

Slime Faktörünün Klinikteki Yeri Ve Önemi

S. Aslıhan Cengiz*, Ebru Us**, A. Tevfik Cengiz**

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Ankara

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Ankara

Bu derlemede koagülaz negatif stafilkoklar (KNS) ve *Candida* kökenlerinde slime faktör üretimi ve bu faktörün klinik önemi üzerinde durulmuştur. Slime faktörün özellikleri ve tesbit yöntemleri açıklanmış, adezyonu etkileyen çeşitli faktörler üzerinde durulmuştur. Bu arada biyofilmin yapısı, virulans üzerine etkisi etraflı bir şekilde gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Koagülaz negatif stafilkok, *Candida*, Slime faktörü, Biyofilm, Adezyon

The Clinical Importance of Slime Production

In this review, we emphasize the importance of slime production of coagulase-negative staphylococci (CoNS) and *Candida* spp. and clinical significance of this factor. We explained the characteristics and detection methods of slime factor and several factors affecting the adhesion. Meanwhile, the structure of the biofilm and its influence of the virulence were reassessed comprehensively.

Key Words: Coagulase-negative staphylococci, *Candida*, Slime factor, Biofilm, Adhesion

Son yıllarda tıbbi alanda gelişen ve genişleyen uygulamalara paralel olarak protezler, endotrakeal tüpler ve kateterler gibi biyomateryallerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Slime oluşturan mikroorganizmalarla kolonize olan bu biyomateryalleri kaplayan biyofilmler, bakteriyel ve mikotik çeşitli infeksiyonlara kaynak oluşturmaktadır.^{1,2}

Biyofilmler, bir yüzeye ağ şeklinde bağlanmış mikrobiyal topluluklar olup, iki tabakalı, mayalar, hifler ve yalnızca hiflerden oluşan yapılardır. Altındaki tabaka maya hücrelerinden, daha kalın üstteki tabaka ise hiflerden meydana gelmiştir.^{3,4} Mikrobiyal biyofilmler konak savunma faktörlerine ve antimikrobiyal ajanlara dirençlidirler.² Biyofilmler polinükleer lökositlerin kemotaksisinin inhibisyonu ile opsonizasyon ve fagositoz üzerinde olumsuz etkinlik göstermektedirler.^{5,6} İlk kez 1982'de Christensen tarafından *Staphylococcus epidermidis* için tanımlanan slime faktörü protein, hekzaminler, nötral şekerler ve fosforlu bileşikler gibi birçok maddenin oluşturduğu karışık bir yapıdır.^{7,8} Bu faktör %40 karbonhidrat ve %27 protein içeren glikokaliks yapısında, hücre dışı bir maddedir. Slime faktörü mikroorganizmaların konak hücreye ve yapay yüzeylere adezyonundan sorumludur. Bu yüzeylerde fibrin, fibronektin ve slime faktörü ile bir biyofilm tabakası oluşmakta ve bu biyofilmden oluşan mikroorganizma çoğu kez sepsise yol açmaktadır.^{9,10}

Koagülaz negatif stafilkoklar (KNS) damar içi kateter kullanılan, immün yetmezliği olan ve yoğun bakım ünitelerinde bulunan hastalarda fırsatçı infeksiyonlara ve hastane infeksiyonlarına yol açmaları nedeniyle giderek önemleri artan bakterilerdir.^{11,12} KNS infeksiyonlarında bulaştıran sonraki ilk aşama bakterilerin yapışması, bir başka ifade ile aderansdır. Slime oluşması KNS'lerin biyomateryallere yapışmasını kolaylaştırır.^{11,13} KNS'lerde slime oluşumu, çeşitli yöntemlerle belirlenebilmektedir. Bunlar,

1. Christensen yöntemi (Kalitatif tüp testi):

Christensen ve ark.^{14,15} tarafından bildirilmiştir. Tüpteki 5 ml soy buyyon besiyerine, incelenen bakteriden öze ile birkaç koloni alınarak inoküle edilir ve 37°C'de 48 saat inkübasyona bırakılır. Bakteri üremesini takiben tüpteki besiyeri boşaltılır ve boşaltılan her tüpe aynı miktarda 0.4'lük trypan blue konur, elle yavaşça karıştırılır ve boya dökülür. Tüpler kurutma kağıtları üzerine ters çevrilerek kurumaları sağlanır. Tüp çevresinde oluşan mavi rengin

koyuluk ve kalınlığına göre slime oluşumu +, ++, +++ pozitif, renk oluşmaması ise negatif olarak değerlendirilir. Tüp testi değişken ve subjektiftir.

