

# Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis* Suşlarının In-vitro Daptomisin ve Linezolid Duyarlılık Profilleri

Duygu ÖCAL, Oğuz Alp GÜRBÜZ, Zeynep DANSUK, Esra AKKAN KUZUCU, Enes ALTUNAY, Nalan APAYDIN, Gül ERDEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara

## ÖZ

**Amaç:** Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların nedenleri arasında enterokok enfeksiyonları üst sıralarda yer almaktadır ve bu enfeksiyonların tedavisinde tüm dünyada giderek artan antibiyotik direnç sorunu ile karşılaşılmaktadır. Glikopeptidlere ve yüksek düzey aminoglikozidlere karşı direncin artması, linezolid ve daptomisin gibi, dirençli gram pozitif bakterilere karşı etkili antibiyotiklerin kullanımını da artırmaktadır. Bu çalışmada, kan kültürlerinden izole edilen *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis* suşlarında daptomisin ve linezolidin in vitro etkinliğinin saptanması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Mayıs 2015-Ağustos 2016 tarihleri arasında kan kültürlerinden izole edilen 79 *Enterococcus* spp. izolatu dâhil edilmiştir. İzolatların tür düzeyinde tanımlanmasında konvansiyonel yöntemler ve Phoenix otomatize sistemi (Becton Dickinson, ABD) kullanılmıştır. Daptomisin duyarlılığı için sıvı mikrodilüsyon, linezolid için gradiyent test yöntemi kullanılmıştır. Sonuçlar daptomisin için CLSI 2016'ya göre, linezolid için ise EUCAST 2016'ya göre değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Kan kültürlerinden izole edilen enterokokların 24'ü (%30.4) *E. faecium*, 55'i (%69.6) *E. faecalis* olarak tanımlanmıştır. İzolatların tamamı daptomisin ve linezolide karşı duyarlı olarak saptanmıştır. Daptomisin MİK değerleri *E. faecalis* için 0.006-1 µg/ml, *E. faecium* için 0.125-2 µg/ml olarak saptanmıştır. Linezolid MİK değerleri ise *E. faecalis* için 0.25-2 µg/ml, *E. faecium* için 0.125-2 µg/ml olarak saptanmıştır.

**Sonuç:** Enterokok suşlarına karşı in vitro olarak etkili olan daptomisin ve linezolidin dirençli enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde iyi bir alternatif olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda, daptomisin ve linezolide dirençli suş saptanmamasına rağmen, direnç gelişim olasılığına karşı mikrobiyoloji laboratuvarlarının dikkatli olması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Daptomisin, enterokok, linezolid

## ABSTRACT

**In vitro Daptomycin and Linezolid Susceptibility Profiles of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* Strains Isolated from Blood Cultures**

**Objective:** Enterococcal infections are among the leading causes of health care-associated infections, and in the treatment of these infections gradually increasing rate of antimicrobial resistance issue is encountered all over the world. Resistance to glycopeptides and high-level aminoglycosides also increases the use of antibiotics such as linezolid and daptomycin against resistant gram-positive bacteria. Detection of in vitro efficacies of daptomycin and linezolid against *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* strains isolated from blood cultures was aimed in this study

**Material and Methods:** Seventy-nine *Enterococcus* spp. isolated from blood cultures between May 2015-August 2016 were included in the study. Conventional methods and Phoenix automated system (Becton Dickinson, USA) were used in the identification of isolates. Broth microdilution was used to test for daptomycin susceptibility whereas gradient test was used to test linezolid susceptibility. Results were evaluated according to CLSI 2016 for daptomycin and EUCAST 2016 for linezolid.

**Results:** Twenty-four (30.4%) of the enterococci isolated from blood cultures were identified as *E. faecium*, and 55 (69.6%) as *E. faecalis*. All isolates were detected as susceptible to daptomycin and linezolid. Daptomycin MIC values were detected as 0.006-1 µg/ml for *E. faecalis* and 0.125-2 µg/ml for *E. faecium*. Linezolid MIC values were detected as 0.25-2 µg/ml for *E. faecalis* and 0.125-2 µg/ml for *E. faecium*.

**Conclusion:** Daptomycin and linezolid, as detected in vitro effective against *Enterococci* strains, are thought to be good alternatives in the treatment of resistant enterococcal infections. Although daptomycin and linezolid resistant strains were not detected in our study, microbiology laboratories should be careful about the possibility of development of resistance against these antibiotics.

