

Kandidal Enfeksiyonların İmmünolojisi

IMMUNOLOGY OF CANDIDAL INFECTIONS

Aslı AYTEKİN*, Yavuz PEKSARI**

* Dr, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

**Yrd. Doç. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ANKARA

Özet

Kandidal enfeksiyonlarda, organizmanın patojenitesi ile konağın savunma mekanizmaları arasında kompleks bir etkileşim bulunmaktadır. Kandida türlerinin oluşturduğu hastalıklara karşı gelişen konağcı savunma mekanizmaları hem hümmoral hem de hümmesal immün yanıtı içerir. Bununla birlikte olguların önemli bir kısmında immünolojik defekt hümmesal immünite ile sınırlıdır. Sadece hümmoral immünitesi bozuk olan olgularda ise kandidal enfeksiyonlara çok nadiren rastlanılır. Bu nedenle kandidal enfeksiyonu olan hastalarda hastalığa yol açan immünolojik defektin saptanması antifungal tedaviye ek olarak doğru ve etkili bir immün tedavinin de uygulanmasına ve kısa sürede klinik düzelmenin oluşmasına olanak sağlar.

Anahtar Kelimeler: Kandida, İmmünoloji

T Klin Dermatoloji 2002, 12:229-236

Summary

In candidal infections, there is a complex interaction between the pathogenicity of the organism and the defence mechanisms of the host. Host defence against diseases due to candida species include both humoral and cell-mediated immune responses. However, in most cases, immunologic defects are limited to the cell-mediated immune response and candidal infections are rarely seen in patients with primary B-cell deficiency. Therefore in patients with candidal infections, determination of the immunological defect is helpful in providing effective immunotherapy in addition to antifungal therapy and clinical improvement in a short time.

Key Words: Candida, Immunology

T Klin J Dermatol 2002, 12:229-236

Kandidiazis; *C. albicans* veya diğer kandida türleri tarafından oluşturulan bir enfeksiyondur. Yüzeysel ve sistemik kandidiazisin en sık nedeni *C. albicans* olup, tüm mantar enfeksiyonlarının %85-95'nin etkenidir. *C. albicans* ile kişinin ilk karşılaşması doğum esnasında olup ömür boyu gastrointestinal sistemde varlığını sürdürür. Bu nedenle kandida enfeksiyonları çeşitlilik göstermektedir. Ayrıca çok farklı dokuları tutarak dimorfizm gösterir (1). Diğer kandida türlerini patojenitelerine göre kuvvetliden zayıfa doğru şöyle sıralayabiliriz; *C. albicans*, *C. stellatoidea*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr*, *C. guilliermondii* ve *C. krusei*.

C. albicans sıklıkla saprofit olarak bulunur. Sıcak kanlı hayvanların bazı mukozalarına kolonizedir. Normal bireylerin %40 kadarında ağız mukozasında yaklaşık 800/ml'e kadar bulunabil-

mektedir. Buna karşın kandidiazisin değişik formlarında 20000/ml'den büyük miktarlara ulaşabilmektedir. Bazı intertriginöz alanlarda sporadik olarak rastlanabilmekle birlikte insan derisinde nadiren bulunmaktadır (2).

Kandida türlerine bağlı hastalık gelişiminde organizmanın patojenitesi ile konağın savunma mekanizmaları arasında kompleks bir etkileşim rol oynamaktadır. Kandidial enfeksiyona hazırlayıcı faktörler Tablo 1'de gösterilmiştir (1,3).

Kandida türlerinin intrinsek patojenitelerini ortaya koymak için pek çok deneysel çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda endotoksin benzeri aktivite gösteren "mannan hücre duvar polisakariti" bulunmuştur (4). Bu madde komplemanı alternatif yoldan aktive etmekte ve C5a gibi nötrofil kemotaksisi yapan ara ürünler ortaya çıkarmaktadır. Bu sayede oluşan antijenik ve

Tablo 1. Kandidial İnfeksiyona Predispozan Faktörler

1-) Mekanik faktörler :
-Travmalar (<i>yanıklar,abrazyonlar</i>)
-Lokal oklüzyon, nem ve/veya maserasyon (<i>takma dişler, sıkı pansumanlar, obesite</i>)
2-) Nutrisyonel faktörler :
-Avitaminozlar
-Demir eksikliği
-Genel malnutrisyonlar
3-) Fizyolojik Değişiklikler:
-İleri yaş
-Gebelik
-Menstruasyon dönemi
4-) Sistemik hastalıklar: -Down's sendromu
-Acrodermatitis enteropathica
-Diabetes mellitus ve diğer bazı endokrinopatiler (<i>Cushing's sendromu, hipoadrenalizm, hipotroidizm, hipoparatroidizm</i>)
-Üremiler
-Maligniteler (<i>özellikle hematolojik orjinli, timomalar</i>)
-İntrensek immün yetmezlik durumları (<i>Di George's sendromu, Nezelof's sendromu, Şiddetli kombine immün yetmezlik sendromu, Myeloperoksidaz eksikliği, Chediak-Higashi sendromu, Hiperimmünglobulin E sendromu, Kronik granülomatöz hastalıklar, AIDS</i>)
5-) İatrojenik nedenler: -Bariyerlerin bozulması (<i>kateterler, uyuşturucu bağımlıları</i>)
-X- irradyasyon
- İlaç kullanımları (<i>Glukokortikoidler veya diğer immün baskılayıcı ilaçlar, geniş spektrumlu antibiyotikler, trankilizanlar, oral kontraseptifler, fenilbutazon</i>)

