

Daptomisin Kan Kültürlerinden İzole Edilen Enterokok Suşlarına İn-Vitro Etkinliği

Hayrunisa HANCI, M. Hamidullah UYANIK, Esra GÜLTEKİN, Zeynep ERDİL, M. Veysel COŞKUN, Hakan USLU

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Son yıllarda tüm dünyada enterokoklarda artan antimikrobiyal direnç, özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlarda önemli sorunlara neden olmaktadır. Hücre duvarı inhibitörü olan daptomisin etkinliği gram pozitif bakterilerle sınırlı olup, dirençli enterokok suşlarında oldukça etkilidir. Bu çalışmanın amacı, kan kültürlerinden izole edilen enterokokların türlerini ve bu suşlar üzerine daptomisin in-vitro etkinliğini saptamaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, Mayıs 2011 - Ocak 2014 tarihleri arasında hastanede yatmakta olan hastaların kan kültürü örneklerinden izole edilen toplam 64 enterokok suşu incelenmiştir. Bakterilerin tür düzeyinde tanımlanması API-20 STREP (BioMérieux, Fransa) ve/veya Vitek 2 (BioMérieux, Fransa) tam otomatik bakteri tanımlama sistemi ile yapılmıştır. Daptomisin duyarlılıkları CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) önerileri doğrultusunda E-test (AB Biodisk, Solna, İsveç) metoduyla belirlenmiştir. İzole edilen suşların diğer antibiyotiklere duyarlılıkları CLSI önerileri doğrultusunda Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır.

Bulgular: Farklı hastalara ait kan kültürü örneklerinden izole edilen 64 enterokok cinsi bakteri tür düzeyinde tanımlanmıştır. Bu bakterilerin 40'ı (%62.5) *Enterococcus faecium*, 24'ü (%37.5) ise *Enterococcus faecalis* olarak tanımlanmıştır. Tüm suşlar daptomisine duyarlıydı ve MİK aralığı 0.016-4 µg/ml olarak saptandı. MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri *E. faecium* için 1.5-3 µg/ml, *E. faecalis* için 0.19-1 µg/ml olarak saptandı. *E. faecium* suşlarından 3'ü vankomisine dirençli idi. Bu suşlardan ikisi için MİK değeri 3 µg/ml ve biri için 2 µg/ml idi.

Sonuç: Daptomisin vankomisin dirençli enterokoklar da dâhil olmak üzere enterokok suşlarına karşı in-vitro olarak etkili olduğu saptanmıştır. Dirençli enterokok enfeksiyonların tedavisinde daptomisin iyi bir alternatif olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Daptomisin, enterokok, kan kültürü, MİK₅₀, MİK₉₀, VRE

SUMMARY

In-vitro Activity of Daptomycin Against Enterococcus strains Isolated from Blood Cultures

Objective: In recent years, increasing antimicrobial resistance in *Enterococcus* strains cause important problems especially in nosocomial infection all over the world. The effectiveness of daptomycin which is a cell wall-inhibiting agent with a spectrum of activity limited to gram-positive bacteria, has been demonstrated to have activity also against resistant enterococcus strains. The aim of this study is to identify the species and determine daptomycin susceptibility of enterococci isolated from blood cultures.

Materials and Methods: In our study, a total of 64 *Enterococcus* strains isolated from blood culture samples of hospitalized patients between May 2011 to January 2014, were evaluated. The strains were identified at species level by API-20 STREP (BioMérieux, France) and/or automated VITEK 2 system (BioMérieux, France). Daptomycin susceptibilities were determined by E-test (AB Biodisk, Solna, Sweden) according to the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) guidelines. Susceptibilities to the other antibiotics were determined by Kirby-Bauer disc diffusion method according to CLSI guidelines.

