

CANDIDA'LARIN PATOJENLİK BELİRTİGENLERİ*

Ayhan YÜCEL, A. Serda KANTARCIOĞLU

▼ Giriş
▼ Metin
▼ Özet
▼ Kaynaklar

Background.- A number of factors mainly related to fungus species and strains have contributed to overcome the host defences. The so called pathogenicity determinants confer virulence on *Candida albicans* and other *Candida* species. These factors are adherence (adhesion to mucosal surfaces), dimorphism (production of hyphae and resistance to phagocytosis), toxin and enzyme production and cell surface composition.

Yücel A, Kantarcıoğlu AS. Pathogenicity determinants of *Candida*. *Cerrahpaşa J Med* 2000; 31 (3): 172-186.

GİRİŞ ▲

Son yirmi yıldır sistem mikozlarının prevalansının değişmesinin, artan morbidite ve mortalite ile etken olarak ayrılan mantarların giderek çeşitlenmesinin dikkatleri çektiği; buna paralel olarak mantar patojenezini açıklamak için bir yandan hayvan modellerinde infeksiyon deneyleri yardımıyla virülens faktörlerinin araştırılıp mantar virülens genleri ile ilgili moleküler tekniklere dayanan çalışmaların da mikolojide belirli bir ağırlık kazandığı; ancak bunların şimdilik başlıca *C. albicans* prototipi üzerinde yoğunlaştığı izlenmektedir.

Patojenlik bir organizmanın hastalık oluşturma yeteneği olarak belirlenir. Mikroorganizmaların hastalık oluşturma özellikleri ise, esasen aralarında kesin bir sınır olmayan iki terimle açıklanır; hastalık yapıcı karakterdeki "patojen" mikroorganizmalar ve hastalık oluşturma özelliği bulunmayan "apatojen" olanlar. Hastalık yapıcı karakterdeki bir mantarın vücuda girmesi infeksiyonun oluşmasındaki ilk aşamadır ancak infeksiyonun meydana gelmesi için yeterli değildir. Konakta üreyebilme ve çoğalma özelliği etkenin infeksiyon oluşturabilmesi için bir ön koşuldur. Eğer etken vücuda yerleşmiyor, üremiyor veya yayılma eğilimi göstermiyor ise infeksiyon oluşmaz. Bu sebeple vücutta patojen bir mantarın bulunması infeksiyonun başlaması için ön koşul olmasına rağmen infeksiyonun gelişmesinde yeterli değildir.¹⁻³ Mantarla konak arasındaki karşılıklı etkileşim sonucuna bağlı olarak ya subklinik düzeydeki infeksiyonlar (latent veya gizli infeksiyonlar) ve/ veya klinik bulgular (görülebilir belirtiler)in ortaya çıkması şeklinde hastalık meydana gelir veya meydana gelmesi önlenir. Etkenin hastalık yapıcı birçok özelliği ile konağın duyarlılığı tarafından belirlenen bu olay özellikle insanlarda sıradan bir kommensal olarak bulunan fakat konağın savunması zedelendiğinde dokulara yayılarak ona zarar verebilen *Candida*'ların yaptıkları infeksiyonların altındaki gerçeği oluşturur.²

PATOJENLİK BELİRTGENLERİ ▲

Mantarm türüne ve kökene bağlı olan bir kısım faktörler konağın bağışıklığını yenmek için birlikte rol oynarlar. Patojenlik belirtgenleri denilen bu faktörler *C. albicans* ve diğer *Candida* türlerinin virülensini belirlerler.

Tür ve köken

Önceleri *Candida* cinsi içerisinde yalnızca *C. albicans*'ın patojen olduğu düşünülüşmüş, 1960'lardan sonra klinik deneyim ve çeşitli deney modellerinin sonuçlarına dayanarak *C. albicans* (*C. stellatoidea* dahil), *C. catenulata*, *C. dattila*, *C. famata*, *C. glabata*, *C. guilliermondii*, *C. inconspicua*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, *C. pulcherrima*, *C. tropicalis*, *C. zeylanoides* olmak üzere 15 türün patojen olduğu kabul edilmiştir. Bugünkü yaklaşım, artan ilaç kullanımı ve/veya cerrahi girişimler, organ nakilleri ve AIDS gibi bireyin bağışıklığını zedeleyen çeşitli sebeplerle sırasında diğer *Candida* türlerinin de patojen olabileceği yönündedir.²

Diğer yandan deneyler *C. albicans* kökenleri arasında da konağı hastalandırabilme derecesinde farklılıkların olabileceği yani virülens farklılıklarının varlığını ortaya koymuştur.²

Yapışma (Adherens)

Yapışma, hücrelerin yüzey özellikleri ile ilişkilidir ve mukokutanöz kandidozun bu yapışma ile başladığı kabul edilmektedir. *Candida*'ların mukoza epitel ve endotel hücrelerine yapışması kolonizasyonun da ilk aşamasıdır.² *C. albicans*'ı bu cins içerisinde en sık karşılaşılan tür olarak öne çıkaran özelliklerin başında mukoza yüzeylerine yapışma yeteneği gelir.⁴ Kaynağında belirtildiğine göre yedi *Candida* türünün ağız ve vagina epiteline in vitro yapışma yeteneğinin incelendiği bir çalışmada *C. albicans*'ın deneye alınan diğer türlerden daha fazla derecede bağlanabildiği, *C. tropicalis* ve *C. stellatoidea*'nin de anlamlı ölçüde adherens gösterdikleri, *C. parapsilosis*'de bu özelliğin zayıf olduğu, *C. guilliermondii*, *C. krusei* ve *C. kefyr*'de bulunmadığı gözlemlenmiştir. *Candida* türleri arasındaki bu farklılık adherens ile patojenliğin ilişkisine işaret etmektedir.² Bir araştırmada vaginitli hastalardan ayrılan 41 *C. albicans* kökeninin asemptomatik taşıyıcılardan ayrılan 36 kökenden daha fazla bağlanma yeteneği gösterdikleri gözlemlenmiştir.⁵

Maya hücreleri ile epitel hücrelerinin yüzey lipidlerinin ve glikolipidlerinin de yapışma olayında rollerinin olabileceği, bunların giderildiği deneylerde bağlanmanın %48-54 azaldığı da öne sürülmüştür.⁶

Diğer yandan *C. albicans* kökenlerinin genelde belirli agar besiyerlerinde 25°C'de boyut, biçim ve rengi kolayca ayırt edilebilen, beyaz ve opak olarak tanımlanan iki fenotip arasında geri dönüşümlü olarak sıçrama özelliği gösterebildikleri bilinmektedir. Biçimce daha yuvarlak olan beyaz hücrelerin ağız epitel hücrelerine uzun veya fasulye biçimli ve daha hidrofobik olan opak hücrelerden daha iyi bağlanabildikleri de bildirilmiştir.^{2,3}

Çimlenme borusu

İnfekte dokularda *C. albicans*'ın hem maya hem de miselli şekli bulunsa da hif şeklinin aktif semptomlu infeksiyonla ilişkili olduğu, saprofit *C. albicans*'ın hemen daima maya şeklinde olduğu, çimlenmekte olan miselli hücrelerin daha virülensli oldukları da yazılmıştır. Çimlenme ile yapışma arasındaki ilişki ve maya ve hifli şeklin epitel hücrelerine bağlanmasındaki farklılık üzerinde durulmuş, çimlenme borusunun ağız epiteline daha iyi bağlanmayı sağladığı, buna karşın boru oluşumunun baskılanmasının bağlanmayı azalttığı gösterilmiştir. Çimlenmiş hücrelerin dokuya blastosporlardan 50 kez daha fazla yapışmaları; ancak çimlenmiş mayaların bu yapışmayı baskılayan concanavalin A'ya daha duyarlı oldukları da gözlemlenmiş; buna göre en iyi hifli şeklin bağlanabildiği; çimlenme borusunun ilave fibrilli yüzey tabakaları meydana getirdiği ve bundan dolayı çimlenmiş hücrelerin de çimlenmemiş mayalara göre daha fazla bağlanma gösterdikleri bildirilmiştir.²

Hem blastosporlar hem de çimlenme borusu mantarın bulunduğu yüzeyi kaplayıp daha ilerilere saldırmasını (invazyonunu) gerçekleştirebilir ve bunun başarılması için çimlenme borusu koşul da değildir. Fare deneylerinde çimlenmenin adherens olayının başlamasını uyardığı fakat eksikliğinin invazyonu önlemediği gösterilmiştir. Ancak tek başına adherensin hastalığın başlamasından sorumlu olması nadirdir ve kandida infeksiyonunun patogeneğinde diğer faktörleri de düşünmek gerekir.²

Kaynağında belirtildiği üzere Richardson ve Smith dört *C. albicans* kökeni ile çalışmış, çimlenme borusu oluşturma yeteneğinin farelerdeki virülens ile ilişkisini açıklamıştır.²

Altısı özofagusta olmak üzere 11 *C. albicans* klinik kökeninin ağız epitel hücrelerine yapışması ve çimlenme borusu oluşturmalarını inceleyen bir çalışmada ağır şekilde kolonizasyon gösteren fakat kliniği kandidiyaz olmayan olgulardan elde edilen kökenlerin daha az yapıştığı, kuvvetli yapışma gösteren kökenlerin daha hızlı ve fazla çimlenme borusu geliştirdikleri, özofagus tutulumlu hastaların HIV infeksiyonu gibi hiçbir özel bağışıklık bozukluğunun bulunmadığı, olguların çoğunda kronik alkolizm görüldüğü, kandidiyazın patogeneğinde çimlenme borusu oluşturmamın önemli bir virülens faktörü olarak işlediği, bunun ciddi olarak bağışıklığı baskılanmış olanlarda daha az önem taşıyabileceği bildirilmiştir.⁷

Dimorfizm

C. albicans kültürde tomurcuklanan oval maya hücreleri (blastokonidiler) ve uzun mayamsı hücrelerden oluşan psödohifler veya nadir de olsa gerçek bölmeli hifler halinde gelişebilen dimorfik bir mayadır. *Candida* türleri içerisinde miselyum üreterek çoğalabildiği bilinen tek tür *C. albicans*'dır. Hem gerçek hifler hem de psödohifler mayamsı blastokonidi kümeleri üreterek maya şeklinde de gelişebilirler; sıcaklık, pH ve besiyeri gibi ortam koşulları gelişecek fenotipi belirler.^{2,8}

C. albicans'ın in vivo iki şekilde bulunabilmesi bir çok araştırmacının ilgisini çekmiş, patojenlikle hangisinin ilgili olduğu üzerinde çalışılmıştır. Miselli şekil

ile infeksiyon arasında sebep sonuç ilişkisi hifin dokuya maya hücresinden daha kolay penetre olmasına, hifin sindirilmesinin daha zor olmasına ve lezyondan kazınan materyalde de *C. albicans*'m ekseri hifli şekilde gözlemlenmesine dayandırılmaktadır. Ancak maya şeklinin virülensinin arttığını ortaya koyan deliller de vardır. Bazı yazarlar ise infeksiyon geliştirebilme bakımından iki şeklin farklı olduğunu gösterememişlerdir.² Kaynağında belirtildiğine göre Shepherd farelerde *C. albicans*'m hem maya hem de miselli şekillerinin yumuşak dokuya girerek sistemik infeksiyona sebep olduğuna dair deliller ortaya koymuş; her iki şeklin de bu mantarın patojenliğinde önemli olduğunu göstermiştir.² Sobel ve ark,⁹ in vivo çimlenme borusu oluşturmaktan tamamen yoksun bir *C. albicans* kökeni ile çalışarak hif üretme yeteneğinin önemli bir faktör olarak görülmesine rağmen, infeksiyona sebep olabilmesi için esas olmadığı sonucunu öne sürmüşlerdir. Fakat bu kökenle keme vajinasında kolonizasyon için daha fazla miktarda inokulum gerekmiş ve gelişebildiğinde infeksiyon orta şiddette olmuştur. Yalnızca çimlenme borusu oluşturma yeteneğine göre kökenleri değerlendirmek çok büyük bir fark olmadıkça anlamlı sayılmaz.

Ghannoum ve Abu Elteen'e göre infeksiyonun erken aşamalarında *C. albicans*'m maya şekilleri yüzeydeki epitel hücrelerini zedeleyerek içine girer; burada olasılıkla dirençli maya hücrelerinin seleksiyona uğraması ile seleksiyondan sonra canlı kalabilenler polimorf çekirdekli fagositlerin öldürücü etkisine karşı koyar. Bunu, fagositoz yapan hücreleri mekanik olarak patlatma yeteneğinde olan çimlenme borusu oluşumu ile kaçış ve diğer dokulara yayılma izler. Çimlenme borusu oluşan hücreler polimorf çekirdekli lökositlerin öldürme etkisine daha duyarlı olurlar ve olasılıkla bu koşullarda *C. albicans* daha dirençli blastokonidi üretimine geçer. Böylece bu mayanın blastospor oluşturabilme yeteneği olasılıkla fagositlerle mücadele etmek için geliştirilmiş bir mekanizmadır.²

Buna göre her iki şekil birlikte işlev görür ve bu mayanın patojenitesinde önem taşır. Antikorlarla ve hücre aracılığıyla olan bağışıklıkla güçlendirilmiş bir savunmadan sonra *C. albicans*'m infeksiyondan elde edilmesi bu mantarın konağın savunma mekanizmasına dayanma yeteneğini ortaya koyar.

Dimorfizmin biyofilm gelişmesindeki önemini incelemek için yapılan bir çalışmada biyofilm üreten iki yabancı tip köken, biri maya diğeri hif geliştiremeyen iki morfolojik mutanla karşılaştırılmıştır. Taramalı elektron mikroskopu ve ışık mikroskopunda biyofilmlerin ince kesitleri incelenmiş, yabancı tip kökenin kateter diski üzerinde oluşturduğu biyofilmin ince bir temel oluşturan maya tabakası ve daha kalın hifli tabaka olmak üzere iki katdan oluştuğu gözlemlenmiştir. Hif negatif mutan sadece temel tabakayı oluştururken maya negatif mutan yabancı tipin oluşturduğundaki dış tabakaya eşdeğer kalın hifli bir biyofilm oluşturmuştur. Maya negatif mutanın biyofilmleri kateter yüzeyinden daha kolay ayrılmış, temel maya tabakasının biyofilmi yüzeye bağlamakta önemli bir rol oynadığı anlaşılmıştır. Silindirik biçimli selüloz filtreler üzerinde oluşan biyofilmlerin ise tamamen farklı bir görünüm arzettiği, hif negatif mutanın ve yabancı tipin yoğun olarak maya

şeklinde biyofilm oluşturduğu, maya negatif mutantın ise filtrenin üzerinde yoğun bir hif tabakası oluşturduğu yazılmıştır.¹⁰

Toksinler

C. albicans'ın mayamsı fazında da endotoksine benzer maddeler ve hemolizin üretimi gösterilmiş; yüksek molekül ağırlıklı toksinleri ile ilgili pek çok yayın yapılmıştır. Bu mantarın toksinleri, (i) yüksek molekül ağırlıklı olanlar ve (ii) düşük molekül ağırlıklı olanlar olmak üzere iki grupta toplanabilmektedir.²

(i) Yüksek molekül ağırlıklı toksinler. Bunlar glikoprotein toksinler ve kandidotoksindir. Glikoprotein toksinler toksik bileşikler olarak karbonhidratlar (mannoz, glikoz) ve protein içeren maddelerdir. Hem mantarın hücre duvarının hem de hücrelerin tavşanlarda pirojen olduğu ve actinomycin-D ile muamele edilmiş farelerde ölümcül olduğu bulunmuştur. Sadece hücre duvarı tavuk embriyonu için öldürücüdür. Karbonhidratların farelerde toksisiteye sebep olduğu ve proteinin göreceli miktarının da pirojeniteyi belirlediği öne sürülmüştür. Kaynağında belirtildiğine göre Iwata ve ark virulan bir *C. albicans* kökeninin hücrelerinde, şekerleri kimyaca D-mannoz olan üç toksik glikoprotein ayırmışlardır. Glikoprotein molekülünün hem protein hem de şekerlerinin toksik etki için gerekli olduğu, bu etkide başlıca rolü mannannın oynadığı ve proteinin yardımcı olduğu öne sürülmüştür.²

C. albicans glikoproteinleri, özellikle mannoproteinler toksik rollerine ek olarak, vücut yüzeylerinde kolonileşmede yapıştırıcı (adhesin) olarak görev yaparlar. Bu bileşiklerin kendileri toksik olmasalar da infeksiyonu ve yayılmayı kolaylaştırıcı (aggressin) olarak sayılırlar. *C. albicans*'ın hif ve psödohiflerinin hücre duvarı glikoproteinlerine ait olduğu ileri sürülen bir diğer özellik; nötrofillerin canlı hiflere yapışmasını baskılama ve yapışmanın yanı sıra nötrofil işlevlerini bozma (zayıflatma) yeteneğidir. Yapışmadaki bu baskılanmanın olasılıkla bu glikoproteinlerin nötrofil yüzeyindeki proteinlere yapışıcı olarak bağlanması ile ilgili olduğu öne sürülmüştür.²

Kandidotoksin denilen yüksek molekül ağırlıklı toksin de Iwata ve ark.nın yoğun araştırmaları sonunda virülenli bir *C.albicans* kökeninden elde edilmiştir. Farelere damar içine injekte edildiğinde öldürücüdür (LD50 değeri 0.3g g-1 vücut ağırlığına eşdeğerdir) ve hücre öldürücü (sitotoksik), farmakoloji, immunoloji, enzim özellikleriyle infeksiyonu artırıcı yeteneği de gösterilmiştir.²

(ii) Düşük molekül ağırlıklı toksinler. Iwata ve ark, bir kandidotoksin üreten *C. albicans* kökeninden altı farklı toksin elde ettiklerini bildirmişlerdir. Bu bileşikler şok uyandıran ve /veya ölümcül (lethal) etkinlikle yakından ilgilidirler. Bunlardan yalnızca E substansı denilenin özellikleri belirlenmiştir.²

Toksinlerin patojenlik belirtgeni olarak rol oynadığı hem hayvan deneylerinden hem de klinik gözlemlerden çıkarılmıştır. Iwata ve ark yüksek mol ağırlıklı mantar toksinlerinin olası rolünü belirlerken şu özellikleri dikkate

almışlardır. (i) ayrılan toksinin infeksiyon artırıcı etkinliği; (ii) antiserumların infeksiyon baskılayıcı etkinliği; (iii) toksin yapan bir kökenle infeksiyonun seyri sırasında in vivo toksin üretiminin gösterilmesi ve (iv) toksinin antikorlarla ve/veya hücre aracılığıyla olan konak savunma mekanizmasına etkisi. Bu araştırmaların sonuçları glikoproteinlerin ve kandidoksinin patojenlikteki rolünü doğrulamıştır. Sistemik kandidozlu hastalardan elde edilen veriler de bu hastalığın Gram negatif sepsisinden ayırdedilemediğini göstermiş ve bu olgular; *Candida* toksinlerinin bu hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynadığının insandaki en önemli delillerini oluşturmuştur.²

Enzimler

Mantarlar konağın hücre zarlarında işlev bozukluğuna sebep olarak dokuda ilerlemelerine (invazyona) yardımcı olan enzimler oluşturma yeteneğine sahiptirler. Zarlar lipid ve proteinlerden yapılmış olduklarından bu biyokimya maddeleri enzimlerin hedefini oluştururlar. Patojen mantarlar tarafından üretilen böyle enzimler hemen hemen yalnızca *C. albicans*'la ilgili olarak bildirilmiştir. Bu mantarın salgıladığı ve patogenezele ilgisi olduğu düşünülen enzimler iki ana grupta toplanmaktadır; (i) peptid bağlarını hidrolizleyen proteinazlar, (ii) fosfolipidleri hidrolizleyen fosfolipazlar ile lizofosfolipidleri hidrolizleyen lizofosfolipazlar.

Proteinazlar. *C. albicans* ve başka bazı *Candida*'lar tek nitrojen kaynağı olarak protein içeren besiyerlerinde geliştiklerinde proteinaz salgırlarlar.¹¹ Bu hücre dışı enzimin *C. tropicalis* ve *C. kefir*'de de bulunduğu gösterilmiş, fizik ve kimya özellikleri belirlenmiştir. Bunlar *C. albicans* ve *C. tropicalis*'de proteolitik ve keratinolitik etkinlik gösteren karboksil proteinaz, *C. parapsilosis*'de proteolitik etkinliği olan aspartik proteinaz ve *C. albicans*'daki kollagenolitik enzimlerdir. Proteolitik enzimlerin önemli bir patojenlik belirtgeni olduğuna dair deliller bulunmaktadır. Bunlar, başta *C. albicans*, sonra daha az derecede *C. tropicalis*, orta derecede *C. parapsilosis* kökenleri olmak üzere yalnızca en patojen *Candida* türleri tarafından salgılanmaktadır. Klinikle ilişkili diğer *Candida* türleri (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefir* ve *C. guilliermondii*) hücre dışı proteinaz üretmiyor gibi görünmektedir. Bu durum *Candida* türlerinin insandaki virülens sıralamasına yansımaktadır. Yüksek proteolitik etkinliğe sahip *C. albicans* kökenlerinin in vivo proteinaz salgılayarak farelerde daha yüksek oranda ölümlü ve/veya kolonileşmeye sebep oldukları gösterilmiştir.²

Kaynağında belirtildiğine göre, Germaine ve Tellefson (1981), *Candida* proteinazlarının pH 6'dan daha yüksek değerlerde denatüre olmasına dayanarak ağız boşluğunda *Candida*'ların patojenliğine anlamlı olarak katılmadığı sonucunu çıkarmışlardır.² Ancak diğer deliller insan ağız boşluğu koşullarının *C. albicans* proteazlarının üretimi, etkinliği ve kararlılığı üzerine etkili olduğunu göstermektedir.¹² Ayrıca, sözcülemi kanser hastaları gibi bazı hastaların ağız boşluğunda tükürük pH'sının daha asitli olduğu da bilinmektedir. Enzim etkinliği için daha uygun olan bu koşullarda maya gelişmesi artar. *C. albicans*'ın nötral pH değerlerinde proteolize izin veren nötral proteinazlar salgılayabilmesi de bu enzimlerin patojenlikteki rolünün bir

kanıttır.²

Bir başka araştırma konusu da proteinaz etkinliğinin çeşitli *C. albicans* kökenlerinin virulansıyla ilişkisinin değerlendirilmesine yöneliktir. Kaynağında belirtildiğine göre, MacDonald ve Odds (1983), bir proteinaz salgılayan *C. albicans* kökeni ile bir de proteinaz özürü mutanını kullanarak hücre dışı proteinazın virülensin derecesinde önemli bir faktör olduğunu öne sürmüşlerdir.² Kwon-Chung ve ark. proteinaz üreten ebeveyn, proteinaz özürü mutan ve spontant revertant olmak üzere üç *C. albicans* kökeni kullanarak farelerde hücre dışı proteinaz ve virülens arasındaki ilişkiyi incelemişler; hücre dışı proteinaz üretiminin çeşitli kökenlerin patojenliğini önemli derecede belirlediğini bulmuşlardır.³ Schrieber ve ark.nın çalışmalarında incelenen *C. albicans* kökenlerinin %97'sinde proteinaz varlığı gösterilebilmiş; ancak proteolitik etkinliğin miktarı ile bu kökenlerin invazivliği arasında bir korelasyon kurulamamıştır.² Bunun sebebinin, *Candida* infeksiyonlarının patogenezi hakkındaki çalışmalarda, pek az hariç, sadece bir faktör ve onun virülens ile ilişkisi üzerine odaklanılmış olması ve/ veya bir iki gibi az sayıda köken kullanılmış olmasından ileri geldiği düşünülmektedir.¹³ Fosfolipaz etkinliği ile patojenlik ve mukoza epitel hücrelerine yapışma arasında bir korelasyon bulunmuş, böylece mantarın ağız epitel hücrelerine daha kuvvetli tutunduğu ve yüksek fosfolipaz etkinliğine sahip olanların farelerde daha patojen olduğu gösterilmiştir.² Aksine *C. albicans*'ın yapışmayan ve fareleri öldürmeyen kökenleri dahil *Saccharomyces cerevisiae* ve *C. parapsilosis* gibi patojen olmayan mayalar düşük fosfolipaz etkinliğine sahiptirler. Yedi köken tipi gösteren 53 *C. albicans* kökeni ile yapılan ve proteinaz üretimini araştıran deneylerde 23 kökünde ağız epitel hücrelerine yapışma ile ve ayrıca 14 kökünde farelerde öldürücülük ile proteinaz enzimi arasında korelasyon kurulmuş; aynı köken tipindeki izolatlar arasında ve farklı köken tipleri arasında proteinaz üretimi ve yapışmanın çeşitlilik gösterdiği sonucu çıkarılmıştır. Ayrıca ağız epitel hücrelerine çok kuvvetle bağlanan kökenlerin göreceli olarak en yüksek proteinaz etkinliğine sahip oldukları ve dokuda daha yüksek derecede kolonizasyon gösterdikleri belirlenmiştir. Dolayısıyla bu faktörler hem patojenlik hem de kommensallik için eşdeğer önemde olmalırlar sonucuna varılmıştır.²

Kandidiyazda patogenezin başlangıç aşamalarında antijen özelliğinde bir asit proteinaz varlığı belirlenmiştir. Taramalı (*immunoscanning*) elektron mikroskopi tekniği ile *C. albicans* serotip A'nın yapışan blastokonidilerin ve yayılan hifi hücrelerinin yüzeyinde ve *C. tropicalis* kökenlerinde proteinaz antijenlerin bulunduğu; buna karşın serotip B'nin hifi hücreleri ile *C. parapsilosis*'de proteinaz antijenin ya çok olduğu veya bulunmadığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada, proteinaz üretimi ile yapışma ve yayılma (dokuya invazyon) arasında bir korelasyon da kurulmuştur.¹⁴ Kaynağında belirtildiği üzere, *Candida* asit proteinazlarının epiderm yüzeyinde *C. albicans*'ın kavite oluşturma olayına da katıldıkları gösterilmiştir. Diğer yandan *C. albicans* ve *C. stellatoidea* blastokonidilerinin stratum corneum'a diğer *Candida* türlerinden daha çok sayıda yapışabildikleri

bildirilmiş; *C. albicans*'ın patojenliğini oluşturmada proteinazın bu enzimi salgılayan *C. albicans* kökenlerinin patojenliğinde rol oynadığı fakat proteinazdan yoksun kökenlerde diğer faktörlerin katıldığı öne sürülmüştür.² *C. albicans*'ın düşük virülensli bir mutantının (MY1049) hücre dışı proteinaz üretiminin yabani tip ebeveyninin (MY1044) ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ebeveynin kültüründe ilk gün önemli düzeyde proteinaz etkinliği olduğu, sonradan anlamlı şekilde artmadığı; aksine mutantın kültüründe dördüncü güne kadar çok düşük bir etkinlik belirlendiği yazılmış;¹⁵ MY1049'un infekte farelerin böbrek kalıklarında gelişebildiği ve bol misel üretebildiği ancak böbrek dokusuna yayılarak kolonize olamadığı bildirilmiştir.²

Vulvovajinal kandidiyazda asit proteinaz etkinliğini araştıran bir çalışmada aktif vajinitli hastalardan elde edilen kökenlerin taşıyıcılardan elde edilenlerden daha yüksek enzim etkinliği gösterdiği bulunmuş, salgı asit proteinazlarının vulvovajinal kandidiyazın patogenezi ile ilgili olabileceği sonucu çıkarılmıştır.¹⁶

Hücre dışı salgı asit proteinazı 1993'de American Society for Microbiology tarafından salgı aspartik proteinazı adı ile kabul edilmiş ve *C. albicans*'ın aspartik proteinaz ailesini kodlayan bir çok gen (SAP) kodlanmış; SAP gen ekspresyonunun bu mantarın mayadan hife geçişi (dimorfizmi) ve fenotip değişimi ile ilgili olduğu ortaya konmuştur. SAP1, SAP2, SAP3 genlerinin yalnızca maya hücrelerinde, SAP4, SAP5, SAP6'nın ise hif hücrelerinde eksprese olduğu; SAP1'in *C. albicans*'ın opak fenotipinde, SAP2 ve SAP3'ün ise hem opak hem de beyaz fenotipte eksprese olduğu belirtilmiştir.¹⁷

Ağız kandidiyazında Sap'ların rolünü histolojik değişimler oluşmasıyla araştıran bir in vitro insan epidermi modelinde Sap inhibitörü pepstatin A'nın etkisi ile ayrıca *C. albicans* yabani tip kökenlerle SAP genleri etkisizleştirilmiş mutantların virülensi incelenmiş; yabani tip kökenin sebep olduğu histolojik lezyonların pepstatin A ile önemli oranda azaldığı, virülensi oldukça azaltılmış (attenuated) fenotipin infeksiyonda daha az oranda bulunduğu gözlemlenmiş, bu tip kandidiyazda SAP4-6'nın değil SAP 1-3,8'in önemli olabileceği öne sürülmüştür.¹⁸

Bir başka çalışmada *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* klinik kökenlerinin glukoz katılmış insan tükürüğünde Sap salgılanmasının iyi olduğu, *C. albicans* kökenlerinin *albicans* olmayanlardan daha fazla proteolitik oldukları, tükürüğün total protein içeriğinin Sap'ların salgılanma derecesini etkilediği, bu üç türün ağız kandidiyazı oluşturmada karbonhidrat diyeti ile de bağlantılı olarak Sap'ların etkin rol oynamalarının kuvvetli olasılık olduğu bildirilmiştir.¹⁹

Kandida peritonitinin patogenezi, SAP genleri tahrip edilmiş *C. albicans* klinik kökenleriyle periton içinden infekte edilen bir fare modelinde inceleyen bir çalışmada farklı kökenlerin virülensi, karaciğer hücrelerinin

tahribinin parametreleri olan serumda transaminazların aranması ve histolojik kesitlerde mantarın yayılması ve ile gösterilmiştir. Yayılan kökenlerin yayılmayanlara kıyasla transaminaz düzeylerinin uyarılmış olduğu, serumdaki bu düzeylerin in vitro hif uzunluğu ile bağlantılı olduğu ve in vivo SAP etkinliği pepstain A ile baskılandığında hif uzunluğu ile serum transaminazlarının düzeyi arasında daha belirgin bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada SAP4 ve SAP6 genleri bozulmuş bir mutant kullanarak ebeveyn kökene kıyasla transaminazların azalmış olduğu ancak pepstain A tedavisi ile daha fazla azaltılmadığı ve yalnızca bağışıklığı tam farelerde virülensi azalttığı, nötropenik olanlarda azaltmadığı da gözlemlenmiştir; SAP4-6 ile hif uzunluğu ve virülens arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiştir.²⁰

Kandida vajiniti bulunan ve bulunmayan HIV+ ve HIV- kadımların vajina örneklerinden ayrılan kökenler in vitro ve in vivo salgı aspartik proteinaz (Sap) üretimi bakımından incelenmiş, in vitro Sap üretiminin patoloji ve antimikotik duyarlılığı ile olası korelasyonu açıklanmış, kandida vajinitli HIV+ kadınların, HIV+ *C. albicans* taşıyıcı ve HIV- vajinitlilerden anlamlı derecede daha yüksek Sap düzeyi gösteren kökenlerle infekte oldukları, bunun bir virülens enzimi olduğu öne sürülmüştür.²¹

Diğer yandan *Candida* proteinazlarının HIV aspartik proteinazlarına benzerliğinden yararlanarak bir kısım HIV aspartik proteinaz baskılayıcı ilaçların *C. albicans* Sap'larına etkisinin araştırdığı bir çalışmada bu mantarın yapışmasıyla ilgili olan üç Sap (Sap1, Sap2 ve Sap3)'m bu HIV ilaçlarıyla doza bağımlı olarak baskılandığı ve mantarın epitel hücrelerine yapışmasının azaldığı; ancak canlılığının etkilenmediği bildirilmiştir.²²

Bu çalışmalardan proteinazların *Candida*'ların patojenliğine katıldığı izlenimi edinilmekteyse de hem mayayla hem de konakla ilgili diğer faktörler de göz önüne alınmalıdır; aslında belirli bir kökende proteinaz üretme yeteneğinin bulunması virülensi garanti etmemektedir. *C. parapsilosis*'in in vitro proteinaz ürettiği bilinmekle beraber infeksiyon koşullarında üretimini artırma yeteneği bulunmadığından bu türün çoğu kökenleri düşük virülense sahiptir.²³

Fosfolipazlar ve lizofosfolipazlar. *C. albicans* yumurta sarısı ve lesitin içeren besiyerinde geliştirildiğinde fosfolipaz etkinliğinin ürünleri olan gliserilfosfokolin, fosfokolin ve lizolesitin çıkarılıp ayrılabilmesi fosfolipaz etkinliğinin varlığına delil oluşturmaktadır. Bu mantarda bulunan fosfolipazların A, B ve C tipinde olduğu, D tipinin varlığına ilişkin delil olmadığı yazılmıştır.^{24,25} Farklı türlerden 41 kökenle yapılan bir çalışmada, *C. albicans* kökenlerinin %79'u fosfolipaz üretirken *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* izolatlarının hiç birinin bu enzimi üretmediğinin gözlemlenmesi bu enzim aktivitesinin yalnızca bu türle sınırlı olduğunu göstermektedir.¹² Kaynağında belirtildiğine göre, bu enzim etkinliğinin *C. albicans*'m biyotiplendirilmesine katkısının incelendiği bir başka çalışmada ise fosfolipaz etkinliği pozitif kökenler %94 olarak bulunmuştur. Kan, yara ve idrardan ayrılmış farklı *C. albicans* kökenleri arasında bu enzim

etkinliğinin farklı olduğu da bildirilmiştir.²

Kaynağında belirtildiği üzere, fosfolipaz A ve lizofosfolipazın sitokinnya bakımından yerleşimi de incelenmiş; hızlı gelişen kültürlerde enzim etkinliğinin tomurcuk oluşturma ile ilgili olduğu, daha yaşlı kültürlerde ise hücre çeperinde bulunduğu ve besiyerine salgılandığı; lizofosfolipazın da fosfolipaz A ile hücrenin aynı kısmında bulunduğu gösterilmiştir.² Bu etkinliğin blastokonidyumlardan gelişen hiflerde ve epitel hücrelerine giren hücrelerdeki varlığı da araştırılmış; tek tek blastokonidilerde miktar olarak çok değişiklik gösterdiği, enzim salgılanmasının hiflerin büyüme noktalarıyla sınırlı olduğu anlaşılmıştır. Hiflerin yaşlı kısımlarında fosfolipaz etkinliği hücre içine yöneliktir ve otoliz yapar. Böylece *C. albicans*'ın ürettiği fosfolipazın iki önemi vardır, bir taraftan mayanın gelişmesinin kontrolü ve parazit hücre zarının biçimlendirilmesi, diğer yandan kandidiyaz lezyonlarında konak dokusuna yayılma ile ilgilidir ve bu ikincinin birinciden daha önemli olduğu, ileri çalışmalar yapılmasının gerekliliği vurgulanmaktadır.²

Sap'lar, lipazlar (Lip) ve fosfolipaz D (CaPLD1) enzimleri ile ilgili olarak *Candida* genomunu inceleyen bir çalışmada bir ağız kandidiyazı modelinde histolojik lezyonlarla SAP gen ekspresyonu arasında eşzamanlı bir korelasyon bulunduğu, proteinaz genlerin ağız kandidiyazı deneyinde doku tahribine katıldıkları gösterilmiştir. Aynı çalışmada *C. albicans* ile vagina infeksiyonunda yalnızca SAP1 ve SAP2'nin esas olduğu, SAP6'nın ise dissemine kandidiyaz sırasında tüm virülens için esas olduğu da bildirilmiştir.²⁶

Hücre yüzeyi

Konak-parazit arasındaki etkileşim başlıca hem konak hem de mikrop hücrelerinin yüzeyleriyle ilgilidir. Mikrop yüzeylerinin patojenliğe katılımına göre beş farklı noktada incelenmesi gerektiği öne sürülmüştür; (i) konağa giriş, (ii) in vivo çoğalma, (iii) konak savunmasına engel olma, (iv) konak ve doku özgülüğü, (v) konağın tahribi. Genelde mantarların, özelde *C. albicans*'ın yüzey bileşikleri büyük ölçüde belirsizdir ancak virülensle ilgisi açısından araştırılmaya başlandığı; hücre yüzey tabakalarının kimyaca yapısı, bileşikleri ve yapışmada rol oynayan özel bileşiklerinin patojenlikle ilgisinin incelendiği görülmektedir.²

C. albicans'ın hücre duvarından kaynaklanan toksik bileşikler bildirilmiş; *Candida* hücre duvarının tavşanlarda pirojenik, actinomycin-D ile işlem görmüş farelerde ve tavuk embriyosunda öldürücü olduğu bildirilmiştir. Mayanın hücre duvarından türetilen mannanın insan nötrofillerini baskılayıcı, ayrıca mantarın ağız epitel hücrelerine yapışmasını kolaylaştırıcı olma gibi etki ve işlevleri de ortaya çıkarılmaktadır.^{2,27}

C. albicans hücreleri tarafından salgılanan bir mukus tabakasının, olgun kültürlerde olduğu kadar ölü hücreler ve hücre birikintilerinde de polisakkaritler ve salgılanan enzimleri içeren ve hücreleri örten en dış tabaka olduğu ve bir plak oluşturmada, maya hücrelerinin infekte konak dokusuna

nüfuz etmesinde rol oynadığı düşünülmektedir.^{2,4}

Konak hücre zarlarındaki glikozid reseptörlerle, protein bağları vasıtasıyla ilgi sağladığı düşünülen mannoprotein fibrillerin üretimine bağlı olarak da yapışmada artış gözlemlendiği bildirilmiştir.⁴

Fibrillerin üretimi mayanın fagositler tarafından hücre içine alınarak öldürülmesine direnci de artırmakta ve böylece hem kolonizasyonuna yardım etmekte, hem de infeksiyon potansiyelini artırmaktadır.⁴

Belirli şekerleri, özellikle galaktozu yüksek yoğunluklarda içeren besiyerlerinde geliştirildiklerinde bütün *C. albicans* kökenlerinde olmasa da bir kısmında in vitro epitel hücrelerine yapışmanın artırılabildiği gözlemlenmiştir.⁴

Hücre yüzeyi, virülens ve yapışma arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda, *C. albicans*'ın dış uyarılara cevap olarak ağız epitel hücrelerine yapışması sırasında hücre duvarı örtüsünün değişmesi dikkate alınarak bu türün kökenleri iki gruba bölünmüştür. Birinciye besiyerindeki yüksek şeker yoğunluğuna cevap olarak hücre yüzeyinde değişiklik yapma yeteneği olan kökenler dahil edilmektedir ve böyle bir modifikasyon mayanın akrilik ve ağız epitel hücreleri yüzeyine yapışmasını ve farelerdeki virülensini artırmıştır. İkinciye en dış yüzey tabakasında değişiklik yapma yeteneğinden ya tamamen yoksun veya çok düşük bir derecede sahip olan kökenler girmektedir ve bu kökenlerin patojenlik potansiyeli daha düşüktür.^{2,4}

Besiyerindeki karbon kaynaklarında değişme ile *C. albicans*'ın tomurcuklanma biçimi, tomurcuğun kopma izi morfolojisi, yüzey topoğrafyası ve matriks dahil hücre yüzeyi özelliklerinde değişmeler olduğu bildirilmiş; sıcaklık, gelişme fazı ve besiyeri gibi gelişme koşullarındaki değişme ile *C. albicans* ve *C. glabrata*'nın hücre yüzeyi hidrofobluğunda değişiklik olduğu gösterilmiştir. Bu in vitro değişimin ne kadarının in vivo yaşama yansıdığı araştırılması gerektiği, ancak farklı şekerlerin yüksek yoğunlukları ile *C. albicans*'da in vivo yüzey değişikliklerine yol açmasının önemli olabileceği; böylece karbonhidrattan zengin diyetlerdeki kişilerde ağız kandidiyazi gelişmesi ve ısrarlı olmasının bu değişikliklerle ilgili olabileceği de yazılmıştır.^{2,28}

C. albicans'ın yüzey bileşiklerinin yapışma olayı ile ilişkisi üzerinde birçok araştırma yapılmaktaysa da patojenlik belirtgeni olarak rolü tam açık değildir.²

Slime faktörü

Bir kısım mikroorganizmaların doğada saprofit hayatta ve insan vücudunda yaşamaya uyum sağladıklarında in vivo katı yüzeylere yapışma ve kalınlığı birkaç mm'ye varan hücre tabakalarından oluşan biyofilm oluşturma özelliklerinin bulunduğu, bu yapışmanın özgün olabildiği veya olmadığı bilinmektedir. Bu biyofilm damar içi kateter veya protez uygulamalarında başlıca komplikasyon olan infeksiyonlara da yol açabilmektedir. Bu yabancı cisim organizmada fibronektin, fibrinojen, vitronektin veya laminin ile

kaplanır ve mikroorganizmalar konağın bu matriks proteinlerine yapışabilirler ve burada hücre dışı matriks salgılayabildiklerinde yüzeye yapışan, çoğunlukla polisakkarit yapısında bir biyofilm oluşur.^{10,29}

