

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Kandan İzole Edilen Enterokok Suşlarında Linezolid ve Daptomisin Duyarlılığının Tedavi Seçeneğinde Yer Alan Diğer Antibiyotikler İle Birlikte Değerlendirilmesi*

Burcu DALYAN CİLO¹, Saliha Sanem GEÇGEL¹, Esra KAZAK², Melda SINIRTAŞ¹, Cüneyt ÖZAKIN¹

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Enterokoklar'da artan direnç tüm dünyada ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaya başlarken, tedavide linezolid ve daptomisin gibi antibiyotikler kullanıma girmiştir. Çalışmamızda enterokok suşlarında ampisilin, moksifloksasin, gentamisin, vankomisin, teikoplanin, linezolid ve daptomisin in-vitro etkinliklerini değerlendirmek amaçlanmıştır. Çalışmaya, kandan izole edilen 100 enterokok (57 *E. faecalis*, 40 *E. faecium*, 1'er *E. hirae*, *E. avium*, *E. raffinosus*) suşu dahil edildi. Linezolid ve daptomisin duyarlılığı E-test yöntemi ile diğer antibiyotikler ise Phoenix otomatize test sistemi ile değerlendirildi. Çalışmamızda *E. faecalis* suşlarının %100'ü, *E. faecium* suşlarının ise %8'i ampisiline duyarlı bulundu. İzolatların %51'inde yüksek düzey gentamisin direnci, %60'ında yüksek düzey streptomisin direnci saptandı. Bir *E. faecium* izolatında vankomisin direnci saptandı. Suşların %91'i linezolide duyarlı, %1'i dirençli olarak belirlendi. İzolatların tamamının daptomisine duyarlı olduğu saptandı. Linezolid ve daptomisinin enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde etkin ve güvenilir birer seçenek olduğu ancak vankomisine dirençli suşlarda nadir de olsa linezolid direncine rastlanabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Enterococcus, Linezolid, Daptomisin.

Investigation of Linezolid and Daptomycin Susceptibility of Blood-stream Enterococcus Isolates with Respect to Other Antimicrobial Therapy Options

ABSTRACT

Increasing resistance in enterococci has become a serious problem all over the world. In recent years, linezolid and daptomycin came into use in the infections caused by resistant gram positive bacterias. The aim of this study was to investigate the in vitro susceptibilities of enterococcus to ampicillin, moxifloxacin, gentamicin, vancomycin, teicoplanin, linezolid, daptomycin. 100 Enterococcus strains (57 *E. faecalis*, 40 *E. faecium*, 1 *E. hirae*, 1 *E. avium*, 1 *E. raffinosus*) isolated from blood cultures were included in the study. Linezolid and daptomycin susceptibilities were identified with the E-test method, while other antibiotic susceptibilities were investigated by Phoenix automated system. 100% of *E. faecalis* strains and 8% of *E. faecium* strains were found in-vitro susceptible to ampicillin in our study. High level gentamicin resistance and high level streptomycin resistance was detected as 60% and 51% of the isolates, respectively. Vancomycin resistance was detected in one *E. faecium* isolate. In-vitro susceptibilities of the isolates to linezolid were found as 91% susceptible and 1% resistant. All of the isolates were susceptible to daptomycin. Linezolid and daptomycin are effective and reliable options against enterococci infections but it shouldn't be forgotten that vancomycin resistant strains can also be resistant to linezolid in rare occasions.

Keywords: Enterococcus, Linezolid, Daptomycin.

* 34. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Kongresi'nde sunulmuştur.

Geliş Tarihi: 07.05.2012

Kabul Tarihi: 20.09.2012

Dr. Burcu DALYAN CİLO
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.
Tel: 0 338 226 35 58
e-posta: bdalyan@yahoo.com

Toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyon etkeni olan enterokoklar, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında izole edilen gram pozitif koklar arasında önemli bir yer tutmaktadır¹. *Staphylococcus aureus*'da ve koagülaz negatif stafilokoklarda gelişen metisilin direnci, enterokoklarda vankomisin direnci, gram pozitif etkenlerin neden olduğu enfeksiyonlarda kullanılmak üzere yeni ve daha etkin antibiyotiklerin araştırılmasını zorunlu hale getirmiştir. Bu amaçla geliştirilen ve piyasaya sunulan linezolid ve daptomisin gibi antibiyotikler ülkemizde de kullanılmaktadır²⁻⁴.

