

# CANDIDA TÜRLERİNİN VİRULANS FAKTÖRLERİ VE KONAĞA AİT FAKTÖRLER

Mine YÜCESOY

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

## ÖZET

*Candida* infeksiyonları, kompleks ve multifaktoriyeldir. Bu infeksiyonları, hem konak faktörleri hem de *Candida*'ya ait faktörler etkilemektedir. Konak faktörleri, *candida* infeksiyonlarını kolaylaştıran etkenler ve konağın direnç durumu şeklinde tanımlanabilir. *Candida* lara ait faktörler ise adherans, slime yapımı, ekstrasellüler enzimler, morfolojik dimorfizm, antijenik çeşitlilik, hücre yüzey hidrofobisitesi, moleküler benzeme, hücre duvar komponentleri ile hem *candida*'ya ait hem de ona ait olmayan sideroforları kullanabilme becerisidir. Bu virulans faktörlerinin detaylı olarak incelenmesi, *Candida* infeksiyonlarının patogenezi ve sağaltımına yeni boyutlar kazandıracaktır.

**Anahtar sözcükler:** *Candida*, virulans faktörleri

## SUMMARY

*Candida* infections are complex and multifactorial. These infections are affected by both host factors and *Candidal* factors. Host factors can be defined as predisposing situations and host defense mechanisms. The factors related to *Candida* species are adherence, slime production, extracellular enzymes, morphological dimorphism, antigenic variability, cell surface hydrophobicity, molecular mimicry, cell wall components and the capability of using both *candidal* and *noncandidal* siderophores. The examination of these virulence factors in detail will produce new aspects to the pathogenesis and treatment of *Candida* infections.

**Key words:** *Candida*, virulence factors

*Candida* türleri, insanların kommensal mikroorganizmaları olmalarına karşın önemli fungal patojenlerdir. *Candida*'ların yol açtığı infeksiyonların patogeneziinde bir çok faktör rol oynamaktadır. Bu infeksiyonlardaki tablolar, konağa ve mantara ait faktörlere bağlı olarak farklılıklar göstermektedir (1). Konağa bağlı faktörler, *candida* infeksiyonlarını kolaylaştıran etkenler ve konağın direnç durumu olmak üzere iki grupta toplanabilir. Mantara ait faktörler ise *Candida* türlerinin virulans faktörleridir. *Candida* infeksiyonlarının patogeneziini daha iyi açıklayabilmek ve yeni antikandidal sağaltım yöntemleri geliştirebilmek için konak savunma sisteminin rolünün yanında *Candida*'ya ait virulans faktörlerinin de detaylı incelenmesi gereklidir.

## A) Konağa ait faktörler

Konağa bağlı faktörleri, *candida* infeksiyonlarını kolaylaştıran etkenler ve konağın direnç durumu olmak üzere iki grupta incelemek uygundur. *Candida* infeksiyonları için predispozan faktörler arasında immunosupresif, antibiyotik ve sitotoksik sağaltım, düşük doğum ağırlığı, intravenöz kateter ve benzer aletlerin bulunması ve/veya invaziv girişim uygulanması, AIDS, diabet, hematolojik ve endokrinolojik hastalıklar, uyuşturucu kullanımı, maligniteler ve ağır cerrahi müdahaleler yer almaktadır (2, 3). Altta yatan konak defektine bağlı olarak, infeksiyonlar mukozal kandidozdan hayatı tehdit eden dissemine kandidoza kadar çeşitlilik gösterebilmektedir (4).

Konağın candida infeksiyonlarına karşı direnç faktörleri ise deri ve mukoza bütünlüğü, epidermal proliferasyon, fagositoz, fagositik öldürme mekanizmaları, defensin, lizozim, laktoferrin, azurosidin, nötrofil sitoplazmik protein olan calprotein gibi fagosit granül ilişkili proteinler, proteaz inhibitörleri, trombositler, doğal öldürücü (NK) ve lenfokin ile aktive olan öldürücü (LAK) benzeri hücreler, kompleman, T hücre bağımlı immunité ve sitokinler ile humoral immunitedir (5-8). Bu faktörler arasında fagositoz, fagositik öldürme mekanizmaları ve T hücre bağımlı immunité önemli bir yer tutmaktadır (6). Şöyle ki kronik mukokutanöz kandidozlar T hücre defektli, hematojen ve dissemine kandidozlar ise disfonksiyonel nötrofilleri olan veya nötropenik kişilerde görülmektedir (9,10).

Candida türlerine karşı savunmada nötrofillerin rolü vazgeçilmez olarak kabul edilirken, makrofajların daha az etkin olduğu belirtilmektedir (11). İnfeksiyon alanında bu mikroorganizmalara ilk tepki veren nötrofiller olup, kısa sürede ölürler ancak fagositoz esnasında salgıladıkları miyeloperoksidaz; makrofajlarda solunumsal patlamada, fagositozda, miyeloperoksidaz ile indüklenen kandidasidal intrasellüler öldürmede artmaya neden olurken; tümör nekrozis faktör (TNF) alfa, interlökin (IL)-1, interferon (IFN) alfa ve IFN beta gibi sitokin salınımının da artmasına yol açar (7,12,13). Buradaki kandidasidal aktivitede miyeloperoksidaz, süperoksid anyonları ve hidrojen peroksid yolu en önemli rolü oynamaktadır (6,7). Öte yandan reaktif nitrojen ara ürünlerinden, nitrik oksit üretimi ile Candida'ların öldürülmesi arasında direkt bir ilişki

saptanmamıştır. Ancak araştırmacılar nitrik oksitin daha çok kandidastatik olduğu ve diğer makrofaj kandidasidal mekanizmalar ile ilişkili olabileceği üzerinde durmaktadırlar (14). Ayrıca defensin, lizozim, laktoferrin gibi maddelerin görev aldığı oksijen bağımsız mekanizmaların da mukozal savunma faktörleri arasında yer aldığı belirtilmektedir (15).

