

Nozokomiyal Stafilokok Bakteriyemileri

Dr. Bilgehan AYGEN*

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri.

Stafilokoklar hem immünolojik olarak sağlıklı hem de immünyetmezlikli olguların nozokomiyal ve toplum kaynaklı infeksiyonlarının başlıca etkenleri arasında yer almaktadırlar. Ağır stafilokok infeksiyonları yüksek mortalite ve komplikasyon oranlarıyla ciddi bir sorun olma özelliğini sürdürmektedirler.

Son 20 yıl içinde nozokomiyal bakteriyemilerin mikrobiyal etyolojisinde önemli değişimler olmuştur. Gram pozitif kokların etyolojik öneminin artması paralelinde stafilokok infeksiyonlarının da görülme sıklığı artmıştır. Gerek *Staphylococcus aureus* gerekse koagülaz negatif stafilokok (KNS)'lar nozokomiyal sepsis ve bakteriyemilerin en önemli patojenleri arasına girmiştir (1-7). Amerikan Ulusal Nozokomiyal Sürveyans Sistemi (National Nosocomial Infection Surveillance: NNIS) 1986-1989 yılları arasında primer nozokomiyal bakteriyemilerde KNS'lerin %27.7, *S. aureus*'un ise %16.3 oranları ile ilk sıralarda saptanan etkenler olarak belirlemiştir (8).

NOZOKOMİYAL *Staphylococcus aureus* BAKTERİYEMİLERİ

S. aureus gram pozitif bakterilere bağlı bakteriyemilerde en sık saptanan etkidir. Son yıllar-

da nozokomiyal *S. aureus* bakteriyemilerinin epidemiyolojisinde önemli değişimler gözlenmiştir. Geniş spektrumlu antibiyotikler, immünyetmezlikli ajanlarla yapılan tedaviler, yoğun bakım ünitelerinde hasta izlemleri, invaziv işlemlerin uygulanması ve protez materyallerin kullanımının artması *S. aureus* kolonizasyonunu takiben bakteriyemilerin ortaya çıkışını kolaylaştırmaktadır (9).

Steinberg ve arkadaşları 1980'li yıllardan itibaren hem toplum kaynaklı hem de nozokomiyal *S. aureus* bakteriyemilerinin görülme sıklığında artış olduğunu bildirmişlerdir (10). Nozokomiyal *S. aureus* bakteriyemisi oranı 1980-1983 yılları arasında %16.3 iken, bu oran 1990-1993 yılları arasında %29.6 bulunmuştur. Valles ve arkadaşları yoğun bakım ünitelerinde dokuz aylık sürede 590 bakteriyemi epizodunu değerlendirmişler ve gram pozitif etkenlerin sıklığını %49.8 bulmuşlardır (11). *S. aureus* %17.5 oranı ile KNS'lerden sonra en sık izole edilen ikinci etken olarak saptanmıştır. Cunney ve arkadaşları 1991-1993 yılları arasında saptanan 115 *S. aureus* bakteriyemisinin %71'inin nozokomiyal orjinli olduğunu bildirmişlerdir (9).

S. aureus hücre yüzeyindeki çeşitli komponentler aracılığı ile konağa özgü hedeflerle etkileşime girer. Bu etkileşimde fibronektin, fibrinojen, vitronektin, laminin, kollajen ve trombositin gibi birçok konakçı proteini rol almaktadır. Yüksek moleküler ağırlıklı bir glikoprotein olan fibronektin vücut sıvıları ve mukozal yüzeylerde bulunmaktadır. *S. aureus*'ta fibronektine

bağlanan protein yapının genetik ve moleküler yapısı belirlenmiştir. Yüzeyle bağlanmış bakteriler ile parçalı lökositler arasında da bir dizi etkileşimin ortaya çıkması *S. aureus* infeksiyonlarının gelişiminde rol alan başlıca mekanizmalardır (12). Altta yatan ciddi bir hastalığın varlığı, yatağa bağlı olma, hastanın klinik prognozunun kötü olması, hastanede kalış süresinin uzaması, daha önce antibiyotik kullanımı ve ağır yanıklar metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) bakteriyemileri için risk faktörleri olarak bildirilmiştir (Tablo 1) (6,13). Hershov ve arkadaşları daha önce antibiyotik tedavisi alan ve uzun süre hastanede kalan hastalarda MRSA infeksiyonlarının metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) infeksiyonlarına göre daha sık geliştiğini saptamışlardır (14).

