

Orofarengeal Kandidiyazis

Dr. Taner YILDIRMAK*

* Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul.

Düşkün hastaların ağızında “thrush” (pamuk-çuk-moniliyazis) tanımını ilk kez Hippocrates (M.Ö. 460-377) kayda geçmiş ve etken mikroorganizmanın mantar olduğunu 1839 yılında Langenbeck göstermiştir (1). *Candida albicans* insanlarda en yüksek oranda izole edilen türdür. *Candida* türlerine hastane ortamı, gıda, giysiler, hava ve yüzeylede sık rastlanır. Hastane çalışanlarının ellerinde bulunabilir ve bu yolla hastane kaynaklı bulaş bildirilmiştir.

Semptomatik gastrointestinal kandidiyazis, kolonize bireyin hazırlayıcı diğer hastalıkları veya lokal konak direncinde azalma neticesinde kendi florasındaki aşırı çoğalmayla gelişen fırsatçı bir enfeksiyondur. *Candida* türleri sağlıklı bireylerin ağız boşluğunda %31-55 oranında belirlenmektedir. En yüksek oran 18. aya kadar infantlarda bulunur, diş protezi kullanan ve ağız hijyeni yetersiz olanlarda taşıyıcılık yüksektir. Ağız izolatlarının %70-80'i *C. albicans*'tır, *Candida glabrata* ve *Candida tropicalis* %5-8 oranında, diğer türler ise nadiren görülür. Kolonize ve patojen mikroorganizmalar arasında oranlar benzerdir.

PATOGENEZ ve KONAK SAVUNMASI

Çeşitli lokal ve sistemik konak faktörleri ile dış etkenler, gastrointestinal kandida taşıyıcılık prevalansını ve patojenin blastokonidial taşıyıcılık fazından virülan hifal faza geçişini artırır. *Candida* enfeksiyonlarının ağırlığı ve yaygınlığı aşağıdaki hazırlayıcı faktörlerin ciddiyeti ve sayısı ile artar.

1. Yaş

Yenidoğanların oral enfeksiyonları çoğunlukla doğum kanalından bulaş ile meydana gelir. Kandidaya karşı savunma mekanizmalarının gelişmemiş olması da taşıyıcılıkta rol alır.

2. Doğal İmmünite

Çoğunlukla yardımcı veya baskılayıcı T-hücre işleviyle ilgilidir. İnterferon- γ (IFN- γ) kandidaların invaziv hifal faza değişimini baskılar. Nötrofil ve monosit yokluğunda kolonizasyon ve invazyona yatkınlık artar.

3. Diabetes Mellitus

Diyabetiklerde oral ve fekal taşıyıcılık oranları yüksektir.

4. Diyet Faktörleri

Yüksek karbonhidrat diyetlerinin özellikle rafine şekerin taşıyıcılığını arttırdığı ileri sürülmektedir.

5. Lokal Travma

Oral “thrush” baş ve boyun kanserlerinde radyasyon sonrası sıktır, kemoterapiye bağlı mukozitin de yaygın komplikasyonudur.

6. Antimikrobikler

Antibiyotik kullanımı en sık bildirilen gastro-intestinal taşıyıcılık ve semptomatik oral kandidiyazis nedenidir. Antibiyotik sonrası semptomatik kandida gastrointestinal süperinfeksiyonu oranı ise düşüktür (%2).

7. Kortikosteroidler

Kortikosteroid kullanan insanlarda lokal, yüzeysel, invaziv ve dissemine kandidiyazise duyarlılığın arttığı belirlenmiştir. Kortikosteroidler doza bağımlı antiinflamatuvar ve immünsüpresif etki gösterirler. *C. albicans* intraselüler steroid bağlayan proteine sahiptir, özellikle kortikosteron ve progesterona afinitesi vardır. Bronş astımı için steroid inhaler kullananlarda orofarengeal kandidiyazis (OFK) sıklığında artış olur (%1-17).

8. H₂ Reseptör Blokerleri

Mide ülserine invazyonda rolü olduğu ileri sürülmektedir.

9. Malignite

Akut lösemi ve kemik iliği transplante edilenlerde yüksek oranlarda gastrointestinal kolonizasyon görülmektedir.

PATOGENEZ

C. albicans'ın gastrointestinal sistem (GİS)"e tropizm gösteren özel bir türü yoktur. GİS flora bakterileri kommensal mantar kolonizasyonunu sınırlar. Hayvan deneyleriyle özellikle anaerob floranın mantar gelişimini engelleyici ortam yarattığı gözlenmiştir.

