

Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* ile Gelişen Ventilatörle İlişkili Pnömoni Olgularında Linezolid Kullanımı*

The Use of Linezolid in the Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

Büşra ERGÜT SEZER¹, Murat DIZBAY¹, Kevser ÖZDEMİR¹, Ahmet MAHLI², Dilek ARMAN¹

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

* İlk 21 olguya ait bulgular 1. EKMUD Kongresi (24-28 Ekim 2007, Ankara)'nde sunulmuştur.

ÖZET

Giriş: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)'un etken olduğu hastane kökenli pnömoni ve özellikle ventilatörle ilişkili pnömoni (VIP) önemi artan enfeksiyonlar arasında yer almaktadır. Rehberlerde MRSA'ya bağlı VIP şüphesi olduğunda, ampirik tedavi için linezolid veya vankomisin tedavisi önerilmektedir.

Hastalar ve Metod: Araştırmamızda Ekim 2005-Ocak 2008 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi anesteziyoloji ve reanimasyon, nöroloji ve nöroşirürji yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilasyon uygulanan hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiş, mikrobiyolojik olarak etkenin MRSA olduğu kanıtlanan VIP olguları çalışmaya alınmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan 32 hastanın 3'ü erken dönemde (ilk 24 saat), 2'si ise altta yatan hastalıklarına bağlı olarak tedavi süresi tamamlanmadan kaybedilmiştir. On dört gün süreli tedavisi tamamlanan 27 hastanın tamamında 48-72 saatte yanıt alınmıştır. Kırk sekiz-yetmiş iki saatte kontrol kültür için örnek alınan 25 hastanın 23 (%92)'ünde bakteriyel eradikasyon sağlanmıştır. Tüm MRSA-VIP olguları değerlendirildiğinde klinik başarı %84.4 (27/32), mikrobiyolojik eradikasyon %71.8 (23/32) olarak saptanmıştır.

Sonuç: Ülkemizde MRSA-VIP olgularında linezolid tedavisi ile ilgili klinik deneyimler henüz sınırlı olup, araştırmamız konu ile ilgili ilk seriyi oluşturmaktadır. Çalışmamızın sonucunda her ne kadar linezolid tedavisi ile MRSA-VIP olgularında yüksek klinik etkinlik ve enfeksiyon kontrolü açısından erken eradikasyon sağlandığı görülse de, bu sonuçların kontrol grubunun da yer aldığı çok sayıda hasta ile yapılan prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nozokomiyal pnömoni, MRSA, Linezolid

SUMMARY

The Use of Linezolid in the Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

Büşra ERGÜT SEZER¹, Murat DIZBAY¹, Kevser ÖZDEMİR¹, Ahmet MAHLI², Dilek ARMAN¹

¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Gazi, Ankara, Turkey

² Department of Anesthesiology and Reanimation, Faculty of Medicine, University of Gazi, Ankara, Turkey

Introduction: Hospital-acquired pneumonia, especially ventilator-associated pneumonia (VAP), caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is considered among the important nosocomial infections. In the current guidelines, linezolid or vancomycin treatment is recommended in the empirical treatment of VAP when suspected from MRSA.

Patients and Methods: In our retrospective study, we analyzed the patients that have been applied mechanical ventilation in the anesthesiology and reanimation, neurology, and neurosurgery intensive care units between October 2005 and January 2008. The patients were diagnosed as VAP evidenced by MRSA isolation from the endotracheal aspirate cultures.

Results: Among the 32 patients, 3 of them died in the first 24 hours, and 2 of them succumbed to underlying diseases before the completion of treatment. Clinical improvement was observed in 48-72 hours in all of the 27 patients who completed 14-day linezolid treatment. Microbiological eradication was the case in 23 of 25 patients according to the endotracheal culture results obtained in the 48-72 hours of treatment. When all the patients are taken into consideration, clinical success was the result in 84.4% of the patients, and microbiological eradication was 71.8%.

Conclusion: In Turkey, the data about clinical experience of linezolid treatment in MRSA-VAP cases is very limited, and our study provides some data in this field. Our results suggest that linezolid is effective in the treatment of MRSA-VAP cases due to its high clinical and microbiological effectiveness, however, these observations need to be supported with well planned controlled clinical studies.

Key Words: Nosocomial pneumonia, MRSA, Linezolid

GİRİŞ

Hastane kökenli pnömoni (HKP), özellikle yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda en sık gelişen ve mortalitesi en yüksek olan infeksiyonlardır. Morbidite ve mortalitenin yanısıra hastanede yatış süresinin uzaması ve maliyet açısından da önemli bir problem oluşturmaktadır^[1-5]. Diğer yandan HKP etkeni mikroorganizmalar arasında antimikrobiyal ajanlara direncin artması günümüzde morbidite ve mortaliteyi olumsuz olarak etkilemektedir. Ampirik tedavinin ilk 24 saatte başlaması HKP'lerde mortaliteyi azaltmaktadır^[6]. Mevcut HKP kılavuzlarında ve yapılan çeşitli çalışmalarda metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) pnömonisi düşünülen hastalarda ampirik tedavide linezolid veya glikopeptid önerilmektedir^[6-10].

Bu retrospektif çalışmada MRSA'ya bağlı gelişen ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) olgularında linezolid tedavisinin klinik ve mikrobiyolojik etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

HASTALAR ve METOD

Ekim 2005-Ocak 2008 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi anesteziyoloji ve reanimas-

yon, nöroloji ve nöroşirürji YBÜ'lerinde mekanik ventilasyon uygulanan hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiş, mikrobiyolojik olarak etkenin MRSA olduğu kanıtlanan VİP olguları çalışmaya alınmıştır. VİP tanısı "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)"ın tanım kriterlerine göre konulmuştur^[11]. Buna göre ateş, solunum sekresyonlarında artış olması veya pürülan özellik kazanması, lökositoz, akciğer radyografisinde yeni/progresif infiltrasyon veya fizik muayenede ral saptanmasıyla HKP-VİP ön tanısı konulmuştur. Mikrobiyolojik incelemeler endotrakeal aspirasyon (ETA) materyalinin kantitatif ekimi ile gerçekleştirilmiştir. ETA kültüründe 10⁵ sayıda patojen izole edilmesiyle kesin tanı konulmuştur^[12]. Solunum sekresyonu örneklerinin kantitatif kültürü alındıktan sonra ampirik tedavi planlanmıştır. ETA örneğinin Gram boyamasında gram-pozitif kokların saptanması durumunda, ünite de önceden MRSA infeksiyon insidansı yüksekse ve/veya başlangıç ampirik antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen olgularda ampirik olarak; *S. aureus* pnömonisi mikrobiyolojik olarak kanıtlanan olgularda etkene yönelik linezolid [2 x 600 mg/gün, intravenöz (IV)] tedavisi başlanmıştır. Tedavi süresi 14 gün olarak planlanmıştır.

Tedaviye klinik yanıt ≤ 72 . saatte ateşin 37.5°C (timpanik) olması, lökositozda gerileme olması, sekresyonların azalması/pürülan özelliğinin gerilemesi, akciğer grafisinde infiltrasyonlarda gerileme olması/ilerleme olmamasıyla; bakteriyolojik yanıt ise tedavinin 48-72. saatinde kontrol ETA kültüründe MRSA izole edilmemesiyle değerlendirilmiştir. Tedavi sonu yanıt ise 14 günlük tedavi sonunda hastanın ateşinin olmaması, beyaz küre sayısının normal olması, sekresyonlarının olmaması/çok azalmış olması, oksijenasyon ihtiyacının olmaması ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ile değerlendirilmiştir) ve akciğer grafisinde infiltrasyonda kaybolma/gerileme olmasıyla değerlendirilmiştir.

Katalaz ve tüpte koagülaz testi kullanılarak *S. aureus* tiplendirilmesi yapılmıştır. Metisilin direnci sefoksitin disk difüzyon yöntemiyle araştırılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya, anesteziyoloji ve reanimasyon, nöroloji ve nöroşirürji YBÜ'lerinde takip edilen ve mikrobiyolojik olarak MRSA üremesi kanıtlanan 32 hasta

alınmıştır. İncelemeye alınan hastaların bazı demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Hastaların 3'ünde tedavi ampirik olarak başlanmış, mikrobiyolojik doğrulama daha sonra gerçekleştirilmiştir. Nöroşirürji YBÜ'de 5, nöroloji YBÜ'de 1, anesteziyoloji ve reanimasyon YBÜ'de 1 hastanın ≥ 72 . saatte kontrol kültürü alınmadığı için mikrobiyolojik eradikasyon değerlendirilememiştir. Tedavi başlanan hastalardan 3'ü tedavinin ilk 24 saati içinde kaybedildiği için yanıt değerlendirilememiştir. Kaybedilen 3 hastanın YBÜ'ye kabulü sırasında Glasgow koma skoru 2-4 olarak saptanmıştır.

