

T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

20. Mart 1986 Pazartesi

DERİ VE MUKOZA CANDİDİASİS'LERİNİN KLİNİK VE
MİKOLOJİK YÖNDEN İNCELENMESİ

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
Küt. Dök. Daire Bşk.

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erdenay IŞIKSAL

KAYSERİ — 1986

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
Küt. Dök. Daire Bşk.

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL VE METOD	15
BULGULAR	22
TARTIŞMA	40
SONUÇ	49
ÖZET	51
KAYNAKLAR	53

A

Ö N S Ö Z

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'ndaki araştırma görevliliğim süresince bilimsel olarak bilgi, deneyim ve yeteneklerinden yararlandığım Sayın Hocalarım; Doç.Dr.Ümit SOYUER'e, Yard.Doç.Dr.Özcan AŞÇIOĞLU'na, Yard.Doç.Dr.Ekrem AKTAŞ'a ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'ndaki tüm çalışma arkadaşlarıma içten teşekkürlerimi sunarım.

G İ R İ Ő

Candidiasis, candida türü maya benzeri mantarların etken olduğu akut veya kronik, yüzeysel veya sistemik ve yaygın mikozlardır (8). Candidalar insan vücudunun saçlı deri, göz, naso-lacrimonal kanal, intertriginöz deri bölgeleri, mukozalar, tırnaklar ve dış genital organlar gibi çeşitli bölgelerinde saprofit olarak bulunabilirler. Ancak insan organizmasının immünolojik, fizyolojik ve metabolik dengesinin bozulması ile bu saprofit mantarlar patojen hale geçerek çeşitli hastalık tabloları oluşturabilirler. Yani candida türü mantarlar fırsatçı patojendirler.

Günümüzde antibiotik, immünosüpressif ve kortikosteroidli ilaçların çok yaygın ve bazen de bilinçsiz kullanımı candidiasis'lerin giderek daha sık görülmesine neden olmaktadır. İlaçların yanısıra modern yaşamın getirdiği bazı etken-

ler de bu konuda olumsuz etkiler yapmaktadır. Deterjanlar, sanayide kullanılan ve günlük yaşantımıza giren çeşitli kimyasal maddeler, kozmetikler gerek dışarıdan derinin asit ve lipit mantosunu bozarak, gerekse sistemik olarak organizmayı etkileyerek candidiasis'e zemin hazırlarlar.

Candida enfeksiyonlarının çok yaygın olmasına karşın zaman zaman yanlış tanı ve tedavi uygulanmaktadır. Memleketimizde özellikle deri hastalıklarında geleneksel halk ilaçlarının yaygın kullanımı ve bilinçsiz olarak her dermatoza kortikosteroidli pomad tavsiye edilmesi klasik klinik tabloyu değiştirerek tanıyı güçleştirmektedir.

Biz bu araştırmamızda deri ve mukoza candidiasis'lerini klinik ve mikolojik yönden inceleyerek hastalığın bilinen klasik özelliklerinde bir değişiklik olup olmadığını ayrıca klinik bulgularla mikolojik özellikler arasında bir bağlantı olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

TANIM

Candidiasis (monoliasis) candida türü mantarların etken olduğu akut veya kronik, yüzeel veya dissemine mantar enfeksiyonlarıdır. Klinik tablo çok değişik olabileceği için spesifik genel bir klinik tanım yapmak imkânsızdır (6).

Enfeksiyon ağız, vagen, deri, tırnak, brnoşlar ve akciğerleri tutabileceği gibi nadiren septisemi, endokardit ve menenjit de yapabilir.

ETYOLOJİ

Candida albicans, en sık görülen etyolojik ajan olup, yukarıda sözü edilen klinik tablolardan herhangi birini yapabilir. Candida parapsilosis, Candida guilliermondi, Candida tropicalis ve Candida stellatoidea gibi diğer türlerin de candidiasis yapabilecekleri bilinmektedir.

ENFEKSİYON KAYNAĞI

Candida albicans'ın patojen suşları normal insanların deri, normal oral ve genital mukozalar ve gaitalarında izole edildiği için Candidiasis'lerin çoğu kez endojen kaynaklı olduğu sanılmaktadır. Enfeksiyon nadiren başkasından bulaşabilmektedir. Başkasından bulaşma Candida albicans vulva-vaginiti olan kadınların eşlerinde balanopostitis şeklinde veya oral mukozasında Candidiasis'i olan bebeklerin annelerinde meme başı candidiasis'i görülmesi şeklinde ortaya çıkabileceği gibi, bebekler arasında epidemik pamukçuk, intertrigo ve paronişi - lerde bildirilmiştir.

Normal sağlıklı kişilerde ki candidalar genel durumu bozan malignansi, Diabetes mellitus, Kollagen doku hastalığı ve bazı ilaçlar (Kortikosteroid, oral kontraseptif,immunosüpresif, antibiotik) ve çevresel etkenler (su, sabun, deterjan ve kimyasal maddeler) dolayısı ile patojenite kazanarak hastalık tablosu ortaya çıkarabilirler.

TARİHÇE

İlk defa 1842'de Gruby, Paris Bilimler Akademisi'nde "**le vrai Muguet des enfants**" başlığı ile çocuklardaki pamukçuk etkeninin bir mantar olduğunu bildirmiştir. Daha sonra, 1953'de Robin bu mantarı Oidium albicans ve 70 yıl sonra da Berkhoud Candida genus olarak isimlendirmiştir (8).

Tarihçesi 100 yıldan daha eksiye dayanmasına rağmen, günümüzde bile candida'lar hâlâ ilgi çekici hastalık etkeni ve araştırma konusu olmaya devam etmektedirler.

KLİNİK TIPLERİ

İntertriginöz Candidiasis:

Lezyonlar eritemli, kepekli, nemli veya sulantılı olabilir. Sınırları keskin olup vezikül, püstül ve follikülitler görülebilir. Şiddetli kaşıntı veya yanıcı ağrı şeklinde subjektif semptomlar mevcuttur.

Obesite, diabetes mellitus ve alkolizm gibi predispozan konstitüsyonel faktörlerin yanısıra uzun süre su, sabun, deterjan ve kimyasal maddelerle temasın yol açtığı deri mase-rasyonu da etyolojide önemli rol oynarlar. Enfeksiyon kaynağı nadiren ekzojen olup, genellikle hastanın oral kavite ve gastro-intestinal kanalından endojen olarak bulaşır.

Paronychia (Perionychia) Ve Onychia:

Meslekleri gereği konstitüsyonel yatkınlığı olan kişilerde görülen lokalize bir hastalık formudur. El ve ayak tırnakları çevresinde yaklaşık 1 cm'lik mesafede şişlik, kızarıklık ve ağrı ile karakterize olup pyojenik bakterilerle mikst enfeksiyon olmadıkça cerahatlanma çok azdır. Tırnak cismi kah-verengimsi ve longitudinal görülür. Tebeşirimsi görünüm genellikle dermatofitlerle mikst bir enfeksiyonu gösterir.

Vulvovaginal Candidiasis:

Lezyonlar eritemli ve ekzematoid olabileceği gibi şiddetli kaşıntı püstüller, ekskoriasyonlar ve hatta ülserlerde görülebilir. Lezyonların üzeri gri renkli bir pseudomembran ile örtülü olabilir. Diabetes mellitus'lularda muhtemelen idrardaki yüksek şeker konsantrasyonuna bağlı olarak; gebelikte muhtemelen vaginal epitelin anormal glikojen ihtiva etmesinden dolayı; bebeklerde ise gastrointestinal kanaldan bulaşma veya dış irritasyonlara (Gaita, idrar, ara bezi) bağlı olarak vulvovaginal candidiasis görülmektedir.

Oral Candidiasis:

Dil, yumuşak damak, yanak mukozası ve diğer oral mukoza yüzeyinde karakteristik olarak krem rengi-beyaz veya gri pseudomembran oluşumları görülür. Bu membranlar difterik membran kadar yapışık olmamakla beraber kaldırıldığında kırmızı sulantılı bir yüzey görülür. Şiddetli vak'alarda özellikle bebeklerde beslenmeyi güçlendirecek kadar ağrı olabilir. Oral lezyonlar dil papillalarında hipertrofiye yol açarak siyah kıllı dil (Black hairy tongue) görünümüne neden olabilirse de kronik glossitlerde fungusun rolü kesin kanıtlanamamıştır. Oral candidiasis ağız köşelerine doğru ilerleyerek Angulus infeksiozus (Perleche) görünümü de yapabilirler. Bu görünüm genellikle riboflavin yetmezliği ile birlikte dir. Oral candidiasis yenidoğanların veya genel durumu bozuk yaşlıların bir hastalığıdır.

Bebeklerde enfeksiyonun doğum kanalından bulaştığı öne sürülmektedir.

Generalize Cutanöz Candidiasis ve Kronik Mucocutaneous Candidiasis:

Bütün mukozaların ve saçlı deri dahil birçok deri bölgeleri ve tırnakların tutulduğu bu yaygın, tedaviye dirençli hastalık formu immün yetmezliklerin bir belirtisi olarak kabul edilmektedir.

Candiditler:

Dermatofitozislerdeki id reaksiyonlarına benzer şekilde steril grube veziküleri lezyonlar enfeksiyondan uzak bölgelerde görülebilir. Bunlar muhtemelen dolaşan fungal antijenlere karşı lokalize dermal reaksiyonlardır.

Bronchocandidiasis:

Pulmoner candidiasis, endocarditis, menenjit ve sepsis gibi candidaların yaptığı sistemik belirtilerden konumuz dışında kaldığı için bahsedilmeyecektir.

Ayırıcı Teşhis:

Candida'ların mukoza ve deride yaptığı lezyonlar, bakteriyel enfeksiyonlar, avitaminozlar ve kontakt dermatitlerle karışabilir. Vulvovaginal candidiasis, trikomonas ve neisseria gonorrhoea'nin yaptığı vulvovaginitlere benzerlik gösterebilir-

se de genellikle candidiasis'de semptomlar daha hafiftir. Candidiasis'in etken olduğu bronkopulmoner hastalıklar diğer kronik akciğer hastalıkları ile septisemi ve endocardit bakteriyal etkenli olanlarla; Candida menenjitleri, bakteriyal ve diğer mikotik menenjitlerle karışabilir. Kesin teşhis için direkt ve kültürel mikolojik inceleme gereklidir.

İmmünoloji:

Sadece hasta kişilerde değil, normal sağlıklı kişilerin çoğunda da Candida antijenlerine karşı hipersensitivite mevcut olup, aglutininlerin varlığı gösterilebilir. Ancak antikörlerin mevcudiyeti ile klinik belirtiler arasında direkt bir korelasyon kurmak güçtür. Ne deri testleri ne de serolojik testler yeterince spesifik olmadıkları için ve mevcut hastalık durumu ile doğrudan bir bağlantı gösteremedikleri için Candida teşhisinde yararlı olmamaktadır.