Trombositlerin Candida türlerine karşı primer konak direncinde trombosit mikrobisidal protein salgılayarak görev aldıkları ve bu maddenin de fungisidal ve antiadheran etki gösterdiği bildirilmiştir (16). Yapılan deneysel çalışmalarda, Candida albicans suşlarının NK hücrelerini aktive ettiği saptanmış ancak farelerin candida infeksiyonlarından korunmasında bu hücrelerin direkt veya indirekt etkisi ile ilgili çok az veri elde edilebilmiştir (5). In vivo yada in vitro koşullarda LAK benzeri hücrelerin özellikle C.albicans hiflerine karşı yüksek düzey aktivite gösterdiği saptanmıştır (17).

Candida infeksiyonlarında bir başka savunma faktörü olan kompleman sistemi, alternatif yoldan aktive olur ve C3 hem kemotaktik özelliği ile nötrofillerin o bölgeye gelmesine hem de opsonizasyona yol açarak fagositoza neden olur (6). Bu infeksiyonlarda ortaya çıkan antikorlar, Candida'ya ait enzimlerin nötralizasyonu ve adhezinlerin blokajına neden olabilmektedir. Ayrıca spesifik antikorların, opsonizasyona ve antikora bağımlı hücresel sitotoksositeye yol açabileceği belirtilmektedir (6).

Yapılan çalışmalar sonucunda hem CD4<sup>+</sup> hem de CD8<sup>+</sup> T lenfositlerin, candida infeksiyonlarına karşı korunmada rol oynadığı saptanmıştır (18,19).

Ancak bu hücreler konak savunmasında temel görevlerini Candida spesifik T hücreleri tarafından üretilen sitokinler yolu ile yapmaktadırlar. Candida infeksiyonlarında görev alan sitokinler olarak IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IFN gamma, TNF alfa, transforming growth factor (TGF) beta, granulosit koloni stimulan faktör (G-CSF), granulosit makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF), makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF) bildirilmiştir (5).

#### B) Mantara ait faktörler (virulans faktörleri)

Candida infeksiyonlarında ikinci önemli komponent mantarın virulans faktörleridir. Bilindiği gibi bu mikroorganizmaların farklı suşları farklı derecelerde virulansa sahiptir. Bu virulans faktörleri genel olarak adherans, "slime" yapımı, dokuya enzimler ile invazyon, ekstrasellüler proteinler, morfolojik değişim (dimorfizm), antijenik çeşitlilik, hücre yüzey hidrofobitesisi, nöleküler benzeme, hücre duvar yapısı, hem Candida'ya ait hem de ona ait olmayan sideroforları kullanabilme özelliği şeklinde sıralanabilir (1,6,20,21).

##### a) Adherans

Kolonizasyon ve infeksiyonda ilk basamak olan adherans, candida infeksiyonlarının patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır (1,22,23). Bukkal ve vajinal hücrelerle yapılan çalışmalarda adheziv yetenek ile patojenik potansiyel arasında net bir ilişkinin söz konusu olduğu bildirilmiştir (24). Candida türlerinin in vitro şartlarda epitel, endotel, fibrin, fibrinojen, trombosit matriksleri, bakteri, nötrofil hücreleri ile akrilik ve teflon gibi inert malzemelere adhere oldukları görülmüştür (23). İnsan infeksiyonları açısından Candida türlerinin

özellikle epitel hücrelerine adheransı önemlidir. Bu mantarların epiteliyal yüzeylere adheransı ile ilgili üç mekanizma öne sürülmüştür. Bunlardan birincisi, nonspesifik adezyondur. Bu noktada van der Waals güçleri, elektrostatik ve hidrofobik ilişkiler ile hidrojen bağlarının rol aldığı belirtilmektedir. İkinci mekanizma; mantarın adhezinleri ile konak hücre membranındaki komplementer reseptörler arasındaki adhezin-reseptör bağlanmasıdır. Bu bağlamda genellikle maya hücrelerinin mannan, mannoprotein, kitin ve lipidlerden oluşan yapıları, konak hücredeki fukoz içeren glikozidler, lipidler, fibronektin, fibrinojen gibi reseptörlere bağlanır (23). *C.albicans*'ın, trombositlere direkt veya trombosit IIb/IIa glikoprotein yani fibrinojen reseptörleri ile adhere olduğu, bukkal ve vajinal epitellerin yüzeyindeki fukoz içeren glikozidlere ise mannoprotein adhezinlerinin protein kısımları ile bağlandığı saptanmıştır (16,23). Yine aynı hücrelerle yapılan çalışmalarda *C.albicans*'ın en adheran tür olduğu, bunu *C.tropicalis* ve *C.parapsilosis*'in takip ettiği görülmüştür (24). Üçüncü mekanizma ise köprü mediatörleri aracılığı ile koadezyondur. Köprü mediatörleri gibi adezyonda aracılık eden bakterilerin başında mannoz duyarlı tip I fimbria içeren *Escherichia coli* ve diğer bazı Gram negatif bakteriler gelmektedir. İn vivo koşullarda ikinci mekanizmanın daha dominant olmasına karşın her üçünün birlikte çalıştığı bildirilmektedir (23).