ve toksik ürünler konakçı yanıtını kuvvetle uyarılmaktadır. Oluşan yanıt ya hastalığı sınırlamakta ya da kutanöz bulguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Kandida infeksiyonlarına karşı konakçının savunma mekanizmaları hala tam olarak anlaşılammıştır. Bu mekanizmalar immünolojik faktörler ve immünolojik olmayan faktörler olarak ikiye ayrılabilir.

1. İmmünolojik Olmayan Faktörler

1-) Deri ve mukoza bariyeri ve bu bölgedeki mikrobiyal flora elemanları ile etkileşim

2-) Stratum korneumun fonksiyonel bütünlüğü

3-) İnflamasyonun neden olduğu epidermal proliferasyonun oluşturduğu deskuamasyon

4-) Oponizasyon ve fagositoz

5-) Diğer serum faktörleri

Normal intakt deri; rejenerasyon ve dökülme yoluyla kendisini sürekli olarak yenilediği için kandidaya karşı etkili bir bariyerdir. Deri yüzey lipidleri de kısmen inhibitör özelliğe sahiptir. Bu bariyerin mekanik olarak ya da oklüzyon ile zedelenmesi infeksiyonu kolaylaştırır. İnfeksiyonun erken dönemlerinde deri turnoverı belirgin olarak artmaktadır. Bu artış deskuamasyon ile mikroorganizmanın dökülerek atılmasına yardımcı olur (1,3).

Organizmanın mikrobiyal florası iki nedenle koruyucudur; Bir taraftan besinler ve epitelyal yapışma yüzeyleri için kandidalar ile yarışmaya girerken, diğer taraftan da toksik ürünler üretirler. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımlarında oral mukozanın normal flora üyeleri baskılanmaktadır. Bu durumda ise oral kavitenin kandida kolonizasyonunda artış meydana gelmektedir. Bu olay bakteriler ile kandidaların besin ve epitelyal yapışma yüzeyleri açısından yarışmalarının bir başka göstergesidir (1,2).

Kandidial organizmanın fagositozu ve öldürülmesi primer olarak polimorf nükleer lökositler (PMNL) ve makrofajlar tarafından gerçekleştirilir. Kandida infeksiyonlarında erken inflamatuvar hücreler PMNL'lerdir. PMNL'ler mannan aktivasyonu ile komplemanın alternatif yolunu uyararak potent kemotaktik ajanların salınımını başlatırlar. PMNL'lerin sayısında veya fonksiyonunda defektler meydana gelmesi durumunda kandidalara karşı duyarlılık artmaktadır. Örneğin; Chediak-Higashi sendromlu hem insan hem de farelerde yapılan çalışmalarda (6); kandida infeksiyonlarına normal popülasyondan çok daha sık rastlandığı tespit edilmiştir (1,2).

Benzer şekilde makrofajlar; oponizasyon ile mantarların fagositoz işlemine katılırlar. PMNL'ler ve makrofajlar C3b yüzey reseptörlerine sahip olup, kandidalarda bulunan C3b opsoninlerini tanıyarak fagositozu kolaylaştırırlar. Deneysel çalışmalarda PMNL'lerin fonksiyonlarının yokluğunda Bacillus Calmette-Guerin (BCG) kullanılarak makrofajlar aktive edildiğinde; kandida proliferasyonunun kontrol altına alınabildiği göste-

gösterilmiştir. Makrofajların hem fungostatik hem de fungosidal aktiviteleri olduğu gösterilmiştir. Makrofajlar *C. albicans*'ın hem hifal hem de maya formlarına karşı etkili olan, konakçı defans mekanizmalarının önemli elementlerinden birisini teşkil ederler. Ayrıca PMNL'ler ve makrofajlar hem oksidatif (myeloperoksidaz-hidrojen peroksid-halide sistem), hem de oksidatif olmayan yol ile intrasellüler öldürme işlemini gerçekleştirirler (2,3,7,8).