Nöroşirürji YBÜ'de yatan 4 hastada tedaviye erken yanıt alınmakla birlikte, intrakraniyal kitle tanısı olan 2 hasta tedavinin 8. ve 9. gününde altta yatan hastalık ile ilişkili olarak kaybedilmiştir.

Linezolid tedavisi 14 güne tamamlanan, klinik ve mikrobiyolojik yanıtı değerlendirilebilen 25 hastadan elde edilen veriler Tablo 2'de gösterilmiştir. Buna göre hastaların 23 (%92)'ünde mikrobiyolojik yanıt elde

Tablo 1. İncelemeye alınan hastaların bazı demografik özellikleri

Özellik	Sayı (n= 32)	%
• Cinsiyet (erkek/kadın)	15/17	
• Yaş (ortalama)	60.06 \pm 15.67	
• Klinik		
Nöroloji yoğun bakım ünitesi	3	9.4
Nöroşirürji yoğun bakım ünitesi	19	59.4
Anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım ünitesi	10	31.3
• Hastanede yatış süresi (gün)	52.6 \pm 23.4	
• MRSA pnömonisi öncesi yatış süresi (gün)	17.9 \pm 14.7	
• Altta yatan hastalık/risk faktörleri		
İntrakraniyal kitle/hematoma	15	46.9
Multipl travma	6	18.8
Serebrovasküler hastalık	8	25.0
İlaç intoksikasyonu	1	3.1
Distrofik kas hastalığı	2	6.3
Önceden antibiyotik kullanımı	15	46.9
Trakeostomi	14	43.8
Hemodiyaliz	5	15.6
Mekanik ventilasyon	32	100.0
Santral venöz kateter	32	100.0
Üriner kateter	32	100.0
Diabetes mellitus	10	31.3

MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*.

Tablo 2. MRSA-VİP olgularında linezolid ile elde edilen klinik ve mikrobiyolojik yanıt

Birim	Sayı	Tedavi süresi (gün)	Mikrobiyolojik yanıt		Klinik yanıt	
			Var	Yok	Var	Yok
• Nöroşirürji	14	14-15	12	2	14	-
• Nöroloji	2	14-15	2	-	2	-
• Anestezi	9	14-15	9	-	9	-
• Toplam	25	14-15	23	2	25	-

MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, VİP: Ventilatörle ilişkili pnömoni.

edilmiştir. Mikrobiyolojik ve klinik değerlendirmesi yapılabilen 25 hasta ile sadece klinik değerlendirmesi yapılan 2 hastanın hepsinde (%100) klinik yanıt elde edilmiştir. Yan etki nedeniyle tedavinin kesilmesi gereken hasta olmamıştır.

Hastaların YBÜ'de yattıkları süre içinde %78.1 (25/32)'inde pnömoni (17 *Acinetobacter* spp., 5 *Pseudomonas* spp., 2 *Enterobacter* spp., 1 *Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp.), %37.5 (12/32)'inde idrar yolu infeksiyonu (4 *Candida* spp., 2 *Acinetobacter* spp., 2 *Klebsiella* spp., 4 *Enterobacter* spp.), %46.9 (15/32)'unda kan dolaşımı, infeksiyonu (4 *Candida* spp., 3 *Klebsiella* spp., 2 *Pseudomonas* spp., 4 *Acinetobacter* spp., 2 *S. aureus*) gelişmiştir. Kaba mortalite hızı %75 olarak hesaplanmıştır. Ancak MRSA pnömonisine atfedilen mortalite hızı hesaplanamamıştır.

TARTIŞMA

HKP'ler, özellikle VİP, mortalite yüksekliği, hastanede yatış süresinin uzaması ve maliyet nedeniyle en önemli infeksiyonlardan biridir.

Nozokomiyal pnömonili hastalarda, ilk 24 saatte etkin ampirik tedavinin başlanması morbidite, mortalite, maliyet ve hastanede kalış süresinin azaltılması açısından önemlidir. Bu nedenle tedaviye çoğunlukla ampirik olarak başlanmaktadır. Ampirik tedavinin uygunluğunda antimikrobiyal direnç; stafilokok söz konusu olduğunda metisilin direnci en önemli belirleyicilerdir. Bu nedenle "Infectious Diseases Society of America (IDSA)" ve "American Thoracic Society (ATS)" Hastane Kökenli Pnömoni ve Sağlık Hizmetleri ile İlişkili Pnömoni Rehberinde MRSA infeksiyonundan şüphelenilen (MRSA pozitif hastalarla aynı ortamda bulunan hastalar, balgam incelemesinde gram-pozitif kok tespit edilen ve epidemiyolojik risk faktörü

