

KANDİDA İNFEKSİYONLARININ İMMÜNOLOJİSİ

Nilgün ÇERİKÇİOĞLU

**Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul,
(nilguncerik@yahoo.com)**

Candida albicans insan gastro-intestinal sisteminde ve kadın alt genital bölgesinde kommensal olarak bulunmakta olup fırsatçı patojen potansiyeline bağlı olarak ısrarcı infeksiyonlara da yol açabilir. Bu geniş yelpazedeki davranışlarında, konağın özellikle "hücrel bağışıklık sisteminin" normal ya da alt düzeyde çalışmasının yanısıra, mantarın maya-hif dimorfizmi şeklindeki ve diğer virülans faktörleri de önem taşır; maya formu infekte dokuda çoğalabilmek, hifal formu ise immün sistem hücrelerini işgal etmek için kullanılır.

Eşsoylu farelerde virülan kökenler ile oluşturulan sistemik infeksiyonlarda en fazla etkinlik doğal bağışıklık mekanizmalarında ortaya çıkmıştır. Ancak, mantarın yüksek dozu ile mücadelede yetersiz kalan farelerde direnç, MHC ile bağlantılı olarak, genetik kontrol altında olan Th1 – Th2 arası dengeye dayanır. Yani, *C. albicans* infeksiyonlarının kontrolü için doğal ve adaptif bağışıklık sistemler arası entegrasyon sağlanmalıdır (1, 2).

Hücrel bağışıklık

A) Th1 ve Th2 bağımlı bağışıklığın düzenlenmesi

Ortak bir duyarlaşmamış CD4+ T hücre öncüsünden köken olan Th1 ve Th2 hücrelerin etkinlikleri, infeksiyon bölgesindeki fungisidal fagositleri etkinleştirir ya da etkinliklerini durdururlar. Fagositlerin etkinlikleri Th1 tipi sitoksinler tarafından artırılır; Th2 tipi sitokinler ise fagositik fonksiyonları bozar. Fare deneylerine göre , koruyucu anti-kandidal Th1 yanıtlarının gelişimi için, hem inhibitör etkili IL-4, IL-10 gibi Th2 sitokinleri çok az düzeyde bulunmasına, hem de IFN- γ , TGF- β , IL-6, TNF- α , IL-12 gibi çeşitli sitokinlerin uyum içinde işlev görmelerine gerek vardır. Ancak, kandidiyazlı farelerdeki sitokin aktivitelerinin düzenlenmesinde karmaşık süreçler yer almaktadır. Örneğin, infeksiyonlara aşırı duyarlı farelerde dışarıdan verilen IL-12 bile fayda sağlamamış ve disemine ve mukozal infeksiyonlar gelişmiştir, benzer şekilde dışardan IL-4 uygulaması da hali hazırda oluşmuş Th1 yanıtın Th2'ye çevrilmesinde başarısız kalmıştır.

TNF- α ve IL-6 eksikliği olan farelerde birincil *C. albicans* infeksiyonlarına duyarlılık artmaktadır; aksine, IL-10 eksikliği primer ve sekonder infeksiyonlara karşı direnci bozmamaktadır (1, 3). IL-4 ve IL-10 artmış olan farelerde primer infeksiyona duyarlılık artmaktadır. IL-12, IL-4 veya IFN- γ eksiklikleri ise primer infeksiyonlara direnci etkilememekle birlikte, sekonder infeksiyonlara karşı duyarlı kılmaktadır ve IL-4 depleyonu kronik infeksiyonu alevlendirmektedir (1). Primer ve sekonder infeksiyonlara karşı dirençli farelerde IL-4 ve IL-10'un düşük düzeyde, IL-2 ve IFN- γ nın ise yüksek düzeyde üretildikleri saptanmıştır. Yani primer ve sekonder *C. albicans* infeksiyonlarına duyarlı olan farelerde kandidaya karşı koruyucu Th1 yanıtları oluşturulamamakta, koruyucu olmayan IL-4 ve IL-10 üreten Th2 tipi yanıt ortaya çıkmaktadır (1, 3).

