

Candida albicans: nieuwe inzichten

DR. Erik Klaarwater

Inleiding

Reeds vele jaren staat *Candida albicans* in de belangstelling van de natuurgeneeskunde. Lange tijd is het *Candida*-syndroom een omstreden diagnose geweest. Recente wetenschappelijke inzichten laten zien dat deze buitengewone gist echter wel degelijk in staat is om een negatieve bijdrage te leveren aan tal van gezondheidsproblemen, echter zonder dat *Candida* zich door het lichaam verspreidt. In dit artikel wordt dieper ingegaan op de bijzondere eigenschappen van *Candida* en de effecten op het lichaam. Hierbij zullen de klinische relevantie en behandeling uitgebreid aan bod komen.

Wat is *Candida*?

Candida albicans is een gist die bij veel personen van nature op de slijmvliezen van de mond en de geslachtsorganen en in de darmen voorkomt. Naast *C. albicans* kunnen ook andere *Candida*-soorten infecties veroorzaken, zoals *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* en *C. tropicalis*. *C. albicans* komt echter het meest voor.

Candida in de normale darmflora

Candida komt bij een groot deel van de mensen voor op de huid, in het maagdarmkanaal en op de genitale slijmvliezen, en wordt daarmee gezien als een normaal onderdeel van de flora¹. Dit reservoir vormt de bron van alle vormen van *Candida*-infectie, zowel oppervlakkig als uitgebreid²⁻⁴. Epidemiologische studies laten zien dat gezonde mensen in de loop der tijd tegelijkertijd of opeenvolgend met verschillende *Candida*-stammen gekoloniseerd kunnen zijn, wat aangeeft dat kolonisatie een dynamisch proces is⁵. Gedurende het leven kan een bepaalde stam blijvend aanwezig zijn, zelf veranderen door genetische variaties (micro-evolutie) of worden verdrongen door andere stammen⁶⁻⁹.

Verschillende typen infecties

C. albicans kan een aantal verschillende infecties veroorzaken. Bij verder gezonde personen beperken deze zich tot oppervlakkige infecties zoals huidinfecties, vaginale infecties of infecties van het mondslijmvlies.

Wanneer er sprake is van een sterk verzwakt immuunsysteem kan *Candida* echter ook ernstige, uitgebreide infecties veroorzaken. Dit geldt vooral voor mensen met HIV, leukemie of personen die medicijnen gebruiken om het immuunsysteem te onderdrukken, zoals bijvoorbeeld na een orgaantransplantatie. Ook bij toepassing van chemotherapie waarbij de productie van witte bloedcellen wordt aangetast kunnen dergelijke ernstige infecties optreden. Tenslotte kan na gebruik van antibiotica een dussdanige verstoring van de eigen darmflora optreden dat *Candida* zich sterk kan vermenigvuldigen en problemen kan veroorzaken.

Candida-syndroom?

C. albicans wordt door sommigen gezien als de mogelijke oorzaak van tal van vermoeidheidsklachten en chronische gezondheidsproblemen. Hierbij wordt aangenomen dat de *Candida*-gist zich via het bloed verspreid heeft door het lichaam en zich in verschillende organen heeft genesteld.

Hedendaagse inzichten geven aan dat *Candida*-soorten inderdaad een (negatieve) invloed op de gezondheid kunnen uitoefenen, maar dat dit niet gebeurt door een infectie in het gehele lichaam of diverse organen te veroorzaken.

Kan *Candida* zich in het bloed bevinden?

De medische term voor *Candida* in het bloed is *Candidaëmie*. Dit beeld wordt gezien bij personen met een sterk verminderde weerstand, zoals personen met kanker, HIV of mensen die wegens andere aandoeningen of een ondergaane transplantatie medicijnen krijgen die het immuunsysteem sterk onderdrukken. Dergelijke infecties zijn met name op intensive care-afdelingen een probleem. De combinatie van de slechte weerstand van deze personen en een *Candida*-infectie

leidt tot een hoge mortaliteit: in de literatuur is terug te vinden dat 30-40% van de personen met een Candidaëmie op korte termijn komt te overlijden¹⁰⁻¹⁴.

Dergelijke gevolgen van een infectie met Candida in de bloedbaan zijn niet te rijmen met het “Candida-syndroom”, waarbij dit micro-organisme zich door (vrijwel) het gehele lichaam zou bevinden, inclusief de bloedbaan.

Is *Candida albicans* dan alleen een probleem bij personen met een sterk verminderde weerstand, waarbij een fatale infectie kan optreden? Zeker niet. *Candida albicans* is door zijn specifieke eigenschappen wel degelijk in staat om een negatieve bijdrage te leveren aan tal van (chronische) gezondheidsproblemen. In dit artikel wordt daarom nader ingegaan op recente wetenschappelijke inzichten met betrekking tot dit bijzondere micro-organisme.

Het Candida-dieet

In de praktijk blijken veel personen baat te hebben bij het Candida-dieet. Wanneer we kijken naar de wetenschappelijke inzichten van de afgelopen jaren kunnen we zien dat een aantal maatregelen uit dit dieet inderdaad effectief kan zijn bij een overmatige aanwezigheid van Candida. Aan de hand van de onderdelen van dit dieet zullen de nieuwste inzichten in de rol van Candida bij ziekte en de behandeling hiervan besproken worden, samen met de bijdrage die dit dieet kan leveren.

De belangrijkste voedingsmaatregelen in het Candida-dieet zijn:

1. Vermijden van suikers en geraffineerde koolhydraten
2. Toename van de vezelconsumptie
3. Vermijden van gisten en schimmels, evenals producten die door fermentatie worden geproduceerd
4. Vermijden van veel voorkomende allergenen zoals zuivelproducten, noten etc.

1) Suiker en Candida

Uit de medische literatuur is bekend dat suiker de groei van Candida kan bevorderen. Systemische infecties met Candida komen vaker voor in situaties waarin veel glucose in het lichaam voorhanden is, zoals bij diabetes en parenterale voeding. Door het voortdurende contact met suiker treedt ontsteking van de nagelriemen door Candida vaker op bij personen die op een suikerrietplantage werken¹⁵. Spoelen van de mond met een oplossing van tafelsuiker (sucrose) leidt tot een Candida-infectie van de mondholte bij gezonde proefpersonen¹⁶. In een andere studie werd gevonden dat een hogere inname van suiker de kans op een Candida-infectie van de vagina doet toenemen¹⁷.

In een grondige studie is gekeken naar het effect van het gebruik van suiker op de groei van *Candida albicans* in het maagdarmkanaal. Voor aanvang van de studie werd bij 28 gezonde vrijwilligers gekeken naar de aantallen Candida-cellen in mondspoeling en ontlasting, en werd de consumptie van suikers bepaald aan de hand van een vragenlijst. Vervolgens werd gedurende 6 weken het aantal Candida-cellen in mond en ontlasting gevolgd. Hierna kregen de deelnemers aan het onderzoek dagelijks 110 gram suikers toegediend. Na deze periode volgde nog 4 weken follow-up.

Hierbij bleek dat de hoeveelheid Candida in mond en ontlasting geen relatie vertoonde met de inname van suikers volgens de ingevulde vragenlijst. Inname van de geraffineerde, snel opneembare koolhydraten had eveneens geen invloed op het totale aantal Candida-cellen of het type. De enige groep waarbij een verandering optrad was bij de groep personen die bij het begin van de studie een hoog aantal Candida-cellen ($> 10^4$ CFU / L mondspoeling) in de mond had: bij hen steeg de hoeveelheid Candida in de ontlasting significant¹⁸.

Wat is nu de conclusie uit deze gegevens? De effecten van een hogere consumptie van suikers lijken erg beperkt. De koolhydraatconsumptie vóór aanvang van de studie was niet gecorreleerd aan de hoeveelheid Candida-cellen in mond of ontlasting. Het stijgen van het aantal Candida-cellen in de groep die bij aanvang al een hoge concentratie van dit micro-organisme in de mond had is wel opvallend. Zoals eerder beschreven wordt de groei van Candida sterk beperkt door een

normale (darm)flora. De hogere aantallen Candida-cellen in de mond kunnen een afspiegeling zijn van een hogere concentratie in het gehele maagdarmkanaal. Dit betekent dat een zeer hoge inname van geraffineerde suikers bij personen met een hoge “belasting” aan Candida in het maagdarmkanaal de groei en vermenigvuldiging van Candida zou kunnen bevorderen. Let wel, de dosering suikers in deze studie was zodanig hoog dat de inname steeg met 125% t.o.v. de gebruikelijke consumptie volgens de vragenlijst. Zoals eerder opgemerkt werd geen relatie gevonden tussen de normale inname van suikers en het aantal Candida-cellen.

Het staat echter vast dat een hoge consumptie van simpele (snel opneembare) koolhydraten nooit een goede invloed kan hebben op de gezondheid. De snelle stijging van de bloedsuikerspiegel, na inname van dergelijke stoffen, leidt tot een sterke insulinerespons, wat volgens velen uiteindelijk kan leiden tot insulineresistentie, het metabool syndroom en diabetes type II. Bij iedere vorm van overgewicht, “hypoglycemie” of metabool syndroom, is het daarom noodzakelijk om de inname van geraffineerde koolhydraten zeer sterk te beperken of zelfs te vermijden.

In een therapeutische situatie lijkt het op basis van deze gegevens alleen aan te raden om een radicale vermindering van de suikerconsumptie na te streven bij personen met een aangetoonde overgroei van Candida (kweek) en / of verschijnselen van het metabool syndroom. In andere situaties kan een minder radicale of geleidelijke vermindering van de koolhydraatconsumptie worden nagestreefd, maar dan in het kader van een goede voeding.

2) Verhoging van de vezelconsumptie

Vezelstoffen, zowel oplosbare als onoplosbare vezels, spelen een belangrijke rol in onze gezondheid. Hoewel deze vezelstoffen eveneens uit glucosemoleculen bestaan is hun effect op het lichaam volkomen anders dan van pure glucose. In de eerste plaats kunnen de vezels die ons lichaam zelf (gedeeltelijk) kan verteren, pas opgenomen worden nadat enzymen de lange glucoseketens tot kleinere, opneembare stukjes hebben afgebroken. Dit leidt tot een langzamere stijging en lagere maximale waarde van de glucosespiegel t.o.v. snel opneembare glucose. Alle niet op deze wijze verteerde vezels vormen de belangrijkste voedingsbron voor de darmflora.

De belangrijkste eindproducten van de stofwisseling van darmbacteriën zijn korte-keten-vetzuren (short chain fatty acids, SCFA). Het grootste deel hiervan bestaat uit acetaat, propionaat en butyraat, maar ook lactaat, ethanol, succinaat, valeraat en caproaat worden geproduceerd. Vetzuren met een vertakte keten kunnen ontstaan bij fermentatie van aminozuren. Overige eindproducten van de stofwisseling zijn waterstofgas, kooldioxide en methaan (gassen), NH₃, fenolen, indolen en aminen¹⁹.

De hoeveelheid SCFA, die in het algemeen 100 mmol/kg. darminhoud bedraagt, en de onderlinge verhoudingen van de drie belangrijkste vetzuren hangen sterk af van het aangeboden substraat. Acetaat, het in hoeveelheid belangrijkste vetzuur, ontstaat bij de afbraak van pectine. Bij afbraak van arabinogalactan en guar gum wordt een relatief grotere hoeveelheid propionaat gevormd. In dieronderzoeken wordt een hoge concentratie SCFA gevonden na consumptie van tarwezemelen, ondanks het feit dat deze slecht verteerbaar zijn²⁰.

Alle SCFA worden snel opgenomen uit de darm. Het metabolisme van deze vetzuren vindt plaats in het darmepitheel, de lever en de spieren. Uitscheiding via de urine is vrijwel nihil, en slechts een klein deel wordt met de faeces uitgescheiden.

Eén van de belangrijkste eigenschappen van SCFA's is het groeistimulerend effect op het darmepitheel. Dit effect wordt gevonden bij toedienen van alle vetzuren in de darm, maar butyraat lijkt hierin het meest effectief, en propionaat het minst. Evenzeer interessant is het feit dat deze effecten ook in de dunne darm optreden bij rechtstreekse toediening in de dikke darm. De onderliggende mechanismen zijn nog niet geheel opgehelderd^{21,22}.

De darmflora heeft dus ook een vitale functie als “leverancier” van de belangrijkste voedingsstoffen en groeistimulatoren voor het darmslijmvlies.

3) Het vermijden van gisten, schimmels en gefermenteerde producten

Een vast onderdeel van het Candida-dieet is het vermijden van producten die gist bevatten of door vergisting (fermentatie) geproduceerd zijn. Vaak wordt hiervoor als reden opgegeven dat dergelijke producten kunnen leiden tot de vorming van stoffen die de groei van Candida in de darm kunnen bevorderen. Of dit werkelijk het geval is valt te betwijfelen: hiervoor zijn in ieder geval geen duidelijke aanwijzingen te vinden in de medische literatuur.

Het vermijden van deze producten kan wel een ander, in de praktijk vele malen belangrijker doel dienen: het vermijden van veel voorkomende antigenen.

4) Antigenen (allergenen) in de voeding: het darmslijmvlies in het immuunsysteem

Eén van de belangrijkste maatregelen is het vermijden van allergenen. Niet alleen de bekende allergenen uit de voeding (zuivel, noten, citrusvruchten, tarwe etc.), maar ook bakkersgist (*Saccharomyces cerevisiae*) dienen te worden vermeden voor een goed resultaat van de behandeling.

Zoals eerder opgemerkt is het idee dat Candida zich door het gehele lichaam bevindt en op deze wijze klachten veroorzaakt verlaten. Wetenschappelijke onderzoeken tonen echter wel aan dat Candida sterke effecten heeft op het niveau van het darmslijmvlies. Dit is van groot belang voor de verschijnselen die optreden bij een symptomatische Candida-infectie. Een dergelijke infectie hoeft echter zeker niet de oorzaak (het begin) van de klachten te zijn, maar kan er wel toe leiden dat deze klachten chronisch worden.

Voor een volledig begrip van het onderliggende mechanisme, is het belangrijk om de rol van de darm en met name van het darmslijmvlies, in het immuunsysteem goed te begrijpen.

Onder normale omstandigheden kunnen antigenen (stoffen die groot genoeg zijn om een reactie van ons immuunsysteem te veroorzaken) niet zo maar het darmslijmvlies passeren. Alleen op speciale plaatsen in het epitheel (de zogenaamde M-cellen) worden, voor het immuunsysteem herkenbare fragmenten, doorgelaten. Deze M-cellen bevinden zich alleen op de plaats waar concentraties gespecialiseerde witte bloedcellen (zoals de plaques van Peyer) zich in de darmwand bevinden. Wanneer deze immuuncellen in contact komen met de antigenen wordt een reactie opgewekt die leidt tot een verhoogde productie van IgA, terwijl overige (ontstekings)reacties op het betreffende antigen door het gehele lichaam worden onderdrukt. De normale functie van dit onderdeel van het immuunsysteem is dus het opwekken van tolerantie voor antigenen waarmee het lichaam dagelijks in contact komt.

Raakt het slijmvlies echter (om welke reden dan ook) ernstig beschadigd, dan komt het immuunsysteem ook op andere plaatsen in de darmwand met deze antigenen in aanraking. Dit leidt niet tot tolerantie, maar wekt juist ontstekingsreacties op. Deze ontstekingsreactie leidt op zijn beurt weer tot verdere beschadiging van het darmslijmvlies, waardoor al snel een vicieuze cirkel kan ontstaan²³⁻⁴⁹.

Omdat het immuunsysteem van huid en slijmvliezen één geheel vormt kunnen problemen (ontstekingsreacties) zich in de darm uiten, maar ook in de huid (dermatitis) en overige slijmvliezen (met name luchtwegen en geslachtsorganen).

Verstoringen van de barrièrefunctie van het darmslijmvlies

Wanneer de barrièrefunctie van het darmslijmvlies wordt verstoord kan dit leiden tot het opwekken van een ontstekingsreactie in de darmwand. Deze ontstekingsreactie is op zichzelf weer een reden voor verstoring van de barrièrefunctie.

Dit proces wordt mede verantwoordelijk gehouden voor het ontstaan en voortduren van een groot aantal inflammatoire aandoeningen, waaronder de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. De wijze waarop chronische ontstekingsreacties een verstoring van de integriteit van het slijmvlies veroorzaken is niet volledig bekend, maar wel is duidelijk dat er sprake is van een verhoogde productie van zuurstofradicalen⁵⁰⁻⁵². Als gevolg hiervan wordt het celskelet aangetast, wat de verstoring van de barrière mede kan verklaren^{53,54}.

Mogelijke oorzaken buiten Candida

Er zijn vele oorzaken mogelijk voor het optreden van een verlies van de barrièrefunctie van het darmslijmvlies. Een individuele benadering zal noodzakelijk zijn om herstel mogelijk te maken. Hieronder is een aantal mogelijke en vaker voorkomende oorzaken weergegeven.

a. Verstoring van de darmflora

Zoals hiervoor beschreven bestaat er een evenwicht tussen het darmslijmvlies en de darmflora (zie “*verhoging van de vezelconsumptie*”).

Het belang van de darmflora voor de functie van het darmepitheel wordt bevestigd door onderzoek dat uitgewezen heeft dat het binnendringen van antigenen door het darmslijmvlies verhoogd is wanneer er geen darmflora aanwezig is. Bepaalde reacties en signalen in het immuunsysteem (zowel in de darmwand als in de rest van het lichaam) kunnen alleen goed verlopen wanneer er een goede darmflora aanwezig is⁵⁵⁻⁵⁷. Ook voor opwekken van de hierboven omschreven tolerantie is de darmflora een noodzakelijke component⁵⁸.

De rijping van het immuunsysteem van de slijmvliezen wordt gestimuleerd door aanwezigheid van de darmflora^{59,60}. Het vermogen om IgA te produceren neemt toe bij blootstelling van de darm van een pasgeborene aan de groeiende darmflora⁶¹.

Wanneer muizen zonder darmflora ei-eiwit kregen toegediend met de voeding trad er een verhoogde productie van IgE tegen dit eiwit op. Dit duidt er op dat de normale tolerantie niet kan worden opgewekt in afwezigheid van de darmflora⁶².

Ook eiwitvertering door darmbacteriën kan helpen allergische reacties op deze stoffen te verminderen. Tenslotte is zelfs gebleken dat dode probiotica (“goede” darmbacteriën) in staat waren om een tolerantierespons op te wekken⁶³. Slijmstoffen dienen op hun beurt weer als voedingsstof voor bepaalde darmflorabacteriën⁶⁴.

Verstoring van de darmflora kan optreden na darminfecties of langdurige diarree, bij chronische darmwandontstekingen (ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, voedselallergieën, coeliakie etc.) en na gebruik van antibiotica.

Een vaak over het hoofd geziene oorzaak van verstoring is de “darmvoorbereiding” die mensen krijgen voor het verrichten van een darmscopie. Door dit osmotische laxemiddel wordt de darm in korte tijd leeggemaakt. Omdat het bij dit onderzoek altijd gaat om mensen die al buikklachten hebben kan dit de figuurlijke druppel zijn.

b. Ontstekingen van de darmwand

Veranderingen in de doorlaatbaarheid van de darmwand bij patiënten met darmontsteking zijn al meer dan 25 jaar geleden beschreven en dit onderwerp is in vele artikelen behandeld^{65,66}. Of een verhoogde doorlaatbaarheid een oorzaak of gevolg is van de aandoening is tot op heden nog niet duidelijk, maar bij klachtenvrije familieleden van patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa werd ook een verhoogde darmdoorlaatbaarheid aangetroffen⁶⁷⁻⁷¹.

Ook andere oorzaken van ontstekingsreacties, waarbij met name aan (voedsel)allergieën moet worden gedacht, kunnen een oorzaak zijn van een verstoorde barrièrefunctie.

c. Stress

De invloed van stress op de klachten en het verloop van chronische darmwandontstekingen (ziekte van Crohn, colitis ulcerosa) wordt meer en meer erkend⁷³. Stress kan bij proefdieren colitis (ontsteking van de dikke darm) verergeren^{74,75}.

Studies bij mensen hebben aangetoond dat stress o.a. de uitscheiding van water naar de darm verhoogt, en dat dit gepaard gaat met de vrijmaking van tryptase en histamine uit mestcellen. Omdat atropine (dat de werking van de neurotransmitter acetylcholine blokkeert) dit effect teniet deed, is duidelijk geworden dat er een verbinding bestaat tussen de mestcellen in de darmwand en het onbewuste zenuwstelsel⁷⁶⁻⁷⁸. Veranderingen van de slijmproductie onder chronische stress kunnen tenslotte de leefomstandigheden voor bacteriën in de darm veranderen⁷⁹.

d. Gebruik van geneesmiddelen

De geneesmiddelen die de meeste schade aan het darmepitheel aanrichten zijn stoffen die de groei van cellen remmen: chemotherapeutica. Omdat het darmepitheel een enorme hoeveelheid celdgroei kent zal dit weefsel snel reageren. Diarree is één van de bekendste bijwerkingen van deze middelen. Ook bij bestraling (van het buikgebied), een andere veel gebruikte behandeling bij kanker, kan beschadiging van het darmslijmvlies ontstaan

Minder bekend is het feit dat gebruik van zogenaamde NSAID's (non-steroidal anti-inflammatory drugs, ontstekingsremmers anders dan preparaten die afgeleid zijn van bijnierschors-hormonen) ook de doorlaatbaarheid van het darmepitheel voor antigenen verhoogt⁸⁰⁻⁸². Patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa mogen deze middelen niet gebruiken in verband met het risico van verergering van de klachten.

e. Vitamine B₁₂-deficiëntie

Vitamine B₁₂ (cobalamine) is noodzakelijk voor de productie van DNA, en daarmee dus ook voor de celdeling. Tekorten aan vitamine B₁₂ kunnen de functie van sneldelende weefsels als het darmepitheel verstoren. Een goed bewijs hiervoor is het feit dat patiënten met een vitamine B₁₂-tekort na enkele maanden vervanging met injecties weer in staat waren vitamine B₁₂ uit de darm op te nemen⁸³. Tekorten aan vitamine B₁₂ komen vaak voor bij ouderen: in de Framingham Heart Study werd een tekort gevonden bij 20-25% van de 67—tot 93-jarige onderzoekspopulatie⁸⁴. Vaak is de oorzaak atrofische gastritis, waarbij de verminderde productie van maagzuur de vrijmaking van vitamine B₁₂ uit de voeding verhindert. Een veel voorkomende reden voor een vitamine B₁₂-tekort is blootstelling aan lachgas (stikstofoxide, N₂O) tijdens anaesthesie. N₂O veroorzaakt een oxidatie van cob(I)alamine tot cob(III)alamine. Meerdere gevallen van neurologische en hematologische verschijnselen door een vitamine B₁₂-tekort na blootstelling aan lachgas tijdens operaties zijn beschreven⁸⁵⁻⁸⁷.

Candida en de slijmvliesbarrière

Wanneer er sprake is van een sterke aanwezigheid van Candida in de darm heeft dit eveneens een negatieve invloed op de barrièrefunctie van het slijmvlies.

Allereerst bezit Candida verschillende eigenschappen die dit organisme in staat stellen om de slijmvliesen binnen te dringen. Zo scheidt *C. albicans* enzymen af die de beschermende slijm laag helpen afbreken^{88,89}, kunnen gistcellen de eiwitten afbreken die onder normale omstandigheden de slijmvliescellen aan elkaar verbinden (junctioneiwitten)⁹⁰ en zijn zij zelfs in staat om door de slijmvliescellen heen te dringen⁹¹.

Kolonisatie van de darm met Candida bij muizen resulteerde in een hogere doorlaatbaarheid van het darmslijmvlies, mede door infiltratie en degranulatie van histamineproducerende mestcellen in de darmwand⁹². Deze degranulatie (afgifte van histamine) leidt tot een lokale ontstekingsreactie in de darmwand, met als gevolg een verhoogde doorlaatbaarheid voor antigenen.

Een andere situatie waarin Candida voor ernstige, en vaak fatale complicaties kan zorgen is totale parenterale voeding⁹³. Hierbij worden alle voedingsstoffen toegediend via een bloedvat. Omdat er geen voedingsstoffen in de darm terecht komen raakt de darmflora ernstig verstoord. Ook de stressreactie na een ernstig trauma (zoals uitgebreide brandwonden) leidt tot een verhoogde translocatie van Candida door het darmslijmvlies⁹⁴. In een dergelijke situatie is uit proefdieronderzoek bekend dat ook andere organismen zoals *E. coli* gemakkelijker vanuit de darm het lichaam kunnen binnenkomen wanneer er sprake is van kolonisatie met Candida⁹⁵, wat er op duidt dat een infectie met Candida leidt tot een verstoring van de barrièrefunctie.

Immunogene eigenschappen van Candida: belangrijke kruisreactiviteit met *Saccharomyces cerevisiae* (bakkergist)

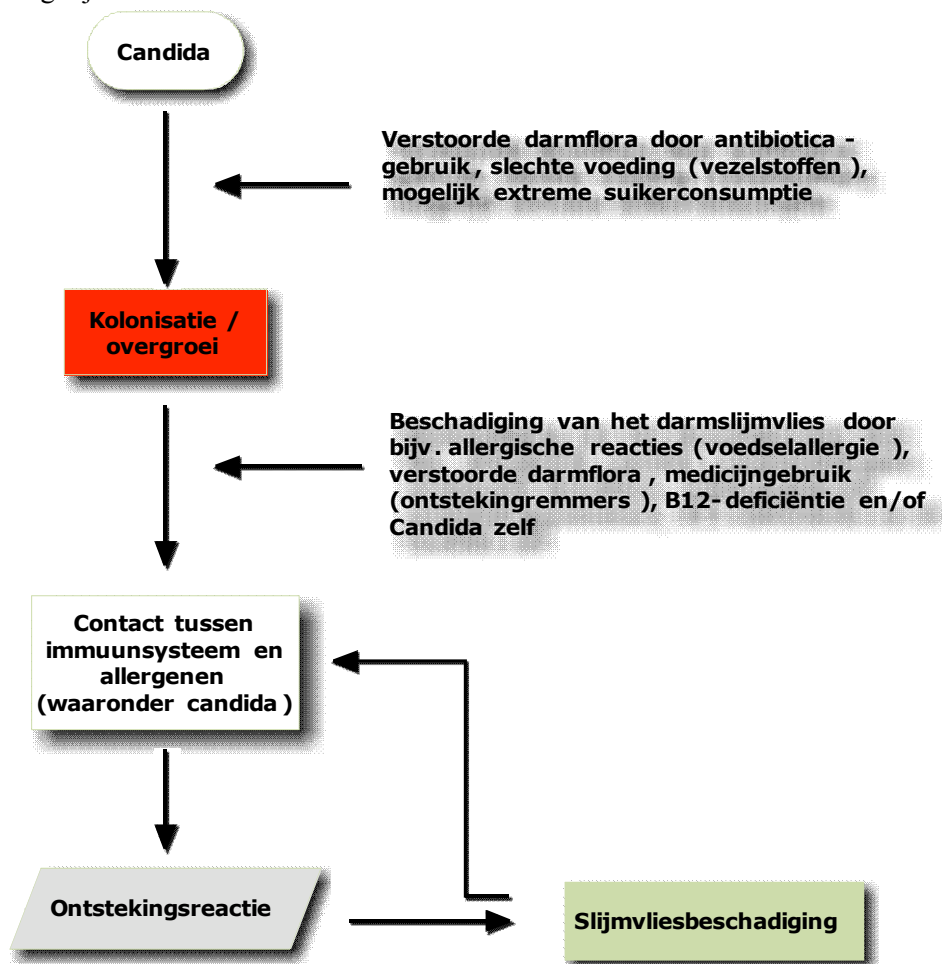
Wanneer gekeken wordt naar het voorkomen van antilichamen tegen diverse schimmels bij mensen, valt op dat meestal afweereiwitten worden geproduceerd die reageren met antigenen van Candida, maar tegelijkertijd ook met *Saccharomyces cerevisiae* (bakkergist) en *Histoplasma capsulatum*⁹⁶. Dit betekent dat deze organismen antigenen bezitten die sterk op elkaar lijken.

Polysacchariden (mannanen)^{97,98} en enzymen (met name enolase)⁹⁹ zijn de belangrijkste antigene structuren.

Het bestaan van een dergelijke kruisreactiviteit tussen Candida en *S. cerevisiae* heeft belangrijke consequenties. Wanneer er namelijk sprake is van een kolonisatie met Candida en een verstoorde darmbarrière zullen antilichamen tegen Candida ook reageren met het alom tegenwoordige bakkersgist, en tot een ontstekingsreactie leiden.

Candida: klinische relevantie

Twee gevolgen van infectie met Candida zijn onomstreden. In de eerste plaats zijn er de lokale infecties van huid of slijmvliezen. Daarnaast is de sterk invasieve en vaak fatale systemische infectie met Candida bekend. Zoals gezegd wordt ook in de orthomoleculaire geneeskunde in het algemeen niet meer uitgegaan van een Candida-syndroom, waarbij dit organisme zich door het gehele lichaam verspreid heeft. Op basis van gegevens uit wetenschappelijk onderzoek naar dit organisme is echter wel een nieuwe, onderbouwde kijk op de rol van dit organisme bij ziekte mogelijk.



In bovenstaand schema is weergegeven hoe Candida een rol kan spelen bij het ontstaan van chronische beschadiging van het darmslijmvlies, waarbij door voortdurend contact met antigenen een chronische ontstekingsreactie met voortbestaande slijmvliesbeschadiging optreedt. Het sterke vermogen van Candida om zich onder bepaalde omstandigheden te hechten aan het slijmvlies en dit vervolgens te beschadigen en binnen te dringen, de kruisreactiviteit met bakkersgist en sterke antigene eigenschappen kunnen het daarom moeilijk tot onmogelijk maken voor het lichaam om het slijmvlies te genezen en de vicieuze cirkel van beschadiging te doorbreken. Dit werd en wordt ook wel verhoogde darmdoorlaatbaarheid of lekke-darm syndroom genoemd, wat een zeer correcte omschrijving is van het probleem.

Candida op zich hoeft dus zeker niet de eerste oorzaak te zijn van het optreden van de klachten. Het is echter wel een organisme dat in staat is om snel zijn kans te grijpen om zich te vestigen en problemen te onderhouden.

