

HASTANE KAYNAKLI KOAGÜLAZ NEGATİF STAFİLOKOKLARDA FOSFOMİSİN DUYARLILIĞI İLE METİSİLİN DİRENCİ VE SLAYM YAPIMI İLİŞKİSİ*

İlhami ÇELİK*, Mustafa CİHANGİROĞLU**, Mehmet ÇABALAK*, Erol SEVİM*,
Ayhan AKBULUT*, S.Sırrı KILIÇ*

* Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

** Ergani Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, DİYARBAKIR

ÖZET

Hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen 50 koagülaz negatif stafilokok suşunda disk difüzyon yöntemi ile fosfomisin ve metisilin duyarlılığı, Kongo kırmızılı agar yöntemiyle slaym oluşumu araştırılmıştır. Gerek NCCLS'de gerekse diğer standartlarda stafilokoklar için fosfomisinin zon çapı limitleri konusunda bir kriter bulunmamaktadır. Fosfomisin için median zon çapı çalışmamızda 32 mm (aralık:18-64 mm) olarak saptanmış ve çeşitli çalışmalarda kullanılan kriterlere göre suşlarımızda fosfomisine direnç bulunmadığı kanaatine varılmıştır.

Çalışmaya alınan suşların 10'u metisiline duyarlı, 40'ı dirençli; 23'ü slaym negatif, 27'si slaym pozitif bulunmuştur. Fosfomisinle alınan inhibisyon zon çapları ile metisilin direnci veya slaym oluşturma arasında, metisilin direnci ile slaym oluşturma arasında, fosfomisinle alınan median zon çapı altında ve üstünde zon veren suşlarla metisilin direnci veya slaym oluşturma arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde fosfomisinden yararlanılması konusunda daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar sözcükler: fosfomisin, metisilin, slaym, stafilokok

SUMMARY

Susceptibility to Fosfomycin, Methicillin Resistance and Slime Production in Coagulase Negative Staphylococci Isolated from Hospital Acquired Infections

Fosfomycin and methicillin susceptibilities were investigated by disk diffusion method and slime production was investigated by Congo red agar plate in 50 coagulase negative staphylococci isolated from hospital acquired infections. There is no criteria for susceptibility of staphylococci to fosfomycin neither in NCCLS nor in other standards. Fosfomycin zone diameters were established in our study as a median 32 mm (range: 18-64 mm), and according to the criteria used in some other papers, it is concluded that there is no fosfomycin-resistance in our strains.

Ten strains were found susceptible to methicillin and 40 resistant; 23 strains were found slime negative and 27 positive. No significant relationship was found between the fosfomycin inhibition zones and methicillin resistance or slime production, between methicillin resistance and slime production, between methicillin resistance or slime production and the strains with inhibition zones under or over the median zone for fosfomycin.

More comprehensive studies are needed to make use of fosfomycin in the treatment of infections due to staphylococci.

Keywords: fosfomycin, methicillin, slime, staphylococci

Yazışma adresi: İlhami Çelik, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ
Tel.: (0424) 233 35 55/2513

e-posta:ilhamicelik@hotmail.com

Alındığı tarih: 20.06.2005, revizyon kabulü: 12.09.2005

* 20.ANKEM Klinikler ve Tıp Bilimleri Kongresi'nde sunulmuştur (22-26 Mayıs 2005, Antalya)

GİRİŞ

Fosfomisin *Streptomyces*'ler tarafından üretilen bir fosfoenolpirüvat analogu olup hücre duvarındaki peptidoglikan için gerekli bir yapıtaşı olan N-asetil muramik asitin oluşmasını önleyen enolpirüvat transferazı geri dönüşümsüz olarak inhibe eder⁽¹²⁾. Bunun sonucunda bakterisidal aktivite gösterir ve geniş antimikrobiyal aktiviteye sahiptir^(1,22).

