

**KLORHEKSİDİN, FLUKONAZOL, LAURİK ASİT VE HİNDİSTAN CEVİZİ YAĞININ
KANDİDA TÜRLERİ ÜZERİNDEKİ ANTİMİKROBİYAL ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ: İN VİTRO ÇALIŞMA**

**EVALUATION OF THE ANTIMICROBIAL EFFICACY OF CHLORHEXIDINE,
FLUCONAZOLE, LAURIC ACID AND COCONUT OIL ON CANDIDA SPECIES: AN IN
VITRO STUDY**

Dr. Öğr. Üyesi Gülay ALTAN ŞALLI*

Dr. Öğr. Üyesi, Özge ÜNLÜ***

Dr. Öğr. Üyesi Edibe EĞİL****

Prof. Dr. Tamer Lütfi ERDEM**

Doç. Dr. Mehmet DEMİRCİ****

Prof. Dr. Ahmet Bülent KATİBOĞLU*****

Dr. Öğr. Üyesi Özge ÖZDAL ZİNCİR*****

Makale Kodu/Article code: 4649

Makale Gönderilme tarihi: 26.10.2020

Kabul Tarihi: 03.06.2021

DOI : 10.17567/atauniddf.947517

Gülay Altan Şalli: ORCID ID: 0000-0002-8827-6428

Tamer Lütfi Erdem: ORCID ID: 0000-0002-9823-6796

Özge Ünlü: ORCID ID: 0000-0002-5411-5925

Mehmet Demirci: ORCID ID: 0000-0001-9670-2426

Edibe Egil: ORCID ID: 0000-0003-0889-0223

Ahmet Bülent Katiboğlu: ORCID ID: 0000-0002-6086-5490

Özge Özdal Zincir: ORCID ID: 0000-0002-6086-5490

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı saf hindistan cevizi yağının ve laurik asitin kandida suşları üzerindeki in vitro antimikrobiyal etkinliğini araştırmak; bu ajanların aktivitelerini, flukonazol ve klorheksidin aktivitesiyle karşılaştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Çalışmamızda antimikrobiyal ajan olarak Klorheksidin, Flukonazol, Laurik asit, ve saf hindistan cevizi yağı kullanılarak kandida suşları üzerindeki MİK (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu) değerleri tespit edilmiştir. Kandida suşlarından; *Candida albicans* [American Type Culture Collection (ATCC)] 10231, *C. tropicalis* ATCC 750, *C. krusei* ATCC 6258 ve *C. glabrata* ATCC 2001 standart suşları kullanılmıştır. Kandida suşları, 0.5 McFarland turbidite standardına göre BHI içerisinde de seyreltilmiş ve her kuyucuğa 10 uL eklenmiştir. Her plaka gece boyunca 37 ° C'de inkübe edilmiştir. Her oyuktaki kandida büyümesi, üretici talimatlarına göre Epoch spektrofotometre (Biotek, Almanya) kullanılarak 600 nm optik yoğunlukta ölçülmüştür. Verilerin değerlendirilmesinde SPPS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanılmıştır. Testlerin anlamlılık düzeyi için $p < 0,05$ ve $p < 0,01$ değeri kabul edilmiştir

Bulgular: Klorheksidin çalışmamızda kullanılan tüm kandida türleri arasındaki MİK düzeyi 0,625' tir. Flukonazolun *Candida glabrata* üzerindeki MİK düzeyi 0,03125; *Candida krusei* üzerindeki MİK düzeyi 0,25; *Candida albicans* üzerindeki MİK düzeyi 0, 0078131; *Candida tropicalis* üzerindeki MİK düzeyi ise 0,003906'dır. Laurik asit ve saf hindistan cevizi yağının kandida suşları arasında istatistiksel olarak en yüksek oranda *Candida Albicans* 'a etkili olduğu tespit edilmekle birlikte MİK değeri tespit edilememiştir.

Sonuç: Laurik asit ve Saf hindistan cevizi yağının kandida suşları üzerinde en yüksek oranda *Candida albicans* etkili olduğu fakat bu etkinin tamamıyla inhibe edici düzeyde olmadığı, Klorheksidin ve Flukonazol düzeyine ulaşmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: kandida, laurik asit, hindistan cevizi yağı, antimikrobiyal, flukonazol

ABSTRACT

Aim: This study aimed to investigate the in vitro antimicrobial efficacy of virgin coconut oil, and lauric acid on candida strains; to compare the activities of these agents with those of fluconazole, and chlorhexidine.

