

KLİNİK OLARAK TANI KONAN REKÜRRENT AFTÖZ ÜLSERLERDE MİKOLOJİK VE SİTOLOJİK YÖNTEMLERLE KANDİDA VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Ümit K. Akal¹ Nilgün Ayhan² Serpil Duran¹

Yayın kuruluna teslim tarihi : 14.3.1997

Yayına kabul tarihi : 18.6.1997

Özet

Rekürrent aftöz ülserler (RAÜ), oral kavitede en sık görülen nontravmatik ülserasyonlardır. Son yıllarda pekçok araştırmacı tarafından immünolojik orijini vurgulanmasına rağmen RAÜ'in etiolojisi halen karanlıktır. Lokal doku direnci azaldığından, RAÜ'e fırsatçı bir enfeksiyon olan kandidiazis eşlik edebilir. Bu çalışmada, RAÜ'li hastalarda kandida varlığını araştırmak amaçlanmıştır.

Çalışmada, kandida varlığını araştırmak amacıyla RAÜ'li 40 hastada klinik, mikolojik ve sitolojik yöntemler uygulanmıştır. Elde edilen mikolojik ve sitolojik sonuçlara göre, 16 hastada kandidal enfeksiyon saptanmıştır (%40). Bu sonuçlar, lokal doku direnci azaldığı için kandidal enfeksiyon RAÜ'e önemli oranda eşlik edebileceğini göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Rekürrent aftöz ülserler, kandidiazis.

GİRİŞ

Oral mukozada en sık görülen nontravmatik ülser tipi rekürrent aftöz ülserasyonlar (RAÜ)'dir; ilk kez 1888'de von Mikulicz ve Kummel tarafından tanımlanan RAÜ'larm etiolojileri halen karanlıktır (6,9,18). Klinik olarak genellikle üç tipi vardır(4,6,9,18): 1. Rekürrent aft, minör aft, Mikulicz aftı, aftöz stomatit, rekürrent aftöz ülser, canker sore adlarıyla bilinen tipi en yaygın formdur ve tüm aftların %80'ini oluşturur. Nonkeratinize mukozadaki rekürrent, orta derecede ağrı yapan ülserasyonlarla karakterizedir. Sınırları belirgin, çevresi eritemle çevrili, eroziv veya fibropürülan olan bu ülserler tek ya da 1-5 tane olacak şekilde çok sayıdadır. Ülserlerin çapı 10mm'den azdır. Minör aftöz ülserler, 7-10 gün içerisinde skar bırakmadan iyileşirler. 2.Rekür-

THE INVESTIGATION OF THE PRESENCE OF CANDIDA IN CLINICALLY DIAGNOSED RECURRENT APHTHOUS ULCERS BY MYCOLOGICAL AND CYTOLOGICAL METHODS

Abstract

Recurrent aphthous ulcers (RAU) are the most commonly occurring nontraumatic ulcerations of the oral cavity. Although immunological origin of RAU is emphasized by the most investigators in recent years, the etiology is still obscure. Because of decreased tissue resistance, candidiasis which is an opportunistic infection may be associated with RAU. The aim of this study was to investigate the presence of candida in patients with RAU.

In the study, to investigate the presence of candida, the clinical, mycological and cytological methods were performed in 40 patients with RAU. According to the mycological and cytological results, there was candidal infection in 16 patients (40%). This results showed that, because local tissue resistance impaired, candidal infection may considerably associate with RAU.

Key words: Recurrent aphthous ulcers, candidiasis.

rent herpetiform aftöz stomatit tipi, tüm aftların %10'unu oluşturur. Rekürrent, 100'e ulaşabilecek kadar çok sayıda ve 1-2 mm çapında küçük ülserlerdir. Birkaç ülser biraraya geldiğinde, sınırları düzensiz, geniş ülsere sabalar oluşturabilirler. Mukozanın herhangi bir yerinde meydana gelebilirler. Ülserler 7-10 günde, skar bırakmadan iyileşirler. 3.Rekürrent skatrizan aftöz stomatit, majör aft, periadenitis mukoza nekrotika rekürrens, Sutton hastalığı adlarıyla bilinen son form, aftların kalan %10'unu oluşturur. Mukozanın herhangi bir yerinde gözlenebilen ülser tek ya da çok sayıdadır ve çok ağrılıdır. iyileşmeleri 4-6 hafta alan, derin, sınırları düzensiz olan bu ülserler fibropürülan görünümlüdür ve periferik ödem ve eritem sözkonusudur. Ülserlerin çapı 10-30mm'dir ve skar bırakarak iyileşirler.

