

# Yüzeyel Mantar Hastalıklarında immünite

Dr. İlknur ÖZEN PAKSOY, Yrd.Doç.Dr, Yavuz PEKSARI

Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi Dermatoloji ABD, ANKARA

Mantar enfeksiyonlarında bakteriyel enfeksiyonlardakine oranla daha zayıf immün yanıt meydana gelmektedir. Mantar türlerinin farklı özelliklerine ve oluşturdukları enfeksiyonun tipine göre hücresel ve humoral yanıtın derecesi de değişmektedir (1,2).

Yüzeysel mantar hastalıkları olan dermatofitozlar, kandidiyazis ve tinea versikolorida mantarlar genellikle stratum korneum tabakasının altında bulunmazlar ve hiç septesimi yapmazlar. Bunun tek istisnası kandida albicansdır (1).

## DERMATOFİT ENFEKSİYONLARINDA İMMÜNİTE

Dermatofitozlar epidermophyton, trichophyton ve microsporum cinsleri ile meydana gelmektedir (1,3). Dermatofitler ekolojilerine göre de antropofilic, geophilic ve zoophilic olmak üzere üç gruba ayrılırlar (2,3). Antropofilic mantarlar insan vücudunda çoğalırlar ve insandan insana kolayca bulaşılırlar. Genellikle noninflamatuar lezyonlar oluşturup kronik tekrarlayan enfeksiyonlara yol açarlar (4,5,6). Zoophilic ve geophilic olanlar ise sırasıyla hayvan ve toprakta bulunurlar. Yoğun inflamasyonlu lezyonlar oluşturup akut, daha sınırlı, spontan düzelebilen enfeksiyonlara neden olurlar (4-6). Antropofilic olan trichophyton rubrum insanlardaki dermatofitozların %70-80'ini oluşturur (4).

Dermatofitlerin deriye hasar verme kapasiteleri minimaldir ve oluşan inflamasyonun çoğu konağın immün cevabının bir yansımasıdır. Bu nedenle dermatofitozların prognozu konağın immün durumunun bir göstergesidir (6).

Dermatofitlerin deriyi enfekte etme yeteneğini ve onlara karşı konağın cevabını etkileyen nonspesifik faktörler bulunmaktadır. Bunlar Tablo 1'de gösterilmiştir (1,7,8).

Geliş Tarihi: 5.12.1994

Kabul Tarihi: 5.12.1994

Yazışma Adresi: Dr. İlknur ÖZEN PAKSOY  
Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi  
Dermatoloji ABD, ANKARA

Turk J Dermatol 1994, 4

Vücudumuzun doğal savunma mekanizmasının bir parçası olan epidermis, 1000 daltonun üzerinde molekül ağırlığı olan maddelerin canlı dokulara geçişini önleyerek önemli bir rol oynar (5,8). Ancak dermatofitler hem mekanik etkileriyle hem de keratinaz denem enzimlerinin proteolitik aktivitesiyle konağın deri, saç ve tırnağının ölü keratinize dokularını invaze ederek büyüme ve çoğalmaları için uygun ortam oluştururlar (4,9). Böylece epidermal bariyerde bozulma meydana gelir (5). Stratum korneumdaki dermatofitlerin komplemanı (C) alterne yoldan aktive edebilmeleri için de epidermal bariyerde bozulma gereklidir (5). Dermatofitlerin duvar ve sitoplazma antijenlerinin komplemanı alterne yoldan aktivasyonu sonucu oluşan kemotaktik faktörlerin etkisine ilaveten dermatofitlerden salınan düşük molekül ağırlıklı diffüze olabilen kemotaktik faktörlerin etkisiyle transdermal polimorf nüveli lökosit (PMNL) kemotaksisi oluşur. PMNL infiltrasyonu hem epidermal proliferasyonda artma, epidermal yenilenme zamanında hızlanmayla dermatofitlerin deri yüzeyinden deskuamasyonla ayrılmasını arttırır, hem dermatofitlere besin girişini bloke eder hem de fagosite edip myeloperoksidaz (MPO) enzim sisteminin sitotoksik metabolitleri ile dermatofitlerin öldürülmesini sağlar (4,5,7,10-13). PMNL'ler, makrofajlara göre dermatofitlere karşı daha toksiktirler. Örneğin PMNL'ler iki saat içinde dermatofitlerin %60'ını öldürürken makrofajlar %20'sini öldürebilmektedir (5).

