

## Osteomyeliti Olmayan Diyabetik Ayak İnfeksiyonlarında Daptomisin Tedavisi: Çok Merkezli Çalışma

### Daptomycin in the Treatment of Diabetic Foot Infections without Osteomyelitis; A Multicenter Study

Meltem İŞIKGÖZ TAŞBAKAN<sup>1</sup>, Serhat UYSAL<sup>2</sup>, Süheyla KÖMÜR<sup>3</sup>, Gül KARAGÖZ<sup>4</sup>, Nur YAPAR<sup>5</sup>,  
Anıl Murat ÖZTÜRK<sup>6</sup>, Oğuz Reşat SİPAHİ<sup>1</sup>, Neşe DEMİRTÜRK<sup>7</sup>, Özlem GÜZEL TUNÇCAN<sup>8</sup>,  
Gökhan KARAAHMETOĞLU<sup>9</sup>, Nefise ÖZTOPRAK ÇUVALCI<sup>10</sup>, Saygın NAYMAN ALPAT<sup>11</sup>, Hüsnü PULLUKÇU<sup>1</sup>,  
Zülal ÖZKURT<sup>12</sup>, Alper ŞENER<sup>13</sup>, Tansu YAMAZHAN<sup>1</sup>, Ayten KADANALI<sup>4</sup>, Behice KURTARAN<sup>3</sup>, Bilgin ARDA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Trabzon, Türkiye

<sup>3</sup> Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

<sup>4</sup> İstanbul Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>5</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>6</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>7</sup> Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

<sup>8</sup> Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>9</sup> Bursa İlker Çelikkhan Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü,  
Bursa, Türkiye

<sup>10</sup> Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

<sup>11</sup> Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

<sup>12</sup> Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

<sup>13</sup> Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi,  
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

### ÖZET

**Giriş:** Diyabetik ayak infeksiyonları polimikrobiyal infeksiyonlar olmasına karşın, bu olgularda gram-pozitif mikroorganizmalar çoğunluğu oluşturmaktadır. Daptomisin, çoklu ilaca dirençli gram-pozitif patojenler için yeni bir ajandır. Bu çok merkezli çalışmada, daptomisin ile tedavi edilen diyabetik ayak infeksiyonu olan olgular retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

**Materyal ve Metod:** Diyabetik ayak infeksiyonu olup osteomyeliti olmayan ve tedavide daptomisin alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Sosyodemografik özellikler, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) için risk faktörleri ve olguların tedavi verileri standart bir formla kaydedildi. Çalışmaya 11 merkez katıldı. Klinik başarı, tedavi sonu laboratuvar parametreleri ile klinik ve mikrobiyolojik yanıtların bir kombinasyonu olarak tanımlandı.

**Bulgular:** Daptomisin tedavisinin sonunda toplam 46 (30 erkek, 16 kadın) hasta klinik olarak değerlendirildi. Ortalama yaş  $61.09 \pm 11.82$  (31-81) yıl ve ortalama diyabet süresi  $13 \pm 8.2$  yıl idi. "Infectious Diseases Society of America (IDSA)" infeksiyon skorlamasına göre tanımlanan hafif, orta ve şiddetli infeksiyon sayıları sırasıyla 12 (%26.1), 25 (%54.3) ve 9 (%19.6) idi. Daptomisin tedavisinin süresi  $17.5 \pm 9.3$  gün ve genel daptomisin başarı oranı %82.6 (n= 38) idi. İki hastada yan etki gelişti.

**Sonuç:** Diyabetik ayak infeksiyonlarında daptomisin etkinliğini değerlendiren bu çalışmada klinik başarı ortalama %82.6 olarak bulunmuştur. Daptomisinin, daha önceki antibiyotik tedavisi ile başarısız olan ağır olgularda bile güvenli bir şekilde kullanılabileceğini düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetik ayak; Daptomisin; Staphylococcus aureus

## SUMMARY

### Daptomycin in the Treatment of Diabetic Foot Infections without Osteomyelitis; A Multicenter Study

Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN<sup>1</sup>, Serhat UYSAL<sup>2</sup>, Süheyla KÖMÜR<sup>3</sup>, Gül KARAGÖZ<sup>4</sup>, Nur YAPAR<sup>5</sup>, Anıl Murat ÖZTÜRK<sup>6</sup>, Oğuz Reşat SİPAHİ<sup>1</sup>, Neşe DEMİRTÜRK<sup>7</sup>, Özlem GÜZEL TUNÇCAN<sup>8</sup>, Gökhan KARAAHMETOĞLU<sup>9</sup>, Nefise ÖZTOPRAK ÇUVALCI<sup>10</sup>, Saygın NAYMAN ALPAT<sup>11</sup>, Hüsnü PULLUKÇU<sup>1</sup>, Zülal ÖZKURT<sup>12</sup>, Alper ŞENER<sup>13</sup>, Tansu YAMAZHAN<sup>1</sup>, Ayten KADANALI<sup>4</sup>, Behice KURTARAN<sup>3</sup>, Bilgin ARDA<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Ege, Izmir, Turkey
- <sup>2</sup> Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kanuni Training and Research Hospital, Trabzon, Turkey
- <sup>3</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Cukurova, Adana, Turkey
- <sup>4</sup> Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul Umraniye Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey
- <sup>5</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Dokuz Eylul, Izmir, Turkey
- <sup>6</sup> Department of Orthopedics and Traumatology, Faculty of Medicine, University of Ege, Izmir, Turkey
- <sup>7</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Afyon Kocatepe, Afyonkarahisar, Turkey
- <sup>8</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Gazi, Ankara, Turkey
- <sup>9</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Bursa Ilker Celikcan Physical Therapy and Rehabilitation Hospital, Bursa, Turkey
- <sup>10</sup> Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Antalya Training and Research Hospital, Antalya, Turkey
- <sup>11</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Eskisehir Osmangazi, Eskisehir, Turkey
- <sup>12</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Ataturk, Erzurum, Turkey
- <sup>13</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Health Practice and Research Hospital, University of Canakkale Onsekiz Mart, Canakkale, Turkey

**Introduction:** Although diabetic foot infections are polymicrobial, gram-positive microorganisms comprise the majority. Daptomycin is a novel agent in treating infections due to multidrug-resistant gram-positive pathogens. In this multicenter study, the outcomes of the daptomycin treatment were evaluated retrospectively in the treatment of diabetic foot infectious without osteomyelitis.

**Materials and Methods:** Patients with diabetic foot infection without osteomyelitis and who received daptomycin treatment were included into the study. Sociodemographic characteristics of the patients, risk factors for methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA), antimicrobial treatment, and the data of microbiological and clinical outcomes of the cases were registered in a standard form by eleven centers. Clinical success was defined as a combination of end-of-treatment laboratory parameters, clinical and microbiological responses.

**Results:** A total of 46 patients (30 males, 16 females) were clinically evaluated for the outcome of daptomycin therapy. Mean age was 61.09 ± 11.82 years (31-81) and mean diabetes duration was 13 ± 8.2 years. The number of mild, moderate and severe infections identified according to the infection scoring system of the Infectious Diseases Society of America (IDSA) were 12 (26.1%), 25 (54.3%), and 9 (19.6%) respectively. Duration of daptomycin therapy was 17.5 ± 9.3 days and overall daptomycin success rate was 82.6% (n= 38). Two patients developed side effects.

**Conclusion:** The clinical success rate of this study which assessed the efficacy of daptomycin in diabetic foot infections was 82.6%. Daptomycin can be safely used even in severe cases having had no success with previous antibiotic therapy.

**Keywords:** Diabetic foot; Daptomycin; Staphylococcus aureus

## GİRİŞ

Diyabet tüm dünyada önemli bir sağlık problemidir. Diyabete bağlı retinopati, nefropati ve diyabetik ayak ülserleri diyabetik hastalarda görülen önemli komplikasyonlardır. Özellikle diyabetik ayak enfeksiyonları diyabetik hastalarda önemli mortalite ve morbiditeye neden olabilir. Diyabet hastalarının yaklaşık %10-15'inde hayatlarının bir döneminde diyabetik ayak enfeksiyonu geliştiği bildirilmiştir<sup>[1,2]</sup>. Bu hastalar arasında her 30 saniyede bir diyabete bağlı alt ekstremitte kaybı gerçekleşmektedir<sup>[3-5]</sup>. İnfekte diyabetik ayak ülserlerinin uygun ve erken antimikrobiyal tedavisi istenmeyen komplikasyonları azaltabilir. Ancak erken tedavi için etken olan mikroorganizmaların doğru tespiti ve uygun tedavisi çok önemlidir. Diyabetik ayak enfeksiyonlarında genellikle polimikrobiyal etkenler rol oynar<sup>[6,7]</sup>. Bu etkenler içinde gram-pozitif bakterilerden *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp. ve diğer stafilkoklar en sık görülen bakterilerdir<sup>[8]</sup>. Uzun süre hastanede yatan, öncesinde uzun süre ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanan veya cerrahi girişim uygulanan hastalarda direnç sorunları da akılda tutulmalıdır. Özellikle metisiline dirençli *Staphylococcus* spp.'nin neden olduğu diyabetik ayak enfeksiyonlarında tedavi seçenekleri azalmakta ve başarısızlık artmaktadır<sup>[6]</sup>. Ayrıca osteomiyelit gibi uzun süre tedavi gerektiren durumların sık görülmesi nedeniyle yüksek doku ve kemik konsantrasyonlarına ulaşan ilaçlar tercih edilmelidir<sup>[9]</sup>.

Daptomisin siklik lipopeptidler olarak adlandırılan yeni antibiyotik sınıfının ilk ve tek üyesidir. Diyabetik ayak enfeksiyonları dahil olmak üzere komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (KDYDİ), *S. aureus* bakteremisi ve *S. aureus*'a bağlı sağ kalp endokarditinde kullanım endikasyonu almıştır<sup>[10]</sup>. Daptomisin özellikle doku konsantrasyonu yüksek olduğu için pek çok deri ve yumuşak doku enfeksiyonu olan hastanın tedavisinde kullanılmıştır. Bu çok merkezli retrospektif çalışmada ülkemizde, osteomiyeliti olmayan diyabetik ayak enfeksiyonlarında daptomisin tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOD

Ülkemizde diyabetik ayak enfeksiyonlarını tedavi eden merkezlere telefon veya e-posta aracılığıyla

ulaşıldı. Bu merkezlerden çalışmaya katılmayı kabul eden hekimlere e-posta ile dört sayfalık hasta takip formu gönderildi. Forma sosyodemografik veriler, *S. aureus*'a ait risk faktörleri, tedavi ve klinik sonuçların kayıt edilmesi istendi.

On bir merkez çalışmaya katılmayı kabul etti. Olgu rapor formunda hasta bilgileri, diyabet özellikleri, başvuru sırasında fizik muayene ve diyabetik ayak yarasının özellikleri ve "Infectious Diseases Society of America (IDSA)" sınıflandırmasına göre enfeksiyon skoru, metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) için risk faktörleri, mikrobiyolojik ve radyolojik veriler ile antibiyotik tedavisini değerlendirmek üzere 62 soru hazırlandı<sup>[11]</sup>. Çalışmaya diyabetik ayak enfeksiyonu tanısıyla 18 yaşın üzerinde, osteomiyeliti olmayan ve daptomisin tedavisi alan hastalar dahil edildi.

Klinik ve radyolojik (direkt grafi, manyetik rezonans görüntüleme) olarak osteomiyelit tanısı alan hastalar ile 18 yaşın altındaki hastalar çalışma dışı bırakıldı. Klinik başarı daptomisin tedavisinin sonunda laboratuvar parametrelerinin, klinik ve mikrobiyolojik yanıtın bir kombinasyonu olarak tanımlandı.

