

SOLUNUMSAL YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN HASTALARDA GELİŞEN METİSİLİNE DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* PNÖMONİSİNDE TEİKOPLANİN VE LİNEZOLİD TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF TEICOPLANIN AND LINEZOLID THERAPIES IN PATIENTS WITH METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* PNEUMONIA ACQUIRED FROM RESPIRATORY INTENSIVE CARE UNIT

M. Sezai TAŞBAKAN¹, Pervin KORKMAZ EKREN¹, Hüsnü PULLUKÇU², Burcu BAŞARIK¹, Alev SUSUR¹, Şöhret AYDEMİR³, Özen KAÇMAZ BAŞOĞLU¹, Feza BACAĞOĞLU¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir. (sezai72000@yahoo.com)

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

ÖZET

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde yatan hastalarda ciddi enfeksiyonlara neden olan, yüksek riskli, potansiyel çoklu ilaç dirençli mikroorganizmalardan biridir. MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan standart antibiyotikler glikopeptitler olmakla birlikte, linezolid özellikle hastanede gelişen pnömoni tedavisinde alternatif olarak görülmektedir. Bu retrospektif çalışmada, YBÜ'de yatan ve solunum yolu örneklerinden MRSA izole edilen olgularda kullanılan teikoplanin ve linezolid tedavisi sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Kliniğimiz solunumsal YBÜ'de, MRSA'ya bağlı hastane kaynaklı pnömoni (HKP) tanısı konulan 41 ardışık olgu (28'i erkek; yaş ortalaması 66.0 ± 16.0 yıl) çalışmaya dahil edilmiştir. Yirmi iki olguda teikoplanin, 19 olguda linezolid tedavisi kullanılmıştır. Linezolid grubunda, yaş ve "Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE)" II ortalamaları daha yüksek (sırasıyla, 68.9 ± 12.5 'e karşılık 63.5 ± 18.5 ve 25.7 ± 6.4 'e karşılık 23.2 ± 4.9), PaO₂/FiO₂ oranı daha düşük (176.4 ± 58.2 'ye karşılık 191.6 ± 91.3) bulunmuş olmakla birlikte, gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Yatış nedenleri, eşlik eden hastalıklar, diğer başvuru bulguları ve MRSA'ya bağlı HKP gelişmesi için risk faktörleri açısından, iki tedavi grubu arasında fark saptanmamıştır. Teikoplanin grubundaki olguların %86.4'üne, linezolid grubundakilerin %84.2'sine invazif mekanik ventilasyon uygulanmıştır ($p > 0.05$). Bakteriyemi gelişme oranları, teikoplanin ve linezolid gruplarında sırasıyla %22.7 ve %31.6 olarak bulunmuştur ($p > 0.05$). Linezolid kullanılan olguların tümünde (%100) bakteriyolojik eradikasyon sağlanırken, teikoplanin alanlarda bu oran %72.7'dir ($p = 0.048$). Her iki grup arasında, YBÜ ve hastanede kalma süreleri açısından fark sap-

tanmamıştır. Mortalite oranı ise, linezolid grubunda teikoplanin alanlardan daha düşük (%42.1'e karşılık %63.6) bulunmuş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Sonuç olarak çalışmamızda, yoğun bakımda MRSA'ya bağlı olarak gelişen pnömoni tedavisinde kullanılan linezolid ile daha iyi mikrobiyolojik eradikasyon sağlanmış olmakla birlikte, klinik etkinlik ve sağkalım açısından teikoplanin ile benzer sonuçlar alınmıştır.

Anahtar sözcükler: *Metisiline dirençli Staphylococcus aureus, hastane kaynaklı pnömoni, teikoplanin, linezolid.*

