

***Candida albicans* 'ın Virulans Faktörleri**

Özlem Abacı¹, Alev Haliki²

Özet: Son yıllarda tüm dünyada fungal infeksiyonların insidansında hızlı bir artış söz konusudur. Fungus türleri ve farklı strainlerinin konak immün sistemine karşı koyabilme yeteneği birçok faktöre bağlıdır. Biz bu makalede *Candida albicans* 'ın virulans faktörlerini açıklamayı amaçladık. Bu faktörler adhezyon (mukoza epitel hücrelerine yapışma), dimorfizm (tek hücreli maya formu ile filamentöz forma dönüşebilme yeteneği), enzimler (salgısal aspartik proteinazlar ve fosfolipazlar), slime (biofilm) oluşumu ve fenotipik değişimdir (beyaz-opak fenotip arasında değişim).

Giriş

Mikrobiyal bir infeksiyonun hızla ilerleme ve gelişim süreci, mikroorganizmanın virulansı ve konağın mikrobiyal kolonizasyonuna veya konağın invazyona karşı koyma ile önleme yeteneği arasındaki mücadele olarak kabul edilmektedir. Patojenik bakteriler küçük bir genoma sahiptirler ve konağın infeksiyonuna neden olan çok spesifik yollar geliştirirler. Bu yollar konağın spesifik bir hücresinde hücre içi olarak yaşama yeteneği veya tek bir toksin üretimi olabilir. Bunun tersine *C. albicans* ökaryotik bir mikroorganizma olması nedeni ile daha büyük bir genoma ve dolayısı ile daha büyük kaynağa sahiptir. Zararsız kommensal bir mayanın mukozal, yüzeysel ve immün yetmez konakta yaşamı tehdit eden sistemik infeksiyonlara neden olan agresif bir patojene dönüşümü, *C. albicans* 'ın potansiyel patojenitesine işaret etmektedir. Bu nedenler ile, *C. albicans* geniş virulans faktörlerine sahiptir. Bu faktörler konak direnç mekanizmalarına karşı koyabilir, yanılabilir, ağır hasar verebilir veya bu mekanizmaları inaktive edebilir. *C. albicans* 'ın sahip olduğu virulans faktörleri sebep olduğu infeksiyonun tipi, safhası, infeksiyon bölgesi ve konak cevabının doğasına göre eksprese edilir (1).

Virulans faktörleri ile *C. albicans* sahip olduğu mikrobiyal flora ile rekabet ederek farklı konak bölgelerinde geniş spektrumlu infeksiyonlara neden olan başarılı bir patojen olarak ortaya çıkmaktadır (2). *C. albicans* pH gibi ekstrem koşullara uyum sağlayabilmektedir. Dokuların veya kanın nötral pH' sında organizma *PHR1* (pH-regulated gene; ekspresyonu pH değişimi ile düzenlenen gen)genini eksprese eder. Bu gen ortam pH' sı 5,5' in üzerine çıktığı zaman yüksek düzeyde eksprese edilir. *PHR2* ortam pH' sı 5' in altına düştüğü zaman yüksek düzeyde eksprese edilir (3). Bu

¹ Ar. Grv. ²) Yrd. Doç. Dr., Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Temel ve Endüstriyel Mikrobiyoloji AbD, 35100 Bornova-İzmir. Yazışmalardan sorumlu yazarın e-posta adresi: ozlemabaci@yahoo.com

genlerin transkripsiyon faktörü *PRR2*, *PHR1* geninin ekspresyonunu teşvik ederken *PHR2* geninin ekspresyonunu baskılar (4). *PHR1* (nötral pH' da anlatımı yapılan gen) geninde meydana gelen nokta mutasyonuna sahip mutant strainin sistemik kandidiyasis fare modellerinde avirulan olduğu gözlenmesine rağmen, aynı mutant strain aynen yabani (wild) tip strain gibi vajinal kandidiyasise neden olmuştur. Yine *PHR 2* (alkali pH'da anlatımı yapılan gen) nokta mutantı vajinal kandidiyasis tavşan modellerinde avirulan iken sistemik infeksiyona neden olabilmektedir. Bu *C. albicans* 'ın konağın fizyolojik koşullarına uyumunun en iyi örneğidir (3).

Bu infeksiyonlardaki tablolar, konağa ve fungusa ait faktörlere bağlı olarak farklılıklar göstermektedir (5).

Konağa Ait Faktörler

Kanser tedavisi, solid organ veya kemik iliği nakli geçiren hastalarda aktarılan dokunun veya organın alıcı vücudu tarafından reddini önlemek amacı ile immun sistemi baskılayan tedavilerin kullanımı, lösemnin farklı tipleri gibi kan hastalıkları, geniş spektrumlu veya çoklu antibiyotik kullanımı sonucunda koruyucu bakterilerin inhibe edilmesi ile fungus gelişimi, HIV infeksiyonu ile bağışıklık sistemi baskılanmış hasta sayısının artışı, uzun süreli kortikosteroid ilaç kullanımı gibi faktörler *Candida* infeksiyonları insidansının yükselmesine neden olmuştur. Bunun yanında ameliyatlara, katater kullanımı, enjeksiyon, radyasyon, kemoterapi gibi klinik prosedürler de fungal infeksiyon risk faktörlerindedir (6,7).

Candida türleri, insanların kommensal mikroorganizmaları olmalarına karşın, yüzeysel ve sistemik infeksiyonlara sebep olmaktadır. Konağın hastalığa karşı direnci nonspesifik veya spesifiktir. Nonspesifik direnç tükürük ve ter gibi doğal vücut sıvılarının antifungal aktivitesidir. Deri ve mukozaların endojenik normal mikroflorasının koruyucu etkisi potansiyel patojenlerin gelişimini sınırlamaktadır. Bunun yanında nötrofilleri, mononükleer fagositleri, diğer granülositleri kapsayan nonspesifik koruma, T- lenfositleri ile düzenlenen hücresel immun cevap mevcut iken B lenfositleri kapsayan humoral immun cevap yeterince açıklanamamıştır (8).

C. albicans konakta farklı anatomik siteleri infekte etmesine rağmen immun koruma bölgeye spesifiktir. Kandidiyasis hayvan modelleri sonuçlarına göre sistemik infeksiyona karşı koruma vajinal infeksiyona karşı olan koruma ile aynı değildir. Orofarenks (OPC) ile ilgili bir infeksiyona karşı korumada T-hücre (hücresel) immun cevabı önemlidir. Orofarenks kandidiyasisli AIDS (Acquired immunodeficiency syndrome) hastalarında CD4 hücre sayısının düşmesi hastalığın ilerlemesi ve tekrür etmesine sebep olur. Fakat AIDS hastasında hastalığın son safhasına dek kan-kemik, sistemik hastalık gelişimi gözlenmez. AIDS hastasında vajinitis tablosu diğer hastalara göre yüksek değildir. Bu da oral mukoza ile karşılaştırıldığı zaman vajinal mukozanın korunmasının CD4 hücre sayısı ile ilgili olmadığını gösterir (9).

Sistemik bir infeksiyonda nötrofil ve makrofajlardan oluşan doğuştan yanıt önemlidir. Sistemik kandidiyasise hassasiyetin artmasında nötropeni en önemli risk faktörüdür. Farelerde anti-nötropenik monoklonal antikör verilerek nötrofil sayısının düşürülmesi ile hem sistemik hemde vajinal kandidiyasise hassasiyet artmıştır. Fungal infeksiyona

karşı direnci sağlayan makrofaj aktivasyonu hücrel immun cevabı gerektirmektedir. Th1 hücreleri makrofajların fungusidal aktivitesini artırmaktadır (10).

Th1 (T helper; yardımcı T lenfositleri) hücreleri tarafından sentez edilen sitokin olan interferon χ (INF- χ) ve interlökin-2 (IL-2) makrofajları aktive eder. Mononükleer fagositik hücrelerin (monosit, makrofaj) kandidasidal aktivitesi süper oksit ve nitrik oksit ile bağlantılıdır. Süper oksit ve nitrik oksit makrofajların oksidatif öldürmesi için gereklidir. Fare Kupffer hücrelerinde süper oksit anyonlarının *C. albicans* 'ı öldürmesinin önemi üzerine yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre IFN- χ ile aktive edilmiş Kupffer hücrelerinin *C. albicans* 'ı öldürme yeteneğinin arttığı görülmüştür. *C. albicans* 'ın makrofajlar tarafından öldürülmesinde önemli diğer bir molekül hidrojen peroksidadır. Hidrojen peroksidad miyeloperoksidad için substrat rolü oynayarak güçlü mikrobisidal oksidantları oluşturur. Buradaki kandidasidal aktivitede miyeloperoksidad, süper oksit anyonları ve hidrojen peroksit yolu en önemli rolü oynar (11).

Kandidasidal aktiviteye sahip bir başka molekül nitrik oksittir. Nitrik oksit' de makrofajlar tarafından oluşturulur. Yapılan bir çalışmada kandidiasise dirençli farelerde nitrik oksit sentaz stimülasyonunun makrofajlar tarafından IL-12' nin (interlökin-12) üretimi ile ilgili olduğunu göstermiştir. Duyarlı farelerde ise bunun tersine Th2 immun cevap hakimdir. IL-4 ve IL-10 üretir. IL-4, IL-10 ve Tümör büyüme faktörü (TGF- β) nitrik oksit üretimini düşürerek makrofajların anti-*Candida* aktivitesini de düşürür (11).

Bunların yanısıra NK (Natural Killer) hücreleri de IF- χ üretir. Fakat etkisi tam olarak anlaşılmiş değildir (12).

Fungusa Ait Faktörler

Adhezyon

C. albicans 'ın konak hücrede kolonizasyonu ve infeksiyonunda ilk basamak olan adhezyon patogeneizde önemli bir rol oynamaktadır. *C. albicans* 'ın konak hücre yüzeyine adhezyonu hücre yüzey glikoproteinlerini kodlayan ALS (agglutinin-like sequence) genlerinin ekspresyonu ile ilgilidir. ALS1 geninin ürünü olan protein *Saccharomyces cerevisiae* 'de eşleşme (mating) sırasında hücre-hücre tanınmasını sağlayan α agglutinin protein homologudur. *S. cerevisiae* 'de α agglutinin ve yüzey glikoproteini a agglutinin arasındaki etkileşim habloid hücrelerde eşleşmeyi kolaylaştırmaktadır (13).

HWP1 (Hyphal Wall Protein) hif formu ve çimlenme (germ) tüpü spesifik bir genidir. Fakat maya formu tarafından eksprese edilmemektedir. Bu gen bir yüzey proteinini kodlamaktadır. Bu genin her iki allelinde meydana gelen delesyon in vitro' da hif oluşumunda kusura neden olmaktadır. *hwp1* homozigot nokta mutantlarında serum içermeyen tüm katı ortamlarda germinasyon gözlenmez. Serum içeren agar ortamında mutant strain germinasyon oluşturabilir. Fakat hif yabani (wild) tipe göre kısa ve azdır. Bunun yanında sıvı ortamda normal şekilde germinasyon gerçekleşmektedir. Tsuchimori ve ark. 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada *hwp1* nokta mutantlarının farelerde kan yolu *Candida* infeksiyonu sırasındaki virulans ve

