

FARKLI KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN KOAGÜLAZ-NEGATİF STAFİLOKOKLARIN SLİME FAKTÖR ÜRETİMLERİNİN VE BAZI ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARININ ARAŞTIRILMASI

INVESTIGATION OF SLIME FACTOR PRODUCTION AND SUSCEPTIBILITY TO SOME ANTIBIOTICS OF COAGULASE-NEGATIVE STAPHYLOCOCCI ISOLATED FROM DIFFERENT CLINICAL SPECIMENS

Nuray YILDIRIM¹, İ. Yavuz SEZEN¹, Nurittin ARDIÇ², Çiğdem İLERİ¹

¹Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Gebze, Kocaeli

²GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul

Anahtar Sözcükler: *Staphylococcus*, koagülaz-negatif stafilocoklar, slime faktör, antibiyotik direnci

Keywords: *Staphylococcus*, coagulase-negative staphylococci, slime factor, antibiotic resistance

Geliş: 17 Nisan 2008

Kabul: 26 Eylül 2008

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, koagülaz-negatif stafilocoklarda (KNS) slime faktör üretiminin antibiyotik direnci ile ilişkisini saptamak idi. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen 90 tane KNS kullanıldı. Kökenlerin 25'i (%27.8) idrardan, 39'u (%43.3) kandan, 15'i (%16.7) kateterden, dördü (%4.4) deriden, biri (%1.1) apse içeriğinden, dördü (%4.4) boğazdan, biri (%1.1) burundan ve biri (%1.1) sıvı örneğinden izole edildi. Slime faktör üreten kökenlerin belirlenmesinde Kongo kırmızısı, makro-tüp ve mikropleyt yöntemleri olmak üzere üç farklı yöntem kullanıldı. Antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinde NCCLS kriterlerine uygun olarak Kirby-Bauer disk difüzyon testi ile kökenlerin vankomisin, teikoplanin, oksasilin, penisilin, kloramfenikol, eritromisin, tetrasiklin, levofloksasin, norfloksasin, trimetoprim sülfametaksazol ve nitrofurantoin direnç durumları araştırıldı. Kongo kırmızısı, makro-tüp ve mikropleyt yöntemleri ile yapılan çalışmada, sırayla, % 84.4, %75.6 ve %75.6 oranlarında slime üretimi saptandı. Bu üç yöntem arasında duyarlılık ve özgüllük açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Genel olarak değerlendirildiğinde, slime pozitif suşların, test edilen antibiyotiklere slime negatif suşlardan daha dirençli oldukları gözlemlendi. Penisilin, eritromisin, tetrasiklin, norfloksasin, trimetoprim sülfametoksazol ve nitrofurantoin gibi bazı antibiyotiklere karşı gösterdiği dirençte, slime pozitif ve negatif suşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Fakat oksasilin, kloramfenikol ve levofloksasine dirençte, slime pozitif ve negatif suşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Suşların hiç birisinde teikoplanin ve vankomisine karşı direnç gözlenmedi. Sonuç olarak, slime faktör üretiminin antibiyotik dirençliliği üzerine etkili olduğu gözlemlendi.

SUMMARY

The purpose of this study was to investigate the effect of slime production in coagulase-negative staphylococci (CNS) on resistance to antibiotics. Ninety CNS strains of CNS isolated from different clinical specimens were studied. The strains had been isolated from urine (25 - 27.8%), blood (39 - 43.3%), catheter (15 - 16.7%), skin (4 - 4.4%), abscess (1 - 1.1%), throat (4 - 4.4%), nose (1 - 1.1%) and body fluid (1 - 1.1%). For the determination of slime factor production by the strains three different methods were used: Congo red agar, macro-tube and microplate. Using Kirby-Bauer disk diffusion test according to NCCLS standards the strains were investigated for resistance to vancomycin, teikoplanin, oxacillin, penicillin, chloramphenicol, erythromycin, tetracycline, levofloxacin, norfloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole and nitrofurantoin. The rates of slime production by the three methods mentioned above were found to be 84.4%, 75.6% and 75.6%, respectively. There was no statistically significant difference in sensitivity and specificity

in the results obtained by these three methods. The slime positive groups were found to have higher resistance to tested antibiotics than slime negative groups. There was no statistically significant difference between slime positive strains and slime negative strains ($p>0.05$) with respect to resistance to some antibiotics such as penicillin, erythromycine, tetracycline, norfloxacin, trimethoprim sulfamethoxazole and nitrofurantoin except that oxacillin, chloramfenicol and levofloksasine. As a result, in CNS slime factor production was found to be very effective in terms of resistance to antibiotics.