2. Kantitatif mikrodilüsyon plak testi: 14,16-18

Plastik mikropalakların çukurlarına bakteri suspansiyonu konarak inkubasyona bırakılır. Bu çukurların içi, daha sonra, mikropalaklar ters çevrilerek boşaltılır. Fosfat tampon eriyiği (PBS) ile yıkandıktan sonra, her bir çukura metilen mavisi konur. Boya dökülür, PBS ile yeniden yıkama işlemi yapılır ve oda ısısında kurutulur.

Mikropalaklar mikroelisa ile 490-492 nm dalga boyunda okunur. Beş kuyucuğa sadece steril-soy buyyon konarak, optik yoğunluk ölçümlerinin ortalaması alınır. Bu değerın üstünde olan kuyucuklar slime "pozitif" olarak değerlendirilir.

Plastik doku kültür plakları ile slime oluşumunu kantitatif olarak inceleyen bir yöntemdir.

3. Kongo kırmızılı agar yöntemi: 19-21

KNS'lerin kongo kırmızılı agara tek koloni ekimleri yapılır. 35°C'de 24 saat inkubasyonun sonunda pembe koloni oluşturan suşlar slime faktör pozitif, siyah koloni oluşturanlar ise slime faktör negatif olarak değerlendirilir.

4. Standart-cam tüp yöntemi: 22

Tüpteki 5 ml soy buyyon besiyerine bakteri inokule edilerek 37°C'de 24-48 saat inkubasyona bırakılır. Tüp içeriği boşaltıldıktan sonra metilen mavisi konur ve tekrar boşaltılır. Cam yüzeyinde boyalı bir film tabakası oluşması pozitif reaksiyona işaret eder.

Slime oluşumunun gözlenmesini teknik koşullar büyük ölçüde etkilemektedir. Slime oluşumu,

- Besiyerinin yapısı, pH, ısı, Ca ve Mg, fosfat, protein ve agar yoğunluğu,

- Karbonhidrat ve demir varlığı,

- CO₂ içeriği ve oksijenizasyon

gibi çeşitli faktörlere bağımlı olarak, değişiklik gösterebilmektedir.^{16,23} Denyer ve ark.²⁴ %5 CO₂'li ortamda aderansın azaldığını göstermişlerdir. Bazı araştırmacılar da anaerob ortamda slime üretiminin azaldığını işaret etmişlerdir.^{21,25,26} Kaleli ve Demir²¹ 100 KNS suşunda slime üretiminin, aerob, anaerob ve %5-10 CO₂'li ortamlarda Kongo kırmızılı agar ve Christensen yöntemleri ile araştırmışlar ve slime faktör pozitifliğini en iyi aerob ortamlarda gözlemişlerdir. Aerob ve anaerob ortamlarda kongo kırmızılı agarda slime oluşumunun, Christensen yöntemine göre daha yüksek oranlarda olduğunu belirlemişlerdir. %5-10 CO₂'li ortamlarda slime

oluşumu bakımından yöntemler arasında bir farklılık olmadığını saptamışlardır. KNS'ler içinde en fazla *S. epidermidis*'in slime ürettiği de not edilmiştir. Galaktoz, mannoz ve diğer bazı şekerler adezyonu artırır.^{27,28} Ca ve Mg, metal iyonlar ve ortam pH'sı da adezyon üzerinde etkindir.^{29,30}

Candida albicans ağız, solunum ve sindirim sistemi ve vajinada normal flora elemanı olarak bulunan bir maya mantarıdır.³¹ *Candida*'nın 350'den fazla türü vardır ve bunlardan yaklaşık 10 tanesi oral kavitede kolonizedir. *C. albicans*, izole edilenlerin %70-75'i ile en yaygın tür olarak tanımlanır. Bunu *Candida glabrata* ve *Candida tropicalis* %7 oranı ile izler.^{32,33} Sağlıklı bireylerde rapor edilen *Candida* taşıyıcılığı %35-80 arasında değişmektedir ve bu oran, çalışılan popülasyona ve kullanılan yöntemlere göre değişmektedir.^{34,35} Gökdal ve ark'nın³⁶ bir çalışmasında %25 oranında kolonizasyon bulunmuştur.

Kandidozda ilk basamak *Candida*'nın konak hücreye tutunması, yani adezyonudur. *Candida* kökenleri epitel hücreleri, mukoza endotel hücreleri, santral venöz kateterler ve bütün sentetik materyale (protezler, yapay kalp kapakçık yüzeyleri) yapışma eğilimindedirler.³⁷⁻³⁹ Adezyon, *Candida*'ların virulans faktörlerinden biridir. Epitele tutunma, *Candida* mannan proteinleri ile olmaktadır. Endotele tutunma ise ekstrasellüler matriksteki fibronektin, kollagen I ve IV ve laminin ile, entaktin konak adezyon proteinlerine ise, *C. albicans* yüzeyindeki integrin benzeri molekülleri ile olmaktadır. *Candida*'lar bu proteinlere tutunabilmektedir.^{40,41} İyon-iyon ilişkisi ve hidrofobisite gibi özgül olmayan adezyon mekanizmaları da vardır.^{29,41-44}