morfolojik özelliklerini araştırmışlardır. Bu amaç ile fareyi *hwp1* homozigot nokta mutanını CAL3 straini ile infekte etmişler. Diğer bir fareyi de kontrol strain ile infekte etmişlerdir. CAL3 ile infekte edilmiş fare 14 günden daha fazla süre halen hayatta iken, kontrol strain ile infekte edilmiş fare sadece 3,5 gün hayatta kalabilmiştir. İnfeksiyondan 1 gün sonra tüm strainler böbreklerde, dalakta ve kanda aynı düzeyde infeksiyon yaparken, 2 ve 3' üncü günden sonra CAL3 ile infekte edilmiş farenin böbreğinde organizma sayısında önemli bir azalma gözlenmiştir. Bu sonuçlara göre *hwp1* nokta mutanları infeksiyonu başlatabildiği fakat infeksiyonu devam ettirmede kusurlu olduğu belirtilmiştir. Heterozigot *hwp1* nokta mutanları germinasyon oluşturup, ölüme sebep olabilmektedir. CAL3 heterozigot *hwp1* mutantına göre endotelial hücrelere daha az zarar vermektedir. Bu sonuçlara göre araştırmacılar *HWP1* geninin ürününün *C. albicans*'ın in vivo hifsel gelişimi ve patogenezi için önemli olduğu sonucuna varmışlardır. Hifsel gelişim yeteneği fungusun hücreler zarar verip derin yerleşimli infeksiyona devam etmesi için önemlidir (14).

Adherens ile ilgili diğer bir gen *INT1* (İntegrin Geni)' dir. İntegrin benzeri protein kodlar. *INT1* geninde meydana gelen bir delesyon epiteliyal hücreye adhezyonda %40 azalmaya dolayısı ile virulansta azalmaya neden olduğu gibi, hif oluşumunda da kusura neden olmuştur (9).

Enzimler

Proteinaz (salgısal aspartik proteinaz), fosfolipaz, asit fosfataz, esteraz, glukoamilaz *C. albicans* hücrelerinin kültür filtratında bulunmuştur. Bunlardan bazıları *C. albicans* tarafından salgılanan proteinler olmakla birlikte, diğerleri hücre duvarı elemanı yada hücrenin kendiliğinden lizisi ile stoplazmadan salınmaktadır(15). Bunlar içerisinde patojenitede rol oynayan en iyi karakterize edilmiş enzimler salgısal aspartik proteinazlar (SAPs) ve fosfolipazlar (PLs)dır (9).

Salgısal Aspartik Proteinazlar (Secreted aspartyl Proteinases; SAPs)

C. albicans proteinazlarının görevi infeksiyon sırasında besin sağlamak için konak proteinlerinin parçalanması, immunoglobulinleri, kompleman sistem proteinlerini degrade ederek konak direnç mekanizmalarından kaçınma ve adhezyon, invazyon, sırasında konak bariyerlerinin degradasyonunu sağlamaktır (16).

Salgısal aspartik proteinaz enzimlerinin 10 üyesi mevcuttur. Bu enzimlerin varlığı sadece *C. albicans* ile sınırlı değildir. *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* türlerinde de bulunmaktadır. *SAP* gen ailesinin rolü RT-PCR (Revers Transkriptaz PCR), gen delesyonlu strainler ve immunokimyasal metodlar kullanılarak çalışılmıştır (9).

İn vitro oral ve kütanöz *C. albicans* infeksiyon modeli sonuçlarına göre *SAP* 1-3 yüzeysel infeksiyon sırasında eksprese edilir. Bu sonuç tavşan vajinitis modellerinde *SAP1* ve *SAP2* genlerinin ürünlerinin saptanması ile desteklenmiştir (1). Yapılan farklı çalışmalarda *sap1*, *sap2*, *sap3* mutant strainlerinin ağız epitel hücrelerine adhezyonlarının azaldığı, dokulara daha az hasar verdiği, tavşan vajinitis modellerinde daha az virulan olduğu gösterilmiştir. Bu da bu genlerin eksprese ettiği salgısal aspartik proteinazların mukozal infeksiyonlarda rol oynamadığını göstermektedir (1). Bunu aksine sistemik infeksiyonun deneysel modellerinde *SAP4-*

6 genlerinin ekspresyonu sistemik hastalık ile bağlantılı olarak saptanmıştır. *SAP2* geninin ekspresyonu infeksiyonun geç fazında önemli derecede artar. Daha sonra derin organlarda yayılarak beraberinde dokuları harap eder (16). İn vitro' da *SAP2* geninin uyarılmasının dışarıdan protein veya peptit varlığına bağımlı olması *SAP2* proteininin *C. albicans* 'ın besin desteği için konak proteinlerinin yıkımına müsaade ettiği düşünülmektedir (1). *SAP4-6* fagositik saldırıya direnci artırarak mayanın virulansını artırır. Bu genler makrofajlar ve nötrofillerin fagolizozomları içinde *C. albicans* tarafından eksprese edilmektedir. Bu nedenle *sap4-6* mutantları makrofajlar tarafından fagositik öldürmeye karşı çok hassastır. Ayrıca infeksiyonun tipine göre farklı koşullarda farklı enzimler eksprese edilir. Örneğin; *SAP2* asidik pH' da, *SAP4-6* nötral pH' da eksprese edilir (17).

Fosfolipazlar (Phospholipases; PLs)

Membran lipitlerini hidrolize ederek granüler hücre membranına zarar verirler. Şimdiye dek 4 adet fosfolipaz identifiye (PLA, PLB, PLC, PLD) edilmiştir. Hayvan kandidiyasis modellerinde sadece PLB1'in virulans için gerekli olduğu gösterilmiştir. Bu gen bakımından delesyonlu strainler in vitroda daha az fosfolipaz üretir ve daha az virulanttır (17).

Morfolojik Değişim (Dimorfizm)

Çoğu fungal patojende olduğu gibi *C. albicans* da dimorfik yani maya ve hifsel form arasında geri dönüşümlü olarak geçiş yapabilme yeteneğindedir. Bu morfolojik değişim çeşitli koşullara bağlı olarak sırası ile maya (blastospor), çimlenme (germ) tüpü, yalancı hif ve gerçek hif oluşumunu kapsamaktadır (10). Hem maya hücreleri hemde hif oluşumu infeksiyon bölgelerinde bulunabilmektedir. Hif oluşumu 37°C' de nötral pH ve serum varlığında uyarılmaktadır. Bu koşullar konak koşullarını taklit etmektedir. Çimlenme tüpü olarak adlandırılan yeni oluşan hif formlarının adhezyonlarının maya formuna göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Makrofajlar tarafından tutulan maya hücreleri hif oluşturarak makrofajı lizis etmektedirler. Bu fagolizozom içinde oluşan proteinazın mikrobisidal oksijen radikallerinin oluşumunu sağlayan proteinlere saldırmasından ileri gelmektedir (18).

Yapılan bir çalışmada hif oluşum prosesi sırasında ekspresyonu yapılan bazı genler üzerinde çalışmıştır. *ECE1* hif oluşumu sırasında eksprese edilir. *ECE1* 'in *C. albicans* 'ın tomurcuklanan maya hücrelerinde ekspresyonu gözlenmezken hif oluşumu için uygun koşullarda 30 dakika sonra bu genin ekspresyonu gözlenmiştir. Fakat *ece1* nokta mutantlarında morfolojik bir değişim gözlenmemiştir. Bu da bu genin hif oluşumu sırasında önemli bir rolü olmadığını gösterir (10).

Morfolojik değişim sırasında eksprese edilen diğer genler *HYR1*, *RBF1*, *CHS2*, *CHS3* vb.'dir. *hyr1*, *chs2*, *chs3* nokta mutantları belirgin bir morfolojik değişim göstermemektedir (19).

RBF1 geninin ürünü olan Rpf1 proteini transkripsiyonel düzenleyici (regülatör) bir proteindir. Rbf1 yalancı hif (pseudohif) oluşumu ile ilgili bir genidir. *rbf1* mutant straininde yalancı hif oluşumunun baskılanmasının (represyon) yanında bu strainler yabancı (wild) tip strain ile karşılaştırıldığında yavaş gelişim gösterme, yüksek sıcaklığa, yüksek ozmotik basınca, hidrojen peroksida karşı hassasiyetin yüksek

olduğu görülmüştür. Sistemik infeksiyonun fare modellerinde *rbf1* mutantlarının virulans özelliklerinin önemli derecede azalttığı saptanmıştır. *Rbf1* fenotipik değişimde beyaz faz esnasında eksprese edilen *WH11* ekspresyonunu düzenler. *rbf1* mutantlarında *WH11* geninin transkripsiyonunun düzeyi yabancı tip ile karşılaştırıldığında düşüktür (4).

EFG1 geninin ürünü Efg1 maya, hif, yalancı hif değişiminde transkripsiyonel aktivatör ve represör görevi görür. Yani denge rolü oynar. Yapılan bir çalışmada *efg1/efg1 cph1/cph1* strain CKY138 ve yabancı tip SC5314 strainini deney hayvanlarına oral yolla inoküle etmişlerdir. Mutant strainin düşük virulansa sahip olduğu için sadece hafif mukoza hastalıklarına neden olurken ne gastrointestinal sistemde büyük lezyonlara sebep olmadığı ve sistemik bir infeksiyon oluşturmadığı gözlenmiştir (20).

TUP1 hif oluşumunu baskılayan bir genidir. Glukoz varlığında veya indükleyicilerin olmadığı koşullarda hif oluşumunu baskılayan bir transkripsiyon faktörüdür (4).

CLA4 genindeki bir delesyonun hif oluşumunda kusura ve fare modellerinde *C.albicans* virulansında azalmaya neden olduğu gözlenmiştir (10).

Saccharomyces cereviae de dimorfik bir mayadır. *S. cerevisiae* ve *C. albicans* arasındaki benzerlik nedeni ile bu iki organizmada morfolojik değişimin aynı mekanizmalar ile düzenlendiği düşünülmektedir. *C. albicans* Ste7p (Hst7p), Ste12p (Cph1p) ve Ste20 (Cst20p) proteinlerinin fonksiyonel olarak homologlarını içermektedir. Bu genlerdeki nokta mutasyonları bazı ortamlarda hif oluşumunda kusura neden olurken, aynı mutantlar serumda hala hif oluşturabilmektedir (12).

Slime (Biofilm) Oluşumu

Merkezi damar kataterleri hastanede yatan hastalarda kan yolu ile oluşan *Candida* infeksiyonlarının en önemli kaynağıdır. *Candida* türlerinin katater gibi yabancı materyallere adhezyon yeteneği bilinmektedir. *C. albicans* 'ın başarılı bir şekilde kolonizasyonu diğer virulans faktörleri ile birlikte maya ve hifsel büyüme yeteneğinden kaynaklanmaktadır (21).

Lewis ve ark.'nın 2002' de yaptıkları çalışmaya göre *efg1/efg1 cph1/cph1* mutant strainler poliüretan kataterlere kolonize olma yeteneğinde kusura neden olmuştur. Kataterler scannig elektron mikroskobu ile incelendiğinde hifsel formun bulunmadığı maya formun bulunduğu gözlenmiştir. Yabancı (wild) tip *EFG1* geni, *efg1/efg1 cph1/cph1* mutant strainin genomuna integre edildiğinde hem çimlenme (germ) tüpü hem de yalancı hif (pseudohif) oluşturabildiği gözlenmiştir. Poliüretan katatere kolonize olabilmek yeteneği incelendiğinde sadece *cph1/cph1* mutasyonuna sahip JKC18 strainin sadece *efg1/efg1* mutasyonuna sahip HLC67 strainine nazaran kolonizasyon yoğunluğu fazladır. Bu çalışmaların sonuçlarına göre adhezyon ve biofilm oluşumu daha çok *EFG1* ve daha az *CPH1* ekspresyonu ile ilgilidir (21).

Fenotipik Değişim

Yapılan bir çalışmada düşük doz ultra viole ışığı ile *C. albicans* hücrelerinin yüksek oranda (0,003) pürüzlü koloni oluşturduğunu gösterilmiştir. Bu koloni tipinin, orjinal

düztgün koloni tipine dönüşümü 0,0009 oranında olmaktadır. Bu sonuca göre koloni tipindeki değişim geri dönüşümlü ve yüksek frekanstadır (9).

Yapılan diğer bir çalışmada *C. albicans* 'ın 3153A strainini kullanarak 7 tip fenotip gözlemiştirlerdir. Bu araştırmacılar beyaz-opak koloni geçişini göstermişlerdir. Bu geçişte tomurcuklanan hücreleri içeren düztgün kenarlı beyaz koloni, büyük elongat asimetrik tomurcuklanan hücreleri içeren koloni tipine dönüşebilmektedir (2). Beyaz koloniyi oluşturan hücreler düztgün ve oval, opak koloniyi oluşturan hücreler elongat ve fasülye şeklindedir. Opak faz hücrelerinin yüzeylerinde siğiller mevcuttur. Beyaz faz hücreler pH 6,7'de 37°C' de çimlenme (germ) tütü oluştururken opak faz hücreleri insan epitel hücreleri hariç çimlenme (germ) tütü oluşturmazlar (9)

Beyaz-opak koloni geçişi esnasında farklı genler eksprese edilmektedir. Opak faz esnasında opak faz spesifik *OPA1*(opaque-phase specific genes; opak faz spesifik genler) (*PEP1=SAP1*) geni, *SAP3* geni, *Op4* geni eksprese edilmektedir. *WH11* beyaz faz spesifik bir gendir (22). Sistemik infeksiyon fare modellerinde opak bir hücrede beyaz faz spesifik genin ekspresyonun beyaz-opak hücre geçiş sıklığını değiştirdiği gibi virulansı da artırdığı bulunmuştur (Navarro-Garcia ve ark.; 2001). Opak faz hücreleri beyaz hücrelere nazaran deride kolonize olurlar ve sistemik hayvan modellerinde daha az virulan etkiye sahiptirler (9).

Fenotipik değişim çoğu mikrobiyal patojende olduğu gibi *C. albicans* 'ta da hücre yüzey antijenlerini değiştirerek patojenin immun sistemden korunmasını veya mukozaya adhezyonunun değişmesini sağlamaktadır. Bu şekilde spesifik vücut bölgelerine adaptasyonu sağlamaktadır (22).

Sonuç olarak; *C. albicans* 'ın hastalık oluşturma yeteneği konağa ve fungusu ait faktörlere bağlıdır. *C. albicans* 'ın virulansı, birlikte çalışan ve infeksiyonu ortak tarzda oluşturan çok sayıda parametrenin sonucudur. Bu parametreler başlıca adhezyon (mukoza epitel hücrelerine yapışma), dimorfizm (hif üreterek fagositoza direnç gösterme), enzimler (salgisal aspartik proteinazlar ve fosfolipazlar), slime oluşumu ve fenotipik değişimdir.

Referanslar:

1. Hube, B., Naglik, J., 2001, *Candida albicans* proteinases: resolving the mystery of a gene family, Microbiology, Vol.147, 1997-2005.
2. Soll, D.R., 2002, *Candida* commensalism and virulence: the evolution of phenotypic plasticity, Acta Tropica, Vol.81, 101-110.
3. Bernardis, F., Mühlshlegel, F.A., Cassone, A., Fonzi, W.A., 1998, The PH of the Host Niche Controls Gene Expression in and Virulence of *Candida albicans*, Infection and Immunity, Vol.66, No.7, 3317-3325.
4. Ernst.J.F., 2000, Transcription factors in *Candida albicans*-environmental control of morphogenesis, Microbiology, Vol.146, 1763-1774.
5. Yücesoy, M., 1999, *Candida* Türlerinin Virulans Faktörleri ve Konağa Ait Faktörler, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, Cilt:13, sayı:3, 377-383.
6. Hazen K.C., 1995, New and Emerging Yeast Pathogens, Clinical Microbiology Reviews, Vol.8, No.4, 462-478.

7. <http://www.medscape.com/Medscape/ID/TreatmentUpdate/2000/tu03/pnt-tu03.html>
8. Wanke, B., Lazera, M.S., Nucci, M., 2000, Fungal Infections in the Immunocompromised Host, Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 95, Suppl.1, 153-158.
9. Calderone, R.A., Fonzi W.A., 2001, Virulence factors of *Candida albicans*, Trends in Microbiology, Vol. 9, No. 7, 327-335.
10. Molero G., Diez-Orejas R., Navarro-Garcia F., Monteoliva L., Gil C., Sanchez-Perez M., Nombela C., 1998, *Candida albicans*: genetics, dimorphism and pathogenicity, Internatl. Microbiol, Vol. 1, 95-106.
11. Vazquez-Torres, A., Balish, E., 1997, Macrophages in Resistance to Candidiasis, Microbiology and Molecular Reviews, Vol.61, No.2, 170-192.
12. Weig, M., Grob, U., Mühlshlegel F., 1998, Clinical aspects and pathogenesis of *Candida* infection, Trends in Microbiology, Vol.6, No.12, 468-470.
13. Hoyer, L.L., 2001, The ALS gene family of *Candida albicans*, Trends in Microbiology, Vol.9, No.4.
14. Tsuchimori, N., Sharkey, L.L., Fonzi W.A., French, S.W., Edwards J.E., Filler S.G., 2000, Reduced Virulence of *HWP1*-Deficient Mutants of *Candida albicans* and Their Interactions with Host Cells, Infection and Immunity, Vol.68, No.4.1997-2002.
15. Martinez, J.P., Gil, M.L., Lopez-Ribot, J.L., Chaffin, W.L., 1998, Serologic Response to Cell Wall Mannoproteins and Proteins of *Candida albicans*, Clinical Microbiology Reviews, Vol.11, No.1, 121-141.
16. Staib, P., Kretschmar, M., Nichterlein, T., Hof, H., Morschhauser, J., 2000, Differential activation of a *Candida albicans* virulence gene family during infection, PNAS, Vol.97, No.11, 6102-6107.
17. Navarro-Garcia, F., Sanchez, M., Nombela, C., Pla, J., 2001, Virulence genes in the pathogenic yeast *Candida albicans*, FEMS Microbiology Reviews, Vol.25, 245-268.
18. Matthews, R., Burnie, J., 1998, The epidemiology and pathogenesis of candidiasis: applications in prevention and treatment, Bull Ins. Pasteur, Vol.96, 249-256.
19. Liu, H., 2001, Transcriptional control of dimorphism in *Candida albicans*, Current Opinion in Microbiology, Vol.4, 728-735.
20. Andrutis, K.A., Riggle, P.J., Kumamoto, C.A., Tzipori, S., 2000, Intestinal Lesions Associated with Disseminated Candidiasis in an Experimental Animal Model, Journal of Clinical Microbiology, Vol.38, No.6, 2317-2323.
21. Lewis, R.E., Lo H., Raad, I.I., Kontoyiannis, D.P., 2002, Lack of Catheter Infection by the *efg1/efg1 cph1/cph1* Double-Null Mutant, a *Candida albicans* Strain That Is Defective in Filamentous Growth, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol.46, No.4, 1153-1155.
22. Srikantha, T., Chandrasekhar, A., Soll, R., 1995, Functional Analysis of the Promoter of the Phage-Specific *WH11* Gene of *Candida albicans*, Molecular and Cellular Biology, Vol. 15, No. 3, 1797-1805.