Doğal öldürücü (*natural killer*) hücreler fagositik olmayan büyük granüler lenfositler olup, tümör hücrelerine ve viruslarla infekte hücrelere karşı sitotoksiktirler. Doğal öldürücü hücreler oral mukozada da bulunabilirler. Farelerdeki doğal öldürücü hücreler hepsine olmasa da bazı kandida türlerine karşı toksiktir. Etkilerini interlökin-2 (IL-2)'ye bağlı olarak gösterirler. Tersine insanlardaki doğal öldürücü hücreler yalnızca bazı kandida türlerine karşı sitotoksik olup, etkileri spesifik antikorların varlığında dahi güçlenmez. Yine de yapılan bazı çalışmalarda; doğal öldürücü hücrelerin *C. albicans*'ın hücre duvar glukoproteinlerine (peptidoglikomannan ve bir glukoprotein) yıkıcı etkileri olduğu ve kandidaya ait olmayan antikor yanıtını güçlendirdiği de bildirilmiştir (1,2,8,9).

Komplemanın komponentleri ve immünglobulinler oral epitel ve lamina propria boyunca bulunabilirler. *C. albicans* ve *C. stellatoidea* gibi patojenitesi yüksek türler C3b ve CRd'ye bağlanabilirler. Kandidanın hifal formlarının C3d için 62 ve 70 kD ağırlığındaki proteinlerden oluşan reseptör içerdiği, fakat maya formlarında bu reseptörlerin bulunmadığı tespit edilmiştir. Kompleman komponentleri kompleman bağlayan antikorlar aracılığı ile patojenik organizma ve fagositik hücreler arasında iletişime yardım ederler. Böylece fagositozu kuvvetlendirirler. Deneysel çalışmalarda C5a eksikliği olan farelerde, olmayanlara göre, *C. albicans*'a karşı artmış bir duyarlılık tespit edilmiştir. Bu etkileşimin insanlardaki fonksiyonu tam olarak anlaşılamamıştır. Buna rağmen sadece çok patojenik kandida türlerinde bu reseptörlerin varlığının, hastalığın başlangıç aşamasında önemli olduğu düşünülmektedir (1,8).

Kandidastatik etkili diğer serum faktörleri ise şunlardır:

- *A ve C vitaminleri*, mekanizması tam aydınlatılamamakla birlikte kandidalara karşı direnci arttırmalar (10,11).

-Özellikle *C. albicans* ve *C. stellatoidea*'ya özgül ısıya dirençli, proteaz enzimlerine duyarlı olan "kümeleşme faktörü" kandidalarda kümeleşmeye yol açıp fagositozu kolaylaştırır (10,11).

-*Laktoferrin* bakteriyel ve fungal mikroorganizmaların temel ihtiyacı olan demiri bağlayarak çoğalmalarını önler.

Oral mukozanın hijyeninin korunmasında tükürük salgısının da rolü vardır. Tükürük akımı bakteri ve mantarların oral mukoza yüzeyinden temizlenmesinde etkili olur. Ayrıca tükürük; lizozim, laktoperoksidaz, histatin, kalprotektin ve laktoferrin gibi spesifik olmayan antimikrobiyal faktörler içermektedir. Kalprotektin normalde; granülosit, monosit, makrofaj ve mukozanın skuamoz epitelinde üretilmektedir. Son zamanlarda yapılan in vitro çalışmalarda; kalprotektin inhibe edildiğinde kandidaların daha kolay çoğaldıkları gösterilmiştir (2,3). Yine Human Immunodeficiency Virus (HIV) enfeksiyonu olan hastalardaki oral kandidiaziste de oral mukozanın tükürük ifrazatının azaldığı tespit edilmiştir (12). Ayrıca Sjögren's sendromlu hastalarda tükürük salgısındaki azalmanın hastaları kandida enfeksiyonlarına daha duyarlı hale getirdiği de gösterilmiştir (2).

2. İmmünolojik Faktörler

Kandida enfeksiyonlarından korunmadan sorumlu immün mekanizmalar hem humoral hem de hücre sel cevabı içerir. İmmünolojik defekt çoğu olguda T hücre sistemi ile sınırlı veya hem T hem de B hücrelerini içerecek şekildedir. Fakat B hücre sistemindeki bozuklukları içeren antikor eksikliği sendromlu hastalarda asla ortaya çıkmamaktadır (1,8).

İmmün yetmezlikli veya maligniteli hastaların mukozal fungal enfeksiyonlarından da sıklıkla *C. albicans* sorumludur. Malignitenin tipine uygulanan tedavi şekline bağlı olarak enfeksiyonların insidansı %27-100 arasında değişir. Orofarenksin yumuşak dokuları antineoplastik ajanlara karşı çok duyarlıdır.

Kemoterapötik ilaçlar epitelin basal hücrelerine karşı toksik etkili olup, hücre replikasyonunu direk olarak inhibe ederler ve sitoliz oluştururlar. Sonuçta incelen mukoza epiteli mantarların kolonizasyonunu uyarmaktadır (1,2,5,8).

CD4 (+) yardımcı T hücrelerinin azalması ile birliktelik gösteren şiddetli nötropenili hastalarda oral kandidiazis için belirgin yatkınlık görülür. Yapılan çalışmalarda glukokortikoidlerin oral kullanımı ile yardımcı T hücrelerinin azaldığı ve *C. albicans* kolonizasyonunun 400 kat arttığı gösterilmiştir (1).