T.rubrum kompleman sistemini alterne yoldan aktive edebilen en potent aktivatörlerden biridir. Ayrıca bazı kişilerde T.rubruma karşı yüksek titrede bulunabilen kompleman fikse edici antikorlar da komplemanın klasik yoldan aktivasyonunu kuvvetlendirir (14). Komplemanın aktivasyonu PMNL'lerin aktivasyonuna ve kemotaksisine neden olup, nötrofillerin dermatofit hifalarına adezyonunu arttırır, dermatofit sporlarını opsonize edip fagositozlarını kolaylaştırır. N-asetil glukozaminin dermatofit hücre duvarına inkorpore olmasını inhibe edip çoğalmalarını önler (7,13).

Epidermal bariyerin bozulması C aktivasyonunun yanı sıra oz makroglobulin, keratinaz inhibitor, serum dermatofit inhibitor faktör içeren serumun da stratum

**Tablo 1.** Dermatofitlerin gelişmesini etkileyen non-spesifik faktörler

- Derinin hidrasyon derecesi
- Anatomi lokalizasyon
- Epidermal yenilenme zamanı
- Stratum korneumun kimyasal ve fiziksel yapısı
- Dermatofitin invaze olma yeteneği
- İnokulumun miktarı ve temas süresi
- Keratinaz üretim seviyesi
- Cinsiyet
- Karbondioksit basıncı

**Tablo 2.** Trikofitin deri testi

Reaksiyon	Süre	Reaksiyon		Mediator
		%	tipi	
Urtika	30 dk	20	I	IgE
Papül	3-12 sa	5	III	GgG, C, (?)
Papül	1-3 gün	50	IV	T lenfosit
	0-7 gün	25	--	--

**Tablo 3.**

Dermatofitoz	Özgül IgG varlığı %
T. capitis	100
T. pedis + İd reaks,	62
Kronik trichophyton rubrum enjeksiyonu	25
Komplikasyonsuz T. pedis.	3
T. corporis ve T. inguinalls	

korneuma ulaşmasına yol açar. Serum dermatofit inhibitör faktör, herkesin serumunda bulunabilen transferindir. Dermatofitlerin çoğalması için gerekli olan demir ile şelat oluşturup onların çoğalmasını inhibe eder (1,7,12-14). Bazı araştırmacılara göre ise fungalstatik "serum faktörü" dermatofitlerin çoğalmasını keratinize katlarda sınırlı tutar ve canlı dokulara invazyonunu önler. Serumunda bu faktör çok düşük fitrede bulunanlarda yaygın ya da subkütan granüloamatöz dermatofit enfeksiyonları olabilir. Alfa 2 makroglobülinse dermatofitlerden salınan proteolitik enzimleri inhibe eder (15).

Dermatofitlerde başlıca üç antijenik komponent bulunur (4):

1. Nitrojen içermeyen polissakkaritler: Çabuk tip hipersensitivite oluştururlar (5). Dolaşımdaki antikolar özellikle karbohidrat yapılarına karşı meydana gelmiştir (15).

2. Glikoproteinler: Karbonhidrat fraksiyonları ile çabuk tip, peptid fraksiyonları ile de geç tip hipersensitivite oluştururlar (4,5,13,15).

3. Keratinazlar: Geç tip hipersensitiviteye neden olurlar (13,15).

Dermatofit antijenleri türler arası farklılık gösterirler. Ancak aynı türlerin farklı cinsleri için sabit ve karakteristikler (4,16). Farklı türler arasında; insan kan grubu A antijeni, epidermin hücreler arası maddesi ve fosforilkolin içeren komponentler arasında çapraz reaksiyon olabilmektedir (1,4,16).