Çeşitli kandidal virülans faktörleri infeksiyon gelişmesinde rol alabilir. Bunlar aderans, biyofilm yapımı, hücre yüzeyi hidrofobitesisi, enzimler, fenotipik farklılaşma, dimorfizm ve antijenik değişim, moleküler benzerlik, hücre duvarı yapısı ve farklı sideroforları kullanabilme özellikleridir (2).

KLİNİK GÖRÜNÜMLER

OFK semptomları çok değişkendir. Hiç yakınma görülmediği gibi, ağızda hassasiyet ve ağrı, dilde yanma, hipofarenksin de tutulmasıyla yutma güçlüğü olabilir. Genellikle ciddi görünüme rağmen semptomlar eşlik etmez. Klinik bulgular, yaygın eritem ve ayrık beyaz yamalar şeklinde yanak mukozasında, boğazda, dilde ve damakta görülen lezyonlardır. Plaklar temizlendiğinde düzensiz, eritemli, bazen de kanayan

zeminleri vardır. OFK yaşam kalitesini azaltır, gıda ve sıvı alımında güçlük yaratır. Tedavisiz OFK'nın en önemli komplikasyonu özefagus yayılımıdır, fungemi ve dissemine kandidiyazis seyrek görülür. OFK'nın beş değişik şekli tanımlanmaktadır (1):

1. Akut Psödomembranöz Kandidiyazis (Eksüdatif Tip-Thrush)

En sık rastlanan formdur. Mukozal yüzeylerde beyaz-sarımsı kesik süt şeklinde akıntı görülür. Küçük ayrıktır veya tüm ağız mukozasını kaplayan yoğun şekilde olabilir. HIV pozitif hastalarda sık rastlanır (Resim 1).

2. Kronik Atrofik Stomatit (Protez Stomatiti)

Kandidaya bağlı hastalıkların en sık olanlarından biridir. Genellikle belirtisiz olup, ağızda yanma ve sızı eşlik edebilir. Tipik bulgu protezin damağa temas yerinde kronik ödem ve kızarıklığıdır. Bu stomatit şekli protez kullananların %24-60'ında görülmektedir. Kadınlarda erkeklere göre birkaç kat fazladır.



Resim 1. HIV pozitif hastada akut psödomembranöz kandidiyazis.

3. Angular Şelitis (Perleş)

İki dudağın birleşim yerinde sızı, kızarıklık ve fissür vardır. Vitamin ve demir eksikliği ile alakalı olabilir. Topikal antifungale cevap verir.

4. Kronik Hiperplastik Kandidiyazis (Kandida Lökoplaki)

Yanak içinde ve seyrek olarak da dilde beyaz plaklar veya lökoplaki ayrık, renksiz ya da beyazimsı değişik boyutlarda kabarık lezyonlardır. Daha çok erkeklerde ve sigara içmeyle ilişkilidir. Lökoplakilerin tamamı kandidaya bağlı değildir, ama biyopsi örneklerinin %6-90'ında kandida vardır. Bu lezyonlar prekanseröz ise de kandida ile direkt ilişki kurulmamıştır.

5. Orta Hat Glossiti (Median Romboid Glossit veya Akut Atrofik Glossit)

Bu tablo, dilin üst ortasında papil kaybı, düzleşme ve kızarıklıkla belirgin simetrik lezyonları tanımlar. Masum bir olaydan çok, kandidanın yol açtığı bir lezyon olduğundan şüphe edilmektedir. Dil hareketleri ağırlı ve sınırlı olabilir, travma alan yan kısımlarda ödem vardır. Ağız oldukça hassastır, sıcak ve soğuk içecekler ve sert gıdalar ağrı yapar. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavinin komplikasyonu gibi görülenler vardır (3).

İmmünbaskılanmış hastalarda tedavisiz kalan OFK, komşuluk yoluyla larenks ve bronkopulmoner bölgeye ve özefagusu yayılarak komplikasyonlara yol açabilir.

TANI

Özgün klinik görünümlere rağmen fizik bulgular kesin tanı için yetersizdir. Ağızda kemoterapi

piyi takiben doku nekrozu ve karışık bakteriyel infeksiyonla oluşan ağır mukozit kandidayı taklit eder. Tanı için fizyolojik su veya %10'luk potasyum hidrokoksitle yapılacak direkt mikroskopik inceleme önerilir. Kültür şart değildir, kolonizasyon ve infeksiyon ayırımını sağlamaz. Tedaviye cevapsız olgularda kültür ve antifungal duyarlılık testi yapılabilir.

TEDAVİ

OFK tedavisinde kullanılacak çeşitli seçenekler Tablo 1'de görülmektedir (4). Jansiyen moru 1925 yılında tedaviye girmiştir, günümüzde fazla kullanılmaz. Hızlı etkili topikal antifungallerden azol ve klotrimazol ile nistatinden daha iyi sonuç alınmaktadır. HIV pozitif hastalarda hafif-orta dereceli OFK'da 10 mg klotrimazol pastiller günde beş kez önerilir. İlk etkin oral sistemik imidazol olan ketokonazol ağır malignite ve AIDS hastalarında 200 mg/gün 10-14 gün %80 başarıyla kullanılmıştır. Hepatotoksisite ve emilim sorunu nedeniyle yerini triazolere bırakmıştır. Oral flukonazol iki dozda 100-200 mg/gün etkindir, emilim ve ilaç etkileşimleri bakımından ketokonazole üstündür. İtrakonazol 100-200 mg/gün tedavinin flukonazole eşdeğer %80 klinik başarı sağladığı gösterilmiş ve hasta uyumları benzer bulunmuştur. İtrakonazolün ilaç etkileşimleri dezavantajı vardır. Azole dirençli olgularda amfoterisin B 100 mg/mL oral süspansiyon günde dört kez 1 mL verilebilir.

AIDS hastalarında semptomatik OFK'nın sık tekrarlaması nedeniyle sekonder profilaksi (ida-

Tablo 1. Oral Kandidiyaziste Tedavi Seçenekleri.

Antifungal	Formül	Doz
Nistatin	Oral süspansiyon Pastil*	4 x 400.000-600.000 U (4-6 mL)/gün 4 x 1-2 pastil/gün
Klotrimazol	Pastil*	5 x 10 mg/gün
Flukonazol	Kapsül Oral süspansiyon*	1 x 100 mg/gün 1 x 100 mg/gün (10 mL)
Ketokonazol	Tablet	1 x 200 mg/gün
İtrakonazol	Kapsül Oral süspansiyon*	1 x 200 mg/gün 2 x 100 mg (10 mL)
Amfoterisin B	Oral süspansiyon* Pastil* IV infüzyon	3-4 x 500 mg (5 mL) 4 x 1 pastil/gün 0.3-0.5 mg/kg/gün

Tüm formülasyonlar her yerde bulunmayabilir (* Yurtdışında yok). Dozlar tipik hastalar için genel kabul gören dozlardır. Ortalama tedavi süresi 7-14 gündür. Bazı özel durumlarda daha yüksek doz ve daha uzun süreler gerekebilir.

me) uygulaması yapılmaktadır. Uzun süreli en uygun profilaksi bu hastalar için kesinleşmiş olmasa da, haftada üç gün 200 mg/gün intermittant flukonazol profilaksisi, tekrarlayıcı OFK ile vajinal kandidiyazisi azaltmada yararlıdır (5).

KAYNAKLAR

1. Vasquez JA, Sobel JD. Mucosal candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:793-820.
2. Yücesoy M. Recent advances in *Candida* and candidosis. Virulence factors and their role in the pathogenesis. 3rd Balkan Conference of Microbiology, *Microbiologia Balkanica*. 2003 İstanbul, 4-6 September, Abstract Book s:77-85.
3. Richardson MD, Warnock DW. Superficial candidosis. *In: Fungal Infection Diagnosis and Management*. 2nd ed. London: Blackwell Science, 1997:78-94.

4. Powderly WG. Fungal infections. *In: Armstrong D, Cohen J (eds). Infectious Diseases*. London: Mosby Harcourt Publishers Ltd, 1999:5.12.1-2.
5. Bartlett JG, Gallant JE. Oropharyngeal candidiasis. *In: Medical Management of HIV Infection*, Lighthouse Point (Published by John Hopkins University). Baltimore, 2003:120-1.

YAZIŞMA ADRESİ

Uzm. Dr. Tamer YILDIRMAK
Okmeydanı Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği
İSTANBUL

Makalenin Geliş Tarihi: 09.09.2007 Kabul Tarihi: 19.09.2007