Oral kandidiazis HIV (+) hastaların mukozal yüzeylerinde görülen en yaygın fungal enfeksiyondur. HIV ile infekte hastaların %50'sinde, "Acquired Immune deficiency syndrome" (AIDS)'li hastaların %90'da görülür. HIV hastalarında oral mukozal enfeksiyonların çok sık olması mukozal defans mekanizmalarının bozulduğuna işaret etmektedir. Immünglobulin-A (IgA) mukozal yüzeylerin primer koruyucu faktördür. Yapılan çalışmalarda AIDS'li hastalarda parotid tükürük salgısının ve böylece mukozanın total IgA dağılımının azaldığı da tespit edilmiştir (12).

Pek çok insanda kandida antijenlerine karşı serum antikorları mevcuttur. Bu durum insanda kandidanın ağız ve diğer mukozal yüzeylerde (özellikle vajina) kommensal olarak bulunmasına bağlı olabilir. Antikorlar kandida antijenlerinin sistemik antikor cevabını uyarabildiklerinin göstergesidir. Antikorların isotiplerinin erken dönemde tespitini yapmak çok mümkün değildir. Kandida antikorları direkt olarak mannana karşı oluşmaktadır. Antikorların tespiti agglütinasyon ve presipitasyon ile yapılamamaktadır. Son zamanlarda Enzyme-linked immünosorbant assay (ELISA) ile antikor tespiti mümkün olmuştur (1,2,8).

Oral kandidiazis formları üzerinde yapılan bazı çalışmalarda; serum antikor titrelerinde farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. Örneğin; kronik atrofik kandidiazisli hastalarda, akut pseudomembranöz kandidiazise oranla serum IgG ve IgM antikorları daha yüksek titrelerde bulunmuştur. Akut atrofik kandidiazisli hasta grubunda ise daha düşük titreler tespit edilmiştir. İlginç olarak kronik hiperplastik

kandidiazisli hastaların serum antikorları ise kronik atrofik kandidiazisli hastalara oranla yüksek değildir. Bu durum kronik atrofik kandidiazisin büyük mukozal alanları tuttuğu ve bu nedenle transmukozal antijen penetrasyonunun kronik hiperplastik kandidiazise oranla daha fazla olduğu düşünülmektedir (1,8,14).

Serum antikorları genellikle kompleman ve PMNL'lerin kombine etkisi ile biyolojik aktivitelerini gösterirler. Kandidial serum antikorları; PMNL'ler ve makrofajlar için birer opsonin olarak işlev görürler. Ayrıca antikorların kompleman ile fiksasyonu komplemanın kemotaktik faktörlerini, özellikle C3a ve C5a'yı ortaya çıkarır. PMNL'ler, makrofajlar ve kandida hücreleri üzerinde kompleman komponentleri için reseptörler mevcuttur. Daha önce de bahsedildiği gibi özellikle kandidanın kompleman reseptörlerinin aktivasyonu immün mekanizmayı başlatmakta, fakat mekanizması tam bilinmemektedir. Görüldüğü gibi kandida enfeksiyonlarında humoral immünitinin rolü hücresele immünite kadar önemli görünmemektedir.

Tükürük antikorları ile oral kandidiazisin çeşitli formları arasındaki ilişki açıklığa kavuşturulamamıştır. Tükürük antikorlarının titresi immünfloresan testler ile ölçülmüş ve kontrol grubuna göre yüksek titrelerde bulunmuştur. Sekretuar antikorların mukozal mikroorganizmalar üzerine temel etkisi yapışmayı, enzim salgısını ve büyümeyi inhibe etmeleridir. Sekretuar IgA, kandidanın oral mukozal epiteline yapışmasını engellemektedir. Kandida antijen ekstraktlarına karşı oluşan sekretuar IgA tipleri arasından özellikle IgA1 subtipinin arttığı gösterilmiştir (2).

İmmün sistem, spesifik mikroorganizmalara karşı nitelikte pek çok komponent içermektedir. Günümüzde immün sistemin sırrının çözülmesi, immün yetmezlikli hastalarda enfeksiyonların yerleşim yerleri ve duyarlılıklarının tespiti ile mümkün olmaktadır. Buna en iyi örneklerden birisi de kronik mukokutanöz kandidiazis (KMK) dir. KMK; deri, tırnak ve müköz membranların, kandida cinslerinden en çok *C. albicans*'ın neden olduğu, kronik ve tekrarlayıcı enfeksiyonların kolleksiyonundan oluşan bir sendromdur (5,8,14).