İnfeksiyonun erken döneminde pro-inflamatuvar sitokinlerin (TNF- α ve IL-6) üretimi, gerek infeksiyonun kontrol altına alınması gerekse koruyucu Th1 yanıtlarının gelişimi açısından

gerekli görülmektedir. Th1'in en ideal düzeyde reaktivasyonu ve idamesi için IL-4, IL-10 ve IL-18'in fizyolojik düzeylerde mevcudiyeti ve IL-12 üretimi gereklidir (1, 4). Son yıllarda, kandida infeksiyonlarına karşı koruyucu Th1 yanıtının gelişmesinde, IL-12 ile sinerjistik etkili olan IL-18'in önemi ortaya çıkmıştır; mantarın asit proteinaz aktivitesinin de bu sitokinin üretiminde rol aldığı saptanmıştır. IL-18 üretimi, IFN- γ üretimi açısından da, IL-12 den bağımsız bir düzenleyici olarak çalışır ve aynı zamanda NK üretimini teşvik eder. IL-18 olmaksızın, IL-12 nin tek başına Th1 yanıtını indüklemesinde yetersizlik olduğu *in vivo* olarak gösterilmiştir (4).

B) Anti kandidal bağışıklıkta triptofan metabolizmasının rolü

İndolamin 2,3 deoksijenaz (IDO), triptofanı parçalamayı takiben, farelerde *C. albicans*'a karşı savunmada rol alan bir enzimdir. IDO'nun farmakolojik inhibisyonu *C. albicans*'ın *in vivo* çoğalmasını başlatmakta, Th1 yanıtında artışa yol açmakta ve aynı zamanda maya formundan hifal forma dönüşümü teşvik etmektedir. Bu dönüşüm de *in vivo*'da inflamatuvar yanıtlardaki artışla bağlantılı olabilir (5).

Doğal bağışıklık

Candida albicans'a karşı primer kazanılmış bağışıklığın Th1 yönünde gelişmesinde profesyonel makrofajlar, profesyonel olmayan epitelyal hücreler ve nötrofillerin yer aldığı doğal bağışıklık sistemi hücreleri çeşitli düzeylerde düzenleyici rol alırlar.

A) Nötrofillerin rolü: Nötrofillerin, makrofajlardan daha fazla IL-10, IL-12 gibi yönlendirici sitokinleri sağladıkları saptanmıştır. *In vivo* deneylerde, erken dönemde düşük virülanslı *C. albicans*'a karşı IL-12 salınımı TH1 yanıtının gelişimine yol açarken; yüksek virülanslı kökenlere karşı IL-10'un salındığı belirlenmiştir. İnsan nötrofilleri, *C. albicans*'ın mannoproteinine karşı IL-12 üretirken, periferik kan mononükleer hücrelerinden Th1'e yönelik sitokinlerin üretimini teşvik ederler. Son bir çalışmaya göre, nötrofiller fagositozun hemen ardından kandida antijenlerinin salınımına ve sinyal iletimi ile kostimülasyon moleküllerinin ekspresyonuna yol açmaktadır. İnsan çalışmalarında nötrofillerin kandidiyazda çoklu ve karmaşık rolleri olduğu anlaşılmıştır. Örneğin;

- i) Tüm nötropenik hastalardaki invazif fungal infeksiyon riskinin aynı olmadığı belirlenmiştir.
- ii) Nötropeni ile birlikte tanımlanan kronik sistemik kandidiyaz, normal nötrofil sayısına ve yeterli antifungal tedaviye rağmen sürebilir.
- iii) Transplant alıcıları, yeterli nötrofil sayısına karşın invazif mikoz açısından yüksek risk altında olabilirler.