1 Dr.Dt. Ankara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

2 Doç.Dr. Ankara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Mikrobiyoloji Bilim Dalı

RAÜ'in bu üç formu, aynı hastalığın farklı klinik görünümünü yansıtmaktadır. Bu tiplerinden herhangi birisi, Behçet Sendromu veya Behçet Hastalığı olarak bilinen, Behçet'in mukutaniz-oküler sendromunun oral tutulumu olarak da karşımıza çıkabilirler (9).

RAÜ'in son yıllarda tanımlanan bir diğer varyantı da kompleks aftozis'tir (9). Kompleks aftozis'te, Behçet Sendromuna ait üveit, sinovit, kutanöz püstüler vaskülit, meningoensefalit gibi herhangi bir sistemik bulgu görülmezsizin rekürrent oral ve genital aftöz ya da 3'ten fazla sayıda ve hemen hemen sürekli gözlenen oral aftlarla karakterizedir.

Popülasyonda görülme sıklığı %5 ile %25 arasında bildirilen RAÜ, kadınlarda erkeklerden sıkı ve genellikle öğrencilerde ve sosyo-ekonomik düzeyi yüksek olan kişilerde daha yaygındır (4,6,9,18).

RAÜ, üzerinde çok fazla çalışılan bir konu olmasına rağmen henüz etiyojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Bugüne dek çeşitli sistemik ve lokal predispozan faktörler suçlanmıştır (4,6,9,10,11,13,18); sistemik predispozan faktörler, yaş, heredite, demir, ferritin, vitamin B₁₂, folat eksikliği gibi hematolojik anomaliler, çeşitli gıdalara veya maddelere karşı hipersensitivite, cinsiyet hormonlarının düzeyi, gastrointestinal sistem hastalıkları, psikolojik ve fizyolojik stress'tir. Lokal predispozan faktörler ise, viruslar bakteriler gibi enfektif ajanlar, travma, sigara içme, tütün çiğneme gibi etkenlerdir. RAÜ'li hastaların çoğunluğu sağlıklıdır. Ancak Behçet ve Sweet Sendromları, siklik nötrope-ni, Reiter Sendromu, ateş ve farenjitte seyreden periodik sendrom, yanısıra Celiac hastalığı, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gibi bir gastrointestinal bozukla beraber olan veya bunlara eşlik etmeyen çeşitli beslenme yetersizlikleri, HIV enfeksiyonu gibi bazı immün yetersizlik durumlarında da benzer lezyonlar görülebilmektedir.

Son zamanlarda RAÜ konusunda en çok üzerinde durulan konu lezyonların immünolojik orijinli olduğudur ve çalışmalar bu konu üzerinde yoğunlaştırılmıştır (11,15,17).

Histopatolojik olarak nonspesifik ülseratif olay şeklinde gözlenen RAÜ'de, ülseratif aşamada yüzeysel doku nekrozu ve sıklıkla alttaki kas tabakasına ve minör tükrük bezleri ve kanallarına dek inen yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmektedir; dolayısıyla RAÜ'de tanı klinik olarak konmaktadır (6,9).