İmmünolojik çalışmalarda kullanılan dermatofit antijeni glikoprotein yapısında olan trikofitindir (4,5). Ancak diğer mikroorganizmalarla da ortak antijenler içerebilir (15). İntradermal uygulama sonrası 24-48 saat içinde oluşan eritem ve indurasyon (+) yanıt olarak kabul edilir. Gelişen bu geç tip hipersensitivite reaksiyonu günlerce, haftalarca sürebilir, hatta 1-2 aya kadar uzayabilir (1,2,8,17). Bu hipersensitivite dermatofitlere özeldir ancak türe özel değildir (15). Bu antijenin epidermise verilmesini takiben derinin antijen sunan hücreleri olan Langerhans hücreleri ve makrofajlar alınır T lenfositlere sunulurlar. Böylece T lenfositlerde duyarlanma ve proliferasyon olur. Aktive olan bu T lenfositlerinden salınan bir faktör etkisi ile de mast hücreleri aktive edilir. Mast hücrelerinden salınan vazodilatör aminlerden biri olan serotonin de endotel hücrelerinde kontraksiyona yol açıp endotelial boşluklar oluşturur. Bu boşlukların da nötrofil, makrofaj ve lenfositler epidermise ulaşıp geç tip hipersensitivite reaksiyonunu oluştururlar, büyük inflame papül çevresindeki eritematöz halo tipiktir (4,12,15). Bazı kişilerde de bu antijen ile mast hücrelerine bağlı IgE arasındaki ilişki sonucu dakikalar içinde çabuk tip hipersensitivite oluşabilir (1). Çabuk tip hipersensitivitede genellikle uzun süre ve sürekli olarak antijenlere maruz kalmak sorumlu tutulur ve bu olay özellikle kronik enfeksiyonlarda oluşur. Bu ürtikeryal reaksiyon dermatofitli hastalarda pozitif olduğu gibi, nadiren normal kişilerde, atopiklerde, erlipel benzeri erupsiyonu olanlarda, tekrarlayan lenfanjiti olanlarda ve trikofitin ile tedavi edilenlerde de pozitif olabilir (15). Trikofitin deri testine karşı oluşan reaksiyon tipleri Tablo 2'de gösterilmiştir (4). Trikofitin reaksiyonu dermatofitozu kesinlikle göstermeyebilir ya da ekarte etmeyebilir çünkü, hiç gelişmeyebileceği gibi, enfeksiyon iyileştikten sonra da uzun süre devam edebilir (15).

Trikofitin intradermal testinin yanısıra trikofitin yama testi de bulunmaktadır; ancak yalancı (-) sonuçlar sık olabildiğinden daha az tercih edilmektedir (5,17).

## HUMORALCEVAP

Dermatofit enfeksiyonlarına karşı başlıca İmmünolojik cevap hücresel immünite ile olmakla beraber vaskülit, ürtiker gibi komplikasyonlar; lokal veya generalize deri reaksiyonları humoral antikoların varlığını düşündürmektedir (16). Yapılan çalışmalarda kronik T.rubrum enfeksiyonu olanlarda spesifik IgE %87, kontrol gruplarında ise %0 olarak bulunmuştur (5,16). Ayrıca kronik enfeksiyonlarda, id reaksiyonu olanlarda ve aşırı inflamasyonlu lezyonları olanlarda özgül IgG antikorunda da artış gözlenmiştir (1,4,16). Tablo 3'de dermatofit en-

feksiyonlarındaki özgül IgG pozitifliği gösterilmektedir (5). Antidermatofit antikorları akut lezyonlarda geçici iken, kronik lezyonlarda kalıcıdır (16). Enfeksiyon alanının genişliği ve şiddeti arttıkça da antikor türesinde artış olur (4). El, ayak ve tırnaklardaki enfeksiyonlara göre baş bölgesi ve kasıklardaki enfeksiyonlarda özgül antikorlara daha sık rastlanmaktadır (4). Bu antikorların koruyucu rollerine ait kanıt çok azdır yahut hiç yoktur. Humoral immünitelerin böyle inefektif olmasının nedeni dermatofitlerin vasküler sistemden uzak anatomik bölgede yerleşmiş olmalarıdır (11,17).

## HÜCRESEL CEVAP

Dermatofitlere karşı timusa bağımlı hücresel immün cevap majör rol oynar ve oluşan dermatit tablosundan sorumludur (4,12,18). Reenfeksiyonlara karşı direnç, dermatofit antijenlerine karşı geç tip hücresel hipersensitivite gelişmesine bağlıdır (4). Bu direncin süresi ve derecesi aşağıdaki faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterir: dermatofitin türü (zoofilik veya antropofilik) konak (hayvan veya insan) enfeksiyonun yeri (deri, saç, tırnak).

Bazı araştırmacılara göre, kazanılan direnç yalnızca önceki enfeksiyon yerine sınırlı değil yaygındır ve türe özgü değildir. Ancak, diğer bazı araştırmacılara göre ise bu güçlü parsiyel immünite lokalize olup enfeksiyon bölgesinin 20 mm çevresine kadar bulunur. Bu direnç genellikle 3 ay sürer. Dermatofitlere karşı immünizasyon, miçellerle intra- ya da sub-kutan enjeksiyon veya topik uygulamayla olur. Oluşan immünite immünize alanda en fazladır ve kutanöz duyarlanmayla beraberdir (15).

Normal hücresel cevap için lenfositlerde yeterli blast transformasyonu, lenfokin üretimi ve monosit kemotaktik cevabı gereklidir (18). Lenfosit transformasyonunda bireysel farklılıklar bulunur ve bunun nedenleriyle ilgili şu görüşler ortaya atılmıştır (19):

1. Her bireyin lenfosit havuzunda mitojenlere cevap veren farklı sayıda hücrenin bulunması,
2. Hücre yüzeyindeki mitojen reseptör sayılarında farklılık olması,
3. Plazmada karbohidrat ve glikoprotein yapılarıyla kompleks oluşturan nonspesifik mitojenlerin bunların serum düzeyindeki farklılıklarından etkilenmesi.
4. Mitojenlerin farklı substrat spesifiteleri göstermeleri.