GİRİŞ

Günümüzde tıpta tedavi olanaklarının ve kullanılan yöntemlerin gelişmesi, beraberinde birçok problemin ortaya çıkmasına neden olmuştur (1). Damar içi kateter uygulamalarında deri yüzeyindeki mikro-organizmaların, giriş kapısından başlayarak sepsise varan enfeksiyonlar yaptığı sıklıkla görülür (2).

Koagülaz-negatif stafilocokların (KNS) adezyonu; damar grefti, çeşitli protez ve peritoneal diyaliz kateterlerinde, ortopedik implantlarda, prostetik kalp kapakçıklarda, subrapubik kateterlerde, eklem protezlerinde, serebrospinal şant, invazif vasküler kateterlerde, idrar yollarında ağır seyreden enfeksiyonlara neden olmaktadır (3-7).

Koagülaz-negatif stafilocoklar üredikleri ortamda devamlı olarak slime tabakası oluşturmaktadırlar. Kapsül stabil bir ekzopolisakkarit tabakadır, bakteriye oldukça yakın olup birçok yıkama ile kaybolmaz. Oysaki slime, gevşekçe hücre yüzeyine yapışmıştır, yıkamalarla kolayca kaybolur. Slime tabakası tek bir hücreyi değil, aynı zamanda birçok hücreyi çevreler ve kolonizasyon kapasitesinin artışına neden olur (1, 8).

Koagülaz-negatif stafilocoklarda slime faktörünü saptamak için mikropleyt, makro-tüp ve Kongo kırmızılı agar gibi yöntemler kullanılmaktadır. Kongo kırmızılı agar yöntemi ilk kez 1989'da Freeman ve arkadaşları tarafından denenmiştir (3). Slime üretimi, aynı zamanda scanning elektron mikroskopi (SEM) ve transmisyon elektron mikroskopi (TEM), mannoz-spesifik lektin aglutination testleriyle de saptanmaktadır (8).

Bakterinin bir yüzeye yapışmasında, hidrofobik etkileşimler ve fiziko-kimyasal kuvvetler de önemli rol oynamaktadır. Hidrofilik bakteriler, elektrostatik repulsiyonların eksikliği veya varlığını dikkate almaksızın hidrokarbon fazlara yapışmazken, hidrofobik bakteriler elektrostatik repulsiyonlar azaldığında veya eksikliğinde hidrokarbon fazlara yapışmaktadırlar. Stafilocoklar hidrofobik bakterilerdir (9).

GEREÇ VE YÖNTEM

Staphylococcus suşları: İdrar, kan, kateter, deri, apse içeriği, boğaz, burun ve vücut sıvısı örneklerinden izole edilen 90 KNS suşu kullanıldı.

Suşların tanınması: İzole edilen bakteriler, Gram boyama, pigment oluşturma ve glukoz kullanımı dikkate alınarak stafilocokların diğer mikrokoklardan ayrımı yapıldı. Stafilocok olarak ayrılan suşlar; katalaz, tüp koagülaz, üreaz, pigment oluşumu, alkalin fosfataz, nitrat redüksiyon, maltoz fermentasyon, sükröz, fruktoz, ksiloz ve laktöz fermentasyonu, novobiyosin (5 µg) ve basitrasine (0.04 U) duyarlılıklarına göre tanındı (10-12). Bu yöntemlere tanınamayan stafilocok suşlarının tür saptamasında Analytic Profile Index (API) Staph sistemi kullanıldı.

Suşların antibiyotik duyarlıklarının saptanması: Suşların antibiyotiklere duyarlılıklarının belirlenmesinde; vankomisin, teikoplanin, oksasilin, penisilin, kloramfenikol, eritromisin, tetrasiklin, levofloksasin, norfloksasin, trimetoprim sülfametoksazol ve nitrofurantoin diskleri (Oxoid) kullanıldı. Yöntem olarak Kirby-Bauer disk difüzyon testi uygulandı ve sonuçlar NCCLS M2 A4 (13) standartlarına uygun olarak yorumlandı.

Suşlarda slime faktör yapımının araştırılması: Bu amaçla Kongo kırmızısı, makro tüp ve mikropleyt yöntemleri kullanıldı (3, 5, 12, 14, 15).

