

Oral Mukozanın Fungal Hastalıkları ve Tedavi Seçenekleri

FUNGAL DISEASES OF ORAL MUCOSA AND TREATMENT ALTERNATIVES

Dr. Banu ERTEKİN,^a Dr. Derya AYTİMUR^a

^aDermatoloji AD, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İZMİR

Özet

HIV enfeksiyonu ve immunsuprese hasta prevalansının artması ile oral kandidiyazis ve diğer fırsatçı mikozların görülme sıklığı artmıştır. Oral kandidiyazis klinisyenleri yanıtlanabilecek pek çok klinikte karşımıza çıkabilir. Bunlar klasik psödo-membranöz ve yeni tanımlanmış eritematöz varyanttan, HIV enfeksiyonu ile ilişkili lineer gingival eriteme ve multifaktöryel orjinli romboid glossite kadar uzanır.

Oral kandidiyazisin görülme sıklığının yüksek olması, normal florada bulunan kandidanın hastalık etkeni olmasını kolaylaştıran faktörlerin çoğalmasına bağlıdır. HIV enfeksiyonunun ve diğer immunsuprese hasta gruplarının prevalansının gittikçe artması; maligniteler; geniş spektrumlu antibiyotiklerin, sitotoksiklerin ve kortikosteroidlerin kullanılması; diyabet gibi endokrin hastalıklar ve şiddetli beslenme bozuklukları oral kandidiyazisin nispeten yaygın bir hastalık tablosu olarak ortaya çıkmasına sebep olur.

Geçen yirmi yıl zarfında oral kandidiyazisi kontrol altına alacak şekilde düzenlenmiş olan tedavilerin etkinliğinde ve kapsamında birçok değişiklik olmuştur. Tedavi seçenekleri polyene ajanlarının günde dört kez topikal olarak verilmesinden, azole ajanlarının sistemik olarak verilmesine kadar değişiklik gösterir. Komplike olmayan oral kandidiyazis olgularında oral hijyen ve topikal tedavi genellikle yeterli olmaktadır.

Yaygın kandidiyazis hastalığının yanı sıra, histoplasmosis, penicilliosis, coccidioidomycosis ve mukormycosis gibi başka birçok mantar enfeksiyonları özellikle HIV pozitif kişilerde oldukça sık olarak görülürler. Klinisyenler AIDS çağında bu mantar hastalıklarının mukoza belirtilerini ayırıcı tanıda düşünmelidirler.

Anahtar Kelimeler: Antifungal tedavi, oral kandidiyazis, seyrek görülen oral fungal hastalıklar

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2005, 15:189-199

Abstract

The advent of the human immunodeficiency virus (HIV) infection and increasing prevalence of immunocompromised individuals have resulted in a resurgence of opportunistic infections including oral candidiasis and other rare mycoses. It is now recognized that oral candidiasis may present in many clinical guises that may confound clinicians. These range from the classic pseudomembranous and the newly described erythema associated with HIV infection, to median rhomboid glossitis possibly of multifactorial origin.

The high incidence of oral candidiasis appears to be due to the multiplicity of predisposing factors that facilitates the conversion of commensal candida to a parasitic existence. The increasing prevalence of HIV infection and other immunocompromised patient groups; use of broad-spectrum antibiotics, cytotoxics, and corticosteroids; common endocrine disorders such as diabetes mellitus; and severe nutritional deficiencies have resulted in the resurgence of oral candidiasis as a relatively common affliction.

There have been many changes in the range and efficacy of medications designed to manage oral candidiasis over the past 20 years. Treatment options vary from topical delivery of polyene agents up to four times a day, to systemic delivery of azole agents. Oral hygiene and topical antifungals are usually adequate for uncomplicated oral candidiasis.

The common ailment of candidiasis, a number of other fungal infections such as histoplasmosis, penicilliosis, coccidioidomycosis, and mucormycosis are emerging as not so uncommon mycoses, particularly in HIV-infected individuals. Clinicians should be aware of the mucosal manifestations of these not infrequent mycoses in the AIDS era.

Key Words: Antifungal treatment, oral candidiasis, uncommon oral fungal diseases

Deri ve mukozanın fungal enfeksiyonlarının görülme sıklığı tüm dünyada giderek artmaktadır. Bunun en önemli nedeni

HIV enfeksiyonu pandemisi nedeniyle oral kandidal enfeksiyon epidemilerinin görülmesidir.¹

Klinik açıdan oral kandidiyazis, oral mukoza hastalıklarının sık ve önemli bir sebebidir. Yapılan bir çalışmada oral kavitede saptanan funguslar ile bu semptomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu bulunmuştur.²

Oral kandidiyazisin tedavisinde topikal veya sistemik yolla uygulanabilen birçok antifungal ilaç

Geliş Tarihi/Received: 15.02.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 16.09.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Derya AYTİMUR
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, Kat: 5, Bornova, İZMİR
daytimur@hotmail.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

mevcuttur. İlaçların bu kadar çok olmasına rağmen, terapötik başarısızlık pek de seyrek değildir. Ağız ortamındaki oyuklar, tükürüğün seyreltici etkisi ve oral kasların temizleme eylemi, çoğunlukla antifungallerin varlığını etkin terapötik konsantrasyonların altına düşürme eğilimindedir. Bundan başka, mukoza ve protezler gibi hareketsiz yüzeylerdeki kandida biyofilmleri de tedavideki başarısızlığa katkıda bulunurlar. Sonuç olarak, sık ilaç kullanımı ve bununla ilgili yan etkiler ile birlikte muhtemelen altta yatan bağışıklık eksiklikleri ilaca karşı direncin ortaya çıkmasına sebep olur. Bu da tedaviye cevabı azaltır ve hastalığın kronikleşmesine yol açabilir.

Yaygın kandidiyazis hastalığının yanı sıra, histoplasmosis, penicilliosis, coccidioidomycosis ve mukormycosis gibi başka birçok mantar enfeksiyonları özellikle HIV pozitif kişilerde sık olarak görülürler. Klinisyenler AIDS çağında bu mantar hastalıklarının mukoza belirtilerini ayırıcı tanıda düşünmelidirler.¹

Oral Kandidiyazis

Oral mukozanın en sık karşılaşılan mantar enfeksiyonları kandida familyasının türlerine bağlıdır.² *C. albicans* bu enfeksiyonla ilişkili başlıca türdür ve patojenik kandida türleri arasında en tehlikelidir. Bunun muhtemel nedenlerinden biri blastospor fazından hifal faza dönüşme yeteneği olabilir. *C. albicans*'ın hifal büyüme başlangıcını belirleyen germ tüpleri, özellikle kandidiyazis patogeneğinde suçlanabilir.¹ Bununla beraber, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* ve *C. krusei* gibi albicans olmayan kandida türleri de patojeniktir.² *C. dubliniensis*, yakın zaman önce ilk kez HIV enfekte kişilerdeki oral lezyonlardan izole edilerek tanımlanmış bir türdür. Daha sonra çeşitli hastalık durumlarında birçok süperfisyonel ve sistemik lezyondan elde edilmiştir.¹

Risk Faktörleri

Oral kandidiyazisin görülme sıklığının yüksek olması, normal florada bulunan kandidanın hastalık etkeni olmasını kolaylaştıran faktörlerin çoğalmasına bağlıdır. HIV enfeksiyonlu kişilerin %84-

100'ünün en azından bir kandida türü kolonizasyon öyküsü geliştirdiği ve %90 kadarının semptomatik psödomembranöz kandidiyazise veya klasik olarak bilindiği şekliyle pamukçuğa sahip olduğu bildirilmiştir. HIV enfeksiyonunun ve diğer immunsuprese hasta gruplarının prevelansının gittikçe artması; maligniteler, geniş spektrumlu antibiyotiklerin, sitotoksiklerin ve kortikosteroidlerin kullanılması, diyabet gibi endokrin hastalıklar ve şiddetli beslenme bozuklukları oral kandidiyazisin nispeten yaygın bir hastalık tablosu olarak ortaya çıkmasına sebep olur. Lokal risk faktörleri olarak protez kullanımı, azalmış tükürük bezi fonksiyonu, oral kanserler ve inhale kortikosteroid kullanımı sayılabilir.³ Oral mukoza değişiklikleri ile ilgili olarak 0-12 yaş grubunda yapılan bir araştırmada, bu yaş grubundaki oral kandidal enfeksiyonların antibiyotik tedavisi ve emzik kullanımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁴

Sınıflandırma

Oral kandida enfeksiyonlarının sınıflandırması hastalık çeşitli varyasyonlarda görüldüğü için güçtür. Hastalığın, primer ve sekonder oral kandidiyazis olarak iki geniş gruba ayrıldığı kabul edilmektedir.¹ Oral ve perioral dokularla sınırlı kandidal enfeksiyonlar primer oral kandidiyazis olarak ele alınırlar. Oral kandidiyazisin sistemik kandidal enfeksiyonların bir belirtisi olduğu hastalıklar ise sekonder oral kandidiyazis olarak sınıflandırılırlar. Primer oral kandidiyazis, psödomembranöz, eritematöz ve hiperplastik olmak üzere üç büyük varyanta ayrılır. Hiperplastik varyant genellikle kronik bir lezyon olarak görünür. Diğerleri ise genellikle akut lezyonlar şeklinde oluşurlar. Bu iyi tanımlanmış kandidal lezyonlara ek olarak, "Kandida-bağlantılı lezyonlar" olarak adlandırılan bir grup hastalık daha açıklanmıştır, bunların etiyojisi multifaktöriyeldir. Bunlar; protez aşınma yerlerinde görülen kandida bağlantılı takma diş stomatiti, anguler keilit, median rhomboid glossittir.^{1,5} En son bunlara lineer gingival eritem de eklenmiştir.¹

Primer Oral Kandidiyazis

Psödomembranöz kandidiyazis veya pamukçuk, klasik olarak akut bir enfeksiyondur. Fakat

topikal veya aerosol kortikosteroidler kullanan hastalarda, HIV enfekte ve immunsuprese kişilerde aylar, hatta yıllar içinde tekrarlayabilir.³ Yenidoğanların yaklaşık %5'inde ve ileri yaşlıların yaklaşık %10'unda, lösemi ve diğer maligniteler gibi altta yatan ciddi hastalıklarda ortaya çıkabilir.¹

Pamukçuk, yanak ve dudak mukozası, dil ve damak yüzeyindeki beyaz yamalar ile karakterizedir. Lezyonlar gelişir ve altta yatan eritematöz ve eroziv tabanı ortaya çıkaracak bir dil basacağı ile veya gazlı bezle kolaylıkla temizlenebilen kesilmiş sütü andıran (confluent) birleşik plaklar oluşturur.⁶ Beyaz plak; iç içe girmiş fungal hifler, blastosporlar, bakteriler, fibrin, infalamatuar hücreler ve deskuame epitelyal hücrelerden oluşur. Geniş eroziv alanlara sahip hastalar, özellikle diyabetikler, yanma, duyarlılık veya yutma güçlüğünden yakınır.¹ Kandidal hif en dıştaki keratin tabakasından penetre olmadığından plağın çıkarılmasından sonra görülen "ağrılı, kanayan" mukoza, hekim yanlı yönlendirilebilir. Kanamalı bir yüzey ile gelen hastada eroziv liken planus veya pemfigus gibi hastalıklar düşünülebilir.⁶

Eritematöz kandidiyazis, daha önce ağzın antibiyotik yarası olarak bilinirdi. Kortikosteroid ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına ve son zamanlarda ise HIV enfeksiyonuna bağlanmıştır. Dirençli akut psödomembranöz kandidiyaziste psödomembranlar döküldüğünde de ortaya çıkabilir. HIV hastalığında görülen en yaygın kandidiyazis türüdür.¹ Klinik olarak bu form kırmızı yamalar şeklinde görülür, çoğu zaman damak, yanak mukozası ve dil dorsumunun arka ortasında oluşur. Dilin arkasındaki lezyonlarda papillalarda silinme izlenir. Dil lezyonunun karşısındaki damak yüzeyinde bir "öpüşme (kissing)" lezyonu eşlik edebilir. Damaktaki eritematöz lezyonlar özellikle HIV enfeksiyonunda yaygındır. Eritematöz kandidiyazis genellikle asemptomatiktir ve eğer klinisyen oral mukoza muayenesinde dikkatli değilse fark edilmeyebilir.⁷

Bu asemptomatik türevin tersine, geniş spektrumlu antibiyotiklere (özellikle tetrasiklinlere) maruz kalımdan sonra daha yaygın bir eritematöz patern görülebilir. Burada hastalar, dilin arka yüzeyindeki filiform papilla kaybı yüzünden drama-

tik bir görüntü oluşmasıyla birlikte ağızda haşlanma veya yanma hissinden yakınır. Bu durum "antibiyotik dil ağrısı" olarak adlandırılmaktadır.¹

Hiperplastik kandidiyazis veya kandidal lökoplaki üç önemli klinik varyantın en az görülenidir. Küçük, palpabl, yarı şeffaf, beyazımsı lezyonlar yanında sert, geniş ve mat görümlü farklı lezyonlar oluşabilir. Aynı zamanda homojen veya benekli nodüler lezyonlar da görülebilir. Psödomembranöz lezyonların tersine bunlar kaldırılamazlar.^{1,7} Kandida lökoplazisi genellikle bir veya her iki yanağın iç yüzeyinde kommisural alanlarda ve daha az sıklıkla dilin yan yüzeyleri üzerinde meydana gelir. Sigara kullanımı ile ilişkilidir ve sigara bırakıldığında tam iyileşme görülür.⁶ Bu oral kandidiyazis formu oral epitele hifal invazyon yapabilir. Skuamöz hücreli karsinoma ile ilişkili bulunduğu klinik olarak önemlidir. Tedavisiz vakalarda, kronik hiperplastik kandidiasiste malignite gelişiminin %10 oranında olduğu tahmin edilmektedir.⁸ Bundan dolayı sitolojik inceleme veya biyopsi, kültür ve antifungal tedavi ile terapötik değerlendirme ile diğer keratozlardan ayrılmalıdır. Bu gibi lezyonların histolojisi, bir inflamatuar infiltratın eşlik ettiği hiperplastik epitel içinde kandidal hifler ile karakterizedir. Lezyonlar antifungal tedaviye yanıt vermediği zaman biyopsi yapılmalıdır.¹

Kandida ile ilişkili lezyonlar

Oral kandidiyazisin sayılan klinik türlerinin yanı sıra, mayanın tek etiyolojik ajan olmadığı kandida ile bağlantılı başka birçok oral lezyon bulunmaktadır.

Kandida ilişkili protez stomatiti: Kandida ile ilişkili protez stomatiti (kronik atrofik kandidiyazis, takma dişe bağlı ağrılı ağız) karakteristik özelliği protezin oturma yüzeyiyle temas halinde kronik eritem ve mukoza ödemedir. Primer etiyoloji, doğal tükürük salgısının kısıtlı olduğu damak ve protez yüzeyi arasında kandidanın aşırı çoğalmasındır.¹ Bir çok vakada (%72) sorumlu mikroorganizma *C. albicans*'tır.^{9,10} Mandibular protezler altındaki mukoza olaya pek karışmaz. Ara sıra meydana gelen ağrıların dışında genellikle semptomsuzdur. Bununla beraber, hastalar bağlantılı bir

anguler keilit ve protez altında bir yanma veya batma hissinden şikayet edebilirler. Kandida ile ilişkili protez stomatiti lezyonun şiddetine bağlı olarak üç alt tipe ayrılmıştır:

Tip I: Lokalize basit inflamasyon veya pinpoint hiperemi.

Tip II: Protez kaplı mukozanın bir kısmının veya tamamının yer aldığı daha yaygın eritem şeklinde görülen eritematöz veya jeneralize basit tip.

Tip III: Sert damağın orta kısmının ve alveolar kabartıların yer aldığı bir granüler veya papiller tip.

Lezyonlardan papiller tipin protezlerin varlığına bağlı olduğu düşünülmekteydi. Bununla beraber, HIV enfekte kişilerde benzer lezyonları bildiren son çalışmalar hastalıkta protezin önde gelen etiyolojik faktör olmadığını düşündürmektedir. Kandidanın yanı sıra, bakteriyel enfeksiyon, mekanik travma veya nadiren protezin taban materyaline karşı alerjik reaksiyon gibi diğer faktörler de aynı zamanda protez ile ilişkili stomatite dahil edilmiştir.¹

Angular keilit: Anguler keilit (anguler stomatit, anguler keilozis) ağız köşelerinde ağrı, eritem ve fissürler ile karakterizedir.^{1,6,7} Yaygın olarak protez ile ilişkili stomatit ile bağlantılıdır. Hem mayalar hem de bakteriler, özellikle *Staphylococcus aureus* predispozan faktörler arasında yer alırlar. Demir eksikliği anemisi ve diğer vitamin eksiklikleri (örneğin Vitamin B12) de anguler keilite sebep olabilirler. Lezyon, ileri yaşın veya ağızın köşelerindeki derinin derin, okluziv oyuklarına bağlı maserasyonun bir sonucudur.⁶ Bununla beraber, HIV hastalığı olan genç kişilerde de immunsupresyon nedeni ile görülebilir.¹

Median romboid glossit: Median romboid glossit, şekil bakımından eliptik veya (romboid) paralel kenar olan, **sirkumvallat** papillanın önüne, dilin orta hattının ortasına simetrik olarak yerleşmiş bir papiller atrofi alanı ile karakterizedir^(6,11). Genellikle asemptomatiktir.¹¹ Duruma göre hiperplastik, ekzofitik hatta lobule bir görünüm alabilir. Bakteriyel ve/veya fungal flora hastalıklarıyla mikst enfeksiyon olabilir. Sigara ve inhale kortikosteroid kullanımıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür.⁶ Topikal antifungal terapiden sonra

lezyonun iyileştiğini bildiren birçok çalışma vardır. Bu da en azından bazı vakalarda kandidanın tek başına etyolojik ajan olduğunu düşündürmektedir.¹

Lineer gingival eritem: Kandida ile ilişkili lezyonlara yapılan en yeni tanımlamadır. İlk kez HIV enfekte kişilerde tanımlanmıştır. Lezyon, bitişik gingival papilla arasında uzanan en azından 2 mm'lik bir eritematöz bant olarak tanımlanmaktadır. Bunlar, bir veya iki dişin gingival kenarlarında yerleşebilirler veya jeneralize olabilirler⁽¹⁾. HIV enfekte kişilerde çok düşük CD4 sayısı ile görülen şiddetli nekrotizan periodontitin bir habercisi olduğu düşünülmektedir.¹² Bu durum HIV enfekte yetişkinlerin yanı sıra çocuklarda da tanımlanmıştır. Pediatrik AIDS'li üç çocukta tanımlanan lezyonların hepsi antifungal tedaviden sonra iyileşmiştir. Ayrıntılı bilgi olmamasına rağmen, lineer gingival eritemin generalize immün yetmezliğe eklenmiş mikst bakteriyel ve fungal enfeksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir.¹

Sekonder oral kandidiyazis: Bazı hastaların erken yaşlarda kronik kandidiyazisinin olması immün yetmezlikler ile (örneğin kronik mukokutanöz kandidiazis) açıklanır. Bu hastalarda kandidal enfeksiyonlar oral mukozada, deride ve vücudun diğer kısımlarında görülebilir. HIV enfeksiyonu, hematolojik maligniteler ve agresif sitotoksik tedavi protokolleri sonucunda sekonder enfeksiyonlarda artış izlenmektedir.¹

Kronik mukokutanöz kandidiyazis sendromları

Kronik Mukokutanöz Kandidiyazis (KMK) Sendromları, içinde topikal antifungal terapiye kötü yanıt veren dirençli mukokutanöz kandidiyazisin bulunduğu bir nadir sendromlar grubudur⁽¹³⁾. Bu hastalardaki ağız lezyonları inatçıdır ve polyene gibi rutin topikal antifungallara yanıt vermezler. Ancak sistemik olarak uygulanan azole grubu ilaçlara yanıt alınabilmektedir. Bununla beraber, antifungal tedavisinin kesilmesini takiben nüks yaygındır.¹

Oral Kandidiyazis Tedavisi

Genel

Geçen 20 yıl zarfında oral kandidiyazisi kontrol altına alacak şekilde düzenlenmiş olan

medikasyonların etkinliğinde ve kapsamında bir çok değişiklik olmuştur.¹ Öncelikle klinik ve laboratuvar testlerle diğer önemli oral lezyonlar dışlanmalıdır ve mümkünse predispozisyon yaratan faktörler tedavi edilmeye çalışılmalıdır. Komplike olmayan oral kandidiyazis olgularında oral hijyen ve topikal tedavi genellikle yeterli olmaktadır. Oral hijyenden kasıt dişlerin, bukkal kavitenin, dilin ve protezlerin günlük temizliğidir.⁶ Tedavi seçenekleri polyene ajanlarının günde dört kez topikal olarak verilmesinden, azole ajanlarının sistemik olarak verilmesine kadar değişiklik gösterir. Yine de genel bir kural olarak, polyene içeren geleneksel medikasyonlar öncelikli tedavi seçeneği olmalıdır ve azoller ikinci savunma hattında tutulmalıdır.¹

Genel olarak, antifungaller üç ana kategoriye ayrılırlar; polyenler (nystatin ve amphotericin B), azoller (miconazole, clotrimazole, ketoconazole, itraconazole ve fluconazole) ve klinik deneylere tabi tutulan daha yeni araştırma ajanları (antikandidal DNA analogu olan 5-fluorocytosine, çoğunlukla sistemik kandidiyaziste kullanılır).

Polyene grubu antifungaller

Oral kandidiyazisin tedavisinde iki polyene, nystatin ve amphotericin B yaygın olarak kullanılmaktadır. İlaç direnci nadir olmasına rağmen, uzun süreli nötropenili kanser hastalarında *C. albicans* dahil mayalara karşı anlamlı bir direnç bildirilmiştir.

Nystatin: Nystatin, *C. albicans* 'ın sebep olduğu yüzeysel mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan en yaygın ajandır.^{6,14} Uygulanan konantrasyona bağlı olarak fungusidal veya fungostatik aktiviteye sahiptir. Ağızdan uygulandığında absorbe edilmez ve parenteral kullanım için çok toksiktir.¹

Nystatin krem, tablet, süspansiyon, gargara, jel veya pastil şeklinde temin edilebilir. Ancak Türkiye'de sadece süspansiyon formu bulunmaktadır. Merhemler, parfüm ve diğer ajanlar içerdiği için ağız içi kullanıma uygun değildir. Fakat anguler keilitin tedavisinde kullanılabilirler. Nystatin tabletleri, pastilleri ve vajinal tabletleri oral kandidiyazisin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Vajinal tabletler hasta bunları almaya ikna olduğu sürece ağızdan kullanıldığında gayet

yararlıdır. Bununla beraber, vajinal tabletlerinin acı tadı hastanın uyumunu azaltabilir.¹

Süspansiyon, ağızdan hızla temizlenmesi konantrasyonların hızla subterapötik seviyelere düşmesine sebep olmasına rağmen, küçük çocuklarda veya uyum sağlamayan hastalarda kullanılabilir. Pastillerin ve lozengelerin tatlılaştırılmış formülleri hastaların daha iyi uyum sağlamalarına sebep olurlar ve daha uzun süre tutuldukları için pastillerin süspansiyondan daha iyi fungusidal ajan olmaları beklenir.¹⁵ Nystatin pastilleri kandida-bağlantılı protez stomatitinin tedavisinde yararlıdır. Ayrıca özellikle CD4 sayısı 200 altında olan HIV enfekte hastalarda oral kandidiyazis profilaksisinde idealdirler.¹⁶

Amphotericin B: Çok popüler olmamasına rağmen, topikal amphotericin B oral preparatları (lozengeler, ağız yıkamalar, kremler, merhemler) oral kandidiyazisin bütün klinik türevlerinin tedavisinde kullanılabilir. Topikal tedavi primer oral kandidiyaziste yararlı olabilmesine karşın, sistemik tutulumu olan sekonder kandidiyazisin parenteral terapisine ek olarak kullanılabilir⁽¹⁾. Yapılan çalışmalarda azole'lere dirençli oral kandidiyaziste topikal amphotericin B'nin etkili olduğu ancak doz, etkinlik ve güvenilirlik açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmektedir.¹⁷

Azole grubu antifungaller

Bu ajanlar iki gruba ayrılırlar; imidazoller (clotrimazole, econazole, fenticonazole, isoconazole, etoconazole, miconazole, sulconazole ve tioconazole) ve triazoller (fluconazole ve itraconazole). Azollerin, oral kandidiyazis tedavisindeki ünleri gittikçe artmaktadır. Aslında fluconazole HIV enfeksiyonunda orofaringeal kandidiyazisin tedavisinde tercih edilen ilaçtır. Clotrimazole, econazole, fenticonazole, isoconazole, miconazole, sulconazole ve tioconazole topikal tedavide kullanılırlar. Miconazole ağız ve barsak enfeksiyonları için ağız yoluyla verilebilir. Ketoconazole, fluconazole ve itraconazole hem lokal hem de sistemik kandidiyaziste kullanılabilir.

Clotrimazole: Clotrimazole, hem antifungal hem de antistafilokokal aktivite ile çok geniş bir

etkiye sahiptir. Öncelikle fungustatiktir ve çoğunlukla ağız boşluğunun, vajinanın ve derinin yüzeyel kandidiyazis enfeksiyonunun tedavisinde kullanılır. Parenteral olarak uygulanamaz. Krem olarak angular stomatitin tedavisinde özellikle yararlıdır, çünkü hem mayalara hem de stafilokoklara karşı çift etkisi vardır.

Clotrimazole topikal uygulandığında gayet iyi tolere edilir. Nadiren lokal deri irritasyonu, kusma ve mide bulantısı gibi yan etkilere sebep olabilir.

Clotrimazole %1'lik krem halinde temin edilebilir. Angular stomatitte kommissure günde üç kez uygulanır. Lozengeler, vajinal kremler ve vajinal tabletler gibi diğer formları da aynı zamanda topikal kullanım için temin edilebilir. Oral kandidiyaziste clotrimazole vermenin en yaygın yöntemi 10 mg'lik üniteler halindeki yassı tabletleri kullanmaktır. Clotrimazole'ün daha hoş tadı sayesinde hasta uyumu artmaktadır.⁶

Miconazole: Miconazole'ün, clotrimazole gibi, *C. albicans*'lar dahil mantarlara karşı geniş bir etki spektrumu vardır. Aynı zamanda stafilokok gibi gram pozitif bakterilere karşı etkilidir ve bu nedenle, aynı anda bakteriyel ve mantar enfeksiyonlarının bulunabileceği angular keilitin tedavisinde faydalıdır. Miconazole topikal, intravenöz veya intratekal yolla verilebilir.

Miconazole, kronik mukokutanöz kandidiyazis dahil bütün oral kandidiyazis tiplerinde kullanılır. Bununla beraber ketoconazole ve fluconazole gibi daha az toksik ilaçların kullanılması nedeniyle sistemik olarak tercih edilmemektedir. Topikal kullanımına bağlı yan etkiler azdır ve yaygın görülmez. Deride kullanılmasını takiben yanma ve maserasyon meydana gelebilir. Kaşıntı, yanma, ürtiker, baş ağrısı ve kramplar vajina preparasyonlarının kullanımına bağlanmıştır. İntravenöz kullanımdan sonra görülen en yaygın yan etki tromboflebittir. Bazı vakalarda mide bulantısı gelişebilir. Anaflaksi ve kardiotoksisite nadiren bildirilmiştir.

Warfarin gibi oral antikoagulanlar, derin ven trombozunun, akciğer embolizminin ve protez kalp kapakçıkları olanların tedavisinde yaygın olarak reçete edilmektedirler. Azol grubu sistemik

antifungal ilaçların warfarinin antikoagulan etkisini arttırdığı bilinmektedir.¹ Son zamanlarda yapılan çalışmalarda oral kandidiyazis tedavisinde miconazole oral jelin kullanılmasının warfarinin antikoagulasyon düzeyinin yaşamı tehdit edecek şekilde bozulmasıyla sonuçlandığı bildirildi.¹⁸⁻²⁰

Miconazole krem, angular keilit lezyonlarının tedavisinde çok etkilidir. Başka bir avantajı da mikrobiyal tetkik yapılmadığında veya etkili ajan tanımlanamadığı zaman amprik olarak uygulanabilmesidir.¹

Ketoconazole: Ketoconazole, *Candida* spp. dahil çok kapsamlı mantar ve mayalara karşı etkilidir ve diğer imidazollerin tersine, ağızdan alındıktan sonra kolayca absorbe edilebilir. Uzun yıllardır deri, ağız, özofagus ve vajinal kandida enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Ketoconazole'ün primer oral kandidiyazisin tedavisinde hiçbir yeri yoktur. Başlıca kullanıldığı yer kronik mukokutanöz kandidiyaziste olduğu gibi sekonder oral kandidiyazistir .

Ketoconazole'e karşı en yaygın yan etki mide bulantısı ve kusmanın eşlik ettiği gastrointestinal intoleranstır. Hepatotoksisite yaygın değildir, fakat serum transaminazlarının reversibl asemptomatik yüksekliği görülebilir. Fatal hepatotoksisite ve nefrotoksisite bildirilmiş olduğundan ketoconazole kullanılması sırasında dikkatli olunmalıdır. Uzun süren herhangi bir Ketoconazole terapisi sırasında karaciğer fonksiyon testleri yapılmalı ve transaminaz seviyeleri gittikçe yükselen hastalarda tedaviye ara verilmelidir. Aynı zamanda güçlü bir teratojenik ajandır.

Karaciğer ve steroid metabolizması üstündeki olası etkileri yüzünden mukoza veya deri enfeksiyonlarında birinci basamak tedavi olarak tercih edilmemelidir.¹ Yine hepatotoksisite gibi yan etkileri, yaptığı ilaç etkileşimleri nedeni ile ileri yaşlı hastalarda tercih edilmemelidir.⁶

Ketoconazole ile birçok ilaç etkileşime girer. Örneğin, terfenadine ve astemizole gibi nonsedatif antihistaminiklerin hepatik metabolizmasını azaltabilir. İlaç ve metabolitlerin seviyelerinin yükselmesi sonunda aritmi, taşikardi ve nadiren de ölüm görülebilir. Aynı şekilde ketoconazole de cyc-

losporine metabolizmasını baskılayıp, immunosupresyonun derinleşmesine ve renal disfonksiyona yol açabilir. Ketoconazole'ün emilimi antiasidler ve H₂ reseptör blokerleri (cimetidine ve ranitidine) ile azalabilir. Hepatik metabolize edici enzimlerin güçlü bir uyarımı olan rifampin, serumda ketoconazole konsantrasyonlarını azaltabilir.

Ketoconazole tabletleri, süspansiyonları ve kremleri mevcuttur. Kronik hiperplastik kandidiyaziste %2 kremi günde üç kez kommisürlere uygulanabilir. Enfeksiyonun durumuna göre günde bir kez 200-400 mg'lık tablet dozunda sistemik olarak kullanılabilir.¹

Triazole'ler

Itraconazole ve fluconazole, triazol grubudur. Itraconazole suda çözülmez ve lipofiliktir. Itraconazole'ün iyonize olabilmesi için düşük bir pH gerekir. Proteine gayet iyi bağlıdır ve safra yoluyla atılır. Diğer taraftan fluconazole, suda çözülebilir ve emilimi için düşük bir gastrik pH gerektirmez. Plazma proteinine bağlanması zayıftır ve atılımı böbrek yoluyla olur. Fluconazole'ün önemli özelliği normal ve inflame santral sinir sisteminde yüksek konsantrasyonlara ulaşmasıdır.

Fluconazole: Fluconazole, *Candida* spp. dahil geniş bir antifungal aktiviteye sahiptir. *Candida* spp.'e karşı etkilidir fakat özellikle *C. krusei* ve *C. glabrata* gibi non-albicans kandida türlerine karşı daha az etki gösterir. Bunlar doğal olarak ilaca karşı dirençlidirler.

Fluconazole ağız yoluyla veya intravenöz verilebilir. Oral yolla alındıktan sonra gayet iyi absorbe edilir.¹ Fluconazole'ü başka birçok azolden ayıran şey çok uzun serum yarı-ömrü ile birlikte gastrointestinal yoldaki mükemmel emilimidir. Aynı zamanda serumda proteine bağlanması zayıf olduğundan vücudun birçok bölgesine mükemmel bir şekilde ulaşır.⁶ Diğer azollerin tersine, fluconazole insanda metabolize edilmez ve yaklaşık %80'i hiç değişmeden böbrek yoluyla atılır.²¹ Bu nedenle, fluconazole, çoğunlukla karaciğerde metabolize edilen, belki de hepatotoksiteye yol açan diğer azolelerle kıyaslandığında hepatik fonksiyon üzerinde daha az etkiye sahiptir.¹

Fluconazole'ün sistemdeki emiliminin yüksek olması, HIV enfekte hastalarda oral kandidiyazisin tedavisinde yararlı olmuştur. HIV hastalığında kandidiyazis tedavisinde tercih edilebilir bir ilaçtır.^{6,22} Haftada 200 mg fluconazole'ün orofaringeal kandidiyazisin önlenmesinde güvenli ve faydalı olduğu ve rekürrens riski taşıyan HIV enfekte hastaların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Kandida ile ilişkili protez stomatiti olan hastalarda özellikle chlorhexidine gibi bir oral antiseptik ile birlikte uygulandığında fluconazole etkilidir. Bununla beraber, bu durumda azoller değil fakat poliyene'ler ilk tercih edilen ilaç olmalıdır.

Fluconazole gayet iyi tolere edilir. Mide bulantısı, baş ağrısı, gastrointestinal rahatsızlık ve abdominal rahatsızlık gibi yan etkileri genellikle hafiftir ve subjektiftir. Karaciğer enzimlerinin yükselmesine ve allerjik döküntülere sebep olabilir. HIV ile ilgili oral kandidal enfeksiyon için fluconazole ile tedavi edilmiş bazı hastalarda sarılık ve anormal karaciğer fonksiyon testleri görülebilir. Hayvan çalışmaları embriyotoksite gösterdiğinden, hamilelikte fluconazole'den kaçınılması uygun olur.

Ketoconazole ile karşılaştırıldığında ilaç etkileşimleri çok daha az olmasına rağmen yine de birkaç ilaçla anlamlı etkileşime girer. Yapısal benzerliği, terfenadine ve astemizole gibi nonsedatif antihistaminiklerin fluconazole ile birlikte verilmemesi gerekir. Fluconazole bazı ajanların hepatik metabolizmasını azaltabilir. Örneğin, düşük cyclosporine klirensi önemli bir immunosupresyona, lökopeni ve renal fonksiyon bozukluğuna sebep olur. Fenitoin, warfarin ve hipoglisemikler ile benzer bir etkileşim ile serumda toksik fenitoin konsantrasyonları, uzun protrombin süresi ve hipoglisemi meydana getirebilir.

Fluconazole kapsül ve intravenöz terkipler şeklinde temin edilebilir. Orofaringeal kandidiyazisin tedavisinde yetişkinler için oral ve intravenöz dozaj 7-14 gün süreyle 100 mg/gün'dür. Buna karşılık özofagial kandidiyazis için 2 hafta veya daha uzun süre kullanımı önerilir.¹

Itraconazole: Itraconazole ağızdan alındıktan sonra gayet iyi absorbe edilen ve *Candida* spp dahil

çok geniş bir etki alanı olan lipofilik bir ilaçtır. *C. krusei* ve *C. glabrata* olduğu kadar *C. albicans*'a bağlı oral kandidiyazis dahil çeşitli yüzeysel mantar hastalıklarında etkilidir.¹ *C. glabrata* fluconazole'e karşı doğal olarak dirençlidir. Fluconazole'e dirençli kandida ile enfekte hastaların tedavisinde itraconazole ideal bir alternatif olabilir.⁶

Gastrointestinal bozukluklar, baş ağrısı ve baş dönmesi bildirilmiş olmasına rağmen itraconazole genellikle iyi tolere edilir. Geçici, asemptomatik transaminaz yükselmesi ve hipokalemi de bildirilmiştir. Diğer azollerde olduğu gibi, cyclosporine klirensi itraconazole ile de azalabilir. Aynı şekilde, itraconazole'ü terfenadine veya astemizole ile aynı anda kullanmaktan kaçınılmalıdır. Itraconazole'ün digoxin klirensini azalttığı bildirilmiştir ve serum digoxin konsantrasyonları eşzamanlı yapılan tedavi sırasında ölçülmelidir.

Itraconazole kapsül veya oral solüsyon şeklinde mevcuttur. Yetişkin oral dozu, orofaringeal kandidiyazis için 2 hafta süreyle 100 mg/gün dür. Oral solüsyon kapsül formülünden daha avantajlı olabilir. Çünkü şiddetli orofaringeal kandidiyazisi olan hastaların ilacı yutması daha kolaydır.¹ HIV enfekte hastalarda günde iki kez 100 mg. veya 200 mg. dozlarda kullanımının fluconazole'e dirençli kandida enfeksiyonlarında etkili olduğu bulunmuştur.²³

Oral kandidiyaziste ilave antifungaller

Chlorhexidine içeren ağız gargaraları oral kandidiazisin tedavisinde destek veya bazen de alternatif olarak önerilmektedir.⁶ Chlorhexidine gluconate (%0.2) kandida bağlantılı protez stomatitinin ve psödomembranöz kandidiyazisin tedavisinde gargara olarak kullanılabilir. Süspansiyon formu ise gece boyu protez dezenfektanı olarak verilebilir. HIV ile enfekte oral kandidiyazisi olan çocuklarda yapılan bir çalışmada chlorhexidine içeren gargaralar etkili bulunmuştur.²⁵ Bununla beraber, chlorhexidine ve nystatin'in aynı anda kullanılmaması gerekir, çünkü bunlar chlorhexidine-nystatin kompleksleri oluşturmak için etkileşime girerler bu da her iki ajanı kandidaya karşı etkisiz hale getirir.¹

Yeni antifungal ajanlar

Amorolfine, naftifine, terbinafine, tolnaftate, rilopirox, cilofungin, pradimycin, vaoriconazole ve benanomicin A gibi geniş bir yeni antifungal ajanlar dizisi pazarlanmış veya kapsamlı klinik deneylere tabi tutulmuş durumdadır.

Seyrek Görülen Sistemik Mikozların Oral Tutulumları

Aspergillosis

Aspergillosis kandidadan sonra gelen en yaygın fırsatçı mantar enfeksiyonudur⁽¹⁾. Kemoterapi gören hastalarda da ikinci en sık görülen orofasyal fungal enfeksiyondur.²⁵

Aspergillosis türleri toprakta ve bozulan bitkilerde yaşayan filamentöz yapı gösteren bir saprofitir. En yaygın enfeksiyon nedeni *A. fumigatus*'tur. Orofasyal aspergillosis yüz derisini olduğu kadar paranasal sinüsleri, burun boşluğunu, ağız mukozasını ve alttaki yapıları etkileyebilir. Orofasyal aspergillosisin hematolojik malignite hastalarında nispeten yaygın olduğu görülür.

Genel olarak, lezyonların rengi sarı veya siyahdır. Nekrotik ülserasyonlu bir tabana sahiptir. Tipik olarak damakta veya dilin arkasında yerleşir. Mantarların hifal elementleri oral mukozayı invaze ederler. Küçük ve orta boylu arterlerin ve venlerin duvarlarına nüfuz edip tromboz, enfarktüs ve nekroza sebep olurlar. Sonuçta sistemik yayılım gelişir.

Ayırıcı tanı mucor ve pseudomonas ağız enfeksiyonları ile yapılmalıdır. Yüzeysel enfeksiyonlar topikal ketoconazole veya clotrimazole ile veya 72 saat içinde gerilemezse sistemik amphotericin B ile tedavi edilebilir.¹

Blastomycosis

Blastomycosis, *Blastomyces dermatitidis*'in sebep olduğu derin bir mantar enfeksiyonudur. Oral lezyonlar dissemine hastalıkta ortaya çıkar. Tek veya multipl ülserasyonlar, granulomatöz veya verruköz lezyonlar şeklinde görülebilir

Tanıda altın standart kültürde üretmektir.²⁶ Amphotericin, miconazole ve itraconazole'ün hepsi etkilidir. Literatürde itraconazole'e iyi yanıt vermiş olgular bildirilmiştir.^{26,27}

Coccidioidomycosis

Hastalığa toprakta bulunan *Coccidioides immitis* sporlarının solunması sebep olur. Hastalık tipik olarak bir akut akciğer hastalığıdır. Oral tutulum hemen daima akciğerin tutulumundan sonra görülür. Tedavisi sistemik amphotericin B ve gerekirse azole grubu antifungallerin eklenmesiyle yapılır.¹

Cryptococcosis

Cryptococcosis, akciğerleri, santral sinir sistemini ve bazen ağız ve deriyi tutan kronik bir mantar hastalığıdır. Hastalık bütün dünyada görülebilir.¹ *Cryptococcus neoformans*'ın başlıca kaynağı kuş dışkılarıdır.⁷ Oral lezyonlar, yaygın cryptococcosis hastalarında meydana gelir. Lezyonların gingivada, sert ve yumuşak damakta, farinkste, ağız mukozasında, tonsillar pilillerde ve çekildikten sonra diş yatağında görülebileceği bildirilmiştir. Bunlar granülasyon dokusunun viyole nodülleri, şişlikler veya ülserler şeklinde olabilir. Yayınlanmış oral cryptococcosis vakalarının büyük çoğunluğu HIV enfekte kişilerde bildirilmiştir. Tanı mikroskopik olarak doğrulanır. Kapsüller antijen veya serebrospinal sıvının (CSF) testi ve kültürü faydalıdır. Sistemik amphotericin B tercih edilen ilaçtır ve flucytosine ile kombine edilebilir.¹

Fusariosis

Fusarium türleri zararsız, saprofitik, toprakta yaşayan filamentöz mantarlar olarak kabul edilmekteydi. Şimdi ise immunsuprese hastaların görülme sıklığının artmasına bağlı patojen olarak karşımıza çıkmaktadırlar.¹ Hematolojik malignitesi olan nütropenili hastalarda mortalitesinin yüksek olduğu belirtilmiştir.^{28,29}

İnsan fusariosis enfeksiyonları lokal, fokal invaziv veya disemine hastalık şeklinde görülebilir. Oral enfeksiyonlar genellikle disemine enfeksiyonda sekonder lezyonlar olarak ortaya çıkarlar. Çoğunlukla damakta siyah, nekrotik ülserler olarak tarif edilirler. Bu lezyonlar görünüm olarak aspergillozis ve mucormycosis'lere benzediklerinden kesin tanı histoloji ve kültür ile koyulmalıdır.

Tedavisi invazyon derecesine ve hastanın durumuna bağlıdır. Yüzeysel enfeksiyonların lokal

tedaviye yanıt verdiği, bununla birlikte yaygın enfeksiyonların çok kötü bir prognoza sahip olduğu bildirilmiştir.¹

Geotrichosis

Geotrichum candidum genellikle saprofitiktir fakat bazen insanlarda fırsatçı enfeksiyona sebep olabilir. Mantarlar deri, tükürük ve dışkıdan izole edilebilir. Enfeksiyonların bronşlarda, akciğerde, ağızda ve barsakta bulunduğu açıklanmıştır.

Geotrichosis 'in ağız lezyonları klinik yönden akut psödomembranöz kandidiyazisten (pamukçuk) ayırt edilmeyebilir³⁰ ve hastalık insidansının düşük bildirilmesi bu gibi yanlış tanıları yüzünden olabilir.¹ Başka yayınlarda klinik görüntünün ödematöz, eritematöz gingiva ve ülserasyonlar olabileceğini işaret etmektedir.³¹ Bir çalışmada stomatiti olan hematolojik maligniteli hastalardan izole edilmiş ikinci en yaygın oral maya enfeksiyonudur.

Tanı histoloji ve kültür yoluyla doğrulanır. Nystatin lokalize oral lezyonlarda yararlı olabilir. Buna karşılık sistemik enfeksiyonlar itraconazole tedavisine çok iyi yanıt verirler.¹

Histoplasmosis

Dimorfik bir mantar olan *Histoplasma capsulatum* özellikle kuş ve yarasa dışkılarında bulunur. Enfeksiyon, mikrokonidya veya hiflerin akciğerlere solunmasını ve mayaya dönüşmesini veya enfeksiyonun eski odaklarının reaktif olmasını takip eder.

Oral lezyonlar genellikle pulmoner veya disemine formun lokal tutulumu şeklinde görülür. Ancak primer ve tek lezyon olarak da bildirilmiştir. Sistemik histoplasmosis vakalarının %30-66 kadarında oral lezyonlar görülür.³² Kemik erozyonu, doku destrüksiyonunun yanı sıra, nodular indurasyon, granüler kitleler ve ülserasyon vardır. Oral mukozada etkilenen önemli bölgeler bukkal mukoza, dil, damak, gingiva ve dişlerin periapikal bölgesidir.¹

Tanı mikroskopi, kültür ve serolojiyle konur. Amphotericin B tercih edilen ilaçtır. Alternatif olarak fluconazole ve itraconazole kullanılabilir.^{33,34}

Mucormycosis, Zygomycosis, Phycomycosis

Mucormycosis Mucoraceae ailesinin Zygomycetes sınıfından Rhizopus, Mucor ve Absidia tarafından oluşturulan fırsatçı bir enfeksiyondur.^{33,34} Organizmalar toprakta yaşarlar ve sağlıklı kişilerde nazal kavitede bulunabilirler. Enfeksiyon, solunan sporların akciğer alveollerinde birikmesiyle meydana gelir. Diğer enfeksiyon yolları travmatize dokuya kontaminasyon ve direkt inokulasyon şeklindedir.

Enfeksiyon paranasal, rino-orbital, rinoserebral, serebral, akciğer ve gastrointestinal bölgeler dahil farklı anatomik bölgelerde görülebilir.¹ Mantar kan damarlarını, tercihen arterleri erode eder. Endotel hasarı, tromboz ve daha sonra çevre dokuların nekrozuyla sonuçlanır.³³ Mucormycosis'in kronik formları nadiren meydana gelmesine rağmen taşıyıcının yanıtı granulomatözisten ziyade süpürasyondur.¹ Enfeksiyon çoğu zaman, diyabet, diyare veya üremi yüzünden asidoz ile bağlantılıdır. HIV pandemisinden önce bildirilen mucormycosis'li hastaların %50-70'inde diyabetik asidozun predispozisyon yarattığı düşünülmektedir. Son yıllarda HIV enfeksiyonu ve AIDS ile bağlantılı olduğu görüldü. Diğer predispozan faktörler kan diskreziyeleri, malign hastalıklar, hepatit, yanıklar, kötü beslenme, radyasyona maruz kalma, tüberküloz, kortikosteroidlerin ve immunsuprese ilaçların kullanılmasıdır.

Oral, kranial ve fasyal tutulum vakaların yaklaşık %60'ını oluşturur. Ağız ülserleri ve sinüzit ve/veya fasyal sellülit, mucormycosis de tanımlanmıştır.^{33,34} Mucormycosis'in mortalitesi yüksektir (%75-80). Bundan enfeksiyonun fulminan yapısı, geç tanı ve rasyonel terapi eksikliği sorumludur.

Diğer önemli semptomlar arasında kanlı burun akıntısı, tek taraflı yüz ağrısı ve hissizlik bulunur. En önemli başlangıç semptomu nekrotik ülserasyon veya maksilla veya yanak mukozasının soyulmasıdır.

Tanı, hif ile invaze olmuş dokunun smear veya histolojik olarak incelenmesi ile konur. MRI, sinüs

enfeksiyonunda antral duvarların patch destrüksiyonuna bağlı mukoza kalınlaşmasını gösterebilir. Mucormycosis tedavisi üç ana unsurdan oluşur. Bunlar; eğer mümkünse asidozun veya predispozan faktörlerin düzeltilmesi, Amphotericin B ile yapılan antifungal tedavi ve cerrahi debridmandır.¹

Penicilliosis

Penicillium marneffe mayaya benzer dimorfik bir mantardır, immunsuprese hastalarda olduğu kadar normal kişilerde de hastalığa sebep olur.³⁵

P. marneffe enfeksiyonu sağlıklı bireylerde yaygın veya fokal olabilir, fakat HIV hastalarında dissemine hastalık görülür.³⁵ Fokal enfeksiyonun klinik ve histolojik görünümü tüberküloza çok benzer. İntraoral lezyonlar papül, erozyon veya sarı nekrotik kurut ile kaplı değişik boyutlarda derin olmayan ülserler olarak görülürler. Damak, gingiva, dudak mukozası, dil ve orofarinks en çok tutulan alanlardır.

Tanı, histoloji ve kültür yoluyla doğrulanır. Itraconazole, *P. marneffe* enfeksiyonuna karşı çok etkili olmasına rağmen tedavisi genellikle amphotericin B kullanımı ve onu takiben 10 hafta kadar oral itraconazole kullanılmasından oluşur. Nüks sık olduğundan, itraconazole ile uzun dönem koruyucu tedavi önerilir.¹ Ketoconazole ile de başarılı tedaviler bildirilmiştir.³⁶

Sporotrichosis

Sporotrichosis, *Sporotrichum schenckii*'nin etken olduğu, bütün dünyada yaygın olan bir kronik nodüler subkutanöz mantar hastalığıdır. Genel topluma nazaran ziraat işçileri, çiçekçiler ve maddencilerde görülme insidansı daha yüksektir. *S. schenckii*, travmatik lezyonlar yoluyla deri altı dokulara ulaşır ve mantarın üremesi aşılandıktan sonra en çok 6 ay, en az 5 gün içinde bir nodül veya küçük ülser şeklinde görünmesine yol açar.³⁶

Sporotrichosis'in ağızdaki belirtisi deri veya akciğerden yayılmasının bir sonucu olarak primer veya sekonder olabilir. Lezyonlar başlangıçta eritematöz, ülseratif ve süpüratif ve sonunda

granülomatöz, vegatatif veya papillomatöz hale dönüşebilir. Ağız lezyonları genellikle ağrılıdır ve bölgesel lenf bezleri sert ve büyüktür. Mukoza lezyonları genellikle skar bırakmadan iyileşirler. Oral sporotrichosis, aftöz ülserler, liken planus veya sekonder kutanöz leişmanyazisi andırabilir. Nadiren enfeksiyonun yayılmasıyla burun ve sinüsler de etkilenebilir.³⁶

Tanı histoloji ve kültür ile doğrulanır. Tekrarlanmış lenfokutanöz sporotrikozisin veya akciğer ve disemine hastalık formlarının tedavisinde amphotericin B en etkili ilaçtır. Itraconazole ve terbinafine alternatifleridir.¹

KAYNAKLAR

- Samaranayake LP, Cheung LK, Samaranayake YH. Candidiasis and other fungal disease of the mouth. *Dermatol Ther* 2002;15:251-69.
- Kurnatowska AJ. Search for correlation between symptoms and sings of changes in the oral mucosa and presence of fungi. *Mycoses* 2001;44:379-82.
- Ellepola ANB, Samaranayake LP. Inhalational and topical steroids, and oral candidosis: a mini review. *Oral Diseases* 2001;7:211-6.
- Bessa CF, Santos PJ, Aguiar MC, Carmo MA. Prevalance of oral mucosal alterations in children from 0 to 12 years old. *J Oral Pathol Med* 2004;33:17-22.
- Holmstrup P, Axell T. Classification and clinical manifestations of oral yeast infections. *Acta Odontol Scand* 1990;48:57-9.
- Akpan A, Morgan R. Oral candidiasis. *Postgrad Med J* 2002;78:455-9.
- Nicholas E, Hadda MD, William G, Powderly MD. The changing face of mycoses in patients with HIV/AIDS. *AIDS Read* 2001;11:365-78.
- Bartie KL, Williams DW, Wilson MJ, Potts AJC, Lewis MAO. Differential invasion of *Candida albicans* isolates in an in vitro model of oral candidosis. *Oral Microbiol Immunol* 2004;19:293-6.
- Dar-Odeh NS, Shehabi AA. Oral candidosis in patients with removable dentures. *Mycoses* 2003;46:187-91.
- Dorko E, Jenca A, Pilipincic E, Danco J, Svickey E, Tkacikova L. *Candida*-associated denture stomatitis. *Folia Microbiol* 2001;46:443-6.
- Bruce AJ, Rogers RS. The tongue speaks in many ways. *SKINmed* 2003;2:338-341.
- Lugo RI, Fornatora ML, Reich RF, Freedman PD. Lineer gingival erythema in an HIV- seropositive man. *AIDS Read* 1999;9:97-9.
- Dixon TC, Steinbach WJ, Benjamin DK, Williams LW, Myers LA. Disseminated *Candida tropicalis* in a patient with chronic mucocutaneous candidiasis. *South Med J* 2004;97:788-90.
- Zegarelli DJ. Fungal infections of the oral cavity. *Otolaryngol Clin North Am* 1993;26:1069-89.
- Millns B, Martin MV. Nystatin pastilles and suspension in the treatment of oral candidosis. *Br Dent J* 1996; 181: 209-11.
- MacPhail LA, Hilton JF, Dodd CL, Greenspan D. Prophylaxis with nystatin pastilles for HIV-associated oral candidiasis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;15:470-6.
- Grim SA, Smith KM, Romanelli F, Ofotokun I. Treatment of azole-resistant oropharyngeal candidiasis with topical amphotericin B. *Ann Pharmacother* 2002;36:1383-6.
- Pemberton MN, Oliver RJ, Theaker ED. Miconazole oral gel and drug interactions. *Br Dent J* 2004; 196: 529-531.
- Ezsias A, Wojnarowska F, Juniper R. Topical use of miconazole antifungal oral gel on warfarinized patients: a word of caution. *Dent Update* 1997;24:421-2.
- Ortin M, Olalla JI, Muruzabal MJ, Peralta FG, Gutierrez MA. Miconazole oral gel enhances acenocoumarol anticoagulant activity: a report of three cases. *Ann Pharmacother* 1999;33:175-7.
- Quart AM, Gialanella P, Giardina R, Reich D, Webb D. Response of mixed oropharyngeal fungal infections to fluconazole. *Infect Med* 1998;15:379-84.
- Koks CH, Crommentuyn KM, Mathot RA, Mulder JW, Meenhorst PL, Beijnen JH. Prognostic factors for the clinical effectiveness of flucanazole in the treatment of oral candidiasis in HIV-1-infected individuals. *Pharmacol Res* 2002;46:89-94.
- Koks CH, Meenhorst PL, Bult A, Beijnen JH. Itraconazole solution:summary of pharmacokinetic features and review of activity in the treatment of fluconazole-resistant oral candidosis in HIV-infected persons. *Pharmacol Res* 2002; 46:195-201.
- Barasch A, Safford MM, Dapkute-Marcus I, Fine DH. Efficacy of chlorhexidine gluconate rinse for treatment and prevention of oral candidiasis in HIV-infected children: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97:204-7.
- Dreizen S, Keating MJ, Beran M. Orofacial fungal infections. Nine pathogens that may invade during chemotherapy. *Postgrad Med* 1992;91:349-60.
- Chao D, Steier KJ, Gomila R. Update and review of blastomycosis. *J Am Osteopath Assoc* 1997; 97: 525-32.
- Assaly RA, Hammersley JR, Olson DE et al. Disseminated blastomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 123-7.
- Nucci M, Anaissie EJ, Queiroz-Telles F et al. Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and *Fusarium* infection. *Cancer* 2003;15:15-9.
- Dignani MC, Anaissie E. Human fusariosis. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:67-75.
- Kantardjiev T, Kuzmanova A, Baikushev R, Zisova L, Velinov T. Isolation and identification of *Geotrichum candidum* as an etiologic agent of geotrichosis in Bulgaria. *Folia Med* 1998;40:42-4.
- Listemann H, Schonrock-Nabulsi P, Kuse R, Meigel W. Geotrichosis of oral mucosa. *Mycoses* 1996;39:289-91.
- Henandez SL, Lopez de Blanc SA, Sambuelli RH et al. Oral histoplasmosis associated with HIV infection: a comparative study. *Oral Pathol Med* 2004;33:445-50.
- Melsom SM, Khangure M. Craniofacial mucormycosis following assault: An unusual presentation of unusual disease. *Australas Radiol* 2000;40:104-6.
- Eucker J, Sezer O, Graf B, Possinger K. Mucormycoses. *Mycoses* 2001;44:253-60.
- Khongkuntian P, Isaratanan W, Samaranayake LP, Gelderblom HR, Reichart PA. Oro-facial manifestations of *Penicillium marneffeii* infection in a Thai patient with AIDS. *Mycosis* 2002; 45: 411-4.
- Kantipong P, Walsh DS. Oral penicilliosis in a patient with human immunodeficiency virus in northern Thailand. *Int J Dermatol* 2000;39:926-8.