Enterokokların neden olduğu bakteriyemi veya endokardit gibi ciddi enfeksiyonların tedavisinde penisilin ile aminoglikozid kombinasyonu önerilmektedir. Yine vankomisin ile aminoglikozidlerin birlikte kullanılmasının in-vitro ve in-vivo sinerjik etki sağladığı gösterilmiştir. Bu nedenle penisilin allerjisi olanlarda ya da penisilin veya ampisiline dirençli olgularda glikopeptidler kullanılmaktadır. Ancak vankomisine dirençli etkenlerin neden olduğu enfeksiyonlarda tedavi seçenekleri sınırlı kalmaktadır. Linezolid ve daptomisin bu tür olguların tedavisinde önemli alternatif antibiyotikler arasında yer almaktadır^{5,6}.

Linezolid, yeni bir antibakteriyel sınıf olan oksazolidinonların ilk üyesidir. Özellikle hastane enfeksiyonlarının kontrol ve önlenmesinde yeni bir seçenek olarak görülmektedir. Bakteri ribozomu üzerinde 50 S alt birime bağlanarak 70 S bağlanma kompleksinin oluşumunu engelleyerek etki göstermekte, protein sentezinde translasyonun başlama fazını inhibe ederek bakteriyostatik etki göstermektedir. Diğer antimikrobiyal ajanlar ile çapraz direnç göstermez. İn-vitro metodlarla dirençli mutant suşlar çok düşük oranda saptanmıştır. Etki spektrumu, dirençli gram pozitif patojenleri kapsamaktadır. Yapılan çalışmalar ile enterokok ve stafilokoklar üzerine bakteriyostatik, streptokoklar için ise bakterisidal etkili bulunmuştur⁷⁻⁹.

Daptomisin *Streptomyces roseosporus* tarafından üretilen doğal bir üründür. Yapısı 13 üyeli amino asid sıklık lipopeptiddir. Bu yapı gram pozitif bakterilerin duvarında bol miktarda bulunan lipoteikoik asidin içinde transmembran kanallar oluşturarak bakteri membranının sentezini bloke etmektedir. Bu kanallar hücre içi iyonların ve ATP'nin sızmasına ve makromoleküllerin sentezinin engellenmesine neden olmaktadır^{10,11}. Hızlı bakterisidal etkinliğe sahiptir. Konsantrasyona bağımlı etkinlik gösterir¹². Etkinliği aerobik ve anaerobik gram pozitif bakteriler ile sınırlı olup stafilokoklar, enterokoklar ve streptokoklara etkilidir¹³⁻¹⁶. Ayrıca *Lactobacillus*, *Pediococcus* ve *Leuconostoc* gibi vankomisine dirençli kökenlere, *Bacillus* türleri, *Corynebacterium* türleri, peptostreptokoklar, *Clostridium difficile* de dahil klostridiumlar gibi anaeroplara da etkilidir¹⁷.

Bu çalışmanın amacı; laboratuvarımıza gelen kan örneklerinden enfeksiyon etkeni olarak izole edilen enterokok suşlarında ampisilin, moksifloksasin, gentamisin, vankomisin, teikoplanin, linezolid ve daptomisinin in-vitro etkinliklerini belirleyerek, yeni alternatif tedavi ajanlarının durumunu değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, 2008-2010 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Mikrobiyoloji Merkez Laboratuvarları'na gönderilen kan kültürlerinden izole edilen enterokok suşları dahil

edildi. Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurul'undan 22 Mart 2011 tarih ve 2011-7/5 no'lu kararı ile onay alındı. BACTEC PLUS (+) Aerobic/F ve PEDS PLUS™/F (BD, Sparks, MD, ABD) kan kültür şişelerinde gönderilen kan örnekleri, BACTEC 9240 (BD, Sparks, MD, ABD) sisteminde inkübe edildi. Üreme saptanan kültür şişelerinden yapılan pasajlarda saptanan gram pozitif koklar, Phoenix sisteminde (BD, Sparks, MD, ABD) BD PHOENIX™ 25 PMIC/ID-70 paneli ile enterokok olarak tanımlandı. Üreme sırasına göre sıralanarak, kayıt altına alınan ve çalışma yapılana kadar Mikrobank (Mast Diagnostics, UK)'da -20°C'de saklanan suşlardan sistematik örnekleme yöntemi ile seçilen 100 adedi canlandırılarak çalışmaya dahil edildi.

Phoenix otomatize bakteri tanımlama ve duyarlılık test sistemi ile ampisilin, moksifloksasin, gentamisin, vankomisin, teikoplanin duyarlılıkları broth mikrodilüsyon yöntemi ile saptandı; gentamisin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri >500 µg/ml olan izolatlar yüksek düzey gentamisin direnci (YDGD) pozitif olarak, streptomisin MİK değeri >2000 µg/ml olan izolatlar yüksek düzey streptomisin direnci (YDSD) pozitif olarak değerlendirildi.