ABSTRACT

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is one of the high-risk and potential multi-drug resistant microorganisms that leads to infection in intensive care unit (ICU). Although standard antibiotics used for its treatment are glycopeptides, linezolid is considered as an alternative treatment especially in hospital-acquired pneumonia (HAP). The aim of this retrospective study was to compare the results of linezolid and teicoplanin treatments in patients with MRSA isolated from their respiratory samples in ICU. In our respiratory ICU, 41 consecutive patients (28 males, mean age 66.0 ± 16.0 years) diagnosed as HAP due to MRSA were included in the study. Teicoplanin was used in 22 patients and linezolid treatment was given to 19 patients. In the linezolid group, mean age and Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score were found higher (68.9 ± 12.5 vs. 63.5 ± 18.5 and 25.7 ± 6.4 vs. 23.2 ± 4.9 , respectively), and PaO_2/FiO_2 ratio was lower (176.4 ± 58.2 vs. 191.6 ± 91.3) however, the differences between the two groups were not statistically significant. There was no difference between the two groups in terms of hospitalization indications, co-morbid diseases, other baseline findings and risk factors for development of HAP caused by MRSA. Invasive mechanical ventilation was applied to 86.4% of the patients in teicoplanin group and 84.2% in linezolid group ($p > 0.05$). The rates of bacteremia were found as 22.7% and 31.6% in teicoplanin and linezolid groups, respectively ($p > 0.05$). Bacteriological eradication was achieved in all patients given linezolid, whereas this rate was 72.7% in patients on teicoplanin therapy ($p = 0.048$). There was no difference with regards to durations of ICU and hospital stay between the two groups. The mortality rate was found lower in the linezolid group than the teicoplanin group (42.1% vs. 63.6%), however this difference was not found statistically important ($p > 0.05$). In conclusion; the present study demonstrated that better microbiological eradication was achieved by linezolid therapy in pneumonia caused by MRSA in ICU, however, the clinical efficacy and survival rates were similar to teicoplanin therapy.

Key words: *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus, hospital-acquired pneumonia, teicoplanin, linezolid.*

GİRİŞ

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), hastane enfeksiyonlarına yol açarak, ciddi morbidite ve mortalite nedeni olan bir patojendir^{1,2}. İlk dirençli izolatların ortaya çıktığı 1970'li yıllardan bu yana, son 10 yılda daha belirgin olmak üzere, MRSA'ya bağlı hastane enfeksiyonlarının oranında dramatik bir artış saptanmıştır³. Hastanelerde gelişen tüm *S.aureus* enfeksiyonlarının yaklaşık %20-40'ında, metisilin direnci gözlenmektedir^{1,2,4}. Yoğun bakım üniteleri (YBÜ), MRSA enfeksiyonunun gelişimi açısından yüksek riskli alanlardır. Avrupa'da çok merkezli olarak yapılan ve hastane kaynaklı pnömoni (HKP) olgularının değerlendirildiği bir çalışmada; en sık izole edilen bakteri %32.3 oranıyla *S.aureus* olmuş ve bu izolatların yaklaşık yarısının metisiline dirençli olduğu gösterilmiştir⁵. MRSA enfeksiyonlarında mortalite özellikle bakteriyemi varlığında, %60 gibi yüksek değerlere çıkabilmektedir⁶.

MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan temel antibiyotik grubu glikopeptitlerdir. Grubun ilk temsilcisi, 1956 yılında kullanıma giren vankomisindir. Serum proteinlerine bağlanma oranı %10-55 olup, doku penetrasyonunun iyi olmaması nedeniyle, özellikle akciğer enfeksiyonları tedavisinde yetersiz kalmaktadır⁷. Nefrotoksik olduğundan, serum düzeylerinin monitörizasyonu gerekmektedir⁸. Glikopeptidlerin ikinci üyesi ise, 1988 yılından beri kullanılmakta olan teikoplanindir. Vankomisinden 50-100 kat daha lipofiliktir ve %90 oranında proteinlere bağlanır. Böbrek yetmezliğinde, doz ayarlaması gereklidir⁹. Son yıllarda glikopeptid duyarlılığı azalmış stafilokokların ortaya çıkması, yeni antibiyotik arayışlarına yol açmıştır¹⁰. Tedaviye giren yeni antibiyotiklerden biri de linezolidir. Oksazolidinon grubundan olup, organik sentez sonucu 1987 yılında keşfedilmiştir. İntrapulmoner penetrasyonu iyidir. Bronşiyal mukoza, alveoler makrofaj ve epitel altı sıvıda, plazma düzeylerinden daha yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmektedir¹¹⁻¹⁴. Hafif böbrek ve karaciğer yetmezliklerinde doz ayarlaması gerekmemektedir. Türkiye’de 2006 yılında ruhsat almıştır.