Yapılan çalışmalarda MRSA ile kolonize veya infekte hastalarda intravenöz kateterlerin bakteriyemi için yüksek risk taşıdıkları gösterilmiştir (10,13). Steinberg ve arkadaşları 1990-1993 yılları arasında intravasküler katetere bağlı *S. aureus* bakteriyemilerinde yaklaşık sekiz kat artış olduğunu bildirmişlerdir (10). Hemodiyaliz hastaları *S. aureus* infeksiyonları için yüksek risk grubunu oluştururlar. Bu hastalarda infeksiyon genellikle endojen orjinlidir (15).

MRSA suşları ile kolonizasyondan sonra yüksek oranda infeksiyon ortaya çıkmaktadır (16,17). Pittsburg Veterans Affairs Tıp Merkezi'nde 197 olguda nazal sürveyans kültürleri alınarak MRSA kolonizasyonu ve infeksiyonu arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Otuziki MRSA taşıyıcısında stafilokoksik infeksiyon epizodu %25 oranında saptanmıştır. MSSA taşıyıcılarında infeksiyon gelişme sıklığı %4.5, taşıyıcı olmayanlarda ise %4 bulunmuştur. MRSA infeksiyonlarının %73'ü nazal MRSA taşıyıcılarında ortaya çıkmış ve MRSA taşıyıcılığının her 100 günü için infeksiyon gelişme riski %15 olarak belirlenmiştir (16). Pujol ve

arkadaşları bir yıllık süre içerisinde izlenen 488 yoğun bakım hastasında nazal kültürleri aralar yaptıkları çalışmalarında hastaların %12.9'unda MRSA, %17.2'sinde MSSA taşıyıcılığı saptamışlardır (18). Dört yüzseksenekiz hastanın %7.7'sinde nozokomiyal *S. aureus* bakteriyemisi gelişmiş ve bu bakteriyemilerin %38'inin MRSA, %9.5'inin ise MSSA taşıyıcılarında ortaya çıktığı saptanmıştır. MRSA suşları ile kolonizasyonun MSSA suşları ile kolonizasyona göre bakteriyemi için daha büyük risk taşıdığı gösterilmiştir.

S. aureus bakteriyemisi genellikle lokal bir infeksiyon odağına sekonder olarak gelişir. Uzak metastatik komplikasyonlar *S. aureus* bakteriyemisinin en önemli özelliğidir. Cunney ve arkadaşlarının İrlanda'dan yaptıkları çalışmalarında 1991-1993 yılları arasında 78 nozokomiyal *S. aureus* bakteriyemi epizodunun %94'ünde primer odağın belirlendiğini ve bu olguların %6'sında metastatik infeksiyon geliştiğini bildirmişlerdir (9). Nozokomiyal bakteriyemili olgularda santral venöz kateterler (%44), periferik venöz kateterler (%19) ve yara infeksiyonları (%14) ilk üç sırada saptanan primer infeksiyon odakları olarak belirlenmiştir. En sık karşılaşılan komplikasyon %4 oranı ile endokardit olmuştur. Komplike *S. aureus* infeksiyonlarında endokardit gelişme sıklığı %1.7-18 arasında bildirilmektedir (6). Conterno ve arkadaşları 136 *S. aureus* bakteriyemisinde infeksiyonun %26 oranında intravasküler kateter ve %13 oranında solunum sistemi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (19). Son yıllarda *S. aureus* bakteriyemisine bağlı hematogen osteomyelitlerin özellikle vertebral osteomyelitlerin görülme sıklığında artış olduğu bildirilmektedir. Vertebral osteomyelitinin yaşlı hastalarda daha sık görülmesi bu yaş grubundaki bakteriyemi insidansındaki artış ve yaşa ilişkin vertebral kolumnadaki değişmelere bağlanmaktadır (20,21).