National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS) verilerine göre Ocak 1990-Mayıs 1999 arasında kan dolaşımı enfeksiyonu saptanan hastalardan izole edilen koagülaz negatif stafilokok (KNS) oranı (% 37.3) *S.aureus*'tan (% 12.6) daha fazla bulunmuştur⁽²⁴⁾. KNS'ların oluşturduğu enfeksiyonların çoğu nozokomiyal kaynaklı olduğu için bu suşlarda yüksek oranda çoklu antibiyotik direnci olması da kaçınılmazdır. *S.aureus* suşlarında olduğu gibi klinik örneklerden izole edilen KNS'ların % 80 ila 90'ı indüklenabilir beta-laktamaz üretmektedirler. Ayrıca nozokomiyal KNS suşlarının % 60-80'i metisiline direnç göstermektedir^(8,27). Slaym yapımı KNS'ların plastik yüzeylere yapışmasında önemli bir rol oynar ve fagosit ve antimikrobiyal ajanların inhibe edici etkisinden mikroorganizmayı korur.

Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen KNS'larda slaym oluşumu, metisilin direnci ve bu suşların fosfomisine duyarlılığının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen 50 KNS suşu % 5 koyun kanlı agara ekilerek 35°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Koloni morfolojisi dikkate alınarak stafilokok olarak tanımlanan suşlar için Gram boyama ve EDTA'lı plazma kullanılarak koagülaz testi yapılmıştır.

Mikroorganizmaların slaym yapma özellikleri Kongo kırmızılı agar yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Kongo kırmızılı besiyeri litrede 10 g agar, 50 g sukroz, 37 g beyin-kalp infüzyon buyyonu ve 0.8 g Kongo kırmızısı içerecek şekilde hazırlanmıştır. Bu besiyerlerine tek koloni düşecek şekilde yapılan ekimler 37°C'de bir gece inkübe edilmiş, koyu kırmızı-siyah koloni oluşturan suşlar slaym pozitif, pembe koloni oluşturanlar ise slaym negatif olarak değerlendirilmiştir. Metisilin (oksasilin) direnci disk difüzyon yöntemi kullanılarak saptanmıştır. İzole edilen suşlardan 0.5 McFarland bulanıklık standardına uygun olarak (10^8 bakteri/mL) steril serum fizyolojik içinde süspansiyonlar hazırlanmış ve % 4 NaCl içeren Mueller-Hinton (Oxoid) besiyerlerine ekilmiştir. 1 µg oksasilin (Oxoid) diski konularak 35°C'de 24 saat inkübasyondan sonra 11 mm'nin altında zon çapı saptanan suşlar dirençli olarak kabul edilmiştir. Kontrol suşu olarak *S.aureus* ATCC 25923 kullanılmıştır. 200 µg fosfomisin

trometamin ve 50 µg glukoz-6-fosfat içeren disklerle yapılan duyarlılık testlerinde NCCLS standartlarına göre *S.aureus* ATCC 25923 kontrol suşuyla alınması gereken zon çapı limitleri 25-33 mm olarak bildirilmiştir⁽²⁵⁾. Ancak klinik stafilokok suşları için gerek NCCLS ve gerekse Comité de L'antibiogramme'da (De la Société Française de Microbiologie) bir kriter bulunmamaktadır^(6,25). Barry ve ark.⁽²⁾ 200 µg fosfomisin içeren diskle klinik stafilokok suşlarının değerlendirmesinde *E.faecalis* için NCCLS tarafından önerilen sınır değerleri (≤ 12 mm dirençli, 13-15 mm orta derecede duyarlı, ≥ 16 mm duyarlı) kullanmıştır. Grimm ve Haag⁽¹⁶⁾, 50 µg fosfomisin içeren diskle yapılan duyarlılık testlerinde Gram pozitif koklar için zon çapı sınırlarını; < 14 mm dirençli, ≥ 20 mm ise duyarlı olarak bildirmiştir. Guerin ve ark.⁽¹⁷⁾ ise Comité de L'antibiogramme'da 50 µg fosfomisin içeren disklerle yapılan duyarlılık testlerinde önerilen (< 14 mm dirençli, > 14 mm ise duyarlı) sınırları kullanmışlardır. Bu nedenle bu çalışmada fosfomisin duyarlılığının yorumu Barry ve ark.⁽²⁾, Grimm ve Haag⁽¹⁶⁾ ve Guerin ve ark.⁽¹⁷⁾ tarafından yapılan çalışmalara dayanılarak yapılmıştır.

İstatistiksel analizler SPSS 12.0 programında ki kare ve Spearman testleri ile yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 50 suşun izolasyon yerleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Çalışmaya alınan KNS'ların izolasyon yerleri.