Linezolid ve daptomisin MİK değerleri E-test yöntemi ile linezolid (AB Biodisk, İsveç) ve kalsiyum içeren daptomisin (AB Biodisk, İsveç) E-test stripleri kullanılarak saptandı. Bu amaçla mikrobanktan %5 koyun kanlı colombia agara (BD, BBL, Almanya) pasaj yapılarak canlandırılan ve saf kültürü elde edilen bakterilerden 0,5 McFarland bulanıklıkta süspansiyon hazırlanıp, linezolid ve daptomisin duyarlılığı için Mueller Hinton II besiyeri (BD, BBL, Almanya) yüzeyine eküvyon ile düzgün bir şekilde yayıldı. E-test şeritleri plakların ortasına yerleştirilerek, 37°C'de, 24 saat inkübe edildi ve 24. saatte MİK düzeyleri değerlendirildi. Sonuçlar "Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI) M100-S19'de yer verilen kriterlerine göre Linezolid ≤2 µg/ml duyarlı, 4 µg/ml orta düzeyde duyarlı, ≥8 µg/ml dirençli, Daptomisin ≤4 µg/ml duyarlı olarak kabul edildi¹⁸. Kalite kontrol için *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 suşu kullanıldı.

Bulgular

Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarları'nda 2008-2010 yılları arasında izole edilen 100 enterokok suşu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan suşların 57'si *E. faecalis*, 40'ı *E. faecium*, biri *E. hirae*, biri *E. avium*, biri *E. raffinosus* olarak tanımlanmıştır. Phoenix otomatize sistemi kullanılarak, broth mikrodilüsyon yöntemi ile saptanan 100 suşa ait antibiyotik duyarlılık sonuçlarına Tablo-I'de yer verilmiştir.

Enterokoklarda Linezolid ve Daptomisin Duyarlılığı

Tablo I- Enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları

İzolot	Ampisilin (n(%))	Moksifloksasin (n(%))	Gentamisin (n(%))	Vankomisin (n(%))	Teikoplanin (n(%))
<i>E. faecalis</i>	57(%100)	40(%70,2)	0(%0)	57(%100)	57(%100)
<i>E. faecium</i>	5(%8)	7(%17,5)	0(%0)	39(%99,8)	39(%99,8)
<i>E. hirae</i>	0	0	0	1	1
<i>E. avium</i>	1	1	0	1	1
<i>E. raffinosus</i>	1	1	0	1	1

Çalışmada *E. faecalis* suşlarının %100'ü, *E. faecium* suşlarının ise %8'i ampisiline duyarlı bulundu.

Phoenix otomatize sisteminde çalışmaya alınan 100 enterokok suşunda %51'inde YDGD, %60'ında YDSD saptandı (Tablo II).

Tablo II- Enterokok suşlarında yüksek düzey gentamisin direnci ve yüksek düzey streptomisin direnci varlığı

İzolot	YDGD (+)* (n(%))	YDGD (-) (n(%))	YDSD (+)** (n(%))	YDSD (-) (n(%))
<i>E. faecalis</i>	21(%36,8)	36(%63,2)	26(%45,6)	31(%54,4)
<i>E. faecium</i>	28(%70)	12(%30)	33(%82,5)	7(%17,5)
<i>E. hirae</i>	1	0	1	0(%0)
<i>E. avium</i>	1	0	0	1(%100)
<i>E. raffinosus</i>	0	1	0	1(%100)
TOPLAM	51(%51)	49(%49)	60(%60)	40(%40)

*: YDGD (+):Yüksek düzey gentamisin direnci pozitif, MİK>500µg/ml

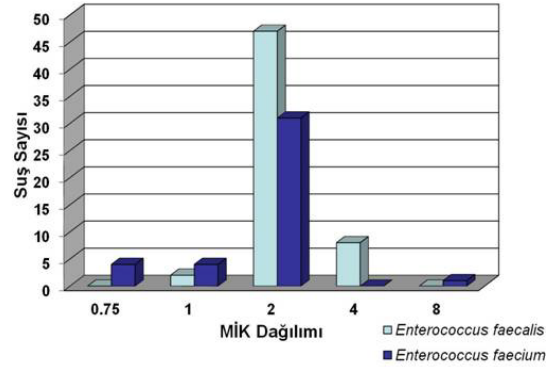
** : YDSD (+):Yüksek düzey streptomisin direnci pozitif, MİK>2000µg/ml

Yüksek düzey aminoglikozid direnci ile kinolon direnci arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, YDGD olan *E. faecalis* suşlarının %62'si, *E. faecium* suşlarının ise %78,5'i moksifloksasine dirençli bulundu.