C. albicans ve *C. parapsilosis* de katetere yapışarak kolonizasyon sonucunda nozokomiyal infeksiyonlara yol açabilmektedirler. Kateterde ortaya çıkan biyo-filmde hem mikroorganizmaya hem de konağa ait faktörlerin rol oynadığı; bu yapışma ve kolonizasyon için mantarın slime faktörünün, konağın da fibrin ve fibronektinlerinin gerekli olduğu; diğer patojenlik faktörlerinin yanı sıra *C. albicans* ve *C. albicans* dışı kökenlerde biyo-filmde önemli bir virülens faktörü olduğu öne sürülmüşse de son günlerde yapılan araştırmalarda mucin, fibronektin ve mannan bağlayan protein gibi tükürük veya serum proteinlerinin *Candida* biyofilmi oluşmasını kolaylaştırmadığı; akrilik yüzeylerde *Candida* biyofilmi oluşmasının karmaşık bir olay olduğu bildirilmiştir.³⁰

Diğer yandan, insan tükürüğünde bol miktarda bulunan histidinden zengin 12 çeşit proteinler olan histatinlerin fizyolojik yoğunluklarda hücre duvarını etkileyerek *C. albicans* dahil bir kısım *Candida* türleri, *Saccharomyces cerevisiae* ve *Cryptococcus neoformans* üzerine in vitro antifungal etkinliklerinin olduğu gösterilmiş; ancak bunların *C. albicans*'i öldürme veya çimlenmeyi baskılama mekanizmaları henüz açıklanamamıştır. Histatinlerin *C. albicans*'m hücre zarına bağlandığı fakat memelilerin hücre zarlarına bağlanmayarak seçici öldürücü etkililik gösterdiği belirtilmiştir. Bunlar arasında çeşitli biyoloji etkinliklerine sahip olan histatin 3'ün bu ara proteazları da baskıladığı, mantar hücresinin yüzeyine bağlandığı, ancak hücrenin ölmesi için düşük bir hücre dışı tuz yoğunluğunun da bulunması gerektiği gösterilmiş, dolayısıyla histatin 3'ün kandidasid etkisinin yalnızca hücre yüzeyine bağlanmasıyla ilgili olmayıp hücreyi de etkilemesine bağlı olduğu öne sürülmüştür.³¹

Kateterler, ekstraselüler matriks içinde biyofilm oluşturan mikroorganizmalar ile kolonize olmakta ve mikroorganizmanın bu biyofilmden ayrılması çoğu kez septisemi ile sonuçlanmaktadır. Hastane kaynaklı kan dolaşımı ile ilgili infeksiyonların başında Gram negatif bakterilerden sonra mantarlar gelmektedirler.³² Fungeminin en yaygın etkeni olan *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* ve *C. glabrata* (*Torulopsis glabrata*) gibi *Candida*ların slime yapımı da virülenste etkili olmaktadır.^{32,33} Ancak proteolitik enzimler, fosfolipaz, dimorfizm gibi diğer virülens faktörlerinden daha az öneme sahip olabileceğinin de öne sürüldüğü bilinmektedir.³⁴ Bu yorum, slime faktörünün virülens etkisinin diğer etmenlerde olduğu gibi tüm vücut bölgeleri için genel anlamda geçerli olmayıp yalnızca kateter gibi yabancı bir cisme bağlı infeksiyonlarla sınırlı bir çerçevede kalmasından kaynaklanmakta olmalıdır. Ancak; geçtiğimiz on yıl içerisinde hızla öne çıkmış olan ve bağışıklığı bozulmuş kimselerde görüldüğü kabul edilen, çoğu ölümlü sonuçlanan fırsatçı mantarların sebep olduğu infeksiyonlara ek olarak; son günlerde bu gibi hususların da bir yansıması olarak artık bağışıklığı tam konaklarda da yaşamı tehdit eden fırsatçı

mikozlardan söz edilmeye başlandığı dikkati çekmemektedir.

Fenotip değişimi

C. albicans'da fenotipik sıçrama sistemi Soll ve ark tarafından bildirilmiştir. *C. albicans* kökenlerinin yaklaşık %2-4 kadarı beyaz-opak sıçrama sistemine sahiptir. Belirli kökenlerde hücreler yüksek (10⁻²-10⁻⁴) sıklıkla ileriye (yeni hücrelere) geçebilir veya geri dönüşebilir şekilde ve en az yedi koloni fenotipi arasında veya opak fenotip ve beyaz fenotip olarak adlandırılan iki renk arasında sıçrama göstermektedirler, bu özellik hücre ve koloni yapısı olarak fark edilebilmektedir.³

Beyaz fenotipte düzgün yüzeyli (S) beyaz renkli koloniler ve yuvarlak tomurcuklu hücreler oluşmaktadır. *C. albicans* kökenlerinin çoğu beyaz fenotiptedir. Opak fenotipte geniş yüzeyli, yassı, yüzeyi pürüklü gri (R) koloniler ve uzun büyük hücreler görülmektedir. Her iki fenotipin hücrelerinin DNA içeriği aynı kalmaktadır. Opak tipin hücreleri beyaz tipin üç katı hacimde olmaktadır. Opak ve beyaz koloni tiplerinin hücreleri arasında hif oluşturma yeteneği, generasyon süresi ve düşük ve yüksek sıcaklıklara duyarlılık farklı olmaktadır. *C. albicans* WO-1 kökeninde spontan olarak 10⁻³ sıklıkla fenotip değişimi meydana gelmektedir. Beyaz opak geçişin moleküler mekanizması henüz tam açıklanamamışsa da McEachern ve Hicks geçişin doğrudan doğruya beyaz opak-1 (WO-1) kökenindeki en küçük kromozomun dozajı ile ilgili olduğunu göstermişlerdir. Beyaz fenotipten opak fenotipe geçiş daha yüksek, opaktan beyaza değişim ise daha düşük orandadır.^{3,35} Yapı ile ilgili bu sıçrama programı ve sıçrayan hücrelerde gen düzenlenmesinin biyoloji açısından derinlik gösterdiği kabul edilmektedir. Bu sistemin *C. albicans*'ın patogeneğinde virülens faktörü olarak mantarın konağın savunma sistemine karşı koyabilmesinde ve ilaçlara duyarlılığının değişebilmesinde rol oynadığı öne sürülmektedir.^{3,35}

Bu iki genotipin özgül gen sayılarının farklı olduğu, opak hücrelerin OP4, SAP1 (PEP1) ve SAP3 genlerini, beyaz hücrelerin ise WH11 genini eksprese ettikleri; altmışaltı aminoasitli bir polipeptidi kodlayan WH11'in *C. albicans* WO-1 ile birlikte beyaz-opak değişim yapan diğer *C. albicans* kökenlerinde de gösterilmiş olduğu bilinmektedir.¹⁷

Eskiden kökenlerin karşılaştırılması biyotiplendirme tekniklerine dayandırıldığından *C. albicans* için kommensal taşıyıcılık, infeksiyon veya kommensal durumdan patojenliğe geçiş ile ilgili soruların yanıtlanması güç olmuştur. Söz gelimi kandidalar sağlıklı bireylerin ağız florasının üyelerinden olduğundan genelde kommensal kökenlerin ortaya çıkan infeksiyonun kaynağı olduğu yargısına varılmıştır. Bu yorum, sırasında kommensal *C. albicans* kökenlerinin hepsinin veya çoğunun infeksiyona sebep olma yeteneğinde olduklarını yani tüm kökenlerin fırsatçı olduğu sonucuna götürmektedir. Ancak ağız boşluğundan elde edilen kökenlerle yapılan bir çalışmada sağlıklı bir ağızdan infekte olmuş ağıza geçişte fenotipik olarak belirli kökenlerin rol oynadığı; kommensal kökenlerin çoğunun (n=19) baskın yapısının düz-beyaz, az bir kısmının (n=3) bol miselli olduğu; patojen kökenlerin çoğunun (n=21) da koloni görünümünün düz-beyaz diğerlerinin

(n=3) buruşuk veya (n=1) yıldız şeklinde olduğu ancak DNA parmakizi tekniği ile kommensal ve patojen kökenler arasında genetik farklılık bulunmadığı bildirilmiştir.³⁶

Vagina ve ağızdaki maya infeksiyonları ile bağışıklığı baskılanmış bireylerdeki sistem infeksiyonlarının başlıca sebebi olan *C. albicans*'ın agar besiyerinde koloni morfolojisinde gösterilen yüksek sıklıkta morfolojik sıçrama yeteneğinin infeksiyon yerindeki durumunu araştırmaya yönelik bir çalışmada vajinitli hastalardan ayrılan kökenlerden elde edilen hücrelerin doğrudan klonlanması ile bunların yine çoğul fenotipik sıçrama özelliği gösterdikleri ve agar besiyerine (10-4) yakın sıklıkla (10-2 ile 10-3) fenotip değiştirebildikleri izlenmiştir.³⁷ Farklı vücut bölgelerinden (ağız, vulva, vagina, anus ve rektum) elde edilen *C. albicans* kökenlerinin sıçrama özelliklerinin incelendiği bir çalışmada da tekrarlayan vulvovajina kandidiyazi hikayesi olan aynı bir hastadaki vagina infeksiyonlarında iki tedavi arasındaki latent safhadan sonra her yeni vajina infeksiyonunda koloni fenotipinde sıçrama olduğu öne sürülmüştür.³⁸

Virülensi kodlayan genler

C. albicans'da varsayılan virülensi kodlayan genlerin sayılamayacak kadar çok sayıda olduğu, bunlar arasında mannozil transferazı kodlayan MNT1, hiflerin duvar proteinini kodlayan HWP1, fosfolipaz B'yi kodlayan PLB1, histidin kinazı kodlayan HK1, protein-mannozil transferazı kodladığı varsayılan PMT6, transkripsiyon faktörü RBF1, ilacın aktif olarak dışarı atılması (efluks) ile ilgili pompalamayı kodlayan CAP1 ve CAP2, ozmoz basıncına yapıcı cevabı düzenleyen HOG1, sürekli kutup gelişmesini düzenleyen CLA4'nın saf dışı bırakılması durumunda bu kökenler damar içine verildiğinde farelerde ebeveyn kökenlerden daha düşük öldürücülük göstermesi ile sonuçlanmaktadır. SAP1'den SAP10'a kadar olan genlerin *C. albicans*'da on farklı aspartil proteinaz salgılanmasını kodladıkları; bunların in vitro çeşitli ortam koşulları altında baskılandıkları ve yeniden bina edilen bir insan epiteliumu modelinde ex vivo, ve bir keme modelindeki vaginanın *Candida* infeksiyonunda, bir fare modelindeki periton içi infeksiyonda ve hatta ağızlarında kandida infeksiyonu bulunan ve bulunmayanların tükürük örneklerinde in vivo ayırdedici salgılanmasının çok yakında gösterilmiş olduğu yazılmıştır. Bazı SAP'ların diğerlerinin bir veya daha çoğunun silinmesini dengelemek için değiştirebildikleri, yalnızca SAP4-SAP6'nın kombinasyon halinde sürekli salgılandığı bildirilmiştir.³⁹

Kaynağında belirtildiğine göre, *C. albicans*'da mantarın epitel yüzeylerine yapışmasına katkıda bulunan yüzey proteinlerini kodlayan bir grup gen (ALS gen ailesi) üzerinde de çalışılmaktadır. *C. albicans*'ın yüzeylere yapışmasıyla ilgili bir diğer yeni bulgu da HWP1 geninin kodladığı, epitelin transglutaminaz enzimi için bir substrat olarak görev yapan ve mantar proteinlerini epitel proteinlerine kovalent olarak çapraz bağlarla bağlayabilen yeni bir yüzey proteindir ve bu çalışmada *C. albicans*'ın kendisinde hiçbir transglutaminaz ürettiği belirlenememiş; buna karşın bir diğer çalışmada *C. albicans* transglutaminaz etkinliği gösterilebilmiştir; dolayısıyla konu

bugün için tam bir açıklık kazanamamıştır.³⁹

C. albicans'in kommensal veya patojen olarak durumunu belirleyen birinci etmen olarak mantarın gen işlevi ve düzenlenmesi ile ilgili araştırmalar ve diğer yandan bir memeli konakta kolonize olma ve yayılma yeteneğinde olup olmadığını belirlemede lökositlerin ve sitokinlerin karmaşık anlamı ile ilgili araştırmalar da önde gelmektedir.³⁹

C. albicans'in morfolojisinin mayadan hife doğru değişiminin genler düzeyinde en az üç farklı yoldan olduğu bildirilmiştir.³⁹

Sonuç

Candida infeksiyonlarının patogene-zinde mukoza yüzeylerine yapışma ve burada çoğalma, *C. albicans* olgularında çimlenme borusu ve hif oluşumu işe karışır. Bunu enzim (fosfolipazlar ve proteinazlar) üretimi, doku tahribi, nüfuz etme ve altta yatan dokuda bir yangı cevabı uyandırma izler. Bu bazen, konağın bağışıklık durumuna ve mantarın içinde bulunduğu ortamı değiştirerek gelişmesi yeteneğine bağlı olarak sistemik kolonizasyonla, böylece konak dokularının tahribi, mantarın bulunduğu vücut alanını aşması ve enfeksiyona sebep olması ile sonuçlanabilir.⁴⁰

Kaynağında belirtildiğine göre, Samaranayake ve MacFarlane *Candida*'ların mukozalarda kolonizasyonuna ve yayılmasına (invazyonuna) ilişkin delilleri birleştirerek bir hipotez oluşturmuşlar; bu hipotez Tomsikova ve ark tarafından ağız ve vagina kandidiyazına uyarlanmıştır. Bunlar *Candida sp*'nin gelişmesinin uyarılmasını, çoğalma ve epitel yüzeylerine yapışmasını, şeker metabolizmasının ara ürünleri olarak kısa zincirli karbolik asitler (esas piruvatlar ve asetatlar)'in üretimini kapsamaktadır. Sonuçtaki asitli ortam hastalık sürecini çeşitli yollarla etkileyebilir; (i) yangı cevabına yol açan asitli metabolitlerle mukoza yüzeyinin doğrudan tahrişi, (ii) *Candida*'nın asit proteinazlarının mukoza yüzeylerinde doğrudan etkinliği ve *Candida*'ların epitel hücrelerine yapışmasını önlemede başlıca rolü oynayan salgı IgA ile kaplanması, (iii) *C. albicans*'in konak hücre zarlarını bozma yeteneğinde olan fosfolipazlarının etkinliği, (iv) laktobasiller gibi asidürik floranın gelişmesini uyarmak ve mayaların epitel hücrelerine yapışmasını önlemede önemli rol oynayan fakat nötral ortam koşullarını yeğleyen kommensalleri baskılamaktır. Ayrıca bu asitli ortamın *Candida*'ların epitel hücrelerine ve akrilik yüzeylere yapışmasını artırdığı da bildirilmiştir.²

Candida bir kez kendisini mukoza yüzeyine yerleştirdi mi epitel hücrelerine nüfuzu tamamlanır, maya diğer mikroorganizmalar gibi temel zarla karşılaşır. Bu zar bir filtre olarak işlev görür, bir dereceye kadar enfeksiyonu durdurur (geciktirir) fakat az sonra yangı (inflamasyon) veya epitel hücrelerinin tahribi ile etkinliği kırılır. Bu, *Candida*'yı konağın şu savunma sistemleriyle yüz yüze getirir; (i) doku sıvıları, (ii) limf düğümlerine götüren limfatik sistem, (iii) fagositik hücreler. Mantar fagositlerin engelini yendiğinde sistemik mikoz gelişebilir.^{2,40}

Kısaca *Candida* patojenliği birlikte çalışan ve enfeksiyonu ortak tarzda

oluşturan çok sayıda parametrenin sonucudur. Bu faktörlerin hiç biri baskın olmadığından bunlar arasındaki bağlantıların herhangi birinde bir zayıflama olması, özellikle bağışıklığı baskılanmamış hastada *Candida*'ların bulaşıcılığını azaltır.²

ÖZET ▲

Esasen mantarın türüne ve köküne bağlı olan bir kısım faktörler konağın bağışıklığını yenmek için birlikte rol oynarlar. Patojenlik belirtilenleri denilen bu faktörler *C. albicans* ve diğer *Candida* türlerinin virülensini belirlerler. *Candida*'larda bu faktörler başlıca adherens (mukoza epitel hücrelerine yapışma), dimorfizm (hif üreterek fagositoza direnç gösterme), toksin (yüksek ve düşük molekül ağırlıklı) ve enzim (proteinazlar; fosfolipazlar ve lizofosfolipazlar) üretimi ve hücre yüzeyinin kompozisyonu olarak gruplandırılabilir.

