

Vankomisin Dirençli Enterokok ile Oluşturulmuş Deneysel Menenjit Modelinde Daptomisin ve Linezolidin Etkinliklerinin Karşılaştırılması

Efficacy of Daptomisin Versus Linezolid in the Treatment of Vancomycin Resistant Enterococcus Meningitis in an Experimental Rabbit Model

¹Sema SARI^a, ²Ediz TÜTÜNCÜ^b, ³İrem Gül SANCAK^c, ⁴İrfan ŞENCAN^b

^aNiğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji (Erişkin) ABD, Yoğun Bakım BD, Niğde, Türkiye

^bDışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma ve Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

^cAnkara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Cerrahi ABD, Ankara, Türkiye

Bu çalışma, 7. Türkiye EKMUD Kongresi'nde (8-13 Mayıs 2018, Antalya) poster olarak sunulmuştur.

ÖZET Amaç: Akut bakteriyel menenjitlerin yüksek mortalite ve morbidite oranları ile acil tedavi endikasyonları olup uygun tedavi, uygun dozda ve uygun sürede verilmelidir. Vankomisin dirençli enterokok [vancomycin resistant enterococcus (VRE)] taşıyıcılığı giderek artan oranlarda görülmeye başlanmıştır ve postoperatif menenjit etkeni olarak da karşımıza çıkmaktadır. Ancak VRE menenjitinde optimal tedavi rejimi bulunmayıp, vaka bazında değerlendirilmektedir. Bu çalışmada, deneysel menenjit modelinden yola çıkılarak VRE menenjitinde tedavi planı oluşturulmasına katkı sağlanması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamızda Yeni Zelanda tavşanlarında VRE menenjit modeli oluşturulduktan sonra daptomisin ve linezolidin etkinliği kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Daptomisin 15 mg/kg tek doz, linezolid 20 mg/kg dozunda 12 saat arayla 2 doz olarak uygulanmıştır. Kontrol grubuna antibiyotik verilmemiştir. Gruplar, beyin omurilik sıvısı (BOS) hücre sayısı, kültür, protein, glikoz ve eş zamanlı kan şekeri açısından karşılaştırılmıştır. **Bulgular:** BOS pleositozu ve biyokimyasında her iki grupta benzer gerilemeler olmakla birlikte tedavinin 24. saatinde daptomisin grubunda tavşanların %22'sinde üreme devam ederken, linezolid ve kontrol grubunda üreme olmamıştır. **Sonuç:** Çalışmamızda daptomisin ve linezolid grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. VRE menenjitini için yerleşik bir tedavi rejimi olmaması nedeniyle çalışmamızdaki antibiyotiklerin etkinliğinin standart rejimle kıyaslanması imkânı olmamıştır. Mevcut bulgularla önerilebilecek optimal bir tedavi rejimi bulunmamaktadır. Yeni tedavi seçenekleri, kombinasyon tedavileri ya da intratekal, intraventriküler uygulamalar üzerine ileri araştırmalar yapılması gerekmektedir.

ABSTRACT Objective: Acute bacterial meningitis, which has a high rate of mortality and morbidity, has emergency therapy indication. Optimal therapy must be applied at optimal duration and optimal dosage. Carriage of vancomycin resistant enterococcus (VRE) are increasingly seen and we see VRE as the cause of postoperative meningitis. However, in VRE meningitis, there is no optimal treatment regimen and the disease is evaluated on a case-by-case basis. In this study, it is aimed to contribute to a treatment plan for VRE meningitis based on the experimental meningitis model. **Material and Methods:** In our study, after creating a VRE experimental meningitis model, daptomycin and linezolid activity was compared with control group. Daptomycin was given 15 mg/kg at one dose, linezolid was given 20 mg/kg at 2 doses every 12 hours. Groups were compared with each other for cerebrospinal fluid (CSF) cell count, culture, protein, glucose, simultaneous blood glucose. **Results:** In both groups, CSF pleocytosis and biochemical response were similar. In the daptomycin group 24th hour of the treatment, CSF culture was positive in 22% of the rabbits, whereas no growth was observed in linezolid and control groups. **Conclusion:** As a result, there is no statistically significant difference observed between daptomycin and linezolid groups. There is not a standard treatment regimen for VRE meningitis, so we couldn't compare the antibiotics that we use in our study with the standard regimen. Due to the lack of an established treatment regimen for VRE meningitis, it was not possible to compare the efficacy of antibiotics in our study with the standard regimen. Further research should be conducted on new antibiotics, combination therapies and intrathecal-intraventricular practices.

Anahtar Kelimeler: Menenjit; vankomisin dirençli enterokok; linezolid; daptomisin

Keywords: Meningitis; vancomycin resistant enterococcus; linezolid; daptomycin

Correspondence: Sema SARI

Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji (Erişkin) ABD, Yoğun Bakım BD, Niğde, Türkiye

E-mail: semadm@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.

