

Częstość występowania czynników ryzyka kandydozy błony śluzowej jamy ustnej – analiza retrospektywna

Occurrence of risk factors for oral mucosa candidiasis and their frequency – retrospective analysis

Mariusz Bochniak¹, Aleksandra Cydejko¹, Aida Kusiak¹, Dariusz Świetlik²

¹ Katedra i Klinika Periodontologii i Chorób Błony Śluzowej Jamy Ustnej, Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik: dr hab. n. med. *Aida Kusiak*, prof. GUM

² Zakład Biostatystyki i Sieci Neuronowych, Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik: dr n. med. *Dariusz Świetlik*

HASŁA INDEKSOWE:

kandydoza błony śluzowej jamy ustnej, czynniki ryzyka infekcji grzybiczej, *Candida*

KEY WORDS:

oral mucosa candidiasis, risk factors for fungal infection, *Candida*

Streszczenie

Wprowadzenie. Kandydoza jest jedną z najczęstszych schorzeń błony śluzowej jamy ustnej. Dotyczy wszystkich grup wiekowych, w szczególności populacji ludzi starszych. Różne gatunki grzybów drożdżopodobnych stanowią składową naturalnej mikroflory jamy ustnej. Drogę klinicznie jawnemu zakażeniu toruje szereg czynników ryzyka zarówno miejscowych, jak i ogólnoustrojowych, naruszających równowagę biologiczną środowiska jamy ustnej.

Cel pracy. Celem pracy była retrospektywna ocena częstości występowania potencjalnych czynników ryzyka infekcji grzybiczej wśród pacjentów ze zdiagnozowaną kandydozą błony śluzowej jamy ustnej.

Material i metody. Grupę badaną stanowiło 228 osób (152 kobiety i 76 mężczyzn), średnia wieku 60.9 ± 13.5 lat, u których zdiagnozowano kandydozę błony śluzowej jamy ustnej. Przeprowadzono retrospektywną analizę dokumentacji medycznej, biorąc pod uwagę dane z wywiadu medycznego i badania przedmiotowego dotyczące potencjalnych czynników ryzyka infekcji grzybiczych.

Summary

Introduction. Candidiasis is one of the most common diseases of oral mucosa. It affects all age groups, in particular the elderly population. Yeast-like fungi are constituents of natural oral microflora. A number of risk factors are known to contribute to the clinically overt infection, both local and systemic, which disrupts the biological balance of the oral environment.

Aim of the study. To perform a retrospective assessment of the frequency of occurrence of potential risk factors for fungal infection among patients diagnosed with oral candidiasis.

Material and methods. The study group consisted of 228 people (152 women, 76 men), on average aged 60.9 ± 13.5 years, diagnosed with candidiasis of oral mucosa. A retrospective analysis of medical records was conducted, taking into account the data from the medical interview and physical examination, which concerned potential risk factors for fungal infections.

Results. Candidiasis was diagnosed almost twice as often in women as in men. Only in about 8% of cases no recognized risk factors for fungal infection were found. The dominant risk factor

Wyniki. Kandydozę diagnozowano prawie dwukrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Tylko w ok. 8% przypadków nie stwierdzono żadnego z uznanych czynników ryzyka infekcji grzybiczej. Dominującym czynnikiem ryzyka było użytkowanie ruchomych uzupełnień protetycznych (65.35% pacjentów). Schorzenia związane z potencjalnymi zaburzeniami odporności stwierdzono w 25% przypadków. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy podgrupą kobiet i mężczyzn w rozpowszechnieniu analizowanych czynników, za wyjątkiem nikotynizmu, znamienne częściej raportowanemu wśród mężczyzn.

Wnioski. W kontekście ograniczenia częstości infekcji grzybiczych istotną kwestią jest wzmocnienie wielospecjalistycznej opieki stomatologicznej nad pacjentami użytkującymi ruchome uzupełnienia protetyczne, biorąc pod uwagę także częste współwystępowanie kserostomii.

was the use of removable dentures (65.35% of patients). Diseases associated with potential disorders of immunity were found in 25% of cases. There were no significant gender differences related to the prevalence of the analysed factors, with the exception of nicotine addiction, observed significantly more frequently in men.

Conclusions. As far as the reduction of the incidence of fungal infections is concerned, the important issue is increasing multi-specialist dental care for patients using removable prosthetic restorations, also taking into account the frequent co-occurrence of xerostomia.

Wstęp

Infekcje grzybicze należą do najczęstszych schorzeń błony śluzowej jamy ustnej. Dotyczą wszystkich grup wiekowych, ale częstość ich występowania jest szczególnie duża w populacji ludzi starszych. Aktualnie są istotnym codziennym problemem klinicznym dla lekarzy specjalizujących się w szeroko pojętej medycynie jamy ustnej, ale także dla praktyk ogólnostomatologicznych i lekarzy pierwszego kontaktu. Stanowią też jedną z najistotniejszych patologii związanych z użytkowaniem protez. Głównym czynnikiem etiologicznym infekcji grzybiczych błony śluzowej jamy ustnej są grzyby drożdżopodobne z rodzaju *Candida*. Najczęściej izolowanym gatunkiem od lat pozostaje *C. albicans* – jest on odpowiedzialny za ok. 60-80% zdiagnozowanych w skali światowej infekcji grzybiczych obszaru jamy ustnej i gardła. Długoterminowe badania epidemiologiczne wskazują na rosnący odsetek zakażeń innymi gatunkami *Candida*, określanymi wspólnie „*non-albicans*”. Wśród nich

jako potencjalnie najgroźniejsze wskazywane są *C. glabrata* i *C. krusei*.¹⁻⁴

Grzyby stanowią składową naturalnej komensalnej mikroflory jamy ustnej, występują u około połowy ludzi, a w niektórych populacjach odsetek nosicielstwa sięga nawet 75%.^{3,5} W populacji ludzi młodych w Polsce szczepy *Candida* zostały wyizolowane z jamy ustnej w ok. 40% przypadków.⁶ Z powyższych powodów kandydoza błony śluzowej jest najczęściej traktowana jako rodzaj dysbiozy, ma wiele cech infekcji oportunistycznej, której wystąpienie jest wynikiem zaburzenia naturalnej biologicznej równowagi pomiędzy drobnoustrojami a mechanizmami obronnymi gospodarza - nosiciela. Stopień kolonizacji błony śluzowej przez grzyby, możliwość ich rozwoju, łatwość inwazji tkankowej i w efekcie wystąpienie objawów klinicznych kandydozy w znaczącej mierze są związane z szeregiem czynników predysponujących, wywierających swój destabilizujący naturalną homeostazę wpływ zarówno lokalnie, jak i w wymiarze ogólnoustrojowym.

Kandydoza błony śluzowej jest powszechną patologią jamy ustnej u osób z różnego typu zaburzeniami odporności.⁷⁻¹¹ Powszechnie uznawanymi ogólnoustrojowymi czynnikami ryzyka kandydozy są cukrzyca oraz inne zaburzenia endokrynologiczne.^{12,13} Zwiększone ryzyko infekcji grzybiczych to częsty efekt niepożądany antybiotykoterapii, prowadzącej do zachwiania równowagi ekosystemu jamy ustnej. Miejscowe czynniki ryzyka związane są głównie z użytkowaniem ruchomych uzupełnień protetycznych, szczególnie całodobowym, oraz w przypadkach zaniedbań w ich higienie – kandydoza stanowi rozpowszechnioną stomatopatię protetyczną, stwarzającą znaczne problemy terapeutyczne.¹⁴⁻¹⁶ Ważne czynniki predysponujące związane są z obniżeniem wydzielania śliny, w najistotniejszej formie występującej w schorzeniach autoimmunologicznych oraz jako efekt niepożądany radioterapii.¹⁷⁻¹⁹ Kandydozę wymienia się ponadto wśród objawów niepożądanych wziewnej terapii steroidowej, a rzadziej także miejscowej terapii immunosupresyjnej, m.in. miejscowego leczenia liszaja płaskiego.^{20,21} Do czynników ryzyka infekcji grzybiczych część autorów zalicza także nikotynizm.²² Problem rozpowszechnienia czynników ryzyka infekcji grzybiczych jest dodatkowo nasilony poprzez ich nakładanie się – w grupie osób starszych znaczny odsetek pacjentów jest leczony protetycznie, a zarazem często boryka się z problemem obniżenia wydzielania śliny oraz cierpi na schorzenia ogólnoustrojowe.

Podjęcie kliniczne infekcji grzybiczej błony śluzowej jamy ustnej wymaga potwierdzenia obecności patogenów jedną z metod badania mikologicznego. W złożonym procesie leczenia istotny jest odpowiedni dobór leku przeciwgrzybiczego, najlepiej w oparciu o antymykogram. Dla uzyskania sukcesu klinicznego kluczowym czynnikiem jest właściwa identyfikacja, a następnie eliminacja

infekcji, jak również redukcja czynników predysponujących do jej wystąpienia. W leczeniu nie powinniśmy polegać jedynie na terapii związanej z ordynowaniem leków przeciwgrzybiczych. Przy braku szerszego spojrzenia na etiopatogenezę kandydozy, przy zlekceważeniu mnogości potencjalnych czynników predysponujących, próba jej leczenia najczęściej nie przynosi stabilnych efektów – dochodzi do nawrotów choroby. Stabilny sukces kliniczny w wielu przypadkach wymaga współpracy pomiędzy stomatologami a lekarzami medycyny wielu specjalności, a trudności z profilaktyką nawrotów ujawniają się szczególnie u osób starszych z wieloma schorzeniami ogólnoustrojowymi oraz pacjentów onkologicznych.^{2,4,8,9}

Dane z piśmiennictwa wskazują na rosnące rozpowszechnienie czynników predysponujących do infekcji grzybiczych w wielu krajach w ciągu ostatniej dekady.⁴ Wciąż rośnie liczba osób poddawanych terapii immunosupresyjnej, co ma związek z rozwojem transplantologii oraz postępami w diagnostyce i leczeniu schorzeń o etiologii autoimmunologicznej. Częstość diagnozowania cukrzycy wzrasta w wielu krajach, wzrasta także użycie leków związanych z ryzykiem polekowej kserostomii.^{12,17} Z tego powodu badania częstości występowania potencjalnych czynników ryzyka kandydozy błony śluzowej jamy ustnej oraz monitorowanie trendów ich zmian pozostaje aktualnym i istotnym z klinicznego punktu widzenia zagadnieniem, które ma późniejsze odzwierciedlenie w lepszej efektywności terapii oraz profilaktyce nawrotów schorzenia.

Cele pracy

Retrospektywna ocena częstości występowania potencjalnych czynników ryzyka infekcji grzybiczej wśród pacjentów ze zdiagnozowaną kandydozą błony śluzowej jamy ustnej.

Material i metody

Material badany stanowili pacjenci uniwersyteckiej specjalistycznej poradni chorób przyzębia i błony śluzowej jamy ustnej, u których zdiagnozowano i leczono kandydozę błony śluzowej jamy ustnej różnych klinicznych typów w latach 2015-2018. Grupę badaną stanowiło 228 osób (152 kobiety i 76 mężczyzn), w wieku od 26 do 88 lat (średnia $60,9 \pm 13,5$ lat, mediana 61 lat).

Kliniczna diagnoza infekcji grzybiczej była w każdym przypadku potwierdzana za pomocą hodowlanych badań mikologicznych z oznaczeniem antymykogramu, wykonanych w pracowni mikrobiologii. Były to ogólnodostępne komercyjnie testy, używane standardowo w klinicznym algorytmie diagnostyczno-terapeutycznym infekcji grzybiczych. Material z wymazów pobieranych z błony śluzowej jamy ustnej wysiewano na agarze Sabouraud'a i inkubowano w temp. 37°C od 24 do 48h w warunkach tlenowych. Grzyby drożdżopodobne zidentyfikowano na podstawie: charakterystyki morfologicznej, zdolności formowania chlamydospor, testu filamentacji, charakterystyki wzrostu na podłożach chromogennych oraz testów biochemicznych. Przeprowadzono retrospektywną analizę dokumentacji medycznej pacjentów badanej grupy ze zwróceniem uwagi na dane z badania podmiotowego i przedmiotowego, które dotyczyły potencjalnych czynników ryzyka infekcji grzybiczych. Analizie poddano następujące dane: wiek, płeć, wyizolowany szczep *Candida*, fakt nawrotu zakażenia grzybiczego w ciągu ostatnich 5 lat, nikotynizm, użytkowanie ruchomych uzupełnień protetycznych, nocne użytkowanie protez, potencjalne niedobory odporności wszystkich typów (z uszczegółowieniem danych dotyczących cukrzyca, infekcji HIV, ogólnoustrojowej terapii immunosupresyjnej, chemioterapii), wziewna terapia steroidowa, radioterapia w rejonie głowy i szyi, antybiotykoterapia ogólnoustrojowa

w czasie 3 miesięcy poprzedzających diagnozę infekcji grzybiczej, zmniejszenie wydzielania śliny. Ten ostatni parametr oceniano na podstawie danych z badania klinicznego jamy ustnej (sucha błona śluzowa lub obecność niewielkiej ilości gęstej, lepkiej śliny, dodatnia próba lusterkowa).

Do oceny częstości występowania poszczególnych czynników ryzyka w całej badanej grupie oraz w podgrupach kobiet i mężczyzn zastosowano test niezależności Chi-kwadrat dla zmiennych jakościowych. Analizę statystyczną przeprowadzono z użyciem pakietu Statistica (StatSoft, Inc. (2014)) oraz arkusza kalkulacyjnego Excel (Microsoft). Przyjęto poziom istotności $p < 0,05$. Badania zostały zaakceptowane przez uniwersytecką Niezależną Komisję Bioetyczną Do Spraw Badań Naukowych (uchwała nr NKBBN/246/2019).

Wyniki

Podstawowe dane dotyczące badanej grupy zestawiono w tabeli 1. W badanym materiale wśród pacjentów z kandydozą dominowały kobiety – podgrupa kobiet była niemal dwukrotnie liczniejsza od podgrupy mężczyzn. U 26,32% ogółu badanych odnotowano zakażenie szczepami *Candida non-albicans*, zaś u 27,63% odnotowano nawrót kandydozy. W odniesieniu do w/w danych nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy podgrupą kobiet i mężczyzn. Częstość występowania analizowanych potencjalnych czynników ryzyka zakażeń grzybiczych w grupie badanej oraz w podgrupach kobiet i mężczyzn przedstawiono w tabeli 2. Najczęstszym czynnikiem ryzyka było użytkowanie ruchomych uzupełnień protetycznych - użytkownicy protez stanowili 65,35% chorych leczonych z powodu kandydozy jamy ustnej. Schorzenia i stany z potencjalnymi niedoborami odporności odnotowano u 25% badanych – najczęściej występowała cukrzyca (10,09% ogółu badanych).

T a b e l a 1. Charakterystyka grupy badanej

	Ogółem	Kobiety	Mężczyźni	Wartość p
Liczba osób (n/%)	228/100%	150/65,79%	78/34,21%	0,0001*
Średnia wieku ± odch. std (lata)	60,9 ± 13,5	61,1 ± 13,7	60,5 ± 13,2	0,7579
Zakres wieku (lata)	26-88	26-88	28-83	–
Liczba osób z nawrotem kandydozy (n/%)	63/27,63%	43/28,67%	20/25,64%	0,6279
Liczba osób z wyizolowanymi gatunkami <i>C. non-albicans</i> (n/%)	60/26,32%	42/28,00%	18/23,08%	0,4232

Legenda: * p<0,05

T a b e l a 2. Częstość występowania potencjalnych czynników ryzyka infekcji grzybiczych jamy ustnej w grupie badanej

Potencjalny czynnik ryzyka infekcji grzybiczej jamy ustnej	Ogółem (228 osób)		Kobiety (150 osób)		Mężczyźni (78 osób)		Wartość p
	n	%	n	%	n	%	
Nikotyzm	44	19,3	23	15,33	21	26,92	0,0354 *
Użytkowanie protez ruchomych	149	65,35	96	64	53	67,94	0,5522
Użytkowanie protez ruchomych w nocy	29	12,72	22	1,67	7	8,97	0,2210
Potencjalne niedobory odporności wszystkich typów	57	25,00	39	26,00	18	23,08	0,6287
Cukrzyca	23	10,09	16	10,67	7	8,97	0,6873
Zakażenie HIV	1	0,44	0	0	1	1,28	0,1646
Ogólnoustrojowa terapia immunosupresyjna	17	7,46	14	9,33	3	3,84	0,1346
Chemioterapia	8	3,51	4	2,67	4	5,13	0,3379
Inne niż w/w schorzenia z potencjalnymi niedoborami odporności	9	3,95	6	4,00	3	3,84	0,9549
Radioterapia w zakresie głowy i szyi	6	2,63	3	2,00	3	3,84	0,4087
Zmniejszenie wydzielania śliny	33	14,47	23	15,3	10	12,82	0,6089
Wziewna terapia steroidowa	13	5,70	9	6,00	4	5,13	0,7877
Ogólnoustrojowa antybiotykoterapia w okresie ostatnich 3 m-cy	40	17,54	27	18,00	13	16,67	0,8017

Legenda: * p<0,05

7,46% chorych poddawanych było terapii immunosupresyjnej, natomiast ponad 17% badanych przyjmowało antybiotyki w czasie 3 m-cy przed diagnozą kandydozy. Pomiedzy podgrupą kobiet i mężczyzn nie wykazano istotnych różnic, za wyjątkiem nikotynizmu, znamienne częściej obserwowanego wśród mężczyzn (26,92% vs 15,33%). W dokumentacji medycznej 19 osób (13 kobiet i 6 mężczyzn) nie znaleziono danych dotyczących żadnego z analizowanych w niniejszym badaniu czynników ryzyka. Stanowiło to tylko 8,33% ogółu osób badanych (8,67% kobiet oraz 7,69% mężczyzn).

Dyskusja

Obserwacje dotyczące struktury płci wśród osób ze zdiagnozowaną kandydozą błony śluzowej jamy ustnej oraz najczęściej występującego potencjalnego czynnika ryzyka tej infekcji są zbliżone do wyników analizy danych pacjentów z lat 2009-2011, opublikowanej przez Marciszyna i wsp.²³ Odsetek kobiet z infekcją *Candida* wyniósł 73,6%, a odsetek osób użytkujących protezy ruchome był niemal identyczny z wynikami uzyskanymi w analizie niniejszej (65,2% vs 65,35%) – co dowodzi niezmiennie znacznego rozpowszechnienia tego czynnika ryzyka w aspekcie czasu. W danych opublikowanych przez Reinhardta i wsp. kobiety dotknięte były grzybicą jamy ustnej aż czterokrotnie częściej niż mężczyźni. W dyskusji autorzy zwracają jednak również uwagę na fakt, iż kobiety zazwyczaj częściej szukają pomocy medycznej w przypadku wystąpienia objawów *candidosis*.²⁴ Liczba osób starszych na świecie rośnie, rozpowszechnienie kolonizacji jamy ustnej przez grzyby w tej populacji jest wysoki, a użytkowanie protez jako najczęściej identyfikowany czynnik ryzyka rozwoju kandydozy jamy ustnej dotyczy w szczególności tej grupy wiekowej. Niekorzystnym zmianom mikroflory jamy ustnej sprzyjają ponadto niedobory i zmiany w składzie śliny, trudności

w utrzymywaniu prawidłowej higieny oraz nakładanie się innych czynników ryzyka.^{16,25-29} Protezy jako rezerwuariusz grzybów drożdżopodobnych są często efektem braku przestrzegania zasad ich prawidłowego użytkowania (np. użytkowanie całodobowe). Wśród osób, które użytkują protezy w dzień i w nocy stwierdzano infekcje grzybicze istotnie częściej w porównaniu z osobami użytkującymi je tylko w ciągu dnia.³⁰ Czynnikiem o istotnym znaczeniu są także urazy mechaniczne spowodowane niestabilnością protezy, związanej z zanikami podłoża protetycznego, brakiem właściwego dopasowania lub nieprawidłowym wykonaniem.^{14-16,25,27,31,32} Interesujące dane opublikowali Loster i wsp.³³ Wśród użytkowników protez całkowitych kandydozę stwierdzali częściej w grupie pacjentów młodszych (≤ 50 lat) i odnotowali również większą różnorodność gatunków *Candida* izolowanych z miejsc infekcji, w porównaniu do pacjentów starszych.

Oportunistycznym patogenom grzybiczym, powodującym miejscowe lub ogólnoustrojowe infekcje, ulegają często osoby z obniżoną odpornością. Komensalny mykobiom jamy ustnej może nabierać cech patogennych i stawać się źródłem klinicznie jawnej infekcji w warunkach zaburzonej równowagi biologicznej. Pacjenci, u których stwierdza się zaburzenia immunologiczne, poddani steroidoterapii bądź terapii immunosupresyjnej są istotnie bardziej narażeni na infekcje *Candida spp.*^{7-9,18,34} W badaniach własnych u 25% osób występowały schorzenia z potencjalnymi deficytami odporności, najczęstszym schorzeniem była cukrzyca (ok. 10% badanych). U osób chorych na cukrzycę, szczególnie źle kontrolowaną, wiele mechanizmów obrony nieswoistej błony śluzowej (w tym także sama ilość śliny) ulega upośledzeniu; obserwuje się często kserostomię, obłożony język i halitozę, ale także zwiększoną proliferację mikroorganizmów o patogennym potencjale. Infekcje jamy ustnej w tej grupie mogą być powodowane przez

szerokie spektrum mikroorganizmów, kandydoza należy do najczęściej raportowanych w literaturze. Wśród osób z cukrzycą w wielu badaniach wykryto wyższe odsetki nosicielstwa *Candida spp.* w jamie ustnej w porównaniu z grupami kontrolnymi, *C. albicans* był zazwyczaj najczęściej izolowanym gatunkiem.¹³ W obserwacji *Zomorodiana* i wsp.³⁵ odnotowano wśród cukrzyków ogólnie zwiększoną kolonizację grzybami, nie stwierdzono natomiast bezpośredniej korelacji między wysokim obciążeniem *Candida* a poziomem glikowanej hemoglobiny. W badaniu *Chouchan* i wsp.¹² odsetek nosicielstwa *Candida* wśród chorych z nieprawidłowo kontrolowaną cukrzycą typu II określono na 90% i najczęściej izolowano gatunek *C. glabrata* – aż w 56,65% przypadków. W grupie chorych z dobrze kontrolowaną cukrzycą odsetki te były mniejsze – wyniosły odpowiednio 63,3% oraz 40%. Wg autorów czynnikiem przyczyniającym się do zwiększonego występowania nosicielstwa jest wzrost poziomu glukozy w ślinie. W analizie *Dorockiej-Bobkowskiej* i wsp.³⁶ wykazano statystycznie istotnie zwiększony odsetek występowania stomatopatii protetycznych związanych z nadkażeniem grzybiczym wśród użytkowników protez całkowitych z cukrzycą typu II w porównaniu z grupą kontrolną osób bez cukrzycy. Istotne różnice dotyczyły także stopnia nasilenia objawów klinicznych schorzenia. Występowała ich korelacja z poziomem hemoglobiny glikowanej (HbA1c), co dowodzi silnego oddziaływania źle kontrolowanej cukrzycy na wystąpienie i kliniczny przebieg kandydozy.

Analizując uzyskane wyniki badań własnych widoczna jest relatywnie często diagnozowana kandydoza u pacjentów w trakcie ogólnoustrojowej terapii immunosupresyjnej – ten czynnik ryzyka odnotowano u 7,46% ogółu badanych, częściej u kobiet (9,33% vs 3,84%), aczkolwiek bez statystycznej istotności. W grupie szczególnego ryzyka znajdują się pacjenci po

przeszczepieniu narządów, poddani agresywnej i długotrwałej terapii immunosupresyjnej, u których może występować postać rzekomobłoniasta kandydozy, a także inne formy grzybicy jamy ustnej, np. aspergilloza, w leczeniu ambulatoryjnym stanowiąca przypadek rzadki. Z obserwacji *Lewińskiej* i wsp.¹¹ wynika, iż u pacjentów po przeszczepieniu nerki już w pierwszym miesiącu przyjmowania leków immunosupresyjnych kandydoza rzekomobłoniasta jamy ustnej wystąpiła u 20,4% badanych. W obserwacjach innych autorów drożdżycę odnotowywano zwykle u 20-60%, a w niektórych sytuacjach nawet u 100% osób poddanych transplantacji narządów.³⁷ Zaobserwowano, iż infekcja pojawia się niezależnie od schematu terapii immunosupresyjnej i w porównywalnym stopniu dotyczy pacjentów przyjmujących cyklosporynę A oraz takrolimus. Nie stwierdzono jednoznacznie, który z leków immunosupresyjnych bardziej predysponuje do pojawienia się kandydozy – wszyscy poddani leczeniu immunosupresyjnemu byli narażeni na wystąpienie infekcji.¹¹ W badaniach *Fanghtam* i wsp.¹⁰ zidentyfikowano wiele czynników ryzyka kandydozy u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym, w tym przyjmowanie prednizonu, innych leków immunosupresyjnych oraz antybiotyków. Częste zakażenia grzybicze jamy ustnej stwierdzano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek; *Thorman* i wsp.³⁸ w tej grupie chorych diagnozowali tego typu infekcje w 32% przypadków. W ocenie zwiększonego ryzyka kandydozy autorzy podkreślają znaczenie kumulacji czynników ryzyka. Obserwowana kserostomia w wywiadzie, związana ze znacznym zmniejszeniem wydzielania śliny, była związana z trzykrotnie zwiększoną zapadalnością na zakażenie grzybicze.

Opublikowano szereg doniesień stwierdzających, że kandydoza jamy ustnej jest jedną z siedmiu głównych zmian patologicznych w jamie ustnej związanych z HIV. Jest najczęstszą (do 70% przypadków) i zarazem jedną

z najwcześniejszych oznak niedoborów odporności w przebiegu tego zakażenia. Częstość grzybiczych zakażeń oportunistycznych wzrasta u chorych z liczbą limfocytów CD4 spadającą poniżej 200/ μ l. Warto jednak nadmienić, że rozpowszechnienie kandydozy jamy ustnej wśród zakażonych wirusem HIV zmniejszyło się znacząco wraz z wprowadzeniem schematów wysoce aktywnej terapii przeciwretrowirusowej.³⁹⁻⁴¹ *Mushi* i wsp.⁴² donoszą o zwiększonej częstości izolacji gatunków *C. non-albicans* o wyższej wirulencji. W naszym materiale był tylko pojedynczy przypadek pacjenta HIV-pozytywnego. Należy jednak zakładać pewne ryzyko ukrywania faktu nosicielstwa HIV przez pacjentów podczas badania podmiotowego. Część pacjentów jest leczona w poradniach stomatologicznych z dedykowanym kontraktem NFZ na świadczenia dla grupy wysokiego ryzyka chorób zakaźnych, natomiast cięższe przypadki infekcji grzybiczych, w tym towarzyszące AIDS pełnoobjawowemu, najprawdopodobniej są poddawane terapii w ramach kompleksowej opieki specjalistycznej nad tą grupą chorych.

Analizując wiek grupy badanej (ponad połowa chorych to osoby w wieku ponad 60 lat) oraz rozpowszechnienie dwóch najczęstszych czynników ryzyka (tj. użytkowania protez i potencjalnej immunoniekompetycji) można wyjaśnić stosunkowo duży odsetek izolacji szczepów *Candida* innych niż *C. albicans*. Wiele doniesień dotyczy wyższej częstości występowania gatunków *non-albicans* w przypadku infekcji grzybiczych błony śluzowej u osób w podeszłym wieku użytkujących ruchome uzupełnienia protetyczne.^{2,4,14,26,31} W ostatnich latach szczepy *C. glabrata* i *C. krusei* stały się istotnym czynnikiem patologicznym infekcji chorych z upośledzeniem odporności oraz u chorych z nowotworami okolicy głowy i szyi – zarówno jako patogeny izolowane pojedynczo, jak i składniki koinfekcji. Częstość izolacji *C. glabrata* może sięgać 44-56%, gatunek ten

charakteryzuje się szerokim spektrum mechanizmów lekooporności, może być oporny na wiele leków – w tym powszechnie stosowane pochodne azolowe - np. flukonazol. W porównaniu z *C. albicans* należy podkreślić wyższe zdolności adhezji do powierzchni protez i tym samym potencjalne trudności w eliminacji podczas terapii. Wg wielu autorów stomatopatie protetyczne związane z nadkażeniem gatunkami *C. non-albicans* obarczone są wyższym ryzykiem nawrotów.^{12,42-46} W naszym materiale stwierdzono ponad 27% przypadków nawrotu kandydozy błony śluzowej w ciągu 5 lat. Jest to stosunkowo duży odsetek; wśród osób z nawrotami infekcji dominowali pacjenci z grupy wiekowej 60+ z wyizolowanymi szczepami *non-albicans*.

Pacjenci onkologiczni stanowią grupę o dużym narażeniu na infekcje, co związane jest z metodami leczenia skutkującymi znacznymi efektami ubocznymi w zakresie mechanizmów odpornościowych (chemioterapia i radioterapia).^{8,47} W naszym materiale pacjenci z tych grup nie stanowili znaczącego odsetka, co częściowo może być spowodowane faktem, iż ta grupa pacjentów rzadziej szuka pomocy lekarskiej w trybie ambulatoryjnym – powikłania infekcyjne w czasie leczenia onkologicznego mogą być leczone przez onkologów w ramach opieki kompleksowej, często jeszcze w warunkach szpitalnych. W przeglądzie 39 badań, przeprowadzonym przez *Lalla* i wsp.,⁸ obliczono średnią częstość występowania klinicznie jawnej kandydozy jamy ustnej u chorych z nowotworami. Przed terapią onkologiczną wynosiła ona 7,5%, w trakcie terapii wzrastała średnio do 39,1%, a po jej zakończeniu wyniosła 32,6%. Odsetek nosicielstwa *Candida* wynosił natomiast odpowiednio 48,2%, 72,25% oraz 70,1%. Chemioterapia i radioterapia były czynnikami niezależnie wpływającymi na w/w zmiany. *Diaz* i wsp.⁴⁸ w grupie chorych poddawanych chemioterapii ocenili częstość kandydozy jamy ustnej na 20% oraz udowodnili

korelację infekcji ze zmniejszeniem wydzielania śliny oraz zmniejszaniem liczby neutrofilów; nie odnotowali istotnych korelacji z przesunięciami w składzie gatunkowym mykobiomu, do których dochodziło w trakcie cykli chemioterapeutycznych. Radioterapia regionu głowy i szyi jest obarczona szeregiem efektów niepożądanych o wybitnej istotności klinicznej - w tym związane są z zapaleniem błony śluzowej (mucositis) i kserostomią. Konsekwencją znacznego zmniejszenia wydzielania śliny i ew. współistniejącej immunosupresji (nasilonej w przypadku równoległej chemioterapii) są różne postaci infekcji grzybiczych, w tym rzadziej obserwowana w innych sytuacjach kandydoza rzekomobłoniasta.^{43,47} Kserostomia paradiacyna w istotny sposób obniża jakość życia, upośledzając wszystkie czynności fizjologiczne jamy ustnej. Może być stanem dożycowym, stanowiąc nieusuwalny czynnik ryzyka nawrotów infekcji grzybiczej. Wykazano, że występowanie kandydozy jamy ustnej jest skorelowane z okresami neutropenii oraz nasilenia mucositis; potwierdzono także statystyczną korelację z dawkami radioterapii.⁴⁹ W tej grupie chorych multidyscyplinarna opieka lekarska nabiera szczególnego znaczenia.

Infekcje grzybicze należą do częstych powikłań antybiotykoterapii, szczególnie długotrwałej i szerokospektralnej, w największym stopniu naruszającej naturalną równowagę mikrobiomu jamy ustnej.^{4,50} Niekorzystne zjawiska dotyczące współczesnej antybiotykoterapii narastają – głównie z powodu jej nadużywania. Narastanie lekooporności drobnoustrojów wymusza przedłużanie terapii i zwiększanie dawek leku; rośnie odsetek nieskutecznych terapii empirycznych I rzutu, w konsekwencji zmuszając lekarzy do powtarzania terapii z użyciem kolejnych leków. Poantybiotykowe powikłania grzybicze są problemem ogólnomedycznym. W naszym materiale relatywnie duży odsetek badanych – ok. 18% – zgłaszał fakt przyjmowania antybiotyków w ciągu 3 miesięcy

poprzedzających diagnozę kandydozy. Warto nadmienić, że stosunkowo często był to jedyny uchwytny czynnik ryzyka infekcji grzybiczej u osób młodych – poniżej 30 roku życia, a obraz kliniczny odpowiadał najczęściej ostrej kandydozie rumieniowej z nagłym początkiem objawów. Wpływ antybiotykoterapii na ryzyko kandydozy u osób starszych jest trudniejszy do oceny z powodu nakładania się szeregu innych czynników. Obiektem wielu badań są metody minimalizacji ryzyka kandydozy postantybiotykowej. Podstawę stanowi postulat racjonalnego określania wskazań do antybiotykoterapii i preferowania terapii celowanej. Badany jest wpływ stosowania różnych form probiotyków w celu jak najszybszej normalizacji ekosystemu jamy ustnej, ale wypracowanie prewencyjnego algorytmu wymaga dalszych analiz.⁵¹ Uzyskanie stabilnego korzystnego mikrobiomu jamy ustnej może być elementem profilaktyki infekcji grzybiczych w szerszym aspekcie, nie tylko w kontekście poantybiotykowym. *Ishikawa* i wsp.⁵² oceniali wpływ probiotyków na stopień nosicielstwa *Candida* u pacjentów użytkujących protezy. Wyniki dowodzą, że probiotyki zawierające *L. rhamnosus*, *L. acidophilus* oraz *B. bifidum* redukują stopień kolonizacji *Candida* u pacjentów bez objawów kandydozy. Mogą stanowić cenną uzupełniającą metodę profilaktyczną. Inhibujący wpływ *L. rhamnosus* oraz *L. casei* na grzybiczy biofilm na powierzchni protez udowodnili także *Song* i wsp.,⁵³ wskazując na te gatunki bakterii jako idealne w prewencji i uzupełniającej terapii stomatopatii protetycznych związanych z nadkażeniem grzybiczym. Antybiotykoterapia jako czynnik ryzyka kandydozy nie jest rozpatrywana w literaturze wyłącznie w kontekście zaburzeń flory jamy ustnej. Opublikowano doniesienia o bezpośrednim wpływie antybiotyków β -laktamowych na biologię *Candida spp.* – stymulację wzrostu i zwiększanie aktywności proteolitycznej.⁵⁴

Kandydoza jamy ustnej jest potencjalnym

objawem niepożądanym wziewnej terapii steroidowej u chorych na astmę oskrzelową oraz inne schorzenia układu oddechowego. U podstaw tego zjawiska bierze się pod uwagę nie tylko lokalną supresję mechanizmów odpornościowych, ale także zwiększenie stężenia glukozy w ślinie.⁴ *Erdogan* i wsp.²¹ stwierdzili wystąpienie infekcji grzybiczej jamy ustnej u 19,4% pacjentów z astmą oskrzelową. Nie stwierdzono dodatkowej korelacji z płcią, wiekiem, okresem leczenia astmy, cukrzycą i kserostomią. Natomiast w badaniach *Dekhuijzena* i wsp.⁵⁵ wykazano zależności pomiędzy schematami i dawkami wziewnej terapii przewlekłej obturacyjnej choroby płuc a występowaniem infekcji grzybiczej jamy ustnej. W analizie *van Bowena* i wsp.⁵⁶ najwyższe ryzyko infekcji stwierdzono w czasie 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia wziewnymi steroidami. Wpływ miejscowej terapii steroidowej błony śluzowej jamy ustnej w przebiegu niektórych schorzeń, szczególnie o autoimmunologicznej etiopatogenezie, był także przedmiotem badań, jednak istotne zwiększenie ryzyka infekcji grzybiczych na tym tle nie jest faktem jednoznacznie potwierdzonym.⁴⁹ *Marable* i wsp.²⁰ odnotowali występowanie kandydozy jamy ustnej u 13,6% spośród 315 pacjentów leczonych miejscowymi lekami steroidowymi z powodu liszaja płaskiego; nie odnotowano natomiast skuteczności równoległego prewencyjnego stosowania antymykotyków.

Najistotniejszym miejscowym czynnikiem predysponującym do kandydozy jamy ustnej wśród naszych badanych było zmniejszenie wydzielania śliny. Jej cechy stwierdzono w badaniu klinicznym u 14,47% pacjentów, nieco częściej wśród kobiet. Ślina jest niezbędna do utrzymania zdrowia jamy ustnej. Spełnia ona istotne funkcje – poza czynnościami nawilżania, oczyszczania i buforowania, odgrywa rolę antybakteryjną i przeciwgrzybiczą. Stopień kolonizacji błony śluzowej przez grzyby w dużej mierze jest zależny od ich

interakcji z histatynami ślinowymi - zmniejszenie stężenia tych fungostatycznych peptydów jest jednym z czynników zmieniających skład mikroflory.^{7,17,18,27,29} Znacznie zmniejszenie wydzielania śliny z skutkuje szeregiem niekorzystnych zjawisk – obok zwiększonego ryzyka próchnicy, gorszego gojenia, potencjalnego dyskomfortu związanego z mową, żuciem, przełykaniem i użytkowaniem uzupełnień protetycznych, występuje zwiększone ryzyko infekcji. Przyjmowanie leków jest uważane za najczęstszą przyczynę obniżenia wydzielania śliny. Problem kserostomii polekowej dotyczy przede wszystkim osób starszych, szacuje się, że minimum 25-30% osób w wieku ponad 65 lat doświadcza jej objawów.⁵⁷ Ze zmniejszonym wydzielaniem śliny w największym stopniu upośledzającą fizjologię jamy ustnej mamy do czynienia u pacjentów cierpiących na zespół Sjögrena. Nosicielstwo *Candida* w jamie ustnej osób z tym zespołem określono w zakresie 68-100%.^{18,58} W obserwacjach *Serrano* i wsp.¹⁹ osoby z zespołem Sjögrena miały prawie 4-krotnie większe ogólne ryzyko występowania zmian chorobowych w jamie ustnej w porównaniu z grupą kontrolną – a najczęstszą patologią była kandydoza bł. śluzowej, obserwowana w grupie badanej ponad 5 razy częściej. Podwyższone ryzyko w dużym stopniu dotyczy też osób z suchością jamy ustnej użytkujących protezy.⁵⁸

W świetle badań ostatnich lat nikotynizm wydaje się być również czynnikiem predysponującym do kandydozy jamy ustnej. Mechanizmy etiologiczne tego zjawiska mogą być różnorodne – np. stymulacja wzrostu grzybów, zmiany w nabłonku, predysponujące do jego kolonizacji, zmniejszenie wydzielania śliny i obniżenie jej pH, zwiększenie stężenia związków nitrozoaminowych – ale dokładny mechanizm patogenny wymaga jeszcze wyjaśnienia.^{3,4,22} Podkreśla się negatywny wpływ nikotynizmu nakładający się na inne czynniki ryzyka kandydozy, np. w dużej mierze

zwiększający częstość infekcji *Candida* u chorych HIV-pozytywnych.⁵⁹ W niektórych badaniach palenie tytoniu nie było istotnie związane z ryzykiem kandydozy.³² W naszym materiale 19,3% osób było aktywnymi palaczami papierosów. U mężczyzn odsetek ten wyniósł 26,92% i był istotnie wyższy niż w podgrupie kobiet (15,33%) – spośród analizowanych przez nas czynników ryzyka był to jedyny, którego rozpowszechnienie znamienne statystycznie różniło się pomiędzy płciami.

Na ryzyko zwiększonego nosicielstwa grzybów wpływa także ogólny poziom sanacji jamy ustnej. W badaniach *Mun* i wsp.³ wykazano dodatnią korelację pomiędzy ogniskami aktywnej próchnicy a częstością izolacji *Candida spp.* z jamy ustnej.

Lista analizowanych w niniejszym badaniu czynników ryzyka kandydozy nie wyczerpuje ich potencjalnego katalogu. Przykładami innych, wskazywanych w literaturze mogą być: zaburzenia endokrynologiczne inne niż cukrzyca, niektóre niedobory żywieniowe, wysokowęglowodanowa dieta. Siła dowodów naukowych jest jednak w ich przypadku niższa i nie zostały włączone do niniejszej analizy.

Podsumowanie

U zdecydowanej większości osób ze zdiagnozowaną kandydozą jamy ustnej można było stwierdzić jeden lub kilka uznanych czynników usposabiających. U zaledwie ok. 8% osób badanej grupy nie stwierdzono żadnego z analizowanych czynników ryzyka. Dominującym czynnikiem ryzyka związanym z kandydozą błony śluzowej jamy ustnej jest użytkowanie protez ruchomych.

Proces leczenia infekcji grzybiczych błony śluzowej jamy ustnej jest długi i złożony. Kluczowym warunkiem jest właściwa diagnoza z potwierdzeniem obecności patogenu oraz określeniem jego lekowrażliwości. Istotnymi elementami są: optymalny dobór leków i

strategii ich użycia (miejscowo i/lub ogólnoustrojowo), odpowiednio długi czas terapii z zapewnieniem dobrej współpracy chorego. Dogłębnej analizie należy poddać toksyczność ordynowanych medykamentów wraz z całym spektrum potencjalnych działań niepożądanych i interakcji. Jednakże bez właściwej identyfikacji czynników predysponujących, zarówno lokalnych, jak i ogólnoustrojowych, uzyskanie pozytywnych i stabilnych w czasie efektów leczniczych jest często niemożliwe. W prawie każdym przypadku zdiagnozowanej kandydozy powinny zostać wdrożone elementy diagnostyki, eliminacji, względnie redukcji czynników ryzyka tej infekcji. Są one zadaniem zespołu stomatologicznego – np. prawidłowe leczenie protetyczne z odpowiednim instruktażem i kontrolą sposobu użytkowania i higieny protez lub objawowe zwalczanie kserostomii. Wzmożenie wielospecjalistycznej opieki stomatologicznej nad pacjentami użytkującymi ruchome uzupełnienia protetyczne staje się naturalnym pierwszoplanowym wnioskiem wynikającym z analizy zebranych w niniejszej pracy danych. W wielu przypadkach wymagane jest jednak także duże zaangażowanie ze strony lekarzy medycyny – zarówno w zakresie medycyny rodzinnej, jak i specjalistycznej. W przypadkach braku możliwości eliminacji lub chociażby znaczącej redukcji czynnika usposabiającego do nawrotów zakażenia grzybiczego niezwykle istotna staje się kwestia wzmożonej profilaktyki – m.in. systematyczne kontrole stanu jamy ustnej, zwłaszcza u pacjentów leczonych protetycznie, a także ew. pomocnicze miejscowe stosowanie środków antyseptycznych o działaniu przeciugrzybiczym. W grupach osób narażonych na infekcje grzybicze z najpoważniejszych względów ogólnoustrojowych (w szczególności pacjenci onkologiczni, po przeszczepach narządów, nosiciele HIV) opieka prewencyjna powinna mieć szczególnie szeroki i interdyscyplinarny charakter.

Piśmiennictwo

1. Kozłowski Z, Konopka T, Karolewska E, Mendak M: Częstość występowania infekcji jamy ustnej grzybami z rodzaju *Candida* w pacjentów stomatologicznych. *Mikol Lek* 2007; 14: 169-172.
2. Bochniak M, Kusiak A, Kędzia A: Analysis of drug resistance in yeast-like fungi isolated from oral mucosa infections. *Pol J Environ Stud* 2015; 24, 6A: 49-55.
3. Mun M, Yap T, Alnuaimi AD, Adams GG, McCullough MJ: Oral candidal carriage in asymptomatic patients. *Aust Dent J* 2016; 61: 190-195.
4. Hertel M, Schmidt-Westhausen AM, Strietzel FP: Local, systemic, demographic, and health-related factors influencing pathogenic yeast spectrum and antifungal drug administration frequency in oral candidiasis: a retrospective study. *Clin Oral Investig* 2016; 20: 1477-1486.
5. Słowińska SM, Pierzynowska E, Foik T: Występowanie grzybów z rodzaju *Candida* w jamie ustnej u pacjentów z zapaleniem dziąseł i zapaleniem przyzębia. *Nowa Stomat* 2000; 3: 51-54.
6. Krawiecka E, Jankowski M, Kryś J, Radecka M, Smoczyńska-Marczak M, Piotrowska I, Szponar E: Ocena stanu jamy ustnej i występowania *Candida* u ogólnie zdrowych polskich i zagranicznych studentów stomatologii. *Dental Forum* 2013; XXXXI: 21-25.
7. Feller L, Khammissa RAG, Chandran R, Altini M, Lemmer J: Oral candidosis in relation to oral immunity. *J Oral Pathol Med* 2014; 43: 563-569.
8. Lalla RV, Latortue MC, Hong CH, Ariyawardana A, D'Amato-Palumbo S, Fischer DJ, Martof A, Nicolatou-Galitis O, Patton LL, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT: A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer* 2010; 18: 985-992.
9. Lagunes L, Rello J: Invasive candidiasis: from mycobiome to infection, therapy, and prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35: 1221-1226.
10. Fangtham M, Magder LS, Petri MA: Oral candidiasis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2014; 23: 684-690.
11. Lewińska-Chełstowska M, Banach J: Kandydoza jamy ustnej u pacjentów po przeszczepieniu nerki leczonych cyklosporyną A i takrolimusem. *Dent Med Probl* 2004; 41: 671-674.
12. Chouhan S, Kallianpur S, Prabhu KT, Tijare M, Kasetty S, Gupta S: Candidal prevalence in diabetics and its species identification. *Int J Appl Basic Med Res* 2019; 9: 49-54.
13. Jhugroo C, Divakar DD, Jhugroo P, Al-Amri SA, Alahmari AD, Vijaykumar S, Parine NR: Characterization of oral mucosa lesions and prevalence of yeasts in diabetic patients: A comparative study. *Microb Pathog* 2019; 126: 363-367.
14. Ramage G, Tomsett K, Wickes BL, Lopez-Ribot JL, Redding SW: Denture stomatitis: a role for *Candida* biofilms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98: 53-59.
15. Shulman JD, Rivera-Hidalgo F, Beach MM: Risk factors associated with denture stomatitis in the United States. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 340-346.
16. Ikebe K, Morii K, Matsuda K, Hata K, Nokubi T: Association of candidal activity with denture use and salivary flow in symptom-free adults over 60 years. *J Oral Rehabil* 2006; 33: 36-42.
17. Torres SR, Peixoto CB, Caldas DM, Silva EB, Akiti T, Nucci M, de Uzeda M: Relationship between salivary flow rates and *Candida* counts in subjects with xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93: 149-54.
18. Billings M, Dye BA, Iafolla T, Grisius M, Alevizos I: Elucidating the role of

- hyposalivation and autoimmunity in oral candidiasis. *Oral Dis* 2017; 23: 387-394.
19. *Serrano J, López-Pintor RM, Fernández-Castro M, Ramírez L, Sanz M, Casañas E, García JA, Recuero S, Bohorquez C, Hernández G*: Oral lesions in patients with primary Sjögren's syndrome. A case-control cross-sectional study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2020; 25: e137-e143.
 20. *Marable DR, Bowers LM, Stout TL, Stewart CM, Berg KM, Sankar V, DeRossi SS, Thoppay JR, Brennan MT*: Oral candidiasis following steroid therapy for oral lichen planus. *Oral Dis* 2016; 22: 140-147.
 21. *Erdoğan T, Karakaya G, Kalyoncu AF*: The frequency and risk factors for oropharyngeal candidiasis in adult asthma patients using inhaled corticosteroids. *Turk Thorac J* 2019; 20: 136-139.
 22. *Soysa NS, Ellepola AN*: The impact of cigarette/tobacco smoking on oral candidosis: an overview. *Oral Dis* 2005; 11: 268-273.
 23. *Marciszyn L, Kusiak A, Kędzia A*: The incidence of yeastlike fungi infection in patients using removable dentures by gender and age. *Protet Stomatol* 2014; 64: 25-33.
 24. *Reinhardt LC, Nascente PS, Ribeiro JS, Etges A, Lund RG*: A single-center 18-year experience with oral candidiasis in Brazil: a retrospective study of 1,534 cases. *Braz Oral Res* 2018; 32, e92: 1-8.
 25. *Kulak-Ozkan Y, Kazazoglu E, Arikan A*: Oral hygiene habits, denture cleanliness, presence of yeasts and stomatitis in elderly people. *J Oral Rehabil* 2002; 29: 300-304.
 26. *De Resende MA, de Sousa LV, de Oliveira RC, Koga-Ito CY, Lyon JP*: Prevalence and antifungal susceptibility of yeasts obtained from the oral cavity of elderly individuals. *Mycopathologia* 2006; 162: 39-44.
 27. *Sugimoto J, Kanehira T, Mizugai H, Chiba I, Morita M*: Relationship between salivary histatin 5 levels and *Candida* CFU counts in healthy elderly. *Gerodontology* 2006; 23: 164-169.
 28. *Miskiewicz A, Szparecki G, Nowak M, Góraska R*: Analiza epidemiologiczna występowania *Candida* species oraz ich lekooporności u pacjentów ze stomatopatią protetyczną. *Nowa Stomatologia* 2013, 3: 141-144.
 29. *Lynge Pedersen AM, Nauntofte B, Smidt D, Torpet LA*: Oral mucosal lesions in older people: relation to salivary secretion, systemic diseases and medications. *Oral Dis* 2015; 21: 721-729.
 30. *Compagnoni MA, Souza RF, Marra J, Pero AC, Barbosa DB*: Relationship between *Candida* and nocturnal denture wear: quantitative study. *J Oral Rehabil* 2007; 34: 600-605.
 31. *Figueiral MH, Azul A, Pinto E, Fonseca PA, Branco FM, Scully C*: Denture-related stomatitis: identification of aetiological and predisposing factors – a large cohort. *J Oral Rehabil* 2007; 34: 448-455.
 32. *Campisi G, Panzarella V, Matranga D, Calvino F, Pizzo G, Lo Muzio L, Porter S*: Risk factors of oral candidosis: a twofold approach of study by fuzzy logic and traditional statistic. *Arch Oral Biol* 2008; 53: 388-397.
 33. *Loster JE, Wieczorek A, Loster BW*: Correlation between age and gender in *Candida* species infections of complete denture wearers: a retrospective analysis. *Clin Interv Aging* 2016; 11: 1707-1714.
 34. *Jivan V, Meer S*: Quantification of oral palatine Langerhans cells in HIV/AIDS associated oral Kaposi sarcoma with and without oral candidiasis. *J Cancer Res Ther* 2016; 12: 705-711.
 35. *Zomorodian K, Kavosi F, Pishdad GR, Mehriar P, Ebrahimi H, Bandegani A, Pakshir K*: Prevalence of oral *Candida* colonization in patients with diabetes mellitus. *J Mycol Med* 2016; 26: 103-110.
 36. *Doročka-Bobkowska B, Zozulińska-Ziólkiewicz D, Wierusz-Wysocka B, Hędzielek W, Szumala-Kąkol A, Budtz-Jørgensen E*:

- Candida-associated denture stomatitis in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 90: 81-86.
37. Borakowska M, Preislorn M, Stawicka R, Szymańska D, Namiuk A, Samsel I, Telzyński M, Olas M: Zmiany w jamie ustnej u pacjentów po przeszczepieniu nerek lub serca objętych leczeniem immunosupresyjnym. *Nowa Stomatol* 1999; 4: 31-33.
38. Thorman R, Neovius M, Hylander B: Prevalence and early detection of oral fungal infection: a cross-sectional controlled study in a group of Swedish end-stage renal disease patients. *Scand J Urol Nephrol* 2009; 43: 325-330.
39. Prasad HK, Bhojwani KM, Shenoy V, Prasad SC: HIV manifestations in otolaryngology. *Am J Otolaryngol* 2006; 27: 179-185.
40. Kirti YK: Prevalence of Oral Candidiasis in Indian HIV Sero-Positive Patients with CD4+ Cell Count Correlation. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 71: 124-127.
41. Suryana K, Suharsono H, Antara IG: Factors associated with oral candidiasis in people living with HIV/AIDS: A case control study. *HIV AIDS (Auckl)* 2020; 12: 33-39.
42. Mushi MF, Mtemisika CI, Bader O, Bii C, Mirambo MM, Groß U, Mshana SE: High oral carriage of non-albicans *Candida* spp. among HIV-infected individuals. *Int J Infect Dis* 2016; 49: 185-188.
43. Belazi M, Velegraki A, Koussidou-Eremondi T, Andreadis D, Hini S, Arsenis G, Eliopoulou C, Destouni E, Antoniadou D: Oral *Candida* isolates in patient undergoing radiotherapy for head and neck cancer: prevalence, azole susceptibility profiles and response to antifungal treatment. *Oral Microbiol Immunol* 2004; 19: 347-351.
44. Brito GN, Inocencio AC, Querido SM, Jorge AO, Koga-Ito CY: In vitro antifungal susceptibility of *Candida* spp. oral isolates from HIV-positive patients and control individuals. *Braz. Oral Res* 2010; 25: 28-33.
45. Chandra J, Mukherjee PK, Leidich SD, Faddoul FF, Hoyer LL, Douglas LJ, Ghannoum MA: Antifungal resistance of candidal biofilms formed on denture acrylic in vitro. *J Dent Res* 2001; 80: 903-908.
46. Yamashita K, Ohara M, Kojima T: Prevalence of drug-resistant opportunistic microorganisms in oral cavity after treatment for oral cancer. *J Oral Sci* 2013; 55: 145-155.
47. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA, Heavilin N, Zumsteg ZS: Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med* 2017; 6: 2918-2931.
48. Diaz PI, Hong BY, Dupuy AK, Choquette L, Thompson A, Salner AL, Schauer PK, Hegde U, Burleson JA, Strausbaugh LD, Peterson DE, Dongari-Bagtzoglou A: Integrated analysis of clinical and microbiome risk factors associated with the development of oral candidiasis during cancer chemotherapy. *J Fungi (Basel)* 2019; 5: 49-69.
49. Kawashita Y, Funahara M, Yoshimatsu M, Nakao N, Soutome S, Saito T, Umeda M: A retrospective study of factors associated with the development of oral candidiasis in patients receiving radiotherapy for head and neck cancer: Is topical steroid therapy a risk factor for oral candidiasis? *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e13073.
50. Oever JT, Netea MG: The bacteriome-mycobiome interaction and antifungal host defense. *Eur J Immunol* 2014; 44: 3182-3191.
51. Li D, Li Q, Liu C, Lin M, Li X, Xiao X, Zhu Z, Gong Q, Zhou H: Efficacy and safety of probiotics in the treatment of *Candida*-associated stomatitis. *Mycoses* 2014; 57: 141-146.
52. Ishikawa KH, Mayer MP, Miyazima TY, Matsubara VH, Silva EG, Paula CR, Campos

- TT, Nakamae AE*: A multispecies probiotic reduces oral *Candida* colonization in denture wearers. *J Prosthodont* 2015; 24: 194-199.
53. *Song YG, Lee SH*: Inhibitory effects of *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus casei* on *Candida* biofilm of denture surface. *Arch Oral Biol* 2017; 76: 1-6.
54. *Aguiar Cordeiro R, de Jesus Evangelista AJ, Serpa R, Colares de Andrade AR, Leite Mendes PB, Silva Franco JD, de Oliveira JS, de Alencar LP*, et al.: β -lactam antibiotics & vancomycin increase the growth & virulence of *Candida* spp. *Future Microbiol* 2018; 13: 869-875.
55. *Dekhuijzen PN, Batsiou M, Bjermer L, Bosnic-Anticevich S, Chrystyn H, Papi A, Rodríguez-Roisin R, Fletcher M, Wood L, Cifra A, Soriano JB, Price DB*: Incidence of oral thrush in patients with COPD prescribed inhaled corticosteroids: Effect of drug, dose, and device. *Respir Med* 2016; 120: 54-63.
56. *Van Boven JF, de Jong-van den Berg LT, Vegter S*: Inhaled corticosteroids and the occurrence of oral candidiasis: a prescription sequence symmetry analysis. *Drug Saf* 2013; 36: 231-236.
57. *Skośkiewicz-Malinowska K, Malicka B, Ziętek M, Kaczmarek U*: Does oral dryness influence quality of life? Current perspectives in elderly dental care. *Adv Clin Exp Med* 2019; 28: 1209-1216.
58. *Likar-Manookin K, Stewart C, Al-Hashimi I, Curtis W, Berg K, Cherian K*: Prevalence of oral lesions of autoimmune etiology in patients with primary Sjogren's syndrome. *Oral Dis* 2013; 19: 598-603.
59. *Chattopadhyay A, Patton LL*: Smoking as a risk factor for oral candidiasis in HIV-infected adults. *J Oral Pathol Med* 2013; 42: 302-308.

Zaakceptowano do druku: 26.06.2020 r.

Adres autorów: 80-208 Gdańsk, ul. E. Orzeszkowej 18.

© Zarząd Główny PTS 2020.