Etiyojisi aydınlatılmadığından radikal tedavisi olmayan ve tedavide semptomatik yaklaşım izlenen RAÜ (12,16,18,20), fırsatçı bir enfeksiyon olan kandidiazis'in sekonder olarak eklendiği oral lezyonlar arasındadır; ancak RAÜ'in kandidal enfeksiyon yönünden değerlendirildiği çalışmalar çok azdır (8,21). RAÜ'de kandida varlığını araştırmak amacıyla planlanan bu çalışmada, klinik, mikolojik ve sitolojik yöntemler kullanılmış ve RAÜ'e sekonder kandidal enfeksiyon açısından yaklaşılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Gereç: Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'nda klinik olarak tanı konan RAÜ'lu 40 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Hastaların 26'sı kadın (%65), 14'ü erkekti (%35); yaşları 12-73 arasında değişiyordu (ortalama 34.83). Hastaların 13'ü protez kullanıyordu ve 7'sinde sabit, 6'sında hareketli protez vardı.

Behçet Hastalığı olan 1 hasta dışında, hastaların hiçbirisinde sistemik hastalık yoktu. 40 hastanın 36'sında minör aftlar vardı ve bu 36 hastadan 1'inde, oral bulgusu minör aftlar olan Behçet Hastalığı vardı. 36 hastadan 25'inde tek, 11'inde ise birden fazla sayıda aft vardı. Kalan 4 hastada ise major aft vardı. Bu 4 hastanın 3'ünde tek aft; 1'inde ise major aftına ek olarak bir de minör aft olduğu saptandı.

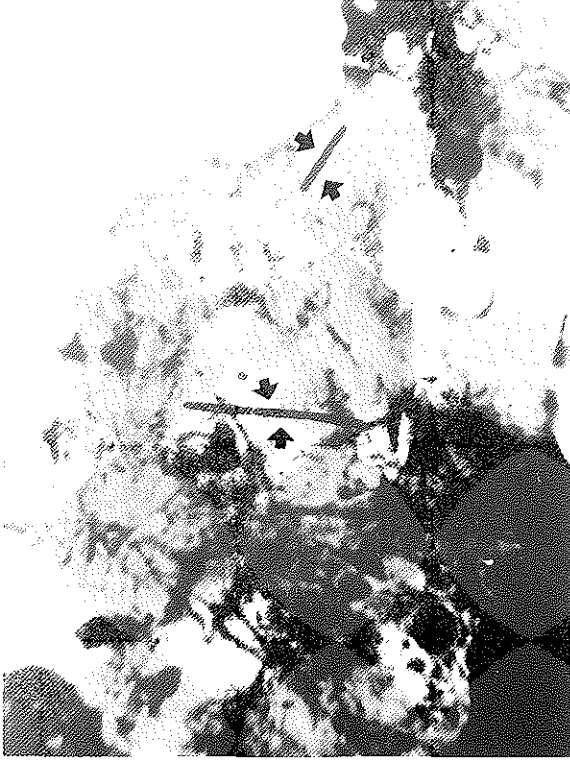
Yöntemler: Klinik olarak RAÜ tanısı konan lezyonlar, mikolojik ve sitolojik incelemeye alındı. Mikolojik ve sitolojik incelemeler, Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Mikrobiyoloji Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Bu incelemelerde birden fazla lezyonu olan hastalarda rastgele seçilen tek ülser değerlendirmeye alındı.

Mikolojik incelemede, lezyonlardan eküvyon ile alınan kültür örnekleri, S.D A. (Sabouraud Dextroz Agar)'a ekilerek, 37°C'lik etüvde 24 saat bekletildi. 24 saat sonunda üreme gözlenmeyen preparatlar, 7. gün dolana dek aynı ortamda bırakıldı. Üç koloniden fazla kandida üremesi gözlenen örnekler kültür (+) olarak değerlendirildi (19).

Sitolojik incelemede ise, lezyonlardan tahta dil basacağı yardımıyla ve hafif bir basınç ile alınan smear örnekleri lam üzerine yayılarak %95'lik etil alkolde fikse edildi. Ardından P.A.S. Periodic Acid Schiff) ile boyanan preparatlar, ışık mikroskobu ile 100 büyütme altında incelendi ve kandi-

da hayfalarının varlığı araştırıldı. Hayfa bulunan preparatlar smear (+) olarak değerlendirildi (19) (Resim-1).

Resim 1. RAÜ lezyonlarından alınan smearlere ait bir preparatta kandida hayfaları gözlenmektedir. (P.A.S. x 200).