Results: Sixty-four strains isolated from blood cultures of different patients were identified at species level. Forty (62.5%) strains were identified as *Enterococcus faecium*, and 24 (37.5%) as *Enterococcus faecalis*. All of the isolates were susceptible to daptomycin and MIC range was 0.16-4 µg/ml. MIC₅₀ and MIC₉₀ values for *E. faecium*, and *E. faecalis* were 1.5-3 µg/ml, and 0.19-1 µg/ml, respectively. Three of the *E. faecium* isolates were resistant to vancomycin. Daptomycin MIC values for these two strains were 3 µg/ml and 2 µg/ml, respectively.

Conclusion: Daptomycin exhibited in-vitro effectiveness against enterococci including vancomycin-resistant enterococci strains. Daptomycin may be thought to be a good alternative for the treatment of resistant enterococcal infections.

Key words: Daptomycin, enterococcus, blood culture, MIC₅₀, MIC₉₀, VRE

Alındığı tarih: 15.10.2014

Kabul tarihi: 17.05.2015

Yazışma adresi: Hayrunisa Hanci, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum

e-posta: hayrunisa.hanci@hotmail.com

GİRİŞ

Dünya genelinde Gram pozitif mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar giderek yaygınlaşmaktadır⁽¹⁾. Bu mikroorganizmalardan özellikle metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisine orta duyarlı *S. aureus* (VISA), vankomisine dirençli *S. aureus* (VRSA) ve vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) gibi dirençli suşlar tüm dünyada sorun haline almıştır⁽²⁻⁵⁾.

İnsanlarda ve hayvanlarda intestinal floranın dominant bakteri grubu olan enterokoklar, hastane ortamında kolaylıkla yaşayabilen dayanıklı mikroorganizmalardır^(6,7). Epidemiyolojik çalışmalar, enterokokların hastadan hastaya veya hastaneler arasında yayılabilmesinde bu bakterilerin normal bağırsak florasında bulunmasının temel risk faktörü olduğunu göstermiştir. Hastane enfeksiyonlarına neden olan enterokok türleri sağlık personelinin ellerinden, hastane ortamından ve bakım evlerindeki çevresel kaynaklardan izole edilmiştir^(8,9).

Enterokoklar; endokardit, kan dolaşımı enfeksiyonları, karın içi enfeksiyonlar veya üriner sistem enfeksiyonları gibi birçok vücut bölgesinde enfeksiyona neden olabilirler⁽¹⁰⁾. Yapılan çalışmalar enterokokların toplum ve hastane kaynaklı ciddi enfeksiyonlara neden olabileceğini göstermiştir^(11,12). 1970'li yıllardan sonra üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımının artışına paralel bir şekilde hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilmeye başlanmıştır⁽¹³⁾.

Enterokokların virülans faktörlerini veya antibiyotik direncini belirleyen genlerini kodlayan ekstrasözomal yapıları kazanma ve taşımadaki yetenekleri onları hastane enfeksiyonlarına neden olan etkenler arasında önemli bir yere koymuştur⁽⁶⁾. Enterokokların en önemli özelliği, Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan birçok antimikrobiyal ajana

karşı kısmi veya tam direnç göstermeleridir⁽¹⁴⁾. Stafilokoklardaki metisilin direnci ve enterokoklardaki vankomisin direnci Gram pozitif etkenlere bağlı enfeksiyonların tedavisinde yeni antimikrobiyal ajanlara gereksinime neden olmuştur⁽¹⁵⁾.

Daptomisin, klinik kullanıma son zamanlarda girmiş olan ve *Streptomyces roseosporus*'dan üretilen doğal bir ürün olan siklik lipopeptid bir antibiyotiktir. Gram pozitif aerob ve anaerob bakteri grupları üzerine vankomisin ve teikoplanin gibi hızlı bakterisidal etkinliğe sahiptir. Etki spektrumu içinde vankomisin dirençli enterokoklar (VRE) da dâhil olmak üzere enterokoklar, metisilin dirençli stafilokoklar (MRSA) da dâhil olmak üzere stafilokoklar, glikopeptid orta duyarlı stafilokoklar (GISA) ve *Streptococcus pneumoniae*'da bulunmaktadır⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