**Keywords:** Daptomycin, enterococcus, linezolid

**Alındığı tarih:** 24.02.2017

**Kabul tarihi:** 01.06.2017

**Yazışma adresi:** Duygu Öcal, Şehit Ömer Halisdemir Cad., Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara

**Tel:** 0312 596 26 71

**e-posta:** drduygunil@hotmail.com

## GİRİŞ

Enterokoklar insan bağırsağı, ağız, vajina, üretra ve safra yollarında normal flora elemanı olarak bulunur, düşük virülansa sahip olmalarına rağmen, toplum ve sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda giderek artan sıklıkta etken olarak saptanmaya başlanmıştır<sup>(1,2)</sup>. Özellikle immün sistemi baskılanmış kişilerde bakteriyemi, menenjit, endokardit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarına, neonatal sepsis, üriner sistem enfeksiyonları, intra-abdominal ve pelvik enfeksiyonlara neden olabilmektedirler<sup>(3)</sup>.

Kan dolaşım enfeksiyonları ABD’de ölüm nedenleri arasında 10. sıradadır. Kan dolaşım enfeksiyon insidansı yoğun bakım hastalarında %1’den kemik iliği transplantı yapılmış hastalarda %36’ya kadar değişmektedir<sup>(4)</sup>. Gram pozitif bakteriler ile oluşan kan dolaşım enfeksiyonlarının %45’i enterokoklar ile ilişkilidir<sup>(5)</sup>.

Enterokoklarda birçok antimikrobiyal ajana karşı doğal ve kazanılmış tipte direnç gözlenmesi bu bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde ciddi sorunlara yol açmaktadır. Penisilinler, sefalosporinler, klindamisin ve aminoglikozidler gibi antimikrobiyallere karşı gözlenen doğal direncin varlığı kombine antibiyotik tedavisini ya da farklı antimikrobiyal ajanların kullanımını zorunlu hâle getirmektedir<sup>(2)</sup>.

Daptomisin; *Streptomyces roseosporus* tarafından üretilen doğal bir ürün olan siklik lipopeptid bir antibiyotiktir ve komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, *Staphylococcus aureus* bakteriyemisi ve sağ kalp enfektif endokarditi tedavisinde iyi bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>(6)</sup>. Gram pozitif aerop ve anaerop bakteri grupları üzerine hızlı bakterisidal etkinliğe sahiptir. Metisiline dirençli stafilokok türleri, glikopeptidlere orta duyarlı *S. aureus*, penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae* ve vankomisine dirençli enterokokları (VRE) da içine alan

geniş çapta etkinliği vardır<sup>(7-10)</sup>. Daptomisin, oligomerizasyon ile hücre zarı bütünlüğünü bozar, depolarizasyon sonucu sitoplazma zarı işlevini kaybeder ve hücre hızla ölür. Daptomisin hücre lizisine neden olmadığından, hücre duvarı ve hücre içi komponentlerinin salınımı olmamaktadır ve buna bağlı komplikasyon gelişme riski oluşturmamaktadır<sup>(11)</sup>.

Linezolid protein sentezinde translasyonun başlamasını inhibe ederek bakteriyostatik etki gösterir. 50S subunitte bağlanır ve protein sentezinde ilk basamakta inhibisyon oluşturarak etki eder<sup>(12)</sup>. Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA)’un neden olduğu komplike yumuşak doku enfeksiyonları ve nozokomiyal pnömoniler, penisiline dirençli *S. pneumoniae*’nin neden olduğu toplumdaki kazanılmış pnömoniler ile buna eşlik eden bakteriyemiler ve VRE bakteriyemileri, linezolidin FDA onaylı olan kullanım endikasyonları arasında yer almaktadır<sup>(13)</sup>.

Özellikle kan dolaşımı enfeksiyonlarında enterokokların direnç oranlarındaki artış tedavide sorunlar yaratmaktadır ve bu enfeksiyonlarda uygun antibiyotik seçimi daha da önem kazanmaktadır. Uygun ampirik tedavinin hasta prognozunu iyi yönde etkilediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır<sup>(14,15)</sup>.

VISA ve hetero-VISA’dan sonra glikopeptidlere tam dirençli izolatların da görülmeye başlanması nedeniyle vankomisin etkinliği korunmalıdır. Yükselmiş vankomisin MİK değerlerine sahip olan MRSA izolatlarında daptomisin kullanımının, vankomisin kullanımına avantajlı olduğu olgu kontrol çalışmaları ile gösterilmiştir<sup>(16)</sup>.