MRSA’ya bağlı HKP’de linezolid ile vankomisinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, linezolidin klinik olarak daha etkin olduğu ve sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir^{15,16}. Buna karşın, MRSA’ya bağlı HKP’de teikoplanin ile linezolidin etkinliğini karşılaştıran çalışma sayısı sınırlıdır^{17,18}. Bu çalışmada; solunumsal YBÜ’de gelişen MRSA’ya bağlı pnömonilerde teikoplanin ve linezolid kullanımı karşılaştırılmış, bu antibiyotiklerin klinik ve laboratuvar bulgular ile bakteriyolojik eradikasyona ve prognoza etkileri gözden geçirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, son üç yılda solunumsal YBÜ’de yatan ve solunum örneklerinin bakteriyolojik incelemelerinde MRSA saptanan olgular dahil edildi. HKP tanısı konularak en az üç gün süreyle teikoplanin ya da linezolid tedavisi alan ve izlemi yapılabilen olguların klinik ve mikrobiyolojik kayıtları retrospektif olarak incelendi. HKP tanısı; YBÜ’ye yatırıldıktan en erken 48 saat sonra, akciğer grafisinde yeni ortaya çıkan ya da progresif gidişli infiltrasyon saptanan olgulara, ateş (> 38°C) veya hipotermi (< 36°C), lökositoz (> 10.000/mm³) veya lökopeni (< 4000/mm³) ve pürülan trakeal sekresyon varlığı kriterlerinden en az ikisinin bulunması durumunda klinik olarak konuldu¹⁹.

Klinik olarak HKP tanısı konulan olguların mikrobiyolojik değerlendirmesi için; endotrakeal aspirasyon (ETA), bronkoskopik bronkoalveoler lavaj (BAL) ve bronkoskopik olmayan mini-BAL örnekleri kullanıldı. Kantitatif değerlendirmede eşik değer; korumalı olarak ve steril sonda (Mucosafe®, Unoplast-Maersk Medical, Danimarka) kullanılarak alınan ETA materyali için 10⁵ cfu/ml, özel bir kateter (CombicathTH, Plastimed, Fransa) kullanılarak alınan mini-BAL için 10⁴ cfu/ml kabul edildi¹⁹. Bakteriyel eradikasyonun değerlendirilmesi için, tedavinin 3. ve 7. gününde alınan solunum yolu örneklerinin mikrobiyolojik inceleme sonuçları kaydedildi. Ateş yüksekliği olan olgularda; bakteriyemi varlığını göstermek için 30 dakika ara ile iki kez farklı venlerden alınan hemokültür, plevral efüzyonun eşlik ettiği olgularda plevral sıvı kültürü sonuçları kaydedildi.

Üreyen bakterilerin tanımlanması ve in vitro antibiyotik duyarlılıkları "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" kriterlerine²⁰ göre VITEK 2 otomatize sistem (BioMerieux, Fransa) ve konvansiyonel yöntemlerle belirlendi.

Solunum yolu örneklerinin bakteriyolojik incelemeleri sonucunda MRSA saptanan, klinik ve mikrobiyolojik yanıtın değerlendirilebildiği 41 olgu çalışmaya alındı. Olguların demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, son altı ayda MRSA enfeksiyonu varlığı ile glikopeptid ve diğer antibiyotik kullanımları, hastane ve yoğun bakımda yatışları, oksijen ve nebulizatör tedavileri, başvurudaki "Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE)" II skorları, izlemleri sırasındaki entübasyon, re-entübasyon, trakeotomi, kateter, fiberoptik bronkoskopi uygulamaları ve kortikosteroid kullanımları değerlendirildi. Ayrıca, MRSA enfeksiyonu tanısı konulduğunda saptanan klinik özellikler [ateş, CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score)¹⁷, SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), sepsis, organ yetmezlikleri], laboratuvar [hemogram, C-reaktif protein (CRP), kreatinin, sodyum] ve radyolojik bulgular, hastanede ve yoğun bakımda kalış süreleri ile sağkalım durumları kaydedildi.

HKP tedavisi, olgunun klinik durumuna ve solunum yolu örneğinin Gram boyama sonucuna göre örnekleme yapıldıktan sonra altı saat içinde başlandı; kültürlerinde MRSA üreyen olguların tedavileri antibiyogram sonuçlarına göre teikoplanin veya linezolid olarak değiştirildi.