Patoloji:

Patolojik inceleme daha çok sistemik candidiasis' in yaptığı akciğer, kalp, böbrek, beyin ve diğer organlardaki lezyonların incelenmesinde ve genellikle otopsi materyalinde başvurulan bir yöntemdir. Histopatolojik görünüm, bakterilerin yaptığına benzer şekilde nötrofillerin bol olduğu mikroapse formasyonu şeklinde görülür. Nediren de Kr. granüloamatöz reaksiyon gözlenebilir. Blastospor ve pseudohyphalar hematoksilen eosin boyası ile gösterilebilirse de Gridley ve GMS gibi özel

boyalarla daha parlak boyanır ve daha belirgin görülür. İster hematoksilin eosin isterse özel boyama yöntemi ile olsun açık renkte boyanan zemine göre blastosporlar kontrast teşkil ederler.

Doku kesitlerinde Candida'ları göstermek için Gram boyası da uygulanabilir. Histopatolojik inceleme ile candida türleri birbirlerinden ayırt edilemezler.

Laboratuvar Teşhisi:

Bütün candida türleri normal oral florada, üst solunum yolunda ve gastrointestinal traktüste mevcut oldukları için buralardan alınan bütün materyal de kolaylıkla görülebilir ve kültürleri yapılabilir.

Direkt İnceleme:

Mukoza veya deri lezyonu kazıntısı, püy veya balgam gibi materyal lam üzerine konduktan sonra bir damla potasyum hidroksit konularak hafifce ısıtılmak suretiyle veya vaginal sekresyon, mukoza kazıntısı üzerine bir damla serum fizyolojik konduktan sonra ışık mikroskopunda direkt incelendiğinde, yumurta şeklinde tomurcuklanan hücreler ve pseudohypa' lar görülebilir. Alınan materyal alevde tespit edildikten sonra gram boyası ile boyandığında kuvvetli gram pozitif boyanma gösterirlerse de bu işlemle aşırı boya almaları ve bazen parçalanmaları dolayısı ile identifikasyonları zor olabilir.

Kültürel İnceleme:

Patolojik materyal Cloramphenicol'lü Sabouraud agar'ına ekilerek 30 °C veya oda ısısında bekletilir. Bir örnekte birden fazla candida türü veya bakteriyal kontaminasyon mevcut olabilir. Bunun için spesifik identifikasyon yapılmalıdır.

Hayvan İnokülasyonu:

Fare, tavşan ve diğer laboratuvar hayvanlarından hayvan deneyi yapılabilirse de, teşhis bakımından pratik yararı yoktur. Serolojik testlerde immünoloji kısmında bahsettiğimiz şekilde pratik açıdan büyük bir önem taşımazlar.

MİKOLOJİ

Etyolojik Ajanlar:

Candida türlerinin en önemli patojen türü olan candida albicans, oral, vaginal, dermal candidiasis, paronychia ve bronchopulmoner candidiasis'te en sık rastlanan etkindir. Vaginal lezyonlarda candida albicans ile birlikte en sık Candida stellatoidea bulunmaktadır. Diğer lezyonlarda ise sıklık sırasına göre Candida albicans'dan sonra Candida parapsilosis, Candida guilliermondi, Candida krusei ve Candida tropicalis etyolojik ajan olabilir. Candida türlerinin ayırımında çeşitli karbonhidratlarda asit ve gaz teşkil etmeleri prensibine dayanılmakla beraber inokulum miktarı, inokülasyon ısı ve testin

okura zamanı bu metodun sonuçlarını değiştirebilmektedir.

Son yıllarda değerlendirme için Conand ve arkadaşlarından Loder ve Kreger Van Rij tarafından adapte edilen tablo en geçerli identifikasyon şeması olarak kabul edilmektedir (Tablo I).

TABLO I: Candida Türlerinin Karakteristikleri.

	Saboraud buyyon 'unda - yüzeyde üreme	Corneal agar 'da kla - midospor teşekkülü	FERMANTASYON				KULLANIM						
			Glucose	Maltose	Saccharose	Lactose	Glucose	Maltose	Saccharose	Lactose	Galactose	Ethanol	Arbutin
C.albicans	-	+	AG	AG	A	-	+	+	+	-	+	-	+
C.stellatoidea	-	-	AG	AG	-	-	+	+	-	-	+	+	-
C.parapsilosis	-	-	AG	A*	A	-	+	+	+	-	+	+	-
C.guilliermondi	-	-	AG**	-	AG**	-	+	+	+	-	+	+	+
C.tropicalis	+	+	AG	AG	AG	-	+	+	+	-	+	+	+
C.pseudotropicalis	-	-	AG	-	AG	AG	+	-	+	+	+	+	+
C.krusei	+++	-	AG	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-

* Nadiren sadece asit

** Zayıf fermantasyon

† C.tropicalis, bazı şartlarda klamidospor yapar.

C.Albicans: (Robin) Berkhout,1923.

Sinonimi: *Oidium albicans*, *Monilia albicans*, *Endomyces albicans*. En önemli diagnostik özelliği 20 °C'de (Cornmeal) mısır özü agar'ında veya pirinç-Tween 80 agar'ında 8-12 mikron çapında küresel şekilde klamidospor ve blastospor yapmalarıdır.

C.albicans süratli identifikasyonu için birçok metodlar bildirilmiştir. 1956'dan bu yana *C.albicans*'ın insan serumu ve yumurta albumini içinde birkaç saat zarfında kısa flamanlar oluşturması üzerine birçok yayın mevcuttur. Germ tüp olarak isimlendirilen bu pratik yöntem yaygın olarak kullanılmaktadır.

C.albicans genellikle diğer tür *candida*'lardan daha virülandır.

Candida Stellatoidea: Jones ve Martin,1938.

Bu türün taxonomic yeri tartışmalıdır.Hayvanlarda genellikle avirülan olan bu tür çoğu kere *C.albicans* ile birlikte vaginal florada bulunur.

Candida Tropicalis: (Castellani) Berkhout,1923.

Sinonimi: *Monilia candida*, *Oidium tropicale*, *Monilia tropicalis*. Pirinç-Tween 80 agar'da *C.albicans*'a benzer şekilde ince duvarlı klamidosporlar yapar. Hayvan deneylerinde *C.albicans*'a göre daha az yayılan ve çabuk iyileşen lezyonlar yaptıkları için daha az patojen kabul edilirler.

Candida Parapsilosis: (Ashford) Camargo,1934.

Sinonimi: Monilia parapsilosis, Monilia parakrusei. Bu tür bazı endokardit vak'alarından izole edilmiştir. Mısır özü agar'ında çok ince dallanan hypha'lar yapar.

Candida Guillermondii: (Castellani) Langeron ve Guerra,1938.

Sinonimi: Endomyces guillermondii. Çok küçük ayrıntılar dışında C.parapsilosis'e büyük benzerlik gösterir.

Candida Krusei: (Castellani) Berkhout,1923.

Sinonimi: Saccharomyces krusei, Monilia krusei. Kolonileri genellikle yassı ve nispeten kuru görünümünde olan bu türün tomurcukları uzunca bir şekil gösterir. Diarezi olan çocuklarda oldukça sık izole edilmekle beraber, etyolojik yönü kesin kanıtlanamamıştır.

Candida'ların Saprofitliği:

Candida türleri insan materyalinde olduğu kadar meyvelerden, hayvan feçeslerinden (özellikle domuz) ve nadiren toprak ve sudan da izole edilebilir. A ve B antijenik gruplar genellikle insan materyalinde daha sıktır. Konak parazit arasındaki denge bozulmadıkça candida'lar saprofit olarak florada yer alırlar.

PROGNOZ VE TEDAVİ

Candidiasis'in prognozu hastalığın klinik tipi ve predispozan faktörlere bağlıdır. Yüzeel candidiasis'lerde prognoz genellikle iyi olmakla beraber predispozan faktörlere yeniden maruz kalmak hastalığın yeniden nüks etmesine yol açar.

Sistemik candidiasis (endocardit, menenjit ve septi - semi) ciddi ve fatal hastalık tabloları meydana getirir. Bazı candida formları ise tedavi edilmeksizin kendiliğinden iyileşir. Mesela, doğumdan sonra vulvovaginal candidiasis; yenidoğan dönemindeki pamukçuk enfeksiyonu zamanla kendiliğinden geçer.

Tedavide ilk prensip predispozan faktörleri ortadan kaldırmaktır (Diabetes mellitus'un kontrolü, antibiotik, kortikosteroid ve oral kontraseptif gibi ilaçların kesilmesi).

Topikal tedavide candida'lara karşı etkili nystatin , haloprogin, sodyum caprylate, sodyum veya calcium propionate ve gentian violet ihtiva eden pomad, krem ve solüsyonlar kullanılır. Sistemik olarak oral nystatin (400.000 İÜ/gün veya daha fazla) veya intravenöz amphotericin-B kullanılmaktadır.

M A T E R Y A L V E M E T O D

İnceleme materyalimizi Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı klinik ve polikliniğine 1.12.1983-31.12.1985 tarihleri arasında başvuran hastalardan klinik muayene ile candidiasis şüphelenilen 200 vak'a ve kontrol grubu olarak deri ve mukoza bulgusu bulunmayan 50 vak'a teşkil etmektedir.

Vak'alarımızı klinik ve mikolojik yönden inceledik.

A- KLİNİK İNCELEME

Hasta ve kontrol grubundaki bütün vak'alarda yaş, cins, meslek, genel fizik muayene, dermatolojik muayene ve predis - pozan faktörler araştırılarak kaydedildi.

Dermatolojik muayenede hastaların saçlı deri, ağız ve genital bölge mukozaları, intertriginöz bölgeler (kulak arka-

ları, boyun kıvrımları, koltuk altları, kasıklar, meme altları, el ve ayak parmak araları) sistemik bir şekilde gün ışığında muayene edilerek mevcut lezyonlar ayrıntılı bir biçimde kaydedildi. Ayrıca saç, vücut kılları ve tırnaklarda lezyon bulunup bulunmadığı tespit edildi. Genital bölgede lezyon olan kadın hastalarda jinekolojik masada spekulum ile muayene yapıldı.

Predispozan Faktörler:

a. Fizyolojik: Gebelik dönemi, genel durum, obesite gibi genel özellikleri predispozan faktör olarak kabul ettik.

b. İlaçlar: Son 6 ay zarfında sistemik kortikosteroid, antibiyotik, immünosüpresif, oral kontraseptifler kullanıp kullanmadığı anemnezde soruşturuldu.

c. Sistemik Hastalıklar: Diabetes mellitus, obesite, kollagen doku hastalıkları, malignansi ve sistemik enfeksiyon hastalıkları gibi immüniteyi bozan hastalıklar yönünden vak'alar incelendi.

d. Lokal Faktörler: Meslek gereği su, sabun, deterjan ve kimyasal maddelerle temas, kozmetikler, manikür, pedikür, tırnak yeme alışkanlıkları yönünden soruşturuldu.