Wanneer gekeken wordt naar het effect van Candida op andere gezondheidsproblemen valt op dat met name bij IBS ("spastische darm"), de ziekte van Crohn en eczeem onderzoeken bekend zijn die duiden op een negatieve rol van Candida bij deze ziektebeelden.

Hoewel een eerder onderzoek naar de aanwezigheid van Candida in de ontlasting van personen met en zonder IBS geen verschil liet zien¹⁰⁰ raken nu toch steeds meer artsen overtuigd van de mogelijke rol die Candida op zijn minst bij een deel van de personen met IBS speelt^{101,102}.

In de darmwand komen bepaalde typen witte bloedcellen voor, de zogenaamde eosinofiele granulocyten, die verantwoordelijk zijn voor de productie van IgE, het immuunglobuline dat met name bij allergieën verhoogd wordt aangetroffen. Het maagdarmkanaal bevat meer van deze eosinofielen dan andere organen¹⁰³. Bij personen met inflammatoire darmziekten wordt een verhoogde concentratie IgE aangetroffen, met name bij de ziekte van Crohn en personen met een actieve aandoening¹⁰⁴. Eosinofiele granulocyten bevinden zich onder normale omstandigheden in de lamina propria van de darmwand, en kunnen daarom pas door antigenen gestimuleerd worden wanneer er sprake is van slijmvliesbeschadiging.

Bij de ziekte van Crohn is er sprake van beschadiging van het slijmvlies van vooral de dunne darm. Bij deze groep wordt vaker een verhoogde hoeveelheid antilichamen tegen Candida en/of *S. cerevisiae* gevonden. Door de kruisreactiviteit tussen Candida en het veel in de voeding voorkomende bakkersgist is het daarom zeer wel denkbaar dat een infectie met Candida leidt tot de vorming van antilichamen die reageren met *S. cerevisiae* en zo de ontstekingsreactie in stand houden of verergeren, zelfs als Candida zelf niet aanwezig is¹⁰⁵.

Candida-soorten, met name *C. albicans*, komen vaker voor op zowel de gezonde als aangedane huid bij personen met eczeem^{1,2}. Ook in de ontlasting wordt Candida vaker aangetroffen bij personen met eczeem dan bij gezonde controlepersonen¹⁰⁶⁻¹⁰⁹. Huidtesten (allergietesten) met een *Candida albicans*-extract bij volwassenen met eczeem, allergische rhinitis en gezonde controlepersonen lieten een duidelijk verschil zien. Bij 52% van de personen met eczeem trad een positieve reactie op: bij de personen met allergische rhinitis was dit 22%, en in de gezonde controlegroep slechts 5%. Positieve uitslagen werden vaker gevonden bij mensen met ernstiger eczeem. Positieve reacties op andere allergenen (*Saccharomyces cerevisiae*, *Malassezia* en gemengde schimmels) kwamen vaker voor bij personen met een IgE-antilichamen tegen *C. albicans*⁴. Ook in andere onderzoeken werd vaker een positieve reactie op *C. albicans* gevonden bij personen met eczeem. De frequentie van positieve reacties varieerde van 22 tot 94%: de hoogste aantallen werden gevonden bij personen met ernstiger vormen van eczeem¹⁰⁹⁻¹¹².

In een studie naar het voorkomen van antigenen tegen Candida bij atopisch eczeem is gekeken naar het effect van schimmeldodende middelen bij 140 personen met therapieresistent eczeem en een positieve test voor antilichamen tegen Candida. Een goed tot uitstekend resultaat werd behaald bij 60% met fluconazol, 35% met itraconazol, 31% met amphotericine B en 28% met nystatine. Deze laatste twee middelen worden niet uit de darm opgenomen, en hebben daarmee alleen een lokaal effect in het maagdarmkanaal. Dit toont aan dat problemen in de darm kunnen leiden tot eczeem¹¹³. Het sterkere effect van de systemisch werkende antimycotica is mogelijk te verklaren door de aanwezigheid van Candida op de huid.

Proefdieronderzoek heeft uitgewezen dat een infectie van het maagslijmvlies met Candida, kan leiden tot een moeilijkere genezing van maagzweren. Toediening van NSAID's (in dit geval aspirine) of maagzuurremmers (onderdeel van de standaard behandeling van maagzweren) maakte het mogelijk om bij ratten het maagslijmvlies permanent met Candida te infecteren. Dit leidde tot het voortbestaan van de zweren, waar deze in de controlegroep al vrijwel of helemaal verdwenen waren. Toediening van *Lactobacillus acidophilus* verminderde de negatieve effecten van de infectie en versnelde de genezing van de maagzweren¹¹⁴.

Samenvatting

Samengevat kan gesteld worden dat *Candida albicans* een aantal negatieve effecten op de gezondheid kan hebben buiten de algemeen bekende lokale infecties en de ernstige vormen van Candidaemie bij personen met een verlaagde weerstand. De wijze waarop dit organisme problemen kan veroorzaken berust op een infectie van de wand van het maagdarmkanaal, met als gevolg een ontstekingsreactie en beschadiging van het darmslijmvlies, wat op zijn beurt weer leidt tot een overmatig contact tussen het immuunsysteem en antigenen. Deze situatie kan blijven voortbestaan als *Candida* zelf al niet meer aantoonbaar is. Door de activatie van het immuunsysteem van huid en slijmvliezen (GALT) kunnen problemen in huid en slijmvliezen optreden, en hoeven de symptomen zeker niet tot de darm beperkt te blijven.

De praktijk: diagnose en behandeling

Op basis van de hiervoor beschreven gegevens is duidelijk dat *Candida* in diverse situaties een negatieve invloed op de gezondheid kan hebben. Hoe kan nu in de praktijk het best gehandeld worden bij het vermoeden dat er sprake is van een infectie met *Candida*?

Verschijselen

De klachten kunnen van persoon tot persoon verschillen in aard en intensiteit, en zijn niet specifiek voor *Candida*. Gemeenschappelijke kenmerken zijn problemen met huid en/of slijmvliezen, allergieën, buikklachten en, bij ernstiger of langer bestaande vormen van beschadiging van het darmslijmvlies, vaak een invaliderende vermoeidheid. Opvallend is dat 95% van de personen die voldoen aan de criteria voor het chronisch vermoeidheidssyndroom ook chronische buikklachten aangeeft.

Diagnostiek

Zoals opgemerkt vormt *Candida* vaak een onderdeel van de darmflora bij personen in goede gezondheid. Zijn er echter klachten die wijzen op problemen met het darmslijmvlies dan kan via een ontlastingsonderzoek vastgesteld worden of er sprake is van een verstoorde darmflora of overgroei van *Candida*. In een dergelijke situatie zal bij een positieve kweek bestrijding van dit organisme gewenst zijn, gezien zijn vermogen om immunoreacties op te roepen en zo de klachten te blijven veroorzaken.

Het is vaak zeer goed mogelijk om eerst een algemenere behandeling (zie verder) te adviseren zonder speciaal onderzoek naar *Candida*, omdat dit organisme lang niet altijd een actuele rol speelt in de klachten. Wanneer de behandeling geen of onvoldoende resultaat heeft, kan verdere diagnostiek naar *Candida* (en eventuele andere pathogene organismen die een chronische slijmvliesreactie kunnen veroorzaken) worden ingezet. Hierbij kan dan tevens gericht worden gekeken naar de eigen darmflora, wat een gericht suppletieadvies met probiotica mogelijk maakt.

Behandeling

Het eerste doel van de behandeling van dit beeld van verhoogde darmdoorlaatbaarheid dient er op gericht te zijn om de vicieuze cirkel van slijmvliesreactie en ontsteking te doorbreken.

Dieet

Het "klassieke" *Candida*-dieet, zoals hiervoor besproken, heeft niet voor niets goede resultaten. De toename van vezelstoffen (voeding voor de darmflora, verbeteren stoelgang) en het vermijden van allergenen zijn in deze situatie onder alle omstandigheden belangrijk. Op twee punten moet men echter een kanttekening plaatsen.

Allereerst het gebruik van zuurdesembrood. Zuurdesem is oorspronkelijk een product van wilde gisting, waarbij micro-organismen uit de omgeving een fermentatieproces op gang brengen in een mengsel van water en bloem. De micro-organismen die worden aangetroffen in zuurdesem zijn melkzuurbacteriën (verantwoordelijk voor de enigszins zure smaak) en gisten, waaronder *Saccharomyces cerevisiae*. Gezien de kruisreactiviteit tussen deze gist en *Candida* lijkt het wenselijk om ook zuurdesembrood volledig te vermijden, en niet beperkt toe te staan.

Ter illustratie kunnen twee onderzoeken dienen die uitgevoerd zijn bij personen met de ziekte van Crohn, een aandoening die gekenmerkt wordt door ontsteking en beschadiging van het darmslijmvlies, vooral in de dunne darm. In de eerste studie gebruikten de proefpersonen gedurende een maand hun normale dieet. In de tweede en derde maand werd echter een gistvrij dieet aangehouden. In een van deze twee maanden gebruikten de deelnemers een capsule met bakkersgist, en een maand lang een placebo. Hierbij bleek dat de activiteit van de ziekte tijdens volledige vermindering van gist significant lager was dan tijdens het eigen dieet of het gebruik van gisticapsules. Het betrof hier overigens personen in een stabiele fase van de ziekte, zonder acute ernstige ontstekingsverschijnselen.

In een tweede studie bleek dat witte bloedcellen van personen met de ziekte van Crohn na contact met bakkersgist tot drie maal sneller vermenigvuldigden dan cellen van gezonde personen. Opvallend was dat dit juist gebeurde bij personen zonder medicatie of acute klachten¹¹⁶.

Bakkersgist (*Saccharomyces cerevisiae*) moet daarom worden beschouwd als een sterk antigeen in situaties waarin het darmslijmvlies beschadigd is. Zuurdesembrood is daarom geen geschikte voeding tijdens de behandeling van deze klachten.

De tweede kanttekening is het gebruik van suiker. Uit tal van oogpunten is het verminderen of stoppen met het gebruik van geraffineerde suikers sterk aan te bevelen. Het effect op de groei van *Candida* lijkt echter beperkt. Het totaal vermijden van suikers is daarom vaak niet nodig, en dat maakt het dieet voor velen een stuk eenvoudiger. Bovendien voorkomt dit dat mensen ook producten met slechts zeer weinig suiker onnodig vermijden. Het gemiddelde dieet is al slecht gevarieerd, maar onnodig strenge restricties zullen hier geen positieve bijdrage aan leveren. Geleidelijke afbouw van de suikerconsumptie (verandering van leefstijl) is met name op de lange termijn veel effectiever (metabool syndroom, diabetes type 2).

Antigenen

Zoals het klassieke dieet aangeeft is het nuttig om bekende allergenen als tarwe, zuivel, noten en citrusvruchten te vermijden. In de anamnese dient specifiek gevraagd te worden naar het bestaan van voedselintoleranties en allergieën.

Supplementen

Een aantal supplementen wordt in combinatie ingezet om de vicieuze cirkel van ontsteking en slijmvliesbeschadiging te doorbreken.

Probiotica

Hiervoor is uitgebreid beschreven hoe belangrijk de darmflora is voor de gezondheid van het darmslijmvlies.

Probiotica kunnen op verschillende wijzen bijdragen aan het voorkomen en bestrijden van een overmatige groei van *Candida*-soorten. Niet alleen zijn zij in staat om de kolonisatie met en groei van *Candida* te beperken: recente onderzoeken tonen aan dat ook de reactie van het immuunsysteem op contact met *Candida* verandert.

In een in vitro-systeem dat de menselijke dikke darm nabootst waren onderzoekers niet in staat om *C. albicans* te laten groeien wanneer in het model een normale darmflora aanwezig was. Toevoeging van het antibioticum tetracycline maakte groei van *Candida* echter wel mogelijk. Wanneer hierna een probioticum (*Lactobacillus plantarum*) werd toegevoegd werd de groei van *Candida* weer sterk geremd¹¹⁷.

Toediening van probiotica (*L. rhamnosus*) aan vroeggeboren kinderen met een zeer laag geboortegewicht resulteerde in een duidelijke daling van het aantal kinderen waarbij kolonisatie met *Candida* voorkwam: het percentage kinderen waarbij minstens een maal een positieve kweek werd gevonden daalde van 48.8% naar 23.1%¹¹⁸. Bij toediening aan naakte muizen (die een ernstig defect in het immuunsysteem hebben) bleken verschillende probiotische bacteriestammen effectief tegen *Candida*¹¹⁹.

Bij ouderen bleek het gebruik van probiotica het aantal Candida-infecties in de mondholte te verminderen, evenals de kans op een te lage speekselproductie¹²⁰.

De effecten van probiotica beperken zich niet tot de groei van Candida in de darm. Ook de reactie van het immuunsysteem wordt beïnvloed. In een onderzoek waarbij steriele muizen (zonder eigen darmflora) Candida met of zonder probiotische bacteriën kregen toegediend bleek de productie van bepaalde antilichamen (IgG1, IgG2A en IgA) tegen Candida hoger te zijn in de aanwezigheid van darmflorabacteriën¹²¹.

In het algemeen wordt gekozen voor een hoog gedoseerd, breed samengesteld probioticum, liefst met bewezen positieve eigenschappen. Op basis van een ontlastinganalyse kan een individueel advies worden gegeven.

Essentiële vetzuren: GLA

GLA (gamma-linoleenzuur) blijkt door verschillen in omzetting in de verschillende weefsels een sterk ontstekingsremmend effect te hebben in huid en slijmvliezen. In de synopsis van de Solgar Masterclass over de huid (april 2007) is een uitgebreide beschrijving van de effecten van het gebruik van dit vetzuur op het lichaam terug te vinden.

Het doel van het gebruik van GLA is de ontstekingsreactie van het slijmvlies te verminderen, en tegelijkertijd herstel te bevorderen. In tegenstelling tot reguliere ontstekingsremmers hebben vetzuren het enorme voordeel dat zij de ontstekingsreactie beïnvloeden door de verhouding tussen de diverse eicosanoiden te veranderen, en niet door de productie hiervan te verminderen. Een ontstekingsreactie is immers een natuurlijk proces, dat gericht is op herstel, Zoals eerder opgemerkt, tast het gebruik van NSAID's het darmslijmvlies juist aan.

Antioxidanten

Ieder ontstekingsproces gaat gepaard met een verhoogde productie van vrije radicalen. Verhoging van de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren als aanvulling op de voeding of als therapie vraagt ook om extra antioxidant-suppletie. De toevoeging van meervoudig onverzadigde vetzuren aan gekweekte tumorcellen (mammacarcinoom) verhoogt de hoeveelheid geoxideerde vetzuren (o.a. peroxides). In dit onderzoek werd gekeken naar het vermogen van GLA en andere vetzuren om tumorcellen te doden. Het vermogen om celdood te induceren bleek direct afhankelijk van de verhoging van de hoeveelheid radicalen (uitgedrukt in hoeveelheid TBARM, thiobarbiturate reactive material)¹²². Ook in vivo is meerdere malen beschreven hoe toediening van meervoudig onverzadigde vetten leidt tot een stijging van de belasting aan vrije radicalen¹²³⁻¹²⁸. Een stijging van de radicaaldruk kan leiden tot een verergering van de ontstekingsreactie, zoals waargenomen is bij ratten met een chemisch geïnduceerde colitis¹²⁹. Reactie van meervoudig onverzadigde vetzuren resulteert in de vorming van isoprostanen, die een sterke invloed hebben op het immuunsysteem en ontstekingsreacties^{130,131}.

Ook heeft onderzoek aangetoond dat d-alfa-tocoferol de activiteit van twee enzymen in de arachidonzuurcascade stimuleert, te weten cyclo-oxygenase en fosfolipase A2^{132,133}. Cyclo-oxygenase katalyseert de vorming van prostaglandine E1 (uit dihomogammalinoleenzuur) en prostaglandine E2 (uit arachidonzuur). Fosfolipase A2 is verantwoordelijk voor de vrijmaking van vetzuren uit fosfolipiden in de celmembraan. De activiteit van beide enzymen is snelheidsbepalend voor de vorming van prostanoïden zoals prostaglandinen. Ook de vorming van prostacycline, met een sterk vaatverwijdende en stollingremmende werking, wordt gestimuleerd¹³⁴⁻¹³⁸. Wanneer vitamine E samen met meervoudig onverzadigde vetzuren wordt toegepast kan dit het resultaat van de therapie beïnvloeden door een versnelde omzetting van aangeboden vetzuren in de diverse prostanoïden, om zo het gewenste effect te bereiken.

Multivitaminenpreparaat

Bij het bestaan van langdurige klachten is het niet ongevoerd dat het voedingspatroon te wensen overlaat. In een dergelijke situatie is het wenselijk om een algemene aanvulling op de voeding te geven. Gezien de gevoeligheid van de darmen dient vaak wel voorzichtig gedoseerd te worden. Bovendien levert een dergelijk preparaat extra antioxidanten.

Deze maatregelen (dieet plus suppletie) zijn in een meerderheid van de gevallen voldoende voor een sterke verbetering van de gezondheid of genezing van de klachten. Wanneer er geen verbetering optreedt kan verdere diagnostiek (ontlastingsonderzoek) naar o.a. Candida worden verricht. Blijkt het hierna wenselijk om Candida te bestrijden, dan dient dit onder deskundige begeleiding te geschieden.

Bestrijding van Candida

In de praktijk worden meerdere middelen gebruikt om Candida te bestrijden. Orthomoleculair artsen maken hierbij vaak gebruik van receptgeneesmiddelen als Nystatine. Begeleiding door een arts is overigens wenselijk bij een vastgestelde Candida-infectie.

Caprylzuur is een supplement dat vaak ingezet wordt bij Candida. In de praktijk worden hiermee soms goede resultaten bereikt, hoewel wetenschappelijk onderzoek helaas ontbreekt. Caprylzuur wordt meestal gecombineerd met psylliumvezels.

Andere supplementen die ingezet worden om Candida te bestrijden zijn o.a. olijfblad, komijn, etherische olie van oregano of pepermunt, grapefruitzaadextract en vele andere. Het is van groot belang om dergelijke producten onder deskundige begeleiding en controle van de ontlasting te gebruiken.

Samenvatting

Candida is een bijzonder micro-organisme, dat onder een aantal (veel voorkomende) omstandigheden kan leiden tot activatie van het immuunsysteem, met name het immuunsysteem van huid en slijmvliezen (GALT). De hierop volgende verstoring van het darmslijmvlies en vicieuze cirkel van ontstekingsreacties kan leiden tot tal van langdurige gezondheidsproblemen, die zeker niet tot de darm beperkt hoeven te zijn. Door de effecten van GALT op het lichaam is het daarom ook niet nodig dat Candida zich buiten de darm bevindt om deze klachten te veroorzaken.

Therapie dient allereerst te bestaan uit het doorbreken van deze vicieuze cirkel met behulp van de genoemde supplementen. Bestrijding van Candida zelf dient pas plaats te vinden wanneer op basis van een positieve kweek (ontlasting) en bijbehorende symptomen een actieve rol van dit micro-organisme kan worden vastgesteld. Deze therapie vraagt om begeleiding door een ervaren deskundige.

Met dank aan Solgar.

Referenties

1	M.-E. Bounoux, D. Diogo, N. François, B. Sendid, S. Veirmeire, J. F. Colombel, C. Bouchier, H. Van Kruiningen, C. d'Enfert, and D. Poulain. Multilocus Sequence Typing Reveals Intrafamilial Transmission and Microevolutions of <i>Candida albicans</i> Isolates from the Human Digestive Tract. <i>J. Clin. Microbiol.</i> , May 1, 2006; 44: 1810 – 1820
2	de Leon, E. M., S. J. Jacober, J. D. Sobel, and B. Foxman. Prevalence and risk factors for vaginal <i>Candida</i> colonization in women with type 1 and type 2 diabetes. <i>BMC Infect. Dis.</i> 2002; 2:1
3	Eggimann, P., J. Garbino, and D. Pittet. Epidemiology of <i>Candida</i> species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. <i>Lancet Infect. Dis.</i> 2003;3:685-702
4	Ohmit, S. E., J. D. Sobel, P. Schuman, A. Duerr, K. Mayer, A. Rompalo, and R. S. Klein. 2003. Longitudinal study of mucosal <i>Candida</i> species colonization and candidiasis among human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and at-risk HIV-seronegative women. <i>J. Infect. Dis.</i> 188:118-127
5	Xu, J., C. M. Boyd, E. Livingston, W. Meyer, J. F. Madden, and T. G. Mitchell. Species and genotypic diversities and similarities of pathogenic yeasts colonizing women. <i>J. Clin. Microbiol.</i> 1999;37:3835-3843
6	Kam, A. P., and J. Xu. Diversity of commensal yeasts within and among healthy hosts. <i>Diagn. Microbiol. Infect. Dis.</i> 2002;43:19-28
7	Lockhart, S. R., J. J. Fritch, A. S. Meier, K. Schroppel, T. Srikantha, R. Galask, and D. R. Soll. Colonizing populations of <i>Candida albicans</i> are clonal in origin but undergo microevolution through C1 fragment reorganization as demonstrated by DNA fingerprinting and C1 sequencing. <i>J. Clin. Microbiol.</i> 1995;33:1501-1509
8	Lockhart, S. R., B. D. Reed, C. L. Pierson, and D. R. Soll. Most frequent scenario for recurrent <i>Candida</i> vaginitis is strain maintenance with "substrain shuffling": demonstration by sequential DNA fingerprinting with probes Ca3, C1, and CARE2. <i>J. Clin. Microbiol.</i> 1996;34:767-777
9	Magee, B. B., and P. T. Magee. Induction of mating in <i>Candida albicans</i> by construction of MTL α and MTL α strains. <i>Science</i> 2000;289:310-313
10	AL Mavor, S Thewes, and B Hube. Systemic fungal infections caused by <i>Candida</i> species: epidemiology, infection process and virulence attributes. <i>Curr Drug Targets</i> , December 1, 2005; 6(8): 863-74

11	S.H. Aliyu, D.A. Enoch, I.I. Abubakar, R. Ali, A.J. Carmichael, M. Farrington, and A.M.L. Lever. Candidaemia in a large teaching hospital: a clinical audit. QJM, Oct 2006; 99: 655 - 663
12	MS Bader, D Hinthorn, SM Lai, and EF Ellerbeck. Hyperglycaemia and mortality of diabetic patients with Candidaemia. Diabet Med, Sep 2005; 22(9): 1252-7
13	I Stratov, T Gottlieb, R Bradbury, and GM O'Kane. Candidaemia in an Australian teaching hospital: relationship to central line and TPN use. J Infect, March 1, 1998; 36(2): 203-7.
14	R Luzzati, B Allegranzi, L Antozzi, L Masala, E Pegoraro, A Azzini, and E Concia. Secular trends in nosocomial Candidaemia in non-neutropenic patients in an Italian tertiary hospital. Clin Microbiol Infect, November 1, 2005; 11(11): 908-13
15	Cormane RH, Goslings RO. Factors influencing the growth of Candida albicans. Sabouraudia 1963;3:52-63
16	Olsen I, Birkeland JM. Initiation and aggravation of denture stomatitis by sucrose rinses. Scand J Dent Res 1976;84:94-7
17	Reed BD, Slattery ML, French TK. The association between dietary intake and reported history of Candida vulvovaginitis. J Fam Pract 1989;29:509-15
18	Michael Weig, Edgar Werner, Matthias Frosch, and Heinrich Kasper. Limited effect of refined carbohydrate dietary supplementation on colonization of the gastrointestinal tract of healthy subjects by Candida albicans. Am. J. Clinical Nutrition, Jun 1999; 69: 1170
19	Macfalane GT et al. Proteolysis and amino acid fermentation. Human Colonic Bacteriae: Role in Nutrition, Physiology and Pathology. London, CRC Press 1995: 75-100
20	McIntyre A et al. Different fibres have different regional effects on luminal content of rat colon. Gastroenterology 1991;101:1274-1281
21	Sakata T. Stimulatory effects of short chain fatty acids on epithelial cell proliferation in the rat intestine: a possible explanation for trophic effects of fermentable fibre, gut microbes and luminal trophic factors. Br J Nutr 1987;58:95-103
22	Frankel WL et al. Mediation of the trophic effects of short-chain fatty acids on the rat jejunum and colon. Gastroent 1994;106:375-380
23	Brandtzaeg P. Molecular and cellular aspects of the secretory immunoglobulin system. Act Path Micr Immun Scand 1995;103:1-19
24	Sanderson IR et al. Uptake and transport of macromolecules by the intestine: possible role in clinical disorders (an update). Gastroenterology 1993;104:622-639
25	Owen, R.L. & A.L. Jones. Epithelial cell specialization within human Peyer's patches: an ultrastructural study of intestinal lymphoid follicles. Gastroenterology 1974;66: 189-203
26	Wolf, J.L. & W.A. Bye. The membrane epithelial (M) cell and the mucosal immunesystem. Annu. Rev. Med. 1984;35: 95-112
27	Neutra, M.R., E. Pringault & J.P. Kraehenbuhl. Antigen sampling across epithelial barriers and induction of mucosal immune responses. Annu. Rev. Immunol. 1996;14: 275-300
28	Inobe, J., A. J. Slavin, Y. Komagata, Y. Chen, Y. Liu, H. L. Weiner. IL-4 is a differentiation factor for transforming growth factor- β secreting Th3 cells and oral administration of IL-4 enhances oral tolerance in experimental allergic encephalomyelitis. Eur. J. Immunol 1998;28:2780
29	Coffman, R. L., D. A. Lebnan, B. Shrader. 1989. Transforming growth factor β specifically enhances IgA production by lipopolysaccharide-stimulated murine B lymphocytes. J. Exp. Med. 1989;170:1039
30	Weiner, H. L. Oral tolerance: immune mechanisms and treatment of autoimmune diseases. Immunol. Today 1997;7:335
31	Chen, Y., J. Inobe, M. Reinhard, P. Gonella, Y. J. Kuchroo, H. L. Weiner. 1995. Peripheral deletion of antigen-reactive T cells in oral tolerance. Nature 1995;376:177
32	Benson, J. M., K. A. Campbell, Z. Guan, I. E. Gienapp, S. S. Stuckman, T. Forsthuber, C. C. Whitacre. 2000. T-cell activation and receptor down-modulation precede deletion induced by mucosally administered antigen. J. Clin. Invest. 2000;106:1031
33	Claessen, A. M., B. M. von Blomberg, J. De Groot, D. A. Wolvers, G. Kraal, R. J. Scheper. Reversal of mucosal tolerance by subcutaneous administration of interleukin-12 at the site of attempted sensitization. Immunology 1996;88:363
34	Thompson, H. S. G., N. Harper, D. J. Bevan, N. A. Staines. Suppression of collagen induced arthritis by oral administration of type II collagen: changes in immune and arthritic responses mediated by active peripheral suppression. Autoimmunity 1993;16:189
35	Melamed, D., J. Fishman-Lovell, Z. Uni, H. L. Weiner, A. Friedman. 1996. Peripheral tolerance of Th2 lymphocytes induced by continuous feeding of ovalbumin. Int. Immunol. 1996;8:717
36	Cantor, H. M., A. E. Dumont. 1967. Hepatic suppression of sensitization to antigen absorbed into the portal system. Nature 1967;215:744
37	Whitacre, C. C.. New insights into oral tolerance. Gastroenterology 2000;119:260
38	Richman, L. K., A. S. Graeff, R. Yarchoan, W. Strober. Simultaneous induction of antigen-specific IgA helper T cells and IgG suppressor T cells in the murine Peyer's patch after protein feeding. J. Immunol. 1981;126:2079
39	Shimoda, M., Y. Inoue, N. Azuma, C. Kanno. Local antibody response in Peyer's patches to the orally administered dietary protein antigen. Biosci. Biotechnol. Biochem. 1999;63:2123
40	Jain, S. L., K. S. Barone, M. P. Flanagan, J. G. Michael. Activation patterns of murine B cells after oral administration of an encapsulated soluble antigen. Vaccine 1996;14:1291
41	Garg, S., V. Bal, S. Rath, A. George. 1999. Effect of multiple antigenic exposure in the gut on oral tolerance and induction of antibacterial systemic immunity. Infect. Immun. 1999;67:5917
42	Yasui, H., M. Ohwaki. Dose-dependent induction of immunologic enhancement and suppression after oral administration of antigen. Microbiol. Immunol. 1983;27:1107
43	Miller, A., O. Lider, H. L. Weiner. Antigen-driven bystander suppression after oral administration of antigens. J. Exp. Med. 1991;174:791
44	Chen, Y., V. J. Kuchroo, J. Inobe, D. A. Hafler, H. L. Weiner. 1994. Regulatory T cell clones induced by oral tolerance: suppression of autoimmune encephalomyelitis. Science 1994;12:1327
45	Lasilla, O., O. Vainio, P. Matzinger. Can B cells turn on virgin T cells?. Nature 1988;334:253
46	Fuchs, E. J., P. Matzinger. B cells turn off virgin but not memory T cells. Science 1992;258:1156
47	Eynon, E. E., D. C. Parker. Small B cells as antigen-presenting cells in the induction of tolerance to soluble protein antigens. J. Exp. Med. 1992;175:131
48	Oral Alpan, Gregory Rudomen and Polly Matzinger. The Role of Dendritic Cells, B Cells, and M Cells in Gut-Oriented Immune Responses. J Imm, 2001, 166: 4843-4852
49	Brandtzaeg, P., E.S. Baekkevold, I.N. Farstad, et al. Regional specialization in the mucosal immune system: what happens in the microcompartments? Immunol. Today 1999;20: 141-151
50	Banan, A, Zhang Y, Losurdo J, and Keshavarzian A. Carbonylation and disassembly of the F-actin cytoskeleton in oxidant-induced barrier dysfunction and its prevention by epidermal growth factor and transforming growth factor- in a human intestinal cell line. Gut 2000;46: 830-837

51	Banan, A, Choudhary S, Zhang Y, and Keshavarzian A. Oxidant-induced intestinal barrier disruption and its prevention by epidermal growth factor and transforming growth factor- in a human colonic cell line: role of the microtubule cytoskeleton. <i>Free Radic Biol Med</i> 2000;28: 727-738
52	Banan, A, Choudhary S, Zhang Y, Fields JZ, and Keshavarzian A. Ethanol-induced barrier dysfunction and its prevention by growth factors in human intestinal monolayers: evidence for oxidative and cytoskeletal mechanisms. <i>J Pharmacol Exp Ther</i> 1999;291: 1075-1085
53	Banan, A, Wang J-Y, McCormack SA, and Johnson LR. Relationship between polyamines, actin distribution distribution, and gastric healing in rats. <i>Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol</i> 1996;271: G893-G903
54	Banan, A, McCormack SA, and Johnson LR. Polyamines are required for microtubule formation during gastric mucosal healing. <i>Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol</i> 1998;274: G879-G885
55	Isolauri E, Majamaa IF, Arvola T, Rantala I, Virtanen E, Arvilommi H. Lactobacillus casei strain GG reverses increased intestinal permeability induced by cow milk in suckling rats. <i>Gastroenterology</i> 1993;105:1643-1650
56	Kaila M, Isolauri E, Soppi E, Virtanen E, Laine S, Arvilommi H. Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human lactobacillus strain. <i>Pediatr Res</i> 1992; 32:141-1444
57	Sütas Y, Soppi E, Korhonen H, et al. Suppression of lymphocyte proliferation in vitro by bovine caseins hydrolyzed with Lactobacillus casei GG-derived enzymes. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 1996;98:216-224
58	Gaboriau-Routhiau V, Moreau MC. Gut flora allows recovery of oral tolerance to ovalbumin in mice after transient breakdown mediated by cholera toxin or Escherichia coli heat-labile enterotoxin. <i>Pediatr Res</i> 1996;39:625-629
59	Helgeland L, Vaage JT, Rolstad B, Midtvedt T, Brandtzaeg P. Microbial colonization influences composition and T-cell receptor V beta repertoire of intraepithelial lymphocytes in rat intestine. <i>Immunology</i> 1996;89:494-501
60	Shroff KE, Meslin K, Cebra JJ. Commensal enteric bacteria engender a self limiting humoral mucosal immune response while permanently colonizing the gut. <i>Infect Immun</i> 1995;63:3904-3913
61	Moreau MC, Ducluzeau R, Guy-Grand D, Muller MC. Increase in the population of duodenal IgA plasmocytes in axenic mice monoassociated with different living or dead bacterial strains of intestinal origin. <i>Infect Immun</i> 1978;21:532-539
62	Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. <i>J Immunol</i> 1997;159:1739-45
63	Isolauri E et al. Probiotics: effects on immunity <i>Am J Clin Nutr</i> , 2001;Vol. 73, No. 2, 444S-450s
64	Falk, P. G. , Hooper, L. V. , Midtvedt, T. & Gordon, J. I. Creating and Maintaining the Gastrointestinal Ecosystem: What We Know and Need To Know from Gnotobiology <i>Micro. Mol. Biol. Rev.</i> 1998;62:1157-1170
65	Dias, C. M., C. K. Osterland, and H. Bazin. Synovial inflammation induced by a local allergic reaction. <i>J. Rheumatol.</i> 1991;18: 1128-1136
66	Hollander, D. Crohn's disease: a permeability disorder of the tight junction? <i>Gut</i> 1988;29: 1621-1624
67	Hollander, D., C. M. Vadheim, E. Brettholz, G. M. Petersen, T. Delahunty, and J. I. Rotter. Increased intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their relatives. <i>Ann. Intern. Med.</i> 1986;105: 883-885
68	May, G. R., L. R. Sutherland, and J. B. Meddings. Is small intestinal permeability really increased in relatives of patients with Crohn's disease? <i>Gastroenterology</i> 1993;104: 1627-1632
69	Ainsworth, M., J. Eriksen, and O. B. Schaffalitzky de Muckadel. 51Cr-labelled ethylenediaminetetraacetic acid in patients with Crohn's disease and their first degree relatives. <i>Scand. J. Gastroenterol.</i> 1985;24: 993-998
70	Katz, K. D., D. Hollander, C. M. Vadheim, C. McElree, T. Delahunty, V. D. Dadufalza, P. Krugliak, and J. I. Rotter. Intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their healthy relatives. <i>Gastroenterology</i> 1989;97: 927-931
71	Ruttenberg, D., G. O. Young, J. P. Wright, and S. Isaacs. PEG-400 excretion in patients with Crohn's disease, their first-degree relatives, and healthy volunteers. <i>Dig. Dis. Sci.</i> 1992 ;37: 705-708
72	Teahon, K., P. Smethurst, A. J. Levi, I. S. Menzies, and I. Bjarnason. Intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their first degree relatives. <i>Gut</i> 1992;33: 320-323
73	Bennett, EJ, Tennant CC, Piesse C, Badcock CA, and Kellow JE. Level of chronic life stress predicts clinical outcome in irritable bowel syndrome. <i>Gut</i> 1998;43: 256-261
74	Million, M, Taché Y, and Anton P. Susceptibility of Lewis and Fischer rats to stress-induced worsening of TNB-colitis: protective role of brain CRF. <i>Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol</i> 1999;276: G1027-G1036
75	Qiu, BS, Vallance BA, Blennerhassett PA, and Collins SM. The role of CD4+ lymphocytes in the susceptibility of mice to stress-induced reactivation of experimental colitis. <i>Nat Med</i> 1999;5: 1178-1182
76	Barclay, GR, and Turnberg LA. Effect of psychological stress on salt and water transport in the human jejunum. <i>Gastroenterology</i> 1987;93: 91-97
77	Barclay, GR, and Turnberg LA. Effect of cold-induced pain on salt and water transport in the human jejunum. <i>Gastroenterology</i> 1988;94: 994-998
78	Santos, J, Benjamin M, Yang PC, Prior T, and Perdue MH. Chronic stress impairs rat growth and jejunal epithelial barrier function: role of mast cells. <i>Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol</i> 2000;278: G847-G854
79	Bosch, JA, de Geus EJ, Ligtenberg TJ, Nazmi K, Veerman EC, Hoogstraten J, and Amerongen AV. Salivary MUC5B-mediated adherence (ex vivo) of Helicobacter pylori during acute stress. <i>Psychosom Med</i> 2000;62: 40-49
80	Sigthorsson, G., J. Tibble, J. Hayllar et al. Intestinal permeability and inflammation in patients on NSAIDs. <i>Gut</i> 1998;43: 506-511
81	Mielants, H. & E.M. Veys. 1985. NSAID and the leaky gut. <i>Lancet</i> 1985;1: 218
82	Bjarnason, I., P. Smethurst, C.G. Fenn et al. NSAID small bowel injury and cytoprotection. <i>Gastroenterology</i> 1989;97(5): 1344-1345
83	Zuckler L et al. Schilling evaluation of pernicious anemia: curent status. <i>JNM</i> 1984 Sept;25(9):1032-1039
84	Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. <i>JAMA</i> 1993;270:2693-2698
85	Felmet K et al. Acute neurologic decompensation in an infant with cobalamin deficiency exposed to nitrous oxide. <i>J Pediatr</i> 2000 Sep;137(3):427-428
86	Marie RM et al. Nitrous oxide anesthesia-induced myelopathy. <i>Arch Neurol</i> 2000 March;57(3):380-382
87	Alarcia R et al. Severe polyneuropathy after using nitrous oxide as an anesthetic. A preventable disease? <i>Rev Neurol</i> 1999 Jul 15;29(1):36-38
88	AR Colina, F Aumont, N Deslauriers, P Belhumeur, and L de Repentigny. Evidence for degradation of gastrointestinal mucin by Candida albicans secretory aspartyl proteinase. <i>Infect. Immun.</i> , Nov 1996; 64: 4514 - 4519
89	F Stehr, A Felk, M Kretschmar, M Schaller, W Schafer, and B Hube. [Extracellular hydrolytic enzymes and their relevance during Candida albicans infections.] <i>Mycoses</i> , Jan 2000; 43 Suppl 2: 17-21
90	CF Frank and MK Hostetter. Cleavage of E-cadherin: a mechanism for disruption of the intestinal epithelial barrier by Candida

	albicans. <i>Transl Res</i> , April 1, 2007; 149(4): 211-22
91	JW Alexander, ST Boyce, GF Babcock, L Gianotti, MD Peck, DL Dunn, T Pyles, CP Childress, and SK Ash. The process of microbial translocation. <i>Ann Surg</i> , October 1, 1990; 212(4): 496-510; discussion 511-2
92	N Yamaguchi, R Sugita, A Miki, N Takemura, J Kawabata, J Watanabe, and K Sonoyama. Gastrointestinal <i>Candida</i> colonisation promotes sensitisation against food antigens by affecting the mucosal barrier in mice. <i>Gut</i> , Jul 2006; 55: 954 – 960
93	I Pappo, I Polacheck, O Zmora, E Feigin, and HR Freund. Altered gut barrier function to <i>Candida</i> during parenteral nutrition. <i>Nutrition</i> , March 1, 1994; 10(2): 151-4
94	S Inoue, JA Wirman, JW Alexander, O Trocki, and RR Cardell. <i>Candida albicans</i> translocation across the gut mucosa following burn injury. <i>J Surg Res</i> , May 1988; 44(5): 479-92.
95	LN Diebel, DM Liberati, CA Diglio, SA Dulchavsky, and WJ Brown. Synergistic effects of <i>Candida</i> and <i>Escherichia coli</i> on gut barrier function. <i>J Trauma</i> , December 1, 1999; 47(6): 1045-50; discussion 1050-1
96	B V Kumar, G Medoff, G S Kobayashi, and W L Sieling. Cross-reacting human and rabbit antibodies to antigens of <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Candida albicans</i> , and <i>Saccharomyces cerevisiae</i> . <i>Infect. Immun.</i> , Jun 1985; 48: 806 - 812
97	M Nermes, J Savolainen, and O Kortekangas-Savolainen. Nitrocellulose-RAST analysis of allergenic cross-reactivity of <i>Candida albicans</i> and <i>Saccharomyces cerevisiae</i> mannans. <i>Int Arch Allergy Immunol</i> , February 1, 1995; 106(2): 118-23
98	T Kanbe, K Utsunomiya, and A Ishiguro. A crossreactivity at the immunoglobulin E level of the cell wall mannoproteins of <i>Candida albicans</i> with other pathogenic <i>Candida</i> and airborne yeast species. <i>Clin Exp Allergy</i> , December 1, 1997; 27(12): 1449-57
99	A Ishiguro, M Homma, S Torii, and K Tanaka. Identification of <i>Candida albicans</i> antigens reactive with immunoglobulin E antibody of human sera. <i>Infect. Immun.</i> , Apr 1992; 60: 1550 - 1557
100	SJ Middleton, A Coley, and JO Hunter. The role of faecal <i>Candida albicans</i> in the pathogenesis of food- intolerant irritable bowel syndrome. <i>Postgrad. Med. J.</i> , Jun 1992; 68: 453.
101	H Santelmann and JM Howard. Yeast metabolic products, yeast antigens and yeasts as possible triggers for irritable bowel syndrome. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol</i> , January 1, 2005; 17(1): 21-6
102	M Scheurlen. [Pathogenicity of fungi in the intestines--current status of the discussion]. <i>Fortschr Med</i> , September 20, 1996; 114(26): 319-21
103	ME Rothenberg, A Mishra, EB Brandt, and SP Hogan. Gastrointestinal eosinophils. <i>Immunol Rev</i> , February 1, 2001; 179: 139-55
104	Levo Y, Shalit M, Wollner S, Fich A. Serum IgE levels in patients with inflammatory bowel disease. <i>Ann Allergy</i> . 1986 Jan;56(1):85-7
105	A Standaert-Vitse, T Jouault, P Vandewalle, C Mille, M Seddik, B Sendid, JM Mallet, JF Colombel, and D Poulain. <i>Candida albicans</i> is an immunogen for anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> antibody markers of Crohn's disease. <i>Gastroenterology</i> , May 1, 2006; 130(6): 1764-75
106	Arzumanyan, V. G., O. O. Magarshak, and B. F. Semenov. Yeast fungi in patients with allergic diseases: species variety and sensitivity to antifungal drugs. <i>Bull. Soc Exp. Biol. Med.</i> 2000;129:601-604
107	Odds, F. C. (ed.). 1988. <i>Candida</i> and candidosis, 2nd ed. The W. B. Saunders Co., Baltimore, Md
108	Samaranayake, Y. H., and L. P. Samaranayake. Experimental oral candidiasis in animal models. <i>Clin. Microbiol. Rev.</i> 2001;14:398-429
109	Savolainen, J. K. Lammintausta, K. Kalimo, and M. Viander. <i>Candida albicans</i> and atopic dermatitis. <i>Clin. Exp. Allergy</i> 1993;23:332-339
110	Kortekangas-Savolainen, O. K. Kalimo, K. Lammintausta, and J. Savolainen. 1993. IgE-binding components of baker's yeast (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) recognized by immunoblotting analysis. Simultaneous IgE binding to mannan and 46-48 kD allergens of <i>Saccharomyces cerevisiae</i> and <i>Candida albicans</i> . <i>Clin. Exp. Allergy</i> 23:179-184
111	Tanaka, M., S. Aiba, N. Matsumura, H. Aoyama, N. Tabata, Y. Sekita, and H. Tagami. 1994. IgE-mediated hypersensitivity and contact sensitivity to multiple environmental allergens in atopic dermatitis. <i>Arch. Dermatol.</i> 130:1393-1401
112	Nissen, D., L. J. Petersen, R. Esch, E. Svejgaard, P. S. Skov, L. K. Poulsen, and H. Nolte. 1998. IgE-sensitization to cellular and culture filtrates of fungal extracts in patients with atopic dermatitis. <i>Ann. Allergy Asth. Immunol.</i> 81:247-255
113	A Adachi, T Horikawa, M Ichihashi, T Takashima, and A Komura. [Role of <i>Candida</i> allergen in atopic dermatitis and efficacy of oral therapy with various antifungal agents]. <i>Arerugi</i> , July 1, 1999; 48(7): 719-25
114	T Brzozowski, M Zwolinska-Wcislo, PC Konturek, S Kwiecien, D Drozdowicz, SJ Konturek, J Stachura, A Budak, J Bogdal, WW Pawlik, and EG Hahn. Influence of gastric colonization with <i>Candida albicans</i> on ulcer healing in rats: effect of ranitidine, aspirin and probiotic therapy. <i>Scand J Gastroenterol</i> , Mar 2005; 40(3): 286-296
115	GR Barclay, H McKenzie, J Pennington, D Parratt, and CR Pennington. The effect of dietary yeast on the activity of stable chronic Crohn's disease. <i>Scand J Gastroenterol</i> , January 1, 1992; 27(3): 196-200
116	CA Young, A Sonnenberg, and EA Burns. Lymphocyte proliferation response to baker's yeast in Crohn's disease. <i>Digestion</i> , January 1, 1994; 55(1): 40-43.
117	S Payne, G Gibson, A Wynne, B Hudspeth, J Brostoff, and K Tuohy. In vitro studies on colonization resistance of the human gut microbiota to <i>Candida albicans</i> and the effects of tetracycline and <i>Lactobacillus plantarum</i> LPK. <i>Curr Issues Intest Microbiol</i> 2003; 4(1): 1-8
118	P Manzoni, M Mostert, ML Leonessa, C Priolo, D Farina, C Monetti, MA Latino, and G Gomitato. Oral supplementation with <i>Lactobacillus casei</i> subspecies <i>rhamnosus</i> prevents enteric colonization by <i>Candida</i> species in preterm neonates: a randomized study. <i>Clin Infect Dis</i> , June 15, 2006; 42(12): 1735-42
119	RD Wagner, C Pierson, T Warner, M Dohnalek, J Farmer, L Roberts, M Hilty, and E Balish. Biotherapeutic effects of probiotic bacteria on candidiasis in immunodeficient mice. <i>Infect. Immun.</i> , Oct 1997; 65: 4165 - 4172
120	K. Hatakka, A.J. Ahola, H. Yli-Knuutila, M. Richardson, T. Poussa, J.H. Meurman, and R. Korpela. Probiotics Reduce the Prevalence of Oral <i>Candida</i> in the Elderly—a Randomized Controlled Trial. <i>J. Dent. Res.</i> , Feb 2007; 86: 125 - 130
121	RD Wagner, M Dohnalek, M Hilty, A Vazquez-Torres, and E Balish. Effects of probiotic bacteria on humoral immunity to <i>Candida albicans</i> in immunodeficient bg/bg-nu/nu and bg/bg-nu/+ mice. <i>Rev Iberoam Micol</i> , June 1, 2000; 17(2): 55-59
122	Michel E. Bégin, Michel E. Bégin, Greg Ells, David F. Horrobin. Polyunsaturated Fatty Acid-Induced Cytotoxicity Against Tumor Cells and Its Relationship to Lipid Peroxidation. <i>Journal of the National Cancer Institute</i> 1988;80(3): 188-194
123	L'Abbé, M. R., Trick, K. D. & Beare-Rogers, J. L. Dietary (n-3) fatty acids affect rat heart, liver and aorta protective enzyme activities and lipid peroxidation. <i>J. Nutr.</i> 1991;121:1331-1340
124	Scaccini, C., Nardini, M., D'Aquino, M., Gentili, V., Di Felice, M. & Tomassi, G. Effect of dietary oils on lipid peroxidation and on antioxidant parameters of rat plasma and lipoprotein fractions. <i>J. Lipid Res.</i> 1992;33:627-633
125	Mosinger, B. J. Higher cholesterol in human LDL is associated with the increase of oxidation susceptibility and the decrease of antioxidant defence: experimental and simulation data. <i>Biochim. Biophys. Acta</i> 1999;1453:180-184
126	Nardini, M., D'Aquino, M., Tomassi, G., Gentili, V., Di Felice, M. & Scaccini, C. Dietary fish oil enhances plasma and LDL

	oxidative modification in rats. <i>J. Nutr. Biochem.</i> 1995;6:474-480
127	Ibrahim, W., Lee, U.-S., Yeh, C.-C., Szabo, J., Bruckner, G. & Chow, C. K. Oxidative stress and antioxidant status in mouse liver: effects of dietary lipid, vitamin E and iron. <i>J. Nutr.</i> 1997;127:1401-1406
128	Yvonne V. Yuan and David D. Kitts. Dietary (n-3) Fat and Cholesterol Alter Tissue Antioxidant Enzymes and Susceptibility to Oxidation in SHR and WKY Rats. <i>J. Nutr.</i> 2003;133:679-688
129	Julie Carrier, Elaheh Aghdassi, Jim Cullen, and Johane P. Allard. Iron Supplementation Increases Disease Activity and Vitamin E Ameliorates the Effect in Rats with Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis. <i>J. Nutr</i> 2002; 132: 3146 - 3150
130	Janssen, L.J. Isoprostanes: generation, pharmacology, and roles in free radical-mediated effects in the lung. <i>Pulm Pharmacol Ther</i> 2000;13: 149-155
131	Janssen L.J. Isoprostanes: an overview and putative roles in pulmonary pathophysiology. <i>Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol</i> 2001;280: L1067-L1082
132	Tran, K., Wong, J. T., Lee, E., Chan, A. C., Choy, P. C. Vitamin E potentiates arachidonate release and phospholipase A2 activity in rat heart myoblastic cells. <i>Biochem. J.</i> 1996;319:385-391
133	Chan, A. C., Wagner, M., Kennedy, C., Mroske, C., Proulx, P., Laneuville, O., Tran, K., Choy, P. C. Vitamin E up-regulates phospholipase A2, arachidonic acid release and cyclooxygenase in endothelial cells. <i>Akt. Ernahr.-Med.</i> 1998;23:1-8
134	Chan, A. C., Leith, M. K. Decreased prostacyclin synthesis in vitamin E-deficient rabbit aorta. <i>Am. J. Clin. Nutr.</i> 1981;34:2341-2347
135	Gilbert, V. A., Zebrowski, E. J., Chan, A. C. Differential effects of megavitamin E on prostacyclin and thromboxane synthesis in streptozotocin-induced diabetic rats. <i>Horm. Metabol. Res.</i> 1983;15:320-325
136	Szczeklik, A., Gryglewski, R. J., Domagala, B., Dworski, R., Basista, M. Dietary supplementation with vitamin E in hyperlipoproteinemias: effects on plasma lipid peroxides, antioxidant activity, prostacyclin generation and platelet aggregability. <i>Thromb. Haemostasis</i> 1985;54:425-430
137	Pyke, D. D., Chan, A. C. Effects of vitamin E on prostacyclin release and lipid composition of the ischemic rat heart. <i>Arch. Biochem. Biophys.</i> 1990;277,429-433
138	Tran, K., Chan, A. RRR-alpha tocopherol potentiates prostacyclin release in human endothelial cells. Evidence for structural specificity of the tocopherol molecule. <i>Biochim. Biophys. Acta</i> 1990;1043:189-197