

AĞIZ İÇİ CANDIDA ENFEKSİYONLARI VE TEDAVİSİ

Oral Candidal Infections and Treatment

Nilsun BAĞIŞ*

Şivge KURGAN

Canan ÖNDER

Özet

İnsan immün sistemindeki bozulma sonucu candida enfeksiyonları ortaya çıkabilir. Ağız içi candidal enfeksiyonlar olarak tanımlanan oral candidosis tablosu, sıklıkla konak ve konağa bağlı lokal ya da sistemik durumlara bağlı olarak gelişir. Lokal faktörler, tükürük akışının azalması, zayıf oral hijyen, protez kullanımı olarak sayılabilirken; endokrin hastalıklar, beslenme bozuklukları, HIV enfeksiyonu gibi durumlar candidal enfeksiyona yol açan sistemik faktörler arasındadır. Oral candidosis sıklıkla lokal faktörlere bağlı, daha nadiren de sistemik nedenli ortaya çıkar. Bu derlemede, candidal enfeksiyon açısından predispozan faktörler, klinik görünüm, teşhis ve tedavi yaklaşımları tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Candida, oral candidosis, candidiazis, antifungaller.*

Abstract

Candidal infections in humans occur as a result of defects in the immune system. Oral candidal infection usually involves a compromised host and the compromise may be local or systemic. Local compromising factors include decreased salivation, poor oral hygiene, wearing dentures among others while systemic factors include diabetes mellitus, nutritional deficiency, HIV infection/AIDS and others. Oral candidosis is generally a localized infection and rarely appears as a systemic fungal disease. This review discusses the various predisposing factors, clinical presentations, clinical differential diagnosis, diagnosis and management of oral candidosis.

Key words: *Candida, oral candidosis, candidiasis, antifungals*

GİRİŞ

Son yıllarda insanda mantar enfeksiyonu varlığı oldukça yaygındır¹. Farklı nedenlerden kaynaklanabilen enfeksiyon türü, sıklıkla immünesupresif ajan ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun dönem kullanımı gibi ilaç uygulamaları sonucunda ya da organ transplantasyonu, kemik iliği nakli gibi invaziv cerrahiler sonrasında ortaya çıkar ve vücutta deri, saç tırnak, mukozal alanları etkiler. Nadir olmakla birlikte sistemik olarak organ tutulumu da binmektedir².

İnsanda oluşan mantar enfeksiyonunda patojenite gösteren tür olan *Candida* üç yüz el-liden fazla farklı türe sahip olmasına karşın oldukça az kısmı insanda hastalığa neden olabilir. Bilinen bu *Candida* türleri; *C.albicans*, *C.dublinskiensis*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.glabrata*, *C.kefyr* (*pseudotropicalis*), *C.lusitaniae*, *C.krusei*, *C.guilliermondii*, *C.utilis*, *C.lipolytica*, *C.famata*, *C.haemulonii*, *C.rugosa* olarak sayılmaktadır³. Bu türlerin insanda neden olduğu enfeksiyon, Candidosis veya Candidiasis olarak isimlendirilir.

İnsandan enfeksiyon varlığında veya sağlıklı durumda en sık elde edilen *Candida* türü *C.albicans*'dir. İzole edilen türlerin %80'ini oluşturur. Geri kalan %20'lik tür çeşitlilik gösterir ve *non-C.albicans* olarak tanımlanabilir. Bu türlerin antifungal ilaçlara direnci *C.albicans*'a kıyasla oldukça yüksektir^{4,5}.

Ağızda candida türlerinin candidosise neden olmak dışında farklı patolojik durumlarla

* Dr.Dt., Ankara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı

da ilişkili olduğu düşünülmektedir. Oral kanser, burning mouth sendromu, tat bozuklukları ve endodontik hastalıkların patogeneğinde rolü olabileceği gibi, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gibi spesifik türlerle ilişkilendirilen periodontal hastalıklarda da izole edilebilir veya bazı sistemik hastalıkların kliniğinde ortaya çıkabilir. HIV-enfekte kişilerde sıklıkla karşılaşılabilen linear gingival eritem tablosu bunun spesifik bir örneği olabilir ⁶⁻¹⁰. Diğer yandan, sağlıklı periimplantal sahada varlığı saptanmamakla birlikte, peri-implant lezyonlarında sıklıkla candida türleri izole edilmektedir. Bu durum, periimplantitis açısından candidanın etyolojik bir faktör olabileceğini düşündürmektedir ¹¹.

Candidanın Yerleşimi ve Etkinliği

Candida konakta yerleşip kolonizasyonunu gerçekleştirmek için sıklıkla epitelyal ve endotelyal hücrelere tutunmayı tercih eder ve salgıladığı çeşitli *hydrolitic* enzimler (*aspartil proteinaz*, *fosfolipaz*, *lipaz*, *fosfomonoesteraz*, *hexozaminidaz*) sayesinde patojenite gösterir ¹². Genellikle, bu enzimlerin aktivite göstermesi için uygun ortamın asidik olması (pH<4) gerekmektedir. Ortam asidik olmadığına enzim salınımı olsa bile etkinliği görülmez. Klinik olarak oral candidosis lezyonlarında sıklıkla *aspartil proteinaz* sekresyonunun daha fazla olduğu bilinmektedir ¹³.

Oral Candidosis Etiyolojisi ve Klinik Görünümü

Terim olarak oral candidosis, konağa ait çeşitli lokal veya sistemik faktörlere bağlı olarak oral kavitede ortaya çıkan candida enfeksiyonlarını ifade etmektedir. Bu faktörler çeşitlilik gösterebilir (Tablo 1) Örneğin, dental protezlerin temel maddesini oluşturan polimetilakrilata tutunma yeteneğinin yüksek olması nedeniyle protez kullanımı oral candidosis açısından predispozan bir faktördür. Zayıf oral hijyen, protezin nadir çıkarılması gibi durumlar, dental protezin üzerinde kolaylıkla candida biofilmi gelişimine neden olur ³.

İlaç Uygulamaları

Çeşitli ilaçlar candidal enfeksiyon gelişimi ile ilişkilidir. Bu etki, farmakolojik olarak kullanılan ilaçların normal gastrointestinal ve

oral bakteriyel florayı baskılaması sonucu candidal popülasyonun yaşam alanı bulması ile açıklanır. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, uzun dönem kortikosteroid tedavisi, inhalasyon yoluyla veya intraoral topikal steroid uygulamaları, *Azathioprine* gibi immunsupresifler candidal enfeksiyon açısından predispozan faktördür. Ek olarak, xerostomik etkisi olan, antiadrenerjikler, antikolinergikler, antipsikotikler ve antihipertansifler de, tükürük içeriğindeki antifungal aktivitesi olan enzimlerin (lactoferrin, lizozim, histatin v.s.) ve tükürüğün mekanik temizleyici etkisinin azalması nedeniyle oral candidosis neden olabilen ilaç gruplarıdır.

Beslenme Faktörleri

Çeşitli beslenme bozuklukları/eksiklikleri candidal enfeksiyonun patogeneğinde rol oynayabilir. Özellikle Vitamin B12 eksikliği, protein içerikli beslenmenin yetersizliği, Vitamin C, A eksiklikleri oral candidosis etkeni olabilir. Tüm bu beslenme bozuklukları, konak resistansının düşmesine ve oral mukozanın devamlılığını yitirmesine yol açar. İlginç olan, karbonhidrattan zengin diyet ile beslenmenin de, candidal enfeksiyon insidansında artışa neden olmasıdır.

Sistemik Hastalıklar

Diabetes mellitus, hipotroidizm, hipoparatiroidizm, Addison hastalığı, Sjögren sendromu gibi sistemik durumlar oral candidosis ile ilişkilidir. Temel sebep, tükürük akışının azalması, tükürükteki immünglobülün miktarının düşmesi ve kullanılan ilaçlardır. Örneğin diabetes mellitusta, glisemik kontrolün sağlanması asıl önemli konudur ve tedaviye bağlı olarak, tükürük akışının azalması, zayıf kontrollü diabetiklerde tükürük glikoz miktarındaki artış, tükürük pH'sında azalma candidal kolonizasyona yol açabilir. Aynı şekilde çeşitli genetik hastalıklar da (Hereditör myeloperoksidaz eksikliği, Chediak-Higashi sendromu, DiGeorge sendromu) candidal enfeksiyonla ilişkilidir.

HIV ve AIDS

Human immunodeficiency virüs (HIV) seropozitif bireylerde çeşitli oral lezyonlar gelişmektedir. Buna bağlı, HIV enfekte bireylerde oral candidosis gelişimi %60, AIDS hastalarında ise %80 olarak rapor edilmiştir.

Malignite ve Kanser Tedavileri

Oral candidosis prevelansı, akut lösemi gibi malign durumlarda, aynı zamanda kemoterapi ve radyoterapi gören bireylerde artış göstermektedir. Bu durum, konak defansının bozulmasına, mukozal hasara ve uzamış nötropekiye bağlanmaktadır. Aynı zamanda radyoterapi, ağız kuruluğuna da sebep olması nedeniyle candidal enfeksiyonlara yol açabilmektedir.

Diğer Faktörler

Candidal kolonizasyonun, total veya parsiyel protez kullanımı ile arttığı, popülasyonun özellikle akrilik yüzeylerde kolaylıkla kolonize olabildiği bilinmektedir. Ek olarak, mekanizması net olmamakla birlikte çalışmalar sigara içen bireylerde candida kolonizasyonunun içmeyen bireylere kıyasla artış gösterdiğini bildirmektedir. Bunun dışında, hamilelik, yaşlılık, yeni doğanda candidal enfeksiyona daha sık rastlanmaktadır¹⁴.

Tablo1. Oral Candidosis ile ilişkili konak faktörleri

	Predispozan Konak Faktörü
Lokal Faktörler	Dental protez kullanımı Inhalasyon yoluyla steroid kullanımı Tükürük üretiminde azalma Beslenme
Sistemik Faktörler	Yaşlılık Endokrin hastalıklar Immunsupresyon Geniş spektrum antibiyotik kullanımı

Oral candidosis enfeksiyonunun sıklıkla dört formu gözlenmektedir. Bunlardan ikisi geçici olarak bilinen *pseudomembranoz candidosis* ve *akut eritematöz candidosis* ve diğer ikisi daha inatçı olarak bilinen, *kronik eritematöz candidosis* ve *kronik hiperplastik candidosis*'dir. Ek olarak, uzun dönem immunsupresyon tedavisi, HIV enfekte bireylerde, pseudomembranoz candidosis'in uzamış enfeksiyonu veya kronikleşmesi sonucu enfeksiyon angular cheilitis ve/veya median rhomboid glossitis formuna dönüşmüş olarak devam edebilir.

Pseudomembranoz candidosis

Pseudomembranoz candidosis klinik görünüm olarak, oral pamukçuk olarak tanımlanır ve özellikle yaşlılarda rastlanma sıklığı %5-10 olarak bilinir¹⁵. Bunun dışında zayıf kontrollü diabetiklerde, HIV enfekte ve AIDS kişilerde,

kortikosteroid, antipsikotik ve uzun süre antibiyotik kullananlarda rastlanabilir. Enfeksiyon, lezyonun hafif ovalanmasıyla uzaklaştırılabilen beyaz yüzeysel plaklarla karakterizedir. Plakların kolaylıkla kaldırılabilir olması, oral mukozanın diğer beyaz plak görünümü ile karakterize patolojilerinden ayırdedilebilmesi açısından önem taşır. Histolojik incelemede plak materyali epitelyal hücrelerle birlikte, ağırlıkla filamentöz form fungal hücreler içermektedir.

Akut eritematöz candidosis

Candidosisin bu formu genellikle "*antibiyotik lezyonu*" olarak ifade edilir ve özellikle geniş spektrum antibiyotik tedavisinden sonra farklılaşan oral mikrofloranın sonucu olarak ortaya çıkar. Oral mikroflorada bakteri türlerinin baskılanmasıyla birlikte, candida türleri beslenme ve kolonizasyon için uygun ortama kavuşur. Ek olarak steroid inhaler kullanımında benzer etki söz konusudur³.

Akut eritematöz candidosis klinik olarak, en sık dil dorsumunda, daha nadiren de damak ve yanak mukozasında karşılaşılan ağrılı, kızamık lezyonlardır.

Kronik hiperplastik candidosis

Klinik olarak kalınlaşmış beyaz plaklarla karakterize lökoplaki benzeri bir Candidosis formudur. Sıklıkla ağız köşesine yakın sahalarda ve dil dorsumunda yer alır. Bu form malignite gösterme ihtimali olan ve bilgiler net olmamakla birlikte potansiyel olarak, squamöz hücreli karsinom gelişimi açısından öncü lezyondur¹⁶.

Hiperplastik candidosis lezyonları iki farklı klinik görüntü sergiler. Homojenöz hiperplastik candidosis, yumuşak beyaz bir lezyon formundayken; heterojenöz hiperplastik candidosis, bu plakların arasında nodüller, eritemli alanlarla karakterizedir. Heterojenöz formunun malignite taşıma ihtimalinin yüksek olabileceği belirtilmektedir¹⁷. Klinik olarak, beyaz plakla kaplanmış benzer görüntü sergileyen hiperplastik candidosisin, pseudomembranoz candidosisten farkı plakların ağızdan uzaklaştırılmamasıdır. Hiperplastik candidosis, yalnızca lezyondan elde edilen biyopsi materyalinin histopatolojik incelenmesi ile teşhis edilebilir.

Hiperplastik candidosis'in bu formunun etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, bu

lezyona sahip tüm bireylerin sigara kullanıcısı olduğu bilinmektedir³.

Kronik eritematöz candidosis

Candidosis formlarının en sık rastlanan tipidir. Mukozal alanda kızarıklık görünümüyle karakterize bu form, *candida-ilişkili protez stomatiti* olarak da bilinmektedir. Enfeksiyon genellikle akrilik protezin altında lokalize olur ve genellikle de palatal sahada görülür. Lezyonun gelişimi, protezin uyumu, uyurken çıkartılmaması ve zayıf oral hijyen ile yakından ilişkilidir¹⁸. Protez ilişkili candidal enfeksiyon kendi içinde üç alt gruba ayrılır. Tip I form, lokalize basit noktasal hiperemik saha şeklindedir. Tip II form, protezin kapattığı alanları içeren daha difüz eritemli sahaları tanımlar. Tip III form ise, granuler veya papiller tarzda klinik görüntüye sahip, sıklıkla alveoler kret ya da sert damağın orta alanında konumlanan tablodur.

Angular cheilitis

Dudak köşesinde tek veya iki taraflı, bir ya da birden çok olabilen eritematöz lezyonları ifade eden candida türüdür. Bu tabloya, *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcal* türlerde katılabildiği için, candidanın angular chellitiste ki rolü netleşmemiştir¹⁹. Sıklıkla, candida formları oluşmadan öncü tablo olarak görülen angular chellitise, en fazla kronik eritematöz formla birlikte rastlanır.

Diğer Oral Candidos Formları

Median rhomboid glossit, dil dorsumunda orta hatta göre simetrik yerleşen, papillerin atrofiye olduğu kronik mukozal lezyon olarak tanımlanır. Sıklıkla lezyonların yüzeyi candida ile kaplanmış olması nedeniyle etyolojisinde yer almaktadır. Bu nedenle tablonun tedavi protokolünde de sistemik antifungal tedavisi bulunmaktadır. Sigara kullanımı, steroid inhaler kullanımı veya diğer tip candida enfeksiyonları predispozan faktör olabilir.

Kronik mukokutanöz candidosis, müköz membranda kronik candida enfeksiyonu ile karakterize olan nadir görülen bir formdur. Deride ve tırnakta da belirtilerine rastlanır. Predispozan faktörü, candida için konjenital immün bağışıklık bozukluğudur³. Endokrin-candidiasis sendromu ve otoimmün polyendocrinopati-candidiasis-ektodermal distrofi (APECED) sendromu ile endokrin anomalilerinde

(hipotroidizm, hipoparatroidizm, Addison hastalığı ve diabetes mellitus) görülür.

Oral Candidosis için Klinik Ayırıcı Tanılar

Kimyasal yaralanma, travmatik lezyonlar, sifiliz ve diğer beyaz keratotik lezyonlar klinik olarak pseudomembranoz candidosis ile benzerlik gösterebilir. Eritematöz candidosis de, termal travmatik lezyonlardan, erosiv lichen planus ve likenoid yapılardan, lupus eritematoziden, eritema multiforme ve epitelyal displaziden ayırd edilmelidir²⁰.

Oral Candidosis Teşhisi

Patolojinin teşhisi sıklıkla klinik hikaye ve muayene ile yapılabilir ancak kesin teşhis için smear değerlendirilmesi, kültür ve biyopsi yöntemleri tercih edilir. Özellikle hiperplastik tip candidosis için biyopsi yöntemi güvenilirdir çünkü diğer tip malign lezyonlara benzerlik gösterir¹⁴.

Oral Candidosis Tedavisi

Etkin bir tedavi sonucu elde edebilmek için predispozan faktörün belirlenmesi ve eliminasyonu esastır. Kullanılan antifungal ajanlar, enfeksiyonun gerilemesini sağlayabilir ancak oral hijyen sağlanmalı, candidal biofilm, konak ve restorasyon yüzeylerinden uzaklaştırılmalıdır. Steroid inhaler kullanımında her uygulama sonrasında ağzın su ile çalkalanması, sigara kullanıcılarına sigarayı bırakması tavsiye edilmelidir. Ek olarak diyet düzenlemesi yapılarak, karbonhidrat alımı azaltılabilir. HIV enfeksiyonu veya organ/ kemik iliği transplantasyonu gibi bazı durumlarda enfeksiyon kaçınılmazdır. Bu durumlarda antifungal ajan kullanımını destek olacaktır.

Antifungal ilaçlar etkilerine göre sınıflandırılmıştır. Candidosis türlerine göre önerilen antibiyotik dozları tablo 2'de gösterilmiştir.

- Fungal hücre duvarını parçalamak suretiyle etki eden polyene antifungal grubu (*nystatin*, *amphotericin*), oldukça geniş spektrumlu antifungal etkiye sahip olsa da bağırsaktan emilimi oldukça zayıf olduğundan kullanımı sınırlıdır. Krem formatındaki topikal uygulanma formu ise, özellikle

kronik eritematöz candidosis tedavisinde oldukça etkindir.

- Ergosterol sentezini inhibe eden azole grubu antifungal (*fluconazole*, *itraconazole*), bağırsaktan oldukça iyi emilmesi nedeniyle sistemik kullanım için idealdir. Bunun yanı sıra, *fluconazole* tükürük sekresyonunu artırır. Kronik eritematöz candidosis dışında, tüm formlar için ilk seçim *fluconazole*dir. Topikal uygulanan *nystatin* ve *amphotericine* kıyasla, topikal uygulamanın tükürük sekresyonunun art-

masıyla ağızdan kolaylıkla uzaklaşabilmesi, *fluconazole*ün sistemik uygulamasında güvenli bir profile sahip olması nedeniyle kullanımı oldukça yaygındır. Ancak antikoagülan ve sulfonylurea antidiabetik ajan kullananlarda dikkat edilmelidir. Son yıllarda bazı candida türlerinin azole grubu antifungallere resistansı rapor edilmiştir.

- β -1,3-D-glucan sentezini inhibe eden antifungal (*echinocandin*)
- DNA yapısını bozan antifungal (*5-fluorocytosine*)

Tablo2: Oral candidosis tedavisinde önerilen antifungal uygulamaları

	Pseudo-membranöz candidosis	Akut eritematöz candidosis	Kronik eritematöz candidosis	Kronik Hiperplastik candidosis	Erişkin dozu
TOPIKAL UYGULAMA					
Nystatin			+		100.000 unite/7-14 gün
Amphotericin			+		10 mg/10-15 gün
Miconazole			+		7-14 gün
Clotrimazole			+		7-14 gün 5X1
SİSTEMİK UYGULAMA					
Ketoconazole	+	+		+	200-400mg/gün (7-14 gün)
Fluconazole	+	+		+	100mg/gün (7-14gün)
Itraconazole	+	+		+	20mg(ml) süspan-siyon gargara (7-14 gün), 200mg/gün kapsül (2-4 hafta)

Candida Biofilmin Bakımı

Candidal biofilmin baskılanması, konak defans mekanizması ve antifungaller tarafından organizmanın eliminasyonu ile gerçekleşir. Spesifik candida biofilmini baskılamak için tek başına mekanik ya da kimyasal yöntem yeterli değildir. Doğrusu, anti-biofilm prosedüründe, biofilmin artışını engellemektir.

Diş fırçalama, ağız gargarası kullanımı gibi standart oral hijyen prosedürleri, biofilmin uzaklaştırılmasında oldukça önemlidir. Fırçalamanın bazı sahalara ulaşmaması, akrilik pro-

tez materyalinin abraziv dişmacunu ile fırçalanması önlenmelidir. Ek olarak, *chlorhexidin glukonat*, *trichlosan içerikli esansiyel yağlar* içeren çeşitli gargaraların anti-candidal aktivitesi bilinmektedir²¹. Özellikle bu amaçla, chlorhexidine (CHX) en sık kullanılan gargara ve candida türleri üzerinde geniş spektrumlu etkiye sahiptir. Etkisini candida yüzeylerinde göstererek, organizmanın tutunma yeteneğini azaltır. Akrilik yüzeylere de aynı şekilde tutulumun azalmış olması kronik eritematöz candidosis tedavisinde önem taşımaktadır. Ay-

rica çalışmalar, %0,2'lik CHX gargara uygulamasının, akut eritematöz ve pseudomembranoz candidosiste de etkinliğini göstermiştir. Ancak topikal antifungal uygulamasında, CHX nystatinin etkisini azaltacağından, kombine kullanımda antifungal uygulamanın CHX gargarasını takiben 30 dakika sonra yapılması önerilir^{22,23}.

Esensiyel yağlar içerikli gargaralar ise, thymol, eucalyptol, çay ağacı (*Melaleuca alternifolia*) gibi doğal bitkisel özler içerir ve in vitro olarak direkt bakterisid ve anticandidal aktiviteye sahiptir²⁴. Gargara etkinliğini, mikroorganizma hücre duvarını parçalayarak ve enzim inhibisyonu ile gerçekleştirir. Konu ile ilgili çeşitli gargaraların antifungal etkilerini in vitro olarak değerlendiren Kılıç ve ark., klorheksidin (%0,2), sanguinarin (%3), setilpiridinium klorid(%0.05), heksetidin (%0.1), timol (%0.064), triklosan (%0.045) içerikli gargaraların etkinliğini karşılaştırmışlar ve klorheksidin ile setilpiridinium klorid içeren preparatların antifungal etkilerinin daha kuvvetli olduğunu bildirmişlerdir²⁵.

Candida Biofilm Tedavisinde Farklı Güncel Antifungal Yaklaşımlar

Mevcut antifungal bileşiklerin toksisite sıklığı ve ilaca dirençli patojenlerin insidansında artış nedeniyle çalışmalar antimikrobiyal doğal ürünler üzerinde yoğunlaşmıştır. Bitkilerin ekonomik bir alternatif olmaları, kolay ulaşılabilir olmaları, tedavide kullanılmaları açısından olumlu özellikleridir²⁶. Bu nedenle bitkiler, yeni antifungal ajanların formülasyonunda kullanılacak mükemmel kaynaklardır. Bu amaçla en etkili doğal kaynağın tarçın yağı olduğu söylenebilir. Biofilm oluşumunu inhibe ederek anticandidal etki gösterdiği pek çok çalışma ile gösterilmiştir²⁷.

Başka umut verici antifungal strateji gümüş nanopartiküller (AGNPS) kullanılmasıdır. Gümüş düşük toksisitesi, iyi doku tolerasyonu ve antimikrobiyal özelliği nedeniyle ilaç uygulamalarında uzun zamandan bu yana kullanılmaktadır. Yakın zamanda AGNPS kullanımı, titanyum implant kaplanması ve mikrobik enfeksiyona yol açan biyofilm oluşumunun inhibisyonu amacıyla önerilmiştir²⁸. Aynı şekilde antifungal aktivitesi de gösterilmiştir²⁹.

Bazı araştırmacılar, patojenik mikroorganizmanın etkisizleştirilmesi için fotodinamik lazer tedavisinin iyi bir alternatif olacağını düşünmektedir. Fungal ergosterol yapısının ışığa duyarlı, böylelikle penetrasyonu kolaylaştırıcı yapısı nedeniyle, fotodinamik tedavi iyi bir antifungal alternatif olabilir³⁰. Mima ve ark.'nın protez stomatitinin antifungal tedavisinde photodinamik lazer tekniği ile konvansiyonel topikal ilaç uygulaması tekniğinin etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında, ilaç uygulamasının klinik başarısı %53 iken, photodinamik lazer tedavisinin başarısı % 45 olarak bildirilmiştir. Bu yönüyle benzer sonuçlara ulaşılması nedeniyle photodinamik tedavinin de etkisinin rutin tedavi kadar olduğu belirtilmiştir³¹. Bir başka çalışmada Scwingel ve ark. HIV ilişkili candida enfeksiyonu tedavisinde sistemik ilaç uygulaması (fluconazole 100mg/gün- 14 gün), standart lazer tedavisi ve photodinamik tedaviyi karşılaştırmışlar, sonuçta photodinamik tedavinin medikal tedavi kadar etkin olduğunu ve ek olarak rekurrensin de daha az olduğunu bildirmişlerdir³².

Fungal biofilmin protez yüzeylerinde kolaylıkla kolonize olabilmesinden yola çıkılarak, bu materyallerin silan, CHX gibi çeşitli kimyasallarla modifiye edilmesi uygun bir yaklaşım olabilir. Ek olarak, dental materyal yüzeyin nystatin veya amphotericin gibi antifungal katılmış polimer formülasyonu içerikli ince film tabakası ile kaplanması *C.albicans* gelişimini inhibe ettiği görülmüştür³³.

Oral kavitede candidal gelişimi baskılamak için farklı bir yaklaşım ise, probiotik ajanların kullanımı olabilir. Probiotikler, uygun miktarda bulunduğu konak sağlığına yararı olan, canlı mikroorganizmalardır. Bu ürünlerin kullanımı, mikrobiyolojik baskılama şeklindeki lokal etkisiyle ve aynı zamanda immun sistem üzerindeki olumlu etkisi nedeniyle tercih edilebilir³⁴.

SONUÇ

Candida konak dokuları ve dental biomateriyal yüzeylerine tutunabilen bir mikroorganizma türüdür. İnsanda, sistemik veya yüzeysel formda görülebilen candidosis tablosuna neden olur. Candidal biofilm hakkında artan bilgilerin ışığında, doğru tedavi yaklaşımı ve standart oral hijyen prosedürlerinin uygulanması ile

candidosis enfeksiyonunun önlenmesi mümkündür.

REFERANSLAR

1. Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses* 2009; 52: 197–205.
2. Ruping MJ, Vehreschild JJ, Cornely OA. Patients at high risk of invasive fungal infections: when and how to treat. *Drugs* 2008; 68: 1941–1962.
3. Williams DW, Kuriyama T, Silva S, Malic S, Lewis MA. Candida biofilms and oral candidosis: treatment and prevention. *Periodontol* 2000. 2011 Feb;55(1):250-65.
4. Gonza'lez GM, Elizondo M, Ayala J. Trends in species distribution and susceptibility of bloodstream isolates of *Candida* collected in Monterrey, Mexico, to seven antifungal agents: results of a 3-year (2004 to 2007) surveillance study. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 2902–2905.
5. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Lyon GM, Arthington-Skaggs BA, Mirza SA, Phelan M, Morgan J, Lee-Yang W, Ciblak MA, Benjamin LE, Sanza LT, Huie S, Yeo SF, Brandt ME, Warnock DW. Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol* 2004; 42:1519–1527.
6. Sitheequ MA, Samaranayake LP. Chronic hyperplastic candidosis / candidiasis (candidal leukoplakia). *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14: 253–267.
7. Samaranayake LP, Lamb AB, Lamey PJ, MacFarlane TW. Oral carriage of *Candida* species and coliforms in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med* 1989;18: 233–235.
8. Sakashita S, Takayama K, Nishioka K, Katoh T. Taste disorders in healthy carriers and non-carriers of *Candida albicans* and in patients with candidosis of the tongue. *J Dermatol* 2004; 31: 890–897.
9. Nair PN, Sjogren U, Krey G, Kahnberg KE, Sundqvist G. Intraradicular bacteria and fungi in root-filled, asymptomatic human teeth with therapy-resistant periapical lesions: a long-term light and electron microscopic followup study. *J Endod* 1990; 16: 580–588.
10. Grbic JT, Mitchell-Lewis DA, Fine JB, Phelan JA, BucklanRS, Zambon JJ, Lamster IB. The relationship of candidiasis to linear gingival erythema in HIV-infected homosexual men and parenteral drug users. *J Periodontol* 1995; 66: 30–37.
11. Leonhardt A, Renvert S, Dahle'n G. Microbial findings at failing implants. *Clin Oral Implants Res* 1999; 10: 339–345.
12. Odds FC. Pathogenesis of *Candida* infections. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:2-5.
13. Kuriyama T, Williams DW, Lewis MAO. In vitro secreted aspartyl proteinase activity of *Candida albicans* isolated from oral diseases and healthy oral cavities. *Oral Microbiol Immunol* 2003; 18: 405–407.
14. Krishnan PA. Fungal infections of the oral mucosa. *Indian J Dent Res.* 2012 Sep-Oct;23(5):650-9.
15. Samaranayake LP, Keung Leung W, Jin L. Oral mucosal fungal infections. *Periodontol* 2000 2009; 49: 39–59.
16. Sitheequ MA, Samaranayake LP. Chronic hyperplastic candidosis / candidiasis (candidal leukoplakia). *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14: 253–267.
17. Barrett AW, Kingsmill VJ, Speight PM. The frequency of fungal infection in biopsies of oral mucosal lesions. *Oral Dis* 1998; 4: 26–31.
18. Figueiral MH, Azul A, Pinto E, Fonseca PA, Branco FM, Scully C. Denture-related stomatitis: identification of aetiological and predisposing factors – a large cohort. *J Oral Rehabil* 2007; 34: 448–455.
19. Smith AJ, Robertson D, Tang MK, Jackson MS, MacKenzie D, Bagg J. *Staphylococcus aureus* in the oral cavity: a threeyear retrospective analysis of clinical laboratory data. *Br Dent J* 2003; 195: 701–703.
20. Farah CS, Ashman RB, Challacombe SJ. Oral candidosis. *Clin Dermatol* 2000;18:553-62.

21. MacNeill S, Rindler E, Walker A, Brown AR, Cobb CM. Effects of tetracycline hydrochloride and chlorhexidine gluconate on *Candida albicans*: an in vitro study. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 753–760.
22. Budtz-Jorgensen E. Etiology, pathogenesis, therapy, and prophylaxis of oral yeast infections. *Acta Odontol Scand.* 1990; 48: 61–69.
23. Ellepola ANB, Samaranayake LP. Oral candidal infections and antimycotics. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000; 11: 172–198.
24. Filoche SK, Soma K, Sissons CH. Antimicrobial effects of essential oils in combination with chlorhexidine digluconate. *Oral Microbiol Immunol* 2005; 20: 221–225.
25. Kılıç A, Saraçlı M, Özyurt M, Saygun I, Başustaoğlu C. Ağız çalkalama sularının (gargara) in vitro antifungal aktiviteleri. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2001; Cilt 58, No 3, S : 81 – 86.
26. de Oliveira LF, Jorge AO, Dos Santos SS. In vitro minocycline activity on super-infecting microorganisms isolated from chronic periodontitis patients. *Braz Oral Res*, 2006;20, 202–206.
27. Furletti VF, Teixeira IP, Obando-Pereda G, Mardegan RC, Sartoratto A, Figueira GM, Duarte RM, Rehder VL, Duarte MC, Höfling JF. Action of *Coriandrum sativum* L. essential oil upon oral *Candida albicans* biofilm formation. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011.
28. Lu XO, Zhang BL, Wang YB, Zhou XL, Weng J, Qu SX, Feng B, Watari F, Ding YH, Leng Y. Nano-Ag-loaded hydroxyapatite coatings on titanium surfaces by electrochemical deposition. 2011;8:529-539.
29. Kim KJ, Sung WS, Moon SK, Choi JS, Kim JG, Lee DG. Antifungal effect of silver nanoparticles on dermatophytes. *J Microbiol Biotechnol*, 2008;18, 1482–1484.
30. Junqueira JC, Jorge AO, Barbosa JO, Rossoni RD, Vilela SF, Costa AC, Primo FL, Gonçalves JM, Tedesco AC, Suleiman JM. Photodynamic inactivation of biofilms formed by *Candida* spp., *Trichosporon mucoides*, and *Kodamaea ohmeri* by cationic nanoemulsion of zinc 2,9,16,23-tetrakis(phenylthio)-29H, 31H-phthalocyanine (ZnPc). *Lasers Med Sci*, 2012;27, 1205–1212.
31. Mima EG, Vergani CE, Machado AL, Massucato EM, Colombo AL, Bagnato VS, Pavarina AC. Comparison of Photodynamic Therapy versus conventional antifungal therapy for the treatment of denture stomatitis: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Oct;18(10):E380-8.
32. Scwingel AR, Barcessat AR, Núñez SC, Ribeiro MS. Antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of oral candidiasis in HIV-infected patients. *Photomed Laser Surg.* 2012 Aug;30(8):429-32.
33. Redding S, Bhatt B, Rawls HR, Siegel G, Scott K, Lopez-Ribot J. Inhibition of *Candida albicans* biofilm formation on denture material. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 107: 669–672.
34. Meurman JH. Probiotics: do they have a role in oral medicine and dentistry? *Eur J Oral Sci* 2005; 113: 188–196.

Yazışma Adresi:

Dr.Dt.Nilsun BAĞIŞ
Ankara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı
Beşevler/ Ankara
Tel: (312)2965679
Email: nilsunbagis@yahoo.com
sivgeakgun@gmail.com
gulec_canan@yahoo.com