İstatistiksel analizlerde; kategorik değişkenler için "Chi-Square test" ve "Fisher's Exact test", parametrik ölçümler için "Student's t-test" kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya; YBÜ'de MRSA pnömonisi gelişen ve izlemi yapılabilen 41 olgu (28'i erkek, yaş ortalaması 66.6 ± 16.0 yıl) alınmıştır. Hastaneye en sık yatış nedeni kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) alevlenmesi (%41.5) olup, %80.5'inde ek hastalık öyküsü saptanmıştır. Olguların demografik özellikleri ve hastalık ciddiyet değerlendirmeleri Tablo I'de özetlenmiştir.

MRSA'ya bağlı HKP tedavisinde, 22 olguda teikoplanin (12 mg/kg, 24 saatte bir), 19 olguda linezolid (600 mg, 12 saatte bir) kullanılmıştır. Linezolid grubunda; yaş ve APACHE II ortalamaları daha yüksek (sırasıyla, 68.9 ± 12.5 'e karşılık 63.5 ± 18.5 ve 25.7 ± 6.4 'e karşılık 23.2 ± 4.9), PaO₂/FiO₂ oranı daha düşük (176.4 ± 58.2 'ye karşılık 191.6 ± 91.3) bulunmuş olmakla birlikte, gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Demografik ve klinik özellikler ile YBÜ'de MRSA pnömonisi gelişmesi için risk faktörleri açısından, iki tedavi grubu arasında fark saptanmamıştır (Tablo II). MRSA, en sık ETA örneklerinden izole edilmiştir (Şekil 1).

Tüm hastalarda ortalama 7.2 günde MRSA'ya bağlı HKP gelişmiştir. Tedavide linezolid kullananların %31.6'sında, teikoplanin alanların ise %22.7'sinde olaya bakteriyemi eşlik etmiştir ($p > 0.05$). İki tedavi grubundaki olgular MRSA pnömonisi saptandığı dönemde klinik, laboratuvar, radyolojik bulgular ve organ yetmezliği gelişme sıklığı açısından

Tablo I. Olguların Demografik Özellikleri ve Hastalık Ciddiyet Değerlendirmeleri

| | |
|--|--------------|
| Yaş (yıl) (ortalama ± SD) | 66.6 ± 16.0 |
| Cinsiyet (erkek), n (%) | 28 (68.3) |
| Tanı, n (%) | |
| KOAİ | 17 (41.5) |
| HKP | 14 (34.1) |
| TKP | 5 (12.2) |
| BBP | 2 (4.9) |
| Pulmoner tromboemboli | 2 (4.9) |
| Bronşektazi | 1 (2.4) |
| Ek hastalık varlığı, n (%) | 33 (80.5) |
| İmmünsüpresyon* varlığı, n (%) | 9 (22) |
| Son 6 ayda, n (%) | |
| Hastanede yatış | 33 (80.5) |
| Yoğun bakımda yatış | 21 (51.2) |
| Antibiyotik kullanımı | 12 (29.3) |
| MRSA enfeksiyonu | 2 (4.9) |
| Glikopeptid kullanımı | 1 (2.4) |
| APACHE II (ortalama ± SD) | 24.4 ± 5.7 |
| PaO ₂ /FiO ₂ (ortalama ± SD) | 184.5 ± 72.2 |

KOAİ: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, HKP: Hastane kaynaklı pnömoni, TKP: Toplum kaynaklı pnömoni, BBP: Bağışıklığı baskılanmış olgularda gelişen pnömoni, MRSA: Metisiline dirençli *S.aureus*, APACHE II: Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation II.

* İmmünsüpresyon nedenleri: Hematolojik malignite (1 olgu), bağ dokusu hastalığı (1 olgu), malignite (5 olgu), kara ciğer hastalığı (2 olgu).

benzer özelliklere sahip bulunmuştur. Teikoplanin başlanan olgularda klinik olarak sepsis ve solunum yetmezliği (sırasıyla, %72.7'ye karşılık %47.4 ve %72.7'ye karşı %52.6), radyolojik olarak plevral sıvı (%63.6'ya karşılık %47.4) gelişme oranları daha yüksek saptanmış, ancak iki grup arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo III). İzlemede, linezolid alan olguların %84.2'sine ve teikoplanin alanların %86.4'üne invazif mekanik ventilasyon (İMV) uygulanmıştır ($p > 0.05$).

