

CERRAHİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDEN İZOLE EDİLEN KOAGÜLAZ NEGATİF STAFİLOKOKLARDA SLİME FAKTÖRÜ OLUŞTURMA VE BUNUN KEMOTERAPÖTİKLERE DİRENÇLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Bekir KOCAZEYBEK¹, Hüseyin ÇAKAN², Abdullah AYYILDIZ³,
Emine KÜÇÜKATES⁴, Özkan GÜLSOY³, Aylin ORDU⁵.

ÖZET

Kardiyovasküler Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinden mikrobiyoloji laboratuvarına en fazla gönderilen kan, yara sürüntüsü ve aspirasyon kateter ucu örneklerinden izole edilen 100 koagülaz negatif stafilocok (KNS) suşunda slime faktör (SF) yapımı Kongo kırmızısı agar yöntemiyle araştırılmış ve SF pozitifliğinin kemoterapötiklere direnç ile ilişkisi değerlendirilmiştir. SF pozitifliği % 43 olarak saptanmış, en yüksek oran aspirasyon kateteri ucundan izole edilen KNS'larda bulunmuştur (% 70). SF pozitif suşlarda, beta-laktam antibiyotiklere daha yüksek oranda direnç saptanmış ($p < 0.05$), diğer kemoterapötiklere direnç oranlarında SF pozitif ve negatif suşlar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

SUMMARY

Production of slime factor in coagulase negative staphylococci isolated from surgical intensive care units and its influence on chemotherapeutic resistance.

The slime factor (SF) production of the 100 coagulase negative *Staphylococcus* (CNS) strains isolated from blood, wound smears and tips of aspiration catheters which are the most frequently sent samples to the microbiology laboratory from the cardiovascular surgery intensive care unit were investigated with Kongo red agar method and the resistance of the strains to chemotherapeutics according to SF results were evaluated.

SF production was found to be 43 % with higher ratio in CNS strains isolated from the tips of aspiration catheters (70 %). SF positive strains were found more resistant to beta-lactam antibiotics ($p < 0.05$) than SF negative strains. No significant difference was found for other chemotherapeutics.

GİRİŞ

Koagülaz negatif stafilocoklar (KNS) deri ve mukozalar üzerinde, nemli bölgelerde ve özellikle vücudun dışı bakan bölgelerinde bulunurlar. KNS'ların aksilla, burun delikleri, perine ve insizyonel bölge gibi nemli bölgelerde 10^3 - 10^6 CFU/cm² (colony forming unit/cm²), kuru yüzeylerde ise 10 - 10^3 CFU/cm² gibi sayılarda bulunurlar (1). Pnömoni, menenjit, otitis media, primer bakteriyemi, üriner sistem infeksiyonları ve cerrahi yara in-

15. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi' nde sunulmuştur (5-10 Haziran 2000, Antalya).

1- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

2- İstanbul Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü, Cerrahpaşa, İstanbul.

3- Florence Nightingale Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Şişli, İstanbul.

4- İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Haseki, İstanbul.

5- Metropolitan Florence Nightingale Hastanesi, Beşiktaş, İstanbul.

feksiyonları gibi infeksiyonlardan izole edilebilirler (6,8,12). Damar içi kateter, beyin omurilik sıvısı şantları, protez kalp kapakları, kalp pilleri gibi araç-gereçlerde, platin, teflon, polivinil-klorür yapıdaki aletlere kolaylıkla kolonize olurlar (4). Cerrahi Yoğun Bakım Ünite (CYBÜ)'lerinde bu araç-gereçlerin sıkça kullanımı KNS'ların önemini arttırmakta ve bunların hastane kökenli olması itibariyle antibiyotiklere direnç göstermeleri konunun önemini daha da arttırmaktadır. KNS'ların YBÜ'nde yaygın olarak kullanılan bu araç-gereçlerin yüzeyine ekstra-selüler polisakkarit yapıda "slime" faktör (SF) maddesiyle yerleşmeleri, kendilerini immün sistemden koruyarak ve antimikrobiyal ajanların hücre içine girişini engelleyerek tedavi başarısızlığını gündeme getirmektedir (15,19).