Received: 30 Jun 2022

Received in revised form: 17 Jan 2023

Accepted: 08 May 2023

Available online: 23 May 2023

2146-9040 / Copyright © 2023 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Akut bakteriyel menenjitler, etkin antimikrobiyallere rağmen hâlen yüksek morbidite ve mortaliteyle seyreden enfeksiyon hastalıkları acillerindedir.¹ Sağlık hizmeti ile ilişkili menenjit ise genellikle beyin cerrahisi operasyonları sonrasında gelişmekte ve dirençli mikroorganizmalarla meydana gelmektedir.² Postoperatif menenjitlerin kliniği sinsi başlangıçlı olup postoperatif dönemin doğal seyrinden ayırt edilemeyebilir.³

Canlı ve cansız tüm yüzeylerde kolonize olabilen enterokoklar, insanlarda intestinal florada asemptomatik perzistan kolonizasyon göstererek, endojen kaynaklı enfeksiyonlara da yol açabilmektedir. Direnç özellikleri nedeniyle tedavisi güç mikroorganizmalar olan enterokoklarda son 10 yılda artan vankomisin direnci ve yeni tedavi seçeneklerinin bulunmayışı durumu daha da zorlaştırmaktadır.⁴⁻⁶ Günümüzde postoperatif menenjit etkeni olarak da karşımıza çıkan vankomisin dirençli enterokok [*vancomycin resistant enterococcus* (VRE)] için henüz standart bir tedavi rejimi bulunmamaktadır.⁷ Bu çalışmayla daptomisin ve linezolidin etkinliklerinin karşılaştırılması ve tedavi planı oluşturulmasına katkı sağlanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

BAKTERİ TÜRÜ

Bu deneysel menenjit modeli çalışmasında, Türkiye Halk Sağlığı Kurumundan temin edilen *Enterococcus faecium* Van B NEQAS 2011(273) suşu kullanıldı.

Çalışmada kullanılacak enterokok suşuyla %0,9 NaCl (Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ile 1,0 Mc Farland yoğunluğunda süspansiyon hazırlandı. Daha sonra bu süspansiyon 10^7 cfu/mL konsantrasyonunu elde edebilmek için 1/30 oranında dilüe edildi.⁸

DENEY HAYVANLARINDA MENENJİT MODELİ OLUŞTURULMASI

Deney hayvanı olarak 2-2,5 kg ağırlığında 30 adet erkek Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Yeni Zelanda tavşanlarında menenjit modeli oluşturmak için orijinal olarak Dacey ve Sande tarafından tarif edilen menenjit modelinin bir modifikasyonu kullanıldı.⁹ Çalışma gününde öncelikle deney hayvanlarına ketamin (35 mg/kg) ve ksilazin (5 mg/kg) ile anestezi uy-

gulandı. Anestezi kontrolü yapılan tavşanların daha sonra oksipital bölgeden başlayıp üst servikal bölgesini de içine alacak şekilde tüyleri traşlandı. Operasyon bölgesi cerrahi işlem öncesi betadin solüsyonu ile 3 kez silinerek temizlendi. Deney hayvanının atlantookspital eklemi hiperfleksiyon durumuna getirildi. 22G iğne ucu (Ayset A.Ş., Adana, Türkiye) ile sisterna magnaya ponksiyon yapılarak 250 mikrolitre beyin omurilik sıvısı (BOS) alındıktan sonra 10^7 cfu/mL bakteri süspansiyonu içeren aynı miktar solüsyon subaraknoid aralığa enjekte edildi. Hayvanlar tekrar kafeslerine konuldu. On altı saatlik inkübasyon süresi tamamlandıktan sonra menenjit gelişiminin kontrolü için tekrar 250 mikrolitre BOS örneği alındı. Hücre sayımında >1.000 lökosit/mm³ [Thoma lamında (Marienfeld, Almanya)] olan ya da BOS kültüründe >100 cfu/mL üreme saptanan tavşanlar menenjit kabul edildi. Eş zamanlı glukometri ile kan şekeri bakıldı.

Menenjit gelişimi için beklenen bu 16 saatlik inkübasyon sonucundaki ilk işlemin zamanı sıfırıncı saat olarak kabul edildi ve BOS örneği alınması 12 ve 24. saatlerde tekrarlandı.

Menenjit kabul edilen hayvanlar 3 gruba ayrıldı. Daptomisin grubuna 15 mg/kg dozunda tek doz daptomisin (Novartis Farma A.Ş., Albuquerque, Amerika) intravenöz (İV) olarak uygulandı. Linezolid grubuna 12 saat arayla 2 doz linezolid (Koçak Farma A.Ş., Çerkezköy, İstanbul) 20 mg/kg dozunda İV olarak uygulandı. Kontrol grubuna antibiyotik verilmedi. Antibiyotikler periferik kulak veninden verildi. Çalışma sonunda, (bakteri inokülasyonu sonrası 40. saat) anestezi altında intrakardiyak kanın tamamı alınarak hayvanların yaşama son verildi.

