

Funguslara Karşı İmmünite

Ömer Kasımoğlu

Dış ortamda yaygın olarak bulunan mantarlar bir yandan insan sağlığını olumsuz olarak etkilerken diğer yandan canlılar alemindeki varlıklarını sürdürebilmek için sınırsız olarak çoğalmaktadırlar. İnsanda hastalık etkeni olan mantarlar uygun katı besiyerleri üzerinde oluşan koloni görüntülerine göre, maya veya küf şeklinde üreme gösterenler diye tanımlanmıştır. Bunların dışında *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis* diye isimlendirilenler dimorfik mantarlar olarak gruplandırılmıştır. Bunlar uygun katı besiyerlerinde oda ısısında küf, 37°C'de maya şeklinde koloniler oluşturarak ürerler. Morfolojik, biyokimyasal, ekolojik özellikleri belirlenmiş olan bu mantarlar dış ortamda oldukça yaygın olarak bulunurlar. Mantarlar organizmada lokal ve sistemik mantar hastalıklarına neden olurlar. Bunun yanında özellikle solunum sisteminde, deri ve mukozalarda allerjik değişikliklere neden oldukları belirlendikten sonra daha çok önem kazanmışlardır. Son yıllarda immünoloji uygulamalı çalışmalarında modern yöntemlerin geliştirilmesi ile mantar hastalıklarının serolojik tanısında bir hayli gelişmeler olmuştur. Mantar infeksiyonları vücut direnci düşük olanlarda yüksek oranda, gittikçe artan bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Konağı infeksiyona karşı koruyan mekanizmaların yetersizliği mantar infeksiyonlarının ana nedenidir (1, 3, 5, 7, 9, 10).

İnsanda mantar infeksiyonları etkeni olarak en sık *Candida*'lar, kriptomikozlar ve dermatofitler izole edildiğinden bu yazıda *Candida*, kriptomikoz ve dermatofitlere karşı oluşan immünitenin bahsedilmiştir.

İnsanlarda görülen mantar hastalıkları lokalizasyon, tuttu-kları dokular, hastalığın seyri, sıklığı ve immünolojik olaylar dikkate alınarak dört grupta incelenmektedir: (1) **Yüzeyel mikozlar:** Deri, saç ve tırnak gibi keratinden zengin doku ve organları tutan *Trichophyton*, *Microsporium*, *Epidermophyton*'un yaptığı dermatomikozlar, (2) **Deri altı mikozları:** Deride sıyrık, çatlak veya travma sonucu deri altı dokularda kronik ülser veya nodüllere neden olabilen sporotrikoz, kromomikoz, misetoma, (3) **Solunum sisteminde görülen mikozlar:** Solunum sisteminde yerleşen subklinik veya akut akciğer infeksiyonu yapan, karaciğerde granülomatöz lezyonlar oluşturan, toprakta bulunan mantarların yaptığı histoplazmoz, koksidiodomikoz, kriptomikoz, (4) ***Candida* infeksiyonları:** Yüzeyel dokularda mukoza, deri ve tırnakta lokal lezyonlara veya sistemik infeksiyonlara yol açan mantar hastalıkları, kandidiyaz (8).

Mantar infeksiyonlarında klinik belirtiler ve hastalığın seyri, konağın direncine bağlı olarak vereceği cevapla yakından ilgilidir. Mantar infeksiyonlarına karşı spesifik (immün) ve nonspesifik (doğal) savunma mekanizmalarının rolü üzerindeki yeni yaklaşımlar hayvan deneylerinden elde edilen sonuçlara göre değerlendirilmektedir. İnsanda *Candida*'lar doğum olayı ile ilgili olarak özellikle sindirim sistemi mukozasına yerleşerek yaşamlarını sürdürürler. Böylece konakla *Candi-*

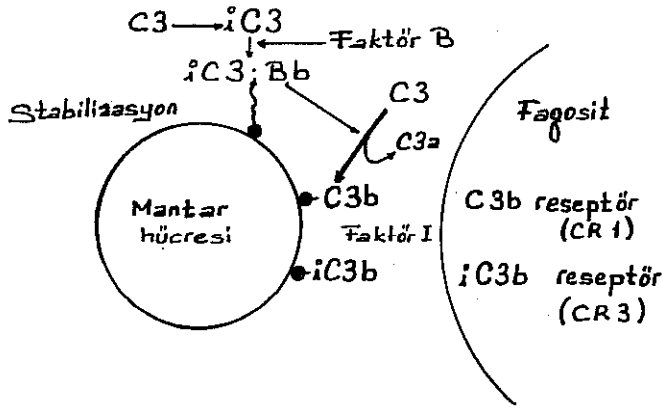
da'lar arasındaki bu ilişki sonucu, konakta hücresel ve humöral bağışıklığın oluşmasına yol açarlar. İnsanda maya şeklinde üreyen mantarlar arasında en sık *Candida*'larla infeksiyon görüldüğü için deneysel çalışmalarda model olarak *Candida albicans* kullanılmıştır (3, 9).

Kemoterapötik maddelerin gereğinden fazla ve gelişigüzel kullanılması, bağışıklık mekanizmasını baskılayan bilinen immünoşüpresif ve sitostatik ilaçların sık ve düzensiz kullanılması dokuya mayaların yerleşmesine zemin hazırlar. Üst solunum yolları, sindirim sistemi, vagina mukozasına yerleşen *Candida*'ların bu bölgelerde oluşturdukları metabolizma ürünleri, salgıladıkları bazı toksik maddeler ortamdaki normal flora dengesini bozarak bakterilerin büyük bölümünün ortadan kalkmasına, *Candida*'ların hızla çoğalmasına yol açarlar. Özellikle bu vakaların ağız florası incelendiğinde *Candida*'ların çok sayıda belirlendiği görülmüştür. Mukokutanöz kandidiyaz vakalarında genetik bozuklukların ve hormonal düzensizliklerin gözlenmesi bu olaylara açıklık kazandırmıştır. Normal şahısların kan serumlarında *Candida*'lara karşı aglütinasyon deneyi ile % 22-45 oranında aglütininlerin belirlendiği, kompleman birleşmesi ve deri deneyi ile ise daha düşük seviyede pozitifliğin bulunduğu gösterilmiştir. Kan serumunda *Candida*'lara karşı aglütininin, presipitin ve kompleman birleştiren antikorların bulunduğu kişilerde *Candida*'ların tekrar hastalık husule getirebilmesi, bunların bu bağışıklıktaki rolüne henüz açıklık kazandıramamıştır. Ancak *Candida*'ların *Salmonella*'lar, *Torulopsis glabrata*, *Saccharomyces cerevisiae* gibi mikroorganizmalarla müşterek antijenlerinin belirlenmesi serolojik deneylerde görülen çapraz reaksiyonlar hususunda konuya açıklık getirmiştir (7, 9, 11).

Mayalara Karşı Oluşan İmmünite

Mantar infeksiyonlarında konağın savunma mekanizmasından birini teşkil eden nonspesifik mekanizmanın ilk adımını fizyolojik engeller, inflamatuvar cevap ve fagositozu içine alan savunma oluşturur. Nonspesifik savunma mekanizmalarını yenen maya şeklindeki mantarlar, ikinci savunma mekanizmasını oluşturan humöral ve hücresel immün cevapla karşılaşılır. Mantarlar alternatif yolla kompleman C3 fragmanına bağlanarak fagositlere, polimorf nüveli lökositlere, monositlere ve makrofajlara C3b (CR 1) ve iC3b (CR 3) reseptörleri aracılığı ile yapışır. Diğer yandan C3 ve C5a inflamasyonu başlatan mediatör rol oynarlar. C3a ve C5a uyarısı ile mast hücrelerinden salınan kimyasal mediatörler infeksiyon alanında sıvı toplanmasına ve fagositlerin birikimine yol açarlar (Şekil 1) (3).

Maya şeklindeki mantarların yapmış oldukları infeksiyonlarda polimorf nüveli lökositler, monositler ve makrofajlar mantar hücrelerini içlerine alıp öldüren başlıca fagositlerdir. Polimorf nüveli lökositlerde yer alan miyeloperoksidaza bağlı olarak reaktif oksijen ara ürünleri oluşur. Bu önemli bir fungusidal mekanizmadır. Mantar infeksiyonlarında, makrofaj serisinin ara şekli olan monositler dolaşımdan dokulara göçerler ve gelişerek makrofajları oluştururlar. Monositlerin mantar hücrelerini fagosite etmesi ve öldürmesi mekanizmaları-



Şekil 1. Mantar İnfeksiyonlarında Kompleman Aktivasyonu.

nın genelde polimorf nüveli lökositlerinkine benzediği, fakat makrofajlarından farklı olduğu bildirilmiştir. Monositlerde reaktif oksijen ara ürünlerinin jenerasyonu için gerekli olan miyeloperoksidaz sistemi bulunur, makrofajlarda bu yoktur. Diğer taraftan mantar hücresi, lenfokinler tarafından uyarılmamış makrofajların öldürme mekanizmalarına direnç gösterir. Nötrofil hücrelerin salgıladıkları miyeloperoksidaz düzeyinin, "ısıya ve proteaz enzimine duyarlı serum faktörü" (clumping) diye isimlendirilmiş bir faktörün, serum bakır ve demir düzeylerinin düşük olmasının, A ve C vitaminleri noksanlıklarının, serum kompleman düzeyinin düşük olmasının mayamsı mantarlara karşı direnç mekanizmasını etkileyen faktörler olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir. Ayrıca timus bezi çıkartılan farelerde hücresele tipteki bağışıklığın olumsuz yönde etkilendiği bildirilmiştir (3, 5, 7).

Candida'lara karşı bağışık hayvanlardan alınan serumun sağlıklı hayvanlara aktarılması ile, yeni oluşturulan *Candida* infeksiyonlarında ölüm oranının azaltılabildiği gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde bakterie endotoksini veya süt şırınası ile de kandidiyaza karşı direncin görüldüğü, bu maddelerin bağışıklık mekanizmasını nonspesifik olarak uyardığının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Bu olumlu savunma mekanizmalarının tersine, bazı hormonal faktörlerin mantar infeksiyonuna karşı konağın duyarlılığını arttırdıkları bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar hamileliğin vaginal kandidiyaz için kolaylaştırıcı bir etkinlik gösterdiğini ifade etmişlerdir. Hamilelik sırasındaki progesteron seviyesinin vaginal kandidiyaz insidensinin artmasından sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir. Progesteronun spesifik olarak *Candida albicans*'a bağlanarak epitelial hücrelere yapışmasını arttırdığı bildirilmiştir. *Coccidioides immitis*'in endospor oluştuğundan, progesteron varlığında, verilen doza bağlı olarak arttığı gösterilmiştir (3, 7).

Mantar infeksiyonlarına karşı savunma mekanizmalarında antikorların rolü belirgin değildir. İnsanlarda ve hayvanlarda mantarlara karşı antikor cevabı genellikle düşüktür. Sık görülen kandidiyaz vakalarında *C. albicans*'a karşı savunmada hücresele immün cevabın, antijene özgü T hücrelerinin oluşumuna ve lenfokinlerin salınımına bağlı olduğu gösterilmiştir. Lenfokinlerden biri olan makrofaj aktive eden faktör (MAF) reaktif oksijen ara ürünlerini aktive eder ve bundan sonra intrasellüler mantarların nonspesifik olarak öldürülmesi gerçekleşir.

Aktive olmuş makrofajların öldürme mekanizmaları hala tartışmalıdır. Halen, reaktif oksijen ara ürünleri ve hidrolitik enzimlerin oluşumunun artması ve fagozom-lizozom füzyonunun kuvvetlenmesi makrofajların fonksiyonu için ana faktörler olarak düşünülmektedir. Güçlü bir makrofaj aktive edici faktör olan γ interferonun yalnızca makrofajları değil, NK hücrelerini de uyardığı ve bu hücrelerin mantarları öldürdüğü kabul edilmektedir. Antikorlara bağımlı sitotoksiste, aracılığı ile sitotoksik hücrelerin *C. neoformans*'ı öldürdüğü gösterilmiştir. Antikorların *Cryptococcus neoformans*'ın kapsülüne karşı olan opsonik etkisi halen tartışmalıdır (3, 7). Son yıllarda *C. albicans* hücrelerinin salgıladığı proteinazı nötralize ederek hücre içi yüzey maddeleri olan adhesinlerin (mannan veya protein, ya da her ikisi) blokajı ile mantarın epitelial hücrelere yapışmasını inhibe ederek, antikorların immün mekanizmada etkili olduğu bildirilmiştir. Kandidiyazda gelişen humöral immünitenin rolünün proteinaz nötralizasyonuna ve adhesin blokajına bağlı olduğu gösterilmiştir. Kronik mukokutanöz kandidiyazı olan bazı hastalarda, antifungal tedaviyi takiben, normal hücresele immünitenin tekrar kurulmasına paralel olarak klinik iyileşmenin gözlenmesi konuya açıklık kazandırmıştır (3, 7).

İnsan polimorf nüveli lökositlerinden nötrofillerin, belirli şartlarda in vitro olarak, *C. albicans* blastosporlarını sindirebildiği gösterilmiştir. Nötropenili veya nötrofil fonksiyonu bozulmuş hastalarda sık görülen kandidiyaz vakalarından esinlenerek, bunların *C. albicans* infeksiyonlarına karşı korunma mekanizmasındaki önemli rolü gösterilmiştir. *C. albicans*'ın psödohip şekilleri makrofajlar tarafından sindirilmeye direnç gösterirler. Fakat polimorf nüveli lökositler bu hücrelere yapışarak lizozomal içerikleri ve mikrosidal etki gösteren reaktif oksijen ürünleri ile onları öldürebilirler. Çeşitli araştırmacılar tarafından tavşan alveoler makrofajlarının *C. albicans* blastosporlarını elimine edebildikleri, tersine, peritoneal makrofajların *C. albicans* blastosporlarına etkilerinin daha sınırlı olduğu gösterilmiştir. Gecikmiş tip aşırı duyarlılığı pozitif olan, *C. albicans* antijenlerine karşı immünize farelerde, *C. albicans*'ın intravenöz şırınga edilmesi durumunda farelerin anlamlı bir korunma gösterdikleri belirlenmiştir. Tavşanlardan elde edilen bağışık serum immünglobülinlerinin gecikmiş tip aşırı duyarlılığı pozitif farelere transferi ile bunlarda korunmanın olmadığı gösterilmiştir. Koruyucu immünitenin aşılınmış farelerden normal alıcı farelere, serumdan başka lenfoid hücrelerle de aktarılabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmaların *C. albicans*'la infekte farelerin korunmasında hücresele immünitenin ön planda olduğunu, humöral immünitenin ise daha geri planda bir yeri olduğunu gösterdiği ifade edilmiştir (3, 7).

Maya şeklinde üreme gösteren *C. neoformans* vücut direnci düşmüş riskli kişilerde akciğer ve beyinde infeksiyonlara yol açar. *C. neoformans*'ın virulansı ile ilgili en önemli kısmının kapsül polisakkaridleri olduğu bilinmektedir. Kapsül polisakkaridlerinin antifagositik bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Kapsülün, kapsül altında yer alan opsonik kompleman parçalarını örterek fagositlerin yapışmasını engellediği bildirilmiştir. Kapsüllü *C. neoformans* suşlarının kompleman sistemini alterne yolla uyardığı da gösterilmiştir. C₃ ile kaplı *C. neoformans*'ın fare peritoneal makrofajlarınca fagosite edilememelerine rağmen, makrofajların lenfokinle muamele edilmesi durumunda C₃ ile kaplı *C. neoformans*'ın sindirilebileceği gösterilmiştir. IgG ile kaplı *C. neoformans*'ın kolayca fagosite edildiği, buna karşılık C₃ ile kaplı *C. neoformans*'ın fare peritoneal makrofajları tarafından fagosite edilemediği gösterilmiştir. *C. neoformans* infeksiyonlarında husule gelen doku reaksiyonlarının, *C. neoformans*'ın

kapsül büyüklüğüne, kompleman komponentlerinin konsantrasyonuna ve dokudaki makrofaj sayısına bağlı olduğu bildirilmiştir. Hipogammaglobulinemik hastalarda *C. neoformans* infeksiyonuna karşı duyarlılığın olmadığını, Hodgkin'li hastalarda ise duyarlılığın mevcudiyetini gösteren klinik gözlemler ve atimik farelerin de bu infeksiyona duyarlı olduğunu gösteren deneysel bulgular, T lenfosit-makrofaj sisteminin, *C. neoformans* infeksiyonuna karşı savunmada rolü olduğunu göstermektedir (3, 7).

Candida infeksiyonlarında oluşan allerjik durumu belirlemek için deri deneylerinde oidiomisin preparatı 1/10-1/100 oranlarında sulandırılarak ve ön kol derisi içine 0.1 ml miktarında şırınga edilerek hassasiyet araştırılır. Şırıngadan 15 dakika, 24 saat ve 48 saat sonra şırınga yerinde belirgen 0.5 cm'den fazla kızarıklık, kabarıklık, sertlik pozitif olarak değerlendirilir. Kontrol olarak diğer ön kol derisi içine 0.1 ml steril tuzlu su şırınga edilir. Tuzlu su şırınga yerinde bir değişiklik görülmemelidir. Reaksiyon sonucunun pozitif oluşu kesin bir kandidiyaz belirtisi diye kabul edilemez. Ancak hastada klinik olarak kandidiyaz belirtisi mevcutsa allerjik deney sonucu önem kazanır. Kandidiyazın serolojik tanısında aglütinasyon, lateks aglütinasyon, immünodifüzyon, ELISA ile antikor araştırma deneyleri kullanılmaktadır (1, 5, 6, 7, 9, 12).

Dermatofitlere Karşı Oluşan İmmünite

Son yıllarda dermatofit infeksiyonlarında immünitenin belirlenmesi hususunda yoğun çalışmalar sürdürülmektedir. Uygun katı besiyerinde küf kolonisi biçiminde üreyen dermatofitler (*Trichoptyton*, *Microsporium*, *Epidermophyton*) derinin stratum corneum tabakasını, keratinden zengin turnak, kul gibi dokuları tutan, akut ve kronik seyirli yüzeyel infeksiyonlara yol açarlar. Akut tipte seyreden dermatofit infeksiyonlarında sıklıkla zoofilik mantarlardan *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *M. canis* etken olarak izole edilmektedir. Bunlar baş ve vücut derisinde lokal allerjik reaksiyonlara neden olurlar. Lezyonlar bir hafta-bir ay içinde iyileşirler. Kronik tipte seyreden dermatofit infeksiyonlarında antropofilik mantarlardan *T. rubrum*, *T. violaceum*, *T. tonsurans*, *T. concentricum*, *M. audonii* etken olarak izole edilmektedir. Hastalık belirtileri sönme ve alevlenme şeklinde deri reaksiyonları ile seyreden lezyonların ortaya çıkmasına sebep olurlar. Lezyonlar yaygınlaşır ve uzun süre tedaviyi gerektirir. Dermatofitlerin organizmada husule getirdikleri infeksiyonlar uzun süredir bilinmektedir. Ayres ve Anderson 1934 yılında dermatofit infeksiyonu olanların kan serumunda fungustatik antikorları tesbit ettiklerini bildirmişlerdir. Ayrıca normal insan serumunda "özgül olmayan serum faktörü" diye isimlendirilmiş, dermatofitlerin keratinize bölgelerde büyüme sınırnı belirleyen, stratum corneum tabakasından daha derinlere geçmesini önleyen, ısıya dayanıksız bir faktörün mevcudiyeti Lorincz tarafından gösterilmiştir. Tinea capitis'li hastaların ergenlik çağına erişince, serumda bulunan yağ asitlerinin fungustatik etkisi ile iyileştiği bilinmektedir. Ergenlik çağından sonraki dönemlerde tinea capitis'in hemen hemen görülmemesi, özgül olmayan bağışıklık için iyi bir örnektir (2, 4, 5, 8).

In vitro çalışmalarda her cins ve türe bağlı özellik göstermeleri dikkate alınarak ve immünelektroforez, çapraz immünelektroforez, immündifüzyon yöntemleri ile antijenik kalıplardaki değişikliklere özen gösterilerek antijen preparatları uygun şekilde elde etmeye yoğun gayret sarf edilmiştir. Bu yöntemlerle elde edilen antijenik preparatlar tavşanlara şırınga edilerek antiserumlar hazırlanmıştır. Saf suda çözülebilen dermatofit ekstraktları ile *M. canis*, *T. rubrum*, *E. floccosum* ve

T. mentagrophytes türlerinde 35 kadar antijen gösterilmiştir. *T. rubrum*-*T. mentagrophytes*, *T. rubrum*-*T. tonsurans* türleri arasında müşterek antijenik özelliklerin varlığı da çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir. DNA homolojisi üzerindeki yeni çalışmalar dermatofit türleri arasındaki DNA dağılımına açıklık getirmiştir. *T. rubrum* ile *T. mentagrophytes* gibi birbirine yakın türler arasında % 11-76 gibi bir homoloji gösterilmesine rağmen, *T. rubrum* ile *E. floccosum* gibi farklı dermatofit cinsleri arasında % 35-40 arasında bir homoloji belirlendiği bildirilmiştir (5, 7, 11). Dermatofitlerin serolojik tanısında monoklonal antikorların uygulandığı vakalarda dermatofit antikorlarına ait türler içinde yeni serotiplerin olabileceği bildirilmiştir (3). Humoral bağışıklık için yüksek seviyede değişim gösteren dermatofit preparatları ile reaksiyona giren antikorlar hem dermatofitlerle infekte edilmiş insan ve hayvanlarda, hem de bağışık kılınmış olanlarda gösterilmiştir. Bu arada infekte edilmemiş kontrollerde bile antikorlar düşük seviyede belirlenmiştir. Bu sebeple dermatofitlere karşı organizmada belirlenen antikorların spesiflikleri tartışmalıdır (8, 11).

Akut ve kronik dermatofit vakalarında immündifüzyon, çapraz immünelektroforez, karşıt immünelektroforez, ELISA, fluoresan antikor tekniği kullanarak belirlenen antikorların farklı yapıda olduğu anlaşılmıştır. *T. rubrum*'un etken olduğu kronik dermatofit infeksiyonlarında hasta kan serumunda yüksek oranda glikoproteinlere karşı antikorların mevcudiyeti gösterilmiştir. Yalnız bu antikorların epitel dokusunun intraselüler glikoproteinleri ile çapraz reaksiyon verdikleri ifade edilmiştir.

İnsan ve hayvanlarda dermatofit antikorlarını tesbit için değişik serolojik metodlar kullanılmıştır. Bunlar kompleman fiksasyon, indirekt fluoresan antikor tekniği, dermatofit antijenleri ile kaplı eritrositlerin aglütinasyonu, çift difüzyon, karşıt immünelektroforez ve ELISA metodlarıdır. Son yıllarda patojen mantarların immüno-identifikasyonunda geliştirilen yeni bir test ekzo-antijen metodudur. Üç türe ait ekzo-antijenler dermatofit tür ve gruplarının belirlenmesinde denemektedir. Bu metodla dermatofitler ile dermatofit olmayan saprofit küller arasında çapraz reaksiyon gösterilmiştir. Çift difüzyon yöntemi ile hem gruba hem de türe ait yapılan çalışmalarda 21 dermatofit türünde 48 antijen belirlenmiştir. *Trichophyton* ve *Microsporium* türlerinin kendi aralarında birbirlerine yakın ilişkiler gösterdikleri bildirilmiştir. Çeşitli araştırmacılar tarafından bu ilişkileri gösteren taksonomik haritalar hazırlanarak cins ve türlerin çeşitli özelliklerinin belirlenmesinde büyük faydalar sağlanacağı ifade edilmiştir (4, 7, 9, 11).

Safleştirilmiş dermatofit antijenlerinin insan ve hayvanlara intradermal uygulaması, infekte insan ve hayvanlarda derhal aşırı duyarlılık reaksiyonuna veya gecikmiş tipte reaksiyona sebep olabilir. Bu reaksiyonlar konağın duyarlılığına ve antijenin saflığına bağlıdır. Yüksek protein içeriği olan preparasyonlar hücresel bağışıklıkla ilgisi olan geciken tipte reaksiyona sebep olmasına rağmen, polisakkarid fraksiyonlarının reaksiyona yol açtıkları bildirilmiştir. Cruickshank ve arkadaşları *T. mentagrophytes*'den ayırdıkları glikopeptidi peritoneal hücreler vasıtası ile infekte olan kobaylardan infekte olmayan kobaylara transfer ederek geciken tip aşırı reaksiyonunu göstermişlerdir. Önceden infekte olan gönüllüler arasında yapılan deneysel infeksiyonlarda, şırınga yerinde inflamasyon belirtileri ile birlikte 10-15 gün içinde reaksiyon görülmüştür. Akut dermatofit infeksiyonu gösteren hastalar allerjik deneylerde gecikmiş tipte reaksiyon verdikleri halde, kronik dermatofit infeksiyonu olanlarda reaksiyon ya hemen veya hiç yoktur. Son on yıl içindeki bu gözlemler, lö-

kosit migrasyon inhibisyon testi, lökosit migrasyon agarose testi, lökosit adrens testi ve lenfosit transformasyon testi kullanarak in vitro yoğun çalışmalar yapılmıştır. Lökositlerin migrasyonunun inhibisyonu gecikmiş tipte deri reaksiyonu ile ilgili olduğu halde, kronik *T. rubrum* vakalarında inhibisyon gözlenmemiştir. İnsan dermatofit infeksiyonlarında hücresele bağışıklığın in vitro araştırmaları yaygın olarak lenfosit transformasyon testi ile yapılmıştır. Dermatofit infeksiyonlu kişilere dermatofit ekstralarının şırınga edilmesi ile bunların lenfositlerinin sağlıklı kişilere göre daha fazla uyarıldıkları gösterilmiştir. Bu durum 6 ay kadar sürer. Lenfosit transformasyon testinde rol alan lenfositlerin "T helper" sınıfına ait olduğu gözlenmiştir. Dermatofit infeksiyonlarında cinsiyet, yaş, kalıtım, çevre faktörü, konağın hassasiyeti gibi çeşitli faktörlerin rolü olduğu bildirilmektedir. Bunlarda IgE antikorlarının artmış bulunması önemli bir belirtidir (7, 9, 11).

Dermatofit infeksiyonlarının gelişmesinde serumda bulunan inhibitör faktör, kompleman aktivasyonu, kemotoksin, epidermis büyüme faktörü gibi hususların rol oynadığı ileri sürülmektedir (4, 7, 11).

Dermatofit infeksiyonlarında infeksiyon odağından uzakta, ekseriya el ve parmaklar arasında, çoğu zaman steril olan vezikül şeklinde "dermatofitid" diye isimlendirilen belirtiler görülür. Bu belirtilerin dolaşımdaki antijenlerle, deri duyarlık antikorları arasında ortaya çıkan tepkime sonucu ortaya çıktığı kabul edilen allerjik reaksiyonlardan ibaret olduğu bildirilmiştir. İlk dermatofit infeksiyonunun tedavi edilmesi ile dermatofitid belirtilerinin kendiliğinden iyileştiği gösterilmiştir (1, 5, 7, 11).

Dermatofit infeksiyonlarında aşırı duyarlık, trikofitin allerjik deneyi ile gösterilebilir. Trikofitin çeşitli dermatofit türlerinden hazırlanmaktadır. Bunlar saflaştırılmış antijen komponentlerinden glikoproteinler, polisakaritler ve keratinazlar içerirler. Deri içine 0.1 ml miktarda şırınga edilen antijenik madde (trikofitin) organizmada IgE tipi antikorlarla birleşerek 24 saat içinde şırınga yerinde mercimek büyüklüğünde, papül görünümünde ödem, sertlik ve kızarıklık erken reaksiyon; şırıngadan 7-10 gün sonra görülen allerjik belirtiler gecikmiş tipte reaksiyon olarak yorumlanır. Gecikmiş tipteki belirtilerin bağışıklıkla ilgili olduğu bildirilmiştir (1, 5, 7).

Allerjik deneylerde kullanılan mantar ekstralarını elde etmek için mantar uygun sıvı besiyerinde 2-3 hafta süre ile üretilerek kültürden hifler, antrosporlar ayrılır. Belli büyüklükte gözenekleri bulunan eleklerden geçirilerek mikroskopta temizlik, saflık dereceleri kontrol edilir. Özel ekstraktörlerle maserasyon, filtrasyon, santrifugasyon ve dializden sonra kuru ağırlık (mg/ml) değerleri belirlenir. 0.80-0.45 mikron geçirgenliği olan filtrelerden geçirilerek sterilite ve toksisite kontrolleri yapılır. Deri testleri için 1/50'lik ekstratlar, enjeksiyonlar için 1/100-1/1000'lik ekstratlar kullanılır.

Dermatofit infeksiyonlarında immün cevabı sağlayan antijenik maddelerin çoğunun protein veya polisakarid yapısında olduğu, bunların karbonhidrat, peptid veya proteinlerle kompleks halinde zengin bir antijen kaynağı oluşturduğu bildirilmektedir. Dermatofitlerin yaşamları boyunca yapılarında bulunan bileşiklerin, ürünlerin, sitoplazmik komponentlerin çoğunun immunojenik olduğu ifade edilmektedir. Taşıdıkları antijenik maddelerin hücre duvarı ve sitoplazmik makromoleküller dahil, dermatofit hücresinin strüktürel ve fonksiyonel elemanları ile bağlantılı oldukları gösterilmiştir. Sitoplazmik antijenlerin çoğunun fosfataz, kimotripsin ve katalaz gibi enzimler olduğu belirlenmiştir. Bunlar, hif veya sporların yapısında veya ekstraselüler olabilir. Bir dermatofit hifi içinde ta-

nınabilen antijenlerin sayısının büyük oranda tanıma sisteminin duyarlılığı ile sınırlı olduğu, antijen gibi davranan makromoleküllerin üretiminin bireysel genler tarafından kontrol edildiği ve antijenik benzerliklerin büyük oranda genetik benzerliğin bir yansıması olduğu bildirilmektedir. Dermatofit antijenlerinin proteinleri, glikoproteinleri, galaktomannanları, peptidoglikan, polisakarid ve keratinazları içine aldığı bildirilmiştir (4).

Histoplasma capsulatum'a Karşı Oluşan İmmünite

Histoplazmoz, *Histoplasma capsulatum*'un solunum yolundan organizmaya girmesi ile meydana gelen selim veya kavirteli kronik akciğer hastalığı ya da dissemine infeksiyon şeklinde kendini gösteren bir mantar hastalığıdır.

H. capsulatum makrofajların intraselüler parazitidir. İnsan polimorf nüveli lökositleri *H. capsulatum*'un küf şeklini sindirebilir ve myeloperoksidaza bağımlı reaktif oksijen ürünlerinin yardımı ile onları öldürebilir. Makrofajların, özellikle lenfokinlerle uyarıldıklarında, bu infeksiyona karşı korunmada en önemli fagositler olduğu bildirilmiştir. Ortama anti-*H. capsulatum* serumu eklenmezse, hem immünize, hem immünize olmayan tavşanlarda alveolar makrofajların canlı *H. capsulatum* hücrelerini fagosite ettikleri, fakat öldüremedikleri gösterilmiştir. Konağın *H. capsulatum*'a karşı korunmasında hücresele immünitenin katkısı, çeşitli hayvan modellerinde araştırılmıştır. T hücresi defektli olan farelerin *H. capsulatum* ile öldürücü infeksiyonlara maruz kaldıkları gözlenmiştir.

Normal konakta sınırlı sayıda bulunan mantar hücrelerine karşı polimorf nüveli lökositlerin komplemana bağımlı fagositoz ile karşı koyabileceği, patojen mantar infeksiyonlarına karşı korunmak için hücresele tipte immünite kazanılması gerektiği bildirilmiştir. Genel olarak mantar infeksiyonlarından spesifik ve nonspesifik korunmada immün mekanizmaların birlikte işlemesi gerektiği önemli vurgulanmaktadır (3).

Kaynaklar

- 1- Conant NF, Smith DT, Baker RD, Callaway JL. *Manual of Clinical Mycology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1974.
- 2- De Sanchez IT, Mackenzie DWR. Exoantigens of dermatophytes. *Sabouraudia* 1986; 21: 159.
- 3- Fukajawa Y, Kagaya K. Host defence mechanisms against fungal infection. *Microbiol Sci* 1988; 5: 124.
- 4- Mackenzie DWR. Antigenic composition and serology of dermatophytes. In Tümbay E, ed. FEMS Symposium on dermatophytes and dermatophytosis in men and animals. 21-23 May 1986, İzmir: Bilgehan Yayınevi, 1988: 31.
- 5- Myrvik RN, Weiser RS. *Fundamentals of Medical Bacteriology and Mycology*. 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1988: 540.
- 6- Ricardson MD, Warnock DW. Enzyme-linked immunosorbent assay and its application to the serological diagnosis of fungal infections. *Sabouraudia* 1983; 21: 1.
- 7- Rippon JM. *Medical Mycology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988.
- 8- Roit IM, Brost J, Male DK. *Immunology*. Edinburgh, London: Churchill Livingstone, 1986: 16.
- 9- Rose NR, Friedman H, Fahey JL: *Manual of Clinical Laboratory*. 3rd ed. Washington: American Society for Microbiology 1986: 263.
- 10- Stenderup A, Schonheyder H. Mycoses complicating AIDS. *Microbiol Sci* 1984; 1: 129.
- 11- Svejgaard E. Recent trends in the immunology of dermatophytes. *Microbiol Sci* 1986; 3: 154.
- 12- Winner HI, Hurley R. *Candida albicans*. Boston: Little, Brown and Co, 1964: 44.