

Bölüm 7

ORAL KANDİDOZUN TANI VE TEDAVİSİ: DERLEME

Zülfikar KARABIYIK¹
Hami HAKİKİ²
Mohammad NABI BASIRY³

GİRİŞ

Ağız boşluğunda yaklaşık olarak 700 farklı türde mikroorganizma bulunmaktadır. Ağız mikrobiyotası, insan vücudunda bulunan en kompleks mikrobiyal topluluklardan birisidir. Ağız boşluğu; kendi içerisinde birbirinden farklı birkaç bölgeden meydana gelmektedir. Bu bölgeler, genel olarak; dişler, yanak mukozası, yumuşak damak, sert damak, dişeti ve dil olarak sınıflandırılabilir. Bu bölgelerden her biri, mikroorganizmalar yönünden farklı türler içeren bir ekosistem meydana getirmektedir. Bu ekosistem; bakteri, virüs ve mantarlar başta olmak üzere, birçok türden mikroorganizma barındırmakta ve bu mikrobiyal çeşitlilik bireyler arasında büyük ölçüde benzerlik göstermektedir (1).

Ağız boşluğunda yaklaşık olarak 85 tür mantar bulunmaktadır. Fakat, klinik açıdan en önemli cinsin kandida olduğu ve bunlar arasında en fazla izole edilen türün ise *C.albicans* olduğu belirtilmektedir (1). Kandida cinsi mantarlar, ilk defa 1844 yılında tüberküloz hastasınının balgamından izole edilmiştir (2). *Candida* kelimesi, Latince *Candid* kelimesinden türemiştir ve beyaz renk anlamına gelmektedir (3). Kandida cinsi mantarlar, *Cryptococcaceae* familyasından olup, literatürde otuzdan fazla türü tarif edilmiş olup; doğal kaynağı insandır. Oral kandidoz, oral kavitede en sık karşılaşılan fırsatçı enfeksiyondur (4).

¹ Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, zulfikarkarabiyik60@gmail.com

² Medipol Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, hamihakiki@gmail.com

³ Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, mohammednabi.basiry@ksbu.edu.tr

1. ORAL KANDİDOZUN EPİDEMİYOLOJİSİ

Oral kandidoz, insanlarda en sık görülen mikozdur. Oral kandidozda izole edilen *C. albicans*; dünyanın farklı bölgelerinde insanlar arasında geniş bir şekilde yayılmıştır. Farklı popülasyonlardan sağlıklı bireyler değerlendirildiğinde, bireylerin %54-71.4'ünün *C. albicans*'ı herhangi bir semptom vermeden taşıyıcısı olduğu bildirilmiştir. Tükürükte yüksek miktarda *C. albicans*'ın olması, kandidoz gelişebilmesi lehine değerlendirilmesine rağmen, daima kandidoz gelişmemektedir. Farklı risk grubundaki hastalar değerlendirildiğinde taşıyıcılık oranının değişiklik gösterdiği bildirilmiştir. Neonatal bebeklerde %45, sağlıklı çocuklarda %45-65, sağlıklı yetişkinlerde %30-45, hareketli protez kullanan bireylerde %50-65, akut hastalığı olan ve uzun dönem bakım gerektiren bireylerde %65-78, akut lösemisi olan ve kemoterapi almış bireylerde %90, insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) pozitif bireylerde ise; %95 oranında *C. albicans*'ın izole edildiği bildirilmiştir. Ağız içerisinden *C. albicans* suşları izole edilse de, bu mikroorganizmaların patojen duruma geçmesi için bazı predispozan faktörlerin mevcudiyeti gerekmektedir. Yaşa göre değerlendirildiğinde çok genç, çok yaşlı ve çok hasta bireylerde kandida taşıyıcılığın daha yüksek olduğu belirtilmektedir (5). 0 kan grubunun da, *C. albicans*'ın taşıyıcılığı için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (6). Bununla birlikte son zamanlarda Covid-19 enfeksiyonunun artmasıyla oral ve total kandidal enfeksiyonlarda artış olduğu bildirilmiştir (7-9).

2. ORAL KANDİDOZUN ETYOPATOGENEZİ

C. albicans, ökaryotik ve bifazik bir mantardır; blastospor (saprofit) ve hif (miçel) olmak üzere iki fazı vardır. İki faz arasındaki geçiş çevresel koşullara bağlıdır. Belirtilen bifazik durum, kandidal lezyonların tanı ve tedavisinde bazı klinik zorluklara neden olmaktadır (10). Kandida türleri arasında birçok türün hastalığa neden olabileceği bildirilmesine rağmen; kandidal lezyonlardan genellikle *C. albicans* izole edilmektedir. Kandida türleri, ağız mikrobiyotası dengede olduğunda nötral durumdadır ancak; ağız mikrobiyotasının dengesi bozulduğunda hastalık oluşturabilen fırsatçı bir patojen haline gelmektedir. Kandida türlerinin, bazı streptokok türleriyle beraber biyofilm oluşturabilmesinin, patojen bir rol oynamasında etkili olduğu bildirilmiştir (1,11). Sağlıklı bireylerin büyük çoğunluğunda, ağız mikrobiyotasında *C. albicans* izole edilmesine rağmen; sadece belirli bir kesimde kandidal lezyonlar gelişmektedir (12, 13).

C. albicans'ın kommensal formdan, patojenik forma geçişinde lokal ve sistemik predispozan faktörler rol oynamaktadır. Lokal faktörler, *C. albicans* tarafın-

dan oluşturulan biyofilm için uygun çevresel koşulları sağlarken, sistemik predispozan faktörler ise; konağın savunma mekanizması üzerinde etkilidir (Tablo 1) (5).

Tablo 1. Lokal ve sistemik predispozan faktörler (5)
LOKAL PREDİSPOZAN FAKTÖRLER
• Radyasyon
• Sigara kullanımı
• Hareketli protez kullanımı
• İnhal steroid kullanımı
• Yüksek karbonhidratlı diyet
• Ortam pH'sı
SİSTEMİK PREDİSPOZAN FAKTÖRLER
• Endokrin bozukluklar (Diyabet)
• Hastanın yaşı (İleri yaş)
• Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
• Kemoterapi
• Besin faktörü
• Bağışıklık sisteminin herhangi bir nedenden dolayı baskılanması

2.1. Lokal Predispozan Faktörler

Radyasyon, hiposalivasyona neden olduğundan dolayı lokal bir risk faktörü olarak sayılabilir. Tükürük azalmasına bağlı olarak, laktoferrin, lizozim, laktoperoksidaz ve tükürük glikoprotein miktarında azalma bildirilmiştir. Tükürük glikoproteinleri, *C. albicans*'ın oral mukoza yüzeyine adezyonunu önler. Kserostomi gelişmiş bireylerde, oral mikrofloranın da değiştiği rapor edilmiştir; ortamda *Staphylococcus aureus*'un sayısının arttığı ve bu mikroorganizmanın kommensal olarak yaşayan *C. albicans*'ın adaptasyonunu bozduğu bildirilmiştir (5,6). Radyasyon öncesi ve sonrası dönem karşılaştırıldığı zaman, radyasyon alınan zaman aralığında oral kandidoz gelişme riskinin önemli derecede arttığı rapor edilmiştir (12).

Sigara kullanımı, oral kandidoz için predispozan bir faktör olarak düşünülebilir. Sigara kullanımı; ağız epitelinin keratotik ve hidrofobik özelliğini artırabilir. Sonuç olarak, kandida kolonizasyonunda ve adezyonunda artışa neden olabilir. Keratinize alanın artması, *C. albicans*'ın adezyon yapabileceği alanın artması lehine yorumlanabilir. Kandidal lökoplakinin, sigara içen insanlarda içmeyenlere

göre daha fazla oranda görüldüğü bildirilmiştir. Kronik hiperplastik kandidozda, sigara içme bırakıldığında lezyonların gerilediği görülmüştür. Sigara kullanan bireylerde, sigara kullanmayan bireylere göre daha fazla oranda protez stomatiti geliştiği bildirilmiştir (5). Sigarada bulunan nikotin ve polisiklik aromatik hidrokarbonun, kandida cinsi mantarlar için besin kaynağı oluşturabileceği ve fungal büyümeye neden olabileceği düşünülmektedir (13).

Hareketli protez kullanımı, kandidal enfeksiyonların gelişmesi için bir risk faktörü olarak düşünülebilir; çünkü kandidal mikroorganizmalar için, protez yüzeyi rezervuar bir alan olarak görev yapabilir (14). Protezin sürekli kullanımı, mukoza ve protez arasında anaerobik ve pH'sı düşük bir ortam meydana getirdiği ve bu durumun kandidal lezyonların gelişmesine neden olabileceği bildirilmiştir (15). Covid-19 ile enfekte olmuş bireylerde, hareketli protez kullanımına bağlı olarak *C. albicans*'ın proteze adhezyonu artabilir, enfeksiyon oluşturabilir, morbitite ve mortaliteyle sonuçlanabilir (16).

Topikal ve inhaler steroid kullanımına bağlı olarak kandidal enfeksiyonlarda artışın nedeni tam olarak bilinmemektedir, ancak topikal ve inhaler kortikosteroid kullanımının lokal bağışıklığı bozduğu, kortikosteroidlerin immüsupresif ve antiinflamatuvar özelliğinin kandidal enfeksiyonların patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. Kortikosteroid kullanımının tükürükteki glukoz miktarını artırdığı, bu durumun kandidanın üreme ve büyümesi için uygun bir ortam meydana getirebileceği bildirilmiştir (17).

Karbonhidratla zengin diyet, kandidal mikroorganizmaların mukoza yüzeyine adezyonunu ve proliferasyonunu artırabilir, çünkü karbonhidrat kandidal mikroorganizmaların primer besin kaynağıdır (14). Hareketli protez kullanan bireylerde çiğneme zor olduğundan dolayı yumuşak bir diyeti (karbonhidratla zengin diyeti) tercih ederler. Karbonhidratla zengin diyetin, *C. albicans*'ın virülans faktörlerini etkileyerek dental protez üzerinde biyofilm oluşmasına neden olabileceği bildirilmiştir (15).

Ortam pH'sı, *C. albicans* oral kavite haricinde; gastrointestinal ve vajinal bölgede çoğalabildiğinden dolayı, geniş bir pH aralığında metabolik aktivitesini sürdürebilir (18).

2.2. Sistemik Predispozan Faktörler

Diyabet, oral kaviteyi etkileyen en önemli kronik bozuklukların başında gelmektedir ve kandidoz gelişmesi için predispozan faktörlerden biri olarak kabul edilir. Diyabetin tipi ve hastanın ne kadar süredir diyabet hastası olduğu oral kandidal enfeksiyonun gelişmesinde önemlidir. Diyabet kontrol altında olmadığında,

tükürükte glikoz seviyesinin arttığı ve diyabetin ağız kuruluşuna neden olduğu bilinmektedir. Bu iki durum, fungal proliferasyon uygun için uygun bir ortam hazırlamaktadır. Tükürük akış hızının ve pH değerinin diyabetik hastalarda daha düşük olduğu, tükürük miktarının azalmasına bağlı olarak IgA miktarında azalma tespit edilmiştir. Diyabetik bireylerde, nötrofillerin fonksiyonlarında bozulma tespit edilmiştir (5,19).

Yaşlı bireylerde daha fazla sağlık problemi görülebildiğinden dolayı; bu bireylerde oral kandidozun gelişme olasılığı daha yüksektir. Geriatrik popülasyonda hareketli protez kullanımının daha yaygın olması, kandidal enfeksiyonlara karşı yatkınlığı daha da artırmaktadır. (5).

Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı oral kandidoz gelişmesinde predispozan bir faktör olabilir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin fırsatçı bir mikroorganizma olan *C. albicans*'ın çoğalmasını engelleyen kommensal ağız mikroflorasını bozduğu (disbiyoz meydana gelebilir) bildirilmiştir (5).

Kemoterapi oral kavitedeki dokular, kemoterapinin toksik etkilerine karşı çok hassastır. Kemoterapi, oral mukozanın bütünlüğünün bozulmasına, oral epitelde atrofiye ve mukozal ülserasyona neden olabilmektedir. Bu durum kandidal enfeksiyonlara karşı yatkınlığı artırabilmektedir (5).

Besin faktörünün, oral kandida enfeksiyonların gelişmesinde bir predispozan faktör olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (20). Demir eksikliği durumunda, demire bağlı olarak çalışan enzim sistemlerinde işlevsizlik meydana gelebilmektedir. Demir eksikliği, bölünme yeteneği fazla olan dokulardaki (oral epitel) hücrelerin metabolizmasının bozulmasına ve epitelde keratinizasyon artışına neden olabilmektedir. Bu durum *C. albicans*'ın ağız epiteline adezyonunu ve penetrasyonunu artırabilmektedir (21).

Bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde, oral kandidoz görülme sıklığının yüksek olduğu bilinmektedir. *C. albicans*'ın, HIV ile etkileşimi sonucunda *C. albicans*'ın virülanslığında etkili olan enzimlerin işlevinin arttığı bildirilmiştir. Oral kandidozun gelişmesi, HIV enfeksiyonun, kazanılmış immün yetmezlik sendromuna (Acquired Immune Deficiency Syndrome-AIDS) dönüşümünde önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir. *C. albicans*'ın virulent faktörleri, kandidal enfeksiyonların oluşmasında kritik bir öneme sahiptir (22).

2020 yılından itibaren Covid-19 enfeksiyonunun hayatımızın bir parçası olmasıyla birlikte, Covid-19'a bağlı olarak oral kandidal enfeksiyonlarda artış görülmüştür, fakat oral kandidal enfeksiyonların direk olarak Covid-19'a bağlı bir enfeksiyon mu ya da Covid-19 ile ilişkili olarak bağışıklık sistemindeki değişikliklerle ilişkili olduğu bilinmemektedir (23-25).

Enfeksiyon oluşmadan önce, *C. albicans*'ın hem konak yüzeye hem de canlı olmayan yüzeye adezyonu gerekmektedir. Adezyon, kandidal enfeksiyonu gelişmesi için primer önem arz etmektedir (5).

Kandida cinsindeki mantarlar, birçok farklı morfolojide büyüme potansiyeline sahiptir. En çok rastlanan formu, maya formudur. Hifler, mevcut mantar hücrelerinden tüp şeklinde çıkıntılar oluşturularak meydana gelir ve septalarla farklı fungal birimlere bölünür; hif formundaki mantarların daha patojenik olduğu bildirilmiştir (5).

Kandida hifleri tarafından üretilen hidrolitik enzimler, konak hücrenin epiteline hifin penetrasyonu için kritik bir öneme sahiptir ve enfeksiyonda önemli bir role sahiptir (26).

Mikroorganizmalar için zor yaşam koşulları (besin azlığı), ısı şok proteinlerinin üretilmesine neden olur. Isı şok proteinleri, hücrenin yaşamı için önem arz eden proteinlerin korunmasını ve stabilizasyonunu sağlar (5).

3. C. ALBİCANS'IN TANI YÖNTEMLERİ

İmprint kültürde, 2.5 cm² hacminde steril köpük sünger kullanılır. Kullanılmadan önce sabouraud dekstroz agar (SDA) sıvısına batırılmalıdır. Steril köpük sünger, lezyon bölgesinde 30 sn bekletilmelidir, ve daha sonra elde edilen örneğin SDA'da kültürü yapılmalıdır (3). Hassas ve güvenilir bir metottur. Kandidal enfeksiyon durumuyla, kandidal taşıyıcılığı ayırabilecek bir hassaslığa sahiptir, canlı hücreler elde edilir (27).

Sürüntü (smear) yöntemi, kolay bir tekniktir. *C. albicans*'ın hif formunu ve blastospor formunu ayırt etmede önemli bir yere sahiptir. Lezyondan spatülle alınan sürüntü, potasyum hidroksit (KOH) sürülmüş lam üzerine yayılır, gram boyası ya da periyodik asit schiff (PAS) ile boyanır. KOH, mukozal epitel hücrelerine karşı selektif olarak toksik etki gösterir ve incelemede sadece *C. albicans* kolonileri görülür. Direk mikroskopi altında gram boyamada, hif ve blastospor formu koyu mavi görünürken, PAS boyamasında ise; hif ve blastospor formu, kırmızı-mor görünür (3). Sürüntünün kültüre edilmesi gerekmez. Bu tanı yönteminde canlı hücreler elde edilmez (27).

Pamuk çubuk (Swab) yönteminde, pamuk çubuk kullanılarak ilgili lezyon bölgesinden örnek alınır ve kolaydır. Lezyonun sınırları belirli olmalıdır. Lezyonun yüzeyindeki hücreler değerlendirilebilir. Canlı hücreler elde edilebilir. Pamuk çubuk direk lezyon üzerine uygulanmalıdır ve nemli olmalıdır. Pamuk çubuk lezyon içerisinde 360° döndürülmelidir. Alınan örnek, laboratuvarında SDA'da kültüre edilmelidir (27).

Konsantre edilmiş ağız gargarası yönteminde, fosfatla tamponlanmış (0.01 M, pH 7.2) 10 ml serum fizyolojinin ağızda 60 saniye gargara edilmesi ve elde edilen solüsyonun, 10 kat santrifüjde yoğunlaştırılması sonucu oluşan solüsyondan 50 µl alınır, steril bir kaba konularak laboratuvara gönderilir, SDA agar üzerine spiral olarak ekilir. 37C°de 24-48 saat inkube edildikten sonra, oluşan koloniler sayılır. Koloni sayısı 100 cfu/ml sayısından fazla ise *C. albicans* enfeksiyonu lehine yorumlanırken, 100 cfu/ml az ise *C. albicans* taşıyıcılığı lehine yorumlanır (27).

Tükürük örneği alınması, diğer bir *C. albicans* izolasyon yöntemidir. 2-3 ml uyarılmamış tükürük örneği steril bir kaba tükürme yöntemiyle alınır. Tükürük örneği sabah erken saatlerde dişi fırçalamadan veya öğleden sonra erkenden dişi fırçalamayı takiben alınır (28). Steril tüpten, steril bir dental sond vasıtasıyla alınır ve lam üzerine yayılır, optik mikroskop altında incelenir (29).

Biyopsi, diğer bir *C. albicans* için diğer bir tanı yöntemidir. Hiperplastik kandidozda, *C. albicans* yüzeysel kalmayabilir, derin dokulara invazyon yapabilir ve displazi görülebilir. Bu nedenle biyopsi yapılmalıdır. Histolojik boyama, PAS veya Gomori'nin methamin gümüş boyaması ile yapılır (28).

4. ORAL KANDİDOZUN SINIFLANDIRILMASI

Tablo 2. Oral kandidozun sınıflandırılması (30)

Primer oral kandidoz
Akut form
● Psedömembranöz kandidoz
● Eritematoz kandidoz
Kronik form
● Hiperplastik (noduler, plak form) kandidoz
● Eritematoz kandidoz
● Psedömembranoz kandidoz
Kandidayla ilişkili lezyonlar
● Protez stomatiti
● Angular şelit
● Mediyen romboid glossit
Kandidayla superimpose olmuş keratinize olmuş lezyonlar
● Lökoplaki
● Liken planus
● Lupus eritematozus
Sekonder Oral Kandidoz
● Sistemik Oral Kandidozun Oral Bulgusu

4.1. Primer Oral Kandidoz

4.1.1. Psedömembranöz Kandidoz

Oral kandidozun klasik karşılaşılan formudur, lezyonların çoğunluğu psedömembranöz formda karşımıza çıkar (31). Psedömembranöz kandidoz, ilk defa Fransız pediyatrist Francois Valleix tarafından 1838 yılında tanımlanmıştır. Bazı araştırmacılar; psedömembranöz kandidozu, akut ve kronik olarak iki başlık altında sınıflandırmıştır. Akut psedömembranöz kandidoz, genellikle geniş spektrumlu antibiyotik kullanılması ile ilişkili olarak ağız mikrobiyotasının bozulması sonucu meydana gelen, hızlı olarak gelişen fırsatçı enfeksiyondur. Klinik olarak mukozal yüzeylerde lezyonlar, beyaz ve sarı renkte plak şeklinde görülür. Bu lezyonlar genellikle bukkal mukozada, yumuşak damakta, dilde ve dudaklarda görülür. Beyaz veya sarı renkteki plaklar gazlı bez yardımıyla kaldırılabilir. Plak kaldırıldıktan sonra, altındaki mukozada kanama veya eritem görülebilir. Oral kandidoz, kazanılmış bağışıklık immun yetmezliği sendromu (AIDS) gelişmiş bireylerde en sık bu formda görülür (5).

4.1.2. Eritematoz Oral Kandidoz (Akut Eritematoz Kandidoz)

Akut eritematoz kandidoz (AEK), HIV seropozitif bireylerde ise; en sık görülen oromukozal lezyondur. AEK, lokalize olmuş eritem şeklinde karşımıza çıkar. Hasta yanma hissi olduğunu söyler ve genellikle dilin dorsumunda lokalize olarak, filiform papillalarda siliklik meydana gelir. Eritematoz kandidoz, damak ve bukkal mukozada oluşabilir. Eritematoz dil ve papillalarda siliklik; demir eksikliği anemisinde, B12 vitamini eksikliğinde ve kontrol altında olmayan diyabette görülebilir. Ayırıcı tanı yapılmalıdır (5).

4.1.3. Kronik Hiperplastik Kandidoz

Kandidal lökoplaki olarak da bilinir. Pürüzsüz, homojen ve beyaz lezyonlar olarak görülebilir (26). Nodüler ve plak olmak üzere iki formda bulunabilir ve yüzeyi yoğun, opak, sert ve pürüzlü şekilde olabilir (31). Nodüler lökoplakinin displastik dönüşüm gösterme olasılığı daha fazladır. Kronik hiperplastik kandidoz, gazlı bez ile kaldırılmaya çalışıldığında yüzeyden kalkmaz ve genellikle bilateral olarak bukkal mukozada, komissura bölgesinde görülür (26). Dilde az sıklıkla görülür ve daha çok lateralinde görülür. Bu bölgelerde görülmesinin sebebi, sürtünmenin çok olmasıdır (5,30). Orta yaşlı sigara içen erkek bireylerde sıklıkla görülür. Bu tip kandidozun karakteristik özelliği, *C. albicans* hifleri epitelini penetre etmiştir (26). Kronik hiperplastik kandidozun etiolojisinde, *C. albicans*'ın primer olarak mı rol oynadığı veya epiteldeki değişikliklere sekonder olarak mı bölgede lokalize oldu-

ğu bilinmemektedir (5). Kronik hiperplastik kandidozun diğer bir önemli özelliği, malignensiyle ilişkili olduğunun düşünülmesidir. Malignensiyle ilişkilendirilmesinin en önemli nedeni, lezyondan izole edilen *C. albicans* suşlarının laboratuvar ortamında uygun prekürsör maddelerden karsinojenik nitrozamin üretebilme yeteneğidir (26). Hiperplastik kandidoz, non-kandidal lökoplakiye göre daha fazla oranda malignensiyle ilişkilendirilmiştir (31). Dünya sağlık örgütünün en son sınıflandırmasında; kronik kandidoz, prekanseröz oral bozukluklar arasında değerlendirilmiştir (Tablo 2) (32).

Tedavisinde predispozan faktörler ortadan kaldırılmalıdır. Takiben antifungal tedavi başlanmalıdır. Sigara bıraktırılmalıdır. Cerrahi seçenek düşünülebilir. Flukonazol, kronik hiperplastik kandidozun tamamen eliminasyonu için yeterli olmayabilir. Residüel lezyonun, cerrahi metotla çıkarılması düşünülebilir. Eğer lezyonlar tedavi edilmezse, karsinoma gelişme riski vardır (5). Kriyoterapi, kronik hiperplastik kandidoz için diğer tedavi seçeneği olarak düşünülebilir (33).

4.2. Sekonder Oral Kandidoz

Kronik mukokutanöz kandidoz, nadir olarak görülen hastalıklardan biridir. Topikal antifungal ajanlara, genellikle cevap vermez. Ağız, deri, skalp ve tırnakta lezyonlar görülür. Hiperkeratotik eritematoz lezyonlar şeklinde görülebilir (31). Bu tip bireylerin genellikle bağışıklık sisteminde sorun vardır. Th17 hücreleri tarafından üretilen sitokinlere karşı, otoantikörler üretildiği rapor edilmiştir (34,35). Azol grubu antifungal ajanlar tedavisinde önerilir fakat; antifungal tedavi bırakılınca lezyonlarda relaps görüldüğü bildirilmiştir (34). Ailesel veya sporadik olarak görülür. Bu tip hastalarda teşhisi konmamış endokrinopati görülebilir. Hücresel bağışıklık sisteminde de bozukluk vardır (36). Oral mukozada hassaslık, oküler keratit ve fissürlü dil görülebilir (37).

5. KANDİDAYLA İLİŞKİLİ LEZYONLAR

5.1. Protez Stomatiti (Kronik Atrofik Kandidoz)

Kandidayla ilişkili protez stomatiti, insanın oral kavitesinde en sık görülen fungal enfeksiyondur. Farklı kandida türleri bu enfeksiyonda izole edilmesine rağmen, en sık izole edilen tür. *C. albicans*'dır (5). Karakteristik özelliği, protezin mukozayla temas eden bölgesinde ödem ve eritem vardır. Genellikle semptomsuzdur (30).

Tedavisinde, protez yüzeyinin temizliğine dikkat edilmesi hastaya anlatılır. Oral hijyen motivasyonu sağlanır. Hastanın gece yatarken protezini çıkarması ve sodyum hipoklorit içerisinde bekletmesi tavsiye edilir. Eğer protezde metal bir

basis varsa klorheksidin reçete edilmelidir (26). Protezin değiştirilmesi (eski protezin kandidal taşıyıcılığı olabileceğinden dolayı) düşünülebilir. Kandidal enfeksiyon ön tanısı konulduğu zaman hastaya topikal antifungal ajanlar (nistatin) reçete edilir, hasta takip edilir (7-14 gün); eğer lezyonda gerileme varsa tanı doğrulanır. Topikal tedaviye cevap alınmazsa sistemik antifungal başlanmalıdır, ucuz ve biyoverimliliği iyi olduğundan flukonazol ilk seçenek olmalıdır (5). Protez stomatitinin tedavisinde özellikle üst çenedeki protezin etken olduğu papillar hiperplazi varsa, ek tedavi seçenekleri olarak; laser tedavisi, kriyoterapi ve elektrocerrahi diğer tedavi seçenekleri arasındadır (38).

5.2. Angular Şelit

Angular şelit, ağız köşesini etkilemektedir. İlgili bölgede eritem ve sızlama şeklinde ağrı meydana gelebilir. Dudak köşelerinde çatlama oluşabilir. Genellikle dental protez kullanan bireylerde görülür ve protez stomatitiyle ilişkilidir. Bakteriler (*Staphylococcus aureus*) ve *C. albicans*, angular şelitin etiolojisinde rol oynamaktadır. Demir ve vitamin B12 eksikliği diğer etiolojisinde rol oynayan sistemik faktörler arasında sayılabilir (31).

Protezin vertikal yüksekliği, hastanın yüzünün vertikal yüksekliği ile uyumsuz veya çok uzun zamandır protez kullanan bireylerde vertikal yüksekliğin azalmasına bağlı olarak ağız köşesindeki deride büküşler meydana gelebilir ve büküşlerde tükürüğün birikmesine bağlı olarak, büküş bölgesinde maserasyon (yumuşama) oluşabilir; *C. albicans*'ın üremesi için uygun bir ortam meydana gelebilir (26). Dudak emme alışkanlığı ve ağız köşesini ısiran bireylerde, angular şelitin oluşma ihtimali artmaktadır (40).

5.3. Mediyan Romboid Glossit

Mediyan romboid glossit (MRG), dilin papiller atrofisi olarak tanımlanmaktadır. Dilin dorsal yüzeyinde sirkumvalat papillaların anteriorunda, dilin ortasında lokalize olan iyi sınırlı, pürüzsüz, kırmızı veya pembe renkte, eliptik bir lezyon olarak görülmektedir. Bazı durumlarda ise, dilin lateralinde lokalize olmaktadır. Mediyan romboid glossit'te görülen eritem, filiform papillaların lokalize olarak kaybindan dolayı meydana gelmektedir. Genellikle asemptomatiktir. Lezyon; hiperplastik, ekzofitik ve bazen lobule bir şekilde görülebilmektedir. Dilin dorsumundaki meydana gelen mediyan romboid glossitin dilin damak bölgesine temasıyla birlikte, bu bölgede mediyan romboid glossit oluşabilir. Bu lezyonlar öpüşen (kissing) lezyon olarak adlandırılmaktadır. Mediyan romboid glossitin genel olarak malignent bir lezyona dönüşüm potansiyeli yoktur (5).

6. KANDİDA İLE SUPERİMPOSE OLMUŞ LEZYONLAR

6.1. Oral Lökoplakiyle İle Oral Kandidoz Arasındaki İlişki

Oral tüylü lökoplaki (OTL) ve oral kandidoz, HIV ilişkili olarak oral kavitede en sık görülen lezyonlardır. Bu iki lezyon, AIDS göstergesi olarak kabul edilmektedir. OTL ve oral kandidoz, diş hekimlerine HIV ile enfekte bireylerin bağışıklık seviyesinin azaldığını gösterir (5).

6.2. Oral Liken Planus İle Oral Kandidoz Arasındaki İlişki

C. albicans, oral liken planus (OLP) lezyonlarında en sık izole edilen mantardır (39). OLP, oral kandidoz ile benzer bir klinik tablo gösterir (5). *C. albicans*'ın, eroziv OLP'ye adezyon olasılığı; eroziv olmayan OLP ve sağlıklı dokulara göre daha fazladır (40). OLP lezyonları üzerine kandida superimpose olabilir ve OLP'nin çok karşılan retiküler formunu değiştirebilir (5). OLP'nin tedavisinde antifungal ajanların kullanılmasının nedeni bu superimpose durum gösterilmektedir (41). OLP'nin karakteristik özelliklerinden biri olan hiperkeratinizasyon, kandida enfeksiyonu için bir predispozan faktör olarak düşünülebilir (5). OLP'nin tedavisi için kullanılan topikal kortikosteroid, sekonder olarak kandidal enfeksiyonların gelişmesine neden olabilir (42).

6.3. Oral Kandidozun Lineer Gingival Eritemle İlişkisi

Subgingival mikroflorada lokalize olan kandida türlerinin, HIV ile enfekte bireylerde görülen *linear gingival eritem* (LGE) ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. HIV ile enfekte bireylerde meydana gelen, HIV ile ilişkili LGE'den alınan örneklerde, kandida taşıyıcılığının %50'den fazla olduğu rapor edilmiştir (5).

7. ORAL KANDİDOZUN TEDAVİSİNDE SIKLIKLA REÇETE EDİLEN ANTİFUNGAL AJANLAR

Bakteriyel enfeksiyonlarla karşılaştırıldığı zaman, fungal enfeksiyonları önlemede ve kontrol etmede daha sınırlı sayıda antifungal ajan olduğundan dolayı komplikasyon gelişme ihtimali bakteriyel enfeksiyonlara göre fazladır (5). Antifungal ajan sayısının antibakteriyel ajanlara göre az olmasının nedenleri arasında, fungal enfeksiyonların daha geç keşfedilmesi ve mantarların ökaryot özelliğe sahip olması (memelilerle çok benzer özelliği olduğundan), uygun antifungal ajanın seçilmesini zorlaştırmıştır (26). İdeal bir antifungal ajan; mantarların az direnç gösterdiği, az yan etkisi olan ve kullanılan diğer ilaçlarla minimal etkileşim gösteren türden olmalıdır (5). Oral kandidozun tedavisinde sıklıkla tercih edilen ajanlar polyen, azol grubu antifungal ajanlardır (Tablo 3,4).

Tablo 3. Oral kandidozda sıklıkla reçete edilen lokal ve sistemik polyen grubu antifungal ajanlar (5)

POLYENLER		
Antifungal ajan	Avantajları	Dezavantajları
NİSTATİN	Lokal olarak kullanılır. Yan etkisi klinik olarak önem arz etmez, neonatallarda kullanımı uygundur.	Deri ve gastrointestinal sistemden emilimi azdır. Klorheksidinle kullanılmamalıdır (İlaç etkileşimi).
AMFOTERİSİN B	Fungostatik ve fungusit özellik gösterir, direnç gelişimi düşüktür, alındıktan 2 saat sonra tükürükte antifungal etki göstermeye başlar.	Sistemik verilir, toksiktir, kullanım sırasında karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.

Tablo 4. Oral kandidozda sıklıkla reçete edilen lokal ve sistemik azol grubu antifungal ajanlar (5)

Antifungal ajan	Avantajları	Dezavantajları
MİKONAZOL	Antistafilokok özelliği vardır, geniş spektrumlu, topikal ve paranteral olarak uygulanabilir, merkezi sinir sistemine geçmez.	İlaç etkileşimi vardır, plazma yarı ömrü kısadır, pahalıdır.
İTRAKONAZOL	Oral kandidozda sistemik olarak kullanılabilir, gastrointestinal sistemden emilimi, biyoyararlanımı iyidir,	Suda çözünmez, antifungal direnç gelişimi bildirilmiştir.
FLUKONAZOL	Geniş spektrumlu antifungal etki gösterir, gastrointestinal sistemden emilimi iyidir, oral kandidozda sistemik olarak verilebilir, tükürükte iyi difuze olur, biyoyararlanımı yüksektir.	Fungal direnç bildirilmiştir.

SONUÇ

Mantar enfeksiyonları, toplumu etkileyen en önemli fırsatçı enfeksiyonlardan biridir. Fırsatçı mantar enfeksiyonları, insan hayatının mortalitesini, morbititesini ve yaşam kalitesini önemli derecede etkilemektedir. İmmun sistemi baskılanmış bireylerde bakteriler kadar, mantarlar da enfeksiyon oluşturma kapasitesine sa-

hiptir. Bu nedenlerden dolayı kandidal enfeksiyonların tanısı, tedavisi önem arz etmektedir. *C. albicans*'ın oral kaviteden tek başına izole edilmesi oral kandidoz tanısının koyulması için yeterli değildir, klinik olarak da lezyon değerlendirilmelidir. Mevcut predispozan faktörlerin düzeltilmesi, tedavide başarı açısından önem arz etmektedir. Mevcut predispozan faktörlerin eliminasyonu mümkün değilse, immun sistemi baskılanmış bireylerde (HIV ile enfekte bireyler, lösemi hastaları, Covid-19 ile enfekte olmuş bireylerde), profilaktik olarak oral kavitedeki kandidal kolonizasyonu azaltmak oral kandidoz gelişme olasılığını azaltabilir. Sistemik antifungal tedavi, lokal tedaviye yanıt alınmadığında tercih edilmelidir. 2017 Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırmasında, oral kaviteyi etkileyen fırsatçı mantar enfeksiyonu olan oral kandidoz (kronik oral kandidoz), potansiyel premalign oral bozukluk olarak sınıflandırılmıştır. Bu durum oral kandidal enfeksiyonlara daha dikkate değer bir şekilde yaklaşılmasını gerek kılmıştır. Diş hekimleri, oral kandidoza karşı teşhisi ve tedavisi konusunda eğitilmelidir, oral kandidoz enfektif hastalıklardan olan HIV'in ve Covid-19'un bulgusu olarak meydana gelebilir.

KAYNAKÇA

1. Lu M, Xuan S, Wang Z. Oral microbiota: A new view of body health. *Food Science and Human Wellness* 2019;8(1):8-15.
2. Akpan A, Morgan R. Oral candidiasis. *Postgraduate Medical Journal* 2012;78(922):455-459.
3. Byadarahally Raju S, Rajappa S. Isolation and Identification of Candida from the Oral Cavity. *International Scholarly Research Notices* 2011.
4. Feller L, Khammissa R.A.G, Chandran R, et al. Oral candidosis in relation to oral immunity. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 2014;43(8):563-569.
5. Rosa EAR, Oral candidosis: Physiopathology, decision making, and therapeutics. Springer, 2015.
6. Scully C, Ei-Kabir M, Samaranayake LP. Candida and oral candidosis. *Critical Reviews in Oral Biology and Oral Medicine* 1994; 5(2):125-157.
7. J. Katz, "Prevalence of candidiasis and oral candidiasis in COVID-19 patients: a cross-sectional pilot study from the patients' registry in a large health center," *Quintessence Int. (Berl)*, vol. 52, no. 8, pp. 714-718, 2021.
8. A. Riad, E. Gomaa, B. Hockova, and M. Klugar, "Oral candidiasis of COVID-19 patients: Case report and review of evidence," *J. Cosmet. Dermatol.*, vol. 20, no. 6, pp. 1580-1584, 2021.
9. B. Hocková et al., "Oral Complications of ICU Patients with COVID-19: Case-Series and Review of Two Hundred Ten Cases," *J. Clin. Med.*, vol. 10, no. 4, p. 581, 2021, doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10040581>.
10. Farah CS, Ashman RB, Challacombe SJ. Oral candidosis. *Clinics in Dermatology* 2000;18(5):553-562.
11. Press EG, Shields RK, Clancy CJ. Candida biofilm: Clinical implications of recent advances in research. *Current Fungal Infection. Reports* 2014;8(1):72-80.
12. Jham C.B, Reis MP, Miranda LE, et al. Oral health status of 207 head and neck cancer patients before, during and after radiotherapy. *Clinical Oral Investigations* 2008;12(1): 19-24.
13. Mokeem SA, Abduljabbar T, Al-Kheraif AA, et al. Oral Candida carriage among cigarette- and waterpipe-smokers, and electronic cigarette users. *Oral Disease* 2019; 25(1):319-326.

14. Sánchez-Vargas LO, Estrada-Barraza D, Pozos-Guillen AJ, et.al. Biofilm formation by oral clinical isolates of *Candida* species. *Archives of Oral Biology* 2013;58(10):1318–1326.
15. Gendreau L, Loewy ZG. Epidemiology and Etiology of Denture Stomatitis. *Journal of Prosthodontics* 2011;20(4):251–260.
16. L. S. Jerônimo, R. P. E. Lima, T. Y. U. Suzuki, J. A. C. Discacciat, and C. L. B. Bhering, “Oral Candidiasis and COVID-19 in Users of Removable Dentures: Is Special Oral Care Needed?,” *J. of Gerontol.*, vol. 68, no. 1, pp. 80–85, 2022.
17. Ellepola ANB, Samaranayake LP. Inhalational and topical steroids, and oral candidosis: A mini review. *Oral Disease* 2001;7(4):211–216.
18. Davis D. Adaptation to environmental pH in *Candida albicans* and its relation to pathogenesis. *Current Genetics* 2003;44(1):1–7.
19. Soysa N.S, Samaranayake LP, Ellepola ANB. Diabetes mellitus as a contributory factor in oral candidosis. *Diabetic Medicine* 2006;23(5):455–459.
20. Samaranayake LP. Nutritional factors and oral candidosis. *Journal of Oral Pathology and Medicine* 1986;15(2):61–65.
21. Murphy NC, Bissada NF. Iron deficiency: an overlooked predisposing factor in angular cheilitis. *The journal of the American Dental Association* 1979;99(4):640–641.
22. Egusa H, Soysa SN, Ellepola NA, et al. Oral candidosis in HIV-infected patients. *Current HIV Research* 2008;6(6):485–499.
23. S. K. Swain, P. Dehta, A. Sahu, and S. Lenka, “Oral cavity manifestations by COVID-19 infections: a review,” *Int. J. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.*, vol. 7, no. 8, pp. 1391–1397, 2021.
24. G. Orilisi *et al.*, “Oral manifestations of COVID-19 in hospitalized patients: A systematic review,” *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 18, no. 23, 2021, doi: 10.3390/ijerph182312511.
25. A. B. R. Santosh, K. Muddana, and S. R. Bakki, “Response to Commentary: Fungal Infections of Oral Cavity: Diagnosis, Management, and Association with COVID-19,” *SN Comprehensive Clinical Medicine*, vol. 3, no. 11, pp. 2205–2206, 2021, doi: 10.1007/s42399-021-01033-9.
26. Williams D, Lewis M. Pathogenesis and treatment of oral candidosis, *Journal of Oral Microbiology* 2011;3(1).
27. Lewis MAO, Williams DW. Diagnosis and management of oral candidosis. *British Dental Journal* 2017;223(9):675–681.
28. Mastammanavar D, Hunasgi S, Koneru A, et.al. Techniques used for isolation and identification of *Candida* from the oral cavity. *Annals and Essences of Dentistry* 2014;6(1):44–52.
29. Lemaitre M, Cousty S, Marty M. Chair-Side Direct Microscopy Procedure for Diagnosis of Oral Candidiasis in an Adolescent, *Case Reports in Dentistry* 2018.
30. Ellepola ANB, Samaranayake LP. Oral candidal infections and antimycotics, *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* 2000;11(2):172–198.
31. Millsop JW, N. Fazel N. Oral candidiasis. *Clinics in Dermatology* 2016;34(4):487–49.
32. El-Naggar AK. *World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017:112.
33. Leopard PJ, et al. Cryosurgery and its application to oral surgery. *The British Journal of Oral Surgery* 1975;13(2):128–152.
34. Samaranayake LP, Leung KW, Jin L. Oral mucosal fungal infections. *Periodontology* 2000 2009;49(1): 39–59.
35. Höfs S, Mogavero S, Hube B. Interaction of *Candida albicans* with host cells: virulence factors, host defense, escape strategies, and the microbiota. *Journal of Microbiology* 2016;54(3):149–169.
36. Kılıç ŞS. İmmun Yetmezlikli Hastalarda Görülen Enfeksiyonlar. *Güncel Pediatri* 2005;3(1):40–46.
37. Liu X, Hua H. Oral manifestation of chronic mucocutaneous candidiasis: Seven case reports. *Journal of Oral Pathology and Medicine* 2007;36(9):528–532.

Güncel Ağız Dış Çene Cerrahisi ve Radyoloji Çalışmaları II

38. Salonen MAM, Raustia AM, Oikarinen KS. Effect of treatment of palatal inflammatory papillary hyperplasia with local and systemic antifungal agents accompanied by renewal of complete dentures, *Acta Odontologica. Scandinavica* 1996;54(2):87-91, 1996.
39. Hellstein WJ, Marek CL. Candidiasis: Red and White Manifestations in the Oral Cavity. *Head and Neck Pathology* 2019;13(1):25-32.
40. Liu X, Hua H. Oral manifestation of chronic mucocutaneous candidiasis: Seven case reports. *Journal of Oral Pathology and Medicine* 2007;36(9):528-532.
41. Kalmar RJ, Diagnosis and management of oral lichen planus. *Journal of California. Dental Association* 2007;35(6):405-411.
42. Jainkittivong A, Kuvatanasuchati J, Pipattanagovit P, et al. Candida in oral lichen planus patients undergoing topical steroid therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. Oral Radiology. and Endotontology* 2007;104(1):61-66.