

Koagülaz Negatif Stafilokokların Patojenitesi ve Antibiyotik Duyarlılığı ile Slime Pozitifliği Arasındaki İlişki

Dr. İlhan ÖZGÜNEŞ*, Dr. Dilek YILDIRIM*,
Dr. Hasan ÇOLAK*, Dr. Gül DURMAZ*,
Dr. Gaye USLUER*, Dr. Yurdanur AKGÜN**

* Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı,
** Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir.

ÖZET

Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) kateter ve prostetik cihazlar ile ilişkili enfeksiyonlar başta olmak üzere özellikle hastane enfeksiyonlarında artan bir öneme sahiptir. Ancak klinik örneklerden izole edildiklerinde etken patojen olduklarının saptanmasında güçlükler yaşanmaktadır. Antibiyotik duyarlılık testleri, faj tiplendirmesi, plazmid analizi gibi yöntemler ile patojen suşlar ayırt edilmeye çalışılmaktadır. Bu çalışmada etken patojen olarak izole edilen suşlar ile normal burun florasında bulunan KNS'lerin slime yapımı ve antibiyotik direnci araştırılmıştır. Ekim 1996 ile Şubat 1998 tarihleri arasında 50'si yatan hastaların kan, idrar, pü ve peritoneal sıvı gibi klinik örneklerinden izole edilen ve etken kabul edilen, 30'u ise sağlıklı bireylerin burun kültürlerinden izole edilen toplam 80 KNS suşu çalışmaya alındı.

KNS suşları arasında slime yapımı Christensen ve Kongo kırmızılı agar yöntemi ile araştırıldı. Antibiyotik duyarlılık testleri ise mikrodilüsyon yöntemi ile yapıldı.

Etken kabul edilen 50 KNS suşunun %84'ü *S. epidermidis*, %16'sı *S. saprophyticus* idi. Kontrol grubundaki 30 KNS suşunun tamamı *S. epidermidis* idi. Christensen yöntemi ile etken KNS'lerin %22'sinde kontrol KNS'lerin ise %16.7'sinde slime pozitifliği saptandı ($p > 0.05$). Kon-

go kırmızısı yöntemiyle bu oranlar sırasıyla %18 ve %16.7 idi ($p > 0.05$). Her iki yöntem ile elde edilen sonuçların paralellik gösterdiği görüldü. Metisilin direnci etken KNS grubunda %82, kontrol grubunda ise %10 olarak bulundu. Sadece kontrol grubunda slime yapımı ile metisilin direnci arasında ilişki saptandı. Çalışmaya alınan tüm suşlar vankomisine duyarlı iken, etken KNS grubunda teikoplanine %8 oranında direnç saptandı. Teikoplanine dirençli 4 KNS suşunun sadece biri slime pozitif idi.

Sonuç olarak, hasta ve kontrollerden izole edilen KNS suşları karşılaştırıldığında slime yapımı ve antibiyotik direnç durumları arasında bir fark olmadığı saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Koagülaz Negatif Stafilokok, Slime Oluşumu, Antibiyotik Duyarlılığı.

SUMMARY

Pathogenicity of Coagulase-Negative Staphylococci and the Relationship Between Slime Production and Antibiotic Susceptibility

Coagulase-negative staphylococci (CNS) have an increasing importance in nosocomial infections particularly in catheter and prosthetic device associated infections. However there are some difficulties to describe a CNS strain as a pathogen isolated from clinical samples. In this study slime production and antibiotic resistance patterns of CNS strains isolated as a pathogen from clinical specimens of hospitalized patients and isolated from nasal swabs of healthy people were compared.

In the period of October 1996 to February 1998, a total of 80 CNS strains, 50 of them were isolated from blood, urine, pus and peritoneal fluid samples of hospitalized

patients and 30 of them isolated from healthy subjects and hospital staff nasal swab specimens, were studied.

Slime production of CNS was investigated by Christensen and Congo Red Agar methods. Antibiotic susceptibility tests were performed by microdilution method according to NCCLS.

Eightyfour percent of 50 pathogenic CNS strains were defined as *S. epidermidis* and 16% as *S. saprophyticus*. All of the 30 CNS strains isolated from control group were defined as *S. epidermidis*. Slime production was detected in 22% of pathogenic CNS strains and 16.7% of control CNS strains by Christensen method ($p > 0.05$). These ratios were found as 18% and 16.7% respectively by Congo Red Agar method ($p > 0.05$). There were no statistically significant difference between these two methods. Eightytwo percent of pathogenic CNS strains and 10% of control CNS strains were found resistant to methicillin. The relationship between slime production and methicillin resistance was found important in the control group. All of the strains were susceptible to vancomycin, but 8% of pathogenic strains were resistant to teicoplanin. Slime production was detected in only one of four strains resistant to teicoplanin.

As a result, no difference between pathogenic and floral strains was found in terms of slime production and antibiotic resistance.

Key Words: Coagulase-negative Staphylococci, Slime Production, Antibiotic Susceptibility.

GİRİŞ

Stafilokoklar ilk tanımlandıkları 1881 yılından beri önemli infeksiyon etkenleri olarak bilinmekte, hem immünolojik bakımdan sağlıklı hem de immün düşkün kişilerde toplum ve hastane kaynaklı infeksiyonlara neden olmaktadır. Koagülaz pozitif stafilokokların yanında son yıllarda koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) da ön plana çıkmışlardır. KNS'ler, özellikle *S. epidermidis*, hastane kaynaklı sepsis, bakteremi, invaziv kateter, prostetik kalp kapağı, kardiyak "pace-maker", eklem protezi, damar grefti, beyin omurilik sıvısı şant materyali ve peritoneal diyaliz kateteri gibi yabancı cisim infeksiyonlarında sıklıkla izole edilmektedir. Bunun yanında KNS'ler çeşitli klinik örneklerin kültürlerinde kontaminasyona da neden olmaktadır. Kontaminant ya da infeksiyon etkeni olan KNS'nin ayrımının yapılması klinik olarak önem taşımaktadır. Bu amaçla antibiyotik duyarlılık testi, faj tiplendirmesi, plazmid analizi ve slime yapımı gibi kriterler araştırılmaktadır (1,2).

Bu çalışmada klinik örneklerden izole edilmiş ve infeksiyon etkeni olduğu düşünülen KNS suşları ile normal floradan izole edilen KNS suşları arasında slime yapımı ve slime yapımının antibiyotik direncine etkisinin araştırılması planlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ekim 1996-Şubat 1998 tarihleri arasında yapılmıştır.

Mikroorganizmalar

Seksen KNS suşu çalışma kapsamına alınmıştır. Seksen KNS suşunun 50'si hastanede yatan hastalardan infeksiyon etkeni olarak izole edilen suşlardı. Elli KNS suşunun 45'i kan, 2'si idrar, 2'si pü ve biri de periton sıvısı kültüründen izole edildi. Aşağıdaki kriterlerden en az birinin varlığında KNS suşları etken olarak kabul edildi.

- Aynı suşun, klinik örneklerden birden fazla izole edilmesi,
- Aynı suşun eş zamanlı olarak hem kan hem de başka bir odaktan saf olarak elde edilmesi,
- KNS infeksiyonu için risk faktörü taşıyan hasta gruplarından (nötropeni, damar içi kateter, ventriküloperitoneal şant, pace varlığı, prematüre vb.) uygun klinik bulgu varlığında KNS dışında bir başka patojen üretilmemesi,
- Uygun klinik bulgu varlığında idrar kültüründe 100.000 kol/mL KNS üremesi.

Otuz KNS suşu ise çeşitli nedenlerle polikliniğe başvuran hastalar ile hastane personelinin burun sürüntü kültürlerinden izole edilen flora suşlarıydı.

Stafilokok suşları Gram boyama, katalaz, koagülaz testi ve Sceptor (Becton Dickonson) sistemi ile tanımlandı.

Slime Testi

KNS suşları arasında slime yapımı iki farklı yöntem kullanılarak araştırıldı.

Christensen yöntemi; 37 g/L tryptic soy broth, tüplere 2'şer mL olarak dağıtılıp sterilize edildi. Test suşları bu ortamlara ekilip 37°C'de 24 saat süreyle aerop koşullarda inkübe edildi. Sonra tüp içeriği dikkatlice döküldü. Tüplerin içine metilen mavisi eklenip bir dakika bekletilerek tekrar dökülüp fosfat tampon solüsyonu ile (PBS, pH: 7.2) 3 kez yıkandı. Tüpler havada kurutulurken iç yüzeyinde oluşan slime tabakası çıplak gözle

okundu. Tüp çeperinde oluşan mavi rengin koyuluk ve kalınlığına göre +, ++, +++, ++++ olarak veya renk oluşmamış ise negatif olarak değerlendirildi. Hava sıvı bileşim yerinde görülen boya tutulumu değerlendirilmeye alınmadı (3).

Kongo kırmızılı agar yönteminde; besiyeri, litrede 10 g agar, 50 g sükröz, 37 g beyin kalp infüzyon buyyonu ve 0.8 g Kongo kırmızısı olacak şekilde hazırlanıp sterilize edildi ve plaklara döküldü. Test edilecek stafilokok suşları tek koloni ekim yöntemiyle ekildi ve 37°C'de 24 saat süreyle inkübe edildi. Siyah koloni oluşturan stafilokoklar slime faktör pozitif olarak değerlendirildi (4).

Antibiyotik Duyarlılık Testi

Antibiyotik duyarlılıkları "National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)"e uygun olarak mikrodilüsyon yöntemi ile çalışıldı ve minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri, çıplak gözle üremenin saptanmadığı en düşük antibiyotik konsantrasyonu olarak kaydedildi. Etken maddeleri üretici firmalardan saf toz halinde elde edilen antibiyotikler, üretici firmasının belirttiği potenslerine göre 1280 mg/mL konsantrasyonda olacak şekilde hazırlandı. Vankomisin ve teikoplaninin çözünme ve sulandırımı için distile su, rifampisin için ise çözücü olarak metanol, sulandırıcı olarak distile su kullanıldı (5).

Metisilin MİK düzeyi Sceptor (Becton Dickinson) mikrotitrasyon panellerinde üretici firmaların önerileri doğrultusunda değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirmede ki kare testi ve korelasyon analizi kullanıldı.

BULGULAR

Hastalardan izole edilen KNS'lerin 42'si (%84) *S. epidermidis*, 8'i (%16) *S. saprophyticus* olarak tanımlandı. Kontrol grubunda ise izolatların 30'u da (%100) *S. epidermidis* idi. İki grupta da slime ya-

pımı iki farklı yöntem kullanılarak test edildi. Christensen yöntemi ile etken KNS'lerde slime yapımı 11 suшта (%22); kontrol KNS'lerde ise 5 suшта (%16.7) pozitif idi. Bu yöntemle göre etken ve kontrol grubu arasında slime pozitifliği açısından fark anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Kongo kırmızısı yöntemiyle etken kabul edilen KNS'lerde slime yapımı 9 suшта (%18), kontrol grubunda slime yapımı 5 suшта (%16.7) pozitif idi. Aradaki fark anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Kongo kırmızısı yöntemiyle slime yapımı pozitif olan suşların hepsinde Christensen yöntemi ile de slime yapımı pozitif olarak saptandı. Her iki yöntem ile sonuçların paralellik gösterdiği saptandı ($r = 0.76$ $p < 0.001$).

Metisilin direnci etken KNS grubunda %82, kontrol KNS grubunda %10 idi. Gruplar arasındaki fark anlamlı idi ($p < 0.001$). Suşların metisilin direnci Tablo 2'de verilmiştir.

Kontrol grubunda slime yapımı metisilin direnci ile ilişkili idi ($p < 0.001$). Tüm dirençli suşlar slime pozitif idi. Benzer bir ilişki etken KNS grubunda saptanmadı ($p > 0.005$). Çalışmaya alınan bütün suşlar vankomisine duyarlı idi (Tablo 3 ve 4).

Teikoplanine karşı direnç etken KNS grubu dışında görülmedi. Bu grupta 4 suş (%8) teikoplanine dirençli idi. Dirençli suşların tümü metisiline de dirençli idi. Dirençli suşların biri slime (+) idi. Teikoplanine dirençli diğer 3 suş slime yapmıyordu. Slime pozitifliği ile teikoplanin direnci arasında ilişki bulunamadı ($p > 0.05$).

Rifampisin direnci etken KNS grubunda 25 suшта (%50), kontrol KNS grubunda 5 suшта (%16.7) gözlendi. Gruplar arasındaki farklılık anlamlı idi ($p < 0.001$). Rifampisin direnci ile slime yapımı arasında da ilişki bulunamadı ($p > 0.05$) (Tablo 3 ve 4).