B- MİKOLOJİK İNCELEME

a. Direkt İnceleme: İnceleme materyali deri lezyonlarının sağlam deri ile hudut yapan ve daha aktif olan kenar bölgelerinden, nemli lezyonlarda steril pamuklu tel, kuru lezyonlarda steril bistürü ile kazımak sureti ile alındı.

Vaginal akıntı örnekleri spekulum muayenesi esnasında serviks ağzından; ağız mukozası örnekleri yanak, dil, damak ve burun mukozasından; rektum sürüntü örnekleri ise anüs'ün 1.5-2 cm yukarısından yine steril pamuklu tel ile alındı. Alınan örnekler lam üzerine sürüldükten sonra bir damla SF konularak ışık mikroskopunda 40x büyütme ile incelendi.

Tırnak materyali, küçük deney tüplerine konularak 1 cc % 20'lik KOH ilave edildikten sonra, beinmari'de bir saat bekletilerek tırnak keratininin tamamen erimesi sağlandı. Bu homojenize edilmiş tırnak materyalinden alınan bir damla ışık mikroskopunda 40x büyütme ile incelendi.

Direkt mikroskopik incelemede blastosporların ve pseudohypha'ların mevcut olup olmadıklarına, miktarlarına ve niteliklerine dikkat edildi. Mikroskopik inceleme bulgularını ayrıntılı olarak kaydedildi.

b. Kültürel İnceleme: Her örnek, antibiotikli (Cloramphenicole) Sabouraud dextrose agar ihtiva eden iki yatık tüp'e pamuklu tel ile zigzag yapılarak ekildi. Tüplerden birisi 37

$^{\circ}\text{C}$ 'de diğeri ise oda ısısında tutuldu ve günlük kontrolleri yapıldı. 7 günlük inkübasyon sonunda mantar üremesi göstermeyen kültürler olumsuz olarak değerlendirildi. Üreyen maya kolonileri çıplak gözle ve büyüteçle incelendi, koloni özellikleri kaydedildi. Maya kolonilerinden öze ile alınan örneklerden direkt preparat yapılarak maya hücreleri ve bakteri olup olmadıkları ayırıldı. Maya hücreleri görülenlerinden antibiyotiksiz Sabouraud dextrose agar'a pasaj yapıp 37°C 'de 3 gün bekletilerek saf kültürleri elde edildi.

Antibiyotikli Sabouraud dextrose agar'ın hazırlanması;

Dextrose	20 gm
Peptone	10 gm
Agar	17 gm
Cloramphenicole	50 mg
Eau distillee	1000 ml

Yukarıdaki miktarlarda dextrose, peptone ve agar 1000 ml distile suda kaynatılarak eritildi. 10 ml % 99.9'lük etil alkolde cloramphenicol eritildi. Kaynayan besiyerine ilave edildi. Daha sonra besiyeri otoklavda 120°C 'de 10 dakika tutuldu. Tüplere dökülen besiyerleri ise kullanılana kadar buzdolabında muhafaza edildi.

Saf kültürlerden bir öze dolusu alınan mayalarla şeker fermantasyon deneyi yapılarak, cins tayinine gidildi.

Şeker Fermantasyon Deneyi:

Bu deney için aşağıdaki besiyeri hazırlandı;

Sığır eti özütü	3 gm
Peptone	10 gm
Sodyum klorür	5 gm
Bromkrezol moru	1 ml
Eau distilee	1000 ml

Bromkrezol Moru Stok Solüsyonu;

Bromkrezol moru	1.6 gm
Etilalkol % 99.9	100 ml

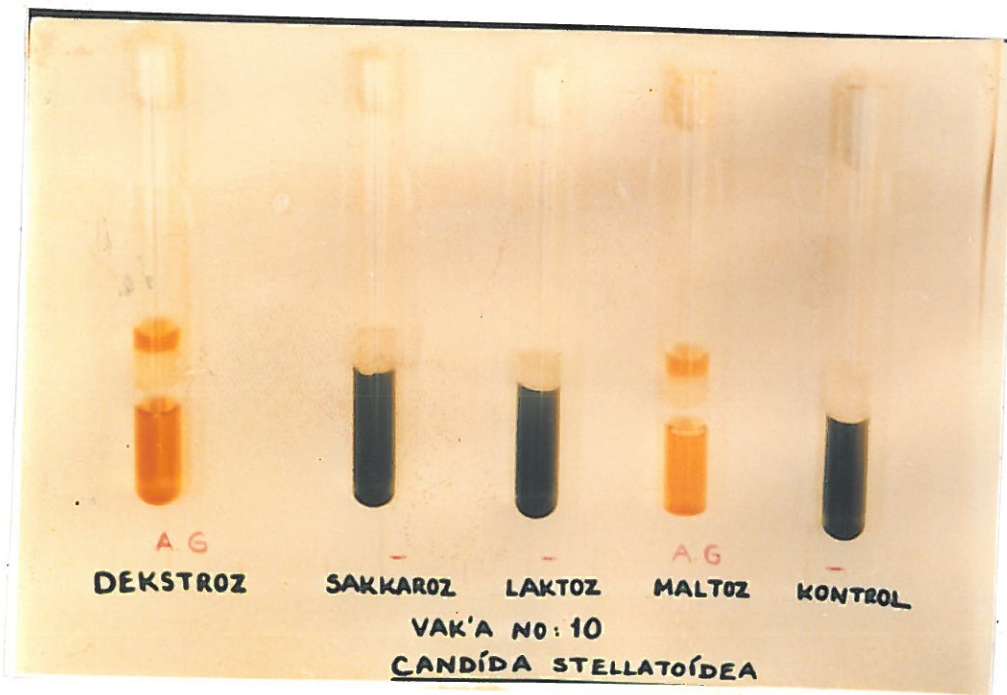
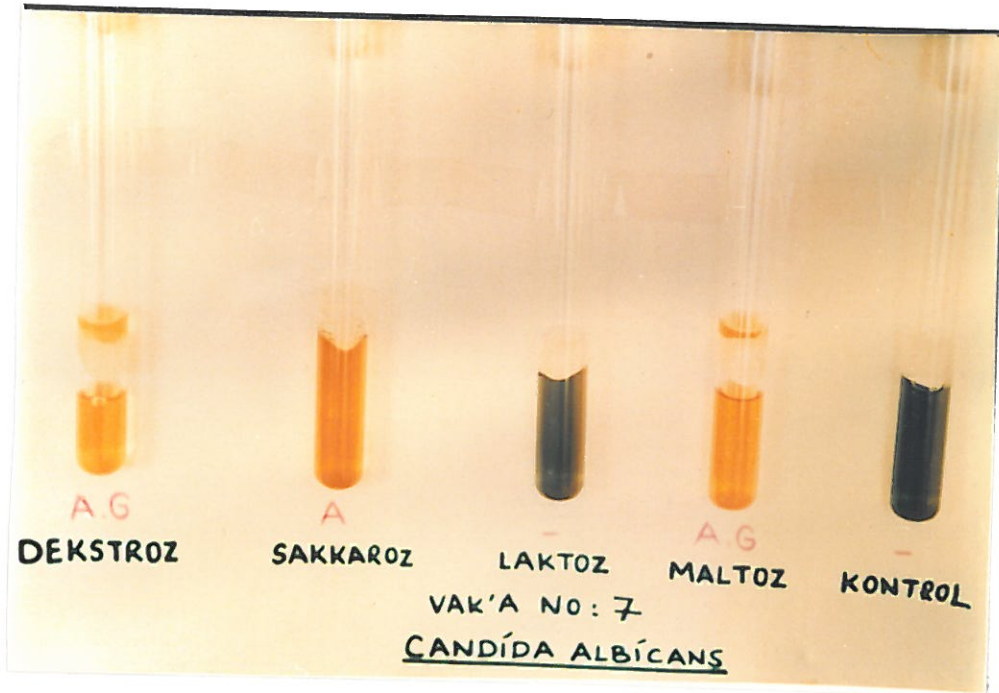
Yukarıdaki maddeler ısıtılarak eritildi, pH 7.2'ye ayarlandı .
16 mm x 125 mm'lik tüplere 9'ar ml konarak 120 °C'de 15 dakika otoklavda sterilize edildi. Glikoz, maltoz, sakkaroz ve laktozun ayrı ayrı % 10'luk distile sudaki çözeltileri hazırlandı, Seitz süzgecinden geçirilerek steril edildi. Yukarıdaki besiyerlerine birer ml katıldı.

Antibiyotiksiz SDA'dan alınan saf maya kültürü her şeker tüpüne bir öze dolusu ekildi. Tüpler iyice karıştırılarak homojen hale getirildi. Tüplere 1 ml parafin kenardan yavaşça akıtılarak döküldü ve tüplerin ağızları parafilmle de kapatıldı. Bu şekilde hazır ekili tüpler 37 °C'de tutuldu ve 48-72 saatte asit ve gaz yönünden kontrol edildi, gözlemler 10 gün süreyle tekrarlandı. Gaz yapanlar sıvı ile parafin arasında 1-4 cm'lik boşluk oluşturdular. Asit yapanlarda ise sarı renk oluştu.

Asit-gaz yapmayanlarda ise kontrol tüplerinde olduğu gibi renk değişikliği olmayıp koyu mavi-yeşilimsi renklerini korudular. Daha sonra Tablo II'ye göre cins tayinine gidildi(29).

TABLO II:

Organizma	Dextrose	Maltose	Sucrose	Lactose	Galactose
<i>Candida albicans</i>	AG	AG	A	O	AG
<i>Candida stellatoidea</i>	AG	AG	O	O	O
<i>Candida tropicalis</i>	AG	AG	AG	O	AG
<i>Candida pseudotropicalis</i>	AG	O	AG	AG	AG
<i>Candida guilliermondi</i>	AG	O	AG	O	AG
<i>Candida parapsilosis</i>	AG	O	O	O	O-A-AG
<i>Candida krusei</i>	AG	O	O	O	O



Resim 1.

B U L G U L A R

Hastalarımızın yaşları 0-70 yaş arasında değişmekte olup, ortalama yaş 28 idi. Hastalarımızın 150'si kadın, 50'si ise erkekti. Bunlar çeşitli meslek gruplarında idiler.

Vak'aların çoğunun 20-40 yaş grubunda olduğu ve kadın hastaların % 75 ile daha çok oldukları dikkati çekmektedir.

Hastalarımızın cins ve yaş gruplarına göre dağılımları Tablo III'de gösterilmiştir.