Dermatofitlerde hücresel immüniteyi inceleyen in vitro metodlar lökosit adezyon inhibisyonu, lökosit migrasyon inhibisyonu ve lenfosit transformasyonudur (4,17). Bunların içinde en çok kullanılan ve en duyarlı yöntem lenfosit transformasyonudur (4,20).

Daha önceden dermatofit enfeksiyonu geçirmemiş kişilerin dermatofit antijenlerine maruz kalması sonucu meydana gelen primer enfeksiyonda hücresel geç tip hipersensitivite gelişir (1,12). Aktive lenfositlerden salınan lenfokinler hem direkt olarak dermatofitlerin çoğal-

masını inhibe ederler, hem keratinositleri inhibitör sitokinler oluşturmaları için uyarırlar, hem epidermal proliferasyonu artıran büyüme faktörleri salgılayıp dermatofitlerin deskuamasyonla ayrılmasını hızlandırır, hem de lenfosit, makrofaj ve nötrofillerin çoğalıp aktive olmalarını sağlarlar (4,13).

Primer enfeksiyonun 4 fazı bulunur (8):

1. inkübasyon fazı = inokülasyon fazı - 1° irritan faz: 4-6 gün sürer ve hafif bir dermatit tablosu oluşur (0,8).
2. Yayılma fazı: 2-35 gün sürer ve soluk pembe, sınırları tam belli olmayan dermatit tablosunda günde 1-3 mm'lik ilerleme olur (8,11,12).
3. İnflamatuar faz: 12-15. günlerde geç tip hipersensitivite reaksiyonunun ve lenfosit transformasyonunun pozitifleşmesi ile senkron olarak başlayıp 12-35 gün sürer. Tipik dermatofit lezyonları oluşur (5,8,11).
4. iyileşme fazı: inflammatuar fazın pikini takiben 12-35 gün içinde spontan olarak dermatit tablosu geriler ve kültürler negatifleşir (8). Geç tip hipersensitivite maksimum düzeye ulaşır (15).

Önceden enfekte veya pozitif trikofitin deri testi olan kişinin ikinci kez enfeksiyona maruz kalması sonucu sekonder enfeksiyon meydana gelir (1). inkübasyon ve yayılma fazı olmadan hızlandırılmış bir şekilde iki gün içinde yoğun inflamasyon oluşur ve hızla spontan olarak kaybolur. Tipik dermatofit lezyonları oluşmayıp yayılıp genişlemeyen küçük endüre fokus olarak kalır, hastalığın şiddeti daha zadır (1,5,8,11 - 13,15).

MID50; %50 kişide deneysel olarak dermatofit enfeksiyonu oluşması için gerekli spor sayısıdır. MID50 primer enfeksiyonlarda 1-6 spor iken sekonder enfeksiyonlarda 300 spordur (8). Bunlar da primer enfeksiyondan kazanılan tam değilse de parsiyel bir immünite olduğunu gösterir (8,11). Bunun yanısıra, aynı dermatofitle tekrarlayan inokülasyonlar hiposensitivasyon ve anerjiye neden olabilir (15).

## KRONİK DERMATOFİTOZLAR

Kronik dermatofitozların gelişmesinde kılı ve nemli ortamlar gibi derinin dermatofitlerin çoğalması için uygun ortam oluşturmaları, mantarlara ait virulans faktörleri, immün yetmezlik, hastanın genç olması, genel durum bozukluğu, deride deskuamasyon hızının azalması, altta yatan başka hastalıklar, atopi ve serum disproteinemileri üzerinde durulmaktadır (13,15). immün yetmezlik immünsupresif ilaç kullanımına, immün yetmezlikle seyreden hastalıklara ya da immün cevabın dermatofitlerce supresyonuna bağlı olabilir (13). Dermatofitlerin çoğalmaları sırasında hücre duvarından salınan mannanlar hem keratinositlerin proliferasyonunu inhibe ederek epidermal yenilenme zamanını uzatıp dermatofit ile temas süresini uzatırlar hem de mononükleer fagozitik hücrelerin yüzey reseptörlerine bağlanıp antijenlerin uygun T lenfositlerine sunulması için gerekli RNA fonk-

siyonlarını bozarak hücrel immüniteyi suprese ederler (13).

Kronik dermatofitozlularda %80 oranında bulunan hücrel immünite defektinin nedenleri ile ilgili bazı hipotezler bulunmaktadır. Bunlar:

— Dolaşımdaki uzun süreli aşırı antijen yükünün hücrel intoleransa neden olması (12,17,21).

— Fungal kaynaklı kemotaktik faktörlerin vb. ürünlerin komplemanın alterne yolunu aktivasyonunun hafif bir inflamasyona yol açması (12).

— Serumda immün sistemi bloke eden inhibitör faktörlerin bulunması. Bunlar ya özellikle fosforilkolin hapteni içeren fungal antijenlerdir ya da IgE'dir (4,11). Atopik olsun veya olmasın IgE sentez kapasitesi yüksek olanlarda ya antijen-antikör komplekslerinin oluşumuyla antijenin tüketilmesine bağlı olarak, ya T lenfosit reseptörlerini bloke ederek, ya da kutanöz mast hücrelerinden T lenfosit cevabı üzerine inhibitör etkisi olan histamin vb. mediatörlerin salınmasına neden olarak hücrel immünitenin antagonize edildiği düşünülmektedir. Bazı otörlere göre de inhibitör faktörlerden çok baskılayıcı T lenfositlerin etkisiyle hücrel immünite bloke edilmektedir (4,5,11,12,17,21).

— Herediter faktörlerin bulunması. Yapılan çalışmalarda tip 1 yardımcı T lenfositlerin interferon salgılayıp geç tip hipersensitivite reaksiyonunu arttırırken, tip 2 yardımcı T lenfositlerin interlökin-1 salgılayıp çabuk tip hipersensitivite reaksiyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Bu tip 2 yardımcı T lenfosit subpopulasyonun bireysel egemenliğine bağlı olarak da kronik dermatofitozlara yatkınlık olabileceği düşünülmektedir (11).

— Atopinin bulunması. Kronik dermatofitozlularda %40-50 kişisel astım veya allerjik rinit, daha az sıklıkta ise atopik dermatit saptanmıştır (12,13,17,21). Atopiklerde dermatofit antijenlerine karşı belirgin çabuk tip hipersensitivite ancak azalmış geç tip hipersensitivite meydana gelmektedir (11,17,21).

Kronik dermatofitozlu hastalar immünolojik özelliklerine göre 3 gruba ayrılmaktadır (1).

1. Grup: Kronik dermatofitozuların %34'ünü oluşturur. Trikofitin antijenine karşı selektif bir anerji veya tolerans bulunur. Nondermatofitik antijenlere karşı in vitro ve in vivo hücrel cevap normaldir (1,11,21).

2. Grup: Kronik dermatofitozuların %20'sini oluşturur. Sadece trikofitine karşı değil tüm antijenlere karşı hücrel immünitede tam bir depresyon vardır (1,21).

3. Grup: Kronik dermatofitozuların %46'sını oluşturur ve okkült denir, in vivo olarak geç tip hipersensitivite olmamasına karşın in vitro olarak lenfosit transformasyonu gerçekleşmektedir. Muhtemelen çabuk tip hipersensitivite reaksiyonu ile geç tip hipersensitivitenin antagonize edildiği düşünülmektedir. Sıklıkla beraberinde endokrinolojik bozukluklar da bulunabilmektedir (1,21). Kronik enfeksiyonu olanlarda sıklıkla geç tip trikofitin reaksiyonu negatiftir ya da gecikmiş olarak

meydana gelirken dolaşımda daha bol antikör bulunmasına bağlı olarak çabuk tip hipersensitivite pozitifdir (15).

## KANDİDA ENFEKSİYONLARI

Kutanöz kandida enfeksiyonlarına karşı konağın cevabı dermatofitlerinkine benzemekle beraber bir takım farklılıklar gösterir. Çünkü kandida enfeksiyonlarında inflamasyon daha yoğundur, enfeksiyonlar daha çeşitlidir ve çok farklı dokuları tutabilir ve dimorfizm gösterirler (1,22). En önemlisi de kandida albicans ile kişinin ilk karşılaşmasının doğum esnasında olup yaşam boyu gastrointestinal sistemde varlığını sürdürmesidir. Böyle uzun süreli kolonizasyonun sonucu olarak da floradaki diğer mikroorganizmalara karşı görülme oranında yoğun bir hücrel ve humoral yanıt oluşmaktadır (22,23).

Kandida enfeksiyonlarına karşı vücudun nonspesifik savunma mekanizmaları bulunmaktadır:

1. Deri ve mukoza bariyeri ve bu bölgelerdeki floranın antagonist etkisi (1,22).

2. Hormon dengesi: Kortikosteroid hormonları mantarların öldürülmesini azaltarak olumsuz rol oynarlar. Ayrıca diabetes mellitus veya gebelikte görülen glikojen sekresyonunda artış ile kandidiyazis oluşumuna zemin hazırlanır (22,23).