Tablo 2. Kronik mukokutanöz kandidiazis sendromları

1. Kronik oral kandidiazis
2. Endokrinopatilere eşlik eden kronik mukokutanöz kandidiazis
3. Lokalize kronik mukokutanöz kandidiazis
4. Kronik diffüz kandidiazis
5. Kronik kandidiazis ve timoma
6. Kronik kandidiazis ve keratit

Herhangi bir yaşta görülebilen bu hastalığın özellikle ilk 3 yaşta görülmesi tipiktir. İnfeksiyonun yaygınlığı, lokalizasyonu ve eşlik eden bozukluklar temel olarak spesifik kategorilere ayrılır (Tablo 2) (2).

KMK ile birliktelik gösteren durumlar ise Tablo 3'de gösterilmiştir (1). Erişkin yaşta ortaya çıktığı zaman, sıklıkla timoma, myestenia gravis, aplastik anemi, nötropeni ve hipergamaglobulinemi ile birliktedir.

Endokrinopati ile birliktelik gösteren KMK'lı hastalarda sıklıkla endokrin dokulara karşı serum antikorları mevcuttur. Ancak her zaman endokrin doku hasarını yansıtan kesin kanıtlar bulunmayabilir. Ayrıca bu formdaki kadın hastalar overyan yetmezlik nedeni ile infertildir. Vakaların çoğunda endokrin anomali, kronik kandidiazisin başlangıcından itibaren birkaç ay içinde ortaya çıkar. Bununla birlikte dekatlar içinde ortaya çıkan vakalar mevcuttur. Örneğin; 23 yaşındaki erkek bir hastada adrenal yetmezliğin kandidiazisin başlangıcından 20 yıl sonra ortaya çıktığı bulunmuştur. Endokrin fonksiyon bozukluğu geç başlangıç gösterebildiği için yıllık aralıklar ile araştırma yapmak gerektiği belirtilmektedir (5).

KMK'lı hastaların %25'inde immünolojik bir bozukluk tespit edilemez. Şaşırtıcı olarak ise hastaların çoğu tanı anında spesifik bir immünolojik bozukluğa sahiptir. Tespit edilen bozukluklar hücrel immün bozuklukları içerip, humoral immüni- te bozukluğuna hemen hemen hiç rastlanmaz. Tanımlanmış immün bozukluklar içinde en çarpıcı bulgular lenfosit aracılı fonksiyonlar üzerinedir

(1,3,5,8). Lenfositlere bağlı fonksiyon bozuklukları şöyle özetlenebilir:

Sıklıkla kullanılan deri testlerine karşı anerji olabileceği gibi, *C. albicans* antijenlerine karşı selektif yanıtızsızlık da olabilir. Bu grup bozukluklar invitro olarak lenfosit transformasyonu ve kandidaya karşı lenfokin üretimi çalışmaları temel alınarak kendi içinde gruplara ayrılır (Tablo 4) (14).

1.gruptaki hastalar; şiddetli T hücre defektine sahip hastalardır. T hücre sayısında belirgin azalma mevcuttur. Hastalarda lenfopeni gözlenir. İnvitro çalışmalarda antijenlere ve T hücre mitojenlerine karşı tam bir yanıtızsızlık mevcuttur. Gecikmiş tip hipersensitivite için deri testleri anerjiktir. Bu immünolojik profil; Di George sendromu, Pürin nükleosid fosforilaz eksikliği, şiddetli kombine immün yetmezliğin bazı formları, HIV'e bağlı sekonder immün yetmezlik durumlarında gözlenmektedir (8,14).

2.gruptaki hastaların; immünolojik bozukluğu daha az belirgindir. Normal sayıda rozet oluşturan T hücreleri vardır. Bu T hücreleri fitohemaglutinin ya da konkavalin A gibi mitojenler ile uyarıldıklarında hücrel immüni- tenin mediatörlerinin üretiminde belirgin artışa yol açarlar. Bu hastalarda pek çok mitojene karşı yanıt olarak inflamatuvar

Tablo 3. Kronik Mukokutanöz Kandidiazis ile birliktelik gösteren durumlar

1. Kandidial ösefajit veya larenjit
2. Endokrinopatiler:hipoparatiroidizm, hipoadrenalizm, hipotroidizm
3. Dolaşan otoimmün antikorlar
4. Diabetes mellitus
5. Demir eksikliği
6. Pernisöz anemi
7. Malabsorbsiyon
8. Alopesi totalis
9. Dental enamel displazi
10. Keratokonjonktivitis
11. Pulmoner fibrozis
12. Keratit, iktiyozis, sağırılık sendromu (KID sendromu)
13. Tekrarlayıcı pyojenik, viral ve diğer fungal infeksiyonlar

Tablo 4. İn vitro lenfosit transformasyonu ve kandidaya karşı lenfokin üretimi

Hasta Grubu	C deri testi	T hücre sayısı	LT (mitojen)	LT (kandida)	Lf. üretimi (mitojen)	Lf.üretimi (kandida)
1	Anerjik	SN	SN	SN	SN	SN
2	Anerjik	N	N	SN	N	SN
3	Anerjik	N	N	N	N	SN
4	Negatif	N	N	SN	N	SN
5	Negatif	N	N	N	N	SN
6	Negatif	N	N	SN	?	N
7	Pozitif	N	N	N	N	N