Candida kökenlerinde slime üretiminin gösterilmesi:

1. Modifiye tüp aderans yöntemi:

Sabouraud dextrose agar (SDA) da üretilen 24-48 saatlik kolonilerden bir öze dolusu, son glukoz konsantrasyonu %8 olacak şekilde hazırlanmış Sabouraud buyyondan 10 ml içeren polistiren tüplere inoküle edilir. Tüpler 35°C'de 24-48 saat inkübe edildikten sonra boşaltılır. İki kez distile su ile yıkanarak %1 safranin ile boyanır. Tüp duvarındaki renkli, yapışkan bir tabakanın varlığı olumlu olarak kabul edilir. Besiyeri ile hava kesişimindeki boya tutulmaları olumsuz olarak değerlendirilir.⁴⁵

2. Mikropalak yöntemi:

Son glukoz konsantrasyonu %8 olacak şekilde hazırlanmış Sabouraud buyyondan 10 ml içeren

tüplere, Sabouraud dextrose agarda üretilen 24-48 saatlik kolonilerden bir öze dolusu inoküle edilir. 35°C'de 24 saat inkübe edilen tüpler 5 saniye vortekslenir ve Sabouraud buyyonla 1/100 oranında sulandırılır. U tabanlı mikropklara 200 mikrolitre olacak şekilde, her suştan 3 çukura pipetlenir. Her plaktan kontrol amacıyla 6 çukura boş besiyeri konur. 37°C'de 24 saat inkübe edildikten sonra fosfat tamponu ile (pH:7.2) 4 kez yıkanır. Bu işlemi takiben kuyucuklar metanolle fikse edilir. Bu kuyucuklar %2 kristal viyole ile boyanır, yıkanır ve kurulanır. Kuyucukların optik dansiteleri mikroeliza okuyucuda 492 nm dalga boyunda belirlenir. Her suş için çalışılan 3 kuyucuğun optik dansitelerinin ortalaması alınır. Boş besiyeri pipetlenmiş kuyucukların absorbanlarının ortalamaları alınarak ve +2 standart sapma eklenerek, sınır değeri (Cut-off) belirlenir.⁴⁶

3. Kongo kırmızılı beyin-kalp infüzyon agar yöntemi:⁴⁷

Kongo kırmızılı beyin-kalp infüzyon agar, litrede 80 g glikoz ve 0.8 gram kongo kırmızısı olacak şekilde hazırlanarak, otoklavda steril edildikten sonra, 9 cm'lik petri plaklarına dökülür. Sabouraud dextrose agardaki test edilecek *Candida* kökenlerinin, bir plakta en az dört köken olacak şekilde, pasajları yapılarak 35°C'de 48 saat inkübe edilir. Kongo kırmızılı beyin-kalp infüzyon agarda koyu kırmızı koloni oluşturan *Candida*'lar slime olumlu, pembe koloni oluşturanlar ise slime olumsuz olarak değerlendirilir.^{47,48}

4. Glikozlu sıvı sabouraud agar ve glikozlu beyin-kalp infüzyon sıvısı yöntemleri (47):

Bu iki yöntemin besiyerleri son konsantrasyonda %8 glikoz içerecek şekilde hazırlanır, tüplere 5'er ml olarak dağıtılır ve steril edilir. Sabouraud glikoz agarda saf kültür halinde üretilen *Candida* kökenlerinden birer öze dolusu inoküle edilir ve 35°C'de 48 saat inkübe edilir. Tüplerin içeriği boşaltıldıktan sonra her tüpün içine %0.25'lik safranin konarak, çalkalanır. Tüpler boşaltılıp kurutma kağıdı üzerine ters çevrilerek bekletilir. Tüp içinde oluşan pembe-kırmızı renkli tabaka olumlu olarak değerlendirilir.

Candida'larda slime üretimi aderans ve kolonizasyonda rol oynayan, *Candida*'yı konağın savunma mekanizmalarından koruyan önemli bir patojenite markeri konumundadır.⁴⁵⁻⁵¹ Hilmioğlu ve ark.⁴⁷ Kongo kırmızılı beyin-kalp infüzyon agar yöntemi ile 215 *Candida* kökeninden 100 kan örneğinde %52 ve 45 idrar örneğinde %51.1 ve 50 vajinal sürüntüde %60 ve 20 ağız sürüntüsü örneğinde %45 ve toplamda 114/215 (%53) slime pozitifliğini not etmişlerdir. Bu araştırmacılar en fazla slime üretiminin