olanlar) hastalarda ampirik tedavide linezolidi veya vankomisini önermektedir^[6]. İngiltere'de 3 derneğin ortaklaşa geliştirdiği MRSA infeksiyonlarının profilaksi ve tedavi kılavuzunda ise alt solunum infeksiyonlarında linezolid veya vankomisin veya teikoplanin tedavisi önerilmektedir^[7]. Bu kılavuzların temel aldığı başlıca kaynaklar, yapılan çalışmaların iki ayrı meta-analizidir^[13,14]. Wunderink ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde nozokomiyal pnömonilerin MRSA subgrupları değerlendirilmiş; linezolid tedavisi ile klinik başarı %59, sağkalım oranı %80 olarak tespit edilirken, vankomisin tedavisi ile klinik başarı %35.5, sağkalım oranı %63.5 olarak tespit edilmiştir^[15]. Kollef ve arkadaşları tarafından yapılan 544 hasta arasında 91 MRSA pnömonisinin değerlendirildiği, iki farklı çalışmanın retrospektif meta-analizinde ise linezolid tedavisi ile başarı gram-pozitif pnömonilerde 2.4 kat; MRSA pnömonilerinde ise 20 kat daha yüksek olarak saptanmıştır^[16].

Vankomisin kullanımı ile ilgili retrospektif olarak yapılan çalışmalarda, ilacın toksik yan etki veya kısıtlı farmakokinetik özellikleri nedeniyle tedavi başarısızlıkları olabileceği bildirilmiştir^[17]. Özellikle yaşlılarda böbrek yetmezliğine bağlı toksisite veya yanık hastalarında/diyalize girenlerde serum seviyesinin düşük olması önemli problemlerdendir. Vankomisin akciğere penetrasyonu zayıftır. Yüksek doz gerekliliği, nefrotoksik olması nedeniyle serum düzeyi takibi gerekmektedir. Monitörizasyon gerekliliği ve maliyeti, sınırlı farmakokinetik özellikleri, bakterisidal aktivitesinin yavaş olması en önemli kısıtlılıklardır^[9,17].

Teikoplanin ile gerçekleştirilmiş klinik çalışma sayısı azdır. Linezolid ile yapılan karşılaştırmalı çalışmada yoğun bakım hastalarında gelişen infeksiyonlardaki etkinlik değerlendirilmiştir. Her iki grupta da klinik yanıt (p= 0.39), mikrobiyolojik yanıt (p= 0.72), yan

etki, mortalite [linezolid tedavisi ile %18, teikoplanin tedavisi ile %24.5 (p= 0.3)] ve morbidite oranları benzer olarak bulunmuştur^[18]. Whitehouse ve arkadaşlarının yaptığı, linezolid ve teikoplaninin farmakokinetiğinin karşılaştırıldığı çalışmada, linezolid ile klinik başarı %80, bakteriyel eradikasyon %78.9 olarak saptanırken, teikoplanin ile başarı ancak 10 mg/kg dozunda tedavi uygulanmasıyla gerçekleşmiştir^[19]. Yakın zamanda yapılan farmakokinetik çalışmalarda HKP tedavisinde teikoplaninin en az 12 mg/kg dozda uygulanması gerektiği gösterilmiştir^[20].

Yukarıda belirtilen çalışmaların ve kılavuzların eşliğinde hastanemizde YBÜ'de yatan, MRSA'ya bağlı HKP-VİP tanısı kanıtlanan veya şüphelenilen hastalarda linezolid tedavisi ilk seçenek olarak uygulanmaya başlanmıştır. Bu çalışmada, MRSA-VİP olgularında linezolid kullanılan hastaların tedavi yanıtları değerlendirilmiştir. Teikoplanin veya vankomisinle karşılaştırmalı bir çalışma olmadığından etkinlik karşılaştırması yapılmamıştır. Çalışmaya alınan 32 hastanın 5'i 14 günlük tedavi tamamlanamadan eksitus olmuştur. Bu hastaların altta yatan hastalıklarının ağır olması nedeniyle ölüm nedeninin MRSA-VİP olduğunu söylemek zordur. Üç hasta tedavinin ilk 24-48 saatinde ölmüştür. Bu nedenle ölüm nedeni MRSA-VİP olarak düşünülebilir, ancak 2 hasta klinik yanıt alınmış olmasına rağmen tedavinin 8. ve 9. günlerinde kaybedilmiştir. Bu hastalarda Glasgow koma skorlarının düşük olması ve terminal dönem intrakraniyal kitle bulunması nedeniyle ölüm nedeni MRSA-VİP ile ilişkilendirilmemiştir. Tedavisi 14 güne tamamlanan 27 hastanın tamamında erken dönemde ve tedavi sonunda klinik yanıt alınmıştır. Hastaların hiçbirinde yan etki gözlenmemiştir. Karşılaştırmalı bir çalışmaya rağmen, verilerimize dayanarak linezolidin MRSA-VİP olgularında iyi bir etkinlik göstermesi ve yan etkisinin az olması nedeniyle YBÜ'de yatan hastalarda güvenle kullanılabilirliğini söyleyebiliriz.