Daptomisin, *Enterococcus faecium* veya vankomisine dirençli *Enterococcus faecalis*’in neden olduğu enfeksiyonlar için FDA tarafından onaylanmamış olsa da bakterisidal etkisi nedeniyle tercih edilebilir. Ayrıca enterokoksik endokarditte de kullanılabilir<sup>(17)</sup>.

Linezolidin klinik bir avantajı oral formunun (biyoyararlanımının %100'e yaklaşan) olmasıdır. Bununla birlikte, miyelosupresyon ve özellikle trombositopeni, uzun süre kullanımından sonra ortaya çıkabilen ciddi bir komplikasyondur<sup>(18)</sup>.

Hastanın durumu, klinisyenin seçimi, ampirik tedavi düşünüldüğünde, kullanılacak tüm antimikrobiyallerin duyarlılık sonucu önem kazanmaktadır. Ampirik tedavide klinisyenin seçimine yol gösterebilmek için kümülatif antibiyogram yapılmalı, özellikle klinisyenlerin sık seçtiği antimikrobiyallerin duyarlılık yüzdeleri takip edilmelidir. Bu çalışmanın amacı hastanemizde klinisyenlerin giderek sık kullanmaya başladığı daptomisin ve linezolidin kan kültürlerinden izole edilen *E. faecium* ve *E. faecalis* izolatlarına karşı in-vitro duyarlılığının araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

**Bakteri İzolatlarının Elde Edilmesi ve Tiplendirilmesi:** Çalışmaya Sağlık Bakanlığı, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Mayıs 2015-Ağustos 2016 tarihleri arasında gönderilen kan kültürlerinden izole edilen 79 *Enterococcus* spp. izolatı dâhil edilmiştir. Laboratuvara gönderilen kan kültür şişeleri BACTEC FX 200 (Becton Dickinson, ABD) cihazında inkübasyona alınmıştır. Pozitif üreme sinyali veren şişelerden direkt Gram boyalı preparatlar hazırlanıp değerlendirildikten sonra kanlı agar ve Eosin Methylene Blue (EMB) agara pasaj yapılmıştır. 37°C'de 18-24 saatlik inkübasyondan sonra kültürler değerlendirilmiştir. Üreme olan plaklardan tanımlama ve antibiyotik duyarlılık çalışmaları konvansiyonel yöntemler ile Phoenix otomatize sistemi (Becton Dickinson, ABD) kullanılarak yapılmıştır.

**Daptomisin ve Linezolid Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) Değerlerinin Saptanması:** Enterokok izolatlarında daptomisin (Sigma Aldrich, ABD) minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinin saptanması için Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M27-A3 standartları kullanılarak sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile yapılmıştır. Daptomisin için son konsantrasyonu 50 µg/ml Ca<sup>++</sup> olacak şekilde, katyon ilave edilmiş Mueller-Hinton Broth (MHB) II (BBLTM, Becton Dickinson, ABD) besiyeri kullanılmıştır. Hazırlanan mikropaklar 37°C'de 24 saat inkübe edilmiş ve ertesi gün daptomisin (50 µg/ml Ca<sup>++</sup>) MİK sonuçları değerlendirilmiştir. Her suş iki kere çalışılmış ve her plakta kontrol suşuna yer verilmiştir. Her sırada üremenin olmadığı ilk kuyucuk MİK değeri olarak saptanmış, sonuçlar European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)'de sınır değerler belirtilmediğinden, CLSI 2016'ya göre değerlendirilmiş ve MİK değeri ≤4 µg/ml olan izolatlar duyarlı olarak kabul edilmiştir<sup>(19,20)</sup>.

İzolatların linezolid duyarlılıkları gradient test yöntemi (Liofilchem, İtalya) ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda saptanmıştır. EUCAST standartlarına göre MİK değeri ≤4 µg/ml olan izolatlar duyarlı olarak kabul edilmiştir<sup>(20)</sup>.

Deneylerde kalite kontrol amacıyla *S. aureus* ATCC 29213 kullanılmıştır.