3. Fagositoz: Makrofaj ve özellikle de nötrofiller mantarları fagosite edip granüllerindeki myeloperoksidaz enzimleri, kimotripsin benzeri katyonik proteinleri sayesinde kandidasidal etki gösterirler (22-24).

4. Kandidastatik etkili serum faktörleri: Doymamış laktoferrin ve transferrin mantarların ihtiyacı olan demiri bağlayarak çoğalmalarını önlerler (22-24). A ve C vitaminleri, mekanizması henüz tam aydınlatılmamışsa da, kandidalara karşı direnci arttırırlar (22,23). Özellikle kandida albicans ve stelladoidea'ya özgül, ısıya dirençli, proteaz enzimlerine duyarlı olan "kümeleşme faktörü" kandidalarda kümeleşmeye yol açıp fagositozlarını kolaylaştırır (22-24).

5. Kompleman sistemi: Kompleman sistemi fagositoz oranını arttırır ancak fagosite edilen mantarların öldürülme oranını etkilememektedir (22-24).

Kandida enfeksiyonlarına karşı doğal veya kazanılmış bağışıklığın kesin ayırımını yapmak güçtür, çünkü bu konuda henüz aydınlatılmamış pekçok nokta bulunmaktadır. Ancak genel olarak mukokutanöz enfeksiyonlarda timusa bağımlı hücrel immünitenin, sistemik ve yaygın enfeksiyonlarda ise humoral immünitenin ön plana çıktığı kabul edilmektedir (22,23).

Kandida antijenlerine karşı geç tip hipersensitivite reaksiyonu normal popülasyonda %80-94 oranda pozitif iken hücrel bağışıklığı bozulan kişilerde negatif sonuç vermektedir. Hücrel bağışıklıktaki bu bozukluğun kandida enfeksiyonunun nedeni mi sonucu mu olduğu henüz tam olarak belirlenememiştir (22,25). Kandida albicansin baskılayıcı T lenfositleri ve immünosupresif

**Tablo 4.** Kandidiyazisle ilişkili immün yetmezlik durumları

- Kronik mukokutanöz kandidiyazis
- Ailesel multiple endokrin disfonksiyon
- Konjenital timik aplazi
- Timik alenfoplazi
- Şiddetli kombine immün yetmezlik
- Çıplak lenfosit sendromu
- Adenozin deaminaz eksikliği
- Nezelof sendromu
- Myeloperoksidaz eksikliği
- Retikülerdisgenesis
- Hiperimmünglobülin E sendromu
- Malign timoma
- Biotin bağımlılığı ile olan immün yetmezlik
- AIDS

**Tablo 5.** Kronik mukokutanöz kandidiazise eşlik eden durumlar

- Hipoparatiroidizm
- Addison hastalığı
- Hipotiroidizm
- Diabetes mellitus
- Kronik lenfositik tiroidit
- Blefarit
- Keratokonjonktivit
- Korneal ülserler
- Pernisiyöz anemi
- Demir eksikliği anemisi
- Kronik aktif hepatit
- Juvenil siroz
- Alopesi
- Depigmentasyon
- Cheilitis
- Enamel hipoplazisi
- Kronik akciğer hastalığı

özellikteki makrofajları etkileyerek T lenfositlerinin aktivitesine bozduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (22,23). Kandida enfeksiyonları ile ilişkili immün yetmezlik durumları Tablo 4'de gösterilmiştir (1).

Kandida enfeksiyonlarında çok farklı türlerde bulunabilen özgül IgG antikorları ile ilgili de çok çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bazı otörler bunların hastalığı elimine etmedeki yetersizliklerini belirtirken bazıları da direnç oluşumunda rolleri olduğu savunmaktadır. Bu antikorların kandida albicansın hücre yüzeyini kaplayarak fagositlerin hücre içi öldürmelerinde etkili antimikrobiyal komponentlerin hedefi olmaktan koruduğunu, hatta kandidaya karşı in vitro ve in vivo hücresele immüniteyi bloke ettiğine dair kanıtlar da bulunmaktadır (1,22,24).