Material and methods: In our study, MIC (Minimum Inhibition Concentration) values on candida strains were determined using Chlorhexidine, Fluconazole, Lauric acid, and virgin coconut oil as antimicrobial agents. Candida strains; *Candida albicans* [American Type Culture Collection (ATCC)] 10231, *C. tropicalis* ATCC 750, *C. krusei* ATCC 6258 and *C. glabrata* ATCC 2001 standard strains were used. Candida strains were also diluted in BHI according to the 0.5 McFarland turbidity standard, and 10 µL was added to each well. Each plate was incubated at 37 ° C overnight. Candida growth in each well was measured at 600 nm optical density (OD) using an Epoch spectrophotometer (Biotek, Germany) according to the manufacturer's instructions. SPPS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) statistical package program was used to evaluate the data. For the significance level of the tests, $p < 0.05$ and $p < 0.01$ values were accepted.

Results: The MIC level of chlorhexidine among all candida species used in our study is 0.625. The MIC level of fluconazole on *Candida glabrata* was 0.03125; The MIC level on *Candida krusei* was 0.25; MIC level on *Candida albicans* was 0, 0078131; The MIC level on *Candida tropicalis* was 0.003906. Although it was determined that lauric acid, and virgin coconut oil had the highest statistical effect on *Candida Albicans* among candida strains, the MIC values could not be determined.

Conclusion: It was concluded that Lauric acid, and virgin coconut oil had the highest effect on *Candida albicans* on Candida strains, but this effect was not completely inhibitory and could not reach the level of Chlorhexidine and Fluconazole.

Keywords: candida, lauric acid, virgin coconut oil, antimicrobial, fluconazole

*Beykent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Radyolojisi AD, İstanbul.

**Atlas Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Radyolojisi AD, İstanbul.

***Beykent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD. İstanbul.

****Kırlareli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD. İstanbul.

*****İstanbul Gelişim Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti AD. İstanbul.

*****Atlas Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD. İstanbul.

*****İstanbul Gelişim Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD İstanbul.

Kaynakça Bilgisi: Altan Şalli G, Erdem TL, Ünlü Ö, Demirci M, Eğil E, Katiboğlu B, Zincir Ö. Klorheksidin, flukonazol, laurik asit ve hindistan cevizi yağının kandida türleri üzerindeki antimikrobiyal etkinliğinin değerlendirilmesi: in vitro çalışma. Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg 2021; 31: 331-6.

Citation Information: Altan Şalli G, Erdem TL, Ünlü Ö, Demirci M, Eğil E, Katiboğlu B, Zincir Ö. Evaluation of the Antimicrobial Efficacy of Chlorhexidine, Fluconazole, Lauric Acid and Coconut Oil on Candida Species: An In Vitro Study. J Dent Fac Atatürk Uni 2021; 31: 331-6.



GİRİŞ

Kandidalar, maya morfolojisinde olup, tek hücreli, tomurcuklanma yöntemi ile çoğalan ve hif oluşturabilen mantarlardır.^{1,2} Kandida türleri; deri, gastrointestinal sistem ve ürogenital sistem florasında bulunmakla birlikte, *Candida albicans* en fazla olmak üzere *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. krusei* florada bulunan diğer türlerdir.² *Candida albicans*, bağırsakta, oral- farengial bölgede, genito-üriner sistemde ve deride yaşayan yaygın fırsatçı bir fungal patojendir.³

Sağlıklı bir bağışıklık sistemine sahip çoğu kişi -de, *C. albicans*, mikrobiyotanın diğer üyeleriyle uyum içinde bulunan zararsız bir kommensal olmakla birlikte, yerel ortamdaki değişikliklerden (pH değişimleri veya beslenme değişiklikleri), antibiyotik kullanımından veya bağışıklık sistemindeki değişikliklerden (bir enfeksiyon veya immüno-supresan tedavinin neden olduğu) kaynaklanan bu hassas dengede bozukluk olduğunda, *C. albicans* hızla çoğalır ve enfeksiyona neden olur. Sağlıklı bireylerin ağız boşluğunda kandida türlerinin görülme oranının çok yüksek olduğu ve *C. albicans*'ın en sık izole edilen tür olduğu bildirilmiştir. Parsiyel veya tam protez kullanımında bu oran daha yüksek olmaktadır.^{4,5}

C. albicans, idrar ve santral venöz kateterleri, kalp pilleri, mekanik kalp kapakçıkları, eklem protezleri, kontakt lensler ve hareketli diş protezleri dahil olmak üzere medikal alet enfeksiyonlarından izole edilen baskın bir mantar türüdür.^{4,6}