Linezolid tedavisi ortalama 12.6 ± 4.5 gün, teikoplanin ise 11.4 ± 3.8 gün uygulanmış olmakla beraber, mikrobiyolojik eradikasyon linezolid alan olgularda %100, teikoplanin alanlarda %72.7 oranında sağlanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.048$).

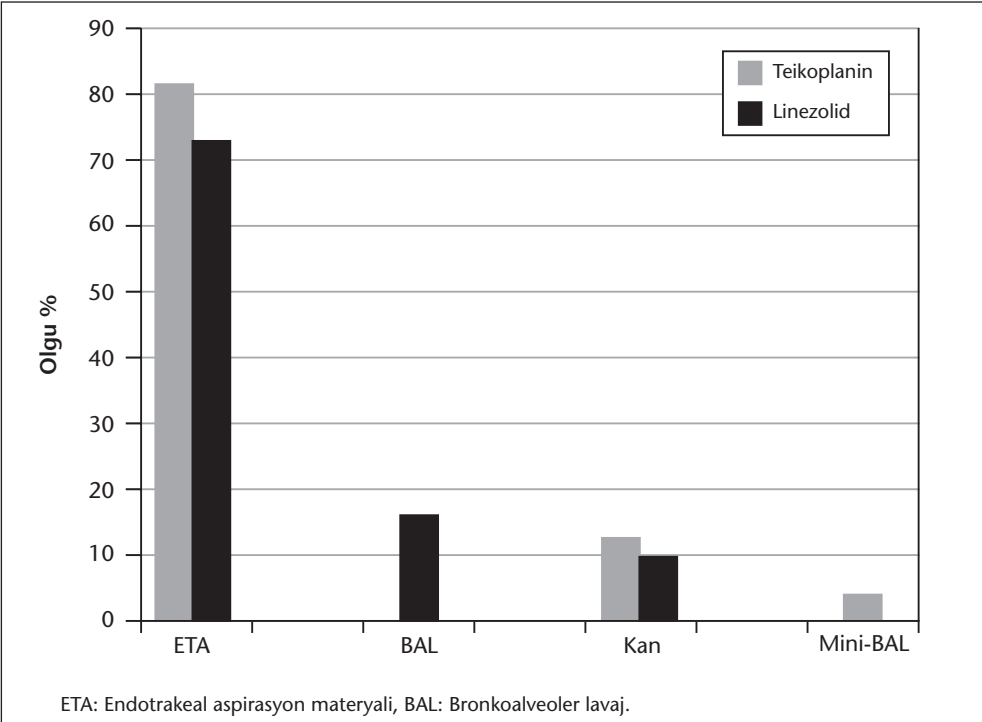
Tedavi grupları prognozları açısından karşılaştırıldığında; re-entübasyon, trakeotomi ve ek enfeksiyon görülme oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki grup arasında YBÜ ve hastanede kalma süreleri açısından da fark bulunmamıştır. Mortalite oranı ise, linezolid grubunda teikoplanin alanlardan daha düşük (%42.1'e karşılık %63.6) saptanmış, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo IV).

Tablo II. Teikoplanin ve Linezolid Kullanan Olguların Demografik Özellikleri ile Risk Faktörleri Açısından Karşılaştırılması*

| | Teikoplanin (n= 22) | Linezolid (n= 19) |
|--|---------------------|-------------------|
| Yaş (yıl) (ortalama ± SD) | 63.5 ± 18.5 | 68.9 ± 12.5 |
| Cinsiyet (erkek), n (%) | 15 (68.2) | 13 (68.4) |
| Ek hastalık varlığı, n (%) | 17 (77.3) | 16 (84.2) |
| Son 6 ayda, n (%) | | |
| Hastanede yatış | 18 (81.8) | 15 (78.9) |
| Yoğun bakımda yatış | 9 (40.9) | 12 (63.2) |
| Antibiyotik kullanımı | 10 (45.4) | 2 (10.5) |
| MRSA enfeksiyonu | 1 (4.5) | 1 (5.3) |
| Glikopeptid kullanımı | 0 | 1 (5.3) |
| APACHE II (ortalama ± SD) | 23.2 ± 4.9 | 25.7 ± 6.4 |
| PaO ₂ /FiO ₂ (ortalama ± SD) | 191.6 ± 91.3 | 176.4 ± 58.2 |

* p> 0.05.