İzolasyon yeri	Sayı
Kan	15
Püü (yumuşak doku)	3
Yara	15
Beyin omurilik sıvısı	2
Santral venöz kateter	3
Periferik venöz kateter	2
Balgam	2
Endotrakeal aspirat	3
İdrar	3
Plevral sıvı	2
Toplam	50

Çalışmaya alınan suşların 40'ı (% 80) metisiline dirençli, 10'u (% 20) duyarlı; 27'si (% 54) slaym pozitif, 23'ü (% 46) slaym negatif bulunmuştur. 200 µg fosfomisin içeren disklerle yapılan antibiyotik duyarlılık testinde *S. aureus* zon çapı için kesin bir kriter bulunmadığından sonuçlar zon çapları belirtilerek sunulmuştur. Median zon çapı 32 mm (18-64 mm) olarak saptanmıştır. Fosfomisin zon çapları, metisilin duyarlılığı ve slaym oluşumu tablo 2'de gösterilmiştir.

Fosfomisinin 200 µg'lık diski ile aldığımız sonuçlara Grimm ve Haag⁽¹⁶⁾'ın 50 µg'lık disk için verdiği sınırlar

uygulanırsa suşlarımızın ikisi orta duyarlı, 48'i duyarlı; NCCLS'in *E.faecalis* için verdiği sınırlar uygulanırsa tümü duyarlı olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle suşlarımız içinde fosfomisine dirençli olana rastlanmadığı kabul edilmiştir.

Tablo 2: 50 koagülaz negatif stafilok suşunda fosfomisinle alınan zon çapları, metisiline direnç ve slaym oluşturma.

Suş sayısı	Fosfomisin zon çapı (mm)	Metisilin direnci	Slaym oluşturma
1	18	-	+
1	18	+	+
1	20	+	-
1	21	+	+
1	22	-	+
6	23-24	+	+
1	24	+	-
1	25	-	-
3	26	+	-
3	27-28	+	+
2	28	+	-
2	28	+	+
3	30-32	+	-
1	33	+	+
2	34-35	+	-
1	36	+	+
1	36	+	-
1	36	-	-
2	38	+	+
1	38	-	-
1	40	-	+
2	42-43	+	+
2	43	-	+
2	44-48	+	+
1	48	+	-
1	53	+	+
2	53-58	+	-
1	58	-	-
2	60-62	+	-
1	64	-	-
50	~ 32	40	27

Tablo 2'de verilen zon çapları kalite kontrol suşu olan *S.aureus* 25923 ile alınması gereken zon çapları ile karşılaştırıldığında 12 suşun daha dar (≤ 24 mm), 23 suşun daha geniş (≥ 34 mm), 15 suşun da *S.aureus* 25923 ile alınması beklenen (25-33 mm) çaplarda zon verdiği görülmüştür (Tablo 3).

Tablo 3: Kalite kontrol suşu için önerilen zon çaplarına göre sonuçlar.

Zon çapı* (mm)	Sayı	Metisilin direnci		Slaym oluşturma	
		+	-	+	-
≤24	12	10	2	10	2
25-33	15	14	1	6	9
≥34	23	16	7	11	12

* Kalite kontrol suşu *S.aureus* ATCC 25923 ile alınması beklenen zon çapı 25-33 mm'dir

Fosfomisinle alınan inhibisyon zon çapları ile metisilin direnci ($r=-0.139$, $p>0.30$) veya slaym oluşumu ($r=-0.123$, $p>0.10$) arasında, metisilin direnci ile slaym oluşumu ($r=0.04$, $p>0.70$) arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Fosfomisinle alınan median zon çapı (32 mm) altında zon veren 25 suşun 22'si, üstünde zon veren 25 suşun ise 18'i metisiline dirençli bulunmuş, farkın anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p>0.20$). Median zon çapı altında zon veren 25 suşun 15'i, üstünde zon veren 25 suşun ise 12'si slaym oluşturmuş, farkın anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p>0.50$). NCCLS tarafından *S.aureus* ATCC 25923 için verilen sınır değerlerin (25-33 mm) altında zon veren 12 suşun 10'u, üstünde zon veren 23 suşun 16'sı metisiline dirençli bulunmuş ($p>0.50$); altında zon veren 12 suşun 10'u, üstünde zon veren 23 suşun 11'i slaym oluşturmuş ($p>0.05$), bu ilişkiler arasında da anlamlılık saptanmamıştır. Bu bulgularla suşlarımızda fosfomisin duyarlılığı, metisilin direnci ve slaym oluşturma arasında bir ilişki bulunmadığı sonucuna varılmıştır.