BOS İNCELEMELERİ

250 mikrolitre BOS alındıktan sonra direkt olarak ve 1/10 oranında serum fizyolojik ile dilüe edilerek %5 koyun kanlı agar ekim yapıldı ve 37 °C'de 24 saat inkübe edildi. Thoma lamında hücre sayımı yapıldı ve kalanıyla da protein-glikoz düzeyleri çalışıldı.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMELER

Araştırmanın verileri SPSS 18.0 (IBM corporation, ABD) istatistik programı kullanılarak analiz edildi. Analizlerde tanımlayıcı istatistikler (Ortanca, Çey-

rek-1, Çeyrek-3), 2'den fazla sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan değişkenler için varyans analiz, normal dağılıma uymayan değişkenler için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile kontrol edilmiştir. Tip 1 hata payını sabit tutmak için Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

ETİK

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 19 Aralık 2013 tarihinde 66332047-604.01.02/217-28132 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Çalışma, Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 30 tavşanla başlandı ve gruplar, her grupta onar tavşan olmak üzere, daptomisin, linezolid ve kont-

rol grubu olarak düzenlendi. Ancak menenjit gelişim aşamasındaki hayvan kayıpları nedeniyle kullanılabilir denek hayvanı sayısı 23'e düştü. Linezolid grubunda 8 tavşan, daptomisin grubunda 9 ve kontrol grubunda 6 tavşan ile çalışmaya devam edildi. Değerlendirilen başlangıç parametrelerinin hiçbirinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

On altı saatlik inkübasyon süresi tamamlandıktan sonra linezolid tedavisi verilen tavşan grubundaki BOS hücre sayıları ve BOS kültürlerinde elde edilen koloni sayıları **Tablo 1**'de, daptomisin tedavisi verilen tavşan grubundaki BOS hücre sayıları ve BOS kültürlerinde elde edilen koloni sayıları **Tablo 2**'de, kontrol grubundaki BOS hücre sayıları ve BOS kültürlerinde elde edilen koloni sayıları **Tablo 3**'te verilmiştir.

Tablo 4'te BOS hücre sayımı sonuçlarının gruplara ve sürelerle göre karşılaştırılması verilmiştir.

TABLO 1: Linezolid grubunda BOS'taki hücre sayıları ve BOS kültüründe üreyen koloni sayıları.

Tavşan no	BOS hücre sayısı			BOS kültüründe üreyen koloni sayısı		
	0. saat (/mm ³)	12. saat (/mm ³)	24. saat (/mm ³)	0. saat (cfu/mL)	12. saat (cfu/mL)	24. saat (cfu/mL)
1	410	0	Öldü	2.700	0	Öldü
2	1.000	150	Öldü	300	0	Öldü
3	900	180	1.030	100	0	0
4	180	50	295	1.650	0	0
5	8.700	230	60	0	0	0
6	1.150	200	750	1.250	125	0
7	1.400	1.150	40	100.000	5.000	0
8	3.100	1.800	1.400	50	50	0

BOS: Beyin omurilik sıvısı.

TABLO 2: Daptomisin grubunda BOS'taki hücre sayıları ve BOS kültüründe üreyen koloni sayıları.

Tavşan no	BOS hücre sayısı			BOS kültüründe üreyen koloni sayısı		
	0. saat (/mm ³)	12. saat (/mm ³)	24. saat (/mm ³)	0. saat (cfu/mL)	12. saat (cfu/mL)	24. saat (cfu/mL)
1	3.800	4.600	460	2.700	0	0
2	1.060	Öldü	Öldü	1.400	Öldü	Öldü
3	1.00	1.150	450	0	0	0
4	230	550	260	7.250	0	0
5	2.600	300	600	0	0	0
6	420	BOS alınamadı	Öldü	7.500	BOS alınamadı	Öldü
7	2.000	730	220	0	50	2.250
8	1.040	540	1.800	1.250	5.500	1.250
9	1.000	1.140	450	350	0	0

BOS: Beyin omurilik sıvısı.

TABLO 3: Kontrol grubunun BOS'taki hücre sayıları ve BOS kültüründe üreyen koloni sayıları.

Tavşan no	BOS hücre sayısı			BOS kültüründe üreyen koloni sayısı		
	0. saat (/mm ³)	12. saat (/mm ³)	24. saat (/mm ³)	0. saat (cfu/mL)	12. saat (cfu/mL)	24. saat (cfu/mL)
1	4.900	350	280	0	50	0
2	120	700	2.500	0	0	0
3	1.100	850	1.100	50	0	0
4	410	Öldü	Öldü	250	Öldü	Öldü
5	4.250	4.430	350	550	3.500	0
6	6.400	810	500	0	10.000	0

BOS: Beyin omurilik sıvısı.

