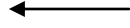


Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak



Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**PROTEZ STOMATİTİ TANISI KONMUŞ TAM PROTEZ
HASTALARINDA SİTOKİN GEN POLİMORFİZMİ İLE
CANDİDA ENFEKSİYONU İLİŞKİSİ**

AYSUN KADRIYE COŞKUN KEŞOĞLU

**DANIŞMAN
PROF. DR. TAYFUN BİLGİN**

**PROTETİK DİŞ TEDAVİSİ ANABİLİM DALI
PROTETİK DİŞ TEDAVİSİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2016

TEZ ONAYI

(Bu sayfa yerine, başarılı geçen Tez Sınavı sonrası sınav tutanağı ekinde yer alan Tez Onay sayfası gelecektir.)



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Aysun Kadriye Coşkun Keşoğlu

İTHAF



Aileme ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanması sırasında bilimsel ve mesleki tecrübesi ile her zaman yanımda olan, bana destek veren saygıdeğer hocam ve tez danışmanım **Prof. Dr. Tayfun Bilgin**'e teşekkür ederim.

Eğitimime katkıda bulunan kürsümüzün değerli hocaları **Prof. Dr. Necat Tuncer, Prof. Dr. Gülsen Bayraktar, Prof. Dr. Gülbahar Işık Özkol, Prof. Dr. Fatma Ünalın, Prof. Dr. Olcay Şakar, Prof. Dr. Muzaffer Ateş, Prof. Dr. Tonguç Sülün, Doç. Dr. Hanefi Kurt** ve **Doç. Dr. Onur Geçkili**'ye,

Bu projenin tasarlanması, ilerlemesi ve sonuçlanması süresince hep yanımda olan ve yol gösteren sevgili **Doç. Dr. Hakan Bilhan** ve **Doç. Dr. Canan Bural**'a,

Deneylerin yapılması ve sonuçların yorumlanması sürecinde özverili katkılarından dolayı **Prof. Dr. Fatma Oğuz Savran, Prof. Dr. Zayre Erturan, Doç. Dr. Çiğdem Kekik, Dr. Gonca Erköse Genç** ve **Dok Öğr. Zişan Asal Kılıç**'a,

Doktora eğitimim boyunca arkadaşlıkları ile hep yanımda olan ve destek veren başta **Dt. Fatih Ayçiçek** olmak üzere **Dt. Çağlar Bilmenoğlu, Dt. Özge Erdoğan, Dt. Waleed Ali, Dt. Gizem Nur Bağrıvatan, Dt. Selin Ümmü Özsoy, Dt. Mert Özcan, Dt. Aliye Ceren Ürgün** ve bütün doktora öğrencisi arkadaşlarıma,

Tez çalışmam sırasındaki yardımlarından dolayı kürsümüzün değerli hemşireleri **Nevin Melek, Tuğba Boyacı Şahin, Tülay Adak** ve **Deniz İncesu**'ya,

Bu süre zarfında beraber çalıştığımız bölüm sekreterimiz **Nermin Akyüz**, teknisyenlerimiz **Cihan Bozpınar** ve **Mustafa Bacacı**'ya,

Sevgisi, sabrı ve anlayışı ile bu zorlu eğitim süresince beni destekleyen ve her zaman yanımda olan sevgili eşim **Melih Keşoğlu**'na,

Hayatım boyunca yanımda olup bana inanan, güvenen, sevgi ve desteklerini her an hissettiğim çok sevgili **aileme** ve artık aramızda olmayan hasretle andığım **dedem** ve **anneanneme**,

Sonsuz teşekkürü bir borç bilirim...

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 43985

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİİ
ÖZET	XİV
ABSTRACT.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. <i>Candida</i>	3
2.1.1. <i>Candida</i> türleri	4
2.1.1.1. <i>C.albicans</i>	4
2.1.1.2. <i>C.dubliniensis</i>	4
2.1.1.3. <i>C.glabrata</i>	4
2.1.1.4. <i>C.guilliermondii</i>	4
2.1.1.5. <i>C.krusei</i>	4
2.1.1.6. <i>C.parapsilosis</i>	5
2.1.1.7. <i>C.tropicalis</i>	5
2.2. <i>Candida</i> Kültürü ve Tanısı.....	5
2.3. <i>Candida</i> Virülans Faktörleri	10
2.3.1. Adezyon	10
2.3.2. Biyofilm	11
2.3.3. Dimorfizm.....	12
2.3.4. Fenotipik Değişim.....	13
2.3.5. Toksinler	13
2.3.6. Enzimler	13
2.4. Oral <i>Candida</i> Enfeksiyonları	14

2.4.1. Angular Şelitis.....	15
2.4.2. Akut Kandidiyazis.....	15
2.4.3. Kronik Kandidiyazis	16
2.5. Protez Stomatiti.....	17
2.5.1. Protez Stomatiti Etyolojisi	19
2.5.1.1. Protez Hijyeni.....	20
2.5.1.2. <i>Candida</i>	20
2.5.1.3. Bakteri	23
2.5.1.4. Tükürük	24
2.5.1.5. Travma	25
2.5.1.6. Protezlerin Uzun Süre Kullanımı	26
2.5.1.7. Protezlerin Sürekli Kullanımı	26
2.5.1.8. Kaide Materyali.....	26
2.5.1.9. Sigara.....	27
2.5.1.10. Yaş ve Cinsiyet	28
2.5.1.11. Beslenme	28
2.5.1.12. Diabet	29
2.5.1.13. İmmün Sistem Hastalıkları.....	29
2.5.1.14. Antibiyotik ve Kortikosteroid Kullanımı	30
2.5.2. Protez Stomatiti İmmünolojisi	30
2.6. Sitokinler.....	35
2.6.1. Sitokin Gen Polimorfizmi	39
2.6.1.1. Tek Nükleotid Polimorfizmleri (Single nucleotide polymorphisms (SNP))	41
2.6.1.2. Değişik Sayıda Ardışık Tekrar Polimorfizmleri (Variable Number of Tandem Repeats (VNTR))	42
2.6.1.3. Mikrosatellit Tekrar Polimorfizmleri	42
2.6.2. Polimorfizm Belirleme Yöntemleri	43
2.6.2.1. Genotipleme	43
2.6.2.2. Kesim Parçası Uzunluğu Polimorfizmi (Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)).....	44
2.7. Protez Stomatiti Tedavisi	44
2.7.1. Protez Temizleme Yöntemleri	46
2.7.1.1. Mekanik Temizlik	46

2.7.1.2. Kimyasal Temizlik	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM	49
3.1. Sitokin gen polimorfizmi analizi	51
3.1.1. DNA izolasyonu	51
3.1.2. PCR-SSP	60
3.1.3. Agaroz jel elektroforezi	64
3.1.4. Görüntüleme ve Yorumlama	65
3.2. Mikrobiyolojik inceleme	68
3.3. Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi	73
3.4. İstatistiksel İncelemeler	76
4. BULGULAR	77
5. TARTIŞMA	115
5.1. Gereç ve Yöntemin Tartışılması	115
5.2. Bulguların Tartışılması	120
6. SONUÇLAR	138
KAYNAKLAR	139
FORMLAR	155
ETİK KURUL KARARI	159
ÖZGEÇMİŞ	160

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Chromagar Candida besiyerinde gözlenebilecek renk değişiklikleri	7
Tablo 2.2: <i>C.albicans</i> ve <i>C.dubliniensis</i> 'in benzeyen biyokimyasal ve kültür özellikleri	8
Tablo 4.1: Genel özelliklerin dağılımı	77
Tablo 4.2. Kontrol ve hasta gruplarına göre genel özelliklerin dağılımı	78
Tablo 4.3: Stomatit tiplerinin dağılımı	84
Tablo 4.4: Hasta grubunda stomatit tiplerine göre genel özelliklerin değerlendirilmesi	85
Tablo 4.5: Kontrol ve Hasta gruplarına göre tedavi öncesi tükürükte, protezde ve damakta üreyen <i>Candida</i> sayılarının değerlendirilmesi	87
Tablo 4.6: Hasta grubunda stomatit tiplerine göre tedavi öncesi tükürükte, protezde ve damakta üreyen <i>Candida</i> sayısının değerlendirilmesi	91
Tablo 4.7: Hasta grubunda genel özelliklere göre tükürükte üreyen <i>C.albicans</i> ve <i>C.glabrata</i> değerlendirilmesi	95
Tablo 4.8: Kontrol grubunda genel özelliklere göre tükürükte üreyen <i>C.albicans</i> ve <i>C.glabrata</i> değerlendirilmesi	96
Tablo 4.9: Hasta grubunda tedavi gruplarına göre tükürükte üreyen <i>Candida</i> sayısının değerlendirilmesi	97
Tablo 4.10: Hasta grubunda tedavi gruplarına göre protezde üreyen <i>Candida</i> sayısının değerlendirilmesi	100
Tablo 4.11: Hasta grubunda tedavi gruplarına göre damakta üreyen <i>Candida</i> sayısının değerlendirilmesi	102
Tablo 4.12: Hasta grubunda protezde ve damakta üreyen <i>Candida</i> değişimlerinin değerlendirilmesi	105
Tablo 4.13: Sitokin gen polimorfizmi dağılımları	106
Tablo 4.14: Sitokin gen polimorfizmi alel dağılımları ve alel frekansı.....	108
Tablo 4.15: Hasta grubunda stomatit tiplerine göre sitokin gen polimorfizmlerinin değerlendirilmesi	109
Tablo 4.17: Hasta ve Kontrol grubunda polimorfizm tiplerine göre tedavi öncesi tükürükte üreyen <i>C. albicans</i> sayılarının değerlendirilmesi	111
Tablo 4.18: Hasta ve kontrol grubunda polimorfizm tiplerine göre tedavi öncesi tükürükte üreyen <i>C.glabrata</i> sayılarının değerlendirilmesi	113

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: CHROMagar Candida besiyerinde oluşan <i>C.albicans</i> (yeşil), <i>C.krusei</i> (pembe), <i>C.tropicalis</i> (lacivert) kolonileri.....	6
Şekil 2.2: <i>Candida</i> biyofilmi	11
Şekil 2.3: <i>C.albicans</i> 'da dimorfizm. A.Blastospor formu, B.Germ tüp oluşumu C.Hif gelişimi, D.Miselyum oluşumu, E.Hiften ayrılarak oluşan blastosporlar.....	12
Şekil 2.4: Angular şelitis.....	15
Şekil 2.5: Akut psödomembranöz kandidiyazis	15
Şekil 2.6: Median romboid glossitis	16
Şekil 2.7: Kronik hiperplastik kandidiyazis	17
Şekil 2.8: Tip 1	18
Şekil 2.9: Tip 2	18
Şekil 2.10: Tip 3	18
Şekil 2.11: Biyofilm oluşumu	22
Şekil 2.12: Maya ve hif formu	23
Şekil 2.13: Polimorfizmlerin gen üzerinde görülebileceği alanlar 1-promoter bölge 2-ekzonlar 3-intronlar 4-kodlanmayan bölge	42
Şekil 3.1: Tip 1.....	49
Şekil 3.2: Tip 2.....	50
Şekil 3.3: Tip 3.....	50
Şekil 3.4: EDTA'lı tüp.....	51
Şekil 3.5: 10 ml serum örneği	52
Şekil 3.6: Santrifüj	52
Şekil 3.7: Santrifüj edilmiş serum örneği	53
Şekil 3.8: Santrifüj sonrası oluşan ara tabaka	53
Şekil 3.9: Ependorfa aktarım	54
Şekil 3.10: DTAB solüsyonu	54
Şekil 3.11: Isı bloğu	55
Şekil 3.12: Kloroform ilave edilmesi.....	55
Şekil 3.13: Vorteks cihazı.....	56
Şekil 3.14: Santrifüj cihazı.....	56

Şekil 3.15: Santrifüj sonrası.....	57
Şekil 3.16: CTAB solüsyonu	57
Şekil 3.17: Süpernatantın dökülmesi	58
Şekil 3.18: DNA-CTAB peleti.....	58
Şekil 3.19: DNA	59
Şekil 3.20: DNA	59
Şekil 3.21: Aplikatör ile kurutma	60
Şekil 3.22: D-mix.....	61
Şekil 3.23: D-mix'e Taq polimeraz eklenmesi	62
Şekil 3.24: 96 kuyu DNA eklenmiş D-mix.....	62
Şekil 3.25: Isısal döngü cihazı	63
Şekil 3.26: Isısal döngü cihazı	63
Şekil 3.27: Tarakları yerleştirilmiş jel	64
Şekil 3.28: PCR ürünün agaroz jel tankına yüklenmesi	65
Şekil 3.29: Elektrotlara bağlanmış tank	65
Şekil 3.30: Ultraviyole transiluminatör	66
Şekil 3.31: Ekran ve yazıcı	66
Şekil 3.32: Ultraviyole transiluminatör görüntüsü	67
Şekil 3.33: Cytgen sitokin genotipleme kiti yorumlama tablosu.....	68
Şekil 3.34: Sürüntü ve tükürük örnekleri.....	68
Şekil 3.35: Eküvyonla besiyerine ekim	69
Şekil 3.36: Öze ile azaltarak besiyerine ekim.....	69
Şekil 3.37: Tükürüğün besiyerine ekilmesi	70
Şekil 3.38:öze ile besiyerine dağıtılması	70
Şekil 3.39: Chromagar Candida besiyerinde farklı renklerde oluşan koloniler.....	71
Şekil 3.40: SDA besiyerinde üreyen <i>Candida</i> kolonileri	72
Şekil 3.41:API ID 32C	73
Şekil 3.42: Kloroben gargara	74
Şekil 3.43: Cervitec jel.....	74
Şekil 3.44: Sodyum hipoklorit.....	75
Şekil 3.45: Protez saklama kabı	75
Şekil 4.1: Kontrol ve hasta gruplarında yaş ortalaması	80
Şekil 4.2: Kontrol ve hasta gruplarında cinsiyet dağılımı	80

Şekil 4.3: Kontrol ve hasta gruplarında sigara kullanma oranları	81
Şekil 4.4: Kontrol ve hasta gruplarında protez yaşı ortalaması	81
Şekil 4.5: Kontrol ve hasta gruplarında proteze bağlı şikayetlerin dağılımı	82
Şekil 4.6: Kontrol ve hasta gruplarında protez temizleme sıklığı dağılımı	82
Şekil 4.7: Kontrol ve hasta gruplarında protez temizleme şekli dağılımı.....	83
Şekil 4.8: Kontrol ve hasta gruplarında protezin gece kullanımının dağılımı	83
Şekil 4.9: Stomatit tiplerinin dağılımı.....	84
Şekil 4.10: Kontrol ve hasta gruplarında tükürükte üreyen <i>Candida</i> türleri	88
Şekil 4.11: Kontrol ve hasta gruplarında protezde üreyen <i>Candida</i> türleri	89
Şekil 4.12: Kontrol ve hasta gruplarında damakta üreyen candida türleri.....	90
Şekil 4.13: Stomatit tiplerine göre tükürükte üreyen <i>Candida</i> türleri dağılımı	92
Şekil 4.14: Stomatit tiplerine göre protezde üreyen <i>Candida</i> türleri dağılımı.....	93
Şekil 4.15: Stomatit tiplerine göre damakta üreyen <i>Candida</i> türleri dağılımı.....	94
Şekil 4.16: Tedavi gruplarına göre tükürükte üreyen <i>C.albicans</i> sayısının değerlendirilmesi	98
Şekil 4.17: Tedavi gruplarına göre tükürükte üreyen <i>C.glabrata</i> sayısının değerlendirilmesi	99
Şekil 4.18: Tedavi gruplarına göre protezde üreyen <i>C.albicans</i> sayısının değerlendirilmesi	101
Şekil 4.19: Tedavi gruplarına göre protezde üreyen <i>C.glabrata</i> sayısının değerlendirilmesi	102
Şekil 4.20: Tedavi gruplarına göre damakta üreyen <i>C.albicans</i> sayısının değerlendirilmesi.....	103
Şekil 4.21: Tedavi gruplarına göre damakta üreyen <i>C.glabrata</i> sayısının değerlendirilmesi	104

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

A	Adenin
ark.	Arkadaşları
C.	<i>Candida</i>
ASH	Antijen sunan hücreler
C	Sitozin
DNA	Deoksiribo nükleik asit
dNTP	Deoksi nükleotit trifosfat
EDTA	Etilen diamin tetra asetik asit
ELISA	Enzyme Linked Immuno Assay
G	Guanin
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
NK	Doğal öldürücü hücreler (Natural Killer)
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction)
p	Anlamlılık değeri
SDA	Sabouraud dekstroza agar
SS	Standart sapma
T	Timin
T _H	T helper
TNF	Tümör nekroz faktör
SNP	Tek nükleotid polimorfizmi (Single Nucleotide Polymorphism)
μl	Mikrolitre

ÖZET

Coşkun Keşoğlu AK. (2016). Protez stomatiti tanısı konmuş tam protez hastalarında sitokin gen polimorfizmi ile candida enfeksiyonu ilişkisi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Protetik Diş Tedavisi ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Protez stomatiti (kronik atrofik kandidiyazis) özellikle üst tam protezlerin kapladığı damak mukozasında sıklıkla görülen bir durumdur. Etyolojisi multifaktöriyeldir ancak ana etken olarak Candida enfeksiyonu bildirilmektedir. Kronik hastalıkların gelişiminde anahtar rolü olan sitokinlere ait genetik polimorfizmler üzerine birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak protez stomatiti ile ilgili yapılmış çalışma literatürde yer almamaktadır. Protez stomatitinin tedavisinde literatürde birçok farklı yöntem bildirilmiştir. Çalışmamızın amacı hazırlayıcı faktörler ile birlikte candida kolonizasyonunun hastalığın gelişimindeki rolünü anlamak, Candida enfeksiyonu ve sitokin gen polimorfizmi ilişkisini incelemek ve bununla birlikte üç farklı tedavi yönteminin protez stomatiti üzerine etkinliğini değerlendirmektir. Çalışmamız 80 protez stomatiti olan ve 80 protez stomatiti olmayan toplam 160 alt-üst tam protez kullanan katılımcı ile gerçekleştirilmiştir. Bütün katılımcılardan sitokin gen polimorfizmlerini incelemek için 10 ml periferik kan örneği toplandı. Mikrobiyolojik inceleme için üst protezin ölçü yüzeyi ile damak mukozasından sürüntü örnekleri ve tükürük örneği alındı, buna ek olarak *Candida* kolonizasyonu üzerine tedavi etkinliğini değerlendirmek için hasta grubunda tedaviler uygulandıktan sonra aynı örnekler tekrar toplandı. Hasta grubunda protez hijyeninin düşük olması, sürekli protez kullanımı ve *C.albicans* kolonizasyonu kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. %0,05’lik sodyum hipoklorit çözeltisi kullanılan grupta *Candida* kolonizasyonunda diğer tedavilere göre daha fazla düşüş tespit edildi. TNF- α , TGF- β ve IL-6’nın bazı genotiplerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulundu. Protez hijyeni, gece protez kullanımı ve *Candida* kolonizasyonu önemli etyolojik faktörlerdir. Protez üzerindeki biyofilme yönelik dezenfeksiyon yöntemleri tedavide etkindir. Protez stomatiti etyolojisi ve tedavisi konusunda kesin sonuçlar için konağa bağlı faktörlerin tam olarak anlaşılması gereklidir. Bu sebeple protez stomatitinde sitokin genotiplerinin aydınlatılması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: protez stomatiti, tedavi, candida, sitokin, gen polimorfizmi

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No:43985

ABSTRACT

Coşkun Keşoğlu, AK. (2016). Association between candida infection and cytokine gene polymorphism among complete denture wearers diagnosed with denture stomatitis. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Prosthodontics. PhD Thesis. İstanbul.

Denture stomatitis is an inflammatory disease that mainly affects the palatal mucosa when covered by complete dentures. The etiology is multiparametric but reported major factor in the progress of the inflammation is *C.albicans*. In recent years, genetic studies focused on cytokine gene polymorphisms' role in chronic diseases but there isn't a study associated with denture stomatitis. Also there isn't a certain treatment in denture stomatitis. The aim of this study is to understand the role of candida and predisposing factors in progress of denture stomatitis, association between cytokine gene polymorphism with candida and to compare effectiveness of three different treatment methods. In this study 160 complete denture wearers; 80 healthy and 80 with denture stomatitis were evaluated. Saliva and oral swab samples taken from palatal mucosa and upper denture fitting surface were collected from all the subjects. All the samples were taken again after treatment. 10 ml blood samples were used in gene polymorphism analysis. Denture hygiene, nocturnal denture wear and *C.albicans* were found higher among subjects with denture stomatitis. %0,05 sodium hypochlorite was the most effective treatment. Some genotypes of TNF- α , TGF- β and IL-6 were statistically higher among subjects with denture stomatitis. Denture hygiene, nocturnal denture wear and *C.albicans* are the major etiological factors of denture stomatitis. Effective method for treatment of denture stomatitis should be focused on denture biofilm. Cytokine genotypes are important to understand the host mechanism in the progress of denture stomatitis.

Key Words: denture stomatitis, treatment, candida, cytokine, gene polymorphism

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No:43985

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Protez stomatiti tam ve bölümlü hareketli protez kullanan hastalarda özellikle üst protezin kapladığı palatinal mukozada sıklıkla görülen enflamatuvar bir durumdur (1-9). Protez kullanan bireylerin yaklaşık olarak %11 - %67'sinde görülmektedir (4, 10-12).

Protez stomati gelişiminde çok sayıda faktörün birlikte rol aldığı, primer bir etyolojik faktörün mevcut olmadığı düşünülmektedir (2, 4, 13-19). Literatürde bildirilen etkenleri lokal ve genel olarak gruplayabiliriz. Lokal etkenler, hijyen eksikliği, *Candida* cinsi mayalar, bakteriler, tükürük akış hızı veya pH'sı, proteze bağlı doku travması, protezin uzun süreli kullanımı, protezin sürekli kullanımı ve protez kaide materyali; genel etkenler ise; sigara kullanımı, yaş ve cinsiyet, beslenme alışkanlıkları, diyabet, immün sistem bozuklukları, uzun süreli antibiyotik ve kortikosteroid kullanımı olarak sıralanabilir (2, 4, 13-19). Protez stomatiti gelişiminde *Candida* cinsi mantarların, özellikle *C.albicans*'ın etkili olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir. (2, 20-28). *C.albicans* protez stomatiti vakalarında %73 (29)-%81 (18) oranlarında bulunmaktadır. *C.albicans* en çok izole edilen tür olsa da *C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.parapsilosis*, *C.krusei* ve *C.dubliniensis*'in varlığı da bildirilmiştir (2, 18).

Sitokinler, hedef hücrelerin özel reseptör ligandlarına bağlanarak hedef hücre aktivitelerini düzenleyen çözünebilir protein veya glikoproteinlerdir (30). Lökositlerin kendi arasında ve lökositlerin diğer hücrelerle arasında iletişimi sağlayan bağışıklık ve enflamasyon mediatörleri olarak görev alan araçlardır. Lokal ve sistemik bağışık yanıtın şiddeti ile süresini ve hematopoezi düzenlemektedirler (31).

Sitokinler anti-enflamatuvar sitokinler, pro-enflamatuvar sitokinler ve spesifik sitokin reseptörleri olarak gruplandırılabilir. Spesifik sitokin reseptörleri ile anti-enflamatuvar sitokinler pro-enflamatuvar sitokin yanıtı etki ederek enflamasyonun kontrolünü sağlarlar (32). Bağışıklık sisteminin pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar elemanları arasında dinamik bir denge bulunmaktadır (33,34).

Her bir sitokin kromozom üzerinde yerleşmiş farklı genler tarafından sentezlenmektedir. Sitokinler depolanmadıkları için salındıkları her seferde yeni bir gen transkripsiyonu gereklidir (31).

İnsan genom projesinin birinci basamağı tamamlandıktan sonra araştırmacılar kompleks hastalıkların genetiği açısından oldukça önemli olan polimorfizmler üzerine yoğunlaşmışlardır. Gen polimorfizmi analizi risk grubundaki bireylerin belirlenmesi, ilaç cevaplarının öngörülebilmesi ve yeni ilaçların geliştirilmesi gibi pekçok tıp alanı ile ilgilidir. Organ nakli sonrası komplikasyonlar, enfeksiyöz hastalıklar ve otoimmün bozukluklarla ilişkili gen polimorfizmlerinin önemi bildirilmektedir (35-37). Sitokinler ve onların reseptörleri oldukça polimorfiktir. Sitokin polimorfizmleri direk veya dolaylı olarak sitokin gen ekspresyonunu ve üretim düzeylerini etkileyebilmektedir (30).

Protez stomatiti etyolojisi multifaktöriyel olduğu için tedavisinde de birçok farklı yöntem bildirilmiştir. Antifungal ajanların kullanımı, protez dezenfeksiyonu, varolan protezin iyileştirilmesi veya yenilenmesi, yumuşak astar maddesi uygulanması, antiseptik gargara kullanımı gibi yöntemler sayılabilir (38-40).

Candida kolonizasyonu tek başına olmasa da diğer hazırlayıcı faktörler ile birlikte protez stomatiti gelişiminde etkili olduğunu söyleyebiliriz. Protez stomatitinin etyolojisi multifaktöriyel olduğu için literatürde bildirilmiş kesin bir tedavi şekli de bulunmamaktadır. Etiyolojinin ve tedavinin kesinleştirilememesinde, *Candida* patogenezinde konağa bağlı faktörlerin tam olarak aydınlatılmamış olması en önemli sebeptir. Hazırlayıcı faktörlerin varlığına ve *Candida* kolonizasyonunun yüksek değerlerde olmasına rağmen protez stomatiti gelişmeyen birçok protez kullanıcısı bulunmaktadır. Sitokin polimorfizmlerinin kronik hastalıkların gelişimindeki rolü insan genom projesinin birinci basamağı tamamlandığından beri dikkat çeken bir konudur. Kronik *Candida* enfeksiyonu olarak kabul edilen protez stomatitinde sitokin gen polimorfizmlerinin rolünü araştırmak, aynı zamanda protez stomatiti vakalarında *Candida* türlerinin tanımlanması ve *Candida* kolonizasyonuna karşın üç farklı tedavinin etkinliğini karşılaştırmak amacıyla bu çalışmayı gerçekleştirdik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Candida*

Candida cinsi mantarlar *Deuteromycota* bölümünün *Deuteromycetes* sınıfının *Cryptococcales* takımının *Cryptococcaceae* ailesinde sınıflandırılırlar. Yuvarlağımsı veya oval yapıdadırlar (41). Tek hücreli, tomurcuklanarak üreyen, hif ve/veya yalancı hif oluşturan dimorfik özellikte yani maya ve hif formu arasında değişim gösteren funguslardır (42, 43). Heterotrof organizmalardır. Beslenme şekline göre parazit veya saprofit yaşarlar. Solunum şekilleri aerop veya fakültatif anaeroptur. Düşük ısılara dirençlidirler, üreyebildikleri optimum pH 6-6,5'dir (44).

Maya hücresinden yeni hücrel materyalin büyümesine tomurcuklanma denmektedir. İdeal büyüklüğe ulaşan tomurcukta çekirdek bölünmesi iki hücre arasında bir septumun oluşmasıyla gerçekleşir. Oluşan yavru hücreye blastokonidyum denir ve bu hücre ana hücreden her zaman ayrılmaz. Septumlarla birbirinden ayrılmış hücreler içeren mikroskopik tüpe hif denmektedir. Bununla birlikte bazı mantarlarda blastokonidyumlar ana hücreden ayrılmadan zincir şeklinde uzayarak psödohif denen yalancı hifler oluşturabilirler. Hiflerin biraraya gelerek oluşturduğu topluluğa misel denmektedir. Blastosporlardan gelişerek septum ile birbirinden ayrılmadan apikal yönde uzayan hiflere germ tüp denmektedir. *Candida albicans* ve *Candida dubliniensis* diğer *Candida* türlerinden farklı olarak germ tüp oluşturmaktadır (1). Maya hücreleri besinden fakir ortamlarda canlılığını devam ettirebilmek için iyi yedek besin depolayan klamidospor oluşturarak uyum sağlarlar. Hif veya psödohifin içinde, kenarında ya da uçlarında sitoplazma yoğunlaşarak şişer ve duvarı kalınlaşır. Klamidospor oluşumu *C.albicans* ve *C.dubliniensis* 'de görülür (45).

Candida cinsi mantarlar normal oral floranın kommensal elemanlarıdır ve insanlardan %20-60 oranında izole edilmektedir. *C.albicans* oral kavitede en yaygın bulunan türdür, onunla birlikte nadiren *C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.kefyr*, *C.krusei* ve *C.guilliermondii* izole edilen diğer türlerdir. *C.albicans*'ın oral kavitede primer bulunduğu alan dilin dorsumudur, sekonder olarak da mukoza ve plakla kaplanmış dişlerde kolonize olur. *Candida* türleri zararsız kommensaller olarak vajina ve sindirim sisteminde de bulunmaktadır. Konağın immün direnci düştüğünde, genel sağlığı iyi

olmayan veya immunsuprese bireylerdeki gibi, *Candida* 'lara bağıli kandidiyazis enfeksiyonları gelişebilmektedir (1).

2.1.1. *Candida* türleri

2.1.1.1. *C.albicans*

Ağız ve gastrointestinal sistemin doğal florasında bulunmaktadır. Ağız florasından, %60-80 oranında, en çok izole edilen türdür (46). Diğer *Candida* türlerine göre mukoza ve inorganik yüzeylere adezyonu oldukça yüksektir (2, 47). *C.albicans* varlığının ağız florasındaki artışı protez stomati etyolojisinde önemli bir etkidir (1, 2, 20, 48).

2.1.1.2. *C.dubliniensis*

İlk kez 1995 yılında AIDS'li bir hastanın oral florasından izole edilmiş, fenotipik ve genotipik özellikleri *C.albicans*'a çok benzeyen bir türdür (46, 49-51). Sağlıklı bireylerde %3,5; HIV(+) bireylerde %15-30 oranında oral floradan izole edildiği bildirilmiştir. *C.albicans*'a göre düşük virülans özellikleri nedeniyle sistemik enfeksiyonlardaki insidansı düşüktür (46).

2.1.1.3. *C.glabrata*

Önceleri *C.albicans* ile birlikteyken enfeksiyon etkeni olduğu düşünölmekteydi. Ancak orofaringeal kandidiyazislerle ilişkisini gösteren birçok çalışma yapıldı. Hem mukoza hem de dolaşım sisteminde tedavisi zor enfeksiyonlara yol açmaktadır çünkü flukonazole çok çabuk direnç geliştiren bir türdür. Yüksek oranda ölümle sonuçlanan sistemik enfeksiyonlara sebep olmaktadır (46, 52).

2.1.1.4. *C.guilliermondii*

İnsanda deri, gastrointestinal sistem ve üriner sistemin üyesi olarak bulunabilir. İntravenöz ilaç kullanıcısı, endokardit ve immün yetmez bireylerde enfeksiyon enfeksiyon ile ilişkisi bulunmuştur (42, 46).

2.1.1.5. *C.krusei*

Şiddetli hematolojik hastalığı olan bireylerde izole edilmiştir. Hem flukonazole hem de itrakonazole direnç geliştirmektedir. HIV (+) bireylerde flukonazol kullanımına bağıli olarak *C.krusei* enfeksiyonlarında artış görölmektedir (42, 46).

2.1.1.6. *C.parapsilosis*

Yoğun bakım ünitelerinde yatan ve intravenöz ilaç kullanan bireylerde gelişen fungal enfeksiyonlar ve kemik-eklem enfeksiyonları ile ilgisi bulunmaktadır. İntravenöz katater ve protetik aletlerin uygulanması nedeniyle gelişen derin enfeksiyonlardan sorumludur (42, 46).

2.1.1.7. *C.tropicalis*

Epitelial hücrelere adezyon ve proteinaz salgılama yeteneği nedeniyle *C.albicans*'dan sonra virülansı en yüksek türdür. Genellikle oral flora ve deriden izole edilmektedir. İmmunsuprese hastalarda sistemik kandidiyazis etkeni olduğu saptanmıştır (42, 46).

2.2. *Candida* Kültürü ve Tanısı

Antifungal içermeyen neredeyse tüm besiyerlerinde ürerler. Sabouraud dekstroza agar (SDA) ve Patates dekstroza agar laboratuvar kültüründe en sık kullanılan mantarlara özel besiyerleridir. %3 dekstroza ya da sükröz yoğunluğu ve 4,0 pH nedeniyle birçok bakterinin üremesi için uygun değildir. Kloramfenikol, gentamisin veya sikloheksimid gibi ajanların eklenmesi ile seçicilik değerleri artırılabilir (53, 54)

Aerobik ortamda 24-48 saat süresince inkübasyon yapıldığında besiyerlerinde beyazımsı ve pamuksu koloniler oluştururlar. Ancak *C.krusei*'nin kolonileri mat, sarı-beyaz renkli, yüzeyi pütürlü ve dağınıktır (53, 54)

Candida türlerinin tanısında geleneksel ve moleküler olmak üzere farklı yöntemler kullanılmaktadır. Ekim yapılan besiyerinde üreme, hif veya yalancı hif oluşumu, klamidospore varlığı, karbonhidrat ve nitrat asimilasyonu, şeker fermentasyonu ve diğer metabolik aktivitelerin araştırılması geleneksel yöntemlerdir. Moleküler yöntemler ise sinyal ve nükleik asit asimilasyonu olarak kullanılmaktadır (55).

Maya kolonilerinin tanısında germ tüp testi uygulanmaktadır. Serum içerisinde 37 °C'de iki saat inkübe edilen *C.albicans* ve *C.dubliniensis* hücreleri germ tüp (çimlenme borusu) ve sonrasında gerçek hif oluştururlar (56). Germ tüp varlığı türün *C.albicans* veya *C.dubliniensis* olduğunu, yokluğu bunların dışında bir tür olabileceğini gösterir. *C.albicans*'da %5 oranında germ tüp testi negatif olabilmektedir (56, 57). Ayrıca bu test uygulanırken göz yanılmaları olabilmektedir, örneğin *C.tropicalis* germ tüp ile karıştırılabilecek hif başlangıcı benzeri yapılar oluşturur. Aralarındaki fark hifin

ana hücreden çıktığı nokta dardır ve *C.albicans*'a göre blastokonidyumları daha geniştir (57).

Klamidospor oluşumu da *Candida* tanısında kullanılmaktadır. *C.albicans* ve *C.dubliniensis* %1 Tween 80 içeren mısır unlu agar gibi besinden fakir ortamlarda klamidospor oluştururlar. Diğer türlerde nadiren görülen bu özellik *C.albicans* ve *C.dubliniensis*'in en belirgin özelliğidir (58).

Klinik örneklerde maya mantarlarının birden çok türünün eş zamanlı soyutlanması için farklı yöntemler geliştirilmiştir. *Candida* kolonilerinin renk ve şekillerine göre kısa sürede tür düzeyinde tanısı yapılabilen ve izole edilebilen kromojenik besiyerleri geliştirilmiştir. Kromojenik substrat içerikli CHROMagar *Candida* özellikle *C.albicans*, *C.tropicalis* ve *C.krusei*'nin tanısında kullanılmaktadır. Bu besiyerinde 37 °C 24-48 saat sonunda *C.albicans* yeşil, *C.krusei* pembe ve *C.tropicalis* lacivert renkli koloniler oluşturur (Şekil 2.1). *C.dubliniensis* ise koyu mat yeşil renkte koloni oluşturur. *C.dubliniensis*'in kesin tanımı için yeterli değildir çünkü *C.albicans*'ın da açıktan koyuya yeşil renkte koloniler oluşturabileceği bildirilmiştir (59).



Şekil 2.1: CHROMagar Candida besiyerinde oluşan *C.albicans*(yeşil), *C.krusei*(pembe), *C.tropicalis*(lacivert) kolonileri

CHROMagar Candida besiyerinde gözlenebilecek renk değişiklikleri Tablo 2.1’de özetlenmiştir.

Tablo 2.1: Chromagar Candida besiyerinde gözlenebilecek renk değişiklikleri

	Görünüm	Renk
<i>C.albicans</i>	Düzgün	Yeşil
<i>C.tropicalis</i>	Düzgün	Lacivert
<i>C.krusei</i>	Yassı,düz,kenarları beyazlaşmış,tüylü	Toz pembe
<i>C.glabrata</i>	Yassı,düz,kenarları beyazlaşmış,tüylü	Koyu pembe-mor
<i>C.parapsilosis</i>	Yassı,düz,kenarları beyazlaşmış,tüylü	Parlak beyaz
<i>C.guilliermondii</i>	Pürüzlü	Pembe-leylak
<i>C.kefyr</i>	Pürüzlü	Kirli beyaz

CHROMagar Candida dışında Albicans ID agar, CandidaID, Candiselect medium, BIGGY agar, Fluoroplate Candida, Fongiscreen 4H, Murex Candida Albicans gibi birçok kromojenik besiyeri vardır (57).

C.albicans ve *C.dubliniensis*’in genel biyokimyasal profilleri birbirine benzer ancak bazı reaksiyonlarda farklılık gösterirler. Tablo 2.2’de benzeyen biyokimyasal ve kültür özellikleri gösterilmektedir (57).

Tablo 2.2: *C.albicans* ve *C.dubliniensis*'in benzeyen biyokimyasal ve kültür özellikleri

Biyokimyasal-kültür özellikleri	<i>C.albicans</i>	<i>C.dubliniensis</i>
37°C'de üreme	+	+
Klamidospor üretme	+	+
Yalancı hif oluşumu	+	+
Gerçek hif oluşumu	+	+
Germ tüp oluşturma	+	+
Kapsül varlığı	-	-
Glikoz asimilasyonu	+	+
Maltoz asimilasyonu	+	+
Sükroz asimilasyonu	+	+
Laktoz asimilasyonu	-	-
Galaktoz asimilasyonu	+	+
Mellobioz asimilasyonu	-	-
Sellobioz asimilasyonu	-	-
İnoзит asimilasyonu	-	-
Ksiloz asimilasyonu	+	+
Rafinoz asimilasyonu	-	-
Trehaloz asimilasyonu	+	+
Dulsitol asimilasyonu	-	-
Glikoz fermentasyonu	+	+
Maltoz fermentasyonu	+	+
Sükroz fermentasyonu	-	-
Laktoz fermentasyonu	-	-
Galaktoz fermentasyonu	+	+
Trehaloz fermentasyonu	+	+
Üre hidrolizi	-	-
Potasyum nitrat kullanımı	-	-
Fenol oksidaz üretimi	-	-
Askospor oluşumu	-	-

C.dubliniensis tanısında staib agar (litre başına 50 gr Guizotia abyssinica tohumu, 1 gr glikoz, 1gr KH₂PO₄, 1 gr kreatinin, 15 gr agar) besiyeri kullanılmaktadır (60). Staib ve ark. göre *C.dubliniensis* bu besiyerinde psödohif ve klamidospor oluştururken *C.albicans* için aynı durum geçerli değildir. Ayrıca besiyerinde oluşan

C.albicans kolonileri pürüzsüz, *C.dubliniensis* kolonileri ise pürüzlü bir görünümündedir (60).

Pal's agar, staib agarda kullanılan *Guizotia abyssinica* tohumu yerine ayçiçeği tohumu eklenerek oluşturulan *C.dubliniensis*'in ayırıcı tanısında kullanılan besiyerlerindendir. 30 °C'de 48-72 saat aralığında *C.dubliniensis* hif uzantıları oluştururken *C.albicans* oluşturamaz (61).

Tütün agar besiyerinde ise *C.dubliniensis* pürüzlü, sarımsı-yeşil renkte hif uzantıları olan koloniler oluşturur. 24-48 saatlik inkübasyon sonrası klamidospore oluşumu da gözlenir. *C.albicans* kolonileri ise pürüzsüz, kremi-beyaz renktedir ve hif uzantısı bulunmaz. *C.albicans* bu besiyerinde klamidospore oluşturamamaktadır (62).

C.dubliniensis ve *C.albicans* tanısında kullanılan bir diğer yöntem ise sabouraud dekstroza %6,5 NaCl ilave edilerek üremenin değerlendirilmesidir. *C.dubliniensis* bu besiyerinde yeni koloni oluşturamamaktadır (58).

Sabouraud dekstroza agar besiyerine ekim yapıldıktan sonra bu besiyeri 45 °C'de saklanarak da *C.dubliniensis* tanısı yapılabilir. 45 °C'de *C.dubliniensis* koloni oluşturamamaktadır (63).

C.lipolitica ve *C.krusei*'nin bazı suşları hariç *Candida* türleri genel olarak üreaz negatiftir. Üreaz enzimi üreyi parçalayarak amonyak açığa çıkartır. Bu testte oluşan amonyak besiyeri pH'sını arttırarak fenol kırmızısı indikatörünü sarıdan pembeye dönüştürür (64).

C.glabrata tanısında kullanılan hızlı trehaloz testi 3 saat içinde sonuç verir. *C.glabrata* trehalozu kısa sürede hidrolize eder ancak diğer *Candida*'ların aksine maltoza etki edemez (65).

Candida türlerinin tamamı glikozu fermante ederken hiçbirisi nitratı asimile edemez. Bununla birlikte sadece *C.krusei* laktozu, *C.guilliermondi* dulsitolü asimile eder. *Candida* türleri, bazı *C.krusei* izolatları hariç, üreaz üretmez (57).

Candida'ların karbonhidratları (maltoz, süktroz, glikoz, galaktoz, trehaloz, D-ksiloz, nişasta) asimile edebilmelerine göre tür tanısı yapan ticari kitler bulunmaktadır. Mayaların oksijenli ortamda karbonhidratları asimile edebilme özellikleri ve buna bağlı olarak da enzim varlıkları saptanarak biyokimyasal profilleri oluşturulup tür tanısı yapılabilir (57).

Koloni oluşumunun ardından aynı gün içinde sonuç veren enzim varlığına dayalı hızlı tanı testleri bulunmaktadır. *C.albicans* tanısında Candida albicans screen, Albistrip ve BactiCard Candida test kitleri kullanılmaktadır. Üç testte de β -galaktozaminidaz ve prolin aminopeptidaz enzimlerinin üretimi değerlendirilmektedir. *C.albicans* her iki enzimi de üretirken, diğer *Candida* türleri sadece birini veya ikisini de üretememektedir (66).

Murex *C.albicans*-50, API Candida, API 20C AUX, Albicanssure, Uni-Yeast-Tek, API ID 32C gibi karbonhidrat asimilasyon kitleri de kullanılmaktadır (67). API ID 32C (Biomeriux, France) kiti 32 kuyucuktan oluşan bir tanımlama sistemidir. 30 °C’de inkübasyon yapıldıktan sonra 1. ve 2. günün sonunda değerlendirme yapılır. Karbonhidrat içermeyen kontrol kuyucuğundaki bulanıklığa göre kuyucuklardaki karbonhidrat asimilasyonu +/- olarak karşılaştırılır (68). Freydiere ve ark.’a göre birçok araştırmacı geniş veritabanı ve kesinliği nedeniyle API ID 32C’yi standart sistem olarak kabul etmektedir (68-71).

2.3. *Candida* Virülans Faktörleri

Patojen özellikteki bir mantarın konağa girmesi enfeksiyonun ilk aşamasıdır ancak enfeksiyon oluşumu için yeterli değildir. Mikrobiyal bir enfeksiyonun ilerleme ve gelişim süreci, mikroorganizmanın virülansına ve konağın mikroorganizmaya karşı koyabilme ve kolonizasyonunu önleyebilmesine bağlıdır. Virülans faktörleri özellikle insanlarda kommensal yaşayan ama konak savunması bozulduğunda dokulara yayılarak zarar verebilen *Candida* enfeksiyonlarının gelişim sürecini açıklayabilmektedir (72).

2.3.1. Adezyon

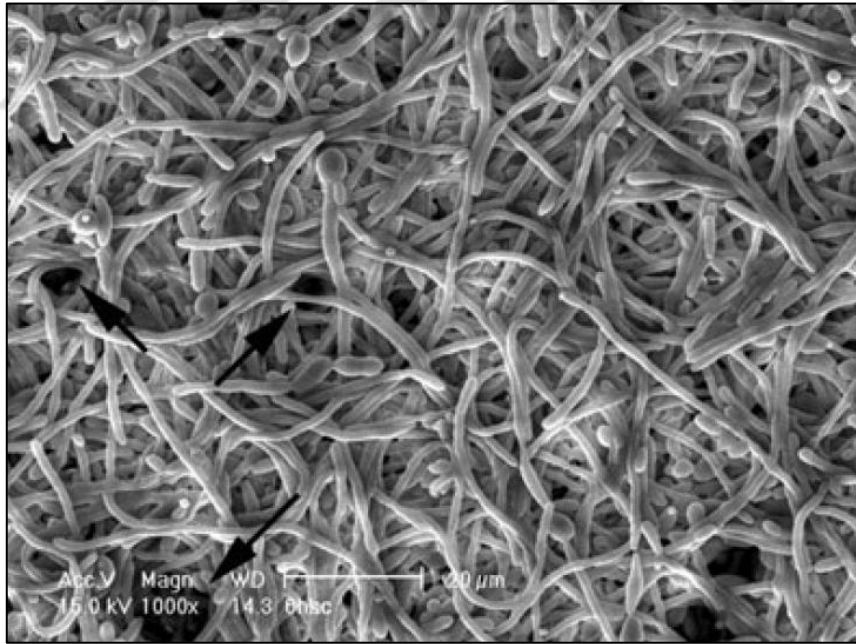
Adezyon (tutunma) konak ile mikroorganizma arasındaki özgün bağlantıdır. Mikroorganizmanın yüzeyindeki adezinlerin konağın hücre yüzeyi üzerindeki reseptörler ile etkileşimi sonucu oluşmaktadır. *Candida*’ların mukoza epitel ve endotel hücrelerine adezyonu enfeksiyonun ilk ve en önemli basamağıdır. *C.albicans*’ın yüksek oranda tutunabilme özelliği *Candida*’lar arasında en sık karşılaşılan tür olmasını sağlamaktadır. Kornea, yanak epitel hücreleri, parotid ve tükürük proteinleri, vajinal epitel hücreleri, gastrointestinal sistem mukoza hücreleri ve endotel hücrelerine adezyonu bildirilmiştir (73).

Candida adezyonu tek bir faktöre bağılı olmayan kompleks bir süreçtir. Van der Waals etkileşim, hidrofobiklik ve elektrostatik bağlanma gibi pek çok fiziksel kuvvet ile oral epitelial hücreler ile etkileşime giren birçok maya hücre yüzey komponenti vardır. Maya hücre duvarı komponentleri olan mannoproteinler ve ALS (Agglutinin-like substance) bu adezyonda görevlidir (74)

Candida'ların in-vitro çalışmalarla akrilik rezine adezyonuna etki eden birçok faktör bildirilmiştir; akriliğin yüzey özellikleri, yüzey enerjisi, pürüzlülüğü, hidrofobikliği gibi. Biyomateryalin içeriğinin değiştirilmesi sonucu mikrobiyal adezyon azaltılabilir (75).