S. aureus bakteriyemisinde tanı primer ve metastatik infeksiyon odaklarında etkenin gösterilmesi, bu odaklardan ve kan kültürlerinden etkenin izolasyonu ile konur. *S. aureus*'un çeşitli yapısal antijenlerine, toksinlerine ve enzimlerine karşı oluşan antikorlar özellikle komplike ve komplike olmayan bakteriyemileri ayırt etmek amacıyla kullanılmıştır. Bu serolojik testlerin tanı değeri ile ilgili farklı sonuçlar alınmıştır. Serolojik testlerin özgüllük ve duyarlılığı bakteriyeminin tanısı, metastatik komplikasyonların ayırımı için yeterli değildir (22). Özellikle MRSA suş-

Tablo 1. *S. aureus* Bakteriyemileri İçin Risk Faktörleri.

- Altta yatan ciddi hastalığın varlığı,
- Yatağa bağımlı olmak,
- Klinik prognozun kötü olması,
- Hastanede kalış süresinin uzaması,
- Daha önce antibiyotik kullanımı,
- Ağır yanıkları.

larının epidemiyolojik araştırmaları amacıyla fenotipik ve genotipik özellikleri temel alan testler yapılmaktadır. MRSA bakteriyemilerinde PCR ile "mec A" geninin saptanması hızlı ve duyarlı bir tanı yöntemidir (23,24).

Gram pozitif bakterilere bağlı nozokomiyal infeksiyonlarda mortalite genel olarak düşüktür (7). Buna karşın stafilokok bakteriyemilerinde yüksek mortalite oranı halen önemli bir sorundur (9,25). Cunney ve arkadaşları nozokomiyal *S. aureus* bakteriyemilerinde mortaliteyi %22, toplum kaynaklı bakteriyemilerde %8, MRSA bakteriyemilerinde %22, MSSA bakteriyemilerinde %3 bulmuşlardır (9). Conterno ve arkadaşları %86'sını nozokomiyal bakteriyemilerin oluşturduğu ve MRSA izolasyonunun %66 olduğu 136 *S. aureus* bakteriyemisini değerlendirdikleri çalışmalarında ilk 14 günde mortaliteyi %39 bulmuşlardır (19). Yazarlar *S. aureus* bakteriyemilerinde septik şok gelişmesi, suşun metisiline dirençli olması ve infeksiyonun akciğer kaynaklı olması durumlarında mortalitenin anlamlı olarak yüksek olduğunu vurgulamışlardır. Endokardit gelişimi de mortaliteyi önemli ölçüde arttırmaktadır (9).

NOZOKOMİYAL KOAGÜLAZ NEGATİF STAFİLOKOK BAKTERİYEMİLERİ

Deri ve mukozaların normal florasında bulunan, kültürlerden izole edildiğinde genellikle kontaminant olarak değerlendirilen KNS'ler 1970'li yıllardan itibaren nozokomiyal sepsis ve bakteriyemilerde en önemli etkenler arasında yer almaya başlamışlardır (2,3,5,26-29). NNIS hastaneleri verilerine göre nozokomiyal bakteriyemilerin yaklaşık dörtte birinden KNS'ler sorumludur (6). İspanya'da yoğun bakım ünitelerinde yapılan bir çalışmada 590 nozokomiyal bakteriyemi epidozunda %24.4 oranı ile en sık KNS'lerin izole edildiği bildirilmiştir (11). KNS'lere bağlı bakteriyemik infeksiyonların artışı birkaç nedenle açıklanabilir. Bunlardan birincisi hastanelerde daha fazla kan kültürlerinin alınması nedeniyle KNS'lerin izolasyon ve rapor edilme oranının artmasıdır. İkincisi gram negatif bakteriler için geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması, üçüncüsü ise invaziv girişimlerin ve yabancı cisimlerin kullanımının artışıdır (6,11).

KNS'ler özellikle *Staphylococcus epidermidis* intravasküler kateter, hemodiyaliz şant ve greftleri, serebrospinal sıvı şantları, periton diyaliz kateterleri, kalp pilleri, ortopedik implantlar, damar

greftleri, protez kalp kapakları infeksiyonlarının en başta gelen etkenleridir (30). Nozokomiyal KNS bakteriyemilerinin büyük çoğunluğundan intravasküler girişimler sorumludur. Stafilokok infeksiyonlarını değerlendirdiğimiz bir çalışmada KNS sepsisi tanısı koyduğumuz olguların %94'ünde infeksiyonun damar içi kateterden kaynaklandığını bulduk (31). KNS infeksiyonlarında yabancı cisimlere adheransta spesifik adezinlerin rol aldığı gösterilmiştir. Fibrinojen, fibronektin, trombospondin ve laminin gibi bazı doku ve serum proteinleri yapışmaya aracılık ederler. KNS'lerin yaptığı "slime" adı verilen ekstrasellüler faktör patogenezde önemli rol oynar. "Slime" yapan KNS'lerde bakteri etrafında oluşan film tabaka bakteriyi opsonofagositozdan korur, antibiyotiklerin hücreye girişini engelleyerek antibiyotik tedavisinin başarısızlığına neden olabilir (27,28). Yaptığımız bir çalışmada intravenöz kateterlerden izole edilen patojen KNS suşlarının kontrol suşlarına göre daha adheran olduklarını ve daha fazla "slime" yaptıklarını bulduk (32).

Yabancı cisimlerin kullanımına ek olarak hastanede kalış süresinin uzaması, intravenöz lipid emülsiyonlarının kullanımı ve ciddi akut hastalığın varlığı KNS bakteriyemileri için önemli risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (6). Tablo 2'de KNS bakteriyemileri için risk faktörleri özetlenmiştir. Yenidoğanlarda düşük doğum ağırlığı, intravasküler girişimler ve parenteral besleme KNS'lere bağlı yaşamı tehdit eden infeksiyonların gelişimine zemin hazırlayan önemli faktörlerdir. Sloos ve arkadaşları neonatal yoğun bakım ünitelerinde fenotipik tiplendirme yöntemleri ile yenidoğanların çoğul dirençli bir *S. epidermidis* klonu ile kolonize olduklarını göstermişlerdir (29). Farklı genotipteki *S. epidermidis*'in bakteriyemik epizodlardan izole edilmesi bu etkenin neonatal bakteriyemilerde endemik nozokomiyal geçisi olduğunu düşündürmektedir (6).

Tablo 2. KNS Bakteriyemileri İçin Risk Faktörleri.

- Yabancı cisimlerin kullanımı,
- Hastanede kalış süresi,
- İntravenöz lipid emülsiyonları,
- Akut hastalığın ciddiyeti,
- Düşük doğum ağırlığı.

Nozokomiyal KNS suşlarının büyük çoğunluğu metisiline dirençlidir. Bu bakterilerin beta-laktam antibiyotiklere direnç oranları %35 ile %80 arasındadır (33). Ocak 1997-Aralık 1997 tarihleri arasında, hastanemiz yoğun bakım ünitelerinden infeksiyon etkeni olarak izole ettiğimiz 53 KNS suşunun 35 (%66)'inin metisiline dirençli olduğunu saptadık.

KNS'ler kan kültürlerinde sıklıkla kontaminasyona neden oldukları için izole edilen suşun gerçek bakteriyemiği gösterip göstermediği uzun yıllardır tartışılan bir konudur. Kan kültürlerinden KNS'lerin izolasyonunun pozitif prediktif değeri %6-11'dir. Son yıllarda tek kan kültür pozitifliğinin bile gerçek bir bakteriyemi epizodunu gösterebileceği ortaya konmuştur (3,6). Weinstein ve arkadaşları 1992-1993 yılları arasındaki pozitif kan kültürlerini değerlendirdikleri çalışmalarında 703 KNS izolatının 87 (%12.4)'isinin gerçek patojen olduğunu saptamışlardır (7).

Geçmiş yıllarda KNS'lere bağlı mortalite oranı %18.5-57 arasında bildirilmesine karşın yapılan bir çalışmada bu oran %5.5 olarak bulunmuştur (3,7).

NOZOKOMİYAL STAFİLOKOK BAKTERİYE-MİLERİNDE TEDAVİ

Stafilokok infeksiyonlarının görülme sıklığındaki artış ile beraber bu bakterilerin direnç paternleri de önemli oranda değişmiştir. *S. aureus*'ta 1961 yılında bildirilen metisilin direncinin ardından 1970'li yıllardan itibaren bu bakteriler birçok antibiyotiğe karşı dirençli hale gelmiştir. MRSA infeksiyonları nozokomiyal epidemilere yol açarak tüm dünyada ciddi bir sağlık sorunu olma özelliğini sürdürmektedir (23,34). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde MRSA izolasyonu 1975'te %2.4 iken 1991'de %29 olarak bildirilmiştir (35). *S. aureus*'ta metisilin direncinin yanısıra kinolonlar, makrolidler, kloramfenikol, tetrasiklin, aminoglikozidler, trimetoprim-sulfametoksazol, rifampisin gibi birçok ajana karşı çoğul direnç olması tedavi güçlüğüne neden olmaktadır (36,37). Metisiline duyarlı ve dirençli *S. epidermidis* izolatlarının çoğu klindamisin, eritromisin ve gentamisin gibi antibiyotiklere dirençlidir. Kinolonlara karşı direnç artmaktadır (38). Vankomisin tedavisi ve profilaksi amacıyla yaygın olarak kullanımı beta-laktam antibiyotiklere dirençli stafilokok infeksiyonlarındaki artışa neden olmaktadır. Hastanemiz yoğun bakım ünitelerinden 1997 yılında infeksiyon etkeni olarak izole

ettiğimiz *S. aureus* suşlarında %84.2 metisilin direnci saptadık. Nozokomiyal KNS suşlarının yaklaşık %60'ı metisiline dirençlidir (6,8). Bazı ülkelerde %90'lara varan metisilin direnci bildirilmektedir.

Stafilokoklarda metisilin direnci kromozomal ve plazmid kaynaklı direnç mekanizmaları ile ortaya çıkmaktadır. Kromozomal dirençte "*mec A*" geni tarafından kodlanan PBP-2a sentezi sorumludur. Yapısal "*mec A*" geni dışında direnç fenotipi açısından önem taşıyan birkaç normal kromozomal gen de bu direnç mekanizmasında rol oynamaktadır. Mevcut PBP'lerin beta-laktam antibiyotiklere afinitelerinin azalması ise bir diğer intrensek direnç mekanizmasıdır. Plazmid aracılı direnç stafilokokal beta-laktamazların fazla salınımı ile ortaya çıkmaktadır (36,39).

Metisiline dirençli stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde tercih edilecek antibiyotikler vankomisin ve teikoplanin gibi glikopeptid grubu antibiyotiklerdir. Stafilokoklarda glikopeptid antibiyotiklere direnç seyrek olarak görülmektedir. *Staphylococcus haemolyticus* ve *S. epidermidis* suşlarında glikopeptidlere karşı minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinin yükseldiği gösterilmiştir (33,40). Sieradzki ve arkadaşları metisilin dirençli KNS suşlarında vankomisin ve teikoplanine duyarlılığın azaldığını göstermişlerdir (41).

Son yıllarda vankomisine dirençli *S. aureus* suşlarının bildirilmeye başlanması MRSA infeksiyonlarının tedavisinde klinisyenleri ciddi olarak düşündürür olmuştur. İlk olarak 1996 yılında Hiramatsu ve arkadaşları Japonya'da vankomisine orta düzeyde dirençli (MİK: 8 µg/ml) bir *S. aureus* suşuna bağlı sternal postoperatif yara infeksiyonu bildirmişlerdir (42). Takiben 1997 yılında ABD'den MRSA suşlarında vankomisine duyarlılık azalması ve MİK değerlerinde yükselme bildirilmiştir (41,43). Vankomisinin yaygın kullanımı vankomisine dirençli suşların yayılmasında en önemli faktörlerden biridir.

Ciddi stafilokok infeksiyonlarının kombine tedavisi ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Vankomisinin rifampisin, novobiosin, aminoglikozidler veya fusidik asit gibi antibiyotikler ile kombinasyonu MRSA infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilir. Rifampisin ile vankomisin kombinasyonu yalnız vankomisin kullanımı ile yeterli sonucun alınmadığı hastalarda klinik olarak başarılı bulunmuştur. Potansiyel in vitro

antagonistik etki nedeniyle bu kombinasyon vankomisine yanıt vermeyen hastaların tedavisi için saklanmalıdır (17). Vankomisin ile aminoglikozid kombinasyonlarının birçok MRSA suşuna karşı sinerjistik etki gösterdiği gözlenmiştir. Bu kombine tedavinin uygulandığı hastalar oto ve nefrotoksisite açısından dikkatli izlenmelidirler (17,25).

Metisiline duyarlı veya dirençli olsun *S. aureus* infeksiyonlarının tedavisinde fusidik asit kullanılabilir. *S. aureus* suşlarında az sayıda dirençli mutantın olması nedeniyle fusidik asit tek başına değil kombine tedavi protokolleri içinde uygulanmalıdır. Gosden ve arkadaşları *S. aureus* bakteriyemili olgularda flukloksasilin ve fusidik asit kombinasyonu ile relaps riskinin yaklaşık %70 oranında azaldığını bildirmişlerdir (25). MRSA suşlarında trimetoprim duyarlılık dünyanın çeşitli ülkelerinde farklılık gösterir. Ancak ciddi infeksiyonların tedavisinde glikopeptid antibiyotikler seçilmelidir.

Stafilokoksik bakteriyemili olgularda optimal tedavi süresi için dikkatli bir klinik değerlendirmeye gereksinim vardır. Komplikasyonsuz olgularda genellikle iki haftalık parenteral tedavi yeterlidir. Endokardit, osteomyelit gibi komplikasyonların geliştiği durumlarda ise parenteral antimikrobiyal tedavi süresi 4-6 hafta olmalıdır. Cerrahi girişim endikasyonları için hastaların dikkatli bir gözlem altında tutulmaları gerekir.

NOZOKOMİYAL STAFİLOKOK BAKTERİYE-MİLERDEN KORUNMA

MRSA infeksiyonlarını kontrol altında tutmak amacıyla alınacak önlemler her sağlık kuruluşunun kaynaklarına, hasta popülasyonuna ve o kuruluştaki MRSA prevalansına göre belirlenmelidir. Epidemik MRSA suşlarına karşı önlem alınmamasının getireceği ekonomik yük infeksiyon kontrol önlemlerinin getirdiği yükten daha fazla olmaktadır (39). MRSA infeksiyonlarının başlıca bulaş kaynağı, bu mikroorganizma ile infekte veya kolonize hastalardır. Hastane personelinin ellerinde geçici olarak MRSA taşınması da en önemli geçiş yollarından biridir. MRSA ile infekte veya kolonize olan ve taburcu edilemeyen hastalar izole edilmelidir. Taşıyıcı olduğu belirlenen hastane personeli, taşıyıcılık süresince hasta bakımı ile ilgilenmemelidir. Ellerin yıkanması gibi standart hijyenik önlemlerin alınması, nazal kolonizasyonun saptandığı olgularda uygun tedavilerin yapılması gerekir. Hızlı bir klonal

yayılım ile birden çok hastanın etkilenmesinin mümkün olduğu yoğun bakım üniteleri ve yanık üniteleri gibi birimlerde daha ciddi infeksiyon kontrol programlarının uygulanması gerekir (17,36,37).

Yabancı cisim infeksiyonlarını önlemek için koruyucu yaklaşımlara ağırlık verilmelidir. Hastane personelinin infeksiyonun bulaş yolları, bulaş yollarının engellenmesi, izolasyon yöntemleri, yara bakımı ve temizlik yöntemleri ile ilgili genel önlemler konusunda eğitilmesi infeksiyon kontrol programlarının temelini oluşturur.