İstatistiksel değerlendirme: Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows 10.0) programı kullanıldı. Tamamlayıcı istatistiksel yöntemlerden olan frekans dağılımlarının yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare ve Fisher Exact Ki-Kare testleri kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Bu çalışmada; idrar, hemokültür, deri, apse içeriği, boğaz, burun ve vücut sıvısı örneklerinden izole edilen 90 KNS'nin 25'i (%27.8) idrar, 39'u (% 43.3) kan, 15'i (% 16.7) kateter, dördü (% 4.4) deri, biri (%1.1) apse içeriği, dördü (% 4.4) boğaz, biri (% 1.1) burun sürüntüsü ve biri (% 1.1) vücut sıvısı kültüründen izole edildi. İzole edilen kökenler ve bunların KNS'lerin slime oluşturup oluşturmadıkları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. İzole edilen stafilkok türleri ve slime yapma özellikleri

Tür	Slime (+)	Slime (-)	Toplam
<i>S. capitis</i>	2 (% 2.6)	-	2 (%2.2)
<i>S. warneri</i>	5 (%6.5)	-	5 (%5.6)
<i>S. haemolyticus</i>	9 (%12)	2 (%14.3)	11 (12.2)
<i>S. hominis</i>	2 (% 2.6)	2 (%14.3)	4 (%4.4)
<i>S. auricularis</i>	4 (% 5,3)	-	4 (%4,4)
<i>S. scuiri</i>	2 (% 2.6)	-	2 (% 2.2)
<i>S. saprophyticus</i>	1 (%1.3)	-	1 (%1.1)
<i>S. cohnii</i>	7 (% 9.2)	4 (% 28.6)	11 (12.2)
<i>S. simulans</i>	4 (% 5.3)	-	4 (%4.4)
<i>S. saccharolyticus</i>	1 (%1.3)	1 (%7.1)	2 (%2.2)
<i>S. caprae</i>	1 (%1.3)	1 (% 7.1)	2 (% 2.2)
<i>S. xylosus</i>	1(%1.3)	2 (%14.3)	3 (%3.3)
<i>S. epidermidis</i>	34 (% 45)	2 (%14.3)	36 (%40)
<i>S. lugdunensis</i>	3 (% 4)	-	3 (%3.3)
Toplam	76 (% 84.4)	14 (% 15.6)	90 (% 100)

Tablo 2. Slime pozitif ve slime negatif koagülaz-negatif stafilkok kökenlerinde çeşitli antibiyotiklere karşı dirençlilik ve duyarlılık durumları

Antibiyotik	Slime (+)		Slime (-)		Toplam		p
	Dirençli	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	
Teikoplanin	0	76 (%100)	0	14 (%100)	0	90 (%100)	
Vankomisin	0	76 (%100)	0	14 (%100)	0	90 (%100)	
Oksasilin	60 (%78.9)	16 (%21.1)	7 (%50.0)	7 (%50.0)	67 (%74.4)	23 (%25.6)	0.022*
Penisilin	59 (%77.6)	17 (%22.4)	10 (%71.4)	4 (%28.6)	69 (%76.7)	21 (%23.3)	0.614
Kloramfenikol	32 (%42.1)	44 (%57.9)	1 (%7.1)	13 (%92.9)	33 (%36.7)	57 (%63.3)	0.013*
Eritromisin	61 (%80.3)	15 (%19.7)	9 (%64.3)	5 (%35.7)	70 (%77.8)	20 (%22.2)	0.186
Tetrasiklin	45 (%59,2)	31 (%40.8)	5 (%35.7)	9 (%64.3)	50 (%55.6)	40 (%44.4)	0.104
Levofloksasin	39 (%51.3)	37 (%48.7)	3 (%21.4)	11 (%78.6)	42 (%46.7)	48 (%53.3)	0.039*
Norfloksasin	46 (%60.5)	30 (%39.5)	5 (%35.7)	9 (%64.3)	51 (%56.7)	39 (%43.3)	0.085
Trimetoprim- sülfametoksazol	38 (%50.0)	38 (%50.0)	4 (%28.6)	10 (%71.4)	42 (%46.7)	48 (%53.3)	0.140
Nitrofurantoin	11 (%14.5)	65 (%85.5)	1 (%7.1)	13 (%92.9)	12 (%13.3)	78 (%86.7)	0.458