Günümüzde referans laboratuvarlarında tanı için sistemik kandidiyazide sitoplazma antijenlerine karşı oluşan spesifik antikorlar, her tip kandida enfeksiyonu içinse kapsül polisakaridlerine karşı oluşan antikorlar araştırılmaktadır. Ancak kandidaların sağlıklı kişilerde de

bulunabilmesinden, antijenik yapılarının karmaşıklığından, antijenler arası çapraz reaksiyonlar olabildiğinden, %27-70 oranında yalancı (-) sonuçlar alınabildiğinden dolayı elde edilen sonuçlarda tutarsızlıklar olabilmektedir (2,6,22). Ayrıca immün sistemi baskılananlarda veya enfeksiyonun erken dönemlerinde antikorları saptamak mümkün olamayabileceğinden kandida albicansın antijenlerinin incelenmesi önerilmektedir. Özellikle son yıllarda bütün dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanan monoklonal antikorlar tek bir antijenik determinanti taşıdığından son derece spesifik sonuçlar elde edilebilmektedir (22).

Kandida enfeksiyonlarına karşı koruyucu aşı geliştirme çabaları da olmuştur. Ancak aşı hazırlama tekniklerindeki farklılıklar, standardize edilmesindeki güçlükler nedeniyle şimdiye kadar koruyucu bir aşı geliştirilememiş ya da pratiğe konulamamıştır (2,23).

Kandida enfeksiyonları akut mukokutanöz, kronik mukokutanöz ve sistemik kandidiyazis olmak üzere 3 grupta incelenebilir (22). Bunlardan kronik mukokutanöz ve sistemik kandidiyazis şiddetli kandida enfeksiyonları olarak bilinmektedir (24).

### **Kronik Mukokutanöz Kandidiyazis (KMK)**

Deri, tırnak ve müköz membranların kronik kandidiyal enfeksiyonudur ve özellikle bebek ve çocuklarda %2-6 sıklıkta görülmektedir. Olguların %20'sinde aile hikayesi bulunmaktadır (22,24,26). KMK'in şiddeti değişkendir, ne kadar erken dönemde başlarsa o kadar ciddi seyreder (24). En ciddi deri bulgusu multiple hiperkeratozik, skuamli plak tarzındaki kandidal granülomlardır (22,24). Beraberinde %50 olguda 5-10 yıl içinde ortaya çıkan endokrinopatiler ve nonendokrinolojik disfonksiyonlar bulunabilmektedir. Bunlar Tablo 5'de gösterilmiştir (23,24,26). Heterojenlik immün sistem defektleri bulunmaktadır (26,27). Humoral immün sistem ve kompleman sistemi sağlam olduğundan diğer immün yetmezlik hastalıklarında görülebilen pnömoni, sepsis, diare ve sistemik kandidiyazis tablosu oluşmamaktadır (24). Hücresele immünitedeki defektler şunlardır:

— Kandida ve diğer test antijenlerine karşı %50 olguda kutanöz anergi olup geç tip hipersensitivite reaksiyonu negatiftir (23-26).

— %30 olguda kandida antijenlerine karşı in vitro blast transformasyonu gelişmez (23,24,26).

— T lenfositlerinin antijeni tanınması, proliferasyonu ve lenfokin oluşturmaları bozulur. Özellikle %80 olguda lenfokinlerden biri olan makrofaj migrasyon inhibitör faktörünün (MIF) salınımı azalır, hatta tıma yakın inhibe olur (23-25).

— Mononükleer hücre kemotaksisinde defektler vardır (25,27).

KMK'in tedavisinde 2 amaç vardır:

1. Fungal enfeksiyonun kontrol altına alınması: Bu amaçla oral antifungal ajanlar, özellikle de amfoteri-

sin B kullanılmaktadır ancak geçici fayda sağlanabilmektedir (24,26).

2. immünolojik manipülasyonlarla konağın Immün direncinin artırılması: Bu amaçla ya lenfosit, kemik iliği, fetal timus, timik epitel transplantasyonu yapılmakta, ya da timozin, levamizol, transfer faktör gibi immüno stimulanlar kullanılmaktadır (23-25). Transfer faktör, en sık kullanılan ve en İyi sonuçlar elde edilen immüno stimulanlardır (23,24). Geç tip hipersensitivitesi pozitif olan hastaların lenfositlerinin spesifik antijen ile reaksiyonu sonucu salınıp bunu nonreaktif bireylere transfer etmektedir. Enfeksiyonun yaygınlığı arttıkça tedavinin etkinliği azaldığından beraberinde amfoterisin B'de kullanılmaktadır (24,26).

### Sistemik Kandidiyazis

Immün yetmezliği olanlar, postoperatif dönem hastalar ve özellikle de hematolojik malignitesi olanlarda görülen, fatal seyirli, tanısı genellikle otopsilerde konulan bir hastalıktır (1,22,24). Her organı tutabilir; akut süpürasyon ve nekrozla karakterize lezyonlar oluşturmaktadır (22,23). Enfeksiyonun şiddeti arttıkça antikor titreleri de artar, bu prognozunu kötülüğünü göstermektedir (24).