MRSA: Metisiline dirençli *S.aureus*, APACHEII: Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation II.



Şekil 1. Hastanede gelişen MRSA pnömonisi olgularında etkenin izole edildiği örnekler.

Tablo III. Teikoplanin ve Linezolid Kullanan Olguların MRSA Pnömonisi Bulgularının Karşılaştırılması*

| | Teikoplanin (n= 22) | Linezolid (n= 19) |
|-------------------------------|---------------------|-------------------|
| Pnömoni (gün) (ortalama ± SD) | 7.2 ± 8.9 | 7.2 ± 12.3 |
| CRP (mg/dl) (ortalama ± SD) | 13.5 ± 8.9 | 10.5 ± 7.7 |
| CIPS (ortalama ± SD) | 6.7 ± 1.7 | 6.6 ± 1.6 |
| Sepsis, n (%) | 16 (72) | 9 (47.4) |
| ARDS, n (%) | 12 (54.5) | 6 (31.6) |
| Radyolojik bulgular, n (%) | | |
| Loblar infiltrasyon | 7 (31.8) | 5 (26.3) |
| Bilateral infiltrasyon | 14 (63.6) | 11 (57.9) |
| Plevral sıvı | 14 (63.6) | 9 (47.4) |
| Organ yetmezliği, n (%) | | |
| Solunum yetmezliği | 16 (72.7) | 10 (52.6) |
| Kardiyovasküler yetmezlik | 2 (9.1) | 4 (21.1) |
| Böbrek yetmezliği | 2 (9.1) | 3 (15.8) |

* p> 0.05.
CRP: C-reaktif protein, CIPS: Clinical pulmonary infection score, ARDS: Acute respiratory distress syndrome.

Tablo IV. Linezolid ve Teikoplanin Alan Olguların Prognoz Açısından Karşılaştırılması*

| | Teikoplanin (n= 22) | Linezolid (n= 19) |
|------------------------------------|---------------------|-------------------|
| Re-entübasyon, n (%) | 14 (63.6) | 14 (73.7) |
| Trakeotomi, n (%) | 7 (31.8) | 6 (31.6) |
| Ek enfeksiyon, n (%) | 17 (77.3) | 15 (78.9) |
| Yatış süresi (gün) (ortalama ± SD) | | |
| Yoğun bakımda | 21.6 ± 17.6 | 26.5 ± 17.0 |
| Hastanede | 27.2 ± 16.3 | 33.1 ± 24.7 |
| Mortalite, n (%) | 14 (63.6) | 8 (42.1) |

* p> 0.05.

TARTIŞMA

Yoğun bakımda yatarken MRSA pnömonisi gelişen 41 olgunun tedavi sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmamızda; bakteriyolojik eradikasyon sağlamada, linezolid teikoplaninden daha üstün bulunmuştur (%100'e karşılık %72.7). Mortalite oranının da linezolid uygulanan olgularda daha düşük (%42.1'e karşılık %63.6) olduğu gözlenmiş, ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Linezolidin bakteriyel eradikasyondaki başarısı, prognoza yeterince yansımamıştır.

