

CANDİDİAZİS ŞÜPHESİ OLMAYAN MUKOZAL LEZYONLARDA C. ALBİCANS ÜZERİNE BİR ÇALIŞMA

A STUDY ON CANDIDA ALBICAS IN MUCOSAL LESIONS WHICH DON'T HAVE ANY SUSPICION OF CANDIDIASIS

BENAY TOKMAN*, TÜLİN OYGÜR †

ÖZET

Sağlıklı bireylerin % 40-65'inin normal ağız florasında bulunan candida albicans (c.albicans), oral kavitede en sık izole edilen fungal patojendir. Klasik görüşte, oral candidiazis fırsatçı bir enfeksiyon olarak kabul edilse de son çalışmalar c.albicans'ın bir çok mukozal ve sistemik hastalığın ortaya çıkmasında önemli rol oynadığını göstermiştir. Ayrıca son yıllarda oral kavitede klinisyenlerce bilinen klasik lezyonlar dışında, değişik varyantları saptanmıştır. Çalışmamız klinik olarak candidiazis şüphesi olmayan lezyonları c.albicans açısından incelemek amacıyla retrospektif olarak yapıldı. GÜTF Patoloji Anabilim Dalı arşivinde bulunan, klinik olarak candidiazis şüphesi bulunmayan ağırlıklı olarak reaktif-inflamatuvar doku büyümesi tanısı almış 100 oral mukozal lezyon PAS ile boyanarak ışık mikroskopunda c.albicans varlığı açısından değerlendirildi. Yapılan incelemede olguların % 10'unda candida enfeksiyonu için tanı koydurucu olan çok katlı yassı epitelî penetre etmiş candidal hifler gözlemlendi.

Anahtar kelimeler : Candida albicans, histopatoloji

SUMMARY

Candida albicans (c.albicans), an oral commensal in 40% to 65% of healthy adult's mouths, is the most common fungal pathogen isolated from the oral cavity. Traditionally oral candidiasis has been recognized as an opportunistic infection, but latest studies have demonstrated c.albicans to be widely distributed and to be important contributor to a broad range of mucosal and systemic diseases. Also in the latest studies, the clinicians have witnessed different variants of related lesions other than the classic forms. In our study different mucosal lesions which don't have suspect of candidiasis clinically, have been investigated retrospectively for c.albicans. Hundered oral mucosal lesions have stained by PAS and examined by light microscope. In 10% of the cases, penetrating candidal hyphae in epithelium which is diagnostic for the candidal infection, has been observed.

Key words : Candida albicans, histopathology

* Dr. Dt. GÜ Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

† Doç. Dr. GÜ Dişhekimliği Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Oral Patoloji Bilim Dalı

GİRİŞ

Oral kavitede bir çok mantar enfeksiyonu gelişmektedir. En sık görüleni ise etkeni candida albicans (c.albicans) olan candidiazistir. Sağlıklı bireylerin %40-65'inin klinik olarak herhangi bir hastalık bulgusu vermeden c.albicans'a konaklık ettiği bilinmektedir^{8,16,27,22}. Batı ülkelerinde semptomatik candidal enfeksiyon oranını %0.4 olarak saptanmıştır, ancak oral candidiazis sıklıkla asemptomatik geliştiğinden gerçek prevalansın bunun üzerinde olduğu düşünülmektedir²⁴.

Klasik görüşte, oral candidiazis fırsatçı bir enfeksiyon olarak kabul edilse de son çalışmalar c.albicans'ın bir çok mukozal ve sistemik hastalığın ortaya çıkmasında önemli rol oynadığını göstermiştir⁹. Normal ağız florasında bulunan bu organizmanın patojenite kazanması mantardan çok konaktaki değişikliklere bağlıdır. Başka bir deyişle ancak konakta yatkınlık olması durumunda candidiazis gelişebilir²⁷.

Candidal enfeksiyona neden olabilecek faktörler çok çeşitlidir. Bunlar lokal ve sistemik olarak iki başlık altında toparlanabilir.