Bu çalışmada, kan kültürlerinden izole edilen enterokok suşlarına karşı daptomisinin in-vitro etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Mayıs 2011-Ocak 2014 tarihleri arasında hastanede yatmakta olan hastalardan alınan kan kültürü örneklerinden izole edilen enterokok türleri incelendi. Kan kültürleri Bactec 9240 (Becton Dickinson, Diagnostic Instrument System, Sparks, ABD) tam otomatik kan kültürü cihazında takip edildi. Otomatize kan kültürü cihazında üreme saptanan şişelerden pasaj ekimleri yapılarak klasik yöntemlerle enterokok düşünülen izolatların tür bazında tanımlanması API-20 STREP (BioMérieux, Fransa) ve/veya Vitek2 (BioMérieux, Fransa) tam otomatik bakteri tanımlama sistemi kullanılarak yapıldı. Suşların penisilin, vankomisin, linezolid, tetrasiklin, rifampisin, kloramfenikol, eritromisin ve ampisilin duyarlılıkları disk difüzyon yöntemiyle

çalışıldı ve sonuçlar CLSI önerileri doğrultusunda değerlendirildi. Tür bazında tiplendirilmesi yapılan ve antibiyotik duyarlılıkları belirlenen suşlar stok besiyerine alınarak daptomisin duyarlılıklarının çalışılacağı süreye kadar -80°C'de saklandı.

Suşların daptomisin duyarlılıkları E-test (AB Biodisk, Solna, İsveç) yöntemi ile üretici firmasının önerileri doğrultusunda belirlendi. CLSI önerileri doğrultusunda minimal inhibisyon konsantrasyon (MİK) değeri ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$ olan suşlar duyarlı kabul edildi⁽²⁰⁾.

BULGULAR

Çalışmaya yoğun bakım ünitelerinden toplam 21 (dâhiliye 5, nöroloji 5, yenidoğan 11), dâhili birimlerden toplam 34 (dâhiliye 10, pediatri 19, kardiyoloji 3, nöroloji 2) ve cerrahi birimlerden toplam 9 (genel cerrahi 5, plastik cerrahi 2, organ nakli 1, ortopedi 1) olmak üzere 64 farklı hastaya ait kan kültürü örneklerinden izole edilen enterokok suşu dâhil edildi. İzole edilen suşların 40'ı (%62.5) *E. faecium*, 24'ü (%37.5) *E. faecalis*, olarak tanımlandı. *E. faecium* suşlarından 3'ünün (2 suş pediatri yoğun bakım, 1 suş pediatri) vankomisine dirençli olduğu belirlendi. Tüm suşlar daptomisine duyarlıydı ve MİK aralığı 0.016-4 $\mu\text{g/ml}$ olarak saptandı. MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri *E. faecium* için 1.5-3 $\mu\text{g/ml}$, *E. faecalis* için 0.19 $\mu\text{g/ml}$ -1 $\mu\text{g/ml}$ olarak saptandı. Vankomisine dirençli üç *E. faecium* suşu-

nun ikisi için MİK değeri 3 $\mu\text{g/ml}$ ve biri için 2 $\mu\text{g/ml}$ olarak belirlendi. Suşların diğer antibiyotiklere duyarlılıkları Tablo 1'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Uzun yıllar zararsız olduğuna inanılan enterokoklar ürettikleri bakteriyosinlerden dolayı gıda endüstrisinde yaygın bir şekilde kullanılmıştır⁽²¹⁾. Son yıllarda yapılan çalışmalar, gastrointestinal sistemde normal flora elemanı olarak bulunan enterokokların hastane ve toplum kaynaklı ciddi enfeksiyonlara neden olduğunu göstermektedir. Enterokoklar önceleri streptokok cinsi içinde yer almış ancak daha sonra yapılan moleküler çalışmalar sonucunda yeni bir cins olarak tanımlanmışlardır. Birçok fenotipik özelliklerinin farklı olması, konak savunması bozulmuş olan hastaları daha kolay enfekte edebilmeleri ve tedavide kullanılan antibiyotiklere karşı giderek artan oranlarda direnç gözlenmesi enterokoklarla oluşan enfeksiyonların önemine dikkatleri çekmektedir^(3,4,21).