TARTIŞMA

Hara ve ark.⁽²⁰⁾ metisilin duyarlı beta-laktamaz üreten ve üretmeyen MSSA ve KNS suşlarında fosfomisinin beta-laktamaz üretiminden etkilenmediğini ve düşük konsantrasyonlarda bakterisidal etki gösterdiğini saptamışlardır. Portier ve ark.⁽²⁹⁾ metisilin dirençli stafilokoklar için in-vitro sefotaksim+fosfomisin kombinasyonunun sinerjistik etki gösterdiğini bildirmişler ve menenjit, kemik-eklem enfeksiyonu ve bakteremili 16 hastada bu kombinasyonla relaps olmaksızın kür sağladıklarını bildirmişlerdir. Fosse ve ark.⁽¹³⁾ sefomandol + fosfomisin kombinasyonunun sinerjistik etki gösterdiğini ve terapötik dozlarda MRSA suşlarının çoğuna karşı etkili olduğunu bildirmişlerdir. Yine Hara ve ark.⁽²¹⁾ MSSA ve MSKNS suşlarında fosfomisin aktivitesinin sefazolin, sefmetazol, sefotiam ve piperasilinden daha iyi olduğunu yazmışlardır. Garcia-Rodriguez ve ark.⁽¹⁵⁾ idrar yolundan izole ettikleri *S.aureus* ve KNS suşlarının fosfomisine duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Vogt ve ark.⁽³¹⁾ ise fosfomisinin serum bakterisidal aktivitesinin teikoplaninkine eşdeğer olduğunu saptamışlardır. Hamilton-Miller⁽¹⁹⁾ fosfomisinin 60 Gram pozitif kokun (20 MRSA, 20 KNS, 20 enterokok) 54'üne etkili olduğunu ve özellikle anaerobik koşullarda KNS suşlarına karşı bu aktivitenin daha iyi olduğunu belirtmişler ve mutant dirençli suşlarda bu direncin fosfomisine rifampin ya da siprofloksasin eklenmesi ile önlendiğini ve fosfomisinin bu ilaçlarla sinerjistik etki gösterdiğini vurgulamışlardır. Quentin ve ark.⁽³⁰⁾ 25 KNS ve 25 *S.aureus* ile yaptıkları çalışmada fosfomisinin rifampin ile aditif bakteriyostatik ve antagonistik bakterisid etki gösterdiğini, pefloksasinle aditif ya da orta derecede sinerjistik olduğunu ama özellikle metisilin dirençli

stafilokoklar için fosfomisin imipenem ile kombinasyonunun yüksek derecede sinerjistik aktiviteye sahip olduğunu ancak bakterisidal etkide sıklıkla antagonistik olduklarını bildirmişlerdir.

Tablo 3’de verilen sonuçlar suşların çoğunun kalite kontrol suşundan daha duyarlı olduğunu göstermekte fakat klinik suşların değerlendirilmesi için kesin bir kriter olmadığından, duyarlı ve dirençli suşları belirlememektedir. *E.faecalis* için belirlenmiş veya 50 µg’lık disk için belirlenmiş kriterler uygulandığında suşlarımızın ya hepsi, ya da orta duyarlı bulunan ikisi dışında kalanları fosfomisine duyarlı görülmektedir. Bu sonuçlar en azından fosfomisinin KNS suşlarına çok etkili bir antibakteriyel olduğuna işaret etmektedir.

Slaym oluşturan bakterilerde antibiyotik duyarlılığı konusu son yıllarda dikkat çekici bir hale gelmeye başlamıştır^(4,9,110). Diaz-Mitoma ve ark.⁽⁷⁾ antibiyotik başarısızlığı ile slaym üretimi arasında doğrudan bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Benzer şekilde ayaktan periton diyalizi uygulanan hastalarda oluşan peritonitlerde tedavi başarısızlığında slaym üretiminin etkili olduğu bulunmuştur⁽¹⁴⁾. Çoğu yazar slaym üretimi ile patojenik suşlar arasında epidemiyolojik bir ilişki olduğu konusunda görüş birliği içerisindeyler^(23,26).