vajinal sürüntü örneklerinden soyutlanan *Candida*'larda olduğuna işaret etmişlerdir (%56). Kan örneklerinden üreyen kökenlerde ise slime üretimi %52 oranında bildirilmiştir. Branchini ve ark.⁴⁵ kateter kanından üreyen kökenlerde %80, Yüce ve ark.⁵² ise %11 slime pozitifliği bulmuşlardır. Arslan ve Fındık⁴⁸ vajinal sürüntü örneklerinden soyutladıkları 40 *C.albicans* suşundan 18'inde (%45) slime pozitiflik oranını verirken, idrarda %52.5 ve kanda %50 oranlarını elde etmişlerdir. Orhon ve ark.⁹ *C.albicans*'larda slime pozitifliğini kateter örneklerinde %20, vajinal sürüntü örneklerinde %10 ve oral sürüntü örneklerinde %16 oranlarında saptamışlardır. Karaca ve ark.¹⁰ kan ve vajinal sürüntüde %77.8 slime pozitifliği gösteren *Candida albicans* varlığına işaret etmişlerdir. Bu araştırmacılar 64 *Candida* kökeninden 56'sında (%87.5) slime pozitifliğini not etmişlerdir. Kalkancı ve ark.⁸ ise %9.3 slime pozitifliği vermektedirler. Zer ve ark.⁵³ ise *C.albicans* kökenlerinde %53.91 slime pozitifliğini gözlemişlerdir.

Slime üretimi *Candida parapsilosis* suşlarında yüksek oranlarda saptanmaktadır.^{45,54} Karagöz ve ark.⁵⁵ maya izolatlarında %85.5 oranında slime pozitifliğini saptamışlardır. Yücesoy ve Karaman⁵⁶ 38'i kan ve 118'i diğer vücut bölgelerinden olmak üzere 156 *Candida* kökeninin tüp aderans yöntemi ile slime pozitifliğini 43 (%27.6) olarak vermektedir. Bu oran *C.albicans* için %25, *C.tropicalis* için %43 iken *C.parapsilosis* ve *C.glabrata* için %17, *Candida krusei* için %55 olarak belirlenmiştir.

İntravenöz kateteri, prostetik kalp kapakçığı, eklem protezi, serebro-spinal şanti, kardiyak pace-maker'i, periton dializ kateteri bulunan hastalardaki infeksiyonlarda, cerrahi sonrası protezle ilişkili osteomyelitte ve cerrahi sonrası endoftalmitekte etken sıklıkla KNS'lerdir.^{23,57} Elektron mikroskopik ve immünolojik incelemeler KNS'lerin, yabancı cisimlerin plastik yüzeylerine bakteriyel adezyonu başlatan ve arttıran hücre yüzey ve ekstrasellüler makromoleküller ürettiğini göstermiştir.²³ Aderansın başlamasından sonraki basamak bakterinin yüzeye kolonizasyonu ve glikokaliks üretimidir. Bu glikokaliks "Ekstrasellüler slime substans-ESS" olarak tanımlanmaktadır.²³ Bir virulans faktörü olarak kabul edilen slime faktörü, mikroorganizmanın plastik ve metal yüzeylere aderansını artırır ve bu yüzeyler üzerinde bir film tabakası oluşturarak mikroorganizmayı antimikrobiyal ajanlardan korur. Slime faktör aynı zamanda PGE₂ indüksiyonu ile periferik T lenfosit ve monosit proliferasyonunu inhibe eder, ayrıca polimorf nüveli lökositlerin hücre kemotaksisini inhibe ederek fagositozu önler.^{15,23,58}

KNS'lerde slime faktör pozitifliği ile ilgili çok sayıda araştırma ve yayın vardır. Delialioğlu ve Gedikoğlu⁵⁹ çeşitli klinik örneklerden soyutlanan 327 KNS'yi değerlendirmişler ve *S. epidermidis* 185 suş (%56.5) ile ilk sırada yer almıştır.

Bu bakterilerde slime pozitifliği genelde %30.8 olarak belirlenirken, %47 pozitiflik oranı ile *S. epidermidis* öne çıkmıştır. Bunu %25 ve %17 oranları ile *S. simulans* ve *S. haemolyticus* izlemiştir. Hebert ve ark.⁶⁰ 672 KNS türünde tüp yöntemi ile slime oluşumunu incelemişler ve *S. epidermidis*'te %83, *S. haemolyticus* %42, *S. hominis*'te %56, *S. simulans*'ta %71, *S. saprophyticus*'ta %71, *S. xylosum*'ta %73, *S. warneri*'de %5, *S. capitis*'te %7 slime pozitifliği saptamışlardır. Çeşitli çalışmalarda KNS'lerde slime oluşumu %18.9 ile %56.5 oranlarında bildirilmektedir.⁶¹⁻⁶³ Aydın ve ark.²⁰ 131 *S. epidermidis*'ten 62'sinde slime faktör pozitifliğini bildirmişlerdir. Kıraz²² kateter örneklerinde slime faktör pozitifliğini, cam tüp yöntemi ile %55 olarak vermektedir. Elçi ve ark.⁶¹ Christensen yöntemi ile KNS'lerde slime faktör pozitifliğini %56.5, Songür ve ark.²⁶ %37 bulurken, Akyar ve ark.⁶⁴ standart tüp yönteminde %42, Kongo kırmızılı agar yönteminde %43 ve Christensen yönteminde %42 oranlarını vermişlerdir.