Çalışmaya alınan suşlardan sadece birinde (*E. faecium*) vankomisin direnci saptandı. Vankomisin ve teikoplanin MİK değerleri E-test yöntemiyle konfirme edilerek 256 µg/ml'nin üzerinde bulundu ve direnç paterninin fenotipik olarak VanA tipi olduğu düşünüldü.

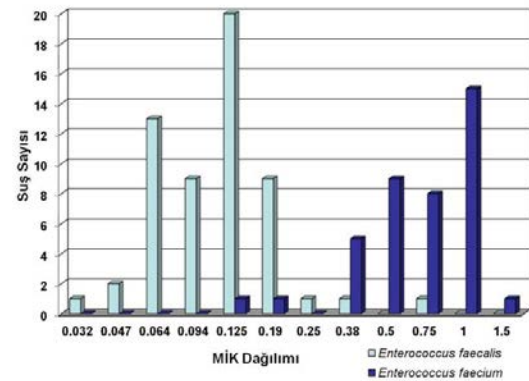
Çalışmaya alınan 100 suşun E-test metodu ile linezolid ve daptomisin MİK değerleri saptanarak; 91'inin linezolide duyarlı, sekizinin orta düzeyde duyarlı, birinin dirençli olduğu belirlendi (Şekil-I). İzolatların tamamı daptomisine duyarlı olarak bulundu (Şekil-II).

Linezolid MİK50 ve MİK90 değeri 2 µg/ml, daptomisin MİK50 değeri 0,19 µg/ml, MİK90 değeri 1 µg/ml saptandı.



Şekil 1:

Enterokok suşlarının linezolid duyarlılıkları (MİK dağılımı)



Şekil 2:

Enterokok suşlarının daptomisin duyarlılıkları (MİK dağılımı)

Tartışma

Enterokoklar son yıllarda nozokomiyal enfeksiyonlarda da etken olarak saptanan önemli bir patojen haline gelmiştir¹⁹. Amerika Birleşik Devletleri'nde nozokomiyal enfeksiyonlardan ikinci, hastane kaynaklı bakteriyemilerden ise üçüncü sıklıkta sorumlu mikroorganizmalardır²⁰.

Başta *E. faecium* olmak üzere, enterokokların büyük bir kısmı beta laktam ve aminoglikozidlere intrinsek, diğer birçok antimikrobiyal ajana ise kazanılmış direnç gösterirler.

Son yıllarda enterokok türlerinde penisilin ve ampisiline karşı giderek artan oranda direnç bildirilmekte ve bu durum tedavide bu antibiyotiklerin kullanımını sınırlandırmaktadır²¹. Bu çalışmada enterokok enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde önemli bir seçenek olan ampisiline *E. faecalis* suşlarının %100'ü, *E. faecium* suşlarının ise %8'i duyarlı bulunmuştur. Meriç ve ark.²² ve Kaçmaz ve ark.²³ ampisilin direncini *E. faecalis* izolatlarında sırasıyla %4 ve %11, *E. faecium* izolatlarında ise sırasıyla %78 ve %77 olarak tespit etmişlerdir. Simonsen ve ark.²⁴ ve Hallgren ve ark.²⁵