MRSA'ya bağlı hastane enfeksiyonlarında, glikopeptitler ile linezolid kullanımının karşılaştırıldığı birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda; linezolidin vankomisine göre klinik yanıt ve sağkalım anlamında daha başarılı olduğu görülmektedir^{15,16}. MRSA'ya bağlı bakteriyemilerde linezolidin üstünlüğü gösterilmişse de, hastanede gelişen MRSA pnömonilerinde glikopeptitlerle karşılaştırmalı çalışma azdır²¹. Bu konuda, çok merkezli ve hastanede gelişen her türlü MRSA enfeksiyonu olgularının alındığı çalışmaların, alt grup analizleri ile sınırlı verilere ulaşılabilmektedir. Cepeda ve arkadaşlarının²² MRSA'ya bağlı hastane enfeksiyonu gelişen 202 olguda linezolid ve teikoplanin kullanımını karşılaştırdıkları çalışmada; klinik yanıt ve mikrobiyolojik eradikasyon oranları, her iki tedavi grubunda benzer bulunmuştur. Bu çalışmanın alt grup değerlendirmesinde; pnömoni gelişen olgularda da, tedavi grupları (21 olguda linezolid, 29 olguda teikoplanin) arasında fark saptanmamıştır. Çoğunda *S.aureus*'un etken olduğu, 430 gram-pozitif bakteri enfeksiyonu olgusunda linezolid ve teikoplanin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmanın alt grup analizinde, 106 pnömoni olgusu değerlendirilmiştir²³. Linezolid grubunda klinik yanıt ve bakteriyolojik eradikasyon oranı, teikoplaninden farklı bulunmamıştır. Buna karşın aynı çalışmada; MRSA'ya bağlı bakteriyemilerde, hem klinik yanıt hem de mikrobiyolojik eradikasyon açısından linezolid daha üstün bulunmuştur²³. Bizim çalışmamızda ise, MRSA'ya bağlı HKP olgularında, teikoplanin ve linezolid tedavisi karşılaştırılmış; linezolid alan olguların hepsinde mikrobiyolojik eradikasyon sağlanırken, teikoplanin alanlarda eradikasyon oranı %72.7 olarak saptanmıştır.

Güney Amerika ve Meksika ile Avrupa'da yürütülen iki ayrı çok merkezli çalışmada, pnömoni olgularının da bulunduğu hastanede gelişen ciddi gram-pozitif bakteri enfeksiyonu tedavisinde, linezolid ile teikoplanin kullanımı karşılaştırılmıştır^{24,25}. Linezolid alanlarda, intravenöz antibiyotik kullanım süresi ile hastanede kalış süresi daha kısa bulunmuştur. Almanya ve Brezilya'da yapılan iki ayrı çalışmada ise; MRSA'ya bağlı HKP ve ventilatör ilişkili pnömonide, linezolid ve vankomisin tedavisi karşılaştırılmış; daha yüksek klinik yanıt ve daha düşük ölüm oranı ile linezolid, maliyet etkin olarak değerlendirilmiştir^{26,27}. Bizim çalışmamızda ise, linezolid ve teikoplanin tedavi süreleri benzer bulunmakla beraber, linezolid uygulanan olgularda yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri daha uzun olarak saptanmıştır. Bunun nedeninin; sağkalım avantajı nedeniyle, linezolid uygulanan olguların daha uzun süre yoğun bakım ve hastanede izlenebilmesi olduğu düşünülmüştür. Ayrıca linezolid grubunda, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yaş, APACHE II skoru ve bakteriyemi oranının daha yüksek bulunması, sonuçları olumsuz etkilemiş olabilir.

Beibei ve arkadaşlarının²⁸ yaptığı meta-analizde; gram-pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde linezolid ve vankomisin etkinlik ve güvenilirliğinin karşılaştırıldığı 9 randomize kontrollü çalışma irdelenmiştir. Linezolid, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında daha etkin bulunurken, bakteriyemili ve pnömonili hastalarda tedavi başarıları arasında fark saptanmamıştır. Ancak linezolid ile, tüm mikrobiyolojik örneklerde eradikasyon oranları daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda da, bu meta-analiz ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Hasta sayısının az olması ve veri toplamanın retrospektif olarak yapılmış olması, çalışmamızı kısıtlayan nedenlerdir. Ancak, her iki tedavi grubunun benzer

özelliklere sahip olması ve sadece MRSA'ya bağlı HKP olgularının çalışmaya alınması, iki antibiyotik tedavisinin karşılaştırılabilmesine olanak sağlamıştır.