B) Dendritik hücrelerin (DH) rolü: Dendritik hücrelerinin Th yanıtının başlatılmasında ve Th eğitiminde önemli rolü vardır. Dendritik hücrelerin mantarla ilişkisine bağlı olarak kandidalar ya da patojen olarak davranmaktadır. Bu hücreler, bir dönem fagositoz yaparlar ve mayaların hücre içine alınmasını takiben fagolizozom oluşarak maya hücrelerinin parçalanması süreci başlatılır; hiflerin içeri alınması ise konvansiyonel fermuar-tipinde gerçekleşir; hifler fagolizozom membranının yırtılmasını takiben sitoplazmaya kaçarlar. Mayaların yutulmasını takiben DH'lerde IL-12 ve nitrik oksit (NO) üretimi etkinleşir; hifler böyle bir etki yaratmaz. Yani DH'ler *C. albicans*'ın iki formuna karşı oluşturulacak bağışık yanıtı ayırt etme ve Th yanıtlarını etkinleştirme yeteneğine sahiptirler (1).

C) Epitelyal-endotelyal hücreler: Çeşitli sitokin ve kemokinler üretirler. Özellikle mukozal yüzeylerde kandidaların çoğalmasını önlerler, ağızdaki hücreler bu açıdan daha güçlü etkinliğe

sahiptirler (6). Kandidaların inhibisyonunda, fagositozun ve oksidatif / oksidatif olmayan mekanizmaların rolü yoktur. Biyokimyasal çalışmalarda, epitellerin yapısında yer alan proteinlerin ve fosfolipitlerin inhibisyonunda birincil rolleri saptanmamıştır. Ancak periyodik-asit ile ön işlemde geçirilen epitellerde, karbohidratların internal karbon-karbon bağlarının oksitlenmesi sonucu aldehitlerin oluştuğu ve kandidalara karşı inhibitör etkinin ortadan kalktığı gözlenmiştir. Bu da epitellerdeki karbohidratların inhibitör rolü için bir ipucu olarak kabul edilmiştir. Glukoz, mannoz gibi bilinenlerin dışında ve anti-kandidal etkili bu membran karbohidratının tabiatı ile ilgili çalışmalar sürmektedir (6).

Endotel hücrelerde kandidalara karşı fagositik etkinlik saptanmıştır. Ancak, bu durum mayaların endotellerde hasar oluşmasına ve hematogen infeksiyonlara yol açabilmektedir. Gama interferonun varlığında, mayaların endotellere aderensinin arttığı fakat aktin polimerizasyonun bozulmasına bağlı olarak fagositozlarının engellendiği saptanmıştır (7).

D) Diğer hücreler: Makrofajların da CD4 Th1 yanıtı üzerinden doğal bağışıklıkta rolü olabileceği fakat NK (doğal öldürücü) hücrelerinin böyle bir etkinliği olmadığı bildirilmiştir (3).

E) Kandida infeksiyonlarında doğal bağışık yanıtta rolü olan moleküller

E1-Membrana Bağlı Reseptörler

a) TLR (Toll-Like Receptors) ve My D 88 adaptör proteini:

Mantar infeksiyonları sürecinde; inflamatuvar yanıtlar ve mantarın öldürülmesi gibi konakla ilgili olgular, çoklu TLR bağımlı ya da TLR dışındaki yolaklarla belirlenmektedir. Örneğin, *C. albicans* hücre çeperindeki fosfolipomannan, çoklu TLR ye bağımlı sinyal yollarını aktive edebilir. *Candida albicans*'ın maya formu TLR2 ve TLR4 üzerinden; hifal formu ise yalnızca TLR2 üzerinden yanıtları aktive ederek, makrofajlardan TNF ve IFN- γ salınımına yol açarlar. MyD88 hücre içi bir adaptör protein olup, TLR'lerden sinyal transfer eder. My D88 defektli fareler intravenöz *C. albicans* infeksiyonuna oldukça duyarlıdırlar ve bu farelerde kontrol gurubuna göre fungal üreme daha fazla olmaktadır (5).

