



164035

T.C.  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

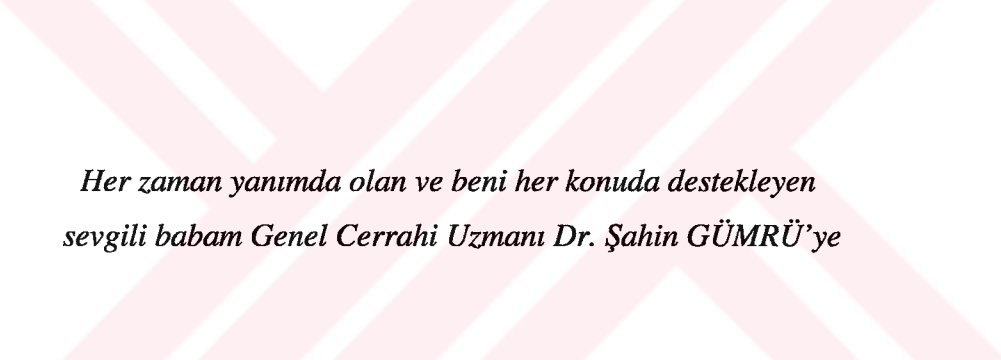
**PROTEZ STOMATİTİNDE KANDIDA TÜRLERİNDEKİ  
FOSFOLİPAZ ENZİMİ AKTİVİTESİNİN  
SİTOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER, KLİNİK GÖRÜNTÜ  
VE SİALOMETRİK DEĞERLERLE OLASI İLİŞKİSİ**

Dt. BİRSAY GÜMRÜ  
DOKTORA TEZİ

ORAL DİAGNOZ VE RADYOLOJİ  
ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Semih ÖZBAYRAK

İSTANBUL-2005



*Her zaman yanımda olan ve beni her konuda destekleyen  
sevgili babam Genel Cerrahi Uzmanı Dr. Şahin GÜMRÜ'ye*

# I. TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesi ve tez çalışmaları sırasındaki değerli katkıları ve desteğinden dolayı değerli hocam Sayın Prof. Dr. Semih Özbayrak'a,

Mikrobiyolojik çalışmalar ve değerlendirmeler konusundaki yardımlarından dolayı tez izleme komitesi üyelerinden M.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı Mikrobiyoloji ve Parazitoloji Bilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Tanju Kadir'e,

Sitolojik incelemelerdeki katkılarından dolayı M.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı Histoloji ve Embriyoloji Bilim Dalı Başkanı Yrd. Doç. Dr. Rabia Pişiriciler'e,

Mikrobiyoloji laboratuvar çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Arş. Gör. Banu Uygun Can ve laboratuvar teknisyeni İsmet Çetin'e,

Doktora süresince birlikte çalıştığım M.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı'ndaki öğretim üyelerine, özellikle desteği ve yardımlarından dolayı Öğr. Gör. Dr. Şebnem Erçalık Yalçınkaya'ya, asistan arkadaşlarıma ve yardımcı personele,

Bana her zaman ve her konuda destek veren sevgili anneme, babama ve kardeşlerime,

Ayrıca doktora çalışmamın her aşamasında büyük yardımını ve desteğini gördüğüm sevgili eşim ve meslektaşım Dr. Dt. Bilge Tarçın'a gösterdiği anlayış ve sabır için teşekkür ederim.

## II. İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>I</b>
<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>II</b>
<b>KISALTMALAR ve SİMGELER.....</b>	<b>IV</b>
<b>ŞEKİL, RESİM ve TABLOLARIN LİSTESİ.....</b>	<b>V</b>
<i>i.</i> Şekillerin Listesi.....	<b>V</b>
<i>ii.</i> Resimlerin Listesi.....	<b>VI</b>
<i>iii.</i> Tabloların Listesi.....	<b>VII</b>
<b>1. ÖZET.....</b>	<b>1</b>
<b>2. SUMMARY.....</b>	<b>3</b>
<b>3. GİRİŞ ve AMAÇ.....</b>	<b>5</b>
<b>4. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>7</b>
4.1.    Kandidalar	
4.1.1.    Kandida Enfeksiyonlarına Neden Olan Faktörler	
4.1.1.1.    Konağa Bağlı Faktörler	
4.1.1.2.    Patojene Bağlı Faktörler	
4.1.2.    Kandida Türlerinin Ağızda Neden Olduğu Enfeksiyonlar	
4.2.    Protez Stomatitisi	
4.2.1.    Protez Stomatitisinin Etyolojisi	
4.2.1.1.    Eksojen Faktörler	
4.2.1.2.    Endojen Faktörler	
4.2.2.    Protez Stomatitisinin Tedavisi	
<b>5. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>33</b>
5.1.    Klinik Muayene	
5.2.    Mikolojik İnceleme	
5.2.1.    Örneklerin Alınması ve Kültür	
5.2.2.    Kandida Türlerinin Tayini	
5.2.2.1.    Germ Tüp Testi	

5.2.2.2.	Klamidospor Oluşumu	
5.2.2.3.	Isı Testi	
5.2.2.4.	Kromojenik Besiyerinde Üreme	
5.2.2.5.	API 20 C AUX Testi	
5.2.3.	Fosfolipaz Aktivitesinin Saptanması	
5.2.3.1.	Yumurta Sarısı Solüsyonunun Hazırlanması	
5.2.3.2.	Besiyerinin Hazırlanması	
5.2.3.3.	Fosfolipaz Deneyi	
5.3.	Sitolojik İnceleme	
5.4.	Sialometrik Değerlendirme	
5.5.	İstatistiksel Değerlendirme	
<b>6.</b>	<b>BULGULAR.....</b>	<b>40</b>
6.1.	Klinik Bulgular	
6.2.	Mikrobiyolojik Bulgular	
6.3.	Sitolojik Bulgular	
<b>7.</b>	<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>77</b>
<b>8.</b>	<b>SONUÇ.....</b>	<b>98</b>
<b>9.</b>	<b>EKLER.....</b>	<b>100</b>
	1. M.Ü. Yerel Etik Komite Onay Belgesi	
	2. Hasta Bilgilendirme Formu	
	3. Hasta Onay Formu	
	4. Hasta Takip Formu	
<b>10.</b>	<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>105</b>
<b>11.</b>	<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>125</b>

### III. KISALTMALAR VE SİMGELER

<b>AIDS</b>	Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu
<b>ark.</b>	Arkadaşları
<b><i>C. albicans</i></b>	<i>Candida albicans</i>
<b><i>C. dubliniensis</i></b>	<i>Candida dubliniensis</i>
<b><i>C. glabrata</i></b>	<i>Candida glabrata</i>
<b><i>C. guilliermondii</i></b>	<i>Candida guilliermondii</i>
<b><i>C. kefyr</i></b>	<i>Candida kefyr</i>
<b><i>C. krusei</i></b>	<i>Candida krusei</i>
<b><i>C. lusitaniae</i></b>	<i>Candida lusitaniae</i>
<b><i>C. parapsilosis</i></b>	<i>Candida parapsilosis</i>
<b><i>C. tropicalis</i></b>	<i>Candida tropicalis</i>
<b>CaCl<sub>2</sub></b>	Kalsiyum klorür
<b>HIV</b>	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
<b>IgA</b>	İmmünoglobulin A
<b>KMK</b>	Kronik mukokütanöz kandidiazis
<b>NaCl<sub>2</sub></b>	Sodyum klorür
<b>Ort</b>	Ortalama
<b>Pz</b>	Presipitasyon zonu
<b><i>S. cerevisiae</i></b>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<b>SAP</b>	Salgısal aspartil proteinaz
<b>SDA</b>	Sabouraud dekstroz agar
<b>SPSS</b>	Statistical Package for Social Sciences
<b>SS</b>	Standart sapma
<b>YSA</b>	Yumurta sarılı agar

## IV. ŞEKİL, RESİM ve TABLOLARIN LİSTESİ

### i. Şekillerin Listesi

- Şekil 5.2.3.3.1.** Fosfolipaz aktivitesi için Pz değerinin hesaplanması
- Şekil 6.1.1.** Klinik tiplere göre protezin uyumunun dağılımı
- Şekil 6.1.2.** Klinik tiplere göre protez hijyeni dağılımı
- Şekil 6.1.3.** Klinik tiplere göre gece protez kullanımı grafiği
- Şekil 6.1.4.** Klinik tiplere göre tükürük pH değerleri
- Şekil 6.2.1.** Damakta kandida varlığı ile protezin hijyeni arasındaki ilişki
- Şekil 6.2.2.** Damaktaki kandida miktarının klinik tiplere göre dağılımı
- Şekil 6.2.3.** Protezdeki kandida miktarının klinik tiplere göre dağılımı
- Şekil 6.2.4.** Dildeki kandida miktarının klinik tiplere dağılımı
- Şekil 6.2.5.** Fosfolipaz enzimi üretiminin klinik tiplere göre dağılımı
- Şekil 6.3.1.** Fosfolipaz enzimi üretimine göre damakta kandida kolonizasyonu dağılımı

## ii. Resimlerin Listesi

### Resim 6.1.1.

Protez stomatitisi bulunmayan (a), Newton Tip I (b), Newton Tip II (c) ve Newton Tip III protez stomatitisi (d) hastaların klinik görüntüleri

### Resim 6.2.1.

a SDA besiyerinde damak, protez ve dilde üreyen maya kolonileri  
b Düzenli aralıklarla pasaja alınarak +4°C’de saklanan saf kültürler

### Resim 6.2.2.

a Steril insan serumunda oluşan germ tüpün ışık mikroskobu görüntüsü (X100) ( ↑ )  
b Mısırunlu Tween 80 agarda oluşan klamidosporelerin ışık mikroskobu görüntüsü (X100) ( ↑ )

### Resim 6.2.3.

Gram boyama ile blastospor ( ↑ ) ve psödohiflerin ( ↑ ) ışık mikroskobu görüntüsü (X100)

### Resim 6.2.4.

CHROMagar™ Candida besiyerinde gelişen farklı renklerdeki koloniler

### Resim 6.2.5.

Mayaların tür tayininde kullanılan API 20 C AUX identifikasyon sisteminde ortaya çıkan reaksiyon

### Resim 6.2.6.

a ve b Fosfolipaz aktivitesi pozitif ( ↑ ) ve negatif ( ↑ ) kandida kökenleri

### Resim 6.3.1.

Negatif, epitel hücreleri mevcut, maya hücresi yok (X40)

### Resim 6.3.2.

İnvaziv olmayan kolonizasyon, epitel hücreleri ile birlikte yaygın maya hücreleri ( ↑ ) mevcut (X100)

### Resim 6.3.3.

İnvaziv kolonizasyon, farklı miktarlarda iç içe geçmiş psödomisel formu ( ↑ ) mevcut (X100)

### **iii. Tabloların Listesi**

- Tablo 6.1.1.** Klinik tiplere göre demografik özellikler
- Tablo 6.1.2.** Klinik tiplere göre protezin yaşı ve uyumunun karşılaştırması
- Tablo 6.1.3.** Protezin yaşı ile uyumu ve hijyeni arasındaki ilişki
- Tablo 6.1.4.** Klinik tiplere göre protezin hijyeni ve protez temizleme alışkanlıklarının karşılaştırması
- Tablo 6.1.5.** Protezin hijyeni ile protez temizleme alışkanlıkları arasındaki ilişki
- Tablo 6.1.6.** Klinik tiplerin protezin gece kullanımı ve sigara içme alışkanlıkları ile ilişkisi
- Tablo 6.1.7.** Protezin hijyeni ile protezin gece kullanımı ve sigara içme alışkanlıkları arasındaki ilişki
- Tablo 6.1.8.** Klinik tiplere göre tükürük akış hızı ve pH değerlerinin karşılaştırması
- Tablo 6.2.1.** Damak, protez ve dilde kandida varlığı ile yaş ilişkisi
- Tablo 6.2.2.** Damak, protez ve dilde kandida varlığı ile cinsiyet ilişkisi
- Tablo 6.2.3.** Damak, protez ve dilde kandida varlığı ile protezin yaşı arasındaki ilişki
- Tablo 6.2.4.** Damakta kandida varlığı ile protezin hijyeni, protez temizleme alışkanlıkları ve protezin yaşı arasındaki ilişki
- Tablo 6.2.5.** Damak, protez ve dilde kandida varlığı ile protezin gece kullanımı arasındaki ilişki
- Tablo 6.2.6.** Damak, protez ve dilde kandida varlığı ile sigara kullanımı arasındaki ilişki
- Tablo 6.2.7.** Damak, protez ve dilde kandida varlığı ile tükürük akış hızı ve pH'sı arasındaki ilişki
- Tablo 6.2.8.** Damak, protez ve dilde saptanan kandida miktarları
- Tablo 6.2.9.** Damak, protez ve dilde saptanan kandida miktarlarının klinik tiplere göre dağılımı
- Tablo 6.2.10.** Damaktan alınan kültürlerde üreyen kandida türlerinin dağılımı

- Tablo 6.2.11.** Damaktan alınan kültürlerde üreyen kandida türlerinin klinik tiplere göre dağılımı
- Tablo 6.2.12.** Fosfolipaz enzimi üretiminin klinik tiplere göre karşılaştırması
- Tablo 6.2.13.** Fosfolipaz enzimi üretimi miktarının klinik tiplere göre dağılımı
- Tablo 6.2.14.** Pz değerlerinin klinik tiplere göre dağılımı
- Tablo 6.2.15.** Fosfolipaz enzimi üretimi ile protezin hijyeni, tükürük akış hızı ve pH'sı ilişkisi
- Tablo 6.2.16.** Fosfolipaz enzimi üretimi ile protezin gece kullanımı ilişkisi
- Tablo 6.2.17.** Fosfolipaz enzimi üretimi ile sigara kullanımı ilişkisi
- Tablo 6.3.1.** Damak ve dilde kandida kolonizasyonu ile klinik tipler arasındaki ilişki
- Tablo 6.3.2.** Damak ve dilde kandida kolonizasyonu ile fosfolipaz enzimi üretimi ilişkisi



# 1. ÖZET

Bu çalışmanın amacı, protez stomatitisinin etyolojisinde predispozisyon yaratabilecek konağa bağlı faktörlerin yanı sıra kandida türlerinin patojenik aktivitesinde rol oynayan faktörlerden fosfolipaz enzimi aktivitesinin olası rolünün ortaya konmasıdır.

Alt-üst tam protez kullanan ve sistemik hastalığı olmayan “protez stomatitisi” tanısı konmuş 50, sağlıklı mukozaya sahip 25 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, eğitim durumu; protez yaşı, uyumu, hijyeni, kullanma ve temizleme alışkanlıkları; sigara kullanma alışkanlığı bilgileri kaydedilmiştir. Klinik muayeneden sonra mikolojik ve sitolojik örnekler alınmış, hastaların tükürük akış hızları ve pH değerleri ölçülmüştür. Kandida kolonilerinin sayımı ve türlerinin tayinini takiben fosfolipaz aktiviteleri belirlenmiştir. Sitolojik örnekler kandida kolonizasyonu açısından değerlendirilmiştir.

Klinik tipler arasında protezin uyumu ve hijyeni, gece protez kullanımı, tükürük pH'sı, kandida taşıyıcılığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Yaş, cinsiyet, eğitim durumu, protezin yaşı, protez temizleme sıklığı ve şekli, sigara kullanımı, tükürük akış hızı bakımından ise anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Klinik tipler arasında fosfolipaz üretimi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Fosfolipaz üretimi ile damakta kandida kolonizasyonu arasında ileri düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p<0.01$ ). Fosfolipaz üretimi negatif ve pozitif hastaların tükürük akış hızları ve pH düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Bu veriler doğrultusunda; Newton Tip I protez stomatitisinin proteze bağlı travma sonucu ortaya çıktığı, Tip III protez stomatitisinin etyolojisinde travmanın ve kandida

enfeksiyonunun rol oynadığı belirlenmiştir. En yüksek fosfolipaz üretiminin Tip II protez stomatitisli hastalarda görülmüş olması, enfeksiyonun bu aşamasında kandidaların mukozada invaziv kolonizasyonunun yüksek olduğunu düşündürmüştür. Ekstraselüler fosfolipaz enziminin *C. albicans*'ın dokuda invaziv kolonizasyonunda, dolayısıyla da patojenik potansiyelinde etkili olduğu sonucuna varılmıştır.



## **2. SUMMARY**

### **Relationship Between Phospholipase Activity of Candida Species and Cytological Changes, Clinical Types, Salivary Flow Rate and pH in Patients with Denture Stomatitis**

The aim of this study was to determine the possible role of phospholipase enzyme, which has an important role in pathogenity of candida species, in the aetiology of denture stomatitis.

Seventy-five complete denture wearers without systemic diseases – 50 with and 25 without signs of denture stomatitis – were included in the study. Demographic characteristics of subjects; age, fit and hygiene of dentures; overnight denture wearing; hygiene and smoking habits were recorded. After clinical examination, samples were obtained for mycological and cytological examinations, salivary flow rates and pH levels were determined. Following the determination of candida colony counts and types, phospholipase activities of the isolates were established. Cytological samples were evaluated for presence of candidal colonization.

Statistically significant relationships were found between types of denture stomatitis and fit and hygiene of the denture, overnight denture wearing, salivary pH levels, candidal carriage ( $p < 0.05$ ). However no significant relationships were found between types of denture stomatitis and demographic characteristics, age of the denture, denture cleaning habits, smoking, salivary flow rate.

Significant differences were observed between phospholipase activity in different types of denture stomatitis ( $p < 0.05$ ). The relationship between phospholipase production and candidal colonization on the palate was found to be highly significant ( $p < 0.01$ ). There were no significant differences between the salivary flow rates and pH levels of phospholipase positive and negative patients.

Based on these data; it was detected that Newton Type I denture stomatitis arose from denture-related trauma, and both trauma and candidal infection took part in the aetiology of Newton Type III. Highest phospholipase production was detected in patients with Type II denture stomatitis and it was thought that invasive candidal colonization was high at this stage of the infection. It was concluded that extracellular phospholipase enzyme appeared to be important in invasive colonization, consequently in pathogenic activity of *C. albicans*.



### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Protez stomatitisi, tam ve bölümlü hareketli protezlerin altında, genellikle palatinal mukozada, ortaya çıkan kronik iltihabi doku değişikliğidir (5, 14, 24, 40, 66, 72, 98, 108, 146, 153, 162, 163, 164, 169, 190, 193, 219, 224). Etyolojisinde çok sayıda faktörün aynı anda rol oynadığı, primer bir etyolojik faktöre bağlı olmadığı düşünülmektedir (14, 66, 163, 219). Predispozan faktörler olarak tükürükteki miktar ve kalite değişiklikleri, proteze bağlı yapım ve kullanım hataları, ağız hijyeninin kötü olması, ağız mukozasının kronik hastalıkları, sigara kullanımı, diabetes mellitus, beslenme yetersizlikleri, karbonhidrattan zengin diyet ve immün sistem bozuklukları sayılabilir (162, 163, 164).

Etyolojisinde birçok faktör rol oynamakla birlikte kandida taşıyıcılığının protez stomatitisinin başlamasında ve gelişmesinde rolü olduğu ve özellikle *Candida albicans*'ın ağız içindeki koşulların değişimine bağlı olarak patojenite kazanabildiği düşünülmektedir (41, 108, 170).

Yapılan çalışmalarda *Candida albicans*'ın virülansında rol oynayabilecek birçok faktör öne sürülmüştür (90, 228). Bunların arasında konağın hücre zarlarında işlev bozukluğuna sebep olarak dokuya invazyonuna yardımcı olan proteinaz ve fosfolipaz gibi çeşitli hidrolitik enzimlerin salgılanması da yer almaktadır (89, 90, 228). Ekstraselüler fosfolipazlar birçok mikroorganizma tarafından üretilen ve fosfolipidleri parçalayarak konak hücre membranında hasara yol açabilen önemli bir enzim grubudur (103, 104, 154, 208).

Protez stomatitisi etyolojisine yönelik çok sayıda çalışma yapılmış olmasına karşın kesin bir sebep-sonuç ilişkisi ortaya konamamıştır. Kandidaların patojenik aktivitesinde rol oynayan faktörlerden biri olarak fosfolipaz enzimi gösterilmekle birlikte bu enzimin protez stomatitisi etyolojisindeki rolünün değerlendirildiği yalnızca birkaç çalışma mevcuttur (167, 187).

Bu çalışmada protez stomatitisi hastalarda kandida turlerinin patojenik aktivitesinde rol oynayan faktörlerden biri olan fosfolipaz enziminin mikrobiyolojik olarak belirlenen aktivitesi ile sitolojik değişiklikler, klinik görüntü ve sialometrik değerlerin olası ilişkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır.



## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Kandidalar

Kandida cinsi mantarlar *Deuteromycota* içinde *Blastomycetes* sınıfının *Cryptococcales* takımında *Cryptococcaceae* ailesinde sınıflandırılan yuvarlağımsı veya oval yapıda, tomurcuklanarak üreyen, 2-5 µm büyüklüğünde olan, yalancı ve bazen de gerçek hif oluşturan mayalardır (227).

Maya hücreleri ya da blastosporlar, “**tomurcuklanma**” olarak bilinen spesifik bir mitotik hücre bölünmesi şekli ile enine/çapraz bölünmeyle eşeysiz olarak veya spor oluşturmaya eşeyli olarak çoğalan uniselüler, ökaryotik mikroorganizmalardır (218, 227). Tomurcuklanma, maya hücresinin bir ya da birkaç noktasından yeni hücre materyalinin büyümesi anlamına gelmektedir (218). Tomurcuk optimal büyüklüğe ulaştığında çekirdek bölünmesi gerçekleşir, iki hücre arasında bir septum oluşur. Tomurcuklanarak meydana gelen yavru hücre (blastokonidyum) ana hücrenin aynısıdır, ana hücreden ayrılabilir ya da ayrılmaz (218, 227). Septumlarla birbirinden ayrılmış çok sayıda hücre içeren mikroskobik tüpe “**hif**” adı verilmektedir (218). Kandida gibi bazı mantarlarda blastokonidyumlar ana hücreden ayrılmadan uzar ve “**psödohif**” (yalancı hif) adı verilen yapıyı meydana getirirler (67, 218, 227). Blastosporlardan olabildiği gibi mevcut hiflerden de gelişebilen hifler bir araya gelerek “**misel**” adı verilen hif topluluğunu oluştururlar (67, 218). Blastosporlardan gelişen ve apikal yönde uzayan hiflere ise “**germ tüp**” (çimlenme borusu) adı verilmektedir (67, 218). Diğer kandida türlerinden farklı olarak, *Candida albicans* (*C. albicans*) 37°C’de serumda asıntı halinde bırakıldığı zaman 2 saatte fasulye filizini andıran tüpe benzeyen bu kısa uzantıları oluşturur (227).

Besinden fakir ortam, maya hücrelerinin iyi yedek besin depolayan “**klamidospor**” oluşturmaya yol açar (227). Bunlar oluşurken hifin ya da psödohifin bir yerinde sitoplazma yoğunlaşır, burası hifin çapından daha geniş olacak tarzda şişer ve duvarı kalınlaşır. Hiflerin içinde (ara klamidospor), kenarında (yan klamidospor) veya uçlarında (uç klamidospor) gelişebilen, 8-12 µm çaplı, yuvarlak ve kalın duvarlı

bu oluşumlar açlık ve diğer değişik şartlarda canlılığı koruyabilecek şekilde uyum sağlarlar (222, 227). Klamidosporlar *C. albicans*'ın en belirgin özelliğidir ve herhangi bir başka kandida türü tarafından nadiren meydana getirilirler (218, 222, 227). Bu bakımdan *C. albicans* ile diğer kandidaların ayırt edilmesinde faydalı olurlar.

Kandida türleri; 2.5-7.5 pH ve 20-38°C ısı aralığında, aerobik koşullarda 48-72 saat üretildiğinde hamur kıvamında, krem rengi ve kokulu koloniler oluştururlar (218, 222, 227).

Bugün için kabul edilmiş 220 kandida türü bulunmaktadır (227). Bunlar içerisinde en sık karşılaşılan tür *C. albicans*'tır (3, 49, 137, 152, 226). İzole edilen diğer türler arasında *Candida glabrata* (*C. glabrata*), *Candida tropicalis* (*C. tropicalis*), *Candida guilliermondii* (*C. guilliermondii*), *Candida krusei* (*C. krusei*), *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*), *Candida kefyr* (*C. kefyr*) ve *Candida dubliniensis* (*C. dubliniensis*) sayılabilir (5, 49, 67, 137, 152, 218). Yaptıkları hastalıklara genel olarak “**kandidiazis**” ismi verilmektedir.

Kandidiazis çoğu kez normal floradan (endojen) kaynaklanan bir enfeksiyondur, dışarıdan bulaşma ile eksojen enfeksiyon seyrek görülür (3). Gelişiminde sistemik ve lokal faktörlerin etkili olduğu kandidiazis, oral kavitede en sık karşılaşılan mantar enfeksiyonudur ve kandida türlerinin, sıklıkla da *C. albicans*'ın aşırı derecede çoğalması ile ortaya çıkmaktadır (5, 67). Oral kavitedeki kandida kolonizasyonu mutlaka enfeksiyon varlığını göstermez. Sağlıklı bireylerin büyük bir kısmı da ağızlarında sürekli olarak *C. albicans* barındırmaktadır (5, 49). Sağlıklı bireyler için bildirilen taşıyıcılık oranı, örnek alınan popülasyona ve örnek alma tekniğinin hassasiyetine bağlı olarak % 25-75 arasında değişmektedir (5, 12, 39, 67, 137, 152, 158, 218). Yapılan bir çalışmada ülkemizdeki kandida taşıyıcılık oranı % 37.2 olarak saptanmış ve birinci sırada *C. albicans*'ın (% 75.8) yer aldığı bildirilmiştir (3). *C. albicans* ağız içinde en fazla oranda dil dorsumundan izole edilmekte, bunu sırasıyla damak ve yanak mukozası izlemektedir (12, 25, 39, 137, 146, 158, 181).

#### 4.1.1. Kandida Enfeksiyonlarına Neden Olan Faktörler

Kandidaların mide-barsak kanalı, genital bölge ve deride olduğu gibi ağızda da mikrofloranın diğer üyeleriyle uyum içinde yaşayan fırsatçı patojenler olduğu bilinmektedir (3, 42, 98, 135, 146, 218). Normal oral mikrobiyal dengeyi değiştirebilen ve bireyi organizmanın basit bir taşıyıcısı durumundan kandida enfeksiyonlu hale getiren pek çok faktör vardır (5, 25, 42, 49, 67, 98, 135, 137, 146, 163, 191, 193, 194, 213, 215, 219, 232). Bu faktörler konağa ve patojene bağlı faktörler olmak üzere iki grupta sınıflandırılabilir. Konağa bağlı faktörler üzerinde çok sayıda çalışma yapılmış olmakla birlikte, son yıllarda patojene bağlı faktörlerin araştırıldığı çalışmaların sayısı artmaktadır.

##### 4.1.1.1. Konağa Bağlı Faktörler

###### A) Sistemik faktörler

- **Fizyolojik** (yaşlılar, bebekler, hamileler)
- **Endokrin bozukluklar** (diabetes mellitus, hipotiroidizm, hiperparatiroidizm)
- **Beslenme yetersizlikleri** (demir – folat – vitamin B<sub>12</sub> eksikliği)
- **Malign / ağır hematolojik hastalıklar** (akut lösemi, agranülositoz)
- **İmmün defektler, immün sistemin baskılanması** (Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS), timus aplazisi, kortikosteroidler)

###### B) Lokal faktörler

- **Kserostomi** (Sjögren sendromu, radyoterapi, ilaçlar)
- **Geniş spektrumlu antibiyotikler**
- **Kortikosteroidler**
- **Karbonhidrattan zengin diyet**
- **Lökoplaki, ağız kanserleri**
- **Protez kullanımı** (çevre koşullarında değişiklik, travma, protez kullanım süresi, protez hijyeni)
- **Sigara kullanımı**

#### 4.1.1.2. Patojene Bağlı Faktörler

Son 20 yıldır mantar enfeksiyonlarının prevalansının değiştiği, artan morbidite ve mortalite ile etken olarak izole edilen mantarların giderek çeşitlendiği dikkat çekmekte; buna paralel olarak mantar patogenezi açıklamak için bir yandan birçok *in vitro* testler geliştirilmekte, bir yandan da hayvan modellerinde enfeksiyon oluşturularak virülans faktörlerinin önemi araştırılmaktadır (188, 228). Bu çalışmaların çoğunlukla *C. albicans* üzerinde yoğunlaştığı izlenmektedir (16, 228).

**Patojenlik**, bir organizmanın hastalık oluşturma yeteneğidir. Hastalık yapıcı karakterdeki bir mantarın vücuda girmesi enfeksiyonun oluşmasındaki ilk aşamadır ancak enfeksiyonun meydana gelmesi için yeterli değildir. Konakta üreyebilme ve çoğalma özelliği etkenin enfeksiyon oluşturabilmesi için bir ön koşuldur (226, 228). Mantarla konak arasındaki karşılıklı etkileşim sonucuna bağlı olarak ya subklinik düzeydeki enfeksiyonlar (latent veya gizli enfeksiyonlar) ve/veya klinik bulguların ortaya çıkması şeklinde hastalık meydana gelir veya enfeksiyonun ortaya çıkması önlenir (228). Etkenin hastalık yapıcı birçok özelliği ile konağın duyarlılığı tarafından belirlenen bu olay, özellikle insanlarda zarar vermeksizin yaşayan (kommensal) fakat konağın savunması zedelendiğinde dokulara yayılarak zarar verebilen kandidaların yaptıkları enfeksiyonların altındaki gerçeği oluşturmaktadır (49, 90, 228).

Yeni terapötik yaklaşımlar geliştirilebilmesi açısından kandidaların patojenik aktivitesinde rol oynayan faktörlerin iyi anlaşılmasının önemi gittikçe artmaktadır (89, 226). Kandidaların türüne ve kökenine bağlı olan bir kısım faktörler konağın bağışıklığını yenmek için birlikte rol oynarlar (49, 228). Bu faktörler *C. albicans* ve diğer kandida türlerinin virülansını belirler (228):

#### 1. Tür ve Köken

Önceleri kandida cinsi içerisinde yalnızca *C. albicans*'ın patojen olduğu düşünülmüş, 1960'lerden sonra klinik deneyim ve çeşitli deney modellerinin sonuçlarına dayanılarak *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *Candida catenulata*, *Candida dattila*, *Candida famata*, *Candida inconspicua*, *Candida lusitaniae* (*C. lusitaniae*), *Candida pulcherrima*,

*Candida zeylanoides* olmak üzere 15 türün patojen olduğu kabul edilmiştir (90, 228). Bugünkü yaklaşım artan ilaç kullanımı, cerrahi girişimler, organ nakilleri ve AIDS gibi bireyin bağışıklığını zayıflatan çeşitli sebeplerle diğer kandida türlerinin de patojen olabileceği yönündedir (90, 228).

Diğer yandan *C. albicans* kökenleri arasında da patojenite bakımından farklılıkların olabileceği yani virülans farklılıklarının varlığı ortaya konmuştur (90, 228).

## **2. Adezyon (Tutunma)**

Kandidaların kolonize olabilmeleri ve konağın mukozal yüzeylerini enfekte edebilmeleri için epitelyal yüzeylere tutunmaları gereklidir (42, 43, 49, 60, 78, 114, 115, 159, 208, 226). Kandidalar arasında adezyon açısından bir hiyerarşi söz konusudur. Daha patojen olanlar, daha az patojen olanlara göre *in vitro* olarak konağa daha fazla tutunurlar (115). En patojenik kandida türü olan *C. albicans* epitel hücrelerine *in vitro* olarak en sıkı tutunan kandida türüdür (42, 78, 115).

Kandidaların epitel hücrelerine ve biyolojik olmayan yüzeylere adezyonunu etkileyen faktörler genel olarak *in vitro* olarak araştırılmış ve maya hücrelerine bağlı faktörler (morfoloji, üreme fazı, yüzey özellikleri, diğer mikroorganizmalarla etkileşim, hidrolitik enzimler), epitel hücrelerine bağlı faktörler ve çevresel faktörler (karbonhidratlar, metal iyonları, tükürük, protezler, pH ve ısı) olarak sınıflandırılmıştır (43, 78, 159). Antibiyotik tedavisi *C. albicans*'ın adezyonunu *in vitro* olarak azaltmasına karşın, oral kavitede yarış halindeki diğer mikroorganizmaları elimine ederek *C. albicans*'ın çoğalmasına neden olmaktadır (49). *C. albicans*'ın adezyonu epitel hücrelerinin belirli bakteri türleri ile preinkübasyonu ile ya da substrata karbonhidrat eklenerek daha da kuvvetlendirilebilmektedir (51). Spesifik hücreler arası etkileşimlerin yanı sıra, *C. albicans*'ın patojenitesinde etkili olabilecek diğer bir faktör de akrilik reçineye ve diğer plastik materyallere karşı spesifik olmayan afinitesi ve bu yüzeyler üzerinde biyofilm oluşturma kabiliyetidir (42, 226).

Tükürükteki münlerin mikroorganizmaların adezyonunu olumsuz yönde etkileyerek bakteriyel ve fungal kolonizasyonun kontrolünde etkili olduğu bilinmekle birlikte (71, 101), polimetilmetakrilatın münin içeren submandibular-sublingual tükürük ile kaplanması durumunda *C. albicans*'ın *in vitro* adezyonunun arttığı ortaya konmuştur (77). Buna göre münler protez altında kalan damak mukozası gibi tükürüğün yıkama etkisinden yoksun olan bölgelerde adezyonda rol oynayabilir. Damak ile protez arasındaki tükürüğün damaktaki minör tükürük bezlerinden salgılanıyor olması ve minör tükürük bezlerinden salgılanan tükürüğün müninden zengin olması ilgi çekicidir (77).

### **3. Germ Tüp (Çimlenme Borusu)**

Enfekte dokularda *C. albicans*'ın hem maya hem de hif şekli bulunsa da hif şeklinin aktif semptomlu enfeksiyonla ilişkili olduğu, kommensal *C. albicans*'ın hemen her zaman maya şeklinde bulunduğu, çimlenmekte olan miselli hücrelerin daha virülan oldukları da bilinmektedir (226, 228).

Çimlenme ile adezyon arasındaki ilişki ile maya ve hif şeklinin epitel hücrelerine tutunmasındaki farklılık üzerinde durulmuş, çimlenme borusunun ağız epiteline daha iyi adezyonu sağladığı, buna karşın çimlenme borusu oluşumunun baskılanmasının adezyonu azalttığı gösterilmiştir (114). *C. albicans*'ın plastik materyallere adezyonunun da germ tüp oluşumuna paralel olarak arttığı gösterilmiştir (189).

Hem blastosporlar hem de germ tüp mantarın bulunduğu yüzeyi kaplayıp daha ilerilere invazyonunu gerçekleştirebilir. Bunun gerçekleşmesi için germ tüp oluşumu koşul değildir (228). Tek başına adezyonun hastalığın başlamasından sorumlu olması nadirdir ve kandida enfeksiyonunun patogeneğinde diğer faktörlerin de düşünülmesi gereklidir (90, 228).

### **4. Dimorfizm (Morfogenez)**

*C. albicans* uniselüler oval maya hücreleri (blastosporlar), uzun mayamsı hücrelerden oluşan psödohifler veya nadir de olsa gerçek bölmeli hifler halinde gelişebilen dimorfik bir mayadır (47, 49, 82, 90, 146, 152, 208, 228). Kandida türleri

içerisinde misel üreterek çoğalabildiği bilinen tek tür *C. albicans*'tır (90, 228). Hem gerçek hifler hem de psödohifler mayamsı blastospor kümeleri üreterek maya şeklinde de gelişebilirler; sıcaklık, pH ve besiyeri gibi ortam koşulları gelişecek fenotipi belirler (90, 208).

Hif formunun daha invaziv ve patojenik olduğu, kommensal olan maya formunun patojenik olmadığı yönünde yaygın bir inanış mevcuttur (49, 60, 152, 194).

*C. albicans*'ın *in vivo* olarak iki şekilde bulunabilmesi birçok araştırmacının ilgisini çekmiş, patojenlikle hangisinin ilgili olduğu üzerinde çalışılmıştır. Miselli şekil ile enfeksiyon arasında sebep sonuç ilişkisi hifin dokuya maya hücresinden daha kolay penetre olmasına, hifin sindirilmesinin daha zor olmasına ve lezyondan kazınan materyalde de *C. albicans*'ın çoğunlukla hifli şekilde gözlemlenmesine dayandırılmaktadır (228). Her iki şeklin birlikte işlev gördüğü ve bunun mayanın patojenitesinde önem taşıdığı da öne sürülmektedir (90).

## 5. Fenotip Değişimi

*C. albicans*'ta fenotipik sıçrama sistemi ilk olarak Soll ve ark. (198) tarafından bildirilmiştir. Belirli *C. albicans* kökenlerinde hücreler yeni hücrelere dönüşebilir ve en az yedi koloni fenotipi arasında, çoğunlukla da opak fenotip ve beyaz fenotip olarak adlandırılan iki renk arasında sıçrama gösterebilirler (226, 228). Bu özellik, hücre ve koloni yapısı olarak fark edilebilmektedir (198). Her iki fenotipin hücrelerinin DNA içeriği aynı kalmakla birlikte; beyaz fenotipte düzgün yüzeyli beyaz renkli koloniler ve yuvarlak tomurcuklu hücreler oluşmakta, opak fenotipte geniş yüzeyli, yassı, yüzeyi pürütlü gri koloniler ve uzun büyük hücreler görülmektedir (47, 198, 226, 228). Opak ve beyaz koloni tiplerinin hücreleri arasında hif oluşturma yeteneği, germ tüp oluşturma süresi ve düşük ve yüksek sıcaklıklara duyarlılık farklı olmaktadır (208, 228).

Beyaz opak geçişin moleküler mekanizması henüz tam açıklanamamıştır (226, 228). Bu sistemin *C. albicans*'ın patogenezinde virülans faktörü olarak epitel hücrelerine adezyonunda, konağın savunma sistemine karşı koyabilmesinde ve

antifungal ilaçlara duyarlılığının değişebilmesinde rol oynadığı öne sürülmektedir (130, 198, 228).

## **6. Toksinler**

*C. albicans*'ın maya fazında endotoksine benzer maddelerin üretimi gösterilmiştir (228). *C. albicans*'ın toksinleri yüksek ve düşük molekül ağırlıklı toksinler olmak üzere iki grupta toplanmaktadır (90, 228).

Yüksek molekül ağırlıklı toksinler, glikoprotein toksinler ve kandidotoksindir. Glikoprotein toksinler, toksik bileşikler olarak karbonhidratlar (mannoz, glikoz) ve protein içeren maddelerdir. Glikoprotein molekülünün hem protein hem de glikoz kısmının toksik etki için gerekli olduğu, bu etkide başlıca rolü mannanın oynadığı ve proteinin yardımcı olduğu öne sürülmektedir (90).

*C. albicans* glikoproteinleri, özellikle mannoproteinler, toksik rollerine ek olarak kolonizasyonda adezin olarak görev yaparlar. Kendileri toksik olmasalar da enfeksiyonu ve yayılmayı kolaylaştırıcı (agresin) olarak sayılırlar (90, 228).

## **7. Hidrolitik Enzimler**

Adezyon ve kolonizasyondan sonraki aşama kandidaların epitel hücrelerine invazyonudur. Bu süreçte hidrolitik enzimlerin rol oynadığı düşünülmektedir (42, 147).

Mantarlar konağın hücre zarlarında işlev bozukluğuna sebep olarak invazyona yardımcı olan enzimler oluşturma yeteneğine sahiptirler (89, 228). Zarlar lipid ve proteinlerden yapılmış olduklarından enzimlerin hedefini oluştururlar (89, 90, 228). Patojenik mantarların salgıladığı ve patogenezele ilgisi olduğu düşünülen enzimler iki ana grupta toplanmaktadır; (i) peptid bağlarını hidrolizleyen proteinazlar, (ii) fosfoliseridleri hidrolizleyen fosfolipazlar (89, 90, 228). Bu enzimlerden en fazla proteinazlar üzerinde çalışılmıştır. Fosfolipazlar konusundaki bilgi ise sınırlıdır (49, 147, 204).

### (i) Proteinazlar

*C. albicans* ve diğer kandida türlerinin bazıları tek nitrojen kaynağı olarak protein içeren besiyerlerinde üretildiklerinde proteinaz enzimi salgırlar (147, 184). Bu hücre dışı enzimin diğer kandida türlerinden *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae*, *C. krusei* ve *C. guilliermondii*'de de bulunduğu gösterilmiş olmakla birlikte rolleri henüz açıklığa kavuşturulamamıştır (49, 147, 226, 228).

Salgısal aspartil proteinazlar (SAP'lar) albümin, hemoglobın, keratin, kazein, kollajen, salgısal immünoglobulin A (IgA) gibi çok sayıda proteini parçalama kabiliyetine sahiplerdir (177, 184, 226). Bugüne kadar *C. albicans*'ın 9 farklı SAP enzimi tanımlanmış ve yapılan çalışmalarla proteolitik aktivitenin doku invazyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (47, 177, 226).

Yapılan çalışmaların çoğunun sonuçlarına göre, proteinaz üretmeyen *C. albicans* ve diğer türlere ait kökenlerin proteinaz üreten kökenlere oranla daha zayıf patojen oldukları ya da patojen olmadıkları gösterilmiştir (127, 183). Oral kandidiazisli hastaların ağızlarından izole edilen *C. albicans* kökenlerinin SAP aktivitesinin sağlıklı bireylerden elde edilenlerden anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (126).

Yapılan çalışmalara dayanılarak proteinazların kandidaların patojenliğine katıldığı izlenimi edinilmekteyse de hem mayayla hem de konakla ilgili diğer faktörler de göz önüne alınmalıdır; belirli bir kökende proteinaz üretme yeteneğinin bulunması virülansı garanti etmemektedir (60, 90, 147, 208, 228).

### (ii) Fosfolipazlar

Ekstraselüler fosfolipazlar birçok mikroorganizma tarafından üretilen ve fosfolipidleri parçalayarak konak hücre membranında hasara yol açabilen önemli bir enzim grubudur (103, 104, 154, 208).

Fosfolipazlar, gliserofosfolipidlerdeki bir veya daha fazla ester bağını hidrolize etme yeteneğine sahip olan enzimlerdir (89, 104, 226). Fosfolipaz A, fosfolipaz B,

fosfolipaz C, fosfolipaz D, lizofosfolipaz ve lizofosfolipaz-transaçilaz mayalar tarafından salgılandığı gösterilen ekstraselüler fosfolipaz enzimleri olmakla birlikte bunlardan en önemlisi fosfolipaz B'dir (89, 154, 204).

Konak hücreye invazyon, öncelikle penetrasyonu ve dış hücre zarının harabiyetini gerektirmektedir. Bu geçiş süreci, büyük olasılıkla fiziksel veya enzimatik yoldan, ya da ikisinin kombinasyonu aracılığıyla gerçekleşir. Fosfolipidler ve proteinler konak hücre zarının başlıca kimyasal bileşenleridir. Bu kimyasal bileşenlerden fosfolipidleri hidrolize etme yeteneğinde olan fosfolipaz enzimi büyük olasılıkla konak hücreye invazyon sırasında oluşan membran hasarı sürecinde yer almaktadır (89).

Önemli bir patojenite faktörü olan fosfolipaz enzimi, konak hücreyi lizise uğratmakta veya hücrenin yüzey özelliklerini değiştirmektedir. Ortaya çıkan bu değişikliklerin mantarın dokuya adezyonuna ve penetrasyonuna yardımcı olduğu düşünülmektedir (26, 47). Bu etkileri nedeniyle fosfolipaz enzimi enfeksiyonun patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır (22, 103). Fosfolipaz enziminin varlığı kadar miktarı da virülans açısından önem taşımaktadır (26).

*C. albicans*'ın ekstraselüler fosfolipaz aktivitesi ilk olarak 1960'lı yıllarda bu mayanın yumurta sarısı ve lesitin içeren besiyerinde üretilerek lipidlerin yıkım ürünlerinin analiz edilmesi yoluyla saptanmıştır (22, 89, 154). Pugh ve Cawson (173) 1975 yılında *C. albicans*'ın fosfolipaz A ve lizofosfolipaz aktivitesini sitokimyasal bir yöntemle göstermişlerdir. Daha sonra aynı çalışmacılar bu yöntemle civciv koryoallantoik membranı modelinde kandida invazyonunun ultrastrüktürel ayrıntılarını ve fosfolipaz üretiminin lokalizasyonunu değerlendirmişlerdir (174). *C. albicans* blastosporlarının hücre zarına tutunduğu anda başlayan invazyon sonucunda blastosporlarda hücresel değişimler ortaya çıktığını, blastosporların çoğunun fosfolipaz aktivitesi uç kısımda daha fazla olan hifler oluşturduklarını ortaya koymuşlardır. En yüksek fosfolipaz aktivitesini hiflerin membran ile direkt temas halinde olduğu bölgelerde saptamışlar, genel olarak membrana sadece hiflerin başarılı bir şekilde invaze olabildiği sonucuna varmışlardır. Bu sonuçlara dayanarak, ekstraselüler fosfolipazların *C. albicans*'ın dokuya invazyonunda önemli rol oynadığını öne

sürmüşlerdir. Price ve Cawson (171), kolon kromatografisi ile *C. albicans*'ta fosfolipaz A ve lizofosfolipaz aktivitesi varlığını saptamışlardır.

Daha sonra gerçekleştirilen çalışmalar, kandida fosfolipazlarının saptanması için basit yöntemler geliştirilmesine yöneltilmiştir. 1980 yılında Odds ve Abbott (156), *C. albicans*'ta hücre içi fosfolipaz A ve lizofosfolipaz aktivitesinin ölçülmesi için biyokimyasal bir yöntem bulmuşlardır. Bu yöntemin dezavantajı, zaman alıcı olmasından dolayı çok sayıda izolatın test edilmesi için uygun olmamasıdır. 1982 yılında Price ve ark. (172) *C. albicans*'ın fosfolipaz aktivitesinin nicel olarak saptanabildiği plak yöntemini bularak bu dezavantajın üstesinden gelmişlerdir. Bu yöntemde, büyük miktarlarda fosfolipid içeren yumurta sarısının eklendiği Sabouraud dekstroz agar (SDA) besiyerinde 37°C'de 48 saat inkübasyon sonrası üreyen kandida izolatlarından “fosfolipaz pozitif” olanların kolonilerinin etrafında belirgin, yoğun, beyaz bir presipitasyon zonu oluşmaktadır. Bu zon, büyük olasılıkla fosfolipaz aktivitesi ile yumurta sarısında mevcut olan fosfolipidlerin parçalanması sonucu yağ asitleri ile kalsiyum kompleksinin formasyonuna bağlıdır (89, 172). Özellikle fosfolipaz B aktivitesinin saptandığı bu teknik, 1984 yılında Samaranayake ve ark. (187) tarafından modifiye edilmiştir.

Plak yöntemi ile farklı kandida türlerinin fosfolipaz üretme kabiliyetlerinin incelendiği çalışmalarda başlarda sadece *C. albicans*'ın ekstraselüler fosfolipaz ürettiği gösterilebilmiş ve uzun bir süre fosfolipaz üretiminin kandida türleri arasında *C. albicans*'a özgü olduğu gibi bir izlenim edinilmiştir. Daha sonraları *C. albicans* dışındaki kandida türlerinden bir kısmında da ekstraselüler fosfolipaz aktivitesi ve bu enzimatik aktivitenin potansiyel virülans faktörü olarak işlev gördüğü gösterilmiştir (26, 54, 55, 62, 63, 89, 96, 113).

Barrett-Bee ve ark. (26), ilk kez bir mürin kandidiazis modeli kullanarak ekstraselüler fosfolipazların virülanstaki rolünü değerlendirmişlerdir. Fosfolipaz aktivitesi yüksek olan *C. albicans* izolatlarının yanak epitel hücrelerine daha kuvvetli tutunduğu ve farelerde daha yüksek oranda mortaliteye neden olduğunu saptamışlardır. Fosfolipaz aktivitesi daha düşük olan *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *Saccharomyces*

*cerevisiae* (*S. cerevisiae*) suşlarının epitel hücrelerine adezyonunun daha düşük olduğu ve farelerde daha az letal olduğunu da bildirmişlerdir.

İbrahim ve ark. ise (103) kommensallerle karşılaştırıldığında kan izolatlarında ekstraselüler fosfolipaz aktivitesinin daha yüksek, germinasyonun daha hızlı, oluşan çimlenme borularının daha uzun olduğunu saptamışlardır. Bu bulgular, fosfolipaz aktivitesinin germinasyon ve konak dokulara invazyonda etkili olduğunu düşündürmektedir. Aynı çalışmada fosfolipaz enziminin yanı sıra proteinaz enzimi, adezyon, germinasyon, üreme hızı ve endotel hücrelerine zarar verme yeteneği gibi virülans faktörleri de incelenmiş, tüm bu faktörler arasında yalnızca fosfolipaz enzimi üretiminin farelerde mortaliteye neden olduğu saptanmıştır.

Fosfolipaz aktivitesinin karbonhidrat konsantrasyonu, karbonhidrat çeşidi, hücre dışı pH ve ısı gibi çevresel ve fiziksel faktörlerden de etkilendiği saptanmıştır (145, 172, 187). Yüksek karbonhidrat konsantrasyonunda, küçük bir pH aralığında (3.6-4.7) ve 37°C'den düşük sıcaklıkta aktivitede artış görülmektedir.

Fosfolipazların virülansta önemli rolü olduğunun anlaşılması, yeni antifungal stratejilerin belirlenmesinde yol gösterici olabilecektir. Kandida enfeksiyonlarında virülans faktörleri olarak önemli rol oynadıkları birçok çalışma ile gösterilen fosfolipazların önemli bir antifungal hedef teşkil ettiği öne sürülmekte ve fungal fosfolipazları hedefleyen ilaçların geliştirilmesi konusunda adımlar atılmaktadır (60, 89, 104, 150, 203, 214, 223). Bunun yanı sıra, fungal ekstraselüler fosfolipazlar, özellikle de fosfolipaz B, kandida enfeksiyonlarının tanısı için ileri serolojik testlerin geliştirilmesinde de yararlı olabilecektir (89).

#### **4.1.2. Kandida Türlerinin Ağızda Neden Olduğu Enfeksiyonlar**

Oral kandidiazis farklı formlarda ortaya çıkabilmektedir. En sık olarak Lehner (131) tarafından ortaya atılan akut psödomembranöz kandidiazis, akut atrofik kandidiazis, kronik hiperplastik kandidiazis, kronik atrofik kandidiazis şeklindeki sınıflama kullanılmakla birlikte 1990 yılında Holmstrup ve Axéll'in (99) ve

1997 yılında Axéll ve ark.'ın (19) önerdikleri sınıflamanın kullanımının daha anlamlı olduğu düşünülmektedir:

## 1. Primer Oral Kandidiazis

### A. Akut formlar

- Akut psödomembranöz kandidiazis
- Akut eritematöz (atrofik) kandidiazis

### B. Kronik formlar

- Kronik psödomembranöz kandidiazis
- Kronik eritematöz kandidiazis
- Kronik hiperplastik kandidiazis (plak tip ve nodüler tip)

### C. Kandidaya bağlı lezyonlar

- Protez stomatitisi
- Median romboid glossitis
- Anguler *cheilitis*

### D. Kandida ile süperenfekte olmuş keratinize primer lezyonlar

- Lökoplaki
- Liken planus
- Lupus eritematodes

## 2. Sekonder Oral Kandidiazis (Kronik Mukokütanöz Kandidiazis (KMK))

Akut psödomembranöz kandidiazis genellikle yeni doğanlarda, immün sistemi baskılanmış hastalarda ve İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) ile enfekte hastalarda ortaya çıkar (5, 50, 52, 67, 146, 152, 179, 193, 219, 232). Dilde, damakta ve yanak mukozasında beyaz, süt kesliğine benzeyen plaklar şeklinde görülür (5, 50, 52, 67, 99, 137, 146, 152, 179, 180, 190, 191, 219, 232). Lezyonlar silinince geride eritematöz bir taban bırakırlar (5, 50, 67, 99, 135, 137, 146, 152, 163, 164, 179, 180, 191, 193, 219, 232).

Akut eritematöz (atrofik) kandidiazis, uzun süreli kortikosteroid veya geniş spektrumlu antibiyotik kullanımını takiben ortaya çıkabilir (52, 137, 146, 152, 163, 179, 193, 219). Kırmızılığın tanımlanması için “atrofik” teriminin kullanılması tartışmalıdır. Sadece epitel kalınlığının azalmasına yani atrofiye bağlı olmayıp damarlanmanın artması sonucu da ortaya çıkabilir. Bu nedenle kırmızı/kırmızılaşmış anlamına gelen “eritematöz” teriminin kullanımı tercih edilmektedir (99, 179, 180). Genellikle aynı anda damakta ve papillaların kaybı ile beraber dilin dorsumunda eritematöz lekeler şeklinde görülür (kontakt lezyonu) (5, 50, 137, 146, 152, 179, 180, 191, 219, 232). Etkilenen bölgeler eritemli, parlak ve hassastır (5, 135, 219).

Kronik hiperplastik kandidiazis genelde yanak mukozasının anterior kısmında veya dilde silindiğinde uzaklaşmayan, beyaz, sıkıca yapışık plaklar şeklinde ortaya çıkar (5, 67, 137, 146, 152, 179, 193, 219, 232). Sigara kullanımı ile ilişkilidir. “Kandidal lökoplaki” olarak da bilinmektedir ve en seyrek rastlanan kandidiazis tipidir (5, 52, 219). Malign transformasyon riski taşıyabileceğini öne süren görüşler vardır (52, 146, 190).

Median romboid glossitis; dilin dorsumunda, circumvallate papillerin anteriorunda filiform papillerin kaybı ile ortaya çıkan eritematöz bir leke şeklindedir (5, 13, 67, 135, 146, 179, 193, 232). Eskiden gelişimsel bir anomali olarak kabul edilen median romboid glossitisin bir tür kazanılmış kronik oral kandidiazis olduğu düşünülmektedir (13, 191, 232).

Anguler *cheilitis* (perleş) dudak köşelerinde eritematöz fissürler olarak ortaya çıkar (50, 67, 135, 137, 152, 179, 193, 232). Etyolojisinde; protezlerin uzun süre kullanılması durumunda kemik rezorbsiyonuna bağlı olarak dikey boyutun azalması, ileri yaşlarda dudak çevresi dokusunun gerginliğini kaybetmesi (kollajen doku kaybı) ile dudak köşelerinin katlanması, demir eksikliği anemisi ve vitamin B<sub>12</sub> eksikliği sayılabilir (5, 42, 135, 146, 164, 219, 224, 232). Tek başına veya oral kandidiazisin diğer formlarıyla birlikte görülebilir (5, 50, 52, 193, 219).

Homojen olmayan lökoplakilerin üzerinde de kandidalar kolayca gelişebilmektedirler (120). Oral liken planuslu hastalarda da lezyonlar sıklıkla kandidalarla enfekte olabilmektedir (120, 134). Bu tür lezyonlarda sekonder olarak ortaya çıkan kandida enfeksiyonunun nedeninin epitel yüzeyindeki yapısal değişimler veya hücrel immünitede *C. albicans*'a karşı ortaya çıkan değişiklikler olduğu düşünülmektedir (42, 134).

KMK; deri, müköz membranlar ve tırnakların persiste kandidiazisi ile karakterizedir (67). Bazı hastalarda kandidiazisin yanı sıra paratiroid, tiroid, böbrek üstü ve pankreas bezlerini tutan hormonal problemler de görülebilir (67). Hücrel bağışıklık bozukluğu kandida ile sınırlıdır, diğer patojenlere karşı bağışıklık genellikle normaldir.

#### **4.2. Protez Stomatitisi**

Protez stomatitisi, tam ve bölümlü hareketli protezlerin altındaki mukozada ortaya çıkan kronik iltihabi doku değişikliğidir (5, 14, 24, 40, 66, 72, 98, 108, 146, 153, 162, 163, 164, 179, 190, 193, 219, 224). Bu değişikliğe hareketli ortodontik apareyler ve obturatörler altında da rastlamak mümkündür (219).

Literatürde *denture sore mouth*, *chronic denture palatitis*, *stomatitis venenata*, *chronic atrophic candidiasis*, *denture-related candidiasis*, *stomatitis prothetica*, *stomatopathia prothetica* gibi İngilizce ve Latince isimler kullanılmış olsa da, genelde etken olarak protez varlığından daha fazla etkili başka bir neden bulunmadığından “*denture stomatitis*” yani “protez stomatitisi” teriminin kullanımı tercih edilmektedir (14, 102, 224). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sınıflamasında da bu şekilde adlandırılmıştır (*denture stomatitis*, ICD10-K12.1).

Protez stomatitisi, genellikle üst tam protezlerin altında kalan mukozanın klinik görüntüsü temel alınarak sınıflandırılmıştır (14, 219). Bu sınıflamalar içinde en çok kullanılan 1962 yılında Newton (153) tarafından yapılan ilk protez stomatitisi sınıflamasıdır. Newton, protez stomatitisini 3 grupta incelemiştir:

Tip 1: Nokta şeklinde hiperemik odaklar, lokal enflamasyon

Tip 2: Protez altında kalan dokularda yaygın hiperemi, yaygın enflamasyon

Tip 3: Yaygın enflamasyon ile birlikte papiller hiperplazi

Bu sınıflamadan yola çıkarak 1970 yılında Budtz-Jørgensen ve Bertram (44) aynı değişiklikleri ifade etmek için basit lokalize enflamasyon, basit yaygın enflamasyon, granüler enflamasyon terimlerini kullanmışlardır. 1983 yılında ise Bergendal ve Isacsson (33) klinik ve histolojik bulguları temel alarak farklı bir sınıflama önermişler, atrofik ve hiperplastik protez stomatitisi terimlerinin kullanımını daha uygun bulmuşlardır.

Protez kaide plağının altında çok küçük kanama alanları şeklinde görülen Newton Tip I protez stomatitisinin daha çok proteze bağlı travma sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (34). Newton Tip II protez stomatitisi protez sınırları içinde yaygın hiperemi ile karakterize olup kandida enfeksiyonu ile ilişkilendirilmektedir (34, 108, 164). Damaktaki yaygın hiperemiye küçük mukoza hiperplazilerinin eşlik ettiği Newton Tip III protez stomatitisinde ise travma ve kandida enfeksiyonu kombinasyonunun etkili olduğu düşünülmektedir (34). Tedavi edilmeyen olgularda oluşumun Tip I, II ve III sırasıyla ilerleyebileceği öne sürülmektedir (153, 224).

Protez stomatitisinin tanısındaki en önemli özellik, eritemli görüntünün her zaman protez sınırları içerisinde kalmasıdır (50, 98, 137, 152, 163, 164, 190, 191, 232). Olgular hemen her zaman yalnız üst çenede görülmektedir (5, 72, 102, 105, 137, 151, 152, 153, 163, 164, 178, 219, 224, 232). Alt protezler vakum yapmadıkları için mukozayı sıkıca örtmezler. Araya tükürüğün girmesiyle bölgenin kendiliğinden temizlenmesi veya dış etkenlerin seyreltilmesi söz konusudur. Bu nedenle alt çenede protez stomatitisi oluşmaz denebilecek kadar enderdir (50, 137, 153, 163, 164, 190, 219, 224, 232).

Protez stomatitisinde yanma, yara hissi, tat değişikliği gibi subjektif semptomlar ya hiç yoktur ya da çok azdır (14, 67, 98, 105, 152, 163, 164, 190, 191, 219, 224, 232). Hastalar genelde değişikliğin farkında bile değildir.

Hareketli protez kullanan bireylerin % 10-70'inde protez stomatitisi görülebilmektedir (5, 8, 14, 20, 38, 72, 85, 102, 105, 125, 136, 178, 179, 186, 217, 224). Bildirilen oranların çok değişken olması protez kullanma alışkanlıklarındaki farklılıklara ve seçilen hasta gruplarında predispozan sistemik faktörlerin varlığına bağlı olabilir (65). Vakaların bir kısmında protez stomatitisi ile birlikte anguler *cheilitis* ve median romboid glossitis de görülebilmektedir (13, 14, 34, 50, 72, 85, 163, 164, 219, 224).

Birçok araştırmacı, protez stomatitisinin daha çok kadınlarda görüldüğü sonucuna varmıştır (6, 20, 85, 151, 170, 197, 219, 232). Bununla birlikte, erkeklerde ve kadınlarda görülme sıklığının eşit olduğunu (8, 24, 30, 122) ya da erkeklerde daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (121, 136).

Histolojik olarak epitelin bazal tabakası civarında ve bağ dokusunda plazma hücreleri ve lenfosit infiltrasyonu ile karakterize şiddetli enflamatuvar reaksiyon, epitelde atrofi ve epitelyal hiperplazi görülmektedir (17, 41, 50, 110, 163, 164). Epitelyal değişimler çok belirgin olmakla birlikte hücresel atipi gözlenmemektedir (41).

#### **4.2.1. Protez Stomatitisinin Etyolojisi**

Protez stomatitisinin etyolojisinde çok sayıda faktörün aynı anda rol oynadığı (multifaktöriyel), primer bir etyolojik faktörün mevcut olmadığı düşünülmektedir (14, 66, 163, 219). Etyolojide rol oynayan faktörleri eksojen ve endojen faktörler olarak 2 grup altında incelemek mümkündür (162, 163, 164).

##### **4.2.1.1. Eksojen Faktörler**

###### **1. Protezler**

Newton Tip I protez stomatitisinin sadece proteze bağlı travma sonucu ortaya çıktığı, diğer protez stomatitisi tiplerinde ise bu faktörün rolünün daha az olduğu düşünülmektedir (14, 219).

Dikey boyutun yüksek olması, protezin şekil uyumsuzluğu, protezin içinin pütürlü oluşu, yanlış oklüzyon ve artikülasyon gibi protez hataları; diş sıkma ve

gıcırdatma, protezi emme gibi parafonksiyonel alışkanlıklar; protezi gece-gündüz devamlı taşıma alışkanlığı mukozanın direncinin düşmesini ve iltihaplanmasını kolaylaştıran faktörlerdir (162, 163, 164).

Protezi gece-gündüz devamlı taşıma alışkanlığı uyumsuz bir protezin neden olduğu mekanik travmayı ve dokunun protez üzerindeki plak ile temas süresini artırarak diğer faktörlerle beraber mukozanın iltihaplanmasını kolaylaştıracak yönde etkilemektedir (14, 98, 163, 232). Protezin neden olduğu travma dokunun enfeksiyona karşı direncini düşürmekte, epitelin bariyer fonksiyonunu azaltarak kandida antijenlerine ve toksinlerine geçirgenliğini arttırmaktadır (41, 42, 43, 66, 193).

Protezler mekanik travmanın yanı sıra, altlarında kalan dokuya oksijenin ve tükürüğün ulaşmasını engelleyerek düşük pH'lı ve anaerobik bir lokal ortam oluştururlar (5, 41, 42, 43, 105, 146, 193, 197, 224, 232). Böyle bir ortamda *C. albicans* türü mayaların hücre dışı enzimlerinin aktivitesinin arttığı düşünülmektedir.

Protez üzerindeki plak birikintileri, bakteri ve mantarların üremesi için uygun ortam oluşturmakta ve protez stomatitisinin gelişimini kolaylaştırmaktadır (30, 85, 88, 107, 122, 125, 155, 219). Protez üzerindeki plak kompleks bir biyofilmden oluşur (53). Ağız içindeki doğal ya da sentetik yüzeylere tutunan ekzopolimerik bir matriksle çevrelenmiş mikroorganizma topluluğuna “**biyofilm**” adı verilmektedir (78, 175). Protezin yüzeyinin pürüzlü olması yüzey alanının artmasında, *C. albicans* biyofilmlerinin oluşum ve gelişiminde ve biyofilmlerin organizasyonunda rol oynar (129, 175, 192). Mekanizması bilinmemekle birlikte, kandida biyofilmlerinin serbest maya hücreleri (planktonikler) ile karşılaştırıldığında, antifungallere ve konak savunmasına daha fazla direnç gösterdikleri ortaya konmuştur (53, 97, 109, 175).

Geçmişte, protez stomatitisinin protez kaide materyallerine karşı bir alerjik reaksiyon olduğu düşünülmekteydi (86). Protez kaide materyallerinin polimerizasyonundan kalan artık monomer toksik mukoza reaksiyonlarına neden olabilmekte fakat kısa sürede monomerin kaybolması ile kendiliğinden yok olmaktadır (21, 162, 224). Bu nedenle protez stomatitisi gibi kronik bir iltihabın nedeni olarak

görülmemelidir (14, 50, 162, 163). Protez kaide materyallerine karşı ortaya çıkan gerçek alerjik reaksiyon insidansı son derece düşüktür ve alerjik reaksiyonda eritemli alanın protez sınırlarının dışına çıkması nedeniyle klinik görüntü de farklıdır (14, 162, 163).

## **2. Mantarlar ve Bakteriler**

Genel olarak primer etyolojik faktörün mikrobiyal olduğu, protez stomatitisinin ortaya çıkmasında fırsatçı bir patojen olan *C. albicans*'ın varlığının önemli rol oynadığı kabul edilmektedir (41, 64, 108, 143, 186, 224). Protez stomatitisi hastalardan izole edilen diğer kandida türleri arasında *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* ve *C. krusei* sayılabilir (43, 72, 143, 170, 210).

Newton Tip II ve III protez stomatitisinde durumu başlatan faktörün daha çok kandida enfeksiyonu olduğu düşünülmektedir (122). Kandida taşıyıcılığının protez stomatitisinin başlamasında ve gelişmesinde rolü olduğu ve özellikle *C. albicans*'ın kommensal bir mikroorganizmadan patojen bir mikroorganizmaya dönüşümünün ağız içindeki koşulların değişimine bağlı olduğu görüşü hakimdir (182).

Protez stomatitisi bireylerde kandidaların yanı sıra Gram (+) kok ve çomak miktarlarının da yüksek olduğu saptanmıştır (20, 116, 124, 209, 217).

## **3. Sigara Kullanımı**

Sigara kullanımının, kandida kolonizasyonu ve enfeksiyonunda önemli lokal etkiye sahip olduğu öne sürülmekle birlikte (13, 30, 41, 122, 158, 181, 185, 186, 197) mekanizması kesin olarak açıklanamamıştır (199). Bununla birlikte sigara dumanındaki katranın protez plağına ve yapay dişlere tutunarak protez yüzeyinde bakteri plağı oluşumunu kolaylaştırdığı ve kandida kolonizasyonunu arttırdığı öne sürülmektedir (13).

### **4.2.1.2. Endojen Faktörler**

#### **1. Tükürük**

Tükürük, normal oral mikrofloranın muhafaza edilmesinde önemli rol oynamaktadır (9, 56, 75, 101, 196). Patojenik antijenleri seyreltir ve mukozayı mekanik

olarak temizler (5, 52, 166). 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 (5, 52, 56, 71, 75, 101, 193, 205). İleri yaş (71, 148, 166, 215), radyoterapi (5, 9, 10, 56, 71, 75, 83, 176, 196, 215), bazı ilaçların kullanımı (5, 56, 71, 75, 133, 137, 142, 151, 166, 196, 213, 215, 225) ve tükürük-gözyaşı başta olmak üzere tüm salgı bezlerinin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize bir kronik enflamatuvar otoimmün hastalık olan Sjögren sendromu (1, 5, 7, 52, 56, 75, 196, 215) gibi nedenlerle tükürük azalabilmektedir. Bu durum ağzın temizlenememesine, yabancı maddelere karşı seyreltici ve tampon görevinin yok olmasına, bakteriyel enzimlere karşı antikor yapımı fonksiyonlarında azalmaya neden olmakta ve üzeri protez ile kaplı mukozada iltihap oluşumu için uygun ortam hazırlamaktadır (5, 162, 163, 164, 193).

Sistemik olarak antihistaminikler, trisiklik antidepresanlar, bazı antihipertansifler, hipnotikler ve sedatifler gibi ilaçların kullanımının tükürük akış hızını etkileyen en önemli faktörlerden biri olduğu (133, 146, 225), tükürük akış hızı düşük olan bireylerde tükürüğün tamponlama kapasitesi ve pH'sının düşük, kandida sayısının ise yüksek olduğu öne sürülmektedir (142). Tükürük akış hızı düştüğünde immünoglobulin miktarında da azalma meydana gelmesi doğaldır. İmmünoglobulinlerin, özellikle de müköz membranların savunmasında önemli rolü olan IgA miktarının azalması durumunda kandida kolonilerinin müköz membranlara adezyonu artmaktadır (133).

Uyarılmamış tükürük akış hızı ortalama 0.32 ml/dak (0.1-0.5 ml/dak arasında) olup 0.1 ml/dak'ın altındaki değerler düşük olarak kabul edilmektedir (75, 101). Tükürüğün normal pH'sı ise 6-7 arasında olup hafif asidiktir. Tükürüğün tamponlama kapasitesi ve akış hızı pH'yı etkilemektedir (101). Tükürük akış hızının düşmesi pH'sının düşmesine ve kandida sayısının artmasına sebep olmaktadır (142, 149).

## **2. Diabetes mellitus**

Diabetes mellitus; metabolizma değişikliğine bağlı olarak savunma mekanizmasında zayıflamaya neden olduğundan, oral kandida enfeksiyonlarının oluşumunu kolaylaştırmakta (27, 32, 94, 105, 162, 168, 212) ve mekanik irritasyonların

zarar verici etkisini arttırmaktadır (163). Diyabetli hastalarda, polimorf nüveli lökositler veya hücrel immünitedeki gizli fonksiyonel defektlerin kandidalara karşı savunma mekanizmasının bozulmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir (27, 94, 168, 208, 212, 215). Diyabetli hastalarda kandidaya bağlı lezyonlar olan protez stomatitisi, median romboid glossitis ve anguler *cheilitis* daha sık görülmektedir (93, 94). Diabetes mellitusun sigara, protez kullanımı gibi lokal faktörlerle birlikte kandida popülasyonunun artışı etkili olabileceği düşünülmektedir (73, 94, 111, 206).

Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında diyabetli hastalarda tükürük akış hızı ve ortalama pH'nın istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük, oral mukoza yüzeylerinde kandida yoğunluğunun yüksek olduğu saptanmış ve bu durum tükürükteki yüksek glikoz konsantrasyonuna bağlanmıştır (23, 27, 32, 73, 111). Bu bulgular, ortaya konmuş olan kandida ve protez stomatitisi ilişkisi de göz önünde tutulduğunda, normal glikoz metabolizmasına sahip bireylere oranla diyabetli bireylerde protez stomatitisine daha sık rastlanabileceğini akla getirmektedir. Buna karşın yapılan bazı çalışmalar, diabetes mellitus ve protez stomatitisi arasında böyle bir ilişkiyi desteklerken (8, 23, 73, 93, 94, 212), bazı çalışmalarda böyle bir ilişkinin varlığı gösterilememiştir (169, 197).

### **3. Beslenme ile İlgili Faktörler**

Demir eksikliği anemisinin protez stomatitisinin etyolojisinde önemli bir faktör olduğu öne sürülmektedir (42, 64, 105, 165, 190). Protez kullanan bir grup hastada, düşük plazma demir ve serum transferrin konsantrasyonu ile dudak köşelerinin kandida enfeksiyonu arasında ilişki olduğu gösterilmiş, bunun yanı sıra bazı demir eksikliği olgularında kandida antijenlerine karşı lenfosit cevabının azalmasına bağlı olarak oral kavitede *C. albicans* miktarında artış saptanmıştır (42). Bu bilgiler ışığında demir eksikliğinin hücrel immüniteyi baskılayarak protez stomatitisi oluşumuna yatkınlık yaratabileceği sonucuna varılabilir (42, 202). Vitamin B<sub>12</sub> ve folik asit eksikliğinin de protez stomatitisi oluşumunda rol oynayabileceği öne sürülmektedir (66).

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 karşı glikozun kandidaların tükürükte çoğalmasını (28) ve karbonhidratların *C. albicans*'ın ağız epitel hücrelerine (42) ve akrilik yüzeylere (69) adezyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda kandida biyofilmlerinin oluşumunda ve adezyonda en fazla glikozun etkili olduğu, bunu galaktoz ve sukrozun izlediği belirlenmiştir (53, 109). Protez stomatitisi hastalarda sukroz içeren ağız gargaralarının klinik tabloyu şiddetlendirdiği ve kandida miktarını arttırdığı bildirilmiştir (42, 161). 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 (160).

#### **4. Ağız Mukozasının Kronik Hastalıkları**

Protez ve protez üzerindeki plak gibi yabancı maddelere karşı tolerans ağız mukozasının herhangi bir kronik hastalığında daha da azalabilir (162). Oral liken planus, benign mukoza pemfigoidi, pemfigus vulgaris gibi hastalıklar protez altındaki mukozanın enfeksiyonunu kolaylaştırıcı rol oynayabilirler (162, 163).

#### **5. İmmün Sistem Bozuklukları**

Lokal doku direncinin düşmesine neden olabilen tüm immün sistem bozukluğu ile ilgili hastalıklar da protez stomatitisinin oluşumunu kolaylaştıran faktörler olarak düşünülebilir (76, 163, 190).

#### **6. Bazı İlaçların Kullanımı**

Topikal antibiyotik ve kortikosteroid tedavisi de risk faktörleri arasında sayılabilir (98, 146, 232). Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, bakteri ve maya florası arasındaki normal simbiyoz yaşamı bozarak kandida enfeksiyonlarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır (208).

##### **4.2.2. Protez Stomatitisinin Tedavisi**

Protez stomatitisi olgularının çoğunda herhangi bir semptom söz konusu olmadığından tedavinin gerekliliği konusunda hastalarda bir takım şüpheler doğabilir (105). Mukozanın kronik bir enfeksiyonu olan protez stomatitisinin yumuşak doku hiperplazilerine ve hatta daha ender olmakla birlikte destek kemiğin rezorbsiyonuna yol

açarak protezin desteğinin kaybolmasına neden olabileceği ileri sürülmüştür (42, 105). Ayrıca protez altında kalan mukozadaki kandida kolonizasyonu gastrointestinal kanalın da mayalarla kolonize olmasına yol açabileceğinden tedavi edilmeli ve tekrar oluşumu önlenmelidir (42).

Tedavi yöntemi, protez stomatitisinin multifaktöriyel etyolojiye sahip olduğu dikkate alınarak seçilmelidir. Çoğu vakada protez hataları giderildikten sonra protezin temiz tutulması ve sürekli protez takılması alışkanlığından vazgeçilmesi ile antiseptik ve antimikotik ilaç tedavilerine gerek kalmayacağı öne sürülmekle birlikte (14) bazı çalışmalarda bu yaklaşımın gerçekçi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (35, 37,57).

Tip I protez stomatitisinin etyolojisinde travma önemli rol oynadığından protez hatalarının giderilmesi, hatalar giderilemiyorsa protezin yenilenmesi gibi yaklaşımlar denenmelidir (66, 105, 162, 170, 224).

Protezin uyumunun düzeltilerek protez travması nedeniyle mukozada meydana gelen irritasyonun azaltılmasında kullanılan yumuşak astar maddelerinin protez stomatitisi tedavisinde kullanımı kandida kolonizasyonunu kolaylaştırdığından tavsiye edilmemektedir (46, 66, 76, 224).

Tip II ve III protez stomatitisinde en önemli terapötik yaklaşım ağız ve protez hijyeninin etkin olarak sağlanmasıdır (42, 43, 67, 105, 162, 224). İmmün sistemi baskılanmış olanlarda, enfeksiyonun yaygın olduğu durumlarda, ağız ve protez hijyeninin sağlanamadığı hastalarda antimikotik tedaviye başvurulmalıdır (42, 57).

Protezlerin temizliğinde temel olarak mekanik ve kimyasal olmak üzere iki yöntem kullanılmaktadır (61, 192). Mekanik temizleme su, sabun ya da diş macunu ile fırçalamayı ve dezenfektan solüsyonlar içinde ultrasonik uygulamayı içermektedir (61, 192). Alkalın peroksitler, alkalın hipokloritler, seyreltilmiş asitler, dezenfektan ajanlar ve enzimler olarak sınıflandırılan kimyasal protez temizleyici ajanlardan en etkililerinin etilendiamintetra-asetik asit veya papain, lipaz, amilaz, tripsin gibi proteolitik enzimler içeren solüsyonlar olduğu, bu solüsyonların bakterisidal ve fungusidal etkileri

bulunduğu öne sürölmektedir (48, 61, 192, 216). Mikrodalga uygulamasının protezlerin sterilizasyonunda kimyasal sterilizasyon ajanlarına alternatif bir yöntem olarak kullanılabileceği düşünölmektedir (70, 192, 217, 220).

Antimikotik tedavi, antifungal ilaçların ve protez dezenfeksiyonu için antimikrobiyal ajanların kullanımını içermektedir (5, 42, 123). Nistatin, amfoterisin B, flusitozin, griseofulvin, klotrimazol, mikonazol, ekonazol, ketakonazol, flukonazol, itrakonazol ve pimafusin gibi antifungal ilaçlarla gerçekleştirilen topikal tedavi enflemasyonda belirgin bir hafifleme sağlamaktadır (37, 42, 45, 57, 58, 117, 119, 121, 123, 138, 191, 220, 232). Bununla beraber, genellikle tedavinin sonlandırılmasından kısa bir süre sonra nüks ortaya çıkmaktadır (37, 45, 57, 117, 121, 123, 128, 162, 193). Bu durumun birkaç olası nedeni olduğu ve bu faktörlerin bir kombinasyonunun rol oynadığı düşünölmektedir (37):

1. Ağız hijyeninin sağlanması ve tedavi konusunda hasta uyumunun iyi olmaması:

Ortaya konmuş olan protez üzerindeki plak, kandida varlığı ve protez stomatitisi ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda protezin enfeksiyonun yeniden ortaya çıkmasında potansiyel kaynak olduğu sonucuna varılabilir (37, 59). Protez stomatitisinin başarılı ve uzun vadeli tedavisi tercihen protez üzerindeki plağın tamamen uzaklaştırılmasına ya da plak içindeki kandidaların yok edilmesine bağlıdır (37). Bu da hastanın ağız hijyeni ve tedavi konusunda uyumunu gerektirmektedir (220).

2. Terapötik ajanların enfeksiyon bölgesine ulaşamaması:

Terapötik ajanların damak mukozasına ve protezin doku yüzeyine ulaşabilmesi önemlidir. Sistemik antifungal ilaçların yüzeysel oral mukoza lezyonları üzerindeki terapötik etkisi tükürükteki varlıklarına bağlıdır (37). Protezler altlarında kalan dokuya tükürük akışını azaltarak antifungal ajanların etkinliğini kısıtlarlar (37, 45). Bu nedenle protezlerin gece çıkartılması antifungal tedavinin etkili olmasında önemli rol oynayacaktır (37).

Bunun aksine, tükürüğün seyreltme ve yıkama etkisi antifungal ajanların etkin terapötik konsantrasyonun altına düşmesine ve tedavi esnasında organizmaların antifungal ajanlara sınırlı bir şekilde maruz kalmasına da yol açmaktadır. Bununla

birlikte bu sınırlı etkileşimin bile *C. albicans*'ın akriliğe adezyonunu azalttığı öne sürülmektedir (74, 79). Kullanılan antifungal ajanın kandida miktarını azalttığı fakat kısa bir süre sonra oral kavitede bu ajana daha az duyarlı türlerin rekolonizasyonunun görüldüğü bildirilmekte, protez stomatitisinin uzun vadeli tedavisinde protezin yenilenmesinin önemli bir faktör olduğu öne sürülmektedir (59).

3. Diğer konak bölgelerinden ya da eksojen kaynaklardan re-enfeksiyon: Eksojen kaynaklar, özellikle de besinler yoluyla, yeni organizmaların girişi sonucu enfeksiyon tekrarlayabilir (37, 45).

Antimikotik tedavi sonlandırıldıktan birkaç hafta sonra enfeksiyonun tekrar ortaya çıkmasının önlenmesi ve daha uzun etkili bir antimikotik tedavinin sağlanması için plak oluşumunun kontrol altına alınması, protezlerin gece çıkartılması ve antimikotik tedaviye en az 4 hafta devam edilmesi önerilmektedir (42, 50, 59). Tüm bu uygulamalara rağmen yine de başarı sağlanamıyorsa anemi veya diabetes mellitus gibi altta yatan sistemik bir predispozan faktör araştırılmalıdır (59, 66, 162, 224).

Protez stomatitisi protezin doku yüzeyindeki plakta ve altında kalan mukozada kandidaların varlığı ile ilişkili olduğundan antimikotik ilaçlarla tedavi ile kombine olarak protezin klorheksidin ile dezenfeksiyonu tavsiye edilmektedir (42, 45, 50, 81, 128, 141, 220, 221, 232). Klorheksidin fungisidal etkiye sahip olmasının yanı sıra terapötik konsantrasyonun altında bile kandidaların germ tüp oluşturma yeteneğini baskılamakta, inorganik ve organik substratlara adezyonlarını engellemektedir (80, 81). Ancak uzun süreli kullanımında protezde renkleşme ortaya çıktığından 2 haftadan daha uzun süre kullanılmamalıdır (81, 118).

Antifungal ilaçlar Tip III protez stomatitisi olgularında enflamasyonda hafifleme sağlamakla birlikte hiperplazi genellikle ortadan kalkmamaktadır (42, 100). Geri dönüşümsüz bir lezyon olan papiller hiperplazinin tedavisi enflamasyonun azalmasını takiben lazer veya elektro-cerrahi yöntem ile yapılmaktadır (162, 164, 224). İyileşmeden sonra protezin beslenmesi veya yenilenmesi şarttır.

Son yıllarda protez stomatitisinin tedavisinde düşük seviyeli lazer tedavisi de (*low level laser therapy*) kullanılmaktadır. Klasik antimikotik ve antiseptik kullanımında olduğu gibi enfekte bölgede yüksek ilaç konsantrasyonlarının devam ettirilmesini gerektirmediği ve istenmeyen yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olmadığından tercih konusu olabilir (140).

Tekrarlayan enfeksiyonlarda hastaların geceleri protezlerini çıkartmaları ve havada kurumaya bırakmaları sağlanmalıdır (42, 192, 200). Ticari protez temizleyici ajanların kullanımı, inatçı olgularda protezin doku yüzeyinin cilalanması gibi yollara da başvurulabilmektedir (42, 144).

Dokularla iyi uyum gösteren protezlerin yapılarak hijyen şartlarına uygun olarak kullanılması, protezlerin gece çıkarılarak dokuların dinlendirilmesi ve uygun aralıklarla oklüzyon kontrollerinin yapılması ile protez stomatitisinin önlenebileceği ileri sürülmektedir (84).

## 5. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubuna, Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı Kliniği'nde "protez stomatitisi" tanısı konmuş, alt-üst akrilik kaideli tam protez kullanan, anamnezinde sistemik hastalığı olmadığı belirlenen ve herhangi bir ilaç kullanmayan 50 hasta alınmıştır. Yine alt-üst akrilik kaideli tam protez kullanan sağlıklı mukozaya sahip 25 hasta ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Son 3 ay içerisinde antibiyotik, kortikosteroid ya da antifungal ilaç kullanmış veya herhangi bir nedenle hastanede yatmış hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından 18.07.2003 tarihinde 2003-0094 protokol numarası ile onaylanmıştır (Ek 1).

Hasta bilgilendirme formu okutulup açıklamalar yapıldıktan sonra çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar çalışma grubuna dahil edilmiştir (Ek 2 ve 3).

Çalışmada kullanılmak üzere özel hazırlanmış anamnez formu soruları (Ek 4) her hastaya sorulmuş, demografik özellikler (yaş, cinsiyet, eğitim durumu), tıbbi ve dental geçmiş, protezle ilgili bilgiler (kaç yıldır protez kullanıldığı, mevcut protezin kaç yıldır kullanıldığı, protezin uyumu ve hijyeni, protez ile ilgili şikayetlerin olup olmadığı), protez kullanma ve temizleme alışkanlıkları (gece protez kullanımı, protez temizleme sıklığı ve şekli) ve sigara tüketimi kaydedilmiştir.

Hastaların klinik muayeneleri yapıldıktan sonra mikolojik ve sitolojik incelemeler için örnekler alınmıştır. Hastaların uyarılmamış tükürük akış hızları ve tükürük pH değerleri sialometrik ölçümlerle değerlendirilmiştir. Ağız içindeki kandida koloni sayısı günün farklı zamanlarında değişiklik gösterebildiği ve en yüksek koloni sayılarının elde edildiği zamanların sabahın erken saatleri ve akşamüstleri olduğu öne sürüldüğünden (146), standardizasyonu sağlamak amacıyla tüm işlemler en az 2 saat öncesine kadar hiçbir şey yiyip içmemiş ve herhangi bir ağız hijyeni prosedürü uygulamamış olan hastalarda ve sabah saatlerinde gerçekleştirilmiştir.

## 5.1. Klinik Muayene

Çalışmaya dahil edilen hastalarda klinik görünümün değerlendirilmesinde protez stomatitisinde kullanılan Newton sınıflaması kullanılmıştır (153):

- (0): *Stomatitis yok*, damak mukozasında enflamasyon belirtisi yok
- (1): *Newton Tip I protez stomatitisi*, protez ile temas halinde olan damak mukozasında generalize ya da lokalize peteşi mevcut
- (2): *Newton Tip II protez stomatitisi*, protez ile temas halinde olan damak mukozasında yaygın homojen eritem mevcut
- (3): *Newton Tip III protez stomatitisi*, protez ile temas halinde olan damak mukozasında yaygın homojen eritem ile birlikte papiller hiperplazi mevcut

Protezlerin doku yüzeyleri görsel olarak ve ucu künt bir el aleti ile kazınarak plak varlığı açısından değerlendirilmiştir. Protezin doku yüzeyinde mevcut olan plak miktarının esas alındığı görsel plak skalasının (38, 57, 58, 59) modifikasyonu kullanılmıştır:

- (0): Gözle görülen plak yok, protezin doku yüzeyi hafifçe kazındığında el aleti üzerinde plak birikintisi oluşmuyor
- (1): Gözle görülen plak yok fakat protezin doku yüzeyi hafifçe kazındığında el aleti üzerinde plak birikintisi oluşuyor
- (2): El aleti ile kazımaya gerek kalmaksızın görsel olarak saptanan plak birikintisi

## 5.2. Mikolojik İnceleme

### 5.2.1. Örneklerin Alınması ve Kültür

Standardizasyonu sağlamak amacıyla, 2 saat öncesine kadar hiçbir şey yiyip içmemiş ve herhangi bir ağız hijyeni prosedürü uygulamamış hastalardan üst çenede protez stomatitisi belirtileri gösteren mukozadan (tabanı tüberler, tepesi de insiziv papil olan üçgen bir bölgeden), belirti yoksa protez altındaki mukozadan, protezin aynı bölgeye denk gelen doku yüzeyinden ve dil dorsumundan steril eküvyonla sürüntü örnekleri alınmıştır.

Örnekler bekletilmeden steril tüp içinde Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na ulaştırılmış ve SDA besiyeri (Acumedia Manufacturers Inc., Baltimore, Maryland, A.B.D.) yüzeyinde eküvyonu döndürerek sürmek suretiyle homojen şekilde hemen ekilmiştir. 48 saat 37°C'de inkübasyon sonrası damak, protez ve dilde üreyen kandida kolonileri sayılmış ve her köken SDA besiyerinde düzenli aralıklarla pasaja alınarak +4°C'de saklanmıştır.

Kolonilerin sayımında Budtz-Jørgensen'in (45) oluşturduğu skalanın modifikasyonu kullanılmıştır:

- (0): Üreme yok
- (1): 10 koloniden daha az üreme
- (2): 10-100 koloni arasında üreme
- (3): 100-400 koloni arasında üreme
- (4): Sayılamayacak kadar fazla koloni

### **5.2.2. Kandida Türlerinin Tayini**

Tür tayini için, bu örneklerden izole edilen saf kandida kökenleri aşağıdaki işlemlere tabi tutulmuştur.

#### **5.2.2.1. Germ Tüp Testi**

Üreyen saf kandida kültürlerinden öze ile bir miktar alınmış, 1 ml steril insan serumunda süspansiyonu hazırlanarak 37°C'de 2-3 saat inkübe edilmiştir. Kandida-serum süspansiyonundan alınan bir damla lam-lamel arasına konarak ışık mikroskopunda (Olympus BH-2, Olympus Co. Ltd., Tokyo, Japonya) X40 büyütmede incelenmiş, maya hücrelerinin germ tüp oluşturup oluşturmadığı araştırılmıştır.

#### **5.2.2.2. Klamidospor Oluşumu**

Klamidospor oluşumunu gözlemlemek için, mısırınlu Tween 80 agara (Oxoid Ltd., Basingstoke, Hampshire, İngiltere) birbirine paralel çizgiler oluşturacak şekilde ekim yapılmış, üzerine lamel kapatılarak 37°C'de 48 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon

sonunda X40 büyütmede mikroskop altında incelenerek klamidospor varlığı araştırılmıştır.

#### **5.2.2.3. Isı Testi**

Germ tüp ile klamidospor oluşturan ve *C. albicans* olarak tanımlanan kökenler SDA besiyerine ekilerek 42°C'de 72 saat inkübe edilmiştir. Bu test sayesinde, *C. albicans* ile morfolojik olarak aynı özellikte olan ancak bu ısıda üreme zorluğu gösteren *C. dubliniensis* varlığı araştırılmıştır (201).

#### **5.2.2.4. Kromojenik Besiyerinde Üreme**

Saf kültürler kromojen substrat içeren ayırıcı besiyerine ekilmiş (CHROMagar™ Candida, CHROMagar, Paris, Fransa), 37°C'de 48 saatlik inkübasyondan sonra üretici firmanın talimatlarına göre geliştirdikleri kolonilerin rengi saptanarak farklı kandida türleri ayrılmıştır (31, 157, 201, 222).

#### **5.2.2.5. API 20 C AUX Testi**

*C. albicans* ile diğer kandida türlerinin tayini için API 20 C AUX kiti (BioMérieux, Marcy-l'Étoile, Fransa) kullanılmıştır.

Mayaların tür tayininde kullanılan API 20 C AUX identifikasyon sistemi, 19'u mayaların karbonhidratları kullanma profillerinin belirlenebilmesi için dehidrate edilmiş karbonhidrat substratı içeren bir sıra şeklinde 20 adet oluktan oluşmaktadır (68, 95, 201, 222). Üretici firmanın talimatlarına uygun şekilde, bu oluklara 0.1'er ml (100 µl) kandida süspansiyonu konmuş, 30°C'de 48 saat bekletilerek ortaya çıkan reaksiyon karbonhidrat substratı içermeyen birinci oluktaki üreme yoğunluğu ile karşılaştırılmıştır. Okunan sonuçlar yedi basamaklı biyotip profil numarasına dönüştürülmüş ve profil kaydına göre maya tayini yapılmıştır.

#### **5.2.3. Fosfolipaz Aktivitesinin Saptanması**

Kökenlerin fosfolipaz aktivitesinin belirlenmesi amacıyla Price ve ark.'ın (172) Samaranayake ve ark. (187) tarafından modifiye edilen plak yöntemi uygulanmıştır.

### 5.2.3.1. Yumurta Sarısı Solüsyonunun Hazırlanması

Hazır olarak temin edilen steril yumurta sarısı emülsiyonu (Oxoid Ltd., Basingstoke, Hampshire, İngiltere) 500 g'de (2000 rpm) 15 dak. santrifüj edilmiş, üst sıvı alınmış ve aynı hacme gelinceye kadar steril distile su eklenmiştir.

### 5.2.3.2. Besiyerinin Hazırlanması

Besiyeri olarak 1 M sodyum klorür ( $\text{NaCl}_2$ ) (Merck, Darmstadt, Almanya), 0.005 M kalsiyum klorür ( $\text{CaCl}_2$ ) (Merck, Darmstadt, Almanya) ve % 8 yumurta sarısı solüsyonu içeren SDA hazırlanmıştır. Petri kutularına dökülmeden önce besiyerinin pH'sı pHmetre (pH/ISE meter 710A, Orion, Beverly, MA, A.B.D.) ile ölçülmüş, eşit miktarda sitrik asit ve disodyum hidrojen fosfat tamponu eklenerek pH'sı 4.3 olacak şekilde ayarlanmıştır.

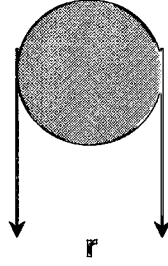
### 5.2.3.3. Fosfolipaz Deneyi

SDA'ya pasajlanarak  $37^\circ\text{C}$ 'de 18-24 saat süreyle inkübe edilen suşların üreyen kolonilerinden steril fosfat tamponu kullanılarak 0.5 Mc Farland standart solüsyonuna (BioMérieux, Marcy-l'Etoile, Fransa) eşdeğer bulanıklıkta maya süspansiyonları hazırlanmıştır. Hazırlanan maya süspansiyonlarından yumurta sarılı agar (YSA) besiyeri yüzeyine 0.01 ml (10  $\mu\text{l}$ ) ekim yapılmış ve petri kutuları  $37^\circ\text{C}$ 'de nemli ortamda 4 gün süreyle inkübe edilmişlerdir. Her besiyerine konan 6 farklı suşun fosfolipaz aktivitesi incelenmiş ve fosfolipaz üretiminin pozitif olduğu bilinen standart *C. albicans* (ATCC 10231) suşu ile karşılaştırılmıştır (87).

İnkübasyon süresi sonunda koloninin etrafında oluşan belirgin halka şeklindeki presipitasyon zonu (Pz) dikkate alınmıştır. Fosfolipaz aktivitesi koloni çapının, koloni ile birlikte presipitasyon zonunun toplam çapına oranı ( $r/R$ ) olarak hesaplanmıştır (Şekil 5.2.3.3.1.). Bu değerlendirmeye göre, Pz değeri küçüldükçe fosfolipaz aktivitesi artmakta, Pz değerinin 1 olması test edilen kökenin fosfolipaz aktivitesinin negatif olduğunu göstermektedir.

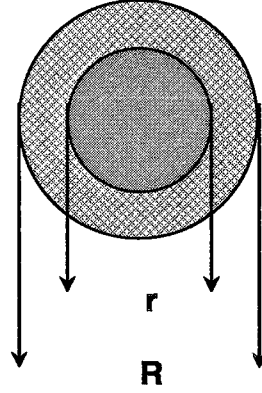
Koloni Çapı ( $r$ )

$$Pz = \frac{\text{Koloni Çapı (r)}}{\text{(Koloni + Presipitasyon Zonu) Çapı (R)}}$$



Negatif

$$Pz=1$$



Pozitif

$$Pz < 1$$

Şekil 5.2.3.3.1. Fosfolipaz aktivitesi için Pz değerinin hesaplanması

Fosfolipaz aktivitesinin değerlendirilmesinde aşağıdaki skala kullanılmıştır:

- (1):  $Pz = 1$ , negatif fosfolipaz aktivitesi
- (2):  $0.9 \leq Pz < 1$ , çok düşük fosfolipaz aktivitesi
- (3):  $0.70 \leq Pz < 0.9$ , orta dereceli fosfolipaz aktivitesi
- (4):  $Pz < 0.70$ , çok yüksek fosfolipaz aktivitesi

### 5.3. Sitolojik İnceleme

Sitolojik örnekler, hastalar protezlerini ağızlarından çıkardıktan hemen sonra, yumuşak dokuyu zedelemeyen damak mukozası ve dil dorsumunun posterioru metal bir spatül ile kazınarak alınmıştır. Alınan materyal bir lam üzerine yayılıp havada kurutularak tespit edildikten sonra Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Sitoloji Laboratuvarı'na ulaştırılmıştır.

Örnekler modifiye May-Grünwald-Giemsa boyama metodu ile boyanmış X100 büyütmede ışık mikroskobunda incelenmiştir (18).

Mikroskobik bulgular şu şekilde değerlendirilmiştir (12, 27):

(0): *negatif*; epitel hücreleri mevcut, maya hücresi yok

(+C): *invaziv olmayan kolonizasyon*; epitel hücreleri ile birlikte yaygın maya hücreleri mevcut

(+1): *invaziv kolonizasyon*; farklı miktarlarda iç içe geçmiş psödomisel formu mevcut

#### **5.4. Sialometrik Değerlendirme**

Hastaların uyarılmamış tükürük akış hızı ve pH'sı ölçülmüştür. Uyarılmamış tükürük 100 cc'lik steril plastik kap içerisine 5 dakika süresince toplanmıştır. Tükürük akış hızı ml/dak olarak hesaplanmıştır. Tükürüğün toplanması esnasında hastaların protezlerinin ağızlarında olmasına dikkat edilmiş, yutkunmalarına ve konuşmalarına izin verilmemiştir. Tükürüğün pH'sı pH ölçüm cihazı (pH meter, Hanna HI 9025, Hanna Instruments, St. Louis, A.B.D.) ile ölçülmüştür.

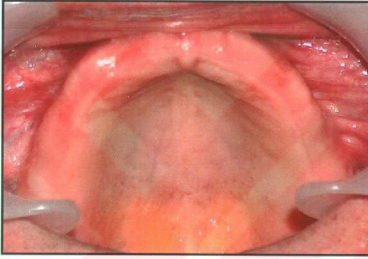
#### **5.5. İstatistiksel Değerlendirme**

Çalışmada elde edilen bulguların değerlendirilmesinde, istatistiksel analizler için "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 10.0" programı kullanılmıştır. Çalışma verilerinin değerlendirilmesinde; tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama (Ort), standart sapma (SS)) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ikiden fazla grubun gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve anlamlılığı yaratan grubun tespitinde Tukey HDS testi kullanılmıştır. İki grup karşılaştırmalarında Student t testi, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

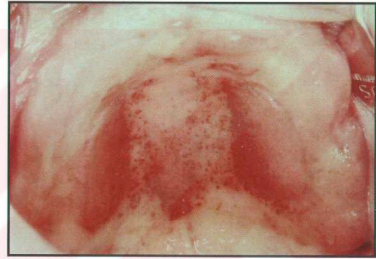
## 6. BULGULAR

### 6.1. Klinik Bulgular

Çalışma grubunu oluşturan; alt-üst akrilik kaideli tam protez kullanan, protez stomatitisi teşhisi konmuş, sistemik hastalığı bulunmayan 50 hasta Newton sınıflamasına göre değerlendirildiğinde 15'inde Tip I, 18'inde Tip II ve 17'sinde Tip III protez stomatitisi mevcuttur (Resim 6.1.1. a, b, c ve d).



a



b



c



d

**Resim 6.1.1.** Protez stomatitisi bulunmayan (a), Newton Tip I (b), Newton Tip II (c) ve Newton Tip III (d) protez stomatitisi hastaların klinik görüntüleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları 37 ile 80 arasında değişmekte olup ortalama yaş  $60.89 \pm 10.48$ 'dir. Hastalardan 51'i kadın (% 68), 24'ü erkektir (% 32).

Klinik protez stomatitisi tiplerine göre demografik özelliklerin dağılımı Tablo 6.1.1.'de görülmektedir. Klinik tipler arasında yaş, cinsiyet ve eğitim durumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6.1.1.** Klinik tiplere göre demografik özellikler

		Kontrol (n=25)		Newton Tip I (n=15)		Newton Tip II (n=18)		Newton Tip III (n=17)		p
		Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	
Yaş		62,16	10,83	60,40	7,21	63,17	10,92	57,06	11,66	$F:1,182;$ $0,323$
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	17	68,0	11	73,3	12	66,7	11	64,7	$\chi^2:0,296;$ $0,961$
	Erkek	8	32,0	4	26,7	6	33,3	6	35,3	
Eğitim Durumu	Yok	4	16,0	4	26,7	4	22,2	2	11,8	$\chi^2:6,950;$ $0,861$
	İlkokul	11	44,0	3	20,0	6	33,3	8	47,1	
	Ortaokul	5	20,0	6	40,0	3	16,7	4	23,5	
	Lise	2	8,0	1	6,7	3	16,7	2	11,8	
	Üniversite	3	12,0	1	6,7	2	11,1	1	5,9	
F: Oneway ANOVA testi		$\chi^2$ : Ki-Kare testi								

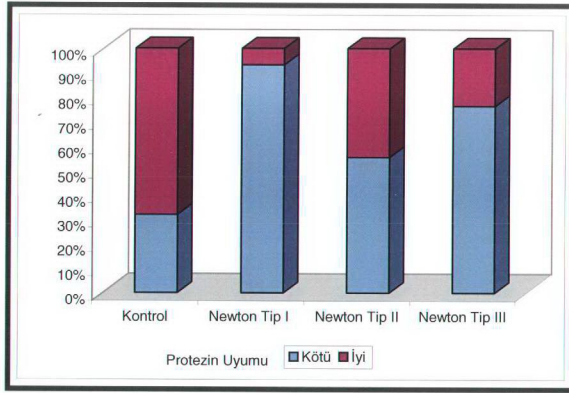
Klinik tiplere göre protezin yaşı ve uyumunun karşılaştırması Tablo 6.1.2.'de görülmektedir.

**Tablo 6.1.2.** Klinik tiplere göre protezin yaşı ve uyumunun karşılaştırması

		Kontrol (n=25)		Newton Tip I (n=15)		Newton Tip II (n=18)		Newton Tip III (n=17)		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Protezin Yaşı	0-5 yıl	14	56,0	3	20,0	7	38,9	7	41,2	$\chi^2:11,519;$ $0,074$
	6-10 yıl	4	16,0	2	13,3	6	33,3	6	35,3	
	> 10 yıl	7	28,0	10	66,7	5	27,8	4	23,5	
Protezin Uyumu	Kötü	8	32,0	14	93,3	10	55,6	13	76,5	$\chi^2:17,181;$ $0,001^{**}$
	İyi	17	68,0	1	6,7	8	44,4	4	23,5	
$\chi^2$ : Ki-Kare testi      ** p<0.01 ileri düzeyde anlamlı										

Klinik tipler arasında protezin yaşı bakımından istatistiksel olarak anlamlılığa yakın olmakla birlikte anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). Bununla birlikte, Newton Tip I protez stomatitisi hastalarda protezin yaşının 10 yılın üzerinde olma oranının (% 66.7) diğer klinik tiplere göre daha yüksek oluşu dikkat çekicidir.

Protezin uyumu bakımından ise klinik tipler arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Newton Tip I protez stomatitisi hastalarda protezin uyumunun kötü olma oranı % 93.3 iken, Tip II'de % 55.6, Tip III'te ise % 76.5'tir. Bu oran kontrol grubunda % 32'dir (Tablo 6.1.2. ve Şekil 6.1.1.).



Şekil 6.1.1. Klinik tiplere göre protezin uyumunun dağılımı

Protezin yaşı ile uyumu ve hijyeni arasındaki ilişki Tablo 6.1.3.'te görülmektedir.

Tablo 6.1.3. Protezin yaşı ile uyumu ve hijyeni arasındaki ilişki

		Protezin Yaşı						p
		0-5 yıl (n=31)		6-10 yıl (n=18)		> 10 yıl (n=26)		
		n	%	n	%	n	%	
Protezin Uyumu	Kötü	12	38,7	11	61,1	22	84,6	$\chi^2:12,428;$ $0,002^{**}$
	İyi	19	61,3	7	38,9	4	15,4	
Protezin Hijyeni	Gözle görülen plak yok	8	25,8	3	16,7	3	11,5	$\chi^2:4,292;$ $0,368$
	El aleti üzerinde plak birikintisi	8	25,8	2	11,1	5	19,2	
	Gözle görülen plak birikintisi	15	48,4	13	72,2	18	69,2	

$\chi^2$ : Ki-Kare testi      \*\*  $p < 0.01$  ileri düzeyde anlamlı

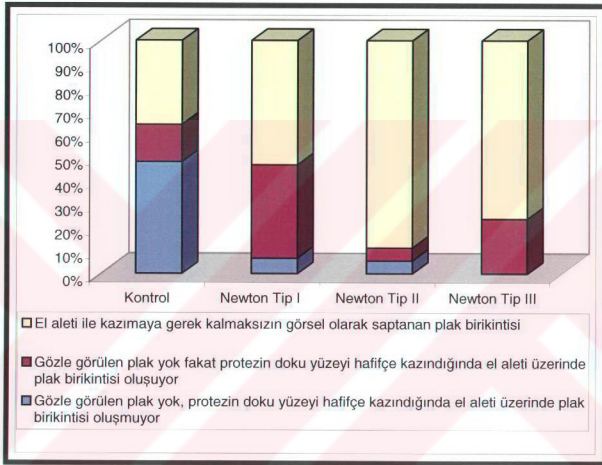
Protezin yaşı ile uyumu arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Protez yaşı 10 yıl üstü olanlarda protez uyumunun kötü olma oranı (% 84.6); protez yaşı 6-10 yıl (% 61.1) ve 0-5 yıl olanlardaki (% 38.7) kötü olma oranlarından anlamlı düzeyde yüksektir. Protez yaşı ile hijyeni arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Klinik tiplere göre protezin hijyeni ve protez temizleme alışkanlıklarının karşılaştırması Tablo 6.1.4.'te görülmektedir.

**Tablo 6.1.4.** Klinik tiplere göre protezin hijyeni ve protez temizleme alışkanlıklarının karşılaştırması

		Kontrol (n=25)		Newton Tip I (n=15)		Newton Tip II (n=18)		Newton Tip III (n=17)		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Protezin Hijyeni	Gözle görülen plak yok	12	48,0	1	6,7	1	5,6	-	-	$\chi^2:28,332;$ $0,001^{**}$
	El aleti üzerinde plak birikintisi	4	16,0	6	40,0	1	5,6	4	23,5	
	Gözle görülen plak birikintisi	9	36,0	8	53,3	16	88,9	13	76,5	
Protez Temizleme Sıklığı	< 1 kez/gün	1	4,0	2	13,3	2	11,1	4	23,5	$\chi^2:6,137;$ $0,408$
	1 kez/gün	9	36,0	3	20,0	8	44,4	4	23,5	
	> 1 kez/gün	15	60,0	10	66,7	8	44,4	9	53,0	
Protez Temizleme Şekli	Sadece yıkama	1	4,0	-	-	-	-	-	-	$\chi^2:8,949;$ $0,442$
	Sadece fırçalama	3	12,0	3	20,0	2	11,1	3	17,6	
	Sabun ya da diş macunu ile fırçalama	17	68,0	11	73,3	16	88,9	14	82,4	
	Sabun ya da diş macunu ile fırçalama, kimyasal solüsyon kullanma	4	16,0	1	6,7	-	-	-	-	
$\chi^2$ : Ki-Kare testi $^{**} p<0.01$ ileri düzeyde anlamlı										

Protezin hijyeni bakımından klinik tipler arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Kontrol grubunda gözle görülen plak bulunmama oranı (% 48), diğer gruplardan anlamlı şekilde yüksektir. En yüksek gözle görülen plak bulunma oranı Newton Tip II grubunda saptanırken (% 88.9); bunu Newton Tip III (% 76.5) ve Newton Tip I grupları (% 53.3) izlemektedir (Tablo 6.1.4. ve Şekil 6.1.2.).



Şekil 6.1.2. Klinik tiplere göre protez hijyeni dağılımı

Protez temizleme sıklığı bakımından klinik tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Protezin genellikle günde 1 defadan fazla temizlendiği görülmektedir. Yine protez temizleme şekli bakımından da klinik tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Protezin genellikle sabun ya da diş macunu ile fırçalanarak temizlendiği görülmektedir.

Protezin hijyeni ile protez temizleme alışkanlıkları arasındaki ilişki Tablo 6.1.5.'te görülmektedir.

Protezin hijyeni ile protez temizleme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Protezin hijyeni ile protez temizleme şekli arasında ise istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Gözle görülen plağı olmayan olguların % 64.3'ü protezlerini sabun ya da diş macunu ile fırçaladıklarını söylerken; % 35.7'si sabun ve diş macunu dışında kimyasal solüsyon da kullanmaktadır. Yüzye hafif plağı olan olguların % 86.7'si protezlerini sabun ya da diş macunu ile fırçaladıklarını söylerken; % 13.3'ü sadece fırçalamaktadır. Gözle görülen plağı olan olguların % 78.3'ü protezlerini sabun ya da diş macunu ile fırçaladıklarını söylerken; % 19.6'sı sadece fırçalamaktadır.

**Tablo 6.1.5.** Protezin hijyeni ile protez temizleme alışkanlıkları arasındaki ilişki

		Protezin Hijyeni						<i>p</i>
		Gözle görülen plak yok (n=14)		El aleti üzerinde plak birikintisi (n=15)		Gözle görülen plak birikintisi (n=46)		
		n	%	n	%	n	%	
Protez Temizleme Sıklığı	< 1 kez/gün	-	-	1	6,7	8	17,4	$\chi^2:5,624;$ $0,229$
	1 kez/gün	3	21,4	5	33,3	16	34,8	
	> 1 kez/gün	11	78,6	9	60,0	22	47,8	
Protez Temizleme Şekli	Sadece yıkama	-	-	-	-	1	2,2	$\chi^2:25,723;$ $0,001^{**}$
	Sadece fırçalama	-	-	2	13,3	9	19,6	
	Sabun ya da diş macunu ile fırçalama	9	64,3	13	86,7	36	78,3	
	Sabun ya da diş macunu ile fırçalama, kimyasal solüsyon kullanma	5	35,7	-	-	-	-	

$\chi^2$ : Ki-Kare testi      \*\*  $p<0.01$  ileri düzeyde anlamlı

Klinik tiplerin protezin gece kullanımı ve sigara içme alışkanlıkları ile ilişkisi Tablo 6.1.6.'da görülmektedir.

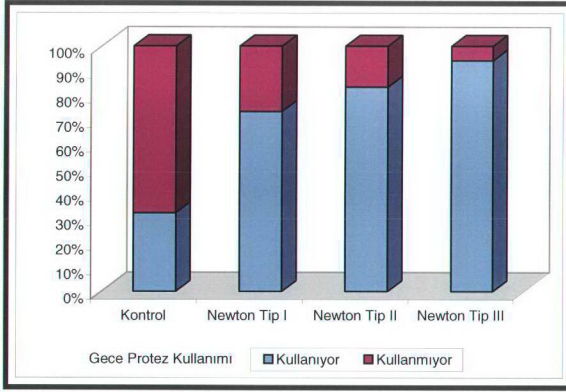
Gece protez kullanımı oranları bakımından klinik tipler arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0.01$ ). En yüksek gece kullanım oranı Newton Tip III grubunda görülürken (% 94.1); bunu sırasıyla Tip II (% 83.3) ve Tip I grupları (% 73.3) izlemektedir. Kontrol grubundaki gece protez kullanımı oranı ise % 32'dir (Tablo 6.1.6. ve Şekil 6.1.3.).

Sigara kullanımı bakımından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 6.1.6.** Klinik tiplerin protezin gece kullanımı ve sigara içme alışkanlıkları ile ilişkisi

		Kontrol (n=25)		Newton Tip I (n=15)		Newton Tip II (n=18)		Newton Tip III (n=17)		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Protezin Gece Kullanımı	Kullanıyor	8	32,0	11	73,3	15	83,3	16	94,1	$\chi^2:21,835;$ $0,001^{**}$
	Kullanmıyor	17	68,0	4	26,7	3	16,7	1	5,9	
Sigara	Kullanıyor	8	32,0	7	46,7	3	16,7	6	35,3	$\chi^2:3,512;$ $0,319$
	Kullanmıyor	17	68,0	8	53,3	15	83,3	11	64,7	

$\chi^2$ : Ki-Kare testi       $^{**} p < 0.01$  ileri düzeyde anlamlı



Şekil 6.1.3. Klinik tiplere göre gece protez kullanımı grafiği

Protezin hijyeni ile protezin gece kullanımı ve sigara içme alışkanlıkları arasındaki ilişki Tablo 6.1.7.'de görülmektedir.

Tablo 6.1.7. Protezin hijyeni ile protezin gece kullanımı ve sigara içme alışkanlıkları arasındaki ilişki

		Protezin Hijyeni						P
		Gözle görülen plak yok (n=14)		El aleti üzerinde plak birikintisi (n=15)		Gözle görülen plak birikintisi (n=46)		
		n	%	n	%	n	%	
Gece Kullanımı	Kullanıyor	5	35,7	10	66,7	35	76,1	$\chi^2:7,873;$ $0,020^*$
	Kullanmıyor	9	64,3	5	33,3	11	23,9	
Sigara Kullanımı	Kullanıyor	2	14,3	7	46,7	15	32,6	$\chi^2:3,510;$ $0,173$
	Kullanmıyor	12	85,7	8	53,3	31	67,4	

$\chi^2$ : Ki-Kare testi \*  $p < 0.05$  düzeyinde anlamlı

Protezin hijyeni ile protezin gece kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p < 0.05$ ). Protezlerini gece çıkartmayan hastalarda el aleti üzerinde plak bulunma (% 66.7) ve gözle görülen plak bulunma oranları (% 76.1), gözle görülen plak bulunmama oranından (% 35.7) anlamlı düzeyde yüksektir.

Protezin hijyeni ile sigara kullanımı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ). Anlamlı bir ilişki bulunmama ile birlikte gözle görülen plak bulunmayan olgularda sigara kullanım oranının (% 14.3); el aleti üzerinde plak (% 46.7) ve gözle görülen plak mevcut olan olgulardaki (% 32.6) sigara kullanımı oranlarından daha düşük olması dikkat çekicidir.

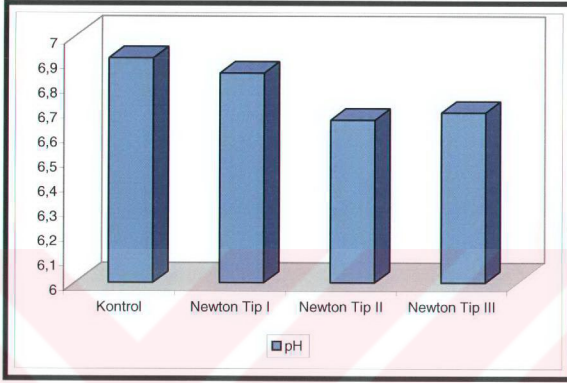
Klinik tiplere göre tükürük akış hızı ve pH değerlerinin karşılaştırması Tablo 6.1.8.'de görülmektedir.

**Tablo 6.1.8.** Klinik tiplere göre tükürük akış hızı ve pH değerlerinin karşılaştırması

	Kontrol (n=25)		Newton Tip I (n=15)		Newton Tip II (n=18)		Newton Tip III (n=17)		p
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	
<b>Tükürük Akış Hızı (ml/dak)</b>	0,44	0,29	0,39	0,25	0,27	0,14	0,35	0,19	<b>F:1,874; 0,142</b>
<b>Tükürük pH'sı</b>	6,91	0,22	6,85	0,31	6,66	0,21	6,69	0,29	<b>F:4,596; 0,005**</b>
F: Oneway ANOVA testi      ** $p < 0.01$ ileri düzeyde anlamlı									

Tükürük akış hızı bakımından klinik tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ). Tükürük pH'sı bakımından ise klinik tipler arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p < 0.01$ ). Kontrol grubunda saptanan pH değerleri, sırasıyla Newton Tip II ( $p:0.012$ ;  $p < 0.05$ ) ve Newton Tip III gruplarında ( $p:0.035$ ;  $p < 0.05$ ) saptanan pH değerlerinden istatistiksel

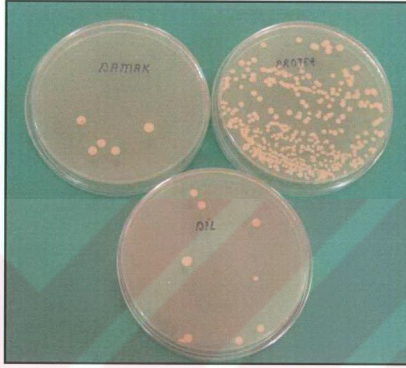
olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Tip I, Tip II ve Tip III protez stomatitisi gruplarının pH değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Tablo 6.1.8. ve Şekil 6.1.4.).



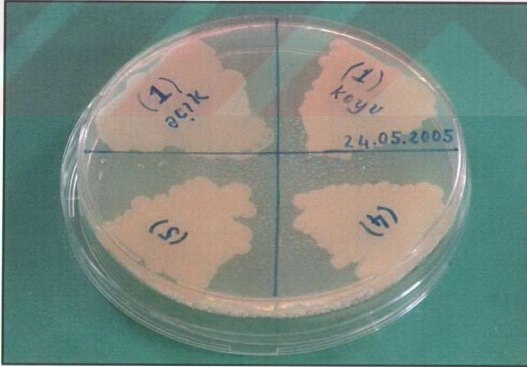
Şekil 6.1.4. Klinik tiplere göre tükürük pH değerleri

## 6.2. Mikrobiyolojik Bulgular

Hastalardan steril eküvyonla alınan sürüntü örneklerinin SDA besiyerine ekilmesi ile 48 saat 37°C'de inkübasyonu sonrası damak, protez ve dilde üreyen kandida kolonileri Resim 6.2.1.a'da, SDA besiyerinde düzenli aralıklarla pasaja alınarak +4°C'de saklanan saf kültürler ise Resim 6.2.1.b'de görülmektedir.



a



b

**Resim 6.2.1.**

**a** SDA besiyerinde damak, protez ve dilde üreyen kandida kolonileri

**b** Düzenli aralıklarla pasaja alınarak +4°C'de saklanan saf kültürler

Damak, protez ve dilde kandida varlığı ile yaş arasındaki ilişki Tablo 6.2.1.'de görülmektedir.

**Tablo 6.2.1.** Damak, protez ve dilde kandida varlığı ile yaş ilişkisi

		Yaş	
		Ort	SS
<b>Damakta Kandida</b>	Üredi	60,74	10,94
	Üremedi	61,21	9,64
	<i>p</i>	<i>t:-0,177; p:0,860</i>	
<b>Proteзде Kandida</b>	Üredi	60,21	10,79
	Üremedi	62,23	9,14
	<i>p</i>	<i>t:-0,503; p:0,616</i>	
<b>Dilde Kandida</b>	Üredi	60,98	10,89
	Üremedi	60,30	7,69
	<i>p</i>	<i>t:0,191; p:0,849</i>	
<i>t: Student t testi</i>			

Damak, protez ve dilden alınan kültürlerde kandida üremesi görülen ve görülmeyen olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Tablo 6.2.2.'de damak, protez ve dilde kandida varlığı ile cinsiyet arasındaki ilişki görülmektedir.

Damakta kandida varlığı ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Kadınların % 68.6'sında; erkeklerin % 66.7'sinde damaktan alınan kültürlerde kandida üremiştir.

Proteizde kandida varlığı ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Kadınların % 84.3'ünde; erkeklerin % 79.2'sinde protezden alınan kültürlerde kandida üremiştir.

Dilde kandida varlığı ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Kadınların % 86.3'ünde; erkeklerin % 87.5'inde dilden alınan kültürlerde kandida üremiştir.

**Tablo 6.2.2.** Damak, protez ve dilde kandida varlığı ile cinsiyet ilişkisi

		Cinsiyet				p
		Kadın (n=51)		Erkek (n=24)		
		n	%	n	%	
Damakta Kandida	Üredi	35	68,6	16	66,7	$\chi^2:0,029;$ $0,865$
	Üremedi	16	31,4	8	33,3	
Proteзде Kandida	Üredi	43	84,3	19	79,2	$\chi^2:0,302;$ $0,583$
	Üremedi	8	15,7	5	20,8	
Dilde Kandida	Üredi	44	86,3	21	87,5	$\chi^2:0,021;$ $0,884$
	Üremedi	7	13,7	3	12,5	

$\chi^2$ : Ki-Kare testi

Damak, protez ve dilde kandida varlığı ile protezin yaşı arasındaki ilişki Tablo 6.2.3.'te görülmektedir.

Damak, protez ve dilde kandida varlığı ile protezin yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6.2.3.** Damak, protez ve dilde kandida varlığı ile protezin yaşı arasındaki ilişki

		Protezin Yaşı						p
		0-5 yıl (n=31)		6-10 yıl (n=18)		> 10 yıl (n=26)		
		n	%	n	%	n	%	
Damakta Kandida	Üredi	23	74,2	14	77,8	14	53,8	$\chi^2:3,731;$ $0,155$
	Üremedi	8	25,8	4	22,2	12	46,2	
Proteze Kandida	Üredi	28	90,3	16	88,9	18	69,2	$\chi^2:5,030;$ $0,081$
	Üremedi	3	9,7	2	11,1	8	30,8	
Dilde Kandida	Üredi	27	87,1	17	94,4	21	80,8	$\chi^2:1,730;$ $0,421$
	Üremedi	4	12,9	1	5,6	5	19,2	

$\chi^2$ : Ki-Kare testi

Damakta kandida varlığı ile protezin hijyeni, protez temizleme alışkanlıkları ve protezin yaşı arasındaki ilişki Tablo 6.2.4.'te görülmektedir.

Damakta kandida varlığı ile protezin hijyeni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p<0.05$ ). Damaktan alınan kültürlerde kandida üreyen hastalarda gözle görülen plak bulunma oranı (% 70.6), üremeyen hastalardakinden (% 41.7) anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo 6.2.4. ve Şekil 6.2.1.).

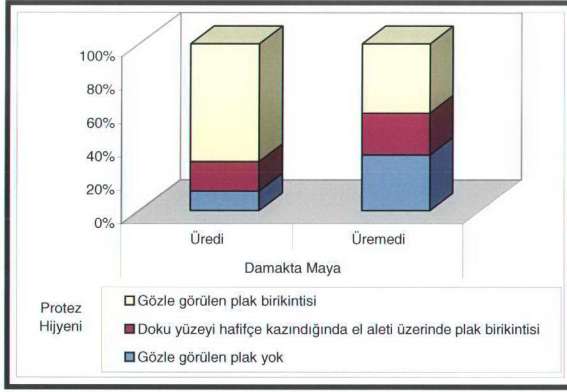
Damakta kandida varlığı ile protez temizleme alışkanlıkları ve protezin yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6.2.4.** Damakta kandida varlığı ile protezin hijyeni, protez temizleme alışkanlıkları ve protezin yaşı arasındaki ilişki

		Damakta Kandida				<i>p</i>
		Üredi (n=51)		Üremedi (n=24)		
		n	%	n	%	
Protezin Hijyeni	Gözle görülen plak yok	6	11,8	8	33,3	$\chi^2:6,734;$ $0,034^*$
	El aleti üzerinde plak birikintisi	9	17,6	6	25,0	
	Gözle görülen plak birikintisi	36	70,6	10	41,7	
Protez Temizleme Sıklığı	< 1 kez/gün	7	13,7	2	8,3	$\chi^2:3,157;$ $0,206$
	1 kez/gün	19	37,3	5	20,8	
	> 1 kez/gün	25	49,0	17	70,8	
Protez Temizleme Şekli	Sadece yıkama	1	2,0	-	-	$\chi^2:2,561;$ $0,464$
	Sadece fırçalama	7	13,7	4	16,7	
	Sabun ya da diş macunu ile fırçalama	41	80,4	17	70,8	
	Sabun ya da diş macunu ile fırçalama, kimyasal solüsyon kullanma	2	3,9	3	12,5	
Protezin Yaşı	0-5 yıl	23	45,1	8	33,3	$\chi^2:3,731;$ $0,155$
	6-10 yıl	14	27,5	4	16,7	
	> 10 yıl	14	27,5	12	50,0	

$\chi^2$ : Ki-Kare testi

\*  $p < 0.05$  düzeyinde anlamlı



Şekil 6.2.1. Damakta kandida varlığı ile protezin hijyeni arasındaki ilişki

Damak, protez ve dilde kandida varlığı ile protezin gece kullanımı ve sigara kullanımı arasındaki ilişki Tablo 6.2.5. ve 6.2.6.'da görülmektedir.

Tablo 6.2.5. Damak, protez ve dilde kandida varlığı ile protezin gece kullanımı arasındaki ilişki

		Protezin Gece Kullanımı				p
		Kullanmıyor (n=25)		Kullanıyor (n=50)		
		n	%	n	%	
Damakta Kandida	Üredi	14	56,0	37	74,0	$\chi^2:2,482;$ $0,115$
	Üremedi	11	44,0	13	26,0	
Proteзде Kandida	Üredi	17	68,0	45	90,0	$\chi^2:5,630;$ $0,018^*$
	Üremedi	8	32,0	5	10,0	
Dilde Kandida	Üredi	20	80,0	45	90,0	$\chi^2:1,442;$ $0,230$
	Üremedi	5	20,0	5	10,0	

$\chi^2$ : Ki-Kare testi \* p<0.05 düzeyinde anlamlı

Damakta ve dilde kandida varlığı ile protezin gece kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Protez iç yüzeyinde kandida varlığı ile protezin gece kullanımı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p<0.05$ ). Protezini gece-gündüz sürekli kullanan bireylerde protezden alınan kültürlerde kandida üreme oranı (% 90); protezini gece kullanmayan bireylerdekinden (% 68) anlamlı düzeyde yüksektir.

**Tablo 6.2.6.** Damak, protez ve dilde kandida varlığı ile sigara kullanımı arasındaki ilişki

		Sigara Kullanımı				p
		Kullanmıyor (n=51)		Kullanıyor (n=24)		
		n	%	n	%	
Damakta Kandida	Üredi	36	70,6	15	62,5	$\chi^2:0,491;$ $0,484$
	Üremedi	15	29,4	9	37,5	
Proteзде Kandida	Üredi	42	82,4	20	83,3	$\chi^2:0,011;$ $0,917$
	Üremedi	9	17,6	4	16,7	
Dilde Kandida	Üredi	45	88,2	20	83,3	$\chi^2:0,339;$ $0,560$
	Üremedi	6	11,8	4	16,7	

$\chi^2$ : Ki-Kare testi

Damak, protez ve dilde kandida varlığı ile sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Damak, protez ve dilde kandida varlığı ile tükürük akış hızı ve pH'sı arasındaki ilişki Tablo 6.2.7.'de görülmektedir.

**Tablo 6.2.7.** Damak, protez ve dilde kandida varlığı ile tükürük akış hızı ve pH'sı arasındaki ilişki

		Tükürük Akış Hızı (ml/dak)		Tükürük pH'sı	
		Ort	SS	Ort	SS
Damakta Kandida	Üredi	0,32	0,19	6,76	0,28
	Üremedi	0,47	0,30	6,86	0,23
	<i>p</i>	<i>t</i> : -2,145; <i>p</i> : 0,040*		<i>t</i> : -1,459; <i>p</i> : 0,149	
Proteзде Kandida	Üredi	0,36	0,21	6,76	0,27
	Üremedi	0,41	0,35	6,94	0,26
	<i>p</i>	<i>t</i> : -0,492; <i>p</i> : 0,630		<i>t</i> : -2,189; <i>p</i> : 0,032*	
Dilde Kandida	Üredi	0,33	0,20	6,78	0,27
	Üremedi	0,59	0,35	6,87	0,28
	<i>p</i>	<i>t</i> : -2,182; <i>p</i> : 0,050*		<i>t</i> : -0,976; <i>p</i> : 0,332	
<i>t</i> : Student t testi		* <i>p</i> < 0,05 düzeyinde anlamlı			

Damak ve dilden alınan kültürlerde kandida üreyen hastaların tükürük akış hızı ortalaması, üremeyenlerinkinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ( $p < 0.05$ ). Protezden alınan kültürlerde kandida üreyen hastalar ile üremeyenlerin tükürük akış hızı düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

Damak ve dilden alınan kültürlerde kandida üreyen ve üremeyen hastaların tükürük pH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ). Protezden alınan kültürlerde kandida üreyenlerin tükürük pH düzeyi, üremeyenlerinkinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ( $p < 0.05$ ).

Damak, protez ve dilde saptanan kandida miktarlarının dağılımı Tablo 6.2.8.'de görülmektedir.

**Tablo 6.2.8.** Damak, protez ve dilde saptanan kandida miktarları

	Damakta Kandida		Proteзде Kandida		Dilde Kandida	
	n	%	n	%	n	%
Üreme yok	24	32,0	13	17,3	10	13,3
< 10 koloni	14	18,7	10	13,3	17	22,7
10-100 koloni arası	18	24,0	11	14,7	23	30,7
100-400 koloni arası	10	13,3	3	4,0	9	12,0
Sayılamayacak kadar fazla koloni	9	12,0	38	50,7	16	21,3
<b>Toplam</b>	<b>75</b>	<b>100,0</b>	<b>75</b>	<b>100,0</b>	<b>75</b>	<b>100,0</b>

75 olgunun % 32'sinde damaktan alınan kültürlerde kandida üremesi görülmezken; % 18.7'sinde 10 koloniden daha az, % 24'ünde 10-100 koloni arası, % 13.3'ünde 100-400 koloni arası ve % 12'sinde sayılamayacak kadar fazla üreme görülmüştür.

75 olgunun % 17.3'ünde protezden alınan kültürlerde kandida üremesi görülmezken; % 13.3'ünde 10 koloniden daha az, % 14.7'sinde 10-100 koloni arası, % 4'ünde 100-400 koloni arası ve % 50.7'sinde sayılamayacak kadar fazla üreme görülmüştür.

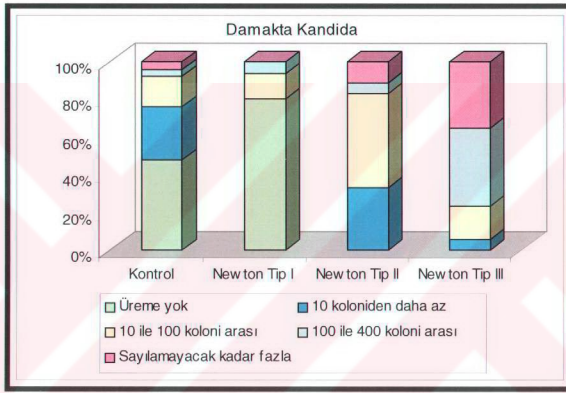
75 olgunun % 13.3'ünde dilden alınan kültürlerde kandida üremesi görülmezken; % 22.7'sinde 10 koloniden daha az, % 30.7'sinde 10-100 koloni arası, % 12'sinde 100-400 koloni arası ve % 21.3'ünde sayılamayacak kadar fazla üreme görülmüştür.

Damak, protez ve dilde saptanan kandida miktarlarının klinik tiplere göre dağılımı Tablo 6.2.9.'da görülmektedir.

**Tablo 6.2.9.** Damak, protez ve dilde saptanan kandida miktarlarının klinik tiplere göre dağılımı

		Kontrol (n=25)		Newton Tip I (n=15)		Newton Tip II (n=18)		Newton Tip III (n=17)		P
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Damak	Üreme yok	12	48,0	12	80,0	-	-	-	-	$\chi^2:61,930;$ $0,001**$
	<10 koloni	7	28,0	-	-	6	33,3	1	5,9	
	10-100 koloni arası	4	16,0	2	13,3	9	50,0	3	17,6	
	100-400 koloni arası	1	4,0	1	6,7	1	5,6	7	41,2	
	Sayılmayacak kadar fazla koloni	1	4,0	-	-	2	11,1	6	35,3	
Protez	Üreme yok	8	32,0	5	33,3	-	-	-	-	$\chi^2:27,500;$ $0,007**$
	<10 koloni	5	20,0	3	20,0	1	5,6	1	5,9	
	10-100 koloni arası	6	24,0	-	-	2	11,1	3	17,6	
	100-400 koloni arası	-	-	1	6,7	1	5,6	1	5,9	
	Sayılmayacak kadar fazla koloni	6	24,0	6	40,0	14	77,8	12	70,6	
Dil	Üreme yok	4	16,0	6	40,0	-	-	-	-	$\chi^2:37,366;$ $0,001**$
	<10 koloni	9	36,0	3	20,0	2	11,1	3	17,6	
	10-100 koloni arası	8	32,0	5	33,3	9	50,0	1	5,9	
	100-400 koloni arası	2	8,0	-	-	2	11,1	5	29,4	
	Sayılmayacak kadar fazla koloni	2	8,0	1	6,7	5	27,8	8	47,1	
$\chi^2$ : Ki-Kare testi      ** p<0.01 ileri düzeyde anlamlı										

Damakta saptanan kandida miktarları bakımından klinik tipler arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Newton Tip I protez stomatitisi hastalarda damaktan alınan kültürlerde kandida üremesi görülme oranı % 80 iken, kontrol grubunda bu oran % 48'dir. Newton Tip II protez stomatitisi hastaların % 33.3'ünde 10 koloniden daha az, % 50'sinde ise 10-100 koloni arasında üreme görülmüştür. Newton Tip III protez stomatitisi hastaların % 41.2'sinde damakta 100-400 koloni arasında üreme görülürken, % 35.3'ünde sayılamayacak kadar fazla koloni üremiştir (Tablo 6.2.9. ve Şekil 6.2.2.).

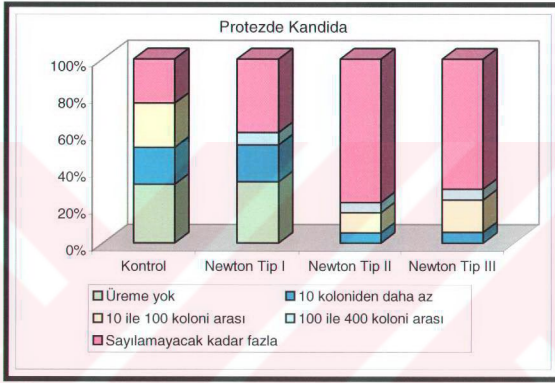


**Şekil 6.2.2.** Damaktaki kandida miktarının klinik tiplere göre dağılımı

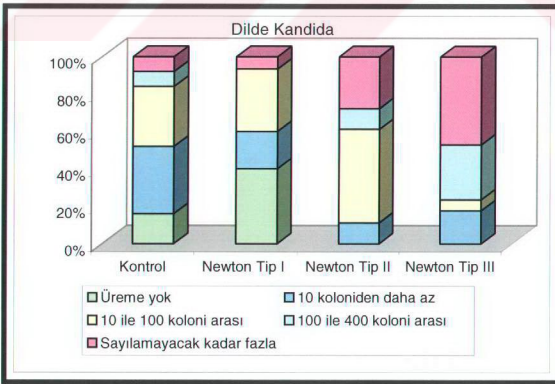
Proteзде saptanan kandida miktarları bakımından klinik tipler arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Newton Tip II (% 77.8) ve Tip III (% 70.6) gruplarında proteзде sayılamayacak kadar fazla koloni üreme oranı, Tip I ve kontrol grubundan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı derecede yüksektir (Tablo 6.2.9. ve Şekil 6.2.3.).

Dilde saptanan kandida miktarları bakımından klinik tipler arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Kontrol grubunda dilden alınan kültürlerde kandida üremesi görülme oranı % 16 iken hastaların % 36'sında 10 koloniden az, % 32'sinde ise 10-100 koloni arasında üreme görülmüştür. Newton

Tip I protez stomatitisi hastaların % 40'ında dilde üreme görülmezken, % 20'sinde 10 koloniden az, % 33.3'ünde ise 10-100 koloni arasında üreme görülmüştür. Newton Tip II protez stomatitisi hastaların % 50'sinde 10-100 koloni arasında, % 27.8'inde sayılamayacak kadar fazla üreme görülmüştür. Tip III protez stomatitisi hastaların % 17.6'sında 10 koloniden az üreme görülürken, % 29.4'ünde 100-400 koloni arasında ve % 47.1'inde sayılamayacak kadar fazla üreme görülmüştür (Tablo 6.2.9. ve Şekil 6.2.4.).

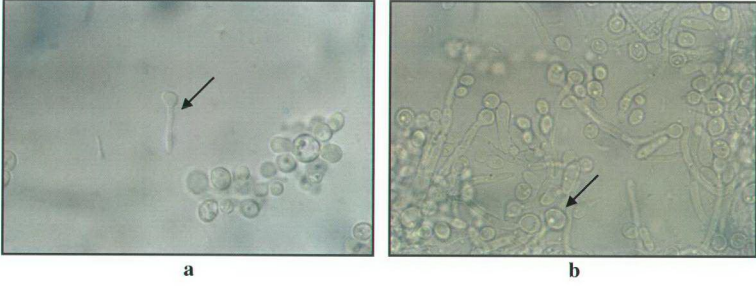


Şekil 6.2.3. Proteздеki kandida miktarının klinik tiplere göre dağılımı



Şekil 6.2.4. Dildeki kandida miktarının klinik tiplere dağılımı

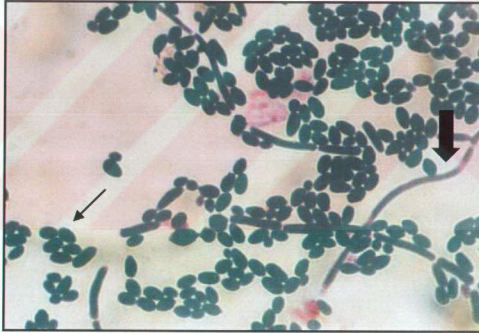
Serumda germ tüp oluşumu Resim 6.2.2.a, mısırnlu Tween 80 agarda klamidospor oluşumu ise Resim 6.2.2.b'de görülmektedir. Gram boyama ile blastospor ve psödohiflerin ışık mikroskobu görüntüsü ise Resim 6.2.3.'tedir.



**Resim 6.2.2.**

**a** Steril insan serumunda oluşan germ tüpün ışık mikroskobu görüntüsü (X100) ( ↑ )

**b** Mısırnlu Tween 80 agarda oluşan klamidosporların ışık mikroskobu görüntüsü (X100) ( ↑ )

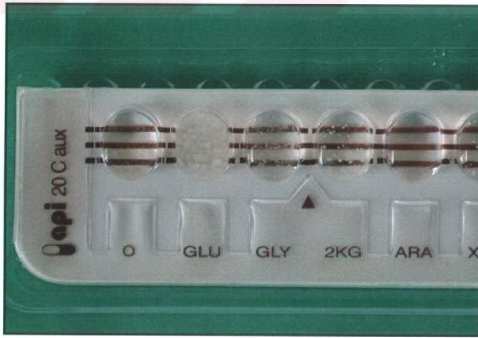
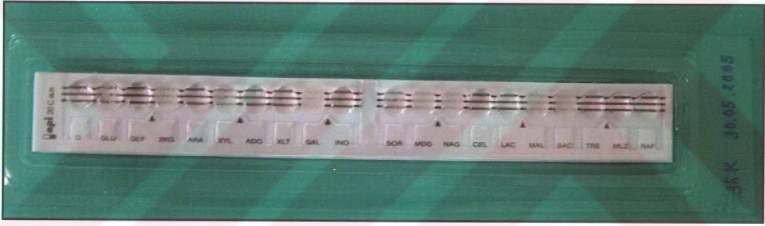


**Resim 6.2.3.** Gram boyama ile blastospor ( ↑ ) ve psödohiflerin ( ↑ ) ışık mikroskobu görüntüsü (X100)

Resim 6.2.4.'te kromojen substrat içeren ayrıcıcı besiyerine ekilen ve 37°C'de 48 saatlik inkübasyondan sonra üretici firmanın talimatlarına göre geliştirdikleri kolonilerin rengi saptanarak ayrılan farklı kandida türleri görülmektedir. Yine mayaların tür tayininde kullanılan API 20 C AUX identifikasyon sisteminde ortaya çıkan reaksiyon da Resim 6.2.5.'te görülmektedir.



**Resim 6.2.4.** CHROMagar™ Candida besiyerinde gelişen farklı renklerdeki koloniler



**Resim 6.2.5.** Mayaların tür tayininde kullanılan API 20 C AUX identifikasyon sisteminde ortaya çıkan reaksiyon

Damaktan alınan kültürlerde üreyen kandida türlerinin dağılımı Tablo 6.2.10.'da görülmektedir. Damakta üreyen kandidaların % 60.8'i *C. albicans* iken % 11.8'i *C. krusei*'dir.

**Tablo 6.2.10.** Damaktan alınan kültürlerde üreyen kandida türlerinin dağılımı

Üreyen Kandida Türü	Damak	
	(n=51)	
	n	%
<i>C. albicans</i>	31	60,8
<i>C. krusei</i>	6	11,8
<i>C. albicans - C. tropicalis</i>	3	5,9
<i>C. glabrata</i>	3	5,9
<i>C. tropicalis</i>	3	5,9
<i>C. albicans - C. glabrata</i>	1	2,0
<i>C. albicans - C. krusei</i>	1	2,0
<i>C. guilliermondii</i>	1	2,0
<i>C. kefyra</i>	1	2,0
<i>C. glabrata - C. tropicalis</i>	1	2,0

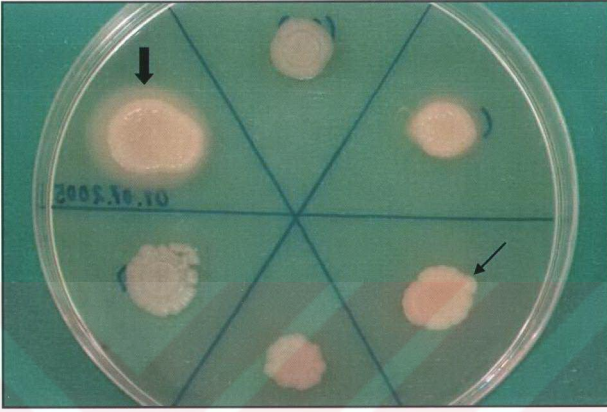
Damaktan alınan kültürlerde üreyen kandida türlerinin klinik tiplere göre dağılımı Tablo 6.2.11.'de görülmektedir.

Kontrol grubundaki hastaların % 48'inde damakta üreme görülmezken, % 28'inde *C. albicans* üremiştir. Newton Tip I protez stomatitisi hastaların %80'inde damakta üreme görülmezken, % 13.3'ünde *C. albicans* üremiştir. Newton Tip II grubundaki hastaların % 83.3'ünde *C. albicans* üremiştir. Tip III protez stomatitisi hastaların % 41.2'sinde *C. albicans* ürerken; % 29.4'ünde *C. krusei*, % 11.8'inde *C. tropicalis* ve yine % 11.8'inde *C. albicans - C. tropicalis* üremiştir.

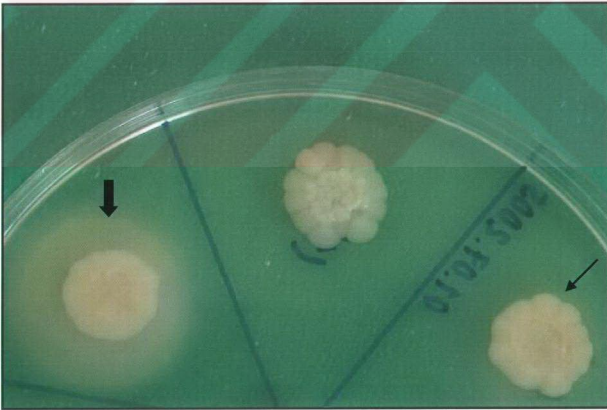
**Tablo 6.2.11.** Damaktan alınan kültürlerde üreyen kandida türlerinin klinik tiplere göre dağılımı

Üreyen Kandida Türü	Kontrol (n=25)		Newton Tip I (n=15)		Newton Tip II (n=18)		Newton Tip III (n=17)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Üremedi	12	48,0	12	80,0	-	-	-	-
<i>C. albicans</i>	7	28,0	2	13,3	15	83,3	7	41,2
<i>C. glabrata</i>	1	4,0	1	6,7	-	-	1	5,9
<i>C. albicans - C. glabrata</i>	1	4,0	-	-	-	-	-	-
<i>C. glabrata - C. tropicalis</i>	1	4,0	-	-	-	-	-	-
<i>C. guilliermondii</i>	1	4,0	-	-	-	-	-	-
<i>C. kefyri</i>	1	4,0	-	-	-	-	-	-
<i>C. tropicalis</i>	1	4,0	-	-	-	-	2	11,8
<i>C. albicans - C. krusei</i>	-	-	-	-	1	5,6	-	-
<i>C. krusei</i>	-	-	-	-	1	5,6	5	29,4
<i>C. albicans - C. tropicalis</i>	-	-	-	-	1	5,6	2	11,8

Fosfolipaz aktivitesi pozitif ve negatif kandida kökenlerinin YSA'da oluşturdıkları görüntü Resim 6.2.6 a ve b'de görülmektedir.



a



b

**Resim 6.2.6.a ve b** Fosfolipaz aktivitesi pozitif ( ↓ ) ve negatif ( ↑ ) kandida kökenleri

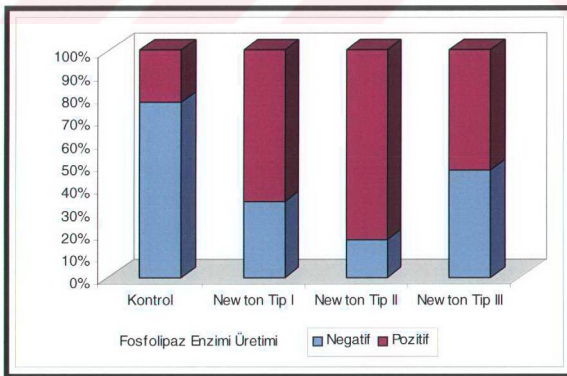
Fosfolipaz enzimi üretiminin klinik tiplere göre dağılımı Tablo 6.2.12. ve Şekil 6.2.5.'te görülmektedir.

Fosfolipaz enzimi üretimi bakımından klinik tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0.05$ ). Kontrol grubunda fosfolipaz enzimi üretiminin negatif olma oranı yüksek iken (% 76.9); Newton Tip I (% 66.7), Newton Tip II (% 83.3) ve Newton Tip III gruplarında (% 53) pozitif olma oranı daha yüksektir.

**Tablo 6.2.12.** Fosfolipaz enzimi üretiminin klinik tiplere göre karşılaştırması

	Fosfolipaz Üretimi				<i>p</i>
	Negatif		Pozitif		
	n	%	n	%	
<b>Kontrol (n=13)</b>	10	76,9	3	23,1	$\chi^2:11,416;$ $0,010^*$
<b>Newton Tip I (n=3)</b>	1	33,3	2	66,7	
<b>Newton Tip II (n=18)</b>	3	16,7	15	83,3	
<b>Newton Tip III (n=17)</b>	8	47,0	9	53,0	
<b>Toplam (n=51)</b>	<b>22</b>	<b>43,2</b>	<b>29</b>	<b>56,8</b>	

$\chi^2$ : Ki-Kare testi \*  $p < 0.05$  düzeyinde anlamlı



**Şekil 6.2.5.** Fosfolipaz enzimi üretiminin klinik tiplere göre dağılımı

İzole edilen kandida türlerinden sadece *C. albicans* kökenlerinde fosfolipaz enzimi aktivitesi saptanmıştır. Diğer kandida türlerinde enzim aktivitesi saptanmamıştır.

Tablo 6.2.13.'te fosfolipaz enzimi üretimi miktarının klinik tiplere göre dağılımı görülmektedir.

Kontrol grubundaki hastaların damak mukozalarından izole edilen kandida kökenlerinin % 76.9'unda fosfolipaz enzimi üretimi görülmezken, % 7.7'sinde orta dereceli, % 15.4'ünde ise yüksek enzim üretimi saptanmıştır.

Newton Tip I grubundaki hastalardan izole edilen kökenlerin % 33.3'ünde üretim saptanmazken, % 66.7'sinde düşük fosfolipaz enzimi üretimi görülmüştür. Bu grupta orta ya da yüksek dereceli enzim üretimi saptanmamıştır.

Newton Tip II protez stomatitisi hastalardan izole edilen kökenlerin % 16.7'sinde fosfolipaz enzimi üretimi görülmezken, % 27.8'inde orta, % 55.6'sında yüksek dereceli fosfolipaz enzimi üretimi saptanmıştır.

Newton Tip III grubundaki hastalardan izole edilen kandida kökenlerinin % 47.1'inde fosfolipaz enzimi üretimi görülmezken, % 23.5'inde orta, % 29.4'ünde yüksek dereceli enzim üretimi görülmüştür.

**Tablo 6.2.13.** Fosfolipaz enzimi üretimi miktarının klinik tiplere göre dağılımı

		Kontrol (n=13)		Newton Tip I (n=3)		Newton Tip II (n=18)		Newton Tip III (n=17)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Fosfolipaz Enzimi Aktivitesi	Pz = 1 negatif	10	76.9	1	33.3	3	16.7	8	47.1
	$0.9 \leq Pz < 1$ çok düşük	-	-	2	66.7	-	-	-	-
	$0.70 \leq Pz < 0.9$ orta dereceli	1	7.7	-	-	5	27.8	4	23.5
	Pz < 0.70 çok yüksek	2	15.4	-	-	10	55.6	5	29.4

Fosfolipaz enzimi aktivitesi pozitif olan kökenlerde Pz değerlerinin klinik tiplere göre dağılımı Tablo 6.2.14.'te görülmektedir.

Kontrol grubunda Pz değerleri 0.66-1 arasında değişmekte olup; ortalama değer  $0.92 \pm 0.14$ 'tür. Newton Tip I grubunda Pz değerleri 0.92-1 arasında değişmekte olup; ortalama değer  $0.95 \pm 0.04$  olarak saptanmıştır. Newton Tip II grubunda Pz değerleri 0.48-1 arasında değişmekte olup; ortalama  $0.70 \pm 0.17$ 'dir. Newton Tip III grubunda ise Pz değerleri 0.53-1 arasında değişmekte olup; ortalama değer  $0.83 \pm 0.18$  olarak bulunmuştur.

**Tablo 6.2.14.** Pz değerlerinin klinik tiplere göre dağılımı

	Pz Değeri		
	Minimum	Maksimum	Ort $\pm$ SS
<b>Kontrol (n=13)</b>	0,66	1,00	$0,92 \pm 0,14$
<b>Newton Tip I (n=3)</b>	0,92	1,00	$0,95 \pm 0,04$
<b>Newton Tip II (n=18)</b>	0,48	1,00	$0,70 \pm 0,17$
<b>Newton Tip III (n=17)</b>	0,53	1,00	$0,83 \pm 0,18$
<b>Toplam (n=51)</b>	<i>0,48</i>	<i>1,00</i>	<i>0,81 <math>\pm</math> 0,18</i>

Tablo 6.2.15.'te fosfolipaz enzimi üretimi ile protezin hijyeni, tükürük akış hızı ve pH'sı arasındaki ilişki gösterilmektedir.

Fosfolipaz enzimi üretimi pozitif ve negatif kandida kökenlerinin izole edildiği hastalar arasında tükürük akış hızı, pH düzeyi ve protez hijyeni bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6.2.15.** Fosfolipaz enzimi üretimi ile protezin hijyeni, tükürük akış hızı ve pH'sı ilişkisi

		Fosfolipaz Enzimi Üretimi				<i>p</i>
		Negatif (n=22)		Pozitif (n=29)		
		n	%	n	%	
Protezin Hijyeni	Gözle görülen plak yok	4	18,2	2	6,9	$\chi^2:2,645;$ $0,267$
	El aleti üzerinde plak birikintisi	5	22,7	4	13,8	
	Gözle görülen plak birikintisi	13	59,1	23	79,3	
Tükürük pH'sı (Ort±SS)		6,84 ± 0,27		6,70 ± 0,29		$t:1,718;$ $0,092$
Tükürük akış hızı (ml/dak) (Ort±SS)		0,35 ± 0,23		0,30 ± 0,15		$t:0,871;$ $0,388$
$\chi^2$ : Ki-Kare testi <i>t</i> : Student t testi						

Tablo 6.2.16. ve 6.2.17.'de fosfolipaz enzimi üretimi ile protezin gece kullanımı ve sigara kullanımı arasındaki ilişki gösterilmektedir.

**Tablo 6.2.16.** Fosfolipaz enzimi üretimi ile protezin gece kullanımı ilişkisi

		Protezin Gece Kullanımı				<i>p</i>
		Kullanmıyor (n=25)		Kullanıyor (n=50)		
		n	%	n	%	
Fosfolipaz	Negatif	9	64,3	13	35,1	$\chi^2:3,519;$ $0,061$
	Pozitif	5	35,7	24	64,9	
$\chi^2$ : Ki-Kare testi						

**Tablo 6.2.17.** Fosfolipaz enzimi üretimi ile sigara kullanımı ilişkisi

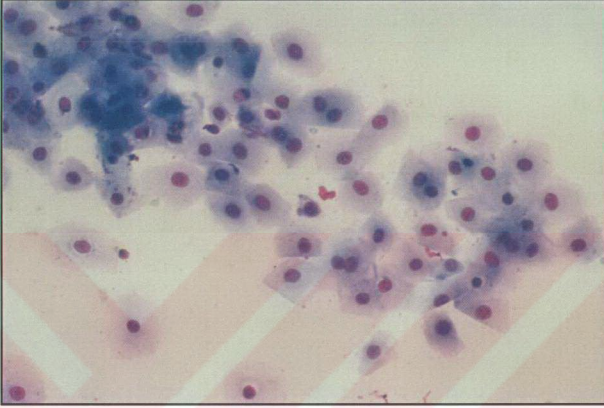
		Sigara Kullanımı				<i>p</i>
		Kullanmıyor (n=51)		Kullanıyor (n=24)		
		n	%	n	%	
Fosfolipaz	Negatif	13	36,1	9	60,0	$\chi^2:2,463;$ $0,117$
	Pozitif	23	63,9	6	40,0	

$\chi^2$ : Ki-Kare testi

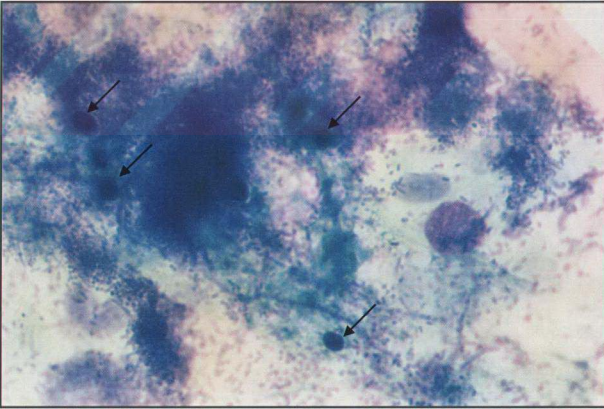
Fosfolipaz enzimi üretimi pozitif ve negatif kandida kökenlerinin izole edildiği hastalarda, protezin gece kullanımı ile fosfolipaz enzimi üretimi pozitifliği arasında anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Bununla birlikte fosfolipaz enzimi üretimi pozitifliğinin protezlerini gece-gündüz sürekli kullanan hastalarda (% 64.9), gece çıkararak kullanan hastalara oranla (% 35.7) daha yüksek oluşu dikkat çekicidir. Sigara kullanımı ile fosfolipaz pozitifliği arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

### 6.3. Sitolojik Bulgular

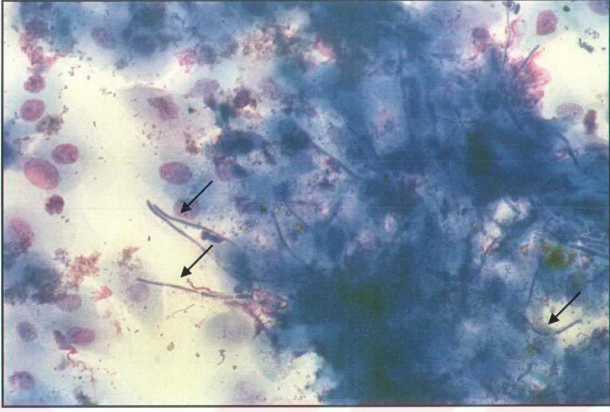
Hastalardan metal spatül ile alınan sitolojik örneklerin modifiye May-Grünwald-Giemsa boyama metodu ile boyandıktan sonra ışık mikroskopunda incelenmesi sonucu elde edilen mikroskobik bulgular Resim 6.3.1., 6.3.2. ve 6.3.3.'te görülmektedir.



**Resim 6.3.1.** *Negatif*; epitel hücreleri mevcut, maya hücreleri yok (X40)



**Resim 6.3.2.** *İnvaziv olmayan kolonizasyon*; epitel hücreleri ile birlikte yaygın maya hücreleri (↑) mevcut (X100)



**Resim 6.3.3.** *İnvaziv kolonizasyon; farklı miktarlarda iç içe geçmiş psödomisel formu (↑) mevcut (X40)*

Damak ve dilde kandida kolonizasyonu ile klinik tipler arasındaki ilişki Tablo 6.3.1.'de görülmektedir.

Damakta kandida kolonizasyonu bakımından klinik tipler arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0.01$ ). Kontrol grubundaki hastaların % 76'sının damağından alınan sitolojik örneklerde kandida kolonizasyonu görülmezken, % 24'ünde invaziv olmayan kolonizasyon görülmüştür. Newton Tip I grubundaki hastaların % 93.3'ünde damakta kandida kolonizasyonu görülmezken, % 6.7'sinde invaziv olmayan kolonizasyon saptanmıştır. Newton Tip II grubundaki hastaların % 55.6'sında invaziv olmayan kolonizasyon görülürken, % 44.4'ünde invaziv kolonizasyon saptanmıştır. Newton Tip III grubundaki hastaların ise % 52.9'unda invaziv olmayan kolonizasyon görülürken, % 47.1'inde invaziv kolonizasyon belirlenmiştir.

Dilden alınan sitolojik örneklerde kandida kolonizasyonu bakımından klinik tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 6.3.1.** Damak ve dilde kandida kolonizasyonu ile klinik tipler arasındaki ilişki

		Kontrol (n=25)		Newton Tip I (n=15)		Newton Tip II (n=18)		Newton Tip III (n=17)		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Damak	Negatif	19	76,0	14	93,3	-	-	-	-	$\chi^2:55,945;$ $0,001**$
	İnvaziv olmayan kolonizasyon	6	24,0	1	6,7	10	55,6	9	52,9	
	İnvaziv kolonizasyon	-	-	-	-	8	44,4	8	47,1	
Dil	Negatif	10	40,0	6	40,0	2	11,1	2	11,8	$\chi^2:8,137;$ $0,228$
	İnvaziv olmayan kolonizasyon	10	40,0	6	40,0	11	61,1	9	52,9	
	İnvaziv kolonizasyon	5	20,0	3	20,0	5	27,8	6	35,3	
$\chi^2$ : Ki-Kare testi ** $p<0.01$ ileri düzeyde anlamlı										

Tablo 6.3.2.'de damak ve dilde kandida kolonizasyonu ile fosfolipaz enzimi üretimi arasındaki ilişki gösterilmektedir.

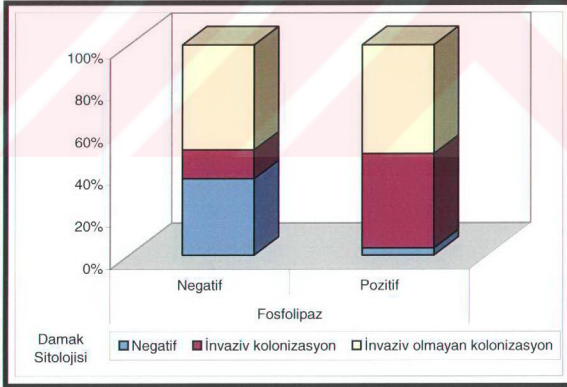
Damaktan alınan sitolojik örneklerde kandida kolonizasyonu ile fosfolipaz enzimi üretimi arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Fosfolipaz enzimi üretimi negatif olan kökenlerin izole edildiği hastalarda damakta kandida kolonizasyonu görülme oranı (% 36,4), pozitif olan hastalardan (% 3,4) anlamlı düzeyde yüksektir. Fosfolipaz enzimi üretimi pozitif olan kökenlerin izole edildiği hastalarda invaziv kolonizasyon görülme oranı (% 44,8), negatif olanların (% 13,6) anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo 6.3.2. ve Şekil 6.3.1.).

Dilde kandida kolonizasyonu ile fosfolipaz enzimi üretimi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6.3.2.** Damak ve dilde kandida kolonizasyonu ile fosfolipaz enzimi üretimi ilişkisi

		Fosfolipaz Enzimi Üretimi				p
		Negatif (n=22)		Pozitif (n=29)		
		n	%	n	%	
Damak	Negatif	8	36,4	1	3,4	$\chi^2:11,567;$ $0,003^{**}$
	İnvaziv olmayan kolonizasyon	11	50,0	15	51,7	
	İnvaziv kolonizasyon	3	13,6	13	44,8	
Dil	Negatif	6	27,3	3	10,3	$\chi^2:2,501;$ $0,286$
	İnvaziv olmayan kolonizasyon	10	45,5	17	58,6	
	İnvaziv kolonizasyon	6	27,3	9	31,0	

$\chi^2$ : Ki-Kare testi \*\* p<0.01 ileri düzeyde anlamlı



**Şekil 6.3.1.** Fosfolipaz enzimi üretimine göre damakta kandida kolonizasyonu dağılımı

## 7. TARTIŞMA

Protez stomatitisinin etyolojisinde yaş, cinsiyet, protez hijyeni, protez kullanma ve temizleme alışkanlıkları, tükürük akış hızı ve pH'sı, sigara kullanımı gibi kişisel risk faktörlerinin yanı sıra proteze bağlı travma ve kandida enfeksiyonları gibi çok sayıda faktörün etkisi araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular çoğunlukla birbirini desteklememektedir. Bunun nedeni, çalışma grupları arasındaki farklılıklar olabilir. Ayrıca çalışmalar arasındaki yöntem farklılıkları da sonuçların karşılaştırılmasını güçleştirmektedir.

Yapılan çalışmaların bir kısmında yaş ve cinsiyet ile kandida taşıyıcılığı ve protez stomatitisi görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmediği bildirilmiştir (8, 24, 30, 122).

Bir kısım çalışmada ise kandida taşıyıcılığı ve protez stomatitisine rastlanma oranının kadınlarda erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek olduğu bildirilmiştir (6, 20, 85, 197).

Buna karşın Lockhart ve ark. (132) kandida taşıyıcılığı, kandida yoğunluğu ve birden fazla kandida türü bulunma oranının istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte erkeklerde daha yüksek olduğunu saptamışlardır.

Benzer şekilde Kulak da (121), istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte 60 yaşın üzerindeki bireylerde ve erkeklerde hem kandida kolonizasyonunun hem de protez stomatitisi görülme sıklığının daha fazla olduğunu tespit etmiştir.

MacEntee ve ark. (136) oral mukoza lezyonlarının ortaya çıkmasında yaşın son derece az etkili olduğunu fakat protez stomatitisi, protezin neden olduğu hiperplazi ve/veya anguler *cheilitis* görülme oranının yaşlı popülasyonda 3 kat, erkeklerde ise kadınlara oranla 2 kat fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmada, yaş ve cinsiyet ile damak, protez ve dilde kandida varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ). Yine yaş ve cinsiyet bakımından kontrol grubu ile klinik tipler arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Bu sonuç, kadın-erkek dağılımının farklı şekilde ortaya konmasına karşın tümünde istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemesi bakımından belirtilen literatürlerle uyumludur.

Kulak (121), protezlerini 5 yıldan fazla süredir kullanmakta olan bireylerde kandida kolonizasyonunun ve hem lokal (Tip I) hem de yaygın (Tip II ve III) protez stomatitisinin daha fazla görülmesine karşın protezin yaşı ile protez stomatitisi arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmiştir. Yine Kulak ve Arıkan (122), protez stomatitisi görülme oranının protezlerini 5 yıldan daha uzun süredir kullanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek olduğunu saptadıklarını bildirmişlerdir.

Ergüven ve ark. (84), yaptıkları çalışmada hastaların protez kullanma sürelerini; hiç protez kullanmamış, 5 yıldan az, 5-10 yıl arası, 10-15 yıl arası ve 15 yıldan fazla süredir kullananlar şeklinde gruplandıkları çalışmalarında protez stomatitisinin, protezlerini 15 yıldan uzun süredir kullanan hastalarda daha yüksek oranda görüldüğünü bildirmişlerdir.

Rodriguez-Archilla ve ark. (182), protez stomatitisi hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında protezin yaşı ile *C. albicans* varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcut olduğunu bildirmişlerdir. Protezini 5 yıldan daha uzun süredir kullanan hastalarda damaktan alınan sürüntülerde kandida pozitifliğinin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Bayraktar ve ark. (30) ise metal kaideli hareketli bölümlü protez kullanan hastalarda kandida taşıyıcılığı ile protez yaşı ve toplam hareketli protez kullanma yılı arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı ilişki olduğunu belirlemişlerdir.

Tüm bu çalışmaların aksine Barbeau ve ark. (24) ve Jeganathan ve ark. (106) protez yaşı ile protez stomatitisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit etmemişlerdir. Aly ve ark. (8) protez yaşının yanı sıra protez uyumu ile protez stomatitisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit etmediklerini bildirmelerine karşın, Shulman ve ark. (197) protezlerdeki retansiyon ve stabilite bozuklukları ile protez stomatitisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki söz konusu olduğunu ortaya koymuşlardır.

Bu çalışmada, protezin yaşı ile damak, protez ve dilde kandida varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Klinik tipler arasında protezin yaşı bakımından anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Ancak Newton Tip I protez stomatitisi hastalarda protez yaşının 10 yılın üzerinde olma oranının (% 66.7) diğer klinik tiplere göre daha yüksek oluşu dikkat çekicidir.

Protezin yaşı ile uyumu arasında da istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı ilişki tespit edilmiştir ( $p<0.01$ ). Protez yaşı 10 yıl üstü olanlarda protezin uyumunun kötü olma oranının (% 84.6); protez yaşı 6-10 yıl (% 61.1) ve 0-5 yıl olanlardaki (% 38.7) kötü olma oranlarından anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır.

Protezin uyumu bakımından ise klinik tipler arasında yine istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmuştur ( $p<0.01$ ). Newton Tip I protez stomatitisi hastalarda protez uyumunun kötü olma oranı en yüksek iken (% 93.3), bunu sırasıyla Newton Tip III (% 76.5), Tip II (% 55.6) ve kontrol grubu (% 32) izlemiştir.

Elde edilen tüm bu bulgular Newton Tip I protez stomatitisinin daha çok proteze bağlı travma sonucu ortaya çıktığı, diğer protez stomatitisi tiplerinde ise bu faktörün rolünün daha az olduğu, ancak hazırlayıcı bir faktör olabileceği düşüncesini desteklemektedir. Protezin yaşı ve uyumu ile klinik tipler arasındaki ilişki göz önünde tutularak, protez stomatitisinde protezin yaşından çok uyum bozukluğunun etken olabileceği sonucu çıkarılabilir. Protezin yaşı arttıkça uyumu bozulmakta ve destek dokularda meydana getirdiği travma artmaktadır. Bunun yanı sıra protez kullanımına

bağlı olarak keratinizasyonundaki azalma nedeniyle de damak mukozasının travmaya yatkınlığının arttığı düşünölebilir.

Tam protez kullanan hastalarda ağız hijyeninin korunabilmesi için protezlerin düzenli olarak ve yeterli derecede temizlenmesi gereklidir. Rutin protez temizleme yöntemleri; mikrobiyal plağın kaldırılması ve yeniden birikmesinin önlenmesi, aynı zamanda müsün, yiyecek artıkları ve lekelerin uzaklaştırılması amacıyla uygulanmaktadır (61, 151, 192).

Protez stomatitisinin etyolojisine yönelik çalışmaların çoğunda protez hijyeni ile kandida taşıyıcılığı ve protez stomatitisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunduğu saptanmış, protez yüzeyindeki plak birikiminin kandidaların üremesi için uygun ortam yarattığı düşünösesi ortaya atılmıştır (30, 65, 85, 106, 107, 122).

Protez stomatitisinin etyolojisinin incelendiği bir çalışmada, protez hijyeni kötü olan bireylerde kandida kolonizasyonu ve protez stomatitisine rastlanma oranının protez hijyeni iyi olanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (121). Protez temizleme alışkanlıkları (protez temizleme sıklığı ve şekli) ile protez stomatitisi arasında ise anlamlı bir ilişki olmadığı, protezlerini günde bir kereden fazla fırçalayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha fazla oranda kandida kolonizasyonu ve protez stomatitisi saptandığı bildirilmiştir. Ayrıca protez fırçalama sıklığı ile hijyen arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmediği belirtilmiştir.

Tam protez kullanan 70 hastanın hijyen alışkanlıklarının değerlendirildiği diğer bir çalışmada protez hijyeni ile protez stomatitisi arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir ilişki belirlendiği, fakat aynı ilişkinin protez stomatitisi ile protez temizleme sıklığı arasında mevcut olmadığı bildirilmiştir (125). Hastalardan çoğunun (% 45.7) protezlerini günde bir kereden fazla temizlediği belirtilmiştir.

Bu çok sayıda çalışmada elde edilen bulguların aksine, Aly ve ark. (8) protez hijyeni ile protez stomatitisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit

etmemişlerdir. Benzer şekilde Barbeau ve ark. da (24), protez üzerinde mevcut olan plak ve protez temizleme sıklığı ile protez stomatitisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirleyememişlerdir.

Ülkemizde gerçekleştirilen bir araştırmada 150 hastanın protezlerine uyguladıkları temizleme yöntemleri incelenmiş, bunlardan büyük bir kısmı (% 52.6) protezlerini sadece suya koyarak temizlediklerini, % 21.4'ü fırça, sabun veya diş macunu kombinasyonu uyguladıklarını belirtmişlerdir. Hastaların % 5.4'ü kimyasal protez temizleyici kullanırken, çamaşır suyunu tercih edenlerin oranı % 28 olarak bildirilmiştir (207).

Bu çalışmada, protez hijyeni bakımından protez stomatitisi tipleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık belirlenmiştir ( $p<0.01$ ). En yüksek gözle görülen plak oranı Newton Tip II grubunda saptanırken (% 88.9); bunu Newton Tip III (% 76.5), Tip I (% 53.3) ve kontrol grupları (% 36) izlemiştir.

Protez temizleme sıklığı bakımından ise klinik tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakla birlikte ( $p>0.05$ ) protezin genellikle günde bir defadan fazla temizlendiği görülmüştür. Protez temizleme şekli bakımından da klinik tipler arasında yine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamış ( $p>0.05$ ), protezin genellikle sabun ya da diş macunu ile fırçalanarak temizlendiği tespit edilmiştir.

Protez hijyeni ile protez temizleme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamasına karşın ( $p>0.05$ ), protez hijyeni ile protez temizleme şekli arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür ( $p<0.01$ ). Bu bulgular, fırçalama sıklığının protez hijyenini etkilemediği gibi protez stomatitisi oluşmasında da önemli bir faktör olmadığını göstermekte, protez hijyeninin sağlanmasında temizleme sıklığından çok temizleme şeklinin önemli olduğunu düşündürmektedir.

Protezlerin gece-gündüz devamlı taşınması hem destek dokunun maruz kaldığı mekanik travmayı ve protez üzerindeki plak ile temas süresini arttırarak, hem de dil ve tükürüğün damak yüzeyindeki temizleme fonksiyonunu ortadan kaldırarak protez stomatitisi oluşumuna zemin hazırlamaktadır (14, 41, 163).

Arendorf ve Walker (13), protezin gece-gündüz sürekli kullanımında kandida kolonizasyonunda artış olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde çok sayıda çalışmada protezlerini gece-gündüz sürekli kullanan hastalarda protez stomatitisine daha fazla rastlandığı ortaya konmuştur (17, 24, 85, 106, 197). Bir kısım çalışmada ise, protezlerini gece kullanmayan hastalarla karşılaştırıldığında gece-gündüz sürekli kullanan hastalarda kandida taşıyıcılığı ve protez stomatitisine daha fazla rastlandığı ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir (84, 121, 122).

Aly ve ark. (8), diabetes mellituslu hastalarda gerçekleştirdikleri çalışmada protezin gece-gündüz sürekli kullanımı ile protez stomatitisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulduklarını bildirmişlerdir. Ancak savunma mekanizmasında zayıflamaya neden olduğundan oral kandida enfeksiyonlarının oluşumunu kolaylaştıran ve mekanik iritasyonların zarar verici etkisini arttıran diabetes mellitus lokal faktörlerle birlikte kandida popülasyonunun artışında etkili olduğundan bu şekilde bir sonuç elde edilmiş olması son derece doğaldır.

Buna karşın Bayraktar ve ark. (30), metal kaideli hareketli bölümlü protez kullanan hastalarda gece protez kullanımının kandida taşıyıcılığı ile anlamlı ilişki oluşturmadığını bildirmişlerdir.

Bu çalışmada; protezin gece kullanımı ile damakta ve dilde kandida varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamasına karşın ( $p>0.05$ ), protezin gece kullanımı ile protez iç yüzeyinde kandida varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Protezini gece-gündüz sürekli kullananlarda protezden alınan kültürlerde kandida üreme oranının (% 90), protezini gece kullanmayanlardakinden (% 68) anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir.

Yine protezin gece kullanımı bakımından klinik tipler arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık tespit edilmiş ( $p<0.01$ ), en yüksek gece kullanım oranı Newton Tip III grubunda saptanırken (% 94.1), bunu sırasıyla Newton Tip II (% 83.3), Tip I (% 73.3) ve kontrol (% 32) grupları izlemiştir. Protezin gece kullanımı ile hijyeni arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Protezlerini gece çıkartmayan hastalarda el aleti üzerinde plak (% 66.7) ve gözle görülen plak bulunma oranının (% 76.1), gözle görülen plak bulunmama oranından (% 35.7) anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, Newton Tip III protez stomatitisinin etyolojisinde hem protezin neden olduğu travmanın hem de kandida enfeksiyonunun rol oynayabileceği düşüncesini desteklemektedir.

Kandida enfeksiyonlarının ve dolayısıyla protez stomatitisinin lokal etyolojik faktörleri arasında sigara kullanımı da sayılmaktadır (185, 186, 199).

Arendorf ve Walker (12), kandida taşıyıcılık oranının sigara içen bireylerde daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Sigara dumanının tükürükte çözünebilen kandidasid etkili bir faktör içerdiğini fakat bu faktörün herhangi bir anti-kandidal etki göstermeden tükürük tarafından son derece hızlı bir şekilde seyreltildiğini öne sürmüşlerdir. Yine aynı çalışmacılar, sigara dumanındaki katranın protez plağına ve yapay dişlere tutunarak protez yüzeyinde bakteri plağı oluşumunu kolaylaştıracağını ve kandida kolonizasyonunu arttıracığını bildirmişlerdir (13). Kulak ve Arıkan (122) sigara kullanımı ile protez hijyeni arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit etmelerine karşın, MacEntee ve ark. (136) sigara içen ve içmeyen bireyler arasında protez temizliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmadıklarını bildirmişlerdir.

Alkumru ve Beydemir (6), tam ve bölümlü hareketli protez kullananlarda kandida taşıyıcılığı oranının sigara kullanan hastalarda kullanmayanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Dikkat çekici bir bulgu olarak, çalışmaya dahil edilen dişli hastalarda kandida taşıyıcılığı oranının sigara içmeyenlerde istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu Bastiaan ve Reade'nin (29) dişli bireylerde sigara kullanımının kandida taşıyıcılığını artırıcı yönde etkisi olmadığı düşüncesini desteklemektedir.

Kandida taşıyıcılığı ve protez stomatitisi görülme oranının sigara kullanan bireylerde kullanmayanlara oranla yüksek olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (24, 30, 39, 121, 122, 197). Buna karşın, Aly ve ark. (8), sigara kullanımı ile protez stomatitisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit etmemişlerdir. Sigara kullanımının etkili olmamasını, protezin damağı sigara dumanının etkisinden korumasına bağlamışlardır.

Bu çalışmada, sigara kullanımı ile damak, protez ve dilde kandida varlığı ve klinik tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Sigara kullanımı ile protezin hijyeni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamakla birlikte ( $p>0.05$ ) gözle görülen plak bulunmayan hastalarda sigara kullanım oranının (% 14.3); el aleti üzerinde plak (% 46.7) ve gözle görülen plak mevcut olan bireylerdekinden (% 32.6) daha düşük olması dikkat çekicidir. Bu çalışmada kullanılan skalada protezin doku yüzeyinde mevcut olan plak miktarı esas alındığı için, bu bulgunun sigaranın etkisine bağlılığının kesin olmadığı ama sigara kullanan hastaların protez temizleme konusunda ihmalkar davranabileceği şeklinde de yorum yapılabilir.

Arendorf ve Walker (13), sigara dumanının protez dış yüzeyinde kandida kolonizasyonunu arttırdığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada ise protezin iç kısmındaki plak miktarı değerlendirilmiş ve anlamlı bir artış tespit edilmemiştir. Dolayısıyla sigara kullanımının kandida kolonizasyonu ve protez stomatitisi oluşumunda direkt olarak etkili olmayacağı ve yine protez hijyeni ile ilgili diğer alışkanlıkların önem kazanacağı düşünülebilir.

Sjögren sendromlu dişli hastalarda ağızdaki kandida miktarının değerlendirildiği bir çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tükürük akış hızı düşük olan hastalardaki kandida miktarının istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek olduğu belirlenmiştir (1). Farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmaması çalışmacıların kandida enfeksiyonunun şiddetinin tükürük akış hızındaki azalmanın şiddeti ile ilişkili olmadığı yargısına ulaşmalarına sebep olmuştur. Benzer bir diğer

çalışmada, yine Sjögren sendromlu dişli hastalardan sadece istirahat durumunda tükürük akışı tespit edilemeyenlerde *C. albicans* miktarının daha yüksek olduğu belirlenmiş, bu sonuç hastaların genç ve protez kullanmıyor olmaları ile açıklanmıştır (7). Bu çalışmaların sonuçları göz önünde bulundurularak, tükürük akış hızının düşük olmasının ancak protez varlığı gibi lokal bir faktör ile birlikte kandida kolonizasyonunda etkili olabileceği söylenebilir.

Baena-Monroy ve ark. (20), protez stomatitisi hastaların tükürük pH değerlerinin daha asidik olduğunu saptamışlardır. Kulak (121) ve Kulak ve Arıkan (122), kandida kolonizasyonu ve protez stomatitisi görülme oranının istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte tükürük pH değerleri normalden düşük olan hastalarda yüksek oranlara oranla daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmalarda indikatör şeritlerle gerçekleştirilen tükürük pH seviyesi ölçümlerinin hassas olmadığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu çalışmada, damak ve dilden alınan kültürlerde kandida üreyen hastalarda tükürük akış hızı ortalamasının, üremeyenlerinkinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edilirken ( $p<0.05$ ), tükürük pH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Protezden alınan kültürlerde kandida üreyenler ile üremeyenlerin tükürük akış hızı düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken ( $p>0.05$ ), tükürük pH düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ). Bu bulgulara dayanarak, damak ve dildeki kandida kolonizasyonunda tükürük akış hızı önemli bir faktör iken protezdeki kandida kolonizasyonunda daha çok tükürük pH düzeyinin etkili olduğu sonucu çıkartılabilir.

Çalışmada tükürük akış hızı bakımından klinik tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamasına karşın ( $p>0.05$ ), tükürük pH düzeyleri bakımından klinik tipler arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık saptanmıştır ( $p<0.01$ ). Kontrol grubunda, Newton Tip II ( $p:0.012$ ;  $p<0.05$ ) ve Tip III gruplarına oranla ( $p:0.035$ ;  $p<0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek pH değerleri elde edilmiştir. Tip I, II ve III protez stomatitisi gruplarının pH değerleri arasında ise

istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Bu bulgular, protez stomatitisinin oluşumunda tükürük akış hızından çok pH'sının etkili olduğunu, dolayısıyla damak ve dildeki kandida varlığından çok protezdeki kandida varlığının etkili olduğunu düşündürmektedir.

*C. albicans*'ın protez stomatitisi etyolojisinde rol oynadığı kabul edilmekle birlikte hiçbir çalışmada bu hastalıkta oral mukoza ve protezlerde kandidaların varlığının direkt olarak sorumlu olduğu gösterilememiş olmasına karşın; sağlıklı dişli bireylerin % 35, sağlıklı dişsiz bireylerin % 50 ve protez stomatitisi hastaların % 85'inde *C. albicans* varlığı bildirilmiştir (39). Öte yandan, *C. albicans*'ın, iltihabi tabloya sekonder olarak protez üzerinde ya da mukozada kolonize olduğu düşüncesi de mevcuttur (24).

Hem protez kullanmayan hem de tam ve bölümlü hareketli protez kullanan sağlıklı hastalarda dil dorsumundaki kandida miktarının damaktakinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu, tam ve bölümlü protez kullanımının kandida taşıyıcılığını arttıran bir faktör olduğu bildirilmiştir (6). Protezin doku yüzeyindeki kandida miktarının damak mukozasındakinden çok daha yüksek olduğu da ortaya konmuştur (34). Damak mukozasındaki mikroorganizma sayısının protez ile karşılaştırıldığında düşük olması Budtz-Jørgensen (43) tarafından epitel hücrelerinin dökülmesi ile mikroorganizmaların kısmen elimine olması olarak açıklanmıştır.

Lockhart ve ark. (132) kronik hastalıklar, ilaç kullanımı, sigara kullanımı ve protez kullanımı gibi 13 farklı faktörün kandida kolonizasyonu üzerine etkisini incelemişler, kolonizasyonu anlamlı şekilde etkileyen tek özelliğin protez kullanımı olduğunu belirtmişlerdir.

Kandida taşıyıcılığı ile protez stomatitisi arasında bir ilişki olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (24, 30, 121, 122, 125, 139, 202). Kandida taşıyıcılığı ile Newton Tip II ve Tip III protez stomatitisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunduğu fakat Tip I protez stomatitisi için böyle bir ilişkinin söz konusu olmadığı bildirilmiş; Tip I protez stomatitisinde sadece travmanın etkili olabileceği, Tip II ve

Tip III protez stomatitisine ise kandida enfeksiyonunun neden olabileceği sonucu çıkartılmıştır (121, 122).

Bergendal ve Isacson (34) kandida miktarının damaktaki eritemin ve subepitelyal enflamasyonun şiddeti ile ilişkili olmadığını öne sürmüşlerdir. Bununla birlikte protez stomatitisi hastalarda protez üzerindeki plaktaki kandida miktarının çok daha fazla olmasının göz ardı edilmemesi gerektiğini belirtmişlerdir.

Koopmans ve ark.'ın (116) gerçekleştirmiş oldukları bir çalışmada, hem sağlıklı hem de protez stomatitisi bireylerde protez üzerindeki ve damak mukozasındaki plağın, bireyler arasında sayı bakımından büyük değişiklikler göstermekle birlikte, esas olarak Gram (+) kok ve çomaklardan oluştuğu; iki grupta da çok az miktarda kandida hücresi bulunmasına karşın protez stomatitisi hastaların protezlerinde sağlıklı bireylerinkinden 10 kat daha fazla miktarda kandida hücresi bulunduğu; bunun aksine, iki grubun damak mukozasında mevcut olan maya hücrelerinin sayısı arasında herhangi bir farklılık olmadığı bildirilmiştir.

Benzer şekilde Baena-Monroy ve ark. da (20), protez stomatitisi hastaların protezlerinden daha çok *C. albicans*, damak mukozalarından ise daha çok Gram (+) bakterilerin izole edildiğini bildirmişlerdir.

Darwazeh ve ark.'ın (65) yapmış oldukları çalışmada, protez stomatitisi hastaların % 71.4'ünden kandida türleri izole edilebilmiştir. Protez stomatitisi hastaların tümünden kandida izole edilmemiş olması çalışmacıların bazı protez stomatitisi olgularının kandida türleri tarafından oluşturulmadığı, bakteriyel enfeksiyon, mekanik travma ve protez kaide materyallerine karşı alerjik reaksiyon gibi başka faktörlerin mevcut olduğu sonucunu çıkarmalarına neden olmuştur.

Barbeau ve ark. (24), protez stomatitisi hastalardan en sık izole edilen kandida türünün *C. albicans* olduğunu, bunu *C. tropicalis* ve *C. glabrata*'nın izlediğini bildirmişlerdir.

Mısırlıgil ve ark. (143), protez stomatitisi hastalardan izole ettikleri kandida türleri içinde % 76 oranı ile *C. albicans*'ın ilk sırayı aldığını, bunu % 9 ile *C. tropicalis*, % 7 ile *C. krusei*, % 2 ile *Candida pseudotropicalis*, % 1 ile *C. guilliermondii*, % 1 ile *Candida stellatoidea* ve yine % 1 ile *Candida gastricus*'un izlediğini tespit etmişlerdir.

Vandenbussche ve Swinne (210), protez stomatitisi hastaların % 97'sinde üst, % 95'inde alt protezden kandida izole ettiklerini, en sık karşılaşılan kandida türlerinin *C. albicans* ve *C. glabrata* olduğunu bildirmişlerdir.

Aly ve ark. (8) protez stomatitisi diyabetli hastaların % 43'ünden *C. albicans* izole etmişlerdir. Hastalardan *C. glabrata* (% 8) ve diğer kandida türlerinin de (% 28) izole edilmiş olması çalışmacıları diyabetik hastalarda protez stomatitisinin önemli bir etkeninin *C. albicans* dışındaki türler olabileceği düşüncesine sevk etmiştir.

Bu çalışmada, 75 bireyin % 32'sinde damaktan alınan kültürlerde, % 17.3'ünde protezden alınan kültürlerde, % 13.3'ünde dilden alınan kültürlerde kandida üremesi görülmemiştir. Yine 75 bireyin % 12'sinde damaktan alınan kültürlerde, % 50.7'sinde protezden alınan kültürlerde ve % 21.3'ünde dilden alınan kültürlerde sayılamayacak kadar fazla koloni üremiştir.

Damaktan alınan kültürlerde üreyen kandidaların % 60.8'i *C. albicans* iken bunu % 11.8 ile *C. krusei* izlemiştir. Kontrol grubundaki hastaların % 48'inde damaktan alınan kültürlerde üreme görülmezken, % 28'inde *C. albicans* üremiştir. Newton Tip I grubundaki hastaların % 80'inde damakta üreme görülmezken, % 13.3'ünde *C. albicans* üremiştir. Newton Tip II grubundaki hastaların % 83.3'ünde *C. albicans* üremiştir. Newton Tip III grubundaki hastaların % 41.2'sinde *C. albicans* ürerken; % 29.4'ünde *C. krusei*, % 11.8'inde *C. tropicalis* ve yine % 11.8'inde *C. albicans* - *C. tropicalis* üremiştir. Newton Tip III grubundaki hastalardan *C. albicans* dışındaki türlerin izole edilme oranlarının da diğer gruplara oranla yüksek olması ilgi çekicidir.

Bu çalışmada damak, protez ve dilden izole edilen kültürlerde üreyen kandida miktarları bakımından klinik tipler arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı

farklılık bulunduğu saptanmıştır ( $p<0.01$ ). Damak, protez ve dilden alınan kültürlerde saptanan kandida miktarının Newton Tip II ve Tip III protez stomatitisi gruplarında diğer gruplara oranla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aynı şekilde damaktan alınan kültürlerde belirlenen kandida miktarı ile protez hijyeni arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Ancak damaktaki kandida miktarı ile protez temizleme alışkanlıkları ve protezin yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Bu bulgular doğrultusunda Newton Tip II ve Tip III protez stomatitisinde kandida enfeksiyonunun ve protez hijyeninin önemli etyolojik faktörler olduğu sonucuna varılabilir.

Kandida türleri içinde üzerinde en çok çalışma yapılan tür olan *C. albicans*'ın fosfolipaz enzimi üretme yeteneğinin önemli bir patojenik özellik olduğu öne sürülmektedir (22, 26, 103, 230, 231). *C. albicans* izolatlarında fosfolipaz enzimi aktivitesi, biyokimyasal ve mikrobiyolojik yöntemlerle saptanabilmektedir (22, 26, 92, 172, 204). Biyokimyasal yöntemlerin zaman alıcı olması nedeniyle, güvenilir sonuçlar veren pratik bir yöntem olan ve ilk kez Price ve ark. (172) tarafından öne sürülen plak yönteminin kullanımı tercih edilmektedir. Bu yöntemde; besiyerine fosfolipaz kaynağı olarak yumurta sarısı eklenmekte ve plak üzerine ekilen mikroorganizmanın fosfolipaz enzimi varsa yağ asitleri ve kalsiyum kompleksi koloni çevresinde bir presipitasyon zonu oluşturmaktadır. Modifiye plak yönteminde (187) ise, Price ve ark. (172) tarafından önerilen 48 saatlik inkübasyon süresinin yetersiz kaldığı tespit edildiğinden bu süre 4 gün olarak değiştirilmiştir. Bu yöntemle, özellikle fosfolipaz B aktivitesi belirlenebilmektedir (54, 103). Bu çalışmada da fosfolipaz enzimi aktivitesinin belirlenmesinde modifiye plak yöntemi kullanılmıştır.

Yücel ve Kantarcıoğlu (229), *C. albicans* kökenlerinde fosfolipaz, proteaz, germ tüp ve adezyon gibi bazı virülans faktörleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirdikleri çalışmalarında kökenlerin % 94.4'ünde fosfolipaz enzimi aktivitesi saptamışlardır. En yüksek aktivitenin ürogenital sistem kökenlerinde, en düşük aktivitenin ise ağız boşluğundan izole edilen kökenlerde gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde, Arslan ve ark. (16) en yüksek aktiviteyi vajinal akıntı örneklerinden ve en düşük aktiviteyi yine oral sürüntü örneklerinden elde etmişlerdir.

Arıkan ve ark. (15) ise en yüksek fosfolipaz enzimi aktivitesini idrar örneklerinde tespit ettiklerini, bunu ağız, vajinal akıntı ve kan örneklerinin izlediğini bildirmişlerdir. Fotedar ve Al-Hedaithy (87) en yüksek fosfolipaz enzimi aktivitesini kan örneklerinde tespit etmişler, bunu sırasıyla solunum sistemi, vajina, ağız ve idrar örneklerinin izlediğini bildirmişlerdir. Vidotto ve ark. (211), *C. albicans* kökenlerinde germ tüp oluşumu, fosfolipaz enzimi aktivitesi ve serotip dağılımı arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında oral kavite, sindirim, solunum, boşaltım sistemi, vajina, tırnak ve deriden izole edilen kökenler arasında en yüksek fosfolipaz enzimi aktivitesini oral kaviteden izole edilenlerde saptamışlardır.

Bu çalışmalar, bildirilen miktarlar çok farklı olmakla birlikte oral kaviteden izole edilen kandida kökenlerinde fosfolipaz enzimi aktivitesi varlığını göstermeleri açısından önemlidir.

Yücesoy ve ark. (231) sağlıklı bireylerin ağız sürüntü ve tükürük örneklerinden soyutlanan kökenlerin % 55.5, kandida enfeksiyonu bulunan bireylerin ağız sürüntü ve tükürük örneklerinden soyutlanan kökenlerin ise % 76.9'unda fosfolipaz enzimi aktivitesi saptamışlar ve iki grup için saptanan fosfolipaz enzimi aktivitesi değerleri arasında istatistiksel farklılık bulunduğunu belirtmişlerdir. Kandida enfeksiyonlu bireylerden soyutlanan kökenlerde yüksek oranda, öte yandan sağlıklı bireylerden soyutlanan kommensal kökenlerde daha düşük oranda fosfolipaz enzimi aktivitesi saptanmasının ekstraselüler fosfolipazların virülansta rolü olduğunu gösterdiği yargısına ulaşmışlardır.

Yine Yücesoy ve Karaman (230) oral kandidiazisli ve sağlıklı bireylerden aldıkları ağız sürüntü örneklerinden soyutladıkları *C. albicans* kökenlerinde fosfolipaz ve esteraz enzimlerinin aktivitesini değerlendirdikleri çalışmalarında oral kandidiazisli hastalardan soyutlanan kökenlerin % 88'inde, sağlıklı bireylerden soyutlanan kökenlerin ise % 51.7'sinde farklı derecelerde fosfolipaz enzimi aktivitesi saptamışlardır. İki grup arasında fosfolipaz enzimi varlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlar ve ekstraselüler fosfolipazların virülansta rol oynadığı sonucuna varmışlardır.

Uzun bir dönem *C. albicans*'la ilişkilendirilen fosfolipaz enzimi varlığı, daha sonraları *C. parapsilosis* (26, 62, 63, 89), *S. cerevisiae* (26), *Cryptococcus neoformans* (54, 55) ve *C. dubliniensis* (96) kökenlerinde de tespit edilmiştir. Keçeli ve ark. (113) çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri kandida kökenlerinin % 68.5'inde fosfolipaz enzimi aktivitesi belirlediklerini, bunların % 81.8'inin *C. albicans* ve % 27.8'inin diğer kandida türleri olduğunu bildirmişlerdir. Enzim varlığı belirlenen kökenlerin % 81.8'inin *C. albicans* olmasının, *C. albicans* kökenlerinin virülansında fosfolipaz enzimi aktivitesinin diğer kandida kökenlerine oranla daha önemli rol oynayabileceği şeklinde açıklanabileceğini düşünmüşlerdir. Bununla birlikte *C. albicans* ile karşılaştırıldığında diğer kandida türlerinin ürettiği enzim miktarının son derece düşük olduğunun vurgulanması önemlidir (11).

Tüm bu çalışmaların aksine, Fotedar ve Al-Hedaithy (87) *C. albicans* ve *C. dubliniensis*'in fosfolipaz ve proteinaz enzimi aktivitelerini karşılaştırdıkları çalışmalarında kan, solunum sistemi, vajina, ağız ve idrar gibi farklı klinik örneklerden izole edilen *C. albicans* kökenlerinin tümünde fosfolipaz enzimi aktivitesi belirlemelerine karşın *C. dubliniensis* kökenlerinde fosfolipaz enzimi aktivitesi saptayamamışlardır. Kalkancı ve ark. (112) vulvovajinal kandidiazisli hastalardan izole ettikleri *C. albicans* kökenlerinin çoğunluğunda (% 84.6) fosfolipaz enzimi aktivitesi belirlemelerine karşın *C. glabrata* ve *C. krusei* gibi izole edilen diğer kandida türlerinde fosfolipaz enzimi aktivitesi saptayamamışlardır. Sağlıklı kontrollerden izole edilen kökenlerde de fosfolipaz enzimi aktivitesinin olmadığını bildirmişlerdir. Shimizu ve ark. (195) da YSA besiyeri kullandıkları çalışmalarında izole ettikleri *C. albicans* kökenlerinin % 73'ünün hyaluronidaz, kondroidin sülfataz, proteinaz ve fosfolipaz enzimi ürettiğini, dört enzimi de bulduran kökenlerin fare deneylerinde % 100 mortaliteye neden olduğunu ve bu enzimlerin herhangi birinin eksikliğinde virülansın azaldığını bildirmişlerdir. *C. albicans* dışındaki *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* ve *C. krusei* gibi kökenlerin fosfolipaz enzimi üretmediğini, bu dört enzimden sadece fosfolipaz üretmeyen kökenlerin farelerde daha az virülans olduğunu saptamışlardır. Hem proteinaz, hem de fosfolipaz enzimi üretmeyen kökenlerin ise farelerde patojen olmadığını ortaya koymuşlardır. Yine Birinci ve ark. (36), değişik klinik örneklerden izole ettikleri *C. albicans* dışı kandida türlerinde fosfolipaz aktivitesi

saptamadıklarını bildirmişler, bu bulgunun *C. albicans*'ın enfeksiyonlarda daha fazla rol oynamasını açıkladığını öne sürmüşlerdir.

Bu çalışmada da benzer şekilde izole edilen kandida kökenleri arasında sadece *C. albicans* kökenlerinde fosfolipaz enzimi aktivitesi saptanmıştır. Tüm bu çalışmalar arasındaki sonuç farklılıklarının izole edilen kandida kökenleri arasındaki farklılığa ya da YSA besiyerinin hazırlanmasındaki değişikliklere bağlı olabileceği düşünülebilir.

Fosfolipaz enzimi önemli bir patojenite kriteri olarak kabul edilmekle ve üzerinde çok fazla sayıda çalışma yapılmış olmakla birlikte konuyla ilgili olarak protez stomatitisi hastalarda gerçekleştirilen sadece iki çalışma bulunmaktadır (167, 187).

Samaranayake ve ark. (187), 1984 yılında asıl olarak kandida türlerinin fosfolipaz enzimi aktivitesini etkileyen faktörleri incelemek amacıyla gerçekleştirdikleri *in vitro* çalışmalarında Price ve ark.'ın (172) plak metodunda küçük modifikasyonlar yapmışlardır. Çoğu protez stomatitisi hastaların damak ya da protezlerinden, geri kalanı ise anguler *cheilitis*, median romboid glossitis, dento-alveolar apse olgularından izole edilmiş 41 kandida izolatının fosfolipaz enzimi aktivitesini incelemişler, test edilen *C. albicans* izolatlarının % 79'unun ekstraselüler fosfolipaz ürettiğini, *C. tropicalis*, *C. glabrata* ve *C. parapsilosis* gibi diğer kandida türlerinde ise fosfolipaz enzimi aktivitesi saptanmadığını bildirmişlerdir. Fosfolipaz aktivitesi pozitif olan *C. albicans* kökenleri arasından rasgele seçilen 10 izolatın farklı pH'lardaki fosfolipaz aktivitesi değerlendirildiğinde; pH 3.6'da pH 4.4'e oranla daha yüksek aktivite tespit edilmiş, pH 5.1 ve 6.3'te herhangi bir aktivite saptanamamış, *C. albicans*'ın fosfolipaz üretiminin 3.6-4.7 gibi küçük bir pH aralığı ile sınırlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Diğer çalışmada, Penha ve ark. (167) 2000 yılında protez stomatitisi dişsiz bireylerde *C. albicans*'ın proteinaz ve fosfolipaz enzimi aktivitesini değerlendirmişlerdir. 49 tanesi protez stomatitisi olmak üzere üst tam protez kullanan 69 hastada gerçekleştirilmiş olan bu çalışmada, protez stomatitisi hastaların % 75.5'inin damak mukozasından kandida türleri izole edilmiş, izole edilen kandida türlerinin % 81.1'ini *C. albicans*'ın oluşturduğu tespit edilmiştir. Hastalardan

7 tanesinde diğerkandida türleri tek başlarına, ikili kombinasyonlar şeklinde ya da *C. albicans* ile birlikte üçlü kombinasyonlar şeklinde izole edilmişlerdir. Kontrol grubunda ise kandida pozitifliği % 40 olarak saptanmıştır. *C. albicans* kökenlerinin % 83.3'ünde fosfolipaz enzimi aktivitesi belirlenmiş, bunlardan sadece % 36.6'sının kuvvetli pozitif olduğu, saptanan düşük ya da orta dereceli fosfolipaz enzimi üretiminin protez stomatitisi üzerinde etkisi olmadığı bildirilmiştir.

Bahsedilen çalışmada fosfolipaz enzimi aktivitesi ile protez stomatitisi tipleri arasındaki ilişki incelenmemiştir. Ayrıca taşıyıcılık durumu ile aktif enfeksiyon varlığının ayırt edilmesi için sitolojik inceleme yapılmamıştır.

Bu çalışmada, fosfolipaz enzimi üretiminin klinik tipler arasındaki dağılım oranı incelenmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Kontrol grubundaki hastalardan izole edilen kökenlerin % 23.1'inde fosfolipaz enzimi üretimi görülürken; bu oran Newton Tip II grubunda % 83.3, Tip I grubunda % 66.7 ve Tip III grubunda % 53 olarak saptanmıştır. Ayrıca fosfolipaz enzimi aktivitesinin Newton Tip I grubunda çok düşük, Tip II ve III gruplarından izole edilen kökenlerde orta ve yüksek dereceli olduğu belirlenmiştir.

Newton Tip II protez stomatitisi hastalardan izole edilen kökenlerin büyük kısmında orta ve yüksek dereceli fosfolipaz aktivitesi görülmesi enfeksiyonun bu aşamasında kandidaların mukozada invaziv kolonizasyonunun yüksek olduğu izlenimini uyandırmaktadır.

Çalışmada fosfolipaz enzimi aktivitesinin belirlenmesinde protezin temasta olduğu damak mukozasından izole edilen kandida kökenleri kullanılmıştır. Damaktan ve damak mukozası ile sürekli temas halinde olan protez iç yüzeyinden izole edilen kandida kökenleri aynı olduğundan bu çalışmada protez içinden alınan örneklerde ayrıca fosfolipaz aktivitesi incelenmemiştir. Daha önceki çalışmalar da benzer şekilde protez stomatitisi hastaların damak ya da protezlerinden izole edilen kandida kökenleriyle gerçekleştirilmiştir (167, 187).

Fosfolipaz enzimi üretimi pozitif ve negatif olan kökenlerin izole edildiği hastalarda tükürük akış hızı ve pH değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ). Protezin gece kullanımı ile fosfolipaz pozitifliği arasında anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Bununla birlikte fosfolipaz enzimi üretiminin geceleri protezini çıkarmayan hastalarda pozitif olma oranı (% 64.9), protezini gece kullanmayan hastalarda pozitif olma oranından (% 35.7) daha yüksek oluşu dikkat çekicidir. Protez hijyeni ve sigara kullanımı ile fosfolipaz pozitifliği arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Bu bulgu, sigara kullanımı ile kandida taşıyıcılığı ve protez stomatitisi tipleri arasında da anlamlı ilişki bulunmamış olması ile uyumludur.

Kandidiaziste, klinik enfeksiyonun doğrulanması amacıyla mikrobiyolojik inceleme tercih edilmekle birlikte hem zaman hem de maliyet bakımından daha avantajlı olan sitolojik inceleme de bir alternatif olarak görülmektedir (27, 232). Normal popülasyonda kandida taşıyıcılığının yüksek olması sitolojik incelemenin yararını vurgulamaktadır çünkü mikolojik kültürlerin pozitif olması kandidiazis tanısı için tek başına yeterli olmayabilir (27). Aslında sitolojik inceleme taşıyıcılık durumu ile aktif enfeksiyon varlığının morfolojik olarak kolaylıkla ayırt edilmesini sağladığından daha avantajlı gibi görünmektedir (27, 146, 232). Mayaların psödohif formu invaziv fazı düşündürmekte, kandidiazis tanısı psödohif ve blastosporların görülmesine dayandırılmaktadır (27, 41, 100). Sitolojik yöntem kolay, non-invaziv ve ağrısız olmasının yanı sıra istenildiği kadar tekrarlama imkanı sunmasından dolayı da avantajlıdır (4, 27).

Aguirre ve ark. (2), protez stomatitisi hastalarda basit ve ekonomik bir teknik olan sitolojik incelemenin mukozadaki iltihabi durum konusunda önemli bilgi sağladığını ve tedavi öncesi ve sonrasında kontrol amaçlı kullanılmasının faydalı olabileceğini belirtmişlerdir.

Rindum ve ark. (181), damak, dil ve yanaktan aldıkları sitolojik örnekler arasında hif ve psödohif yapılarına en sık dilden aldıkları örneklerde rastladıklarını

bildirmişlerdir. Kronik eritematöz kandidiazisli hastalardan alınan örneklerin % 95'inde, sağlıklı bireylerden alınan örneklerin ise % 14'ünde hif ya da psödohif tespit etmişlerdir.

Yapılan çalışmalarda, protez stomatitisi ile kandida kolonizasyonu ve sitolojik örneklerdeki hif mevcudiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir (121, 122).

Bu çalışmada, damakta kandida kolonizasyonu bakımından klinik tipler arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılıklar görülmüştür ( $p < 0.01$ ).

Kontrol grubundaki hastaların % 76'sının damağından alınan sitolojik örneklerde kandida kolonizasyonu görülmezken, % 24'ünde invaziv olmayan kolonizasyon belirlenmiştir. Newton Tip I grubundaki hastaların % 93.3'ünde damakta kandida kolonizasyonu görülmezken, % 6.7'sinde invaziv olmayan kolonizasyon saptanmıştır. Newton Tip II grubundaki hastaların % 55.6'sında invaziv olmayan kolonizasyon görülürken, % 44.4'ünde invaziv kolonizasyon tespit edilmiştir. Newton Tip III grubundaki hastaların ise % 52.9'unda invaziv olmayan kolonizasyon görülürken, % 47.1'inde invaziv kolonizasyon belirlenmiştir.

Dilden alınan sitolojik örneklerde kandida kolonizasyonu bakımından klinik tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). Bu çalışmada kontrol ve Newton Tip I gruplarında dilden alınan sitolojik örneklerde, Newton Tip II ve Tip III gruplarında ise damaktan alınan örneklerde daha sıklıkla hif ve psödohif yapılarına rastlanmıştır.

Fosfolipaz enzimi üretimi ile damaktan ve dilden alınan sitolojik örneklerde kandida kolonizasyonu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, damakta kandida kolonizasyonu ile istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki tespit edilirken ( $p < 0.01$ ), dilde kandida kolonizasyonu ile fosfolipaz enzimi aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir ( $p > 0.05$ ). Bu bulgu, fosfolipaz enziminin *C. albicans*'ın dokuda invaziv kolonizasyonunda etkili olduğu görüşünü doğrulamaktadır.

Bu çalışmada elde edilen bulgular doğrultusunda ekstraselüler fosfolipaz enzimi aktivitesinin *C. albicans*'ın patojenik potansiyelinde etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Yeni geliştirilmekte olan antifungal tedavi stratejileri ile aslında hastalığın oluşumuna yardımcı olan bu faktörün hastalığın tedavisinde kullanılabildiğini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (203, 223).

Willis ve ark. (223) antifungal ilaçların *C. albicans*'ın virülans özellikleri üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmalarında, oral kandidiazisli ve oral kandidiazisli olmayıp kandida taşıyıcısı olan hastalardan izole edilen *C. albicans* kökenlerinde tespit edilen fosfolipaz enzimi miktarlarının benzer olduğunu, fakat oral kandidiazisli hastalardan elde edilen kökenlerin daha fazlasında fosfolipaz enzimi aktivitesi saptadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmadaki ilginç bulgu, flukonazol tedavisini takiben *C. albicans* izolatlarında fosfolipaz enzimi üretimi bakımından anlamlı bir düşüş görülmüş olmasıdır. Bu düşüşün nedeninin tedavi sonrasında kandida miktarının azalması ya da flukonazolün adezyonla ilişkili alternatif bir etki mekanizmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Benzer şekilde Anıl ve Samaranayake de (11) nistatin, amfoterisin B ve flukonazolün düşük konsantrasyonlarda bile *C. albicans* ve *C. tropicalis* kökenlerinde fosfolipaz enzimi üretiminde düşüşe neden olduğunu göstermişlerdir.

Swenson ve ark.'ın (203) yapmış olduğu çalışmada, *C. albicans* kökenleri tarafından üretilen ekstraselüler fosfolipaz enziminin amfoterisin B lipid kompleksindeki lipidi çözerek amfoterisin B'nin aktif hale geçmesini sağladığı ve fosfolipaz enzimi üreten bu kökenlerin amfoterisin B'ye olduğu gibi amfoterisin B lipid kompleksine de duyarlı olduğu gösterilmiştir. Amfoterisin B lipid kompleksine dirençli olan *C. albicans* kökenlerinin ekstraselüler fosfolipaz üretmedikleri ortaya konmuştur. Ortama eksojen olarak fosfolipaz enzimi eklendiğinde bu kökenlerin yine amfoterisin B lipid kompleksine duyarlı hale geldikleri belirlenmiştir. Öte yandan Gottfredsson ve ark. (91) tarafından gerçekleştirilen çalışmanın sonuçları ise tam aksi yöndedir.

Yapılan çok sayıda çalışmaya karşın potansiyel bir patojen olan *C. albicans*'ın nasıl olup da kolonizasyondan invazyon aşamasına geçtiği, hangi mekanizmalarla

konak hasarına yol açtığı tam olarak açıklanamamıştır. Genel olarak *C. albicans*'ın neden olduğu yüzeysel enfeksiyondan yaygın kandidiazise kadar değişen enfeksiyonlarda tek bir virülans faktörünün etkili olmadığı görüştü hakimdir.

Bu çalışmada protez stomatitisi etyolojisinde predispozisyon yaratabilecek konağa bağılı faktörler ile patojene bağılı faktörlerden biri olan ekstraselüler fosfolipaz enzimi aktivitesi incelenmiş ve sonuç olarak fosfolipaz enziminin izole edilen kandida kökenleri için bir virülans faktörü olmakla birlikte protez stomatitisinde patojene ait diğer faktörlerin de rol oynayabileceği kanısına varılmıştır. Daha ileri çalışmalar ve daha ileri tekniklerle bu faktörlerin de irdelenmesi gerektiği düşüncesi ortaya çıkmıştır.

## 8. SONUÇ

Bu çalışmada; protez stomatitisi etyolojisinde predispozisyon yaratabilecek konağa bağı faktörler ile patojene bağı faktörlerden fosfolipaz enzimi aktivitesinin klinik görüntü, sitolojik değişiklikler ve sialometrik değerlerle olası ilişkisi değerlendirilmiş ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Protez stomatitisi etyolojisinde protezin yaşından çok uyum bozukluğunun rol oynadığı belirlenmiştir. Newton Tip I protez stomatitisinin daha çok proteze bağı travma sonucu ortaya çıktığı, diğer protez stomatitisi tiplerinde ise bu faktörün rolünün daha az olduğu sonucuna varılmıştır.
2. Newton Tip II protez stomatitisinin etyolojisinde daha çok kandida enfeksiyonunun rol oynadığı belirlenmiştir.
3. Newton Tip III protez stomatitisinin etyolojisinde ise hem protezin neden olduğu travmanın hem de kandida enfeksiyonunun rol oynadığı belirlenmiştir.
4. Protez hijyeninin protez stomatitisi etyolojisinde önemli rol oynadığı, genel kanının aksine protez temizleme sıklığı ve şekli gibi alışkanlıkların etkili olmadığı, buna karşın protez temizleme etkinliğinin önem kazandığı sonucuna varılmıştır.
5. Protezin gece-gündüz sürekli kullanımının protezin hijyeni ve iç yüzeyinde kandida kolonizasyonunda etkili olduğu, protez stomatitisi gelişimine zemin hazırladığı sonucu çıkartılmıştır.
6. Sigara kullanımının kandida taşıyıcılığı ve protez stomatitisi gelişiminde etkili olmadığı sonucuna varılmıştır.

7. Tükürük akış hızının damak ve dildeki kandida kolonizasyonunda etkili bir faktör olmasına karşın protez stomatitisi etyolojisinde etkili olmadığı ortaya konmuştur. Tükürük pH değerlerinin ise protezdeki kandida kolonizasyonunda ve protez stomatitisi etyolojisinde etkili bir faktör olduğu belirlenmiştir. Protez stomatitisinin oluşumunda tükürük akış hızından çok pH'sının etkili olduğu, dolayısıyla damak ve dildeki kandida varlığından çok protezdeki kandida varlığının etkili olduğu sonucuna varılmıştır.
8. Fosfolipaz enziminin *C. albicans*'ın dokuda invaziv kolonizasyonunda etkili olduğu görüşü ile uyumlu olarak Newton Tip II protez stomatitisi hastalardan izole edilen kandida kökenlerinin büyük kısmında orta ve yüksek dereceli fosfolipaz enzimi aktivitesi görülmesi nedeniyle enfeksiyonun bu aşamasında kandidaların mukozada invaziv kolonizasyonunun yüksek olduğu sonucu çıkartılmıştır.
9. Fosfolipaz enziminin *C. albicans* için bir virülans faktörü olmakla birlikte protez stomatitisinde tür ve köken, adezyon, germ tüp oluşumu, dimorfizm, fenotip değişimi, kandida toksinleri, proteinaz enzimi gibi başka faktörlerin de rol oynayabileceği kanısına varılmış, daha ileri çalışmalarla bu faktörlerin incelenmesi gerektiği düşüncesi ortaya çıkmıştır.

**EK 1** **MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**ARAŞTIRMA ETİK KURULU**

Sayı : B.30.2.MAR.0.01.00.02/AEK- 128

Konu:

Sayın : Prof. Dr. Semih ÖZBAYRAK  
M.Ü Diş Hekimliği Fakültesi  
Oral Diagnoz ve Radyoloji ABD

MAR-YÇ-2003-0094 protokol nolu “Protez stomatitisi hastalarda patojenik potansiyelde rol oynayan faktörlerden fosfolipaz enziminin *Candida* türlerinde in vitro olarak belirlenen aktivitesi ile sitolojik değişiklikler, klinik görüntü, sialometrik değerler ve pH’ nın olası ilişkisinin değerlendirilmesi ” isimli projeniz Fakültemiz Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hacer DİRESKENELİ  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Araştırma Etik Kurul Başkanı

## EK 2

### HASTA BİLGİLENDİRME FORMU

Protez stomatitisi, takılıp çıkartılabilen tipte protez kullanan bireylerin ağızlarında, genellikle üst protezlerin altında kızarıklıklar şeklinde görülen iltihabi durumdur. Bu duruma mantarlar neden olmaktadır.

Hastaların ağızlarında yanma, yara hissi, tat değişikliği gibi bulgular hiç yoktur veya çok azdır. Büyük bir çoğunlukla yalnız üst çenede görülür. Alt çenede protez stomatitisine rastlanmayışının nedeni alt protezin üst proteze göre daha küçük olması ve daha çok tükürüğün bulunması nedeniyle temizlenmesidir.

Mantarlar normalde sağlıklı ağızlarda da bulunmakta, fakat bazı faktörlere bağlı olarak hastalık yapıcı özelliğe sahip olmaktadır. Bu faktörler arasında; ileri yaş, kanser tedavisi için yapılan ışın tedavisi, bazı tükürük bezi hastalıkları, şeker hastalığı, demir eksikliği ve vitamin eksikliği, ağızda mevcut olan herhangi bir başka hastalık, protezin hatalı yapılmış olması, protezin gece-gündüz devamlı kullanılması sayılabilmektedir. Mantarların hastalık yapıcı hale gelmesinde etkili olan diğer faktörler de ağızdaki hücrelere zarar vermek için salgıladıkları enzim adı verilen maddelerdir.

Yaptığımız “Protez Stomatitisinde Kandida Türlerindeki Fosfolipaz Enzimi Aktivitesinin Sitolojik Değişiklikler, Klinik Görüntü ve Sialometrik Değerlerle Olası İlişkisi” isimli bu çalışmada, mantarların salgıladığı bu maddelerin miktarı ile hücrelerde meydana gelen değişiklikler ve hastalığın şiddeti arasındaki ilişki değerlendirilecektir.

Bu amaçla damak, protez içi ve dil üzerindeki birikintilerden bir miktar örnek (sürüntü/sıyırma şeklinde) alınarak incelenecektir. Daha sonra tükürüğünüzün miktarı ve asitlik derecesi saptanacaktır. Alınan örnekler laboratuarda incelenecek ve elde edilen sonuçlar değerlendirilecektir.

### EK 3

## HASTA ONAY FORMU

Gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum (veya bu metin bana okundu). Bunlar hakkında bana yazılı veya sözlü açıklamalar yapıldı. Bu form ile ilgili soru soracak zaman ve fırsatım oldu ve tüm sorularım cevaplandı. Bu formun tümünü okudum. Bu koşullarla söz konusu "Protez Stomatitisinde Kandida Türlerindeki Fosfolipaz Enzimi Aktivitesinin Sitolojik Değişiklikler, Klinik Görüntü ve Sialometrik Değerlerle Olası İlişkisi" isimli klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum. Tıbbi tarihçemi de içeren, kendim hakkımda verdiğim her türlü bilginin doğruluğunu da teyit ediyorum.

**Gönüllünün Adı-Soyadı**

**İmza**

**Adres:**

**Tel:**

**Fax:**

**Tarih:**

---

**Olur alma işleme başından beri tanıklık eden kuruluş görevlisinin**

**Adı-Soyadı**

**İmza**

**Görevi:**

**Tel:**

**Fax:**

**Tarih:**

---

**Açıklama yapan araştırmacının**

**Adı-Soyadı**

**İmza**

**Tarih:**

## EK 4

### HASTA TAKİP FORMU

AD-SOYAD:

YAŞ:

CİNSİYET: ♀  ♂

MESLEK:

ÖĞRENİM DURUMU:

ADRES:

TEL. NO:

#### SİSTEMİK ANAMNEZ

- Herhangi bir sistemik hastalığınız var mı?:
- Devamlı kullandığınız ilaç var mı?:
- Son 3 ay içerisinde antibiyotik kullandınız mı?:
- Herhangi bir hastalıktan dolayı son 3 ay içinde hastanede yatılı olarak tedavi gördünüz mü?:

#### DENTAL ANAMNEZ

- Kaç yıldır protez kullanıyorsunuz?:
- Bu kaçınıcı proteziniz?:
- Mevcut olan protezinizi kaç yıldır kullanıyorsunuz?:
- Herhangi bir şikayetiniz var mı?: (yara hissi, yanma, ağrı, kuruluk hissi, kanama, tad alma bozukluğu, ısı, gerginlik, şişlik, koku, basınç)
- Protezin uyumu:
- Protezin hijyeni:
- Protezi temizleme sıklığı ve şekli: <1 kez/gün  sadece fırçalıyorum   
1 kez/gün  sabun veya diş macunu ile fırçalıyorum   
>1 kez/gün  yatarken suya koyuyorum
- Protezin gece kullanımı: Evet  Hayır

KLİNİK GÖRÜNÜM Newton 1  Newton 2  Newton 3

## SİGARA KULLANIMI

Evet  Hayır

- <5 adet/gün
- 5-10 adet/gün
- 10-20 adet/gün
- 20-40 adet/gün
- >40 adet/gün

---

**TÜKÜRÜK** Akış hızı (uyarılmamış): pH'sı:

---

## MİKOLojİK İNCELEME

---

## SİTOLOJİK İNCELEME

---

## 10. KAYNAKLAR

1. Abraham C.M., al-Hashimi I., Haghghat N.: Evaluation of the levels of oral *Candida* in patients with Sjögren's syndrome. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., 86:65-68, 1998.
2. Aguirre J.M., Verdugo F., Zamacona J.M., Quindos G., Ponton J.: Cytological changes in oral mucosa in denture stomatitis. Gerodontology, 13:63-67, 1996 (Abs.).
3. Ak G., Erturan Z., Ünür M., Yeğenoğlu Y.: Ağız içinde mayaların görülme sıklığı. Türk Mikrobiyol. Cem. Derg., 28:107-110, 1998.
4. Akal Ü.K., Mocan A., Aydoğan S., Oygür T., Bağcı L., Çamdeviren H.: Keratinization of palatal mucosa beneath metal-based removable partial and acrylic-based complete dentures compared with normal palatal mucosa: A clinical, cytological and histological study. J. Marmara Univ. Dent. Fac., 2:665-672, 1997.
5. Akpan A., Morgan R.: Oral candidiasis. Postgrad. Med. J., 78:455-459, 2002.
6. Alkumru H.N., Beydemir K.: The prevalence of *Candida albicans* in complete denture and removable partial denture wearers: A comparative study. J. Marmara Univ. Dent. Fac., 3:218-222, 1992.
7. Almståhl A., Kroneld U., Tarkowski A., Wikström M.: Oral microbial flora in Sjögren's syndrome. J. Rheumatol., 26:110-114, 1999.
8. Aly F.Z., Blackwell C.C., MacKenzie D.A., Weir D.M., Elton R.A., Cumming C.G., Sofaer J.A., Clarke B.F.: Chronic atrophic oral candidiasis among patients with diabetes mellitus – role of secretor status. Epidemiol. Infect., 106:355-363, 1991.
9. Andrews N., Griffiths C.: Dental complications of head and neck radiotherapy. Part 1. Aust. Dent. J., 46:88-94, 2001.
10. Andrews N., Griffiths C.: Dental complications of head and neck radiotherapy. Part 2. Aust. Dent. J., 46:174-182, 2001.

11. Anil S., Samaranayake L.P.: Brief exposure to antimycotics reduces the extracellular phospholipase activity of *Candida albicans* and *Candida tropicalis*. *Chemotherapy*, 49:243-247, 2003.
12. Arendorf T.M., Walker D.M.: The prevalence and intra-oral distribution of *Candida albicans* in man. *Arch. Oral Biol.*, 25:1-10, 1980.
13. Arendorf T.M., Walker D.M.: Tobacco smoking and denture wearing as local aetiological factors in median rhomboid glossitis. *Int. J. Oral Surg.*, 13:411-415, 1984.
14. Arendorf T.M., Walker D.M.: Denture stomatitis: A review. *J. Oral Rehabil.*, 14:217-227, 1987.
15. Arıkan S., Sancak B., Haşçelik G., Günalp A.: *Candida albicans* izolatlarında fosfolipaz aktivitesinin saptanması. *Flora*, 3:240-243, 1998.
16. Arslan U., Fındık D.: Klinik örneklerden izole edilen *Candida albicans* türü maya mantarlarında virulans faktörlerinin (proteinaz, slime ve fosfolipaz) *in vitro* araştırılması. *İnfek. Derg.*, 17:471-481, 2003.
17. Atasever N., Canay Ş., İstek Y.: Tam protezler altındaki keratinizasyonun sitolojik olarak incelenmesi. *Hacettepe Dişhek. Fak. Derg.*, 13:53-57, 1989.
18. Atay Z., Topalidis T.: Cytodiagnostik der serösen Höhlen. *Atlas und Lehrbuch*. s.356, Wolfgang Pabst Verlag, Göttingen, 1994.
19. Axéll T., Samaranayake L.P., Reichart P.A., Olsen I.: A proposal for reclassification of oral candidosis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 84:111-112, 1997.
20. Baena-Monroy T., Moreno-Maldonado V., Franco-Martínez F., Aldape-Barrios B., Quindós G., Sanchez-Vargas L.O.: *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus mutans* colonization in patients wearing dental prosthesis. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.*, 10:27-39, 2005.
21. Baker S., Brooks S.C., Walker D.M.: The release of residual monomeric methyl methacrylate from acrylic appliances in the human mouth: An assay for monomer in saliva. *J. Dent. Res.*, 67:1295-1299, 1988.
22. Banno Y., Yamada T., Nozawa Y.: Secreted phospholipases of the dimorphic fungus, *Candida albicans*; separation of three enzymes and some biological properties. *Sabouraudia*, 23:47-54, 1985.

23. Bánóczy J., Albrecht M., Rigó O., Ember G., Ritlop B.: Salivary secretion rate, pH, lactobacilli and yeast counts in diabetic women. *Acta. Diabetol. Lat.*, 24:223-228, 1987.
24. Barbeau J., Séguin J., Goulet J.P., Koninck L., Avon S.L., Lalonde B., Rompré P., Deslauriers N.: Reassessing the presence of *Candida albicans* in denture-related stomatitis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 95:51-59, 2003.
25. Barrett A.W., Kingsmill V.J., Speight P.M.: The frequency of fungal infection in biopsies of oral mucosal lesions. *Oral Dis.*, 4:26-31, 1998.
26. Barrett-Bee K., Hayes Y., Wilson R.G., Ryley J.F.: A comparison of phospholipase activity, cellular adherence and pathogenicity of yeasts. *J. Gen. Microbiol.*, 131:1217-1221, 1985.
27. Bartholomew G.A., Rodu B., Bell D.S.: Oral candidiasis in patients with diabetes mellitus: A thorough analysis. *Diabetes Care*, 10:607-612, 1987.
28. Basson N.J.: Competition for glucose between *Candida albicans* and oral bacteria grown in mixed culture in a chemostat. *J. Med. Microbiol.*, 49:969-975, 2000.
29. Bastiaan R.J., Reade P.C.: The prevalence of *Candida albicans* in the mouths of tobacco smokers with and without oral mucous membrane keratoses. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 53:148-151, 1982.
30. Bayraktar G., Çintan S., Gürler N., Karayay S., Duraduryan A.: İskelet protez kullanan bireylerde protez stomatiti ve destek dişlerin periodontal durumunun ilişkisi. *Dışhekimliğinde Klinik*, 11:35-39, 1997.
31. Beighton D., Ludford R., Clark D.T., Brailsford S.R., Pankhurst C.L., Tinsley G.F., Fiske J., Lewis D., Daly B., Khalifa N., Marren V., Lynch E.: Use of CHROMagar medium for isolation of yeasts from dental samples. *J. Clin. Microbiol.*, 33:3025-3027, 1995.
32. Bell G.W., Large D.M., Barclay S.C.: Oral health in diabetes mellitus. *Dent. Update*, 26:322-330, 1999.
33. Bergendal T., Isacson G.: Effect of nystatin in the treatment of denture stomatitis. *Scand. J. Dent. Res.*, 88:446-454, 1980.

34. Bergendal T., Isacson G.: A combined clinical, mycological and histological study of denture stomatitis. Acta. Odontol. Scand., 1:33-44, 1983.
35. Bilhan H., Sülün T., Şakar O., Yaylalı D.İ., Balkanlı O.: *Candida* kaynaklı protez stomatitisi tedavisinde dört farklı yöntemin etkinliklerinin karşılaştırması. Dişhekimliğinde Klinik, 16:73-78, 2003.
36. Birinci A., Cihan Ç.Ç., Bilgin K., Acuner Ç., Durupınar B.: Değişik klinik örneklerden izole edilen *Candida* türlerinde fosfolipaz aktivitesinin araştırılması. Mikrobiyol Bul., 39:205-209, 2005.
37. Bissell V., Felix D.H., Wray D.: Comparative trial of fluconazole and amphotericin in the treatment of denture stomatitis. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 76:35-39, 1993.
38. Blair Y., Bagg J., MacFarlane T.W., Chestnutt I.: Microbiological assessment of denture hygiene among patients in longstay and daycare community places. Community Dent. Oral Epidemiol., 23:100-103, 1995.
39. Borromeo G.L., McCullough M.J., Reade P.C.: Quantitation and morphotyping of *Candida albicans* from healthy mouths and from mouths affected by erythematous candidosis. J. Med. Vet. Mycol., 30:477-480, 1992.
40. Budtz-Jørgensen E.: Oral mucosal lesions associated with the wearing of removable dentures. J. Oral Pathol. 10:65-80, 1981.
41. Budtz-Jørgensen E.: Histopathology, immunology, and serology of oral yeast infections. Diagnosis of oral candidosis. Acta. Odontol. Scand., 48:37-43, 1990.
42. Budtz-Jørgensen E.: Etiology, pathogenesis, therapy, and prophylaxis of oral yeast infections. Acta. Odontol. Scand., 48:61-69, 1990.
43. Budtz-Jørgensen E.: Ecology of *Candida*-associated denture stomatitis. Microb. Ecol. Health Dis., 12:170-185, 2000.
44. Budtz-Jørgensen E., Bertram U.: Denture stomatitis. I. The etiology in relation to trauma and infection. Acta. Odontol. Scand., 28:71-92, 1970.
45. Budtz-Jørgensen E., Holmstrup P., Krogh P.: Fluconazole in the treatment of *Candida*-associated denture stomatitis. Antimicrob. Agents Chemother., 32:1859-1863, 1988.

46. Bulad K., Taylor R.L., Verran J., McCord J.F.: Colonization and penetration of denture soft lining materials by *Candida albicans*. Dent. Mater., 20:167-175, 2004.
47. Calderone R.A., Fonzi W.A.: Virulence factors of *Candida albicans*. Trends Microbiol., 9:327-335, 2001.
48. Canay Ş., Ergüven S., Yuluğ N.: The function of enzymes in removing *Candida* accumulated on denture plaque. Journal of Islamic Academy of Sciences, 4:87-89, 1991.
49. Cannon R.D., Holmes A.R., Mason A.B., Monk B.C.: Oral *Candida*: Clearance, colonization, or candidiasis? J. Dent. Res., 74:1152-1161, 1995.
50. Cawson R.A., Odell E.W.: Essentials of Oral Pathology and Oral Medicine. s.176-180, Churchill Livingstone, London, 1998.
51. Centeno A., Davis C.P., Cohen M.S., Warren M.M.: Modulation of *Candida albicans* attachment to human epithelial cells by bacteria and carbohydrates. Infect. Immun., 39:1354-1360, 1983.
52. Challacombe S.J.: Immunologic aspects of oral candidiasis. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 78:202-210, 1994.
53. Chandra J., Mukherjee P.K., Leidich S.D., Faddoul F.F., Hoyer L.L., Douglas L.J., Ghannoum M.A.: Antifungal resistance of candidal biofilms formed on denture acrylic *in vitro*. J. Dent. Res., 80:903-908, 2001.
54. Chen S.C., Muller M., Zhou J.Z., Wright L.C., Sorrell T.C.: Phospholipase activity in *Cryptococcus neoformans*: A new virulence factor? J. Infect. Dis., 175:414-420, 1997.
55. Chen S.C., Wright L.C., Golding J.C., Sorrell T.C.: Purification and characterization of secretory phospholipase B, lysophospholipase and lysophospholipase/transacylase from a virulent strain of the pathogenic fungus *Cryptococcus neoformans*. Biochem. J., 347:431-439, 2000.
56. Cohen-Brown G., Ship J.A.: Diagnosis and treatment of salivary gland disorders. Quintessence Int., 35:108-123, 2004.
57. Cross L.J., Bagg J., Aitchison T.C.: Efficacy of the cyclodextrin liquid preparation of itraconazole in treatment of denture stomatitis: Comparison with itraconazole capsules. Antimicrob. Agents Chemother., 44:425-427, 2000.

58. Cross L.J., Bagg J., Wray D., Aitchison T.: A comparison of fluconazole and itraconazole in the management of denture stomatitis: A pilot study. *J. Dent.*, 26:657-664, 1998.
59. Cross L.J., Williams D.W., Sweeney C.P., Jackson M.S., Lewis M.A.O., Bagg J.: Evaluation of the recurrence of denture stomatitis and *Candida* colonization in a small group of patients who received itraconazole. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 97:351-358, 2004.
60. Cutler J.E.: Putative virulence factors of *Candida albicans*. *Annu. Rev. Microbiol.*, 45:187-218, 1991.
61. Çelebi N., Nalbant D.: Protez temizleyici ajanlar ve özellikleri. *Hacettepe Dişhek. Fak. Derg.*, 26:27-31, 2002.
62. Dağdeviren M., Çerikçioğlu N., Karavuş M.: Hastanede yatan fungemili hastalardan izole edilen *Candida parapsilosis* kökenlerinin virülans faktörleri. *Türk Mikrobiyol. Cem. Derg.*, 33:315-322, 2003.
63. Dağdeviren M., Çerikçioğlu N., Karavuş M.: Acid proteinase, phospholipase and adherence properties of *Candida parapsilosis* strains isolated from clinical specimens of hospitalised patients. *Mycoses*, 48:321-326, 2005.
64. Dar-Odeh N.S., Shehabi A.A.: Oral candidosis in patients with removable dentures. *Mycoses*, 46:187-191, 2003.
65. Darwazeh A.M., Al-Refai S., Al-Mojaiwel S.: Isolation of *Candida* species from the oral cavity and fingertips of complete denture wearers. *J. Prosthet. Dent.*, 86:420-423, 2001.
66. Davenport J.C., Basker R.M., Heath J.R., Ralph J.P., Glantz P.O., Hammond P.: Initial prosthetic treatment. *Br. Dent. J.*, 190:235-244, 2001.
67. de Almeida O.P., Scully C.: Fungal infections of the mouth. *Braz. J. Oral Sci.*, 1:19-26, 2002.
68. de Louvois J., Mulhall A., Hurley R.: Biochemical identification of clinically important yeasts. *J. Clin. Pathol.*, 32:715-718, 1979.
69. Derviş E., Yaylalı D., Keklik Ç.: Akrilik yüzeylere *Candida albicans* yapışkanlığında sakkarozun etkileri. *Dişhek. Der.*, 28:116-118, 1998.

70. Dixon D.L., Breeding L.C., Faler T.A.: Microwave disinfection of denture base materials colonized with *Candida albicans*. J. Prosthet. Dent., 81:207-214, 1999.
71. Dodds M.W., Johnson D.A., Yeh C.K.: Health benefits of saliva: A review. J. Dent., 33:223-233, 2005.
72. Dorko E., Jenča A., Pilipčinec E., Danko J., Švický E., Tkáčiková L.: Candida-associated denture stomatitis. Folia Microbiol., 46:443-446, 2001.
73. Dorocka-Bobkowska B., Budtz-Jørgensen E., Wloch S.: Non-insulin-dependent diabetes mellitus as a risk factor for denture stomatitis. J. Oral Pathol. Med., 25:411-415, 1996.
74. Dorocka-Bobkowska B., Konopka K., Düzgüneş N.: Influence of antifungal polyenes on the adhesion of *Candida albicans* and *Candida glabrata* to human epithelial cells *in vitro*. Arch. Oral Biol., 48:805-814, 2003.
75. Edgar W.M.: Saliva: Its secretion, composition and functions. Br. Dent. J., 172:305-312, 1992.
76. Edgerton M.: Myeloperoxidase deficiency associated with atypical oral candidiasis: A clinical report. J. Prosthet. Dent., 82:263-265, 1999.
77. Edgerton M., Scannapieco F.A., Reddy M.S., Levine M.J.: Human submandibular-sublingual saliva promotes adhesion of *Candida albicans* to polymethylmethacrylate. Infect. Immun., 61:2644-2652, 1993.
78. El-Azizi M., Khardori N.: Factors influencing adherence of *Candida* spp. to host tissues and plastic surfaces. Indian J. Exp. Biol., 37:941-951, 1999.
79. Ellepola A.N., Samaranayake L.P.: Adhesion of oral *Candida albicans* isolates to denture acrylic following limited exposure to antifungal agents. Arch. Oral Biol., 43:999-1007, 1998.
80. Ellepola A.N., Samaranayake L.P.: The effect of brief exposure to sub-therapeutic concentrations of chlorhexidine gluconate on the germ tube formation of oral *Candida albicans* and its relationship to post-antifungal effect. Oral Dis., 6:166-171, 2000.
81. Ellepola A.N., Samaranayake L.P.: Adjunctive use of chlorhexidine in oral candidoses: A review. Oral Dis., 7:11-17, 2001.

82. Elorza M.V., Murgui A., Sentandreu R.: Dimorphism in *Candida albicans*: Contribution of mannoproteins to the architecture of yeast and mycelial cell walls. *J. Gen. Microbiol.*, 131:2209-2216, 1985.
83. Epstein J.B., Freilich M.M., Le N.D.: Risk factors for oropharyngeal candidiasis in patients who receive radiation therapy for malignant conditions of the head and neck. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 76:169-174, 1993.
84. Ergüven S., Canay Ş., Yuluğ N.: Protez stomatitlerinde *Candida albicans*'in rolü. *Mikrobiyol. Bul.*, 25:71-79, 1991.
85. Espinoza I., Rojas R., Aranda W., Gamonal J.: Prevalence of oral mucosal lesions in elderly people in Santiago, Chile. *J. Oral Pathol. Med.*, 32:571-575, 2003.
86. Fisher A.A.: Allergic sensitization of the skin and oral mucosa to acrylic resin denture materials. *J. Am. Med. Assoc.*, 156:238-242, 1954.
87. Fotedar R., Al-Hedaithy S.S.A.: Comparison of phospholipase and proteinase activity in *Candida albicans* and *C. dubliniensis*. *Mycoses*, 48:62-67, 2005.
88. Frank R.M., Steuer P.: Transmission electron microscopy of plaque accumulations in denture stomatitis. *J. Prosthet. Dent.*, 53:115-124, 1985.
89. Ghannoum M.A.: Potential role of phospholipases in virulence and fungal pathogenesis. *Clin. Microbiol. Rev.*, 13:122-143, 2000.
90. Ghannoum M.A., Abu-Elteen K.H.: Pathogenicity determinants of *Candida*. *Mycoses*, 33:265-282, 1990.
91. Gottfredsson M., Jessup C.J., Cox G.M., Perfect J.R., Ghannoum M.A.: Fungal phospholipase activity and susceptibility to lipid preparations of amphotericin B. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 45:3231-3233, 2001.
92. Goyal S., Khuller G.K.: Phospholipid composition and subcellular distribution in yeast and mycelial forms of *Candida albicans*. *J. Med. Vet. Mycol.*, 30:355-362, 1992.
93. Guggenheimer J., Moore P.A., Rossie K., Myers D., Mongelluzzo M.B., Block H.M., Weyant R., Orchard T.: Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies: I. Prevalence and characteristics of non-candidal lesions. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 89:563-569, 2000.

94. Guggenheimer J., Moore P.A., Rossie K., Myers D., Mongelluzzo M.B., Block H.M., Weyant R., Orchard T.: Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies: II. Prevalence and characteristics of candida and candidal lesions. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 89:570-576, 2000.
95. Gündeş S.G., Gülenç S., Bingöl R.: Comparative performance of Fungichrom I, Candifast and API 20C Aux systems in the identification of clinically significant yeasts. *J. Med. Microbiol.*, 50:1105-1110, 2001.
96. Hannula J., Saarela M., Doğan B., Paatsama J., Koukila-Kähkölä P., Pirinen S., Alakomi H.L., Perheentupa J., Asikainen S.: Comparison of virulence factors of oral *Candida dubliniensis* and *Candida albicans* isolates in healthy people and patients with chronic candidosis. *Oral Microbiol. Immunol.*, 15:238-244, 2000.
97. Hawser S.P., Douglas L.J.: Resistance of *Candida albicans* biofilms to antifungal agents *in vitro*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 39:2128-2131, 1995.
98. Hedderwick S., Kauffman C.A.: Opportunistic fungal infections: Superficial and systemic candidiasis. *Geriatrics*, 52:50-59, 1997.
99. Holmstrup P., Axéll T.: Classification and clinical manifestations of oral yeast infections. *Acta. Odontol. Scand.*, 48:57-59, 1990.
100. Holmstrup P., Bessermann M.: Clinical, therapeutic, and pathogenic aspects of chronic oral multifocal candidiasis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 56:388-395, 1983.
101. Humphrey S.P., Williamson R.T.: A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *J. Prosthet. Dent.*, 85:162-169, 2001.
102. Iacopino A.M., Wathen W.F.: Oral candidal infection and denture stomatitis: A comprehensive review. *J. Am. Dent. Assoc.*, 123:46-51, 1992.
103. Ibrahim A.S., Mirbod F., Filler S.G., Banno Y., Cole G.T., Kitajima Y., Edwards J.E., Nozawa Y., Ghannoum M.A.: Evidence implicating phospholipase as a virulence factor of *Candida albicans*. *Infect. Immun.*, 63:1993-1998, 1995.

104. Ivanovska N.: Phospholipases as a factor of pathogenity in microorganisms. J. Mol. Catal. B: Enzym., 22:357-361, 2003.
105. Jeganathan S., Lin C.C.: Denture stomatitis - A review of aetiology, diagnosis and management. Aust. Dent. J., 37:107-114, 1992.
106. Jeganathan S., Payne J.A., Thean H.P.: Denture stomatitis in an elderly edentulous Asian population. J. Oral Rehabil., 24:468-472, 1997.
107. Jeganathan S., Thean H.P., Thong K.T., Chan Y.C., Singh M.: A clinically viable index for quantifying denture plaque. Quintessence Int., 27:569-573, 1996.
108. Jennings K.J., MacDonald D.G.: Histological, microbiological and haematological investigations in denture-induced stomatitis. J. Dent., 18:102-106, 1990.
109. Jin Y., Samaranayake L.P., Samaranayake Y., Yip H.K.: Biofilm formation of *Candida albicans* is variably affected by saliva and dietary sugars. Arch. Oral Biol., 49:789-798, 2004.
110. Johannessen A.C., Isacson G., Nilsen R., Bergendal T.: In situ characterization of the inflammatory cell infiltrates of hyperplastic denture stomatitis. Acta Odontol. Scand., 44:185-192, 1986.
111. 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., 29:452-457, 2002.
112. Kalkancı A., Kuştimur S., Bozdayı G., Biri A.: Virulence factors and susceptibility patterns of *Candida* strains isolated from patients with vulvovaginal candidiasis. Türk Mikrobiyol. Cem. Derg., 33:323-328, 2003.
113. Keçeli S., Budak F., Tamer G.S., Willke A.: *Candida* türlerinin bazı antifungallere duyarlılıklarının ve fosfolipaz aktivitelerinin araştırılması. İnfek. Derg., 17:321-324, 2003.
114. Kimura L.H., Pearsall N.N.: Adherence of *Candida albicans* to human buccal epithelial cells. Infect. Immun., 21:64-68, 1978.
115. King R.D., Lee J.C., Morris A.L.: Adherence of *Candida albicans* and other *Candida* species to mucosal epithelial cells. Infect. Immun., 27:667-674, 1980.

116. Koopmans A.S., Kippuw N., de Graaff J.: Bacterial involvement in denture-induced stomatitis. J. Dent. Res., 67:1246-1250, 1988.
117. Koopmans A.S., Sillevius Smitt P.A., Kalk W., de Graaff J.: Efficacy of 2.5% Pimafucin suspension in the treatment of denture stomatitis. J. Prosthet. Dent., 51:461-466, 1984.
118. Koray M., Ak G., Kürklü E., İşsever H., Tanyeri H., Külekçi G., Güç U.: Fluconazole and/or hexetidine for management of oral candidiasis associated with denture-induced stomatitis. Oral Dis., 11:309-313, 2005.
119. Könsberg R., Axéll T.: Treatment of *Candida*-infected denture stomatitis with a miconazole lacquer. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 78:306-311, 1994.
120. Krogh P., Holmstrup P., Thorn J.J., Vedtofte P., Pindborg J.J.: Yeast species and biotypes associated with oral leukoplakia and lichen planus. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 63:48-54, 1987.
121. Kulak Y.: Protez stomatiti etyolojisinde kandida, bakteri ve protez travması etkilerinin karşılaştırılması. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, 1992, (Danışman: Doç. Dr. A. Arıkan).
122. Kulak Y., Arıkan A.: Aetiology of denture stomatitis. J. Marmara Univ. Dent. Fac., 1:307-314, 1993.
123. Kulak Y., Arıkan A., Delibalta N.: Comparison of three treatment methods for generalized denture stomatitis. J. Prosthet. Dent., 72:283-288, 1994.
124. Kulak Y., Arıkan A., Kazazoğlu E.: Existence of *Candida albicans* and microorganisms in denture stomatitis patients. J. Oral Rehabil., 24:788-790, 1997.
125. Kulak-Özkan Y., Kazazoğlu E., Arıkan A.: Oral hygiene habits, denture cleanliness, presence of yeasts and stomatitis in elderly people. J. Oral Rehabil., 29:300-304, 2002.
126. Kuriyama T., Williams D.W., Lewis M.A.: *In vitro* secreted aspartyl proteinase activity of *Candida albicans* isolated from oral diseases and healthy oral cavities. Oral Microbiol. Immunol., 18:405-407, 2003.
127. Kwon-Chung K.J., Lehman D., Good C., Magee P.T.: Genetic evidence for role of extracellular proteinase in virulence of *Candida albicans*. Infect. Immun., 49:571-575, 1985.

128. Lal K., Santarpia R.P., Pollock J.J., Renner R.P.: Assessment of antimicrobial treatment of denture stomatitis using an *in vivo* replica model system: Therapeutic efficacy of an oral rinse. *J. Prosthet. Dent.*, 67:72-77, 1992.
129. Lamfon H., Porter S.R., McCullough M., Pratten J.: Formation of *Candida albicans* biofilms on non-shedding oral surfaces. *Eur. J. Oral Sci.*, 111:465-471, 2003.
130. Lane T., Garcia J.R.: Phospholipase production in morphological variants of *Candida albicans*. *Mycoses*, 34:217-220, 1991.
131. Lehner T.: Oral candidosis. *Dent. Pract. Dent. Rec.*, 17:209-216, 1967.
132. Lockhart S.R., Joly S., Vargas K., Swails-Wenger J., Enger L., Soll D.R.: Natural defenses against *Candida* colonization breakdown in the oral cavities of the elderly. *J. Dent. Res.*, 78:857-868, 1999.
133. Lucas V.S.: Association of psychotropic drugs, prevalence of denture-related stomatitis and oral candidosis. *Community Dent. Oral Epidemiol.*, 21:313-316, 1993.
134. Lundström I.M., Anneroth G.B., Holmberg K.: *Candida* in patients with oral lichen planus. *Int. J. Oral Surg.*, 13:226-238, 1984.
135. Lynch D.P.: Oral candidiasis. History, classification, and clinical presentation. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 78:189-193, 1994.
136. MacEntee M.I., Glick N., Stolar E.: Age, gender, dentures and oral mucosal disorders. *Oral Dis.*, 4:32-36, 1998.
137. Marsh P., Martin M.: *Oral Microbiology: Oral Fungal Infections*. s. 153-162, Wright, Oxford, 1999.
138. Martin M.V., Farrelly P.J., Hardy P.: An investigation of the efficacy of nystatin for the treatment of chronic atrophic candidosis (denture sore mouth). *Br. Dent. J.*, 160:201-204, 1986.
139. Martin M.V., Lamb D.J.: Frequency of *Candida albicans* serotypes in patients with denture-induced stomatitis and in normal denture wearers. *J. Clin. Pathol.*, 35:888-891, 1982.
140. Maver-Biscanin M., Mravak-Stipetic M., Jerolimov V., Biscanin A.: Fungicidal effect of diode laser irradiation in patients with denture stomatitis. *Lasers Surg. Med.*, 35:259-262, 2004.

141. McCourtie J., MacFarlane T.W., Samaranayake L.P.: Effect of saliva and serum on the adherence of *Candida* species to chlorhexidine-treated denture acrylic. *J. Med. Microbiol.*, 21:209-213, 1986.
142. Meurman J.H., Rantonen P.: Salivary flow rate, buffering capacity, and yeast counts in 187 consecutive adult patients from Kuopio, Finland. *Scand. J. Dent. Res.*, 102:229-234, 1994.
143. Mısırlıgil A., Ayhan N., Yumul Ç., Hakgüden Y.: Protez stomatitli bireylerin lezyonlarından izole edilen *Candida* türleri. *Mikrobiyol. Bul.*, 16:165-168, 1982.
144. Monsenego P.: Presence of microorganisms on the fitting denture complete surface: Study 'in vivo'. *J. Oral Rehabil.*, 27:708-713, 2000.
145. Mukherjee P.K., Chandra J., Kuhn D.M., Ghannoum M.A.: Differential expression of *Candida albicans* phospholipase B (PLB1) under various environmental and physiological conditions. *Microbiology*, 149:261-267, 2003.
146. Muzyka B.C.: Oral fungal infections. *Dent. Clin. North Am.*, 49:49-65, 2005.
147. Naglik J.R., Challacombe S.J., Hube B.: *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 67:400-428, 2003.
148. Narhi T.O., Kurki N., Ainamo A.: Saliva, salivary micro-organisms, and oral health in the home-dwelling old elderly - A five-year longitudinal study. *J. Dent. Res.*, 78:1640-1646, 1999.
149. Navazesh M., Wood G.J., Brightman V.J.: Relationship between salivary flow rates and *Candida albicans* counts. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 80:284-288, 1995.
150. Neely M.N., Ghannoum M.A.: The exciting future of antifungal therapy. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 19:897-914, 2000.
151. Nevalainen M.J., Närhi T.O., Ainamo A.: Oral mucosal lesions and oral hygiene habits in the home-living elderly. *J. Oral Rehabil.*, 24:332-337, 1997.
152. Neville B.W., Damm D.D., Allen C.M., Bouquet J.E.: *Oral & Maxillofacial Pathology*. s.189-197, Saunders, Philadelphia, 2002.

153. Newton A.V.: Denture sore mouth. A possible etiology. Br. Dent. J., 112:357-360, 1962.
154. Niewerth M., Korting H.C.: Phospholipases of *Candida albicans*. Mycoses, 44:361-367, 2001.
155. Nikawa H., Hamada T., Yamamoto T.: Denture plaque - Past and recent concerns. J. Dent., 26:299-304, 1998.
156. Odds F.C., Abbott A.B.: A simple system for presumptive identification of *Candida albicans* and differentiation of strains within the species. Sabouraudia, 18:301-317, 1980.
157. Odds F.C., Bernaerts R.: CHROMagar Candida, a new differential isolation medium for presumptive identification of clinically important *Candida* species. J. Clin. Microbiol., 32:1923-1929, 1994.
158. Oliver D.E., Shillitoe E.J.: Effects of smoking on the prevalence and intraoral distribution of *Candida albicans*. J. Oral Pathol., 13:265-270, 1984.
159. Olsen I.: Oral adhesion of yeasts. Acta. Odontol. Scand., 48:45-53, 1990.
160. Olsen I., Birkeland J.M.: Assessment of denture plaque pH in subjects with and without denture stomatitis. Scand. J. Dent. Res., 83:370-374, 1975 (Abs.).
161. Olsen I., Birkeland J.M.: Initiation and aggravation of denture stomatitis by sucrose rinses. Scand. J. Dent. Res., 84:94-97, 1976 (Abs.).
162. Özbayrak S.: Protez stomatitisi. Dişhekimliğinde Klinik, 2:27-32, 1989.
163. Özbayrak S.: Oral mukoza hastalıkları. s. 112-115, M.Ü. Dişhek. Fak. Yayın No:2, İstanbul, 1993.
164. Özbayrak S.: Ağız Hastalıkları Atlası: Tanı Kriterleri, Ayırıcı Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. 1. Basım, s. 162-164, Quintessence Yayıncılık Ltd. Şti., İstanbul, 2003.
165. Paillaud E., Merlier I., Dupeyron C., Scherman E., Poupon J., Borjes P.N.: Oral candidiasis and nutritional deficiencies in elderly hospitalised patients. Br. J. Nutr., 92:861-867, 2004.
166. Palmer L.B., Albulak K., Fields S., Filkin A.M., Simon S., Smaldone G.C.: Oral clearance and pathogenic oropharyngeal colonization in the elderly. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 164:464-468, 2001.

167. Penha S.S., Birman E.G., Silveira F.R.X., Paula C.R.: Frequency and enzymatic activity (proteinase and phospholipase) of *Candida albicans* from edentulous patients, with and without denture stomatitis. *Pesq. Odont. Bras.*, 14:119-122, 2000.
168. Perfect J.R., Cox G.M.: Fungal infections in diabetic patients and patients with renal failure. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*, 3:523-532, 2001.
169. Phelan J.A., Levin S.M.: A prevalence study of denture stomatitis in subjects with diabetes mellitus or elevated plasma glucose levels. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 62:303-305, 1986.
170. Pires F.R., Santos E.B., Bonan P.R., De Almeida O.P., Lopes M.A.: Denture stomatitis and salivary *Candida* in Brazilian edentulous patients. *J. Oral Rehabil.*, 29:1115-1119, 2002.
171. Price M.F., Cawson R.A.: Phospholipase activity in *Candida albicans*. *Sabouraudia*. 15:179-185, 1977.
172. Price M.F., Wilkinson I.D., Gentry L.O.: Plate method for detection of phospholipase activity in *Candida albicans*. *Sabouraudia*, 20:7-14, 1982.
173. Pugh D., Cawson R.A.: The cytochemical localization of phospholipase A and lysophospholipase in *Candida albicans*. *Sabouraudia*, 13:110-115, 1975.
174. Pugh D., Cawson R.A.: The cytochemical localization of phospholipase in *Candida albicans* infecting the chick chorio-allantoic membrane. *Sabouraudia*, 15:29-35, 1977.
175. Ramage G., Tomsett K., Wickes B.L., López-Ribot J.L., Redding S.W.: Denture stomatitis: A role for *Candida* biofilms. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 98:53-59, 2004.
176. Ramirez-Amador V., Silverman S.Jr., Mayer P., Tyler M., Quivey J.: Candidal colonization and oral candidiasis in patients undergoing oral and pharyngeal radiation therapy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 84:149-153, 1997.
177. Ray T.L., Payne C.D.: Comparative production and rapid purification of *Candida* acid proteinase from protein-supplemented cultures. *Infect. Immun.*, 58:508-514, 1990.

178. Reichart P.A.: Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans. *Community Dent. Oral Epidemiol.*, 28:390-398, 2000.
179. Reichart P.A., Philipsen H.P.: *Oral Pathology*. Ed: Rateitschak K.H., Wolf H.F., *Color Atlas of Dental Medicine*. Thieme, Stuttgart, 2000.
180. Reichart P.A., Samaranayake L.P., Philipsen H.P.: Pathology and clinical correlates in oral candidiasis and its variants: A review. *Oral Dis.*, 6:85-91, 2000.
181. Rindum J.L., Stenderup A., Holmstrup P.: Identification of *Candida albicans* types related to healthy and pathological oral mucosa. *J. Oral Pathol. Med.*, 23:406-412, 1994.
182. Rodriguez-Archilla A., Urquia M., Cutando A., Asencio R.: Denture stomatitis: Quantification of interleukin-2 production by mononuclear blood cells cultured with *Candida albicans*. *J. Prosthet. Dent.*, 75:426-431, 1996.
183. Ross I.K., De Bernardis F., Emerson G.W., Cassone A., Sullivan P.A.: The secreted aspartate proteinase of *Candida albicans*: Physiology of secretion and virulence of a proteinase-deficient mutant. *J. Gen. Microbiol.*, 136:687-694, 1990.
184. Röchel R., Tegeler R., Trost M.: A comparison of secretory proteinases from different strains of *Candida albicans*. *Sabouraudia*, 20:233-244, 1982.
185. Sakki T., Knuutila M.: Controlled study of the association of smoking with lactobacilli, mutans streptococci and yeasts in saliva. *Eur. J. Oral Sci.*, 104:619-622, 1996.
186. Sakki T.K., Knuutila M.L., Läärä E., Anttila S.S.: The association of yeasts and denture stomatitis with behavioral and biologic factors. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 84:624-629, 1997.
187. Samaranayake L.P., Raeside J.M., MacFarlane T.W.: Factors affecting the phospholipase activity of *Candida* species *in vitro*. *Sabouraudia*, 22:201-207, 1984.
188. Samaranayake Y.H., Samaranayake L.P.: Experimental oral candidiasis in animal models. *Clin. Microbiol. Rev.*, 14:398-429, 2001.

189. San Millán R., Elguezabal N., Regúlez P., Moragues M.D., Quindós G., Pontón J.: Effect of salivary secretory IgA on the adhesion of *Candida albicans* to polystyrene. *Microbiology*, 146:2105-2112, 2000.
190. Scully C., Cawson R.A.: *Medical problems in dentistry: Mycoses*. Churchill Livingstone, New York, 2005.
191. Scully C., Porter S.: ABC of oral health: Swellings and red, white, and pigmented lesions. *B.M.J.*, 321:225-228, 2000.
192. Shay K.: Denture hygiene: A review and update. *J. Contemp. Dent. Pract.*, 1:28-41, 2000.
193. Sherman R.G., Prusinski L., Ravenel M.C., Joralmon R.A.: Oral candidosis. *Quintessence Int.*, 33:521-532, 2002.
194. Shillitoe E.J.: Biochemical basis for control of plaque-related oral diseases (normal and compromised hosts): Mucosal diseases. *J. Dent. Res.*, 68:1597-1601, 1989.
195. Shimizu M.T., Almeida N.Q., Fantinato V., Unterkircher C.S.: Studies on hyaluronidase, chondroitin sulphatase, proteinase and phospholipase secreted by *Candida* species. *Mycoses*, 39:161-167, 1996.
196. Ship J.A., Fox P.C., Baum B.J.: How much saliva is enough? 'Normal' function defined. *J. Am. Dent. Assoc.*, 122:63-69, 1991.
197. Shulman J.D., Rivera-Hidalgo F., Beach M.M.: Risk factors associated with denture stomatitis in the United States. *J. Oral Pathol. Med.*, 34:340-346, 2005.
198. Soll D.R., Morrow B., Srikantha T., Vargas K., Wertz P.: Developmental and molecular biology of switching in *Candida albicans*. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 78:194-201, 1994.
199. Soysa N.S., Ellepola A.N.: The impact of cigarette/tobacco smoking on oral candidosis: An overview. *Oral Dis.*, 11:268-273, 2005.
200. Stafford G.D., Arendorf T., Huggett R.: The effect of overnight drying and water immersion on candidal colonization and properties of complete dentures. *J. Dent.*, 14:52-56, 1986.
201. Sullivan D., Coleman D.: *Candida dubliniensis*: Characteristics and identification. *J. Clin. Microbiol.*, 36:329-334, 1998.

202. Sweeney M.P., Bagg J., Fell G.S., Yip B.: The relationship between micronutrient depletion and oral health in geriatrics. *J. Oral Pathol. Med.*, 23:168-171, 1994.
203. Swenson C.E., Perkins W.R., Roberts P., Ahmad I., Stevens R., Stevens D.A., Janoff A.S.: *In vitro* and *in vivo* antifungal activity of amphotericin B lipid complex: Are phospholipases important? *Antimicrob. Agents Chemother.*, 42:767-771, 1998.
204. Takahashi M., Banno Y., Nozawa Y.: Secreted *Candida albicans* phospholipases: Purification and characterization of two forms of lysophospholipase-transacylase. *J. Med. Vet. Mycol.*, 29:193-204, 1991.
205. Tanida T., Okamoto T., Okamoto A., Wang H., Hamada T., Ueta E., Osaki T.: Decreased excretion of antimicrobial proteins and peptides in saliva of patients with oral candidiasis. *J. Oral Pathol. Med.*, 32:586-594, 2003.
206. Tapper-Jones L.M., Aldred M.J., Walker D.M., Hayes T.M.: Candidal infections and populations of *Candida albicans* in mouths of diabetics. *J. Clin. Pathol.*, 34:706-711, 1981.
207. Ünlü A., Omurtay S., Etikan İ.: Bir grup hastada protez temizliğinin değerlendirilmesi. *Selçuk Üni. Dişhek. Fak. Derg.*, 2:118-121, 1992.
208. van Burik J.A., Magee P.T.: Aspects of fungal pathogenesis in humans. *Annu. Rev. Microbiol.*, 55:743-772, 2001.
209. van Reenen J.F.: Microbiologic studies on denture stomatitis. *J. Prosthet. Dent.*, 30:493-505, 1973.
210. Vandenbussche M., Swinne D.: Yeasts oral carriage in denture wearers. *Mykosen*, 27:431-435, 1984.
211. Vidotto V., Koga-Ito C.Y., Milano R., Fianchino B., Pontón J.: Correlation between germ tube production, phospholipase activity and serotype distribution in *Candida albicans*. *Rev. Iberoam. Micol.*, 208-210, 1999.
212. Vitkov L., Weitgasser R., Lugstein A., Noack M.J., Fuchs K., Krautgartner W.D.: Glycaemic disorders in denture stomatitis. *J. Oral Pathol. Med.*, 28:406-409, 1999.

213. Wahlin Y.B.: Salivary secretion rate, yeast cells, and oral candidiasis in patients with acute leukemia. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 71:689-695, 1991.
214. Walsh T.J., Viviani M.A., Arathoon E., Chiou C., Ghannoum M., Groll A.H., Odds F.C.: New targets and delivery systems for antifungal therapy. *Med. Mycol.*, 38(Suppl.):335-347, 2000.
215. Walton J.C., Miller J., Tordecilla L.: Elder oral assessment and care. *Medsurg. Nurs.*, 10:37, 2001.
216. Watkinson A.C., McCreight M.C., Warnock D.W.: Prevalence and persistence of different strains of *Candida albicans* in treatment of denture stomatitis. *J. Prosthet. Dent.*, 53:365-366, 1985.
217. Webb B.C., Thomas C.J., Whittle T.: A 2-year study of *Candida*-associated denture stomatitis treatment in aged care subjects. *Gerodontology*, 22:168-176, 2005.
218. Webb B.C., Thomas C.J., Willcox M.D., Harty D.W., Knox K.W.: *Candida*-associated denture stomatitis. Aetiology and management: A review Part 1. Factors influencing distribution of *Candida* species in the oral cavity. *Aust. Dent. J.*, 43:45-50, 1998.
219. Webb B.C., Thomas C.J., Willcox M.D., Harty D.W., Knox K.W.: *Candida*-associated denture stomatitis. Aetiology and management: A review. Part 2. Oral diseases caused by *Candida* species. *Aust. Dent. J.*, 43:160-166, 1998.
220. Webb B.C., Thomas C.J., Willcox M.D., Harty D.W., Knox K.W.: *Candida*-associated denture stomatitis. Aetiology and management: A review. Part 3. Treatment of oral candidosis. *Aust. Dent. J.*, 43:244-249, 1998.
221. Wendt S., Glass R.T.: The infected denture: How long does it take? *Quintessence Int.*, 18:855-858, 1987.
222. Williams D.W., Lewis M.A.: Isolation and identification of candida from the oral cavity. *Oral Dis.*, 6:3-11, 2000.
223. Willis A.M., Coulter W.A., Fulton C.R., Hayes J.R., Bell P.M., Lamey P.J.: The influence of antifungal drugs on virulence properties of *Candida albicans* in patients with diabetes mellitus. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 91:317-321, 2001.

224. Wilson J.: The aetiology, diagnosis and management of denture stomatitis. Br. Dent. J., 185:380-384, 1998.
225. Wu A.J., Ship J.A., Arbor A.: A characterization of major salivary gland flow rates in the presence of medications and systemic diseases. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 76:301-306, 1993.
226. Yang Y.L.: Virulence factors of *Candida* species. J. Microbiol. Immunol. Infect., 36:223-228, 2003.
227. Yücel A., Kantarcıoğlu A.S.: *Candida albicans*'ın taksonomisindeki önemli bazı değişiklikler. Cerrahpaşa Tıp Dergisi, 30:236-246,1999.
228. Yücel A., Kantarcıoğlu A.S.: *Candida*'ların patojenlik belirtgenleri. Cerrahpaşa Tıp Dergisi, 30:172-186, 2000.
229. Yücel A., Kantarcıoğlu A.S.: *Candida albicans* kökenlerinde bazı virülans faktörlerinin (fosfolipaz, proteaz, çimlenme borusu ve aderens) ve aralarındaki korelasyonun belirlenmesi. İnfek. Derg., 15:517-525, 2001.
230. Yücesoy M., Karaman M.: Oral kandidozlu ve sağlıklı bireylerden soyutlanan *Candida albicans* suşlarında fosfolipaz ve esteraz aktivitesinin değerlendirilmesi. İnfek. Derg., 17:483-486, 2003.
231. Yücesoy M., Karaman M., Yuluğ N.: Sağlıklı ve *Candida* enfeksiyonu olan bireylerden soyutlanan *Candida albicans* suşlarında fosfolipaz aktivitesinin araştırılması. İnfek. Derg., 14:405-408, 2000.
232. Zegarelli D.J.: Fungal infections of the oral cavity. Otolaryngol. Clin. North Am., 26:1069-1089, 1993.

## 10. ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında Ankara'da doğdum. İzmir Necatibey İlkokulu'nda başladığım ilköğrenimimi Antalya Faruk Tugayoğlu İlköğretim Okulu'nda bitirdim. Orta öğrenimimi Özel Antalya Koleji ve lise öğrenimimi Özel Akdeniz Koleji Mahmut Celal Ünal Fen Lisesi'nde tamamladım. 1993 yılında yüksek öğrenimime başladığım Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi'nden Şubat-1999'da mezun oldum. 1999 yılının Mart ayında Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı'nda gönüllü asistan olarak çalışmaya, Eylül ayında ise doktora programına başladım. 2002 yılından beri çalışmalarımı araştırma görevlisi olarak sürdürmekteyim. Evliyim.



SAGLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Doktora öğrencisi Birsay GÜMRÜ'nün, çalışması jürimiz tarafından Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı Doktora tezi olarak uygun görülmüştür.

İMZA

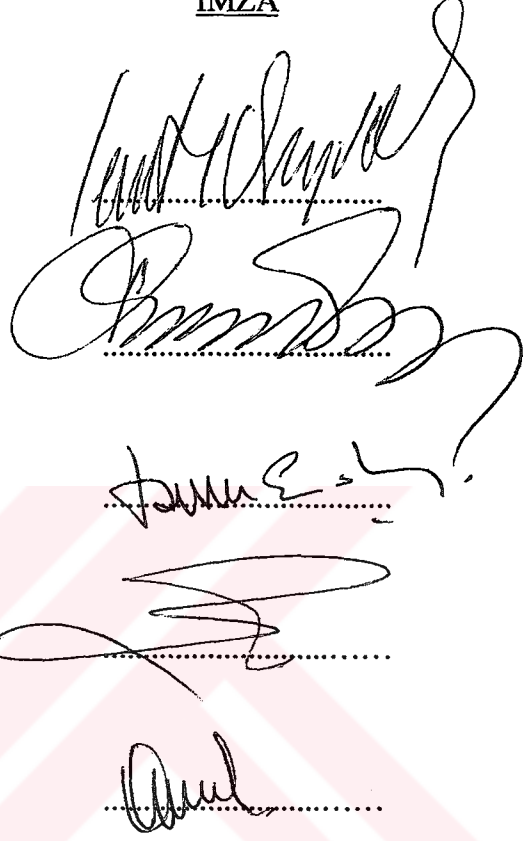
Tez Danışmanı : Prof.Dr.Semih ÖZBAYRAK  
Üniversitesi : Marmara

Üye : Prof.Dr.Şükrü ŞİRİN  
Üniversitesi : İstanbul

Üye : Doç. Dr. Tamer L. Erdem  
Üniversitesi : Prof.Dr. Bahar GÜRSOY  
Marmara İstanbul

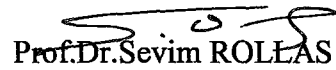
Üye : Doç.Dr. Tanju KADİR  
Üniversitesi : Marmara

Üye : Yrd.Doç.Dr.Rabia PIŞİRİCİLER  
Üniversitesi : Marmara



ONAY

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 24/11/2005 tarih ve 06 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

  
Prof.Dr.Sevim ROLLAS  
Müdür