Bu çalışmada amacımız post-operatif YBÜ döneminde en fazla görülen infeksiyonlara ilişkin alınan yara sürüntüsü, kan ve aspirasyon kateter ucunun kültürlerinde üreyen KNS' larda SF (SF) pozitiflik oranlarını saptamak, SF varlığına göre antimikrobiyal ajanlara direnci değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Aralık 1997- Ağustos 1998 arasında Florence Nightingale ve İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü hastanelerinde açık kalp ameliyatı olan ve CYBÜ'nde yatan hastalardan, solunum yolu infeksiyonları, septisemi ve cerrahi alan infeksiyonuna ilişkin olarak Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen yara sürüntüsü, cerahat, abse, kan ve aspirasyon kateter ucu örneklerinin kültürü sonucunda izole edilen 100 KNS suşu çalışmaya alınmıştır. Kan örneklerinin BACTEC 9050 kan kültür sisteminde (Becton Dickinson) kültürü yapılırken, Maki ve arkadaşlarının (21) tanımladığı yöntemle en az 5 cm olarak kesilen aspirasyon kateter ucunun, kanlı jeloz ve Endo jelozunda yuvarlanarak kültürü yapılmış, kültürde ≥ 15 koloni üremesi pozitif semikantitatif kültür olarak kabul edilmiştir. Cerrahi alan infeksiyonuna ilişkin olarak yara sürüntüsü, abse, cerahat örneklerinin anında kanlı jeloz ve Endo jelozunda kültürleri yapılmıştır. Kültürde üreyen Gram pozitif, katalaz pozitif, koagülaz negatif suşların Sceptor (Becton Dickinson) cihazında 414 *Staphylococcus* panelinde, cins ve tür tayinleri ve mg/ml cinsinden breakpoint olarak kemoterapötiklere duyarlılıkları, nitro-sefin ile beta-laktamaz tayinleri yapılmıştır. Ayrıca tüm suşlarda beta-laktamaz tayini penisilin G, tamponlu iyot-potasyum iyodür karışımıyla % 4'lük nişasta kullanılarak çabuk lam yöntemi ile tekrarlanmıştır (26). Metisilin direnci için ise tekrar oksasilin agar tarama testi yapılmış, buna göre 10^8 CFU/ml konsantrasyonda hazırlanan inokulum, % 4 NaCl ve 6 µg/ml oksasilin içeren Mueller Hinton jelozu plaklarına yayılmış, 35°C'de 24 saat inkübasyondan sonra saptanan üreme metisilin direnci göstergesi olarak kabul edilmiştir (22). KNS suşlarında antibiyotiklere çoğul direnç kriterinde ≥ 3 kemoterapötiğe direnç temel alınmıştır. KNS suşlarının SF'ü Kongo kırmızısı agarda (Kongo kırmızısı agarın hazırlanması; 12.5 g sakkaroz, 9.25 g beyin kalp infüzyon agar, 5.5 g triptik soy agar, 0.2 g Kongo-kırmızısı, 250 ml distile su ile karıştırılır, otoklavda steril edildikten sonra petrilere dökülerek kullanılır) kültür yapılarak tespit edilmiştir. 35°C'de 24 saat inkübasyon sonucunda pembe koloni oluşturan suşlar SF negatif, siyah koloni oluşturan suşlar SF pozitif olarak değerlendirilmiştir (28).

Kontrol suşları olarak SF pozitif *S.aureus* ATCC 25923 ve SF negatif *S. epidermidis* ATCC 35984 kullanılmıştır. Sonuçların istatistiksel değerlendirmesinde ki-kare yöntemi kullanılmıştır.

BULGULAR

Yüz KNS suşunun 43'ünde SF pozitif bulunmuş, % 70 ile en yüksek oranda SF pozitifliği aspirasyon kateter uçlarından izole edilen suşlarda saptanmıştır (Tablo 1). KNS suşlarında SF oluşumuyla beta-laktamaz varlığı karşılaştırıldığında; SF pozitif ve SF negatif olgular arasında beta-laktamaz oluşturma yönünden anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$, Tablo 2). KNS suşlarının SF pozitif ve SF negatif olmalarına göre 20 kemoterapötik ajana direnç oranlarının dağılımı incelendiğinde; SF pozitif suşlarda beta-laktam antibiyotiklere direnç SF negatif suşlardakinden anlamlı derecede ($p < 0.05$) daha yüksek bulunmuş, diğer kemoterapötiklere dirençte anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 3).