##### b) "Slime" yapımı

Candida türlerinin, katetere bağlı infeksiyonlar ile fungemilerde önemli bir yer tuttuğu bilinmektedir (25). Kateterlerde ortaya çıkan biyofilmlerin oluşumunda hem mantara ait hemde konak

faktörleri görev almaktadır. Mantara ait faktör olarak "slime", konak faktörü olarak ise fibrin ve fibronektinin rol oynadığı belirtilmektedir (26). *Candida*'ların çeşitli kateterlere adherans ve kolonizasyonunda da "slime" üretiminin önemli olduğu bildirilmiştir (26). Yapılan çalışmalarda *C.parapsilosis* suşlarında %65-80, *C.albicans* suşlarında % 11.1-12.1 oranlarında "slime" üretimi gözlenmiştir (25,27-29). Bu durum; "slime" üretiminin *Candida* türleri için önemli bir virulans faktörü olduğunu ancak *C.albicans* suşları için ise diğer virulans faktörlerinin daha ön sıraları aldığını göstermektedir.

#### c) Enzimler ve dokuya invazyon

*Candida* suşlarının dokulara penetrasyonunda rol oynayan önemli virulans faktörleri proteinaz, fosfolipaz, hiyaluronidaz, kondroitin fosfataz, kitinaz, esteraz, glukoamilaz, lipaz ve çeşitli glikolitik enzimler gibi enzimlerdir (1,6). Bu enzimlerin arasında özellikle patogeneizde rol oynayan iki önemli grubun proteinaz ve fosfolipazlar olduğu belirtilmektedir (1). *C.albicans*'ın ekstrasellüler proteolitik aktivitesi ilk olarak Staib tarafından ortaya çıkarılmıştır (30). Bu proteolitik aktivite ile virulans ve mukozal infeksiyon arasında bir korelasyon söz konusudur (31,32). *C.albicans* serotip A'nın hem blastokonidyası hem de filamentöz hücreleri proteinaz antijenini eksprese ederken, serotip B'nin sadece blastokonidyası bunu eksprese eder. Bu durumun, serotip A'nın daha virulan olmasını açıklayabildiği düşünülmektedir (33). *Candida* proteinazları için bir çok hedef protein vardır. Fungal proteinazların çoğu serum albuminini, oral sekresyonlardaki proteinleri, laktoferrin,

laktoperoksidaz, kollajen ve salgısal immunglobulin A'yı parçalayabilmektedir (34). Bir çok patojen bakteri proteinazları IgA1'i parçalarken, *Candida* proteinazları IgA2'yi hidrolize etmektedir (35). Ayrıca bu proteinazlar keratinaz gibi davranarak ortokeratinize mukozaya fungal invazyonda etkili olabilmektedirler (36). Kandidal proteinazlar arasında aspartik, vakoler ve asid proteinazlar önemli bir yer tutmaktadır (6, 36-38). Semptomatik AIDS olgularından soyutlanan *C.albicans* suşlarının asemptomatik HIV (+) veya sağlıklı bireylerden soyutlananlardan çok daha fazla aspartik proteinaz sekrete ettiği ve bu suşların fareler için daha patojen olduğu bildirilmiştir (39). *C.albicans* suşlarının aspartik proteinazlarının doku penetrasyonu yanında konak yüzeylerine adheransda da rol aldığı belirtilmiştir (40). *Candida* proteinazlarının çoğunun 45kD ağırlığında glikoproteinler olmasına karşın *C.parapsilosis*'in 33kD'luk bir proteinazı söz konusudur. Proteinaz aktivitesi *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.parapsilosis* ve *C.glabrata* suşlarında saptanmıştır (41). Ekstrasellüler fosfolipazların, konak hücre membranlarında hasara yol açarak mikroorganizmaların patogenezinde önemli rol oynadıkları bildirilmektedir (42-44). Son yıllarda *C.albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus* gibi patojen mantarlarda potansiyel virulans faktörü olarak ekstrasellüler fosfolipazlar önem kazanmaya başlamıştır (45). Fosfolipaz aktivitesinin mantar hücrelerinin maya formlarında miçel formlarına göre çok daha yüksek olduğu saptanmıştır (46). Fosfolipaz enziminin A, B, C, D, lisofosfolipaz ve lisofosfolipaz-transaçilaz olmak üzere beş türü söz konusudur. Bu türlerin tümü

*C.albicans* suşlarında (45-51) saptanmış olup; sekans analizleri ile ise fosfolipaz C sekansları bazı *C.tropicalis*, *C.glabrata* ve *C.parapsilosis* suşlarında tanımlanmıştır (50).