Klinik uyum ile slime oluşumu arasında doğrudan bir ilişki mevcuttur. Patojen suşlarda slime oluşturma oranları daha yüksek bulunmuştur.¹⁴⁻¹⁶ Bakteriyemili hastalardan soyutlanan KNS'lerde slime pozitifliğinin patojen suşlarda %75-93, kontaminant suşlarda ise %23-63 oranlarında değiştiğine işaret edilmektedir.¹⁶ Kotilainen¹³ septisemili 62 hastadan izole edilen patojen KNS'lerde %53, kontaminantlarda %29 slime oluşumunu saptamıştır. Davenport ve ark.⁶⁵ da KNS'lerden patojen olanlarda 79, kontaminantlarda 54 slime pozitiflik oranlarını vermektedir. Aygen ve ark.⁶⁶ ise slime oluşumunu patojen KNS'lerde %29.6 ve kontaminantlarda %10.3 oranlarında bulmuşlardır. Buna karşın bazı araştırmacılar ise KNS'lerin hastalık oluşturmaları ile slime faktör varlığı arasında doğrudan bir ilişki bulunmadığına işaret etmektedirler.⁶⁷⁻⁶⁹

Polisakkarit sentezi genetik kontrol altındadır ve spesifik intersellüler adezyon (ica) bölgelerini ve özellikle de icaA ve icaD genlerini içerir. Catalanotti ve ark.⁷⁰ bakteriyel bilateral konjunktiviti olan ve yumuşak kontakt lens kullanan 97 hastanın konjunktival sürüntü örneklerinde yaptıkları bir çalışmada izole edilen *S. epidermidis* suşlarının % 74.1'i ve *S. aureus* suşlarının %61.1'inin slime ürettiği ve icaA ve icaD genlerine sahip oldukları, ayrıca slime

üreten *S. epidermidis* ve *S. aureus* suşlarının yüzey hidrofobisitesinin slime üretmeyenlere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Malm ve ark.⁷¹ *S. aureus* ve KNS'leri içeren sağlıklı kişilerin cilt ve nazofarenkslerinden elde edilmiş 314 stafilokok suşunda yaptığı bir çalışmada stafilokokların çoğunun alındıkları ekolojik bölgeye bakılmaksızın (burun, boğaz, cilt) yoğun veya orta seviyede slime üretme yeteneğinde olduğu ve bir önceki yayının aksine çoğunun hidrofilik hücre yüzeyine sahip olduğu, sonuç olarak da slime üretiminin sağlıklı kişilerin çeşitli bölgelerinden izole edilen stafilokokların genel bir özelliği olduğu ortaya çıkmıştır.