## BULGULAR

Çalışmaya 11 merkezden 46 (30 erkek, 16 kadın) hasta [ortalama yaş 61.09 ± 11.82 yıl (31-81)] alındı. Hastaların üçü Tip 1 diyabet olmak üzere ortalama diyabet süresi 13.00 ± 8.19 yıldır. Hastaların 10'unda konjestif kalp yetmezliği ve diyabetik nefropati olduğu saptandı. IDSA enfeksiyon şiddeti skorlamasına göre; 12 (%26.1) hastada hafif enfeksiyon, 25 (%54.3) hastada orta enfeksiyon ve 9 (%19.6) hastada ciddi enfeksiyon tespit edildi. Beş olguda enterokok, yedi olguda *S. aureus* (üçü MRSA), üç olguda *Streptococcus* spp. ve iki olguda metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilkok (MRKNS) olmak üzere 17 (%37) hastada gram-pozitif üreme tespit edildi. Daptomisin ilk basamak tedavi olarak 19 hastada kullanıldı. Sekiz hastada daptomisin tedavisi öncesinde MRSA'ya etkili antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu. Daptomisin tedavi süresi 17.5 ± 9.3 gün olarak bulundu. Hastaların 10 (%21.7)'unda tek başına daptomisin tedavisi kullanılırken, 12 hasta meropenem, 12 hasta piperasilin-tazobaktam, sekiz hasta ertapenem, üç hasta siprofloksasin ve bir hasta ampisilin-sulbaktam ile kombine tedavi aldı.

Tek taraflı ülseri olan 37 hastanın 34 (%91.9)'ünde ve çift taraflı ülseri olan dokuz hastanın 4 (%44.4)'ünde olmak üzere toplam 38 (%82.6) hastada klinik başarı sağlandı. Gram-pozitif üreme tespit edilen 17 hastanın 16 (%94.1)'sında daptomisin başarılı bulundu. İki (%4.3) hastada daptomisin tedavisinin kesilmesini gerektiren yan etki (bir hastada ciltte döküntü, bir hastada kreatinin fosfokinaz artışı) gelişti.

## TARTIŞMA

Daptomisin, dirençli gram-pozitif infeksiyonların tedavisinde kullanıma giren siklik lipopeptid antibiyotik sınıfının ilk üyesidir. Farmakodinamik olarak daptomisin konsantrasyona bağlı antimikrobiyal aktivite gösterir ve hızlı bakterisidal etkilidir. Ağır bir molekül olduğundan yumuşak doku penetrasyonu gayet iyidir<sup>[12]</sup>. Daptomisin kullanımının değerlendirildiği "The Cubicin Outcomes Registry and Experience (CORE)" çalışmasında, *S. aureus*'un etken olduğu KDYDİ olgularında daptomisin etkin, güvenli ve tolere edilen bir antibiyotik olduğu gösterilmiştir<sup>[13]</sup>.

Diabetik ayak infeksiyonlarında daptomisin etkinliğini irdeleyen bir çalışmada, mikrobiyolojik ve genel başarı açısından karşılaştırılan moleküller ile %66 oranında başarılı olduğu görülerek arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir<sup>[10]</sup>. MRSA'nın etken olduğu diabetik ayak infeksiyonlarında ortalama 15 gün süreyle tedavi edilen olgularda başarı %89.2 bulunarak, daptomisin etkili bir ilaç olduğu belirtilmiştir<sup>[14]</sup>. Çalışmamızda daptomisin, gram-pozitif üreme olan hastaların %94.1'inde başarılı bulunmuştur. Toplamda başarı oranı ise %82.6 olup, yapılan diğer çalışmaların tespit ettiği sınırlar içerisinde bulunmaktadır.