Yapılan çeşitli çalışmalarda modifiye plak yöntemi ile patojen *C.albicans* suşlarında %68.6-%80.0 oranlarında fosfolipaz aktivitesi izlenirken, *albicans* dışındaki *Candida* suşlarında fosfolipaz aktivitesi saptanmamıştır (52-55). Bu çalışmalarda *C.albicans* suşlarındaki fosfolipaz olumluluk oranları ile izolasyon bölgeleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (54,55). Öte yandan daha duyarlı bir yöntem olduğu saptanan (56) radyometrik analizler ile sadece *C.parapsilosis* suşlarında düşük fosfolipaz aktivitesi bulunmuştur (44).

Çeşitli çalışmalarda, patojen izolatlar ile sağlıklı bireylerden soyutlanan *C.albicans* türlerinin fosfolipaz aktiviteleri karşılaştırılmış ve patolojik örneklerden soyutlanan suşların fosfolipaz aktivitesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (57,58). Ayrıca İbrahim ve arkadaşları (57) kan izolatlarının fosfolipaz aktivitesine baktıktan sonra bunların dissemine kandidoz oluşturma risklerini değerlendirmiş ve yüksek fosfolipaz aktivitesi bulunan suşlarla infekte farelerin 5.6 kez daha fazla ölüm relatif riskine sahip olduklarını saptamışlardır.

Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan *C.albicans* suşlarında bu kadar yüksek oranlarda fosfolipaz aktivitesi saptanması, bu enzimin patogeneizde rol oynadığını göstermektedir. Nitekim bukkal epitel hücrelerine en fazla adhere olan ve farelerde en patojen olan *C.albicans* suşlarının yüksek fosfolipaz aktivitesine sahip olanlar olduğu

bildirilmiştir (44). Ayrıca Ghannoum (45), çalışma sonuçları doğrultusunda fosfolipaz B'nin *Candida*'ların virulansı için gerekli olduğunu bildirmiş ve fosfolipazların anlaşılmasının yeni antifungal stratejileri belirlemede önemli olduğunu vurgulamıştır. Antifungal ajanlar ve fosfolipaz aktivitesi ile ilgili ilginç bir sonuç da Swenson ve arkadaşları (59) tarafından belirtilmiştir. Bu çalışmaya göre; *Candida* veya başka kaynaktan üretilen fosfolipaz enzimi, amfoterisin B lipid kompleksi ile yapılan sağıtımlarda, aktif amfoterisin B'nin ortaya çıkarılması için önemli bir basamağı oluşturmaktadır. Amfoterisin B'ye duyarlı olan ancak amfoterisin B lipid kompleksine dirençli olan *C.albicans* mutantlarının ekstrasellüler fosfolipaz aktivitesinde bir defekt olduğu belirlenmiştir.

Son yıllarda *C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis* ve *C.krusei* suşlarının fosfolipaz yanında lipaz aktivitesine de sahip olduğu ve ilgili genlerinin bulunduğu bildirilmiştir (60).

#### d) Ekstrasellüler proteinler

Bazı mayaların "killer toxin" adı verilen bazı ekstrasellüler glikoproteinler ürettikleri bildirilmiştir. Bu maddelerin, hedef hücrenin sitoplazmik membranını etkileyerek, membran permeabilitesinin bozulmasına ve potasyum kaybına yol açtığı saptanmıştır. Ancak daha sonraları *C.albicans*'ın öldürücü aktiviteye sahip olmadığı, *Saccharomyces* gibi diğer bazı mayaların bu maddeleri salgıladıkları saptanmıştır (1).

#### e) Morfolojik değişim (dimorfizm) ve antijenik çeşitlilik

*Candia* türlerinin önemli virulans faktörlerinden bir diğeri ise morfolojik değişimdir. *Candida* türleri

çeşitli koşullara bağlı olarak sırasıyla maya, blastospor, çimlenme borusu, yalancı ve gerçek hif oluşturabilmektedir. Çimlenme borusu ve hif formlarının adheranslarının, blastosporlara göre daha fazla olduğu gösterilmiş ve özellikle doku invazyonunda gerçek ve yalancı hiflerin önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir (1,6). Hifsel üremenin epitel hücrelerine adheransı arttırdığı saptanmış (61,62) ancak yine de maya formlarının da epiteli invaze edebileceği vurgulanmıştır (6). In vivo ve in vitro çalışmalarda hifsel üremenin, hücre yüzeyinde eksprese edilen antijenlerde belirgin değişikliklere yol açtığı görülmektedir (63). Bu antijenik değişikliklerin de T hücre bağımlı immün yanıtta farklılıklara yol açabildiği belirtilmektedir (64,65). De Bernardis ve arkadaşları (66) sıçanlarda bir Candida vajiniti tablosunda maya ve miçel hücrelerinin polisakkarid epitoplarını eksprese etmelerini incelemiş ve infeksiyonun başında 65 kDa'luk bir hücre duvar mannopteininin maya hücresi üzerinde eksprese edildiğini ancak 24 saatlik vajinal üremeden sonra bu epitopun artık eksprese edilmediğini saptamışlardır. Bu bulgunun, aktif infeksiyon esnasında C.albicans'ın hücre yüzey antijenik değişikliğini net olarak gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca makrofajların da fungusun hifsel yapıları ile stimülasyonu söz konusu olduğunda TNF ürettikleri ancak maya formlarına benzer şekilde yanıt vermedikleri saptanmıştır (67).