Hastanede MRSA'ya bağlı olarak gelişen pnömonilerde, linezolid ve teikoplanin yaygın olarak kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda, iki ilaç arasında klinik başarı ve sağkalım açısından fark saptanmasa da, bakteriyolojik eradikasyon oranı linezolid kullananlarda daha iyi bulunmuştur. Sonuç olarak, YBÜ'de yatan ve MRSA pnömonisi gelişen hastalarda, linezolidin daha erken mikrobiyolojik eradikasyon sağlayarak, MRSA enfeksiyonunun diğer hastalara geçişini önleyebileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahl VT, Braveny I. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13: 50-5.
2. Boyce JM. Should we vigorously try to contain and control methicillin resistant *Staphylococcus aureus*? Infect Control Hosp Epidemiol 1991; 12: 46-54.
3. Verhoef J, Schmitz FJ. *Staphylococci* and other *Micrococcaceae*, pp: 813-4. In: Armstrong D, Cohen J (eds), Infectious Disease. 2008, 1st ed. Mosby Co., London.
4. Haddadin AS, Fappiano SA, Lipsett PA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the intensive care unit. Postgrad Med J 2002; 78 : 385-92.
5. Koulenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, et al; EU-VAP/CAP Study Group. Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. Crit Care Med 2009; 37:2360-8.
6. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schawer MJ, Karchmer AW. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *S.aureus* bacteraemia: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2003; 36: 53-9.
7. Cruciana M, Gatti G, Lazzarini L, et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue. J Antimicrob Chemother 1996; 35: 865-71.
8. Kitzis MD, Goldstein FW. Monitoring of vancomycin serum levels for the treatment of staphylococcal infections. Clin Microbiol Infect 2006; 12: 92-5.
9. Parenti F, Schito GC, Courvalin P. Teicoplanin chemistry and microbiology. J Chemother 2000; 12: 5-14.
10. Öncül O. Vankomisin ve teikoplanin hikayesi. ANKEM 2010; 24 (Ek 2): 101-9.
11. Boselli E, Breilh D, Rimmelé T, et al. Pharmacokinetics and intrapulmonary concentrations of linezolid administered to critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med 2005; 33:1529-33.
12. Conte JE Jr, Golden JA, Kipps J, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1475-80.
13. Honeybourne D, Tobin C, Jevons G, Andrews J, Wise R. Intrapulmonary penetration of linezolid. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 1431-4.
14. Plosker GL, Figgitt DP. Linezolid: a pharmaco-economic review of its use in serious gram-positive infections. Pharmacoeconomics 2005; 23: 945-64.
15. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Wunderink RG. Clinical cure and survival in gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. Intensive Care Med 2004; 30: 343-6.
16. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. Chest 2003; 124: 1789-97.
17. Tascini C, Gemignani G, Doria R, et al. Linezolid treatment for gram-positive infections: a retrospective comparison with teikoplanin. J Chemother 2009; 21: 311-31.

18. Wilson AP, Cepeda JA, Hayman S, Whitehouse T, Singer M, Bellingan G. In vitro susceptibility of gram-positive pathogens to linezolid and teicoplanin and effect on outcome in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 470-3.
19. Pugin J. Clinical signs and scores for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Minerva Anestesiol* 2002; 68: 261-5.
20. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 15th Informational Supplement, M100-S15. 2005. CLSI, Wayne, PA.
21. Gómez J, García-Vázquez E, Baños R, et al. Predictors of mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia: the role of empiric antibiotic therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 239-45.
22. Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, et al. Linezolid versus teicoplanin in the treatment of gram-positive infections in the critically ill: a randomized, double-blind, multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 345-55.
23. Wilcox M, Nathwani D, Dryden M. Linezolid compared with teicoplanin for the treatment of suspected or proven Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 335-44.
24. Lopez HL, Li JZ, Balan DA, et al. Hospital resource use and cost of treatment with linezolid versus teicoplanin for treatment of serious gram-positive bacterial infections among hospitalized patients from South America and Mexico: results from a multicenter trial. *Clin Ther* 2003; 25: 1846-71.
25. Nathwani D, Li JZ, Balan DA, et al. An economic evaluation of a European cohort from a multinational trial of linezolid versus teicoplanin in serious gram-positive bacterial infections: the importance of treatment setting in evaluating treatment effects. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23: 315-24.
26. Machado AR, Arns Cda C, Follador W, Guerra A. Cost-effectiveness of linezolid versus vancomycin in mechanical ventilation-associated nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Braz J Infect Dis* 2005; 9: 191-200.
27. De Cock E, Krueger WA, Sorensen S, et al. Cost-effectiveness of linezolid vs vancomycin in suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia in Germany. *Infection* 2009; 37: 123-32.
28. Beibei L, Yun C, Mengli C, Nan B, Xuhong Y, Rui W. Linezolid versus vancomycin for the treatment of gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 3-12.