Osteomyelit diabetik ayak infeksiyonlarına sıklıkla eşlik eder. Osteomyelit varlığı tedaviyi güçleştirmekle birlikte uzun süreli tedavi de gerektirmektedir. 2006-2010 yılları arasında 277 hastanın verilerinin değerlendirildiği EU-CORE çalışmasında da daptomisin diabetik ayak infeksiyonu olgularında (bakteremi ve osteomyelit eşlik eden olgular da dahil), %85.6 olguda etkili ve güvenilir olduğu gösterilmiştir<sup>[15]</sup>. Ancak çalışmamıza osteomyeliti olan olgular dahil edilmemiştir.

Daptomisin proteinlere zayıf ve geri dönüşümlü bağlanır. Yarılanma ömrü uzun olan bu ilacın

*S. aureus* ve *Streptococcus pneumoniae* üzerine 6-8 saat süren postantibiyotik etkisi vardır. Diabetik ayak infeksiyonlarında artan antibiyotik direnç oranları ile birlikte daptomisin ve linezolid tedavisinin vankomisin tedavisine göre daha etkili ve yan etkilerinin daha az olduğu gösterilmiştir<sup>[9]</sup>. Daptomisin tedavisi sırasında çeşitli yan etkiler ortaya çıkabilmektedir<sup>[16-18]</sup>. Özellikle konstipasyon, bulantı-kusma, ishal, iştahsızlık gibi gastrointestinal sistemle ilgili yan etkiler en sık karşılaşılan etkilere aittir. Kas-iskelet sistemiyle ilgili yan etkiler nadir olup, kas ağrısı, güçsüzlük, miyozit ve daha az oranda rabdomyoliz şeklinde görülür. Daptomisin tedavisinde dikkat edilmesi gereken bir yan etki de kreatinin fosfokinaz (CPK) seviyesidir. İlacın nadiren de olsa kesilmesini gerektirecek kadar CPK değerlerinde artışa neden olabileceği belirtilmektedir<sup>[16,17]</sup>. Bu açıdan hastalar düzenli aralarla CPK seviyesi açısından takip edilmelidir<sup>[18-20]</sup>. Daptomisin yan etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada şiddetli yan etki oranı %2.7 olarak bulunmuştur<sup>[14]</sup>. Çalışmamızda daptomisine bağlı yan etki %4.3'tür. Özellikle 60 yaş altı ve daptomisin dozunun 6 mg/kg/gün dozundan fazla kullanıldığı olgularda, CPK seviyelerinde geri dönüşümlü yükselme yaptığı görülmektedir<sup>[18]</sup>. Çalışmamızda tespit edilen CPK artışı bir olguda görülmüş olup tedavisi değiştirilmiştir.

İnfeksiyonun ciddiyetinin artmasıyla antibiyotik başarısında azalma olması öngörülebilir sonuç olup çalışmamızda da bu yönde bulguya rastlanmıştır. Bu infeksiyonlarda periferik vasküler hastalıklar ve dirençli mikroorganizmalar hastalığın ciddiyetinde rol oynamaktadır<sup>[21]</sup>. Diabetik ayak infeksiyonu şiddetinin artmasıyla daptomisin başarısında belirgin azalma dikkati çekmektedir. Bilateral veya tek taraflı infekte ülser olması tedavi başarısına etki etmesi beklenen bir durum olmamasına rağmen; çalışmamızda bilateral infekte ülseri olan olgularda başarının tek taraflı ülseri olan olgulara göre belirgin azaldığı tespit edilmiştir. Bu durumun nedeni, iki taraflı infekte olgularda çok daha fazla infeksiyon yükü olması ve böylece daptomisin tedavi başarısının azalması olabilir.

Bu çalışma, ülkemizde diabetik ayak infeksiyonlarında daptomisin kullanımı ile ilgili çok merkezli geniş bir seridir. Ancak olguların retrospektif toplanması, olguların yarısında kültür pozitifliğinin

olmaması ve relaps durumunun kaydedilmemesi çalışmanın en önemli kısıtlılıklarıdır.

Sonuç olarak daptomisinin, gram-pozitif mikroorganizmaların etken olduğu diyabetik ayak enfeksiyonlarının tedavisinde etkin, güvenilir ve iyi tolere edilen bir antibiyotik olduğu görülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Park TH, Anand A. Management of diabetic foot: brief synopsis for busy orthopedist. *J Clin Orthop Trauma* 2015;6:24-9.
2. Muhtaroglu S, Barlak Ketı D, Unluhızarci K. Investigation of ischemia-modified albumin levels and some atherosclerosis-related serum parameters in patients with diabetic foot. *Turk J Med Sci* 2016;46:126-32.
3. Brem H, Sheehan P, Rosenberg HJ, Schneider JS, Boulton AJM. Evidence-based protocol for diabetic foot ulcers. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2006;117:193S-209S.
4. Gupta SK, Singh SK. Diabetic foot: a continuing challenge. *Adv Exp Med Biol* 2012;771:123-38.
5. Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil J, Kono S, Lavery L, et al; on behalf of the International Working Group on the Diabetic F. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2015:n/a-n/a.
6. Vardakas KZ, Horianopoulou M, Falagas ME. Factors associated with treatment failure in patients with diabetic foot infections: an analysis of data from randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;80:344-51.
7. Işıkgöz Taşbakan M, Yıldırım Şimşir I, Mermer S, Uysal S, Öztürk MA, Çetinkalp Ş. Intralesional epidermal growth factor therapy for diabetic foot ulcers: an evaluation of 15 cases. *Turk J Med Sci* 2017;47:1500-4.
8. Hatıpoğlu M, Mutluoğlu M, Uzun G, Karabacak E, Turhan V, Lipsky BA. The microbiologic profile of diabetic foot infections in Turkey: a 20-year systematic review: diabetic foot infections in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:871-8.
9. Sezer BE, Arman D. Daptomycin in skin and soft tissue infections. *Yoğun Bakım Dergisi* 2012;10:1-8.
10. Lipsky BA, Stoutenburgh U. Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:240-5.
11. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al.; Infectious Diseases Society of America. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012;54:132-73.
12. Eckmann C, Dryden M. Treatment of complicated skin and soft-tissue infections caused by resistant bacteria: value of linezolid, tigecycline, daptomycin and vancomycin. *Eur J Med Res* 2010;15:554-63.
13. Martone WJ, Lamp KC. Efficacy of daptomycin in complicated skin and skin-structure infections due to methicillin-sensitive and -resistant *Staphylococcus aureus*: results from the CORE Registry. *Curr Med Res Opin* 2006;22:2337-43.
14. Alder JD. Daptomycin: a new drug class for the treatment of gram-positive infections. *Drugs Today* 2005;41:81-90.
15. Cogo A, Quast T, Prisco V, Scialabba M, Gargalianos-Kakoliris P, Gerassimidis T, et al. High clinical success rates with daptomycin (DAP) in the treatment of diabetic ulcer or diabetic foot infections (DUI/DFI): results from the European Cubicin Outcomes Registry and Experience (EU-CORE) L1-1492. 51st ICAAC2011.
16. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006;355:653-65.
17. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004;38:1673-81.
18. He W, Zhang Y, Chen H, Zhao C, Wang H. Efficacy and safety of daptomycin for the treatment of infectious disease: a meta-analysis based on randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:3181-9.
19. Rybak MJ. The efficacy and safety of daptomycin: first in a new class of antibiotics for gram-positive bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2006;1:24-32.
20. Eisenstein BI. Lipopeptides, focusing on daptomycin, for the treatment of gram-positive infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2004;13:1159-69.
21. Bozkurt F, Tekin R, Çelen MK, Ayaz C. Diyabetik ayak enfeksiyonlu hastalarda Wagner sınıflaması ve kültür sonuçlarının değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi* 2011;38:31-4.

## Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Meltem İŞIKGÖZ TAŞBAKAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İnfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
Bornova, İzmir-Türkiye

E-posta: tasbakan@yahoo.com