çalışmalarında ampisilin direncini *E. faecium* izolatlarında sırasıyla %49 ve %74 olarak tespit ederken, her iki araştırma grubu da *E. faecalis* izolatlarında hiç ampisilin direncine rastlamamışlardır. Rodrigue ve ark.²⁶ ise ampisilin direncini *E. faecalis* suşlarında %1, *E. faecium* suşlarında ise %80 olarak bulmuşlardır. Gales ve ark.²⁷ 2005-2008 yılları arasında *E. faecalis* suşlarında %84,3; *E. faecium* suşlarında %1,1 oranında ampisilin direnci saptamışlardır. Elde ettiğimiz ampisilin direnç oranları bu çalışmalarla uyumludur. Yine çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmalarda da *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarında ampisilin direnci bakımından belirgin fark gözlenmiştir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda *E. faecalis* suşlarında YDGD %8 ile %17; YDSD ise %13 ile %22 arasında değişirken, *E. faecium* suşlarında bu oranlar sırası ile %41-49 ve %35-67 arasında değişmektedir^{22,23,28}. Bu çalışmaların ortak özelliği, aminoglikozide direnç oranının *E. faecium* suşlarında, *E. faecalis* suşlarına göre yaklaşık olarak üç kat kadar yüksek olmasıdır. Çalışmamızda *E. faecalis* suşlarında YDGD %36,8; YDSD %45,6; *E. faecium* suşlarında ise sırasıyla %70 ile %30 olarak bulunmuştur. Gales ve ark.²⁷ *E. faecalis* türlerinde YDGD'ni %29,4, YDSD'ni %25,3 olarak, *E. faecium* türlerinde ise sırasıyla %11,3 ve %77,4 olarak saptamışlardır. Barisic ve Punda-Polic'in²⁹ çalışmasında hastanede yatan hastalardan izole ettikleri *E. faecalis* ve *E. faecium* türlerinde, YDGD'ni %37 ve %76, YDSD'ni ise %53 ve %76,2 olarak bildirmişlerdir ki bu çalışmada yüksek düzey aminoglikozid direnci *E. faecalis* kökenlerinde de oldukça yüksektir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar ülkemiz ortalamalarının üzerinde görünmekle beraber Barisic ve Punda-Polic'in²⁹ çalışmasındaki oranlara yakın bulunmuştur.

Enterokoklardaki yüksek düzey gentamisin direncinin sıklıkla florokinolon direnci ile kombine olduğu bildirilmektedir³⁰. Çalışmamızda da YDGD *E. faecalis* suşlarının %62'si, *E. faecium* suşlarının ise %78,5'i moksifloksasine dirençli bulunmuştur.

Dirençli gram pozitif mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlarda glikopeptidlerin kullanıma girmesi önemli bir tedavi imkanı sağlamış, ancak geçen yıllar boyunca antibiyotiklerin yaygın kullanımına bağlı olarak enterokoklarda direnç sıklığı giderek artmış ve ilk kez 1988'de enterokoklarda glikopeptid direnci bildirilmiştir. Yeni antibiyotik arayışlarının sonucunda geliştirilen oksazolidonlara karşı da enterokok suşlarında direnç bildirimi vardır³¹. Çalışmamızın yapıldığı 2008-2010 yılları arasında hastanemizde yaşanan vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonu problemi nedeni ile glikopeptidlerin yanı sıra linezolid de enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının önerileri doğrultusunda tedavide yer alırken, daptomisin ülkemizde bu dönemin sonlarına doğru sağlık bakanlığı onayı aldığından çalışmamızın kapsadığı dönemin büyük kısmında tedavi rejimlerinde yer almamıştır. Çalışmamızda 100 enterokok suşunun bir

tanesi hariç hepsi vankomisin, teikoplanin, linezolid ve daptomisine duyarlı bulunmuştur (Tablo-I). Bir izolatta 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 vankomisin, teikoplanin, linezolidde dirençli, daptomisine duyarlı olarak yorumlanmıştır. Kan kültüründen vankomisine dirençli *E. faecium* izole edilen hastanın daha önceki perianal sürüntü kültürlerinde de vankomisine dirençli enterokok (VRE) izole edildiği ve kolonize olduğu, ayrıca izolasyon öncesi dönemde linezolid tedavisi almadığı saptanmıştır. Klinik uygulamalarda VRE enfeksiyonlarının tedavisinde linezolid kullanımı sırasında direnç gelişebileceği gösterilmiştir. Direnç geliştiren olguların büyük çoğunluğu uzun süre linezolid tedavisi alan erişkin hastalar olmakla birlikte, az sayıda da olsa daha önce hiç linezolid kullanmamış çocuk hastalarda da direnç bildirimi bulunmaktadır^{32,33}.

İsveç'te yoğun bakımdan izole edilen enterokoklar üzerinde yapılan bir çalışmada *E. faecalis* suşlarının tamamı vankomisin, teikoplanin ve linezolide duyarlı bulunmuş, *E. faecium* suşlarında ise vankomisin direnci %1,4 olarak bulunurken teikoplanin ve linezolid direncine rastlanmadığı rapor edilmiştir¹⁹. İngiltere'de yapılan benzer bir çalışmada *E. faecalis* suşlarının %3'ü, *E. faecium* suşlarının %18'i vankomisine dirençli olarak rapor edilmiştir²⁰. Aynı yıl sekiz Avrupa ülkesini kapsayan çok merkezli bir çalışmada vankomisin direnci *E. faecalis* izolatlarında %0,8 olarak, *E. faecium* izolatlarında ise %2,1 olarak bildirilmiştir³⁴. Zhanel ve ark.³⁵ Kanada'da yapılan çok merkezli bir çalışmada enterokoklarda vankomisin direncini %6,8; linezolid direncini %1,8 olarak saptamıştır. Gazi ve ark.³⁶ çeşitli örneklerden izole ettikleri enterokok suşlarında vankomisine direnci %1 olarak saptamışlar ve dirençli suşların *E. faecium* olduğunu tespit etmişlerdir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde vankomisine direnç oranı %0,4-13,6 arasında belirtilmektedir.

Enterokoklar ile yapılan çalışmalar en sık görülen türler olan *E. faecalis* ve *E. faecium* türleri üzerine odaklandığından diğer türlerle ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır³⁷⁻³⁹.

Azevedo ve ark.³⁷ *E. avium*, *E. hirae* ve *E. raffinosus* suşlarında YDGD'ni sırasıyla %20, %0 ve %100 olarak saptamışlar, YDSD'ne ve vankomisin direncine rastlamamışlardır. Gordon ve ark.³⁸ 705 enterokok suşu ile yaptıkları çalışmada bir *E. raffinosus* suşu izole etmişler ve bu suşta yüksek düzey aminoglikozid direnci saptarken, *E. avium* ve *E. hirae* suşlarında yüksek düzey aminoglikozid direncine rastlamamışlardır. Prakash ve ark.³⁹ çalışmasında *E. avium*, *E. hirae* ve *E. raffinosus* suşlarında YDGD'ni sırasıyla %90, %0 ve %33,4 olarak, YDSD'ni ise sırasıyla %50, %0 ve %33,4 oranında saptamışlar, vankomisin direncine rastlamamışlardır. Çalışmamızda tümü vankomisine duyarlı olarak bulunan, bir *E. hirae* suşunda YDGD ve YDSD saptanmış, bir *E. avium* suşunda YDGD saptanırken, *E. raffinosus* suşunda ise

Enterokoklarda Linezolid ve Daptomisin Duyarlılığı

yüksek düzey aminoglikozid direncine rastlanmamıştır (Tablo-II).

Çalışmamızda ve nadir rastlanan bu türler ile yapılan diğer çalışmalarda incelenen suş sayısı oldukça azdır, bu türlerin duyarlılık profilinin sağlıklı yorumlanabilmesi için daha fazla suş ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Enterokok suşlarının linezolide duyarlılığı üzerinde yapılan çalışmalarda çeşitli enterokok suşlarında 2 µg/ml veya 4 µg/ml olarak benzer MİK₉₀ değerleri rapor edilmiştir^{27-40,41}. Usluer ve ark. *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarında linezolide duyarlılığın %99,7 ve MİK₉₀ değerlerinin 4 µg/ml olduğunu bildirmişlerdir⁴². Çalışmamızda bu çalışmalarla uyumlu olarak enterokok suşlarının %91'inin linezolide duyarlı, sekiz (%8) *E. faecalis* izolatının linezolide orta düzeyde duyarlı (MİK:4 µg/ml), bir (%1) *E. faecium* izolatının ise linezolide dirençli olduğu görüldü. Linezolid MİK50 ve MİK90 değeri 2 µg/ml olarak belirlendi. *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarının linezolid MİK dağılımları incelendiğinde MİK90 değerlerinin aynı ve MİK aralıklarının ise birbirine çok yakın olduğu saptandı (Şekil-I). Çeşitli çalışmalarda saptanan değerlerde küçük de olsa farklılık gözlenmesinin, incelenen suşlar arasında tür (*E. faecalis* veya *E. faecium*) ya da dirençlilik (VRE olup olmaması) farklılıklarına bağlı olabileceği düşünüldü.

Daptomisin, enterokok kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde etkin, çapraz antimikrobiyal dirençten etkilenmeyen, son yıllarda daha sık karşılaştığımız VRE suşlarına da etkili yeni bir antimikrobiyal ajan olarak değerlendirilmektedir⁴³. Kosmidis ve ark.¹⁷ 2002-2008 yılları arasında yaptıkları çalışmada enterokoklarda daptomisin duyarlılığını araştırmışlar, 4496 *E. faecalis* suşunun %99,9'unu, 2875 *E. faecium* suşunun %99,5'ini daptomisine duyarlı ve MİK90 değerlerini sırasıyla 1 ve 4 µg/ml olarak bulmuşlardır. Sader ve ark.⁴⁴ tarafından 2005-2007 yılları arasında yapılan bir süreyans çalışmasında 3385 enterokok suşunda daptomisin duyarlılığı %100 ve MİK90 değeri *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarında sırasıyla 1 ve 2 µg/ml olarak bulunmuştur. Gales ve ark.²⁷ 754 enterokok izolatı ile yaptıkları çalışmada daptomisin duyarlılığını %100 olarak saptamışlar, MİK50 ve MİK90 değerlerini *E. faecalis* suşlarında 1 µg/ml, *E. faecium* suşlarında 2 µg/ml olarak saptamışlardır. Çalışmamızda bu çalışmalarla uyumlu olarak tüm enterokok suşları daptomisine duyarlı olarak bulundu (Şekil-II). Daptomisin MİK50 değeri 0,19 µg/ml, MİK90 değeri 1 µg/ml saptandı. *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarının daptomisin MİK dağılımları incelendiğinde *E. faecalis* için MİK90 değerinin 0,19 µg/ml, *E. faecium* için ise 1 µg/ml olduğu, *E. faecium* suşlarında MİK düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü (Şekil-II).

Sonuç olarak; kandan izole edilen enterokok suşlarının %99'u linezolide; tümü daptomisine in-vitro olarak duyarlı bulundu. Tedavi seçeneğinde yer alan diğer antibiyotikler gibi linezolid ve daptomisin du-

yarlılığının da *E. faecium* suşlarında, *E. faecalis* suşlarına göre daha düşük olduğu saptandı. Günümüzde linezolid ve daptomisin enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde etkin ve güvenilir birer seçenek olarak görülmekle birlikte çalışmamızda olduğu gibi, özellikle vankomisine dirençli suşlarda, nadir de olsa linezolid direncine rastlanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. Tünger A. *Staphylococcus aureus*: mikrobiyoloji, patogenezi ve epidemiyoloji. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (editörler). Gram Pozitif Bakteri Enfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004. 9-22.
2. Tabak F. 2010'da Daptomisin. ANKEM Derg 2010;24(Ek 2):110-3.
3. King A, Philips I. The in vitro activity of daptomycin against 514 gram-positive aerobic clinical isolates. J Antimicrob Chemother 2001;48:219-23.
4. Johnson AP. Antibiotic resistans among clinically important gram-positive bacteria in U.K. J Hosp Infect 1998;40:17-26.
5. Arman D. Dirençli gram pozitif kok enfeksiyonları, kullanım-daki tedavi seçenekleri. ANKEM Derg 2008;22(Ek 2):287-96.
6. Soysal A. Enterokoklar. Çocuk Enf Derg 2007;1(Özel Sayı):39-42.
7. Perry CM, Jarvis B. Linezolid: A review of its use in the management of serious gram-positive infections. Drugs 2001;61:525-51.
8. Clemett D, Markham A. Linezolid. Drugs 2000;59:815-27.
9. Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. Ann Intern Med 2003;138:135-42.
10. Hobbs JK, Miller K, O'Neill AJ, Chopra I. Consequences of daptomycin-mediated membrane damage in *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother. 2008;62(5):1003-8.
11. Tedesco KL, Rybak MJ. Daptomycin. Pharmacotherapy 2004;24(1):41-57.
12. Cha R, Grucz RG, Jr, Rybak MJ. Daptomycin dose-effect relationship against resistant gram-positive organisms, Antimicrob Agents Chemother 2003;47(5):1598-603.
13. Barry AL, Fuchs PC, Brown SD. In vitro activities of daptomycin against 2789 clinical isolates from 11 North American Medical Centers. Antimicrob. Agents Chemother 2001;45(6):1919-22.
14. Carpenter CF, Chambers HF. Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. Clin Infect Dis 2004;38(7):994-1000.
15. Critchley IA, Blosser-Middleton RS, Jones ME, Thornsberry C, Sahn DF, Karlowky JA. Baseline study to determine in vitro activities of daptomycin against gram-positive pathogens isolated in the United States in 2000-2001. Antimicrob Agents Chemother 2003;47(5):1689-93.
16. Finney MS, Crank CW, Segreti J. Use of daptomycin to treat drug-resistant gram-positive bone and joint infections. Curr Med Res Opin 2005;21(12):1923-6.
17. Kosmidis C, Levine DP. Daptomycin: pharmacology and clinical use. Expert Opin Pharmacother 2010;11(4):615-25.
18. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 19th Informational Supplement M100-S19, CLSI, Wayne, PA 2009.
19. Gray JW, Stewart D, Pedler SJ. Species identification and antibiotic susceptibility testing of enterococci isolated from