Aral ve ark.⁷² yaptığı başka bir çalışmada ise kronik sinüzit nedeniyle endoskopik sinüs cerrahisi geçiren hastaların maksillar ve etmoid sinüslerinden izole edilen KNS'lerin patojenitesi ve antibiyotik duyarlılığını araştırmak amacıyla uygulanan slime testinde, 30 KNS izolatının 12'si slime pozitif, 18'i ise slime negatif bulunmuştur. KNS izolatlarının %83.3'ü penisiline dirençli iken KNS'lerin tümü vankomisin ve teikoplanine duyarlı olduğu görülmüştür. Gentamisin ve siprofloksasin direncinde slime pozitif ve negatif KNS'ler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ortaya çıkarken ($p < 0.05$), kronik sinüzitli hastalardan sık izole edilen KNS'lerin slime üretimi gibi patojenite testlerinin ve antimikrobiyal duyarlılıklarının araştırılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Leonhardt A, Renvert S, Dahlen G. Microbial findings at failing implants. Clin Oral Implants Res. 1999;10:339-45.
2. Baillic GS, Douglas IJ. Effect of growth rate on resistance of *Candida albicans* biofilms to antifungal agents. Antimicrob Agents Chemother. 1998; 42:1900-5.
3. Bachmann SP, VandeWalle K, Ramage G, Patterson TF, Wickes BL, Graybill JR, Lopez-Ribot JL. In vitro activity of caspofungin against *Candida albicans* biofilms. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:3591-6.
4. Douglas IJ. *Candida* biofilms and their role in infection. Trends Microbiol. 2003;11:30-6.
5. Potera C. Forging a link between biofilms and disease. Science. 1999;283:1837-9.
6. Jansen B, Schumacher-Perdreau F, Peters G, Pulverer G. New aspects in the pathogenesis and prevention of polymer-associated foreign-body infections caused by coagulase-negative staphylococci. J Invest Surg. 1989; 2:361-80.
7. Kocazeybek B, Çakan H, Ayyıldız A, Küçükates E, Gülsoy Ö, Ordu A. Cerrahi yoğun bakım ünitesinden izole edilen koagülaz negatif stafilokoklarda slime faktörü oluşturma ve bunların kemoterapötiklere dirençle ilişkisinin araştırılması. Ankem Derg. 200; 4:683-9.
8. Kalkancı A, Çırak Yalınay M, Mansuroğlu H, Kuşumur S. *Candida* türlerinde slime faktör belirlenmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 1999; 29:183-5.
9. Orhon H, Özbakkaloğlu B, Sürücüoğlu S, Tünger Ö, Ansoy AS. Enfeksiyon etkeni olan *Candida albicans* suşlarında slime üretimi ve antifungal ajanlara duyarlılıklar. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 1998;28:103-6.
10. Karaca N, Koç AN, Karagöz S. Kan ve vajen örneklerinden izole edilen *Candida* türlerinin slime aktiviteleri. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2001;31:224-6.
11. Cengiz SA. Koagülaz negatif stafilokoklar. Tıp ve Diş Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji. Cengiz AT, editör. Ankara: Güneş Kitabevi 2004: 351-60.
12. Kloos WE, Bunnerman TL. Staphylococcus and micrococcus. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenoever FC, Tenover RH, editors. Manual of Clinical Microbiology. 6th ed. Washington DC: ASM Press 1995: 282-98.
13. 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.