2.3.2. Biyofilm

Mikroorganizmaların canlı veya cansız bir yüzeye yapışarak kendi ürettikleri ekstrasellüler polimerik yapıda jelsi bir tabaka içinde oluşturdukları topluluğa biyofilm denmektedir. *Candida* biyofilmi; maya hücresi, yalancı ve gerçek hifli hücreler, protein ve polisakkarit gibi hücre dışı yapıların karışımından oluşur (73). (Şekil 2.2)



Şekil 2.2: *Candida* biyofilmi (76)

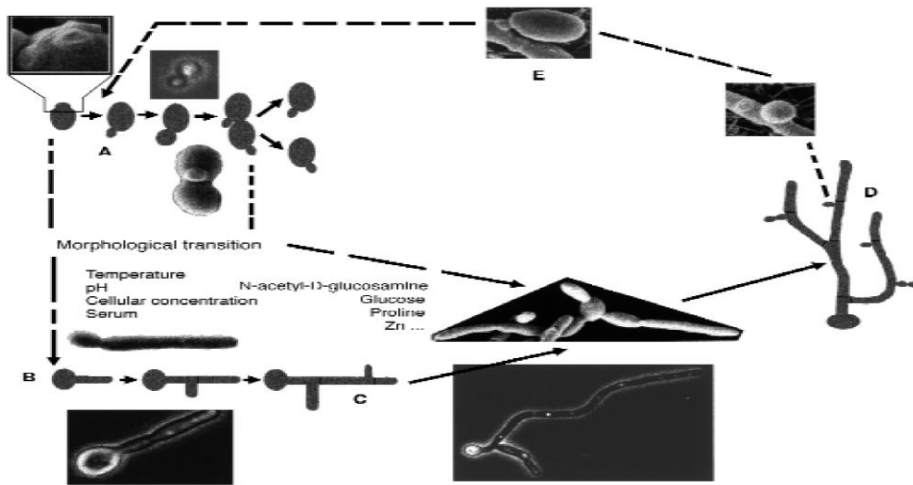
Slime faktörü *Candida*'ların biyofilm oluşturmada en önemli etkidir; %40 karbonhidrat ve %27 protein içeren glikokaliks yapısında hücre duvarında bulunan bir maddedir. *Candida*'nın konak hücreye ve cansız yüzeylere adezyonunda etkindir.

Fagositoz ve kemotaksise karşı mikroorganizmayı korurken, lökosit ve lenfosit etkinliğinde azalmaya sebep olmaktadır (73, 77). Slime üretimi en sık *C.albicans*'da görülmektedir. Bu sayede tıbbi gereçlerin (protez, katater vb.) yüzeyine tutunarak sürekli bir enfeksiyon odağı haline gelebilmektedir (73, 75).

2.3.3. Dimorfizm

Dimorfizm özelliği mantarların maya ve hifsel form arasında geri dönüşümlü olarak geçiş yapabilme yeteneğidir. Sırası ile blastospor, germ tüp, yalancı hif ve gerçek hif oluşumunu kapsar. Dimorfizm özelliği sayesinde *Candida*'lar farklı yaşam ortamlarında çoğalabilmektedir. Hif formunun blastosporadan daha kolay dokuya invaze olması, fagositler tarafından daha zor sindirilmesi ve inorganik yüzeylere yapışmayı sağlayan fibril yapısında yüzey oluşturabilmesi nedeniyle *Candida*'ların virülans faktörlerindendir. Bununla birlikte blastosporun daha virülan olduğunu ve iki form arasında fark olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (78).

Blastosporadan hife dönüşümü regüle eden birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörler ısı, besiyerinin pH'sı ve besiyerinin içerdiği serum, N-asetil-D-glukozamin, L-prolin, etanol veya aminoasit karışımı gibi indükleyicilerdir. 37-40 °C ve 6.5-7.0 pH dönüşüm için idealdir. Ancak 30 °C'nin ve 6,0 pH'nın altında besinden fakir besiyerinde birçok *C.albicans* suşu birkaç günden uzun bir sürede hif oluşturabilmektedir. Karbonhidrat ve nitrojen kaynağının da blastospor-hif dönüşümü için gerekli olduğu bildirilmektedir (1). (Şekil 2.3)



Şekil 2.3: *C.albicans*'da dimorfizm. A.Blastospor formu, B.Germ tüp oluşumu C.Hif gelişimi, D.Miselyum oluşumu, E.Hiften ayrılarak oluşan blastosporlar (79)

2.3.4. Fenotipik Değişim

C.albicans fenotipik değişim özelliği ile hücre yüzey antijenlerini değiştirerek immün sistemden korunur veya mukozaya adezyonunu değiştirebilir. Bu sayede spesifik vücut bölgelerine adaptasyon sağlayabilmektedir.*C.albicans* suşlarının yaklaşık %2-4'ü beyaz fenotip ve opak fenotip arasında sıçrama göstermektedir (45,73,80).

Beyaz fenotipte yüzeyi düzgün, beyaz koloniler ve tomurcuklu, yuvarlak hücreler oluşmaktadır. Opak fenotipte ise yüzeyi geniş yassı, kenarları pürüzlü gri koloniler ve tomurcuklu hücreler oluşmaktadır. İki fenotipin hücreleri arasında hif oluşturabilme, ısıya duyarlılık ve generasyon sürelerinde farklılık vardır (81). Bu özellik *C.albicans*'ın patogenezinde virülans faktörü olarak epitel hücrelerine adezyonunda, konağın savunma sistemine karşı koyabilmesinde ve antifungal ilaçlara duyarlılığının değişmesinde rol oynamaktadır (80, 81).

2.3.5. Toksinler

C.albicans'ın maya fazında endotoksine benzer maddeler ürettiği gösterilmiştir. *C.albicans* toksinleri yüksek ve düşük molekül ağırlıklı toksinler olmak üzere iki grupta toplanır (81, 82).

Yüksek molekül ağırlıklı toksinler; glikoprotein toksinler ve kandidotoksindir. Glikoprotein toksinler, toksik bileşikler olarak karbonhidratlar (mannoz ve glikoz) ve protein içeren maddelerdir. Toksik etki için esas rol mannana aittir ve protein yardımcı görev görmektedir. Mannoproteinler toksik etkilerine ek olarak kolonizasyonda adezin olarak görev yaparlar. Kandidotoksiner sitotoksik özelliklerine ek olarak enzim özellikleriyle infeksiyonu arttırabilirler. Düşük molekül ağırlıklı toksinler şok uyandıran ve ölümcül etkisi olan toksinlerdir (81, 82).

2.3.6. Enzimler

Candida'ların epitel hücrelerine invazyonu adezyon ve kolonizasyondan sonraki basamaktır. Hidrolitik enzimler invazyonu gerçekleştirmektedir. Hücre zarı lipid ve proteinden oluştuğu için *Candida* enzimlerinin hedefini oluştururlar. *Candida* patogeneziyle ilgili enzimler iki ana grupta toplanabilir; fosfolipazlar ve peptid bağlarını hidrolize eden proteinazlar (81, 82).

Proteinazın *Candida*'ların konak dokuya adezyon ve invazyonunda oldukça önemli etkisi vardır. Blastosporlar makrofajlar tarafından yutulduktan sonra hızlı bir

şekilde proteinaz salgılar, bu durumu germ tüp oluşumuyla artan proteolitik aktivite izler ve sonuç olarak makrofaj parçalanır (1).

2.4. Oral *Candida* Enfeksiyonları

Candida'lar normal oral floranın kommensal üyesidir ancak fırsatçı patojen özellikleri ile farklı oral kandidiyazis klinik tabloları oluştururlar. *C.albicans*, *C.tropicalis* ve *C.glabrata* oral kandidiyazisde izole edilen türlerin %80'ini oluşturmaktadır (3). Bireysel ve çevresel bazı değişiklikler enfeksiyon için hazırlayıcı faktörleri oluşturur;

- Fizyolojik değişiklikler (yenidoğan, yaşlılık, hamilelik)
- Kronik lokal uyarıcılar (hareketli protezler, ortodontik apareyler)
- Mikrobiyal florada değişimler (geniş spektrumlu antibiyotik ve antibakteriyel gargara kullanımı)
- Kortikosteroid kullanımı
- Beslenme (karbonhidrattan zengin diyet, A vitamini ve folat eksikliği, demir eksikliği anemisi)
- Endokrin bozukluklar
- Diabet, lösemi, AIDS, immün sistemin baskılanması, kemoterapi
- Ağız kuruluğu (3, 83)

Oral kandidiyazis tipleri;

1-Angular Şelitis

2-Akut Kandidiyazis

a-Akut Psödomembranöz Kandidiyazis

b-Akut Atrofik Kandidiyazis

3-Kronik Kandidiyazis

a- Median Romboid Glossitis

b- Kronik Hiperplastik Kandidiyazis

c- Kronik Atrofik Kandidiyazis(Protez Stomatiti) (3)

2.4.1. Angular Şelitis

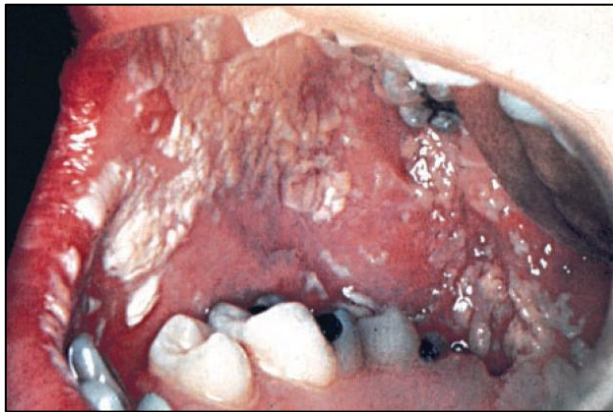
Ağız köşelerinde tek veya çift taraflı eritematöz çatlaklarla karakterizedir ve genellikle ağız içi *Candida* enfeksiyonlarıyla ilişkilidir. Yaş nedeni ile ve oklüzal dikey boyutu düşük protez kullanımı ile ağız köşelerindeki katlanan derinin tükürükle ıslanması sonucu lezyonlar oluşmaktadır. Etyolojisindeki diğer faktörler demir eksikliği anemisi ve B12 vitamini eksikliğidir (3, 83). (Şekil 2.4)



Şekil 2.4: Angular şelitis (83)

2.4.2. Akut Kandidiyazis

Akut psödomembranöz kandidiyazis (moniliasis/pamukçuk) en sık rastlanan oral kandidiyazis formudur. Yeni doğan bebekler, vücut direnci düşük yaşlılar, lösemi ve AIDS hastaları ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanan hastalarda görülmektedir. Epitel hücre döküntüleri, hifleri, blastosporları, bakterileri ve enflamatuar hücreleri içeren beyaz yaygın psödomembranlar ile karakterizedir. Yanak mukozası, dil, periodontal dokular, orofarenks, sert ve yumuşak damakta gözlenir. Membran swab ile altta kalan eritematöz mukozayı açıkta bırakacak şekilde kolayca ayrılabilir (3,83). (Şekil 2.5)



Şekil 2.5: Akut psödomembranöz kandidiyazis (83)

Akut atrofik kandidiyazis geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, kortikosteroid kullanımı ve HIV enfeksiyonu ile ilgili olarak ortaya çıkmaktadır. Genellikle ağızda ve dilde yanma hissi bulunmaktadır. Dil papilleri ortadan kalkmış parlak kırmızı renkte görülmektedir (3, 83).

2.4.3. Kronik Kandidiyazis

Median romboid glossitis dilin posterior dorsal kısmında romboid (eşkenar dörtgen) veya oval şekilli, keskin sınırlı, anormal kırmızı ve papillerin ortadan kalktığı karakterde gözlenmektedir. Oluşumunda *Candida*'lar ve/veya bakteriyel flora rol almaktadır. Sigara ve steroid sprey kullanımıyla ilgisi bulunmaktadır. Kronik vakaların kanserleşme riski vardır (3, 83). (Şekil 2.6)



Şekil 2.6: Median romboid glossitis (83)

Kronik hiperplastik kandidiyazis (*Candidal* lökoplaki/kronik mukokutanöz kandidiyazis) az rastlanan bir *Candida* enfeksiyonudur. Bukkal mukoza veya dilin lateral sınırlarında beyaz lezyonlar halinde görülen pre-kanseröz bir durumdur. Plaklar mukozadan swab ile ayrılamaz. Liken planus, pemfigus ve skuamöz hücreli karsinom ile karıştırılabilir (3, 83). (Şekil 2.7)



Şekil 2.7: Kronik hiperplastik kandidiyazis (83)

2.5. Protez Stomatiti

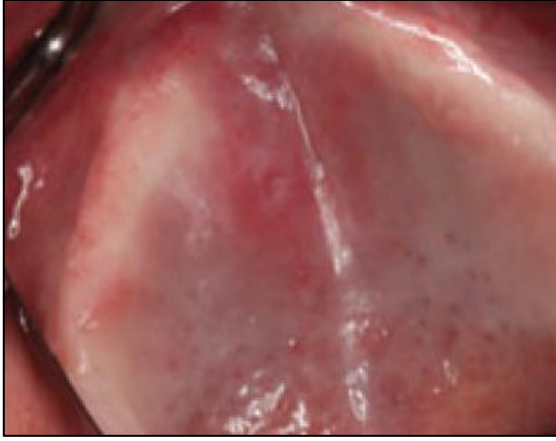
Protez stomatiti tam ve bölümlü hareketli protez kullanan hastalarda özellikle üst protezin kapladığı palatinal mukozada sıklıkla görülen enflamatuvar bir durumdur (1-9). Protez kullanan bireylerin yaklaşık olarak %11 - %67'sinde görülmektedir (4, 10-12). Görülme sıklığındaki bu farklılık örnek alma tekniğine, örneklerin alındığı bölgelere ve örneklerin alındığı bireylerin yaş, cinsiyet, sistemik hastalıklar, ilaç kullanımı gibi bireysel değişkenlerine bağlı olarak oluşmaktadır (11, 12, 84). Kronik atrofik kandidiyazis olarak da adlandırılan protez stomatiti dokuların lokalize kronik eritemi ile karakterizedir (3, 83). Histolojik incelemede dokularda azalmış keratinizasyon ve incelmış epitel tabaka ile birlikte proliferatif ve dejeneratif değişiklikler gözlenmektedir (83).

Protez stomatiti genellikle üst tam protezlerin altında kalan mukozanın klinik görüntüsü temel alınarak sınıflandırılmıştır. İlk yapılan ve en yaygın kullanılan sınıflandırma 1962 yılında Newton tarafından yapılmıştır (9);

Tip 1: Nokta şeklinde hiperemik odaklar, lokal enflamasyon (Şekil 2.8)

Tip 2: Protezin kapladığı alanda yaygın hiperemi, yaygın enflamasyon (Şekil 2.9)

Tip 3: Yaygın enflamasyonla birlikte papiller hiperplazi (Şekil 2.10).



Şekil 2.8: Tip 1 (85)



Şekil 2.9: Tip 2 (85)



Şekil 2.10: Tip 3 (85)

Protez kaide plağının altında çok küçük kanama odakları şeklinde görülen Tip 1 protez stomatiti genellikle proteze bağlı travma; protez sınırları içinde yaygın hiperemi ile karakterize Tip 2 ise *Candida* enfeksiyonu ile ilişkilendirilmektedir. Yaygın hiperemiye mukoza hiperplazilerinin eşlik ettiği Tip 3 protez stomatitinde ise travma ve

Candida enfeksiyonu kombinasyonunun etkili olduğu düşünülmektedir (9). Uzun süre boyunca tedavi edilmeyen Tip 2 stomatitin Tip 3'e doğru ilerleyebileceği bildirilmiştir (13)

Newton sınıflamasından yola çıkarak 1970 yılında Budtz-Jørgensen ve Bertram; lokalize enflamasyon, basit yaygın enflamasyon ve granüler enflamasyon şeklinde sınıflandırma yapmışlardır (20). Bergendal ve Isacson 1983'de klinik ve histolojik bulgulara dayanarak atrofik protez stomatiti ve hiperplastik protez stomatiti terimlerini kullanmayı uygun bulmuşlardır (85).

Protez stomatiti olguları genellikle semptomsuzdur ancak nadiren de olsa yanma, tat değişikliği, halitozis, mukozal kanama ve ağız kuruluğu gibi şikayetler bildirilmiştir. Angular şelitis, median romboid glossitis, akut psödomembranöz kandidiyazis ve kronik hiperplastik kandidiyazis ile birlikte görülebilmektedir (10, 13, 83)

2.5.1. Protez Stomatiti Etyolojisi

Protez stomati gelişiminde çok sayıda faktörün birlikte rol aldığı, primer bir etyolojik faktörün mevcut olmadığı düşünülmektedir (2, 4, 13-19). Multifaktöriyel etyolojide rol oynayan faktörler iki grupta incelenebilir:

- Lokal faktörler
 - Protez Hijyeni
 - *Candida*
 - Bakteri
 - Tükürük
 - Uyumsuz protezlere bağlı doku travması
 - Protezlerin uzun süreli kullanımı
 - Protezlerin sürekli kullanımı
 - Protez kaide materyali

- Genel faktörler
 - Sigara
 - Yaş ve cinsiyet
 - Beslenme alışkanlıkları
 - Diabet
 - İmmün sistem bozuklukları
 - Uzun süreli antibiyotik ve kortikosteroid kullanımı

2.5.1.1. Protez Hijyeni

Protez hijyeni protez stomatiti etyolojinde majör etkenlerden biridir. Protez üzerinde oluşan plak ve enflamasyonun yoğunluğu arasında ilişki bulunmaktadır. Protezler üzerinde de doğal dişlerde olduğu gibi plak, leke ve diştaşı oluşabilir. Protezin temizlenmesi yani protez plağının uzaklaştırılması ağız sağlığının devamlılığında oldukça önemlidir. Protezin ölçü yüzeyi üzerinde oluşan plak uzaklaştırılmaz ve mukozayla uzun süre temasta kalırsa dokuda patolojik değişiklikler oluşacaktır (18, 86-88).

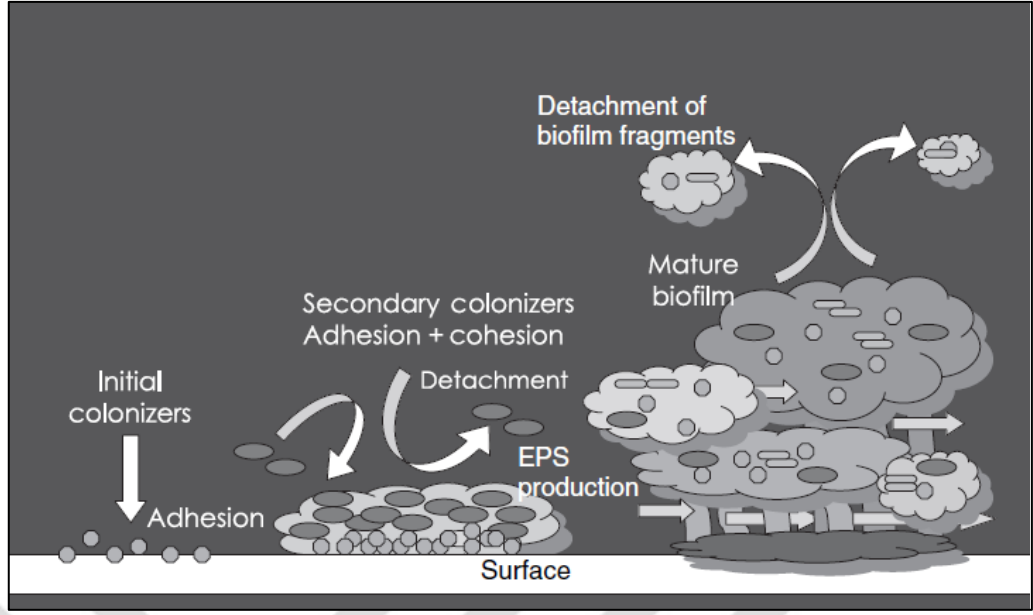
Protez plağı oral bakteri, mantar ve diğer organizmaların otuzdan fazla türünü içeren karmaşık bir yapıdır. Protez plağı doğal dişler üzerinde oluşan plağa oldukça benzerdir ancak plağın içeriği ve oral kavite ile protez üzerinde bulunduğu alanlar bireyler arasında farklılık gösterir (89, 90). Protez stomatitli bireylerin protezinin ölçü yüzeyinde palatinal mukozalarına kıyasla daha fazla *C.albicans* kolonisi izole edildiği bildirilmiştir (21, 91). Protez stomatitini önlemek için protez altında kalan dokuların da fırçalanması gerekmektedir.

2.5.1.2. *Candida*

Protez stomatiti gelişiminde *Candida* cinsi mantarların, özellikle *C.albicans*'ın etkili olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir. (2, 20-28). *C.albicans* protez stomatiti vakalarında %73 (29)-%81 (18) oranlarında bulunmaktadır. *C.albicans* en çok izole edilen tür olsa da *C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.parapsilosis*, *C.krusei* ve *C.dubliniensis*'in varlığı da bildirilmiştir (2, 18). *Candida* 'lar normal oral floranın elemanı oldukları için sadece varlığının tespit edilmesi enfeksiyona işaret etmez. Damakta 100 koloninin altındaki *Candida* sayımlarında enfeksiyon düşünülmez ancak 100 koloninin üzerinde

ve ağızda klinik olarak protez stomatiti gözleendiği durumlarda enfeksiyon oluşmuş demektir (1, 92). Kötü ağız hijyeni ve protezlerin sürekli kullanımı gibi etyolojik faktörlerle birlikte *Candida* 'lar protez stomatiti gelişiminde rol oynamaktadırlar (1, 10, 13, 18, 20, 23, 86, 87, 93). Ayrıca *Candida* cinsi mantarlar adezyon, dimorfizm ve biyofilm oluşturma gibi özellikleri ile birlikte salgıladıkları enzimlerle etkili birer patojene dönüşebilirler (16).

Candida 'lar oral mukoza ve akrilik protez kaidesine kolaylıkla tutunabilmektedir ve bu durum *Candida* patogenezinin ilk basamağıdır. Oral bakterilerle koagregasyon oluşturlar (87, 94). Ağızda en sık bulunan ve enfeksiyona sebep olan mikroorganizmalar tek tek değil, ekzopolimerik matriksle kaplanmış mikrobik topluluklardan oluşan kompleks yapılar halinde organik veya inorganik yüzeylere tutunarak kolonize olurlar. Bu kompleks yapılara biyofilm denmektedir. (87, 95). Biyofilm oluşumu adım adım gerçekleşmektedir (Şekil 2.11). İlk adım konak dokuya veya protezler gibi yapay yüzeylere adezyonun ardından mantar hücrelerinin yüzey üzerinde proliferasyonu ve hif gelişiminin başlamasıdır. Son adım ise hif gelişimi artarken ekzopolimerik matriksin biyofilmi çevrelemesidir (96, 97). Biyofilm oluşumunda *Candida* 'ların morfogenetik değişim özelliği önemlidir. Biyofilm içindeki hücreler serbest maya hücrelerine (planktonikler) göre antimikrobiyalere ve bağışıklık sistemi hücrelerine karşı daha dirençlidir (87, 97). Biyofilm oluşturma *Candida* 'ların protez yüzeyinden ayrılmasını, tükürük ve mekanik yollarla temizlenmelerini engelleyerek protez stomatitinin gelişiminde etkili olabilir (18, 87). *C.albicans* 'ın oluşturduğu biyofilm *C.glabrata*, *C.tropicalis* ve *C.parapsolis* 'in oluşturduklarına göre daha kalındır (2, 98).



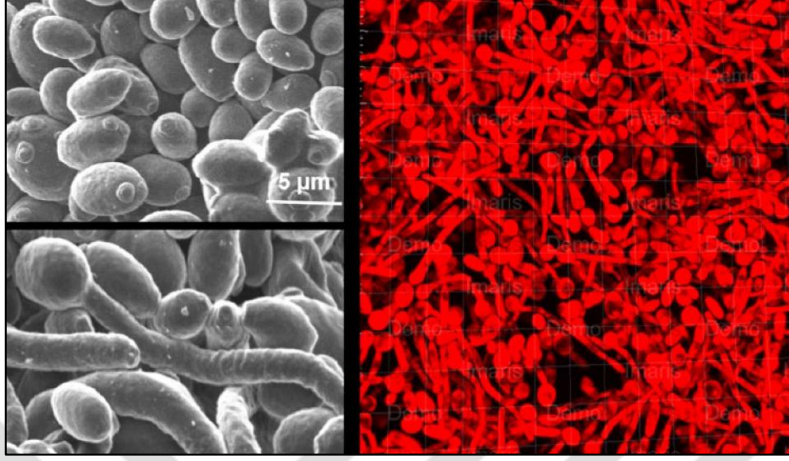
Şekil 2.11: Biyofilm oluşumu (76)

Adezyon mekanizması *Candida* hücre ligandları ile konak hücre reseptörleri arasındaki etkileşim ile gerçekleşmektedir. *C.albicans*'ın ligand reseptörleri mannoproteinler olarak kabul edilmektedir ve memeli hücre proteinleri iC3b, fibrinojen, fibronektin ve lamininin *C.albicans*'ın CR3 benzeri tanıyıcılarına bağlandığı bildirilmiştir. *C.albicans* mannoprotein adezin içeren ekstrasellüler polimerik materyal üretmektedir. *Candida* ve epitelyal hücreler arasındaki etkileşimin mannoprotein adezinin protein kısmı ve fukoz veya epitelyal hücrelerin N-asetilglukozamin içeren glikoproteinlerini içerdiği düşünülmektedir (1, 99).

Hücre yüzey hidrofobisitesi blastosporların epitelyal hücrelere ve akrilik yüzeylere adezyonuyla ilgilidir. *C.albicans*'ın eksternal hücre duvarı protein değişikliği hidrofobik ve hidrofilik değişimlerden sorumludur. *C.albicans*'ın hidrofobik hücreleri yaygın bir şekilde konak dokuya bağlanırken hidrofilik hücrelerin bağlantısı belirli bölgelerle, makrofaj bölgeleriyle, sınırlıdır. Bu sebeple hidrofilik hücreler epitelyal yüzeylerde kolonize olabilen hidrofobik hücrelere göre fagositoz yoluyla kolaylıkla uzaklaştırılabilmektedir (1, 100).

C.albicans'ın oldukça önemli bir özelliği de farklı morfolojik formlara dönüşebilmesidir (Şekil 2.12). Çok hücreli mayadan gerçek hife kadar birçok farklı formda bulunabilir. *C.albicans*'ın hif formunun protez stomatiti olan bireylerde daha

çok izole edildiği bildirilmiştir. Bu durum da hif formunun patojenitesinin daha yüksek olduğu teorisini desteklemektedir. Hif formunun konak dokuya adezyonu, invazyonu ve protez yüzeyindeki fissürlere penetrasyonu daha kolay gerçekleşmektedir (1, 2, 87, 93).



Şekil 2.12: Maya ve hif formu (101)

2.5.1.3. Bakteri

Protez stomatiti gelişiminin ilk adımı oral mukoza hücrelerine *Candida* adezyonudur. Adezyon mekanizması birçok farklı etkenin biraraya gelmesi sonucu oluşur. Bu mekanizma oral bakteriler, özellikle *Streptococcus mutans*, ile *Candida* arasında gelişen koagregasyonla da sağlanmaktadır. Bu birleşme diğer mikroorganizmaların gelişimi için ideal olan asidik bir ortam yaratmaktadır (14, 92). Protez stomatiti gelişiminde esas etken olarak *C.albicans* bildirilmesine rağmen (13, 14, 20, 48) *Streptokok*, *Stafilakok*, *Neisseria*, *Laktobasil*, *Bakteroides* ve *Aktinomiçes* gibi mikroorganizmaların daha önemli etyolojik faktörler olduğu da vurgulanmaktadır (14, 102).

Streptococcus sanguis, *S.gordonii*, *S.oralis*, *S.anginosus* ile *C.albicans* agregasyonu *C.albicans* blastosporlarının glikoz ihtiyacından dolayı artmaktadır. Koagregasyonun protein-karbonhidrat etkileşimi ile ilgili olduğu düşünülmektedir ve *Candida* hücrelerinin ısı veya proteaz ile muamelesi onların *S.sanguis* ve *S.gordonii* ile koagregasyonunu elimine eder. *Streptococcus* ile preinkübe edilmemiş *C.albicans*'ın akrilik yüzeylere kolaylıkla tutunamadığı fakat akriliğe tutunmuş *S.sanguis* ve *S.salivarius*'a kolaylıkla tutunduğu bildirilmiştir (1)

C.albicans'ın hif insidansı ile *laktobasil* sayısı arasında ilişki bulunduğu bildirilmiştir. Tam protezlerde damak kaplandığı için tükürük protez ve damak arasında

giremez ve dolayısıyla temizleyici etki gösteremez. Bu durum hastanın da oral hijyenini ihmal etmesiyle birlikte *Laktobasil* ve *Candida* kolonizasyonunu arttırarak protez stomatitine ortam hazırlamaktadır (2).

2.5.1.4. Tükürük

Tükürük, normal oral mikrofloranın muhafaza edilmesinde önemli rol oynar. Patojenik antijenleri seyreltir ve mukozayı mekanik olarak temizler. Tükürüğün normal pH'sı ise 6-7 arasında olup hafif asidiktir. Tükürüğün tamponlama kapasitesi ve akış hızı pH'yı etkilemektedir. Tükürük akış hızının düşmesi pH'sının düşmesine ve *Candida* sayısının artmasına sebep olmaktadır (103-105).

Uyarılmamış tükürük; herhangi bir uyarıcı olmadan devamlı olarak salgılanan ve tüm sekresyonların karışımı olan tükürüktür. Majör ve minör tükürük kaynaklarının sekresyonlarını, dökülmüş epitel hücrelerini, bakterileri, lökositleri, yiyecek artıklarını, kan ve virüsleri içerir. Akış hızı ortalama 0,3-0,5 ml/dak arasında olup 0,1 ml/dak'ın altındaki değerler düşük olarak kabul edilmektedir. Tükürüğün %66'sı parotisten, %25'i submandibular bezlerden kaynağını alır. Uyarılmış tükürük; koku, tat, çiğneme ve bulantı refleksi gibi bir uyarana bağlı olarak salgılanan tükürüktür. Ortalama akış hızı 1-2 ml/dak'dır. 0,5 ml/dak'nın altındaki değerler anormal kabul edilmektedir (106).

Salgısal IgA gibi tükürük antikorları ve proteinler, müsinler, peptidler ve enzimler (lizozim, sialoperoksidaz, histatin, laktoferrin) gibi çok sayıda spesifik olmayan antimikrobiyal faktör fungal adezyonu ve kolonizasyonu azaltmada önemlidir. İleri yaş, radyoterapi, bazı ilaçların kullanımı ve kronik enflamatuar otoimmün bir hastalık olan Sjögren sendromu gibi nedenlerle tükürük azalabilmektedir. Bu durum ağzın temizlenememesine, yabancı maddelere karşı antikor yapımı fonksiyonlarında azalmaya neden olmakta ve üzeri protez ile kaplı mukozada enfeksiyon oluşumu için uygun ortam hazırlamaktadır (3, 103, 107-110).

Sistemik olarak antihistaminikler, trisiklik antidepresanlar, bazı antihipertansifler, hipnotikler ve sedatifler gibi ilaçların kullanımının tükürük akış hızını etkileyen en önemli faktörlerden biri olduğu, tükürük akış hızı düşük olan bireylerde tükürüğün tamponlama kapasitesi ve pH'sının düşük, *Candida* sayısının yüksek olduğu öne sürülmektedir. Tükürük akış hızı düştüğünde immünoglobülin miktarında da azalma meydana gelmesi doğaldır. İmmünoglobülinlerin, özellikle de mukoz

membranların savunmasında önemli rolü olan IgA'nın miktarının azalması durumunda *Candida* kolonilerinin mukoz membranlara adezyonu artmaktadır (104, 111, 112).

Genel görüş tükürüğün protez yüzeyi üzerinde ince bir biyofilm tabaka oluşturarak yüzeydeki pürüzlülüğü ortadan kaldırdığı, yüzey enerjisini düşürdüğü ve temizleyici etkisi ile de *Candida* kolonizasyonunu engellediğidir. Ancak içeriğindeki proteinler ve münler nedeni ile *Candida* adezyonunu arttırdığı da bildirilmektedir (113, 114).

2.5.1.5. Travma

Mekanik kuvvetlerin doku değişiminde oldukça önemli rolü vardır. Protezi destekleyen dokulardaki histopatolojik değişimler oklüzal baskının şiddetinden ve dağılımından etkilenmektedir. Protezin retansiyon ve stabilitesinin bozulması ile hatalı oklüzyon ve dikey boyut travmanın oluşumunda ana sebeplerdir. Bunlara ek olarak bruksizm gibi parafonksiyonel alışkanlıklar sonucu protezin altındaki dokuya fizyolojik tolerans sınırları dışında kuvvet iletilmektedir. Uyumsuz protezlere bağlı olarak oluşan travma protez stomatiti etyolojisinde önemli bir etkidir. Protez stomatitinden etkilenmiş dokularda yapılan immünohistokimyasal analizlerde bazal membran antijenlerinin salındığı kanıtlanarak travmanın hastalığın gelişimindeki rolü kesinleşmiştir. Ayrıca tükürük, yıkayıcı etkisiyle *Candida*'ların akrilik kaideye tutunmasını engellemektedir ancak damakta oluşan protez travması sonucu oral kaviteye sızan serumun ise tutunmayı arttırdığı bildirilmiştir (1, 15, 115).

Nokta şeklindeki hiperemik odaklarla karakterize Newton Tip 1 protez stomatitinde ana etkenin travma olduğunu bildiren birçok çalışma mevcuttur. Tip 2 ve Tip 3 protez stomatitinin ise travma dışında esas olarak hijyen eksikliğinden ve *Candida* enfeksiyonundan kaynaklandığı görüşü hakimdir (20, 93, 116). Doku uyumu bozulmuş protezleri kullanan Tip 1 protez stomatitli hastalarda varolan protezler uyumlandırılır veya yeni protezler yapılır ise hastalığın geçebileceği bildirilmiştir (13).

Emami ve ark. yapmış oldukları alt-üst geleneksel tam protez kullanan hastalar ile alt iki implant üstü tam protez kullanan hastaları karşılaştırdıkları çalışmada 1 yıl sonraki kontrollerinde geleneksel protez kullanan grupta stomatit gelişiminin daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Protezin retansiyon ve stabilitesi proteze bağlı travmanın zararlı etkilerinin azaltılmasında önemlidir (15).

2.5.1.6. Protezlerin Uzun Süre Kullanımı

Hareketli protezlerin kaide materyalleri uzun süreli kullanım sonucu yapısal bazı özelliklerini kaybederler ve *Candida* kolonizasyonuna zemin hazırlarlar. Krom-kobalt alaşımlı kaide materyallerinde zamanla oluşan korozyon, akrilik kaidelerde ise yiyecek ve temizleyicilere bağlı oluşan aşınma sonucu cilasının azalması mikroorganizma tutunumunu kolaylaştırır (117).

Pürüzlü yüzeylere sahip materyallere mikroorganizma tutunumu daha fazla olmaktadır. Uzun süreli kullanım sonucu akrilik kaidelerin cilası bozulmakta ve mikroçatlaklar oluşabilmektedir. Akrilik rezinlerle yapılan çalışmalarda pürüzlü yüzeylere *Candida* adezyonunun daha fazla olduğu tespit edilmiştir (75).

2.5.1.7. Protezlerin Sürekli Kullanımı

Protezlerin sürekli ve gece kullanımı lokal travmayı artırarak ve damağın protez plağına maruz kalma süresini uzatarak protez stomatiti gelişimine sebep olabilmektedir (118). Gece kullanımı tükürüğün koruyucu ve dilin temizleyici etkisini azaltmakta ve mukozanın oksijenlenmesini engellemektedir. Bu faktörler dokunun mekanik ve mikrobiyolojik etkenlere karşı en önemli savunma gereçlerindendir (15, 119, 120).

Protez temizliğinde mekanik temizlik tek başına yeterli değildir. Protezlerin gün içinde veya gece biyofilm tabakanın uzaklaştırılabilmesi için kimyasal temizleyicilerde bekletilmesi de gerekmektedir. Bu sebeple protezlerini gece de kullanan bireylerde oral hijyen yetersiz olacaktır (93).

2.5.1.8. Kaide Materyali

Protetik kaide materyalleri birçok farklı mikroorganizmanın kolonizasyonuna uygun yapılardır. Kaide materyali olarak akrilik rezinler, krom-kobalt alaşımları ve tedavi amaçlı kullanılan yumuşak astar materyalleri sayılabilir. Cilalanabilirliği yönünden en az *Candida* tutunumuna sebep olan grup krom-kobalt alaşımlardır, zamanla yapısal olarak bozulmaları ve pürüzlü yüzeyleri nedeniyle yumuşak astar materyalleri en fazla tutunuma imkan verir (121-123).

Metal ve akrilik kaideli protezlerin oral floraya olan etkileri karşılaştırıldığında aerop bakterilere rastlanma sıklığı açısından akrilik kaideli protezlerde *C.albicans*, non-hemolitik *Streptococcus*, *Corynebacterium* ve *Neisseria* türlerinde artma tespit edilmiştir. Akrilik kaideli protezlerin metal kaidelere oranla daha fazla mikroorganizma

barındırdığı belirtilmektedir (124). Bilgin ve ark. yapmış oldukları çalışmada protez stomatiti olan vakaların akrilik kaideli protezleri metal kaideli protezlerle değiştirildiğinde stomatit lezyonlarının tümünde klinik olarak belirgin bir iyileşme gözlemlendiğini bildirmişlerdir (125). Başka bir çalışmada ise krom-kobalt alaşım ve akrilik rezin kaidelere mikroorganizma tutunumu karşılaştırılmış ve metal alaşımda daha az tutunma olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bildirilmektedir (123).

Protez stomatitinin kaide materyaline karşı allerjik bir reaksiyon olduğu düşünülmekteydi (126). Protez kaide materyalinin polimerizasyonundan kalan artık monomer toksik mukoza reaksiyonlarına neden olabilmekte fakat kısa sürede monomerin kaybolması ile kendiliğinden yok olmaktadır. Bu nedenle protez stomatiti gibi kronik bir enfeksiyonun nedeni olarak görülmemelidir (10, 127, 128). Protez kaide materyallerine karşı ortaya çıkan gerçek allerjik reaksiyon insidansı son derece düşüktür ve allerjik reaksiyonda eritemli alanın protez sınırlarının dışına çıkması nedeniyle klinik görüntü de farklıdır (10, 128).

Kaide materyaline *Candida* adezyonu materyalin cinsi, kullanım süresi, tükürük, alınan besinlerin türü, oral bakterilerin varlığı, bakteri konsantrasyonu ve suşlar arasındaki farklılıklar gibi birçok faktörden olumlu veya olumsuz yönde etkilenen kompleks bir olaydır (1, 38, 113, 114, 129, 130).

2.5.1.9. Sigara

Sigara kullanımının *Candida* kolonizasyonu ve enfeksiyonunda önemli etkisi olduğu bildirilmesine rağmen mekanizması kesin olarak açıklanamamıştır. Sigara dumanındaki katranın protez plağına ve yapay dişlere tutunarak protez yüzeyinde bakteri plağı oluşumunu kolaylaştırdığı ve *Candida* kolonizasyonunu arttırdığı öne sürülmektedir (119, 131-133). Bununla birlikte sigara kullanan ve kullanmayan bireyler arasında protez temizliği ile ilgili bir fark olmadığı da bildirilmektedir (134). Sigara ve alkol gibi tahriş edici kimyasallarla temas eden mukoza ve deride lokal olarak immün savunma hasar görebilir ve bu durum da dokuda *Candida* enfeksiyonuna zemin hazırlar (135).

2.5.1.10. Yaş ve Cinsiyet

Kadınlarda daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar olmakla birlikte (15, 102, 136-139), cinsiyet ve protez stomatiti arasında herhangi bir ilişki olmadığını savunan çalışmalar da bulunmaktadır (140-142). Kadınlarda daha sık görülmesinin sebebi menapoza bağlı hormonal değişikliklerin ağız mikroflorasını da etkilemesi olabilir (102).

İleri yaşla birlikte sistemik hastalıkların artması, beslenme ve hijyen alışkanlıklarının değişmesi sonucu protez kullanımı oral lezyonların artmasına ve mikrofloranın değişmesine sebep olmaktadır (102).

Tükürük akış hızının yaşla birlikte azalması nedeni ile yaşlı bireylerde *Candida* kolonizasyonu artmaktadır. Glikoz tutulması tükürük akış hızının düşmesiyle artar; bu durum da *Candida* adezyonuna ve protezin ölçü yüzeyine tutunmasına zemin hazırlayıcı bir faktör olarak rol oynamaktadır (143).

2.5.1.11. Beslenme

Endojen ve eksojen karbon kaynakları *C.albicans*'ın adezyon özelliğini modifiye ederek ağız içindeki dokulara daha fazla tutunmasına neden olabilirler. Karbonhidrattan zengin diyetin etkisinin araştırıldığı in-vitro çalışmalarda; yarış halinde olan diğer bakterilerin varlığına karşın glikozun *Candida* 'ların tükürükte çoğalmasını ve karbonhidratların *C.albicans*'ın ağız epitel hücrelerine ve akrilik yüzeylere adezyonunu arttırdığı gösterilmiştir (84, 144). Yapılan çalışmalarda *Candida* biyofilminin oluşumunda ve adezyonda en fazla glikozun etkili olduğu, bunu galaktoz ve sukrozun izlediği belirlenmiştir. Bu hastalarda protez ve damak mukozası arasındaki pH'nın daha asidik olduğu, özellikle glikoz ve sukrozdan zengin diyet sonrasında pH'nın 4'ün altına düştüğü bilinmektedir (145, 146). *C.albicans*'ın glikoz, galaktoz, fruktoz ve maltoz içeren ortamlarda yetişmesi adezyon yeteneğini arttırmaktadır ve bu artış ortamdaki şeker konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Ayrıca bu tip şekerleri içeren ortamlarda yetişen *C.albicans*'ın yüzey kompozisyonunda meydana gelen değişikliklerin de adezyona katkısı bulunmaktadır (147).

Demir eksikliği anemisinin protez stomatitinin etyolojisinde önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir. Protez kullanan bir grup hastada düşük plazma demir ve serum transferrin konsantrasyonu ile dudak köşelerinin *Candida* enfeksiyonu arasında ilişki olduğu gösterilmiş bunun yanısıra bazı demir eksikliği olgularında *Candida*

antijenlerine karşı lenfosit cevabının azalmasına bağlı olarak oral kavitede *C.albicans* miktarında artış saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında demir eksikliğinin hücresel immüniteyi baskılayarak protez stomatiti oluşumuna yatkınlık yaratabileceği sonucuna varılabilir. Vitamin B₁₂ ve folik asit eksikliğinin de protez stomatiti oluşumunda rol oynayabileceği öne sürülmektedir (6, 29, 84, 148).

2.5.1.12. Diabet

Yaşlı bireylerin %10-30'unda gözlenen diabet özellikle protez kullanan bireylerde oral kandidiyazis gelişimi ile ilgilidir. Diabet metabolizma değişikliğine bağlı olarak savunma mekanizmasında zayıflamaya neden olduğundan oral *Candida* enfeksiyonlarının oluşumunu kolaylaştırmakta ve mekanik irritasyonların zarar verici etkisini arttırmaktadır. Diabetik hastalarda *C.albicans*'ın yanak epitelyum hücrelerine adezyonu daha yüksektir. Diabetli hastalarda, polimorf nüveli lökositler veya hücresel immünitedeki gizli fonksiyonel defektlerin *Candida* 'lara karşı savunma mekanizmasının bozulmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir (107, 149-154). Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında diabetli hastalarda tükürük akış hızı ve ortalama pH'nın istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük, oral mukoza yüzeylerinde *Candida* yoğunluğunun yüksek olduğu saptanmış ve bu durum tükürükteki yüksek glikoz konsantrasyonuna bağlanmıştır (19, 149, 150, 155). Diabetin sigara ve protez kullanımı gibi faktörlerle birlikte *Candida* popülasyonunda artışa neden olabileceği düşünülmektedir (151, 155). Diabet ile protez stomatiti arasında korelasyon olduğunu bildiren çalışmalar olmakla birlikte (151, 156), bu ilişkinin olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (119).

2.5.1.13. İmmün Sistem Hastalıkları

Lokal doku direncinin düşmesine neden olabilen tüm immün sistem bozukluğu ile ilgili hastalıklar da protez stomatitinin oluşumunu kolaylaştıran faktörler olarak düşünülebilir (128,157).

Epidemiyolojik çalışmalar oral kandidiyazisin HIV (human immunodeficiency virus) enfekte hastalarda %30-50 oranında, AIDS hastalarında özellikle hareketli protez kullananlarda ise %90 oranında görüldüğünü bildirmektedir. Bu durum oral savunma mekanizmalarındaki bozukluk ve HIV enfeksiyonu arasındaki korelasyonu işaret eder. HIV ile ilişkili oral lezyonlar, oral kandidiyazis gibi, azalmış CD4+ lenfosit sayısının

azalması ile ilgilidir. CD4+ lenfositleri *Candida* gibi oportunistik patojenlere karşı geliştirilen konak savunmasında oldukça önemlidir (158).

Otoimmün bir hastalık olan Sjögren sendromu nedeniyle oluşan kserektomi oral mikroflora üstünde oldukça etkilidir. Bu hastalık nedeni ile düşmüş nem düzeyi *S.aureus* gibi kuru ortamlara dirençli bakterilerin kolonizasyonunu kolaylaştırır ve yüksek neme adapte olmuş kommensalleri inhibe eder. Tükürük pH'sı ve yüksek oksijen basıncı oral florayı değiştirir ve *Veillonella*, kommensal *Neisseria* ve *Micrococcus* türlerini azaltırken, *Streptococcus mutans*, *Candida* ve *Lactobacillus* türleri üstün hale gelir (1).

2.5.1.14. Antibiyotik ve Kortikosteroid Kullanımı

Antibiyotik ve kortikosteroid tedavisi protez stomatiti oluşumunu etkileyen faktörlendendir (111, 159, 160). Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, bakteri ve maya florası arasındaki normal simbiyoz yaşamı bozarak *Candida* enfeksiyonlarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır (154).

Candida 'lar aynı florada bulunan bakteriler ile belirli bir antagonizma içerisinde yaşarlar. Bakteri sayısı ve çeşitliliğindeki herhangi bir azalma *Candida* 'ların florada baskın konuma geçmelerine sebep olabilir. Bu duruma bakteriyel diskordans denmektedir. Uzun süreli antibiyotik kullanımı bakteriyel diskordansa sebep olarak kandidiyazis oluşumuna zemin hazırlar (135, 161).

Solunan steroidler gibi ilaçlar hücrel immüniteyi ve fagositozu engelleyerek oral kandidiyazis riskini arttırmaktadırlar. Lokal mukozal immünite bu ilaçların bırakılması ile normale dönmektedir (162).

2.5.2. Protez Stomatiti İmmünolojisi

İmmün sistem; enfeksiyonlara karşı savunma sağlayan hücreler ve organların tamamıdır. Bu elemanların enfeksiyona sebep olan mikroorganizmalara karşı verdikleri tepkiye de bağışık yanıt denir. İmmün sistemin fizyolojik görevi enfeksiyonları engellemek ve yoketmektir. İmmün yanıtta konak, kendi kalıtsal yapısına yabancı maddeleri ayırt eder ve zararlı etkilerine karşı tepki gösterir (31, 163).

İmmün sistem dokuları, T ve B lenfositlerin olgunlaştığı merkezi lenfoid organlar ile edinsel bağışık yanıtın başlatıldığı lenf, lenf düğümü, kan, dalak, kutanöz ve mukozal lenfoid dokular gibi periferik lenfoid organlardan oluşmaktadır. İmmün sistem

hücreleri lenfositlerden, antijen sunan hücrelerden (ASH) ve efektör hücrelerden oluşmaktadır. Enflamasyonun oluşumu ile kanın pıhtılaşmasında rol alan trombositler, aşırı duyarlılık reaksiyonlarından sorumlu bazofil ve mast hücreleri immün sistemde görevli diğer hücrelerdir (31).

Lenfositler, antijenlere özel reseptörler taşıyan hücre grubudur. Kökenini oluşturan hücre dizisi, fenotip ve işlev olarak üç farklı gruba ayrılmaktadır. T lenfositler hücrel immünite, B lenfositler humoral immünite ve doğal öldürücü (Natural Killer-NK) hücreler ise doğal immün yanıtta görev almaktadırlar. Farklı sınıftan lenfositler farklı antijenleri tanıyıp, antijenleri ortadan kaldıran efektör hücrelere dönüşmektedir. T lenfositler, timusta olgunlaşıp kan dolaşımına katılır ve ikincil lenfoid dokularda birikerek antijenle karşılaşan alanlara göç etmektedir. Yardımcı T (T_H) hücreleri ASH'lerin yüzeyindeki antijenleri tanır, enflamasyon ve bağışıklık basamaklarını uyaran sitokinleri salgılamaktadır. NK hücreler enfekte hücrelerin yüzeyinde oluşan değişiklikleri tanır ve bu hücreleri öldürür. Sitotoksik T hücreleri ise enfekte hücrelerdeki antijenleri tanımaktadır. B lenfositler kemik iliğinde gelişmektedir. Olgunlaşmış B lenfositler periferik lenfoid dokularda bulunan lenfoid foliküllerde, kemik iliğinde, az miktarda da dolaşımda bulunmaktadır. Çözünür antijenleri ve hücre yüzey antijenlerini tanıyarak antikor salgılayan hücrelere dönüşmektedir. B lenfositlerin farklılaşmasıyla plazma hücreleri oluşmaktadır. NK hücreler kemik iliğinden kaynak alırlar, uyarıcı veya inhibitör hücre yüzey reseptörleri tarafından aktive edilirler (31).

Antijen sunan hücreler, makrofajlar, dentritik hücreler ve foliküler dentritik hücrelerdir. Lenfositlere sunmak için antijenleri yakalarlar. Makrofajlar, antijenleri T lenfositlere sunup hücrel yanıtı başlatmakla ve T lenfositlerin efektör hücrelere dönüşümünü uyarmakla görevlidir. Dentritik hücreler, deri, gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve epitel içine yerleşiktir. Antijenleri yakalayarak periferik dokulara taşır, T lenfositlere sunarak hücrel yanıtı başlatırlar. Foliküler dentritik hücreler humoral yanıtta görevli B lenfositlere antijen sunumu yaparlar (31).

Efektör hücre olarak immün sistemde T lenfositler (yardımcı T hücreleri ve sitotoksik T hücreleri), mononükleer fagosit sistem hücreleri (monositler ile makrofajlar), B lenfositler ve polimorf nüveli granülositler (bazofiller, nötrofiller, eozinofiller) görevlidir ve antijenleri imha ederler (31).

Polimorf nüveli granülositler; bazofil, eozinofil ve nötrofilden oluşmaktadır. Antijen özelliğindeki molekülleri fagosite ederler. Bazofil ve eozinofiller aşırı duyarlılık reaksiyonlarında, nötrofiller ise enflamasyonda rol alır (31, 164).

T ve B lenfositler antijen uyarımıyla farklılaşır ve onlara karşı immün yanıt ürünleri açığa çıkararak antijenleri yokederler. **Monositler**, kemik iliğinden köken alır, kan dolaşımında bulunurak enflamasyon bölgesine göç eder ve makrofajlara farklılaşır. **Makrofajlar**, endotoksin gibi maddelerle, IFN- γ (interferon) gibi T hücre sitokinleriyle ve CD40 ligand gibi moleküllerle aktifleşir. Makrofajların bir kısmı antijenlerle uyarılıp T ve B tipi lenfositlerle üçlü ilişki kurar ve immün yanıtta merkezi rol alır. Diğer kısmı ise fagositoz yapmaktadır. Makrofajlar değişik dokularda farklı morfolojik yapılar göstererek akciğerde alveolar makrofajlar, karaciğerde Kupfer hücreleri, kemikte osteoklastlar ve merkezi sinir sisteminde mikrogialar olarak görev yaparlar (31, 164).

Konak savunma mekanizması ikiye ayrılmaktadır; enfeksiyonlara karşı ilk koruyucu bariyer olan doğal immünite, sonrasında devreye giren ve enfeksiyonlara karşı daha etkin olan edinsel immünite (31).

Doğal immünite çok kısa sürede ortaya çıkan savunmanın ilk aşamasıdır. Özgül değildir ve tekrarlayan enfeksiyonlara karşı direnç gelişmez. Enfeksiyon gelişmeden önce oluşan, mikroorganizmalara hızlı tepki veren, bununla birlikte tekrar eden enfeksiyonlara temelde aynı karşılığı veren savunma mekanizmasıdır. Bu tip bağışıklıkta yaş, cinsiyet, deri ve mukoza engelleri, hormonal denge, fagositoz yapan salgı ve doku sıvılarında bulunan antimikrobiyal maddeler etkili savunma araçlarını oluşturmaktadır (164).

Doğal immünitede görev alan elemanlar fagositik hücreler, epitelyal bariyerler, NK hücreler, doğal bağışıklık sitokinleri, kompleman sistemi ve doğal immünitenin plazma proteinleridir (31).

Epitel tabakası, ürettiği antimikrobiyal maddeler ve lenfosit gibi hücrelerle enfeksiyona karşı engel oluşturmaktadır. Nötrofiller, monosit ve makrofaj serisi hücreler, endoteldeki adezyon moleküllerine bağlanıp, mikroorganizma varlığında sentezlenen kemoatraktanların çağrısı ile enfeksiyon bölgesine göç eder. Nötrofil ve makrofajlar, dolaşımdaki ve diğer dokulardaki mikroorganizmaları reseptörleri aracılığıyla tanır, lizozomlar ile fagosite ederek toksik maddeler ve bazı enzimler

yoluyla hücre içi yıkım yaparlar. Sitokin salınımı ile enfeksiyonun sınırlandırılmasını sağlarlar (31, 165).

NK hücreler, hücre içi mikroorganizmalarla enfekte olan hücre yüzeyindeki değişiklikleri tanıyarak bu hücreleri ortadan kaldırır. Ayrıca makrofajları uyaran IFN- γ salgılamaktadırlar (31).

Kompleman sistemi, mikroorganizma ve antikorların etkisi ile ardışık görev alan bir takım hücre membran ve plazma proteinlerinden oluşan zincirleme enzimatik bir sistemdir. Alternatif yol, klasik yol ve lektin yolu ile aktive olur. Opzanyasyon, kemotaksis ve lizis mekanizmaları ile direkt olarak mikroorganizmalara zarar verir veya dokuda enflamatuar yanıt oluşumunu uyarır. Kompleman sisteme ait elemanlar, fagositik hücrelere kemotaktik etki oluşturur ve T lenfositlerin fonksiyonlarını düzenler (31).

Doğal immünitede görevli sitokinler, TNF- α (tümör nekrosis faktör), TGF- β (transforming growth faktör), IL-10 (interlökin), IL-6, IFN- γ , IFN- α , IFN- β , IL-1, IL-12, IL-15, IL-18 ve kemokinlerdir. Spesifik olmayan enflamatuar yanıtı başlatırlar. TNF- α ve IL-1 enfeksiyon bölgesindeki adezyon salınımını uyarır. IL-1 ve kemokinler enfeksiyon bölgesine makrofaj ve nötrofil göçünü sağlar. IFN- γ viral enfeksiyonlara karşı koruma sağlar. Edinsel bağışıklığın uyarılmasını sağlarlar (166, 167).

Doğal immüniteye ait plazma proteinleri, C-reaktif protein (CRP) ve mannoz bağlayan lektindir (MBL). Enflamatuar sitokinlerden özellikle IL-1 ve TNF'ye yanıt olarak karaciğerde sentezlenirler. CRP, mikroorganizmaların fosforilkolin bölgesine bağlanıp, CRP reseptörü taşıyan makrofajlarca fagositozuna yardımcı olur. MBL, mikroorganizmaların karbonhidrat yapılarını tanır, fagositoza hazırlar ve lektin yolundan kompleman sistemi uyarır. Enfeksiyon sürecinde bu proteinlerin sayısı hızla artarak akut faz yanıtı gelişir (31).

Doğal immünitede fagositik hücreler, akut faz proteinleri ve kompleman sistemi hücre dışındaki mikroorganizmalara karşı savunmayı sağlarlar. Hücre içinde ise fagositik hücreler, sitokinler ve NK hücreler savunmada görev alır. Doğal bağışıklık mekanizmaları enfeksiyona yol açmayan mikroorganizma ürünlerine karşı tepki oluşturmaz (31).

Enfeksiyon kaynağı olan spesifik mikroorganizma ve toksinlere karşı aktif lenfosit ve antikorlarla gerçekleştirilen savunma edinsel bağışık yanıttır. Edinsel bağışıklık, dokulara invaze olmuş mikroorganizmaların uyardığı savunma sistemidir. Enfeksiyon yinlendiğinde direnç gelişir. T lenfositler hücre içindeki mikroorganizmaları yok ederken, antikorlar ise hücre dışındaki toksin ve mikroorganizmaları yok eder. Edinsel bağışıklık hücresel ve humoral immünite olarak ikiye ayrılır (31, 163).

Hücresel immünite, fagositlerin içinde yaşayabilen mikroorganizmalara karşı geliştirilen savunmadır. Hücresel immünite hücre içi veya dışı mikroorganizmaların fagositozunu, fagositik hücrelerin kemotaksisini, malign hücrelere karşı gelişen bağışıklık reaksiyonunu, sitotoksik T lenfositler, makrofajlar ve NK hücreler tarafından virüsle enfekte olmuş hedef hücrelerin öldürülmesini kapsamaktadır (164).

Humoral immünite, B lenfositlerin antikorları tarafından hücre dışı mikroorganizmalara karşı oluşmaktadır. B lenfositlerin antijen reseptörleri; polisakkarit, lipid, nükleik asit ve protein gibi makromoleküller, hücre yüzeyi ve küçük sıvı moleküllerine bağlanabilmektedir. Toksinlerin ve virüslerin nötralizasyon işlemi, antikor üretimi, antikor-antijen kompleksi ile uyarılan kompleman sistemi ile birlikte antijen-antikor-kompleman birleşiminin fagositozu ile hücresel bağışıklık gerçekleşmektedir. Antikorlar, kan ve mukozal yüzeylerdeki mikroorganizmaların konak hücrelerine ve dokularına ulaşımını ve yerleşimini engeller ama enfekte olmuş hücrenin içinde yaşayan hücrelere erişemez (31).

Lenfositlerin antijen reseptörleri aracılığıyla antijeni tanınması ile edinsel bağışıklık başlar. Edinsel bağışıklıkta görevli T ve B lenfositler öncelikle antijen tarafından sonrasında da doğal bağışık yanıt ve mikroorganizmaların zarar verdiği konak hücreleri tarafından uyarılmaktadır. Dolaşımdaki mikroorganizmalar humoral yanıtı, hücre içindeki ve fagosit edilmiş mikroorganizmalar hücresel yanıtı uyarmaktadır (31, 164).

T_{H1} ve T_{H2} T_H hücrelerinin fonksiyonel alt grubudur. $CD4^+T$ hücrelerinin antijenlerle karşılaştığında aldığı uyarılar ile T_{H1} ve T_{H2} hücrelerinin gelişimi düzenlenmektedir. T_{H1} hücreleri hücre içi mikroorganizmaların oluşturduğu enfeksiyonlara karşı fagosit aracılı savunmayı uyarmakla görevlidir. T_{H2} hücreleri ise

eozinofil/mast hücre ve IgE aracılı bağışık yanıtı uyarır ve T_{H1} hücrelerini baskılamaktadır (31, 164).

2.6. Sitokinler

Sitokinler, hedef hücrelerin özel reseptör ligandlarına bağlanarak hedef hücre aktivitelerini düzenleyen çözünebilir protein veya glikoproteinlerdir (30). Farklı hücreler tarafından sentezlenirler. Lökositlerin kendi arasında ve lökositlerin diğer hücrelerle arasında iletişimi sağlayan bağışıklık ve enflamasyon mediatörleri olarak görev alan araçlardır. Lokal ve sistemik bağışık yanıtın şiddeti ile süresini ve hematopoezi düzenlemektedirler (31).

Polipeptid veya glikoprotein yapısındadırlar. Öncü moleküller olarak genelde depo edilmezler. Sınırlı, bölgesel ve geçici olarak üretilirler. Kronik enflamatuvar hastalıklarda süreklilik gösterirler. Çok az miktarda salındıklarında bile özel reseptörleri aracılığı ile etkilerini gösterebilirler. Sitokinler hedef hücrelerin büyüme, farklılaşma ve hareketliliği üzerinde etkilidirler. Sitokinlerin etki ettiği hedef hücresi kendisini sentezleyen hücre ise otokrin etki, yakınındaki bir başka hücre ise parakrin etki veya dolaşımdaki diğer sitokinler aracılığıyla farklı lokasyondaki bir hücre ise endokrin etki olarak gruplandırılabilir. Farklı hücrelerden aynı sitokin salgılanabilir veya bir sitokin birbirinden farklı birçok hücre üzerinde etkili olabilmektedir. Bir sitokin birden fazla hücre üzerinde etkili ise bu durum pleiotropik etki olarak adlandırılır. Sitokinler birbiri üzerinde sinerjik veya antagonistik etki gösterebilirler. Başka bir sitokinin salınmasına veya salınımının durdurulmasına etki edebilirler (31).

Bağışık yanıtı düzenleyen sitokinler anti-enflamatuvar sitokinler, pro-enflamatuvar sitokinler ve spesifik sitokin reseptörleri olarak gruplandırılabilir. Spesifik sitokin reseptörleri ile anti-enflamatuvar sitokinler pro-enflamatuvar sitokin yanıtı etki ederek enflamasyonun kontrolünü sağlarlar (32). Bağışıklık sisteminin pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar elemanları arasında dinamik bir denge bulunmaktadır. Bununla birlikte kronik enflamatuvar hastalıkların patogenezinde anti-enflamatuvar yanıtın oluşmadığı veya yetersiz olduğu düşünülmektedir (33, 34).

$CD4^+$ T_{H1} hücreleri $TNF-\alpha$, $IFN-\gamma$, $IL-2$, $IL-12$ üreterek intraselüler patojenlere karşı hücresel bağışıklığı uyarmaktadır. T_{H2} hücreler ise $IL-3$, $IL-4$, $IL-5$, $IL-6$, $IL-10$, $IL-13$ gibi anti-enflamatuvar sitokinleri salgılayarak ekstraselüler patojenlere karşı humoral bağışıklığı uyarmaktadır (168).

Her bir sitokin kromozom üzerinde yerleşmiş farklı genler tarafından sentezlenmektedir. Sitokinler depolanmadıkları için salındıkları her seferde yeni bir gen transkripsiyonu gereklidir (31).

IL-1: İyileşmenin düzenlenmesinde, bağışıklıkta ve enflamasyonda görevli önemli bir mediatördür. T hücre uyarandır. Farklı uyarılar yolu ile farklı hücreler tarafından salgılanmaktadır. Salgılandığı kaynaklar; makrofajlar, endotelyal hücreler, lenfositler, fibroblastlar ve keratinositlerdir.

IL-1 sitokin grubu IL-1 α , IL-1 β ve IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) olarak üçe ayrılabilir. IL-1 α ve IL-1 β agonist etki gösterirler ancak IL-1Ra onlarla antagonist etki göstermektedir. IL-1 α ve IL-1 β pro-enflamatuar sitokinler olmakla birlikte IL-1Ra önemli bir anti-enflamatuar sitokindir (169).

Pleiotropik etki göstermektedir. Birçok farklı hücre tipinin prostoglandin (PGE) salgılamasını uyarır. Kan damar çeperlerine lökosit adezyonunu artırır. Fibroblast ve endotelyal hücrelerin proliferasyonunu sağlar. Bağışık yanıt için B ve T lenfositlerin aktivasyonu ile bakterisid etki için nötrofillerin aktivasyonunu sağlar. Fibroblast kollojenaz sentezlenmesini ve kemik rezorpsiyonunun indüklenmesini etkiler (169).

IL-2: Sıklıkla CD4⁺ ve daha seyrek olarak da CD8⁺ uyarılmış T hücreleri tarafından salınmaktadır. CD4⁺ tarafından sentezlenen IL-2 miktarı bağışık yanıtın büyüklüğünü anlatır. T hücrelerini G1 fazından S fazına geçirterek DNA replikasyonu için sinyal göndermektedir. Parakrin ve otokrin etki göstermektedir. B hücrelerinin proliferasyonu ile immünglobulin sentezini uyarmaktadır. NK hücrelerinin büyümesi ve sitolitik aktiviteleri üzerine etki etmektedir (169).

IL-6: Aktif T ve B lenfositleri, endotelyal hücreler, monositler, fibroblastlar ve epitelyal hücreler tarafından sentezlenmektedir. IL-1, TNF ve T lenfositleri uyarıcı herhangi bir faktörün etkisi ile eksprese olabilmektedir. IL-1 ve TNF ile sinerjist etki göstermektedir. Bununla birlikte IL-2 reseptör ekspresyonunu da arttırabilmektedir. Hedef hücreye göre büyümeyi stimüle eder, büyümeyi inhibe eder ve farklılaşmayı sağlar. TNF ve IL-11 ile hematopoez olayında uyarıcı etki göstermektedir. T_H lenfositler üzerinde mitojenik bir etkiye sahiptir. B hücre proliferasyonunu ve Ig sentezinin artışı sağlamaktadır. Karaciğerde akut faz cevabın oluşumunu etkilemektedir (169).

IL-10: CD8+ T hücreleri, T_{H2} hücreler, aktif B hücreleri, monositler ve keratinositler tarafından sentezlenmektedir. Anti-enflamatuar sitokin özelliği göstermektedir. Uyarılmış T hücrelerinin sitokin üretimini baskılamaktadır. Özellikle IFN- γ ve IL-2 ile NK hücreleri ve makrofajların sentezlediği sitokinlerin sekresyonunu inhibe etmektedir. T hücre kaynaklı bağışık enflamasyonu, sınıf II MHC (major histocompatibility complex-majör doku uygunluk kompleksi) moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak engellemektedir. Ayrıca B hücrelerine doğrudan uyarıcı etki göstererek antikor üretimini arttırmaktadır (169).

TNF: İltihabi yanıtta önemli bir mediatördür. Pro-enflamatuar sitokin grubundandır. TNF- α ve TNF- β olmak üzere iki farklı biyokimyasal formda bulunmaktadır. TNF- α uyarılmış makrofajlardan ve aktive olmuş T hücrelerinden, TNF- β sitotoksik T hücrelerinden salınmaktadır. MHC kompleksi içindeki iki farklı gen tarafından kodlanmaktadır. IL-1 ve IFN- γ varlığında TNF aktivitesinde artış gözlenmektedir. TNF- α ; fibroblastlardan IFN- β , makrofajlardan PGE₂ ve IL-1 üretimini arttırmaktadır. TNF, interselüler adezyon molekülü (ICAM-1) ekspresyonunda artış, fagositoz aktivasyonu, nötröfillerin endotel hücrelerine tutunması ve degranülasyonunu sağlarken; organ nakli reddi, enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklarda sistemik etki göstermektedir. Proteoglikan sentezini baskılamaktadır. Kronik enflamasyon veya yara iyileşmesinde uyarılan fibroziste görülen fibroblast proliferasyonunu arttırmaktadır (170, 171).

TNF- α koagülasyon, insülin rezistansı, lipid metabolizması ve endotel üzerine etki etmektedir. IL-1 ve IL-6 ile beraber enflamatuar durumlarda sitokinleri harekete geçirmede görev almaktadır. IFN- γ ile birlikte bağışık yanıtta önemli etkisi vardır. Düşük konsantrasyonlarda enflamasyon varlığında bağışıklık üzerinde otokrin ve parakrin etki göstermektedir. Yüksek konsantrasyonlarda endokrin hormon gibi etki göstermektedir. TNF- α ayrıca IL-1, IL-6, IL-8 ve IL-10 salınımını arttırmaktadır (172).

TGF- β : Uyarılmış T hücreleri, mononükleer fagositler tarafından salgılanmaktadır. T ve B lenfositleri, fibroblastlar, epitel ve endotel hücrelerin proliferasyonunu engellemektedir. B lenfositlerin Ig üretimini baskılamaktadır. Proteaz salgısını azaltmaktadır. Bazı sitokinlerin salgılanmasını, IL-2R'nin ve sınıf II MHC moleküllerinin ekspresyonunu inhibe etmektedir (169).

IFN- γ : Viral enfeksiyonlarda hızla sentezlenen IFN üç farklı formda bulunmaktadır; IFN- α , IFN- β ve IFN- γ . IFN- γ lökositler tarafından eksprese edilmektedir. CD4+ T_H ve CD8+ T hücreleri tarafından sentezlenmektedir. Mononükleer fagositleri aktive etmektedir. Sınıf I MHC molekül ekspresyonunu arttırmaktadır. Nötrofilleri aktive eder ve TNF'nin endotel hücrelerine etkisini güçlendirmektedir (31).

Konağın *Candida* enfeksiyonlarına karşı direnci nonspesifik olarak opsanizasyon, fagositosiz, komplement aktivasyonu, makrofaj aktivasyonu ve antifungal proteinlerle sağlanırken, spesifik olarak ise hücresel immünite ve sitotoksik hücrelerin aktivasyonu ile sağlanmaktadır. Protez stomatiti vakalarında immünohistokimyasal çalışmalar enfeksiyonlu damak mukozasında immünolojik reaksiyonların gerçekleştiğini bildirmektedir (143, 173). Enfeksiyonun ilerlemesi *Candida* türünün virülansına ve konak direncine bağlıdır (174).

Farelerde yapılan deneyler *Candida* enfeksiyonlarında mantar antijenleri, mannoz ve glikoprotein salgısı Th lenfositlere bağlı hücresel immüniteyi harekete geçirmektedir. *Candida* enfeksiyonuna direnç Th₁ lenfositlerin aktivitesi ile ilgiliyken, enfeksiyonun yayılımı Th₂ ile ilgilidir (174). IL-6 ile ilgili eksikliği olan farelerde *Candida* enfeksiyonlarına yatkınlık bildirilmektedir (175). TNF- α *Candida* enfeksiyonlarında önemli rol oynamaktadır; T lenfositlerinin proliferasyonunu ve sitotoksitesini düzenler, fagositoz hücrelerini aktive eder ve diğer sitokinlerin salınımını düzenler (174).

Yüzeyinde CD11b ve CD18b markerları taşıyan T lenfositleri antikandidiyal özellik göstermektedir. Bu lenfositlerin yüzeyinde *Candida* 'lara tutunmasını sağlayan macrophage-1 antijen (Mac-1) reseptörleri bulunmaktadır. Konak dokuya adezyonu sağlayan enzimler olan β -glucan ve N-asetilglukozamin salgılayan *Candida* 'lar lenfositlerin Mac-1 reseptörü ile tutunmasını engelleyebilmektedirler. Bu enzimlerin salgısının durdurulması halinde *C.albicans*'ın epitele adezyonu %38 oranında düşmektedir (135, 161, 176).

İmmün sistemin çalışmasını sistemik ya da lokal etkenler bozabilmektedir. Göz, kalp, diş protezi veya katater gibi inorganik materyallerle uzun süre temasta olan dokularda lokal immün yetmezlik görülebilmektedir. Savunmanın bozulduğu bu dokularda *Candida* enfeksiyonun kronikleşmesi olağan bir durumdur. *Candida*

enfeksiyonlarında ilk önce T hücrelerinden *Candida* yüzeyindeki glukoprotein ve mannoproteinlere karşı antikorlar salgılanmaktadır. Monosit kaynaklı dentritik hücreler ve makrofajlar *Candida* hücrelerini GCSF ve IL-4 varlığında fagosite edebilmektedirler. Dentritik hücreler *Candida* antiijenlerini CD4+ T hücrelerine sunmaktadır. *C.albicans* histidin kinase enzimi ile fagositozdan korunabilmektedir ve özellikle özofagusa daha kolay tutunabilmektedir (135, 161).

Sitokinler ve protez stomatiti ilişkisinin incelendiği çalışmalarda; IL-6 ve TNF- α 'nın serum konsantrasyonlarının stomatit varlığında daha fazla olduğu (174), ayrıca protez stomatitinin lazer ile fototerapisinden sonra tükürükteki IL-6 ve TNF- α seviyelerinde anlamlı bir azalma olduğu ve tedavi sonrası bulguların kontrol grubundan da daha düşük seviyelerde saptandığı bildirilmektedir (177). Bununla birlikte tükürük IL-10, IFN- γ seviyeleri arasında belirgin bir fark olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (178).

2.6.1. Sitokin Gen Polimorfizmi

İnsan genomu, genetik bilgi setinin tamamı olarak tanımlanabilir. 22 çift otozom ve 2 cinsiyet kromozomu olmak üzere 46 kromozomdan oluşmaktadır. Kromozomlar, çok uzun ancak tekrar tekrar paketlenen doğrusal DNA molekülleridir. Cinsiyet hücreleri haricindeki bütün hücrelerde biri anneden biri babadan olmak üzere her kromozom çift halinde homolog kromozomlar olarak bulunmaktadır. İnsan hücreleri diploid genomludur ($2n=46$) ancak cinsiyet kromozomları haploiddir. Olgun bir gamette kromozom sayısı diğer hücrelerin yarısı kadardır, 'n' sayıda, tek kromozom seti bulunmaktadır (179).

DNA (deoksiribonükleik asit), genetik bilgiyi yapısında bulunduran polimer zinciridir. Fosfat, pentoz şekeri ve bir azot bazından oluşan nükleotidler DNA'nın yapıtaşlarıdır. Azot bazları iki gruptan oluşmaktadır: pirimidin grubu; T (timin), C (sitozin) ve pürin grubu; A (adenin), G (guanin). DNA dışta şeker fosfat omurgası, içte bazların bulunduğu ikili sarmal yapıdadır. İkili sarmalı oluşturan zincirlerden biri 5' ucundan 3' ucuna doğru diğerinde ise bunun zıttı şeklinde uzanır ve hidrojen bağları ile birarada kalırlar. Bir zincirin özgün nükleotid dizilimi diğerinin benzeri değil, tamamlayıcısıdır. Baz çiftlerinin farklı, özgün sıralanışı ile genetik bilgi meydana gelmektedir. Üç baz çiftinin yanyana özgün dizilimine kodon denmektedir (179, 180).

Gen, kromozom üzerinde lokus adı verilen spesifik bölgelerde DNA boyunca yerleşmiş işlevsel segmentlerdir. Kromozom üzerindeki yeri kesindir. Gen iki kısımdan oluşmaktadır; gen kontrol bölgesi ve yapısal gen bölgesi. Gen kontrol bölgesi transkripsiyon, RNA işlenmesi ve translasyon için gerekli promotor, enhancer, silencer ve diğer özgün dizilimleri içermektedir. Transkripsiyonun 5' uçta başlatıldığı ve 3' uçta sonlandırıldığı kodonlar özgündür. Yapısal gen bölgesi tek DNA parçasından oluşmaz, parçalı yapıdadır. mRNA'ya birlikte aktarılan ekzon ve intronlardan oluşmaktadır. Ekzonlar genin üçlü nükleotid birimleri olan kodonları içerir ve mRNA'ya korunarak aktarılır. Kodon tipi ve dizilimi polipeptidin özgün aminoasitlerini ve dizilimini belirlemektedir. İntronlar ise mRNA olgunlaşınca kesilip atılır. Genin lokusta yeralan farklı formlarından her birine alel denmektedir. İnsanda her otozomal lokusta biri babadan diğeri anneden iki alel bulunmaktadır. Alellerden birisi bir özelliği tek başına belirleyebiliyorsa dominant, iki alel birden belirleyebiliyorsa resesif aleldir. Genotip bireyin genetik yapısını oluşturan aleller toplamıdır. Anne-babadan gelen alel çiftleri aynı ise homozigot genotip, farklı ise heterozigot genotip olarak adlandırılmaktadır. Fenotip ise bir genotipin moleküler, biyokimyasal, morfolojik ve klinik olarak gözlenebilen ifadesidir. Birbiriyle yakın ilişkideki gen gruplarının alel dizisi haplotip olarak adlandırılmaktadır. Haplotip ifadesi her bir kromozom üzerindeki birden fazla markıra ait dizilenmeyi anlatmaktadır. Gen haritalamasında herhangi bir hastalığın kromozom lokalizasyonunun belirlenmesi esas hedeftir. Bunu gerçekleştirmek için hangi kromozom üzerinde yer aldığı kesin olarak bilinen genetik markırlar kullanılmaktadır. Bu markırlar genin içinde de yer alabilir genle ilgisi olmayan DNA parçalarında da yer alabilmektedir. Her iki durumda da markırlar polimorfik özellik göstermektedir. Genlerin çoğunda bireylerde sıklıkla bulunan yabanıl alel (wild type) veya sağlıklı fenotip şeklinde adlandırılan tek bir tip bulunmaktadır. Genin yabanıl alelden farklı tipleri polimorfik alellerdir. İnsan genomu oldukça polimorfiktir (31, 179-182).

İki bireyin DNA dizilimi %99 oranında benzerdir. Bir popülasyonda görülen nükleotit değişiklikleri genetik farklılık, genetik varyasyon sağlamaktadır. Genetik varyasyonların çoğu zararsız veya etkisizdir. Popülasyonda belirli bir gen lokusu için en az iki adet veya daha fazla sayıda farklı alel bulunması durumuna polimorfizm denmektedir. Kelime anlamı olarak birden fazla biçim şeklinde tanımlanabilir. Hastalık yaratmayan ancak hastalığa yatkınlık yaratan değişikliklerdir. DNA üzerindeki nükleotit değişimleri hastalığa sebep oluyor ise mutasyon olarak adlandırılmaktadır. Ancak

fenotipi etkilemeyen, hastalığa neden olmayan sessiz nükleotit değişimleri polimorfizmdir (183).

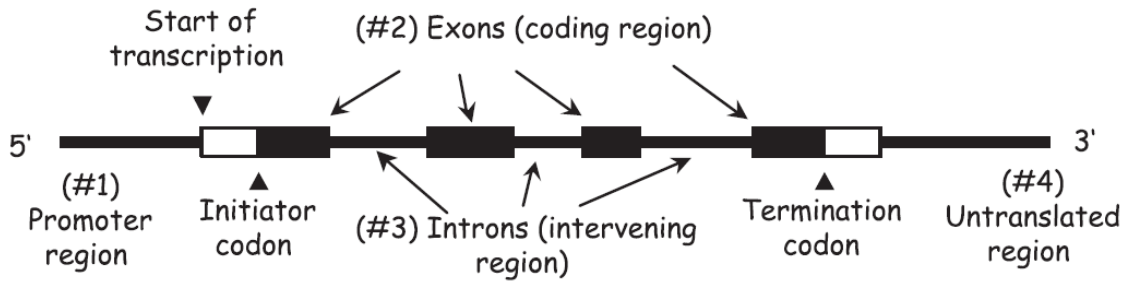
İnsan genom projesinin birinci basamağı tamamlandıktan sonra araştırmacılar kompleks hastalıkların genetiği açısından oldukça önemli olan polimorfizmler üzerine yoğunlaşmışlardır. Gen polimorfizmi analizi risk grubundaki bireylerin belirlenmesi, ilaç cevaplarının öngörülebilmesi ve yeni ilaçların geliştirilmesi gibi pekçok tıp alanı ile ilgilidir. Organ nakli sonrası komplikasyonlar, enfeksiyöz hastalıklar ve otoimmün bozukluklarla ilişkili gen polimorfizmlerinin önemi bildirilmektedir (35-37).

İmmün ve enfeksiyöz hastalıklara büyük etkisi olan sitokinlerde görülen polimorfizmler üzerine birçok bilimsel araştırma yapılmaktadır. Sitokinler ve onların reseptörleri oldukça polimorfiktir. Sitokin polimorfizmleri direk veya dolaylı olarak sitokin gen ekspresyonunu ve üretim düzeylerini etkileyebilmektedir. Sitokin gen polimorfizmleri tek nükleotid polimorfizmleri, değişik sayıda ardışık tekrar polimorfizmleri ve mikrosatellit tekrar polimorfizmleri şeklinde üçe ayrılmaktadır (30).

2.6.1.1. Tek Nükleotid Polimorfizmleri (Single nucleotide polymorphisms (SNP))

SNP'ler DNA'daki tek bir baz çiftinin değişikliği ile oluşan polimorfizmlerdir. Genetik polimorfizmlerin en sık gözlenen tipidir. 2001 uluslararası SNP haritalaması çalışma grubu raporuna göre 25.000-50.000 farklı gen ve 1.420.000 SNP insan genomunda belirlenmiştir. İki bireyin DNA'sı ekzon bölgelerinde 1.000-3.000 baz çiftinde bir farklılık gösterir ancak intron bölgelerinde 500-1.000 baz çiftinde bir farklılık göstermektedir. SNP'ler ilgili gende proteinin ekspresyonu, yapısı ve fonksiyonu üzerinde etkili olabilirken bununla birlikte hiçbir değişiklik de yaratmayabilir (179, 183-187).

Sitokin veya onun reseptöründeki tek aminoasit değişikliği bağlanma afinitesinde azalma gibi fonksiyon kaybına yol açabilir. Fonksiyonel sitokin SNP'leri genin düzenleyici bölgelerinde yerleşiktir (Şekil 2.13). Transkripsiyon bağlanma alanı olan promoter bölgeler veya mRNA yarılanma süresini etkileyen 3' kodlanmayan bölgelerinde de yerleşik olabilir. Diğer SNP'ler protein düzeyini etkilemeyen genin intronik bölgelerinde yerleşiktir. Bu sebeple çoğu SNP işlev olarak etkisiz kalmaktadır (30, 188, 189).



Şekil 2.13: Polimorfizmlerin gen üzerinde görülebileceği alanlar 1-promoter bölge 2-ekzonlar 3-intronlar 4-kodlanmayan bölge (183)

Enflamasyon doku travmasıyla başlayan kompleks bir süreçtir. Enflamatuvar cevabın başlangıcı, ilerlemesi immün sistemle düzenlenmektedir. Genetik varyasyonlar bireyler arasındaki doku hasarına immün yanıtta, enflamasyonun klinik görüntüsünde ve yaygınlığında ayrıca tedaviye yanıtta oluşan farklılığı açıklayabilir. Enflamatuvar cevapla ilgili SNP'ler ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır (183).

2.6.1.2. Değişik Sayıda Ardışık Tekrar Polimorfizmleri (Variable Number of Tandem Repeats (VNTR))

Tekrarlanan DNA dizileri, genomun farklı bölgelerinde art arda tekrarlar kümeler halinde veya düzenli serpiştirilmiş diziler şeklinde gözlenebilmektedir. Kümelerin uzunluğu bireyden bireye farklılık göstermektedir. Her tekrarda 14-100 nükleotide kadar değişebilir. Ayrıca her bölgede 2-100 tekrar gözlenebilir. Bu bölgeler VNTR olarak adlandırılmaktadır. 1.000-5.000 baz çiftini kapsamaktadır ve özgül DNA dizilerinin tekrar sayısı bireyler arasında farklı olmaktadır. Bu durumda onlarca farklı alel olacağı için heterozigotluk oranı bir hayli yüksek olmaktadır (179, 180).

2.6.1.3. Mikrosatellit Tekrar Polimorfizmleri

Gen haritalamasında oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Anne baba ve çocuğun DNA örnekleri yüksek elektrik akımlı jelde yürütülecek olsa çocuğun hangi aleli kimden aldığı gözlenebilir. Aile çalışmalarında tercih edilen belirleyicidir. Gen ekzonunda seyrek olarak intronlarında bulunmaktadır. Sitokin geninin promoterındaki mikrosatellit markır fonksiyon üzerinde etkili olabilmektedir (190).

2.6.2. Polimorfizm Belirleme Yöntemleri

2.6.2.1. Genotipleme

Genin ilgili bölümlerinde tarama yapılarak belirli hastalıklarla ilişkili SNP kısımları tespit edilmektedir. Genotipleme alel dağılımını belirlemek için kullanılmaktadır. Yöntemin temel amacı çevresel risk faktörleri ile genetik arasında varolabilecek ilişkiyi tespit etmektir. Bireyin bu yöntemle belirli hastalıklar için risk grubunda olup olmadığı belirlenerek takibi sağlanabilmektedir.

Bu yöntem için öncelikle doku veya kan örneğinden DNA izolasyonu sağlanmaktadır. Kimyasal ve fiziksel işlemler sonucunda DNA haricindeki eritrositler, lökositler, lenfositler, protein ve lipidler uzaklaştırılır. Bu sayede PCR'yi engelleyebilecek materyallerden arındırılmış saf DNA elde edilmektedir.

PCR (polimeraz zincir reaksiyonu/ polymerase chain reaction) in-vitro DNA amplifikasyonu yöntemidir. Spesifik bir DNA parçası enzimatik yollarla sentezlenmektedir. DNA konsantrasyonu bu yöntemle moleküler açıdan değerlendirilebilir seviyeye kadar çoğaltılmış olmaktadır. Reaksiyonun gerçekleşebilmesi için ortamda hedef DNA, bu bölgeye özgü bir çift primer, deoksiribonükleotidler (dATP, dGTP, dCTP, dTTP) ve ısıya dayanıklı Taq DNA polimeraz bulunmalıdır.

İlk basamak dört deoksiribonükleotit trifosfat (dNTP) ve iki oligonükleotit (20-30 nükleotit uzunluğundaki primer) kullanılarak DNA 5 dakika boyunca 90-95 °C'ye kadar ısıtılıp denatüre edilerek tek zincirli hale getirilmektedir. İkinci basamakta spesifik primerler tek zincirli DNA'ya 50-70 °C'ye düşürülen sıcaklıkta bağlanmaktadır. Spesifik primerler tamamlayıcı dizilere bağlanarak çoğaltılması istenen bölgeyi sınırlandırmaktadır. Kalıp alınan DNA'nın sentezinde başlangıç noktasını oluştururlar. Primerlerin her birinin 3' ucu amplifiye olacak hedef diziyi belirlemektedir. Bu sebeple primerlerin bir tanesi dizinin bir tarafındaki DNA'nın bir zincirine komplementer iken, primerlerin diğeri de zıt taraftaki DNA'nın diğeri zincirinin komplementeridir. Üçüncü ve son basamakta *Thermus aquaticus* (Taq) polimeraz enzimi yardımıyla 70-75 °C'de tek zincirli DNA kalıplarına bağlanan primerler 5' ucundan 3' ucuna doğru uzatılmaktadır. Hedef DNA'nın çift zincirli kopyası oluşturulmaktadır. Bu aşamaların her biri tamamlandıkça siklus tamamlanmış olur ve her bir siklusa DNA miktarı iki katına çıkmaktadır. Thermocycler denen ısı döngücüsü sayesinde sıcaklık değiştirilerek

sikluslar tekrarlanmaktadır. Sikluslar 1-3 dakika arasında tamamlanmaktadır. 30 siklus sonunda bir DNA'dan 2^{30} adet hedef DNA elde edilmiş olmaktadır. PCR, DNA haritalanması, DNA dizi analizi, parmak izi analizi, babalık testi, evrim çalışmaları ve tarım gibi alanlarda kullanılmaktadır (179, 180).

SNP genotiplemesinde kullanılan birçok yöntem bulunmaktadır. Bu yöntemler kabaca enzimatik ve enzimatik olmayan yöntemler olarak sınıflandırılabilir. PCR-SSP (sequence specific primer/ diziye özgü primerler ile PCR amplifikasyonu/ alel spesifik) oldukça sık kullanılan ve güvenilen enzimatik bir yöntemdir. Bu yöntemin temeli, kritik siklularda 3' ucuna tam uyumlu primerlerin kullanılmasına dayanır. Bir primer çifti aynı kromozomda lokalize olan uyumlu dizilerin motiflerini bulduğu zaman amplifikasyon gerçekleşir. Her PCR reaksiyonunda alelik olmayan bölgeye uygun olan bir primer çifti bulunur. Bu primer çifti enzimatik olayın çalışıp çalışmadığını gösteren internal kontrol olarak iş görür. Amplifiye olmuş PCR ürünü %1,5-2'lik agaroz jel elektroforezi ile saptanabilmektedir (191).

2.6.2.2. Kesim Parçası Uzunluğu Polimorfizmi (Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP))

RFLP yöntemi DNA'daki özel dizileri tanıyan restriksiyon endonükeaz enzimleri kullanılarak DNA'nın kesilmesidir. Kesim ile oluşan parçaların uzunluklarındaki farklar RFLP olarak adlandırılmaktadır. DNA'daki restriksiyon tanıma dizilerinde oluşan SNP'ler enzimin o bölgeyi tanıyamaması ardından kesmesine neden olmaktadır. Bu bilgi temel alınarak aynı enzim aracılığı ile farklı bireylerin DNA'larında farklı uzunlukta kesimler gerçekleşmektedir. Kesim parçaları jel elektroforezinde yürütüldüğünde farklı görüntüler elde edilmektedir. Oluşan bu farklar tanıma bölgelerindeki nükleotit polimorfizmlerini işaret etmektedir (179, 180, 192).

2.7. Protez Stomatiti Tedavisi

Protez stomatiti etyolojisi multifaktöriyel olduğu için tedavisinde de birçok farklı yöntem kullanılmaktadır; antifungal ajanların kullanımı, protez dezenfeksiyonu, varolan protezin iyileştirilmesi veya yenilenmesi, yumuşak astar maddelerinin kullanımı, antiseptik gargara kullanımı gibi birçok farklı yöntem bildirilmiştir (38-40).

Antifungal ajanlar sistemik veya topikal kullanılabilir. Antifungal ajanın etkinliği konsantrasyonuna ve hastalık etkeni olan *Candida* cinsinin duyarlılığına bağlıdır. Antifungal tedavi *Candida* sayısının azalmasını ve klinik görünümün

düzelmesini sağlayabilmektedir ancak kısa sürede geri dönüş yaşandığı bildirilmektedir (4, 38, 39).

Mikonazol, ekonazol, klotrimazol ve ketokonazol geniş spektrumlu antifungal ajanlardır. *Candida*nın hücre membranındaki ergosterol sentezini engelleyerek membran geçirgenliğini bozarlar. *Candida* enzimlerine memeli enzimlerinden daha kuvvetli bağlanmaktadırlar. Klotrimazol ve ekonazol gastrointestinal yan etkilerinden dolayı sadece topikal kullanılırken ketokonazol topikal ve sistemik olarak kullanılabilir (38).

Nistatin, amfoterisin-B, mikostatin ve heksetidin sıklıkla kullanılan topikal ajanlardır. Mikostatin ergesterole bağlanarak hücre membranının geçirgenliğini bozar ve hücre ölümüne sebep olur. Amfoterisin-B ve nistatin *Candida*'ların bukkal epitel hücrelerine adezyonunu engeller ve germ tüp oluşturmalarını inhibe ederler. Nistatin sistemik olarak alındığında etkisini kaybeder çünkü gastrointestinal sistemden ilacın çoğu değişime uğramadan geçmektedir. Nistatin ve amfoterisin-B tatları kötü olduğu için hastaların şikayet etmesine sebep olmaktadır. Mikostatin ve hexetidin ağız gargarası şeklinde kullanılmaktadır (38, 193).

Protez dezenfeksiyonu, stomatit tedavisinde oldukça önemlidir. Stomatit oluşumunun palatinal mukoza üzerindeki biyofilm yerine akrilik kaide üzerindeki *Candida* biyofilmi ile ilgili olduğu, bununla birlikte protezin ölçü yüzeyindeki plakta bulunan *Candida*'ların mukozada kolonize olanlardan daha fazla toksin ürettiği de bildirilmiştir (2, 14). Bu sebeple stomatit tedavisinde özellikle *Candida* sayısının artmış olduğu vakalarda tedavinin proteze yönelik olması, protezin hijyeninin sağlanması tavsiye edilmektedir. Protez biyofilminin kontrolünde sadece fırçalama yetersiz kalmaktadır. Mekanik temizlemenin kimyasal ajanlarla desteklenmesi gerekmektedir (13, 14).

Sodyum hipoklorit protez dezenfeksiyonunda en sık kullanılan ajanlardan biridir. Bakterisid ve fungisid özellik göstermektedir. Plagın organik matriksine direkt etki ederek polimer yapıyı çözmektedir. Böylece *Candida* adezyonunu azaltır ancak *Candida*'ların proteinaz enzimi üretimini engellemez. Protezlerin sodyum hipoklorit çözeltisinde kısa süreli de olsa bekletilmesi antifungal etki göstermesini sağlamaktadır (14).

Mekanik temizliğin dezenfeksiyon ajanları ile desteklenmesi özellikle yaşlı hastalarda tavsiye edilmektedir. Bu materyallerden biri olan klorheksidin antiseptik ve dezenfektan bir ajandır. Bakterilere, virüslere ve mantarlara karşı etkilidir. Konsantrasyonuna bağlı olarak hedef hücreye belirgin bir etki göstermektedir. Düşük konsantrasyonlarda bakteri ve mantarların hücre duvarına tutunarak membran yapısının bozulmasına sebep olmaktadır. Yüksek konsantrasyonlarda ise sitoplazmik bileşenlerine etki etmektedir. Ağız gargarası, topikal jel veya daldırma solüsyonu şeklinde kullanılabilir (194, 195)

Protez stomatiti etyolojinde en önemli etkenin travma olduğunu bu sebeple de tedavinin travmayı ortadan kaldırması gerektiğini savunan birçok çalışma mevcuttur (1, 13, 15). Proteze bağlı travmanın engellenmesi uyumsuz protezlerin iyileştirilmesi veya yenilenmesi şeklinde olabileceği gibi yumuşak astar maddeleri kullanılarak dokuya gelen basıncın azaltılması şeklinde de uygulanabilir. Uyumunu kaybetmiş protezlerde protez adezivleri veya yumuşak astar uygulanması mukoza ile protez arasında yastık görevi görmelerini sağlayarak travmayı azaltır ve bu sayede enflamasyonda düşüş sağlanabilmektedir. Her iki ajanın da amfoterisin kadar etkili olduğu bildirilmiştir (39). Bazı araştırmacılar silikon yumuşak astarların çinko içerikleri veya yapılarına katılan antifungaller ile *Candida* gelişimini engellediğini bildirmektedir (91).

2.7.1. Protez Temizleme Yöntemleri

Protez temizliği ile stomatit ilişkisi açıktır ancak hareketli protez kullanıcılarının çoğu yaşlı bireyler olduğu için temizleme etkinlikleri düşük olabilir. Protezlerin sadece fırçalanması veya sadece suyla yıkanması plak oluşumunu engellemez (93). Protez temizleme yöntemleri mekanik ve kimyasal olarak ikiye ayrılabilir.

2.7.1.1. Mekanik Temizlik

Fırça ile birlikte sabun veya diş macunu kullanımı protez temizliğinde en sık kullanılan yöntemdir. Protez üzerindeki lekeler ve plağa karşı oldukça etkin bir yöntem olduğu bildirilmiştir (196, 197). Günde iki kez diş macunu ile fırçalamanın etkili olduğu bildirilmekte birlikte, sabun ile fırçalamanın da plak üzerinde oldukça etkili olduğu gösterilmiştir (196). Diş macunu kullanımı mikroorganizmaların uzaklaştırılmasında etkili olsa da macunun aşındırıcı etkisi sonucu protez yüzeyinde pürüzlülüğe ve kaide

materyali ve yapay dişlerde aşınmalara sebep olmaktadır (198). Fırçalamanın tek başına etkili olmayacağı kimyasal temizlikle desteklenmesi gerektiği bildirilmiştir (196).

Ultrasonik cihaz kullanımı da mekanik temizlik yöntemlerinden biridir. Ancak tek başına kullanımı dezenfeksiyon için yeterli olmamaktadır. Ultrasonik cihazların içine dezenfektan solüsyon konulması durumunda dezenfektanın etkinliği artırılıp mikroorganizma sayısında önemli bir azalma sağlanabilir. Protez üzerinde oluşmuş tartara karşı etkilidirler (197).

Mikrodalga fırınlar protezlerin temizliğinde kullanılabilen gereçlerdir. *C.albicans* bulaştırılmış protezlerin mutfak tipi mikrodalga fırınında (2450 MHz, 350 W) 6 dakikada steril olduğu bildirilmiştir. Bu yöntem %0,02 ve %0,0125'lik sodyum hipoklorit çözeltisinde protezlerin 8 saat bekletilmesinden daha etkin bir sterilizasyon sağlamaktadır (196).

2.7.1.2. Kimyasal Temizlik

Alkalen peroksitler, toz veya efervesan tablet formundadırlar. Etkin bir temizlik için birkaç saat veya bir gece boyunca protezlerin solüsyonda bekletilmesi gerekmektedir. Peroksit temizleyiciler en çok yeni oluşmuş plak ve lekeler üzerinde etkilidir. Akrilik kaidenin yüzey morfolojisini bozarak renklenmesine sebep olabileceği bildirilmiştir (197, 199).

Alkalen hipokloritler, sodyum hipoklorit içerirler. Organik yapıyı çözüp bakterisid ve fungisid etki gösterirler (197, 199, 200). Sodyum hipoklorit sporlar dahil birçok mikroorganizma üzerinde etkilidir. %5,25'lik solüsyonda 5 dakika protezleri bekletmenin en etkili bakterisidal ve fungisidal yöntem olduğu bildirilmiştir (201). Protez kaide materyali üzerinde beyazlatıcı etkisinin yanında ellere ve kıyafetlere zarar vermesi ve tadı ile kokusunun hoş olmaması olumsuz özellikleridir (197, 200).

Seyreltik asitler, kalsiyum birikintilerinin inorganik fosfatı üzerinde etkin olduğu için alkalen peroksit dirençli lekeleri giderirler. Çoğunlukla %5'lik hidroklorik asit çözeltisi olarak bulunurlar. %15-25 oranında fosforik asit de tek başına veya hidroklorik asit çözeltilerine ilave edilerek kullanılabilir. Bunlara ilaveten %5'lik asetik asit ve benzoik asit de bu grup temizleyicilerdendir. Hidroklorik asit esaslı temizleyiciler yapısında metal bulunan protezlerde korozyon oluştururken göz, cilt ve giysiler üzerinde olumsuz etkileri vardır (197, 202).

Dezenfektanlar, %0,4 ve 1'lik potasyum permanganat solüsyonu, %2'lik glutaraldehit solüsyonu, klorin dioksit ve klorheksidin glukonat içelikli solüsyonlar da hareketli protezlerin dezenfeksiyonunda kullanılmaktadır. %2'lik glutaraldehit solüsyonu 10 dakika da dezenfeksiyon sağlarken %0,4 ve 1'lik potasyum permanganat solüsyonunun yetersiz kaldığı bildirilmiştir (203, 204).

Enzim içelikli temizleyiciler, plakta bulunan glikoprotein, mukoprotein ve mukopolisakkaritleri parçalayarak etki ederler. Protez üzerindeki organik birikintiler üzerinde etkindirler ancak inorganik maddelere etki edebilmeleri için EDTA ilave edilmesi gerekmektedir. Papain, mütaz, proteaz ve amilaz gibi enzimler temizleyici solüsyonların içeriğinde bulunmaktadır (197).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Total Parsiyel Protezler Bilim Dalı'na başvuran tam dişsiz ve en az 12 aydır alt-üst hareketli tam protez kullanan hastalar klinik muayeneden sonra protez stomatiti açısından değerlendirildi.

Ağız yanması gibi subjektif bulguların olmaması ve tüm kaide sınırları altında kalan mukozanın genellikle homojen bir şekilde kızarıklık olup olmaması, protez stomatitinin allerjik stomatitten ayırıcı tanısında kullanıldı. Hastalar klinik olarak damak mukozasındaki kızarıklık alanına bakılarak muayene edildi ve Newton sınıflamasına göre derecelendirildi (9):

- 1) Hafif enflamasyon (lokalize noktalar, hiperemi): Newton Tip 1 (Şekil 3.1)
- 2) Orta şiddette enflamasyon (genel eritem): Newton Tip 2 (Şekil 3.2)
- 3) Ciddi enflamasyon ve papiller hiperplazi: Newton Tip 3 (Şekil 3.3)



Şekil 3.1: Tip 1



Şekil 3.2: Tip 2



Şekil 3.3: Tip 3

Rutin muayene ile birlikte standart bir anamnez formu doldurularak hastaların bilgileri dosyalandı.

1. Uyuşturucu kullanımı hikayesi,
2. İmmün sistemi etkileyen hastalık hikayesi,
3. Baş boyun bölgesinde radyoterapi hikayesi,
4. Allerjik stomatit hikayesi,
5. Son 3 ay içinde kortikosteroid veya antibiyotik tedavisi görmüş olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

Protez stomatiti görünümü olan 80 hasta ve klinik görünümü normal olan 80 sağlıklı toplam 160 birey çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların protezlerinin ölçü yüzeyi ile damağından sürüntü ve ayrıca tükürük örneği alınarak *Candida* türleri incelendi. Üç farklı tedavi yönteminin *Candida* kolonizasyonuna karşı etkinliği değerlendirildi. Periferik kan örneklerinden ise sitokin (TNF- α , TGF- β , IL-6, IL-10, IFN- γ) gen polimorfizmi belirlendi. Örnekler İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Total-Parsiyel Protezler Kliniği'nde alındı. İncelemeler Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Tıbbi Biyoloji-Genetik bölümlerinde yapıldı.

3.1. Sitokin gen polimorfizmi analizi

3.1.1. DNA izolasyonu

1. Katılımcılardan EDTA'lı tüpe 10 ml periferik kan örneği alındı.(Şekil 3.4)



Şekil 3.4: EDTA'lı tüp



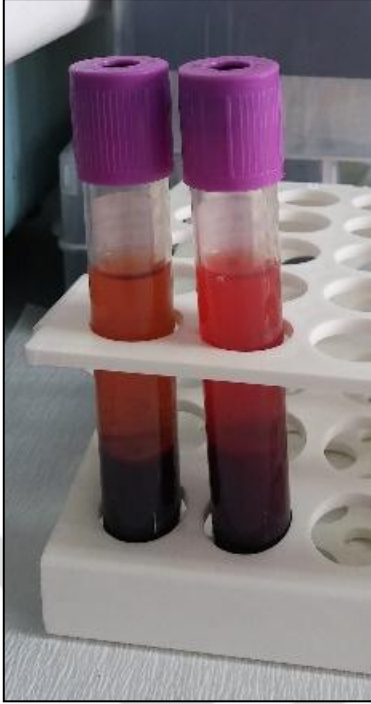
Şekil 3.5: 10 ml serum örneği

2. Tüpler 2500 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi. (Şekil 3.6)



Şekil 3.6: Santrifüj

3.Oluşan ara tabakadan 450 µl alınıp 2 ml'lik ependorfa konuldu. (Şekil 3.9)



Şekil 3.7: Santrifüj edilmiş serum örneği



Şekil 3.8: Santrifüj sonrası oluşan ara tabaka



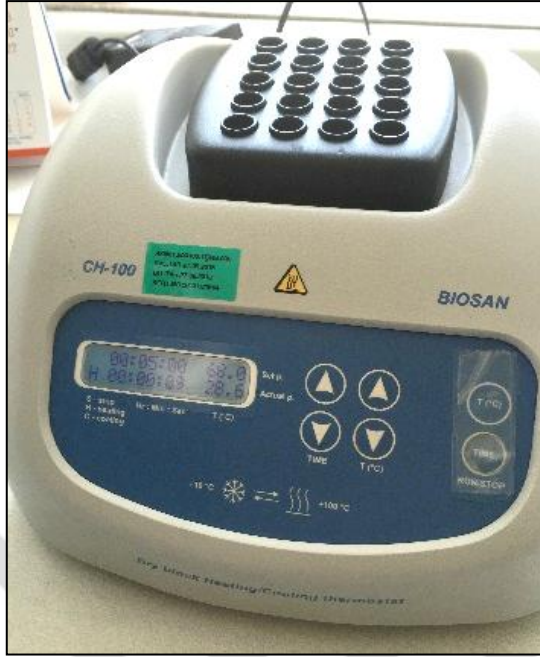
Şekil 3.9: Ependorfa aktarım

4. Ara tabakanın üzerine 450 μ l % 12'lik DTAB (12 gr DTAB + 45 ml 5M NaCl + 15 ml 1M Tris-HCL + 15 ml 0.5 M EDTA + 100 ml'ye distile su ile tamamlanır) solüsyonu eklendi. (Şekil 3.10)



Şekil 3.10: DTAB solüsyonu

5. Ependorf 5 dakika 68°C suda bekletildi. (Şekil 3.11)

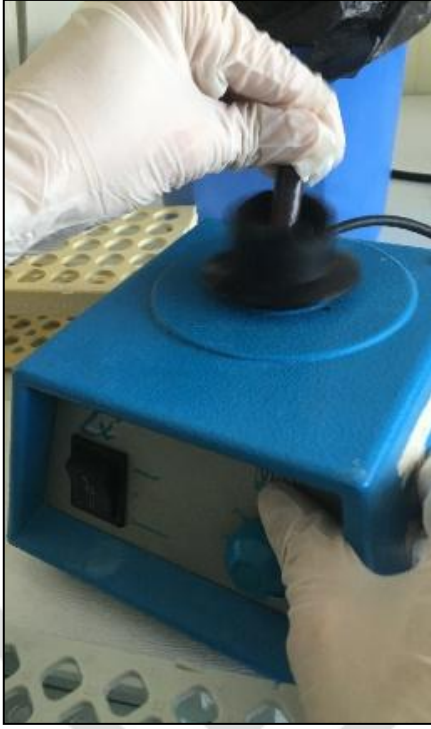


Şekil 3.11: Isı bloğu

6. Ara tabaka ve DTAB karışımı üzerine 900 μl kloroform ilave edildi. Homojen bir şekilde karışana kadar vortekslendi. (Şekil 3.12)



Şekil 3.12: Kloroform ilave edilmesi

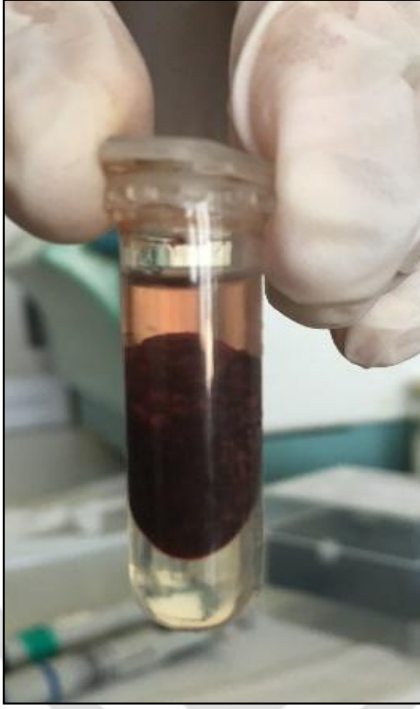


Şekil 3.13: Vorteks cihazı

7. 10.000 rpm’de 2 dakika santrifüj edildi. (Şekil 3.14)



Şekil 3.14: Santrifüj cihazı



Şekil 3.15: Santrifüj sonrası

8. 1.5 ml'lik ependorf içine 100 μ l % 0.5'lik CTAB (80 ml distile su içinde 5 gr CTAB çözülür + 8 ml 5M NaCl + 100 ml'ye distile su ile tamamlanır) + 900 μ l distile su hazırlanır. 2 ml'lik ependorfda oluşan supernatant hazırlanan solüsyonun üzerine eklendi. (Şekil 3.16)



Şekil 3.16: CTAB solüsyonu

9. 10.000 rpm’de 2 dakika santrifüj edildi.

10. Üstte oluşan süpernatant döküldü. DNA-CTAB peleti üzerine 1.2 M NaCl solüsyonundan 300 µl ilave edildi. (Şekil 3.18)



Şekil 3.17: Süpernatantın dökülmesi



Şekil 3.18: DNA-CTAB peleti

11. Ependorfun dibinden pelet kalkana kadar vortekslendi.

12. 750 μ l %99.9 etanol ilave edildi. Ependorf 1-2 dakika elle sallanarak DNA gözlendi. (Şekil 3.20)



Şekil 3.19: DNA



Şekil 3.20: DNA

13. 13.000 rpm’de 2 dakika santrifüj edildi.

14. Üstte oluşan supernatant döküldü. 1 ml %70 etanol ilave edildi. Ependorf 1-2 dakika elle sallanarak DNA gözlendi.

15. 13.000 rpm’de 2 dakika santrifüj edildi.

16. Etanol döküldü. Ependorf steril aplikatör ile iyice kurutuldu. (Şekil 3.21)



Şekil 3.21: Aplikatör ile kurutma

16. 500-1500 µl steril distile su içinde çözüldü.

17. Spektrofotometride DNA konsantrasyonu ölçüldü.

18. Elde edilen DNA -20°C’de saklandı.

3.1.2. PCR-SSP

Amplifiye olacak ürünleri hazırlarken, 5 sitokinin polimorfik bölgelerini içeren Cytgen (One Lambda) sitokin genotipleme kiti kullanıldı. D-mix’in içine Taq polimeraz enzimi eklendi. (Şekil 3.23)

Enzim eklenmiş D-mix’e daha önceden izole edilip -20°C’de saklanan DNA eklenerek karıştırıldı. 96 kuyuya (her bir katılımcı için 16 kuyu) 10’ar µl dağıtıldı (Şekil 3.24). Primer kapakları sıkıca kapatıldıktan sonra ısısal döngü cihazına yerleştirildi. Isısal döngü cihazında 30 siklus uygulandı (Şekil 3.26)

PCR siklus parametreleri

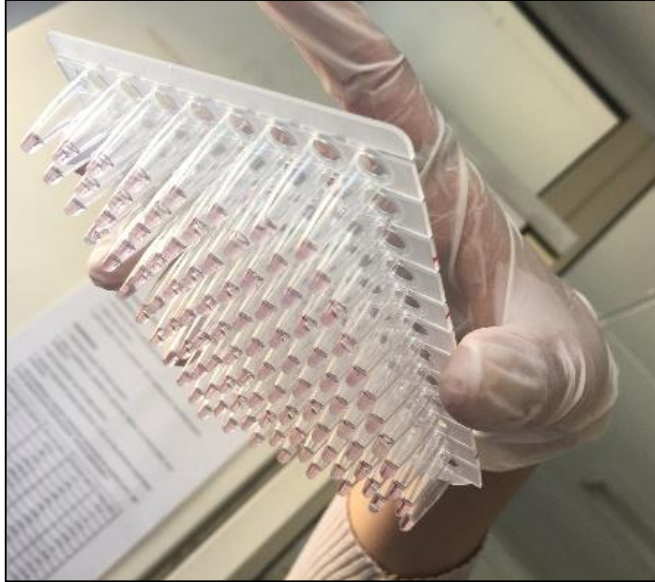
1 siklus	1. Basamak	96 ⁰ C	130 saniye
	2. Basamak	63 ⁰ C	60 saniye
9 siklus	1. Basamak	96 ⁰ C	10 saniye
	2. Basamak	63 ⁰ C	60 saniye
20 siklus	1. Basamak	96 ⁰ C	10 saniye
	2. Basamak	59 ⁰ C	50 saniye
	3. Basamak	72 ⁰ C	30 saniye
1 siklus(bitim)	1. Basamak	4 ⁰ C	---



Şekil 3.22: D-mix



Şekil 3.23: D-mix'e Taq polimeraz eklenmesi



Şekil 3.24: 96 kuyu DNA eklenmiş D-mix



Şekil 3.25: Isısal döngü cihazı



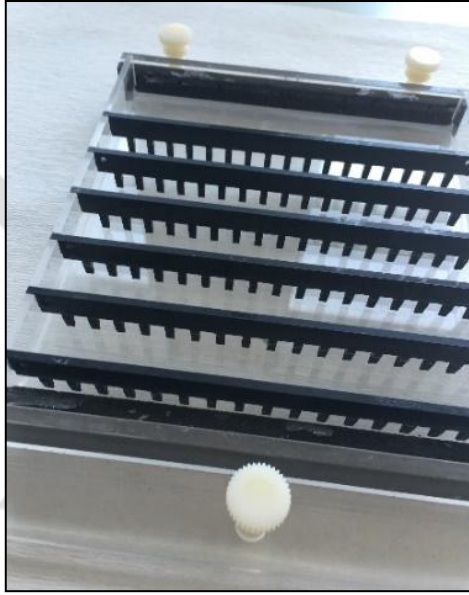
Şekil 3.26: Isısal döngü cihazı

PCR-SSP yönteminin temeli, kritik sikluslarda 3' ucuna tam uyumlu primerlerin kullanılmasına dayanır. Bir primer çifti aynı kromozomda lokalize olan uyumlu dizilerin motiflerini bulduğu zaman amplifikasyon gerçekleşir. Her PCR reaksiyonunda alelik olmayan bölgeye uygun olan bir primer çifti bulunur. Bu primer çifti enzimatik

olayın çalışıp çalışmadığını gösteren internal kontrol olarak iş görür. Amplifiye olmuş PCR ürünü agaroz jel tankına yüklendi.

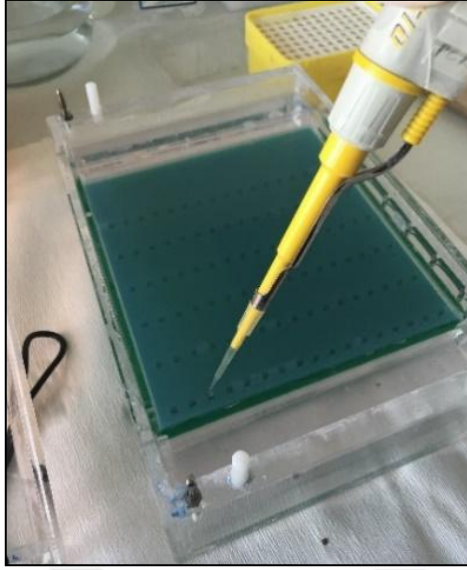
3.1.3. Agaroz jel elektroforezi

Üç gram agaroz, 200 ml %5'lik TBE buffer (108 gr Tris base + 55 gr Boric asit + 700 ml dH₂O içinde çözülür + 40 ml 0.5M EDTA + 1 litreye dH₂O ile tamamlanır) içinde çözüldü ve mikrodalga fırınında ısıtıldı. 60⁰C'ye kadar soğutuldu. İçerisine 10,4 µl etidyum bromid ilave edildi. Tarakları hazırlanmış tepsiye döküldü. (Şekil 3.27)

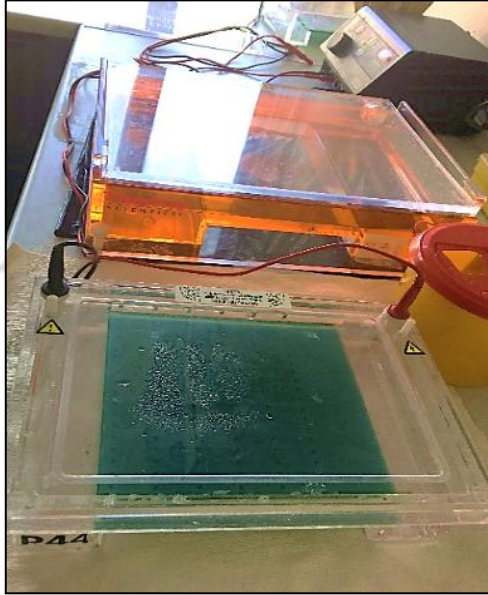


Şekil 3.27: Tarakları yerleştirilmiş jel

Jelin üzerindeki taraklar çıkarılarak elektroferez tankına yerleştirildi. Amplifiye olmuş PCR ürünü agaroz jel tankına yüklendikten sonra tanka elektrotlar bağlandı (Şekil 3.28). DNA (-)'den (+)'ya doğru yürümektedir. 170 V, 125 mA'de 20 dakika yürütüldü. (Şekil 3.29)



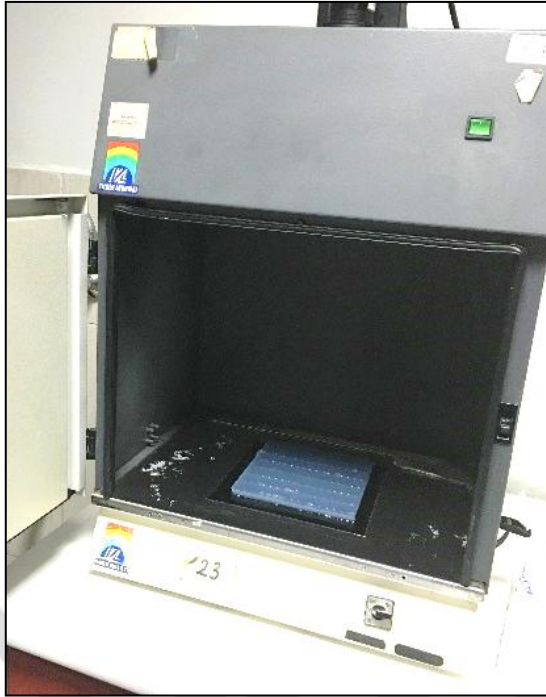
Şekil 3.28: PCR ürünün agaroz jel tankına yüklenmesi



Şekil 3.29: Elektrotlara bağlanmış tank

3.1.4. Görüntüleme ve Yorumlama

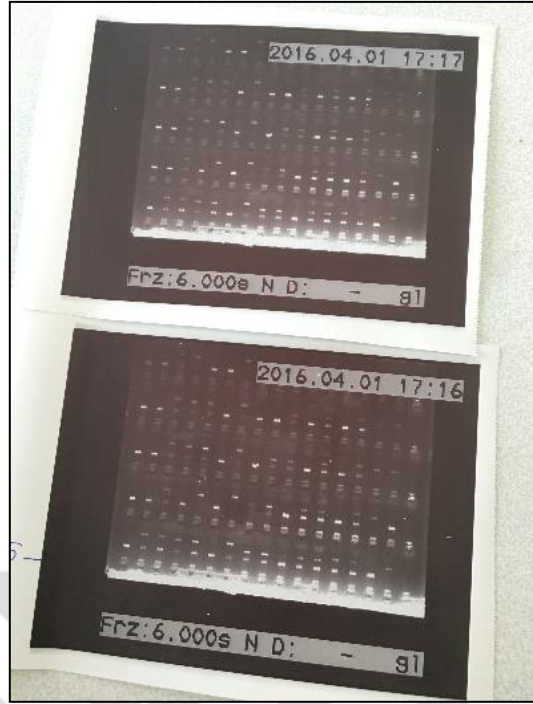
Jel ultraviyole transiluminatör içine yerleştirildi (Şekil 3.30). Ekran ve yazıcı açıldı. Ultraviyole açıldı. Ekranda görüntü oluşunca parlaklık ayarlandı. Görüntü kağıda aktarıldı. (Şekil 3.32)



Şekil 3.30: Ultraviyole transiluminatör



Şekil 3.31: Ekran ve yazıcı



Şekil 3.32: Ultraviyole transiluminatör görüntüsü

Yürütülen PCR ürünüde TNF- α , TGF- β , IL-6, IL-10, IFN- γ sitokinleri için alınan görüntüde ikinci bantın pozitif olduğu kuyu hangi sitokine aitse o polimorfizm vardır şeklinde yorumlandı. Şekil 3.33'te görülen tabloya göre yorumlama yapıldı.

[illegible]

Şekil 3.33: Cytgen sitokin genotipleme kiti yorumlama tablosu

3.2. Mikrobiyolojik inceleme

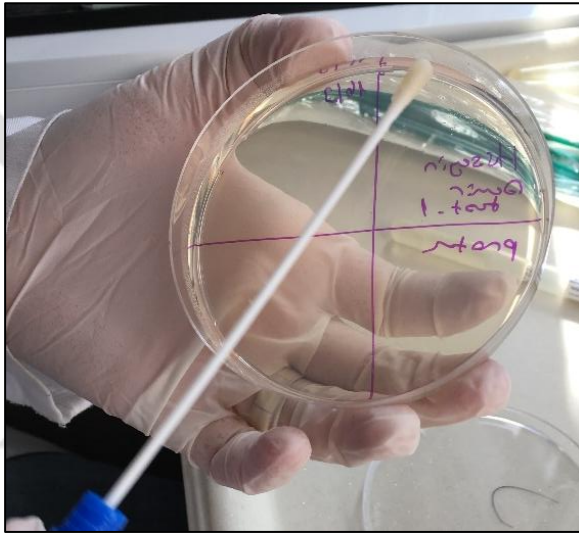
Candida türlerini ve miktarını belirlemek için katılımcılardan uyarılmamış tükürük, damak ve üst protezin ölçü yüzeyinden sürüntü örnekleri alındı. (Şekil 3.34)



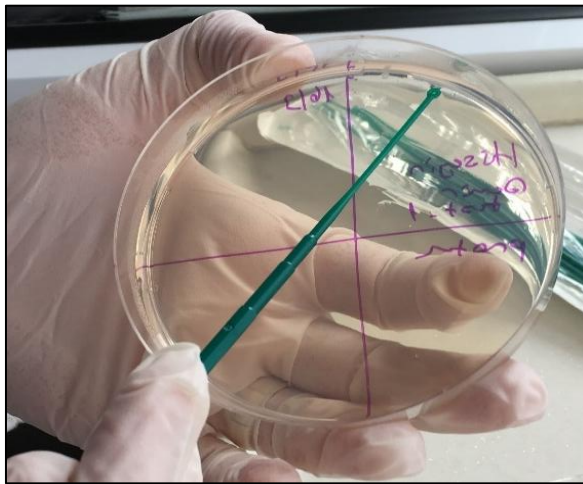
Şekil 3.34: Sürüntü ve tükürük örnekleri

Transport besiyerindeki eküvyonla gönderilen sürüntü örnekleri eküvyonla doğrudan besiyerine sürülerek, steril kapta gönderilen tükürük örnekleri ise bir pipetle alınarak steril petrilere dökülmüş olan CHROMagar Candida besiyerine ekildi.

Sürüntü örnekleri azaltma yöntemi ile dörde bölünmüş besiyerine ekildi. İlk bölgeye doğrudan eküvyon sürüldü, diğer bölgelere öze yardımı ile azaltarak ekim yapıldı. Dört bölgenin tamamında koloni varsa çok yoğun, üç bölgede varsa yoğun, iki bölgede varsa az, ilk bölgede varsa sadece çok az olarak yorumlandı. (Şekil 3.35, Şekil 3.36)

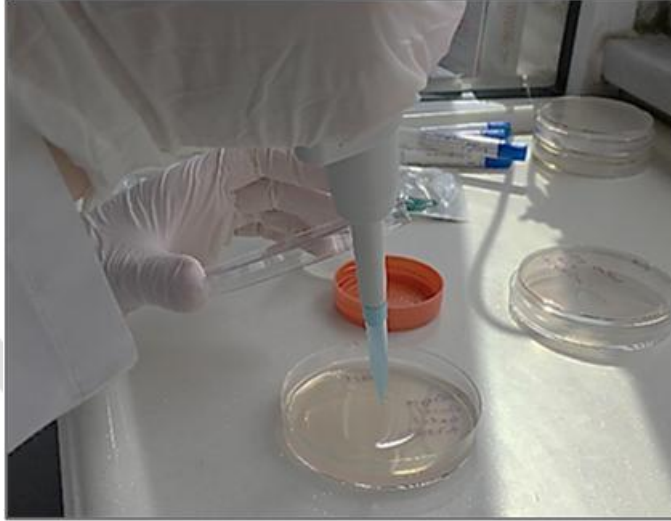


Şekil 3.35: Eküvyonla besiyerine ekim

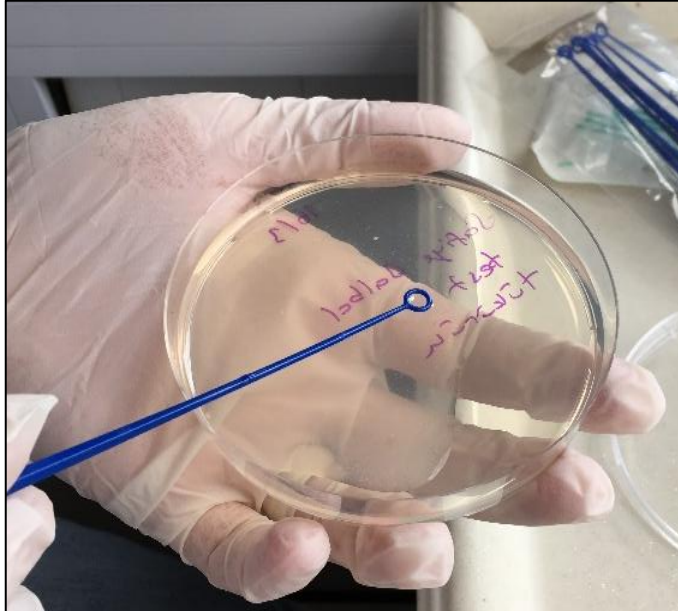


Şekil 3.36: Öze ile azaltarak besiyerine ekim

Tükürük örnekleri öncelikle vortekslendi; dibe çöken mayalar var ise homojen bir karışım elde etmek için. 1000 µl tükürük besiyerine döküldükten sonra kolonilerin sayım aşamasında kolaylık sağlamak için öze yardımı ile dağıtıldı. Koloni sayısı cfu/ml olarak belirlendi. (Şekil 3.37, Şekil 3.38)

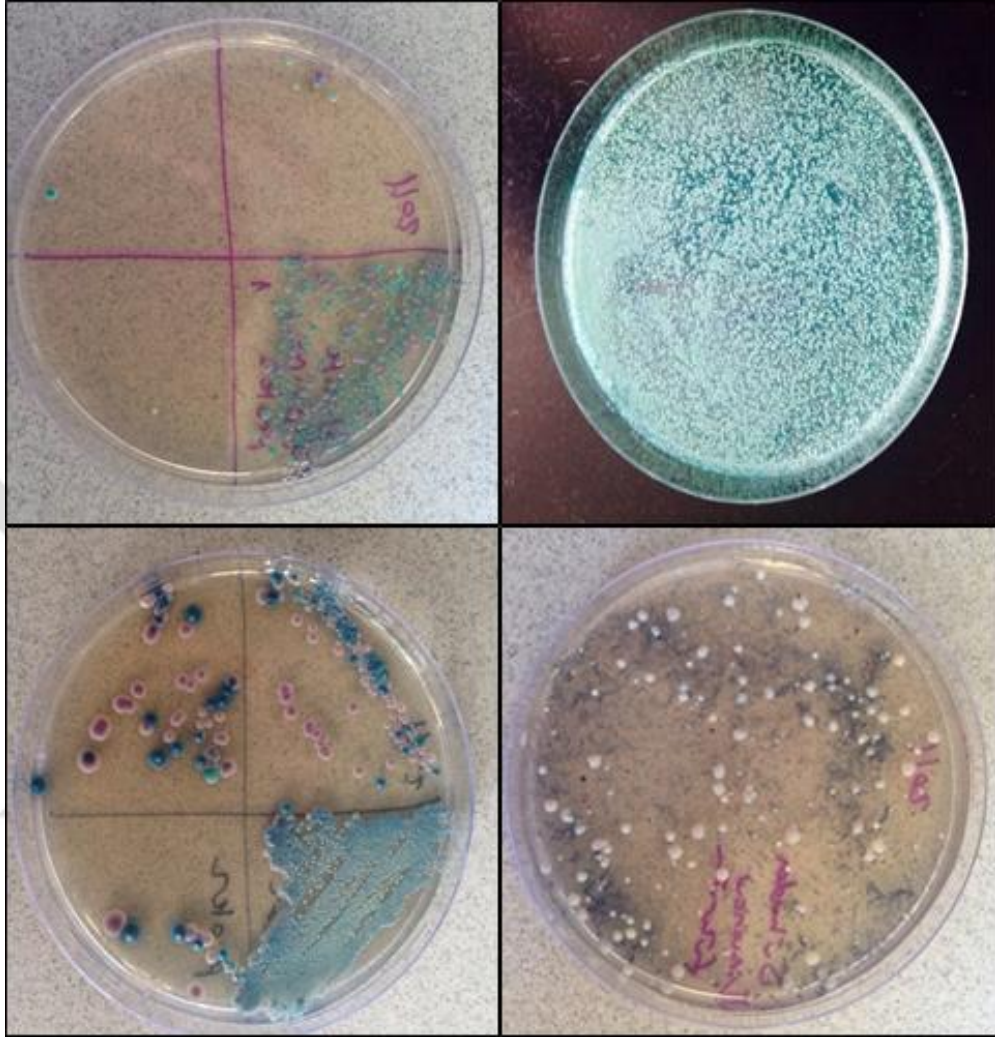


Şekil 3.37: Tükürüğün besiyerine ekilmesi



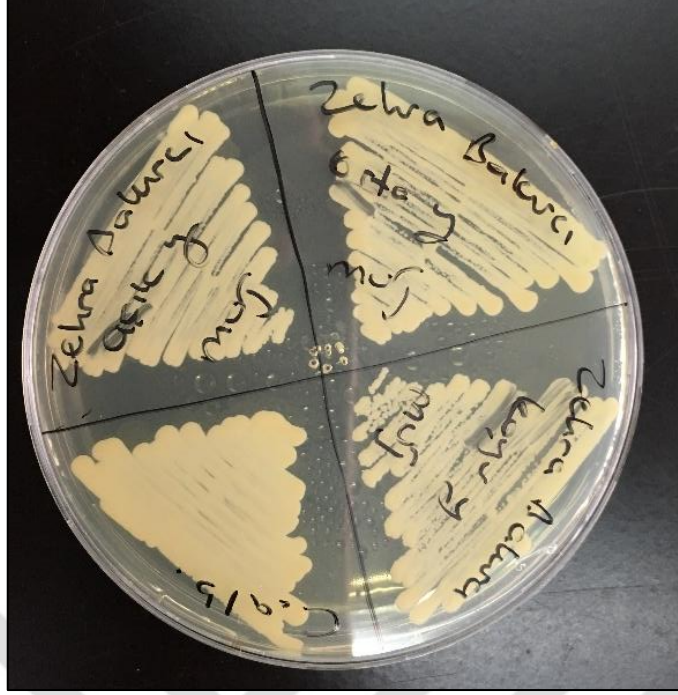
Şekil 3.38:öze ile besiyerine dağıtılması

Besiyerleri etüve kaldırıldı ve 48 saat bekletildi. *Candida* türleri farklı renklerde koloniler oluşturdu. Bu renklere göre *C.albicans* ve diğer türler belirlendi. (Şekil 3.39)



Şekil 3.39: Chromagar Candida besiyerinde farklı renklerde oluşan koloniler

CHROMagar Candida besiyerinde üreyen farklı renkteki tüm kolonilerden yine steril petrilere dökülmüş olan Sabouraud dekstroza agarı çoğaltmak için ekim yapıldı (Şekil 3.40). Etüvde 24 saat bekletildi. Bu besiyerinde türler arası renk ayrımı bulunmamaktadır. Bütün koloniler kremi beyaz renktedir. -20°C’de uzun süre saklanabilmektedir. *C.albicans* tanısı konmuş örneklerin hepsine ilave deneyler yapıldı.



Şekil 3.40: SDA besiyerinde üreyen *Candida* kolonileri

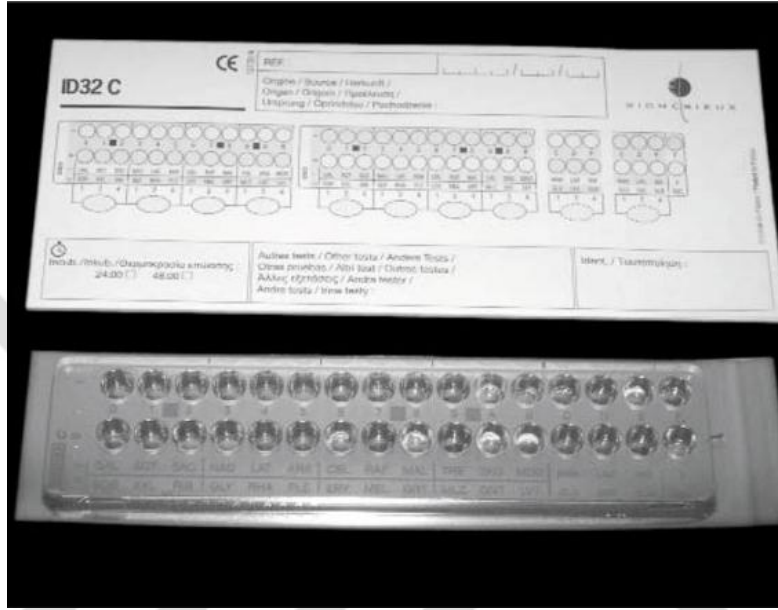
Üreyen pasajlardan Tween 80 ilaveli mısır unlu jeloza ekim yapılarak mayanın klamidospore oluşturup oluşturmadığı ve hif yapıları değerlendirildi.

C.albicans ve *C.dubliniensis* ayrımı için ek olarak şu testler yapıldı:

- *Candida* suşlarının Patates Dekstroz agardaki pasajları Pal's agar'a (ayçiçeği tohumu, glukoz, KH₂PO₄, Kreatinin, agar) ekilerek oluşan koloniler inkübasyon süresi sonunda makroskopik ve laktofenol pamuk mavisi damlatılarak mikroskopik olarak incelendi.
- *Candida* suşlarının Sabouraud dekstroz agardaki pasajları Staib agar'a (Guizotia abyssinica tohumu, glukoz, KH₂PO₄, kreatinin, agar) ekilerek oluşan koloniler inkübasyon süresi sonunda makroskopik ve mikroskopik olarak incelendi.
- *Candida* suşlarının Sabouraud dekstroz agardaki pasajlarından az miktarda alınarak başka bir Sabouraud dekstroz agara ekim yapıldı. Bu besiyeri 45 dereceye kaldırılarak üreme olup olmadığı incelendi.
- *Candida* suşlarının Sabouraud dekstroz agardaki pasajlarından hazırlanan süspansiyondan % 6.5 NaCl ilaveli Sabouraud dekstroz agara ekim yapılarak inkübasyon sonrasında üreme olup olmadığı değerlendirildi.

- *Candida* suşlarının Sabouraud dekstroza agardaki pasajlarından tütün agara ekim yapılarak oluşan koloniler inkübasyon süresi sonunda makroskopik ve mikroskopik olarak incelendi.

Candida türlerinin kesin identifikasyonu API ID 32C (Biomérieux, France) asimilasyon kiti ile yapıldı. (Şekil 3.41)

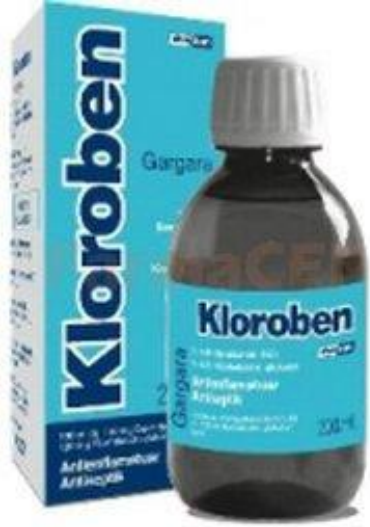


Şekil 3.41:API ID 32C

3.3. Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi

160 katılımcıdan protez stomatiti görülen 80 katılımcıya 3 farklı tedavi şekli kura yöntemi ile uygulandı. Gruplar şu şekilde:

1. grup (Tedavi 1); protezlerini sabun ve fırça yardımıyla mekanik olarak 1 dakika süreyle temizledikten sonra içeriğinde Klorheksidin glukonat %0.12 ve Benzidamin HCl %0.15 olan Kloroben® gargara (Drogsan İlaç San ve Tic AŞ,Ankara Türkiye) günde 2 kez, 2 hafta süreyle kullandı. (Şekil 3.42)



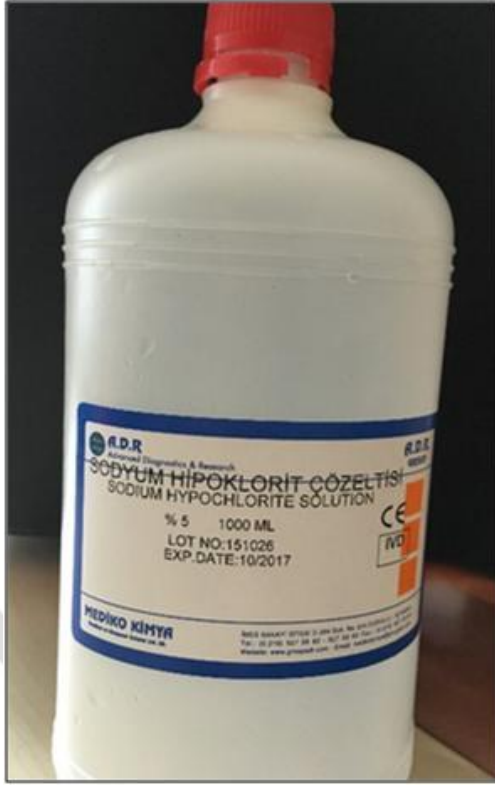
Şekil 3.42: Kloroben gargara

2. grup (Tedavi 2); protezlerini sabun ve fırça yardımıyla mekanik olarak 1 dakika süreyle temizledikten sonra üst protezin ölçü yüzeyine içeriğinde %0.2 Klorheksidin ve 900 ppm florid olan Cervitec® Gel (Ivoclar Vivadent AG, Fürstentum Liechtenstein) günde 2 kez, 2 hafta süreyle uyguladı. (Şekil 3.45)



Şekil 3.43: Cervitec jel

3. grup (Tedavi 3); protezlerini sabun ve fırça yardımıyla mekanik olarak 1 dakika süreyle temizledikten sonra protezlerini gece boyunca standart kaplarda %0,05'lik sodyum hipoklorit çözeltisi içerisinde 2 hafta süreyle bekletti. %5'lik sodyum hipoklorit çözeltisi seyreltilerek hastaların kullanımına hazır hale getirildi ve protez saklama kabı ile birlikte teslim edildi. (Şekil 3.43, Şekil 3.44)



Şekil 3.44: Sodyum hipoklorit



Şekil 3.45: Protez saklama kabı

2 haftalık sürenin sonunda tükürük ve üst protezin ölçü yüzeyi ile damaktan sürüntü örnekleri alınarak *Candida* türleri ve miktarları yeniden incelendi.

3.4. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu ShapiroWilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, Frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren verilerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t testi, normal dağılım göstermeyenler için ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren verilerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Tek Yönlü ANOVA testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Kruskall Wallis testi, farklılığa neden olan grubun tespitinde ise yine Mann Whitney U Test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen tedavi öncesi ve tedavi sonrası verilerin karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı. Parametreler arasındaki korelasyonun incelenmesinde Spearman's rho korelasyon analizi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, Continuity (Yates) Düzeltmesi ve McNemar testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Tablo 4.1: Genel özelliklerin dağılımı (n=160)

		Min-Max	Ort±SS
Yaş (yıl)		35-85	63,39±10,23
Protez yaşı (yıl)		1-40	9,98±7,31
		n	%
Cinsiyet	Kadın	88	55
	Erkek	72	45

88'i (%55) kadın, 72'si (%45) erkek olmak üzere alt-üst tam protez kullanan toplam 160 olgu bu tez çalışmasına dahil edilmiştir. Olguların yaşları 35 ile 85 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 63.39±10.23 yıldır. Kullanılan protezlerin yaşları 1 ile 40 arasında değişmekte olup ortalaması 9,98±7,31 yıldır. (Tablo 4.1) Olgular kontrol (n=80) ve hasta (n=80) olmak üzere iki grup altında incelenmiş olup, hasta grubundaki olguların tedavileri üç gruba ayrılmıştır; 26'sı (%32,5) Tedavi 1 (klorheksidin içerikli gargara), 28'i (%35) Tedavi 2 (klorheksidin içerikli jel) ve 26'sı (%32,5) Tedavi 3 (%0,05 sodyum hipoklorit çözeltisi). Sitokin gen poliformizmi analizinde DNA izolasyonu yapılabilen kontrol grubunda 76, hasta grubunda 78 olgu incelenmiştir.

Tablo 4.2. Kontrol ve hasta gruplarına göre genel özelliklerin dağılımı (n=160)

		Kontrol (n=80)	Hasta (n=80)	P
Yaş (yıl) _{Ort±SS}		63,81±11,34	62,96±8,98	¹ 0,601
Cinsiyet _{n (%)}	Kadın	38 (%47,5)	50 (%62,5)	² 0,080
	Erkek	42 (%52,5)	30 (%37,5)	
Sigara Kullanımı _{n (%)}	Var	17 (%21,3)	18 (%22,5)	² 1,000
	Yok	63 (%78,8)	62 (%77,5)	
Sigara adeti (gün) (n=35) _{Ort±SS (Medyan)}		14,41±7,62 (15)	18,33±8,53 (20)	³ 0,191
Protez yaşı (yıl) _{Ort±SS (Medyan)}		9,47±6,90 (8)	10,50±7,73 (8)	³ 0,492
Proteze bağlı şikayetler _{n (%)}	Yok	22 (%27,5)	10 (%12,5)	² 0,098
	Vuruk	5 (%6,3)	12 (%15)	
	Gevşek	9 (%11,3)	11 (%13,8)	
	Eski	27 (%33,8)	27 (%33,8)	
	Diğer	17 (%21,3)	20 (%25)	
	Temizlenmiyor	4 (%5)	4 (%5)	
Protez temizleme sıklığı _{n (%)}	2 günde 1 kez	0 (%0)	8 (%10)	² 0,030*
	Günde 1-2 kez	53 (%66,3)	51 (%63,8)	
	3 kez ve üzeri	23 (%28,8)	17 (%21,3)	
	Fırça + su	20 (%26,3)	11 (%14,5)	
Protez temizleme şekli (n=152) _{n (%)}	Fırça + sabun	4 (%5,3)	12 (%15,8)	² 0,040*
	Fırça + macun	31 (%40,8)	38 (%50)	
	Sadece su	21 (%27,6)	15 (%19,7)	
	Var	38 (%47,5)	55 (%68,8)	
Protezin gece kullanımı _{n (%)}	Yok	42 (%52,5)	25 (%31,3)	² 0,011*
	Kuru	5 (%11,9)	1 (%4)	
Protezin gece saklanma şekli (n=67) _{n (%)}	Suda	10 (%23,8)	2 (%8)	² 0,106
	Su + tablet	27 (%64,3)	22 (%88)	

¹Student t Test ²Ki-Kare Test veContinuity (Yates) Düzeltmesi ³Mann Whitney U Test *p<0,05

Tablo 4.2’de kontrol ve hasta gruplarına göre genel özelliklerin dağılımı verilmiştir.

Kontrol ve hasta gruplarına göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Şekil 4.1)

Kontrol ve hasta gruplarına göre cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Şekil 4.2)

Kontrol ve hasta gruplarına göre sigara kullanma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Şekil 4.3)

Kontrol ve hasta gruplarına göre günlük tüketilen sigara miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Kontrol ve hasta gruplarına göre protez yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Şekil 4.4)

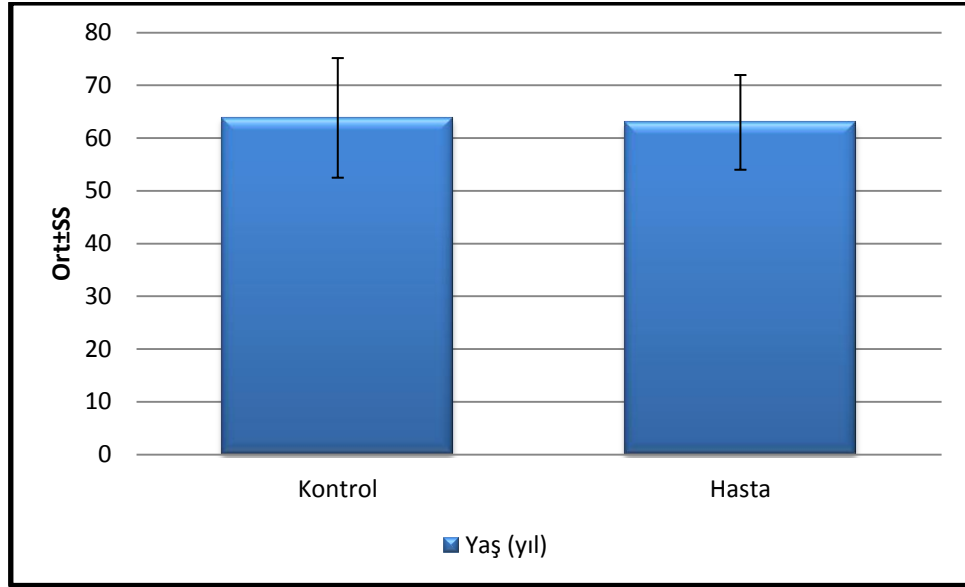
Kontrol ve hasta gruplarına göre proteze bağlı şikayet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Şekil 4.5)

Kontrol ve hasta gruplarına göre protez temizleme sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,030$; $p<0,05$). Hasta grubunda 2 günde 1 kez protez temizleme oranı (%10), Kontrol grubundan (%0) yüksektir. (Şekil 4.6)

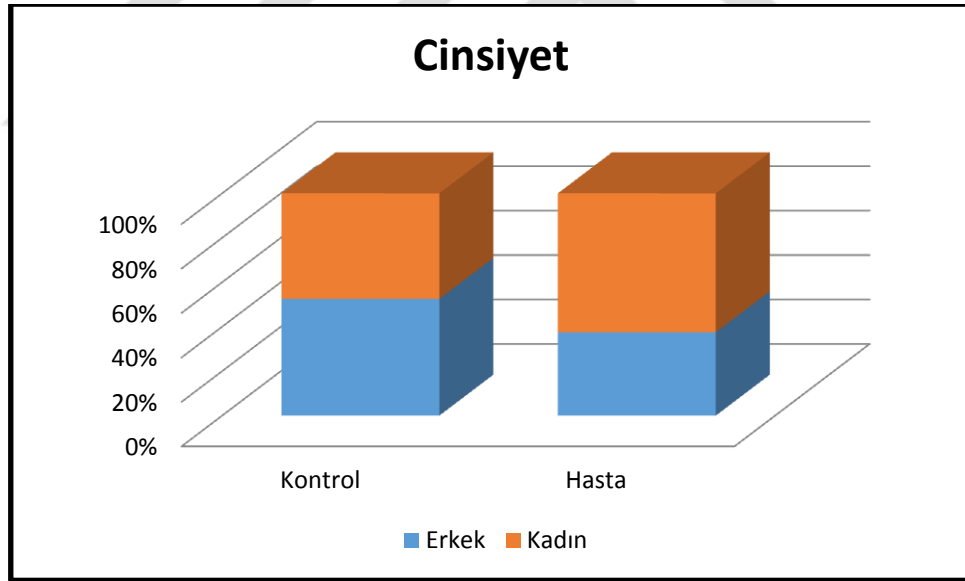
Kontrol ve hasta gruplarına göre protez temizleme şekilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,040$; $p<0,05$). Kontrol grubunda fırça ve su ile protezlerini temizleyenlerin oranı (%26,3), hasta grubundan (%14,5) yüksektir. (Şekil 4.7)

Hasta grubunda protezin gece kullanılma oranı (%68,8), Kontrol grubundan (%47,5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0,011$; $p<0,05$). (Şekil 4.8)

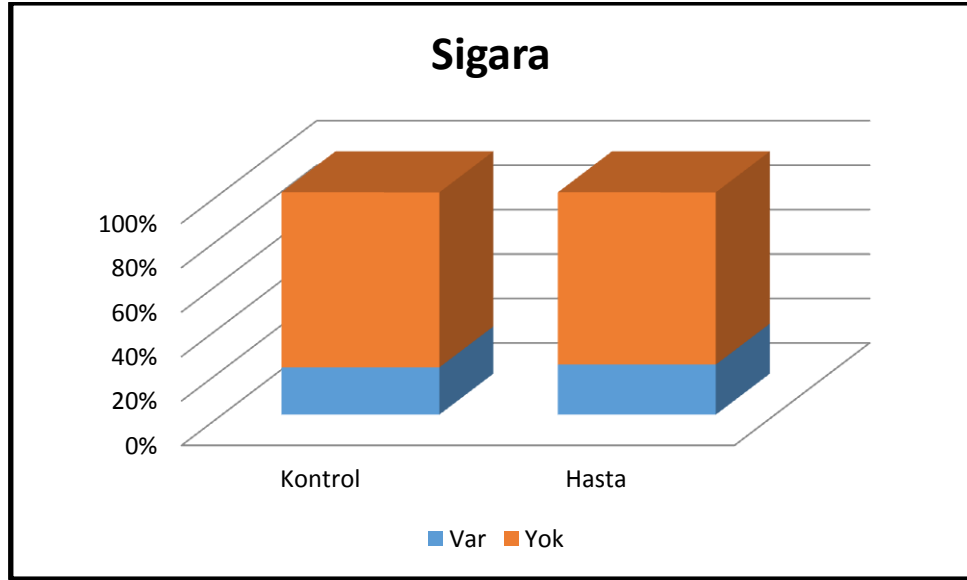
Kontrol ve hasta gruplarına göre protezin gece saklanma şekilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).



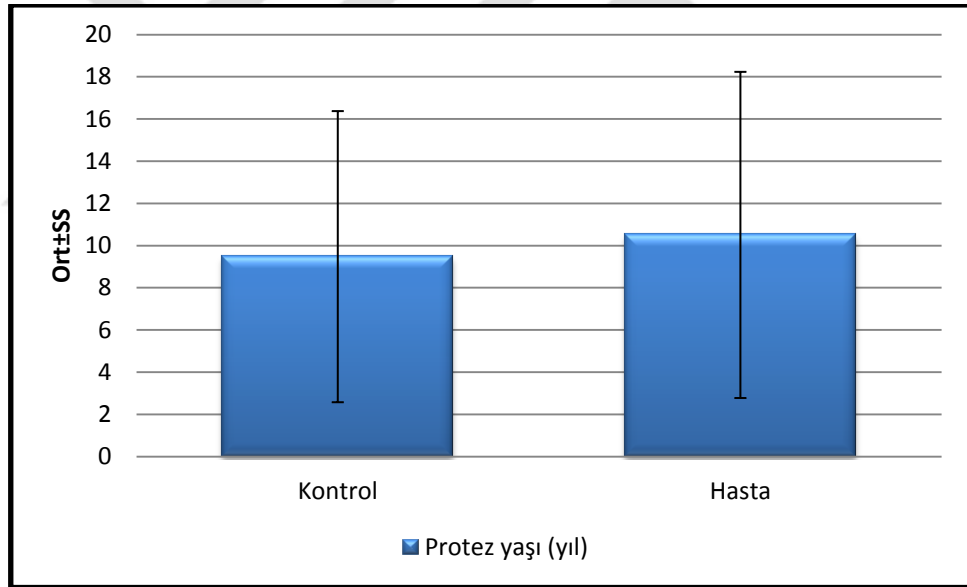
Şekil 4.1: Kontrol ve hasta gruplarında yaş ortalaması



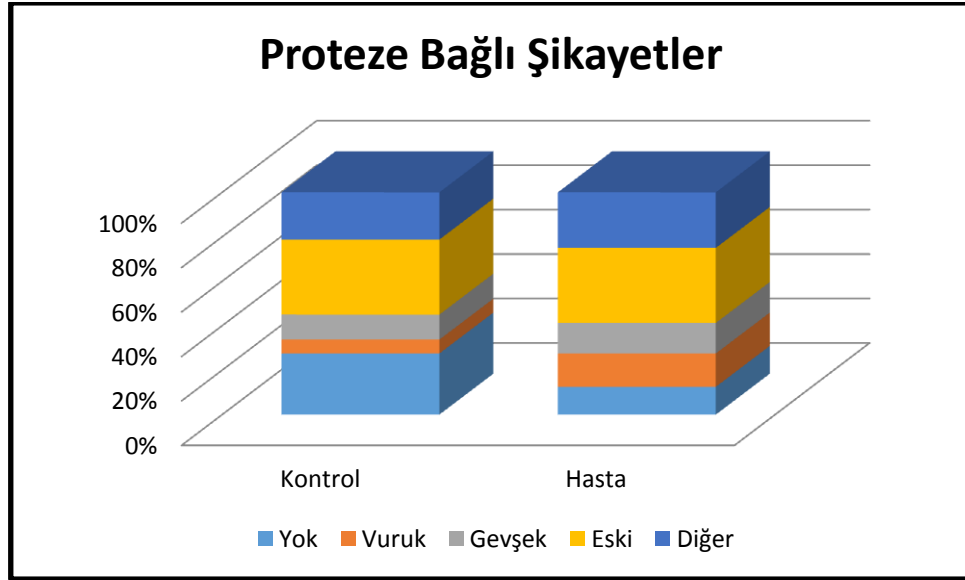
Şekil 4.2: Kontrol ve hasta gruplarında cinsiyet dağılımı



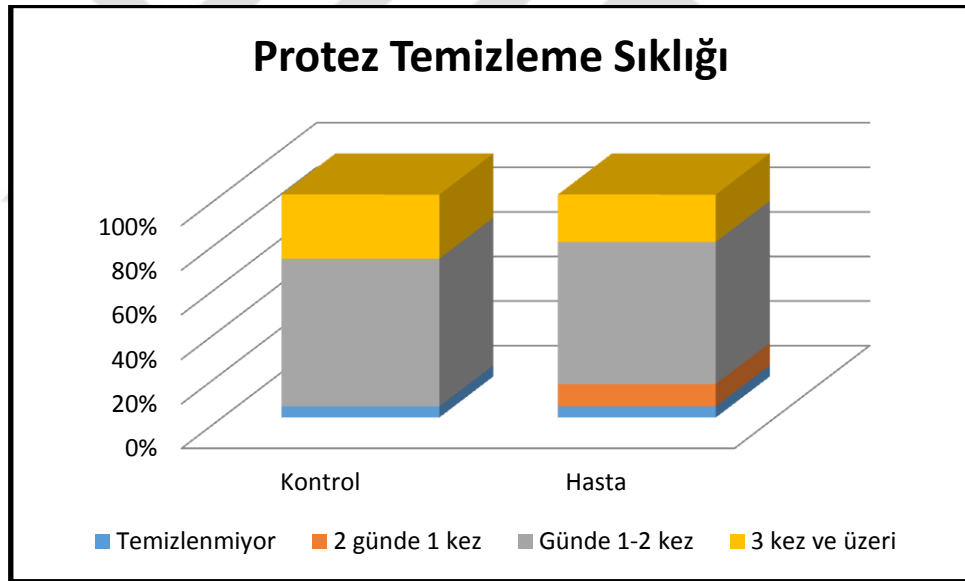
Şekil 4.3: Kontrol ve hasta gruplarında sigara kullanma oranları



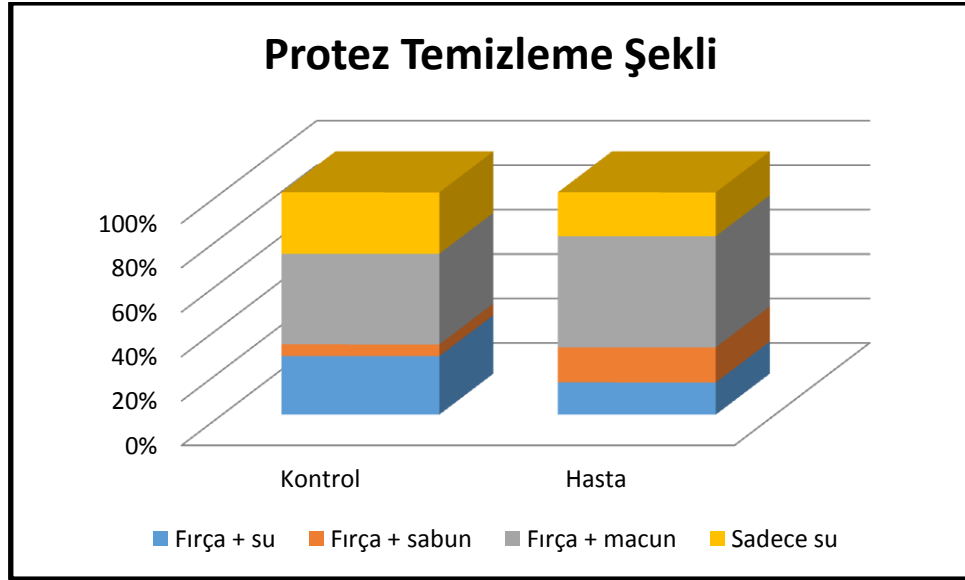
Şekil 4.4: Kontrol ve hasta gruplarında protez yaşı ortalaması



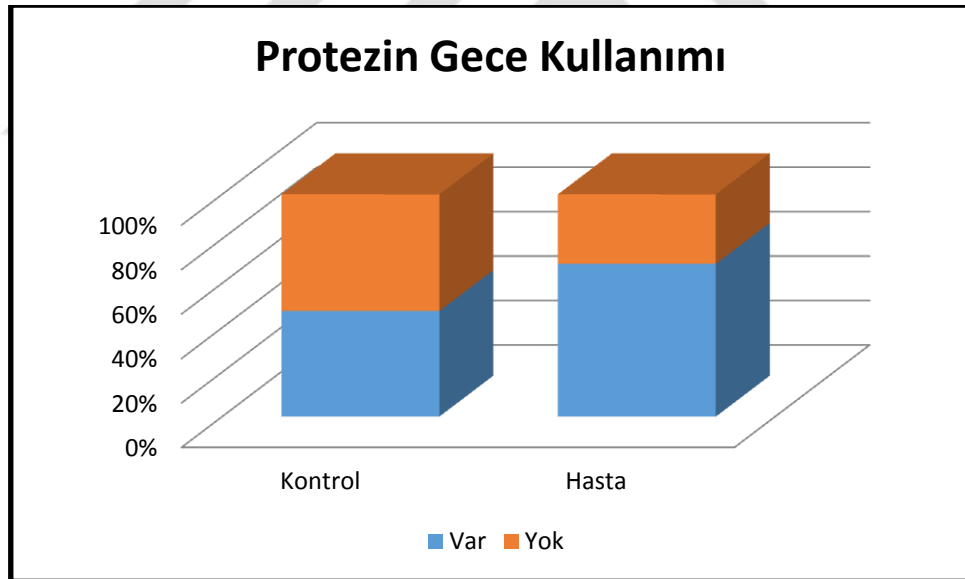
Şekil 4.5: Kontrol ve hasta gruplarında proteze bağlı şikayetlerin dağılımı



Şekil 4.6: Kontrol ve hasta gruplarında protez temizleme sıklığı dağılımı



Şekil 4.7: Kontrol ve hasta gruplarında protez temizleme şekli dağılımı

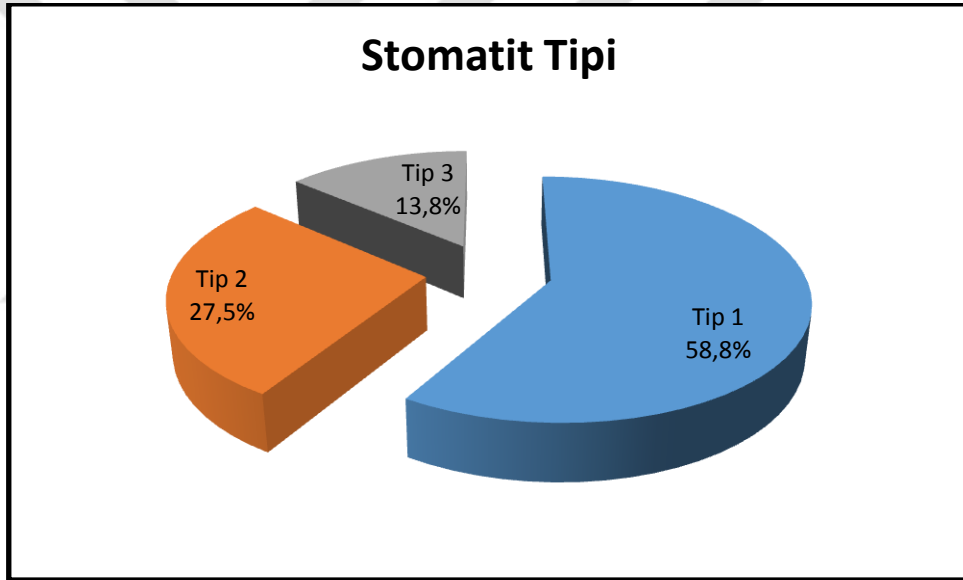


Şekil 4.8: Kontrol ve hasta gruplarında protezin gece kullanımının dağılımı

Tablo 4.3: Stomatit tiplerinin dağılımı (n=80)

Stomatit Tipi	n	%
Tip 1	47	58,8
Tip 2	22	27,5
Tip 3	11	13,8

Tablo 4.3’de protez stomatiti görülen hasta grubu olgularının 47’sinde (%58,8) Newton Tip 1, 22’sinde (%27,5) Tip 2 ve 11’inde (%13,8) Tip 3 gözlenmiştir. (Şekil 4.9)

**Şekil 4.9: Stomatit tiplerinin dağılımı**

Tablo 4.4: Hasta grubunda stomatit tiplerine göre genel özelliklerin değerlendirilmesi (n=80)

Hasta Grubu		Stomatit Tipi			p
		1	2	3	
Yaş (yıl) Ort±SS		64,32±8,63	61,09±8,70	60,91±10,73	¹ 0,276
Cinsiyet n (%)	Kadın	25 (%53,2)	15 (%68,2)	10 (%90,9)	² 0,054
	Erkek	22 (%46,8)	7 (%31,8)	1 (%9,1)	
Sigara Kullanımı n (%)	Var	12 (%25,5)	5 (%22,7)	1 (%9,1)	² 0,501
	Yok	35 (%74,5)	17 (%77,3)	10 (%90,9)	
Protez yaşı (yıl) Ort±SS (Medyan)		9,11±6,78 (8)	11,00±8,95 (10)	15,45±7,50 (15)	³ 0,028 *
Proteze bağlı şikayetler n (%)	Yok	4 (%8,5)	5 (%22,7)	1 (%9,1)	² 0,007 **
	Vuruk	11 (%23,4)	1 (%4,5)	0 (%0)	
	Gevşek	8 (%17)	3 (%13,6)	0 (%0)	
	Eski	10 (%21,3)	8 (%36,4)	9 (%81,8)	
	Diğer	14 (%29,8)	5 (%22,7)	1 (%9,1)	
Protez temizleme sıklığı n (%)	Temizlenmiyor	3 (%6,4)	1 (%4,5)	0 (%0)	² 0,529
	2 günde 1 kez	5 (%10,6)	2 (%9,1)	1 (%9,1)	
	Günde 1-2 kez	27 (%57,4)	14 (%63,6)	10 (%90,9)	
	3 kez ve üzeri	12 (%25,5)	5 (%22,7)	0 (%0)	
Protez temizleme şekli (n=152) n (%)	Fırça + su	6 (%13,6)	3 (%14,3)	2 (%18,2)	² 0,982
	Fırça + sabun	7 (%15,9)	3 (%14,3)	2 (%18,2)	
	Fırça + macun	22 (%50)	10 (%47,6)	6 (%54,5)	
	Sadece su	9 (%20,5)	5 (%23,8)	1 (%9,1)	
Protezin kullanımı n (%)	gece Var	29 (%61,7)	18 (%81,8)	8 (%72,7)	² 0,233
	Yok	18 (%38,3)	4 (%18,2)	3 (%27,3)	
Protezin saklanma şekli (n=67) n (%)	gece Kuru	1 (%5,6)	0 (%0)	0 (%0)	² 0,857
	Suda	2 (%11,1)	0 (%0)	0 (%0)	
	Su + tablet	15 (%83,3)	4 (%100)	3 (%100)	

¹Tek Yönlü ANOVA Test

²Ki-Kare Test

³Kruskall Wallis Test

Tablo 4.4’de hasta grubunda stomatit tiplerine göre genel özellikler değerlendirilmiştir.

Stomatit tipleri arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Stomatit tipleri arasında cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Stomatit tipleri arasında sigara kullanma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Stomatit tipleri arasında protez yaşları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,028$; $p<0,05$). Farklılığın hangi stomatit tipinden kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Tip 3 olanların protez yaşları, Tip 1 olanlardan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p:0,003$; $p<0,01$). Diğer stomatit tipleri arasında protez yaşları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Stomatit tipleri arasında proteze bağlı şikayet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,007$; $p<0,01$). Farklılığın hangi stomatit tipinden kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Tip 3 olanlarda protezin eski olması nedeniyle şikayet görülme oranı (%81,8), Tip 1 olanlardan (%21,3) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p:0,003$; $p<0,01$). Diğer stomatit tipleri arasında proteze bağlı şikayet dağılımları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Stomatit tipleri arasında protez temizleme sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Stomatit tipleri arasında protez temizleme şekilleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Stomatit tipleri arasında protezin gece kullanım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Stomatit tipleri arasında protezin gece saklanma şekilleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.5: Kontrol ve Hasta gruplarına göre tedavi öncesi tükürükte, protezde ve damakta üreyen *Candida* sayılarının değerlendirilmesi (n=160)

	Kontrol		Hasta		p
	n	Ort±SS (Medyan)	n	Ort±SS (Medyan)	
Tükürükte					
C. albicans	40	634,70±831,47 (232)	73	1232,75±1756,13 (640)	0,040*
C. tropicalis	6	1208,33±1105,85 (1280)	7	939,43±1734,13 (280)	0,317
C. glabrata	23	235,74±383,52 (42)	37	742,89±1174,28 (300)	0,254
C. kefir	5	11,60±16,50 (5)	3	50,00±43,86 (32)	0,101
Protezde					
C. albicans	32	1,75±0,80 (2)	65	2,12±0,99 (2)	0,066
C. tropicalis	5	3,20±0,84 (3)	8	2,25±1,58 (2)	0,288
C. glabrata	17	1,82±1,19 (1)	32	1,88±1,26 (2)	0,851
Damakta					
C. albicans	27	1,30±0,82 (1)	58	1,40±0,67 (1)	0,169
C. glabrata	15	1,33±0,82 (1)	25	1,52±0,71 (1)	0,172
Mann Whitney U Test		*p<0.05			

Tablo 4.5’de kontrol ve hasta gruplarında üreyen *Candida* miktarları ve türleri değerlendirilmiştir.

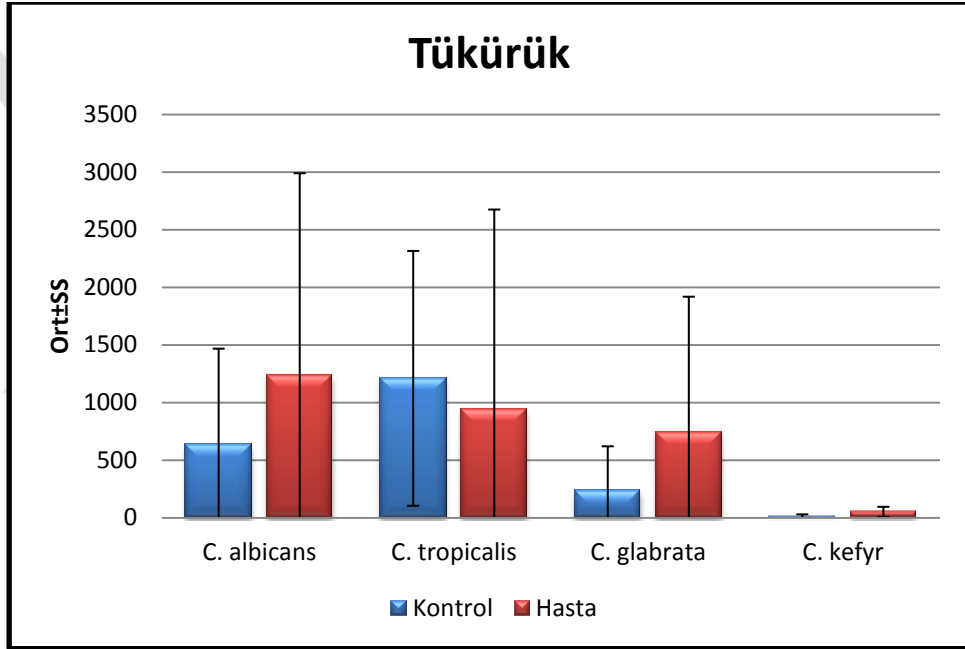
Tükürükte;

Hasta grubunda üreyen *C.albicans* sayısı, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0,040$; $p<0,05$). (Şekil 4.10)

Kontrol ve hasta gruplarına göre üreyen *C.tropicalis* sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Şekil 4.10)

Kontrol ve hasta gruplarına göre üreyen *C.glabrata* sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Şekil 4.10)

Kontrol ve hasta gruplarına göre üreyen *C.kefyr* sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Şekil 4.10)



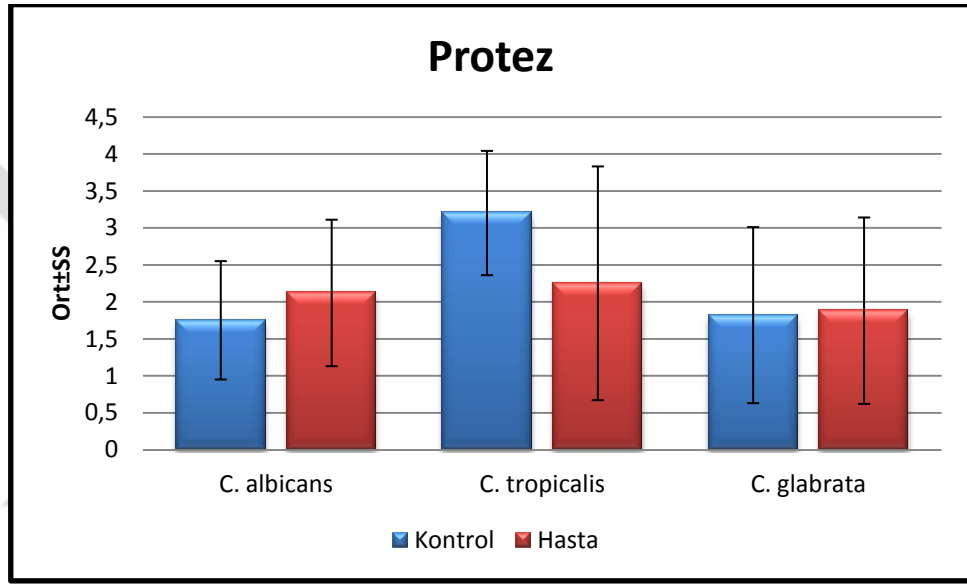
Şekil 4.10: Kontrol ve hasta gruplarında tükürükte üreyen *Candida* türleri

Protezde;

Kontrol ve hasta gruplarına göre üreyen *C.albicans* sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Şekil 4.11)

Kontrol ve hasta gruplarına göre üreyen *C.tropicalis* sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Şekil 4.11)

Kontrol ve hasta gruplarına göre üreyen *C.glabrata* sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Şekil 4.11)

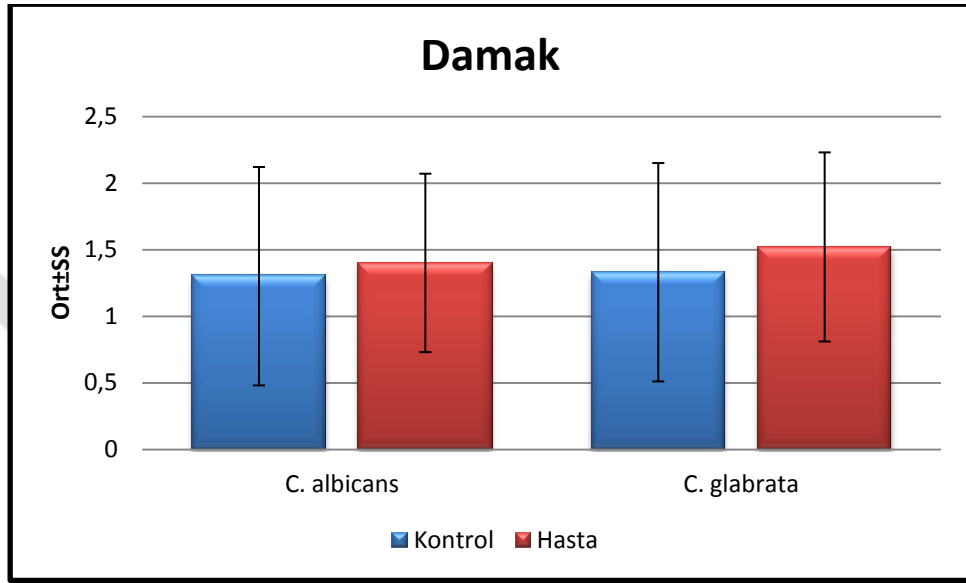


Şekil 4.11: Kontrol ve hasta gruplarında protezde üreyen *Candida* türleri

Damakta;

Kontrol ve hasta gruplarına göre üreyen *C.albicans* sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Şekil 4.12)

Kontrol ve hasta gruplarına göre üreyen *C.glabrata* sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Şekil 4.13)



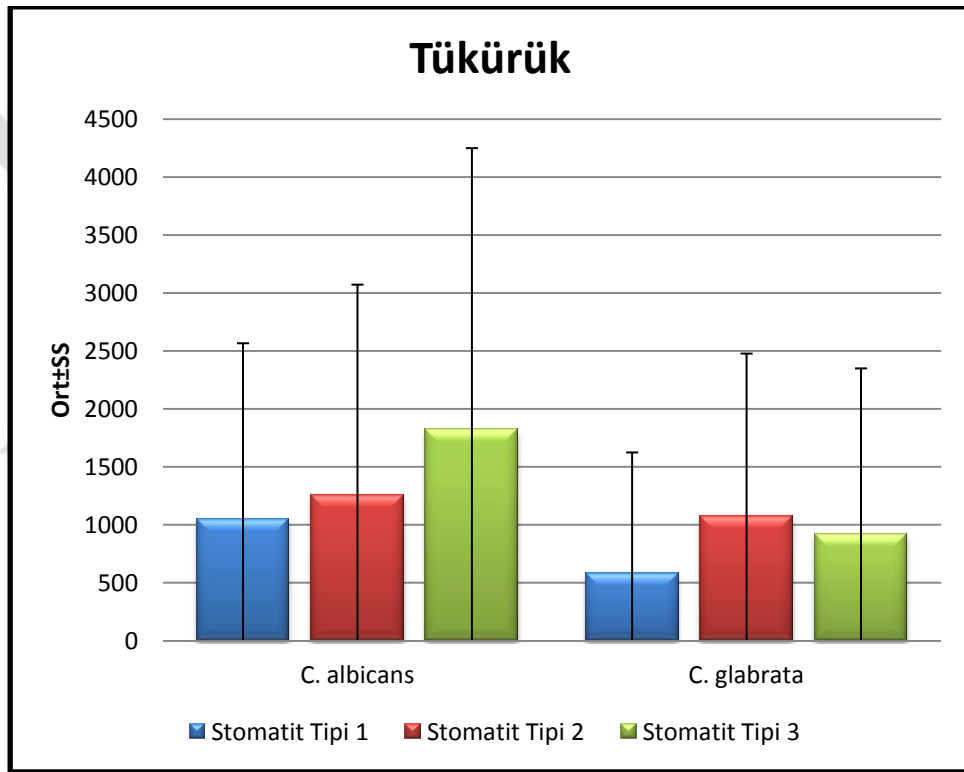
Şekil 4.12: Kontrol ve hasta gruplarında damakta üreyen *Candida* türleri

Tablo 4.6’da hasta grubunda stomatit tiplerine göre tedavi öncesi tükürükte, protezde ve damakta üreyen *Candida* sayıları değerlendirilmiştir.

Tükürükte;

Stomatit tipleri arasında üreyen *C.albicans* sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Şekil 4.13)

Stomatit tipleri arasında üreyen *C.glabrata* sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Şekil 4.13)

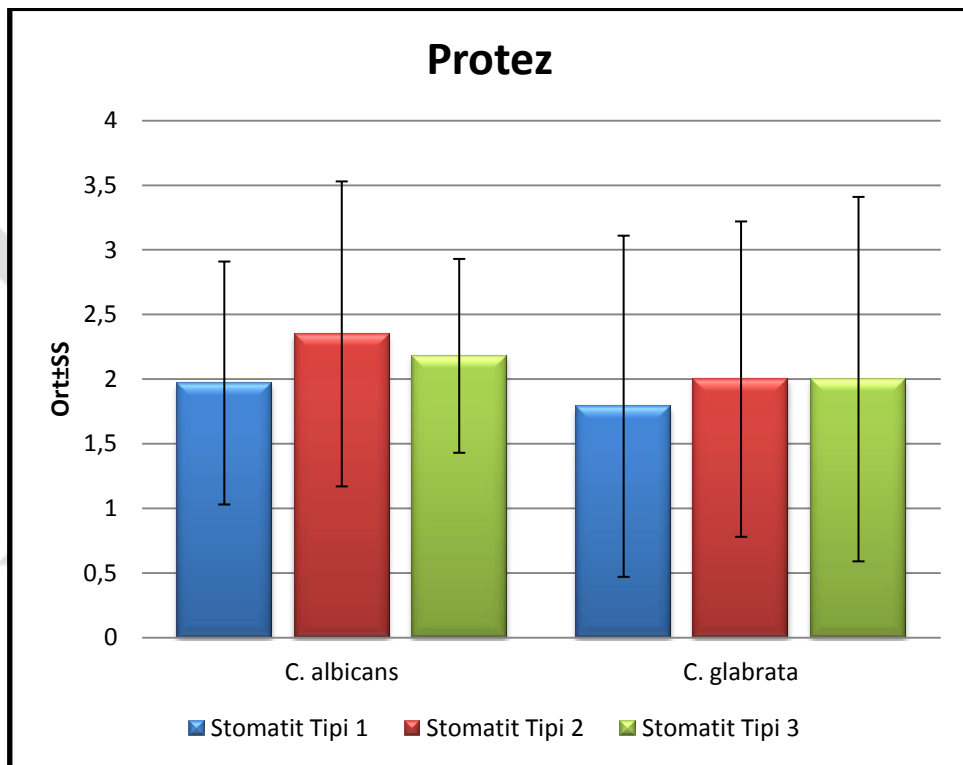


Şekil 4.13: Stomatit tiplerine göre tükürükte üreyen *Candida* türleri dağılımı

Protezde;

Stomatit tipleri arasında üreyen *C.albicans* sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Şekil 4.14)

Stomatit tipleri arasında üreyen *C.glabrata* sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Şekil 4.14)

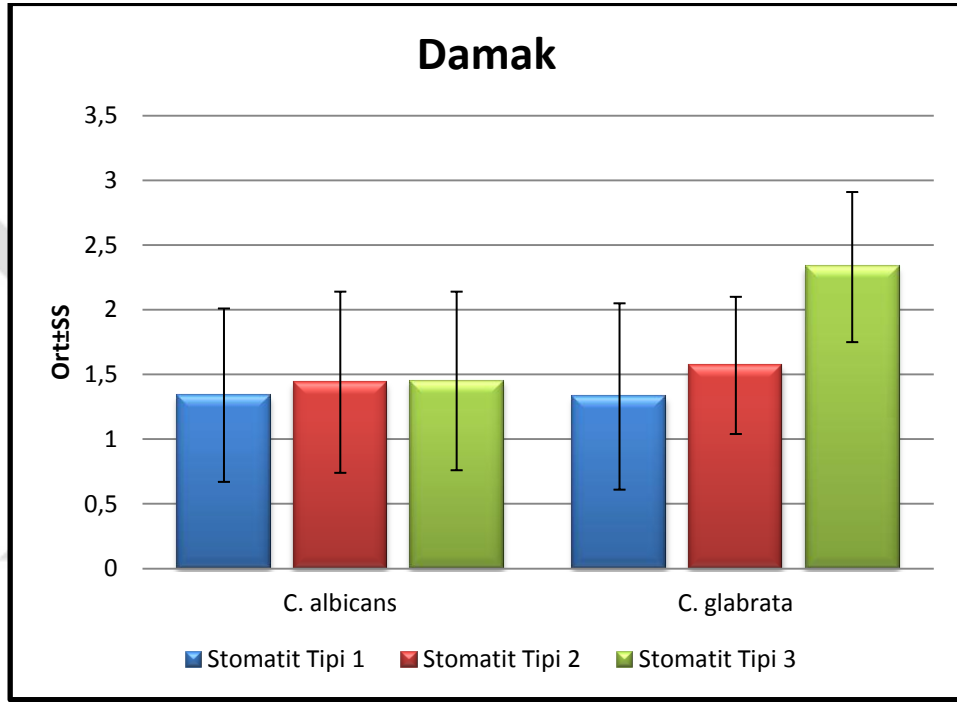


Şekil 4.14: Stomatit tiplerine göre protezde üreyen *Candida* türleri dağılımı

Damakta;

Stomatit tipleri arasında üreyen *C.albicans* sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Şekil 4.15)

Stomatit tipleri arasında üreyen *C.glabrata* sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Şekil 4.16)



Şekil 4.15: Stomatit tiplerine göre damakta üreyen *Candida* türleri dağılımı

Tablo 4.7: Hasta grubunda genel özelliklere göre tükürükte üreyen *C.albicans* ve *C.glabrata* değerlendirilmesi

		C.albicans	C.glabrata
Sigara Kullanımı	Var	1718,5±2087,67 (690)	1139,27±1180,93 (736)
	Yok	1096,4±1646,62 (576)	575,19±1153,01 (70)
	¹ p	0,361	0,035*
Protez temizleme sıklığı	Temizlenmiyor	3258,67±2938,97 (2800)	3400±1979,9 (3400)
	2 günde 1 kez	1427±2097,53 (458)	80±146,97 (10)
	Günde 1-2 kez	1198,89±1762,91 (640)	656,5±1054,83 (400)
	3 kez ve üzeri	853,13±1129,79 (448)	658,71±812,24 (200)
	² p	0,330	0,057
Protez temizleme şekli	Fırça + su	551,6±390,27 (500)	248,57±230,32 (200)
	Fırça + sabun	1225±2425,53 (380)	369,14±377,23 (480)
	Fırça + macun	1455,18±1780,07 (800)	826,5±1239,78 (214)
	Sadece su	783,2±1144,43 (200)	495,33±806,54 (60)
	² p	0,242	0,929
Protezin gece kullanımı	Var	1207,78±1445,3 (700)	952,88±1372,64 (300)
	Yok	1287,04±2331,52 (220)	305,42±304,94 (280)
	¹ p	0,117	0,535

¹Mann Whitney U Test

²Kruskal Wallis Test

*p<0.05

Tablo 4.7’de hasta grubunda genel özelliklere göre tükürükte üreyen *C.albicans* ve *C.glabrata* sayıları değerlendirilmiştir.

Hasta grubunda sigara kullanımına göre tükürükte üreyen *C.albicans* sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). Sigara kullanan olgularda tedavi öncesinde tükürükte üreyen *C.glabrata* sayısı, sigara kullanmayan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0,035; p<0,05).

Hasta grubunda protez temizleme sıklığına göre tükürükte üreyen *C.albicans* ve *C.glabrata* sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Hasta grubunda protez temizleme şekline göre tükürükte üreyen *C.albicans* ve *C.glabrata* sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Hasta grubunda protezin gece kullanımına göre tükürükte üreyen *C.albicans* ve *C.glabrata* sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.8: Kontrol grubunda genel özelliklere göre tükürükte üreyen *C.albicans* ve *C.glabrata* değerlendirilmesi

		C.albicans	C.glabrata
Sigara Kullanımı	Var	779,7±975,58 (368)	4
	Yok	586,37±790,37 (165)	246,27±389,12 (45)
	¹ p	0,522	0,174
Protez temizleme sıklığı	Temizlenmiyor	1553±2159,5 (1553)	800
	Günde 1-2 kez	422,07±512,98 (180)	96,93±154,04 (36)
	3 kez ve üzeri	1115,78±1109,62 (960)	452,57±572,6 (144)
	² p	0,145	0,235
Protez temizleme şekli	Fırça + su	341,44±490,96 (80)	28±28,84 (14)
	Fırça + sabun	212±209,3 (212)	320
	Fırça + macun	647,12±685,62 (416)	167,25±268,94 (53)
	Sadece su	778,4±1042,35 (260)	353±539,51 (33)
	² p	0,531	0,496
Protezin gece kullanımı	Var	588,84±804,32 (150)	240,67±455,91 (32)
	Yok	676,19±872,97 (360)	230,36±308,04 (48)
	¹ p	0,551	0,853

¹Mann Whitney U Test ²Kruskal Wallis Test

Tablo 4.8’de kontrol grubunda genel özelliklere göre tükürükte üreyen *C.albicans* ve *C.glabrata* sayıları değerlendirilmiştir.

Kontrol grubunda sigara kullanımına göre tükürükte üreyen *C.albicans* ve *C.glabrata* sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Kontrol grubunda protez temizleme sıklığına göre tükürükte üreyen *C.albicans* ve *C.glabrata* sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Kontrol grubunda protez temizleme şekline göre tükürükte üreyen *C.albicans* ve *C.glabrata* sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Kontrol grubunda protezin gece kullanımına göre tükürükte üreyen *C.albicans* ve *C.glabrata* sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.9: Hasta grubunda tedavi gruplarına göre tükürükte üreyen *Candida* sayısının değerlendirilmesi

Hasta Grubu Tükürük		Tedavi 1 (n=26)		Tedavi 2 (n=28)		Tedavi 3 (n=26)		¹ p
		n	Ort±SS (Medyan)	n	Ort±SS (Medyan)	n	Ort±SS (Medyan)	
C. albicans	Tedavi Öncesi	25	1223,00±1746,13 (576)	23	1603,65±2167,39 (740)	25	901,28±1284,70 (576)	0,439
	Tedavi Sonrası	25	408,44±494,94 (336)	23	748,17±1209,59 (140)	25	128,00±249,12 (20)	0,004**
	Değişim (%)	24	-61,92±42,66 (- 73,92)	23	-59,59±42,25 (- 66,67)	25	-88,42±20,31 (- 95,66)	0,001**
	² p		0,001**		0,001**		0,001**	
C. glabrata	Tedavi Öncesi	12	962,83±1157,75 (560)	12	1085,50±1577,08 (440)	13	223,62±412,70 (60)	0,196
	Tedavi Sonrası	12	369,33±416,21 (268)	12	456,00±964,59 (50)	13	64,23±124,60 (10)	0,145
	Değişim (%)	10	-54,97±69,55 (- 78,33)	9	-79,82±25,95 (- 97,28)	10	-50,66±81,17 (- 87,5)	0,702
	² p		0,048*		0,015*		0,101	

¹Kruskall Wallis Test

²Wilcoxon SignedRanks Test

* $p<0.05$

** $p<0.01$

Tablo 4.9’da hasta grubunda tedavi gruplarına göre tükürükte üreyen *Candida* sayıları ve değişim miktarları değerlendirilmiştir.

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi tükürükte üreyen *C.albicans* sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tedavi grupları arasında tedavi sonrası tükürükte üreyen *C.albicans* sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,004$; $p<0,01$). Farklılığın hangi tedavi grubundan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Tedavi 3 grubunun tedavi sonrası tükürükte üreyen

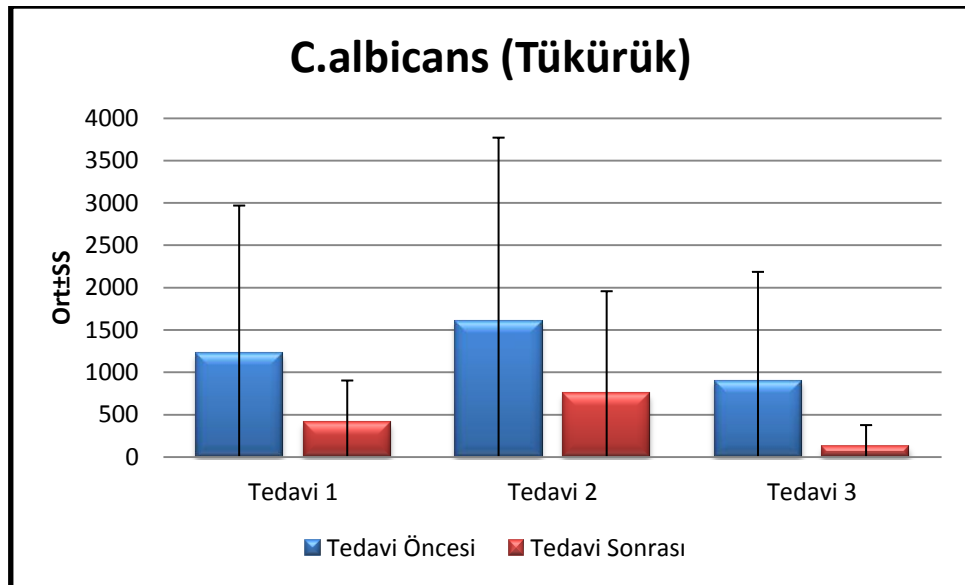
C.albicans sayıları, Tedavi 1 ($p:0,007$) ve Tedavi 2 ($p:0,003$) gruplarından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,01$). Tedavi 1 ve 2 gruplarının tedavi sonrası tükürükte üreyen *C.albicans* sayıları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tedavi grupları arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrasında tükürükte üreyen *C.albicans* sayısında görülen azalma yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,001$; $p<0,01$). Farklılığın hangi tedavi grubundan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Tedavi 3 grubunun tedavi öncesine göre tedavi sonrasında tükürükte üreyen *C.albicans* sayısında görülen azalma yüzdeleri, Tedavi 1 ($p:0,001$) ve Tedavi 2 ($p:0,001$) gruplarından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,01$). Tedavi 1 ve 2 gruplarının tedavi öncesine göre tedavi sonrasında tükürükte üreyen *C.albicans* sayısında görülen azalma yüzdeleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tedavi 1; Tedavi öncesine göre tedavi sonrası tükürükte üreyen *C.albicans* sayılarında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0,001$; $p<0,01$). (Şekil 4.16)

Tedavi 2; Tedavi öncesine göre tedavi sonrası tükürükte üreyen *C.albicans* sayılarında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0,001$; $p<0,01$). (Şekil 4.16)

Tedavi 3; Tedavi öncesine göre tedavi sonrası tükürükte üreyen *C.albicans* sayılarında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0,001$; $p<0,01$). (Şekil 4.16)



Şekil 4.16: Tedavi gruplarına göre tükürükte üreyen *C.albicans* sayısının değerlendirilmesi

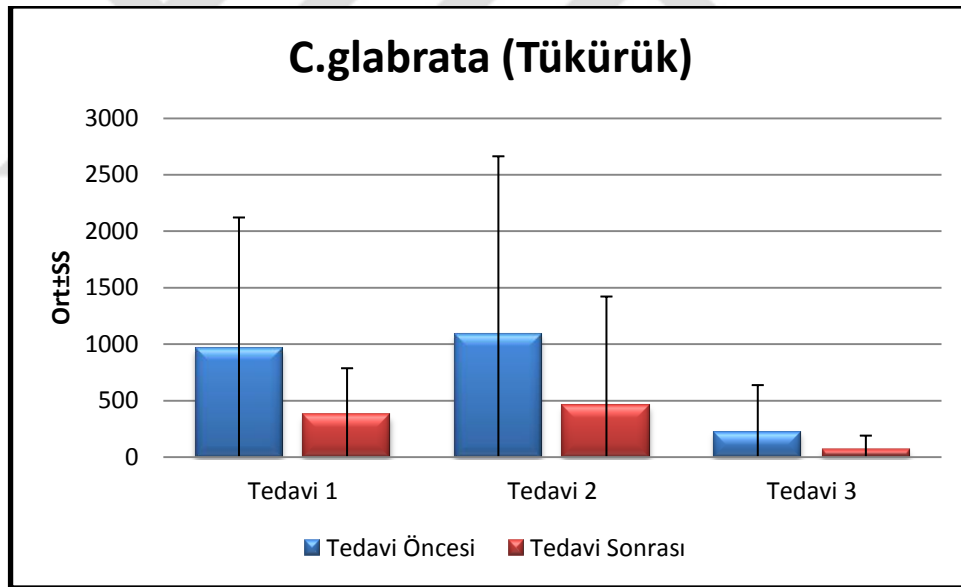
Tedavi grupları arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası tükürükte üreyen *C.glabrata* sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tedavi grupları arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrasında tükürükte üreyen *C.glabrata* sayısında görülen azalma yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tedavi 1; Tedavi öncesine göre tedavi sonrası tükürükte üreyen *C.glabrata* sayılarında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0,048$; $p<0,05$). (Şekil 4.17)

Tedavi 2; Tedavi öncesine göre tedavi sonrası tükürükte üreyen *C.glabrata* sayılarında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0,015$; $p<0,05$). (Şekil 4.17)

Tedavi 3; Tedavi öncesine göre tedavi sonrası tükürükte üreyen *C.glabrata* sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemektedir ($p>0,05$). (Şekil 4.17)



Şekil 4.17: Tedavi gruplarına göre tükürükte üreyen *C.glabrata* sayısının değerlendirilmesi

Tablo 4.10: Hasta grubunda tedavi gruplarına göre protezde üreyen *Candida* sayısının değerlendirilmesi

Hasta Grubu Protez		Tedavi 1 (n=26)		Tedavi 2 (n=28)		Tedavi 3 (n=26)		¹ p
		n	Ort±SS (Medyan)	n	Ort±SS (Medyan)	n	Ort±SS (Medyan)	
C. albicans	Tedavi Öncesi	24	2,08±1,18 (2)	19	2,11±0,99 (2)	22	2,18±0,80 (2)	0,916
	Tedavi Sonrası	24	1,63±1,13 (1)	19	1,26±0,73 (1)	22	0,59±0,96 (0)	0,001**
	² p	0,076		0,002**		0,001**		
C. glabrata	Tedavi Öncesi	11	2,18±1,25 (2)	11	2,27±1,35 (3)	10	1,1±0,88 (1)	0,060
	Tedavi Sonrası	11	1,82±1,47 (1)	11	1,27±0,79 (1)	10	0,5±0,71 (0)	0,038*
	² p	0,234		0,061		0,083		

¹Kruskall Wallis Test

²Wilcoxon SignedRanks Test

*p<0,05

**p<0,01

Tablo 4.10’da hasta grubunda tedavi gruplarına göre protezde üreyen *Candida* sayıları değerlendirilmiştir.

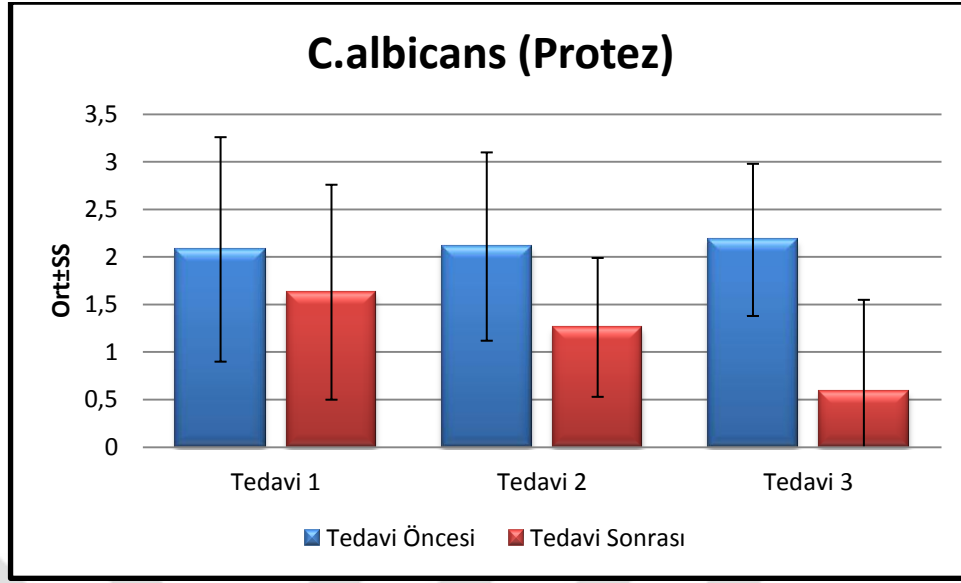
Tedavi grupları arasında tedavi öncesi protezde üreyen *C.albicans* sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Tedavi grupları arasında tedavi sonrası protezde üreyen *C.albicans* sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0,001; p<0,01). Farklılığın hangi tedavi grubundan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Tedavi 3 grubunun tedavi sonrası protezde üreyen *C.albicans* sayıları, Tedavi 1 (p:0,001) ve Tedavi 2 (p:0,003) gruplarına göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p<0,01). Tedavi 1 ve 2 gruplarının tedavi sonrası protezde üreyen *C.albicans* sayıları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Tedavi 1; tedavi öncesine göre tedavi sonrası protezde üreyen *C.albicans* sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemektedir (p>0,05). (Şekil 4.18)

Tedavi 2; tedavi öncesine göre tedavi sonrası protezde üreyen *C.albicans* sayılarında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,002; p<0,01). (Şekil 4.18)

Tedavi 3; tedavi öncesine göre tedavi sonrası protezde üreyen *C.albicans* sayılarında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,001; p<0,01). (Şekil 4.18)



Şekil 4.18: Tedavi gruplarına göre protezde üreyen *C.albicans* sayısının değerlendirilmesi

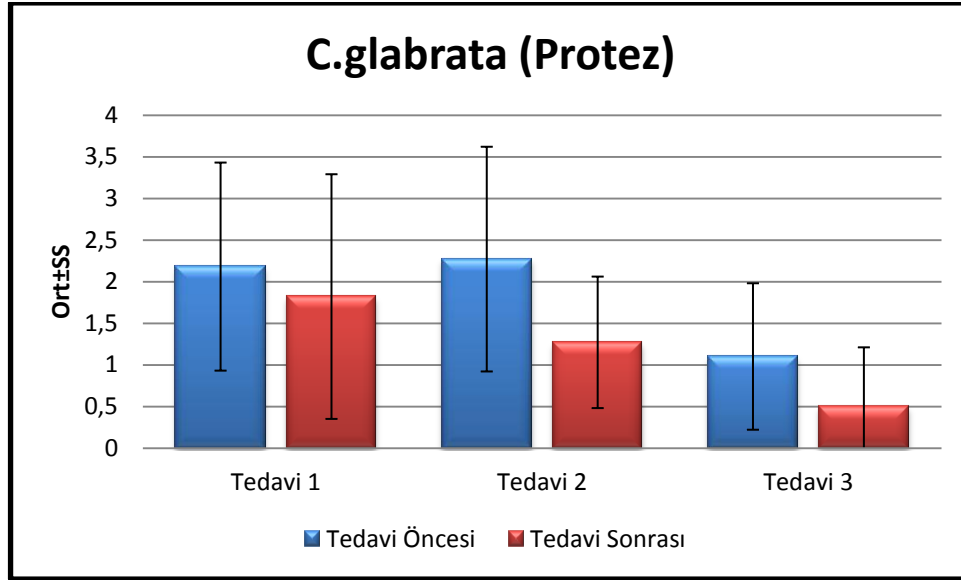
Tedavi grupları arasında tedavi öncesi protezde üreyen *C.glabrata* sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tedavi grupları arasında tedavi sonrası protezde üreyen *C.glabrata* sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,038$; $p<0,05$). Farklılığın hangi tedavi grubundan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Tedavi 3 grubunun tedavi sonrası protezde üreyen *C.glabrata* sayıları, Tedavi 1 ($p:0,024$) ve Tedavi 2 ($p:0,033$) gruplarına göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Tedavi 1 ve 2 gruplarının tedavi sonrası protezde üreyen *C.glabrata* sayıları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tedavi 1; Tedavi öncesine göre tedavi sonrası protezde üreyen *C.glabrata* sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemektedir ($p>0,05$). (Şekil 4.19)

Tedavi 2; Tedavi öncesine göre tedavi sonrası protezde üreyen *C.glabrata* sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemektedir ($p>0,05$). (Şekil 4.19)

Tedavi 3; Tedavi öncesine göre tedavi sonrası protezde üreyen *C.glabrata* sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemektedir ($p>0,05$). (Şekil 4.19)



Şekil 4.19: Tedavi gruplarına göre protezde üreyen *C.glabrata* sayısının değerlendirilmesi

Tablo 4.11: Hasta grubunda tedavi gruplarına göre damakta üreyen *Candida* sayısının değerlendirilmesi

Hasta Grubu		Tedavi 1 (n=26)		Tedavi 2 (n=28)		Tedavi 3 (n=26)		¹ p
Damak		n	Ort±SS (Medyan)	n	Ort±SS (Medyan)	n	Ort±SS (Medyan)	
C. albicans	Tedavi Öncesi	18	1,22±0,65 (1)	18	1,61±0,78 (1)	22	1,36±0,58 (1)	0,244
	Tedavi Sonrası	18	0,72±0,67 (1)	18	0,89±0,83 (1)	22	0,45±0,6 (0)	0,171
	² p		0,029*		0,005**		0,001**	
C. glabrata	Tedavi Öncesi	10	1,4±0,7 (1,5)	9	1,89±0,78 (2)	6	1,17±0,41 (1)	0,141
	Tedavi Sonrası	10	0,6±0,52 (1)	9	0,89±0,78 (1)	6	0,33±0,52 (0)	0,301
	² p		0,021*		0,011*		0,025*	

¹Kruskall Wallis Test

²Wilcoxon SignedRanks Test

*p<0,05

**p<0,01

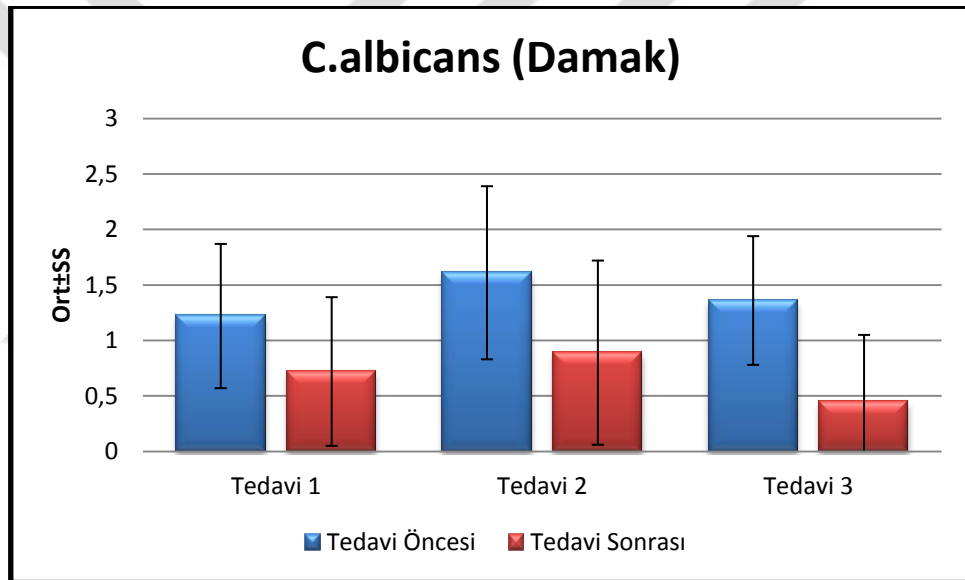
Tablo 4.11’de hasta grubunda tedavi gruplarına göre damakta üreyen *Candida* sayıları değerlendirilmiştir.

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi ve sonrası damakta üreyen *C.albicans* sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tedavi 1; Tedavi öncesine göre tedavi sonrası damakta üreyen *C.albicans* sayılarında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0,029$; $p<0,05$). (Şekil 4.20)

Tedavi 2; Tedavi öncesine göre tedavi sonrası damakta üreyen *C.albicans* sayılarında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0,005$; $p<0,01$). (Şekil 4.20)

Tedavi 3; Tedavi öncesine göre tedavi sonrası damakta üreyen *C.albicans* sayılarında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0,001$; $p<0,01$). (Şekil 4.20)



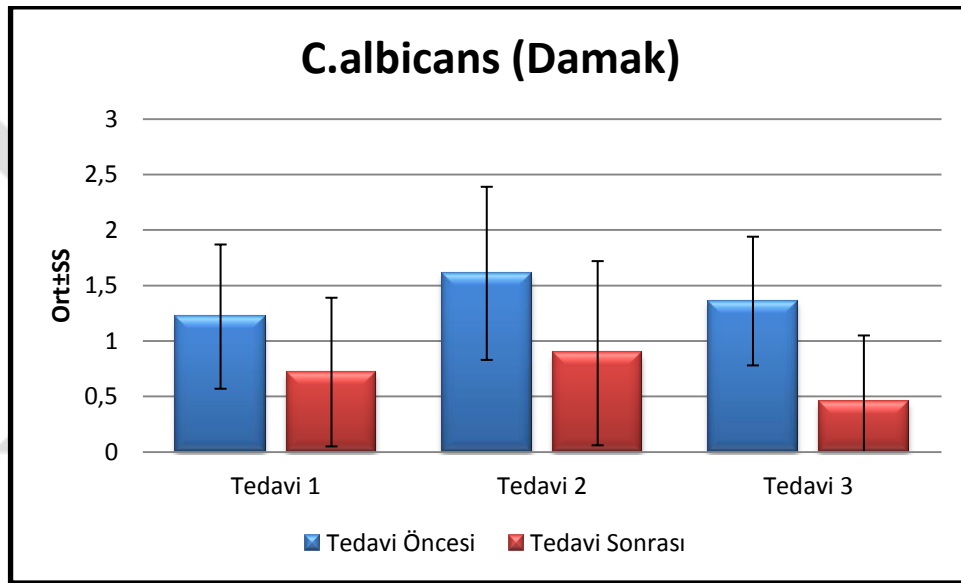
Şekil 4.20: Tedavi gruplarına göre damakta üreyen *C.albicans* sayısının değerlendirilmesi

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi ve sonrası damakta üreyen *C.glabrata* sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tedavi 1; Tedavi öncesine göre tedavi sonrası damakta üreyen *C.glabrata* sayılarında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0,021$; $p<0,05$). (Şekil 4.21)

Tedavi 2; Tedavi öncesine göre tedavi sonrası damakta üreyen *C.glabrata* sayılarında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0,011$; $p<0,05$). (Şekil 4.21)

Tedavi 3; Tedavi öncesine göre tedavi sonrası damakta üreyen *C.glabrata* sayılarında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0,025$; $p<0,05$). (Şekil 4.21)



Şekil 4.21: Tedavi gruplarına göre damakta üreyen *C.glabrata* sayısının değerlendirilmesi

Tablo 4.12: Hasta grubunda protezde ve damakta üreyen *Candida* değişimlerinin değerlendirilmesi

Hasta Grubu		Tedavi 1	Tedavi 2	Tedavi 3	Toplam	p
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Protezde	<i>C. albicans</i>	Azaldı	15 (%62,5)	13 (%68,4)	19 (%86,4)	47 (%72,3)
		Arttı	5 (%20,8)	1 (%5,3)	0 (%0)	6 (%9,2)
		Değişmedi	4 (%16,7)	5 (%26,3)	3 (%13,6)	12 (%18,5)
	<i>C. glabrata</i>	Azaldı	4 (%36,4)	8 (%72,7)	7 (%70)	19 (%59,4)
		Arttı	2 (%18,2)	1 (%9,1)	2 (%20)	5 (%15,6)
		Değişmedi	5 (%45,5)	2 (%18,2)	1 (%10)	8 (%25)
	<i>C. albicans</i>	Azaldı	9 (%50)	13 (%72,2)	17 (%77,3)	39 (%67,2)
		Arttı	2 (%11,1)	2 (%11,1)	0 (%0)	4 (%6,9)
		Değişmedi	7 (%38,9)	3 (%16,7)	5 (%22,7)	15 (%25,9)
Damakta	<i>C. glabrata</i>	Azaldı	8 (%80)	7 (%77,8)	5 (%83,3)	20 (%80)
		Arttı	1 (%10)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%4)
		Değişmedi	1 (%10)	2 (%22,2)	1 (%16,7)	4 (%16)

Ki-Kare Test

Tablo 4.12’de hasta grubunda tedavi sonrası protezde ve damakta üreyen *Candida* değişimleri değerlendirilmiştir.

Tedavi grupları arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası protezde üreyen *C.albicans* sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemektedir ($p>0,05$).

Tedavi grupları arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası protezde üreyen *C.glabrata* sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemektedir ($p>0,05$).

Tedavi grupları arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası damakta üreyen *C.albicans* sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemektedir ($p>0,05$).

Tedavi grupları arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası damakta üreyen *C.glabrata* sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemektedir ($p>0,05$).

Tablo 4.13: Sitokin gen polimorfizmi dağılımları

sitokin	genotip	Üretim düzeyi	Hasta	Kontrol	p	haplotip	Hasta	Kontrol	p
			(n=78)	(n=76)			(n=78)	(n=76)	
TNF- α -308	GG	DÜŞÜK	63	66	p>0.05				
	GA	YÜKSEK	14	10	p>0.05				
	AA	YÜKSEK	1	0	p>0.05				
TGF- β Cod10,Cod25	TT GG	YÜKSEK	17	16	p>0.05	cod10			
	TC GG	YÜKSEK	39	25	0.031*	TT	22	19	p>0.05
	TC GC	ORTA	8	15	p>0.05	TC	48	40	p>0.05
	CC GG	ORTA	2	11	0.018*	CC	8	17	p>0.05
	TT GC	ORTA	5	3	p>0.05	cod25			
	CC CC	DÜŞÜK	0	1	p>0.05				
	TT CC	DÜŞÜK	0	0	-				
	TC CC	DÜŞÜK	1	0	p>0.05				
	CC GC	DÜŞÜK	6	5	p>0.05				
IL-10 -1082 -819 -592	GCC GCC	YÜKSEK	11	9	p>0.05	-1082			
	GCC ACC	ORTA	23	19	p>0.05	GG	11	9	p>0.05
	GCC ATA	ORTA	15	18	p>0.05	GA	38	37	p>0.05
	ACC ATA	DÜŞÜK	15	16	p>0.05	AA	29	30	p>0.05
	ATA ATA	DÜŞÜK	8	7	p>0.05	-819			
	ACC ACC	DÜŞÜK	6	7	p>0.05				
						CC	40	35	p>0.05
						TC	30	34	p>0.05
						TT	8	7	p>0.05
						-592			
IL-6 -174	GG	YÜKSEK	36	32	p>0.05				
	GC	YÜKSEK	28	36	p>0.05				
	CC	DÜŞÜK	14	8	p>0.05				
IFN- γ 874	TT	YÜKSEK	14	20	p>0.05				
	TA	ORTA	39	28	p>0.05				
	AA	DÜŞÜK	25	28	p>0.05				

Ki-Kare Test p>0,05

Tablo 4.13'te sitokin gen polimorfizmi dağılımları değerlendirilmiştir.

TNF- α GG, GA ve AA genotiplerini taşıyan katılımcı sayısında hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

TGF- β TT GG, TC GC, TT GC, CC CC, TC CC, CC GC haplotiplerini taşıyan katılımcı sayısında hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. TT CC haplotipini taşıyan hiçbir katılımcı bulunmamaktadır. TC GG haplotipini taşıyan katılımcılar hasta grubunda anlamlı derecede yüksektir. CC GG haplotipini taşıyan katılımcılar kontrol grubunda anlamlı derecede yüksektir.

IL-10 GCC GCC, GCC ACC, GCC ATA, ACC ATA, ATA ATA, ACC ACC haplotiplerini taşıyan katılımcı sayısında hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

IL-6 GG, GC, CC genotiplerini taşıyan katılımcı sayısında hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

IFN- γ TT, TA, AA genotiplerini taşıyan katılımcı sayısında hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Tablo 4.14: Sitokin gen polimorfizmi alel dağılımları ve alel frekansı

Sitokin	Genotip	Alel	Alel frekansı		
	Haplotip				
		Hasta (n=78)	Kontrol (n=76)	p	Toplam
TNF-α -308	GG	G 140	142	p>0,05	0,92
	GA	A 16	10		0,08
	AA				
TGF-β Cod10 Cod25	TT GG	T 92	78	p>0,05	0,55
	TC GG	C 64	74		0,45
	CC GG				
	TT GC			p>0,05	
	CC CC				
	TT CC	G 135	127		0,85
	TC CC	C 21	25		0,15
IL-10 -1082 -819 -592	GCC GCC	G 60	55	p>0,05	0,37
	GCC ACC	A 96	97	p>0,05	0,63
	GCC ATA	C 110	104		0,69
	ACC ATA	T 46	48		0,31
	ATA ATA	C 110	104	p>0,05	0,69
	ACC ACC	A 46	48		0,31
IL-6 -174	GG	G 100	100	p>0,05	0,65
	GC	C 56	52		0,35
	CC				
IFN-γ 874	TT	T 67	68	p>0,05	0,44
	TA	A 89	84		0,56
	AA				

Tablo 4.14’de sitokin gen polimorfizmi alel dağılımı ve alel frekansları değerlendirilmiştir.

TNF- α G aleli, TGF- β codon10 T aleli, codon25 G aleli, IL-10 -1082 A aleli, -819 C aleli, -592 C aleli, IL-6 G aleli, IFN- γ A aleli hem hasta hem kontrol grubunda yüksek bulundu. Tüm sitokinler alel bazında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo 4.15: Hasta grubunda stomatit tiplerine göre sitokin gen polimorfizmlerinin değerlendirilmesi (N=78)

	Genotip Haplotip	Üretim düzeyi	Stomatit Tipleri			p
			1	2	3	
			n (%)	n (%)	n (%)	
TNF-α	AA	Yüksek	0 (%0)	1 (%4,5)	0 (%0)	0,279
	GA	Yüksek	11 (%23,9)	2 (%9,1)	1 (%10)	
	GG	Düşük	35 (%76,1)	19 (%86,4)	9 (%90)	
TGF-β	CC GC	Düşük	2 (%4,3)	4 (%18,2)	0 (%0)	0,621
	CC GG	Orta	2 (%4,3)	0 (%0)	0 (%0)	
	TC CC	Düşük	1 (%2,2)	0 (%0)	0 (%0)	
	TC GC	Orta	4 (%8,7)	2 (%9,1)	2 (%20)	
	TC GG	Yüksek	23 (%50)	10 (%45,5)	6 (%60)	
	TT GC	Orta	2 (%4,3)	2 (%9,1)	1 (%10)	
	TT GG	Yüksek	12 (%26,1)	4 (%18,2)	1 (%10)	
IL-10	ACC ACC	Düşük	5 (%10,9)	1 (%4,5)	0 (%0)	0,189
	ACC ATA	Düşük	7 (%15,2)	3 (%13,6)	5 (%50)	
	ATA ATA	Düşük	5 (%10,9)	2 (%9,1)	1 (%10)	
	GCC ACC	Orta	11 (%23,9)	11 (%50)	1 (%10)	
	GCC ATA	Orta	10 (%21,7)	3 (%13,6)	2 (%20)	
	GCC GCC	Yüksek	8 (%17,4)	2 (%9,1)	1 (%10)	
IL-6	CC	Düşük	7 (%15,2)	4 (%18,2)	3 (%30)	0,015*
	GC	Yüksek	17 (%37)	4 (%18,2)	7 (%70)	
	GG	Yüksek	22 (%47,8)	14 (%63,6)	0 (%0)	
IFN- γ	AA	Düşük	10 (%21,7)	9 (%40,9)	6 (%60)	0,097
	TA	Orta	28 (%60,9)	8 (%36,4)	3 (%30)	
	TT	Yüksek	8 (%17,4)	5 (%22,7)	1 (%10)	

Ki-Kare Test

* $p < 0,05$

Tablo 4.15’de hasta grubunda stomatit tiplerine göre sitokin gen polimorfizmi dağılımları değerlendirilmiştir.

Stomatit tipleri arasında TNF- α genotipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Stomatit tipleri arasında TGF- β haplotipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Stomatit tipleri arasında IL-10 haplotipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Stomatit tipleri arasında IL-6 genotipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,015$; $p<0,05$). Farklılığın hangi stomatit tipinden kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Stomatit tip 3 olanlarda GG genotipi taşıyanların oranı (%0), Stomatit tip 1 (%47,8) ($p:0,019$) ve 2 (%63,6) ($p:0,002$) olanlardan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$; $p<0,01$). Stomatit tipleri 1 ve 2 olanların arasında IL-6 genotipleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Stomatit tipleri arasında IFN- γ genotipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.17: Hasta ve Kontrol grubunda polimorfizm tiplerine göre tedavi öncesi tükürükte üreyen *C. albicans* sayılarının değerlendirilmesi

C. albicans						
Tükürükte	Genotip Haplotip	Hasta		Kontrol		P
		n	Ort±SS (Medyan)	n	Ort±SS (Medyan)	
TNF- α	GA	12	795,00±798,30 (500)	5	1272,8±1290,87 (816)	0,527
	GG	58	1253,29±1884,95 (576)	34	556,0±734,13 (190)	0,041*
	AA	1	4000			
TGF- β	CC GC	6	2340,00±2876,72 (1440)	5	1143,60±1290,82 (480)	0,522
	CC GG	2	105,00±134,35 (105)	4	1538,5±1378,68 (1528)	0,165
	TC GC	8	1251,25±2143,34 (445)	8	494,50±536,06 (255)	0,529
	TC GG	34	1307,50±1909,71 (480)	13	448,69±614,89 (130)	0,048*
	TT GC	5	823,60±1034,85 (150)	-	-	
	TT GG	15	807,87±741,08 (660)	9	400,78±514,74 (264)	0,101
	TC CC	1	1280			
IL-10	ACC ACC	5	904,00±902,65 (576)	1	1280	0,373
	ACC ATA	12	1924,17±2761,71 (480)	7	249,71±288,32 (136)	0,056
	ATA ATA	8	687,50±815,35 (210)	6	454,67±568,59 (220)	0,698
	GCC ACC	23	1400,00±2089,10 (640)	10	352,0±515,96 (105)	0,096
	GCC ATA	13	1300,92±1037,41 (1072)	10	1027,2±1113,62 (630)	0,352
	GCC GCC	10	400,90±526,69 (228)	5	1144,0±1197,86 (960)	0,097
IL-6	CC	12	1723,67±2345,04 (800)	5	323,40±305,58 (264)	0,205
	GC	26	1087,65±1512,16 (328)	18	773,56±1033,60 (250)	0,310
	GG	33	1129,33±1750,59 (576)	16	607,94±698,52 (300)	0,311
IFN- γ	AA	24	1160,92±1459,95 (608)	16	536,56±677,48 (292)	0,098
	TA	33	1415,85±2030,06 (740)	13	564,54±584,39 (200)	0,305
	TT	14	831,86±1644,00 (340)	10	934,40±1273,58 (258)	0,770

Mann Whitney U Test

* $p < 0,05$

Tablo 4.17’de hasta ve kontrol grubunda sitokin gen polimorfizmlerine göre tedavi öncesi tükürükte üreyen *C. albicans* sayıları değerlendirilmiştir.

TNF- α GA genotipinde, gruplar arasında tedavi öncesi tükürükte üreyen *C.albicans* sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). TNF- α GG genotipinde, tedavi öncesi hasta grubunda tükürükte üreyen *C.albicans* sayısı, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0,041$; $p<0,05$). TNF- α AA genotipi sadece bir hastada görüldüğü için istatistik değerlendirmesine alınmadı.

TGF- β TC GG haplotipinde, tedavi öncesi hasta grubunda tükürükte üreyen *C.albicans* sayısı, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0,048$; $p<0,05$). Diğer TGF- β haplotiplerinde gruplar arasında tedavi öncesi tükürükte üreyen *C.albicans* sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). TGF- β TC CC haplotipi sadece 1 hastada görüldüğü için istatistik değerlendirmesine alınmadı.

IL-10 haplotiplerinde gruplar arasında tedavi öncesi tükürükte üreyen *C.albicans* sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

IL-6 genotiplerinde gruplar arasında tedavi öncesi tükürükte üreyen *C.albicans* sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

IFN- γ genotiplerinde gruplar arasında tedavi öncesi tükürükte üreyen *C.albicans* sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.18: Hasta ve kontrol grubunda polimorfizm tiplerine göre tedavi öncesi tükürükte üreyen *C.glabrata* sayılarının değerlendirilmesi

C. glabrata						
Sitokin	Genotip Haplotip	Hasta		Kontrol		p
		N	Ort±SS (Medyan)	n	Ort±SS (Medyan)	
TNF- α	GA	7	775,71±740,40 (560)	1	700	0,827
	GG	29	750,24±1283,77 (128)	21	224,67±384,97 (42)	0,516
TGF- β	CC GC	3	1504,67±2174,20 (496)	1	800	0,655
	CC GG	-	-	3	58,67±74,14 (22)	-
	TC GC	2	480,00±678,82 (480)	7	168,57±208,03 (42)	1,000
	TC GG	21	819,52±1291,88 (128)	8	210,75±334,59 (42)	0,556
	TT GC	1	25,00	1	25	-
	TT GG	9	497,56±621,66 (400)	3	525,33±844,77 (72)	0,782
IL-10	ACC ACC	4	565,00±960,33 (130)	3	517,33±851,30 (48)	0,724
	ACC ATA	7	948,57±1734,62 (400)	3	362,0±394,12 (250)	0,908
	ATA ATA	3	643,33±720,39 (496)	1	70	0,655
	GCC ACC	10	940,60±1261,57 (520)	4	221,5±386,90 (42)	0,203
	GCC ATA	5	1125,00±1501,64 (560)	9	185,56±268,56 (22)	0,257
	GCC GCC	7	189,43±296,03 (30)	2	77,0±94,75 (77)	1,000
IL-6	CC	8	930,50±1418,83 (354)	2	54,0±25,46 (54)	1,000
	GC	13	518,85±1014,31 (60)	8	424,25±540,46 (181)	0,561
	GG	15	866,53±1249,12 (400)	12	159,67±255,32 (35)	0,036*
IFN- γ	AA	13	423,54±639,53 (60)	6	394,0±603,16 (71)	0,660
	TA	19	989,53±1508,60 (400)	7	67,43±112,69 (36)	0,212
	TT	4	720,00±602,22 (680)	9	268,89±338,17 (144)	0,122

Mann Whitney U Test

* $p < 0,05$

Tablo 4.18’de hasta ve kontrol grubunda sitokin gen polimorfizmlerine göre tedavi öncesi tükürükte üreyen *C.glabrata* sayıları değerlendirilmiştir.

TNF- α genotiplerinde gruplar arasında tedavi öncesi tükürükte üreyen *C.glabrata* sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

TGF- β haplotiplerinde gruplar arasında tedavi öncesi tükürükte üreyen *C.glabrata* sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

IL-10 haplotiplerinde gruplar arasında tedavi öncesi tükürükte üreyen *C.glabrata* sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

IL-6 GG genotipinde tedavi öncesi hasta grubunda tükürükte üreyen *C.glabrata* sayısı, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0,046$; $p<0,05$). Diğer IL-6 genotiplerinde gruplar arasında tedavi öncesi tükürükte üreyen *C.glabrata* sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

IFN- γ genotiplerinde gruplar arasında tedavi öncesi tükürükte üreyen *C.glabrata* sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Protez stomatiti etyolojisi multifaktöriyeldir. Hastalığın gelişiminde esas etken olarak fırsatçı patojen *Candida*’ların, özellikle de *C.albicans*’ın etkili olduğu bildirilmektedir (2, 20-28). Ancak, *Candida* kolonizasyonu her zaman protez stomatitine sebep olmamaktadır (4, 93). *Candida* kolonizasyonu tek başına olmasa da diğer hazırlayıcı faktörler ile birlikte protez stomatiti gelişiminde etkili bir faktördür (1, 10, 13, 18, 20, 23, 86, 87, 93). Etiyolojisi multifaktöriyel olduğu için literatürde bildirilmiş kesin bir tedavi şekli de bulunmamaktadır. Protez stomatitinde etyolojinin ve tedavinin kesin olarak bildirilebilmesi için *Candida* patogenezinde konağa bağlı faktörler üzerinde daha detaylı çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Hazırlayıcı faktörlerin varlığına ve *Candida* kolonizasyonunun yüksek değerlerde olmasına rağmen çalışmamızın katılımcıları arasında protez stomatiti gelişmeyen birçok protez kullanıcısı bulunmaktadır. Sitokin polimorfizmlerinin kronik hastalıkların gelişimindeki rolü insan genom projesinin birinci basamağı tamamlandığından beri dikkat çeken bir konudur. Kronik *Candida* enfeksiyonu olarak da kabul edilen protez stomatitinde sitokin gen polimorfizmlerinin rolünün araştırılması, aynı zamanda protez stomatiti vakalarında *Candida* türlerinin varlığının ve *Candida* kolonizasyonuna karşı uygulanan üç farklı tedavinin etkinliğinin karşılaştırılması bu çalışmada amaçlanmıştır.

5.1. Gereç ve Yöntemin Tartışılması

Oral kavitede *Candida* izolasyonu için kullanılan yöntemler total tükürük toplanması, konsantre ağız çalkalama sıvısı, mukozal biopsi, imprint kültür, steril eküvyon ile smear veya sürüntü alınmasıdır. Yöntemlerin herbirinin avantaj ve dezavantajı olmakla birlikte en uygun kantitatif yöntem olarak total tükürük toplanması bildirilmektedir (205). *Candida* izolasyonu için total tükürük toplanan çalışmalarda uyarılmış veya uyarılmamış tükürük örnekleri üzerinde mikrobiyolojik incelemeler yapılmaktadır (118, 193).

Tam dişsiz hareketli protez kullanan katılımcılarla gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda gereç ve yöntem bölümünde detaylı olarak anlatıldığı gibi tükürüğün mililitresinde *Candida* sayısını belirlemek için herbir katılımcıdan total tükürük örneği alındı. Katılımcılarımız dişsiz bireyler olduğu için sakız çiğnetmek gibi yöntemlerle

tükürük akışını uyarmak kolay olmayacağından örnek toplanması nispeten uzun süre olsa da uyarılmamış yaklaşık 2 ml tükürük örneği toplamayı tercih ettik.

Konsantre ağız çalkalama sıvısı yönteminde hastaya steril fosfat tamponlu su ile ağız çalkatılır ve santrifüj ile sıvı yoğunlaştırılır. *Candida* ile birlikte diğer patojenler de izole edilebilir ancak patojenler enfeksiyon bölgesi ile sınırlandırılmamaktadır (205). Coco ve ark. (18) ile Pereira ve ark. (102) protez stomatiti ile *Candida* türleri arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında mikrobiyolojik incelemeler için bu yöntemi kullanmışlardır.

Mukozal biyopsi alınması kronik hiperplastik kandidiyazis tanısında önemli bir yöntemdir. Ancak kantitatif değildir ve invaziv bir yöntemdir (205).

İmprint kültür, örnek alınmasını enfeksiyon sahası ile sınırlandıran kantitatif bir yöntemdir ancak lezyon sahası belirgin değil ise uygulanması zordur (205).

Smear alınması maya ve hif formunu ayırt etmek için kullanılan bir yöntemdir; ancak kültürel yöntemlere göre hassasiyeti azdır ve kantitatif değildir (205). Damak, yanak veya dil mukozasından kazıyarak sürüntü örneği alınmaktadır. Örnek almak için kullanılan gerece bağlı olarak mukozada kanama olabilir. Bilhan ve ark. *C.albicans*'ın hif formunun ve laktobasillerin protez stomatiti gelişiminde rolünü araştırdıkları çalışmalarında enflamasyonlu damak mukozasından steril bistüriler ile sürüntü örneği almışlardır (2). Dorko ve ark. (7) ile Uludamar ve ark. (91) da smear yöntemini kullanmışlardır.

Eküvyon ile sürüntü alınması yöntemi kantitatif bir yöntem değildir ve epitel tabakasının da kaldırılmasına sebep olabilir. Ancak uygulaması oldukça kolay bir yöntemdir (205). Ağız kavitesinden örnek alınmasında en sık kullanılan yöntemlerden biridir ancak örnek alınan bölgeler farklılık göstermektedir. Eküvyon ile sadece protezin ölçü yüzeyinden (2, 7, 201), sadece damaktan (19, 86, 118, 194), hem protezden hem damaktan (18, 102, 193, 206), ayrıca dil yüzeyinden (118) sürüntü örneği alındığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır.

Çalışmamızda tükürük temizleyici etki göstermeden protez ağızdan çıkarılır çıkarılmaz damak mukozasından ve üst protezin ölçü yüzeyinden steril eküvyonla sürüntü örneği alındı ve transport besiyerinde laboratuvara iletilti. Eküvyon besiyerine sürülerek azaltma yöntemi ile ekim yapıldı ve sonuçlar besiyerinde üreyen *Candida* yoğunluğuna göre çok yoğun, yoğun, az, çok az veya steril şeklinde yorumlandı. Çalışmamızda *Candida*'ların hif veya maya formunda olup olmadığını belirlemeyi

amaçlamadığımız için örnek toplanmasında smear yöntemini tercih etmedik. Hem damak hem de protezin ölçü yüzeyindeki *Candida* türlerini ve yoğunluklarını belirleyerek aralarındaki korelasyonu değerlendirdik.

Candida türlerinin tanısında kullanılan geleneksel yöntemler; ekim yapılan besiyerinde üreme, hif veya yalancı hif oluşumu, klamidospor varlığı, karbonhidrat ve nitrat asimilasyonu, şeker fermentasyonu ve diğer metabolik aktivitelerin araştırılmasıdır (55).

Serum içerisinde 37 °C’de iki saat inkübe edilen *C.albicans* ve *C.dubliniensis* hücreleri germ tüp (çimlenme borusu) ve sonrasında gerçek hif oluştururlar (56). Germ tüp varlığı türün *C.albicans* veya *C.dubliniensis* olduğunu, yokluğu bunların dışında bir tür olabileceğini gösterir. Germ tüp testi her zaman doğru sonuç vermeyebilir. *C.albicans*’da %5 oranında germ tüp testi negatif olabilmektedir (56, 57). *C.tropicalis* germ tüp ile karıştırılabilecek hif başlangıcı benzeri yapılar oluşturur (57). Kulak ve ark. *C.albicans* tanısında germ tüp testini kullanmıştır (86).

C.albicans ve *C.dubliniensis* %1 Tween 80 içeren mısır unlu agar gibi besinden fakir ortamlarda klamidospor oluştururlar. Diğer türlerde nadiren görülen bu özellik *C.albicans* ve *C.dubliniensis*’in en belirgin özelliğidir (58). Ayrıca bazı *C.tropicalis* suşlarının da klamidospor oluşturabildiği bildirilmektedir (205). *Candida* türleri tanısında bu besiyerini kullandığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (2, 17). Çalışmamızda SDA besiyerinde üreyen pasajlardan Tween 80 ilaveli mısır unlu jeloza ekim yapılarak mayanın klamidospor oluşturma ve hif yapıları değerlendirildi.

Candida kolonilerinin renk ve şekillerine göre tür düzeyinde tanınabildiği ve izole edilebildiği erken tanı yapılabilen kromojenik besiyerleri geliştirilmiştir. Kromojenik substrat içerikli CHROMagar *Candida* besiyerinde 37 °C 24-48 saat sonunda *C.albicans* yeşil, *C.krusei* pembe, *C.tropicalis* lacivert, *C.glabrata* koyu pembe-mor, *C.parapsilosis* parlak beyaz, *C. guilliermondii* pembe-leylak, *C.kefyr* kirli beyaz ve *C.dubliniensis* ise koyu mat yeşil renkte koloni oluşturur. *C.dubliniensis*’in kesin tanımı için yeterli değildir çünkü *C.albicans*’ın da açıktan koyuya yeşil renkte koloniler oluşturabileceği bildirilmiştir (59). Oldukça yaygın kullanılan bir yöntemdir (7, 18, 102, 118).

Wiilinger ve ark. CHROMagar Candida ve Candida ID agar besiyerlerini 596 klinik örnek ile *C.albicans* tanısında karşılaştırmışlardır. İlk 24 saatte CHROMagar Candida'nın hassasiyeti %49,6 bildirilirken Candida ID agar'ın hassasiyeti % 96,8 bildirilmiştir. İkinci 24 saatin sonunda CHROMagar Candida'nın hassasiyeti %98,9 iken Candida ID agar'ın hassasiyeti %99,7 bildirilmiştir. Üçüncü 24 saatin sonunda CHROMagar Candida'nın da Candida ID agar'ın da hassasiyeti %100 bildirilmiştir. Ancak oral kavitede alınan örnekler gibi karışık kültürlerin varlığında Candida ID agar etkisiz bulunmuş ve CHROMagar Candida tavsiye edilmiştir (207).

Çalışmamızda tükürük ve sürüntü örnekleri ilk olarak CHROMagar Candida besiyerine ekildi. Besiyerleri etüve kaldırıldı ve 48 saat bekletildi. *Candida* türleri farklı renklerde koloniler oluştu. Bu renklere göre *C.albicans* ve diğer türler belirlendi. Üreyen farklı renkteki tüm kolonilerden yine steril petrilere dökülmüş olan SDA besiyerine çoğaltmak için ekim yapıldı. Bu besiyerleri *C.albicans* tanısı konmuş örneklerin hepsine ilave deneyler yapılmak üzere -20⁰C'de saklandı.

C.albicans ve *C.dubliniensis*'in biyokimyasal profilleri birbirine oldukça benzemektedir. *C.albicans* tanısı konmuş örnekleri *C.dubliniensis*' den ayırmak için ilave deneyler gerekmektedir. Bizim çalışmamızda da *C.albicans* tanısı konmuş bütün örneklerle ilave bazı deneyler yapıldı. *C.dubliniensis* ve *C.albicans* ayırıcı tanısında literatürde bildirilen yöntemlerden staib agar (60), pal's agar (61) ve tütün agar (62) besiyerleri kullanıldı. Ayrıca sabouraud dekstroza %6,5 NaCl ilave edilerek üreme olup olmadığı değerlendirildi (58). SDA besiyerine ekim yapıldıktan sonra bu besiyeri 45 °C'de saklanarak koloni oluşumu gözlemlendi (63).

Literatürde geniş veritabanı ve kesinliği nedeniyle *Candida* türü tanısında API ID 32C'yi standart sistem olarak kabul edilmektedir ve 38 *Candida* türünün tanısı yapılabilmektedir (68-71). Bilhan ve ark. (2), Coco ve ark. (18), Dorocka-Bobwaska ve ark. (19) ve Marcos-Arias ve ark. (17) API ID 32C'yi *Candida* türü tanısında kullandığını bildirmektedir. Bu tez çalışmasında da diğer yöntemlere ek olarak *Candida* türlerinin kesin tanısında API ID 32C (Biomerieux, France) kiti kullanılmıştır.

Sitokinler ve onların reseptörleri oldukça polimorfiktir. Sitokin polimorfizmleri direk veya dolaylı olarak sitokin gen ekspresyonunu ve üretim düzeylerini etkileyebilmektedir (30). Enflamasyon doku travmasıyla başlayan kompleks bir süreçtir. Genetik varyasyonlar bireyler arasındaki doku hasarına immün yanıtta, enflamasyonun

klirik görüntüsünde ve yayg nl ğ nda ayrıca tedaviye yanıtta oluşan farklılığı açıklayabilir (183).

SNP'ler DNA'daki tek bir baz çiftinin değişikliği ile oluşan polimorfizmlerdir. Genetik polimorfizmlerin en sık gözlenen tipidir. Sitokin veya onun reseptöründeki SNP'ler bağlanma afinitesinde azalma gibi fonksiyon kaybına yol açabilir (30).