- hospitalized patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1943-5.
20. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 1991;91:72-75.
 21. Ersoy Y, Bayraktar M, Fırat M, Yağmur M, Durmaz R. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2005;19(2):92-9.
 22. Meriç M, Rüzgar M, Gündeş S, Willke A. Hastanede yatan hastalardan izole edilen enterokok türleri ve antibiyotiklere direnç durumu. *ANKEM Derg* 2004; 18(3):141-4.
 23. Kaçmaz B, Akça G, Sultan N. Enterokokların antibiyotiklere direnç oranlarının araştırılması. *İnfek Derg* 2004;18(3):287-92.
 24. Simonsen GS, Smabrekke L, onnet DL. Prevalence of resistance to ampicilin, gentamicin and vancomycin in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolates from clinical specimens and use of antimicrobials in five Nordic hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2003;51(2):323-31.
 25. Hallgren A, Abednazari H, Ekdohl C. Antimicrobial susceptibility patterns of enterococci in intensive care units in Sweden evaluated by different MIC breakpoint systems. *J Antimicrob Chemother* 2001;48(1):53-62.
 26. Rodriguez J, Vasquez GJ, Bermudez M. Prospective study using standardized methodology for antimicrobial susceptibility of gram positive cocci isolated from the Puerto Rico Medical Center. *PR Health Sci J* 2002;21(4):343-7.
 27. Gales AC, Sader HS, Riberio 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(2):90-8.
 28. Karadenizli A, Kolaylı F. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde izole edilen enterokok türleri ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2002;32(3-4):212-5.
 29. Barisic Z, Punda-Polic V. Antibiotic resistance among enterococcal strains isolated from clinical specimens, *Int J Antimicrob Agents* 2000;16(1):65-8.
 30. Schouten MA, Voss A, Hoogkamp-Korstanje JA. Antimicrobial susceptibility patterns of enterococci causing infections in Europe. The European VRE Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2542-6.
 31. Marra Ar, Major Y, Edmond MB. Central venous catheter colonization by linezolid-resistant, vancomycin-susceptible *Enterococcus faecalis*. *J Clin Microbiol* 2006;44(5):1915-6.
 32. Babcock HM, Ritchie DJ, Christiansen E, Starlin R, Little R, Stanley S. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus* endocarditis with oral linezolid. *Clin Infect Dis* 2001;32(9):1373-5.
 33. Velissariou IM. Linezolid in children: recent patents and advances. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2007;2(1):73-7.
 34. Kjerulf A, Pallesen L, Westh H. Vancomycin-resistant enterococci at a large university hospital in Denmark APMIS 1996;104:475-9.
 35. Zhanel GG, DeCorby M, Laing N, Weshnowski B, Vashisht R, Tailor F, Nichol KA, Wierzbowski A, Baudry PJ, Karlowsky JA, Lagace-Wiens P, Walkty A, McCracken M, Mulvey MR, Johnson J, Hoban DJ. 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(4):1430-7.
 36. Gazi H, Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Ecemiş T, Özbakkaloğlu B. Hastane kökenli *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarında antimikrobiyal direnç. *ANKEM Derg* 2004;18(1):49-52.
 37. Azevedo PA, Dias CAG, Theixeira LM. Genetic diversity and antimicrobial resistance of enterococcal isolates from southern region of Brazil. *Rev Inst Med Trop S. Paulo* 2006;48(1):11-6.
 38. Gordon S, Swenson JM, Hill BC, Pigott NE, Facklam RR, Cooksey RC, Thornsberry C, Jarvis WR, Tenover FC. Antimicrobial susceptibility patterns of common and unusual species of enterococci causing infections in the United States. *J Clin Microbiol* 1992; 30(9):2373-8.
 39. Prakash VP, Rao SR, Parija SC. Emergence of unusual species of enterococci causing infections, South India. *BMC Infect Dis* 2005;5:14.
 40. Tubau F, Roblas RF, Linares J, Martin R, Soriano F. In-vitro activity of linezolid and 11 other antimicrobials against 566 clinical isolates and comparison between NCCLS microdilution and E-test methods. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:675-80.
 41. Gemmel CG. Susceptibility of a variety of clinical isolates to linezolid: a European intercountry comparison. *J Antimicrob Chemother* 2001;48(1):47-52.
 42. Usluer G. Oksazolidinonlar. In: 6. Antimikrobik Kemoterapi Günleri Kitabı, İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2003:76.
 43. Canton 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(6):1126-36.
 44. Sader HS, Moet GJ, Jones RN. Update on the in-vitro activity of daptomycin tested against 17193 gram-positive bacteria isolated from European medical centers (2005–2007). *J Chemother* 2009;21:500–6.