* p<0.05 anlamlı fark vardır

Antibiyogram sonuçları Tablo 2'de verilmiştir. Slime pozitif suşların, slime negatif suşlara göre oksasilin, levofloksasin ve kloramfenikole daha dirençli olduğu saptandı (p<0.05). Slime pozitif ve slime negatif suşların penisilin, eritromisin, norfloksasin, trimetoprim sülfametoksazol, nitrofurantoin ve tetrasikline direnç gösterme oranı birbirine yakın bulunmuş olup anlamlı farklılık

görülmüdü (p>0.05). İstatistiksel sonuçlara göre; stafilkok suşlarının en çok teikoplanin, vankomisin ve nitrofurantoin duyarlı olduğu belirlendi. Tüm stafilkok suşlarının en çok direnç gösterdiği antibiyotikler; oksasilin, penisilin ve eritromisin olarak saptandı. Güçlü slime üretiminin, antibiyotiklerin bakteriye olan difüzyonunu engelleyen bir bariyer olduğu gözlemlendi.

TARTIŞMA

Deri ve mukozalardan izole edilen mikro-organizmaların normal flora bakterileri olmaları nedeniyle kan kültürlerinden izole edilen KNS'lerin hastalıkla ilişkisi ancak çeşitli klinik ve mikrobiyolojik kriterler dikkate alınarak doğrulanabilir. Bakteriler yabancı cisim üzerine yapıştıktan sonra bir virulans faktörü olduğu düşünülen "slime" maddesini üretmeye başlamakta ve bir süre sonra bol miktarda üretilen "slime" tabakasının içine gömülmektedirler. Böylece bu biyolojik tabaka, içine gömülen KNS'leri, bir difüzyon bariyeri olarak antibiyotiklerin etkisinden korumaktadır (12). Slime faktör ayrıca KNS'leri fagositoz ve degranülasyondan korur, kemotaksiyi önler, nötrofil etkisini inhibe eder, lenfosit aktivitesini azaltır ve bu etkileri sayesinde bakteriye virulans özelliği kazandırır (7).

Koagülaz-negatif stafilokok suşları, özellikle hastane koşullarında her yerde bulunabilirler ve yüksek oranda metisiline karşı direnç geliştirmişlerdir (16).

Stafilokoklar, diğer bakterilere göre antimikrobiyal maddelere karşı daha dayanıklı ve hızla direnç kazanarak antibiyotiklerden etkilenmeyen suşlar haline dönerler. Başlangıçta stafilokok suşlarına etkili olan antibiyotikler, daha sonra bakterilerin direnç geliştirmesi ile bu suşlar üzerinde etkili olamazlar. Bu durum özellikle hastane ortamında daha sık görülür (17).

Pfaller ve ark. (5) 135 KNS'yi makro tüp yöntemi ile incelediğinde 70 tanesini slime pozitif ve 65 tanesini slime negatif olarak ve 96'sı *S. epidermidis* olarak saptanmıştır. Nayak ve ark. (18) slime üretimi için, bakteriyel keratitli ve sağlıklı gözlerden izole edilen 50 kökeni incelemişler, slime üretimini araştırmak için Christensen ve arkadaşları tarafından belirtilen yöntemlerden yararlanmışlardır; inceledikleri 50 kökenin 11'i (%22) slime pozitif çıkmıştır. Jones ve ark. (4) kandan izole edilen 251 stafilokok suşundan Christensen yöntemiyle % 46'sının slime pozitif olduğunu saptamışlardır. Woznicova ve ark. (19) kandan izole edilen 212 kökenin Kongo kırmızılı agar yöntemiyle %13'ünü slime pozitif olarak bulmuşlardır.

Nourizadeh ve Sultan (20) kandan izole edilen 32 kökenin % 59'unda, idrardan izole edilen sekiz kökenin % 38'inde, yaradan izole edilen 14 kökenin % 50'sinde Christensen yöntemiyle slime olumluluğu saptamışlar; ayrıca, mikropleyt yöntemine göre, sırasıyla, kan, idrar ve yaradan izole edilen kökenlerin %53, %38 ve % 50'sini slime pozitif olarak bulmuşlardır.