Tablo 1. Slime faktör pozitifliğinin klinik örneklerle göre dağılımı.

Örnekler	Sayı	SF pozitif	
		Sayı	%
Kan	48	14	29
Asp. kat.ucu	33	23	70
Yara	19	6	32
Toplam	100	43	

Tablo 2. KNS suşlarında SF yapımı ile beta-laktamaz varlığının karşılaştırılması.

	n	Beta-laktamaz pozitif		
		n	%	
SF pozitif	43	13	30	$p > 0.05$
SF negatif	57	20	35	

Tablo 3. KNS suşlarında SF yapımına göre kemoterapötiklere direnç oranlarının dağılımı.

Kemoterapötikler	Toplam direnç		SF pozitif (n: 43)		SF negatif (n: 57)		p değeri
	n	%	n	%	n	%	
Penisilin	75		33	77	42	74	$p > 0.05$
Oksasilin	43		32	74	11	19	$p < 0.05$
Amoksisilin/klavulanik asit	43		32	74	11	19	$p < 0.05$
Ampisilin/sulbaktam	43		34	79	9	16	$p < 0.05$
Sefazolin	45		32	74	13	23	$p < 0.05$
Seftriakson	47		37	86	10	18	$p < 0.05$
Sefalotin	45		32	74	13	23	$p < 0.05$
İmipenem	45		33	77	12	21	$p < 0.05$
Eritromisin	22		10	23	12	21	$p > 0.05$
Klindamisin	48		21	49	27	47	$p > 0.05$
Tetrasiklin	50		22	51	28	49	$p > 0.05$
Kloramfenikol	51		23	53	28	49	$p > 0.05$
Rifampin	45		21	49	24	42	$p > 0.05$
Gentamisin	49		22	51	27	47	$p > 0.05$
Netilmisin	19		8	19	11	19	$p > 0.05$
Siprofloksasin	29		13	30	16	28	$p > 0.05$
Ofloksasin	27		11	26	16	28	$p > 0.05$
Vankomisin	0		0	0	0	0	
Teikoplanin	0		0	0	0	0	
Trimetoprim/sulfametoksazol	14		7	16	7	12	$p > 0.05$

TARTIŞMA

Spesifik ve komplike cerrahi branşlarda özellikle kalp-damar cerrahisinde ekstra-korporal dolaşım için kullanılan pompanın hastada yarattığı gama-globulinlerin denatürasyonu, lökosit hasarı ve kompleman aktivasyonu gibi immün yanıt bozuklukları, hastaları infeksiyonlara duyarlı hale getirmekte, bunlara ilaveten YBÜ'lerinde invaziv yöntemlerle takılan araç ve gereçlerin özellikle damar içi kateter (CVP, arter kateteri vb.)'lerin sıkça kullanımı KNS ve Gram negatif enterik bakterilerin infeksiyonlarının oranlarını artırmaktadır (4,12). KNS'lar önceleri deri ve mukoza membranlarında kolonize halde, klinik önemi olmayan kontaminantlar olarak nitelendirilmekte iken, son 20-30 yıl içerisinde özellikle nosokomial infeksiyonlardan etken olarak sıkça izole edilmektedirler. Bu nedenle bu bakterilerde kontaminant ve etken ayrımı önem kazanmıştır (19). Bu ayırmada protein, hekzaminler, nötral şekerler, fosforlu bileşikler gibi birçok maddenin oluşturduğu, kompleks bir glukokonjugat olan SF'ün çok önemli bir faktör olduğu, etken olan suşlarda kontaminant olanlara göre daha yüksek oranda SF pozitifliği tespit edildiği bildirilmiştir (15,20,28). Kontaminasyon-patojen ayrımı yıllardır kliniklerde büyük sorundur ve bu sorun özellikle orofarinks ve ağız içi florası ile antiasit H₂ reseptör blokleri kullanımına bağlı olarak gelişen gastrik kolonizasyonun geriye yayılımıyla kontamine olabilen aspirasyon kateter ucu, dikkatsizce ve uygun koşullarda alınmamanın sonucu deriden kontamine olabilen yara sürüntüsü ve kan örneklerinde daha fazla önem kazanmaktadır. Bu nedenle araştırmamızda bu örneklerden izole edilen KNS'larda SF'ünü Freeman ve ark. (14) tarafından tarif edilen, Wojnicova ve ark. (29) tarafından duyarlılığı % 85, özgülüğü % 99 olarak bildirilen, pratik ve uygulaması kolay olan Kongo-kırmızısı agar yöntemiyle araştırdık. Laboratuvara gönderilen üç değişik klinik örneklerden izole edilen suşların içinde en yüksek SF pozitifliği % 70 ile aspirasyon kateter ucundan izole edilen KNS suşlarında belirlenmiştir. Onu % 32 ile yara sürüntüsünden, % 29 ile kandan izole edilen KNS suşları izlemiştir. Kiraz (18) da çalışmasında kateterden izole edilen KNS'larda SF pozitiflik titresinin kuvvetli olduğunu, normal flora üyesi KNS'larda ise SF pozitiflik titresinin çok az ya da hiç olmadığını bildirmiştir. KNS'larda hidrofob özellikteki yüzey proteinleri plastik vb. metal yüzeylere tutunmada ilk adımı oluşturduğunu, polisakkarit yapıdaki SF'ü ile yüzeye yapışmayı sağladığı bildirilmiştir (1,6,14,19,24,29). SF'ü sentezleyen KNS'ların çelikten yapılan kateterlere göre plastik kateterlere daha fazla adheze oldukları, özellikle polivinil kateterlere teflonu göre daha iyi yapıştıkları bildirilmiştir (10,24). Araştırmamızda CYBÜ'nden gönderilen aspirasyon kateter ucundan izole edilen KNS'larda yüksek oranda SF pozitifliği saptanmasıyla ilgili sonucumuz, KNS'ların özellikle ekstra ya da intra-vasküler kateter, yabpay kalp kapakçıkları gibi vücuda yabancı polimer yüzey yapısındaki aletlere tutunarak adhezif bir slime matriks tabaka oluşturduklarını ileri süren yazarların (tablo 4) görüşleriyle paralellik göstermiştir.

Tablo 4. Değişik araştırmalarda saptanan slime faktörü pozitiflik oranları.

Çalışma	Yıl	Örnekler	SF pozitifliği (%)
Jones ve ark. (17)	1993	Kan+kateter	46
Wojnicova ve ark. (29)	1999	Kan	13
Nayak ve Satpathy (23)	2000	Kornea kazıntısı	69.9
Ülkemizde			
Aygen ve ark. (3)	1996	Kateter	29.6
Elçi ve ark. (11)	1996	İdrar+cerahat+kan	56.5
Gürdoğan ve ark. (16)	1999	Kan	58
Bu çalışma	1999	Yara sürüntüsü+ kan +asp. kat. ucu	43

Bakteri hücre yüzeyi ile organizma proteinleri arasında hidrofobik ve elektrostatik etkileşimlerin meydana gelmesiyle ve fibrinojen, fibronektin gibi medyatör maddeler aracılığı ile stafilocoklar yabancı yüzeye adheze olurlar. Burada devam eden proliferasyon sonucu SF maddesinin oluşumu ile stafilocoklar bir araya gelip kümeler oluşturmakta ve kendi içinde KNS'ları saklayan kalın bir matriks dokusu yüzeyde oluşmaktadır. Bunun sonucu antimikrobiklerin içerideki bakterilere ulaşmasının engellenmesi yoluyla antimikrobikler etkisiz kalmaktadır (9). Bu çalışmada KNS suşlarında diğer bir direnç mekanizması olan beta-laktamaz yapımı ile SF pozitifliği arasında bir ilişki saptanmamış, ancak metisilin (diğer altı beta-laktam antibiyotik dahil) direnci yönünden SF pozitif ve SF negatif suşlar arasında ileri derecede anlamlı bir fark belirlenmiştir ($p < 0.05$). Ülkemizde 1996 yılında yapılan bir çalışmada benzer sonuç bulunmuş, beta-laktamaz yapımı ile SF oluşumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirtilmiş, buna karşın metisilin direnci SF pozitif suşlarda anlamlı olarak yüksek oranda saptanmıştır (11). Chisena ve ark. (7)'nin 1991 yılındaki çalışmalarında cerrahi hastalarının intra-abdominal drenaj sıvılarından izole edilen *S.epidermidis* suşlarında SF oluşumu ile metisilin direncinin birlikte gözlemlendiği, bu suşlarda virulansın artmasında SF'ün önemi belirtilmektedir. Ayrıca başka bir çalışmada peritonitli olgulardan izole edilen SF pozitif KNS suşlarının % 63'ünde, vücudun diğer bölgelerinden izole edilen SF pozitif KNS suşlarının % 61.7'inde metisilin direnci saptanmıştır (2). Ülkemizde yapılan benzer çalışmalarda (2,11,16,27) SF pozitif KNS suşlarında metisilin direncinin SF negatif suşlara göre daha fazla olduğu, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı belirtilmektedir. Araştırmamızda SF pozitif ve SF negatif KNS suşlarında glikopeptit antibiyotiklere direnç saptanmamıştır. Ülkemizde iki ayrı çalışmada glikopeptitlere karşı direnç bulunmadığı belirtilmiştir (11,27). Bars ve ark. (5), Vegh ve Gacs (28) ile Farber ve ark. (13) vankomisin ve teikoplaninin hem SF pozitif, hem SF negatif suşlarda etkin olduklarını bildirmişlerdir. Farber ve ark. (13) vankomisin ve teikoplaninin antimikrobiyal etkisinin KNS suşlarında SF üretimiyle birlikte interfere edildiğini ve bu suşların infeksiyonunda bakterilerin eradikasyonunun bazen başarısızlıkla sonuçlandığını, burada SF'den dolayı vankomisin ve teikoplaninin hücre duvarına penetrasyon sağlayamamasının ve kompleks yüzeysel glikoprotein rolünün olabileceğini belirtmişlerdir. Nayak ve Satpathy (23) 126 bakteriyel keratitli olgunun kornea kazıntısından izole ettikleri KNS suşlarında SF pozitif olanların % 82.9'unun çoğul dirençli olduklarını belirtmişlerdir. Buna karşın SF negatif suşlarda bu oranın % 18.4 olduğu bildirilmiştir.

Sonuç olarak araştırmamızda değişik bölge infeksiyonlarından, özellikle yabancı cisim (kateter, sert protez kapaklar) yüzey teması gerektiren bölgelerin infeksiyonlarından izole edilen KNS suşlarında SF oluşumunun daha fazla olduğu bulunmuştur. Ayrıca SF negatif suşlara göre SF pozitif suşlarda beta-laktam antibiyotiklere direnç oranlarının yüksek bulunması klinik iyileşme ve bakteriyel eradikasyon yönünden SF oluşumunun önemli bir faktör olduğunu düşündürmüştür. Bu sonuçla KNS' lere yönelik antimikrobiyal tedavide SF oluşumunun saptanması ve göz önüne alınmasının gerekliliği tekrar vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Archer GL: Staphylococcus epidermidis and other coagulase negative staphylococci, "Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds): *Principles and Practice of Infectious Disease*, 3. baskı" kitabında s. 1511, Churchill Livingstone, New York (1990).
- 2- Arda B, Ulusoy S, Yapar N, Özinel MA: Koagülaz negatif stafilocoklarda slime faktörünün ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması, *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Özet Kitabı 01.18, Antalya (1998).

- 3- Aygen B, Sehmien E, Sümerkan B, Doğanay M: Koagülaz negatif stafilokoklarda slime yapımı ve aderans, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 26: 67 (1996).
- 4- Ayliffe GAS: Equipment-related infection risk, *J Hosp Infect* 11 (Suppl A): 279 (1988).
- 5- Barcs I, Valyi-Nagy T, Panovics J: Clinical occurrence and virulence testing of coagulase negative staphylococci, *Acta Microbiol Hung* 36: 415 (1989).
- 6- Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM: Micrococcaceae: Staphylococci, Micrococci, Stomatococci, "Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM (eds): *Diagnostic Microbiology*, 9. baskı" kitabında s. 321, Mosby Co, London (1994).
- 7- Chisena S, Marconato R, Cantoni G, Zappa M, Inzaghi A, Pasargiklian I, Mas Ranzi ML, Longo T: Importance of Staphylococcus epidermidis in the bacterial colonization abdominal drains in surgical patients, *Minerva Chir* 46: 269 (1991).
- 8- Christensen GD, Simpson WA, Bisno A, Beachy EH: Adherence slime producing strains of Staphylococcus epidermidis to smooth surfaces, *Infect Immun* 37: 318 (1982).
- 9- Christensen GD, Simpson WA, Younger JJ, Baddour LM, Barrett FF, Melton DM, Beachey EH: Adherence of coagulase-negative staphylococci to plastic tissue culture plates: a quantitative model for the adherence of staphylococci to medical devices, *J Clin Microbiol* 22: 996 (1985).
- 10- Dunne WM, Burd EM: In vitro measurement of the adherence of Staphylococcus epidermidis to plastic by using cellular urease as a marker, *Appl Environ Microbiol* 57: 863 (1991).
- 11- Elçi S, Gül K, Ögel F, Suay A, Mete Ö: Koagülaz negatif stafilokoklarda makro ve mikro yöntemle slime oluşumunun ve antibiyotik direncinin saptanması, *İnfeksiyon Derg* 10: 203 (1996).
- 12- Erik F, Tomerik M, Bard I: Complement activation during major operations with or without cardiopulmonary by-pass, *J Thorac Cardiovasc Surg* 93: 360 (1987).
- 13- Farber BF, Kaplan MH, Clogston AG: Staphylococcus epidermidis extracted slime inhibition antimicrobial action of glycopeptide antibiotics, *J Infect Dis* 161: 37 (1990).
- 14- Freeman DJ, Falkiner FR, Reene CT: New method for detecting slime production by coagulase-negative staphylococci, *J Clin Pathol* 42: 472 (1989).
- 15- Garbaldi RA: Post-operative pneumonia and urinary-tract infection: Epidemiology and prevention, *J Hosp Infect* 11(Suppl A): 265 (1988).
- 16- Gürdoğan K, Dizbay M, Aktaş F: Kan kültürlerinden izole edilen koagülaz negatif stafilokoklarda slime üretiminin dört farklı yöntemle araştırılması ve slime yapımı ile antimikrobiyal duyarlılık ilişkisi, *Flora* 4: 195 (1999).
- 17- Jones JW, Scott RJ, Morgan J, Pether JV: A study of coagulase-negative staphylococci with reference to slime production, adherence, antibiotic resistance patterns and clinical significance, *J Hosp Infect* 22: 217 (1992).
- 18- Kiraz N: Koagülaz negatif stafilokokların slime oluşturmaları ve bazı antibiyotiklerin slime oluşumuna etkileri, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 27:219 (1993).
- 19- Kloos WE, Bannerman TL: Update on clinical significance of coagulase negative staphylococci, *Clin Microbiol Rev* 7: 114 (1994).
- 20- Ludwicka A, Uhlenbruck G, Peters G, Seng PN, Gray ED, Jeljaszewicz J, Pulverer G: Investigation on extracellular slime substance produced by Staphylococcus epidermidis, *Zbl Bakt Hyg* 258: 256 (1994).
- 21- Maki DG, Wiese CE, Sarafin HW: A semiquantitative culture method for identifying intravenous catheter-related infection, *N Engl J Med* 296: 1305 (1977).

- 22- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*, Ninth International Supplement, M100-S9, NCCLS, Wayne (1999).
- 23- Nayak N, Satpathy G: Slime production as a virulence factor in *Staphylococcus epidermidis* isolated from bacterial keratitis, *Indian J Med Res* 111: 6 (2000).
- 24- Nourijadeh E, Sultan N: Koagülaz negatif stafilokoklarda slime faktör yapımının çeşitli yöntemlerle gösterilmesi, *Infeksiyon Derg* 7: 31 (1993).
- 25- Raad III, Bodey GP: Infectious complications of indwelling vascular catheters, *Clin Infect Dis* 15: 197 (1992).
- 26- Sonnenwirth AO, Jarett L: *Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis*, Mosby Co, St Louis (1990).
- 27- Uçar EK: Normalde steril olan muayene maddelerinden izole edilen, koagülaz negatif stafilokok türleri, slime oluşturmaları ve antimikrobik maddelere duyarlılıkları, *Uzmanlık Tezi*, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul (1997).
- 28- Vegh Z, Gacs M: Correlation of slime production and pathogenicity coagulase-negative staphylococci, *Orv Hetil* 4: 131(5): 231 (1990).
- 29- Wojnicova V, Votava M, Skalla B: Comparison of 2 methods of detecting slime production by coagulase-negative staphylococci, *Cesk Epidemiol Microbiol Immunol* 42: 53 (1993).