

CANDIDA ALBICANS U LEUKOPLAKIČNIM LEZIJAMA ORALNE SLUZNICE

Iva Vidas, Kristijan Temmer, Petar Žužić, Mirjana Palaversić

Zavod za bolesti usta Stomatološkog fakulteta u Zagrebu

Primljeno: 30. 3. 1988.

Sažetak

S obzirom na potencijalnu prisutnost *Candide albicans* u leukoplakičnim lezijama, o čemu se već dulje vremena u literaturi raspravlja, a s tim u vezi i dodatne antimikotične terapije, željeli smo ispitati učestalost izolata *Candide albicans* u osoba s oralnom leukoplakijom, kao i učestalost kandidijalne leukoplakije s obzirom na regije oralne sluznice. U tu svrhu ispitali smo 60 osoba prosječne starosne dobi od 46 godina. Ispitna skupina sastojala se od 28 osoba s oralnom leukoplakijom, a kontrolnu skupinu sačinjavale su osobe bez patoloških promjena na oralnoj sluznici. Kod svih ispitanika izvršen je klinički oralni pregled i uzet materijal za mikrobološku analizu. Nakon kultiviranja materijala i inkubacije izvršena je identifikacija poraslog materijala testovima i mikrobiološka analiza.

Rezultati ispitivanja su pokazali prisutnost *Candide albicans* u 67,9% ispitanika s oralnom leukoplakijom, što je do sada najveći opisan postotak, i u 28,1% ispitanika bez patoloških promjena oralne sluznice. Učestalost kandidijalne leukoplakije bila je najveća na obraznoj sluznici, zatim na usnama, jeziku i podjezičnoj sluznici. Ovaj nalaz potvrđuje potrebu dodatne primjene antimikotika uz antikeratotičnu terapiju leukoplakije.

Ključne riječi: Candidiasis, Leukoplakia.

Pojam leukoplakija označava svaku bijelu keratotičnu leziju oralne sluznice koju je moguće klinički ustanoviti bez obzira na njen histopatološki supstrat (1), a koja se s oralne sluznice ne može odstraniti struganjem (2).

Prema Burkhardt-u i Seifert-u (3) postoje tri klinička oblika leukoplakije:

- leukoplakia simplex
- leukoplakia verrucosa
- leukoplakia erosiva.

Iako postoje određene razlike u kliničkoj slici pojedinih tipova leukoplakije, bez patohistološke pretrage nije moguće odrediti da li se

radi samo o hiperkeratozi i dodatnoj akantozii oralnog epitela, što ukazuje na benigni karakter lezije, ili je u pitanju određeni stupanj epitelijalne atipije, odnosno diskeratoza, koja karakterizira malignu leukoplakiju (4).

Kao što su pokazale studije mnogih autora (5, 6, 7, 8) leukoplakija je jedna od najčešćih patoloških promjena oralne sluznice, a s obzirom na spol, odnos muškaraca prema ženama oboljelim od leukoplakije iznosi 2:1 (8), iako se taj omjer u novije vrijeme mijenja u korist žena (6), pogotovo u starijoj životnoj dobi, odnosno iznad četvrte dekade života.

Leukoplakija je bolest zrele i starije dobi (6, 8, 9, 10) i učestalost njenog pojavljivanja je u pozitivnoj korelaciji s godinama života (10, 11, 12).

Njena je lokacija nešto češća na obrazu, usnama i jeziku, nego na ostalim područjima oralne sluznice, iako ima autora koji su najveću njenu učestalost opisali na alveolarnoj sluznici (8).

Uzroci leukoplakije su sistemski poremećaji i lokalne iritacije, odnosno njihov zajednički učinak. Od sistemskih faktora spominje se nedostatak vitamina A i B-kompleksa, endokrini disbalans, imunopatije, uznapredovali lues, hiperholesterinemija, a od lokalnih — mehaničke, kemijske, termičke i galvanske iritacije s posebnim naglaskom na pušenje, pa postoji posebna vrst leukoplakije — leukoplakia nicotinic.

Osim navedenog, već dvadesetak godina raspravlja se u domeni oralne patologije problem koji su započeli Cawson (13) i Lehner (14), a koji se odnosi na ulogu *Candida albicans* u etiologiji oralne leukoplakije (15, 16, 17, 18).

Lehner je u literaturu uveo novi pojam — kandidijalna leukoplakija koja je sinonim za kroničnu hiperplastičnu kandidijazu uzrokovanu *Candidom albicans* (14). Kandidijalnu leukoplakiju je klinički teško, gotovo nemoguće razlikovati od pravih leukoplakija, ali zato je relativno lako možemo razlikovati od ostalih kliničkih tipova kandidijaze (16). Očigledno je, da se sindrom kandidijalne leukoplakije pojavljuje mnogo češće nego što se mislilo i to prema pojedinim autorima 10%, 30%, pa čak i 56% biopsijskih uzoraka leukoplakije pokazuje karakteristike kandidijalne infekcije (14, 17, 18). Ovdje svakako treba spomenuti i studiju Pricea i sur. (19) koji su iz leukoplakične lezije nepca uspjeli izolirati *Candidu glabrata*.

Ustanovljeno je da su ispitivani pacijenti s kandidijalnom leukoplakijom imali antitijela na *Candidu albicans* u slini i serumu (20).

Problem koji nije riješen i u čemu se autori danas razilaze je pitanje, da li je *Candida albicans* inducirala epitelnu displaziju i uvjetovala kliničku promjenu u vidu oralne leukoplakije, ili je došlo do sekundarne infekcije *Candidom* na već lediranom tkivu, ili je za oboje primarno odgovoran imunološki deficit (21).

S obzirom na potencijalnu prisutnost *Candida albicans* u leukoplakičnim lezijama, a time i neophodnu potrebu dodatne animikotične terapije, željeli smo ispitati slijedeće:

1. Kakva je učestalost izolata *Candida albicans* kod naših bolesnika s oralnom leukoplakijom u odnosu na ispitanike sa zdravom oralnom sluznicom;
2. Kolika je učestalost kandidijalne leukoplakije naših bolesnika u odnosu na pojedine regije oralne sluznice.

MATERIJAL I METODA RADA

Ispitnu skupinu od 28 ispitanika sačinjavali su bolesnici prosječne starosne dobi od 46 godina s kliničkim leukoplakičnim promjenama na oralnoj sluznici. Od toga je bilo 16 muških i 12 ženskih ispitanika. Kontrolnu skupinu od 32 ispitanika sačinjavali su pacijenti bez patoloških promjena u oralnoj šupljini istog spola i dobi kao i ispitna skupina. Na svim ispitanicima izvršen je klinički pregled oralne sluznice inspekcijom. U obzir su uzeti samo pacijenti koji nisu bili liječeni antimikoticima unatrag 14 dana. Sve leukoplakične promjene su tretirane na sljedeći način: površina leukoplakije je bila izolirana od pristupa sline, te naizmjenično čišćena sa 3% vodikovim peroksidom i 70% alkoholom u svrhu otklanjanja površinski prisutnih mikroorganizama. Zatim se pomoću parodontološke kirete strugao epitel u području lezije, te tako uzet materijal inokuliran u 0,2 ml fiziološke otopine te zajedno homogeniziran u tresilici sa staklenim kuglicama. Cijela količina ovog materijala nasađena je na saboro-agar u petrijevim zdjelicama promjera 10 cm. Kod kontrolne skupine materijal je dobiven sa dorzuma jezika na isti način, te proveden isti daljnji postupak kao kod ispitanika s leukoplakijom. Nakon inkubacije kroz 3 dana na 27°C vršena je identifikacija poraslih kvasaca testom germinacije, porastom na kukuruznom agaru, te testovima utilizacije i fermentacije.

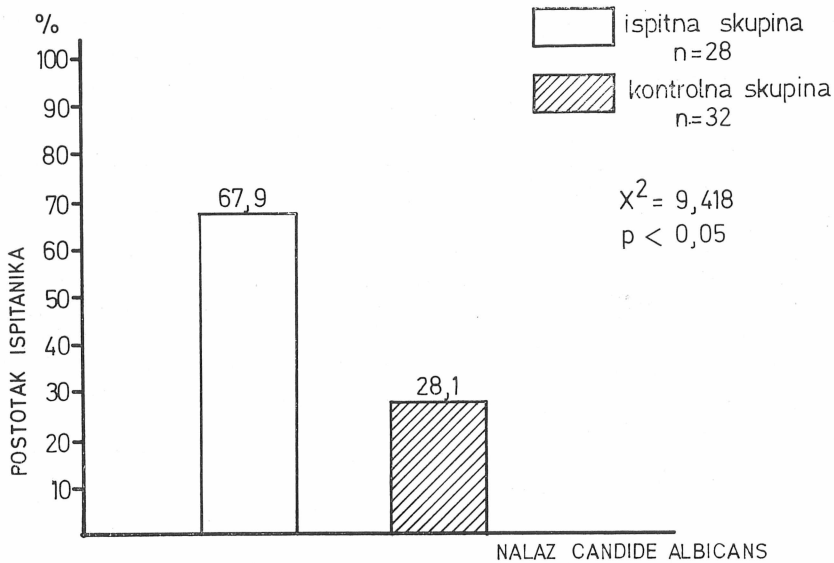
REZULTATI

Candida albicans izolirana je kod 19 ispitanika s leukoplakijom (67,9%), dok je kod kontrolne skupine (ispitanika koji nemaju patoloških nalaza u ustima) nađena *Candida* kod 8 ispitanika (28,1%). Ta razlika u nalazu *Candida* između obiju skupina ispitanika je statistički značajna: $X^2 = 9,418$ na razini znač. od 1%. (Graf. 1).

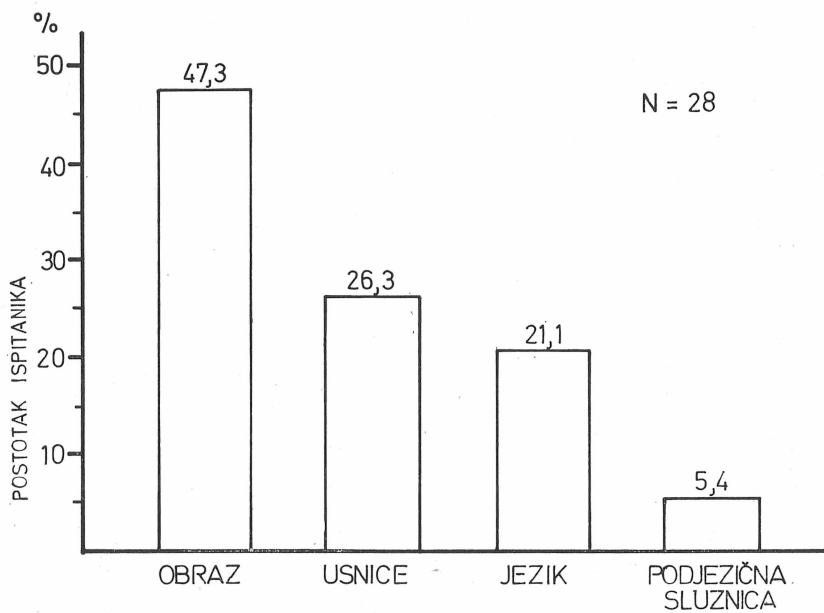
S obzirom na regije usne šupljine *Candida* je najučestalije izolirana iz leukoplakičnih lezija obrazne sluznice, a najrjeđe je nađena na podjezičnoj sluznici (Graf. 2).

U leukoplakičnim lezijama smještenim na nepcu i na alveolnoj sluznici, *Candida albicans* nije izolirana.

Rezultati su prikazani grafički, a pomoću Hi kvadrat testa određena je statistička značajnost razlika između rezultata ispitne i kontrolne skupine ispitanika.



Grafikon 1. Učestalost izolate candidae albicans



Grafikon 2. Učestalost nalaza leukoplakije po regijama kod kojih je izolirana c. albicans

RASPRAVA

Ispitivanje je preliminarna studija kojom smo htjeli ukazati na potencijalnu opravdanost dodatne primjene antibiotika prilikom antikeratotične terapije oralnih leukoplakija.

Naši rezultati koji su potvrdili prisutnost *Candide albicans* u leukoplakičnim oralnim lezijama u skladu su s ispitivanjima i navodima Cawsona (13), Lehnera (14), Noltea (16), Valentina, Roed-Petersena (17), Renstrupove (18), te Shafera i sur. (2). Treba naglasiti da smo pomoću metode skarifikacije našim ispitivanjem dokazali prisutnost *Candide albicans* i u dubljim slojevima epitela, što je dokaz njenog parazitiranja u tkivu.

Osim toga ovim ispitivanjem smo našli izrazito visok postotak kandidijalne leukoplakije (67,9%) na kakav do sada u dostupnoj literaturi nismo naišli. Materijal je bio selekcioniran.

Dobiveni podaci o učestalosti kliničkog nalaza leukoplakije po regijama oralne sluznice su u skladu s podacima Vitia (5), te Gorlina (6), ali se razlikuju od rezultata Waldrona i Shafera (8), koji su najveći broj leukoplakičnih lezija našli na alveolnoj sluznici. S obzirom na dob ispitanika naši su rezultati u skladu s ispitivanjem Bouquota i Gerlina (6, 8, 9, 10).

U odnosu na spol, nešto je veći postotak muškaraca nego žena s leukoplakičnim promjenama, što je u skladu s navodom Waldrona i Shafera (8). Učestalost kliničkog nalaza kandidijalne leukoplakije prema regijama oralne sluznice podudara se s nalazima Lehnera (14) i Noltea (16), a najčešća je na obraznoj sluznici, usnicama i jeziku.

Nasuprot nalazu Pricea i sur. (19) koji su iz leukoplakičnih lezija nepca izolirali *Candidu glabrata*, mi smo kod svih naših ispitanika izolirali samo *Candidu albicans*.

Naši rezultati koji se odnose na dosada najveći opisani postotak kandidijalne leukoplakije potvrđuju potrebu dodatne primjene antimikotika uz antikeratotičnu terapiju leukoplakije.

Značenje ove antimikotično-antikeratotične terapije leukoplakije tim je veće, kad se uzme u obzir činjenica da su leukoplakije premaligne lezije oralne sluznice i da ovako kompletiranom terapijom preveniramo njihovu malignu alteraciju.

ZAKLJUČAK

1. Prisutnost *Candide albicans* u leukoplakičnim lezijama oralne sluznice je značajna što ukazuje na potrebu ne samo keratoličke, nego i antimikotične terapije.

2. S obzirom na učestalost kandidijalne leukoplakije po regijama oralne sluznice ona je najčešća na obraznoj sluznici, jeziku i usnicama, dok

je na ostalim dijelovima oralne sluznice rijetka, što također ima praktično značenje s obzirom na rizična područja lokalizacije leukoplakije, i u tom slučaju prevenciju maligne alteracije leukoplakičnih oralnih lezija.

CANDIA ALBICANS IN LEUKOKERATOTIC LESIONS OF ORAL MUCOSA

Summary

The potential presence of *Candida albicans* in oral leukokeratotic lesions, also entailing the need of additional antimiotic therapy, has been quite extensively discussed in literature. Therefore, the aim of this study was to assess the prevalence of *Candida albicans* isolates in subjects with oral leukoplakia as well as of candidal leukoplakia according to oral mucosa regions. The study included 60 subjects, mean age 46 years. A study group had 28 subjects with oral leukoplakia, whereas a control group comprised subjects free of any pathological alterations of oral mucosa. In all subjects, a clinical oral examination was performed and material for microbiological analysis taken. Following cultivation and incubation, tests of identification and microbiological analysis were carried out on the material thus grown.

Results of the study revealed that *Candida albicans* was present in 67.9% of subjects with oral leukoplakia, which is the highest percentage reported on so far, and in 28.1% of subjects without any pathologic alterations of oral mucosa. The prevalence of candidal leukoplakia was found to be highest in oral mucosa, followed by lips, tongue and sublingual mucosa. Thus, these findings appear to clearly confirm the need of additional use of antimicrotics, along with antikeratotic therapy of leukoplakia.

Key words: Candidiasis, leukoplakia.

Literatura

1. DOBRENIC M. Oralne bolesti. Dijagnostika i terapija. Zagreb: JUMENA, 1987.
2. SHAFER WG, HINE MK, LEVY BM. A textbook of oral pathology. WB Saunders Comp. 1983; 92—104.
3. BURKHARDT HA, SEIFERT G. Morfologische Klasifikation der oralen Leukoplakien. Dtsch Med Nschr 1977; 102:223—9.
4. RODRIGEZ I, ALBRECHT M, BANOCZY J. Ultrastructural Study of the keratinization proces in different types of oral leukoplakia. Acta Morphol Hung 1984; 32:3—4.
5. VITI M, OTTOBONI A, BARUCCHI AM, MAZZA A, MALAN R. Leucoplasia del Cavo Orale (Mucosa della guancia). Min Stom 1987; 36:47—57.
6. BOUQUOT JE, GORLIN RJ. Leukoplakia. Lichen planus and other keratosis in 23.616 white americans over the of 35 years. Oral Sug Oral Med Oral Pathol 1986; 61:373—81.
7. BANOCZY J, CSIBA A. Comparative Study of the clinical picture and histopathologic structure of oral leukoplakia. Cancer 1972; 29:1230—7.
8. WALDRON CA, SHAFER WG. Leukoplakia revisited: a clinico-pathologic study of 3256 oral leukoplakias. Cancer 1975; 31:1386—92.
9. BASTIAAN RJ. The prevalence of *Candida albicans* in the mouths of tobacco smokers with and without oral mucous membrans keratoses. Oral Surg 1982; 52:148—151.
10. MEULEMANS G, DOUROV N, CAROLI A, MEYER A. Les lesions blanches de la muquese orale. Acta Stomatol Belgica 1985; 82:189—207.

11. WILCH L, HORENSTEIN OP, BRUNING H. Orale leukoplakien. Ergebnisse einer 1 Jahrigen Poliklinischen pilot-studie. Dtsch Zahnarztl Z 1978; 33: 132—142.
12. GANGADRAHAN P, PAYMASTERS SC. Leukoplakia and epidemiologic study of 1504 cases observed at the data memorial hospital Bombay, India. Cancer 1971; 25:657—668.
13. CAWSON RA. Chronic oral candidiasis and leukoplakia. Oral Surg 1966; 22: 582.
14. LEHNER T. Classification and clinico-pathological features of candida infections in mouth. Livingston-Edinburgh-London: Winner Hurley ed. 1966.
15. HOWLETT JA, SQUIER CA. Candia albicans ultrastructure: Colonisation and invasion of oral epithelium. Infect Immun 1980; 29:252—60.
16. NOLTE WA. Oral Microbiology. St Luis: CV Mosby, 1982.
17. ROED PETERSEN B, RENSTRUP G, PINDBORG JJ. Candida in oral leukoplakias. A histologic and exfoliative Study. Scand J Dent Res 1970; 78:323.
18. RENSTRUP G. Occurrence of Candida in oral leukoplakias. Acta Pathol Microbiol Scand 1970; 78: 421.
19. PRICE JD, MARTIN MV, FRANKLIN CD, DINSDALE RCW. Candida glabrata associated with a chronic hyperplastic lesions of the palate. Brit J of Oral and Maxillofac Surg 1985; 23:60—6.
20. ROIT IM, LEHNER T. Immunology of oral diseases. Oxford-London: Blackwell Scientific Publications, 1983.