Hindistan cevizi yağı, ticari olarak hindistan cevizi kurutulmuş çekirdeği veya 'eti' olan koprardan elde edilir. İlaç özelliği olmayan saf hindistan cevizi yağı %92 oranında laurik asit, kaprilik asit ve kaprik asidin de içinde bulunduğu doymuş asitlerden oluşur ve laurik asit bu doymuş asitlerin% 50'sini oluşturur. Laurik asit (C12: 0) hindistan cevizi yağındaki en baskın yağ asididir. Monolaurin ve laurik asidin monogliseridlerinin çeşitli mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Bunlar arasında *Helicobacter pylori*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia responseis*, *Enterobacter* ve *C. glabrata*, *C. albicans*, *C. stellaraipidea*, *C. tropicalis*, *C. krusei* dahil olmak üzere *Candida* türleri bulunmaktadır.^{7,8,9} Bu nedenle çalışmamızda hindistan cevizi yağının yanında, laurik asidin de kandida türleri üzerindeki bireysel etkinliğini değerlendirmek amacıyla çalışmamıza dahil ettik.

Mantar enfeksiyonları genellikle azollere (klotrimazol, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, mikonazol) ve polienlere (amfoterisin B, nistatin) ait olan antifungal ilaçlarla tedavi edilir.^{9,10} Son yıllarda triazol grubu antifungallerin kullanımı artmıştır. Bunun nedeni amfoterisin B'ye karşı direnç gelişmesi olarak belirtilmektedir.¹¹ Oral kandidiyazisin tedavisinde en sık kullanılan topikal ajan nistatindir. Topikal tedaviye direnç durumlarında ya da sistemik enfeksiyon gelişme riski olduğunda sistemik antifungal tedavi uygulanmaktadır.¹² Sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisi için halihazırda kullanılmakta olan iki imidazol ilacından ketokonazol ağızdan uygulanırken, mikonazol intravenöz olarak verilmektedir. Flukonazol, bu umut verici oral triazolun en yenisidir. Normal farelerin yanı sıra immün sistemi baskılanmış farelerde sistemik kandidiyaz için ketokonazolden daha iyi in vivo etkililiğe sahip olduğu bildirilmiştir Aynı zamanda flukonazol, lokalize ve sistemik *C. albicans* enfeksiyonlarının tedavisi ve profilaksisi için birinci basamak tedavi seçeneği olarak tercih edilmektedir.⁸

Klorheksidin glukonat (1:6-4'-klorofenil-guanidohexsan), geniş spektrumlu katyonik özelliğinde bir antimikrobiyal ajandır. Moleküler formülü, C₂₂H₃₀C₁₂N₁₀'dur. Gram negatif, Gram pozitif bakteriler, mayalar, bazı mantar türleri ve virüsler gibi mikroorganizmaların çoğuna etkilidir.¹²

Oral kandidiyazın en çok görülen şekli ileri yaşlarda protez kullanan bireylerde oluşan Kandida-ilişkili protez stomatiti'dir. Bu enfeksiyon, hareketli protezlerin (tam veya bölümlü) altındaki bölgede ortaya çıkan kronik eritemli doku ödemi ile karakterizedir. Hastalığın giderilmesinde en önemli yaklaşım etkin ağız ve protez hijyeninin sağlanması ile olmaktadır. Enfeksiyonun yaygın olduğu, immün sistemi baskılanmış, ağız ve protez hijyenini sağlayamayan hastalarda antifungal tedaviye başvurulması gerektiği bildirilmiştir. *Candida* ilişkili protez stomatiti tedavisinde topikal veya sistemik yolla uygulanabilen birçok antifungal ilaç bulunmasına rağmen, başta klorheksidin glukonat olmak üzere anti-septik ajan içeren çeşitli ağız gargaraları tedaviye destek ya da alternatif olarak kullanılmaktadır.¹²

Bu çalışmanın amacı kandida türlerini karakterize etmek ve bir antifungal ajan olarak işlenmemiş saf hindistancevizi yağının ve laurik asitin in vitro etkinliğini araştırmak; bu ajanların aktivitelerini flukonazol ve klorheksidin aktivitesiyle karşılaştırmaktır.



MATERYAL VE METOT

Bu çalışma Beykent Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. *Candida albicans* [American Type Culture Collection (ATCC)] 10231, *C. tropicalis* ATCC 750, *C. krusei* ATCC 6258 ve *C. glabrata* ATCC 2001 standart suşları kullanıldı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirildi.

Antibakteriyel sıvı mikrodilüsyon testi

Hindistan cevizi yağı, laurik asit, klorheksidin ve flukonazolün antifungal aktivitesi, Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) yönergelerine göre mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak 96 kuyucuklu plakta incelenmiştir.¹³ Minimum İnhibisyon Konsantrasyon (MİK), oral kandida'nın büyümesini engellemek için gerekli olan en düşük konsantrasyonudur. Ajanların kandida suşları üzerindeki MİK düzeyleri tespit edilmiştir. 10 mg/ml hindistancevizi yağı, laurik asit (Sigma Aldrich Química, İspanya) ve flukonazol (Sigma Aldrich Química, İspanya) ayrı ayrı stok solüsyonları hazırlanırken, ticari % 0.2 Klorheksidin (Klorhex gargara, Dentasave, Drogan, Türkiye) solüsyonu direkt olarak kullanıldı. Brain Heart Infusion Broth (BHI) ortamında seyreltilen her bir kuyucuktaki hindistan cevizi yağı, laurik asit ve flukonazolün son konsantrasyonları 1 mg/mL, 0.5 mg/mL, 0.25mg/mL, 0.125mg/mL, 0.0625 mg/mL, 0.03125 mg/mL, 0.015625 mg/mL, 0.0078125 mg/mL, 0.00390625 mg/mL, 0.001953125 mg/mL ve 0.000976563mg/mL idi. Doğrudan maksimum konsantrasyon olarak 10 ug % 0.2 klorheksidin kullanıldı ve seyreltildi. *C. albicans* ATCC 10231, *C. tropicalis* ATCC 750, *C.krusei* ATCC 6258 ve *C.glabrata* ATCC 2001 suşları, 0.5 McFarland türbidite standardına göre BHI içerisinde de seyreltilmiş ve her kuyucuğa 10 uL eklenmiştir. Her plaka gece boyunca 37 ° C'de inkübe edildi. Her oyuktaki mantar büyümesi, üretici talimatlarına göre Epoch spektrofotometre (Biotek, Almanya) kullanılarak 600 nm optik yoğunlukta (OD) ölçüldü.¹⁴ Karşılaş- tırmalarda kontrol olarak herhangi bir madde içermeyen sıvı besiyeri kullanılmıştır.

İstatistiksel İnceleme

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanılmıştır. Değişkenler ortalaması±standart sapma ve Medyan (Maksimum-Minimum) yüzde ve frekans değerleri kullanılmıştır. Verilerin ortalamaların karşılaştırmaları için Two Way ANOVA testi kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırmalar ise Düzeltilmiş

Bonferroni Testi ile gerçekleştirilmiştir. Testlerin anlamlılık düzeyi için $p < 0,05$ ve $p < 0,01$ değeri kabul edilmiştir.

BULGULAR

Klorheksidin kandida türleri arasındaki Minimum İnhibitör konsantrasyonu (MİK) düzeyi 0,625' tir.

Klorheksidin grubunda mantar türlerinin duyarlılığı bakımından istatistik olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Flukonazol grubunda *C. krusei* ATCC 6258, diğer mantar türleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde Flukonazole daha az duyarlıdır ($p < 0,001$).

Laurik asit ve hindistan cevizi yağı grubunda ise tüm mantar türleri birbirinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıdır. Laurik asit grubunda en yüksek duyarlılığı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde (%38, 77) *C. albicans* ATCC 10231 türü göstermektedir. Hindistan cevizi yağı grubunda ise en yüksek duyarlılığı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde (%38, 02) *C. albicans* ATCC 10231 türü göstermektedir ($p < 0,001$) (Tablo 1).

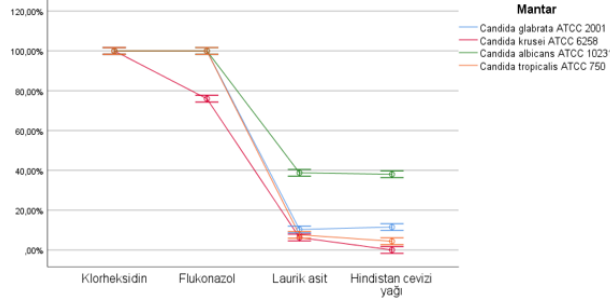
Tablo 1. 0,0625 Düzeyinde Antifungal ajan ile mantar türleri arasında etkileşim etkisi