TABLO III:

YAŞ GRUPLARI	H A S T A			K O N T R O L		
	C İ N S			C İ N S		
	KADIN	ERKEK	TOPLAM	KADIN	ERKEK	TOPLAM
Yenidoğan (0-28 gün)	5	2	7	1	1	2
29 gün - 10 yıl	12	7	19	3	1	4
11 yıl - 20 yıl	16	5	21	2	3	5
21 yıl - 30 yıl	60	10	70	8	4	12
31 yıl - 40 yıl	20	8	28	6	4	10
41 yıl - 50 yıl	19	10	29	5	3	8
51 yıl - 60 yıl	10	5	15	2	3	5
61 yıl - 70 yıl	8	3	11	2	2	4
TOPLAM	150	50	200	29	21	50

Hastalarımız meslek gruplarına göre de Tablo IV'deki gibi dağılım göstermiştir. Meslek grupları içerisinde % 38.5 ile ev kadınları başta gelmekte, bunu % 21 ile işçiler takip etmektedir.

TABLO IV:

	HASTA GRUBU			KONTROL GRUBU		
	KADIN	ERKEK	TOPLAM	KADIN	ERKEK	TOPLAM
Yenidoğan	5	2	7	1	1	2
Talebe	10	10	20	8	4	12
Ev Hanımı	77	-	77	8	-	8
Memur	20	15	35	6	3	9
İşçi	25	17	42	4	5	9
Serbest Meslek	5	4	9	2	5	7
Emekli	8	2	10	2	1	3
TOPLAM	150	50	200	31	19	50

A- KLİNİK BULGULAR

Klinik bulgular, yaş grupları, cins ve lokalizasyonlarına göre Tablo V'de gösterilmiştir.

TABLO V-a: Hasta Grubunun Yaş Grupları, Cins ve Lokalizasyonlarına Göre Sınıflandırılması.

LOKALİZASYON	0-28		29g-10y		11-20		21-30		31-40		41-50		51-60		61-70		TOPLAM
	gün		g-y		yıl		yıl		yıl		yıl		yıl		yıl		
	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	
Saçlı deri	5	2	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10
Ağız	-	-	3	2	4	3	2	3	1	2	5	3	2	2	4	2	38
Anogenital bölge	-	-	4	3	9	2	24	2	8	1	2	-	1	3	1	-	60
Kulak arkaları	-	-	2	-	-	-	4	-	2	-	1	1	-	-	2	-	12
Boyun Kıvrımları	-	-	1	-	-	-	2	-	2	-	2	-	1	-	-	-	8
Koltuk altları	-	-	-	-	-	-	2	-	-	1	-	4	-	-	1	-	8
Kasıklar	-	-	-	1	2	-	8	1	5	-	3	-	1	-	-	1	22
Meme altları	-	-	-	-	-	-	5	-	-	-	3	-	2	-	-	-	10
El parmak araları	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	3	-	2	-	-	-	8
Ayak parmak araları	-	-	-	-	1	-	8	4	2	3	-	2	-	-	-	-	20
Tırnak ve tırnak çevresi	-	-	-	-	-	-	2	-	-	1	-	-	1	-	-	-	4
TOPLAM	5	2	12	7	16	5	60	10	20	8	19	10	10	5	8	3	200

K: Kadın, E: Erkek, g-y: Gün-Yıl

TABLO V-b: Kontrol Grubunun Yaş Grupları, Cins ve Lokalizasyonlarına Göre Sınıflandırılması.

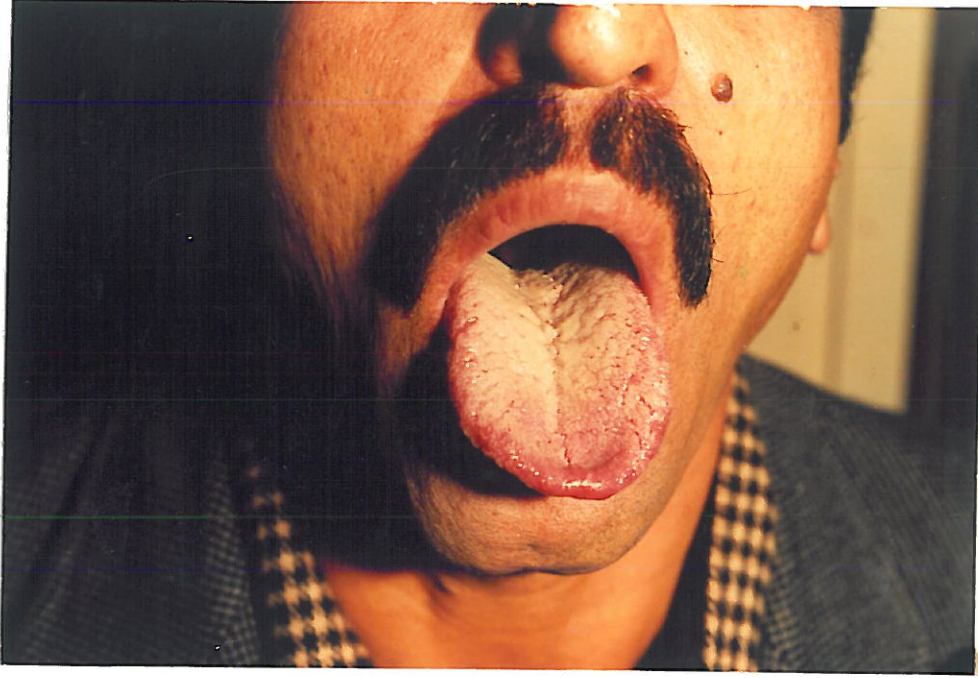
LOKALİZASYON	0-28		29-10		11-20		21-30		31-40		41-50		51-60		61-70		TOPLAM
	gün		g-y		yıl		yıl		yıl		yıl		yıl				
	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	
Saçlı deri	1	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3
Ağız	-	-	1	-	-	2	4	1	-	-	2	-	-	-	1	-	12
Anogenital bölge	-	1	1	-	-	-	-	1	-	1	1	1	-	-	1	-	7
Kulak arkaları	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	1	1	-	-	4
Boyun kıvrımları	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	2
Koltuk altları	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	2
Kasıklar	-	-	1	-	1	-	1	-	-	2	-	-	-	-	-	-	5
Meme altları	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	1	-	1	-	-	-	4
El parmak araları	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	3
Ayak parmak araları	-	-	-	-	-	1	-	2	-	-	1	2	-	-	-	-	6
Tırnak ve tırnak çevresi	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	2
TOPLAM	1	1	3	1	2	3	8	4	6	4	5	3	2	3	2	2	50

K: Kadın, E: Erkek, g-y: Gün-Yıl

Saçlı deride candidiasis düşündürülen 10 vak'anın klinik muayenesinde 5 vak'ada zemine yapışık sarı renkli yağlı skuamların yer yer kalın bir tabaka oluşturdukları, bir vak'ada sulantılı erode bir yüzey üzerinde hafif hemorajik krut lar tespit edildi. Bu klinik bulgularla 5 vak'a Crusta lacta (konak) idi. Bu hastaların hepsi 0-1 yaş arasında çocuklar olup, 9 vak'ada ağızda pamukçuk, 3 vak'ada aynı zamanda intertriginöz lezyonlar olduğu için saçlı deri lezyonları da candidiasis düşündürmüştür.

Ağız mukozasında görülen lezyonları 4 farklı klinik tabloda toplayabiliriz:

1. Dil üzerinde kirli beyaz-sarımsı bir örtü ile glossit görünümü 25 vak'ada tespit edildi (Resim 2).



Resim 2.

2. Dil üzerinde papillalarda silinme, parlak kırmızı renkle karakterize atrofik glossit görünümü 3 vak'ada gözlemlendi.

3. Dil üzerinde ortaları atrofik, kenarları hafifce kalkık beyaz renkli plaklarla harita dili görünümü 2 hastada tespit edildi.

4. Yanak mukozalarının iç kısmında kesilmiş süt manzarasında beyaz altına sıkıca yapışık birkaç mm çapta küçük plaklar şeklinde (klasik muguet görünümü) 12 vak'ada görüldü. Vak'aların bir kısmında ise bu belirtiler çeşitli kombinasyonlar halinde olup 7 hastada atrofik glossit ve mukoza erozyonları, 12 vak'ada dilde paslı örtü ve yanak mukozaları iç kısmında beyaz plaklar birlikte görüldü.

Ağız mukozası lezyonu bulunan 38 vak'anın 9'unda her iki kommissura labiumda angular keilitis (Perleche) görüldü (Resim 3).



Resim 3.

Ancak, bu bölgeden alınan materyalin direkt incelemesinde sadece bir vak'ada blastosporlar görüldü; Kültürel incelemede ise üreme olmadı.

Bir vak'ada dilde harita görünümünün yanısıra dudaklarda eritemli bir zemin üzerinde kuru beyaz altına sıkıca yapışık ve kaldırıldığı zaman kanayan görünümünde keilitis tespit edildi. Ancak bu lezyonlardan alınan materyalin direkt ve kültürel incelemesinde mantar elemanları görülmedi.

Genital bölge; Bu grupta klinik muayene ile lezyonu olan 60 hastanın 58'i kadın olup, sadece anal bölgede lezyonu olan 2 erkek hasta mevcuttu. Genital bölge lezyonlarını klinik görünümlerine göre iki farklı grupta inceledik:

1. Vulva ve vagende eritemli bir zemin üzerinde altına sıkıca yapışık sarımsı beyaz renkte membrana benzer oluşumlar görülen 37 hastamız vardı.

2. Vulva ve vagende parlak kırmızı eritem şiddetli kaşıntılı ve koyu sarı renkte akıntı şikayeti olan 27 hasta tespit edildi. Bu hastaların spekulumla yapılan muayenelerinde vagen duvarlarının eritemli, ödemli olduğu ancak vulvadaki beyazlıkların vagende görülmediği; serviks ağzının eritemli ödemli olduğu ve 12 hastada bol miktarda sarımsı beyaz renkte pürülan bir materyal ile kaplı olduğu tespit edildi. Perianal bölge lezyonu olan 6 hastadan 2'si erkek, 4'ü aynı zamanda vaginal şikayetleri olan kadın hastalardı. Bu hastaların klinik mua-

yenesinde eritemli masere lezyonlar ve ragadlar görüldü.

Genital ve perianal bölge lezyonları, özellik arzeden 0-1 yaş grubu çocuklarda lezyonların görünümü erişkinlerden farklılık göstermekteydi. Bu grupta 17 hasta olup, bunlardan 7 tanesi yenidoğan, 10 tanesi ise 0-1 yaş arasında bebeklerdi. Bu yaş grubundaki genital bölge lezyonları diaper-rash görünümünde olup genital bölgenin yanısıra kasıklar, perine ve glutealar üzerine yayılma gösteren eritemli hafif seröz sızıntılı plaklar şeklinde olup lezyon kenarlarında değişik büyüklükte satellit lezyonlar dikkati çekmekte idi (Resim 4).

Kulak arkaları, boyun kıvrımı, koltuk altı, kasık ve meme altı gibi intertriginöz bölge lezyonlarında ise eritem, deri katlarının birleşim yerlerinde hafif sulantı ve bazen ragad ile klasik intertrigo görünümünden farklı bir özellik arzetmiyordu. 8 vak'ada koltuk altı, 22 vak'ada kasık, 10 vak'ada meme altı, 8 vak'ada boyun kıvrımında bu tarif ettiğimiz tipte deri lezyonları görüldü. Vak'aların büyük bir kısmında intertriginöz bölgelerin birçoğunun birlikte tutulduğu gözlemlendi.

El ve ayak parmak aralarında klinik muayenede maserasyon, eritem ve sulantı mevcuttu. 8 vak'ada el parmak aralarında klasik erozyo interdigitalis blastomycetica görünümü tespit edildi. Bu vak'aların 8'i de kadındı. Bu hastaların el parmak aralarındaki lezyonların yanısıra yüzük altında kalan deri bölgesinde, 3 vak'ada eritem ve maserasyon mevcuttu. Ayak parmak



Resim 4.

arasında lezyon olan 20 hastanın 9'u erkek olup, 11'i kadındı.

Tırnak çevresinde eritem, ödem, hafif seröz sızıntısının yanısıra 3 hastada paronychia'ye ilaveten tırnağında distrofik değişiklikler gösterdiği; tırnak üzerinde transvers çöküntüler, tırnak renginde değişme ve bir vak'ada onycholysis seminularis görünümü dikkati çekti (Resim 5).



Resim 5.



Resim 5.

PREDİSPOZAN FAKTÖRLER

Candidiasis teşhisi düşünülen, direkt inceleme ve kültürde candida tespit edilen hastalarımızdan 33 tanesi hamile, 7 tanesi yenidoğan döneminde olup, 4'ünün genel durumu bozuktu (Lenfoma). 15 hastanın da kilosu boy - kilo cetveline göre normalin üstündeydi.

Son 6 ay zarfında 22 hastanın kortikosteroid, 12'sinin çeşitli antibiotikler kullandığı, 18 kadın hastanın ise halen oral kontraseptif aldığı anamnezlerinden tespit edildi. Ayrıca, 41 hastada AKŞ 120'nin üzerinde olup 20'si antidiabetik

tedavi almakta olup, 4 hastamız ise lenfoma teşhisi ile dahiliye servisinde yatmaktaydı. 42 işçi grubu hastamızın 40'ı sabun, deterjan ve kimyasal maddelerle temastan şikayetçi olup, kadın hastalarımızın 105'inin kozmetik kullandığı, 37'sinin manikür ve pedikür yaptırdığı, 4 kadın 6 erkek hastanın ise tırnak yeme alışkanlıklarının olduğu yine anamnezlerinden öğrenildi.

B- MİKOLOJİK BULGULAR

a. Direkt İnceleme: 184 hasta materyalinde Candida elamanları, küçük, oval, yaklaşık 2-4 mikron çapında ince çeperli maya benzeri hücreler görüldü. Direkt incelemede 154 materyalde bu maya benzeri hücrelerde değişik sayılarda ve yoğunlukta tomurcuklanma gözlemlendi. Tomurcuklanma görülen preparatların 57 tanesinde değişik oranlarda miçelial elamanlar mevcuttu. Miçelial elamanların tomurcuklanan hücreler arasında yer alan çok ince düzensiz kalınlıkta açık yeşil refle veren ince çeperli pseudohypha'lar şeklinde görüldüğü dikkati çekti. Bu pseudomycelium'lar tomurcuklanan blastosporların tomurcuklarının uzayarak tüp formasyonu geliştirmesi ile oluşmuşlardı. Saçlı deriden alınan 8 hasta materyalinde sadece blastosporlar; Ağız mukozasından alınan 35 materyalin 20'sinde sadece blastosporlar, 15'inde tomurcuklu blastosporlar ve pseudomycelium'lar; Anogenital bölgeden alınan 60 materyalin 53'ünde blastospor ve pseudohypha, 7'sinde sadece blastospor;

intertriginöz bölgeden alınan toplam 77 hasta materyalinden 40 tanesinde blastospor ve pseudomycelium, 20 tanesinde sadece blastospor, 17 materyalde bütün sahayı kaplayan bol miktarda pseudomycelium'lar; Tırnak çevresi ve tırnaktan alınan 4 materyalin 3'ünde blastospor, sadece bir tanesinde blastosporların arasında çok seyrek pseudomycelium'lar olduğu tespit edildi. Hastalardan alınan 16 inceleme materyalinde mantar elemanı görülmedi. Ayak parmak arasından alınan 18 materyalden 6 tanesinde aynı zamanda dermatofit spor ve hypha'ları görülerek, mikst enfeksiyon olduğu tespit edilmekle beraber dermatofitler incelememiz dışında kaldığı için değerlendirilmede göz önüne alınmadı.

Kontrol grubunda ise ağızdan alınan 3, anogenital bölgeden alınan 2 ve ayak parmak arasından alınan 2 materyal olmak üzere toplam 7 inceleme materyalinde, sadece az sayıda blastosporların bulunduğu, buna karşılık hiçbir kontrol materyalinde tomurcuklanma ve pseudomycelium'ların bulunmayışı dikkati çekti. Kontrol grubunda 43 materyalde ise herhangi bir mantar elemanı görülmedi.

b. Kültürel İnceleme: Hasta grubunda saçlı deriden alınan 10 materyalin kültürel incelenmesinde 7 *Candida albicans*, 1 *Candida pseudotropicalis*, 2 *Candida krusei* tespit edildi. Yani direkt inceleme materyalinde mantar elemanı göremediğimiz vak'alarda da kültürde üreme olduğu gözlemlendi.

Ağız mukozasından alınan hasta materyalinin kültürel incelenmesinde 29 *Candida albicans*, 3 *Candida stellatoidea*, 2 *Candida tropicalis*, 1 *Candida pseudotropicalis*, 1 *Candida parapsilosis* ve 2 *Candida krusei*; Anogenital bölgeden alınan 60 materyalin kültürel incelenmesinde ise, 48 *Candida albicans*, 1 *Candida stellatoidea*, 2 *Candida tropicalis*, 1 *Candida pseudotropicalis*, 1 *Candida guilliermondi*, 4 *Candida parapsilosis* ve 3 *Candida krusei*; İntertriginöz bölgelerden (kulak arkaları, boyun kıvrımları, koltuk altları, kasıklar, meme altları, el parmak ve ayak parmak araları) alınan 88 materyalin kültürel incelenmesinde de 67 *Candida albicans*, 2 *Candida stellatoidea*, 3 *Candida tropicalis*, 1 *Candida pseudotropicalis*, 1 *Candida guilliermondi*, 4 *Candida parapsilosis*, 10 *Candida krusei*; Tırnak ve tırnak çevresinden alınan 4 materyalin kültürel incelenmesinde ise 3 *Candida albicans*, 1 *Candida parapsilosis* tespit edildi.

Hasta materyallerinin inceleme sonuçları topluca incelendiğinde, 154 *Candida albicans*, 6 *Candida stellatoidea*, 7 *Candida tropicalis*, 4 *Candida pseudotropicalis*, 2 *Candida guilliermondi*, 10 *Candida parapsilosis*, 17 *Candida krusei* olduğu belirlendi.

Kontrol grubunda ise, saçlı deriden alınan 3 materyalin kültürel incelenmesinde, 3'ünde de üreme olmadı. Ağızdan alınan 12 materyalden 3 *Candida albicans*, 1 *Candida stellatoidea* ;

1 Candida parapsilosis; Anogenital bölgeden alınan 7 materyalden 2 Candida albicans, 1 Candida stellatoidea, 1 Candida guilliermondi ve 1 Candida parapsilosis; İntertriginöz bölgelerden alınan toplam 24 materyalden ise 3 Candida guilliermondi, 2 Candida stellatoidea, 2 Candida parapsilosis ve 1 Candida albicans tespit edildi. Tırnak ve tırnak çevresinden alınan 2 materyalin kültürel incelenmesinde ise üreme tespit edilemedi.

Kontrol grubu materyallerinin kültürel inceleme sonuçları topluca incelendiğinde, 6 Candida albicans, 4 Candida stellatoidea, 4 Candida guilliermondi, 4 Candida parapsilosis tespit edildi.

Hasta ve kontrol grubunun mikolojik inceleme bulguları Tablo VI'da gösterilmiştir.

Hasta ve kontrol grubunda tespit edilen candida türleri % oranlarına göre belirlendikten sonra, bu oranlar arasındaki farkın önemlilik derecesi bioistatistik ile belirlendiğinde (Tablo VII); Candida albicans ve Candida krusei'nin hasta grubunda kontrol grubuna göre önemli derecede fazla olduğu ($t= 8.56$, $P < 0.01$); Diğer candida'ların ise kontrol grubuna göre fazla olmadığı tespit edilmiştir.

Kontrol grubunda sadece Candida guilliermondii'nin hasta grubuna oranla fazla oluşu ($t= 0.83$, $P < 0.01$) lezyon olmayan bölgelerden bu türün saprofit olarak daha sık görülebileceği dışında bir anlam ifade etmemektedir.

TABLO VI-a: HASTA GRUBUNDA MİKOLOJİK İNCELEME BULGULARI.

LOKALİZASYON	Direkt İnceleme		K Ü L T Ü R E L İ N C E L E M E									
	+	-	Toplam	C.alb.	C.stel.	C.trop.	C.pseu.	C.guil.	C.parap.	C.krus.	TOPLAM	
Saçlı deri	8	2	10	7	0	0	1	0	0	0	2	10
Ağız	35	3	38	29	3	2	1	0	1	2	2	38
Anogenital böl.	60	0	60	48	1	2	1	1	4	3	60	
Kulak arkaları	9	3	12	9	1	0	0	0	0	2	12	
Boyun kıvrımları	7	1	8	6	0	0	1	0	0	1	8	
Koltuk altları	8	2	8	5	0	0	0	0	2	1	8	
Kasıklar	22	0	22	17	0	0	0	1	0	4	22	
Meme altları	9	1	10	8	0	1	0	0	0	1	10	
El parmak araları	6	2	8	8	0	0	0	0	0	0	8	
Ayak parmak araları	18	2	20	14	1	2	0	0	2	1	20	
Tırnak ve tırnak çev.	4	0	4	3	0	0	0	0	1	0	4	
TOPLAM	184	16	200	154	6	7	4	2	10	17	200	

% 92.0 % 8.0 % 100.0 % 77.0 % 3.0 % 3.5 % 2.0 % 1.0 % 5.0 % 8.5
t=8.56 t=1.29 t=1.34 t=1.01 t=2.89 t=0.83 t=2.14
P < 0.01 P > 0.05 P > 0.05 P > 0.05 P < 0.01 P > 0.05 P < 0.05

TABLE VI-b: KONTROL GRUBUNDA MİKOLOJİK İNCELEME BULGULARI.