b) Dektin-1

Dektin-1, bir lektin reseptörüdür ve fungal invazyonun iki giriş kapısı olan alveol / havayolları interfazındaki ve gastro-intestinal sistemdeki myeloit hücrelerde ifade edilen B-glukanlara bağlanır. Kandida hücreleri, maya formlarında β -glukan bulundurlar; fungal β -glukanlar, dektin-1 bağımlı inflamatuvar yanıtı tetikler (5).

Sıvısal bağışıklık

Mukozal ve sistemik kandida infeksiyonlarına karşı korunmada sıvısal bağışıklığın rolü henüz tam bilinmemektedir. Ancak kompleman varlığında veya yokluğunda antikora bağlı opsonizasyon ve fagositozun kolaylaştığı belirtilmiş olmakla beraber, *in vitro* serumdaki antikor ve komplemanın birbirinden bağımsız olarak *C. albicans*'ı öldürebildiğine dair çok az veri vardır. Konjenital ya da kazanılmış B hücre anomalisi olan hastalarda mukozal / sistemik kandida infeksiyonlarına karşı duyarlılık hakkında bilgi de yoktur (3). Aslında Rekürrent Vulvovajinal Kandidiyazlı (RVVC), HIV (-) ve orofarengiyal kandidiyazlı (OFK) HIV (+) hastalar dahil, mukozal kandida infeksiyonlu hastaların çoğunda serum ve mukozal anti-kandida antikorları (IgA ve IgG) normal ya da yükselmiş düzeyde bulunabilmektedir. Bunlar mayalara bağlanarak epitellere tutunmalarını ve biyofilm üretimlerini azaltmakta ve kandidaların varlıklarını sadece düşük düzeyde sürdürmelerine izin vermektedirler. Oysa fare deneylerinde, IgA vajinite karşı koruyucu olarak saptanmıştır (3, 8). Kandidanın 47 k Da'luk sitoplazmik antijenine karşı oluşan (IgM) antikorların da hayvanlardaki sistemik kandidiyaza karşı koruyucu olduğu görülmüştür. Fakat insanda ise bu antikorlar erken dönemde değil, iyileşme

döneminde yüksek düzeyde saptanabilmektedir. Hayvanda koruyucu olan antikolar, insanda neden farklı etkiler ortaya çıkarmaktadır? Bunun yanıtı Casadewall'in gözlemlerinde aranabilir. Bu araştırmacı ortamda koruyucu / koruyucu olmayan anti-kandidal antikoların oluştuğunu ve hangisinin titresi yüksek ise seyirin ona göre belirlendiğini öne sürmüştür. Araştırmacı, koruyucu antikoları koruyuculuk kapasitelerine göre sınıflamış ve IgG1>IgGA, IgGM>IgG3 olarak belirlemiştir (3).