TABLO 4: Hücre sayımı sonuçlarının gruplara ve sürelerle göre karşılaştırılması.

Süre (saat)	LNZ (n=8)			DAPTO (n=9)			Kontrol (n=6)			p1*
	Ortanca	Ç1	Ç3	Ortanca	Ç1	Ç3	Ortanca	Ç1	Ç3	
Bazal**	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	1,000
0	1075,0	532,5	2675,0	1060,0	710,0	2300,0	2675	337,5	5275,0	0,829
12	190,0	75,0	920,0	730,0	540,0	1150,0	810	525	2640,0	0,089
24	522,5	55,0	1122,5	450,0	260,0	600,0	500	315,0	1800,0	0,699

P1: Deneysel grupları arasındaki ortanca farkını göstermektedir; *3 Grup karşılaştırması olduğu için p değeri 0,05/3=0,017'nin altında olanlar anlamlı kabul edilmiştir; **Grup karşılaştırmalarında analiz dışı bırakılmıştır; P1 değeri Kruskal-Wallis testinden, p2 değeri Friedman testinden elde edilmiştir.

TABLO 5: Kültür sonuçlarının gruplara ve sürelerle göre karşılaştırılması.

Süre (saat)	LNZ (n=8)			DAPTO (n=9)			Kontrol (n=6)			p1*
	Ortanca	Ç1	Ç3	Ortanca	Ç1	Ç3	Ortanca	Ç1	Ç3	
Bazal	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	1,000
0	775,0	62,5	2437,5	1250,0	0,0	4975,0	25	0	325,0	0,168
12	0,0	0,0	106,3	0,0	0,0	50,0	50	0	6750,0	0,508
24	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1250,0	0	0,0	0,0	0,189

P1: Deneysel grupları arasındaki ortanca farkını göstermektedir; *3 Grup karşılaştırması olduğu için p değeri 0,05/3=0,017'nin altında olanlar anlamlı kabul edilmiştir.

Araştırmada her üç grubun bazal, 0, 12 ve 24'üncü saatlerdeki hücre sayımı ortanca değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Kültür sonuçlarının gruplara ve sürelerle göre karşılaştırılması **Tablo 5**'te verilmiştir. Her üç grubun bazal, 0, 12 ve 24'üncü saatlerdeki BOS kültüründe üreyen koloni sayıları sonucu ortanca değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tedavinin 12. saatinde linezolid grubunda tavşanların hepsi yaşıyorken 3/8'inde (%38) üreme olmuştur. Daptomisin grubunda 1/9'u (%11) ölmüş olup, 1/9'undan (%11) BOS alınamamıştır, 2/9'unda

(%22) ise üreme olmuştur. Kontrol grubunda 1/6'sı (%17) ölmüş ve 3/6'sında (%50) üreme olmuştur.

Tedavinin 24. saatinde BOS hücre sayımında linezolid grubunda tavşanların 4/8'inde (%50) azalma, daptomisin grubunda 5/9'unda (%55) azalma ve kontrol grubunda 3/6'sında (%50) azalma tesbit edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tedavinin 24. saatinde linezolid grubunda kültürde üreme, yaşayanların tamamında engellenebilirken 2/8'i (%25) ölmüştür. Daptomisin grubunda ise 24. saatte 2/9'unda (%22) kültürde üreme olup ve 2/9'u (%22) da ölmüştür. Kontrol grubunda 1/6'sı (%17) ölmüş yaşayanların hiçbirinin kültüründe üreme olmamıştır.

TARTIŞMA

Düşük virülanslı mikroorganizmalar olmalarına rağmen birçok antibiyotiğe karşı gerek intrinsek gerekse kazanılmış direnç göstererek sınırlı tedavi seçeneğine sahip olan enterokokların, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlardaki önemi giderek artmaktadır. Enterokoklarda vankomisin direnci son 25 yılda hızla artmıştır.⁴⁻⁶ Buna paralel olarak da son yıllarda giderek artan sıklıkta VRE menenjitini bildirilmeye başlanmıştır.^{10,11} Ancak VRE menenjitinde optimal bir tedavi henüz yoktur. Elimizde VRE'ye etkili çeşitli antibiyotikler olsa da BOS'a geçişinde yetersizlik ya da menenjit tedavisinde başarısızlıklar olması sorun yaratmaktadır. VRE menenjitinde tedavi seçeneği olabilecek daptomisin için inflamasyon olmayan durumlarda BOS'a geçiş oranları %2 dolayındadır.¹² Öte yandan linezolidin BOS'a daha etkin olarak ve serum konsantrasyonlarının %70'i kadar geçtiği bilinmektedir. Ancak daptomisinin hızlı bakterisidal etkisine karşılık linezolidin bakteriyostatik olması ve etkin konsantrasyona yavaş ulaşması dezavantajlarıdır.^{5,13,14}

Akut bakteriyel menenjit vakalarında, epidemiyolojik ve retrospektif verilerin incelenmesi dışında insanlar üzerinde klinik ve laboratuvar verilerinin ve tedavi etkinliğinin araştırılması mümkün olamayacağı için çeşitli deney hayvanı modelleri geliştirilmiştir. Elimizdeki bilgilere göre ilk olarak Keep ve ark. tarafından 1950 yılında, köpeklerde deneysel bakteriyel menenjit modeli oluşturulmuştur.¹⁵ Çalışmamızda ise deneysel menenjit modeli olarak, daha önce Dacey ve Sande'nin tanımlandığı üzere Yeni Zelanda tavşanları kullanılmıştır.⁹

Çalışmamızda VRE ile oluşturulmuş menenjit modelinde daptomisin ve linezolidin etkinlikleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. BOS pleositozu ve biyokimyasında her iki grupta benzer gerilemelerle birlikte tedavinin 24. saatinde daptomisin grubunda tavşanların 2/9'unda (%22) üreme devam ederken linezolid grubunda üreme olmaması, istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına karşın, linezolidin daha etkili olduğunu düşündürmüştür. Ancak kontrol grubunda da BOS bulgularının tedavi grubundakilere benzer olması sonuçlara dikkatle yaklaşılması gerektiğini düşündürmektedir. Enterokokların

virülen bir patojen olmaması ve çoğunlukla altta yatan hastalığı olanlar ve immünsuprese kişilerde hastalığa neden olmasından hareketle, immün sistemi sağlam olan tavşanların hastalığı sınırlandırabilecekleri sorusu akla gelmektedir. Ulaşabildiğimiz kadarıyla literatürde enterokokların etken olduğu deneysel menenjit modeli çalışması bulunmamaktadır. Bu nedenle diğer çalışmalarla karşılaştırma imkânı olmamıştır.

Literatürde VRE'nin etken olduğu menenjit olgularına dair çok az sayıda bildirim vardır. Genel anlamda VRE menenjitinin tedavisinin güç olduğu söylenebilir. Konjenital sakrokoksigeal teratom nedeniyle opere edilen ve VR *E. faecium* menenjitini gelişen bir bebekte linezolid tedavisi ile VRE eradikasyonunun sağlanmadığı ve BOS sterilizasyonunun ancak İV ve intraventriküler kloramfenikol kombinasyonu ile gerçekleştiği bildirilmiştir.¹⁶

Postoperatif ekstra ventriküler drenaja (EVD) bağlı santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu gelişen ve BOS kültüründe VRE üremesi olan bir olgu bildiriminde, İV linezolid tedavisine rağmen EVD'de VRE eradike edilememiş ve tedaviye intraventriküler daptomisin eklenmiştir. Birinci günün sonunda EVD'deki VRE üremesinin engellendiği saptanmıştır. Bu olgudan yola çıkılarak, daptomisinin hızlı bakterisidal bir ajan olmasına rağmen BOS'a geçişinin sınırlı olması nedeniyle kullanımının kısıtlandığı ve intraventriküler yolla verilerek, bu sorunun aşılabileceği yorumu yapılmıştır. Ancak intraventriküler yolla verilen daptomisin SSS'de eşit dağılımına olasılığı olduğu ve ileri araştırmaların gerekli olduğu bildirilmiştir.¹⁷

VRE'nin etken olduğu menenjit olgularının ele alındığı en geniş seride 38 hasta değerlendirilmeye alınmıştır. Hastaların %82'sinde etken *E. faecium* iken %63'ünde SSS'de yabancı cisim varlığı belirlenmiştir. VRE menenjitinde ortalama tedavi süresi 28 gün olarak saptanırken, hastaların %18'inin öldüğü bildirilmiştir. Tedavide en sık kullanılan antibiyotikler linezolid (24 hasta), kloramfenikol (12 hasta), quinupristin-dalfopristin (9 hasta) ve daptomisin (9 hasta) olup hastaların %62'sinde kombinasyon tedavisi kullanılmıştır. Gentamisin ve rifampisin diğer ajanlarla en sık kombine edilen ajanlar olmuş-

tur. Ek olarak hastaların yaklaşık %40'ında intraven-triküler ya da intratekal antimikrobiyal tedavi uygulanmıştır.¹⁰ Bu bildirimden de anlaşılacağı üzere VRE'nin etken olduğu menenjit olgularının tedavisinde standart bir tedavi yaklaşımından söz etmek olanaklı değildir.