KNS suşlarında slaym yapımı gerçek bir patojenlik kriteri olarak kabul edilmektedir. Bir çalışmada slaym faktör sıklığı ile infeksiyon oluşturma potansiyeli arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır⁽³⁾. Yine cerrahi yoğun bakım ünitelerindeki 190 tıbbi personelin burun boşluklarında saptanan *S.epidermidis* suşlarının % 72.2’sinde slaym üretimi gözlenmiştir⁽⁷⁾. Yapılan diğer çalışmalarda metisilin direncinin slaym faktör yapan suşlarda daha fazla olduğu gözlenmiştir^(3,5,11). Günaydın ve ark.⁽¹⁸⁾ slaym pozitifliği ile gentamisin, rifampin, norfloksasin ve siprofloksasin direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamışlar ve slaym yapımının antibiyotik direnci ile yakın ilişkili olduğu kanısına varmışlardır. Çalışmamızda ise böyle bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda kullandığımız 50 koagülaz negatif stafilokok suşunda fosfomisinle alınan zon çapları, metisiline direnç ve slaym oluşturma birbirleri ile anlamlı ilişki göstermeyen özellikler olarak saptanmış, bu suşlar içinde fosfomisine dirençli suş bulunmadığı sonucuna varılmıştır. Ancak stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde fosfomisinden yararlanılması konusunda daha kapsamlı laboratuvar ve klinik çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Allerberger F, Klare I: In vitro activity of fosfomycin against vancomycin-resistant enterococci, J Antimicrob Chemother 1999;43(2):211-7.
2. Barry AL, Pfaller MA, Fuchs PC, Tenover FC, Reller LB, Allen SD, Hardy DJ, Gerlach EH: Interpretive criteria and quality control parameters for determining bacterial susceptibility to fosfomycin tromethamine, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993;12(5):352-6.
3. Baussard P, Pithsy A, Devleeschowwer MJ: Relationship between slaym production, antibiotic sensitivity and the phagotype of coagulase-negative staphylococci, J Clin Pharm Ther 1993;18(4):271-4.
4. Brandt CM, Rouse MS, Tallan BM, Laue NW, Wilson WR, Steckelberg JM: Effective treatment of cephalosporin-rifampicin combinations against cryptic methicillin-resistant β -lactamase-producing coagulase-negative staphylococcal experimental endocarditis, Antimicrob Agents Chemother 1995;39(8):1815-9.
5. Chisena S, Marconato R, Cantoni G, Zappa M, Inzaghi A, Pasargiklian I, Mascheroni E, Ranzi ML, Longo T: Importance of Staphylococcus epidermidis in the bacterial colonization of abdominal drains in surgical patients, Minerva Chir 1991;46(6):269-72.
6. Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie: communiqué 2005.
7. Diaz-Mitoma F, Harding GK, Hoban DJ, Roberts RS, Low DE: Clinical significance of a test for slaym production in ventriculoperitoneal shunt infections caused by coagulase-negative staphylococci, J Infect Dis 1987;156(4):555-60.
8. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, Beach M; SENTRY Participants Group: Survey of infections due to Staphylococcus species: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999, Clin Infect Dis 2001;32(Suppl 2): 114-32.
9. Domingue G, Ellis B, Dasgupta M, Costerton JW: Testing antimicrobial susceptibilities of adherent bacteria by a method that incorporates guidelines of the National Committee for Clinical Laboratory Standards, J Clin Microbiol 1994;32(10):2564-8.
10. Dunne WM, Mason EO, Kaplan SL: Diffusion of rifampicin and vancomycin through a Staphylococcus epidermidis biofilm, Antimicrob Agents Chemother 1993;37(12):2522-6.
11. Elçi S, Gül K, Ögel F, Suay A, Mete Ö: Koagülaz negatif stafilokoklarda slaym oluşumunun ve antibiyotik direncinin saptanması, İnfeksiyon Derg 1996;10(3):203-6.
12. Forsgren A, Walder M: Antimicrobial activity of fosfomycin in vitro, J Antimicrob Chemother 1983;11(5):467-71.
13. Fosse T, David MF, Duluc F, Darmusey D, Tamalet C, Toga B: In vitro study of the cefamandole-fosfomycin combination against methicillin-resistant staphylococci, Pathol Biol 1984;32(5):528-31.
14. Freeman DJ, Falkner FR: Coagulase-negative staphylococci and continuous peritoneal ambulatory dialysis, Rev Med Microbiol 1991;2(2):98-104.
15. Garcia-Rodriguez JA, Trujillano Martin I, Baquero F, Cisterna R, Gobernado M, Linares F, Martin-Luengo F, Piedrola G: In vitro activity of fosfomycin trometamol against pathogens from urinary tract infections: a Spanish multicenter study, J Chemother 1997;9(6):394-402.
16. Grimm H, Haag R: Susceptibility testing with fosfomycin in an agar diffusion test on Mueller-Hinton agar, Immun Infekt 1982;10(4):159-63.