Orofarengiyal kandidiyaz (OFK)'da bağışıklık sistemi

Mukozal bölgelerdeki kandidaya karşı konak savunmasında hücresel bağışıklığın önemli olduğu belirlenmiştir. HIV (+) bireylerde periferel dolaşımda Th1 yanıtından Th2 yanıtına kayış, AIDS'e ilerleyiş sürecinde önemli olduğu gibi, mukozal kandidiyazlara duyarlılığı da artırabilir. Nitekim AIDS'li hastalarda kandaki CD4⁺ sayısının azalması (<200/μl) ile orofarengiyal kandidiyaz (OFK) arasında kuvvetli bağlantı saptanmıştır. Bu düşüş hem psödomembranoz hem de eritematoz OFK'luların hepsinde ortaya çıkmaktadır. Bir çalışmada, HIV (+) bireylerde OFK olsun olmasın kandidaya özgül CD4⁺ hücre sayısı düşük saptanmıştır. Bu da sistemik CD4⁺ hücrelerin OFK'ya karşı koruyucu olamayacağını düşündürmüştür ya da sistemik CD4⁺ hücrelerin oral mukozada koruyucu olabilmesi için sayıca belli bir eşiğin altına düşmemesi gerekliliği vardır. CD4⁺ hücrelerin eşik altına düşüşü ile, koruyuculuk yalnızca yerel bağışıklık mekanizmalarına bağımlı hale gelir. Bu yerel mekanizmalara dayalı olarak bireyde OFK hiç gelişmeyebilir ya da tekrarlayan OFK görülebilir (3, 8). HIV (+) ve OFK'lı hastaların biyopsilerinde de makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler ve T ve B lenfositleri saptanırken, CD4⁺ hücrelere çok az rastlanılmış ya da hiç gözlenmemiştir. OFK (+) ya da (-) olan HIV (+) ve HIV (-) bireylerin tükrüklerinde sitokin farklılığı da gösterilmiştir. HIV (-) olanlarda Th0 tipte (karışık), HIV (+) olanlarda ise Th2 tipte sitokin profili belirlenmiştir; Th2 profilinin hakimiyeti bu sitokinlerin artışı ile değil, Th1 tipi sitokinlerin azalmış olması ile açıklanmıştır (3). Hayvan deneylerinde, enfeksiyona dirençli farelerde oral mukozadan *C. albicans*'ın hızla temizlenmesi erken dönemde IL-4, IL-12 ve IFN- γ 'nın artışı ile bağlantılı bulunmuştur. Duyarlı farelerde IL-4 sentezinin geciktiği ya da düşük düzeyde sentezlendiği belirlenmiştir. Yani farelerde sistemik enfeksiyondaki durumun tersine olarak, IL-4, oral kandidiyazda önemli bir koruyucu faktör olarak tanımlanmıştır. Farelerde IL-4'ün *in vivo* nötralizasyonu ile tükrükteki NO düzeyi düşmüştür; bu durum oral kavitede *C. albicans* sayısında artışa yol açmıştır. Hücresel bağışık yanıt yetersizliği özellikle HIV (+) koşullarda, *C. albicans* ile oral mukozada enfeksiyonu ve takiben epitellere hifal penetrasyon sonucu lökosit infiltrasyonunu ve de mikro-apselerin oluşumu riskini artırmaktadır. Fare oral enfeksiyonlardaki iyileşme sürecinde servikal ve submaksillar lenf düğümlerindeki IL-12 ve IFN- γ ile bağlantı bulunmuştur. IL-4 ve IL-10 un düzeyleri ile iyileşme arasında ilişki belirlenmemiştir. TNF - α ise infekte oral mukozaya özgü yegane sitokindir. HIV (+) OFK (+) hastalarda oral epitelyal hücrelerin etkinlikleri de oldukça düşüktür. Özet olarak, OFK olgularında yerel ya da sistemik hücresel yanıtlardan hangisinin daha ağırlıklı role sahip olduğu henüz kesinliğe kavuşmamıştır (3, 8).

Vulvovajinal kandidiyaz (VVK)'da bağışıklık sistemi

Orofarengiyal kandidiyazın aksine, VVK'de hücresel bağışıklığın koruyuculuktaki rolü ile ilgili olarak farklı veriler vardır. HIV (+) kadınlarda VVK oranı, HIV (-) kadınlara göre daha fazla değildir. HIV (+) kadınlardaki VVK olgularının, CD4⁺ hücre sayısındaki düşüşle değil, enfeksiyon açısından yüksek riskli davranışlarla bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Dahası, klinik gözlemlere göre rekürrent VVK (RVVK)'lı kadınlarda OFK ya da diğer mukozal kandidiyaz formlarına karşı duyarlılık daha düşüktür. Benzer olarak, HIV (+) OFK (+) kadınlar genellikle VVK ya da RVVK geçirmemektedirler.