Linezolid yüksek plazma düzeyi sağlamanın yanı sıra epitelyal akciğer sıvısında plazma düzeyininin 4.5 katına ulaşması, inflamatuvar bölgeye penetrasyonunun çok iyi olması veya diğer nefrotoksik ajanlarla kullanılabilmesi, böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerektirmemesi, hızlı klinik yanıt ve mikrobiyolojik eradikasyon sağlması açısından ampirik tedavide önemli avantajlar taşımaktadır^[21]. Cepeda ve arkadaşlarının YBÜ'deki hastalar-

da linezolid ve teikoplanin tedavisini karşılaştırdıkları çalışmada, tedavinin 48. saatinde mikrobiyolojik eradikasyon sağlanan hasta oranı linezolid tedavisi ile %51.1 olarak tespit edilirken, teikoplanin tedavisi ile %18.6 (p= 0.002) olarak belirlenmiştir^[18]. Bu farklılık linezolidin deri ve mukozalara penetrasyonunun teikoplaninden daha iyi olmasıyla açıklanmıştır. Çalışmamızda mikrobiyolojik yanıt değerlendirilebilen 25 hastanın 23 (%92)'ünde ilk 72 saatte eradikasyonun sağlanması bu bilgiyi desteklemektedir. Mikrobiyolojik eradikasyonun erken sağlanması enfeksiyon kontrolü açısından da önemli olabilir. Ancak erken eradikasyonun enfeksiyon kontrolüne katkısının değerlendirileceği çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: A systemic review. *Crit Care Med* 2005;33:2184-93.
2. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1249-56.
3. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, et al; VAP Outcomes Scientific Advisory Group. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002;122:2115-21.
4. Warren DK, Shukla SJ, Olsen MA, Kollef MH, Hollenbeak CS, Cox MJ, et al. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. *Crit Care Med* 2003;31:1312-7.
5. Hugonnet S, Eggimann P, Borst F, Maricot P, Chevrolet JC, Pittet D. Impact of ventilator-associated pneumonia on resource utilization and patient outcome. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:1090-6.
6. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-Acquired, Ventilator-Associated, and Healthcare-Associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388-416.
7. Gemmell CG, Edwards DJ, Fraise AP, Gould FK, Ridgway GL, Warren RE. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:589-608.
8. Goldstein FW, Kitzis MD. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: No apocalypse now. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:761-5.
9. Ferrara AM. Treatment of hospital acquired pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:19-24.

10. Machado AR, Arns CC, 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.
11. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
12. Camargo LF, De Marco FV, Barbas CS, Hoelz C, Bueno MA, Rodrigues M Jr, et al. Ventilator associated pneumonia: Comparison between quantitative and qualitative cultures of tracheal aspirates. *Crit Care* 2004;8:422-30.
13. Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, Wunderink R. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: A randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001;32:402-12.
14. Wunderink RG, Cammarata SK, Oliphant TH, Kollef MH. Continuation of a randomized, double-blind, multicenter study of linezolid versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia. *Clin Ther* 2003;25:980-92.
15. 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.
16. 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;30:388-94.
17. Gould IM. The problem with glycopeptides. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:1-3.
18. Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, Hails J, Jones K, Kwaku F, 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.
19. Whitehouse T, Cepeda JA, Shulman R, Aarons L, Nalda-Molina R, Tobin C, et al. Pharmacokinetic studies of linezolid and teicoplanin in the critically ill. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:333-40.
20. Mimoz O, Rolland D, Adoun M, Marchand S, Breilh D, Brumpt I, et al. Steady-state trough serum and epithelial lining fluid concentrations of teicoplanin 12 mg/kg per day in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2006;32:775-9.
21. Alison KM, Alan F, Craig RR, Mary CB, Jerome JS. Population pharmacokinetics of linezolid in patients treated in a compassionate-use program. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:548-53.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Büşra ERGÜT SEZER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
06500 Beşevler, Ankara-Türkiye

E-posta: busra@ergut.com