Slime Faktörünün Klinikteki Yeri Ve Önemi

14. Christensen GD, Simpson WA, Younger JJ, Baddour LM, Barrett FF, Melton DM, Beachey EH. Adherence of coagulase-negative staphylococci to plastic tissue culture plates: a quantitative model for the adherence of staphylococci to medical devices. *J Clin Microbiol.* 1985;22:996-1006.
15. Christensen GD, Simpson WA, Bisno AL, Beachey EH. Adherence of slime-producing strains of *Staphylococcus epidermidis* to smooth surfaces. *Infect Immun.* 1982;37:318-26.
16. Christensen GD, Baldassari L, Simpson WA. Colonization of medical devices by coagulase-negative staphylococci. Bisno A, Waldvogel FA, editors. *Infections associated with indwelling Medical devices.* 2 nd ed. Washington DC: ASM Press 1994: 45-78.
17. Deighton MA, Balkau B. Adherence measured by microtiter assay as a virulence marker for *Staphylococcus epidermidis* infections. *J Clin Microbiol.* 1990;28:2442-7.
18. Younger JJ, Christensen GD, Bartley DL, Simmons JC, 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.
19. Freeman DJ, Falkiner FR, Keane CT. New method for detecting slime production by coagulase negative staphylococci. *J Clin Pathol.* 1989;42:872-4.
20. Aydınlı A, Durmaz G, Akgün Y. Koagülaz negatif staflokoklarda slime faktör yapımının kongo kırmızılı agar yöntemi ile araştırılması. *Flora.* 1997; 1:41-4.
21. Kaleli İ, Demir M. Koagülaz negatif staflokoklarda slime faktör yapımının iki ayrı yöntem ile ve farklı atmosfer ortamlarında araştırılması. *Türkiye Tıp Dergisi.* 1999; 6:226-30.
22. Kiraz N. Koagülaz negatif staflokokların "Slime" oluşturmaları ve bazı antibiyotiklerin "Slime" oluşumuna etkileri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 1993; 23: 219-25.
23. The gram-positive cocci: Part-1: Staphylococci and related organisms. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Win WC, editors. In: *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology.* 5 th ed. Philadelphia: JB Lippincott Company 1997: 539-76.
24. Denyer SP, Davies MC, Evans JA, Finch RG, Smith DG, Wilcox MH, Williams P. Influence of carbon dioxide on the surface characteristics and adherence potential of coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol.* 1990;28:1813-7.
25. Barker LP, Simpson WA, Christensen GD. Differential production of slime under aerobic and anaerobic conditions. *J Clin Microbiol.* 1990; 28:2578-9.
26. Songür M, Sayan M, Yüce A, Yuluğ N. Koagülaz negatif staflokoklarda slime üretimi ile değişik inkübasyon ortamlarının ilişkisi. *İnfeksiyon Dergisi.* 1998; 12: 29-33.
27. el-Azizi M, Khardori N. Factors influencing adherence of *Candida* spp. to host tissues and plastic surfaces. *Indian J Exp Biol.* 1999;37:941-51.
28. Costa Pires MF, Correa B, Gambale W, Rodrigues Paula C. Experimental model of *Candida albicans* (serotype A and B) adherence in vitro. *Brazil J Microbiol.* 2001; 32:163-69.
29. Cotter G, Kavanagh K. Adherence mechanisms of *Candida albicans*. *Br J Biomed Sci.* 2000;57:241-9.
30. Ollert MW, Sohnchen R, Korting HC, Ollert U, Brautigam S, Brautigam W. Mechanisms of adherence of *Candida albicans* to cultured human epidermal keratinocytes. *Infect Immun.* 1993;61:4560-8.
31. Warren WG, Hazen KC. *Candida*, Cryptococcus and other yeasts of medical importance. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC, editors. *Manual of Clinical Microbiology.* 8th ed. Washington, DC: ASM press 2003: 1693-711.
32. Mac Farlane TW. Ecology and epidemiology of *Candida*. In: Samanayake LP, Mac Farlane TW, editors. *Oral candidiasis.* London, United Kingdom: Butterworth and co 1990: 21-46.
33. Odds FC. Ecology of *Candida* and epidemiology of Candidiasis. In: *Candida and Candidiasis: A review and bibliography.* 2nd ed. London, United Kingdom: Bailliere Tindall 1988: 68-92.
34. Abu-Elteen KH, Abu-Alteen RM. The prevalence of *Candida albicans* populations in the mouths of complete denture wearers. *New Microbiol.* 1998;21:41-8.
35. Ben-Aryeh H, Blumfeld E, Szargel R, Laufer D, Berdicevsky I. Oral *Candida* carriage and blood group antigen secretor status. *Mycoses.* 1995;38:355-8.
36. Gökdağ I, Kalkancı A, Paçal G, Altuğ Z. Ortodontik brakettlerin yüzeyinde *Candida* kolonizasyonu ve bu *Candida albicans* suşlarının ağız içi epitel hücrelerine adezyonu. *Mikrobiyol Bül.* 2002;36:65-9.
37. Sundstrom P. Adhesion in *Candida* spp. *Cell Microbiol.* 2002; 4: 461-9.
38. Chandra J, Kuhn DM, Mukherjee PK, Hoyer LL, McCormick T, Ghannoum MA. Biofilm formation by the fungal pathogen *Candida albicans*: development, architecture, and drug resistance. *J Bacteriol.* 2001;183:5385-94.
39. Kamagata-Kiyoura Y, Abe S, Yamaguchi H, Nitta T. Detachment activity of human saliva in vitro for *Candida albicans* cells attached to a plastic plate. *J Infect Chemother.* 2003;9:215-20.
40. Fukazawa Y, Kagaya K. Molecular bases of adhesion of *Candida albicans*. *J Med Vet Mycol.* 1997;35:87-99.
41. Calderone RA, Braun PC. Adherence and receptor relationships of *Candida albicans*. *Microbiol Rev.* 1991;55:1-20.
42. Berg JM, Jymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry: van der Waals Interactions.* 5th ed. New York: WH Freeman and Co 2002:10.
43. Berg JM, Jymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry: Protein folding can be understood in terms of free-energy changes.* 5th ed. New York: WH Freeman and Co 2002: 14.