KAYNAKLAR ▲

1. Unat EK, Yücel A. Tıp mikolojisi. Unat E, Yücel A, Altaş K, Samastı M. Unat'ın Tıp Parazitolojisi. İnsanın ökaryonlu parazitleri ve bunlarla bulaşan hastalıklarında. Beşinci baskı. İstanbul, Cerrahpaşa Tıp Fak. Vakfı Yayınları; No. 15; 1995; 831-839.
2. Ghannoum MA, Abu Elteen KH. Pathogenicity determinants of *Candida*. *Mycoses* 1990; 33: 265-282.
3. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. *Medical Mycology*. Philadelphia, Lea and Febinger, 1992; 280-336.
4. Douglas JL. The surface layers of *Candida albicans* and their relevance to pathogenicity. In: *Surface Structures of Microorganisms and Their Interactions with the Mammalian Host*. (Eds) Schinner E, Richmond MH, Seibert G, Schwarz U. Weinheim, VCH Verlagsgesellschaft mbH, 1988; 155-163.
5. Segal E, Soroka A, Schechter A. Correlative relationship between adherence of *Candida albicans* to human vaginal epithelial cells in vitro and candidal vaginitis. *Sabouradia* 1984; 22: 191-200.
6. Ghannoum MA, Abu El-Teen K, Radwan SS. Blocking adherence of *Candida albicans* to buccal epithelial cells by yeast glycolipids, yeast wall lipids and lipids from epithelial cells. *Mykosen* 1987; 30: 371-378.
7. Wellmer A, Bernhardt H. Adherence on buccal epithelial cells and germ tube formation in the continuous flow culture of clinical *Candida albicans* isolates. *Mycoses* 1997; 40: 363-368.
8. Yücel A, Kantarcıoğlu AS. Mantarlarda dimorfizm. (İnfeksiyon Dergisi'ne sunulmuştur).
9. Sobel JD, Muller G, Buckley HR. Critical role of germ tube formation in the pathogenesis of *Candida* vaginitis. *Infect Immun* 1984; 44: 576-580.
10. Baillie GS, Douglas LJ. Role of dimorphism in the development of *Candida albicans* biofilms. *J Med Microbiol* 1999; 48: 671-679.
11. Ruchel R, Tegeler R, Trost M. A comparison of secretory proteinase from different strains of *C. albicans*. *Sabouradia* 1982; 20: 233-244.
12. Samaranyake LP, Hughes A, MacFarlane TW. The proteolytic potential of *Candida albicans* in human saliva supplemented with glucose. *J Med Microbiol* 1984; 17: 13-22.
13. Ghannoum MA, Abu-Elteen K. Correlative relationship between proteinase production, adherence and pathogenicity of various strains of *C. albicans*. *J Med Vet Mycol* 1986; 24: 407-413.
14. Borg M, Ruchel R. Expression of extracellular acid proteinase by proteolytic *Candida* spp during experimental infection of oral mucosa. *Infect Immun* 1988; 56: 626-631.
15. Edison MA, Manning-Zweering M. Comparison of the extracellular proteinase

- activity produced by a low virulence mutant of *Candida albicans* and its wild type parent. *Infect Immun* 1988; 56: 1388-1390.
16. Kılıç N, Kuştımur S, Arslan S, Aldemir H. Fluorometric determination of acid proteinase activity in vulvovaginal candidosis. *Mycoses* 1996; 39: 347-351.
 17. Kuştımur S. *Candida*'da virulans faktörleri. I. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kongresi (4-6 Mayıs 1999, İzmir). *Tutanaklar* 1999; 145-150.
 18. Schaller M, Korting HC, Felk A, Hess D, Schafer W, Hube B. Attenuated virulence of different SAP (secretory aspartyl proteinase) null mutants in an in vitro model of human oral candidosis. 5th Congress of the European Confederation of Medical Mycology (June 3-6 1999, Dresden, Germany). Abstracts. *Mycoses* 1999; 42: 157.
 19. Wu T, Samaranyake P. The expression of secreted aspartyl proteinases of *Candida* species in human whole saliva. *J Med Microbiol* 1999; 48: 711-720.
 20. Kretschmar M. Murine model of *Candida* peritonitis. 5th Congress of the European Confederation of Medical Mycology (June 3-6 1999, Dresden, Germany). Abstracts. *Mycoses* 1999; 42: 141-142.
 21. Borg-von Zepelin M, Meyer I, Sanglard D, Monod M. Inhibition of secreted aspartic *Candida* proteinases and reduction of adherence of *Candida* strains by different HIV proteinase inhibitors. 5th Congress of the European Confederation of Medical Mycology (June 3-6 1999, Dresden, Germany). Abstracts. *Mycoses* 1999; 42: 127-128.
 22. De Bernardis F, Mondello F, Scaravelli G, Pachi A, Girolamo A, Agatensi L, Cassone A. High aspartyl proteinase production and vaginitis in human immunodeficiency virus-infected women. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1376-1380.
 23. Rütchel R, Böning B, Borg M. Characterization of a secretory proteinase of *Candida parapsilosis* and evidence for the absence of the enzyme during infection in vitro. *Infect Immun* 1986; 53: 411-419.
 24. Banno Y, Yamada T, Nozawa Y. Secreted phospholipases of the dimorphic fungus *Candida albicans*, separation of three enzymes and some biological properties. *J Med Vet Mycol* 1985; 23: 47-54.
 25. Price MF, Cawson RA. Phospholipase activity in *Candida albicans*. *Sabouradia* 1977; 15: 179-185.
 26. Hube B, Schaller M, Bossenz M, Mazur A, Heb D, Felk A, Malz S, Schafer W. Molecular approaches to study virulence attributes in *Candida albicans*. 5th Congress of the European Confederation of Medical Mycology (June 3-6 1999, Dresden, Germany). Abstracts. *Mycoses* 1999; 42: 137-138.
 27. Sandin RL, Rogers AL, Patterson RJ, Beneke ES. Evidence for mannose-mediated adherence of *Candida albicans* to human buccal cells in vitro. *Infect Immun* 1982; 35: 79-85.
 28. Kennedy MJ, Sandin RL. Influence of growth conditions on *Candida albicans* adhesion, hydrophobicity and cell wall ultrastructure. *J Med Vet Mycol* 1988; 26: 79-92.
 29. Hawser SP, Baillie GS, Douglas J. Production of extracellular matrix by *Candida albicans* biofilms. *J Med Microbiol* 1998; 47: 253-256.
 30. Nikawa H, Nishimura H, Hamada T, Yamashiro H, Samaranyake LP. Effects of modified pellicles on *Candida* biofilm formation on acrylic surfaces. *Mycoses* 1999; 42: 37-40.
 31. Xu Y, Ambudkar I, Yamagishi H, Swaim W, Walsh T, O'Connell BC. Histatin 3-mediated killing of *Candida albicans*: effect of extracellular salt concentration on binding and internalization. *Antimicrobial Agents and Chemother* 1999; 43: 2256-2262.
 32. 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.
 33. Martone JW, Jarwis WR, Edwards JR, Culver DH, Haley RU. Incidence and nature of endemic and epidemic nosocomial infections. *Hospital Infections*'da. Ed. Bennet JV, Brachman PS. 4th ed. Philadelphia, Lippincott, 1998:42-70.
 34. Yüce A, Yücesoy M, Yuluğ N. Detection of slime production among isolates of *Candida albicans*. *İnfeksiyon Derg* 1996; 10: 267-69.
 35. Stulsky B et al. "White-opaque transition": a second high-frequency

- switching system in *Candida albicans*. *J Bacteriol* 1987; 169: 189-197.
36. Hellstein J, Vawter-Hingart H, Fotos P, Schmid J, Soll DR. Genetic similarity and phenotypic diversity of commensal and pathogenic strains of *Candida albicans* isolated from the oral cavity. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 3190-3199.
 37. Soll DR, Langtimm CJ, McDowell J, Hicks J, Galask R. High-frequency switching in *Candida* strains isolated from vaginitis patients. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 1611-1622.
 38. Soll DR, Galask R, Isley S, GopalaRao TV, Stone D, Hicks J, Schmid J, Mao K, Hanna C. Switching of *Candida albicans* during successive episodes of recurrent vaginitis. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 681-690.
 39. Odds F. Special report on the Fifth Conference on *Candida* and candidiasis. (March 1-4, 1999, Charleston, USA). *Mycology Newsletter* 1999; 1: 9-14.
 40. Ghannoum MA. Mechanisms potentiating *Candida* infection. A review. *Mycoses* 1988; 31: 543-557.

- **Anahtar Kelimeler:** Patojenlik belirtenleri, Adherens, Proteinazlar, Sıms, Virülens genleri; **Key Words:** Pathogenicity determinants, Adherence, Proteinases, Sıms, Virulence gens; **Alındığı Tarih:** 24 Ocak 2000; Prof. Dr. Ayhan Yücel, A. Serda Kantarcıoğlu: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı; **Yazışma Adresi (Address):** Dr. A. Yücel, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 34303, Cerrahpaşa İstanbul.