BULGULAR

40 hastanın 16'sında (%40) kandidaya yönelik mikolojik ve sitolojik incelemelerde pozitif kültür ve pozitif smear sonucu elde edildi; yani 16 hastada hem kültürde patolojik düzeyde (3 koloniden fazla) kandida üremesi vardı; hem de smear'da kandida hayfaları görüldü. Bir diğer ifade ile mikolojik ve sitolojik parametrelerde aynı zamanda pozitif sonuç elde edildi.

Bulgular, aftöz lezyonların majör veya minör oluşuna göre değerlendirildiğinde, minör aftlarda kandida üredığı, hiçbir majör lezyonda kandida üremesi gözlenmediği görüldü.

Kandida pozitifliği 26 kadın hastadan 11'inde (%42.31); 14 erkek hastadan 6'sında (%42.86) saptandı.

Kandida pozitifliği olan 16 hastanın yaş ortalaması 34.87; kandidal üreme olmayan grubun yaş ortalaması ise 34.79'du.

Kandida pozitifliği saptanan 16 hastanın 9'u protez kullanıyordu ve bunların 2'si sabit, 7'si hareketli protezdi.

Klinik gözlemlerimize göre, kandida üremesi olan aftöz lezyonlarda iyileşme periodu ortalama daha uzun, lezyon daha ağrılı ve kaşıntılı, gıdalarla oluşan yanma hissi daha fazla idi. Dolayısıyla kandidal enfeksiyonun eşlik ettiği aftöz lezyonlarda klinik tablo daha şiddetli seyrediyordu.

TARTIŞMA

Fungal enfeksiyonlar, ısrarlı ve bazen uzun sürede bile tedavi edilemeyen enfeksiyonlardır. Enfeksiyona yol açmaksızın sağlıklı bireylerin oral kavitesinde izole edilebilen çok sayıda fungus, özellikle de *Candida albicans*, kişinin direncinin düşmesine yol açan bazı sistemik lokal faktörlerin etkisiyle patojenik hale gelmekte, sözkonusu faktörler fungusların kommensalizmini parazitizmi yönüne kaydırmaktadır (4,6,9,18). Endokrinolojik değişiklikler, diyabet, sistemik steroid tedavisi, malabsorbsiyon ve malnutrisyon, antibiyotik tedavisi, immünopatiler ve malignensiler, HIV enfeksiyonu gibi immünosupresyona yol açan hastalıklar, kandidal enfeksiyonu davet eden sistemik durumlardır. Antibiyotik tedavisine bağlı olarak oral florada değişiklik olması ve lokal doku direncini düşüren faktörler ise lokal predispozan etkenlerdir. Çeşitli mukoza hastalıkları sonucunda epitelde değişiklikler olması, kserostomi ve tükürük pH'sının düşmesi, protetik ya da ortodontik aparat kullanımı gibi kronik ve/veya kimyasal lokal irritasyonlar, lokal doku direncini düşürmektedir (4). Kandidiazis gelişiminde lokal predispozan faktör rolünü oynayan mukoza hastalıkları, oral liken planus, nöraljiler, glossodynia, rekürrent aftlar, epitelial displazi veya karsinoma, yaygın idiopatik mukozitis, Sjögren Sendromu ve benign müköz membran pemfigoidi'dir (8).

Daha önceki bir çalışmamızda (1), oral liken planus lezyonlarında klinik, histopatolojik, mikolojik ve sitolojik yöntemlerle kandida varlığını araştırmış ve histopatolojik olarak lezyonlarda intraepitelial kandida varlığı olmamasına karşın, mikolojik ve sitolojik yöntemlerle yüzeysel kandida varlığının %63.63 olduğunu saptamıştık. Oral liken planus gibi RAÜ de mukozanın yapısını değiştirdiği ve lokal doku direncinin düşmesine yol açtığı için kandidal enfeksiyonun aftöz lezyonlara da eşlik edebileceği düşüncesiyle bu çalışmayı planladık.