C: Kandida

N: Normal yanıt

LT: Lenfosit transformasyonu

SN: Subnormal yanıt

Lf: Lenfokin

?: Değeri bilinmeyen

mediatör üretebilme kapasitesi mevcut iken, spesifik antijenlere karşı bu yanıt mevcut değildir. Bu nedenle hastalardaki temel problem, antijen tanıma ve işleme esnasında mediatör üretimini yapılıp yapılmamasıdır. İn vitro olarak bu bozukluk anerji olarak görülür. Bu immünolojik profil sıklıkla erken başlangıçlı KMK'lı hastalarda izlenir (5,8,14).

3.grup hastaların; mitojenler ile T hücre cevabı ve lenfokin üretimleri normaldir. Bununla birlikte kandidaya bağlı lenfokin üretimi bozulmuştur. Hastalarda kutanöz anerji mevcuttur. Kandida deri testlerinde de anerji izlenir. Bu gruptaki hastalarda antijen işleme mekanizmasında bozukluk olmadığı ortaya konulmuştur (8,14).

4. ve 5. gruptaki hastalar; streptokokal proteinler, tüberkülin ve tetanoz toksini gibi antijenlere karşı gecikmiş tip hipersensitivite oluşturabilmektedir. Fakat kandidaya karşı bu yanıtı verememektedir. Her iki gruptaki hastaların T lenfositleri mitojenler ile uyarıldıklarında transformasyon gösterirler. Ayrıca lenfokin sekresyonları da normaldir. Bu selektif immünolojik bozukluğun patogenezi henüz kesin değildir. Bazı hastalarda hayatın erken dönemlerinde kandidiazis izlenirken, bazı hastalarda ilk dekatta ortaya çıkmamaktadır. Geç ortaya çıkan olgularda immünolojik bozukluğun kazanılmış tipte olduğu ve bu nedenle antibiyotik tedavisi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Bu olasılık, uygun antifungal tedavi ile kandida antijenine karşı immün yanıtın normale döndüğünü gösteren çalışmalar ile desteklenmektedir (8,14).

6.gruptaki hastalarda; kandida deri testleri anerjiktir. Kandidaya karşı lenfosit transformasyon yanıtı yoktur. Bununla birlikte T hücreleri makrofaj migratuar inhibitör faktör salgıladıkları zaman kandida ile uyarılırlar. Bu profil özellikle kandida granülomu veya kronik lokalize kandidiaziste bulunur. Kandida antijenine maruziyet sonucu oluşan lenfokinler, kandida granülomunun karakteristik özellikleri olan epidermal proliferasyon ve hiperkeratoza sebep olurlar. Bu hastalar immünolojik kökenli inflamasyon oluşumunda kişiye özgü lenfokinler hakkında bilgilerimizin sınırlı olduğunu ortaya koymaktadır (8,14).

7. gruptaki hastalar; herhangi bir immünolojik bozukluğun tespit edilemediği hastalardır. Bu durumun normal bir immünolojik yanıtın çok, henüz tanımlanamayan bir immün patolojiden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bazı hastalarda; IgA yetmezliği, bozulmuş kemotaksis ve kompleman eksikliği gibi anomaliler bulunabilir (8,14).

Antikor Üretimi: KMK'lı hastaların çoğunda serum ve tükrük bezlerinde Ig konsantrasyonları normal, kandida antikorlarının seviyesi ise normal veya artmıştır. Kandidaya karşı IgE tipi antikorların varlığı, kandida antijenlerine karşı Tip 1 hipersensitivite yanıtını göstermektedir. Tüm tipteki Ig'lerin varlığı B hücre sisteminin bozuk olmadığı bir göstergesidir. Antikorların koruyucu immüniteyi sağlayıp sağlayamadıkları ise tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte antikorların varlığının, mukokutanöz infeksiyonların iç organ-

Tablo 5. Kronik Mukokutanöz Kandidiaziste tanımlanmış diğer immünolojik anomaliler

1. Selektif IgA eksikliği
2. *C. albicans* tarafından oluşturulan lenfosit transformasyonuna karşı plazma inhibitörleri
3. Polimorf nükleer lökositlerin kemotaksis ve öldürücü özelliklerine karşı serum inhibitörleri
4. Monosit kemotaksis ve öldürücü özelliklerde anormallik
5. Monosit hareketlerinde ve fagositoz ile öldürmede kombine bozukluklar
6. Anormal kompleman fonksiyonu
7. Anormal makrofaj fonksiyonu
8. Hiperimmünglobulin E ve granülosit kemotaksisinde bozulma
9. Baskılayıcı T hücre fonksiyonunda defektler
10. Monosit tarafından mannana tutunmada defektler
11. Yardımcı T hücre üretiminde bozukluk

lara yayılımını önlediği ileri sürülmektedir (1,5,8,11,14).