#### f) Hücre yüzey fobisitesi

C.albicans in vitro koşullarda üreme ve morfogenez esnasında hücre yüzey fobisitesi göstermektedir. Mayaların, patogenez esnasında hidrofobik proteinlerini hücre yüzeyinde eksprese

ettikleri ve bunların konak doku ile hidrofobik ilişkilere girdikleri saptanmıştır (68). Ayrıca yapılan bir çalışmada da C.krusei izolatlarının HeLa hücrelerine adezyonu ile hücre yüzey hidrofobisitesi arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (69)

#### g) Moleküler benzeme

Candida infeksiyonlarında moleküler benzemenin (taklit) söz konusu olduğu yıllar önceden beri bilinen bir gerçektir (5). Kronik mukokutanöz kandidoz olgularında tek sarmallı DNA'a karşı antikorlar saptanmış ve bunların hastalık aktivitesi ile korele olduğu bildirilmiştir (70). Öte yandan kronik vaginal kandidoz olgularında timusa ve overlere karşı antikorların saptandığı belirtilmiştir (5). C.albicans'ın C3 fragmanı iC3b için hücre yüzey reseptörleri eksprese ettiği bulunmuştur (71). Yine bir monosit antijenine spesifik monoklonal antikorun (MY9) C.albicans'a ait bir protein ile tepkimeye girdiği saptanmıştır (72). Bu konu ile ilgili bir başka saptama da; bu mantarların maya fazı hücrelerinin antijenik ve yapısal olarak CD 11b/CD18 ile ilişkili bir protein eksprese ettikleridir (73). Bir diğer ilginç nokta ise dissemine kandidozlu olguların serumlarında, insanlarda önemli bir immunregülatör protein olan ısı şok proteini 90'ın 47kDa'luk kısmına karşı antikor saptanmış olmasıdır (74). Candida hücrelerinin hsp 90 ve 70'i benzer şekilde eksprese ettiği bildirilmektedir (20).

#### h) Hücre duvar yapısı

Candida hücrelerinin hücre duvar yapısının konak hücreleri ile ilişkisinde ve antikandidal yanıt oluşmasında önemli rol oynadığı belirtilmektedir (20). Bilindiği gibi Candida hücre duvarının %80-

90'ı karbonhidrat; %10-20'si protein ve glikoprotein yapısındadır. İçerdiği karbonhidratların en önemlileri mannan, beta glukoz ve kitin'dir. Bunların arasında virulans açısından en anlamlı olanının immunojenik ve immunomodülatör etkili mannan yapısı olduğu belirtilmektedir. *C.albicans* hücrelerinin adheransında rol oynamasının yanında; *Candida* türlerinin immunosupresif etkisi de bu yapıya bağlanmaktadır (20, 75). Mannan ve mannanın oligosakkarid fragmanlarının hücre immunitiyi inhibe ettiği, sitokin aktivitesi ve lenfosit monosit ilişkilerini bozduğu belirtilmiştir (76). Konakta oluşan humoral immun yanıt açısından da mannanın ayrı bir önemi vardır. Öte yandan *Candida*'ların virulansında önemli olan proteinler, ısı şok proteinleri, bazı glikolitik enzimler ve protein yapısındaki reseptörler hücre duvarının protein veya glikoprotein kısmında yer almaktadırlar (20).

#### 1) *Candida*'ya ait ve ona ait olmayan sideroforları kullanabilme yeteneği

Yapılan çalışmalarda siderofor güdümlü demir transport sistemleri ile artmış virulansın korele olduğu gösterilmiştir (1). Bu açıdan bakıldığında *Candida* türlerinin patojenitesinde etkili olan bir

diğer faktör de hem kandidal (otolog) hem de nonkandidal (heterolog) sideroforlardan demiri kullanabilmeleridir. *Candida*'lar, üremeleri için gerekli olan bu demiri diğer *Candida*'lara ait sideroforlardan veya *Enterobacteriaceae* ailesinin sideroforlarından sağlayabilmektedirler (1).

Görüldüğü gibi *Candida*ların önemli patojenler arasında yer almasını sağlayan "slime" yapımı, dokuya enzimler ile invazyon, ekstrasellüler proteinler, morfolojik değişim (dimorfizm), antijenik çeşitlilik, hücre yüzey hidrofobisitesi, moleküler benzeme, hücre duvar yapısı, hem *Candida*'ya ait hem de ona ait olmayan sideroforları kullanabilme özelliği gibi bir çok virulans faktörü söz konusudur. Ancak yine de konak savunma mekanizmaları sağlıklı olduğu sürece ciddi *candida* infeksiyonları ile karşılaşmamaktadır. Terazinin bu iki tarafı dengeli olduğunda bir sorun çıkmamasına karşın predispozan herhangi bir faktörün ortaya çıkması, terazinin infeksiyon lehine ağırlaşmasına neden olmaktadır. Bu virulans faktörlerinin detaylı olarak irdelenmesi *candida* infeksiyonlarının patogenezinin daha iyi anlaşılmasına ve antikandidal sağaltımın geliştirilmesine ışık tutacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Kreml-Lamprecht L. Factors of the pathogenicity of *Candida albicans*- a review. In: Tümbay E, Seeliger HPR, Ang Ö, eds. *Candida and Candidamycesis*. New York: Plenum Press, 1991: 49-53.
2. Serologic response to cell wall mannoproteins and proteins of *Candida albicans*. *Clinical Microbiology Reviews* 1998; 11: 121-141.
3. Joklik WK, Willett HP, Amos DB, Wilfert CM. *Zinnser Microbiolgy*. Twentieth Edition. Connecticut, Appleton & Lange (Prentice-Hall International Inc),1992; 1136-1144.
4. Dixon DM, McNeil MM, Cohen ML, Gellin BG, La-Montagne JR. Fungal infections: a growing threat. *Public Health Rep* 1996; 111:226-235.
5. Ashman RB, Papadimitriou JM. Production and funtion of cytokines in natural and acquired immunity to *Candida albicans* infection. *Microbiological Reviews* 1995; 59: 646-672.
6. Seeliger HPR, Patzelt C. Host-parasite interaction mechanisms of pathogenesis. In: Tümbay E, Seeliger HPR, Ang Ö, eds. *Candida and Candidamycesis*, New York: Plenum Press, 1991: 55-59.
7. Lefkowitz SS, Gelderman MP, Lefkowitz DL, Moguelevsky N, Bollen A. Phagocytosis and intracellular killing of *Candida albicans* by macrophage exposed to myeloperoxidase. *J Infect Dis* 1996; 173: 1202-1207.
8. Odds FC. Pathogenesis of *Candida* infections. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:2-5.
9. Kim MH, Rodey GE, Good RA, Chilgren RA, Quie PG. Defective candidacidal capacity of polymorphonuclear leucocytes in chronic granulomatous disease of childhood. *J Pediatr* 1969; 75:300-303.
10. Kirkpatrick CH. Host factors in defense against fungal infections. *Am J Med* 1984; 77:1-12.
11. Domer JE, Lehrer RI. Introduction to *Candida*. Systemic candidiasis. In: Murphy JW, Friedman H, Bendinelli M, eds. *Fungal infections and immune responses*. New York Plenum Press, 1993:49-74.
12. Savill JS, Wyllie AH, Henson JE, Walport MJ, Henson PM, Haslett C. Macrophage phagocytosis of aging neutrophils in inflammation. *Am Soc Clin Invest* 1989; 83:865-875.
13. Lefkowitz DL, Mills KC, Moguelevsky N, Bollen A, Vaz A, Lefkowitz SS. Regulation of macrophage function by human recombinant myeloperoxidase. *Immunol Lett* 1993; 36:43-50.
14. Vazquez-Torre A, Jones-Carson J, Warner T, Balish E. Nitric oxide enhances resistance of scid mice to mucosal candidiasis. *J Infect Dis* 1995; 172:192-198.
15. Tomee JFC, Hiemstra P, heinzel-Wieland R, Kauffman HF. Antileukoproteasa: an endogenous protein in the innate mucosal defence against fungi. *J Infect Dis* 1997; 176:740-747.
16. Yeaman MR, Sullam PM, Dazin PF, Ghannoum MA, Edwards JE JR, Bayer AS. Fluconazole and platelet microbicidal protein inhibit *Candida* adherence to platelets in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1460-1465.
17. Scaringi L, Biasi E, Rosati E, Marconi P, Bistoni F. Fungicidal activity of *Candida albicans* induced murine lymphokine-activated killer cells against *C.albicans* hyphae in vitro. *J Gen*

- Microbiol 1991; 137: 2851-2856.
18. Ashman RB. Enhancement of MHC class II antigen expression by exposure to *Candida albicans*. Immunol Lett 1991; 30:255-260.
  19. Coker L, Mercadal CM, Rouse BT, Moore RN. Differential effects of CD4+ and CD8+ cells in acute, systemic murine candidosis. J Leukocyte Biol 1992; 51:305-306.
  20. Martinez JP, Gil ML, Lopez-Ribot JL, Chaffin WL. Serologic response to cell wall mannoproteins and proteins of *Candida albicans*. Clin Microbiol Rev 1998; 11:121-141.
  21. Vartivarion SE. Virulence properties and nonimmune pathogenic mechanisms of fungi. Clin Infect Dis 1992;14:30-36.
  22. Pendrak ML, Klotz SA. Adherence of *Candida albicans* to host cells. FEMS Microbiol Lett 1995; 129: 103-10114.
  23. Douglas LJ. Adhesion of *Candida albicans* to host surfaces. In: Tümbay E, Seeliger HPR, Ang Ö, eds. *Candida and Candidamycosis*, New York: Plenum Press, 1991: 43-47.
  24. King RD, Lee JC, Morris AL. Adherence of *Candida albicans* and other *Candida* species to mucosal epithelial cells. Infect Immun 1980; 27:667-674.
  25. 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.
  26. Raad II. The pathogenesis and prevention of central venous catheter related infections. Middle East J Anesthesiol 1994; 12:381-403.
  27. Yüce A, Yücesoy M, Yuluğ N. *Candida albicans* izolatlarının "slime" üretimi. Enfeksiyon Dergisi 1996; 10:267-269.
  28. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ. Variations in DNA subtype, antifungal susceptibility, and slime production among clinical isolates of *Candida parapsilosis*. Diagn Microbiol Infect Dis 1995; 21:9-14.
  29. Orhon H, Özbakkaloğlu B, Sürücüoğlu S, Tünger Ö, Sivrel A. Enfeksiyon etkeni olan *Candida albicans* suşlarında slime üretimi ve antifungal ajanlara duyarlılıkları. 1.Ulusal Tropikal Hastalıklar Kongresi (15-20 Haziran1998,Van) Özet Kitabı S.281.
  30. Staib F. Serum proteins as nitrogen source for yeastlike fungi. Sabouradia 1965; 4:187-193.
  31. Cassone A, De Bernardis F, Mondello F, Ceddia T, Agatensi L. Evidence for a correlation between proteinase secretion and vulvovaginal candidosis. J Infect Dis 1987;156:777-783.
  32. Louie A, Dixon DM, El-Maghrabi EA, Burnett JW, Baltch AL, Smith RP. Relationship between *Candida albicans* epidermolytic proteinase activity and virulence in mice. J Med Vet Mycol 1994;32:59-64.
  33. Borg M, Ruchel R. Demonstration of fungal proteinase during phagocytosis of *Candida albicans* and *Candida tropicalis*. J Med Vet Mycol 1990; 28: 3-14.
  34. Ruchel R. Cleavage of immunoglobulins by pathogenic yeasts of the genus *Candida*. Microbiol Sci 1986; 3:316-319.
  35. Kilian M, Mestecky J, Russell MW. Defense mechanisms involving Fc-dependent functions of immunoglobulin A and their subversion by bacterial immunoglobulin A proteases. Microbiol Rev 1988; 52:296-303.
  36. Ruchel R. Proteinases secreted by *Candida*

- species. In: Tümbay E, Seeliger HPR, Ang Ö, eds. *Candida and Candidamycolosis*. New York: Plenum Press, 1991: 39-42.
37. Hube B. *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases. *Curr Trop Med Mycol* 1996;7:55-69.
38. Hoegl L, Ollert M, Korting HC. The role of *Candida albicans* secreted aspartic proteinase in the development of candidoses. *J Mol Med* 1996;74:135-142.
39. De-Bernardis F, Chiani P, Cicozzi M et al. Elevated aspartic proteinase secretion and experimental pathogenicity of *Candida albicans* isolates from oral cavities of subjects infected with HIV. *Infect Immun* 1996;64:466-472.
40. Watts HJ, Cheah FS, Hube B, Sanglard D, Gow NA. Altered adherence in strains of *Candida albicans* harbouring null mutations in secreted aspartic proteinase genes. *FEMS Microbiol Lett* 1998;159:129-135.
41. Lee KH, Shin WS, Park HS, Park JY, Koh CM. Seroreactivities of proteinases of *Candida albicans*, *C.tropicalis* and *C.parapsilosis* in sera from various *Candida* species infected mice. *Yonsei Med J* 1997; 38:178-186.
42. Meyers DJ, Palmer KC, Bale LA, et al. In vivo and in vitro toxicity of phospholipase C from *Pseudomonas aeruginosa*. *Toxicon* 1992; 30:161-169.
43. Titball RW. Bacterial phospholipases C. *Clin Microbiol Rev* 1993; 57:347-366.
44. Barrett-Bee K, Hayes Y, Wilson RG, Ryley JF. A comparison of phospholipase activity, cellular adherence and pathogenicity of yeasts. *J Gen Microbiol* 1985; 131:1217-1221.
45. Ghannoum MA. Ekstrasellüler phospholipase as universal virulence factor in pathogenic fungi. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* 1998; 39(2):55-9.
46. Goyal S, Khuller GK. Phospholipid composition and subcellular distribution in yeast and mycelial forms of *Candida albicans*. *J Med Vet* 1992; 30:355-362.
47. Banno Y, Yamada T, Nozawa Y. Secreted phospholipases of the dimorphic fungus, *Candida albicans*. Separation of three enzymes and some biological properties. *Sabouradia* 1985;23:47-54.
48. Hugh D, Cawson RA. The cytochemical localization of phospholipase A and lysophospholipase in *Candida albicans*. *Sabouradia* 1975; 13:110-113.
49. Kanoh H, Nakashimo S, Zhao Y, Sugiyama Y, Kitajima Y, Nozawa Y. Molecular cloning of a gene encoding phospholipase D from the pathogenic and dimorphic fungus, *Candida albicans*. *Biochem Biophys Acta* 1998; 1398:359-364.
50. Bennett DE, McCreary CE, Coleman DC. Genetic characterization of a phospholipase C gene from *Candida albicans*: presence of homologous sequences in *Candida* species other than *Candida albicans*. *Microbiology* 1998; 144(Pt 1):55-72.
51. Price MF, Cawson RA. Phospholipase activity in *Candida albicans*. *Sabouradia* 1977; 15:179-182.
52. Ener B, Babacan F, Bozok Johansson C. In vitro detection of phospholipase activity in *Candida* species. *Med Bull İstanbul* 1991; 24: 55-60.
53. Rezusta A, Alejandre MC, Gill J, Rubio MC, Salvo MS. Phospholipase activity in *Candida albicans*, *Candida* spp and other yeasts. In: Tümbay E, Seeliger HPR, Ang Ö, eds. *Candida and Candidamycolosis*. New York: Plenum Press, 1991: 149-153.