RAÜ ile kandida varlığı arasındaki ilişkiyi araştıran yeterli çalışma olmadığından mevcut çalışmalarla bu konuya yorum getirmek oldukça güçtür. Vincent ve Lilly (21), aftöz stomatitli 50 hastanın klinik, historik ve terapötik özelliklerini sundukları çalışmalarında, 50 hastadan 3'ünde (%6) daha önce kandidiazisi tanısı konduğunu bildirmişlerdir. Fotos ve arkadaşları (8) ise, oral kandidiazisli 100 hastanın klinik, historik ve terapötik özelliklerini sundukları çalışmalarında, oral kandidiazisli 100 hastadan 6'sında (%6) rekürrent oral aftlar olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise RAÜ lezyonlarına kandidal enfeksiyonun eşlik etmesi %40 gibi yüksek bir orandadır. Sınırlı sayıda çalışmaları dikkate alındığında (2,3,5) Türk popülasyonunda normal oral floradaki kandida pozitifliği oranının %2-22 arasında olduğu düşünülürse, %40 oranının çeşitli yabancı literatür verilerine göre patolojik olmadığı varsayılabilirse de bizim toplumumuz için patolojik bir durumu yansıttığı açıktır. Etiyolojisi ne olursa olsun ağızda bir ülser olması, bölgedeki lokal doku direncinin düştüğünü belirtir ve fırsatçı bir enfeksiyon olan kandidiazis için zemin hazırlar.

RAÜ konusundaki yoğun çalışmalara rağmen, streptokoklar, herpes simpleks, varisella zoster, Epstein-Barr virusları, sitomegalovirus gibi mikrobial ajanların, aftlarla seyreden sistemik hastalıkların, nutrisyonel, psikojenik, hematolojik, alerjik ve immünolojik faktörlerin patogenezdaki yeri ve rolü halen açıklığa kavuşmamıştır. İmmünolojik orijin konusunda lokalize T lenfosit disfonksiyonu ve antikor bağımlı hücrel sitotoksitesite suçlanmış, immüno-regülatör balansta değişikliklerle sonuçlanan primer bir immünolojik ano-

mali olabileceği savunulmuştur (11,17). Yapılan araştırmalar sonucunda RAÜ'de antikor bağımlı hücrel sitotoksiteside ve serum immünoglobulinlerinde artış olduğu, T lenfositlerde sayısal ve fonksiyonel defektler olduğu saptanmış; lezyonların periferinde aktive olmuş T lenfositlerin toplanmasının bu ülserlere hücrel immün yanıtın neden olduğunun kanıtı olduğu öne sürülmüştür (7,11,14,17,18).

Pedersen, RAÜ'deki sistemik ve lokal hücrel immüno-supresyonun, viral reaktivasyonla uyumlu olduğunu ya da bu immüno-supresyonun oral mukozanın bir latent viral enfeksiyonunun sonucu olabileceğini bildirmiştir (15).

Son yıllarda RAÜ'de yoğun olarak immünolojik orijin araştırılmasına rağmen hastalık halen idiopattir ve pek çok predispozan faktörün birlikte rol oynadığı bir durum gibi görünmektedir. İmmün defektler veya suçlanan diğer predispozan faktörlerin tümü zaten kandidiazis için de zemin hazırlayan faktörlerdir ve araştırmamızın sonucuna göre kandidal enfeksiyon lezyonlara yüksek oranda eklenmektedir. Protez kullanımı aftöz lezyonlara kandidal enfeksiyon eklenmesi olasılığını arttırmaktadır. Ayrıca kandida üremesi gözlenen aftöz lezyonlarda klinik tablo daha alevli seyretmektedir.

Sonuç olarak; gerek RAÜ'in etiopatogenezini aydınlatmak, gerekse sadece semptomatik olsa da RAÜ'de kandida varlığının araştırılmasının ve tedaviye anitimidotik bir ajanın eklenmesinin ne denli klinik yarar sağlayacağı konusunda klinik çalışmalara gereksinim olduğunu vurgulamak isteriz.

