

## Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* sp kökenlerinde slime faktör üretimi

### *Slime factor production in Candida species isolated from various clinical materials*

Özgün Kiriş Satılmış, Yüksel Akkaya, Çağrı Ergin, İlnur Kaleli

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Denizli

#### Özet

**Amaç:** *Candida* cinsi maya mantarları, klinik örneklerden kolonizasyon veya enfeksiyon etkeni olarak izole edilebilirler. Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* türlerinde virülans faktörlerinden biri olan slime üretiminin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya toplam 172 *Candida* suşu [137'si (%79.6) *C. albicans*, 14'ü (%8.1) *C. parapsilosis*, 8'i (%4.6) *C. tropicalis*, 6'sı (%3.4) *C. kefyr*, 3'ü (%1.7) *C. glabrata*, 2'si (%1.1) *C. krusei*, 1'i (%0.5) *C. dubliniensis*, 1'i (%0.5) *C. famata*] alınmıştır.

**Bulgular:** Modifiye tüp aderans testi ile çalışılan 172 suşun 17'sinde (%9.8) slime üretimi saptanmıştır. En yüksek slime üretim oranına *C. parapsilosis* suşlarında rastlanırken (%42.8), *albicans* dışı *Candida* suşlarının, *C. albicans* suşlarına göre anlamlı oranda daha fazla slime ürettiği gösterilmiştir (%22.8; %6.5;  $p < 0.05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışma, *Candida* sp. kökenlerinin ve slime üretimlerinin periyodik yapılmasının gerekliliğini göstermektedir.

*Pam Tıp Derg* 2011;4(1):25-9

**Anahtar sözcükler:** Slime, *Candida albicans*, *Albicans* dışı *Candida* türleri, *Candida parapsilosis*

#### Abstract

**Aim:** *Candida* species can be isolated from clinical samples as a colonization or an infection factor. In this study our aim was to investigate the production of slime factor among *Candida* species which were yielded from various clinical samples as a virulence factor.

**Materials and methods:** A total of 172 *Candida* species [137 (79.6%) *C. albicans*, 14 (8.1%) *C. parapsilosis*, 8 (4.6%) *C. tropicalis*, 6 (3.4%) *C. kefyr*, 3 (1.7%) *C. glabrata*, 2 (1.1%) *C. krusei*, 1 (0.5%) *C. dubliniensis*, 1 (0.5%) *C. famata*] were studied.

**Results:** By using modified tube adherence test, slime production was observed in 17 of 172 (9.8%) *Candida* strains. The highest slime production was found among *C. parapsilosis* isolates (42.8%). It was also shown that non-*albicans* *Candida* strains produced significantly higher slime factor compared with *C. albicans* strains (22.8%; 6.5%;  $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** The study demonstrates that *Candida* sp. strains themselves and their slime productions should be periodically controlled.

*Pam Med J* 2011;4(1):25-9

**Key words:** Slime, *Candida albicans*, non-*albicans* *Candida*, *Candida parapsilosis*

#### Giriş

*Candida* türleri doğada yaygın görülen mayalar olup birçok bitkide, memelilerin sindirim kanalı normal florasında, insan mukoza ve derisinde bulunurlar. Klinik örneklerden kolonizasyon veya enfeksiyon etkeni olarak izole edilebilirler. Normal florada bulunan *Candida* türleri immünitesi bozulmuş hastalarda yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara yol açabilirler. *C. albicans* hemen hemen tüm kandidoz formlarından en sık izole edilen türdür [1].

Son yıllarda invaziv tıbbi gereçlerin (kateter, eklem protezleri, yapay kalp kapakçıkları gibi) kullanımı giderek artmaktadır. Bu gereçlerin yol açtığı fungal enfeksiyonlar hastaların morbidite ve mortalitesini arttırmaktadır. Tıbbi gereçlerin fungal enfeksiyonları çoğunlukla patojenik *Candida* türleri, özellikle de *C. albicans*, *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* ile meydana gelmektedir. Enfeksiyon patogenezesinden *Candida* sp.'lerinin virülans faktörlerinden biri olan tıbbi gereçlerin yüzeyinde slime oluşturmaları sorumlu tutulmaktadır [2]. Slime;

Özgün Kiriş Satılmış

Yazışma Adresi: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Denizli  
e-mail: ozgunkiris@hotmail.com

Geliş tarihi : 07.07.2010

Kabul tarihi: 17.09.2010

amorf kapsül yapısında, glikokaliks materyali olup %40 karbonhidrat ve %27 proteinden oluşmaktadır [3].