Literatürde antikor üretiminde anomaliler olduğunu gösteren birkaç çalışma mevcuttur. Chilgren ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada (15); parotid sıvılarında IgA türünde kandida antikorlarının eksik olduğu iki kandidiazis olgusu bildirilmiştir. Yine Lehner ve arkadaşları 15 hastalık serilerinde (16); 4 kronik oral kandidiazisli hastanın tamamında ve mukokutanöz kandidiazisli 8 hastanın 7 tanesinde tükrük bezi IgA aktivitesinde eksiklik saptamışlardır.

Antikor üretiminde ikinci bozukluk Kandidiazis ve endokrinopati sendromlu hastalarda antidoku antikorlarının konsantrasyonlarında artış olmasıdır. Bu antikorların; T hücre fonksiyonlarında yetersiz regülasyon sonucu oluştuğu düşünülmektedir (8).

KMK'da tanımlanmış diğer immünolojik anomaliler Tablo 5'de gösterilmiştir.(1)

Bazı vakalarda başarılı antifungal tedavi ile immünolojik defektlerin düzeldiği görülmektedir. En etkili tedavi protokolü, antifungal antibiyotikler ile immün yetmezliği düzeltmeye yönelik immünolojik tedavinin kombinasyonudur (5,8,11,14).

KMK'lı hastalara immünolojik bozuklukları düzeltmek amacıyla, timus transplantasyonu, timik ekstraktların enjeksiyonu, transfer faktör enjeksi-

yonu ve immünolojik sistemi normal kişilerden alınan lenfositlerin infüzyonu denenmiştir. Cleve-land ve arkadaşları tarafından (17); Di George sendromu olan hastalarda oral ve kutanöz kandidiazis lezyonlarının, timus transplantasyonu takiben düzeldiği gözlenmiştir. Levy ve arkadaşları (18): kandidiazis ve endokrinopati sendromlu 17 yaşındaki bir hastanın, iki fetal timüs naklini takiben klinik ve immünolojik yanıtının düzeldiğini bildirmişlerdir. Yine yapılan çalışmalarda; dolaşan T lenfosit sayısı ve T hücre mitojenlerine karşı invitro lenfosit yanıtının az olduğu kandidiazis hastalarına transfer faktör enjeksiyonu ile immünolojik ve klinik yanıt alınmazken, fetal timüs dokusunun naklini takiben dolaşan T lenfosit sayısında ve T hücre mitojenlerine yanıt veren hücre sayısında artış izlenmiştir. Ayrıca timus transplantasyon sonrasında hastalar transfer faktör enjeksiyonu sonrası gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu göstermişlerdir.

Tedavide denenilen bir diğer yöntem ise: kandidaya duyarlı donörlerden alınan periferik kan lökositlerinin transfüzyonudur. Valdirmorson ve arkadaşları (19); HLA uyumlu kardeşlerden alınan lökositlerle, alıcıda kandidaya karşı hücre aracılı yanıtın oluştuğunu göstermişlerdir. Kirpatrick ve arkadaşlarının çalışmasında ise (21): babasından hücre transfüzyonu yapılan hasta kandidaya yanıt verir hale gelmiş ve kutanöz lezyonların birkaç gün içerisinde kaybolduğu saptanmıştır. Ancak 8 ay sonra kandida deri testlerinin tekrar negatifleşerek relapsın gerçekleştiği görülmüştür.

Transfer faktör ile tedavi edilen 60 kadar kandidiazis olgusu incelendiğinde: bunların 16'sında transfer faktör tek başına uygulanmış, 4'ünde çok çabuk klinik düzelmeye tespit edilmiştir. Yetersiz hücrel immünitesi olan 15 hastadan 14'ü transfer faktörden sonra immünolojik yanıtta düzelmeye göstermiştir. Sonuç olarak transfer faktör verilmesi hastalardaki immünolojik bozukluğu düzeltmekle birlikte, hastaların çoğu gelişen mukokutanöz infeksiyonlardan kurtulamamaktadır (8).

KMK tedavisi için kullanılan en yaygın antifungal ajan "Amfoterisin B"dir (8,11,14). Dü-

zenli olarak uygun dozlarla verilen Amfoterisin B'nin kutanöz ve müköz membran lezyonlarının remisyonuna girmesini sağladığı ve bazı hastalarda tırnak tutulumuna da iyi yanıt alındığı görülmüştür. Ancak altta yatan immünolojik bozukluk düzeltilmedikçe tedavinin kesilmesini takiben birkaç hafta içerisinde nüks görülmektedir.