KAYNAKLAR

1. Akal ÜK, Mocan A, Ayhan N, Günhan Ö. Oral liken planus lezyonlarında klinik, histopatolojik, mikolojik ve sitolojik yöntemlerle kandida varlığının araştırılması. *AÜ Diş Hek Fak Derg* 1995;22:117-21.
2. Ayhan N, Aras Ş, Yumul Ç: 0-4 günlük bebeklerin boğaz kültürlerinde kandida araştırılması. *AÜ Diş Hek Fak Derg* 198.;10:41-5.
3. Ayhan N, Aras Ş, Sönmez H, Yumul Ç: 6-12 yaş arasındaki çocuklarda stafilokoküs aureus ve kandida portörlüğünün araştırılması. *AÜ Diş Hek Fak Derg* 1984;11:103-9.
4. Balciunas BA, Kelly M, Siegel MA: Clinical management of eomman oral lesions. *Cutis* 1991;47:31-6.
5. Başbuğ N, Ayhan N: T.E.K. Kreş ve Yuvasında çocuk ve görevlilerde beta hemolitik streptokok vce kandida araştırılması *Türk Hij Den Biyol Derg* 1991;458:109-14.
6. Bhaskar SN. Synopsis of oral pathology. 7th. edition. St Louis, Toronto, London: b, 1986,443-5.
7. Burnett PR, Wray D: Lytic effect of serum and mononuclear leukocytes on oral epithelial cells in recurrent aphthous stomatitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1985;34:197-204.
8. Fotos PC, Vincent SD, Hellstein JW: Oral candidosis. Clinical, historical, and therapeutic features of 100 cases. *Oral Surg Med Oral Pathol* 1992;74:41-9.
9. Häyrynen-Immonen R: Recurrent Aphthous Ulcers. The inflammatory proces. An immunohistochemical study. *Thesis*. Helsinki. 1993.
10. Landesberg L, Fallon M, Insel M, Insel R: Alterations of T helper/inducer and T suppressor/inducer cells in pati-

ents with recurrent aphtous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;69:205-8.

11. Malmström M, Salo OP, Fyhrquist F: Immunogenetic markers and immune response in patients with recurrent oral ulceration. *Int J Oral Surg* 1983;12:23-30.

12. Matthews RW, Scully C, Levers BGH, Hislop WS: Clinical evaluation of benzydamine, chlorhexidine, and placebo mouthwashed in the management of recurrent aphtous stomatiti. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;63:189-91.

13. Pedersen A: Psychologic stress and recurrent aphtous ulceration. *J Oral Pathol Med* 1989;18:119-22.

14. Pedersen A, Hougen HP, Kenrad B: T-lymphocyte subsets in oral mucosa of patients with recurrent aphtous ulceration. *J Oral Pathol Med* 1992;21:176-8.

15. Pedersen A: Recurrent aphtous ulceration: virological and immunological aspects. *APMIS* 1993;101(Suppl 37):537.

16. Pick RM: Using lasers in clinical dental practice. *JADA* 1993;124:37-54.

17. Porter SDR, Scully C, Bowden J: Immunoglobulin G subclasses in recurrentd aphtous stomatiti. *J Oral Pathol Med* 1992;21:267.

18. Ship JA: Recurrent aphtous stomatiti. An update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;81:141-7.

19. Silverman S Jr, Migliorati CA, Epstein JB, Samaranyake LP, Laboratory diagnosis of oral candidosis. In: Samaranyake LP- Mac Farlane TW, cds. Oral candidosis. Cambridge: Butterworth and Co. Ltd., 1990:213-37.

20. Taylor LJ, Walker DM- Bagg J: A clinical trial of prostoglandin E2 in recurrent aphtous ulceration. *Br Dent J* 1993;21:125-9.

21. Vincent SD, Lilly GE: Clinical, historic, and therapeutic features of aphtous stomatiti. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74:79-86.

Yazışma adresi

*Dr. Dt. Ümit K. Akal
A.Ü. Dişhek. Fak. Ağız Diş ve
Çene Hast. ve Cer. A.B.D.
06500 Beşevler - Ankara*