Kiraz (22) KNS'lerin slime oluşturma ve antibiyotiklere karşı gösterilen dirençlerini araştırdığı çalışmasında, vankomisin ve seftiakson'un subinhibitör konsantrasyonlarında slime oluşturmalarını azalttığını saptamıştır. Souli ve Giamarellou (23) yaptıkları çalışmada; perfloksasin, teikoplanin ve vankomisin varlığında slime tabakasında göze çarpacak şekilde bir azalma olduğunu görmüşler; bu oranların, sırasıyla, %30, %52 ve %63 olduğunu saptamışlar; klindamisin, kloksasilin, amoksilin-klavulanik asit, imipenem, siprofloksasin sefpirom, roksitromisin ve fusidik asit etkilerinin altında slime tabakasındaki azalmanın çok az olduğunu saptamışlardır (%15).

Bu çalışmamızda, çeşitli klinik örneklerden izole edilen 90 KNS suşunun Kongo kırmızısı yöntemine göre 76'sının (% 84.4), makro tüp yöntemine göre 68'inin (% 75.6) ve mikropleyt yöntemine göre 68'inin (% 75.6) slime pozitif olduğu gözlemlendi. Üç yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Kongo kırmızısı yöntemine göre 14'ü (%15.6), makro tüp yöntemine göre 22'si (%24.4) ve mikropleyt yöntemine göre 22'si (% 24.4) slime negatif olarak bulundu. Gürdoğan ve ark. (12) aynı yöntemleri kullanarak yapmış oldukları çalışmada, Kongo kırmızısı yönteminin diğer yöntemlere oranla daha az duyarlı olduklarını belirtmişlerdir. Bu durum bizim sonuçlarımızla ters korelasyon göstermektedir.

Çalışmamızda slime pozitif suşların kloramfenikol, oksasilin ve levofloksasine slime negatif kökenlere göre daha dirençli olduğu belirlendi. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Teikoplanin ve vankomisine karşı dirençli bir köken gözlenmedi. Diğer antibiyotiklere direnç gösterme oranı, slime pozitif suşlarda slime negatif suşlara göre yüksek olsa bile, bu istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Bu sonuç, Kulaksız ve ark. (24)'nın 1998 yılında yapmış oldukları çalışma ile paralellik göstermektedir.

Boussard ve ark. (21)'nin çalışmasında, slime negatif suşların test edilen bütün antibiyotiklere karşı duyarlı oldukları saptanırken, slime pozitif suşların en az yedi antibiyotiğe slime negatif olanlardan daha dirençli oldukları görülmüştür. Souli ve Giamarellou (23)'nun yaptıkları çalışmada; slime tabakasının varlığında perfloksasin, teikoplanin ve vankomisin etkilerinde göze çarpacak şekilde, sırasıyla, % 30, % 52 ve % 63 oranında azalma; klindamisin, kloksalin, amoksilin-klavulanik asit, imipenem, siprofloksasin sefpirom, roksitromisin ve fusidik asit etkilerinin üzerinde ise az azalma görülmüştür (<% 15).

Sonuç olarak, slime üreten KNS oranlarının oldukça yüksek olduğu ve literatürle uygun olarak çalışmamızda da slime üreten suşların bazı antibiyotiklere daha dirençli olduğu gözlenmiştir. Sağlık çalışanlarının infeksiyon kontrol önlemlerine azami dikkati etmesi bu tür infeksiyonları önlemede önemli bir yer tutacaktır.