## BULGULAR

Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen kan kültürlerinden izole edilen enterokokların 24'ü (%30.4) *E. faecium*, 55'i (%69.6) *E. faecalis* olarak tanımlanmıştır. Bütün izolatlar daptomisin ve linezolide karşı duyarlı olarak saptanmıştır<sup>(16,17)</sup>. *E. faecalis* için daptomisin MİK aralığı 0.006-1 µg/ml, MİK<sub>50</sub> 0.5 µg/ml ve MİK<sub>90</sub> 1 µg/ml; linezolid MİK aralığı 0.25-2 µg/ml, MİK<sub>50</sub> 0.75 µg/ml ve MİK<sub>90</sub> 1.5 µg/ml olarak saptan-

**Tablo 1.** Kan kültürlerinden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* izolatlarında daptomisin ve linezolidin MİK aralıkları, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri (µg/ml).

		MİK aralığı	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>
Linezolid	<i>E. faecalis</i>	0.25-2 µg/ml	0.75µg/ml	1.5 µg/ml
	<i>E. faecium</i>	0.125-2 µg/ml	0.50µg/ml	1 µg/ml
Daptomisin	<i>E. faecalis</i>	0.006-1 µg/ml	0.50 µg/ml	1 µg/ml
	<i>E. faecium</i>	0.125-2 µg/ml	0.50 µg/ml	1 µg/ml

mıştır. *E. faecium* için ise daptomisin MİK aralığı 0.125-2 µg/ml, MİK<sub>50</sub> 0.5 µg/ml ve MİK<sub>90</sub> 1 µg/ml; linezolid MİK aralığı 0.125-2 µg/ml, MİK<sub>50</sub> 0.5 µg/ml ve MİK<sub>90</sub> 1 µg/ml olarak saptanmıştır (Tablo 1).

*Enterococcus faecium* izolatlarından yalnızca ikisinde vankomisin direnci tespit edilmiştir. Bu izolatların linezolid MİK değerleri 0.5 ve 2 µg/ml daptomisin MİK değeri ise her ikisinde de 1 µg/ml olarak saptanmıştır.

## TARTIŞMA

Enterokoklar son on yılda sağlık hizmeti ilişkili bakteriyemi, cerrahi alan enfeksiyonları ve üriner sistem enfeksiyonlarından daha sık izole edilmektedir. Yirmiye yakın türü olmasına rağmen, insanlarda en sık izole edilen türler *E. faecalis* ve *E. faecium*'dur<sup>(21)</sup>.

Daptomisin, Gram-pozitif enfeksiyonların tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir antibiyotiktir. Daptomisin metisiline dirençli *S. aureus* enfeksiyonlarına ek olarak, enterokok enfeksiyon modellerinde güçlü bakterisidal aktivite gösterdiğinden enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde de kullanılmaktadır. Daptomisin, Gram pozitif patojenlerin tedavisinde vankomisine göre daha az toksik ve daha güvenilir bir antibiyotiktir, çapraz direnç gelişmemesi de çok önemli bir avantajdır<sup>(22)</sup>.

Çalışmamızda, daptomisine karşı direnç tespit

edilmemiş olmakla birlikte, daptomisin MİK değerleri *E. faecalis* için 0.006-1 µg/ml, *E. faecium* için 0.25-2 µg/ml olarak saptanmıştır. Kan kültürlerinden izole edilen 40 *E. faecium* ve 24 *E. faecalis* izolatında daptomisinin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada da, bulgularımızla benzer olarak, tüm suşların daptomisine duyarlı olduğu saptanmış ve bu suşların MİK aralığı 0.016-4 µg/ml olarak belirlenmiştir<sup>(23)</sup>.

Daptomisin duyarlılığının çalışmamızdan farklı olarak gradient test yöntemi ile çalışıldığı ve VRE'lerde daptomisin duyarlılığının araştırıldığı bir çalışmada, bütün izolatlar daptomisine karşı duyarlı olarak belirlenmiş, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> sırasıyla 1 ve 2 µg/ml olarak saptanmıştır<sup>(23)</sup>. Amerika'da 2002-2008 yıllarında yapılan bir çalışmada, izole edilen 4496 *E. faecalis* (MİK<sub>90</sub>=1 µg/ml) ve 2875 *E. faecium* (MİK<sub>90</sub>=4 µg/ml) izolatından yalnızca birinde daptomisine direnç saptanmıştır<sup>(24)</sup>. Çalışmamızda, düşük MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerlerinin yalnızca iki izolatın VRE olması ve hastanemizde ampirik tedavide sıklıkla glikopeptidlerin ilk seçenek olarak kullanılmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

Linezolid de enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla yeğlenen ajanlardan biridir. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokokların (n=380) antimikrobiallere direnç oranlarının araştırıldığı bir çalışmada, en duyarlı ilk üç antimikrobiyal; vankomisin (%99.7), teikoplanin (%99.7) ve linezolid (% 96) olarak belirtilmiştir<sup>(2)</sup>.