KAYNAKLAR

1. Sanders WE. New infective problems with old gram-positive pathogens: setting the stage. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14(suppl 1):1-2.
2. Daschner FN, Krepec A. Glycopeptides in the treatment of staphylococcal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14(suppl 1):12-7.
3. Martin MA, Pfaller MA, Wenzel RP. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia. Mortality and hospital stay. *Ann Intern Med* 1989;110:9-16.
4. Jones RN. Impact of changing pathogens and antimicrobial susceptibility patterns in the treatment of serious infections in hospitalized patients. *Am J Med* 1996;100 (suppl 6A):3-12.
5. Lyytikäinen O, Saxen H, Ryhanen R, Vaara M, Vuopio-Varkila J. Persistence of a multiresistant clone of *Staphylococcus epidermidis* in a neonatal intensive-care unit or a four year period. *Clin Infect Dis* 1995;20:24-9.
6. Pittet D. Nosocomial bloodstream infections. In: Wenzel RP (ed). *Prevention and Control of Nosocomial Infections*. Third edition, Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins, 1997;711-69.
7. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997;24:584-602.
8. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infections. *Am J Med* 1991;91(Suppl 3B):72-5.
9. Cunney RJ, McNamara EB, AlAnsari N, Smyth EG. Community and hospital acquired *Staphylococcus aureus* septicaemia: 115 cases from a Dublin teaching hospital. *J Infect* 1996;33:11-3.
10. Steinberg JP, Clark CC, Hackman BO. Nosocomial and community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremias from 1980 to 1993: impact of intravascular devices and methicillin resistance. *Clin Infect Dis* 1996;23:255-9.
11. Valles J, Leon C, Alvarez-Lerma F. Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. *Clin Infect Dis* 1997;24:387-95.

12. Foster TJ, McDevitt. Molecular basis of adherence of staphylococci to biomaterials. In: Bisno AL, Waldvogel FA (eds). *Infections Associated with Indwelling Medical Devices*. Second edition, Washington: American Society for Microbiology, 1994;31-44.
13. Cafferkey MT, Hone R, Keane CT. Sources and outcome for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Hosp Infect* 1988;11:136-43.
14. Hershov RC, Khayr WF, Smith NL. A comparison of clinical virulence of nosocomially acquired methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* infections in a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:587-93.
15. Ena J, Boelaert JR, Boyken LD, Van Landuyt HW, Godard CA, Herwaldt LA. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* infections in patients on hemodialysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:78-81.
16. Muder RR, Brennen C, Wagener MM, et al. Methicillin-resistant staphylococcal colonization and infection in a long-term care facility. *Ann Intern Med* 1991;14:107-12.
17. Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Ribner BS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management. *Am J Med* 1993;94:313-28.
18. Pujol M, Pena C, Pallares R, Ayats J, Ariza J, Gudiol F. Risk factors for nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:96-102.
19. Conterno LO, Wey SB, Castelo A. Risk factors for mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:32-7.
20. Jensen AG, Espersen F, Skinhoj P, Rosdahl VT, Frimodt-Moller. Increasing frequency of vertebral osteomyelitis following *Staphylococcus aureus* bacteremia in Denmark 1980-1990. *J Infect* 1997;34:113-8.
21. Torda AJ, Gottlieb T, Bradbory R. Pyogenic vertebral osteomyelitis: analysis of 20 cases and review. *Clin Infect Dis* 1995;20:320-8.
22. Aygen B. Stafillokok infeksiyonlarında klinik ve tanı. 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 6-10 Ekim 1997, Antalya, Kongre Programı ve Özet Kitabı, 331-8.
23. Geha DJ, Uhl JR, Gustaferra CA, Persing DH. Multiplex PCR for identification of methicillin-resistant staphylococci in the clinical laboratory. *J Clin Microbiol* 1994;32:1768-72.
24. Kitagawa Y, Ueda M, Ando N, et al. Rapid diagnosis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia by nested polymerase chain reaction. *Ann Surg* 1996;224:665-71.
25. Gosden PE, Reeves BC, Osborne JRS, Turner A, Millar MR. Retrospective study of outcome in patients treated for *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Microbiol Infect* 1997;3:32-40.
26. Waldvogel FA. *Staphylococcus aureus* (including toxic shock syndrome). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fourth edition, New York: Churchill Livingstone, 1995;1754-77.
27. Younger JJ, Christensen GH, Bartley DL, Simmons JCH, Barrett FF. Coagulase-negative staphylococci isolated from cerebrospinal fluid stunts: importance of slime production, species identification, and shunt removal to clinical outcome. *J Infect Dis* 1987;156:548-54.
28. Kotilainen P. Association of coagulase-negative staphylococcal slime production and adherence with the development and outcome of adult septicemias. *J Clin Microbiol* 1990;28:2779-85.
29. Sloos JH, Dijkshorn L, Trienekens TAM, van Harselaar B, van Dijk Y, van Boven CPA. Multiresistant *Staphylococcus epidermidis* in neonatal care unit. *Clin Microbiol Infect* 1996;2:44-9.
30. Maki DG. Infections caused by intravascular devices used for infusion therapy: pathogenesis, prevention, and management. In: Bisno AL, Waldvogel FA (eds). *Infections Associated with Indwelling Medical Devices*. Second edition, Washington: American Society for Microbiology, 1994;155-212.
31. Aygen B, Sehmen E, Kayabaş Ü, Sümerkan B, Doğanay M. Erişkin yaş grubunda toplumda ve hastanede kazanılan stafillokok infeksiyonları. *Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi* 1997;1:21-6.
32. Aygen B, Sehmen E, Sümerkan B, Doğanay M. Koagülaz negatif stafillokoklarda slime yapımı ve aderans. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 1996;26:67-70.
33. Veach LA, Pfaller MA, Barrett M, Koontz FP, Wenzel RP. Vancomycin resistance in *Staphylococcus haemolyticus* causing colonization and bloodstream infection. *J Clin Microbiol* 1990;28:2064-8.
34. Embil J, Ramotar K, Romance L, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in tertiary care institutions on the canadian prairies 1990-1992. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:646-51.
35. Panlilio AL, Culver DH, Gaynes RP, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in U.S. hospitals, 1975-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:582-6.
36. Peters G, Becker K. Epidemiology, control and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Drugs* 1996;52(suppl 2):50-4.
37. Duckworth GJ. Diagnosis and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *BMJ* 1993;307:1049-52.
38. Kotilainen P, Nikoskelainen J, Houvinen P. Emergence of ciprofloxacin-resistant coagulase-negative staphylococcal skin flora in immunocompromised patients receiving ciprofloxacin. *J Infect Dis* 1990;161:41-4.
39. Çetinkaya Y, Ünal S. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* infeksiyonları: epidemiyoloji ve kontrol. *Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi* 1996;1 (ek 3):3-16.
40. Goldstein FW, Coutrol A, Sieffer A, Acar JF. Percentages and distributions of teicoplanin- and vancomycin-resistant strains among coagulase-

- negative staphylococci. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:899-900.
41. Sieradzki K, Villari P, Tomasz A. Decreased susceptibilities to teicoplanin and vancomycin among coagulase-negative methicillin-resistant clinical isolates of staphylococci. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:100-7.
42. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. J Antimicrob Chemother 1997;40:135-46.
43. Centers for Disease Control. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin-United States. MMWR 1997;46:765-6.

YAZIŞMA ADRESİ:

Yrd. Doç. Dr. Bilgehan AYGEN
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları
Anabilim Dalı
KAYSERİ

XXVIII. TÜRK MİKROBİYOLOJİ KONGRESİ

4-9 Ekim 1998, Sirene Tatil Köyü, Belek - ANTALYA

KONGRE SEKRETERLİĞİ:

Prof. Dr. Gülden YILMAZ

İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

34390 Çapa - İSTANBUL

Tel: 0212. 635 25 82 - 635 11 86 • Faks: 0212. 635 11 86

KONAKLAMA İÇİN:

TOP KON Turistik Hizmetler

Bağdat Cad. No:374/5

Şaşkın Bakkal 80070 İSTANBUL

Tel: 0216. 467 06 47 • Faks: 0216. 467 06 51