E. faecalis ve *E. faecium* gibi klinik açıdan önemli suşlar da dâhil olmak üzere tüm enterokok suşları sefalosporinler, klindamisin, kotrimoksazol ve aminoglikozidler gibi bazı antibiyotiklere doğal olarak dirençlidirler⁽²²⁾. Enterokokların direnç kazandıkları diğer antibiyotikler arasında aminoglikozidler (yüksek düzey), kloramfenikol, makrolidler, linkozamid, streptograminler, florokinolonlar, tetrasiklin ve rifam-

Tablo 1. Kan kültüründen izole edilen enterokok türlerinin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları.

Antibiyotikler	<i>E. faecium</i> (n:40)						<i>E. faecalis</i> (n:24)					
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Penisilin	10	25.0	-	-	30	75.0	21	87.5	-	-	3	12.5
Vankomisin	37	92.5	-	-	3	7.5	24	100	-	-	-	-
Linezolid	40	100.0	-	-	-	-	24	100	-	-	-	-
Tetrasiklin	33	82.5	-	-	7	17.5	13	54.1	1	4.1	11	41.8
Rifampisin	7	17.5	-	-	33	82.5	10	41.6	6	25.0	8	33.4
Kloramfenikol	38	95.0	2	5.0	-	-	21	87.5	-	-	3	12.5
Eritromisin	5	12.5	3	7.5	32	80.0	11	45.8	1	4.2	12	50.0
Ampisilin	7	17.5	-	-	33	82.5	15	62.5	-	-	9	37.5
Daptomisin	40	100.0	-	-	-	-	24	100	-	-	-	-

S: Duyarlı I: Orta derecede duyarlı R: Dirençli

pinin yanı sıra glikopeptidler de bulunmaktadır^(21,23).

Enterokoklar son yıllarda hastane enfeksiyonları etkenleri arasında önemli bir yer almışlardır. İngiltere’de 2005 yılında bakteriyemi etkeni olarak 7066 enterokok suşunun izole edildiği ve bu sayının 2004 yılına oranla %8 artış gösterdiği bildirilmiştir^(7,24).

Özellikle vankomisin dirençli enterokoklar gibi dirençli enterokok suşlarının ortaya çıkması ve yayılması genel bir sorundur^(25,26). Sağlıklı kişilerde VRE’ye bağlı enfeksiyonlar ender görülmekte ancak, hematolojik hastalığı olan, organ transplant alıcıları ve ağır hastalığı olan kişilerde VRE’ler ciddi enfeksiyonlara neden olabilmektedirler⁽²⁷⁾.

Amerika Birleşik Devletleri’nde vankomisin direnci çok yüksek oranlara ulaşmıştır. National Healthcare Safety Network (NHSN)’e göre 2006-2007 yıllarında enterokokların %33’ü vankomisine dirençli iken, Kanada’da bu oran %10’un altındadır^(28,29).

Vankomisine dirençli enterokokların tüm penisilin ve aminoglikozidlere karşı yüksek düzeyde dirençleri vardır. Vankomisine dirençli suşlarla gelişen enfeksiyonlarda tedavi seçenekleri glikopeptid ve aminoglikozid kombinasyonunun yanı sıra linezolid, daptomisin, tigesiklin gibi daha yeni antibiyotikler de olabilmektedir⁽³⁰⁾.

Daptomisin, yeni bir lipopeptid antibiyotik olup, çoklu ilaç direnci gösteren Gram pozitif patojenlerin tedavisinde vankomisine göre daha az toksik ve daha güvenilir bir antibiyotiktir. Ayrıca, VRE’ler de dâhil olmak üzere enterokok kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde etkin bir ajan olup, çapraz antimikrobiyal dirençten etkilenmemektedir⁽³¹⁾. Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, sağ kalp enfektif endokarditi tedavisinde oldukça etkin olan daptomisinin

Gram pozitif bakterilerin yol açtığı bakteriyemilerin tedavisinde de olumlu sonuçlar verdiği gösterilmiştir^(32,33).

Avustralya’dan 7 ve Yeni Zelanda’dan 3 laboratuvarın katıldığı bir çalışmada Bell ve ark.⁽³⁴⁾ 872’si *S. aureus*, 60’ı koagülaz negatif stafillokok (KNS), 113’ü enterokok türleri (%6.2’si vankomisine dirençli), 40’ı viridans grup *Streptococcus* (%7.5 oranında penisilin dirençli) ve 158’i de A grubu beta-hemolitik streptokok olmak üzere toplam 1243 Gram pozitif suşun tamamının daptomisine duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Benzer bir çalışmada da Mohr ve ark.⁽³⁵⁾ daptomisinin iyi bir alternatif olduğu bildirilmiştir.

Sader ve ark.⁽³⁶⁾ yaptıkları çalışmada, farklı coğrafik bölgelerde 410 merkezden 8 yıllık süre içerisinde topladıkları toplam 164457 Gram pozitif izolatta (97542 *S. aureus*, 21413 KNS, 29619 enterokok ve 15883 beta-hemolitik streptokok) daptomisin duyarlılığını mikrodilüsyon yöntemiyle çalışmış ve tüm suşlarda duyarlılıkları yüksek oranda bulmuşlardır. Çalışma sonuçlarına göre daptomisin duyarlılığı *E. faecalis* için %99.98, *E. faecium* için %99.82 olarak bulunmuştur.

Canton ve ark.⁽³¹⁾ Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve Kore’de 2002-2008 yılları arasında çeşitli enterokok enfeksiyonlarında daptomisin etkinliğinin araştırıldığı çok merkezli çalışmaları değerlendirmiş ve daptomisinin enterokok kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde %98.5-100 oranlarında etkin bir ajan olduğunu göstermişlerdir.

Gales ve ark.⁽³⁷⁾ “SENTRY Antimicrobial Surveillance” programı kapsamında Ocak 2005-Eylül 2008 tarihleri arasında Brezilya’daki hastanelerden topladıkları 2218’i *S. aureus*, 812’si KNS, 754’ü *Enterococcus* spp., 99’ü beta-hemolitik streptokok, 24’ü viridans grup streptokok olmak üzere toplam 3907 Gram pozitif suşun antibiyo-

tik duyarlılıklarını sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile çalışmışlardır. *S. aureus* suşlarının vankomisin, linezolid ve daptomisine duyarlılığı %99-100 arasında bulunmuşken, enterokok suşlarının tamamı daptomisine duyarlı bulunmuştur.

Piper ve ark.⁽³⁸⁾ enfektif endokarditli olgulardan izole ettikleri 32'si penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* olmak üzere çeşitli türlerden 82 *Streptococcus*, 32 metisiline dirençli *S. aureus*, 38 vankomisine dirençli enterokok ve diğer 32 gram pozitif bakteri suşunda daptomisin duyarlılığı çalışmışlar ve daptomisinin tüm bu suşlara in-vitro olarak etkili olduğunu saptamışlardır.

Dalyan Cilo ve ark.'nın⁽¹⁵⁾ 100 enterokok suşu ile yaptıkları çalışmada, bir suş hariç tüm suşlar vankomisin, teikoplanin, linezolid ve daptomisine duyarlı bulunmuştur. Bir suşa ise (*E. faecium*) vankomisin MİK değeri >256 µg/ml, teikoplanin MİK'i >256 µg/ml, linezolid MİK değeri 8 µg/ml, daptomisin MİK değeri 1.5 µg/ml olarak bulunmuş ve bu suş vankomisin, teikoplanin, linezolide dirençli, daptomisine duyarlı olarak yorumlanmıştır

Hindistan'da yapılan bir çalışmada, kan dolaşımı, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarından izole edilen 90 Gram pozitif suşun daptomisin duyarlılığı E-test yöntemi ile çalışılmış ve tüm suşlar duyarlı olarak bulunmuştur⁽³⁹⁾.

Tuncer Ertem ve ark.⁽⁴⁰⁾ hastane kaynaklı toplam 172 izolat [metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA, n: 60), metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok (MRKNS, n: 60) ve *Enterococcus* spp. (33 *E. faecalis*, 19 *E. faecium*)] ile yaptıkları çalışmada, daptomisin direncine rastlamamışlardır.

Türk Dağı ve ark.⁽²⁾ 30'u vankomisine dirençli, 37'si vankomisine duyarlı toplam 67 *E. faecium* suşu ile vankomisine duyarlı 33 *E. faecalis* suşu ile yaptıkları çalışmada, MİK aralığı 0.25-4 µg/

ml olmak üzere tüm suşları daptomisine duyarlı bulmuşlardır. Çalışmada *E. faecalis* suşlarının MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri, *E. faecium* suşlarından daha düşük olarak saptanırken, vankomisine dirençli enterokokların MİK aralıkları, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri vankomisine duyarlı suşlardan daha yüksek olarak saptanmıştır.

In-vitro çalışmalarda, daptomisin duyarlılıklarının yüksek oranlarda bildirilmesine rağmen, tedavinin başarısızlıkla sonuçlandığını bildiren yayınlar da mevcuttur. Munita ve ark.⁽⁴¹⁾ daptomisine duyarlı *E. faecium* izole edilen bir hastada yüksek doz daptomisin tedavisinin başarısızlıkla sonuçlandığını bildirmiştir. Bu hastadan 8 haftalık süreçte 5 VRE suşu izole edilmiş ve ilk izole edilen suş için daptomisin MİK değeri 3 µg/ml bulunmuştur. Bu suş daptomisine duyarlı bulunmasına rağmen, tedavi başarısız olmuş ve izole edilen diğer suşlarda MİK değeri giderek yükselmiştir. Daptomisin direncinin nedeniyle ilgili yapılan çalışmalarda daptomisine duyarlı ve dirençli suşların hücre zarlarının fosfolipid içeriği, yağ asitleri bileşimi, viskozite ve daptomisin tarafından indüklenen geçirgenlik/depolarizasyon özellikleri kıyaslanmış, aralarındaki benzerlik ve farklılıklar gösterilmiştir. MİK değeri >2 µg/ml olan suşlarda daptomisin monoterapisinde dikkatli olunması gerektiği bildirilmiştir^(41,42).

Daha önce yaptığımız bir çalışmada, çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş 58 MRSA ve kan kültürü örneklerinden izole edilip enfeksiyon etkeni olduğu belirlenmiş 29 MRKNS suşunun tümü daptomisine duyarlı olarak bulunmuştur⁽⁴³⁾. Bu çalışmamızda, 40'ı *E. faecium*, 24'ü *E. faecalis* olmak üzere tüm suşların daptomisine duyarlı olduğu saptanmıştır. Test edilen bu suşların MİK aralığı 0.016-4 µg/ml olarak tespit edilmiştir. Türk Dağı ve ark.'nın⁽²⁾ çalışmalarında olduğu gibi bizim çalışmamızda da MİK50 ve MİK90 değerlerinin *E. faecium* suşlarında (1.5-3 µg/ml) *E. faecalis* (0.19-1 µg/ml) suşlarına oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Sonuç olarak, hastanemizde kan kültürü örneklerinden izole ettiğimiz az sayıda VRE suşları da dâhil olmak üzere tüm enterokok suşlarına karşı in-vitro etkinliğinin oldukça yüksek olduğu saptanmıştır. Özellikle vankomisin dirençli enterokok suşlarının neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde daptomisin etkili bir alternatif olabileceği gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Özaras R, Tabak F. Daptomisin. *Klinik Derg* 2010; 23:35-8.
2. Türk Dağı H, Arslan U, Uğur AR, Alp F, Fındık D, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen enterokok suşlarının daptomisine duyarlılığı. *ANKEM Derg* 2012; 26:111-5.
3. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13:686-707. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.13.4.686-707.2000>
4. Teixeira LM, Carvalho Maria da Gloria Siqueira, Facklam RR. Enterococcus. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed ASM, Washington DC, 2007: 430-42.
5. Sancak B. *Staphylococcus aureus* ve antibiyotik direnci. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45:565-76.
6. Sharifi Y, Hasani A, Ghotaslou R, et al. Virulence and antimicrobial resistance in enterococci isolated from urinary tract infections. *Adv Pharm Bull* 2013; 3:197-201.
7. Tünger Ö. Vankomisine dirençli enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde eski ve yeni tedavi seçenekleri. *ANKEM Derg* 2012; 26:215-27.
8. Zervos MJ, Terpennig MS, Schaberg DR, Therasse PM, Medendorp SV, Kauffman CA. High-level aminoglycoside-resistant enterococci. Colonization of nursing home and acute care hospital patients. *Arch Intern Med* 1987; 147:1591-4. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1987.00370090069013>
9. Zervos MJ, Dembinski S, Mikesell T, Schaberg DR. High-level resistance to gentamicin in *Streptococcus faecalis*: risk factors and evidence for exogenous acquisition of infection. *J Infect Dis* 1986; 153:1075-83. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/153.6.1075>
10. Orsi G.B, Ciorba V. Vancomycin resistant enterococci healthcare associated infections. *Ann Ig* 2013; 25:485-92.
11. Soysal A. Enterokoklar. *Çocuk Enf Derg* 2007; 1:39-42.
12. İraz M, Ceylan A, Akkoyunlu Y. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2012; 26:176-180. <http://dx.doi.org/10.5222/ankem.2012.176>
13. Işıkgöz Taşbakan M. Vankomisine dirençli enterokok olguları. *ANKEM Derg* 2010; 24:82-4.
14. Berktaş M, Çıkman A, Parlak M, Güdücüoğlu H, Özkaçmaz A. Kan kültürlerinden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik direnci. *Sakarya MJ* 2013; 3:76-9.
15. Dalyan Cilo B, Geçgel SS, Kazak E, Smırtaş M, Özakın C. Kandan izole edilen enterokok suşlarında linezolid ve daptomisin duyarlılığının tedavi seçeneğinde yer alan diğer antibiyotikler ile birlikte değerlendirilmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2012; 38:179-84.
16. Hayden MK, Rezai K, Hayes RA, Lolans K, Quinn JP, Weinstein RA. Development of daptomycin resistance in vivo in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2005; 43:5285-7. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.43.10.5285-5287.2005>
17. Rybak MJ, Hershberger E, Moldovan T, Grucz RG. In vitro activities of daptomycin, vancomycin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin against staphylococci and enterococci, including vancomycin- intermediate and -resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1062-6. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.44.4.1062-1066.2000>
18. Mangili A, Bica I, Snyderman DR, Hamer DH. Daptomycin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1058-60. <http://dx.doi.org/10.1086/428616>
19. Tabak F. 2010'da daptomisin. *ANKEM Derg* 2010; 24(Ek 2):E110-E3.
20. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement, CLSI Document M100-S22, Clinical and Laboratory Standard Institute, Wayne, 2012.
21. Gözübüyük G, Uyanık MH, Hancı H, Aktaş O, Özbek A. Kan kültürlerinden izole edilen enterokokların antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2013; 27:107-12.
22. Arias CA, Murray BE. *Enterococcus* species, *Streptococcus bovis* group and *Leuconostoc* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Vol 2, 7th ed. Philadelphia, USA: Elsevier Churchill Livingstone, 2010: 2643-53. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-443-06839-3.00201-0>
23. Gülay Z. Gram pozitif bakteri enfeksiyonları: direnç ve epidemiyoloji. *ANKEM Derg* 2008; 22:276-86.
24. Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. *Microbiology* 2009; 155: 1749-57. <http://dx.doi.org/10.1099/mic.0.026385-0>
25. Molton JS, Tambyah PA, Ang BS, Ling ML, Fisher DA. The global spread of healthcare-associated multidrug-resistant bacteria: a perspective from Asia. *Clin Infect Dis* 2013; 56:1310-8. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit020>
26. Orsi GB, Falcone M, Venditti C. Surveillance and management of multi-drug resistant microorganisms. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9:653-79. <http://dx.doi.org/10.1586/eri.11.77>
27. Zirakzadeh A, Patel R. Vancomycin-resistant enterococci: colonization, infection, detection, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:529-36. <http://dx.doi.org/10.4065/81.4.529>
28. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the national healthcare safety network at centers for disease control and prevention 2006-2007. *Infect*

- Control Hosp Epidemiol* 2008; 29:996-1011.
<http://dx.doi.org/10.1086/591861>
29. **Zhanel GG, DeCorby M, Laing N, et al.** Antimicrobial-resistant pathogens in intensive care units in Canada: results of the Canadian National Intensive Care Unit (CAN-ICU) study, 2005-2006. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:1430-7.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01538-07>
30. **Hızel K.** Dirençli gram pozitif kok enfeksiyonlarının tedavi ve yönetimi. *ANKEM Derg* 2011; 25:50-3.
31. **Chantón R, Ruiz-Garbajosa P, Chaves RL, Johnson AP.** A potential role for daptomycin in enterococcal infections: what is the evidence. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1126-36.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkq087>
32. **Beiras-Fernandez A, Vogt F, Sodian R, Weis F.** Daptomycin: a novel lipopeptide antibiotic against gram-positive pathogens. *Infect Drug Resist* 2010; 3: 95-101.
33. **Steenbergen JN, Alder J, Thorne GM, Tally FP.** Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:283-8.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkh546>
34. **Bell JM, Turnidge JD, Sader HS, Jones RN.** Antimicrobial activity and spectrum of daptomycin: results from the surveillance program in Australia and New Zealand (2008). *Pathology* 2010; 42:470-3.
<http://dx.doi.org/10.3109/00313025.2010.493869>
35. **Mohr JF, Friedrich LV, Yankelev S, Lamp KC.** Daptomycin for the treatment of enterococcal bacteraemia: results from the Cubicin Outcomes Registry and Experience (CORE). *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33:543-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.12.007>
36. **Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN.** Daptomycin activity tested against 164457 bacterial isolates from hospitalized patients: summary of 8 years of a Worldwide Surveillance Programme (2005-2012). *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43:465-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.01.018>
37. **Gales AC, Sader HS, Ribeiro J, Zoccoli C, Barth A, Pignatari AC.** Antimicrobial susceptibility of gram-positive bacteria isolated in Brazilian hospitals participating in the SENTRY Program (2005-2008). *Braz J Infect Dis* 2009; 13:90-8.
38. **Piper KE, Steckelberg JM, Patel R.** In vitro activity of daptomycin against clinical isolates of gram-positive bacteria. *J Infect Chemother* 2005; 11:207-9.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10156-005-0395-X>
39. **Padmaja K, Umabala P, Prasad K, Lakshmi V.** In vitro study to evaluate the sensitivity to daptomycin among gram positive clinical isolates. *Indian J Med Microbiol* 2012; 30:114-5.
<http://dx.doi.org/10.4103/0255-0857.93088>
40. **Tuncer Ertem G, Öztürk B, Ataman Hatipoğlu Ç, ve ark.** Stafilokok ve enterokok izolatlarının linezolid, daptomisin, teikoplanin ve fusidik aside in vitro duyarlılığı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2013; 33:1381-7.
<http://dx.doi.org/10.5336/medsci.2012-33360>
41. **Munita JM, Mishra NN, Alvarez D, et al.** Failure of high-dose daptomycin for bacteremia caused by daptomycin-susceptible *Enterococcus faecium* harboring LiaSR substitutions. *Clin Infect Dis* 2014; 59:1277-80.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu642>
42. **Mishra NN, Bayer AS, Tran TT, et al.** Daptomycin resistance in enterococci is associated with distinct alterations of cell membrane phospholipid content. *PLoS One* 2012; 7:e43958.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0043958>
43. **Hancı H, Uyamık MH, Bilici D, Albayrak A, Ayyıldız A.** Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli stafilokok suşlarında daptomisin etkinliğinin araştırılması. *ANKEM Derg* 2013; 27:64-9.