Bu çalışmada, Pamukkale Üniversitesi Sağlık, Araştırma ve Uygulama Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda çeşitli klinik örneklerden soyutlanan 172 *Candida* sp. kökeninde slime üretiminin varlığı araştırılmış, dağılımları irdelenmiştir.

### Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Sağlık, Araştırma ve Uygulama Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda çeşitli örneklerden soyutlanan 172 *Candida spp.* kökeni alındı. Çeşitli klinik örneklerden üretildikten sonra +4°C'da bekletilen suşların Sabouraud'un dekstrozu agar (SDA, HiMedia M063) besiyerinde subkültürü yapıldı. Bu kökenler; nativ preparat inceleme, germ tüp testi, mısır unlu Tween-80 agarda mikroskopik morfolojilerinin incelenmesi ve ihtiyaç duyulduğunda Vitek 2 Compact (BioMérieux, Fransa) ticari cihazıyla tür düzeyinde tanımlandı.

Slime üretiminin araştırılması amacıyla, kökenler SDA besiyerinde, oda sıcaklığında, nemli etüvde, 48 saat inkübasyon ile çoğaltıldı. Üreyen maya kolonilerinden bir öze dolusu alınarak içinde %8 glukoz'lu Sabouraud buyyon besiyeri bulunan cam tüplere ekim yapıldı. Etüvde 35°C'de 48 saat inkübasyonu takiben tüp içerikleri boşaltıldı. Tüplerin iç yüzeyi %1'lik safranin ile yıkandı. Tüpler ters çevrilerek süzdürüldü. İç yan yüzeyinde kırmızı pembe renkli film tabakası oluşması slime pozitif; tüp duvarında herhangi bir film tabakası oluşmaması veya tüpte yalnızca hava sıvı seviyesinin olduğu yerde halka şeklinde bir boya tutulumu negatif olarak değerlendirildi [4].

İstatistik analizleri için SPSS 16.0 programı kullanıldı. Hata payı %5 kabul edildi.

### Bulgular

Çalışmaya alınan 172 *Candida* kökeninin 137'si (%79.6) *C.albicans*, 14'ü (%8.1) *C.parapsilosis*, 8'i (%4.6) *C.tropicalis*, 6'sı (%3.4) *C.kefyr*, 3'ü (%1.7) *C.glabrata*, 2'si (%1.1) *C.krusei*, 1'i (%0.5) *C.dublinsiensis*, 1'i (%0.5) *C.famata* olarak tanımlandı. Bu suşların 63'ü (%36) balgam, 35'i (%20.3) idrar, 20'si (11.6) kan, 14'ü (%8.1) oral mukoza, 10'u (%5.8) bronkoalveolar lavaj, 8'i (%4.6) genel lavaj, 9'u (5.23) trakea, 2'si (%1.1) ameliyat materyali, 2'si (%1.1) nefrostomi, 2'si (%1.1) yara, 1'i (%0.5) akıntı, 1'i (%0.5) boğaz, 1'i (%0.5) dren, 1'i (%0.5) idrar sondası, 1'i (%0.5) katater, 1'i

(%0.5) periton, 1'i (%0.5) sürüntü örneklerinden soyutlandı.

İncelenen 172 *Candida* kökeninin 17 tanesi (%9.8) slime pozitif bulundu. En sık slime üretimi *C.parapsilosis* kökeninde saptandı. *Albicans* dışı *Candida* kökenlerinde slime üretimi (8/35; %22.8) *C.albicans* kökenlerinden (9/137, %6.5) daha yüksek oranda bulundu ( $p<0.05$ ). Araştırmaya alınan *Candida* sp kökenlerinin izole edildikleri bölgelere ve slime üretimlerine göre dağılımları Tablo 1'de gösterilmiştir.

### Tartışma

*Candida* cinsi maya mantarları insanları etkileyen en yaygın fungal patojenlerdir. İnvaziv olmayan yüzeysel enfeksiyonlardan derin dokuları tutan enfeksiyonlara kadar geniş hastalık spektrumuna sahiptir. Özellikle geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, intravasküler aletler ve bağışıklığı baskılanmış hastaların artması, hem toplum kökenli hem de nozokomiyal kandida enfeksiyonlarının sıklığında artışa yol açar [5].

Son yıllarda, *Candida* sp. enfeksiyonlarına bağlı morbidite ve mortalite oranlarında yükseliş görülmesi, çalışmaların virülans faktörleri üzerinde yoğunlaşmasına neden olmuştur. *Candida* sp. enfeksiyonlarının patogeneğinde en iyi bilinen virülans faktörleri; proteolitik enzimler, toksinler, fosfolipazlar ve dimorfizmdir. Ancak son yıllarda, önemli bir virülans faktörü olan slime üretimi hakkında çok sayıda rapor yayınlanmıştır [6].

Slime tabakasının mikroorganizmanın konak hücreye ve yapay yüzeylere adezyonunu sağlayarak etkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle *Candida* sp. maya mantarlarının biyomateryallere, plastik aygıtlara, plastik araçlara ve düz yüzeylere yapışmasından büyük ölçüde sorumlu tutulmaktadır. Aynı zamanda bu madde, mikroorganizmayı da kaplayarak onu konağın savunma mekanizmalarından da korur. Slime faktörün kemotaktik etkisinin de olduğu, ancak slime tarafından uyarılan polimorf nüveli lökositlerden miyeloperoksidaz salınımının yetersiz olduğu gösterilmiştir [7].

*C.albicans* dışındaki *Candida* sp. kökenlerinin de slime faktörünü oluşturabildiği bilinmektedir. *C.parapsilosis* ile yapılan slime üretimi *C.albicans* kökenlerine göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak, *C.albicans* ve *C.parapsilosis* dışındaki *Candida* türlerinde slime üretimi hakkında veri henüz az sayıdadır [4].

İntravasküler, üriner ya da endotrakeal gibi farklı kateter türleri, mikrobiyolojik

**Tablo 1.** Candida sp kökenlerinin izole edildikleri bölgelere ve slime üretimlerine göre dağılımları

Bölge	<i>C.albicans</i>	<i>C.parapsilosis</i>	<i>C.tropicalis</i>	<i>C.kefyr</i>	<i>C.glabrata</i>	<i>C.krusei</i>	<i>C.dubliniensis</i>	<i>C.famata</i>	Toplam
Balgam	63 (5)	-	-	-	-	-	-	-	63 (5)
İdrar	26 (2)	1 (1)	3 (1)	3 (1)	1 (0)	-	-	1 (0)	35 (4)
Kan	1 (0)	11 (5)	1 (0)	3 (0)	2 (0)	1 (0)	1 (0)	-	20 (5)
Oral mukoza	10 (0)	1(0)	2 (0)	-	-	1 (0)	-	-	14 (0)
Bronkoalveolar lavaj	10 (1)	-	-	-	-	-	-	-	10 (1)
Genel lavaj	8 (1)	-	-	-	-	-	-	-	8 (1)
Trakea	9 (0)	-	-	-	-	-	-	-	9 (0)
Ameliyat materyali	1 (0)	1 (1)	-	-	-	-	-	-	2 (1)
Nefrostomi	1 (0)	-	1 (0)	-	-	-	-	-	2 (0)
Yara	1 (0)	-	1 (0)	-	-	-	-	-	2 (0)
Akıntı	1 (0)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0)
Boğaz	1 (0)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0)
Dren	1 (0)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0)
İdrar sondası	1 (0)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0)
Katater	1 (0)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0)
Periton	1 (0)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0)
Sürüntü	1 (0)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0)
Toplam	137 (9)	14 (6)	8 (1)	6 (1)	3 (0)	2 (0)	1 (0)	1 (0)	172 (17)

Rakamlar köken sayısını, parantez içindeki rakamlar ise slime (+) köken sayısını belirtmektedir.

olarak incelendiğinde kateter yüzeyinde oluşan fibrin, fibronektin ve slime faktörünün birlikte oluşturduğu biyofilm tabakası içinde *C.albicans*'ın varlığı gösterilmiştir. Buna bağlı olarak bu tür girişimlerin uygulandığı hastalarda *Candida* sp.'lere bağlı septisemi, üriner enfeksiyon veya nozokomiyal pnömoni gelişimi bildirilmiştir [8].

Branchi ve ark. [4] kan kültürü ve kateter örneklerinden izole edilen 31 *C.parapsilosis* kökeninde %80 oranında slime üretimi saptamıştır. Pfaller ve ark. [9] 60 *C.parapsilosis* suşunda slime üretimini %65 oranında bulmuşlardır. Kan ve kateter örneklerinden izole edilen suşlarda ise %83 pozitiflik bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da farklı klinik örneklerden izole edilen 14 *C.parapsilosis* izolatının 6'sında slime üretimi vardı. Bu oran *C.parapsilosis* için literatürde rapor edilen çalışmalarla uyumludur [4,8].