17. Guerin F, Buu-Hoi A, Mainardi JL, Kac G, Colardelle N, Vaupre S, Gutmann L, Podglajen I: Outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to glycopeptides in a Parisian hospital, *J Clin Microbiol* 2000;38(8):2985-8.
18. Günaydın M, Leblebicioğlu H, Saniç A, Pirinççiler M: Koagülaz-negatif stafilokoklarda slaym yapımı ve antibiyotik direnci ile ilişkisi, *Mikrobiyol Bült* 1995;29(1):26-31.
19. Hamilton-Miller JM: In vitro activity of fosfomycin against 'problem' gram-positive cocci, *Microbios* 1992;71(287):95-103.
20. Hara T, Araake M, Tsuruoka T, Watabe H: Antimicrobial activity of fosfomycin against beta-lactamase-producing methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* and methicillin-sensitive coagulase-negative staphylococci, *Jpn J Antibiot* 2003;56(2):142-7.
21. Hara T, Araake M, Watabe H: Antibacterial activities of fosfomycin against several fresh clinical isolates-Comparison of the test methods for antibacterial activity, *Jpn J Antibiot* 2002;55(6):844-54.
22. Kahan FM, Kahan JS, Cassidy PJ, Kropp H: The mechanism of action of fosfomycin, *Ann New York Acad Sci* 1974;235:364-85.
23. Kristinsson KG, Spencer RC, Brown CB: Clinical importance of production of slaym by coagulase-negative staphylococci in chronic ambulatory peritoneal dialysis, *J Clin Pathol* 1986;39(1):117-8.
24. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report: Data summary from January 1990-May 1999, issued June 1999, *Am J Infect Control* 1999; 27(6):520-32.
25. NCCLS: Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 7th ed. Approved standard M2-A7. NCCLS, Wayne, Pa (2003).
26. Nourizadeh E, Sultan N: Koagülaz-negatif stafilokoklarda slaym (slaym) faktör yapımının çeşitli yöntemlerle gösterilmesi, *İnfeksiyon Derg* 1993; 7(1-2):31-4.
27. Peters G, von Eiff C, Herrmann M: The changing pattern of coagulase-negative staphylococci as infectious pathogens, *Curr Opin Infect Dis* 1995;8(Suppl 1):12-9.
28. Pfaller MA, Barry AL, Fuchs PC: Evaluation of disk susceptibility testing of fosfomycin tromethamine, *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993;17(1):67-70.
29. Portier H, Kazmierczak A, Lucht F, Tremeaux JC, Chavanet P, Duez JM: Cefotaxime in combination with other antibiotics for the treatment of severe methicillin-resistant staphylococcal infections, *Infection* 1985; 13(Suppl 1):S123-8.
30. Quentin C, Saivin S, Lafferriere C, Noury P, Bebear C: In vitro activity of fosfomycin combined with rifampin, pefloxacin and imipenem against staphylococci: A study by the time-kill curve method, *Drugs Exp Clin Res* 1987;13(4):219-24.
31. Vogt K, Rauhut A, Trautmann M, Hahn H: Comparison of fosfomycin and teicoplanin in serum bactericidal activity against staphylococci, *Arzneimittelforschung* 1995;45(8):894-7.