Lokal faktörler: protez kullanımı, tükürükte azalma, sigara, topikal antibiyotik ve steroid tedavisi, öncülük eden mukozal hastalıklar (liken planus, pemfigus vulgaris, vs.)

Sistemik faktörler: diabetes mellitus, sistemik antibiyotik, steroid yada immün-süpresif tedavi, anemi, AIDS, radyoterapi, tekrarlayan kronik inflamasyondur^{27,13,9}.

Bu etkiler altında konağın savunması zayıfladığında c.albicans dokuya invaze olabilir ve candidiazis gelişir.

Oral candidiazisin klinik tablosu oldukça çeşitlilik göstermektedir. En sık görülen klinik formları; pseudomembranöz, eritematöz, denture eritematöz, hiperplastik, median rhomboit glossitis ve anguler chelitis'tir. En sık görülen bu altı klinik formun görünüm, semptom, lokalizasyon ve etkenleri Tablo I'de verilmiştir.

Tablo I. Oral Candidiazisin Klinik Formları^{13,27}

Klinik Tip	Görünüm ve Semptomlar	Lokalizasyon	İlgili Faktörler
Pseudo membranöz	Uzaklaştırılabilen beyaz plak, yanma,	Bukkal mukozaya dil, damak	Antibiyotik tedavisi, immün supresyon
Eritematöz	Kırmızı makül, yanma	Arka sert damak, bukkal mukozaya, dil dorsumu	Antibiyotik tedavisi, immün supresyon, xerostomi, idiyopatik
Denture eritematöz	Kırmızı, asemptomatik	Üst protez altındaki mukozaya	Protez kullanımı
Hiperplastik	Uzaklaştırılmayan beyaz plak, asemptomatik	Bukkal mukozaya	Idiyopatik, immün supresyon
Median rhomboit glossitis	Kırmızı atrofik mukozaya, asemptomatik	Dil dorsumu, posterior orta hat	Idiyopatik, immün supresyon
Anguler chelitis	Kırmızı fissüre lezyon	Ağız köşesi	Idiyopatik, immün supresyon, vertikal yükseklik kaybı

Candidal enfeksiyonu tanımda kültür, smear, biyopsi gibi farklı diagnostik yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler arasında candida enfeksiyonunu tanımda kesin kriter olarak tanımlanan, yüzey epitelini penetre eden candidal hifin gösterilebildiği biyopsi yöntemi, en güvenilir diagnostik metod olarak kabul edilmektedir²⁷.

Çalışmamız Tablo I'de belirtilen klinik formlarda oral candidiazis tanısı olmayan bireylerdeki mukozal lezyonları, candidal enfeksiyon açısından değerlendirmek üzere retrospektif olarak yapıldı ve bulgular literatür bilgileri ışığında tartışıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

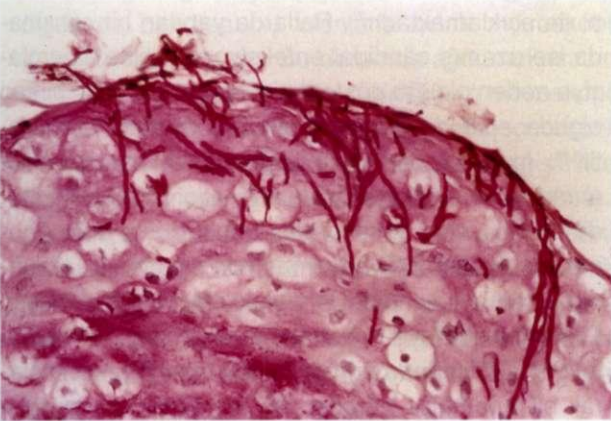
GÜTF Patoloji Anabilim Dalı arşivinde bulunan 44'ü fibroepitelial hiperplazi, 42'si fokal inflamatuvar doku büyümesi, 7'si hiperkeratoz, 7'si löko-solar keratoz tanısı almış 100 oral mukozal lezyona ait parafin bloklardan 4µ kalınlığında kademeli seri kesitler alındı. Alınan kesitler Periodic acid-Schiff (PAS) ile boyandı. Olgular ışık mikroskopunda X400 büyütmede epitel penetre eden candidal hif varlığı açısından incelendi. Ayrıca keratinizasyon, epitel proliferasyonu, ülser varlığı, reteler, intra epitelial lökositik infiltrasyon, subepitelial inflamasyon ve bağ doku değişiklikleri açısından da değerlendirildi.