Vajinal mukozadaki *C. albicans* infeksiyonuna karşı konak yanıtları birbirinden bağımsız ve farklı bağışıklık yanıtlarını içermektedir. Bir deneysel çalışmada kandida ile karşılaşmamış farelerden izole edilen CD8⁺ hücreler IL-2 ile stimüle edildikten sonra, *in vitro* koşulda *C. albicans* üremesini önlemişlerdir. Bu önlenim, CD11b / CD18 integrinleri aracılığı ile oluşturulan granzimler tarafından gerçekleştirilmiştir; fakat bu durum MHC ile sınırlı değildir ve de klasik T sitotoksik yanıtından farklıdır. Bu ve benzeri sonuçlar *C. albicans*'a karşı mukozal savunmada CD8⁺ hücrelerin rolü olduğuna dair veri oluşturmuştur (3).

İnfeksiyona karşı korunmuş hayvanlarda IL-2 reseptörü taşıyan CD4⁺ ve CD8⁺ T'lerin yüksek oranda bulunduğu da gösterilmiştir. Adoptif hücre transferinin yapıldığı hayvanlarda, kandida infeksiyonu en hızlı olarak ilk hafta içinde CD4⁺ CD3⁺ T hücreleri tarafından temizlenmiştir; CD8⁺ T'ler ile temizleme süreci ise daha yavaş olmuştur (9). Kandida vulvovajinitli hastaların %5'i RVVK geliştirmektedir. Rekürren VVK'nin immünolojik temeli VVK'ya göre daha da karmaşıktır. Bu hastalarda *C. albicans* antijenine karşı özgül proliferatif T lenfosit yanıtları azalmış ya da ortadan kalkmış olup, IFN- γ çoğunlukla çok düşük ya da saptanamaz düzeydedir. Bu hastalara anti-IL-10 antikoru uygulanarak, normal seviyede de olsa IL-10'un nötralizasyonu sonucu, IFN- γ üretiminde artış olmuştur. Bu verilere göre, kandida vajinitlerinde IL-10 önemli bir düzenleyici faktör olup, hem lenfosit proliferasyonunu hem de makrofajlardan ve lenfositlerden sitokin üretimini azaltmaktadır. Bu grup hastaların çoğunda Th1 yanıtlarının azalması ya da Th2 yanıtlarının önemsenecek düzeyde artışı gibi veriler elde edilmemiştir. O halde, periferik kan T lenfosit yanıtları sürmekle birlikte, RVVK'lı hastaların vajinal salgılarındaki ya da vajen mukozalarındaki T hücre fonksiyonları bozuk olabilir. Ya da *C. albicans*'ın öldürülmesini sağlayan makrofaj ve nötrofil düzeylerini azaltan daha başka supresör faktörlerinde varlığı söz konusu olabilir. Sonuç olarak, RVVK'larda IL-10 ve IFN - γ kilit faktörler olarak belirlenmiştir (10).

Kronik mukokütanöz kandidiyaz (KMK)'da bağışık yanıt

Kronik mukokütanöz kandidiyaz, sıklıkla *C. albicans*'a bağlı olarak gelişen ve infeksiyonun temizlenememesinden kaynaklanan deri ve mukozaların ısrarcı ve tekrarlayan infestasyonu ile sonlanır. Hastaların çoğunda oto-immün poli-endokrinopati sendromu tip 1 (OPS-1) gelişmektedir; KMK ile birlikte otoimmün poli-endokrinopati kandidiyaz ektodermal distrofi (OPEKED) olarak adlandırılmaktadır. OPS 1/ OPEKED otozomal resesif geçiş gösterir; otozomal dominant geçiş gösteren bir yeni alt tipi de tanımlanmıştır. Özellikle T hücrelerinin işlevlerini bozan HIV, SCID, Di George Sendromu gibi hastalıklar KMK'ya zemin hazırlar. Hastalarda kandidaya karşı geç tip aşırı duyarlılık negatifleşir, *in vitro* T hücre proliferasyonu olmaz, lökosit / makrofaj inhibitör faktör üretimi bozulur. Bu immünolojik bozuklukların doğası tam bilinmemektedir. Son yıllarda, hayvan deneylerinde KMK açısından koruyucu olan en önemli Tip 1 sitokinler, IL-2, IFN - γ IL-12, IL-18 olarak saptanmıştır. Kronik mukokütanöz kandidiyaz hastalarında ise, *C. albicans* ile uyarıma bağlı olarak IL-6, IL-10 ve TNF- α artmakta fakat *C. albicans*'a özgül Tip 1 sitokin (IL-2,IFN- γ) düzeyleri yetersiz kalmaktadır, bu da mantarın temizlenememesine yol açmaktadır. Bu yetersizlik, dendritik hücre alt gruplarındaki veya reseptörlerindeki olası kalıtsal defektler ile açıklanmaktadır. Alternatif bir hipotez olarak KMK'lılarda başlangıçta kandida antijenlerine karşı dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından aşırı bir sitokin yanıtının olduğu, bunun da IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açarak Tip 1 sitokinlerin düzeylerinin düşmesiyle sonlandığı ileri sürülmektedir. Bu verilerden yola çıkarak KMK hastalarına IFN - γ 'nın dışardan uygulanması da beklenen yararı sağlamamıştır. Yeni bir denemede, bağışık vericilerden sağlanan transfer faktörleri uygulandığında, KMK hastalarında hücresel bağışıklık yanıtının harekete geçtiği ve klinik açıdan olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir (2).

Gastro-intestinal sistem kandidiyazı (GİSK)'nda bağışık yanıt

Çalışmaların sonuçlarına göre GİSK'de özellikle CD4⁺ T hücreleri koruyucu etkilidir. *Candida albicans* antijenine özgül olarak üretilen IFN - γ , IL-2 ve geç tip aşırı duyarlılık yanıtları enfeksiyona karşı koruyucu iken, Th 2 tipte IL-4, IL-10 yanıtları ise enfeksiyona karşı duyarlılıkla ve hatta fungal temizlenmenin yapılamaması ile bağlantılı bulunmuştur (3).

Sistemik kandidiyaz (SK)'larda bağışık yanıt

Sistemik enfeksiyonlara karşı korunmada özellikle nötrofiller en önemli hücrelerdir (3). Fare modellerinde oluşturulan sistemik enfeksiyonların histopatolojik incelemesinde ağır patolojik süreç gelişenlerin lezyonlarında çok sayıda maya, hif ve mono ve polimorfonükleer hücreler içeren büyük apseler varken, hafif patoloji gelişen hayvanlarda aynı karakteristikte fakat seyrek ve küçük apseler saptanmıştır. İlginç olarak, T-hücre defektli farelerde sistemik kandidiyaza karşı direnç gözlenirken, oral enfeksiyonlara karşı duyarlılık saptanmıştır. İleri deneylerde T hücre reseptörleri olan δ ve α zincirlerinin genetik olarak bloke edildiği fareler, orogastrik kandidiyaza karşı yüksek duyarlı hale gelirken, hem endojen kökenli hem de İ.V. yoldan verilen kandidalara bağlı olarak indüklenen sistemik kandidiyaza karşı dirençli kalmışlardır. İç organların kandida enfeksiyonuna karşı geliştirdikleri bağışık yanıtın incelenmesinde; subletal enfeksiyondan sonra böbrekte Th1 tipi sitokin yanıtı ortaya çıkarken, letal dozdan sonra Th2 tipi yanıt çıkmıştır. Dalak ise yalnızca Th2 tipi yanıt vermiştir. Verilere göre, sistemik enfeksiyonlar doku hasarını sınırlayan ya da iyileşmeyi hızlandıran CD4⁺ T hücre popülasyonlarının oluşumuna yol açmakta ancak bu, kandidaların enfekte bölgelerden temizlenmesini artırmamaktadır. Kandidiyazlı farelerde bu T lenfositlerin fenotipleri regülatör CD4⁺ CD25⁺ olarak belirlenmiştir. Bu hücre popülasyonu IL-4, IL-10, TGF- β üretir. Bu düzenleyici hücreler, enfeksiyona dirençli farelerde, *C. albicans*'a özgül IgG1, IgG2 antikollarının üretimini teşvik ederler.

Sistemik enfeksiyon sürecinde kompleman komponentlerinin yalnızca opsonizasyonda rolü olduğu gözlenmiştir. Ancak bu etkinliğin, mayaların temizlenmesinde ve erken dönemde enfeksiyon geliminin engellenmesinde önemli bir role sahip olup olmadığı kesin değildir (8).

Aşı çalışmaları

Tetanoz toksoidi ile konjuge edilen ve bir alg β -glukan polimeri olan laminarin ile aşılardan farelerde *C. albicans* enfeksiyonuna karşı koruyuculuk sağlayan antikor yanıtı oluşmuştur. *Candida albicans* ısı şok proteini 90'ı hedefleyen insan rekombinant antikolları ile klinik çalışmalar başlatılmıştır (5).

Sonuç

Kandida enfeksiyonlarında doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtları arasında karmaşık ilişkiler vardır. Bu yanıtların her birisi farklı klinik tablolarda ağırlık kazanmaktadır; bu farklılıkta enfeksiyon bölgelerinin yanısıra mantarın maya-hif dönüşümü gibi biyolojik davranışlarının da rolü olduğu görülmektedir. Bu çok yönlü ilişkiler ağının aydınlatılması, fungal infektiviteyi kontrol altına almak, aşı geliştirmek ve enfeksiyonların immünolojik tanısını ve tedavisini sağlamak açısından önemlidir.

Kaynaklar

1. Romani L. Innate and adaptive immunity in *Candida albicans* infections and saprophytism. *J Leu Biol* 2000; 68:175-179.

2. Lilic D. New perspectives on the immunology of chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 1431-147.
3. Fidel PL. Immunity to *Candida*. *Oral Diseases* 2002; 8: 69-75.
4. Mencacci A, Bacci A, Cenci E, et al. Interleukin 18 restores defective Th1 immunity to *Candida albicans* in caspase 1- deficient mice. *Infect Immun* 2000; 68: 5126-5131.
5. Mohl TM, Rivera A, Pamer EG. Immunity to fungi. *Curr Opin Immunol* 2006; 18: 465-4672.
6. Steele C, Leigh J, Swoboda R, Ozenci H, Fidel LP. Potential role for a carbohydrate moiety in anti-*Candida* activity of human oral epithelial cells. *Infect Immun* 2001; 69: 7091-7099.
7. Rutilio A, Ghannoum MA, Edwards JE, Filler SG. Gamma interferon protects endothelial cells from damage by *C. albicans* by inhibiting endothelial cell phagocytosis. *Infect Immun* 1996; 64: 4717-4718.
8. Ashman RB, Farah CS, Wanasaengsakul S, Hu Y, Pang G, Clancy RL. Innate versus adaptive immunity in *Candida albicans* infection. *Immunol Cell Biol* 2004; 82:196-204.
9. Santoni G, Boccanera M, Adriani D, et al. Immune cell mediated protection against vaginal candidiasis: Evidence for a major role of vaginal CD4⁺ cells and possible participation of other local lymphocyte effectors. *Infect Immun* 2002; 70: 4791-4797.
10. Carvalho LP, Bacellar O, Neves N, Jesus AR, Carvalho ME. Downregulation of IFN γ production in patients with recurrent vaginal candidiasis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 102-105.