

Oral Kandidoz

Oral Candidiasis

Nazlı Hilal KAHRAMAN¹, H. M. Youssef ELBAHİSİ¹, Serap KESKİN TUNÇ¹, Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU²

¹Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD, Türkiye

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Mikrobiyoloji AD, Türkiye

ÖZET: Oral kandidiyazis veya oral kandidoz, ağız boşluğunun en yaygın, fırsatçı, fungal enfeksiyonlarından biridir. Candida, sağlıklı bireylerin normal ağız florasında mevcuttur. Candida albicans insanlarda hem sağlıklı ağız mukozasında hem de Oral kandidoz'da bulunan en yaygın Candida türüdür. Oral dokuları Candida enfeksiyonuna duyarlı hale getiren çeşitli predispozan faktörler bulunmaktadır. Bu durumun erken teşhisi ve ağız hijyeninin sağlanması çok önemlidir. Oral kandidozun klinik görünümü, çeşitli alt tiplerle birlikte, beyaz veya eritematöz kandidoz olarak sınıflandırılabilir. Bu patolojinin tedavisi için çeşitli yaklaşımlar tanımlanmıştır. Tedaviler uygun ağız hijyeni, topikal ajanlar ve sistemik ilaçları içermektedir. Bu derlemede oral kandidoz etyolojisi, predispozan faktörler, klinik görünümü, teşhis ve tedavisinden bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: Oral kandidiyazis, Oral kandidoz, Candida albicans, Fungi, Oral flora

ABSTRACT: Oral candidiasis or oral candidosis is one of the most common, opportunistic, fungal infection of the oral cavity. Candida is found in the normal oral flora of healthy persons. Candida albicans is the most common Candida species found in humans both in healthy oral mucosa and oral candidosis. There are several predisposing factors that make oral tissues susceptible to Candida infection. Early diagnosis of oral candidosis and good oral hygiene are very important. The clinical presentation of oral candidosis can be classified as white or erythematous candidosis, with several subtypes. Various approaches have been described for the treatment of this pathology. Treatments include good oral hygiene, topical agents, and systemic medications. In this review, the etiology, predisposing factors, clinical presentation, diagnosis and treatment of oral candidosis will be discussed.

Keywords: Oral candidiasis, Oral candidosis, Candida albicans, Fungi, Oral flora

ETYOLOJİ

Hem sistemik hem de lokal çeşitli faktörler, oral mukozada Candida türlerinin aşırı büyümesine neden olabilir ve OK'yi önemli bir oral dermatolojik tablo haline getirir. İnsanlarda hem sağlıklı ağız mukozasında hem de OK'de bulunan en yaygın Candida türü, yüzeye tutunma özellikleri ve daha yüksek düzeyde patojenitesi nedeniyle *C. albicans*'tır (4). *C. albicans*, ortama bağlı olarak hem hifal hem de maya formlarında bulunabilen dimorfik bir yapıdır (5). *C. Albicans* oral lezyonların %80'inden fazlasında izole edilir (6)(7). OK etyolojisinde başka candida türleri de bulunabilir (8). *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis*, *C. stellatoidea* ve *C. tropicis* OK'e sebep olabilen diğer Candida türleridir (9). Bu Candida türleri *Candida Albicans*'a kıyasla 80 yaş üzerindeki hastalarda genç hastalara nispeten daha sık kolonize olmaktadır (10).

Çeşitli predispozan lokal ve sistemik faktörler, kommensalden patojenik *Candida*'ya geçişe yol açar. Lokal faktörler dental protez kullanımı, hiposalivasyon, kortikosteroid inhaler kullanımı ve tütün ürünleri kullanımını içerirken; sistemik faktörler arasında insan immün yetmezlik virüsü (HIV), lösemi, yetersiz beslenme, yaşa bağlı bağışıklığın azalması, diyabet gibi endokrin disfonksiyonlar, sistemik kemoterapi, radyasyon gibi immün sistemi baskılayan durumlar ve tedaviler, sistemik kortikosteroidlerin, immünomodülatör ilaçların, kserojenik ilaçların ve geniş spektrumlu antimikrobiklerin kullanımı yer alır (11)(12). Son zamanlarda, sedef hastalığı OK için bir predispozan faktör olarak tanımlanmıştır (13).

PREDİSPOZAN FAKTÖRLER

Lokal Faktörler

Protez Kullanımı

Uzun süreli protez kullanımına bağlı mukozal travma ve kötü ağız hijyeniyle oral epitelde oluşabilecek bir deformasyon *Candida* için fırsat oluşturabilir. Protezlerin altında oluşabilen protez stomatiti *Candida* büyümesi için uygun ortama sebep olan önemli bir faktördür. Protez altındaki palatal mukozanın oksijenlenmesi düşüktür, büyük ölçüde salivasyon eksiktir ve düşük asidik pH'a sahiptir (14).

Protez stomatiti hem sağlıklı bireyleri hem de bağışıklığı baskılanmış hastaları etkiler, ancak yaşlı ve bağışıklığı baskılanmış bireylerde her zaman daha sık görülür. Özellikle protez kullanan yaşlı bireylerin en az %40'ının protezlerini geceleri yeterince dezenfekte etmediği veya çıkarmadığı ve bu bireylerde yaşamı tehdit eden pnömoni olaylarının meydana gelme olasılığının da iki kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (15).

Saliva Hipofonksiyonu

Tükürük, antimikrobiyal proteinlerce zengindir ve bu biyosivü *C. albicans*'ın oral epitele bağlanmasını sınırlamaya yardımcı olur, *C. albicans*'ın kommensal durumunda kalmasını sağlar (16). Bu nedenle, tükürükteki nicel ve nitel azalmalar, OK'nin gelişiminde rol oynayan önemli faktörlerdir (17). Nüfusun yaşlanması ve polifarmasinin artması nedeniyle tükürük hipofonksiyonu insidansı artmaktadır. Ayrıca, immün sistemin zayıfladığı durumlar (örn., HIV, kemoterapi ve baş-boyun radyasyon tedavisi gibi diğer iyatrojenik tedaviler) tükürük bezlerine büyük zarar verebilmekte ve OK gelişimine zemin hazırlamaktadır (18).

Topikal Kortikosteroid Kullanımı

Topikal kortikosteroid tedavisi, kronik inflamatuvar oral mukozal hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Şiddetli oral mukoza hastalıklarının, özellikle ekstraoral

bölgelere yayılım söz konusuysa, genellikle sistemik kortikosteroid tedavisi gerektirmektedir. Hastalar, uzun süre antifungal profilaksi gerektiren, topikal ve sistemik kortikosteroidlerle tedavi edilebilir. Yanlış inhaler steroid kullanımı, hücresele bağışıklığın ve fagositozun baskılanmasının bir sonucu olarak OK gelişimine de zemin hazırlayabilir; bununla birlikte, inhaler steroidlerin kesilmesiyle lokal mukozal bağışıklık normale döner. Oral dokulardaki lokal değişiklikler, bu tedavilerin immünosupresif etkilerinden kaynaklanır ve sekonder OK'ye yol açar (19).

Tütün rnleri Kullanımı

Tütün sigarası kullanıcılarının önemli lde daha yüksek oral kandidal taşıyıcılık düzeylerine sahip oldukları bilinmektedir ve bu nedenle, OK geliştirme riski daha yüksektir (20). Konvansiyonel tütün sigara içmenin OK gelişimine yatkınlık sağladığı mekanizma henüz kesin olarak açıklanamamıştır. Sigara içenlerde azalan tükürük akış hızının ve sonuç olarak, düşük pH'ın oluşturacağı asidik ortamın Candida kolonizasyonunu ve büyümesini desteklemek için uygun ortam sağlayabileği makul bir teoridir (21). Ek olarak, sigara içmenin tükürük immünoglobulin A'da (IgA) bir azalmaya ve nötrofil fonksiyonunda bir depresyona neden olarak Candida'nın oral kolonizasyonuna ortam hazırladığı ne srlmştir (22).

Sistemik Faktörler

HIV Enfeksiyonu ve AIDS

HIV+ hastalarının ağız boşluğunda artmış düzeylerde kolonize Candida türleri barındırdığı ve OK'ye önemli lde yatkın oldukları iyi bilinmektedir. Spesifik olarak, C. dubliniensis'in HIV+ hastalarda OK'ye neden olmak için güçlü bir eğilime sahip olduğu kabul edilmiştir (23).

Ayrıca, HIV+ hastalarının koruyucu antimikrobiyal peptit; yani histatin-5(Hst-5) seviyelerinin önemli lde daha düşük olduğu bu nedenle, bu hastaların sağlıklı bireylere kıyasla artmış OK oranlarına sahip oldukları bildirilmiştir (18).

İlginç bir şekilde, lineer gingival eritem HIV+ hastalarında Candida ile ilişkili spesifik bir klinik bulgu olarak tanımlanmıştır (24). Lineer gingival eritem klinik olarak serbest dişeti kenarları boyunca lokalize veya generalize iyi sınırlı lineer eritem bandı olarak ortaya çıkmaktadır (22). Bu durumu kontrol altına almak için hem antifungal tedavi hem de yeterli ağız hijyeni uygulamaları gereklidir (25).

Yaşa Bağlı Bağışıklığın Azalması

Yaşlı hastaların doğuştan gelen koruyucu tükürük savunmalarının aktivite düzeylerinin önemli lde daha düşük olduğu gösterilmiştir (26)(27). Ayrıca, yeni doğan bebekler de OC gelişimi için yüksek risk altındadır (24).

Geniş Spektrumlu Antibiyotik kullanımı

Akut OK vakalarının büyük çoğunluğundan geniş spektrumlu antibiyotikler sorumludur (5). Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına bağlı bakteriyel azalmadan kaynaklanan disbiyoz, yerel ağız florasını değiştirerek Candida'nın çoğalması için uygun bir ortam yaratabilir (28).

Sistemik İmmün Yetmezlik

HIV hastalığının yanı sıra, alta yatan etiyolojinin gelişimsel, iyatrojenik, immün, otoimmün, endokrin veya bir malignite durumu ile ilişkili, immün yetmezlikle sonuçlanan herhangi bir sistemik hastalık OK'ye neden olabilir. Bu hastalık ve durumlar; timik aplazi, kronik mukokutanöz kandidiyaz sendromları,

kemoradyasyon, sitotoksik tedaviler, immünomodülatör ajanlar, graft-versus-host hastalığı, Sjögren sendromu, agranülositoz, lösemi, diyabetes mellitus, Addison hastalığı ve hipotiroidizm olabilir (24).

Yetersiz Beslenme

Yetersiz beslenme, malabsorpsiyon ve yeme bozukluğu durumlarının OK'ye yatkınlığa sebep olduğu bildirilmiştir. Spesifik olarak, hematinik eksikliklerin ve yüksek karbonhidratlı bir diyetin OK gelişimine katkıda bulunduğu söylenmektedir (24). Demir, çinko, magnezyum, selenyum, folik asit ve vitamin (A, B6, B12 ve C) eksiklikleri OK için artan risk ile ilişkilidir (22).

KLİNİK GÖRÜNÜM/ÖZELLİKLER

OK beyaz veya eritematöz iki formdan birinde ortaya çıkar. Beyaz OK, psödomembranöz kandidoz ve hiperplastik kandidoz içeren beyaz lezyonlarla karakterizedir. Eritematöz OK, akut atrofik kandidoz, kronik atrofik kandidoz, medyan romboid glossit, anguler şeylitis ve lineer gingival eritemi içeren kırmızı lezyonlarla karakterizedir. Ayrıca bahsedilen klinik kategorilere uymayan üç oral kandidoz formu daha vardır. Bunlar; kronik mukokutanöz kandidoz, cheilo -kandidoz ve kronik multifokal kandidozdur (1).

Beyaz Oral Kandidoz

Psödomembranöz kandidoz

Psödomembranöz kandidoz, daha yaygın olarak "pamukçuk" olarak bilinen OK'nin klasik sunumudur. Tüm OK vakalarının üçte biri veya daha fazlası psödomembranöz kandidoz olarak görülmektedir (29).

Dil, bukkal mukoza, sert damak, yumuşak damak ve oral farenks üzerinde

birleşmiş beyaz plaklar olarak ortaya çıkar. Tipik olarak hastalar asemptomatiktir. Semptomatik hastalar, ağızda yanma hissi, tat algısındaki değişiklikler, ekşi tat ve/veya etkilenen bölgelerde kolay kanama eğilimi tarif edebilir (30).

Bu lezyonlar akut veya kronik olabilir. Görüntü mayanın oral mukozada epitel hücre döküntüsü ile aşırı büyümesi ve keratin, fibrin, nekrotik doku ve fungal hif birikiminden kaynaklanır (31)(32).

Bu hastalık için klasik bir bulgu, beyaz renkli plakların gazlı bezle kolayca silinebilmesi ve sonrasında eritemli bir yüzeyle karşılaşılmasıdır (11)(5).

Bu hastalık daha çok immünsüpresif ilaç kullanan, doku veya organ nakli yapılan, kortikosteroid inhaler kullanan, malignite gelişen, HIV hastaları gibi bağışıklığı baskılanmış immün hastalığı olan, kişilerde görülür. Hem yaşlılar hem de bebeklerde görülebilir (31)(33).

Hiperplastik kandidoz: Lököplaki Taklitçisi

Hiperplastik kandidoz, en sık olarak bukkal mukozaya yapışık olan ve labiyal komissürleri tutabilen, iyi sınırlı, hafif kabarık, beyaz plaklar şeklinde görüntü verir (30). Lezyonlar küçük yarı saydam plaklar ile büyük opak plaklar arasında farklı boyutlarda olabilir (11)(34). Lezyonlar nodüler veya benekli görünümde olabilir (5)(35).

Dil lateralinde veya damakta daha az görülür. Hiperplastik kandidoz kolayca silinemediğinden psödomembranöz kandidozdan ayırt edilebilir. Hiperplastik kandidozu lököplakiden ayırt etmek zordur. Hiperplastik kandidoz, kandidal olmayan lököplaki ile karşılaştırıldığında artan malign değişikliklerle ilişkilendirilmiştir.

Bu form OK'nin nadir görülen bir formudur (35).

Eritematöz Oral Kandidoz

Akut atrofik kandidoz: Eritematöz oral peteşi

Akut atrofik kandidoz, özellikle HIV+ hastalarında sıklıkla damakta eritematöz peteşiler olarak ortaya çıkar. Bukkal mukoza veya dil dorsalinde de eritemli peteşiler görülebilir (29). Lingual papillada atrofi de olabilir. Hastalar ağızda yanma hissi, dudak ve dilde ağrıdan Őikayet edebilirler (29)(24).

Geniş spektrumlu antimikrobiyallerin kullanımından sonra ortaya çıkabileceği için ‘antibiyotik ağız yarası’ olarak da adlandırılır. Akut atrofik kandidoz gelişimi için diğer predispozan faktörler arasında kortikosteroid kullanımı, kontrolsüz diyabetes mellitus, demir eksikliği anemisi ve vitamin B12 eksikliği yer alır (36)(34).

Kronik atrofik kandidoz: Protez stomatit

Protezli hastalarda kronik atrofik kandidoz görülmektedir. Doğru planlanmamış, Uyumsuz protezler oral mukozada dengeli tükürük akışını engelleyerek Candida'nın aşırı gelişimine yol açar. Lezyonlar eritemli, ödemlidir ve karakteristik olarak protezle temas eden oral mukoza ile sınırlıdır (5). Genellikle asemptomatik olmasına rağmen, hastalar ağızda ağrı veya yanma hissinden Őikayet edebilirler. Çoğu zaman, bu durum angular cheilitis ile kendini gösterir.

1962'de tanıtılan Newton'un sınıflandırması, řu anda Protez Stomatit için en sık kullanılan klinik sınıflandırma sistemidir. Bu sınıflandırma sistemi, üç ana klinik tipi tanımlamaktadır. (I) damak mukozasının noktasal eritemi, (II) damak mukozasının yaygın eritemi ve (III)

granüler tip inflamatuar papiller hiperplazi (37).

alışmalar, karışık Candida türleri biyofilmlerini barındıran hastaların daha Şiddetli hastalık görülme riskinin yaklaşık beş kat arttığını (Newton's tip III DS), oysa yalnızca C. albicans kolonizasyonu mevcut hastalarda daha az Şiddetli hastalık (Newton's tip I DS) görüldüğünü raporlamıştır (38).

Medyan rhomboid glossit: Santral papiller atrofi

Medyan rhomboid glossit, sirkumvallat papillanın önünde dorsal dilin merkezinde yer alan simetrik, eritemli, eşkenar dörtgen Şeklinde bir yama olarak ortaya çıkar (5)(29).

Yüzey tipik olarak parlak ve pürüzsüzdür. Lezyonlar filiform papillaların atrofisinden kaynaklanır. Tipik olarak, hastalar asemptomatiktir. Bu form inhale kortikosteroid kullanımı ve sigara kullanımı ile ilişkilidir (30). Oldukça nadir görülen bir oral kandidoz çeşididir ve popülasyonda %1'den daha az prevalansı vardır (39).

Angular keilitis(angular cheilitis): Perlche

Angular stomatit veya perlche olarak da bilinen angular cheilitis, dudak komissürleri boyunca eritemli, çatlaklı peteşiler olarak görülür (5). Tipik olarak iki taraflıdır ve hastalar hassasiyet ve ağrıdan Őikayet ederler. Sıklıkla, hem Staphylococcus aureus hem de C. albicans bu durumun gelişiminde birlikte rol oynar (29). Dental protez kullananların yanı sıra dudaklarını yalayan ve ağız kenarlarını ısırarak bireylerde de görülebilir (40).

Kommissrler boyunca bulunan derin cilt kıvrımları ve kırıklıkları, tükürük birikiminden nemli bir ortam oluşturarak

Candida'nın aşırı büyümesini de artırabilir. Folik asit, demir, riboflavin, tiamin ve vitamin B12 eksikliği olan hastalarda da angular cheilitis görülebilir (41).

Lineer gingival eritem: Genellikle HIV hastalarında dişeti bandı

Lineer gingival eritem, bir veya birkaç dişin dişeti kenarı boyunca, bir eritemli bant olarak ortaya çıkar (42). Hem kandidal hem de bakteriyel enfeksiyonlar bu durumun gelişiminde rol oynayabilir. HIV hastalığı ile ilişkilidir ve hatta hastalığın seyri hakkında klinik bir belirteç görevi görebilir (43), ancak sağlıklı çocuklarda da lineer gingival eritem gelişebilir (24).

Oral Kandidozun Diğer Varyantları

Kronik mukokutanöz kandidoz

Kronik mukokutanöz kandidoz, topikal antifungal ajanlara zayıf yanıt veren kronik oral, deri ve tırnak kandidal lezyonlar ile ortaya çıkan ve sıklıkla immün disfonksiyon ile ilişkili olan heterojen bir hastalıktır (36)(11).

Oral lezyonlar, angular cheilitis, hiperplastik kandidoz ve psödomembranöz cheilitis içerebilir. Oral lezyonlara ek olarak, akrall yüzeyler ve kafa derisi hiperkeratotik eritematöz plaklarla görülebilir. Kronik mukokutanöz kandidoz, endokrin anormallikler ve otoimmün poliendokrinopati-kandidoz ektodermal distrofi (APECED) ve endokrin-kandidoz sendromu dahil olmak üzere nadir görülen bir dizi sendrom ile ilişkilidir. Bu kandidoz formuyla ilişkilendirilen endokrin anormallikler arasında diabetes mellitus, hipoparatiroidizm, hipotiroidizm ve Addison hastalığı da yer alır (36).

Cheilo-kandidoz

Cheilo-kandidoz, dudakta, tipik olarak alt vermilyon sınırında yer alan ülsere bir lezyon olarak görülür (30).

Kronik multifokal kandidoz

Kronik multifokal kandidoz, ağızda iki veya daha fazla bölgede eritemli plaklar olarak ortaya çıkar (30). Tipik olarak sigara kullanan, yaşlı, erkek hastalarda görülür. Bu durum için kriterler, tanımlanabilir risk faktörlerinin yokluğunda, 4 haftadan uzun süredir mevcut olan lezyonları içerir (35)(24).

TEŞHİS

Oral kandidiyazis tanısı genellikle görünüm ve risk faktörlerine dayalı olarak kliniklidir. Mevcut beyaz plakları kazıdıktan sonra eritemli, iltihaplı ve kanayan bir tabanın ortaya çıkması da olası bir oral pamukçuk teŐhisine yol açar (44). TeŐhisin doğrulanması smear alınarak, oral yıkama numunesi, tam tükürük numunesi, Sabouraud dekstroz agar kullanılarak kültür veya oral biyopsi alınarak yapılabilir (45).

Psödomembranöz kandidoz, sitoloji smear veya lezyondan biyopsi alınarak ve numuneye periyodik asit Schiff (PAS) boyaması uygulanarak doğrulanabilir. Psdomembranın tahta bir dil bıçağıyla kazınmasıyla sitoloji için örnek, elde edilebilir. PAS boyası kandida hifini ortaya çıkarır (11).

Tanı, psdohyphal elementleri ve tomuruklanan mayaları ortaya çıkaran %10 potasyum hidroksit (KOH), Gram ve metilen mavisi boyamaları ile de doğrulanabilir (29). Potasyum hidroksit lekeli yalancı hifler de görülebilir (44).

Beyaz oral kandidal lezyonlar; oral kıllı lökoplaki, liken planus, immnobllz hastalıkların kronik lezyonları, kimyasal yanıklar, travma, çinko eksikliği gibi beslenme yetersizlikleri, kemoterapi-

mukozit ve primer sifilizden ayırt edilmelidir (5)(30).

Eritematöz kandidoz için ayırıcı tanı liken planus, pernisiyöz anemi, travma, sistemik lupus eritematöz, çinko eksikliği ve eritema multiforme'yi içerir (5).

Kandidiyazisin doğrulanmasına ek olarak, altta yatan bir bağışıklık sistemi baskılayıcı durumu teşhis etmek için test yapılması önemlidir. HIV, adrenal yetmezlik, malnütrisyon, steroid kullanımı, diyabet gibi hastalıklar için hastalarla görüşülmeli, muayene edilmeli ve gerekli testler yapılmalıdır (44).

TEDAVİ

OK tedavisinin önemli bir basamağı, altta yatan etkenlerin veya tanımlanabilir risk faktörlerinin ortadan kaldırılması veya tedavisidir (11)(45).

Örneğin dental protezlerle ilgili olarak, protez kullanan OK görülen hastalarda protez hijyeni değerlendirilmeli ve güçlendirilmeli, protezlerin uygun olup olmadığı kontrol edilmeli ve protezlerin gece çıkarılması konusunda hasta yönlendirilmelidir. Protezler, beyaz sirke, %0.1 sodyum hipoklorit solüsyonu veya klorheksiden glukonat (%2 süspansiyon) içinde haftada en az iki kez ya da günde 30 dakika bekletilmelidir. Protezler daha sonra durulanmalı ve açık havada kurumaya bırakılmalıdır (5)(46).

Altta yatan nedeni ortadan kaldırmak ve iyi ağız hijyeni sağlamak her zaman tek başına yeterli olmayabilir. Ayrıca bazı OK vakaları aşırı rahatsızlığa neden olabilir ve topikal ve sistemik antifungal ajanlar dahil çeşitli tedavilerin uygulanmasını gerektirebilir (47).

Tedavi Candida türlerine odaklanır. Hastanın tutulumu ve immünosupresyon derecesi dikkate alınmalıdır. Genel olarak,

antifungal ajanlar önerilen tedavidir. Bunlar, RNA veya DNA metabolizmasını değerştirerek veya mantar hücrelerinde hücre içi peroksit birikimine neden olarak enfeksiyonu tedavi eder (44).

Hafif OK vakaları için tek başına topikal antifungal ajanlar yeterli olabilir (24)(48). Topikal ilaçlara dirençli vakalar, yayılmış kandidoz riski taşıyan hastalar ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda sistemik antifungal tedavi gereklidir (29).

Topikal Antifungal Ajanlar

Gentian Violet (jansiyen moru)

Jansiyen moru, stafilokok önleyici özelliklere de sahip olan topikal bir fungisidal ilaçtır. %0.5'lik 1.5 ml jansiyen moru solüsyon günde iki kez uygulanır. Hastalar, cilt tahrişi, ağız ülserleri, ciltte ve giysilerde mor lekelenme gibi olası yan etkiler konusunda uyarılmalıdır (49).

Nistatin

Nistatin, Streptomyces türlerinden elde edilen bir polien antifungal ajandır (50). Nistatin, krem, merhem, pastil, oral süspansiyon dahil olmak üzere çeşitli formlarda mevcuttur (51). 5 mL (100000 ünite/mL) Nistatin oral süspansiyon ile günde dört kez ağız birkaç dakika çalkalanır (52).

Amfoterisin B

Amfoterisin B, lokal OK'yi tedavi edebilen başka bir polien topikal antifungal ajandır. En fazla 2 hafta boyunca günde üç ila dört kez merhem, krem veya losyon olarak uygulanır (24)(35). Oral süspansiyon olarak da uygulanabilir. Genellikle sistemik mantar enfeksiyonlarını tedavi etmek için intravenöz olarak kullanılır (1).

İmidazoller: mikonazol, ketokonazol ve klotrimazol

Mikonazol

Mikonazol bir anti-stafilokok ajanı olarak da işlev gören topikal bir imidazol antifungal ilaçtır. Jel, krem, merhem ve cila şeklinde uygulanır. Jel, 2-4 hafta boyunca günde üç ila dört kez uygulanır. Krem 2-3 hafta boyunca günde iki kez uygulanır. Cila formu protezli hastalarda kullanılır ve hasta protez yüzeylerini iyice fıraladıktan sonra protez yüzeylerine uygulanır. Protez ağza yerleştirilmeden 1 saat önce protezlerin üzerine de uygulanır. Cila formu, daha uzun bir antifungal tedavi süresi sağlar (53)(54).

Topikal ketokonazol

Ketokonazol başka bir topikal imidazol antifungal ajandır. Topikal olarak 14 ila 28 gün boyunca günde iki ila üç kez %2 krem olarak uygulanır, minimum yan etkiye sahiptir (30).

Klotrimazol

Clotrimazole anti stafilokokal özelliklere sahip topikal bir imidazol antifungal ajandır. Potansiyel gastrointestinal etkileri ve nörolojik toksisite nedeniyle sadece topikal bir ajan olarak kullanılır (55). Krem, solüsyon veya oral trok şeklinde uygulanır. Krem 3 hafta boyunca günde iki ila üç kez uygulanır. Her seferinde bir çay kaşığı solüsyon, ağzı 3 hafta boyunca günde üç ila dört kez çalkalamak için kullanılmalıdır. 10 mg klotrimazol oral trok ağza yerleştirilmeli ve günde yaklaşık beş kez 15 ila 30 dakika erimesine izin verilmelidir. Yan etkiler bulantı, kusma ve cilt tahrişi ile sınırlıdır (44)(48).

Sistemik Antifungal Ajanlar

Oral Ketokonazol

Ketokonazol bir antifungal ajandır ve azol ilaçlarının imidazol kategorisinin bir parçasıdır. Ketokonazol 200 mg, OK için

iki hafta boyunca günde bir veya iki kez ağzdan alınır (24).

Oral ketokonazolün en yaygın yan etkileri mide bulantısı ve kusma gibi gastrointestinal etkilerdir. Testosteron üretimini azaltarak erkek doğurganlığı üzerindeki olası etkileri, sa dökülmesi, nefrotoksisite ve hepatotoksisite gibi potansiyel yan etkileri hakkında da hasta bilgilendirilmelidir. Ayrıca teratojenik etkileri sebebiyle gebe veya gebe kalmayı planlayan kadınlarda kullanımdan kaçınılmalıdır (35)(56). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA), adrenal yetmezlik ve ilaç etkileşimlerine ek olarak ölümcül hepatotoksisite riski nedeniyle oral ketokonazol kullanımının sınırlandırılması nnermiştir. FDA'ya göre, 2013'ten beri bu ilaç kullanımı blastomikoz, koksidiyoidomikoz, histoplazmoz, kromomikoz ve parakoksidioidomikoz tedavisi ile sınırlıdır (57).

Oral Flukonazol

Flukonazol, esas olarak böbrekler tarafından metabolize edilen ve atılan bir triazol antifungal ajandır (35). Flukonazol, 1. günde 200 mg'lık bir başlangıç yükleme dozu ile ve daha sonra 7 ila 14 gün boyunca günlük olarak çeşitli dozlarda alınabilir: 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg veya 3 mg/kg/gün (24)(48). İlacın yan etkileri hafiftir ve gastrointestinal rahatsızlık ve baş ağrısı gözlenebilir. Gebelik risk kategorisi C'dir (58).

Oral Itrakonazol

Itrakonazol flukonazole dirençli kandidal suşları hedeflemek için yararlı olan bir triazol antifungal ajandır (35). Bu ilaç karaciğer tarafından metabolize edilir. Itrakonazol kapsülün emilim için asidik bir pH'a ihtiyacı olduğundan, hastalara emilimi artırmak için ilacı yiyecek ve asitli

içeceklerle birlikte almaları talimatı verilir (24)(59).

Itrakonazol kapsülü, 14 gün boyunca günde 100 veya 200 mg alınmalıdır. Şiddetli veya inatçı hastalık söz konusuysa, 3 gün boyunca günde üç kez 200 mg'lık bir yükleme dozu uygulanır. Ayrıca, kapsül formundan daha fazla biyoyararlanıma sahip olduğundan, daha iyi emilim için asidik bir pH gerektirmeyen, 14 gün boyunca günde 100-200 mg reçete edilen bir çözelti formu da vardır (59). Gebelik riski kategorisi C'dir. Itrakonazolün yan etkileri arasında baş dönmesi, baş ağrısı, gastrointestinal rahatsızlık, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hipokalemi bulunur (24).

Oral Posakonazol

Posakonazol, itrakonazol gibi, flukonazole dirençli kandidal suşlar için kullanılan bir triazol antifungal ajandır. Karaciğer tarafından metabolize edilir. Posakonazol süspansiyonu, 1. günde günde iki kez 100 mg ve ardından 13 gün boyunca günde 100 mg'lık tek doz olarak reçete edilir. Dirençli vakalarda, posakonazol 3 gün süreyle günde iki kez 400 mg, ardından 25-28 gün süreyle günde bir veya iki kez 400 mg doz olarak uygulanabilir. Posakonazolün yan etkileri arasında gastrointestinal rahatsızlık ve nötropeni yer alır. Diğer azol ilaçlarında olduğu gibi gebelik risk kategorisi C'dir (48)(60).

SONUÇ

OK, teşhis edilip tedavi edildiğinde prognozu iyi sık görülen bir tablodur. Özellikle enfeksiyonla ilişkili predispozan faktörler ortadan kaldırıldığında prognoz iyidir. OK'nin klinik görünümü değişebilmektedir; bu nedenle, alt tipleri hakkında bilgi sahibi olmak önemlidir. Antifungal tedavi ile birlikte gerekli

seviyede ağız hijyenini sağlamak, OK'in önlenmesinde ve etkili bir şekilde tedavisinde oldukça önemlidir. Medikal tedavi için birçok seçenek mevcuttur. OK'nin virülansına, konumuna ve tipine bağlı olarak, sistemik veya topikal tedavi uygulanabilir. Bununla birlikte, sistemik medikal tedavide ilaç etkileşimleri ve toksik etkilere karşı dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Millsop JW, Fazel N. Oral candidiasis. Clin Dermatol. 2016;34(4):487-494.
2. Arendorf TM, Walker DM. The prevalence and intra-oral distribution of Candida albicans in man. Arch Oral Biol. 1980;25(1):1-10.
3. Singh A, Verma R, Murari M, Agrawal A. Oral candidiasis: An overview. J Oral Maxillofac Pathol. 2014;18(1):81-85.
4. Zegarelli DJ. Fungal infections of the oral cavity. Otolaryngol Clin North Am. 1993;26(6):1069-1089.
5. Farah CS, Lynch N, McCullough MJ. Oral fungal infections. Aust Dent J. 2010;55(1):48-54.
6. McCullough MJ, ClemonsKV, StevensDA. Molecular epidemiology of the global and temporal diversity of Candida albicans. Clin Infect Dis. 1999;29(5):1220-1225.
7. Reichart PA, Samaranayake LP, Philipsen HP. Pathology and clinical correlates in oral candidiasis and its variants. Oral Dis. 2000;6(2):85-91.
8. Astvad K, Johansen HK, Høiby N, Steptoe P, Ishøy T. Oropharyngeal Candidiasis in Palliative Care Patients in Denmark. J Palliat Med. 2015;18(11):940-944.
9. Al-Karaawi ZM, Manfredi M, Waugh AC, McCullough MJ, Jorge J, Scully C, Porter SR. Molecular characterization of Candida spp. isolated from the oral cavities of patients from diverse clinical settings. Oral Microbiol Immunol. 2002;17(1):44-49.
10. Cruz BB, Romo SA, López-Esqueda FJ, Rosa-García E de la, HernándezRR, Sánchez-VargasLO. Oral Candida isolates and

fluconazole susceptibility patterns in older Mexican women. Arch Gerontol Geriatr. 2016;65:204-210.

11. Farah CS, Ashman RB, Challacombe SJ. Oral candidosis. Clin Dermatol. 2000;18(5):553-562.

12. Gonsalves WC, Chi AC, Neville BW. Common Oral Lesions: Part I. Superficial Mucosal Lesions. Am Fam Physician. 2007;75(4):501-507.

13. Bedair AA, Darwazeh AM, Al-Aboosi MM. Oral Candida colonization and candidiasis in patients with psoriasis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2012;114(5):610-615.

14. Schaller M, Borelli C, Korting HC, Hube B. Hydrolytic enzymes as virulence factors of Candida albicans. Mycoses. 2005;48(6):365-377.

15. Linuma T, Arai Y, Abe Y, Fukumoto M, Fukui Y, Lwase T, Takebayashi T, Hirose N, Gionhaku N, Komiyama K et al. Denture wearing during sleep doubles the risk of pneumonia in the very elderly. J Dent Res. 2015;94(3):28-36.

16. Salvatori O, Puri S, Tati S, Edgerton M. Innate Immunity and Saliva in Candida albicans-mediated Oral Diseases. J Dent Res. 2016;95(4):365-371.

17. Vila T, Rizk AM, Sultan AS, Jabra-Rizk MA. The power of saliva: Antimicrobial and beyond. PLOS Pathog. 2019;15(11):e1008058.

18. Khan SA, Fidel PL, Jr, Al Thunayyan A, Varlotta S, Meiller TF et al. Impaired Histatin-5 Levels and Salivary Antimicrobial Activity against C. albicans in HIV Infected Individuals. J AIDS Clin Res. 2013;4(193).

19. Tejani S, Sultan A, Stojanov I, Woo SB. Candidal carriage predicts candidiasis during topical immunosuppressive therapy: a preliminary retrospective cohort study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2016;122(4):448-454.

20. Mun M, Yap T, Alnuaimi AD, Adams GG, McCullough M. Oral candidal carriage in asymptomatic patients. Aust Dent J. 2016;61(2):190-195.

21. Rad M, Kakoie S, Niliye Brojeni F,

Pourdanghan N. Effect of Long-term Smoking on Whole-mouth Salivary Flow Rate and Oral Health. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 2010;4(4):110-114.

22. Farah C, Balasubramaniam R, McCullough MJ. Contemporary Oral Medicine. Switzerland: Springer, 2019. 2409 p.

23. Vidya KM, Rao UK, Nittayananta W, Liu H L, Owotade FJ. Oral mycoses and other opportunistic infections in HIV: therapy and emerging problems - a workshop report. Oral Dis. 2016;22(1):158-165.

24. Samaranayake LP, Keung Leung W, Jin J. Oral mucosal fungal infections. Periodontol 2000. 2009;49(1):39-59.

25. Warnakulasuriya S, Tilakaratna WM. Oral Medicine & Pathology: A Guide to Diagnosis and Management. Jaypee Brothers Medical Publishers, 2021.

26. Gasparoto TH, Oliveira CE de, Vieira NA, Porto VC, Gasparoto CT, Campanelli AP, Lara VS et al. The pattern recognition receptors expressed on neutrophils and the associated cytokine profile from different aged patients with Candida-related denture stomatitis. Exp Gerontol. 2012;47(9):741-748.

27. Johnson DA, Yeh CK, Dodds MW. Effect of donor age on the concentrations of histatins in human parotid and submandibular/sublingual saliva. Arch Oral Biol. 2000;45(9):731-740.

28. Villa T, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, Jabra-Rizk MA. Oral Candidiasis: A Disease of Opportunity. J fungi (Basel, Switzerland). 2020;6(1):15.

29. Apkan A, Morgan R. Oral candidiasis. Postgrad Med J. 2002;78(922):455-459.

30. Sharon V, Fazel N. Oral candidiasis and angular cheilitis. Dermatol Ther. 2010;23(3):230-242.

31. Muzyka BC. Oral fungal infections. Dent Clin North Am. 2005;49(1):49-65.

32. Sitheequ MAM, Samaranayake LP. Chronic hyperplastic candidosis/candidiasis (candidal leukoplakia). Crit Rev Oral Biol Med. 2003;14(4):253-267.

33. Patton LL. Oral lesions associated with

human immunodeficiency virus disease. Dent Clin North Am. 2013;57(4):673-698.

34. Ellepola AN, Samaranayake LP. Inhalational and topical steroids, and oral candidosis: a mini review. Oral Dis. 2001;7(4):211-216

35. Ellepola AN, Samaranayake LP. Oral candidal infections and antimycotics. Crit Rev Oral Biol Med. 2000;11(2):172-198.

36. Giannini PJ, Shetty K V. Diagnosis and management of oral candidiasis. Otolaryngol Clin North Am. 2011;44(1):231-240.

37. Barros SP, Altarawneh S, Bencharit S, Loewy Z, Gendreau L, Offenbacher S, Denture sore mouth. A possible etiology. British Dental Journal. 2012;1(12):357-360.

38. Perić M, Živković R, Milić Lemić A, Radunović M, Miličić B, Arsić Arsenijević V. The severity of denture stomatitis as related to risk factors and different Candida spp. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2018;126(1):41-47.

39. Redman RS. Prevalence of geographic tongue, fissured tongue, median rhomboid glossitis, and hairy tongue among 3,611 Minnesota schoolchildren. Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol. 1970;30(3):390-395.

40. Appleton SS. Candidiasis: pathogenesis, clinical characteristics, and treatment. J Calif Dent Assoc. 2000;28(12):942-948.

41. Rose JA. Folic-acid deficiency as a cause of angular cheilosis. Lancet (London, England). 1971;2(7722):453-454

42. Odden K, Schenck K, Koppang H, Hurlen B. Candidal infection of the gingiva in HIV-infected persons. J Oral Pathol Med. 1994;23(4):178-183.

43. Velegraki A, Nicolatou O, Theodoridou M, Mostrou G, Legakis NJ. Paediatric AIDS--related linear gingival erythema: a form of erythematous candidiasis? J Oral Pathol Med. 1999;28(4):178-182.

44. Taylor M, Raja A. Oral Candidiasis. StatPearls. Published online July 25, 2021. Accessed September 11, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545282/>

45. Williams DW, Lewis MA. Isolation and identification of Candida from the oral cavity. Oral Dis. 2000;6(1):3-11.

46. COMPAGNONI MA, SOUZA RF, MARRA J, PERO AC, BARBOSA DB. Relationship between Candida and nocturnal denture wear: quantitative study. J Oral Rehabil. 2007;34(8):600-605.

47. Kauffman CA, Jones PG. Candidiasis. Post Grad Med. 2016;80(1):129-134.

48. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: Clin Infect Dis. 2009; 48(5): 503–535.

49. Balabanova M, Popova L, Tchipeva R. Dyes in dermatology. Clin Dermatol. 2003;21(1):2-6.

50. Epstein JB. Antifungal therapy in oropharyngeal mycotic infections. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1990;69(1):32-41.

51. Greenspan D. Treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-positive patients. J Am Acad Dermatol. 1994;31(3):51-55.

52. Hellfritsch M, Pottegård A, Pedersen AJ, Burghle A, Mouaanaki F, Hallas J, Grove EL, Damkier P. Topical Antimycotics for Oral Candidiasis in Warfarin Users. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2017;120(4):368-372.

53. Dias AP, Samaranayake LP, Lee MT. Miconazole lacquer in the treatment of denture stomatitis: clinical and microbiological findings in Chinese patients. Clin Oral Investig. 1997;1(1):47-52.

54. Zhang LW, Fu JY, Hua H, Yan ZM. Efficacy and safety of miconazole for oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. Oral Dis. 2016;22(3):185-195.

55. Stelzner A. F. C. Odds, Candida and Candidosis, A Review and Bibliography (Second Edition). J Basic Microbiol. 1990;30(5):382-383.

56. Gupta AK, Sauder DN, Shear NH. Antifungal agents: an overview. Part I. J Am Acad Dermatol. 1994;5(1):677-698

Sorumlu Yazar: Arş. Gör. Nazlı Hilal KAHRAMAN, e mail: nazliihilalkahraman@gmail.com

Gönderim Tarihi: 07 Aralık 2022; Kabul Tarihi: 06 Mart 2023

57. FDA Drug Safety Communication: FDA limits usage of Nizoral (ketoconazole) oral tablets due to potentially fatal liver injury and risk of drug interactions and adrenal gland problems | FDA. Accessed September 12, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-limits-usage-nizoral-ketoconazole-oral-tablets-due-potentially>

58. Aleck KA, Bartley DL. Multiple malformation syndrome following fluconazole use in pregnancy: report of an additional patient. Am J Med Genet. 1997;72(3):253-256.

59. Barone JA, Koh JG, Bierman RH, Colaizzi

JL, Swanson KA, Gaffar MC, Moskovitz BL, Mechlinski W, Van de Velde V. Food interaction and steady-state pharmacokinetics of itraconazole capsules in healthy male volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 1993;37(4):778-784.

60. Vazquez JA. Role of posaconazole in the management of oropharyngeal and esophageal candidiasis. Ther Clin Risk Manag. 2007;3(4):533-542.

Arş. Gr. Nazlı Hilal KAHRAMAN "Oral Kandidoz" Van Diş Hekimliği Dergisi 2023;4(1);30-41.