Tablo II. Candida (+) Olguların Tanıları

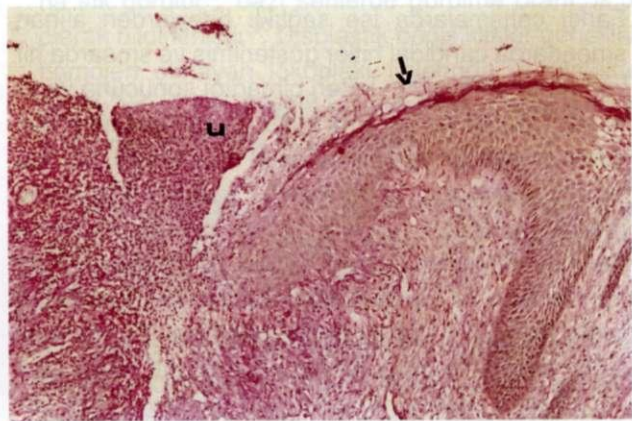
Olgu No	Tanı
1	Yaygın ülserli fibroepitelial hiperplazi
2	Benign fibroepitelial oluşum
3	Fibroepitelial hiperplazi
4	Solar keratoz zemininde gelişmiş erken invaziv epidermoid cinsinom
5	Fibroepitelial polip
6	Lökokeratoz
7	Fibroepitelial hiperplazi
8	Fokal inflamatuvar hiperplazi
9	Fibroepitelial polip
10	Hiperkeratotik papillom

Tablo III. Candida (+) Olguların Histopatolojik Bulguları

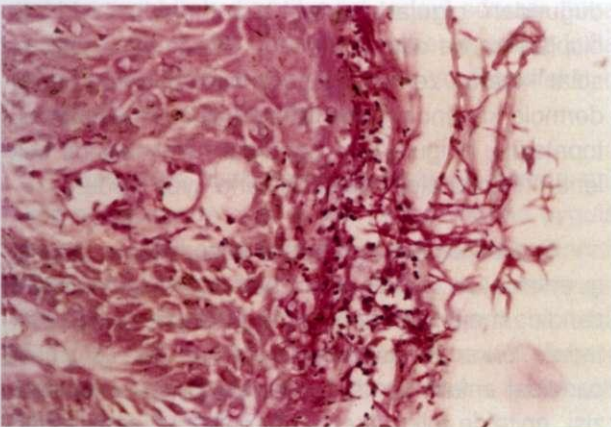
Olgu no	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hiperkeratoz	Orto para	Para	Para	Para	Para	Para	Para	Para	Orto	Para
Proliferasyon	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ülserasyon	+	+	-	-	+	-	-	+	+	-
Reteler	Düzensiz	Düzensiz	Düzensiz	Düzensiz	Düzleşmiş	Uzamış	Düzensiz	Düzensiz	Düzensiz	Düzensiz
Intra epitelial infiltrasyon	Nötrofil	Nötrofil	Nötrofil	Nötrofil	Nötrofil	Nötrofil	Mikst	Nötrofil	Nötrofil	Nötrofil
Candida	Hif	Hif, spor	Hif	Hif, spor	Hif	Hif	Hif	Hif	Hif	Hif
Subepitelial değişiklikler	Ödem kronik infl.	Ödem mikst infl.	Ödem mikst infl.	Ödem kronik infl.	Aktif infl.	Ödem aktif infl.	Mikst infl.	Mikst infl.	Mikst infl.	Kronik infl.
Bağ doku değişiklikleri	Kollejen ↑, kronik infl.	Kollejen ↑, kronik infl.	Kollejen ↑, mikst infl.	Yangın kronik infl.	Kollejen ↑, kronik infl.	Kollejen ↑	Kollejen ↑	Mikst infl.	Kollejen ↑	Kollejen ↑



Şekil 1. x400 PAS (Periodic acid-Schiff), Hiperkeratotik epitele penetre olmuş candidal hifler



Şekil 3. x400 PAS (Periodic acid-Schiff), Ülser (u) komşuluğundaki epitelde candidal hifler (ok)



Şekil 2. x400 PAS (Periodic acid-Schiff), Keratin tabakasına penetre candidal hifler ve inflamatuvar hücreler

BULGULAR

100 olgunun 10'unda epitele penetre olmuş candidal hifler gözlemlendi.

Değerlendirilen candida (+) olguların almış olduğu klinik tanımlar Tablo II de verilmiştir. Bu olgularda histolojik olarak para -ya da orto- hiperkeratoz, akantoz, intra epitelial nötrofilik infiltrasyon, düzensiz reteler, submukozada damarlarda genişleme, ödem, mikst ya da kronik inflamatuvar infiltrasyon, bağ dokuda lokal inflamatuvar cevap ve kollajende artış izlendi (Tablo III).

Hif penetrasyonu dışında sayılan diğer bulgular candida (-) lezyonlarda da aynen mevcuttu.

TARTIŞMA

Oral candidiazis klasik görüşte fırsatçı bir enfeksiyon olarak kabul edilmektedir. Ancak son çalışmalar bir çok mukozal ve sistemik hastalığın ortaya çıkmasında *c.albicans*'ın katkısı olduğunu göstermiştir⁸.

Candida için bir çok diagnostik metod bilinmekte ve uygulanmaktadır. Farklı çalışmalarda bu yöntemlerin bir ya da birkaçı kullanılmış ve desteklenmiştir. Cawson ve Lehner⁷, PAS ile boyanan smearların mikroskopik incelemesinin candidiazis tanısında en yararlı metod olduğunu ileri sürmüştür. Bazı araştırmacılar *candida* taşıyıcılarında hif formunun bulunmadığını belirterek bu formun görülmesini aktif enfeksiyonun güvenilir belirtisi olarak kabul etmiştir^{4,10,11}. Farklı çalışmalarda ise sağlıklı bireylerden alınan smearlarda candidal hifler gösterilmiş ve smearda hif varlığının enfeksiyon kriteri olmadığı sonucuna varılmıştır^{2,3}. Diğer bir çalışma kültürde candidanın klasik formlarından bir ya da birkaçının üremesinin tanı için yeterli olduğunu belirtirken²⁸, bazıları kültürdeki mantar kolonisini sayısal olarak değerlendirmenin önemini vurgulamaktadır⁵. Fotos ve arkadaşları⁸ da normal flora ve hastalık arasında ayırım yapabilecek kesin bir koloni sayımı belirlenmediğini, bu nedenle diğer diagnostik bulgular olmadan pozitif kültür elde edilmesinin enfeksiyon anlamına gelmeyeceğini belirterek oral candidiazisin tanısında primer kriterin belirti ve bulgularla beraber histolojik olarak doku invazyonunun gösterilmesi olduğunu vurgulamaktadır. Zegarelli'de²⁷ biyopsi yöntemini klinik tanıyı doğrulamanın en kesin yolu olarak kabul etmektedir. Çünkü bu yöntemde patojen mikro-organizmanın en virülen formu olan hif, konağın yüzey epitelini invaze ederken gösterilebilir ki, bu candidal enfeksiyonun kesin bulgusudur. Ancak biyopsi yönteminin bazı dezavantajları vardır; cerrahi gerektirir, ağrılı olabilir, diğer tekniklere göre daha pahalı bir yöntemdir ve daha az doku örneklenebilir.

Candidiazisin histopatolojik bulguları; lezyonun yüzeyinde para- yada orto- keratin tabakasının kalınlaşması, rete ridgelerde uzama, parakeratin tabakasında mikro-organizma yakınında nötrofilik infiltrasyon (bazen mikro abse oluşumu), bağ dokuda kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonudur. Candidal hifler

parakeratin tabakasına penetre olarak izlenir¹⁸. Çalışmamızda da ülser alanlarında hiç saptanmazken, hemen komşuluğudaki epitelde hif penetrasyonu izlenmiştir. Bu bulgu, *c.albicans*'ın epitelin keratin tabakasına seçiciliği olduğu bilgisiyyle uyumludur.

Yapılan deneysel bir çalışmada *c.albicans* invazyonunun skuamöz epitelde hiperplastik yanıt uyardığı gösterilmiştir¹⁵. Shakir ve arkadaşları²⁵ da deneysel çalışmalarında candida enfeksiyonunun, palatal mukozada mitotik indeks ve epitel tabaka kalınlığını arttırıcı etkisini göstermiştir. Diğer bir çalışma bazal hücrelerdeki mitotik hızın artmasının, stratum corneum tabakasının deskuamasyonu ile sonuçlandığını ortaya koymuştur ki, bu olgu bazı denture stomatit olgularında hif invazyonunun gösterilememesini de açıklamaktadır²⁵. Ratlarda yapılan bir çalışmada ise uzamış candidal enfeksiyonun dilde hiperplaziye neden olduğu gösterilmiş, bu çalışmadaki birkaç olguda epitelde hücresel atipi ve displazi izlenmiştir²³. İnsanda da kronik hiperplastik candidiaziste (candidal leukoplaki) displazi ve atipi izlenebilmektedir¹⁸. Daha önce lökokeratoz tanısı almış olan olgumuzun yapılan PAS boyamasında candida (+) bulunması, tanısını candidal lökoplaki olarak değiştirmiştir. Candida'nın olaya sekonder mi eklendiği yoksa epitel değişikliklerinde primer rol mü oynadığı kesin olarak bilinmemekle beraber, bu lezyonlardan bazılarının antifungal tedavi sonrası kaybolduğu ya da küçüldüğü bilinmektedir¹⁸. Bu çalışmaya alınan lezyonlar ağırlıklı reaktif inflamatuvar doku büyümeleri olduğundan olgularımızdan biri dışında hiçbirinde displazi ya da atipi izlenmedi. Söz konusu olgu ise solar keratoz zemininde gelişmiş erken invaziv epidermoid karsinom tanısı almıştı. Bunun dışında histopatolojik bulgularımız candidal enfeksiyonda beklenen histopatolojik değişikliklerle uyumluydu.

Oral candidiazis genellikle sekonder ya da fırsatçı enfeksiyon olarak bilinir. Ancak son çalışmalarda candida majör patojen olarak daha çok öne çıkmaktadır⁶. Yukarıda anlatıldığı gibi bir çok çalışmada candidal enfeksiyonda hiperkeratoz, epitel hiperplazisi, epitelde mikroabseler, bağ dokuda kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu, vaskülarizasyonda artış gösterilmiştir. Yapılan araştırmalarda candidanın proteinaz, lipaz, asidik metabolitler¹⁵, fosfolipaz ve

keratinaz²¹ gibi doku değişikliklerine neden olabilen, immünolojik sistemi aktive edebilen iritan ve toksinler yapabildiği gösterilmiştir. Bu bilgilerin ışığında çalışmamızdaki reaktif inflamatuvar doku büyümelerinde görülen mikro-organizmanın olaya sekonder olarak mı katıldığı yoksa doku değişiklikleri ve inflamatuvar cevapta primer etken mi olduğu tartışmalıdır. Bu lezyonların tedavilerinin uygun cerrahi girişimle tamamlandığı kabul edilebilir. Ancak klinik olarak oral candidiazis şüphesi bulunmayıp mukozal lezyonun histolojik incelemesinde hif penetrasyonu saptanan bu olguları candidal enfeksiyona yatkınlığı olan, oral candidiazise aday bireyler olarak değerlendirmek doğru olacaktır.

Yaptığımız histopatolojik incelemede candida (-) olgularda candida (+) olanlarla ortak mikroskopik bulgular saptanmıştır. Bu durumda ağız mukozasında ortaya çıkan daha önce belirttiğimiz mikroskopik değişiklikleri candidal enfeksiyon için patognomonik saymak mümkün değildir. Aynı histolojik değişiklikleri göstermelerine rağmen sadece bazı bireylerin lezyonlarında candida invazyonunun olması bu durumun, bireyin candidal enfeksiyona yatkınlığının ifadesi olduğu yolundaki görüşü desteklemektedir. Candidiazise yatkınlığı olduğu düşünülen bu bireylerde olası lokal ve sistemik faktörler kategorik olarak araştırılmalıdır.

Protez kullanımı oral candidiazis için predispozan faktörlerden biridir. Bu mikroorganizmalar protezlere yerleşebilir ve antifungal tedavi sonrası tekrar enfeksiyona neden olabilir⁸. O nedenle protez kullanan hastalar sürekli protez bakımı ve dezenfeksiyonu konusunda bilgilendirilmelidir.

Literatürde liken planus, pemfigus, benign muköz membran pemfigoid gibi topikal steroid uygulamasıyla tedavi edilen dermatozların mutlaka candida açısından incelenmesinin gerekliliği vurgulanmıştır. Sekonder candidal enfeksiyon varlığında, candida elimine edilmeden uygulanacak steroid tedavisi mantarın kolonizasyonunda artışa neden olarak tabloyu ağırlaştıracaktır^{8, 27}.

Oral candidiazis HIV(+) ve AIDS'li hastalarda en sık görülen fırsatçı enfeksiyondur. Candidiazis

HIV(+) hastaların % 11-96 'sında hastalığın en erken bulgularından biri olarak bildirilmiştir²¹.

Yakın zamanda yapılan derlemede; epidemiyolojik, deneysel ve klinik çalışmalar sonucu candidanın oral karsinogenezde rol oynadığını gösteren önemli ipuçlarının bulunduğu bildirilmiştir¹⁵. Belirli c.albicans tiplerinin karsinojen olan endojen nitrosamin ürettiğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır^{15,22}. Yine deneysel bir çalışmada daha önce epitel hiperplazisi oluşturulmuş hayvanlara c.albicans inokule edildikten 4 hafta sonra epitelyal displazinin gelişmesi¹⁵ mikroorganizmanın karsinogenezdeki faktörlerden biri olabileceği görüşünü desteklemektedir. Candidal lökoplakilerde displazi, genel lökoplakilere göre 4-5 kat daha sık görülür¹⁹, bazı serilerde görülme oranı % 50 olarak bildirilmiştir²⁶. Displastik değişiklikler genellikle homojen olmayan lökoplaki tiplerinde görülmektedir^{12,14}. Ancak candidanın epitelin malign transformasyonundaki rolü hala tartışmalıdır.

Premalign özellik gösterebilmesi ve AIDS'in en erken ağız bulgularından olması oral candidiazisin tanınmasının önemini vurgulamaktadır.

Sonuç olarak diş hekimleri oral candidiazisin çok değişken olabilen yüzünü ve asemptomatik gelişebileceğini akılda tutarak, patolojik değerlendirme için yolladıkları mukozal biyopsilerde candidayı sorgulamalıdır. Bu konuda patoloğlara düşen görev mukozal lezyonları rutin olarak candida açısından inceleyerek pozitif sonucu klinisyene bildirmektir. Bu ortak çalışma sonucunda bireyler, candidal enfeksiyon ve bu enfeksiyona yatkınlık yönünde değerlendirilmiş olacaktır. Pozitif sonuç alan hastaların bu konuda bilgilendirilmeleri ve rutin muayenelerle izlenmeleri doğru olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Allen CM, Blozis GG, Rosen S, Bright JS. Chronic candidiasis of the rat tongue : a possible model for human median rhomboid glossitis. J Dent Res 61:1287-91, 1982.
2. Arendorf TM, Walker DM. Oral candidal population in health and disease. Br J Dent 147:267-72,1979.

3. Arendorf TM, Walker DM. The prevalence and intraoral distribution of *C.albicans* in man. *Arch Oral Biol* 25:1-10,1980.
4. Budtz-Jorgensen E, Bertram U. Denture stomatitis: The etiology in relation to trauma and infection. *Acta Odontol Scand* 28:71-92,1970.
5. Budtz-Jorgensen E. Histopathology, immunology and serology of oral yeast infections. *Acta Odontol Scand* 48:37, 1990.
6. Cox DT, Allen CM, Plouffe JF. Locally invasive oral candidiasis mimicking zygomycosis in a patient with diabetic ketoacidosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 82: 70-3,1996.
7. Cawson RA, Lehner T. Chronic hyperplastic candidiasis-candidal leukoplakia. *Br J Dermatol* 80: 9-16,1968.
8. Fotos GP, Vincent SD, Hellstein JW. Oral candidiasis clinical historical and therapeutic features of 100 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 74: 41-9, 1992.
9. Halmstrup P, Besserman M. Clinical therapeutic and pathogenic aspects of chronic oral multifocal candidiasis. *Oral Surg* 56:388-395, 1983.
10. Jepsen A, Winther JE. Mycotic infection in oral leukoplakia. *Acta Odontol Scand* 23:239-56,1965.
11. Kozin PJ, Aschdjan CL. *C.albicans* : saprophyte or pathogen? A diagnostic guideline. *JAMA* 198:170-2,1966.
12. Krogh P, Holmstrup P, Thorn JJ, Vedtofte P, Pinborg JJ. Yeast species and biotypes associated with oral leukoplakia and lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 63: 48-54, 1987.
13. Lewis MAO, Samaranyake LP, Lamey J. Diagnosis and Treatment of Oral Candidiasis. *J Oral Maxillofac Surg* 49: 996-1002, 1991.
14. Lynch MA, Brightman VJ, Greenberg MS. *Oral Medicine*, 9th ed, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994.
15. Mc Millan MD, Cowell VM. Effects of chronic *Candida albicans* in the hamster cheek pouch. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 74:492-8, 1992.
16. McCullough MJ, Ross BC, Reade PC. *Candida albicans* review of its history, taxonomy, epidemiology virulence attributes and methods of strain differentiation. *Int J Oral Maxillofac Surg* 25 : 136-144, 1996 .
17. Negi M, Tsuboi R, Matsui T, Ogawa H. Isolation and characterization of proteinase from *Candida albicans*: substrate specificity. *J Invest Dermatol* 83:32-6, 1984.
18. Nevill BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Oral and Maxillofacial Pathology*. 1st ed, W.B. Saunders company, Philadelphia, 1995 .
19. Pindborg JJ. *Oral Cancer and Precancer*. Bristol: John Wright and Sons, 1980.
20. Pugh D, Cawson RA. The cytochemical localization of phospholipase in *Candida albicans* infecting the chick chorioallantoic membrane. *Sabourraudia* 15:29-35, 1977.
21. Reichart PA, Philipsen HP, Westhausen AS, Samaranyake LP. Pseudomembranous oral candidiasis in HIV infection: Ultrastructural findings. *J Oral Pathol Med* 24:276-281, 1995.
22. Rindum JL, Stenderup A, Holmstrup P. Identification of *Candida albicans* types related to healthy and pathological oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 23 : 406-12, 1994.
23. Russal C, Jones JH. The histology of prolonged candidal infection of the rat's tongue. *J Oral Pathol* 4:330-9, 1975.
24. Scully C, el-Kabir M, Samaranyake LP. *Candida* and oral candidiasis: a review. *Crit- Rev-Oral-Biol-Med* 5: 125-57, 1994.
25. Shakir BS, Smith CJ, Martin MV. Epithelial mitotic activity during the induction of palatal candidiasis in the wistar rat. *J Oral Pathol* 15: 375-380, 1986.
26. Walker DM, Arendorf TM. Candidal Leukoplakia, chronic multifocal candidiasis and median rhomboid glossitis. In: Samaranyake LP, Mac Farlane TW. *Oral Candidiasis*, Wright/Butterworth Scientific, Boston, 1990.
27. Zegarelli DJ. Fungal Infections of the oral cavity. *Otolaryngol-Clin-North-Am* 26:1069-89, 1993.
28. Zegarelli DJ, Zegarelli-Schmidt EC. Oral fungal infection. *J Oral Med* 42:76, 1987.

Yazışma adresi

Dr. Dt. Benay TOKMAN
GÜ Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı
Beşevler - ANKARA