Çalışmamızda, linezolid MİK aralığı *E. faecalis* için 0.125-2 µg/ml, *E. faecium* için 0.25-2 µg/ml olarak saptanmıştır ve tüm izolatlar linezolid duyarlı olarak yorumlanmıştır. Kuzey Amerika'da 908 *E. faecium* ve 2369 *E. faecalis*'in dâhil edildiği bir çalışmada, linezolid duyarlılık oranları; vankomisin duyarlı *E. faecium* %95.5, *E. faecalis* %96.5 ve vankomisin dirençli *E. faecium* %97.5,

*E. faecalis* %95.6 olarak saptanmıştır<sup>(26)</sup>. Türk Dağı ve ark.'nın<sup>(21)</sup> 67 *E. faecium* (30'u vankomisine dirençli), 33 *E. faecalis* suşları ile yaptığı çalışmada, linezolid direnç oranı, *E. faecium* suşlarında %2.1, *E. faecalis* suşlarında %2.4 olarak bulunmuştur. Özseven ve ark.'nın<sup>(2)</sup> yaptığı çalışmada ise, polikliniklerden gönderilen örneklerden izole edilen enterokokların beşinde (n=114) servislerden gönderilen örneklerden izole edilen enterokokların dokuzunda (n=266) linezolid direnci belirlenmiştir. Aral ve ark.<sup>(27)</sup> da enterokok izolatlarında linezolid direncini %2 olarak belirtmişlerdir. VRE'lerde linezolid duyarlılığının gradient test yöntemi ile araştırıldığı bir çalışmada, tüm izolatlar linezolid duyarlı olarak saptanmış ve MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub> ve MİK aralığı 0.75, 1.5 ve 0.047-2 µg/ml olarak saptanmıştır<sup>(24)</sup>. Çalışmamızda da, aynı yöntem kullanılarak benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda, linezolide dirençli izolat saptanmamış olmasına rağmen, linezolide karşı spontan mutasyonlar sonucunda direnç gelişiminin çok düşük düzeylerde gözleendiği, tedavide linezolidin uygun doz yerine suboptimal dozlarda kullanılmasının ise dirençli izolatların ortaya çıkmasına neden olabileceği bildirilmiştir<sup>(2)</sup>.

In vitro olarak daptomisin ve linezolide karşı duyarlılık oranları yüksek olmasına rağmen, yüksek doz daptomisin ile tedavi gören immünsuprese hastalarda daptomisine direnç geliştiren izolatların olduğunu gösteren çalışmalar vardır<sup>(28)</sup>. Balli ve ark.'nın<sup>(29)</sup> yaptığı meta analizde ise VRE bakteriyemisinde linezolid tedavisinin daptomisine göre daha etkili olduğu ve mortalite oranlarının daha düşük olduğu belirtilmesine karşın, linezolidin kısmen hematolojik yan etkilerinin olması uzun süreli kullanımını kısıtlamaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda daptomisin ve linezolide dirençli suş saptanmamasına rağmen, bu iki antimikrobiyal ajanın MİK değerlerinin izlenerek, MİK değerlerindeki değişimlerin yakın-

dan takip edilmesi, antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre, gerekli olduğunda uygun endikasyonlarda, yeterli doz ve sürelerde kullanılmasının önemine dikkat çekmek istenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Güçkan R, Elmas A, Tilgel S, Yüksel G. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Int J Basic Clin Med* 2013; 1:74-7.
2. Özseven AG, Sesli Çetin E, Cicioğlu Arıdoğan B, Çiftçi E, Özseven L. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2011; 25:256-62.
3. Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda W, Koneman EW, Schreckenberger P, Woods GL (eds). The gram-positive cocci: Part II: Streptococci, Enterococci, and the "Streptococcus-like" bacteria. In: Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 7<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2017:739-816.
4. Goh HMS, Yong MHA, Chong KKL, Kline KA. Model systems for the study of Enterococcal colonization and infection. *Virulence* 2017; (baskıda) <https://doi.org/10.1080/21505594.2017.1279766>
5. Collin BA, Leather HL, Wingard JR, Ramphal R. Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients. *Clin Infect Dis* 2001; 33:947-53. <https://doi.org/10.1086/322604>
6. Moise PA, North D, Steenbergen JN, Sakoulas G. Susceptibility relationship between vancomycin and daptomycin in *Staphylococcus aureus*: facts and assumptions. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:617-24. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70200-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70200-2)
7. King A, Phillips I. The in vitro activity of daptomycin against 514 Gram-positive aerobic clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48:219-23. <https://doi.org/10.1093/jac/48.2.219>
8. 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. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.10.5285-5287.2005>
9. 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. <https://doi.org/10.1128/AAC.44.4.1062-1066.2000>
10. Tabak F. 2010'da daptomisin. *ANKEM Derg* 2010; 24(Ek 2):E110-3.
11. Aktaş D, Derbentli Ş. Daptomisin VRE ve MRSA suşlarına in vitro etkinliği. *Mikrobiyol Bul* 2014; 48:123-8.
12. Stevens DL, Wallace RJ, Hamilton SM, Bryant AE. Successful treatment of staphylococcal toxic shock syndrome with linezolid: a case report and in vitro evaluation of the production of toxic shock syndrome toxin type 1 in the presence of antibiotics. *Clin Infect*

- Dis* 2006; 42:729-30.  
<https://doi.org/10.1086/500265>
13. **Wilcox MH.** Efficacy of linezolid versus comparator therapies in gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51(Suppl 2):Sii27-35.  
<https://doi.org/10.1093/jac/dkg251>
  14. **Fraser A, Paul M, Almanasreh N, et al.** Benefit of appropriate empirical antibiotic treatment: thirty-day mortality and duration of hospital stay. *Am J Med* 2006; 119:970-6.  
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.03.034>
  15. **Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al.** Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589-96.  
<https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9>
  16. **Choo EJ, Chambers HF.** Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Chemother* 2016; 48:267-73.  
<https://doi.org/10.3947/ic.2016.48.4.267>
  17. **Arias CA, Murray BE.** Emergence and management of drug-resistant enterococcal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008; 6:637-55.  
<https://doi.org/10.1586/14787210.6.5.637>
  18. **Green SL, Maddox JC, Huttenbach ED.** Linezolid and reversible myelosuppression. *JAMA* 2001; 285:1291.  
<https://doi.org/10.1001/jama.285.10.1291>
  19. **CLSI.** Clinical Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. CLSI Document M100-S26. Clinical Laboratory Standards Institute, 2016.
  20. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 5.0, 2016. <http://www.eucast.org>
  21. **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.
  22. **Cantón 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.  
<https://doi.org/10.1093/jac/dkq087>
  23. **Hancı H, Uyanık MH, Gültekin E, Erdil Z, Coşkun MV, Uslu H.** Daptomisinin kan kültürlerinden izole edilen enterokok suşlarına in-vitro etkinliği. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2014; 44:91-7.
  24. **Parlak M, Binici İ, Çıkman A, Karahocagil MK, Bayram Y, Berktaş M.** Vankomisine dirençli enterokoklarda linezolid, tigesiklin ve daptomisin duyarlılığının E-Test yöntemiyle araştırılması. *Dicle Tıp Derg* 2014; 41:534-7.  
<https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2014.03.0469>
  25. **Sader HS, Jones RN.** Evaluation of daptomycin activity tested against 35,058 bacterial strains from hospitalized patients: summary of a 7 year surveillance program for North America (2002–2008). Abstracts of the Forty-seventh Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; Philadelphia, PA. Arlington, VA, USA: Infectious Diseases Society of America; 2009;P199.
  26. **Ballow CH, Jones RN, Biedenbach DJ; North American ZAPS Research Group.** A multicenter evaluation of linezolid antimicrobial activity in North America. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 43:75-83.  
[https://doi.org/10.1016/S0732-8893\(01\)00334-0](https://doi.org/10.1016/S0732-8893(01)00334-0)
  27. **Aral M, Paköz NİE, Aral İ, Doğan S.** Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarının antibiyotik direnci. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2011; 68:85-92.
  28. **Matono T, Hayakawa K, Hirai R, et al.** Emergence of a daptomycin-non-susceptible *Enterococcus faecium* strain that encodes mutations in DNA repair genes after high-dose daptomycin therapy. *BMC Res Notes* 2016; 9:197.  
<https://doi.org/10.1186/s13104-016-2003-9>
  29. **Balli EP, Venetis CA, Miyakis S.** Systematic review and meta-analysis of linezolid versus daptomycin for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:734-9.  
<https://doi.org/10.1128/AAC.01289-13>