LOKALİZASYON	Direkt İnceleme		Üreme Yok	C.alb. C.stel. C.trop. C.pseu. C.guil. C.parap. C.krus.	Kültürel İnceleme				TOPLAM	
	+	-			C.alb.	C.stel.	C.trop.	C.pseu.		C.guil.
Saçlı deri	-	3	3	-	-	-	-	-	-	3
Ağız	3	9	7	3	1	-	-	1	-	12
Anogenital böl.	2	5	2	2	1	-	1	1	-	7
Kulak arkaları	-	4	4	-	-	-	-	-	-	4
Boyun kıvrımları	-	2	2	-	-	-	-	-	-	2
Koltuk altları	-	2	1	-	-	-	1	-	-	2
Kasıklar	-	5	4	-	-	-	-	1	-	5
Meme altları	-	4	3	-	-	-	1	-	-	4
El parmak araları	-	3	2	-	1	-	-	-	-	3
Ayak parmak araları	2	4	2	1	1	-	1	1	-	6
Tırnak ve tırnak çev.	-	2	2	-	-	-	-	-	-	2
TOPLAM	7	43	32	6	4	-	4	4	-	50
	% 14.0	% 86.0	% 64.0	% 12.0	% 8.0	% 0.0	% 0.0	% 8.0	% 8.8	% 100.0

TABLO VII:

Candida Türleri	Vak'a %	Kontrol %	t	P
C.albicans	77.0	12.0	8.56	< 0.01
C.stellatoidea	3.0	8.0	1.29	> 0.05
C.tropicalis	3.5	0.0	1.34	> 0.05
C.pseudotropicalis	2.0	0.0	1.01	> 0.05
C.guilliermondii	1.0	8.0	2.89	< 0.01
C.parapsilosis	5.0	8.0	0.83	> 0.05
C.krusei	8.5	0.0	2.14	< 0.05

- C.albicans : Vak'a grubunda daha fazla,fark önemli.
C.stellatoidea : Fark önemsiz.
C.tropicalis : Fark önemsiz.
C.pseudotropicalis : Fark önemsiz.
C.guilliermondii : Kontrol grubunda daha fazla,fark önemli.
C.parapsilosis : Fark önemsiz.
C.krusei : Vak'a grubunda fazla,fark önemli.

Mantar türlerini lokalizasyonlarına göre dağılımında patojen olan Candida albicans ve Candida krusei'nin en fazla anogenital bölgede, 2 nci sırada intertriginöz bölgelerde ve 3 ncü olarak ağız mukozası lezyonlarında etken olarak bulunduğu tespit edildi. Diğer apatojen olan türlerin lokalizasyonlarına göre dağılımlarında bir özellik dikkati çekmemiştir.

TARTIŞMA

Candida enfeksiyonlarının son yıllarda gittikçe daha sık görülmesinde, immün sistemi baskılayan ve florayı bozan çeşitli tedavi ajanlarının çok yaygın bir biçimde kullanılması en önemli faktördür (12,13,19,24). Özellikle dissemine Candidiasis, Kr.mucocutane Candidiasis ve Sistemik Candidiasis vak'alarında gerek malign hastalıklar gerekse enfeksiyon ve endokrin bozukluklar da büyük önem taşır (33,35).

Cimetidine ile tedavi edilen akut hepatik yetmezlik vak'alarında Candida septisemisi görülmesi gastrik asit yapımının baskılanmasının da gastrointestinal kanalda Candida'ların aşırı çoğalmasına yol açtığı bildirilmiştir. Bu vak'alarda ayrıca hücrel immünitinin baskılandığı da gösterilmiştir (49).

Candida albicans enfeksiyonlarına karşı hazırlayıcı faktörleri hayvan deneyleri ile de araştırılmıştır. Mesela, farelerde deneysel olarak yanık sonrası değişik miktarda *Candida* suçları inoküle edilerek ülserle lezyonlar üzerinde *Candida*'ların patojenliği araştırılmış ve enfeksiyon mekanizmasında makrofaj fonksiyonlarında bir değişikliğin rol oynamadığı öne sürülmüştür (30). Yine farelerde eksperimental *Candidosis* üzerine antineoplastik ajanlardan methothoraxate ve Thiotepeanın etkisinin incelendiği araştırmada sitotoksik ilaçların patojeniteyi iki farklı yoldan değiştirdiği bildirilmiştir. Bu yollardan birincisi sitotoksiklerin doğrudan maya hücrelerini etkileyerek onu daha invazif hale getirdikleri; Konak organizmayı ve onun savunma sistemlerini baskılayarak enfeksiyona zemin hazırladıkları şeklinde bildirilmiştir (12,24). Kansersiz hastalarda tedavi esnasında *Candida* türlerinde differansiasyon olduğu da bildirilmiştir (13). Kansersiz hastalarda en fazla oral *Candidosis* görülmektedir. Bunun sebebi baş ve boyun kanserlerine radyoterapi yapılması, steroidlerle topikal orofaringeal tedavi ve genel immünosüpresyondur (13).

Diabetes mellitusda *Candida* enfeksiyonlarının sık görülmesi evvelce sadece deri ve mukozada şeker miktarının artışı ve direncin azalması ile izah edilirken, son yıllarda yapılan daha detaylı incelemelerde Diabetes mellitus'lu hastaların granülositlerinin öldürme aktivitelerinin azaldığı, buna karşılık C₃ Rosette yapan hücrelerin normal olduğu gösteril-

miştir. Deri kuruluğu, pH değişikliği ve doku glukoz seviyesinin artışıının yanısıra dolaşan fagositik hücrelerin fonksiyonunda Candida'lara karşı savunmada önemli rol oynadıkları gösterilmiştir (3,35).

Yenidoğanda görülen Candida enfeksiyonlarının genellikle doğum kanalından bulaştığı gösterilmişse de, amniotik sıvı ve plasentadan hazırlanan yaymalarda Candida'ların mevcudiyeti enfeksiyonun intrauterin hayatta da alınabileceğini göstermiştir (37).

Bizim vak'alarımız predispozan faktörler yönünden incelendiğinde, en sık hazırlayıcı faktörün gebelik, daha sonra kortikosteroid kullanımı, oral kontraseptif ve antibiotikler olduğu, yenidoğan dönemi ve malign hastalıkların sayıca çok az olduğu tespit edilmiştir. Literatür bilgilerine uygunluk gösteren bu bulgularımızın bizim açımızdan önemi memleketimizde kortikosteroid ve antibiotik gibi ilaçların gereksiz ve aşırı kullanımlarının gittikçe arttığı kanaatidir. Kontrolsüz ilaç kullanımının yol açtığı zararların sadece fırsatçı mantar enfeksiyonlarından ibaret olmadığı muhakkaktır. Candida'ların yaptığı klinik belirtilerin son yıllarda atipik görünümle yapabileceğine işaret edilmektedir (14,17,37).

Mesela; Herpes Zoster enfeksiyonunu takiben gövde ve önkolda folliküler püstüllerle karakterize bir erüpsiyon olabileceği bildirilerek, bu klinik tablo "Generalizet Follicular

Pustular Cutaneous Candidosis" olarak isimlendirilmiştir(14).

Saçlı deride Candida'ların etken olduğu iki kerion'a benzer Candidiasis vak'ası da bildirilmiştir(17). Son yıllarda dikkatleri çeken Chronic Mucocutaneous Candidosis ise ayrı bir hastalık cinsi olarak kabul edilmektedir.

Anogenital bölge Candidiasis'leri için klinik tabloda bir özelliğe ait yayına ise rastlayamadık. Gerek vaginal gerekse anogenital bölge Candidiasis'lerinin klinik görünümleri yayınlarda şimdiye kadar bilinen özellikler dışında bir yenilik getirmemektedir (15).

Bizim vak'alarımızın klinik değerlendirilmesinde ise, bir vak'ada saçlı deride impetigoya benzer sulantılı, erode , hemorajik kurutlu bir klinik tabloda Candida'ların mevcudiyetini göstermiş olmakla beraber bu tabloyu yapan primer ajanın Candida mı olduğu, yoksa dermatoz tablosu üzerine sekonder olarak mı eklendiği hususunda bir kanaate varamadık. Diğer vak'alarımızın hepsi bilinen klasik klinik tabloları göstermekte idi. Yani bizim incelememizde şüpheli bir vak'a dışında atipik Candidiasis tespit edilememiştir.

Candida'ların mikolojik incelenmesinde son yıllarda geliştirilen bazı tekniklerle daha çabuk ve daha doğru sonuca ulaşmak mümkün olmaktadır (2,16,32,36,38,45,48).

Mikolojik incelemelerde boğaz sürüntüsü örneklerinde

sıklık sırasına göre % 35.5 *Candida albicans*, % 12 *Candida pseudotropicalis*, % 3 *Candida tropicalis*, % 1 *Candida guilliermondii* ve % 0.5 *Candida parapsilosus* izole edildiği (23); vagina akıntısı örneklerinin mikolojik incelenmesinde % 16 *Candida albicans*, % 3 *Torulopsis glabrata*, % 2 *Candida pseudotropicalis* üretildiği Üniversitemiz Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na ait yayınlarda bildirilmiştir (22,23). Bizim incelememizde ağız mukozasında başta *Candida albicans* olmak üzere *Candida stellatoidea* ve *Candida parapsilosis*; vaginal akıntılarda ise değişik oranlarda *Candida albicans*, *Candida stellatoidea*, *Candida guilliermondii* ve *Candida parapsilosis* tespit etmiş bulunuyoruz. Başka araştırmacıların yaptıkları tür tayinlerinde ise, her araştırma grubunun ancak değişik oranlarda olmakla beraber, *Candida albicans* daima birinci sırada yer almaktadır (1,2,9,16,31,36,38,42,43,47,51).

Bizim bulgularımızı literatür bulguları ile karşılaştırdığımız zaman literatüre uygun olarak *Candida albicans*'ın hastalık belirtilerinde en sık patojen ajan olduğu, diğer *Candida* türlerinin ise değişiklik gösterdiği dikkati çekmektedir. Bu nedenle *Candida albicans* dışındaki diğer türlerin farklı zaman ve farklı ortamlarda patojenite gösterebileceği kanısına varmış bulunmaktayız. Nitekim, *Candida parapsilosis* kalp kapakçığı ameliyatı sonrası komplikasyonu olarak (31), *Candida krusei* korneal ülserlerde (47), patojen ajan gösterilmesine ve bunlar nadir vak'alar olarak bildirilmesine karşın, vak'a

sayısı fazla olan serilerde *Candida albicans* daima başta gelmektedir (42,45,50,51).

Candida albicans'ın insanlarda florada saprofit olarak bulunurken, hangi yolla patojen olduğu, yada saprofitlikle parazitlik arasındaki dengenin nasıl korunduğu konusunda dikkati çeken bir görüş anaerobik floranın *Candida albicans*'ı inhibe ederek olduğudur (21). Yapılan deneysel çalışmalarda insan tükürüğünde bulunan streptokoküs salivarius ve *S. miteor* gibi bakterilerin *Candida albicans*'ın kolonizasyonunu engellediği gösterilmiştir (21).

Antibiyotik kullanımının Candidiasis'e yol açması bu mekanizma ile de açıklanabilir. Candidiasis'lerin teşhisinde ve araştırmalarda son yıllarda geliştirilen yöntemler arasında Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELİSA) (44) hemaglutinasyon gibi serolojik metodlar (11), indirekt immünofloresan ve mikroimmün diffüzyon (18,27,28) ve elektromikroskopik araştırmalar (7,10,25,39,46) ve hatta immünelektromikroskopik (4) metodlar sayılabilir. Böylesine geliştirilmiş güç ve pahalı yöntemlerin *Candida* konusunda uygulanması Candidiasis'lerin Dünya'da bilim çevrelerince hâlâ ilginç ve araştırılmaya muhtaç bir konu olarak görüldüğünü ortaya koymaktadır. Yukarıda sözü edilen yöntemler özel laboratuvar imkânları gerektiren çok pahalı metodlar oldukları için memleketimizde ancak belirli merkezlerde uygulama imkânı mevcuttur. Bu yöntemleri uygulama

imkânımız olmadığı için biz araştırmamızda klinik ve mikolojik inceleme ile yetinerek, konu ile ilgili yeniliklere ait yayınları taramış bulunuyoruz.

Yapılan immünolojik incelemelerde 84 gebe ve 21 gebe olmayan kadında *Candida albicans* kültür filtratlarına karşı teşekkül eden IgA, IgG antikorları ELİSA yöntemi ile incelendiğinde, IgA *Candida* antikor seviyelerinin hasta yaşı ile ilişkili olarak yükseldiği gösterilmiştir. Ne IgA ne de IgG *Candida* antikorları gebelik sayısı ile ilişki göstermemiştir. Buna karşılık 45 hamile kadının oral, anal ve vaginal floraları ile birlikte IgA *Candida* antikor seviyeleri araştırıldığında, floralarında *Candida albicans* tespit edilemeyenlerin antikor titreleri yüksek olduğu halde, *Candida albicans* olanlarda titre düşük bulunmuştur. Bu ilginç bulgu sağlıklı kişilerde *Candida albicans*'ın mukozalardan eliminasyonunda IgA antikorlarının rol oynadığı kanaatini uyandırmaktadır (5,40,41).

Candida albicans'ın insanda patojenite kazanmasında özellikle mukoza enfeksiyonları için epithelial yüzeylere yapışma özellikleri üzerinde durulmaktadır. Deneysel olarak gerek ağız gerekse vagina hücrelerine *Candida albicans*'ın diğer türlere göre daha fazla yapışma gösterdiği bildirilmiştir. *Candida albicans*'ın epithelial atherans özelliği tam mayanın türüne göre, hem de konak organizma mukozasının özelliklerine göre farklılık gösterdiği gibi, aynı tür aynı konakta farklı

zamanlarda değişik yapışma özelliği göstermektedir. Bu nedenle Candida türlerinin mukoza epiteline yapışma özelliğinin tespiti patojenite hakkında fikir verebilir (41). Candida albicans'ın gerek cins tayininde gerekse bazı araştırmacılar tarafından patojenitesinin belirlenmesinde kullanılan germ tüp formasyonu ultrastrüktürel olarak incelendiğinde bu oluşumların myceliumların prekürsörü olduğu gösterilmiştir (39).

Erbakan ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmaya göre 0-1 yaş grubundaki Candidiasis'lerin klinik ve mikolojik incelenmesinde direkt preparatta pseudohypha'ların tabloya hakim olması patojenite lehine bir bulgu olarak bildirilmiştir (9).

Bizim araştırmamızda da direkt preparatta pseudomycelium'ların çokluğu klinik belirtilere eşlik ettiği halde, klinik belirti olmayan kontrol vak'alarında hemen hemen blastosporların görüldüğü dikkati çekmiştir. Bu nedenle biz de direkt preparatta blastosporların pseudomycelium'lara oranının patojenite ile ilişkili olduğu, yahi hypha oluşumu ne kadar fazla ise Candida'nın patojenitesinin o kadar fazla olduğu kanısına katılıyoruz.

Klinik ve direkt mikroskopik incelenmeye dayanan bu kanaati doğrulayan yeni araştırmalar da mevcuttur. Bu araştırmalarda immünize ve non-immünize fare ve tavşanlarda Candida albicans intraperitoneal olarak enjekte edildiği zaman blasto-

spor ve pseudohypha'ların miktarı anlamlı derecede farklılık göstermektedir. Pseudohypha'lar immün olmayan hayvanlarda fazla olduğu halde immünize olanlarda çok nadir bulunmuştur. Buna ilaveten immünize deney hayvanlarında peritoneal yaymalarda lenfosit, eosinofil, granülosit ve makrofajlar artmış olduğu halde nötrofiller azalmış olarak tespit edilmiştir. Esas önemli sonuç periton lavajı örnekleri yeniden kültüre edildiklerinde immünize olmayan hayvanların hepsinde kültürde üreme olduğu halde, immünize olan hayvanlardan alınan lavaj örneklerinde nadiren üreme görülmüştür (26). Bu çok detaylı eksperimental çalışmada pseudohypha'ların mevcudiyetinin patojenite lehine olduğunu göstermektedir. Pseudohypha oluşumunu in-vitro olarak incelendiği araştırmalarda bazı spesifik stümlanların (fetal calf serum ve Tween - 80 gibi) pseudomycelium oluşumunu hızlandırdığını göstermiştir. Kültürde oksijen miktarı azaldığı zamanda pseudomycelium'lar uyarılmaktadır (34). Bu in-vitro bulgular bize in-vivo olarak derinin intertriginöz bölgelerinde oksijenlenmenin azalması ile Candida'ların nasıl patojen hale geçtiğini açıklamaktadır.

Candida'lar hakkında şimdiye kadar sözünü ettiğimiz klinik, mikolojik, immünolojik ve eksperimental araştırmaların yanısıra proflaksi ve tedaviye yönelik araştırmalar da çok sayıda olmakla beraber, tedavi ve profilaksi bizim araştırmamızın konusu dışında olduğu için bu yayınlardan söz edilmemiştir. Yapılan araştırmaların çokluğuna rağmen Candidiasis ve patogenezi henüz cevap arayan birçok sorularla yeni araştırmalara açık bir konu olmaya devam etmektedir.

SONUÇ

1. Candida enfeksiyonlarının artışıında bizim incelememizin sonucuna göre ilk sırayı gebelik, ikinci sırayı kortikosteroid ve antibiotik kullanımı almaktadır. Gebelik gibi fizyolojik neden dışında diğer hazırlayıcı faktörlerin başında ilaç kullanımı geldiği için, memleketimizde kontrolsüz ve gereksiz ilaç kullanımının gittikçe daha önemli boyutlar kazandığı düşüncesindeyiz.

2. Candida'ların klinik görünümleri klasik bilgileri aşan atipik formlar gösterebilmektedir. Bizim araştırmamızın klinik sonuçlarına göre, özellikle saçlı deride pyodermi görünümü veren lezyonlarda candida aranmasının tedavi ve pratik yaklaşım açısından yararlı olacağı kanısındayız.

3. Yapmış olduğumuz mikolojik incelemeler sonunda *C. albicans*'ın en sık, *Candida krusei*'nin ise ikinci sırada patojen olabileceğini tespit etmiş bulunuyoruz. Bu nedenle *Candida albicans* dışında diğer türlerin de uygun ortamda patojenite gösterebilecekleri kanısındayız.

4. Direkt mikroskopik incelemede blastosporların tabloya hakim olmasını normal flora lehine; *Pseudomycelium*'ların fazla görülmesinin patojenite lehine bir bulgu olması dolayısıyla ile direkt inceleme bu özelliklerin tedaviye yol gösterebileceği kanısındayız.

200 şüpheli vaka
50 normal

Ö Z E T

2 yıl

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı klinik ve polikliniğine 1.12.1983-31.12.1985 tarihleri arasında başvuran hastalardan klinik muayene ile candidiasis şüphelenilen 200 vak'a ve kontrol grubu olarak deri ve mukoza bulgusu bulunmayan 50 vak'a inceleme materyalimizi teşkil etmektedir.

Vak'aların 150 (% 75)'i kadın, 50 (% 25)'i erkek olup yaşları 0-70 arasında değişmekteydi (ortalama yaş 28).

200 candidiasis şüphelenilen vak'adan 10 saçlı deri, 38 ağız, 60 anogenital bölge, 88 intertriginöz bölge ve 4 tırnak ve tırnak çevresinden olmak üzere toplam 200 materyal alındı. Vak'alarımız klinik ve mikolojik olarak incelendi.

Klinik incelemede predispozan faktörler üzerinde duruldu. Hazırlayıcı faktör olarak 33 (% 24.4) hamile, 7(% 5.3) yenidoğan dönemi, 4 (% 3.05) malignite (lenfoma), 15 (% 11.4) obesite, 22 (% 16.03) kortikosteroid, 12 (% 9.1) antibiyotik, 18 (% 14.4) oral kontraseptif, 20 (% 15.2) diabetes mellitus lu tespit edildi.

Kültürel incelemede ise; 154 (% 77) C.albicans, 17 (% 8.5)C.krusei, 10 (% 5.0) C.parapsilosis, 7 (% 3.5) C.tropicalis, 6 (% 3.0) C.stellatoidea, 4 (% 2.0) C.pseudotropicalis, 2 (% 1.0) C.guilliermondi bulundu.

Candida enfeksiyonlarının artışında, incelememizin sonucuna göre; ilk sırada gebelik, ikinci sırada kortikosteroid ve antibiyotik sorumludur.

Candida'lar atipik klinik formlar gösterebileceği için, özellikle saçlı deride pyodermi görünümü veren lezyonlarda tedaviye pratik yaklaşım açısından candida aranması yararlı olacaktır.

Direkt mikroskopik incelemede blastosporların tabloya hakim olmasını normal flora lehine; pseudomycelium'ların fazla görülmesi patojenite lehine bir bulgudur.

KAYNAKLAR

1. Altan N, Bke M, zer E: Pruritis Vulva Şikayeti Olanlarda Candida Aranması. XVI.Türk Mikro.Kong., 24-26 Ekim 1974, 325-327.
2. Anderson ML, Odds FC: Adherence of Candida Albicans to Vaginal Epithelia: Significance of Morphological Form and Effect of Ketoconazole. Mykosen 28 (11):531-540, 1985.
3. Baccarini M, Blası E, Puccetti P et al: Phagocytic Killing of Candida Albicans by Different Murine Effectr Cells. Sabouraudia 21:271-286, 1983.
4. Berdicevsky I, Melchinger H, Mller J: Immunoelectronmic -roskopik Investigations of the Cell Walls of Saccharomyces Uvarum Beijerinck (S.Carlsbergensis Hansen) and Candida Albicans (Robin) Berkhout Grown in Calcium Deficient Media. Mykosen 28 (2):77-84, 1985.
5. Berntsson E: Antibodies to Candida Albicans in Healthy, Colonized, and Infected Persons. Mykosen 27 (9):443-451, 1984.

6. Conant NF et al: Manuel of Clinical Mycology. Third Edition W.B.Saunders Company, Philadelphia, 1971, pp:325-364.
7. Costa AL, Valenti A, Veronese M: Study of the Morphofunctional Alterations Produced by Fenticonazole on Strains of Candida Albicans, Using the Scanning Electron Mikroscope (S.E.M). Mykosen 27 (1):29-35, 1984.
8. Emmons CW et al: Medical Mycology. Third Edition, Philadelphia, 1977, pp:185-201.
9. Erbakan N, Soyuer Ü, Öztoprak H: 0-1 Yaş Arasında Olan Çocuklarda Monilial Floranın İncelenmesi. VII.Ulusal Dermatoloji Kongre Kitabı. Bursa Üniversitesi Basımevi, 1980 s:292-296.
10. Farrell SM, Hawkins DF, Ryder TA: Scanning Electron Microscope Study of Candida Albicans Invasion of Cultured Human Cervical Epithelial Cells. Sabouraudia 21:251-254, 1983.
11. Fasel J, Seeliger HPR: Serological Diagnosis of Candida Infections. Mykosen 26 (3):109-131, 1983.
12. Ghannoum MA, Khattar M, Kayed F et al: The Influence of Antineoplastic Agents on Experimental Candidosis in Mice. Mykosen 28 (8):369-387, 1985.
13. Ghannoum MA, Motawy MS, Mübarek ALA et al: Candida albicans Strain Differentiation in Cancer Patients Undergoing Therapy. Mykosen 28 (8):388-393, 1985.
14. Ginter G, Kresbach H: Generalized Pustular Candidosis Following Herpes Zoster Infection. Mykosen 28 (7): 332 - 335, 1985.

15. Grigoriu A, Grigoriu D, Delacretaz J: The genito-Gluteal Candidosis of Small Children Treatment With Tioconazole. Mykosen 27 (6):290-294,1984.
16. Gow NAR, Gooday GW, Growth Kinetics and Morphology of Colonies of the Filamentous form of Candida Albicans. Dept. Microbiol. Üniv. Aberdeen, Marischol Coll. Aberdeen AB 9. AS GBR. J. GEN Microbiol, 1982, 128/g, 2187-2194.
17. Hayashi N, Toshitani S: Kerionlike Skin Candidiasis on the scalp. Mykosen 26 (3):140-144,1983.
18. Heidenblut I, Friedrich E: Study on the Activity of Different Candida Antigen Preparations in the Lymphocyte Transformation Test (LTT) and the Double Radial Immuno - diffusion (ID) in Agar gel. Mykosen 27 (5):233-241,1984.
19. Howanitz N, Nordlund JL, Lerner AB et al: Antibodies to Melanocytes Occurrence in Patients With Vitiligo and Chronic Mucocutaneous Candidiasis. Arch. Dermatol., Vol 117:705-708,1981.
20. Kearns MJ, Davies P, Smith H: Variability of the Adherence of Candida Albicans Strains to human buccal Epithelial Cells: Inconsistency of differences between Strains Related to Virulence. Sabouraudia 21:93-98,1983.
21. Kennedy MJ: Inhibition of Candedi Albicans by the anaerobic Oral Flora of Mice In-Vitro. Sabouraudia 19:205-208, 1981.
22. Kılık M, Fazlı ŞA, Özbal Y: Bakteriolojik İnceleme için gönderilen Vagina akıntısı örneklerinin Mikolojik İnceleme sonuçları. Türk Mikrobiyoloji Derneği Yayın No:1, Serbest Bildiri Özetleri, 1985, 70-71.

23. Kılık M, Fazlı ŞA, Özbal Y: Boğaz sürüntüsü örneklerinde maya mantarı insidensi. Türk Mikrobiyoloji Derneği Yayın No:1, Serbest Bildiri Özetleri, 1985, 118-119.
24. Kuttin ES, Müller J, Douchet C et al: Immunological and Pathological Observations With Candida Albicans-Infected Animals. Sabouraudia 21:185-194, 1983.
25. Kuttin ES, Müller J, Takamiya H et al: Electronmicroscopic Studies of Peritoneal Lauages After Intraperitoneal Application of Candida Albicans to Non-Immunized and Immunized Hosts. Mykosen 27 (3):115-122, 1984.
26. Kuttin ES, Müller J, Vogt A: Gellular Response to Candida Albicans After Intraperitoneal Injection to Non-Immunized Mice and Rabbits. Mykosen 27 (4):175-184, 1984.
27. Kühn G: Comparative Clinical-Serological Examinations of Humoral Antibodies Against Candida Albicans With the Indirect Immunofluorescence and the Double Immunodiffusion. Mykosen 26 (8):400-412, 1983.
28. Kühn G: Correlations Between Candida Albicans Cultural Findings of the Digestive Tract and the titres of Antibodies of the Indirect Candida-Immunofluorescence. Mykosen 28 (7):342-354, 1985.
29. Larone DH: Medically Important Fungi. New York City 1975, pp:35-50.
30. Law EJ, Lee KL, Tewari RP: Enhanced Susceptibility of Burned Mice to Experimental Infection With Candida Albicans. Mykosen 27 (11):562-572, 1984.
31. Mencl K, Otcenasek M, Spacek J et al: Aspergillus restrictus und Candida Parapsilosis Erreger von Endokarditiden Nach Herzklappentransplantationen. Mykosen 28 (3):127-133, 1985.

32. Odds FC, Abbott AB: Modification and Extension of Tests for Differentiation of Candida Species and Strains. *Sabouraudia* 21:79-81, 1983.
33. Palestine RF, Daniel SWP, Liesegang TJ: Late-onset Chronic Mucocutaneous and Ocular Candidiasis and Malignant Thymoma. *Arch. Dermatol.*, 119:580-586, 1983.
34. Preusser HJ, Rostek H: The Effect of Medium and Oxygen Tension on Growth, Morphology and Cytology of *Candida Albicans* In-Vitro. *Mykosen* 26 (10):501-512, 1983.
35. Raith L, Csato M, Dobozy A: Decreased *Candida Albicans* Killing Activity of Granulocytes from Patients with Diabetes Mellitus. *Mykosen* 26 (11):557-564, 1983.
36. Raudonis BM, Smith AG: Germination of the Chlamydospores of *Candida Albicans*. Dept. Pathol. Univ. Maryland Sch. Med. Battimore MD, 2/201 USA-*Mycopathologia (DEN HAAG)* 1982 78/2, 87-91.
37. Renault FR, Costil CJ, Grovin D: Congenital Candidiasis of the Skin. CANDIDOSE CUTANEE CONGENITALE. *Serv. Ped. Hop Salpetriere, F 75651 Paris Codex* 13 FRA Nov. V. *PRESSE MED.* 11/24:1863-1865, 1982.
38. Segal E, Losica HS: Experimental Vaccination with *Candida Albicans* Ribosomes in Cyclophosphamide-Treated Animals. *Sabouraudia* 19:267-273, 1981.
39. Scherwitz C, Martin R, Ueberberg H: Ultrastructural Investigations of the formation of *Candida Albicans* Germ Tubes and Septa. *Sabouraudia* 16:115-124, 1978.
40. Schrenker T, Hauck H, Huschka U: Does IgM-Class Rheumatoid Factor Disturb *Candida* Specific IgM-Diagnostics. *Mykosen* 27 (4):185-190, 1984.

41. Schonheyder H, Anker JJ, Moller CH et al: IgA and IgG Serum Antibodies to *Candida Albicans* in Women of Childbearing Age. *Sabouraudia* 21:223-231, 1983.
42. Schonheyder H, Melbye M, Biggar RJ et al: Oral Yeast Flora and Antibodies to *Candida Albicans* in Homosexual Men. *Mykosen* 27 (11):539-544, 1984.
43. Szarmach H, Malszko E, Wronski A: Some Diagnostic and Epidemiological Problems in the Course of Coexisting Candidiasis and Trichomoniasis in the Human Urogenital Tract. *Mykosen* 26 (6):285-290, 1983.
44. Szepes E, Pacsa S: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for Detection of Antibodies against *Candida Albicans*. *Mykosen* 26 (1):42-45, 1983.
45. Tagami H, Urano SS, Hatchome N: Contact Sensitivity to *Candida Albicans*-comparative studies in man and Animal (guinea-pig). *Brit. J. Dermatol.*, 113:415-424, 1985.
46. Takamiya H, Vogt A, Batsford S et al: Further Studies on the Immunoelectronmicroscopic Localization of Polysaccharide Antigens on Ultra-thin Sections of *Candida Albicans*. *Mykosen* 28 (1):17-32, 1985.
47. Tandon RN, Wahab S, Srivastava OP: Experimental Infection by *Candida Krusei* (Cast) Berkhout Isolated from a Case of Corneal Ulcer and its Sensitivity to Antimycotics. *Mykosen* 27 (7):355-360, 1984.
48. Torosantucci A, Cassone A: Induction and Morphogenesis of Chlamydospores in an Agerminative Variant of *Candida Albicans*. *Sabouraudia* 21:49-57, 1983.

49. Triger DR, Geopel JR, Slator DN et al: Systemic Candidiasis Complicating acuta Hepatic Failure in Patients Treated With Cimetidine. Lancet 2/8251:837-838, 1981.
50. Unat EK: Tıp parazitolojisi, insanda Parazitlik, Kandidiyaz. İstanbul Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fak. Yayınları, 1982, s: 751-764.
51. Vandebussche M, Swinne D: Yeasts Oral Carriage in Denture Wearers. Mykosen 27 (9):431-435, 1984.