Son zamanlarda KMK tedavisinde "ketokonazol" sistemik ilaç olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Klinik çalışmalarda etkinliği ve uzun dönem tedaviye tolerans geliştiği ortaya konulmuştur. En belirgin yan etkisi olan hepatotoksiste nadir izlenmekle birlikte oldukça şiddetli olabilmektedir. Mobacken ve arkadaşlarının 8 mukokutanöz kandidiazisli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada (21): ketokonazol kullanımı sırasında ve 6 ay sonrasında anlamlı klinik düzelmeye kaydedilmiş, fakat lenfosit reaktivitesinde düzelmeye olmamıştır.

Literatürde antifungal ve immünolojik tedavinin kombine uygulandığı çalışmalar da mevcuttur (8,11). Bu çalışmaların sonucunda bazı hastalarda antifungal ajanlar ve transfer faktör kombinasyonlarının, kandidaya karşı immünolojik yanıt oluşmasa bile enfeksiyonların remisyonunu sağladığı gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Martin AG, Kobayashi GS. Yeast infections: Candidiasis, Pityriasis (Tinea) Versicolor. In: Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine, 5th edition, New York, The McGraw-Hill Companies Inc. 1999; 2358-71.
2. Chalacombe SJ. Immunologic aspects of oral candidiasis. Oral Surg Oral med Oral Pathol. 1994; 78: 202-10.
3. Paksoy İÖ, Peksarı Y. Yüzeysel Mantar Hastalıklarında İmmünite. T Klin Dermatoloji 1994; 4: 201-206
4. Ray TL, Hanson A, Ray LF, Wuepper KD. Purification of a mannan from Candida albicans which activates serum complement. J Invest Dermatol 1979; 73: 269.
5. Kirkpatrick CH. Chronic Mucocutaneous Candidiasis. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1989; 8: 448-56.
6. ElinRJ, Edelin JB, Wolff SM. Infection and immunoglobulin concentrations in Chediak-Higashi mice. Infect Immun 1974;10:88-91.
7. Williams DL, Cook JA, Hoffmann EO, Diluzio NL. Protective effect of glucan in experimentally induced candidiasis. J Reticulendothel Soc 1978; 23: 479-90.

8. Kirkpatrick CH. Host factors in defence against fungal infections. Am J Med. 1984 30; 77: 1-12.
9. Beno DW, Mathews HL. Growth inhibition of Candida albicans by interleukin-2-induced lymph node cells. Cell Immunol 1990; 128: 89-100.
10. Rogers TJ, Balish E. Immunity to candida albicans. Microbiological Reviews. 1980; 44: 660-82.
11. Edwards JE Jr, Lehrer RI, Stiehm ER, Fischer TJ, Young LS. Severe candidal infections: clinical perspective, immune defense mechanisms, and current concepts of therapy. Ann Intern Med 1978; 89 : 91-106.
12. Muller F, Froland SS, Brandtzaeg P, Fagerhol MK. Oral candidiasis is associated with low levels of parotid calprotectin in individuals with infection due to Human Immunodeficiency Virus. Clin Infect Dis 1993; 16 : 301-2.
13. Coogan MM, Sweet SP, Chalacombe SJ. Immünoglobulin A (IgA), and IgA2 antibodies to Candida albicans in whole and parotid saliva in human immunodeficiency virus infection and AIDS. Infect Immun 1994; 62: 892.
14. Kirkpatrick CH. Chronic mucocutaneous candidiasis. J Am Acad Dermatol. 1994; 31: 14-7.
15. Chilgren RA, Quie PG, Meuwissen HJ, Hong R. Chronic mucocutaneous candidiasis, deficiency of delayed hypersensitivity, and selective lokal antibody defect. Lancet 1967; 2: 688-93.
16. Lehner T, Wilton JMA, Iwanyi L. Immunodeficiencies in chronic mucocutaneous candidiasis. Immunology 1972;22:775-7.
17. Cleveland WW, Fogel BJ, Brown WT, Kay HEM. Foetal thymus transplant in a case of DiGeorge's syndrome. Lancet 1968; 2: 1211-4.
18. Levy RL, Bach ML, Huang SW, Bach FH, Hang R, Ammann AJ, et al. Thymic transplantation in a case of chronic mucocutaneous candidiasis. Lancet 1971; 2: 898-900.
19. Valdirmarsson H, Moss PD, Holt PJJ, Hobbs JR: Treatment of chronic mucocutaneous candidiasis with leukocytes from HLA compatible sibling. Lancet 1972; 1: 469-72.
20. Kirkpatrick CH, Rich RR, Graw RG, Smith TK, Mickenberg ID, Rogentine GN. Treatment of chronic mucocutaneous moniliasis by immunologic reconstitution. Clin Exp Immunol 1971;9: 733-48.
21. Mobacken H, Lindholm L, Moberg S. Immunological studies in chronic mucocutaneous candidiasis before and after ketoconazole treatment. Acta Derm Venereol 1987;67:257-60.

Geliş Tarihi: 08.06.2001

Yazışma Adresi: Dr. Aslı AYTEKİN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, İbni Sina Hastanesi
Samanpazarı, ANKARA