54. Arıkan S, Sancak B, Haşçelik G, Günalp A. *Candida albicans* izolatlarında fosfolipaz aktivitesinin saptanması 1998; 3:240-243.
55. Yücesoy M, Yuluğ N. *Candida* türlerinde fosfolipaz aktivitesinin araştırılması. XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (4-9 Ekim 1998, Antalya) Özet Kitabı post.no:07-109.
56. Chen SCA, Muller M, Zhou JZ, Wright LC, Sorrell TC. Phospholipase activity in *Cryptococcus neoformans*: a new virulence factor? *J Infect Dis* 1997; 175: 414-420.
57. Ibrahim AS, Mirbod F, Filler SG et al. Evidence implicating phospholipase as a virulence factor of *Candida albicans*. *Infect Immun* 1995; 63:1993-1998.
58. Mitrović S, Kranjeic-Zec I, Arsic V, Dzamic A. Pathogenicity determinants of isolates of *Candida* species from vaginal swabs. 7<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Vienna 1995, abstract book p. 156 (abstract no:799).
59. Swenson CE, Perkins WR, Roberts P et al. In vitro and in vivo antifungal activity of amphotericin B lipid complex: are phospholipases important? *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:767-771.
60. Fu Y, Ibrahim AS, Fonzi W, Zhou X, Ramos CF, Ghannoum MA. Cloning and characterization of a gene (LIP1) which encodes a lipase from the pathogenic yeast *Candida albicans*. *Microbiology* 1997;143:331-340.
61. King RD, Lee JC, Morris AL. Adherence of *Candida albicans* and other *Candida* species to mucosal epithelial cells. *Infect Immun* 1980;28:667-674.
62. Sobel JD, Myers PG, Kaye D, Levison M. Adherence of *Candida albicans* to human vaginal and buccal epithelial cells. *Infect Immun* 1981;143:76-82.
63. Brawner D, Cutler J. Ultrastructural and biochemical studies of two dynamically expressed cell surface determinants on *Candida albicans*. *Infect Immun* 1986;51:327-336.
64. Cantorna MB, Balish E. Mucosal and systemic candidiasis in congenitally immunodeficient mice. *Infect Immun* 1990;58:1093-1100.
65. Witkin SS, Hirsh J, Ledger WJ. A macrophage defect in women with recurrent *Candida* vaginitis and its reversal in vitro by prostaglandin inhibitors. *Am J Obst Gynecol* 1986;155:790-795.
66. De Bernardis F, Molinari A, Boccanera M, et al. Modulation of cell surface associated mannoprotein antigen expression in experimental candidal vaginitis. *Infect Immun* 1994;62:509-519.
67. Blasi E, Puliti M, Pizzurra L, Bartoli A, Bistoni F. Heterogeneous secretory response of phagocytes from different anatomical districts to the dimorphic fungus *Candida albicans*. *Cell Immunol* 1994;153:239-247.
68. Glee PM, Sundstrom P, Hazen KC. Expression of surface hydrophobic proteins by *Candida albicans* in vivo. *Infect Immun* 1995;63:1373-1379.
69. Samaranayake YH, Wu PC, Samaranayake LP. Relationship between the cell surface hydrophobicity and adherence of *Candida krusei* and *Candida albicans* to epithelial and denture acrylic surfaces. *APMIS* 1995;103:707-713.
70. Zouali M, Drouhet E, Eyquem A. Evaluation of autoantibodies in chronic mucocutaneous

- candidiasis without endocrinopathy. *Mycopathologia* 1984;84:87-93.
71. Gilmore BJ, Retsinas EM, Lorenz JS, Hostetter MK. An iC3b receptor on *Candida albicans*: structure, function, and correlates for pathogenicity. *J Infect Dis* 1988;157:38-46.
72. Mayer CI, Diamond RD, Edwards JE. Recognition of binding sites on *Candida albicans* by monoclonal antibodies to human leukocyte antigens. *Infect Immun* 1990;58:3765-3769.
73. Gustafson KS, Vercellotti GM, Bendel CM, Hostetter Mk. Molecular mimicry in *Candida albicans*: role of an integrin analogue in adhesion of the yeast to human endothelium. *J Clin Invest* 1991;87:1896-1902.
74. Matthews RC, Burnie JP, Tabaqchali. Immunoblot analysis of the serological response in systemic candidosis. *Lancet* 1984;ii:1415-1418.
75. Kanbe T, Han Y, Redgrave B, Reisselman MH, Cutler JE. Evidence that mannans of *Candida albicans* are responsible for adherence of yeast forms to spleen and lymph node tissue. *Infect Immun* 1993;61:2578-2584.
76. Nelson RD, Shibata N, Podzorski RP, Herron MJ. *Candida*:mannan: chemistry, supression of cell-mediated immunity and possible mechanism of action. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4:1-19.