Cottagnoud ve ark. 2000 yılında Yeni Zelanda tavşanlarında yapılan çalışmada, penisilin duyarlı ve dirençli pnömokokal menenjit modeli oluşturulmuştur. Bu çalışmada, penisilin duyarlı pnömokoklarda seftriaksonla linezolidin etkinliği karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı derecede linezolid daha başarısız bulunmuştur. Aynı çalışmada, penisilin dirençli pnömokoklarda ise vankomisin ve seftriakson kombinasyonu ile linezolidin etkinliği karşılaştırılmış; linezolidin meninkslere iyi penetre olduğu, ancak seftriakson ve vankomisin kombinasyonundan daha az etkili olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak penisilin duyarlı pnömokok menenjitinde linezolidin önerilemeyeceği, penisilin dirençli pnömokok menenjitinde ise alternatif olabileceği bildirilmiştir.¹⁸

Aynı araştırmacıların 2004 yılında yaptığı başka bir çalışmada ise pnömokokal menenjit modelinde daptomisin standart tedavi rejimi olan seftriakson-vankomisin kombinasyonundan daha etkili olduğu bildirilmiştir.¹⁹

Bir başka deneysel pnömokokal menenjit modelinde, tedaviye deksametazon eklendikten sonra vankomisin ve daptomisin etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Dekametazon eklendiğinde daptomisin meninkslere geçişi azalmasına rağmen BOS sterilizasyonu sağlanabilmiştir. Standart rejim olan vankomisin-seftriakson kombinasyonu ile karşılaştırıldığında daptomisin tek başına ya da deksametazonla birlikte daha etkin saptanmıştır. Seftriakson ve daptomisin kombinasyon tedavisi ya da tek başına daptomisin tedavisi arasında ise etkinlik açısından fark saptanmamıştır. Bakteriyel menenjitlerin ampirik tedavisinde beta-laktam bir antibiyotikle birlikte daptomisin kullanılabilirliği bildirilmiştir.²⁰

Vivas ve ark. 2014 yılında yaptıkları sefalosporinlere dirençli pnömokokal menenjit modelinde seftriakson, seftriakson-vankomisin kombinasyonu ve daptomisini karşılaştırmışlardır. Daptomisin, normal doz olan 15 mg/kg dozunda, seftriakson-vankomisin

kombinasyonu kadar etkili bulunmuştur. Yirmi beş mg/kg dozunda ise sefalosporinlere yüksek düzey dirençli suşlarda bile seftriakson-vankomisin kombinasyonuna göre 2 ve 6. saatlerde BOS kültüründe üreyen bakteri yükünü azaltmada istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkili saptanmıştır.²¹ Aynı araştırmacıların 2015 yılında yaptıkları başka bir çalışmada ise penisilin ve sefalosporin dirençli pnömokokal menenjit modelinde, deksametazon verilen hayvanlarda daptomisin 15 mg/kg ve 25 mg/kg dozlarında etkinliği değerlendirilmiştir. Daptomisin 15 mg/kg ile deksametazon kombinasyonu etkisiz saptanmış, ancak daptomisin 25 mg/kg dozunda etkin bulunmuştur. Pnömokokal menenjitlerde daptomisin 25 mg/kg dozda ve deksametazon kombinasyonu ile iyi bir alternatif olabileceği tesbit edilmiştir.²² Sonuç olarak daptomisin BOS geçişinin kısıtlı olmasına karşın, penisilin ya da sefalosporinlere dirençli pnömokoklarla gelişen menenjit modellerinde etkinliği gösterilmiştir. Ancak pnömokokal menenjit modellerinde, seftriakson ya da seftriakson-vankomisin kombinasyonunun standart tedavi yaklaşımı olarak ön plana çıkması nedeniyle daptomisin ve linezolidin birbirleriyle karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.

Gerber ve ark.nın 2006 yılında yaptıkları metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus*'a [methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA)] bağlı deneysel menenjit modelinde, daptomisin vankomisinden daha etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak pnömokokların etken olduğu çalışmaya göre stafilokoklarda daptomisin daha az etkili saptanmış, bunun nedeninin de minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerlerindeki fark (pnömokokda 0,06 mg/L, MSSA'da 1 mg/L) olduğu ileri sürülmüştür.^{12,19}

Yapılan başka bir çalışmada ise metisiline dirençli *S. aureus*'a [methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)] bağlı deneysel menenjit modeli oluşturularak vankomisinle daptomisin karşılaştırılmış ve daptomisin en az vankomisin kadar etkili bulunmuştur.²³

Vankomisin ve linezolidin etkinliklerinin karşılaştırıldığı MRSA'ya bağlı bir deneysel menenjit modelinde, linezolidin vankomisinden daha düşük etkinlikte olmadığı saptanmıştır. Ancak her iki teda-

vinin de düşük yanıt oranları nedeniyle menenjit için optimal tedavi olmadığı belirtilmiştir.²⁴ Öte yandan glikopeptide orta duyarlı *S. aureus* suşuyla oluşturulmuş bir diğer deneysel menenjit modelinde ise linezolidin hem tek başına hem de rifampisinle kombine kullanıldığında etkili olduğu bildirilmiştir.²⁵ Stafilokok türlerinin etken olduğu menenjit modellerinde de gerek daptomisin gerekse de linezolid ile yapılan çalışmalar, her iki antibiyotikğin de standart vankomisin tedavisi ile elde edilen sonuçlara benzer etkinlik sağladığını ortaya koymuştur. Ancak daptomisin ya da linezolidin VRE menenjitindeki etkinliğine dair veri bulunmamaktadır.

MRSA'nın etken olduğu menenjit olgularında linezolidin etkinliğine dair yapılan bir çalışmada, linezolidin vankomisinden daha etkin olduğu ve özellikle vankomisin MİK değeri 2 mg/L olan izolatların etken olduğu hastalarda vankomisin ile tedavi başarısızlıklarının görüldüğü bildirilmiştir.²⁶

Ulaşabildiğimiz kadarıyla enterekoklarla yapılmış deneysel menenjit modeli olmaması nedeniyle diğer çalışmalarla karşılaştırma imkânımız olmamıştır. Ayrıca kullanılan daptomisin ve linezolidin etkinliklerinin karşılaştırılabileceği standart bir tedavi rejiminin olmaması çalışmayı kısıtlamaktadır.

Daha önce yapılan hayvan çalışmalarında daptomisinin 25 mg/kg dozda daha etkin olduğuna dair veriler dikkate alındığında, benzer deneysel çalışmaların daha yüksek dozda daptomisin kullanılarak ya da intratekal antibiyotik uygulaması ve kombinasyon rejimleri ile planlanması düşünülebilir.

SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda, gruplar arasında BOS'ta pleositozda gerileme ve kültürde üreme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ve

önerilebilecek optimal bir tedavi rejimi bulunmamaktadır. VRE menenjitinde tedavinin sorunlu ve standart yaklaşımlardan uzak olması nedeniyle VRE'ye bağlı enfeksiyonların önlenmesi esas yaklaşım olmalıdır. Daha önceden VRE taşıyıcısı olduğu bilinen bir hastada sağlık hizmeti ilişkili menenjit geliştiğinde ise ampirik tedavi yaklaşımında VRE'nin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Enterokokal menenjit modeli ile çalışma planlanıyorsa immünesupresif deney hayvanında yapılmasıyla daha anlamlı sonuçların elde edilebileceği görüşündeyiz. Yeni antibiyotikler, kombinasyon tedavileri ya da intratekal, intraventriküler uygulamalar üzerine ileri araştırmalar yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Sema Sarı, Ediz Tütüncü, İrfan Şencan; **Tasarım:** Sema Sarı, Ediz Tütüncü, İrem Gül Sancak; **Denetleme/Danışmanlık:** Sema Sarı, Ediz Tütüncü; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Sema Sarı, İrem Gül Sancak; **Analiz ve/veya Yorum:** Sema Sarı, Ediz Tütüncü; **Kaynak Taraması:** Sema Sarı, Ediz Tütüncü; **Makalenin Yazımı:** Sema Sarı, Ediz Tütüncü, İrfan Şencan; **Eleştirel İnceleme:** Sema Sarı, Ediz Tütüncü, İrfan Şencan; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Sema Sarı, Ediz Tütüncü; **Malzemeler:** Sema Sarı, Ediz Tütüncü.

KAYNAKLAR

1. Tülek N, Fişkin NT. Akut bakteriyel menenjitler. Topçu Wilke A, Söyletir G, Doğanay M, editörler. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008. p.1390-422.
2. Srinivas D, Veena Kumari HB, Somanna S, Bhagavatula I, Anandappa CB. The incidence of postoperative meningitis in neurosurgery: an institutional experience. *Neurol India*. 2011;59(2):195-8. [Crossref] [PubMed]
3. Tunkel AR, van de Beek D, Scheld WM. Acute meningitis. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill-Livingstone; 2015. p.1097-137. [Crossref]
4. Gültekin M. Enterokoklar: mikrobiyoloji, epidemiyoloji ve patogenezi. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S, editörler. *Önemli ve Sorunlu Gram-Pozitif Bakteri Enfeksiyonları*. 2. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi; 2012. p.189-219.
5. Arias CA, Murray BE. Enterococcus species, streptococcus gallolyticus group, and leuconostoc species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill-Livingstone; 2015. p.2328-39. [Crossref]
6. Durmaz G. Enterokoklar. Topçu Wilke A, Söyletir G, Doğanay M, editörler. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008. p.2057-65
7. Pintado V, Cabellos C, Moreno S, Meseguer MA, Ayats J, Viladrich PF. Enterococcal meningitis: a clinical study of 39 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(5):346-64. [Crossref] [PubMed]
8. Bilgehan H. *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*. 3. Baskı. İzmir: Fakülteler Kitabevi; 2009.
9. Dacey RG, Sande MA. Effect of probenecid on cerebrospinal fluid concentrations of penicillin and cephalosporin derivatives. *Antimicrob Agents Chemother*. 1974;6(4):437-41. [Crossref] [PubMed] [PMC]
10. Wang JS, Muzevich K, Edmond MB, Bearman G, Stevens MP. Central nervous system infections due to vancomycin-resistant enterococci: case series and review of the literature. *Int J Infect Dis*. 2014;25:26-31. [Crossref] [PubMed]
11. Çay Ü, Alabaz D, Özgür Gündeşlioğlu Ö, Kibar F, Çetin C, Oktay K. Experience with enterococcal meningitis/ventriculitis in children. *Pediatr Int*. 2022;65(1):e15398. [Crossref] [PubMed]
12. Gerber P, Stucki A, Acosta F, Cottagnoud M, Cottagnoud P. Daptomycin is more efficacious than vancomycin against a methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in experimental meningitis. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57(4):720-3. [Crossref] [PubMed]
13. Arias CA, Murray BE. Emergence and management of drug-resistant enterococcal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008;6(5):637-55. [Crossref] [PubMed]
14. Tan TQ. Update on the use of linezolid: a pediatric perspective. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(10):955-6. [Crossref] [PubMed]
15. Keep JM, Steel JD, Whittam JH. A clinical, pathological and experimental study of a meningitic syndrome in dogs. *Aust Vet J*. 1950;26(12):330-7. [Crossref] [PubMed]
16. Hartmann C, Peter C, Hermann E, Ure B, Sedlacek L, Hansen G, et al. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* ventriculitis with combined intravenous and intraventricular chloramphenicol in a newborn. *J Med Microbiol*. 2010;59(Pt 11):1371-4. [Crossref] [PubMed]
17. Mueller SW, Kiser TH, Anderson TA, Neumann RT. Intraventricular daptomycin and intravenous linezolid for the treatment of external ventricular-drain-associated ventriculitis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Ann Pharmacother*. 2012;46(12):e35. [Crossref] [PubMed]
18. Cottagnoud P, Gerber CM, Acosta F, Cottagnoud M, Neftel K, Tauber MG. Linezolid against penicillin-sensitive and -resistant pneumococci in the rabbit meningitis model. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2000;46(6):981-5. [Crossref] [PubMed]
19. Cottagnoud P, Pfister M, Acosta F, Cottagnoud M, Flatz L, Kühn F, et al. Daptomycin is highly efficacious against penicillin-resistant and penicillin- and quinolone-resistant pneumococci in experimental meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(10):3928-33. [Crossref] [PubMed] [PMC]
20. Egermann U, Stanga Z, Ramin A, Acosta F, Stucki A, Gerber P, et al. Combination of daptomycin plus ceftriaxone is more active than vancomycin plus ceftriaxone in experimental meningitis after addition of dexamethasone. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(7):3030-3. [Crossref] [PubMed] [PMC]
21. Vivas M, Force E, Garrigós C, Tubau F, Platteel AC, Ariza J, et al. Experimental study of the efficacy of daptomycin for the treatment of cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(11):3020-6. [Crossref] [PubMed]
22. Vivas M, Force E, Tubau F, El Haj C, Ariza J, Cabellos C. Effect of dexamethasone on the efficacy of daptomycin in the therapy of experimental pneumococcal meningitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46(1):28-32. [Crossref] [PubMed]
23. Bardak-Ozdemir S, Turhan T, Sipahi OR, Arda B, Pullukcu H, Yamazhan T, et al. Daptomycin versus vancomycin in treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis in an experimental rabbit model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(3):1556-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
24. Calik S, Turhan T, Yurtseven T, Sipahi OR, Buke C. Vancomycin versus linezolid in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis in an experimental rabbit model. *Med Sci Monit*. 2012;18(11):SC5-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
25. Cabellos C, Garrigós C, Taberner F, Force E, Pachón-Ibañez ME. Experimental study of the efficacy of linezolid alone and in combinations against experimental meningitis due to *Staphylococcus aureus* strains with decreased susceptibility to beta-lactams and glycopeptides. *J Infect Chemother*. 2014;20(9):563-8. [Crossref] [PubMed]
26. Sipahi OR, Bardak-Ozdemir S, Turhan T, Arda B, Ruksen M, Pullukcu H, et al. Vancomycin versus linezolid in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2013;14(4):357-62. [Crossref] [PubMed]