### KAYNAKLAR

- Dahl MV. Clinical immunodermatology, 2nd ed. Chicago, Year Book Medical Publishers İne, 1988:171-84.
- Erbakan N. Derinin mantar hastalıkları. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi, 1989:1-90.
- Elewski BE, Hazen PG. The superficial mycopes and the dermatophytes. Journal of the American Academy of Dermatology, 1989 Oct; 21 (4-1 ):655-73.
- Calderón RA. Immunoregulation of dermatophytosis. Critical Reviews in Microbiology 1989; 16(5):339-64.
- Tagami H, Kudoh K, Takematsu H. Inflammation and immunity in dermatophytosis. Dermatológica 1989; 179(Suppl 1):1-8.
- Gonzalez E. Pathophysiology of certain fungal diseases. In: Soter NA, Baden HP, eds. Pathophysiology of dermatologic diseases, 2<sup>nd</sup> ed. USA, McGraw Hill Inc, 1991: 453-65.
- Dahl MV, Carpenter R. Polymorphonuclear leucocytes, complement and trichophyton rubrum. Invest Dermatol 1986 Feb; 86(2):138-41.
- Jones HE, Reinhardt JH, Rinaldi MG. Acquired immunity to dermatophytes. Arch Dermatol 1974 June; 109:840-8.
- Wawrzkiwicz K, Wolski T, Lobarzewski J. Screening the keratinolytic activity of dermatophytes in vitro. Mycopathologia 1991; 114:1-8.
- Suite M, Moore MK, Hay RJ. Leucocyte chemotaxis to antigens of dermatophytes causing scalp ringworm. Clinical Experimental Dermatology 1987; 12(3):171-4.
- Jones HE. Immune response and host resistance of humans to dermatophyte infection. Journal of the American Academy of Dermatology 1993; 28(5-1):12-8.
- Jones HE. Cell-mediated immunity in the immunopathogenesis of dermatophytosis. Acta Derm Venereol (Stockholm) 1986;12(Suppl):73-83.
- Dahl MV. Supression of immunity and inflammation by products produced by dermatophytes. Journal of the American Academy of Dermatology 1993; 28(5-1):19-23.
- Swan JW, Dahl MV, Coppo PA, et al. Complement activation by trichophyton rubrum. Journal of Investigative Dermatology 1983; 80:156-8.
- Grappel SF, Bishop CT, Blank F. Immunology of dermatophytes and dermatophytosis. Bacteriological Reviews 1974; 38(2):222-50.
- Svejgaard E. Humoral antibody responses in the immunopathogenesis of dermatophytosis. Acta Dermatol Venereol (Stockh) 1986; 121(Suppl):85-91.
- Ahmed AR. Immunology of human dermatophyte infections. Arch Dermatol 1982; 118:521-5.
- Allen DE, Snyderman R, Meadows L, et al. Generalized microsporum audovinii infection and depressed cellular immunity associated with a missing plasma factor required for lymphocyte blastogenesis. The American Journal of Medicine 1977; 63:991-9.
- Knoke J, Kanaide A, Powell AE. Modulation of lymphocytic responses by factors in human plasma, hit Arch Allergy 1974; 46:584-99.
- Kerbs S, Grrenberg J, Jesrani K. Temporal correlation of lymphocyte blastogenesis, skin test responses and erythema during dermatophyte infections. Clin Exp Immunol 1977; 27:526-30.
- Jones HE, Reinhardt JH, Rinaldi MG. Immunologic susceptibility to chronic dermatophytosis. Arch Dermatol 1974; 110:213-20.
- Tümbay E. Kandida ve enfeksiyonları, izmir: Bilgehan Basımevi, 1986.
- Rogers TJ, Balish E. Immunity to **Candida albicans**. Microbiological Reviews 1980; 44(4):660-82.
- Edwards JE, Lehrer RI, Stiehm ER, et al. Severe candidal infections. Annals of Internal Medicine 1978; 89:91-106.
- Valdimarsson H, Riches HRC, Holt L, et al. Lymphocyte abnormality in chronic mucocutaneous candidiasis. The Lancet 1970; 13(1):1259-61.
- Feigin RD, Shackelford PG, Eisen S, et al. Treatment of mucocutaneous candidiasis with transfer factor. Pediatrics 1974; 53(1):63-70.
- Snyderman R, Altman LC, Frankel A, et al. Defective mononuclear leukocyte chemotaxis. A previously unrecognized immune dysfunction. Annals of Internal Medicine 1973; 78:509-13.