Antifungal Ajan	Mantar	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum	P
Klorheksidin	Candida glabrata ATCC 2001	100,00%	0,00%	100,00%	100,00%	100,00%	0,999
	Candida krusei ATCC 6258	100,00%	0,00%	100,00%	100,00%	100,00%	
	Candida albicans ATCC 10231	100,00%	0,00%	100,00%	100,00%	100,00%	
	Candida tropicalis ATCC 750	100,00%	0,00%	100,00%	100,00%	100,00%	
	Total	100,00%	0,00%	100,00%	100,00%	100,00%	
Flukonazol	Candida glabrata ATCC 2001 ^a	100,00%	0,00%	100,00%	100,00%	100,00%	
	Candida krusei ATCC 6258 ^b	76,00%	3,00%	76,00%	73,00%	79,00%	0,001*
	Candida albicans ATCC 10231 ^c	100,00%	0,00%	100,00%	100,00%	100,00%	
	Candida tropicalis ATCC 750 ^d	100,00%	0,00%	100,00%	100,00%	100,00%	
	Total	94,00%	10,92%	100,00%	73,00%	100,00%	
Laurik asit	Candida glabrata ATCC 2001 ^a	10,31%	1,27%	10,20%	9,10%	11,65%	
	Candida krusei ATCC 6258 ^b	6,26%	1,59%	6,40%	4,61%	7,80%	
	Candida albicans ATCC 10231 ^c	38,77%	2,45%	38,81%	36,30%	41,20%	0,001*
	Candida tropicalis ATCC 750 ^d	7,60%	2,17%	8,60%	5,10%	9,10%	
	Total	15,73%	14,06%	9,10%	4,61%	41,20%	
Hindistan cevizi yağı	Candida glabrata ATCC 2001 ^a	11,51%	1,36%	11,40%	10,20%	12,93%	
	Candida krusei ATCC 6258 ^b	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
	Candida albicans ATCC 10231 ^c	38,02%	1,52%	38,58%	36,30%	39,20%	0,001*
	Candida tropicalis ATCC 750 ^d	4,39%	2,33%	4,80%	1,88%	6,50%	
	Total	13,48%	15,46%	8,35%	0,00%	39,20%	
Total	Candida glabrata ATCC 2001	55,45%	46,53%	56,46%	9,10%	100,00%	
	Candida krusei ATCC 6258	45,56%	45,27%	40,40%	0,00%	100,00%	
	Candida albicans ATCC 10231	69,19%	32,19%	70,60%	36,30%	100,00%	
	Candida tropicalis ATCC 750	52,99%	49,12%	54,55%	1,88%	100,00%	
	Total	55,80%	43,22%	57,10%	0,00%	100,00%	

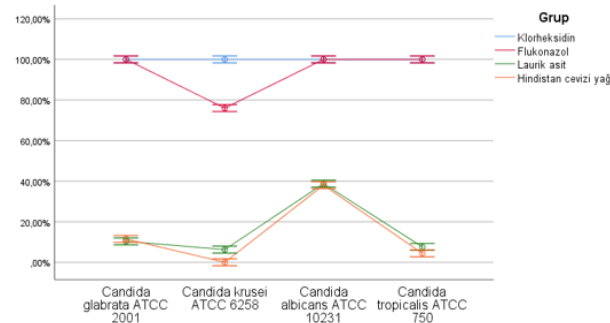
** $p < 0,01$



Bu düzeyde mantar suşlarının klorheksidin ile birlikte flukonazol, laurik asit ve hindistan cevizi yağına duyarlılıkları ve bu ajanların mantar suşları üzerindeki etkisini gösteren grafik Şekil 1 ve 2 de sunulmuştur.



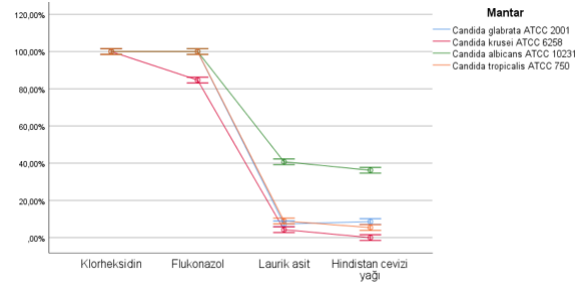
Şekil 1. 0,0625 MİK düzeyinde mantar suşlarının Klorheksidin, Flukonazol, Laurik asit ve Hindistan cevizi yağına duyarlılıkları



Şekil 2. 0,625 MİK düzeyinde Klorheksidin, Flukonazol, Laurik asit ve Hindistan cevizi yağının mantar suşları üzerindeki etkinliği

Flukonazolun *C. glabrata* üzerindeki MİK düzeyi 0,03125; *Candida krusei* üzerindeki MİK düzeyi 0,25; *C. albicans* üzerindeki MİK düzeyi 0,0078131; *C. tropicalis* üzerindeki MİK düzeyi ise 0,003906'dır.

Laurik asidin tüm kandida türleri üzerinde MİK düzeyi tespit edilememiştir. MİK değeri tespit edilememesine karşın 0,125 düzeyinde mantar suşlarının laurik aside duyarlılıkları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde (%40,74) *C. albicans*'ın duyarlılığı yüksektir (Şekil 3). Konsantrasyon düzeylerine göre karşılaştırıldığında *C. albicans*, 0,25 düzeyinde %44,65 duyarlılık; 0,5 düzeyinde %38,45 duyarlılık; 0,625 düzeyinde %38,77 oranında olmak üzere diğer tüm düzeylerde de diğer mantar suşlarından daha yüksek duyarlılık göstermiş olup bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu durum laurik asidin mantar suşları arasında en çok *C. albicans* grubuna etkili olduğunu göstermektedir (Şekil 3).



Şekil 3. 0,125 MİK düzeyinde mantar suşlarının Klorheksidin, Flukonazol, Laurik asit ve Hindistan cevizi yağına duyarlılıkları

Hindistan cevizi yağının tüm kandida türleri üzerinde MİK değeri tespit edilememiştir. MİK değeri tespit edilememesine karşın 0,125 düzeyinde mantar suşları arasında en yüksek duyarlılığı %36,19 ile *C. albicans* göstermiştir (Şekil 3). Konsantrasyon düzeylerine göre karşılaştırıldığında *C. albicans* 0,25 düzeyinde % 37,8; 0,5 düzeyinde %40,53; 0,625 düzeyinde %38,02 oranında olmak üzere diğer tüm düzeylerde de diğer mantar suşlarından daha yüksek duyarlılık göstermiş olup bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu durum hindistan cevizi yağının mantar suşları arasında en çok *C. albicans* grubuna etkili olduğunu göstermektedir.

TARTIŞMA

Fırsatçı patojen özelliğinde olan kandida türleri, insanlarda mikoz etkeni olabilmektedir. Kemoterapi ve radyoterapi tedavisi görülmesi, geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık kullanımı, steroid ve immun supresif ilaçların kullanımı gibi durumlarda, normal mikrobiyal floranın yapısını değiştirerek normal şartlarda patojen olmayan mayaların, fırsatçı patojen olarak enfeksiyon etkeni olmasına yol açarlar.¹¹

C. albicans'ın diğer kandidalar ile kıyaslandığında ağız mukozasına en iyi tutunan mikroorganizma olduğu belirtilmekte ve protez stomatiti, oral mukozada yanma, dilde eritem ve tükürük salgısında azalma gibi semptomlara neden olarak ve genellikle üst çenede görüldüğü ifade edilmektedir.¹⁵

Oral kandidiazisin dört farklı formda ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Bunlar, psödomembranöz kandidiazis, akut eritematöz kandidiazis, kronik eritematöz kandidiazis ve kronik hiperplastik kandidiazis olarak adlandırılmaktadır. Ek olarak, HIV enfeksiyonu, AIDS ile ilişkili uzun süreli immünosupresif durum ve immünosupresif ilaçların daha yaygın olarak uygulanması, kronik olarak adlandırılacak uzun süreli bir psödomembranöz kandidiazis formuna da neden ol-

maktadır. *Candida* ayrıca keilit ve median rhamboid glossit ile de ilişkilendirilmektedir. Her enfeksiyon türü, bir dizi predispozan faktörden etkilenen karakteristik klinik belirti ve semptomlar göstermektedir. *Candida* biyofilmlerine karşı özel olarak kullanılabilir tek bir yaklaşım yoktur ve ağız hijyenini iyileştirmek için genellikle çeşitli mekanik ve kimyasal yöntemler benimsenir.¹⁰

Klorheksidin diglukonat, genellikle ağız çalkalamalarına dahil edilen geniş spektrumlu bir antiseptik olarak kullanılır. *C. albicans* dahil çeşitli organizmalara karşı geniş bir aktivite spektrumuna sahiptir.¹⁶ Çalışmamızda *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. Glabrata*, 0,625 'lik MİK ile klorheksidine yüksek duyarlılığa sahiptir.

Flukonazol gibi azol antifungal bileşikler, kandida enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan temel ilaçlar olarak ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte, flukonazol bulantı, kusma gibi yan etkilere sebep olabilmektedir ve *C. albicans*'ta ilaç direncinin gelişmesine yol açabilmektedir. Bu nedenle anti kandida etkisinin bu istenmeyen yan etkilerin üstesinden gelmek için çeşitli alternatif yağ ve yağ asitlerinin etkinliklerinin araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmuştur.¹⁷

Kandida türlerinin ve flukonazole duyarlılıklarına bakıldığında 0,003906 MİK ile *C. tropicalis* en duyarlı kandida olurken bunu 0,007813 'lik MİK ile *C. albicans* izlemektedir. *C. krusei*, flukonazole 0, 25 'lik MİK ile en dirençli kandida olarak bulunmuştur. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde *C. krusei*'nin Flukonazole olan direnci bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da bu sonuç aynı doğrultudadır.

Yağ asitleri mantar hücre zarının çift katlı lipit tabakasına yerleşir ve zarı fiziksel olarak bozar, bu da zarın akışkanlığının artmasına neden olur. Bu durum aynı zamanda hücre zarının düzensizleşmesine neden olarak zar proteinlerinde değişikliklere, hücre içi bileşenlerin salınmasına, sitoplazmanın bozulmasına ve sonunda hücre parçalanmasına neden olur. Saf hindistan cevizi yağı laurik asit, kaproik asit, kaprilik asit, kaprik asit, palmitik, stearik asit, oleik asit, linoleik asit ve linolenik asit gibi çeşitli yağ asitlerinden oluşur. Bu yağ asitlerinin, bahsedildiği gibi çeşitli etki mekanizmalarıyla *C. albicans*'a karşı fungisidal etkiler sağladığı kanıtlanmıştır.^{18, 19} Bunun yanı sıra, kaprik asit ve kaprilik asit, laurik asit gibi yağ asitlerinin, hif oluşumunu inhibe ederek, konakçı hücrelerin istilasını önleyerek, patojenitenin azalmasına neden olduğu belirtilmektedir.^{19- 21}

Bergsson ve ark. yaptıkları çalışmada *C. albicans*'ın çeşitli yağ asitlerine karşı duyarlı olduğunu göstermiştir.²² Shino ve ark. hindistan cevizi yağının antifungal etkisinin ketakonazolun antifungal etkisi ile kıyaslanabilecek düzeyde olduğunu ifade etmişlerdir.²³

Ogboğlu ve ark. yaptıkları çalışmada *C. albicans*'ın hindistan cevizi yağına duyarlılığı flukonazole olan duyarlılığından yüksek çıkmıştır.⁸ Bizim çalışmamızda genel olarak hindistan cevizi yağının kandida türleri arasında MİK değeri çıkmazken istatistiksel olarak en yüksek etkiyi *C. albicans*'a göstermiştir.

Bergsson ve ark, laurik asidin *C. albicans*'a etkili olduğunu ve bu patojenin neden olduğu enfeksiyonların veya muhtemelen daha uzun süre antibiyotik tedavisi ile birlikte cildi ve mukozayı enfekte eden diğer patojenlerin tedavisinde faydalı olabileceğini belirtmişlerdir.²² Bizim çalışmamızda da laurik asit kandida suşları arasında en yüksek etkiyi *C. albicans* 'a göstermiştir. Fakat bu etki tamamiyle inhibe edici düzeyde çıkmamıştır.

SONUÇ

Çalışmamızda hindistan cevizi yağının ve laurik asitin *Candida* suşlarına değişik oranlarda etki gösterdiği ortaya çıkmasına rağmen MİK değerinin çıkmaması, bu ajanların fungal enfeksiyonlarda kullanılan Klorheksidin ve Flukonazolun gösterdiği etkiyi göstermediği şeklinde yorumlanmıştır. Klorheksidin ve Flukonazol düzeyinde olmamakla birlikte antifungal özelliği göstermesi, ilaç olmayan doğası nedeniyle destek amaçlı kullanımda faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Bu çalışma, çalışmayı yürüten tüm yazarlar tarafından okunmuş ve onaylanmış orijinal bir çalışmadır. Herhangi bir yazar, kurum ya da kuruluş ile çıkar çatışması olmadığını belirtmek isteriz.

KAYNAKLAR

1. Hazen KC, Howell SA. *Candida*, *Cryptococcus*, and other yeasts of medical importance. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 9th edition. Washington: ASM Pres 2007: 1762-88.
2. Temiz H, Temiz S ve Kaya Ş. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *Okmeydanı Tıp Derg* 2015; 31:13-7.



3. Seleem D, Chen E, Benso B, Pardi V, Murata RM. In vitro evaluation of antifungal activity of monolaurin against *Candida albicans* biofilms. *Peer J*. 2016; 22: 4:e2148.
4. Gulati M, Nobile CJ. *Candida albicans* biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms. *Microbes Infect*. 2016;18:310-21.
5. Meşeli S, Erköse Genç G, Çolakoğlu G, Pelit S, Koç E, Gümrü Tarçın B. The evaluation of the colonization and biofilm formation capacity of the *Candida* species isolated from denture wearer patients. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg* 2019; 29: 387-93.
6. Kojic EM, Darouiche RO. *Candida* infections of medical devices. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17:255–67
7. Marina AM, Che Man YB, Nazimah SAH, Amin I. Chemical properties of virgin coconut oil. *J Am Oil Chem Soc* 2009;86:301-7.
8. Ogbolu DO, Oni AA, Daini OA, Oloko AP. In vitro antimicrobial properties of coconut oil on *Candida* species in Ibadan, Nigeria. *J Med Food* 2007; 10: 384-7.
9. Naseem M, Khiyani MF, Nauman H, Zafar MS, Shah AH, Khalil HS. Oil pulling and importance of traditional medicine in oral health maintenance. *Int J Health Sci (Qassim)* 2017; 11:65-70.
10. Williams DW, Kuriyama T, Silva S, Malic S, Lewis M.O. *Candida* biofilms and oral candidosis: treatment and prevention. *Periodontol* 2000 2011; 55: 250-65.
11. Koçoğlu E, Bayram A, Balcı I. Klinik örneklerden izole edilen *Candida* türleri ve antifungal duyarlılıkları. *Van Tıp Derg* 2005; 12:195-200.
12. Can BU. 2010. Oral antiseptik ajanların *Candida Albicans*'ın fosfolipaz ve proteinaz enzimleri üzerine etkisi. (Doktora Tezi) Marmara Üniv, İstanbul.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2019. performance standard for antimicrobial susceptibility testing, 29th ed. M100. CLSI, Wayne, PA.
14. Kesici U, Demirci M, Kesici S. Antimicrobial effects of local anaesthetics. *Int Wound J* 2019; 16: 1029-33.
15. Atay Y. Ağız dokularına *Candida* yapışması. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg* 2007; 2007: 46-50.
16. Machado FC, Portela MB, Cunha AC, Souza IPR, Soares RM, Castro GF. Antifungal activity of chlorhexidine on *Candida* spp. *Biofilm, Revista de Odontologia da UNESP*, 2010; 39: 271–5,.
17. Rawat P, Agarwal S, Tripathi S. Effect of addition of antifungal agents on physical and biological properties of a tissue conditioner: an in-vitro study. *Adv Pharm Bull*. 2017;7:485-90.
18. Tjin LD, Setiawan AS, Rachmawati E. Exposure time of virgin coconut oil against oral *Candida albicans*. *Padjadjaran J Dent* 2016; 28: 89-94.
19. Ramage G, VandeWalle, Bachmann SP, Wickes BL, Lopez-Ribot JL. In vitro pharmacodynamics properties of three antifungal agents against preformed *Candida albicans* biofilms determined by time-kill studies. *Antimicrob Agents Chem* 2002:3634-6.
20. Murzyn A, Krasowska A, Stefanowicz P, Dziadkowiec D, Łukaszewicz M. Capric acid secreted by *S. boulardii* inhibits *C. albicans* filamentous growth, adhesion and biofilm formation. *Plos One* 2010;5:1-7
21. Marchetti O, Entenza JM, Sanglard D, Bille J, Glauser MP, Moreillon P. Fluconazole plus Cyclosporine: a fungicidal combination effective against experimental endocarditis due to *Candida albicans*. *Antimicrob Agents and Chemother* 2000:2932-8.
22. Bergsson G, Arnfinnsson J. Steingr O, Thormar H. In vitro killing of *Candida albicans* by fatty acids and monoglycerides. *Antimicrob Agents Chem* 2001; 45: 3209-12
23. Shino B, Peedikayil FC, Jaiprakash SR, Ahmed Bijapur G, Kottayi S, Jose D. Comparison of Antimicrobial Activity of Chlorhexidine, Coconut Oil, Probiotics, and Ketoconazole on *Candida albicans* Isolated in Children with Early Childhood Caries: An In Vitro Study. *Scientifica (Cairo)*. 2016; 2016: 7061587.

Sorumlu Yazarın Yazışma Adresi

Dr. Öğr. Üyesi Gülay Altan Şallı
Cumhuriyet Mah. Turgut Özal Bulvarı
Beykent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Avalon Yerleşkesi F-416
Beylikdüzü /İstanbul
gulayaltan@beykent.edu.tr