Güdücüoğlu ve ark. [10] 0-12 aylık bebekler ve erişkinlerin ağız florasında bulunan *Candida* türlerinin belirlenmesi ve mantar türlerinin bir patojenite faktörü olan slime üretimini gösterilmesine yönelik bir araştırma yapmışlardır. Bu araştırmacılar çalışmalarında

slime faktörünün bu konuda önemli bir rolü olduğunu vurgulamaktadırlar. Sunulan araştırmada izole edilen 14 oral mukoza izolatında slime faktör varlığı saptanamamıştır. Bu araştırmalarda alınan grupların farklılığı (çocuk, protez, poliklinik) sonuçlarda farklılıklar meydana getirmektedir. Benzer şekilde Arslan ve ark. [11] 100 *C.albicans* kökeninde slime pozitifliklerini idrar izolatlarında %52.5, kan izolatlarında %50, vagina izolatlarında %45, ağız izolatlarında %40 olarak rapor etmişlerdir.

Toraman ve ark. [12] 100 *Candida* sp. kökeninde genel olarak slime üretim sıklığını %12 olarak saptamışlardır. *Candida* spp. türlerindeki slime üretim paternine bakıldığında *Albicans* dışı *Candida* kökenlerinde (%25) slime üretiminin *C.albicans* kökenlerine (%8.3) göre belirgin olarak yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Çalışmamızda incelenen 172 *Candida* sp. kökeninin 137'si *C.albicans* (%79.6) geriye kalan 35'i (%20.4) non-*albicans* kökeniydi. *C.albicans*'ın 9 (%6.5) kökeninde slime üretimi saptandı. Non-*albicans* kökenlerinde ise; 6 *C.parapsilosis* (%42.8), 1 *C.tropicalis* (%12.5), 1 *C.kefyr* (%16.6)

kökeninde olmak üzere toplam 8 (%22.8) köken ile slime üretimi varlığı *C.albicans*'a göre daha yüksek ( $p<0.05$ ) bulundu. Slime pozitifliğinin izolasyon bölgelerine göre dağılımına bakıldığında ise; balgamda %7.9, kanda %25, idrarda %11.4, bronkoalveolar lavaj'da %10, genel lavajda %12.5 oranında pozitiflik saptanmıştır. Hilmioğlu ve ark. [13] 100 kan *Candida sp.* izolatında slime üretimini %52, Birinci ve ark. [14] ise 85 izolatta %51.7 bulmuşlardır. Sunulan araştırmada kandan izole edilen ve slime oluşturan tüm kökenler *C.parapsilosis*'tir. Diğer *Candida* türlerinde ise slime üretimi saptanmamıştır. Bu durum kan izolatlarındaki oranının düşük olmasına yol açmış olabilir.

Yücesoy ve Karaman [15] 38'i kan 118'i diğer vücut bölgelerinden elde edilen 156 *Candida sp.* kökeninin tüp adherans yöntemi ile slime pozitifliğini 43 (%27.6) kökende saptamışlardır. Bu oranlar *C.albicans* için %25, *C.tropicalis* için %43, *C.parapsilosis* ve *C.glabrata* için %17, *C.krusei* için %55 olarak belirlenmiştir. Karaca ve ark. [16] kan ve vajinal sürüntüde *C.albicans* slime pozitifliğinin %77.8 olduğunu göstermişlerdir. Bu araştırmacılar 64 *Candida sp.* kökeninden 56'sında (%87.5) slime pozitifliği bildirmişlerdir.

Orhon ve ark. [7] 1999 yılında klinik örneklerden izole ettikleri *Candida sp.* kökenlerinin slime üretimi ile antifungal duyarlılıklarını araştırmışlardır. 82 *Candida sp.* kökeninin 3'ünde güçlü (3.6%) ve 7 tanesinde daha zayıf (8.5%) slime üretimi tespit etmişlerdir. Ay ve ark. [17] 2005 yılında yaptıkları çalışmada slime faktör üretimini albicans dışı *Candida* kökenlerde, *C.albicans*'a göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Özkan ve ark. [18] kandan izole ettikleri 54 kökenini (19 *C.parapsilosis* ve 35 *C.albicans*) slime aktivitelerine göre değerlendirmişler, 46 slime pozitif köken (%80.5) saptamışlardır. Bunların; % 82.8' ini *C.albicans*, %89.4'ünü *C.parapsilosis* olarak gözlemlemişlerdir.

%8 glukoz içeren Sabouraud buyyonu, kongo kırmızılı agar, triptik soy buyyon, beyin kalp infüzyon buyyon gibi besiyerleri kullanılarak farklı yöntemler ile slime faktör varlığı araştırılabilmektedir [13,18]. Slime üretimini saptamaya yönelik olarak bu yöntemler arasında fark bulunmadığı bildirilmektedir. Bir patojenite özelliği olan slime faktörün *C.albicans* ve albicans dışı kandidalarda enfeksiyöz özelliğinin önemi giderek artmaktadır. *Albicans* dışı kökenlerde slime üretimi daha fazladır. *Albicans* dışı kökenlerden *C.parapsilosis* de slime üretiminin daha yüksek oranlarda pozitif

bulunması slime üretiminin patojenite açısından dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Slime üretiminin yaygınlığının araştırılmasının, farklı virülans faktörleri ile birlikte takibe alınmasının, bu mayalara bağlı enfeksiyonlar ile mücadele için önemli bir parametre olduğunu düşünmekteyiz.

## Kaynaklar

1. Hazen KC, Howell SA. *Candida, Cryptococcus* ve tıbbi önemi olan diğer mantarlar. Çev. Ed. Başustaoğlu A. Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Atlas Kitabevi, 2009; 1762-1765.
2. Keçeli Özcan S. *Candida* biofilm and infections related to medical devices: Medical education. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007;27:589-600.
3. Cengiz AT. *Staphylococcus*. Ustaçelebi Ş, ed. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999; 339-347.
4. Branchini ML, Pfaller MA, Rhine-Chalberg J, Frempong T, Isenberg HD. Genotypic variation and slime production among blood and catheter isolates of *Candida parapsilosis*. J Clin Microbiol 1994;32: 452-456.
5. Koç N. Tıbbi bakımından önemi olan *Candida* türlerinin Mikolojik özellikleri. *Candida* Mikrobiyolojisi ve Enfeksiyonları Simpozyumu, Tutanaklar, Eskişehir: 2002;37.
6. Khatib R, Clark JA, Brish LE, Wilson FM. Revelente of culturing *Candida* species from intravascular catheters. J Clin Microbiol 1995;1635-1637.
7. Orhon H, Özbakkaloğlu B, Sürücüoğlu S, Tünger S, Arısoy A. İnfeksiyon etkeni olan *Candida albicans* suşlarında slime üretimi ve antifungal ajanlara duyarlılıkları. Antimicrob Agents Chemother 1999;39: 563.
8. Yüce A, Yücesoy M, Yuluğ N. Detection of slime production among isolates of *Candida albicans*. Infeksi Derg 1996;10:267-269.
9. Pfaller MA, Messer SA, Hollisn RJ. Variations in DNA subtype , antifungal susceptibility and slime production among clinical isolates on *Candida parapsilosis*. Diagn Microbiol Infect Dis 1995;21:9-14.
10. Gündüçoğlu H, Berktaş M, Bozkurt H, Bayram Y, Dalkılıç A E. Çocuk ve erişkinlerin ağız florasında izole edilen *Candida*'ların tiplendirilmesi ve slime üretimlerinin gösterilmesi. 2. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi Kitabı, Ankara:2001;241.
11. Arslan U, Fındık D. Klinik örneklerden izole edilen *Candida albicans* türü maya mantarlarında virülans faktörlerinin araştırılması. Infeksi Derg 2003; 17:471-481.
12. Yakupoğulları Y, Toraman Z. Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan *Candida* kökenlerinde slime faktörü üretiminin araştırılması.Türk Mikrobiyol Cem Derg 2004;34:178-181.
13. Hilmioğlu S, İkit M, Çavuşoğlu C, Aydemir Ş, Tümbay E. *Candida* kökenlerinde slime üretiminin üç ayrı yöntemle gösterilmesi ve slime üretiminin kristal viyole reaksiyonuyla ilişkisi. Infeksi Derg 1999;13:183-186.
14. Birinci A, Çekiç Cihan Ç, Bilgin K, Acuner Ç, Durupınar B. *Candida* türlerinde slime üretiminin araştırılması. Turk Mikrobiyol Cem Derg 2005;35:163-166.
15. Yücesoy M, Karaman M. *Candida* türlerinin biyofilm üretimi ve antifungal duyarlılık paternleri. Mikrobiyol Bul 2004;38:91-98.
16. Karaca N, Koç AN, Karagöz S. Kan ve vagina izolatlarından izole edilen *Candida* türlerinin slime aktiviteleri. Turk Mikrobiyol Cem Derg 2001;31: 224-226.

17. Ay G, Tuğrul M. *Candida* infeksiyonlarına duyarlı hastalardan soyutlanan *Candida*'ların ve virulans faktörlerinin belirlenmesi, antifungal duyarlılıklarının araştırılması. Klimik 2005 XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi. Antalya: 2005;326.
18. Özkan S, Kaynak F, Kalkancı A. Slime production and proteinase activity of *Candida* species isolated from blood samples and the comparison of these activities with minimum inhibitory concentration values of antifungal agents. Mem Inst Oswaldo Cruz 2005;100: 319-323.