Tablo 1. Koagülaz Negatif Stafilokoklarda Slime Faktör Yapımı.

	Slime faktör (+) Christensen yöntemi		Slime faktör (+) Kongo kırmızılı agar yöntemi		*
	Sayı	%	Sayı	%	
Etken KNS (n: 50)	11	22	9	18	*
Kontrol KNS (n: 30)	5	16.7	5	16.7	*
*p > 0.05					

Tablo 2. Etken KNS ve kontrol KNS'lerde metisilin direnci.

	Metisilin direnci	
	Sayı	%
Etken KNS (n: 50)	41	82
Kontrol KNS (n: 30)	3	10

*p < 0.001

TARTIŞMA

KNS'lerin klinik önemi gittikçe artmaktadır. KNS'lerle oluşan ciddi infeksiyonlarda önem taşıyan konak faktörleri arasında prostetik cihaz varlığı, deri ve mukoza bütünlüğünün bozulması ve immünyetmezlik yer almaktadır. Buna karşın KNS'ler çeşitli klinik örneklerden izole edildiklerinde etken olup olmadıklarına karar vermek güç olmaktadır. Özellikle deriden geçilerek alınan örneklerde sıklıkla izole edilmeleri patojen olup olmadıklarının belirlenmesini önemli kılmaktadır. Bu nedenle klinik bulgular yanında bakteriye ait bazı kriterlerin de patojenitede rol alıp almadığı antibiyotik duyarlılık testleri, faj tiplendirmesi, plazmid analizi ve slime testi gibi yöntemlerle araştırılmıştır (1,2,6-9).

KNS'lerde slime oluşumu ilk olarak Bayston ve Denny tarafından 1972'de, ventriküloperitoneal şantlarda gösterilmiştir. Elektron mikroskopuyla yapılan çalışmalarda, mikroorganizmaların bu ekstraselüler madde içine gömülü bir şekilde bulunduğu gösterilmiştir. Slime oluşturan KNS'lerin bu özelliklerini kolay kaybetmedikleri de gösterilmiştir (3,10).

Virulans faktörleri içinde yer alan slime faktörü, ekstraselüler bir polisakkarid olup bakterinin plastik ve metal yüzeylere adheransını arttırdığı gibi antibiyotiklerin difüzyonunu da inhibe ederek, mikroorganizmaya ulaşmalarını engellemektedir. Mitojenlere karşı lenfoproliferatif cevabı, kemotaksis gibi polimorf nüveli lökosit fonksiyonlarını ve bakterilerin fagositozunu inhibe etmektedir. Slime pozitif KNS suşlarının daha virulan ve çoklu dirençli oldukları birçok araştırmacı tarafından doğrulanmaktadır (6,11-16).

KNS'lerde slime yapımını göstermek için Christensen mikropleyt ve Kongo kırmızılı agar yöntemleri kullanılmaktadır (3,4). Kongo kırmızılı agar yönteminin duyarlılığı %85, özgüllüğü ise %95 olarak bildirilmiştir (2). Slime oluşumunu göstermek için "alcian blue" veya "toluidine

Tablo 3. KNS'lerde Christensen Yöntemiyle Slime Oluşumu ile Antibiyotik Direnci Arasındaki İlişki.

Antibiyotik	Slime (+)				Slime (-)			
	Etken KNS		Kontrol KNS		Etken KNS		Kontrol KNS	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Vankomisin	0	0	0	0	0	0	0	0
Teikoplanin	1	2	0	0	3	6	0	0
Metisilin	9	18	3	10*	32	64	0	0
Rifampisin	8	16	2	6.7	17	34	3	10

*p < 0.001

Tablo 4. KNS'lerde Kongo Kırmızısı Yöntemiyle Slime Oluşumu ile Antibiyotik Direnci Arasındaki İlişki.

Antibiyotik	Slime (+)				Slime (-)			
	Etken KNS		Kontrol KNS		Etken KNS		Kontrol KNS	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Vankomisin	0	0	0	0	0	0	0	0
Teikoplanin	1	2	0	0	3	6	0	0
Metisilin	7	14	3	10	34	68	0	0
Rifampisin	6	12	2	6.7	19	38	3	10

blue O" gibi karbonhidratlara özgü boyalar yanında safranin veya metilen mavisinin de kullanılabileceği bilinmektedir (14,17).

Bu çalışmada, patojen KNS'lerin ayırtedilmesinde slime testinin yeri Christensen ve Kongo kırmızılı agar yöntemleri ile araştırılmıştır. Her iki yöntemle de patojen ve kontrol grubu KNS'ler arasında slime üretimi açısından fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Slime pozitiflik oranı etken olarak izole edilen KNS suşları arasında Christensen ve Kongo kırmızılı agar yöntemleriyle sırasıyla %22 ve %18, kontrol grubunda ise her iki yöntemle de %16.7 olarak bulunmuştur. İki yöntemle elde edilen sonuçlar uyumlu bulunmuştur ($r = 0.76$, $p < 0.001$). İki yöntemle elde edilen sonuçların uyumlu olduğu önceki çalışmalarda da gösterilmiştir (18). Yapılan çok sayıda çalışmada klinik örneklerden izole edilen KNS'lerde slime oluşumu %18-80 arasında saptanmış olup slime yapımı patojenite ile ilişkili bulunmuştur (8,14). Bir çalışmada patojen KNS suşlarında slime yapımı %29.6 iken kontrol grubunda %10.3 olarak bulunmuştur (13). Akova ve arkadaşları KNS'lerde %21.1 oranında slime pozitifliği bildirmişler ve slime yapımı ile infeksiyon sıklığı arasında ilişki saptamışlardır (6). Bir başka çalışmada ise bakteremi etkeni KNS'ler arasında %60 oranında slime pozitifliği saptanırken kontaminant olarak değerlendirilen suşlarda bu oran %37 olarak bulunmuştur (3). Large ve arkadaşları ise infeksiyon etkeni olan ve kolonizasyona neden olan KNS suşları arasında slime yapımı açısından fark bulamamışlardır (19). Bizim çalışmamızda da arada fark saptanmamış olup kontrol grubu içinde, patojen suşlarla kolonizasyon riski olan hastane personelinin bulunmasının buna neden olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca slime yapımı ile patojenite arasında ilişki olmadığını gösteren yayınlar da bulunmaktadır (13).

KNS'lerde slime yapımı ile antibiyotiklere direnç arasında yakın ilişki olduğu bildirilmektedir (7,11,14,20,21). Günaydın ve arkadaşları slime pozitif suşların gentamisin ve rifampisine dirençli olduğunu, ayrıca slime pozitif suşlarda slime negatif suşlara göre kinolon direncinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir (11). Elçi ve arkadaşları da benzer sonuçlar bildirmişlerdir (20). Bizim çalışmamızda vankomisine dirençli suş saptanmamıştır. Teikoplanine karşı ise, etken KNS grubu dışında direnç saptanmamıştır. Slime

yapımı ile teikoplanin direnci arasında ilişki bulunmamıştır. Rifampisin direnci etken KNS grubunda %50, kontrol KNS grubunda %16.7 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında rifampisine direnç farkı anlamlı iken ($p < 0.001$), rifampisin direnci ile slime yapımı arasında ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Metisiline dirençli suşlar tüm beta-laktam antibiyotiklere ve vankomisin dışındaki diğer antibiyotiklerin çoğuna yüksek oranda direnç gösterir. Bu nedenle in vitro olarak duyarlı bulunsalar dahi tedavide bu özelliğin gözönüne alınması gerekmektedir. Çalışmamızda metisilin direnci etken KNS grubunda %82, kontrol KNS grubunda %10 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak, slime üretimi, KNS'lerin virulansını arttırıcı bir faktör olmakla birlikte, çalışmamızda her iki yöntemle infeksiyon etkeni olarak izole edilen KNS suşları ile kontrol KNS suşları arasında slime yapımı açısından bir fark bulunamamış olup, klinik örneklerden izole edilen KNS suşlarının infeksiyon etkeni olarak tanımlanmasında slime yapımının başka kriterlerle birlikte değerlendirilmesi yararlı olacaktır. Slime yapımının gösterilmesi için her iki testin de kullanılabilir olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Rupp ME, Archer GL. Coagulase-negative staphylococci: Pathogens associated with medical progress. Clin Infect Dis 1994;19:231-45.
2. Patrick CC. Coagulase-negative staphylococci: Pathogens with increasing clinical significance. J Pediatrics 1990;116:497-507.
3. Christensen GD, Simpson WA, Bisno AI, Beachey EH. Adherence of slime producing strains of *Staphylococcus epidermidis* to smooth surfaces. Infect Immun 1982;37:318-26.
4. Freeman DJ, Falkiner FR, Keane CT. New method for detecting slime production by coagulase-negative staphylococci. J Clin Pathol 1989;42:872-4.
5. Tilton RC, Howard BJ. Antimicrobial susceptibility testing. In: Howard BJ, Klaas J, Weissfeld A, Tilton RC (eds). Clinical and Pathogenic Microbiology. St Louis: The CV Mosby Company, 1987:145-8.
6. Akova M, Gür D, Akalın HE, Baykal M. Klinik önemi olan *Staphylococcus epidermidis* suşlarının saptanmasında slime testinin yeri. İnfek Derg 1989;3:321-6.
7. Aydın A, Durmaz G, Akgün Y. Koagülaz negatif stafilocoklarda slime faktör yapımının Kongo kırmızılı agar yöntemiyle araştırılması. Flora 1997;2: 41-4.
8. Davenport DS, Massarani RM, Pfaller MA, Bale MJ, Streed SA, Hierholzer WJ. Usefulness of a test for

- slime production as a marker of clinically significant infections with coagulase-negative staphylococci. *J Infect Dis* 1986;153:332-9.
9. Christensen GD, Parisi JT, Bisno AL, Simpson A, Beachey EH. Characterization of clinically significant strains of coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol* 1983;18:258-69.
 10. Franson TR, Sheth NK, Rose HD, Sohnle PG. Scanning electron microscopy of bacteria adherent to intravascular catheters. *J Clin Microbiol* 1984;20:500-5.
 11. Günaydın M, Leblebicioğlu H, Saniç A, Pirinççiler M. Koagülaz negatif stafilokoklarda slime yapımı ve antibiyotik direnci ile ilişkisi. *Mikrobiyol Bül* 1995;29:26-31.
 12. Jounger JJ, Christensen GD, Bartley DL, Simmons JCH, Barrett FF. Coagulase-negative staphylococci isolated from cerebrospinal fluid shunts: Importance of slime production, species identification and shunt removal to clinical outcome. *J Infect Dis* 1987;156:548-54.
 13. Aygen B, Sehmen E, Sümerkan B, Doğanay M. Koagülaz negatif stafilokoklarda slime yapımı ve aderans. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1996;26:67-70.
 14. Ishak MA, Gröschell DHM, Mandell GL, Wenzel RP. Association of slime with pathogenicity of coagulase-negative staphylococci causing nosocomial septicemia. *J Clin Microbiol* 1985;22:1025-9.
 15. Boussard P, Pithsy A, Devleeschouwer MJ. Relationship between slime production, antibiotic sensitivity and the phage type of coagulase-negative staphylococci. *J Clin Pharm Ther* 1993;18:271-4.
 16. Sheth NK, Franson TR, Sohnle PG. Influence of bacterial adherence to intravascular catheters on in-vitro antibiotic susceptibility. *Lancet* 1985;2:1266-8.
 17. Dunne WM, Sheth NK, Franson TR. Quantitative epifluorescence assay of adherence of coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol* 1987;25:741-3.
 18. Nourizadeh E, Sultan N. Koagülaz negatif stafilokoklarda slime faktör yapımının çeşitli yöntemlerle gösterilmesi. *İnfek Derg* 1993;7:31-4.
 19. Large M, Stubbs E, Benn R, Beard-Pegler MA, Harbourn C, Vickery AM. A study of coagulase-negative staphylococci isolated from clinically significant infections at an Australian Teaching Hospital. *Pathology* 1989;21:19-22.
 20. Elçi S, Gül K, Özel F, Suay A, Mete Ö. Koagülaz negatif stafilokoklarda makro ve mikro yöntemle slime oluşumunun saptanması ve antibiyotik direncinin araştırılması. *İnfek Derg* 1996;10:203-6.
 21. 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.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr. İlhan ÖZGÜNEŞ

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon

Hastalıkları Anabilim Dalı

26040 ESKİŞEHİR

Makalenin Geliş Tarihi: 25.06.1999 Kabul Tarihi: 31.12.1999