44. Kalkancı A, Kuştimur S. *Candida albicans*'ın konak hücreye adezyonu ve klinik önemi. *İnfek Derg.* 2004; 18:373-80.
45. 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;32:452-6.
46. 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.
47. Hilmioglu S, Ilkit M, Çavuşoğlu C, Aydemir Ş, Tümbay E. *Candida* kökenlerinde Slaym (Slime) üretiminin üç ayrı yöntemle gösterilmesi ve slaym üretiminin kristal virüle reaksiyonu ile ilişkisi. *İnfek Derg.* 1999;13: 183-6.
48. Arslan U, Fundık D. Klinik örneklerden izole edilen *Candida albicans* türü maya mantarlarında virulans faktörlerinin (proteinaz, slime ve fosfolipaz) in-vitro araştırılması. *İnfek Derg.* 2003;17:471-81.
49. Kuştimur S. *Candida* patojenezinde rol oynayan faktörler. *Mikrobiyol Bül.* 1994;28:175-81.
50. Samaranayake YH, Wu PC, Samaranayake LP, So M, Yuen KY. Adhesion and colonisation of *Candida krusei* on host surfaces. *J Med Microbiol.* 1994;41:250-8.
51. Klotz SA. Fungal adherence to the vascular compartment: a critical step in the pathogenesis of disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis.* 1992;14:340-7.
52. Yüce A, Yücesoy M, Yuluğ N. Detection of slime production among isolates of *Candida albicans*. *İnfek Derg.* 1996;10: 267-9.
53. Zer Y, Balci I, Meric G. Identification and antifungal susceptibility of *Candida* isolated from intensive care unit patients. *New Microbiol.* 2002;25:489-94.
54. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ. Variations in DNA subtype, antifungal susceptibility, and slime production among clinical isolates of *Candida parapsilosis*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1995;21:9-14.
55. Karagöz S, Koç AN, Çetinkaya F. Hastane infeksiyonu etkeni olarak düşünülen maya izolatlarının slime ve proteinaz aktiviteleri. 1. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi Serbest Bildiri Özetleri 1999: 39.
56. Yücesoy M, Karaman M. *Candida* türlerinin biyofilm üretimi ve antifungal duyarlılık paternleri. *Mikrobiyol Bül.* 2004;38: 91-8.
57. Baird D. *Staphylococcus: Cluster forming gram positive cocci.* In: Colle JG, Fraser AG, Marmion BP, Simmons A, editors. *Practical Medical Microbiology.* Churchill Livingstone 1996: 245-61.
58. Ruben FL, Norden CW. Staphylococcal infections. In: Evans AS, Brachman PS, editors. *Bacterial infections of humans, Epidemiology and Control.* 2nd ed. New York: Plenum Medical Book Co 1991: 621-37.
59. Delialioğlu N, Gedikoğlu S. Koagülaz negatif staflokoklarda slime yapımı ve klinik uyum arasındaki ilişki. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2001;31:136-42.
60. Hebert GA, Cooksey RC, Clark NC, Hill BC, Jarvis WR, Thornsberry C. Biotyping coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol.* 1988;26:1950-6.
61. Elçi S, Gül K, Özel F, Suay A, Mete Ö. Koagülaz negatif staflokoklarda makro ve mikro yöntemle "Slime" oluşumunun saptanması ve antibiyotik direncinin araştırılması. *İnfek Derg.* 1996;10:203-6.
62. Günaydın M, Leblebicioğlu H, Saniç A, Pirinççiler M. Koagülaz negatif staflokoklarda slime yapımı ve antibiyotik direnci ile ilişkisi. *Mikrobiyol Bül.* 1995;29:26-31.
63. Nourizadeh E, Sultan N. Koagülaz negatif staflokoklarda Slaym (slime) faktör yapımının çeşitli yöntemlerle gösterilmesi. *İnfeksiyon Dergisi.* 1993;7:31-4.
64. Akyar I, Fidan I, Rota S, Türet S. Koagülaz negatif staflokoklarda slime faktör yapımının üç farklı yöntemle araştırılması, tür tayini ve antibiyotik direnci. *Mikrobiyol Bül.* 1998;32:15-22.
65. Davenport DS, Massanari RM, Pfaller MA, Bale MJ, Streed SA, Hierholzer WJ Jr. Usefulness of a test for slime production as a marker for clinically significant infections with coagulase-negative staphylococci. *J Infect Dis.* 1986;153:332-9.
66. Aygen B, Sekmen E, Sümerkan B, Doğanay M. Koagülaz negatif staflokoklarda slime yapımı ve aderasans. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 1996;26:67-70.
67. Diaz-Mitoma F, Harding GK, Hoban DJ, Roberts RS, Low DE. Clinical significance of a test for slime production in ventriculoperitoneal shunt infections caused by coagulase-negative staphylococci. *J Infect Dis.* 1987;156:555-60.
68. Patrick CC, Plaunt MR, Hetherington SV, May SM. Role of the *Staphylococcus epidermidis* slime layer in experimental tunnel tract infections. *Infect Immun.* 1992;60:1363-7.
69. Kristinsson KG, Spencer RC, Brown CB. Clinical importance of production of slime by coagulase negative staphylococci in chronic ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Pathol.* 1986;39:117-8.
70. Catalanotti P, Lanza M, Del Prete A, Lucido M, Catania MR, Galle F, Boggia D, Perfetto B, Rossano F. Slime-producing *Staphylococcus epidermidis* and *S. aureus* in acute bacterial conjunctivitis in soft contact lens wearers. *New Microbiol.* 2005; 28:345-54.
71. Malm A, Biernasiuk A, Los R, Kosikowska U, Juda M, Korona-Glowniak I, Gorniewski G. Slime production and cell surface hydrophobicity of nasopharyngeal and skin staphylococci isolated from healthy people. *Pol J Microbiol.* 2005;54:117-21.
72. Aral M, Keles E, Okur E, Alpay HC, Yılmaz M. The pathogenicity and antibiotic resistance of coagulase-negative *Staphylococci* isolated from the maxillary and ethmoid sinuses. *Rhinology.* 2004;42:131-6.

Yazışma Adresi:

Dr. S.Aslıhan CENGİZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara