

Candida cinsi mantarlar (*C. albicans*)

Aydın M. *Candida cinsi mantarlar (Candida albicans)*. Ed. Cengiz, Mısırlıgil, Aydın. Tıp ve diş hekimliğinde genel ve özel Mikrobiyoloji. Konu 133. Sa:1109-1118. Güneş yayınevi, Ankara, 2004.

GENEL ÖZELLİKLER VE SINIFLANDIRMA:

Kandida cinsi mantarlar, *Cryptococcaceae* familyasından olup 30 dan fazla türü tarif edilmiştir. *C. albicans* dışında, *C. tropicalis*, *C. stellatoidea*, *C. pseudotropicalis*, *C. viswanathii*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondi* ve *C. krusei* diğer önemli kandidalardan bazılarıdır. Doğal kaynağı insandır. Toprak ve bitkilerden de üretilebilir. Kandida cinsi mantarlar bifaziktir. Maya fazındayken tek hücrelidir, konağa girdiklerinde basit tomurcuklanma ile oluşan blastosporlar ile ürerler. Yaptığı hastalıklara genel olarak kandidiyaz (kandidiyoz) veya monilyaz ismi verilir.

İnsanda hastalık yapan kandidaların başında *C. albicans* gelir. *C. albicans*'lar içerisinde GDH18, GDH3339, CA1957, ATCC 28366 ve ATCC 10321 suşları daha virülandır. Diğer kandidalar insanda seyrek olarak hastalık yapar veya avirülandır.

CANDIDA ALBICANS:

MORFOLOJİSİ :

Diğer kandidalar gibi konağa girmeden önce maya fazındadır, buna Y fazı (Yeast phase, saprofit faz) denir. Konak dokuya temas ettikten bir süre sonra psödemiçelyumlar geliştirerek hastalık yapan fazına, yani M fazına (Mycelial phase, hyphal phase) geçerler.

Y fazındaki kandidaların sitoplazmalarını bir hücre membranı ve kalın bir hücre duvarı sarar. Bu fazdaki *C. albicans* hücresinin görüntüsü limona benzer. Ovoid ve iki kutbundan çıkıntılıdır. Hücre duvarı çok tabakalıdır ve yapısında 7-50 nm çapında mikrofibriler demetler bulunur. Bu mikrofibriller hücre duvarını çepeçevre kuşatır ve fibriler ağ oluşturur. Fibriler ağın yapısında bulunan her bir iplik 5-7 nm çapında olup yapısında β -glukan bulunduğu düşünülmektedir. Bu ağsı destek yapıya "coaxial network" veya "fibrillar network" adı verilir (burada bu yapı için **fibriler ağ** terimi kullanılacaktır). Fibriler ağ, hücre duvarındaki kitin, mannoproteinler ve diğer proteinler için matriks görevi üstlenir. Hücre duvarının yapısında bulunan kitin, hücrenin ergosterol sentezi sırasında elde edilir. Ergosterol ise *C. albicans* mikrozomal sitokromlarında bulunan *lanosterol-14 α -demethylase*'dan sentezlenir.

C. albicans'ın Y fazından M fazına geçmesi için konak dokularına temas etmesi gerekir. Bu durumda M fazına geçişi indükleyen iki uyarı tespit edilmiştir: 1) mitogen-activated protein kinase aktivasyonu (Cph1p), 2) cAMP-bağımlı aktivasyon yolu (Efg1p). Bu indüksiyon mekanizmaları *C. albicans*'ın SAP5 geni tarafından kontrol edilir. SAP5 geni bulunmayan mutantlar avirülandır ve daima Y fazında kalırlar.

KÜLTÜR VE BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ:

Bu mikroorganizmanın izolasyonu sorunsuzdur. İçerisinde antifungal bulunmayan neredeyse her besiyerinde üreyebilirler. *Sabouraud's* agarda, mısır unlu agarda, patatesli nişastalı dekstroz agarda en kolay ürerler. İlk izolasyonun %10 CO₂ li atmosferde yapılması önerilir. 37 derecede 1-4 gün inkübasyonu takiben tipik koloniler ortaya çıkar. Koloniler düzgün, grimsi beyaz, nemli görünümlü, yumuşaktır ve peynir kokuludur. Birkaç hafta beklemekle dev kandida kolonileri ortaya çıkar (Şekil 127-1a ve b). Koloniler eskidikçe buruşuk bir görünüm alır. Kültürlerinden alınan koloni materyali Gram olumlu boyanır ve 3-4 µm çapında oval maya hücreleri şeklinde görülür. Buyyonda 3 günlük kültüründen hazırlanan preparatlarda 4-6 x 6-10 µm boyutlarında ovoid maya hücreleri görülür.



Şekil 127-1 Sabouraud's agarda 48 saatlik (solda) ve 2 aylık (sağda) *C. albicans* kolonileri.

Mısır unlu jeloz besiyerinde klamidospore yapmaya eğilimlidir. Bu sporlar pseudomıçelyumların ucunda gelişir ve 7-8 µm çapındadır. Ayrıca kalın duvarlı terminal klamidiaspor yapabilir.

Hasta bölgeden skrapel ile kazınan deri veya tırnak parçaları bir petri kutusu içerisinde laboratuvarında ve oda ısısında haftalarca bozulmadan bekleyebilir. Eküvyon ile alınan materyalin bozulma riski olmadığından transport besiyeri kullanmaya gerek yoktur.

C. albicans glukoz, galaktoz ve maltozu fermente eder. Laktoz, mellibiyoz, rafinoz, melisitoz ve inülnü fermente etmez. Glukoz, galaktoz, maltoz, sukroz trehaloz, D-ksiloz, ve D-mannit'i asimile eder; laktozu rafinozu ve sellobiyozu asimile etmez. Sikloheksidine duyarlıdır. Sukrozdan gaz yapmaz. *C. albicans*'ı diğer kandidalardan ayıran en önemli özelliği germ tüp deneyinin pozitif olmasıdır:

GERM TÜP DENEYİ: Saf kültürden bir öze dolusu koloni materyali, serum içerisinde süspanse edilir ve etüvde 2 saat bekletilir. Mikroskop ile 40x büyültmede incelenir. Sadece *C. albicans* tomurcuklanma gösterir. Buna Reynold-Braude fenomeni de denir. *C. albicans* dışındaki diğer kandidalar germ tüp negatiftir.

ANTİJENİK YAPILARI:

C. albicans hücre duvarında üç önemli yapı yer alır:1) β-glukan (fibriler ağı oluşturan ana maddedir) 2) kitin (hücre duvarına sertlik veren bir proteindir) 3) mannopteinler (şekere bağlı proteinlerdir). Hücre duvarının yapısına katılan bu maddeler tomurcuklanma sırasında, M fazına geçerken ve geçtikten sonra doku içerisine serbest kalırlar. Hepsi kuvvetli antijeniktir. Tomurcuklanma sırasında, tam tomurcuklanmanın olacağı noktada hücre duvarındaki kitin yapıyı gevşetmek ve sitoplazmik genişlemeyi kolaylaştırmak amacıyla bazı enzimler salgınır. Bu enzimler sitoplazmik membranın hemen altından salgınır ve periplazmik boşluğa geçer. Hücre duvarının sitoplazmik membrana bakan yüzeyinde Con A adı verilen reseptörlere tutunarak, o noktada hücre duvarının sınırlı ve lokal olarak yıkılmasını sağlar. Con A reseptörler sadece tomurcuklanmanın olacağı bölgede yer

alırlar. Bu işlemler sırasında kandida hücre gövdesinden ve hücre duvarından çevreye sızarak antijen etkisi gösteren enzimler şunlardır:

1. Con A reseptörlerine tutunan litik enzimler:

Zymoliaz: Kandida hücre duvarında bulunan manno proteinler alkalide çözünebilir yapıdadır ve fibriler ağa kovalent bağlar ile tutunurlar. Tomurcuklanma nın olacağı hücre duvarı bölgesinde salınan zymoliaz enzimi fibriler ağı oluşturan β -glukan'ı ve buna bağlı olan manno proteinleri birbirinin eşiti olmayan 2 parçaya ayırır. Bunlardan birisi 260 ve diğeri 180 kDa ağırlığında iki tane antijenik manno proteindir ve bunlar serbest kalarak konak dokuya yayılır. İşte kandidaların en önemli antijeni hücre çoğalması sırasında yanlılıkla dokuya sızan bu iki manno proteindir. 260 kDa olan manno protein 180 kDa olan manno proteinin prekürsörüdür. Geriye kalan protein artefaktlar, herbirisi 50 kDa'dan hafif en az 4 polipeptit antijen şeklindedir, bunlar minör antijenlerdir.

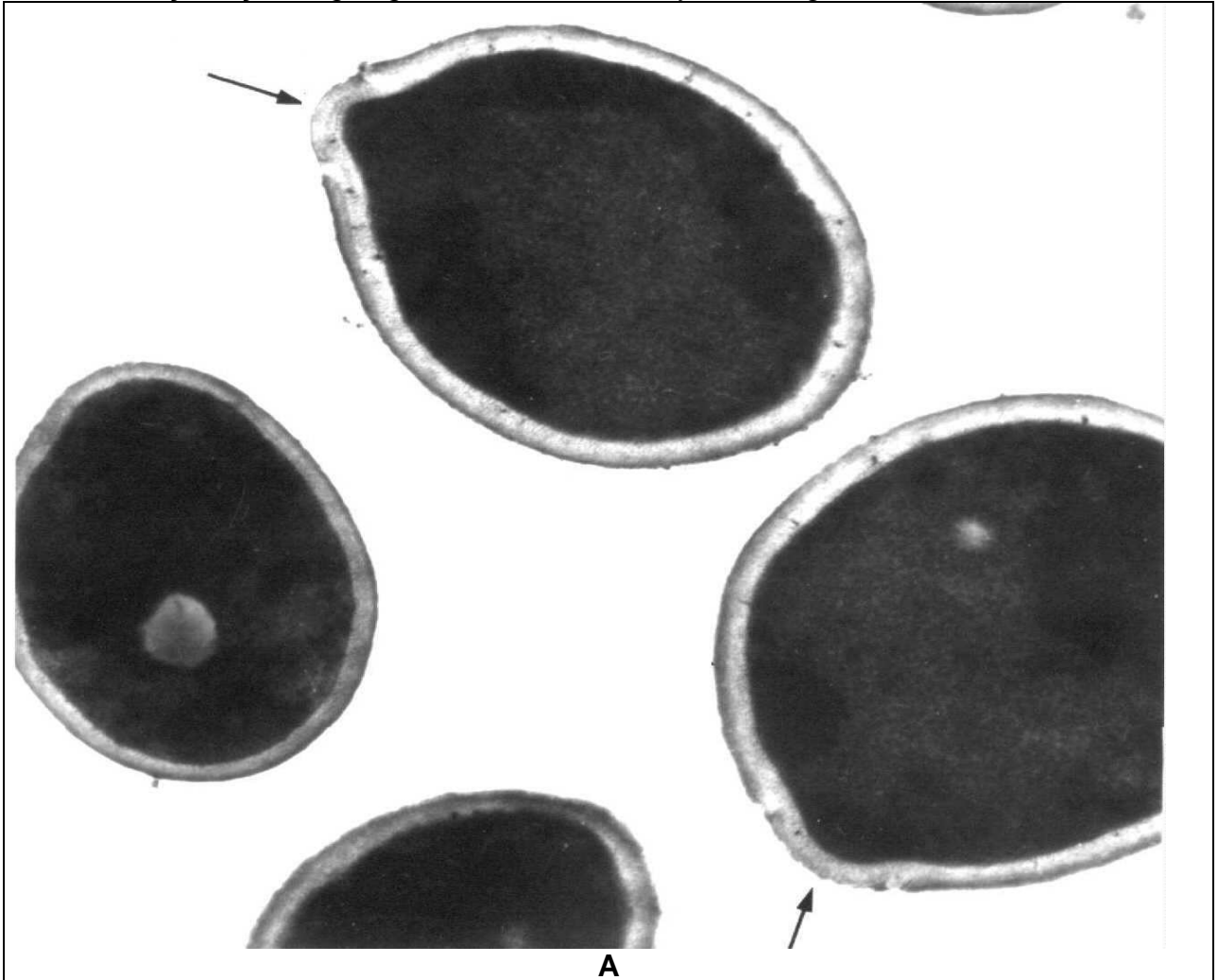
Kitinaz : Bir proteazdır ve hücre duvarında bulunan ve glukana glikolizidik bağlar ile tutunmuş olan kitini parçalar.

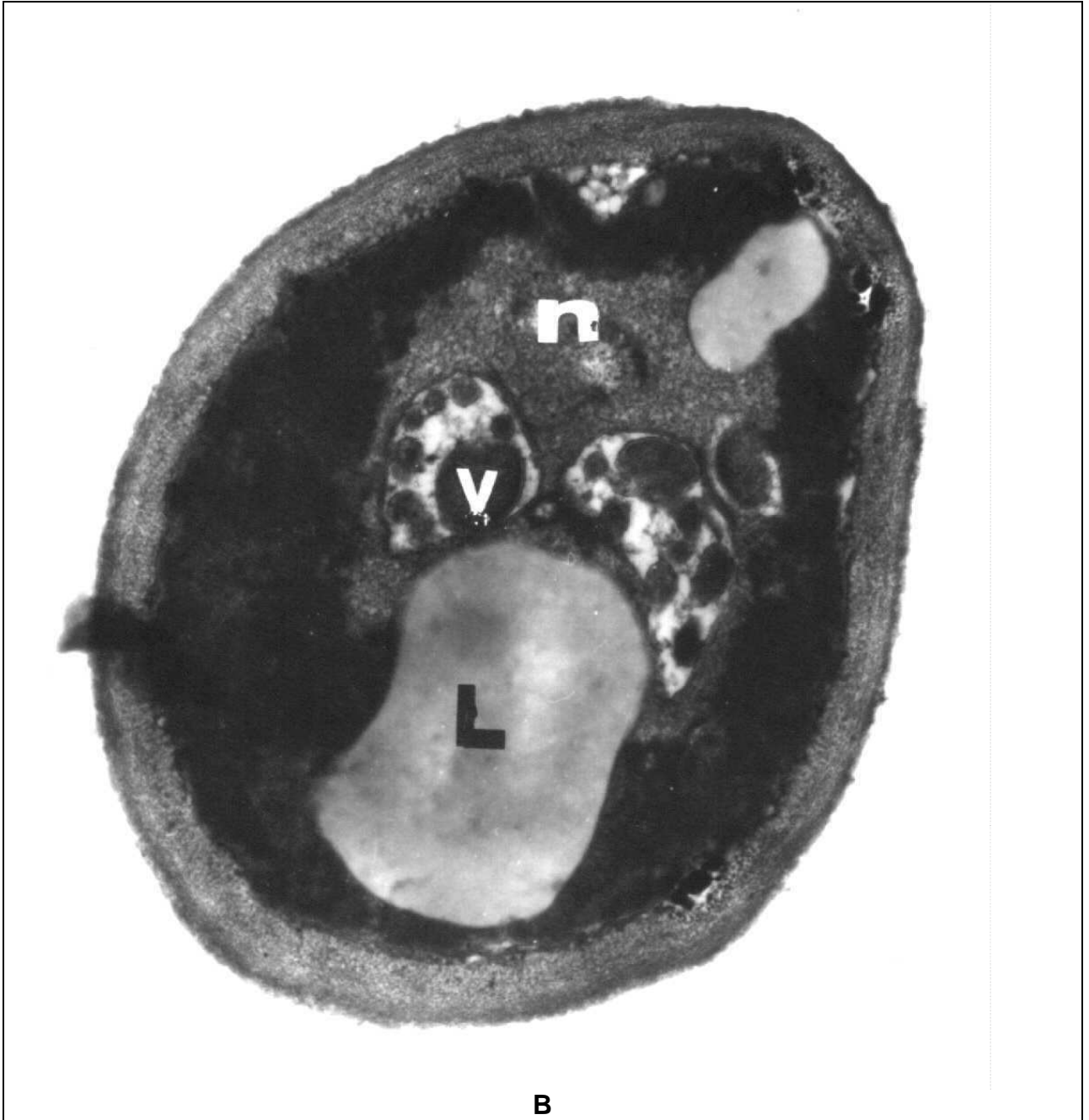
Aspartik proteinazlar ve β -merkaptolan bu sırada konak dokuya sızan diğeri litik enzimlerdir.

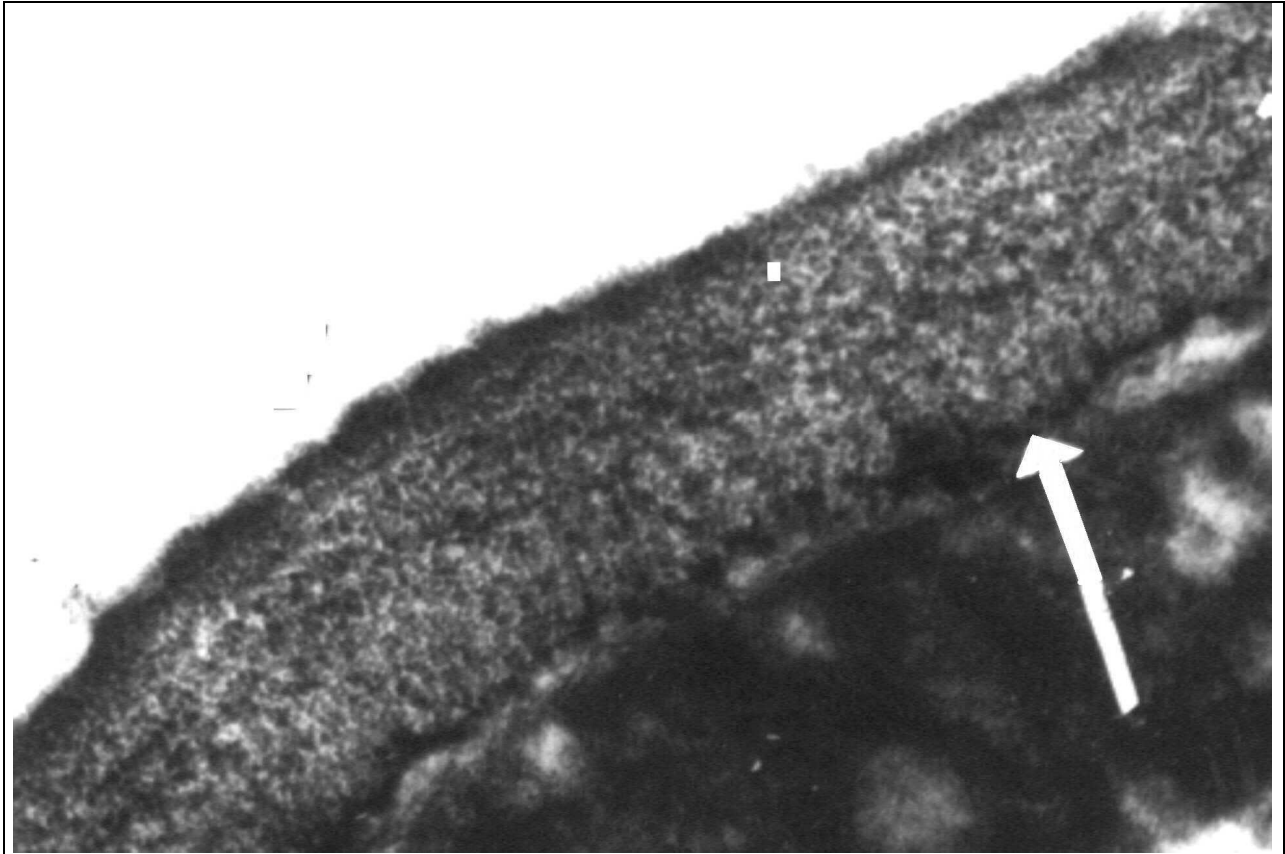
2. Glukan:

Fibriler ağın yapısında bulunan bu madde; zymoliaz ile yerinden koparıldığında, alkalide çözünen, asitte çözünen (1,6- β -polimer) ve hiçbirinde çözünmeyen (1,6- β - ve 1,3- β -polimer) olmak üzere 3 farklı tipte olarak konak dokuya yayılır. Konak doku için bilhassa çözünmeyen glukan kuvvetli antijen etkisi gösterir.

Bu iki antijen (manno protein ve glukan) kandida immünolojisinde önemli yer tutar. Bunlara karşı oluşan özgül IgG antikorlarının koruyuculuk değeri vardır.







C



D

Şekil 127-2 *C. albicans* TEM mikrofotoğrafları,

- A), ok işaretleri hücre duvarı üzerindeki tomurcuklanma merkezlerini gösteriyor.
 B) Y fazındaki *C. albicans* hücresi; L, lipit inklüzyon; V, vakuol; N, nükleus.
 C) Y fazında hücre duvarındaki fibriler ağ, beyaz ok sitoplazmik memranı gösteriyor.
 (TEM fotoğraflar: Aydın M. Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ab D.)
 D) Kök kanalında filamentöz yapıları ile tutunan kandida hücrelerinin SEM fotoğrafı
 12 numaralı kaynaktan alınmıştır, kırmızı barın uzunluğu 10 µm dir.

VİRULANS VE PATOJENİTE ÖZELLİKLERİ:

Bağışıklık sistemi sağlıklı olan laboratuvar hayvanlarında deneysel olarak kandidiyaz oluşturmak zordur. Deney hayvanlarının ilgili dokularının travmatize edilmesi, radyasyon verilmesi veya immün sistemlerinin bloke edilmesi durumunda deney hayvanlarında kandidiyaz oluşturulabilmektedir. Deneysel orofaringeal kandidiyazlarda hastalığın prognozunu etkileyen 4 grup anti-kandidiyal hücre tespit edilmiştir: PNL, mononükleer fagositler, CD4+ ve CD8+ T lenfositleri.

Bütün T lenfositleri antikandidiyal etkiye sahip değildir. Yüzeylerinde CD11b ve CD18 markerları taşıyan lenfositler antikandidiyaldir. Antikandidiyal lenfositlerin yüzeylerindeki Mac-1 (macrophage-1 antigen) reseptörleri bulunur. Lenfositler kandidalara bu reseptörleri aracılığı ile tutunabilmektedir. *N-acetylglucosamine* ve β -*glucan* salgılayan kandidalar lenfositlerin Mac-1 aracılıklı tutunmasını bloke edebilirler. Aslında bu iki enzim kandidaların konak dokuya adezyonlarını sağlayan ekstraselüler enzimlerdir. Bu enzimi bulunmayan mutant *C. albicans* hücrelerinin hem virulansı kaybolmakta hem de koloni morfolojileri değişmektedir. Bu enzim bloke edildiğinde *C. albicans*'ın epitele tutunması %38 oranında azalmaktadır.

Epitel hücrelerinin yüzeyinde kandidaların adezyonuna engel olan, blastokonidya ve hifa gelişimlerini engelleyen bir mekanizmaları vardır. Epitelin bu özelliği konağın sistemik immün savunmasından kısmen bağımsızdır. Bu antikandidiyal özellik, kaynağını epitel hücre yüzeyinde ne olduğu henüz kesin olarak bilinmeyen bir karbonhidrattan almaktadır, ısı, paraformaldehit ve deterjanlar ile epitelin bu özelliği ortadan kalkmaktadır.

C. albicans diğer kandidalar içerisinde ağız mukozası ve plastik yüzeylere en iyi tutunan mantardır. Statherin ve PRPler (PRP1 hariç), *C. albicans*'ın diş sert dokularına ve yanak mukozasına tutunmasına aracılık eder. Statherin bloke edildiğinde diş sert dokularına tutunma %93, yanak mukozasına tutunma %43 oranında azalır. Kandidaların konak dokuya tutunması blastospor fazında daha fazladır. Ortamda şeker (galaktoz) bulunduğunda, veya 2 değerlikli iyonlar (Mg^{++} , Ca^{++}) bulunduğunda tutunması artar. Mono ve disakkaritler aderansı pek az artırır, aminoşekerler ise aderansı inhibe eder.

C. albicans, Fibrinojen, fibronektin, trombin, laminin, tip I ve tip IV kollajene ve bakterilere tutunmaya meğillidir. Böyle tutunmalar ile kandidiyal biyofilmler oluşur.

Kandidiyal biyofilm:

C. albicans bileşiminde karbonhidrat (%41), protein (%5), fosfor ve heksozamin ihtiva eden bir ekstraselüler matriks sentezleyerek hücre dışında biriktirir. Bu matriks hidrofobiktir ve konak doku proteinlerine tutunabilir. Bu tutunmayı takiben üzerine sırasıyla serum proteinleri (bilhassa fibrin), deskuame epitel hücreleri, ölü lökositler, ve psödophifalar yerleşir. Antifungallere daha dirençli olan ve birbirlerinin yaşam faaliyetlerini destekleyen kandidiyal elementlerden oluşan, çamursu yapıdaki bu tabakaya kandidiyal biyofilm adı verilir.

C. albicans'ın bilhassa noninvazif olanlarının biyofilm oluşturma özellikleri, hem başka kandidalara hem de invazif *C. albicans* türlerine göre daha fazladır. Böyle bir kandidiyal biyofilmde, en alt tabakadaki *C. albicans* hücreleri blastospor geliştirerek altındaki konak dokuya penetre olurlar. Böylece hem dışardan gelebilecek antifungal müdahaleden korunurlar, hem de konak dokuda infeksiyonu sistematize edecek bir mimari geliştirirler. Non immun savunma faktörleri (salya lizozimleri, özgül olmayan IgA,

diğer immünoglobulinler, laktoferrin, salya fosfoproteinleri, laktoperoksidaz, PNL ve diğer selüler savunma elementleri) kandidiyal biyofilmi engelleyemez hale gelir.

Kandidiyal biyofilmlerin yüzeyine stafilokok kolonizasyonu sık görülür. Ortamda >250 mM glukoz bulunduğu *Streptococcus mutans* ve *Streptococcus sanguis*, kandidiyal biyofilme iştirak eder. *S. salivarius* ve *Actinomyces*'lerin kandidiyal biyofilme katılabilmesi için ortamda en az 500 mM galaktoz bulunması gerekmektedir. Bu şekilde miks biyofilm oluştuktan 6 saat sonra kandidalar *fluconazole* direnci kazanırlar (MIC, >128 µg/ml). Çünkü stafilokokların ekstraselüler polisakkaritleri biyofilme dışarıdan uygulanabilecek *fluconazole*'u inhibe ederler. Ayrıca kandidalar önceden duyarlı bile olsalar *fluconazole*, *nystatin*, *chlorhexidine*, *terbenafine*, *amphotericin B*, *voriconazole* ve *ravuconazole*'e karşı direnç kazandıkları rapor edilmiştir. Biyofilm oluşturan kandidalara karşı en etkili ilaç *echinocandin* (*caspofungin* ve *micalfungin*), ve *amphotericin B*'nin lipit formülasyonlarıdır. Kök kanalı içerisindeki kandidiyal biyofilm için biyomekanik preparasyon, *sodium hypochlorite*, *iodine potassium iodide* ve *chlorhexidine acetate* etkilidir. Kalsiyum hidroksit etkisizdir.

YAPTIĞI HASTALIKLAR VE KLİNİK BULGULARI

Hiçbir hastalık oluşturmada çok sayıda kandida ağız, barsak, vajina, üst solunum yolu ve deri florasında bulunur, bu floraların doğal bir üyesidir. Oportunistik patojendir. İmmün yetersizliğin bulunduğu durumlarda yüzeysel ve derin mikozlara sebep olur.

Ekstraoral kandidiyazlar:

Vajinit: bilhassa şeker hastası kadınlarda daha sık rastlanır. Hem kan şekerinin yüksek olmasına bağlı genel bir immün baskılanma vardır hem de glukozüriye bağlı ekolojik bir değişim vardır. Bu durumda kandidiyaz, vulvada ve vajina çevresinde basit ekzematoid dermatit şeklinde başlar, kaşıntılıdır, vezikül ve püstüller görülebilir, nadiren ülserleşebilir. Ayrıca vajinal dokudaki östrojen kümülasyonu sebebiyle gebeler bu hastalığa meğildir. Böyle kadınların eşleri duyarlı ise glans penis üzerinde veya prepüste benzer lezyonlar görülebilir. Bunlar genellikle sünet olmamış veya fimozisli erkeklerdir. Bu açıdan bakıldığında vajinal kandidiyaz veneryen hastalık gibi değerlendirilebilir.

Onikomikoz: Tırnaklar çevresinde ağrılı kırmızı kabarcıklarla karakterize piyojenik lezyonlardır, fakat cerahat yoktur. Tırnak sertleşir, kalınlaşır ve oluklu bir görüntü alır. Bu tabloyu *Tricophyton* ve *Epidermophyton* cinsi mantarların yaptığı lezyonlardan ayırmak için kültür yapılması gerekir.

İntertrigo: Daha çok koltuk altı, meme altı, göbek çevresi, gluteal kıvrımlar ve kasıklarda görülen, sınırları kesin, eritematöz, bazen papüloskuamöz eksudatif lezyonlardır.

Perianal kandidiyaz: Anüs ve çevresinde, aniden başlayan, beyaz , masere kaşıntılıdır, eksudatif seyredebilir.

Generalize deri kandidiyazı: Meme altı, göbek kasık gibi kıvrımlı deriden başlayarak yayılır. Hemen daima vücuttaki başka bir lokalize kandidiyazı takiben ortaya çıkar. Ekzematoid formda başlar, veziküller ve hatta püstüler formlara dönüşebilir. Vajinal kandidiyazlı annelerin prematüre bebeklerinde daha sık görülür.

Böyle generalize vakalarda el parmaklarında içleri steril sıvı ile dolu veziküller döküntüler görülebilir. Bunlar kandida allerjisi ile ilgilidir ve "monilid" adını alır. Ayrıca ter bezlerinde görülen "miliarya" yine bir kandida allerjisini işaret eder.

Pulmoner kandidiyaz: Akciğerin seyrek görülen bir mantar hastalığıdır. Hastada daima önceden bir immün yetersizlik durumu bulunur. Ateş, gece teri, dispne, öksürük, bazen kanlı olabilen jelatinöz kıvamda balgam bulunur. Balgam peynir veya maya kokuludur. Yavaş ilerler ve kronik vakalar tüberküloz ile karışabilir. Teşhis balgam kültürü ile konur.

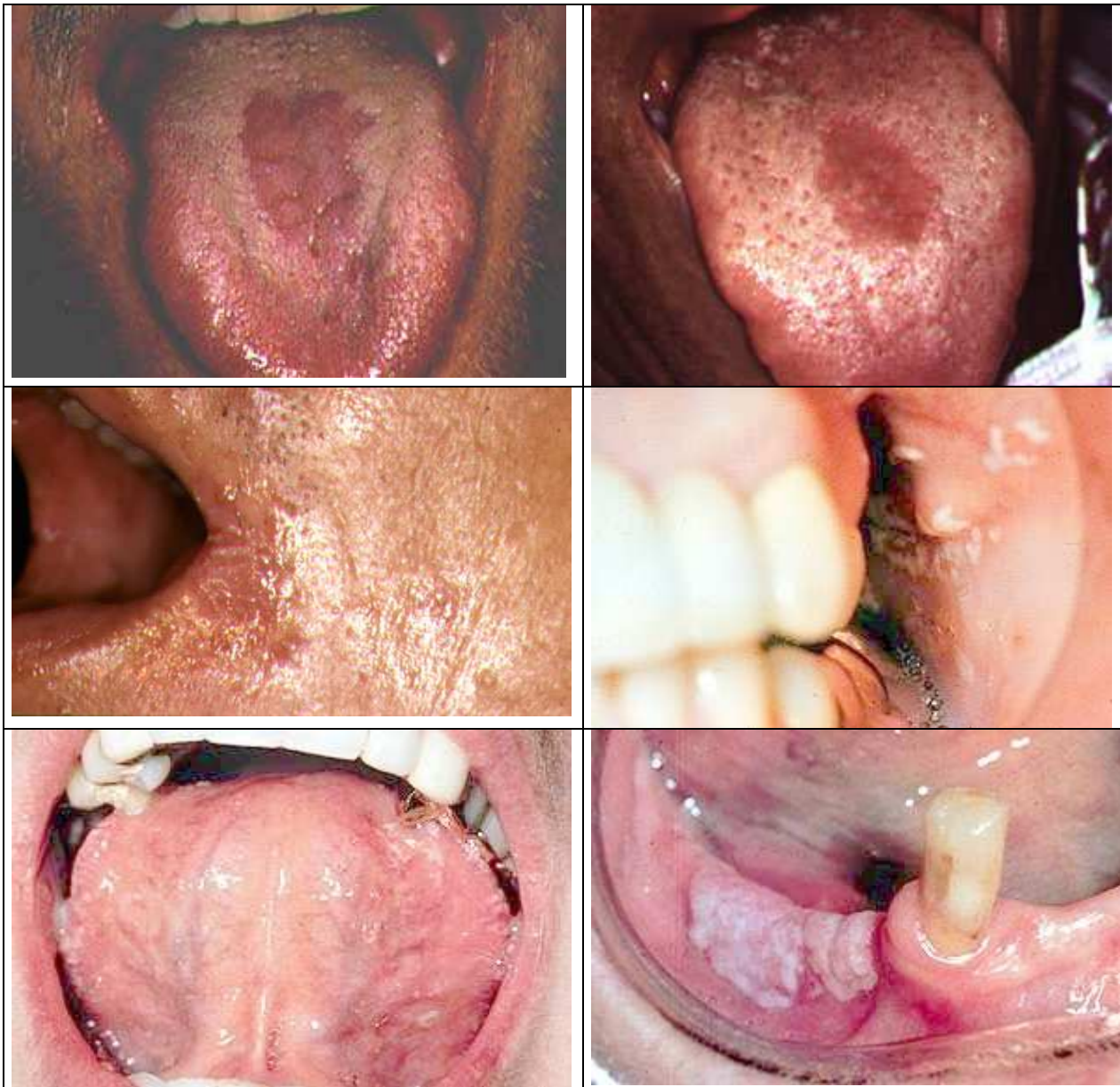
Bronkopulmoner kandidiyaz: Bu terim, sınırlı olarak bronş tutulduğunda kullanılır. Pulmoner kandidiyazdan tam olarak ayırd etmek zordur veya pulmoner kandidiyaza dönüşebilir. Prognoz, pulmoner tip kandidiyaza kıyasla biraz daha iyidir. Yıllarca kronik

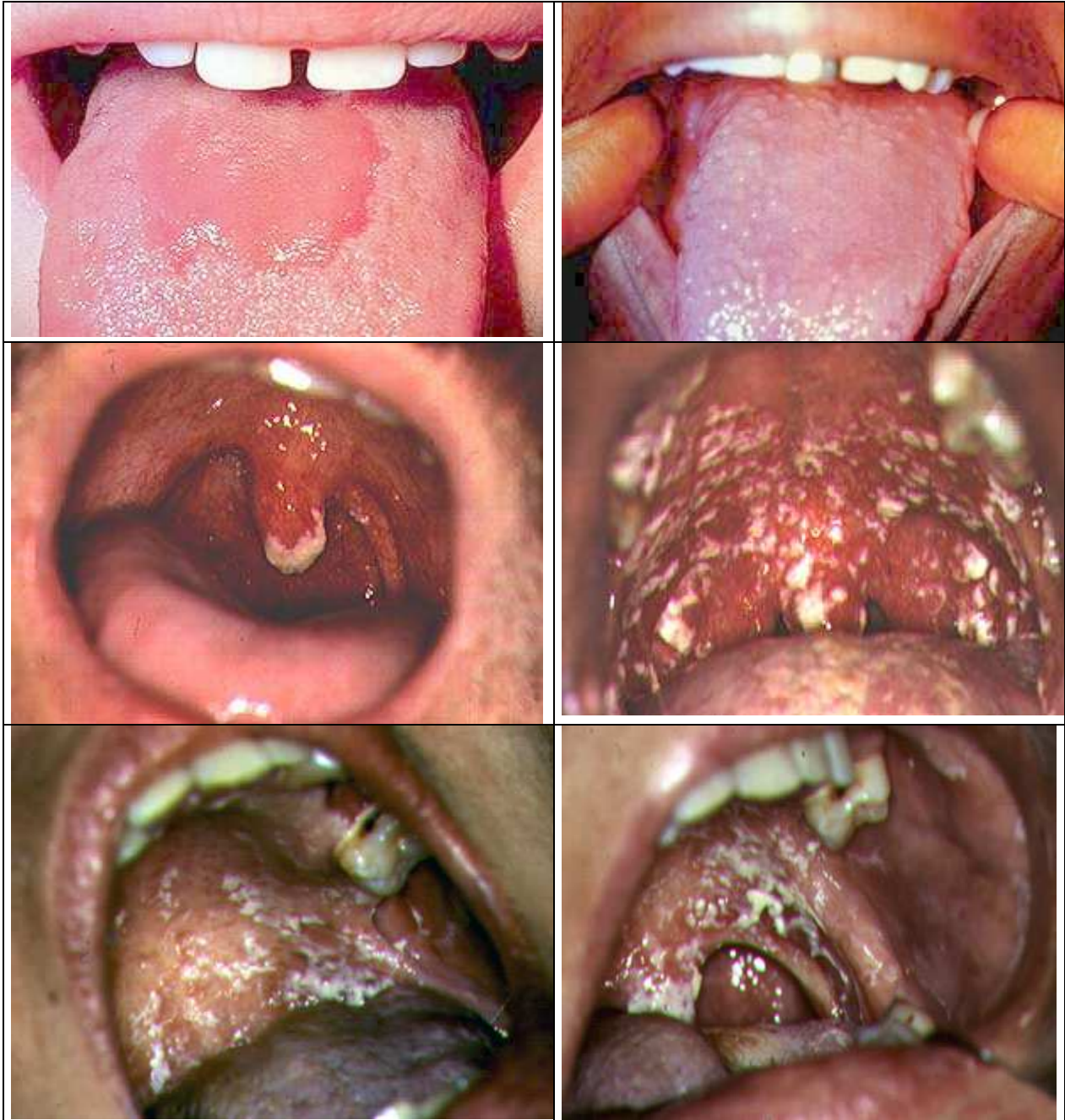
bronşit veya astım belirtileri vererek devam edebilir. Öksürük, genel durum bozulması ve renksiz balgam çıkarma vardır. Bazı vakalar oral kronik hiperplastik kandidiyaz veya pamukçuk ile birlikte seyredir. İki birlikte tedavi edilmelidir. Aksi halde bir bölgeden kalkan *C. albicans* hücreleri diğer bölgeyi iyileşmiş bile olsa yeniden infekte edebilir.

Diğer kandidiyazlar: İmmün defektli bireylerde fungemi ile endokardit, menenjit, beyin apseleri, piyelonefrit ve sistit oluşturabilir. Ayrıca yayılma yoluyla üveit ve özefajit yapabilmektedir. *C. albicans* sistemik dolaşıma girdiği zaman böbreğe tropizm gösterir. Karaciğer, böbrek hastalarında, lösemide ve yaşlılıkta kandida fungemisi böbrek lezyonları ile sonlanabilir.

Al, ayak parmak araları, kasık, koltuk altı ve kadınların meme altı gibi derinin pile yaptığı nemli bölgelerde kliniği atipik olan kandidiyazlar görülebilir. Vezikül şeklinde başlayıp sınırları kesin, eritematöz nemli lekeler oluşur. Yüzeyde epitel deskuamasyonu ve hasta tarafından kaşındığı için bazen hemorajik odaklar bulunabilir. Bazen lezyonun yüzeyi pamukçukta olduğu gibi beyaz olabilir. Bilhassa ayak parmakları arasında gelişen kandida mikozundan kültür yapıldığında bol *C. albicans* yanında *S. aureus* ve *E. coli* ürediği görülür. Bu durum *C. albicans*'ın koinfeksiyon sebebi olabileceğini düşündürür.

Ayrıca bebek bezlerinin deriye temas ettiği yerde meydana gelen eritematöz lezyonların (pişik) kandidaların iştirak ettiği yüzeysel mikozlar olduğu düşünülmektedir.





Muhtelif intra oral kandidiyaz görüntüleri

İntraoral kandidiyazlar:

Pamukçuk (Ağız monilyazı, thrush, Akut pseudomembranlı kandidiyaz): Hastalık dil kökü, yanak üzerinden eritemler veya ülseratif lezyonlar halinde başlar. Çok kısa sürede parlak beyaz renkli, altındaki dokuya sıkıca yapışmış, yerinden kaldırılamayan bir membran ortaya çıkar. Bu beyaz membran dökülmüş epitel hücreleri, kandida psödomicelyumları ve blastosporlarıdır. Yayılmaya meğillidir.

Yenidoğanlarda pamukçuk sıklıkla annenin doğum kanalından bebeğin ağızına bulaşması suretiyle görülür. Beyaz membranlar ülserleşebilir ama tedaviye 1-2 hafta içerisinde olumlu yanıt verir. Hastalık daima tekrarlamaya müsaittir. Bu hastalık çocuklarda (%4 sıklıkla) , yaşlılarda (%10 sıklıkla), immün defektif bireylerde daha sık görülür.

Bilhassa AIDS hastalarının ağızlarında görülen pamukçuk özefagusu yayılmaya meyillidir. AIDS hastalarının üçte birinde hastalığın ilk belirtisi ağızda görülen pamukçuktur. Bu sebeple her dişhekimin tedaviye direnen pamukçuk vakalarında AIDS

infeksiyonunu akla getirmesi ve bu yönde anamnez alması, gerekirse infeksiyon hastalıkları mütehasısına göndermesi faydalı olur. Bir çalışmada 54 HIV seropozitif hastanın 44 tanesinde periodontal dokularda ve dişeti oluşu içerisinde *C. albicans*'ın varlığı gösterilmiştir. AIDS hastalarının üçte birinde ilk belirti ağızda pamukçuktur. HIV seropozitif olan bireylerin ağızlarından elde edilen *C. albicans* suşlarının genetik benzerlik göstermesi ilginç bir bulgudur.

Kronik hiperplastik kandidiyaz (kandida lökoplazisi): Pamukçuk uzadığında, hastalık kronikleştiğinde ağız mukozasının kandidiyal elementlere verdiği immün cevap azalarak yerini tip 4 aşırı duyarlılık ve epitel hiperplazisine bırakır. Bu safhada hastanın derisi altına kandida antijenleri zerk edildiğinde immün cevap alınmaz. Tedaviye rağmen 7 yıl devam eden 67 tane oral kandidiyaz hastasından elde edilen *C. albicans* izolatları incelendiğinde aralarında genetik benzerlikler bulunduğu görülmüştür. Ağız mukozasında, beyaz, sıkı, dalgalı görünümde, sıklıkla yanak ve dilde yerleşen lökoplaklar görülür. Pamukçukta olduğu gibi yüzeyde hifalar bulunur, epitelin altındaki bağ dokusunda kronik iltihap hücreleri ve mikro apseler bulunur. Salyada IgA, serumda ise IgG tipinde antikandidiyal antikolar vardır. Böyle lezyonlar 20 yıl kadar ağızda kalabilirler. Bazen tedavisi 4-5 ay sürebilir. Abartılı T hücre savunması olaya iştirak ederse submükoza granülamatöz dejenerans görülebilir

Kandida şeliti (chelitis, perleş, angular şelit, yalama): Dudak kommisurlarında masere çatlaklar şeklinde başlar, eritemli bir hal alır. Güneş, rüzgar etkisiyle kuruyan yüz derisine ve dudak mukozasına doğru yayılabilir. Mukoza ve deride kalınlaşmalar görülür. Lezyonun hemen altındaki bağ dokusuna bol miktarda PNL ve kronik iltihap hücre infiltrasyonu vardır. Yüz kaslarındaki katlanma ve pile yapmaya sebep olan hatalı dikey boyutu olan total protez hastalarında daha sık görülür. Dudak kommisurlarında, buna benzer lezyonlara Gram pozitif kokların da sebep olabileceği hatırlanmalıdır. Ayırdedebilmek için en makul yöntem lezyondan kültür yapılmasıdır. Eğer lezyon yanak mukozasına doğru beyaz plaklar şeklinde gelişme gösteriyorsa etken genellikle *C. albicans*'tır. Eğer lezyon kabuklanıyor ve mukozaya ilerlemiyorsa etken genellikle bir bakteridir.

Protez stomatiti (kronik atrofik kandidiyaz): Bütün yabancı cisimler yeteri kadar temas ederse konak dokunun immün profilinde az veya çok bir değişikliğe sebep olurlar. İmmün savunmadaki lokal bir defekt, fırsatçı patojenlerin çoğalmasıyla sonuçlanır. Total ve parsiyel protezler oldukça geniş bir yüzey ile ağız mukozasına temas eden metal-akrilik parçalardır. Yapılan deneyler, yüzeyi serum kaplanmış akrilik plak üzerine *C. albicans*'ın daha kolay kolonize olduğu göstermiştir. Ayrıca ortamda glukoz bulunduğunda protez yüzeyinde kandidiyal biyofilm oluşumu artmaktadır. Gece uyku sırasında ağızdan çıkartılmadığında veya yeterli temizlik yapılamadığında protezin hemen altında kalan mukozaya yüzeyinde protezin sınırlarına uyacak şekilde eritematöz ödemli lezyonlar gelişir. Buradan yapılan smear preparatlarında ve doğrudan mikroskopi ile kandida hifaları görülür ve kültürlerinde hemen daima bol kandida ürer. Protez kenarı vuruklarından da bol miktarda kandida üretilmektedir. Bu durum protez vuruklarının aslında kronik mikrotravmaya bağlı bir kandidiyaz olabileceğini telkin eder. Veya mukozaya erozyonu üzerine kandidaların sonradan eklenmiş olabileceğini düşündürür.

Protez stomatiti genellikle kandida şeliti ile birlikte görülür. Yeterince uzun sürmüş protez stomatitini pamukçuk da takip edebilir. Müteharrik protezler her gece çıkarılmalı ve temizliği yapılmalıdır.

C. ALBICANS KÖK KANALI PATOJENİ MİDİR?

Uzun süre (günler) açık bırakılan kök kanalının dentin duvarlarında yukarıda anlatılan şekilde bir kandidiyal biyofilm gelişir. Bu biyofilmin içerisinde bol miktarda kandida blastosporlarının bulunduğu ve dentin kanalcıklarına penetre olduğu yapılan elektron mikroskop ve kültür çalışmaları ile gösterilmiştir. Böyle kanalların duvarındaki kandidalar kök kanalı infeksiyonundan ne ölçüde sorumludur? buradaki kandidalar steril

kanallara aktarıldığında periapikal lezyon gelişir mi? periapikal dokuda anti-kandidiyal antikor oluşur mu? kandidalar bir kök kanalı patojeni midir ? Bu soruların bir kısmı hiç cevaplanmamış bir kısmı ise eksik cevaplanmıştır. Ancak kandidaların kök kanalı patojeni olduklarına dair kesin bir delil yoktur.

Literatürde mevcut bazı yayınlar infekte kök kanalı içerisinde *C. albicans* izole edilmesini yanlış bir tanımlamayla kök kanalı mikozu olarak değerlendirmiş ve daha ileri giderek periapikal infeksiyondan *C. albicans*'ı sorumlu tutmuştur. Bu yayınlarda, infekte kök kanalından izole edilen 37 kandida örneğinin sadece tiplendirmesi yapılarak kesin bir delil bulunmadığı halde kök kanalı infeksiyondan *C. albicans* sorumlu tutulmuştur. Başka bir çalışmada 35 periapikal 35 marginal periodontitisten kültür yapıp toplam 70 tane *C. albicans* üretilip *amphotericin B* ve *5-fluorocytosine*'e duyarlı oldukları gösterilmiştir. Sadece bir antibiyotiyogram çalışması olan bu rapor bu mikroorganizmanın kök kanalı infeksiyonu sebebi olduğunu göstermediği halde, raporun sonucunda periodontitisten *C. albicans* sorumlu tutulmuştur. Aynı yazarın bir başka çalışmasında, çekilmiş insan dişleri laboratuvar koşullarında 30 gün boyunca *C. albicans* süspansiyonunda bekletilmiş ve *C. albicans*'ın dentin dokusunda biyofilm yapması mikroskopik olarak tespit edilmiştir.

Bu çalışmalardan hiç birisinde *C. albicans*'ın kök kanalı infeksiyonlarından sorumlu olduğuna dair kesin bir delil yoktur. Bir infeksiyon odağından üretilen her mikroorganizma mutlaka o infeksiyonun sebebi olmayabilir. Bir mikroorganizmanın bir infeksiyondan sorumlu olabilmesi için Koch postülasını (Bkz. Ek-1) doğrulaması gerekir. İnfeksiyondan izole edilen mikroorganizma saflaştırılıp sağlam konağa transfer edildiğinde orada da aynı hastalığı oluşturmalıdır ve oradan yeniden izole edilebilmelidir. Ayrıca konakta patojen mikroorganizmaya ait özgül antikorlar bulunması beklenir. Yukarıda özetlenen çalışmalar istatistik veya tiplendirme çalışmaları olup, hiçbirisinde infeksiyonun sağlam konağa transferi veya konak immün cevabı gösterilmemiştir.

Aynı yazarın yaptığı bir başka çalışma oldukça iddialıdır: 967 tane infekte kök kanalından materyal alınarak aerop ve anaerop koşullarda inkübe edilmiştir. 692 tane materyalde üreme olmuş, geri kalan 275 infekte kanalda hiç üreme olmamıştır. Üreme olan 692 besiyerinin 48 tanesinde bakterilerin yanında kandida cinsi mantarların da bulunduğunu tespit etmiştir. Bu 48 kültürden 6 tanesinde kandidalar saf kültür halinde bulunmuştur. İzole edilen bakterilerin çoğunluğu streptokok olarak tespit edilmiştir. Bütün çalışma boyunca (967 kültür) sadece 12 kültürde anaerop üreme tespit edilmiştir (*P. micros* ve *F. nucleatum*). Çalışmanın sonunda, maya cinsi mantarların (yani kandidaların) dirençli apikal periodontitiste önemli rolü olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anaerobik mikrobiyolojik disipline uyulmadan materyal alınması durumunda anaerop bakteri üremeyişi ve mantar kontaminasyonu kaçınılmazdır. 692 besiyerinin 48 tanesinde mantar üremesi bunu göstermektedir. Bu çalışmada 967 materyalden sadece 12 tanesinde anaerop üreme tespit edilmiş olması bu şüpheleri doğrulamaktadır. Çünkü, infekte kök kanalı florasındaki bakterilerin %99'dan fazlası zorunlu anaeroptur.

Eser yayına hazırlandığı tarihte bu çalışmanın yazarı ile temas edildi. 967 kültürden 12 tane anaerop bakteri ve 48 tane mantar üremesinin kontaminasyon ve kusurlu mikrobiyolojik prosedürden kaynaklanabileceği şüphesi kendisine ifade edildi. Diğer çalışmaları ile ilgili olarak, kök kanalından kandida izolasyonunun infeksiyon sebebi olduğunu söylemeye yeterli olmayabileceği kendisine anlatıldı. İnfeksiyon sebebi olabilmesi için izolatu transfer edip etmediği, kandidaları başka konağa taşıyıp orada hastalık başlatıp başlatmadığı soruldu, periapikal dokuda anti-kandidiyal antikor tespit edip etmediği soruldu. Yazar, yaptığı açıklamasında: 967 materyalin toplanmasına kendisinin refakat etmediğini, kök kanalından pratisyen dişhekimleri tarafından materyal alındığını, kendisinin mikrobiyolog olmadığını, daha önce kandidaları başka konağa transfer ederek infeksiyon oluşturmadığını, ve periapikal dokuda antikandidiyal antikor tespit etmediğini, bundan sonraki çalışmalarında bunu yapacağını ifade etti. (Bu bilgiler kendisinin yazılı müsaadesi ile yazılmıştır).

Bu eserin yayına hazırlandığı tarihe kadar, literatürde infekte kök kanalından sağlam kök kanalına transfer edilen bir kandida raporu bulunmamıştır. İnfekte periapikal dokuda anti-kandidiyal mannoptein antikoru da rapor edilmemiştir.

Bu günkü bilgilerimize göre *C. albicans* tek başına kök kanalı patojeni değildir, fakat kök kanalında biyofilm oluşturarak tedaviyi zor hale getirebilir.

PATOGENEZ VE İMMÜNOLOJİSİ

Kandidalar fırsatçı patojendir ve kandida hastalarında ortak bulgu immün sistemdeki bir defektin önceden mevcut olmasıdır. Bilhassa T hücrelerinin fonksiyon dışı kalmaları kandida infeksiyonlarını için davet edici bir niteliklidir.

Lokal veya genel immün yetmezliğin ortaya çıkması yaş, aşırı kilo veya kaşeksi, şeker hastalığı, dejeneratif hastalıklar, uzun süren infeksiyonlar, uykusuzluk, kötü beslenme, kortizol kullanılması, kanser, avitaminoz, metabolik hastalıklar gibi endojen sebeplerle olabileceği gibi, fiziksel veya kimyasal travma, radyasyona maruz kalma, aşırı stres gibi ekzojen sebeplerle de olabilir.

İmmün sistemi tamamen veya kısmen fonksiyon dışı bırakan böyle sebepler sistemik olmayabilir, lokal olabilir. Örneğin kalp, göz, diş protezi gibi veya kateter gibi uzun süre suni materyal temas eden dokularda lokal bir immün yetmezlik durumu görülebilir. Veya sigara, alkol gibi tahriş edici kimyasallar ile temas eden mukoza ve deride lokal olarak immün savunma hasar görebilir. Dolayısıyla immün savunmanın azaldığı her(hangi) bir dokuda kandida infeksiyonu sürpriz olmaz.

Kandidalar, aynı florada bulunan bakteriler ile belirli bir antagonizma içerisinde yaşarlar. Bakteri sayı ve çeşitliliğindeki bir azalma kandidaların florada baskın duruma geçmesine sebep olabilir. Buna “bakteriyel diskordans” denir. Uzun süre antibiyotik kullanılması bakteriyel diskordansa sebep olabilir ve kandidiyazı başlatabilir.

İmmün defektli olduğu için kandida ile infekte olan konak dokunun kandidalara yeniden immün cevap vermesi geç olur. Dolayısıyla kandidiyaz kronikleşmeye meğillidir. Fakat ilk oluşan antikolar T hücrelerine bağımlı olarak kandida yüzeyindeki mannoptein ve glukoproteine karşı gelişir. Kan dolaşımının ve T hücrelerinin bulunmadığı dokularda (örneğin tırnak) iyileşmeye önderlik eden selüler cevap ya olmaz veya geç olur.

Makrofajlar ve monosit kaynaklı dentritik hücreler, kandida hücrelerini, hem aerobik hem anaerobik koşullarda, doğrudan fagosite edebilmektedirler. Bu fagositoz için ortamda GCSF ve IL-4 bulunması gerekmektedir. Bu durumda fagositik hücrenin kandidaları yüzeylerindeki mannoz-fukoz reseptöründen tanıdıkları gösterilmiştir. Dentritik hücreler fagozitozu takiben kandidaya özgül antijenleri CD₄⁺ T hücrelerine sunarak bir APC görevi yaparlar. *C. albicans*'ın saldıdığı *histidin kinase* isimli enzim bu fagositozu zorlaştırır, ve kandidaların mukozaya (bilhassa özefagusa) tutunmasını kolaylaştırır.

C. albicans ile infekte olan oral ve vajinal mukozanın sitokin profili şu şekildedir: dokuda yüksek konsantrasyonda IL-1 ve TNF α , eser miktarda IL-8, IL-10, IL-12, TGF β ve gamma interferon tespit edilmiştir, fakat hiç IL-6 tespit edilememiştir. Bir başka çalışmada bu sitokinler IL-12 ve gamma interferon olarak tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada ise IL-18'in *C. albicans* infeksiyonlarından koruyucu rolünün çok büyük olduğu gösterilmiştir.

Anne sütünden gelen pasif antikoların kandidaya karşı koruyuculuğu vardır. Kandidiyaz, anne sütü ile beslenen bebeklerde daha az, inek sütü ile beslenen bebeklerde daha sık görülür. Plasenta yoluyla IgG tipi anti-kandidiyal antikoların da fetus aktarıldığı düşünülmektedir.

DİREKT MUAYENESİ:

Skarpel ile hasta mukoza veya deriden kazınan materyal lam üzerinde serum fizyolojik veya potasyum hidroksit içerisinde ezilerek 40x büyültme ile adi ışık

mikroskopunda incelendiğinde kütleler halinde kandidaların psödohifa ve blastosporları görülür. Teşhis için psödohifaların görülmesi ve mikroorgaizmanın üretilmesi gerekir.

Biyopside, blastosporların epitel altına uzandığı, bağ dokusuna PNL infiltrasyonu, kapiler dilatasyon, bazal tabakada ödem, dekolmanlar ve mikroapseler görülür

KÜLTÜR İZOLASYON VE İDENTİFİKASYON:

Kandida türleri içerisinde sadece *C. albicans* insan patojenidir. İzole edilen kandidanın *C. albicans* olduğu germ tüp deneyi ile tespit edilebilir. Germ tüp negatif kandidalar sıklıkla infeksiyondan sorumlu değildir. *C. albicans*'ı diğer kandidalardan ayırmak için başka metotlar da vardır:

Şüpheli materyal *Levine's Eozin Metilen Mavisi Agarına* ekilir. Bu besiyerinde sadece *C. albicans* radyal ve miçelyal gelişir, diğer kandidalar gelişmezler. (Bazen apatojen *C.stellatoidea* da bu besiyerinde üreyebilir ama onların aeromiçelyumları daha küçük ve daha narindir).

Kandidaları ayırt etmek için Bizmut-Glisin-Glukoz-Maya-Ekstresi Jelozuna veya içerisine tetrazolyum ilave edilmiş Pagano-Levin besiyerine ekilebilir. Pagano-Levin besiyerinde diğer bütün kandidalar tetrazolyumu, dehidrogenaz aracılığı ile formazan'a indirger ve kolonileri kırmızıdır. *C. albicans* tetrazolyum'u indirgemez, kolonileri opaktır.

Ayrırcı tanı için bir öze dolusu şüpheli koloni anti-kandidiyal antikolar (Ca3 prob) içeren ticari solüsyonlar ile lam üzerinde muamele edilerek aglütinasyon aranabilir. API ZYM ve API 20 C test kitleri kandidaları tiplendirebilir.

C. albicans'ı diğer kandidalardan ayırmak için hayvan deneyleri de yapılabilir. *C. albicans* tavşana verildiğinde böbrek ve beyinde lezyonlar gelişerek 4-5 günde öldürür. Diğer kandidalarda ölüm görülmez.

Farelere deri altı veya periton içi *C. albicans* enjeksiyonu sadece lokalize lezyonlar yapabilir. Başka hayvanlarda kandida lezyonu oluşturabilmek için hayvanın immün savunmasını baskılamak gerekir. Bu amaçla radyasyon verilebilir, vücut ısısı düşürülebilir, kortizol, antibiyotik verilebilir veya müsin ve alloksan ile suni şeker hastalığı oluşturulabilir.

EPİDEMİYOLOJİ

Kandidiyaz dünyanın her tarafında görülen bir hastalıktır. Sağlıklı kişilerden çok sık izole edilir bu sebeple epidemiyolojisi hakkında sağlam bilgi edinmek zordur. Herkes taşıyıcı olabilir ama sadece duyarlı kişilerde hastalık yapar. Erişkinlerin çoğu dirençlidir. Yaş ortalaması 23 olan, tamamen sağlıklı 70 bireyin ağızından *C. albicans* izole edilme sıklığı % 21.42 olarak bulunmuştur. Protez kullananlarda ve immün defekti bulunanlarda bu oran çok daha yüksektir.

TEDAVİSİ

İlk müdahale altta yatan immün problemin tespit edilmesidir. Eğer bir birey kandidalar ile infekte olabilmişse büyük bir ihtimal ile yukarıda anlatılan lokal veya genel immün bir problemi bulunuyor olabilir. (*Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisinde de aynı düşünce hakim olmalıdır). Kan şekeri kontrol altına alınmalı, kullandığı (varsa) kortizol veya geniş spektrumlu antibiyotikler kesilmeli, immün defekt oluşturabilecek her türlü sebep detaylı olarak sorgulanmalı ve mümkünse giderilmeli veya konu ile ilgili hekimden konsültasyon istenmelidir. Asıl tedavi budur. Altta yatan immün problem bulunamadığında veya düzeltilemediğinde veya destekleyici tedavi uygulamaya karar verildiğinde; anti-kandidiyal preparatlar verilebilir (veya verilmeyebilir).

Yüzeyel kandidiyazlar için %2 ketokonazol veya flukonazol seçilebilir. Nistatin (Mikostatin süspansiyon) oral kandidiyazlar için tercih edilebilir. Akciğer ve diğer sistemik kandidiyazlar için Amfoterisin B kiloya 1 mg'dan verilebilir. Tedavisi uzun süre ve kesintisiz devam etmelidir. Çünkü kandidiyazlarda nöksler sık görülür.

Anti-kandidiyal tedaviden sonra idame tedavisi olarak veya koruyucu tedavi olarak veya hafif vakalarda karbonatlı su gargaraları önerilebilir. Tedavi, şikayetlerin kaybolmasından sonra 2 hafta daha kesintisiz devam etmelidir. Kandida şeliti gibi

kıvrımlarda oluşan kandidiyaz için iyodokloroheksidin solüsyon destekleyici tedavi olarak önerilebilir.

Posaconazole, itraconazole, fluconazole, terconazole ve saperconazole gibi antibiyotikler azol grubudur. Kandidaların tomurcuklanmasını engeller. Klinik izolatların önemli bir kısmı azol grubuna dirençlidir ama bu direnç fenotipiktir. Ayrıca fluconazole, clotrimazole, itraconazole ve ketoconazole arasında çarpaz direnç tespit edilmiştir.

Alphospin ve türevleri, epoxypeptit'ler, primidin-peptit konjugatları ve *N*₃-(4-methoxyfumaroyl)-L-2,3-diaminopropanoic acid (FMDP) antikandidiyal olarak kullanılır. FMDP bir aminoasittir *C. albicans* hücrelerinin içerisine di-tripeptit permeazlar ile alınır, L-norvalyl-FMDP formuna dönüşür. Bu madde *glucosamine-6-phosphate syntase* enzimini bloke ederek hücrenin kitin, mannoprotein ve gluklan sentezini dönüşümsüz olarak durdurur.

Posaconazole isimli antifungal antibiyotik farklı kandida türleri üzerine denenmiş ve 3312 tane antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarına bakarak MIC₉₀ değeri 0.5 µg/ml bulunmuştur. Bu antibiyotiğe en duyarlı tür *C. albicans*'tır (MIC₉₀ = 0.06 µg/ml).

Iturin *Bacillus subtilis*'ten elde edilen antifungal bir antibiyotiktir. Kandidaların sitoplazmik membranlarındaki fosfolipitleri degrade eder fakat duvar üzerine etkisi yoktur.

Bazı oral patolojiler oral kandidiyazın tedavisinde antifungal ilaçlar ile birlikte verilmek üzere topikal kortikosteroidler önermektedir. Altta yatan düşünce mukozanın kandidaya verdiği konak cevabının azaltılması ve epitel rejenerasyonun artırılmasıdır. Zaten kendisi tek başına bu hastalığın hazırlayıcı faktörü olan kortikosteroidlerin aynı hastalığın tedavisi amacıyla kullanılması tartışmaya açık bir konudur. Kortikosteroidlerin anti-kandidiyal tedavide yer almaları sakıncalı olabilir.

KORUNMA YOLLARI VE KONTROL

Korunma amacı ile belirli bir aşısı yoktur. Toplumdaki yaygınlığına rağmen düşük insidansı göz önüne alındığında muhtemelen buna gerekde bulunmayabilir. Buna rağmen Stanford üniversitesi tarafından AIDS hastalarında kullanılması planlanan *C. albicans*'ın fosfomannoproteinlerine karşı bir aşı çalışması sürdürülmektedir.

DİĞER BAZI KANDİDALAR:

(alfabetiktir)

C. guilliermondii: Sabouraud's agar kolonileri düz, hafif pembesidir. 1 aylık kolonileri sarı-pembe ve kıvrımlıdır. Buyyondan hazırlanan preparatlarında 2-5 x 3-7 µm büyüklüğünde görülür, buyyonda iyi diferansiye olmamış küçük silindirik hücreler de görülebilir. Mısırunu agarda psödomiçelyum ve blastospor yapar. Glukoz, sukroz, galaktoz, trehaloz ve inülini hem fermente hem de asimile eder. Maltoz, sellobiyoz, melibiyoz, melesitoz, D-ksiloz, nişasta, L-arabinoz, D-arabinoz, D-mannit ve salisilini asimile eder.

C. krusei: Sabouraud's agar kolonileri düz kesif ve kurudur. 1 aylık kolonileri yumuşak, düzgün ve kıvrımlıdır. Aeromiçelyal gelişir. Buyyonda yüzeyde zar oluşturup tüpün iç yüzeyine tırmanma eğilimindedir. Glukozu fermente, glukoz ve etanolu asimile eder.

C. parapsilosis: Oda ısısında Sabouraud's agar kolonileri düzgün beyaz bazen dantel gibi kıvrımlıdır. 1 aylık koloniler hafif yeşilimsi ve daha kıvrımlıdır. Mısırunu agarda 3 günde dev hücreler ve kalın psödomiçelyumlar yapar. Glukozu fermente ve asimile eder, galaktoz, sukroz, maltoz, trehaloz, D-ksiloz ve gliserolu asimile eder.

C. pseudotropicalis: 3 günlük Sabouraud's agar kolonileri krem renginde parlak düzgündür, 1 aylık kolonileri sarımtırak ve pürtüklüdür. Buyyonda 2.5-5 x 5-10 µm uzamış hücreler şeklinde ürer. Psödomiçelyumlar yapar. Glukoz, galaktoz, sukroz, laktoz ve inülini fermente, glukoz, galaktoz, sukroz, sellobiyoz, laktoz, D-ksiloz, L-arabinoz ve salisilini asimile eder.

C. steallatoidea: Oda ısısında Sabouraud's agarda küçük düzgün ve krem renkli kolonileri vardır. Yavaş ürer. 1 aylık kolonileri siğil görüntüsü verir. 3 günlük mısırunu

agardan hazırlanan preparatlarında çok dallanmış miçelyumlar görülür. Glukoz ve maltozu fermente, glukoz, galaktoz, maltoz, trehaloz, D-ksiloz ve D-manniti asimile eder.

C. tropicalis: Oda ısısında *Sabouraud's* agarda 3 günlük kolonileri krem renginde düzgün ve parlaktır. Eskiince saç ondülası gibi dalgalı görünüm alır. Buyyonda 4-8 x 5-11 µm oval hücreler yapar, mısırunu agarda bol blastospor ve psödomiçelyumlar gelişir. Glukoz ve sukrozu fermente eder, glukoz, sukroz, galaktoz, maltoz, ksilozu asimile eder. Ağız mukozasına ve protez yüzeyine en az yapışabilen tür budur.

KAYNAKLAR:

1. Akan E. Kandidalar. *in*. Akan E. ed. Tıbbi Mikrobiyoloji. İzmir: Saray Kitapevi 1993: 499-510.
2. Al-Karaawi ZM, Manfredi M, Waugh ACW, et al. Molecular characterization of *Candida* spp. isolated from the oral cavities of patients from diverse clinical settings. *Oral Microbiology Immunology*, 2002; 17(1): 44 -.
3. Baillie GS, Douglas LJ. Matrix polymers of *Candida* biofilms and their possible role in biofilm resistance to antifungal agents. *J Antimicrob Chemother*, 2000; 46(2): 397-403.
4. Bartie KL, Williams DW, Wilson MJ, et al. PCR Fingerprinting of *Candida albicans* Associated with Chronic Hyperplastic Candidosis and Other Oral Conditions. *Journal of Clinical Microbiology*, 2001; 39(11): 4066-4075.
5. Forsyth CB, Mathews HL. Lymphocyte Adhesion to *Candida albicans*. *Infection and Immunity*, 2002, 70(2): 517-527.
6. Hermann P, Berek Z, Nagy G, et al. Molecular pathogenesis of oral candidiasis (candidosis). *J Orv Hetil*, 2001; 142(47): 2621-2625.
7. Johansson I, Bratt P, Hay DI, et al. Adhesion of *Candida albicans*, but not *Candida krusei*, to salivary statherin and mimicking host molecules. *Oral Microbiology and Immunology*, 2000; 15(2): 112 -.
8. Newman SL, Holly A. *Candida albicans* Is Phagocytosed, Killed, and Processed for Antigen Presentation by Human Dendritic Cells. *Infection and Immunity*, 2001; 69(11): 6813-6822.
9. Kuhn DM, George T, Chandra J, et al. Antifungal Susceptibility of *Candida* Biofilms: Unique Efficacy of Amphotericin B Lipid Formulations and Echinocandins. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2002; 46(6): 1773-1780.
10. Marcilla A, Elorza MV, Mormeneo S, et al. *Candida albicans* mycelial wall structure: supramolecular complexes released by zymolyase, chitinase and β -merkaptöetanol. *Arch Microbiol*, 1991; 155:312-319.
11. Nolte BS. *Candida*: Kandidiyaz (monilyaz). *In*. Anđ Ö. ed. Ağız Mikrobiyolojisi. İstanbul: 1990:265-277.
12. Sen BH, Piskin B, Demirci T. Observation of bacteria and fungi in infected root canals and dentinal tubules by SEM. *Endod Dent Traumatol*, 1995; 11:6-9.
13. Steele C, Fidel PL. Cytokine and Chemokine Production by Human Oral and Vaginal Epithelial Cells in Response to *Candida albicans*. *Infection and Immunity*, 2002; 79(2): 577-583.
14. Steele C, Leigh J, Swoboda R, et al. Potential Role for a Carbohydrate Moiety in Anti-*Candida* Activity of Human Oral Epithelial Cells. *Infection and Immunity*, 2001; (69(11), 7091-7099.
15. Waltimo TM, Siren EK, Torkko HL, et al. Fungi in therapy-resistant apical periodontitis. *Int Endod J*, 1997; 30(2): 96-101.