Çalışmamızda TNF- α -308 promoter bölgede G $\rightarrow$ A polimorfizmini, IFN- γ +874 promoter bölgede T $\rightarrow$ A polimorfizmini, TGF- β kodon 10 T $\rightarrow$ C ve kodon 25 G $\rightarrow$ C polimorfizmini, IL-10 -1082 promoter bölgede G $\rightarrow$ A, -819 promoter bölgede C $\rightarrow$ T ve -592 promoter bölgede C $\rightarrow$ A polimorfizmini, IL-6 -174 promoter bölgede G $\rightarrow$ C polimorfizmini Cytgen (One Lambda,USA) sitokin genotipleme kiti ile inceledik. TNF- α homozigot GG genotipi düşük, homozigot AA genotipi yüksek ve heterozigot GA genotipi yüksek düzeyde sitokin salgılanmasına sebep olabilir. IFN- γ homozigot TT genotipi yüksek, homozigot AA genotipi düşük ve heterozigot TA genotipi orta düzeyde sitokin salgılanmasına sebep olabilir. TGF- β TT GG haplotipi yüksek, CC GC haplotipi düşük, CC GG haplotipi orta, TC CC haplotipi düşük, TC GC haplotipi orta, TC GG haplotipi yüksek ve TT GC haplotipi orta düzeyde sitokin salgılanmasına sebep olabilir. IL-10 ACC ACC haplotipi düşük, ACC ATA haplotipi düşük, ATA ATA haplotipi düşük, GCC ACC haplotipi orta, GCC ATA haplotipi orta ve GCC GCC haplotipi yüksek düzeyde sitokin salgılanmasına sebep olabilir. IL-6 homozigot CC genotipi düşük, heterozigot GC genotipi yüksek ve homozigot GG genotipi yüksek düzeyde sitokin salgılanmasına sebep olabilir. Sitokin seviyeleri ile ilgili kesin sonuç almak için ELISA gibi kantitatif metotların kullanılması gerekmektedir.

SNP genotiplemesinde kullanılan birçok yöntem bulunmaktadır. Enzimatik ve enzimatik olmayan yöntemler olarak sınıflandırılabilirler. Enzimatik olmayan yöntemlere örnek olarak hibridizasyonu verebiliriz. Bu yöntemde hedeflenen dizi ile hibridizasyonu sağlayacak oligo problr ile genotip kolaylıkla ayırt edilebilmektedir. Yöntemin avantajı aynı anda binlerce SNP belirlenebilmesidir. Ancak çok sayıda  rneklı çalışmalarda kullanmak için uygun bir yöntem değildir (191).

Enzimatik yöntemler ise kullanılan enzimlerin spesifikliğine bağlıdır. Bu yöntemlerden biri olan PCR-SSP'de Taq-DNA polimeraz enzimi kullanılmaktadır. Oldukça sık kullanılan ve güvenilen bir yöntemdir. Genotipleme için gereken süre PCR süresi kadardır. Yöntem ile ilgili problem selektif amplifikasyon için hazırlanan

primerlerin ve reaksiyon şartlarının herbir SNP için ampirik olarak optimize edilmesidir. Bu durum genel olarak diziye özgü primerlerin non-spesifik amplifikasyonundan kaynaklanmaktadır (191).

Çalışmamızda toplam 160 katılımcıdan 10 ml periferik kan örneği toplanarak, sitokin (IFN- γ , TNF- α , TGF- β , IL-10, IL-6) genotiplerindeki SNP'leri belirlemek için PCR-SSP yöntemini kullandık. Kontrol grubunda 4, hasta grubunda 2 katılımcının örneklerinden DNA izolasyonu yapılamadı. Bu sebeple 154 katılımcının sitokin genotiplemesi yapıldı.

5.2. Bulguların Tartışılması

Protez stomatiti hareketli protez kullananlarda özellikle üst protezin kapladığı palatinal mukozada sıklıkla görülen enflamatuvar bir durumdur (1-9). Etiyolojisi multifaktöriyeldir. Literatürde bildirilen etkenleri lokal ve genel olarak gruplayabiliriz. Lokal etkenler, hijyen eksikliği, *Candida* cinsi mayalar, bakteriler, tükürük akış hızı veya pH'sı, proteze bağlı doku travması, protezin uzun süreli kullanımı, gece kullanımı ve protez kaide materyali; genel etkenler ise; sigara kullanımı, yaş ve cinsiyet, beslenme alışkanlıkları, diyabet, immün sistem bozuklukları, uzun süreli antibiyotik ve kortikosteroid kullanımı olarak sıralanabilir (2, 4, 13-19). Konu ile ilgili yapılmış çalışmalar da farklı sonuçların çıkması, etyolojik faktörlerin çok sayıda olması seçilen grupların ve çalışmalarda kullanılan yöntemlerin birbirinden bir hayli farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Protez stomatiti üst tam protezlerin altında kalan mukozanın klinik görüntüsü temel alınarak sınıflandırılmıştır. Üç gruba ayrılmaktadır: Newton Tip 1 (Şekil 3.1); nokta şeklinde hiperemik odaklar, lokal enflamasyon, Newton Tip 2 (Şekil 3.2); protezin kapladığı alanda yaygın hiperemi, yaygın enflamasyon, Newton Tip 3 (Şekil 3.3); yaygın enflamasyonla birlikte papiller hiperplazi (9).

Çalışmamıza katılan 80 protez stomatiti tanısı konmuş hastanın 47 (%58,8)'si Tip 1; 22 (%27,5)'si Tip 2; 11(%13,8)'i Tip 3 protez stomatitidir.(Tablo 4.3)

Protez stomatiti gelişiminde yaş ve cinsiyetin rolü üzerine farklı görüşler bildirilmiştir. Yaş ve cinsiyet ile protez stomatiti gelişimi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bildirilmemektedir (4, 15, 19, 140-142). Buna karşın protez stomatitinin kadınlar ve yaşlılar arasında daha sık görüldüğü de bildirilmektedir (17, 102, 136-139). İleri yaşla birlikte sistemik hastalıkların artması, beslenme ile hijyen alışkanlıklarının

değişmesi ve menopoza bağlı hormonal değişiklikler sonucu protez kullanımı oral lezyonların artmasına ve mikrofloranın değişmesine sebep olmaktadır (102).

Çalışmamızda hasta grubundaki kadın sayısı erkek sayısından daha fazladır. Ancak kontrol ve hasta grupları arasında istatistiksel olarak cinsiyet dağılımları açısından anlamlı farklılık bulunmamaktadır (Tablo 4.2)

Bütün katılımcıların yaşları 35-85 arasındadır. Kontrol ve hasta grupları arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Ayrıca hasta grubunda stomatit tipleri arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. (Tablo 4.2, Tablo 4.4)

Sigara ve alkol gibi tahriş edici kimyasallarla temas eden mukoza ve deride lokal olarak immün savunma hasar görebilir ve bu durum da dokuda *Candida* enfeksiyonuna zemin hazırlıyor olabilir (135).

Sigara dumanındaki katranın protez plağına ve yapay dişlere tutunarak protez yüzeyinde bakteri plağı oluşumunu kolaylaştırdığı ve *Candida* kolonizasyonunu arttırdığı öne sürülmektedir (119, 131-133).

MacEntee ve ark. ise sigara kullanan ve kullanmayan bireyler arasında protez temizliği ile ilgili istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığını bildirmektedir (134).

Barbeau ve ark. protez stomatiti görülen katılımcılarla yaptıkları çalışmalarında protezlerin gece kullanımı ve sigara tüketiminin yaygın enflamasyonla ilgili olduğunu bildirmektedirler (4).

Guggenheimer ve ark. sigara kullanımının diabetli hastalarda başka etkenlerle birlikte protez stomatiti prevalansını arttırdığını bildirmektedir (151).

Çalışmamızda kontrol ve hasta grupları arasında sigara kullanma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Ayrıca hasta grubunda stomatit tipleri arasında sigara kullanma oranları açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. (Tablo 4.2, Tablo 4.4)

Akrilik kaideli protezlerde metal kaidelere oranla daha fazla mikroorganizma tutunumu bildirilmiştir (124). Bilgin ve ark. yapmış oldukları çalışmada protez stomatiti olan vakaların akrilik kaideli protezleri metal kaideli protezlerle değiştirildiğinde

stomatit lezyonlarının tümünde klinik olarak belirgin bir iyileşme gözlemlendiğini bildirmişlerdir (125).

Taylor ve ark. ise krom-kobalt alaşımlı ve akrilik rezin kaidelere mikroorganizma tutunumunu karşılaştırdıkları çalışmada metal alaşımlı kaidelerde daha az tutunma olduğunu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir (123).

Uzun süreli kullanım sonucu akrilik kaidelerin cilası bozulmakta ve mikroçatlaklar oluşabilmektedir. Akrilik rezinlerle yapılan çalışmalarda pürüzlü yüzeylere *Candida* adezyonunun daha fazla olduğu tespit edilmiştir (75, 117).

Protezi kullanım süresinin uzamasının protez stomatiti gelişiminde önemli rolü olduğu bildirilmektedir (2, 134).

Coco ve ark. çalışmalarında Tip 3 protez stomatiti görülen katılımcıların protez yaşı ortolamasının diğerlerinden daha yüksek olduğu sonucuna ulaşmıştır (18).

Kulak ve Arıkan istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte protezini beş yıldan uzun süredir kullananlarda protez stomatiti görülme oranının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (12).

Barbeau ve ark. ise protez yaşı ve protez stomatiti arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını bildirmektedir (4).

Çalışmamızda kontrol ve hasta gruplarına göre protez yaşı açısından farklılık bulunmamaktadır. Ancak hasta grubunda stomatit tipleri arasında Tip 3 protez stomatiti grubunda protez yaşları, Tip 1 grubundakilerden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Tablo 4.2, Tablo 4.4). Bu bulgulara dayanarak protez yaşının protez stomatitinde hazırlayıcı bir faktör olarak sayılmasa da enflamasyonun derecesinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Protez stomatiti olguları genellikle semptomsuzdur ancak nadiren de olsa yanma, tat değişikliği, halitozis, mukozal kanama ve ağız kuruluğu gibi şikayetler bildirilmiştir (10, 13, 83). Protez stomatiti tanısı hasta şikayetlerinden ziyade oral dokuların muayenesinde palatinal mukozanın görünümüne göre konmaktadır.

Protezin retansiyon ve stabilitesinin bozulması, bruksizm, hatalı oklüzyon ve hatalı dikey boyut travmanın oluşumunda ana sebeplerdir. Uyumsuz protezlere bağlı

olarak oluşan travma protez stomatiti etyolojisinde önemli bir etkidir. Damakta oluşan protez travması sonucu oral kaviteye sızan serumun *Candida* adezyonunu arttırdığı bildirilmiştir (1, 15).

Nokta şeklinde hiperemik odaklarla karakterize Newton Tip 1 protez stomatitinde ana etkenin travma olduğunu bildiren birçok çalışma mevcuttur. Tip 2 ve Tip 3 protez stomatitinin ise travma dışında esas olarak hijyen eksikliğinden ve *Candida* enfeksiyonundan kaynaklandığı görüşü hakimdir (20, 93, 116). Tip 1 protez stomatiti varolan protezde gerekli uyumlandırmalar yapılarak travma ortadan kaldırıldığında iyileşebilir (13).

Emami ve ark. alt-üst geleneksel tam protez kullanan hastalar ile alt iki implant üstü tam protez kullanan hastaları karşılaştırdıkları çalışmada 1 yıl sonraki kontrollerinde geleneksel protez kullanan grupta stomatit gelişiminin daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Gruplar arasında protez temizliği ve protezlerin kullanımı arasında fark bulunmadığını, artan protez stabilitesinin stomatit gelişimini azalttığını bildirmişlerdir (15).

Salerno ve ark. travmanın tek başına protez stomatitinde rolü olmadığını mikroorganizmaların sebep olduğu enfeksiyonda yardımcı faktör olarak etki ettiğini bildirmektedir (115).

Çalışmamızda katılımcıların tamamına uygulanan hasta takip formunda protezlerinden herhangi bir şikayetleri olup olmadığı soruldu. Bildirilen şikayetler protezin sürekli vurması, gevşek olması ve protezin eskimesidir. Protezin vurduğunu ve gevşek olduğunu bildiren katılımcılar hasta grubunda kontrol grubuna göre daha fazladır. Tip 1 protez stomatiti olan katılımcılarda bu şikayetler istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek orandadır (Tablo 4.2, Tablo 4.4). Bu sonuç Tip 1 protez stomatitinin ana etkeninin travma olduğu görüşünü desteklemektedir. Ayrıca stomatit tipleri arasında yapılan karşılaştırmada Tip 3 protez stomatiti olan katılımcılarda protezin eskimesi şikayeti Tip 1 grubuna göre daha fazladır (Tablo 4.2, Tablo 4.4). Bu sonuç protez yaşı ve enflamasyonun derecesi ile ilgili yorumumuzu desteklemektedir.

Protez hijyeni protez stomatiti etyolojisinde primer etkenlerden biridir. Protezin ölçü yüzeyi üzerinde oluşan plak uzaklaştırılmaz ve mukozayla uzun süre temasta kalırsa dokuda patolojik değişiklikler oluşacaktır (18, 86, 87).

Kulak ve ark. yapmış oldukları çalışmalarında tam protez kullanan yaşlı hastalarda protez temizleme sıklıkları ve protez temizleme şekilleri ile stomatit arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Protez hijyeni zayıf olan grupta stomatit görülme oranı oldukça yüksek bulunmuştur. Protez temizleme sıklığı üç grupta incelenmiş; günde 1'den az, günde 1, günde 1'den çok. İlginç şekilde maya kolonizasyonu ve stomatit gelişimi en çok günde 1 kere temizleyen grupta bulunmuştur. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir. Bu durum çoğunluğu yaşlı olan tam protez kullanıcılarının manuel becerilerinin yetersiz olması ile açıklanmıştır (86).

Evren ve ark. İstanbul'da üç farklı bakım evinde kalan 269 yaşlı hastada oral hijyen uygulaması ve protez stomatiti ilişkisini araştırmışlardır. Fırçalama metodu ve sıklığı ile stomatit arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadığını ancak protez hijyeni ile stomatit gelişimi arasında anlamlı bir ilişki tespit ettiklerini bildirmektedirler (88).

Nikawa ve ark. protez temizleme yöntemlerinin etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında, fırçalamanın tek başına etkili olmayacağı kimyasal temizlikle desteklenmesi gerektiğini bildirmektedir (196).

Barbeau ve ark. protez üzerindeki plak ile *Candida* kolonizasyonu ve enflamasyonun yaygınlığı arasında bir ilişki olmadığını, sağlıklı olan katılımcılarda daha yoğun plak birikimi olduğunu bildirmektedir (4).

Çalışmamızın katılımcılarına protez temizleme sıklıkları da soruldu. Günde 3 kez ve üzeri, günde 1-2 kez, 2 günde 1 kez temizlediğini bildiren katılımcılar olmakla birlikte hiç temizlemediğini bildiren katılımcılarda olmuştur. Hasta grubunda 2 günde 1 kez protez temizleme oranı, kontrol grubunda bu sıklıkta temizleyenlerin oranına göre daha yüksektir. Ancak ideal temizleme sıklığı olan günde 2 kez ve üzeri temizlediğini bildiren katılımcı sayısı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubunda daha fazladır (Tablo 4.2). Hasta grubunda yüksek çıkan 2 günde 1 kez temizleme sıklığı yetersizdir. Protez stomatitinin oluşmaması ve oral dokuların sağlığı açısından en az günde 2 kez protezlerin temizlenmesinin daha doğru olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın katılımcıları protezlerini nasıl temizledikleri ile ilgili olarak dört farklı yöntem bildirmişlerdir; fırça ve su ile, fırça ve sabun ile, fırça ve macun ile ve sadece su ile. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da fırça ile birlikte sabun veya macun kullanan katılımcıların oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre ve stomatit tipleri

arasında ise Tip 3 grubunda Tip 1 grubuna göre yüksektir (Tablo 4.2, Tablo 4.4). Protez hijyeninin sağlanmasında daha etkin olduğu bildirilen fırça ile sabun veya macun kullanımının protez stomatiti gelişimini engellememesi çoğunlukla yaşlı bireylerden oluşan tam protez kullanıcılarının manuel becerilerinin yetersiz olması ile açıklanabilir.

Protezlerin sürekli ve gece kullanımı lokal travmayı arttırarak ve damağın protez plağına maruz kalma süresini uzatarak protez stomatiti gelişimine sebep olabilmektedir (118).

Erçalık-Yalçınkaya ve Özcan gece kullanımının tükürüğün koruyucu etkisini engelleyerek oral mukozanın zarar verici etkenlere karşı savunmasını bozduğunu, bu sebeple de oral lezyonların gelişimine ortam hazırlandığını bildirmiştir (120).

Barbeau ve ark. (4) ile Bilhan ve ark. (2) da protez stomatitin gelişiminde gece kullanımının etkili olduğunu bildirmektedir.

Emami ve ark. gece protez kullanımı ile stomatit gelişimi arasında kesin bir ilişki olduğunu bildirmektedir. Tükürük ve dilin koruyucu-temizleyici etkisinin engellendiğini, protez altında kalan dokuların oksijenlenmesinin bozulduğunu, dokunun mekanik ve mikrobiyolojik etkenlere karşı savunmasının protezin sürekli kullanımı ile bozulduğunu düşünmektedirler (15).

Protezlerin gece kullanımı ile protez stomatiti gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını savunan çalışmalar da bulunmaktadır (12, 136).

Gendreau ve ark. protez temizliğinde mekanik temizliğin tek başına yeterli olmadığını bildirmektedir. Protezlerin gün içinde veya gece, biyofilm tabakanın uzaklaştırılabilmesi için kimyasal temizleyicilerde bekletilmesi de gerekmektedir. Bu sebeple protezlerini gece de kullanan bireylerde oral hijyen yetersiz olacaktır (93).

Basit temizleme yöntemlerine ek olarak %0,1'lik klorheksidin çözeltisinde gece protezlerin bekletilmesi mikrobiyal plağın uzaklaştırılmasında tavsiye edilmektedir (13).

Protezini gece de kullandığını bildirenlerin oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Ancak stomatit tipleri arasında protezin gece kullanım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. (Tablo 4.2, Tablo 4.4)

Protez stomatiti gelişiminde *Candida* cinsi mantarların, özellikle *C.albicans*'ın etkili olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir. (2, 20-28). *C.albicans* protez stomatiti vakalarında %73 (29) - %81 (18) oranlarında bulunmaktadır. *C.albicans* en çok izole edilen tür olsa da *C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.parapsilosis*, *C.krusei* ve *C.dublinsiensis*'in varlığı da bildirilmiştir (2, 18, 17). Bizim çalışmamızda izole edilen türler ise *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.tropicalis* ve *C.kefyr*'dir.

Coco ve ark. yaptıkları çalışmada protez stomatiti vakalarının çoğunluğunda *C.albicans*, daha az oranda da *C.glabrata* izole edildiğini bildirmişlerdir. *C.glabrata*'nın protez stomatitinde etkili olduğunu özellikle de *C.albicans* ile birlikte kolonize olduğunda etkili olduğunu savunmaktadırlar (18).

Marcos-Arias ve ark. protez stomatiti olan ve olmayan katılımcılarla damak ve protezin ölçü yüzeyinden sürüntü örneği alarak yaptıkları çalışmalarında *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.dublinsiensis*, *C. guilliermondii*, *C.parapsilosis*, *C.krusei* ve *C.famata* türlerini izole etmişlerdir. *C.dublinsiensis* protez stomatitli bir hastanın sadece damak mukozasından izole edilmiştir (17).

Candida 'lar normal oral floranın elemanı oldukları için *Candida* varlığı her zaman enfeksiyon olduğu anlamına gelmez. Kötü ağız hijyeni ve protezlerin sürekli kullanımı gibi etyolojik faktörlerle birlikte *Candida* 'lar protez stomatiti gelişiminde rol oynamaktadırlar (1, 10, 13, 18, 20, 23, 86, 87, 93).

Barbeau ve ark. protez stomatitinin her zaman *Candida* varlığı ile ilgili olmadığını düşünmektedir. Direkt ilişkisini açıklayan çalışma olmadığını ve bu sebeple etyolojideki yerinin daha net bir şekilde aydınlatılmasını savunmaktadırlar. Bununla birlikte yaptıkları çalışmada yaygın enflamasyonun *Candida* kolonizasyonu ile ilgili olduğunu, stomatit vakalarında baskın türün *C.albicans* olduğunu, *C.glabrata* ve *C.tropicalis*' in diğer türlere göre *C.albicans*' la birlikte daha fazla kolonize olabildiklerini bildirmişlerdir (4).

Gendreau ve ark. *Candida* 'ların oral mukozadan ve protez yüzeyinden sağlıklı bireylerde de izole edildiğini ancak oral hijyenin kötülüğü ve protezlerin gece de kullanılması gibi faktörlerle birlikte protez stomatiti etyolojisinde rol oynadığını bildirmektedirler (93).

Candida varlığı ile birlikte stomatit gelişiminde rol oynayan faktörlerden biri de sigaradır. Sigara kullanan bireylerde *Candida* kolonizasyonu daha fazla gözlenmektedir (4). Bizim çalışmamızda da sigara kullanan katılımcılarda *C.glabrata* kolonizasyonu kullanan katılımcılara göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksek çıkmıştır.

Ayrıca *Candida* cinsi mantarlar adezyon, dimorfizm ve biyofilm oluşturma gibi özellikleri ile birlikte salgıladıkları enzimlerle etkili birer patojene dönüşebilirler (16). Adezyon *Candida* patogenezinin ilk basamağıdır. *C.albicans*' in daha fazla izole edilmesi adezyon yeteneğinin diğer türlere göre daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır (2, 47).

Biyofilm oluşturma *Candida* 'ların protez yüzeyinden ayrılmasını, tükürük ve mekanik yollarla temizlenmelerini engelleyerek protez stomatitinin gelişiminde etkili olabilir (18, 87). Biyofilm içindeki hücreler serbest maya hücrelerine göre antimikrobiyallere ve bağışıklık sistemi hücrelerine karşı daha dirençlidir (67, 86). *C.albicans*' in oluşturduğu biyofilm *C.glabrata*, *C.tropicalis* ve *C.parapsilosis*' in oluşturduklarına göre daha kalındır (2, 98).

C.albicans' in hif formunun protez stomatiti olan bireylerde daha çok izole edildiği bildirilmiştir. Hif formunun konak dokuya adezyonu, invazyonu ve protez yüzeyindeki fissürlere penetrasyonu daha kolay gerçekleşmektedir; hif formunun patojenitesi diğer formlara göre daha yüksektir (1, 2, 87, 93).

Bilhan ve ark. protez stomatitinde *C.albicans* kolonizasyonunda hif formunun önemini bildirmiştir (2). Bu sonuç Budtz-Jørgensen ve ark. sonuçları ile uyumludur (23).

Protez stomatitli bireylerin protezinin ölçü yüzeyinde palatinal mukozalarına kıyasla daha fazla *C.albicans* kolonisi izole edildiği bildirilmiştir (21, 91).

Budtz-Jørgensen ve ark. protez stomatiti vakalarında *Candida* izolasyonun yüksek olduğunu ve baskın tür olarak da *C.albicans*' in izole edildiğini bildirmiştir. Ayrıca *Candida* izolasyonu için örneklerin hem damaktan hem de protezin ölçü yüzeyinden alınması gerektiğini savunmaktadırlar. Ölçü yüzeyinden izole edilen *Candida* sayısının damak mukozasına göre daha fazla olacağını vurgulamışlardır. Bu durumu mukozada epitel hücrelerinin dökülerek mikroorganizmaların bu şekilde

kısmen uzaklaşması ile açıklamaktadırlar (11). Bizim çalışmamızda da hem protezden hem damaktan örnekler alındı. Protez üzerinde daha fazla sayıda ve daha fazla türde *Candida* izole edildi.

Tükürük *Candida* kolonizasyonu karşı koruyucu elemanlar içermektedir. Protez yüzeyi üzerinde ince bir biyofilm tabaka oluşturarak yüzeydeki pürüzlülüğü ortadan kaldırır, yüzey enerjisini düşürür ve temizleyici etkisi ile de *Candida* kolonizasyonunu engellemektedir. Ancak içeriğindeki proteinler ve münler nedeni ile *Candida* adezyonunu arttırdığı da bildirilmektedir (102, 103).

Budtz-Jørgensen, tükürük akış hızının yaşla birlikte azalması nedeni ile yaşlı bireylerde *Candida* kolonizasyonunun arttığını bildirmektedir. Bu durum, glikoz tutulmasının tükürük akış hızının düşmesiyle artacağına ve bu sebeple *Candida* 'ların protezin ölçü yüzeyine tutunmasına zemin hazırlayacağına bağlanmıştır (143).

Webb ve ark. göre otoimmün bir hastalık olan Sjögren sendromu nedeniyle oluşan kserestomi oral mikroflora üstünde çok etkilidir. Tükürük pH'sı ve yüksek oksijen basıncı nedeni ile *Veillonella*, kommensal *Neisseria* ve *Micrococcus* türlerini azaltırken, *Streptococcus mutans*, *Candida* ve *Lactobasillus* türleri üstün hale gelmektedir (1).

Candida 'lar oral mukoza ve akrilik protez kaidesine kolaylıkla tutunabilmektedir ve oral bakterilerle koagregasyon oluşturlar (87, 94). Protez plağı oral bakteri, mantar ve diğer organizmaların otuzdan fazla türünü içeren karmaşık bir yapıdır (89, 90).

Protez stomatiti gelişiminde esas etken olarak *C.albicans* bildirilmesine rağmen (13, 14, 20, 48) *Streptokok*, *Stafilokok*, *Neisseria*, *Laktobasil*, *Bakteroides* ve *Aktinomiçes* gibi mikroorganizmaların daha önemli etyolojik faktörler olduğu da vurgulanmaktadır (14).

Pereira ve ark. hareketli protez kullanan bireylerle yapmış oldukları çalışmada protez stomatiti olan katılımcıların %94' ünde *C.albicans* ve %42' sinde *S.aureus* izole edilmiştir (102).

Bilhan ve ark. protez stomatiti gelişiminde laktobasillerin de etkisi olduğunu bildirmişlerdir. *C.albicans* ' ın hif insidansı ile *laktobasil* sayısı arasında ilişki bulunmaktadır. Tam protezlerde damak kaplandığı için tükürük protez ve damak arasına

giremez ve dolayısıyla temizleyici etki gösteremez. Bu durum hastanın da oral hijyenini ihmal etmesiyle birlikte laktobasil ve *Candida* kolonizasyonunu arttırarak protez stomatitine ortam hazırlamaktadır (2).

Douglas ve ark. *C.albicans*' in glikoz, galaktoz, fruktoz ve maltoz içeren ortamlarda yetişmesinin adezyonu arttırdığını ve bu artışın ortamdaki şeker konsantrasyonu ile doğru orantılı olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bu tip şekerleri içeren ortamlarda yetişen *C.albicans*' in yüzey kompozisyonunda meydana gelen değişikliklerin de adezyona katkısı bulunmaktadır (147).

Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında diabetli hastalarda tükürük akış hızı ve ortalama pH'nın istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük, oral mukoza yüzeylerinde *Candida* yoğunluğunun yüksek olduğu saptanmış ve bu durum tükürükteki yüksek glikoz konsantrasyonuna bağlanmıştır (139, 140, 145).

Çalışmamızda bütün katılımcılardan tükürük örneği ile damak ve protezden sürüntü örnekleri alınıp *Candida* sayımı ve tür tayini yapıldı. Sonuçlar tükürükte mililitre başına düşen koloni sayısına, protez ve damak sürüntü örnekleri de besiyerinde üreyen koloni yoğunluğuna göre değerlendirildi. Tükürükten izole edilen türler; *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.tropicalis* ve *C.kefyr*' dir. Protezlerin ölçü yüzeyinden izole edilen türler *C.albicans*, *C.glabrata* ve *C.tropicalis*' dir. Damak mukozasından izole edilen türler *C.albicans* ve *C.glabrata*' dır (Tablo 4.5).

C.albicans'ın adezyon yeteneğinin yüksek olması, en sık slime üreten tür olması virülansını arttırmaktadır (2, 47). *C.albicans*'ın oluşturduğu biyofilm diğer türlere göre daha kalındır (2, 98). *C.albicans*'ın virulansına katkı sağlayan önemli bir özelliği de çok hücreli mayadan patojenitesi daha yüksek gerçek hife kadar birçok farklı formda bulunabilir (1, 2, 87, 93). *C.albicans* bu özellikleri sayesinde patojenitesi en yüksek türdür ve bu sebeple *Candida*'lar arasında en sık izole edilen tür olmaktadır. Çalışmamızda birçok farklı candida türü izole edilmiş olmasına rağmen baskın tür *C.albicans*'dır.

Tükürükte üreyen *C.albicans* sayısı hasta grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. *C.tropicalis*, *C.glabrata* ve *C.kefyr* sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Ancak sigara kullanan katılımcılar arasında *C.albicans* sayıları açısından farklılık bulunmazken, sigara kullanan katılımcılarda *C.glabrata* sayısı, sigara kullanmayan katılımcılara göre

istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Hasta grubunda protezini temizlemeyen katılımcılarda *C.glabrata* sayısı oldukça yüksektir ve bu fark nerdeyse istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 4.5, Tablo 4.6, Tablo 4.7). Protez stomatiti ve *Candida* ilişkisi çalışmaları daha çok baskın tür olan *C.albicans* üzerine yoğunlaşmıştır. *C.glabrata* 'nın protez stomatitindeki rolünün anlaşılması için daha fazla sayıda klinik çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Protezin ölçü yüzeyinde üreyen *C.albicans*, *C.glabrata* ve *C.tropicalis* sayıları açısından kontrol ve hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (Tablo 4.5, Tablo 4.6).

Damak mukozasında üreyen *C.albicans* ve *C.glabrata* sayıları açısından kontrol ve hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (Tablo 4.5, Tablo 4.6)

Tedavi Yöntemleri

Protez stomatiti etyolojisi multifaktöriyel olduğu için tedavisinde de birçok farklı yöntem kullanılmaktadır; antifungal ajanların kullanımı, protez dezenfeksiyonu, varolan protezin iyileştirilmesi veya yenilenmesi, yumuşak astar maddelerinin kullanımı, antiseptik gargara kullanımı gibi birçok farklı yöntem bildirilmiştir (14, 21, 38, 39, 91, 193, 194, 206).

Koray ve ark. tükürükte, damakta ve protezde *Candida* kolonizasyonu olan protez stomatitli hastalarla yaptıkları çalışmalarında hastalara iki hafta süreyle üç farklı tedavi uygulamışlardır; flukonazol tablet, heksetidin gargara ve her ikisi birden. Sonuç olarak her üç grupta tükürük, damak ve protezde tedavi öncesine göre *C.albicans* sayılarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş yaşandığını bildirmişlerdir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmamıştır (193).

Antifungal ajanın etkinliği konsantrasyonuna ve hastalık etkeni olan *Candida* cinsinin duyarlılığına bağlıdır. Antifungal tedavi *Candida* sayısının azalmasını ve klinik görünümün düzelmesini sağlayabilmektedir ancak kısa sürede geri dönüş yaşandığı bildirilmektedir (4, 38, 39).

Emami ve ark. göre antifungal terapiye mikrobiyolojik sonuçlara göre başlanmalıdır. Dezenfeksiyon yöntemleri gibi konservatif yaklaşımlar birçok yan etkisi

olan ve mikrobiyal rezistans gelişebilecek antifungallerin aşırı kullanımını engelleyebilir (39).

Stomatit oluşumunun palatinal mukozadan izole edilen *Candida* 'lar yerine akrilik kaide üzerindeki *Candida* biyofilmi ile ilgili olduğu, bununla birlikte protezin ölçü yüzeyindeki plakta bulunan *Candida* 'ların mukozada kolonize olanlardan daha fazla toksin ürettiği de bildirilmiştir (2, 14). Bu sebeple stomatit tedavisi mutlaka protezlerin dezenfeksiyonunu da kapsamalıdır, protez hijyeninin sağlanması önem verilmelidir.

Budtz-Jørgensen ve Løe %2' lik klorheksidin solüsyonunun protez dezenfektanı olarak kullanımının hem mukozada hem de protez yüzeyindeki *Candida* 'ların hif formunun elimine edilmesinde etkili olduğunu ve bu durumun da enflamatuvar reaksiyonda iyileşme sağlayacağını bildirmektedir (202).

Protez biyofilminin kontrolünde sadece fırçalama yetersiz kalmaktadır. Mekanik temizlemenin kimyasal ajanlarla desteklenmesi gerekmektedir (13, 14). Mekanik temizliğin dezenfeksiyon ajanları ile desteklenmesi özellikle yaşlı hastalarda tavsiye edilmektedir (23, 192, 193).

Klorheksidinin protez stomatiti tedavisindeki etkinliği 1970' li yıllardan beri bilinmektedir. Bakterisid özelliği yanında stomatite bağlı enflamasyonun azaltılmasında ve *Candida* hiflerinin yokedilmesinde etkin olduğu bildirilmektedir (201, 202).

Uludamar ve ark. klorin dioksid ve klorheksidin glukonat içerikli iki farklı ağız spreyi ve alkalın peroksit içerikli tabletlerin protez yüzeyindeki *Candida* kolonizasyonuna karşı etkinliğini 15, 30 ve 60 dakika aralıklarında karşılaştırmışlardır. Çalışma düzeninde spreyleri protez yüzeyine sıkmışlardır, tabletleri de suda çözdürerek protezleri içinde bekletmişlerdir. Tedavi öncesi ve sonrasında *C.albicans* sayısında spreylere benzeyen ağız gargaralarını *Candida* 'lar üzerine etkinliği ve kullanım kolaylığı nedeniyle protez dezenfeksiyonunda etkili ajanlar olarak tavsiye etmişlerdir (194).

Arıkan ve ark. protez stomatiti vakalarında üç farklı tedavi yöntemini palatinal sürüntü örnekleri ile karşılaştırmıştır; flukonazol tablet, flukonazol tabletle birlikte

klorheksidin ve yeni protez uygulanması. *Candida* kolonizasyonu açısından en etkili sonuç flukonazol ile birlikte klorheksidin kullanan grupta gözlenirken, yeni protez yapımı Tip 1 protez stomatiti vakalarında etkili sonuç verirken Tip 2 vakalarında etkinliği düşük olmuştur. Tedavi sonlandıktan 2 hafta sonra *Candida* kolonizasyonu en çok flukonazol kullanan grupta gözlenirken daha az olarak da klorheksidinle kombine flukonazol kullanan grupta gözlenmiştir. Sonuçlar Tip 1 protez stomatitinin uyumsuz protezlere bağlı travmadan, Tip 2 stomatitin ise *Candida* enfeksiyonundan kaynaklandığı görüşünü doğrulamaktadır. Ayrıca protez stomatiti tedavisinin hem protez hem de palatinal mukozayı kapsaması gerektiğini savunmaktadırlar (40).

Uludamar ve ark. Newton Tip 2 protez stomatitli hastalarda yumuşak astar kullanımının, klorin dioksit ve klorheksidin glukonat içerikli ağız gargaralarının palatinal mukozadan smear alınarak *Candida*’lara karşı etkinliğini 15 gün sonunda değerlendirmişlerdir. *Candida* sayısında tedavi öncesine göre gargara gruplarında yumuşak astarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir. Yumuşak astar kullanımı sonucu tedavi öncesine göre düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir. Hif formu gözlenmesinde gargara grubunun her ikisinde de istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenirken, yumuşak astar grubunda fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (91).

Sodyum hipoklorit protez dezenfeksiyonunda en sık kullanılan ajanlardan biridir. Protezlerin sodyum hipoklorit çözeltisinde kısa süreli de olsa bekletilmesi antifungal etki göstermesini sağlamaktadır (14, 196).

Barnabe ve ark. üst tam protez kullanan hastalara iki farklı tedavi uygulamışlardır. Her iki grupta 15 gün boyunca protezlerini sabun ve fırça yardımı ile temizledikten sonra protezlerini gruplardan biri sadece suda, diğeri %0,05’ lik sodyum hipoklorit çözeltisinde bekletmiştir. Protez yüzeyinden alınan örneklerle yapılan karşılaştırmada sodyum hipokloritte bekleten grupta *Candida* sayısı istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır (14).

Webb ve ark. protez stomatitli hastalarda bir hafta boyunca iki farklı tedavinin etkinliğini karşılaştırmışlardır. Gruplardan biri protezini gece %0,02’ lik sodyum hipoklorit çözeltisinde bekletmiş, diğeri ise gece 350 W mikrodalga fırınında 10 dakika dezenfekte etmiştir. Sodyum hipoklorit grubunda hem damakta hem de protez

yüzeyinde *Candida* sayısında anlamlı düşüş gözlenirken, mikrodalga grubunda sadece protez yüzeyinde *Candida* sayısında anlamlı düşüş gözlenmiştir (206).

Dezenfeksiyon yöntemlerinin dezavantajı; protez üzerinde leke yapabilmeleri, tat almada değişiklik ve kullanımı bıraktıktan sonra protez stomatitinin tekrarlayabilmesidir (190).

Emami ve ark. protez stomatiti etyolojisindeki ana etkenin travma olduğunu savunmaktadır. Bu sebeple de travma ortadan kaldırıldığında stomatit vakalarının iyileşeceğini düşünmektedirler (15).

Webb ve ark. protez stomatiti üzerine yaptıkları iki farklı çalışmalarında da etyolojik etkenlerden travmanın ortadan kaldırılması için; uyumsuz protezlerin iyileştirilebileceği veya yenilenebileceği gibi yumuşak astar maddeleri kullanılarak dokuya gelen basıncın azaltılabileceğini bildirmişlerdir (1, 13).

Emami ve ark. uyumunu kaybetmiş protezlerde protez adezivleri veya yumuşak astar uygulanması mukoza ile protez arasında yastık görevi görmelerini sağlayarak travmayı azaltır ve bu sayede enflamasyonda düşüş sağlanabileceğini bildirmektedir (39).

Uludamar ve ark. silikon yumuşak astarların çinko içerikleri veya yapılarına katılan antifungaller ile *Candida* gelişiminin engellendiğini bildirmektedir (91).

Çalışmamızda 3 farklı tedavi şeklinin; Tedavi 1 (klorheksidinli gargara), Tedavi 2 (klorheksidinli jel), Tedavi 3 (%0,05 sodyum hipklorit çözeltisi), *Candida* türleri üzerine etkinliklerini tükürük, protez ve damakta ayrı ayrı değerlendirdik.

Tedavi sonrası tükürükte üreyen *C.albicans* sayısı tedavi gruplarının tamamında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır. *C.albicans* sayısındaki düşüş oranı en çok Tedavi 3 grubunda olmuştur (Tablo 4.9). Tedavi sonrası tükürükte üreyen *C.glabrata* sayısı sadece Tedavi 1 ve Tedavi 2 grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır (Tablo 4.9). *Candida* türleri arasında patojeniteye bağlı olarak hiyerarşi söz konusudur. Patojenitesi yüksek olan *C.albicans* baskılandığında *C.glabrata* sayısında artış olabilmektedir. Tedavi sonrası değişim oranlarında *C.albicans* için anlamlı farklılık olurken *C.glabrata* için anlamlı bir farklılık gözlenmemesi patojenitedeki hiyerarşiye bağlı olabilir.

Tedavi sonrası protezde üreyen *C.albicans* ve *C.glabrata* yoğunluğundaki düşüş açısından gruplar arasındaki karşılaştırmada Tedavi 3 diğerlerine göre daha etkin bulunmuştur. Tedavi grupları tek tek ele alındığında ise anlamlı bir etkinliği olmayan sadece Tedavi 1'dir. *C.glabrata* açısından grupların hiçbirinde tedavi öncesine göre anlamlı bir değişim görülmemiştir (Tablo 4.10). Protez stomatiti tedavisinde uygulanacak bütün tedavi seçeneklerinde protezin dezenfeksiyonu da mutlaka yer almalıdır. Tedavi 1 grubu protezleri ağızda değil iken 2 hafta boyunca gargara kullandıkları için bu tedavi şeklinin protezin ölçü yüzeyinde kolonize olmuş *C.albicans*'a karşı etkisiz kaldığını düşünmekteyiz.

Tedavi sonrası damakta üreyen *C.albicans* ve *C.glabrata* yoğunluğu açısından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Ancak bütün tedavilerde tedavi öncesine göre tedavi sonrası damakta üreyen *C.albicans* ve *C.glabrata* yoğunluğunda görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 4.11).

Protez dezenfeksiyonunu kapsayan tedavi yöntemleri sadece damak mukozasına uygulanan tedavinin etkinliği oranında damak mukozasında kolonize olmuş olan *Candida* 'lara karşı etkili olmuştur. Tedavi 3 yöntemi hem tükürükte, hem protezde hem de damakta kolonize olan *Candida* 'lara karşı etkili olmuştur. Bu sonuç protezin dezenfeksiyonuna yönelik yapılan uygulamaların protez stomatiti tedavisinde oldukça etkin olacağını düşündürmektedir.

Sitokin Gen Polimorfizmi

Sitokinler, hedef hücrelerin özel reseptör ligandlarına bağlanarak hedef hücre aktivitelerini düzenleyen çözünebilir protein veya glikoproteinlerdir (30). Lokal ve sistemik bağışık yanıtın şiddeti ile süresini ve hematopoezi düzenlemektedirler (31).

Sitokinler; anti-enflamatuar sitokinler, pro-enflamatuar sitokinler ve spesifik sitokin reseptörleri olarak gruplandırılabilir (32). Bağışıklık sisteminin pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar elemanları arasında dinamik bir denge bulunmaktadır. Kronik enflamatuar hastalıkların patogeneğinde anti-enflamatuar yanıtın oluşmadığı veya yetersiz olduğu düşünülmektedir (33, 34).

Opal ve DePalo'ya göre IL-1ra, IL-4, IL-10, IL-11,IL-13 ve TGF- β anti-enflamatuar sitokinlerdir. IL-6 ise diğer bazı sitokinler gibi hem anti-enflamatuar hem de pro-enflamatuar özellik gösteren bir sitokindir (32).

Çalışmamızda kullandığımız sitokinleri seçerken pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar özelliği olan sitokinlerin derlemesini yaptık. Seçtiğimiz sitokinler IFN- γ , TNF- α , TGF- β , IL-10 ve IL-6'dır.

Pietruski ve ark. dişli kontrol grubu, sağlıklı ve protez stomatiti olan protez kullanıcılarında serumda ELISA metodunu kullanarak IL-6 ve TNF- α seviyelerini karşılaştırmışlardır. *C.albicans* izole edilenler arasında kontrol grubuna göre protez stomatitli ve sağlıklı protez kullanıcılarında daha yüksek IL-6 ve TNF- α seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (174).

Simunovic-Soskic ve ark. protez stomatitinin lazer ile fototerapisinden sonra tükürükteki IL-6 ve TNF- α seviyelerinde anlamlı bir azalma olduğu ve tedavi sonrası bulguların kontrol grubundan da daha düşük seviyelerde saptandığı bildirilmektedir. Stomatit tedavisinde lazer fototerapisi kullanımını tavsiye etmektedirler (177).

Pesee ve Arpornsuwan, tükürükte IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 ve TNF- α seviyelerinde protez stomatiti olan ve olmayan *Candida* enfekte hastalar arasında anlamlı farklılık bulunmadığını bildirmiştir (173).

Gasparato ve ark. genç ve yaşlılarda tükürükte IL-6 ve TGF- β seviyelerini karşılaştırmışlardır. Yaşlı ve protez stomatiti olan katılımcılarda hem IL-6 hem de TGF- β seviyeleri oldukça yüksek çıkmıştır. IL-6 seviyesinin genç kontrollerde yaşlı kontrollerden daha yüksek olduğunu bildirmektedirler (208).

Sitokinler bağışık yanıtın düzenlenmesinde anahtar elemanlardır. Sitokin gen polimorfizmleri sitokinlerin salgılanma düzeylerini etkileyerek hastalığın patogenezinde bireyler arasında farklılık yaratmaktadır. Farklı genotipler sonucu enflamatuar mediatörlerin düzeyinde fenotipik değişiklikler ortaya çıkmaktadır.

İnsan genom projesinin birinci basamağı tamamlandıktan sonra araştırmacılar polimorfizmler üzerine yoğunlaşmışlardır. Gen polimorfizmi analizi risk grubundaki bireylerin belirlenmesi, ilaç cevaplarının öngörülebilmesi ve yeni ilaçların geliştirilmesi gibi pekçok tıp alanı ile ilgilidir.

Enflamatuar cevabın başlangıcı, ilerlemesi immün sistemle düzenlenmektedir. Genetik varyasyonlar bireyler arasındaki doku hasarına immün yanıtta, enflamasyonun klinik görüntüsünde ve yaygınlığında ayrıca tedaviye yanıtta oluşan farklılığı açıklayabilir. SNP genotipleme yöntemlerinin temel amacı çevresel risk faktörleri ile genetik arasında varolabilecek ilişkiyi tespit etmektir. Bireyin bu yöntemle belirli

hastalıklar için risk grubunda olup olmadığı belirlenerek takibi sağlanabilmektedir. Enflamatuvar cevapla ilgili SNP'ler ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır. Dış hekimliğinde SNP'ler ve periodontal hastalık ilişkisi üzerine çalışmalar yapılmıştır (183).

Populasyon genetiği çalışmalarında gen polimorfizmleri oldukça önemli rol oynamaktadır. Genotip analizi, belirli bir hastalıkla ilişkilendirilen alellerin taşınma oranlarının hesaplanması, polimorfik ve yabani alel frekanslarının belirlenmesi populasyon genetiği çalışmalarının amacıdır. Belirli bir hastalıkla ilişkisi saptanan alel varlığında genin hastalık etyolojisindeki rolü araştırılmaktadır.

Bizim çalışmamızda protez stomatiti olan ve olmayan 154 bireyde TNF- α , TGF- β , IL-10, IL-6 ve IFN- γ 'da görülen genetik polimorfizmler araştırılmıştır. Literatürde protez stomatiti varlığında sitokin düzeyleri üzerine çalışmalar var olmakla birlikte konuyla ilgili sitokin gen polimorfizmi çalışması bulunmamaktadır. Çalışmamız protez stomatiti ve sitokin gen polimorfizmi ilişkisi üzerine ilk verileri ortaya koymaktadır.

TNF- α GG, GA ve AA genotiplerini taşıyan katılımcı sayısında hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. TNF- α GG genotipinde, hasta grubunda tükürükte üreyen *C.albicans* sayısı, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo 4.13, Tablo 4.15, Tablo 4.17). TNF- α pro-enflamatuvar özellikte bir sitokindir. GG genotipi düşük düzeyde sitokin salgılayabilen bir genotiptir. TNF- α seviyesi düşük olduğunda enfeksiyona karşı bağışık yanıt yetersiz kalarak hastalık gelişimine sebep olabilir.

TGF- β TT GG, TC GC, TT GC, CC CC, TC CC, CC GC haplotiplerini taşıyan katılımcı sayısında hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. CC GG haplotipini taşıyan katılımcılar kontrol grubunda anlamlı derecede yüksektir. TC GG haplotipi ise hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir ve tükürükte izole edilen *C.albicans* değerlerine göre yaptığımız karşılaştırmada da hasta grubunda yüksek bulunmuştur (Tablo 4.13, Tablo 4.15, Tablo 4.17). TC GG haplotipi yüksek düzeyde sitokin salgılanmasına sebep olabilmektedir. TGF- β anti-enflamatuvar özellikte bir sitokindir, pro-enflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını baskılar. Bu durumda TC GG haplotipinin protez stomatitine yatkınlık ve *Candida* enfeksiyonlarına karşı bağışık yanıtta bir eksikliğe sebep olabileceğini düşünmekteyiz.

IL-10 haplotiplerinin hiçbirinde hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (Tablo 4.13, Tablo 4.15, Tablo 4.17).

IL-6 genotiplerinde hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Stomatit tipleri arasında yapılan karşılaştırmada Tip 3 grubunda IL-6 GG genotipini taşıyan hiçbir katılımcı bulunmamaktadır (Tablo 4.13, Tablo 4.15, Tablo 4.17). Tip 3 protez stomatiti *Candida* enfeksiyonunun ileri düzeyde görüldüğü stomatit tipidir. IL-6 GG genotipini yüksek düzeyde sitokin salgılayabilen bir genotiptir. Bu sayede *Candida* enfeksiyonuna karşı koruyucu etkisi olabileceğini düşünmekteyiz.

IFN- γ genotiplerinin hiçbirinde hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. (Tablo 4.13, Tablo 4.15, Tablo 4.17)

Bizim çalışmamızda IL-10 ve IFN- γ polimorfizmlerinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuçlara göre çalışmamızın katılımcıları arasında bu sitokine ait polimorfizmlerin protez stomatiti ile ilişkili olmadığı düşünülebilir. Bu bulgunun daha çok sayıda katılımcı ile yapılacak çalışmalarla araştırılması gerekmektedir.

Sitokin polimorfizmi alel dağılımı ve alel frekanslarını incelediğimizde TNF- α G alelini, TGF- β codon10 T alelini, codon25 G alelini, IL-10 -1082 A alelini, -819 C alelini, -592 C alelini, IL-6 G alelini ve IFN- γ A alelini hem hasta hem kontrol grubunda yüksek bulduk. Tüm sitokinler alel bazında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulmadık. (Tablo 4.14)

Çalışmamızda belirlenen sitokin genotiplerinin protez stomatitinde prognostik bir belirteç olabilmesi için daha fazla sayıda katılımcı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Hastalıkla ilişkisi belirlenen gen polimorfizminin toplumsal açıdan görülme sıklığı belirlenmelidir. Gen polimorfizminin klinik kanıtları da yapılan çalışmalarda ortaya konmalıdır. Genetik çalışmalardan elde edilen sonuçlar sistemik ve lokal etyolojik etkenlerle ilişkilendirilerek çoklu risk analizi yapılmalıdır.

6. SONUÇLAR

İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne başvuran en az bir yıldır alt-üst tam protez kullanan 160 katılımcı ile gerçekleştirilen bu klinik çalışmadan elde edilen bulgulara göre çıkarılan sonuçlar aşağıda belirtilmiştir:

- Protez stomatiti etyolojisinde bildirilen hastanın yaşı, cinsiyeti ve sigara kullanımı faktörlerinin protez stomatiti gelişiminde etkisi bulunmazken, protez hijyeni ve 24 saat protez kullanımı etkili etyolojik faktörler olarak tespit edilmiştir. Ayrıca, protez yaşının protez stomatitinde hazırlayıcı bir faktör olarak sayılmasa da enflamasyonun derecesinde etkili olabileceği düşünülmektedir.
- *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.tropicalis* ve *C.kefir* çalışmamızda izole edilen türlerdir. *C.albicans* tükürükte, protezde ve damakta baskın olarak izole edilmiş türdür. *Candida* varlığının her zaman protez stomatitine neden olmadığı, hastalığın gelişiminde tek başına değil, diğer hazırlayıcı faktörler ile birlikte etkili olduğu düşünülmektedir.
- Protez stomatiti tedavisinde dezenfeksiyon yöntemlerinin kullanımı antifungal ajan kullanımına tercih edilebilir. Tedavinin sadece palatinal mukozaya yönelik olması doğru değildir. Protez üzerindeki biyofilmin yok edilmesi tükürük ve palatinal mukoza üzerinde de etkili sonuç vermektedir. Protez stomatiti tedavisinde kullanılacak yöntem mutlaka protezin dezenfeksiyonunu da kapsamalıdır.
- *Candida* patogeneğinde konağa bağlı faktörlerin tam olarak aydınlatılmamış olması nedeniyle stomatitin etyolojisi ve tedavisi için kesin bilgiler bulunmamaktadır. Sitokin polimorfizmleri kronik hastalıkların gelişiminde oldukça önemlidir. TNF- α , TGF- β ve IL-6 sitokinlerine ait bazı genotiplerde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. IL-10 ve IFN- γ polimorfizmlerinde anlamlı fark bulunmamıştır. Sitokin gen polimorfizmi ve protez stomatiti ilişkisi üzerine literatürde bir ilk olan çalışmamızın sonuçlarının daha geniş katılımcıların yer aldığı ileriki çalışmalarla desteklenmesinin konu üzerine daha kapsamlı bilgiler vereceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Webb BC, Thomas CJ, Wilcox MD, Harty DW, Knox KW. Candida associated denture stomatitis. Aetiology and management:a review part 1. Factors influencing distribution of Candida species in the oral cavity. *Aust Dent J* 1998;**43**:45-50.
2. Bilhan H, Sülün T, Erköse G, Kurt H, Erturan Z, Kutay O, Bilgin T. The role of Candida albicans hyphae and Lactobasillus in denture related stomatitis. *Clin Oral Investig* 2009;**13**(4):363-8. .
3. Akpan A, Morgan R. Oral Candidiasis. *Postgrad Med J* 2002;**78**:455-459.
4. Barbeau J, Séguin J, Goulet JP, de Koninck L, Avon SL, Lalonde B, ve ark. Reassessing the presence of Candida albicans in denture-related stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; **95**(1):51-59.
5. Budtz-Jorgensen E. Oral mucosal lesions associated with the wearing of removable dentures. *J Oral Pathol* 1981;**10**(2):65-80. .
6. Davenport JC, Basker RM, Heath JR, Ralph JP, Glantz PO, Hammond P. Initial Prosthetic Treatment *Br Dent J* 2001;**190**:235-244.
7. Dorko E, Jenca A, Pilipcinec E, Danko J, Sviscky E, Tkacikova L. Candida associated denture stomatitis. *Folia Microbiol* 2001;**46**:443-446.
8. Sherman RG, Prusinski L, Ravenel MC, Joralmon RA. Oral candidosis. *Quintessence Int* 2002;**33**(7):521-532.
9. Newton AV. Denture sore mouth. *Br. Dent J* 1962;**112**:357-360.
10. Arendorf TM, Walker DM. Denture stomatitis:a review. *J Oral Rehabil* 1987;**14**:217-227.
11. Budtz-Jørgensen E. The signifance of Candida albicans in denture stomatitis. *Scand J Dent Res* 1974;**8**:1-47.
12. Kulak Y, Arıkan A. Aetiology of denture stomatitis. *Marmara Üniv Diş Hek Fak* 1993;**1**:307-314.
13. Webb BJ, Thomas CJ, Wilcox MDP, Harty DWS, Knox KW. Candida associated denture stomatitis, aetiology and management: a review Part 2, Oral diseases caused by candida species. *Aust Dent J* 1998;**43**:160-166.

14. Barnabe W, Neto T.D, Pimenta FC, Pegoraro LF, Scolaro JM. Efficacy of sodium hypochlorite and coconut soap used as disinfecting agents in the reduction of denture stomatitis, *Streptococcus mutans* and *Candida albicans*. *J Oral Rehab* 2004;**31**:453-45.
15. Emami E, de Grantmont P, Rompre PH, Barbeau J, Pan S, Feine JS. Favouring trauma as an etiological factor in denture stomatitis. *Journal of Dental Research* 2008;**87**:440-4.
16. Abacı Ö. Investigation of extracellular phospholipase and proteinase activities of *Candida* species isolated from individuals denture wearers and genotypic distribution of *Candida albicans* strains. *Curr Microbiol* 2011;**62**:1308-1314.
17. Marcos-Arias C, Vicente CL, Sahand IH, Eguia E, De-Juan A, Madariaga L, ve ark. Isolation of *Candida dubliniensis* in denture stomatitis. *Arch Oral Biol* 2009;**54**:127-131.
18. Coco BJ, Bagg J, Cross LJ, Jose A, Cross J, Ramage G. Mixed *Candida albicans* and *Candida glabrata* populations associated with the pathogenesis of denture stomatitis. *Oral Microbiology Immunology* 2008;**23**:377-383.
19. Dorocka-Bobkowska B, Zozulinska-Zielkiewicz D, Wierusz-Wysocka B, Hedzelek W, Szumala-Kakol A, Budtz-Jørgensen E. *Candida*-associated denture stomatitis in type-2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Prac* 2010;**90**:81-86. .
20. Budtz-Jorgensen E, Bertram U. Denture stomatitis I: The etiology in relation to trauma and infection. *Acta Odontol Scand* 1970;**28(1)**:71-92.
21. Davenport JC, Baskar RM. The oral distrubition of *Candida* in denture stomatitis. *Br Dent J* 1970;**129**:151-154.
22. Budtz-Jorgensen E, Bertram U. Denture stomatitis II: The effect of antifungal and prosthetic treatment. *Acta Odontol Scand* 1970;**28(3)**:283-304.
23. Budtz-Jørgensen E, Stenderup A, Grabowski M. An epidemiologic study of yeasts in elderly denture wearers. *Community Dent Oral Epidemiol* 1975;**3(3)**:115-119.
24. Budtz-Jorgensen E. Denture stomatitis 3: Histopathology of trauma- and candida-induced inflammatory lesions of the palatal mucosa. *Acta Odontol Scand* 1970;**28(5)**:551-579.
25. Nikawa H, Egusa H, Makihira S, Yamashiro H, Fukushima H, Jin C, ve ark. Alteration of the coadherence of *Candida albicans* with oral bacteria by dietary sugars. *Oral Microbiol Immunol* 2001;**16(5)**:279-283.

26. Jenkinson H, Harish C. Coagregation of *Streptococcus sanguis* and other *Streptococci* with *Candida albicans*. *Infec Immun* 1990;**58**:1429-1436. .
27. Nanetti A, Stancari F, Ferri M, Mazzoni A. Relationship between *Candida albicans* and denture stomatitis: a clinical and microbiological study. *New Microbiol* 1993;**16**:287-291.
28. Radford DR, Challacombe SJ, Walter JD. Denture plaque and adherence of *Candida albicans* to denture materials in vivo and in vitro. *Crit Rev Oral Biol Med* 1999;**10**:99-116.
29. Dar-Odeh NS, Shehabi AA. Oral Candidozis in patients with removable dentures. *Mycoses* 2003;**46**:187-191.
30. Leigh J. The extent and analysis of cytokine and cytokine receptor gene polymorphism. *Transplan Immunology* 2002;**10**:143-146.
31. Abbas AK, Lichtman AH, Phillai S, Camcioğlu Y, Deniz G. (ed). 4.baskı. *Temel immünoloji İmmün Sistemin İşlev Bozuklukları*. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri; 2015.
32. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000;**117**:1162-1172.
33. Munoz C, Carlet J, Fitting C. Dysregulation of in-vitro cytokine production by monocytes during sepsis. *J Clin Invest* 1991;**88**:1747-1754. .
34. Dinarello CA. Interleukin-1, Interleukin-1 receptors and Interleukin-1 receptor antagonist. *Int Rev Immunol* 1998;**16**:457-499.
35. Turner D, Choudhury F, Reynard M, Railton D, Navarrate C. Typing of multiple single nucleotide polymorphism in cytokine and receptor genes using SnapShot. *Hum Immunol* 2002;**63**:508-513. .
36. Hill AV. Immunogenetics and genomics. *Lancet* 2001;**357(9273)**:2037-41.
37. Akalin E, Murphy B. Gene polymorphisms and transplantation. *Curr Opin Immunol* 2001;**13(5)**:572-6.
38. Webb BC, Thomas CJ, Wilcox MDP, Harty DWS, Knox KW. *Candida* associated denture stomatitis. Aetiology and management:A review. Part 3. Treatment of oral candidosis. *Aust Dent J* 1998;**43(4)**:244-9.
39. Emami E, Kabawat M, Rompre PH, Feine JS. Linking evidence to treatment for denture stomatitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Dent* 2014;**42**:99-106.
40. Arıkan A, Kulak Y, Kadir T. Comparison of different treatment methods for localized generalized simple denture stomatitis. *J Oral Rehabil* 1995;**22**:365-369.

41. Kuştimur S. (2004). Mantarlar ve sınıflandırılması. İçinde AT Cengiz (Ed.), *Tıp ve Dişhekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji*. İstanbul: Güneş Kitabevi;1082-1088.
42. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003;**3**:685-701 .
43. Ernst JF. Transcription factors in Candida albicans-environmental control of morphogenesis. *Microbiology* 2000;**146**:1763-1774. .
44. Yeğenoğlu Y. (2002). Mantarlar. İçinde E Bozkaya E (Ed.), *Tıbbi Mikrobiyoloji-1*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;181-192.
45. Yücel A, Kantarcıoğlu AS. Candida albicansın taksonomisindeki önemli bazı değişiklikler. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 1999;**30**:236-246.
46. Meurman JH, Siikala E, Richardson M, Rautemaa R. Non Candida albicans Candida yeasts of the oral cavity. *Communicating Current Research and Educational Topics and Trends In Applied Microbiology* 2007;**1**:719-731. .
47. Dorocko-Bobkowska B, Konopka K, Duzgunes N. Influence of antifungal polyenes on the adhesion of Candida albicans and Candida glabrata to human epithelial cells in-vitro. *Arch Oral Biol* 2003;**48**:805-814.
48. Nikawa H, Yamamoto T, Hamada T, Sadamori S, Agrawal S. Cleansing efficiency of commercial denture cleansers: ability to reduce Candida albicans biofilm activity. *Int J Prosthodont* 1995;**8**:527.
49. Sullivan DJ, Coleman D. Candida dubliniensis characteristics and identification. *J Clin Microbiol* 1998;**36**(2):329-334.
50. Sullivan DJ, Moran G, Donnelly S, Gee S, Pinjon E, McCartan B, ve ark. Candida dubliniensis: An update. *Rev Iberoam Micol* 1999;**16**:72-76.
51. Gutierrez J, Morales P, Gonzales MA, Quindos G. Candida dubliniensis a new fungal pathogen. *J Basic Microbiol* 2002;**42**:207-227.
52. Fidel PL, Vasquez JA, Jobel JD. Candida glabrata: review of epidemiology, pathogenesis, clinical disease with comparison to Candida albicans. *Clin Microbiol Rev* 1999;**12**(1):80-96.
53. Aydın M. (2004). Candida cinsi mantarlar. İçinde C Mısırlıgil , M Aydın (Ed.), *Tıp ve Dişhekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Yayınevi;1109-1118.
54. Coronado-Castellote L, Jimenez-Soriano Y. Clinical and microbiological diagnosis of oral candidiasis. *J Clin Exp Dent* 2013;**5**(5):279-286. .
55. Durmaz R. *Uygulamalı Moleküler Mikrobiyoloji*. Ankara:Kozen Ofset;2001.

56. Dealer FS. *Candida albicans* Colony Identification in 5 minutes in a General Microbiology Laboratory. *J Clin Microbiol* 1991;**29**(5):1081-1082.
57. Hazen KC, Howell SA. (2011). *Candida*, *Cryptococcus* and other yeasts of Medical Importance. İçinde J Versalovic, K Carroll, G Funke, J Jorgensen, M Landry, D Warnock (Ed.), *Manual of Clinical Microbiology*: 10th ed. Washington:ASM Press;1793-1821.
58. Alves SH, Milan P, Sant'ana PL, Oliveria LO, Santurio JM, Colombo AL. Hypertonic sabouroud broth as a simple and powerful test for *Candida dubliniensis* screening. *Diag Microbiol Infect Dis* 2002;**43**:85-86.
59. Shin JH, Nolte FS, Morrison CJ. Rapid identification of *Candida* species in blood cultures by a clinically useful PCR method. *J Clin Microbiol* 1997; **35**:1454-1459.
60. Staib P, Morschhauser J. Chlamydospor formation on Staib's agar as a species-specific characteristics *Candida dubliniensis*. *Mycoses* 1999;**42**:521-524.
61. Mosaid AA, Sullivan DJ, Coleman DC. Differentiation of *Candida dubliniensis* from *Candida albicans* on Pal's agar. *J Clin Microbiol* 2003; **41**: 4787-89.
62. Khan ZU, Ahmad S, Mokaddas E, Chandy R. Tobacco agar, a new medium for differentiating *Candida dubliniensis* from *Candida albicans*. *J Clin Microbiol* 2004; **42**: 4796-98.
63. Jabra-Rizk MA, Baqui AAMA, Kelley JI, Falkler Jr WA, Merz WG, Meiller TF. Identification of *Candida dubliniensis* in a prospective study of patients in the United States. *J Clin Microbiol* 1999;**37**(2):321-326.
64. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. *Basic Mycology*: 12th ed. St.Louis:Mosby Inc.;2007.
65. Murray MP, Zinchuk R, Larone DH. CHROMagar *Candida* as the sole primary medium for isolation yeasts and as a source medium for the rapid assimilation of the trehasole test. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:1210-1212.
66. Carillo-Munoz AJ, Quindos G, Cardenes CD, Alonso-Vargas R ve ark. Performance of BactiCard™ *Candida* compared with the germ tube test for the presumptive identification of *Candida albicans*. *Mycoses* 2003;**46**:467-470.
67. Cannon RD, Holmes AR, Mason AB, Monk BC. Oral *Candida*: Clearance, colonization or candidiasis?. *J Dent Res* 1995;**74**:1152-1164. .

68. Freydiere AM, Guinet R, Boiron P. Yeast identification in the clinical microbiology laboratory: phenotypical methods. *Medical Mycology* 2001;**39**:9-33.
69. Fricker-Hidalgo H, Lebeau B, Kervroedan P, Faure O, Ambroise-Thomas P, Grillor R. Auxacolor a new commercial system for yeast identification:evaluation of 182 strains comperatively with ID32C. *Ann Biol Clin* 1995;**53**:221-225. .
70. Fricker-Hidalgo H, Vandapol O, Duchesne MA, Mazoyer MA, Monget D, Lardy B, ve ark. Comparison of the new API Candida System to the ID32C system for identification of clinically important yeast species. *J Clin Microbiol* 1996;**34**:1846-1848.
71. Gutierrez J, Martin E, Lozano C, Coronilla J, Nogales C. Evaluation of ATB 32C Automicrobic system and API 20C using clinical yeast isolates. *Ann Biol Clin* 1994;**50**:443-446.
72. Abacı Ö, Haliki A. Candida albicans'ın Virülans Faktörleri. *Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi* 2004;**2(9)**:1-8.
73. Yang YL. Virulence Factors of Candida species. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;**36**:223-228.
74. Sitheeque MA, Samaranayake LP. Chronic hyperplastic candidosis/candidiasis (candidal leukoplakia). *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;**14(4)**:253-267.
75. Pereira-Cenci T, Delbelcury AA,Crielard W, Tencate JM. Development of Candida-associated denture stomatitis:new insights. *J Appl Oral Sci* 2008;**16(2)**:86-94.
76. Seneviratne CJ, Jin L, Samaranayake LP. Biofilm lifestyle of Candida:A mini review. *Oral Diseases* 2008;**14**:582-90.
77. Yakupoğulları Y, Toraman ZA. Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan Candida örneklerinde slime faktörü üretiminin araştırılması. *Türk Mikrobiol Cem Der* 2004;**34(3)**:178-181.
78. Gow NAR, Brown AJ, Odds FC. Fungal morphogenesis and hostinvasion. *Curr Opin Microbiol* 2002;**5**:366-371.
79. Molero G, Diez-Oregas R, Navarro-Garcia F, Monteoliva L, Gil C, Sanchez-Perez M, ve ark. Candida albicans genetics, dimorphism and pathogenity. *Internatl Microbiol* 1998;**1**:95-106.
80. Soll DR, Morrow B, Srikantha T, Vargas K, Wertz P. Devolopmental and molecular biology of switching in Candida albicans. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;**78**:194-201.

81. Yücel A, Kantarcıoğlu AS. Candidaların Patojenlik Belirtgenleri. *Cerrahpaşa Tıp Derg* 2000;**30**:172-186.
82. Ghannoum MA, Abu-Elteen KH. Pathogenicity determinants of Candida. *Mycoses* 1990;**33**:265-282.
83. Farah CS, Ashman RB, Challacombe SJ. Oral Candidosis. *Clin Dermatol* 2000;**18**:553-562. .
84. Budtz-Jørgensen E. Etiology, pathogenesis, therapy and prophylaxis of oral yeast infections. *Acta Odontol Scand* 1990;**48**:61-69.
85. Bergendal T, Isacsson G. A combined clinical, mycological and histological study of denture stomatitis. *Acta Odontol Scand* 1983;**1**:33-44. .
86. Kulak-Özkan Y, Kazazoğlu E, Arıkan A. Oral hygiene habits, denture cleanliness, presence of yeasts and stomatitis in elderly people. *J Oral Rehabil* 2002;**29**:300-304.
87. Ramage G, Tomsett K, Wickes BL, Lopez-Ribot JL, Redding SW. Denture stomatitis: a role for candida biofilms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;**98**:53-59. .
88. Evren BA, Uludamar A, Işeri U, Ozkan YK. The association between socioeconomic status, oral hygiene practice, denture stomatitis and oral status in elderly people living in different residential homes. *Arch Gerontol Geriatr* 2011;**53**:252-257.
89. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:5721-5732.
90. Felton D, Cooper L, Duquum I, Minsley G, Guckes A, Hauq S, ve ark. Evidence based guidelines for the care and maintenance of complete dentures: a publication of the American college of prosthodontists. *J Prosthodont* 2011;**20**:1-12.
91. Uludamar A, Özyeşil AG, Kulak Özkan Y. Clinical and microbiological efficacy of three different treatment methods in the management of denture stomatitis. *Gerodontology* 2011;**28**:104-110.
92. Kulak Y, Arıkan A, Kazazoğlu E. Existence of Candida albicans and microorganisms in denture stomatitis patients. *J Oral Rehabil* 1997;**24**:788-790.
93. Gendreau L, Loewy ZG. Epidemiology and etiology of denture stomatitis. *J Prosthodont* 2011;**20**:251-260.
94. Cannon RD, Chaffin WL. Oral colonization by candida albicans. *Crit Rev Oral Biol Med* 1999;**10**:359-383. .

95. Kolenbrander PE. Oral microbial communities: biofilms, interactions and genetic systems. *Annu Rev Microbiol* 2000;**54**:413-437. .
96. Blankenship JL, Mitchell AP. How to build a biofilm: a fungal prospective. *Curr Opin Microbiol* 2006;**9**:588-594.
97. Douglas LJ. Candida biofilms and their role in infection. *Trends Microbiol* 2003;**11**:30-36.
98. Kuhn DM, Chandra J, Mukherje PK, Ghannoum MA. Comparison of biofilms formed by *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* on bioprosthetic surfaces. *Infect Immun* 2002;**72**(2):878-888.
99. Calderone RA, Braun PC. Adherence and receptor relationships of *Candida albicans*. *Microbiol Rev* 1991;**55**:1-20.
100. Hazen KC, Brawner DL, Riesselman MH, Jutila MA, Cutler JE. Differential adherence of hydrophobic and hydrophylic *Candida* yeast cells to mouse tissues. *Infect Immun* 1991;**59**:907-912.
101. 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.
102. Pereira CA, Toledo BC, Santos CT, Costa ACBP, Back-Briko GN, Kaminagaruka E, et al. Opportunistic microorganisms in individuals with lesions of denture stomatitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;**76**:419-424.
103. Edgar WM. Saliva: its secretion, composition and functions. *Br Dent J* 1992;**172**:305-312.
104. Meurman JH, Rantonen P. Salivary flow rate, buffering capacity and yeast counts in 187 consecutive adult patients from Kuopio, Finland. *Scand J Dent Res* 1994;**102**:229-234. .
105. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow and function. *J Prosthet Dent* 2001;**85**:162-169.
106. Dreizen S. Oral candidiasis. *Am J Med* 1984;**30**:28-33.
107. Walton JC, Miller J, Tordecilla L. Elder oral assessment and care. *Medsurg Nursing* 2001;**10**(1):37.
108. Ship JA, Fox PC, Baum BJ. How much saliva is enough? Normal function defined. *J Am Dent Assoc* 1991;**122**:63-69.
109. Dodds MW, Johnson DA, Yeh CK. Health benefits of saliva: a review. *J Dent* 2005;**33**:223-233.

110. Cohen-Brown G, Ship JA. Diagnosis and treatment of salivary gland disorders. *Quintessence Int* 2004;**35**:108-123.
111. Muzyka BC. Oral fungal infections. *Dent Clin North Am* 2005;**49**:49-65.
112. Lucas VS. Association of psychotropic drugs, prevalence of denture related stomatitis and oral candidosis. *Comm Dent Oral Epidemiol* 1993;**21**:313-316. .
113. Edgerton M, Scannapieco FA, Reddy MS, Levine M. Human submandibular-sublingual saliva promotes adhesion of *Candida albicans* to polymethylmethacrylate. *Infect Immun* 1993;**61**:2644-2652.
114. Nikawa H, Hayashi S, Nikawa Y, Hamada T, Samaranayake LP. Interaction between denture lining material, protein pelicles and *Candida albicans*. *Archs Oral Biol* 1993;**38**:631-634.
115. Salerno C, Pascale M, Contaldo M, Esposito V, Busciolano M, Milillo L, ve ark. *Candida*-associated denture stomatitis. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal* 2011;**16**(2):139-43. .
116. Vigild M. Oral mucosal lesions institutionalized elderly in Denmark. *Comm Dent Oral Epidemiol* 1987;**15**:309-313.
117. Lamfon H, Porter SR, McColough M, Pratten J. Formation of *Candida Albicans* biofilms on non-shedding oral surfaces. *Eur J Oral Sci* 2003;**111**:465-471.
118. Abacı O, Haliki-Uztan A, Oztürk B, Toksavul S, Ulusoy M, Boyacıoğlu H. Determining *Candida* spp. incidence in denture wearers. *Mycopathologia* 2010;**169**(5):365-72.
119. Shullman JD, Rivera-Hidalgo F, Beach MM. Risk factors associated with denture stomatitis in the United States. *J Oral Pathol Med* 2005;**34**:340-346.
120. Ercalik-Yalcinkaya S, Özcan M. Association between oral mucosal lesions and hygiene habits in a population of removable prosthesis wearers. *J Prosthodont* 2015;**24**:271-278.
121. Dixon DL, Breeding LC, Faler TA. Microwave disinfection of denture base materials colonized with *Candida Albicans*. *J Prosthet Dent* 1999;**81**:207-214.
122. Baysan A, Whiley R, Wright PS. Use of microwave energy to disinfect a long term softlining material contaminated with *Candida Albicans* or *Staphylococcus Aureus*. *J Prosthet Dent* 1998;**79**:454-458. .

123. Taylor R, Maryan C, Verran J. Retention of oral microorganisms on cobalt-chromium alloy and dental acrylic resin with different surface finishes. *J Prosthet Dent* 1998;**80**:592-597.
124. Meşe A, Meşe S. Protetik restorasyonların oral floraya etkileri. *Dicle Tıp Derg* 2005;**32(2)**:96-101.
125. Bilgin T, Eğilmez S, Külekçi G, Turfaner M. Tam protez kullananlarda Candida infeksiyonları ve tedavisinde metal kaide plağı alternatifinin değerlendirilmesi. *İ Ü Diş Hek Fak Der* 1994;**28**:281-287.
126. Fisher AA. Allergic sensitization of the skin and oral mucosa to acrylic resin denture materials. *J Am Med Assoc* 1954;**156**:238-242.
127. Wilson J. The aetiology, diagnosis and management of denture stomatitis. *Br Dent J* 1998;**185**:380-384.
128. Özbayrak S. Oral mukoza hastalıkları. *M Ü Diş Hek Fak Yayın* 1993;**2**:112-115. .
129. Waters MGJ, Williams DW, Jagger RG, Lewis MAO. Adherence of Candida Albicans to experimental denture soft lining materials. *J Prosthet Dent* 1997;**77**:306-312.
130. Nikawa H, Hamada T, Yamamoto T, Kumagai H. Effects of salivary and erum pelicles on the Candida albicans growth and biofilm formation on soft lining materials. *J Oral Rehabil* 1997;**24**:594-604.
131. Oliver DE, Shillitoe EJ. Effects of smoking on the prevalance and intraoral distribution of Candida albicans. *J Oral Pathol* 1984;**13**:265-270.
132. Arendorf TM, Walker DM. Tobacco smoking and denture wearing as local aetiological factors in median rhomboid glossitis. *Int J Oral Surg* 1984;**13**:411-415.
133. Soysa NS, Ellepola AN. The impact of cigarette/tobacco smoking on oral candidosis: an overview. *Oral Dis* 2005;**11**:268-273.
134. MacEntee MI, Glick N, Stolar E. Age, gender, dentures and oral mucosal disorders. *Oral Dis* 1998;**4**:32-36.
135. Al-Karaawi ZM, Manfredi M, Waugh ACW. Molecular characterization of Candida spp. isolated from the oral cavities of patients from diverse clinical settings. *Oral Microbiol Immunol* 2002;**17(1)**:44-55.
136. Bayraktar G, Ünalın F, Duran Ö, Öğütücü D, Ünür M. Total protez kullanan hastalarda protetik veriler ve protez stomatiti. *İ Ü Diş Hek Fak Der* 1997;**34**:3116-3126 .

137. Dağıstan S, Aktas AE, Caglayan F, Ayyildiz A, Bilge M. Differential diagnosis of denture induced stomatitis, Candida and their variations in patients using complete denture: a clinical and mycological study. *Mycoses* 2009;**52**:266-271. .
138. Kovac-Kovacic M, Scaleric U. The prevalence of oral mucosal lesions in a population in Ljubljana, Slovenia. *J Oral Pathol Med* 2000;**29**:331-335.
139. Gasparoto TH, Dionisio TJ, deOliveira CE, Porto VC, Gelani V, Santos CF, ve ark. Isolation of Candida dubliniensis from denture wearers. *J Med Microbiol* 2009;**58**:959-62. .
140. Baran I, Nalçacı R. Self reported denture hygiene habits and oral tissue conditions of complete denture wearers. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;**49**:237-241.
141. Freitas JB, Gomez RS, De Abreu MH, Ferreira E. Relationship between the use of full dentures and mucosal alterations among elderly. *J Oral Rehabil* 2008;**35**:370-374. .
142. Khasawneh S, al-Wahadni A. Control of denture plaque and mucosal inflammation in denture wearers. *J Ir Dent Assoc* 2002;**48**:132-138.
143. Budtz-Jørgensen E. Ecology of Candida-associated denture stomatitis. *Microb Ecol Health Dis* 2000;**12**:170-185. .
144. Basson NJ. Competition for glucose between Candida albicans and oral bacteria grown in mixed culture in a chemostat. *J Med Microbiol* 2000;**49**:969-975.
145. Chandra J, Mukherjee PK, Leidich SD, Faddoul FF, Hoyer LL, Douglas LJ, Ghannam MA. Antifungal resistance of candidal biofilms formed on denture acrylic in vitro. *J Dent Res* 2001;**80**:903-908.
146. Jin Y, Samaranayake LP, Samaranayake Y, Yip HK. Biofilm formation of candida albicans is variably affected by saliva and dietary sugars. *Arch Oral Biol* 2004;**49**:789-798.
147. Douglas LJ. Surface composition and adhesion of Candida albicans *Biochem Soc Trans* 1984;**13**:467-469.
148. Paillaud E, Merlier I, Dupeyron C, Scherman E, Popon J, Bories PN. Oral candidiasis and nutritional deficiencies in elderly hospitalised patients. *Br J Nutr* 2004;**92**:861-867.
149. Bartolohemew GA, Rodu B, Bell DS. Oral candidiasis in patients with diabetes mellitus: a thorough analysis. *Diabetes Care* 1987;**10**:607-612.
150. Bell GW, Large DM, Barclay SC. Oral health in diabetes mellitus. *Dent Update* 1999;**26**:322-330.

151. Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K, Myers D, Mongelluzzo MB, Block HM, ve ark. Insulin dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies:II. Prevelence and charesteristics of candida and candidal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;**89**:570-576.
152. Perfect JR, Cox GM. Fungal infections in diabetic patients and patients with renal failure. *Curr Treat Options Infect Dis* 2001;**3**:523-532.
153. Vitkov L, Weitgasser R, Lugstein A, Noack MJ, Fuchs K, Krautgartner WD. Glycaemic disorders in denture stomatitis. *J Oral Pathol Med* 1999;**28**:406-409.
154. van Burik JA, Magee PT. Aspects of fungal pathogenesis in human. *Annu Rev Microbiol* 2001;**55**:743-772.
155. Kadir T, Pişiriciler R, Akyüz S, Yarat A, Emekli N, İpbüker A. Mycological and cytological examination of oral candidal carriage in diabetic patients and non-diabetic control subjects:thorough analysis of local aetiologic and systemic factors. *J Oral Rehabil* 2002;**29(5)**:229-248.
156. Pedersen AML. Diabetes mellitus and related oral manifestations. *Oral Biosci Med* 2004;**1**:563-569.
157. Edgerton M. Myeloperoxidase deficiency associated with atypical oral candidiasis: a clinical report. *J Prosthet Dent* 1999;**82**:263-265.
158. Perezous LF, Flaitz CM, Goldschmidt ME, Engelmeir RL. Colonization of Candida species in denture wearers with emphasis on HIV infection: a literature review. *J Prosthet Dent* 2005;**93**:288-293. .
159. Zegarelli DJ. Fungal infections of the oral cavity. *Otolaryngol Clin North Am* 1993;**26**:1069-1089.
160. Hederwick S, Kauffman CA. Opportunistic fungal infections: superficial and systemic candidiasis. *Geriatrics* 1997;**52**:50-59.
161. Baillie GS, Douglas LJ. Matrix polimers of Candida biofilms and their possible role in biofilm resistance to antifungal agents. *J Antimicrob Chemother* 2000;**46(2)**:397-403.
162. Scardina GA, Fuca G, Riggiera A, Carini F, Cacioppa A, Valenza V, Messina P. Oral candidiazis and oral hyperplastic candidiazis: Clinical presentation. *Res J Biol Sci* 2007;**2(4)**:408-412. .
163. Shapira L, Wilensky A, Kinane DF. Effect of genetic variability on the inflammatory response to periodontal infection. *J Clin Periodontol* 2005;**32**:72-86.

164. Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and Prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol* 2000 1997;**14**:112-43.
165. Kantarcı A, Oyaizu K, Van Dyke TE. Neutrophil mediated tissue injury in periodontal disease pathogenesis: findings from localized aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2003;**74**:66-75.
166. Mills KH, Dunne A. Immune modulation: IL-1, master mediator or initiator of inflammation. *Nat Med* 2009;**15**:1363-4.
167. Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J Periodontol* 2008;**79**:1585-91.
168. Zedler S, Bone RC, Baue AE. T-cell reactivity and its predictive role in immunosuppression after burns. *Crit Care Med* 1999;**27**:66-72.
169. Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM, Ilman MN, Yılmaz M, editör. *Temel İmmünoloji*: 11. baskı. İstanbul:Atlas Kitapçılık;2008.
170. Ebersole JL, Cappelli D. Acute phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontol* 2000;**23**:19-49.
171. Tracey KJ. (1997). Tumor Necrosis Factor. İçinde Remick DG, Friedland JS. (Ed.), *Cytokines in Health and Disease*. New York:Marcel Decker;223-240.
172. De Long JL, Green DM, Trial JA, Birdsall HH. Focal effects of mononuclear leucocyte transendothelial migration: TNF- α production by migrating monocytes promotes subsequent migration of lymphocytes. *J Leukoc Biol* 1996;**60**(1):129-136. .
173. Peese S, Arpornsuwan T. Salivary cytokine profile in elders with Candida-related denture stomatitis. *Gerodontology* 2015;**32**(2):132-40.
174. Pietruski JK, Pietruska MD, Jablonska E, Sacha P, Zaremba M, Stokowska W. Interleukin 6, Tumor Necrosis Factor- α and their soluble receptors in the blood serum of patients with denture stomatitis and fungal infection. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2000;**48**(2):101-105.
175. Romani L, Mencacci A, Cenci E, Spaccapelo R, Toniatti C, Pucetti P, ve ark. Impaired neutrophil response and CD4⁺ T helper cell 1 development in interleukin 6-deficient mice infected with *Candida albicans*. *J Exp Med* 1996;**183**:1345-1355.
176. Hermann P, Berek Z, Nagy G. Molecular pathogenesis of oral candidiasis. *J Orv Hetil* 2001;**142**(47):2621-2625. .

177. Simunović-Šoškić M, Pezelj-Ribarić S, Brumini G, Glažar I, Gržić R, Miletić I. Salivary levels of TNF-alpha and IL-6 in patients with denture stomatitis before and after laser phototherapy. *Photomed Laser Surg* 2010;**28(2)**:189-193.
178. Leigh JE, Steele C, Wormley F, Fidel PL. Salivary cytokine profiles in the immunocompetent individual with Candida-associated denture stomatitis. *Oral Microbiol Immunol* 2002;**17(5)**:311-314.
179. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. E Tunçbilek, (Ed.), *Thompson & Thompson Tıbbi Genetik*. 6. Baskı. İstanbul:Güneş Kitabevi; 2005.
180. Klug WS, Cummings MR. C Öner, (Ed.), *Genetik Kavramlar*. 2. baskı. Ankara: Palme yayıncılık; 2003.
181. Dib C, Faure S, Fizames C, Samson D, Drout N, Vignal A, ve ark. A comprehensive genetic map of the human genome based on 5,264 microsatellites. *Nature* 1996;**14**:152-154.
182. Donnis-Keller H, Green P, Helms C, Cartinhour S, Weiffenbach B, Stephens K, ve ark. A genetic linkage map of the human genome. *Cell* 1987;**51(2)**:319-37.
183. Takashiba S, Naurishi K. Gene polymorphisms in periodontal health and disease. *Periodontol 2000* 2006;**40**:94-106.
184. Lindstedt BA. Multiple locus variable number tandem repeats analysis for genetic fingerprinting of pathogenetic bacteria. *Electrophoresis* 2005;**26**:2567-2582.
185. Kinane DF, Hart TC. Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;**14**:430-49. .
186. Kwok PY, Gu Z. Single nucleotide polymorphism libraries: why and how are we building them? *Mol Med Today* 1999;**5**:538-43.
187. Yoshi H, Kobayashi T, Tai H, Galicia JC. The role of genetic polymorphisms in periodontitis. *Periodontol 2000* 2007;**43**:102-32.
188. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, ve ark. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDA TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndroms. *Cell* 1999;**97(1)**:133-44. .
189. Newport MJ, Huxley CM, Huston S, Hawrylowicz CM, Oostra BA, Williamson R, ve ark. A mutation in the interferon-gamma-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med* 1996;**335(26)**:1941-1943.
190. Ollier WE. Cytokine genes and disease susceptibility. *Cytokine* 2004;**28**:174-178.

191. Hori K, Shin WS, Hemmi C, Toyo-oka T, Makino T. High fidelity SNP genotyping using Sequence-Specific Primer elongation and fluorescence correlation spectroscopy. *Curr Pharma Biotech* 2003;**4**:477-484.
192. Meselson M, Yuan R. DNA restriction enzyme from E.coli. *Nature* 1968;**217(5134)**:1110-4.
193. Koray M, Ak G, Kurklu E, Issever H, Tanyeri H, Külekci G, Guc U. Fluconazole and/or hexetidine for management of oral candidiasis associated with denture-induced stomatitis. *Oral Dis* 2005;**11**:309-313.
194. Uludamar A, Özkan YK, Kadir T, Ceyhan İ. In vivo efficacy of alkaline peroxide tablets and mouthwashes on *Candida albicans* in patients with denture stomatitis. *J Appl Oral Sci* 2010;**18(3)**:291-296.
195. Batista da Silva PM, Acosta E, Pinto LR, Graeff M, Spolidorio D, Almeida RS, Porto VC. Microscopical analysis of *Candida albicans* biofilms on heat polymerised acrylic resin after chlorhexidine gluconate and sodium treatments. *Mycoses* 2011;**54**:712-717.
196. Nikawa H, Hamada T, Yamashiro H, Kumagai H. A review of in vitro and in vivo methods to evaluate the efficacy of denture cleansers. *J Int Prosthodont* 1999;**12**:153-159.
197. BudtzJørgensen E. Materials and methods for cleaning dentures. *J Prosthet Dent* 1979;**42**:619-623.
198. Pelizzaro D, Polyzois G, Machado AL, Giampaolo ET, Sanita PV, Vergani CE. Effectiveness of mechanical brushing with different denture cleansing agents in reducing in vitro *Candida albicans* biofilm viability. *Braz Dent J* 2012;**23(5)**:547-554.
199. Backenstose WM, Wells JG. Side effects of immersiontype cleansers on the metal components of dentures. *J Prosthet Dent* 1977;**37**:615-621.
200. Rudd RW, Senia ES, McCleskey FK, Adams ED Jr. Sterilization of complete dentures with sodium hypochlorite. *J Prosthet Dent* 1984;**51**:318-321.
201. Pavarina AC, Pizzolitto AC, Machado AL, Vergani CE, Giampaolo ET. An infection control protocol: effectiveness of immersion solutions to reduce the microbial growth on dental prosthesis. *J Oral Rehabil* 2003;**30**:532-536. .
202. Budtz-Jørgensen E, Loe H. Chlorhexidine as a denture disinfectant in the treatment of denture stomatitis. *Scand J Dent Res* 1972;**80**:457-464.

203. Augsburger RH, Elahi JM. Evaluation of seven proprietary denture cleansers. *J Prosthet Dent* 1982;**47**:356-358.
204. Aysan İ. A comparison of the color stability of three different base materials in the different solutions. *J Dent Fac Ataturk Uni* 2011;**21(3)**:219-225.
205. Williams DW, Lewis MAO. Isolation and identification of Candida from oral cavity. *Oral Dis* 2000;**6**:3-11.
206. Webb BC, Thomas CJ, Whittle T. A 2-year study of Candida associated denture stomatitis treatment in aged care subjects. *Gerodontology* 2005;**22**:168-176.
207. Willinger B, Hillowoth C, Selitsch B, Manafi M. Performance of Candida ID, a new chromogenic medium for presumptive identification of Candida species, in comparison to Chromagar Candida. *J Clin Microbiol* 2001;**39(10)**:3793-3795.
208. Gasparoto TH, Sipert CR, de Oliveira CE, Porto VC, Santos CF, Campanelli AP, et al. Salivary immunity in elderly individuals presented with Candida-related denture stomatitis. *Gerodontology* 2000;**29(2)**:331-339.

FORMLAR

1. HASTA TAKİP FORMU

Tarih :

Ad Soyad:

Doğum tarihi:

Cinsiyet:

Telefon/Adres:

Meslek:

Şikayetiniz:

Şikayetleriniz ne zaman başladı?/...../.....

Bilinen başka hastalığınız/hastalıklarınız:

Sürekli kullandığınız ilaç/ilaçlar ve süresi:

Sigara kullanıyor musunuz? Hayır Evet sigara/gün

Protez varlığı:

Protez kullanma süresi:.....ay (Dişsizlik Yaşı)

Protezin Yaşı:

Stomatit varlığı/çeşidi: Yok Tip 1 Tip 2 Tip 3

Daha önce stomatit tedavisi gördünüz mü? Evet Hayır

Gördünüzse ne zaman (ne kadar önce)?

Protezinizi ne kadar sık temizliyorsunuz?

Protezinizi nasıl temizliyorsunuz?

Protezinizi gece takıyor musunuz?

2. GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME ONAY FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı '**Protez stomatiti tanısı konmuş tam protez hastalarında sitokin gen polimorfizmi ile Candida enfeksiyonu ilişkisi**'dir.

Bu araştırmanın amacı protez stomatiti (üst çenede protezin altındaki dokuda mantar enfeksiyonu) oluşmasında genetik yatkınlığın incelenmesidir. Bu çalışmada size ağız muayenesi yapıldıktan sonra sizden sürüntü ve tükürük örnekleri alınarak Candida (mantar) ve türleri açısından incelenecektir. Buna ilave olarak, sizden alınacak kan örneklerinden sitokin genotipleri (genetik olarak iltihabi cevabı kontrol eden etkenler) belirlenecektir. Protez stomatiti hastalığı aynı zamanda tedavi edilecektir. Protez stomatiti tedavisinde ağız gargarası, ağız jeli ve protezin çok düşük oranda çamaşır suyu içeren suda bekletilmesi gibi rutinde kullanılan tedaviler uygulanacaktır. Bu çalışmada yer almanız için öngörülen süre 2 hafta olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 160'dır.

Bu çalışma ile ilgili olarak verilen tedavi yöntemine ve tedavi süresine özen gösterme, önerilere uyma sizin sorumluluklarınızdır. (ör. uygulanan tedavi şemasına özen gösterme, araştırıcının önerilerine uyma, ilaç kutularını getirme, vb.)

Bu çalışmada sizin için uygulanacak tedavi yöntemlerinde beklenmeyen etki oluşma riski bulunmamaktadır; ancak sizin için beklenen yararlar protez stomatitinin tedavi edilmesidir.

Bu araştırmanın tedavisinde uygulanabilecek, ancak şimdilik uygulanmayacak olan herhangi bir alternatif tedavi yöntemi bulunmamaktadır.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırıcı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret talep edilmeyecektir. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0212-414 2020 /30256 no.lu telefondan Doç. Dr. Canan Bural'a başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır (yapılacaksa ödeme miktarı yazılmalıdır); ayrıca, bu çalışma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Çalışmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırıcı bilginiz dahilinde

veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; ***çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.***

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

Çalışmaya Katılma Onayı:

Sayın Doç. Dr. Canan Bural tarafından İstanbul Üniversitesi Protetik Diş Tedavisi AD Kliniğinde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Doç. Dr. Canan Bural’ı 0212-414 2020 /30256’den arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılabiliyorum. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

3. GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum.

Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 580

Tarih : 26.03.2014

Konu : Doç.Dr. Canan BURAL

Sayın Doç.Dr. Canan BURAL
Diş Hekimliği Fakültesi

İlgi :Diş Hekimliği Fakültesi nin 11/02/2014 gün ve 885 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz 2014/392 dosya numaralı "Protez Stomatiti Tanısı Konmuş Tam Protez Hastalarında Sitokin Gen Polimorfizmi İle Candida Enfeksiyonu İlişkisi" başlıklı çalışma kurulumuzun 21/03/2014 tarih ve 06 sayılı sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu