, Rall T, Nies AS, Taylor P, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 3rd ed. New York: Pergamon Press, 1990: 1047-64.
  5. Bredberg A, Brant M, Jaszyk M. Ciprofloxacin-induced inhibition of topoisomerase II in human lymphoblastoid cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 448-50.
  6. Neu HC. Quinolones: a new class of antimicrobial agents with wide potential uses. *Med Clin North Am* 1988; 72: 623-36.
  7. Mitsuhashi S. Comparative antibacterial activity of new quinolone-carboxylic acid derivatives. *Rev Infect Dis* 1988; 10 (suppl 1): 27-31.
  8. Gadebusch HH, Shungu DL. Norfloxacin, the first of new class of fluoroquinolone antimicrobials, revisited. *Int J Antimicrob Agents* 1991; 1: 29-46.
  9. Bergogne-Bérèzin E. Pefloxacin. *Int J Antimicrob Agents* 1991; 1: 29-46.
  10. Aboukasm AG, Buu-Hoi AY, El Solh N, Morvan A, Acar JF. Epidemiological study of *Staphylococcus aureus* resistance to new quinolones in a university hospital. *J Hosp Infect* 1991; 17: 25-33.
  11. Mascellino MT, Lorenzi A, Bonanni M, Iegri F. Antimicrobial activity of norfloxacin in enteric and urinary tract infections: combined effect of norfloxacin with aminoglycosides, tetracycline and chloramphenicol. *Drugs Exp Clin Res* 1986; 12: 319-23.
  12. Lode H, Höffken G, Boeck M, Deppermann N, Borner K, Koeppe P. Quinolone pharmacokinetics and metabolism. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26 (Suppl B): 41-9.
  13. Montay G, Goueffion Y, Roquet F. Absorption, distribution, metabolic fate and elimination of pefloxacin mesylate in mice, rats, dogs, monkeys, and humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25: 463-72.
  14. Petersen EE, Wingen F, Fairchild KL, et al. Single dose pefloxacin compared with multiple dose co-trimoxazole in cystitis. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26 (Suppl B): 147-52.
  15. Gotuzzo E, Guerra JG, Benavente L, et al. Use of norfloxacin to treat chronic typhoid carriers. *J Infect Dis* 1988; 157: 1221-25.
  16. Desplaces N, Acar JF. New quinolones in the treatment of joint and bone infections. *Rev Infect Dis* 1988; 10 (Suppl 1): 179-83.
  17. Dow J, Chuzal J, Prydzman AM, et al. Transfer kinetics of pefloxacin into cerebro-spinal fluid after one hour iv infusion of 400 mg in man. *J Antimicrob Chemother* 1986; 17 (Suppl B): 81-7.
  18. Wolff M, Regnier B, Daldoss C, Nkam M, Vachon F. Penetration of pefloxacin into cerebrospinal fluid of patients with meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 26: 289-91.
  19. Karp JE, William Merz WG, Hendricksen C, et al. Oral Norfloxacin for prevention of gram-negative bacterial infections in patients with acute leukemia and granulocytopenia. *Ann Intern Med* 1987; 106: 1-7.
  20. Beun GDM, Debrus-Plammans LL, Daniels-Bosman MSM, Blijham GH. Therapy with pefloxacin in febrile neutropenic patients. *Rev Infect Dis* 1988; 10 (Suppl 1): 236.
  21. Urinary Tract Infection Study Group. Coordinated multicenter study of norfloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole treatment of symptomatic urinary tract infections. *J Infect Dis* 1987; 155: 170-7.
  22. Halkin H. Adverse effects of the fluoroquinolones. *Rev Infect Dis* 1988; 10 (Suppl 1): 258-61.