KAYNAKLAR

1. **Aguilar B, Amorena B, Iturralde M.** Effect of slime on adherence of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine and ovine mastitis. *Vet Microbiol* **2001**; 78: 183-91.
2. **Aygen B, Sehmen E, Sümerkan B ve Doğanay M.** Koagülaz negatif stafilkoklarda slime yapımı ve aderans. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* **1996**; 26: 67-70.
3. **Aydınlı A, Durmaz G, Akgün Y.** Koagülaz negatif stafilkoklarda slime yapımının Kongo kırmızılı agar yöntemiyle araştırılması. *Flora* **1997**; 2: 41-4.
4. **Jones SJW, Scott RJD, Morgan J, Jether JVS.** A study of coagulase negative staphylococci with reference to "slime" adherence, antibiotic resistance patterns and clinical significance. *J Hosp Infect* **1992**; 22: 217-27.
5. **Pfaller M, Davenport D, Bale M, Barrett M, Koontz F, Massanari RM.** Development of the quantitative micro-test for slime production by coagulase-negative staphylococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **1988**; 7: 30-3.
6. **Williams I, Venables WA, Iloyd D, Paul F, Critchley I.** The effects of adherence to silicone surfaces on antibiotic susceptibility in *Staphylococcus aureus*. *Microbiology* **1997**; 143: 2407-13.
7. **Yazgı H, Ayyıldız A, Aktaş AE, Aktaş O, Yiğit N, Görgün S.** Bölgemizde çeşitli klinik örneklerden soyutlanan *Staphylococcus* suşlarının "slime faktör ve protein A" yönünden incelenmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* **1997**; 27:10-3.
8. **Kotilainen P, Maki J, Oksman P, Viljanen M K, Nikoskelainen J, Huovinen P.** Immunochemical analysis of the extracellular slime substance of *Staphylococcus epidermidis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **1990**; 9: 262-70.
9. **Van Der Mei HC, Van Der Belt-Gritter B, Reid G, Bialkowska-Hobrzanska H, Busscher HJ.** Adhesion of coagulase negative staphylococci grouped according to physico-chemical surface properties. *Microbiology* **1997**; 143: 3861-70.
10. **Bilgehan H.** *Klinik Mikrobiyoloji Tanı*, 2. Baskı. İzmir: Barış Yayınları, Şafak Matbaacılık, **1995**: 493-504.
11. **Geary C, Stevens M.** Detection of phosphatase production by *Staphylococcus* species: A new method medical laboratory science. *Med Lab Sci* **1989**; 46: 291-4.
12. **Gürdoğan K, Dizbay M, Firdevs A.** Kan kültürlerinde izole edilen koagülaz negatif stafilkoklarda slime üretiminin dört farklı yöntemle araştırılması ve slime yapımı ile antimikrobiyal duyarlılık ilişkisi. *Flora* **1999**; 4:195-9.
13. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*. 4th ed. Approved Standard. NCCLS Document M2-A4. Villanova, Pa: NCCLS, **1990**.
14. **Arciola CR, Baldassarri L and Montanaro L.** Presence of *ica A* and *icaD* genes and slime production in a collection of staphylococcal strain from catheter-associated infections. *J Clin Microbiol* **2001**; 39: 2151-6.
15. **Deighton M, Borland R.** Regulation of slime production in *Staphylococcus epidermidis* by iron limitation. *Infect Immun* **1993**; 61: 4473-9.
16. **Bilgehan H.** *Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakterioloji ve Bakteri İnfeksiyonları*, 10. Baskı. İzmir: Barış Yayınları, Şafak Matbaacılık, **1994**: 239-71.
17. **Sönmez E, Bayındır Y, Tekerekoğlu MS, Ağel E, Büyükberber N, Durmaz B.** Yoğun bakım hastalarından izole edilen stafilkoklara trovafloksasin ve bazı antibiyotiklerin *in vitro* etkisi. *Yeni Tıp Dergisi* **2000**; 17: 134-7.
18. **Nayak N, Satpathy G.** Slime production as a virulence factor in *Staphylococcus epidermidis* isolated from bacterial keratitis. *Indian J Med Res* **2000**; 111: 6-9.
19. **Woznicová V, Votava M, Skalka B.** A comparison of two methods for detecting slime production by coagulase-negative staphylococci. *Čs Epidem Praha* **1993**; 42: 51-3.
20. **Nourizadeh E, Sultan N.** Koagülaz-negatif stafilkoklarda slaym (slime) faktör yapımının çeşitli yöntemlerle gösterilmesi. *İnfek Derg* **1993**; 7: 31.
21. **Boussard P, Pithsy A, Devleeschouwer MJ.** Relationship between slime production, antibiotic sensitivity and the phagetype of coagulase-negative staphylococci. *J Clin Pharm Ther* **1993**; 18: 271-4.
22. **Kiraz N.** Koagülaz negatif stafilkokların "slime" oluşturmaları ve bazı antibiyotiklerin "slime" oluşumuna etkileri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* **1993**; 23: 219-25.
23. **Souli M, Giamarellou H.** Effect of slime produced by clinical isolates of coagulase negative staphylococci on activities of various antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* **1998**; 42: 939-41.
24. **Kulaksız B.** Greftlerde ve intravenöz kateterlerinde *S. epidermidis* ve koagülaz negatif stafilkoklarda slime faktörünün araştırılması [Yüksek Lisans Tezi]. İstanbul: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, **1998**.

İLETİŞİM

Doç. Dr. Nurittin ARDIÇ
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi
İSTANBUL
e-posta: nurittinardic@hotmail.com