

# Vrste kvasnica u usnoj šupljini bolesnika zračenih u području glave i vrata

---

**Milatić, Katja**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2016**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:836912>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported / Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerađivanja 3.0](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-23**



*Repository / Repozitorij:*

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**STOMATOLOŠKI FAKULTET**

Katja Milatić

**VRSTE KVASNICA U USNOJ ŠUPLJINI**  
**BOLESNIKA ZRAČENIH U PODRUČJU GLAVE**  
**I VRATA**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, srpanj 2016.

Rad je ostvaren na Zavodu za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelj rada: prof.dr.sc. Ivan Alajbeg, Zavod za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Lektorica hrvatskog jezika: Tatjana Vlanić, profesorica hrvatskog jezika i književnosti

Adresa: Hrvatskog časnika Ivana Čanića Baje, 53 201 Lički Osik

Telefonski broj: 098 745 242

Lektorica engleskog jezika: Maja Butković, magistra edukacije engleskog jezika i književnosti

Adresa: Kaniška 45, 53 000 Gospić

Telefonski broj: 091 9411 333

Rad sadržava: 43 stranice

4 tablice

2 slike

1 CD

Zahvaljujem svim sudionicima istraživanja „Stupanj mukozitisa u svezi s vrstama oralnih kvasnica kod operiranih i liječenih od tumora glave i vrata“, doktorat dr.sc. Marine Ježine, dr.med. dent. te posebno samoj autorici doktorata koja mi je velikodušno dopustila korištenje podataka iz tog istraživanja za pisanje mog diplomskog rada.

Također, zahvaljujem svom mentoru, prof.dr.sc. Ivanu Alajbegu na uputama i savjetima u izradi ovog rada.

Hvala Tatjani Vlainić, profesorici hrvatskog jezika i književnosti, i Maji Butković, magistri edukacije engleskog jezika i književnosti, na lekturi rada i sažetka.

Hvala mojoj obitelji i prijateljima, a pogotovo mojim kolegama iz grupe na pomoći i podršci tijekom mog cjelokupnog studiranja.

Posebno hvala mojoj mami koja je bila uz mene pri pisanju ovog rada i pomogla mi svojim znanjem i savjetima.

## Sadržaj

1.Uvod.....	1
1.1. Tumori glave i vrata.....	1
1.1.1. Incidencija tumora glave i vrata.....	1
1.1.2. Klasifikacija tumora glave i vrata.....	2
1.1.3. Epidemiologija tumora glave i vrata.....	3
1.1.4. Patologija i simptomatologija tumora glave i vrata.....	3
1.1.5. Dijagnostika tumora glave i vrata.....	6
1.1.6. Liječenje tumora glave i vrata.....	8
1.2. Zračenje ili radioterapija.....	9
1.2.1. Zračenje ili radioterapija u liječenju tumora glave i vrata.....	9
1.2.2. Utjecaj terapije zračenjem ili radioterapije na opće i oralno zdravlje.....	11
1.3. Kandidijaza.....	12
1.3.1.Oralna kandidijaza.....	12
1.3.2. Patogene Non-Candida albicans Candide (NCAC).....	16
2.Svrha rada.....	20
3.Ispitanici i postupci.....	21
4.Rezultati.....	22
5.Rasprava.....	29
6.Zaključak.....	34
7.SAŽETAK.....	36
8.SUMMARY.....	37
9.Literatura.....	38
10.Životopis.....	43

## **POPIS OZNAKA I KRATICA**

HPV - humani papiloma virus

TNM - tumor nodes metastasis

CT - kompjuterizirana tomografija

MR - magnetska rezonancija

UZV - ultrazvuk

PET-CT - pozitronsko-emisijska tomografija

Gy - Grey

cGy - centiGrey

HIV- humani virus imunodeficijencije

IgA - imunoglobulin A

NCAC - patogene kvasnice koje nisu *C. albicans*

## 1. Uvod

### 1.1. Tumori glave i vrata

#### 1.1.1. Incidencija tumora glave i vrata

Tumori glave i vrata čine oko 4 - 6% svih malignih tumora kod muškaraca i oko 2% svih malignih tumora kod žena. Pojavljuju se u dobnj populaciji između 50 i 70 godina starosti.

U ovoj skupini tumora najčešći su zloćudni tumori usne šupljine i farinksa, zatim larinksa, usana, kože glave i lica, sinusa, žlijezda slinovnica i štitnjače (1).

Od malignih tumora glave i vrata u svijetu godišnje oboli oko 143000 ljudi, a umre oko 68000 (2).

U Hrvatskoj od tumora glave i vrata godišnje oboli oko 11000 osoba.

Pojavnost malignih tumora glave i vrata najčešća je na sluznicama gornjih dijelova probavnog i dišnog sustava pa tu nastaju tumori (3):

1. usne šupljine (usne, jezik, tvrdo nepce, sluznica usne šupljine)
2. nazofarinksa (područje farinksa iza nosa, baza nosa)
3. orofarinksa (stražnji zid farinksa, tj. dio iza usne šupljine, meko nepce, tonzile, baza jezika)
4. hipofarinksa (područje farinksa ispod orofarinksa pa sve do jednjaka)
5. larinksa (uključuje samu govornu cijev i epiglotis)
6. sinusa (frontalni, etmoidalni, maksilarni, sfenoidni)
7. žlijezda slinovnica (velike i male žlijezde slinovnice)
8. dijelova uha (vanjski slušni kanal, srednje i unutrašnje uho)
9. vrata (limfni čvorovi)

### 1.1.2. Klasifikacija tumora glave i vrata

Prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (engl. *International Classification of Diseases and Related Health Problems* – ICD-10) razlikujemo (4):

- C00 Zloćudni tumor usana
- C01 Zloćudni tumor dna jezika
- C02 Zloćudni tumor ostalih dijelova jezika
- C03 Zloćudni tumor zubnog mesa
- C04 Zloćudni tumor dna usne šupljine
- C05 Zloćudni tumor nepca
- C06 Zloćudni tumor ostalih dijelova usne šupljine
- C07 Zloćudni tumor žlijezde slinovnice
- C08 Zloćudni tumor ostalih žlijezda slinovnica
- C09 Zloćudni tumor tonzila
- C10 Zloćudni tumor orofarinksa
- C11 Zloćudni tumori nazofarinksa
- C12 Zloćudni tumor recessus piriformis
- C13 Zloćudni tumor hipofarinksa
- C14 Zloćudni tumor ostalih lokalizacija usana, usne šupljine i farinksa
- C30 Zloćudni tumori nosne šupljine i srednjeg uha
- C31 Zloćudni tumori postraničnih nosnih šupljina
- C32 Zloćudni tumori larinksa
- C33 Zloćudni tumori traheje



### *1.1.3. Epidemiologija tumora glave i vrata*

Etiologija ovih tumora, kao ni većine drugih malignih bolesti nije točno poznata, ali su poznati neki čimbenici rizika njihovog razvoja: pušenje, učestala konzumacija alkohola i infekcija humanim papiloma virusom (HPV).

Ostali važni čimbenici u etiologiji ovih bolesti su loša higijena usne šupljine, profesionalna izloženost kancerogenim tvarima kao što su: nikal, krom, azbest, kemikalije pri radu u drvenoj industriji, zračenje, udisanje zagađenog zraka, nepravilna ishrana, Epstein-Barr virus (karcinom epifaringe), genetski faktori i dr.

Iz anamneze pacijenata oboljelih od malignih tumora glave i vrata vidljivo je da se u 75% slučajeva radi o pušačima i etilicarima (konzumentima alkohola).

Noviji podatci govore da je sve veća pojavnost tumora glave i vrata među pripadnicima mlađe populacije koji nisu konzumenti alkohola i cigareta.

Sve veća incidencija tumora glave i vrata u toj populaciji povezuje se sa seksualnim navikama mladih (promiskuitet) koje pogoduju prijenosu HPV virusa, iako se još ne zna točna uloga tog virusa u etiologiji malignih tumora glave i vrata kod mlađih osoba.

Veći rizik za obolijevanje od malignih tumora usana i kože glave i vrata imaju osobe koje se dugotrajno izlažu sunčevim zrakama (5).

### *1.1.4. Patologija i simptomatologija tumora glave i vrata*

Simptomi maligne bolesti su uglavnom nespecifični te kao takvi često mogu biti zanemareni, čak i ako su prisutni duže vrijeme.

Pacijenti ih tretiraju kao manje tegobe koje će nestati same od sebe.

Oboljela osoba povećanje gradacije tegoba ne primjećuje jer se promjene događaju postupno. Pacijent se na njih navikne i liječniku se javi tek kada dosegnu razinu funkcionalne smetnje, jakog bola ili postanu vidljive ne samo oboljelom, nego i okolini.

U anamnezi pacijenti najčešće navode kako promjena ili tegoba zbog koje su se javili liječniku, postoji tek od nedavno. Takve tegobe su pojava (6):

1. područja bez osjeta u usnoj šupljini
2. krvarenja iz grla ili usta
3. otekline u području usne šupljine
4. bolnog mjesta ili ulceracije na području usne šupljine ili kože koja ne prolazi nekoliko tjedana
5. crvenila i/ili bijelih mrlja koje povremeno krvare ili su bolne
6. dugotrajne boli i utrnuća u grlu ili na dijelu lica
7. dugotrajne promuklosti i /ili promjene glasa
8. poteškoća u disanju ili glasnog disanje
9. stalno začepljenog nosa ili sinusa
10. nazalnog govora
11. krvarenja iz nosa
12. otežanog gutanja
13. otekline u području oka i /ili dvoslika
14. boli lica ili gornje čeljusti
15. pareze kranijalnih živaca, najčešće n. facialis
16. dugotrajne boli u uhu, šumova u uhu, oslabljenog sluha
17. bezbolnih otekline jednog ili više limfnih čvorova.

Među malignim tumorima glave i vrata najčešći je planocelularni karcinom u 92% do 96% slučajeva.

Oko 4% bolesnika ima druge patohistološke oblike karcinoma (adenokarcinom, mukoepidermoidni karcinom i dr.), 1,5% bolesnika boluje od limfoma, a 0,5% ih boluje od sarkoma mekih tkiva i kostiju ili malignih melanoma.

Tumori glave i vrata najčešće metastaziraju u limfne čvorove vrata.

Oko 50% bolesnika već na početku liječenja ima regionalne metastaze u limfnim čvorovima vrata, a u oko 5% slučajeva i udaljene metastaze u plućima, jetri, kostima i, rjeđe, u mozgu (6).

Za određivanje stadija tumora glave i vrata najčešće se primjenjuje međunarodna TNM klasifikacija kako slijedi.

T označava veličinu primarnog tumora:

- T1 – tumor manji od 2 cm
- T2 – tumor veći od 2 cm i manji od 4 cm
- T3 – tumor veći od 4 cm
- T4 – tumor veći od 4 cm s infiltracijom okolnih struktura (kosti, mišića, sinusa i kože)

N označava prisutnost regionalnih metastaza u vratnim limfnim čvorovima:

- N0 – bez metastaza u vratnim limfnim čvorovima
- N1 – solitarni ipsilateralni čvor manji od 3 cm
- N2a – solitarni ipsilateralni čvor veći od 3 cm i manji od 6 cm
- N2b – multipli ipsilateralni čvorovi veći od 3 cm i manji od 6 cm
- N2c – bilateralni i kontralateralni čvorovi manji od 6 cm
- N3a – ipsilateralni čvor veći od 6 cm

- N3b – kontalateralni čvor veći od 6 cm

M označava prisutnost udaljenih metastaza:

- M0 – nema udaljenih metastaza
- M1 – prisutna udaljena metastaza

Stadiji tumora glave i vrata prema TNM klasifikaciji su prikazani u Tablici 1. (7).

*Tablica 1. Stadiji tumora glave i vrata prema TNM klasifikaciji*

Stadij I	T1	N0	M0
Stadij II	T2	N0	M0
Stadij III	T2	N0	M0
	T1 – 3	N1	M0
Stadij IV	T4	N0 - 1	M0
	T1 – 4	N2 - 3	M0
	T1 - 4	N0 - 3	M1

### *1.1.5. Dijagnostika tumora glave i vrata*

Većina tumora, pa tako i tumori glave i vrata, uspješno se liječe ako je bolest dijagnosticirana u ranom stadiju.

U postavljanju dijagnoze tumora glave i vrata važna je detaljna anamneza s osvrtom na zanimanje i navike pacijenta, kao i na simptome i vrijeme kada su se oni pojavili u odnosu na vrijeme dolaska liječniku.

Prvi klinički pregled doktora medicine uključuje pregled ždrijela, grkljana, nosa i uha i usne šupljine te inspekciju i palpaciju vrata i štitne žlijezde.

Rezultati tog pregleda daju indicaciju za sve ostale moguće potrebne preglede.

S klinički vidljivih promjena sluznice, onih dostupnih oku, kao i onih koje je potrebno pregledati endoskopski u lokalnoj ili općoj anesteziji (fiber endoskopija, epifaringoskopija, laringomikroskopija i dr.), uzimaju se uzorci tkiva za biopsiju.

Histološkom analizom suspektne promjene postavlja se patohistološka dijagnoza (8).

Dijagnostika se prema indicacijama može dopuniti: kompjutoriziranom tomografijom (CT) ili magnetnom rezonancom (MR) sinusa, baze lubanje, ždrijela, grkljana i vrata.

U dijagnostici čvorova na vratu i štitnoj žlijezdi koriste se ultrazvuk (UZV), biopsija tankom iglom i citološki pregled.

Ukoliko se postavi dijagnoza maligne bolesti, potrebno je pacijenta podvrgnuti i rendgenskom snimanju pluća i UZV-u trbuha, a u pojedinim slučajevima i CT-u toraksa i abdomena, kao i scintigrafiji skeleta.

Potpuna suvremena dijagnostika kojom se procjenjuje proširenost neoplastične promjene podrazumijeva i endoskopski, UZV, CT ili MR pregled određenog područja.

Relativno nova dijagnostička metoda je i pozitronsko-emisijska tomografija (PET-CT) koja je izuzetno važna u dijagnostici metastaza na vratu kod nepoznate lokalizacije primarnog tumora (9).

Unatoč suvremenoj dijagnostici, maligni tumori glave i vrata se, u oko 75% slučajeva, dijagnosticiraju u III. ili IV. stadiju (uznapredovali operabilni ili inoperabilni stadij bolesti, nerijetko metastatski) bolesti.

Bolesnici kojima je dijagnoza postavljena u ranom stadiju bolesti (I. ili II.), u 85% do 90% slučajeva nakon izliječenja, nemaju recidiv bolesti (9).

#### *1.1.6. Liječenje tumora glave i vrata*

Liječenje tumora glave i vrata ovisi o stadiju u kojem se tumor nalazi. Najčešći pristup liječenja je kirurški, a primjenju se još i radioterapija i kemoterapija.

Kirurškim zahvatom odstranjuju se primarni tumor te regionalne metastaze u limfnim čvorovima, ukoliko postoje.

Tumori glave i vrata, kao i njihovo liječenje, mijenjaju fizionomiju bolesnika, a mogu uzrokovati i funkcijske promjene (npr. smetnje disanja, gutanja i govora).

Kirurško liječenje danas uključuje i složene rekonstrukcijske zahvate kojima se operiranom području nastoji vratiti izgled i funkcionalne mogućnosti koje su postojale prije bolesti.

Ako je bolest dijagnosticirana u ranom stadiju, kirurški zahvat je najčešće jedina i u cijelosti dostatna metoda liječenja. Kod uznapredovalih stadija, ostalne ili ponovne bolesti uglavnom se uz kirurško liječenje primjenjuje i adjuvantna radioterapija i/ili kemoterapija. Radioterapija i kemoterapija mogu se primijeniti i

samostalno, kada iz bilo kojeg razloga nije moguće primijeniti kirurški zahvat, a najčešće pri palijativnom obliku liječenja (10).

## **1.2. Zračenje ili radioterapija**

Radioterapija ili liječenje zračenjem je metoda liječenja ionizirajućim zrakama (energetski valovi ili snopovi čestica elektrona, protona i neutrona) koje prodiru u tijelo, te na zadanom mjestu i željenoj dubini izazivaju odumiranje stanica neoplastičnog tkiva (8).

Radioterapija se najčešće primjenjuje u liječenju osoba oboljelih od zloćudnih tumora.

### *1.2.1. Zračenje ili radioterapija u liječenju tumora glave i vrata*

U terapiji više od 60% oboljelih od tumora usta, glave i vrata indicirana i radioterapija.

Iako je, kao i u svim metodama liječenja, cilj ozdravljenje pacijenta, ionizirajuće zrake osim tumorskih stanica oštećuju i zdrave stanice, što za vrijeme trajanja terapije (zračenja) narušava zdravlje pacijenta.

Zdrave se stanice lakše, brže i bolje oporavljaju od štetnog djelovanja ionizirajućeg zračenja nego maligne, pa se terapijski učinak ionizirajućeg zračenja temelji na razlici u reaktivnosti ozračenih stanica, što rezultira selektivnim uklanjanjem malignih stanica, odnosno malignog tkiva (8).

Terapijski efekt zračenja ograničen je samo na polje koje se zrači, pa se stoga takva terapija smatra lokalnom terapijom.

Zračenja mogu biti:

- vanjska – teleradioterapija i
- unutarnja – brahiterapija.

Ova dva osnovna načina zračenja se najčešće kombiniraju radi postizanja boljeg terapijskog učinka, uz što manje neželjenih posljedica za zdravo tkivo.

Primijenjena kao jedini terapijski modalitet ili u kombinaciji s kirurgijom i/ili kemoterapijom, radioterapija ima značajan terapijski učinak u liječenju tumora glave i vrata.

Tumori u području glave i vrata svojom građom i položajem često afektiraju razna osjetljiva tkiva, a kako se u njihovoj terapiji koriste visoke doze zračenja, to često dovodi do oštećenja tih tkiva i komplikacija tijekom terapije i po njenom završetku (8).

Doze zračenja su jedinično izražene u Grey-ima (Gy) ili sto puta manjim jedinicama cGy (centiGrey-ima). Jedan cGy je 0,01Gy.

Terapija doza zračenja određena je patohistološkim karakteristikama tumora, stupnjem njegove proširenosti i primjenom drugih terapijskih postupaka u liječenju istog.

Planocelularni karcinomi glave i vrata zrače se obično sa 60 do 70 Gy.

Neke maligne tumorske bolesti kao što su početni tumori glasnica i neke vrste limfoma (npr. lokalizirana Hodgkinova bolest), mogu se u potpunosti izliječiti isključivo radioterapijom. Tako je moguće izbjeći veće defekte koji bi mogli nastati kirurškim zahvatom i njihove posljedice (npr. gubitak sposobnosti govora kod operacije grla).

Preoperativnom radioterapijom može se postići redukcija tumorske mase što ujedno reducira opsežnost planiranoga operativnog zahvata (8).



Zračenje se može primijeniti i u uznapredovalom stadiju bolesti, za palijativno liječenje, odnosno uklanjanja neposrednih smetnji uzrokovanih tumorskom masom.

### *1.2.2. Utjecaj terapije zračenjem ili radioterapije na opće i oralno zdravlje*

Iako je terapija zračenjem ili radioterapija bezbolan način liječenja, uzrokuje brojne nuspojave koje gradiraju od neugode, do bolnih i po život opasnih promjena. Jačina i ozbiljnost promjena ovise o dozi zračenja i trajanju zračenja (10).

One obično nastupaju u drugom i trećem tjednu od početka zračenja i prestaju tjedan ili dva nakon završetka zračenja. Mogu biti opće i lokalne.

Opće nuspojave su umor, iscrpljenost, gubitak teka i smanjenje tjelesne težine, a karakteristike posebnih nuspojava su različite ovisno o mjestu i karakteristikama dijela tijela koje je izloženo zračenju.

Zračenje u području glave i vrata uzrokuje nuspojave koje ostavljaju posljedice na cjelokupno oralno zdravlje (8). Mogu biti akutne i kronične (11, 12).

Akutne su promjene upala i infekcija oralne sluznice te poremećaji u radu žlijezda slinovnica.

Kronične su promjene vaskularizacija mekih tkiva i kosti, oštećenje žlijezda slinovnica s posljedičnom kserostomijom, promjene u vezivnom tkivu, povećana sinteza kolagena i posljedična fibroza tkiva.

Intenzitet i doza zračenja, kao i količina žljezdanog tkiva slinovnica koje je izloženo zračenju, imaju izravan utjecaj na stupanj hipofunkcije žlijezda slinovnica, odnosno količinu izlučivanja sline i promjene u sastavu sline (sastav elektrolita i

imunoglobulina, pH vrijednost sline). Kod velikih doza zračenja i dugotrajne izloženosti, smanjuje se izlučivanje sline, što objektivno dovodi do suhoće usta.

Također, zbog promjena u sastavu sline, subjektivno se pogoršava osjećaj suhoće usta, što za posljedicu ima otežano gutanje (11,12).

Suha sluznica je vulnerabilna i sklona infekcijama.

Smanjena količina i promijenjena kvaliteta (serozna, mukozna) sline imaju izravno negativan utjecaj na cjelokupnu oralnu sluznicu.

Izostaju: mehaničko ispiranje oralne sluznice slinom kao i pufersko i enzimatsko djelovanje sline.

Ukoliko dođe do ireverzibilnog funkcionalnog oštećenja parenhima žlijezda slinovnica, kserostomija kao posljedica ostaje trajno.

Radioterapija često može potaknuti ubrzano razmnožavanje *C. albicans* i izazvati gljivičnu upalu sluznice usne šupljine.

### **1.3. Kandidijaza**

#### *1.3.1. Oralna kandidijaza*

Oralna kandidijaza infekcija je sluznice usne šupljine izazvana gljivom iz roda *Candida*. Kandidate pripadaju porodici kvasnica (*Saccharomycetaceae*).

Poznato je preko 150 vrsta u rodu *Candida*, od toga ih oko 20 može izazvati bolest u čovjeka. Uzročnik kandidijaze najčešće je *C. albicans*, a rjeđe mogu biti i neke druge vrste kandida i kvasnica kao što su *C. tropicalis*, *C. glabrata* i *C. krusei* (13).

*C. albicans* je saprofit koji kolonizira sluznicu usne šupljine, ali i druge sluznice u ljudskom tijelu (crijeva, rodnica žena). Ime je dobila prema bijelim (*albus*) haljinama kandidata (*candidatus*) za rimski Senat. Dio je fiziološke flore kod oko 50% zdravih osoba.

U slučaju poremećaja oralne homeostaze može doći do razmnožavanja velikog broja kandida i prelaska fiziološke flore u patogenu pa govorimo o oportunističkoj infekciji. Infekcija je prisutna ukoliko postoji klinička slika odnosno preveliki broj kvasnica koje patološki djeluju na oralnu sluznicu i uzrokuju upalu, lezije i simptome (14).

Primarna oralna kandidijaza je bolest isključivo oralne sluznice i perioralnog područja.

Kod sekundarne kandidijaze već postoji promjena na sluznici koja ju čini pogodnom za infekciju kandidom.

Epidemiološki prepoznajemo oralnu kandidijazu rane životne dobi, oralnu kandidijazu kod starije populacije i oralnu kandidijazu HIV oboljelih.

Žene češće obolijevaju od kandidijaze (48%) od muškaraca (11%).

Neville i sur. istaknuli su tri opća čimbenika koja mogu uzrokovati klinički prepoznatljivu kandidijazu: imuni status domaćina, stanje oralne sluznice i karakterističan oblik *C. albicans*.

Lokalni i sistemski poremećaji mogu dovesti do povećanja broja i patogenosti kandidate, što uzrokuje bolest kandidijazu (13).

*Lokalni predisponirajući čimbenici* za nastanak oralne kandidijaze bolesti su oralne sluznice (*lichen planus*, *stomatitis uremica*, *lupus erythematoides*), leukoplakija, oralna epitelna displazija, suhoća usta (kserostomija), lokalno

antibiotsko liječenje, loša oralna higijena, nošenje mobilnih protetskih nadomjestaka, ortodontskih aparata i obturatora.

*Sistemske predisponirajući čimbenici* za nastanak oralne kandidijaze su stanja kao jako visoka ili jako rana dob, trudnoća, *bolesti* kao karcinomi, limfomi, leukemije, bolesti probavnog sustava, nutritivne deficijencije (nedostatak željeza, folne kiseline i vitamina), endokrinopatije (dijabetes, hipotireoidizam, hipoparatiroidizam, hipoadrenalizam, hipofunkcije pankreasa i ovarija), autoimune bolesti, HIV i primarne imunodeficijencije (limfocitne anomalije, IgA deficijencije, smanjena fagocitna funkcija).

*Jatrogeni predisponirajući čimbenici* također mogu pogodovati kandidijazi.

Mogu biti lokalni i sistemski.

*Lokalni jatrogeni čimbenici* oralne kandidijaze mogu biti vezani uz manjkavosti mobilnih protetskih nadomjestaka: pomičnost po podlozi koja oštećuje oralnu sluznicu, poroznost nedovoljno obrađenih akrilatnih mobilnih protetskih nadmjestaka, loše uređeni vertikalni odnosi gornje i donje čeljusti (angularni cheilitis), lokalna primjena antibiotika, lokalna primjena kortikosteroida (inhalacijski i topikalni) i radioterapija u području glave i vrata.

*Sistemske jatrogeni čimbenici* oralne kandidijaze su sistemska (dugotrajna) antibiotska terapija, sistemska kortikosteroidna terapija, kemoterapeutici, antihistaminici, psihosedativi, diuretici, analgetici (13).

Kandidijaza je česta bolest u zračenih bolesnika s malignim tumorima glave i vrata i najčešći je uzročnik morbiditeta i mortaliteta ove skupine bolesnika (13, 15).

Neka straživanja pokazuju da je prevalencija oralne kandidijaze u bolesnika s malignom bolešću oko 7,5% prije liječenja, 39,1% za vrijeme liječenja i 32,6% nakon liječenja (16).

*C. albicans* najčešći je uzročnik oralne kandidijaze i to u 60% do 80% pacijenata pa tako i u bolesnika s tumorima glave i vrata (17).

Česti uzročnik kandidijaze je i *C. glabrata* (18).

Druge vrste kandida i kvasnica koje se mogu naći na oralnoj sluznici oboljeloj od kandidijaze kod bolesnika s malignom bolesti osim *C. albicans*, su: *Aspergillus spp.*, te *C. pseudotropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. kefyr* te *C. parapsilosis* (19, 20).

Sve nabrojene vrste kvasnica uzrokuju slične promjene oralne sluznice, ali se one međusobno razlikuju po invazivnosti (virulenciji) i osjetljivosti na antimikotsku terapiju.

Vrste kandidate (*Candida species*) na oralnoj sluznici su (21):

1. *Candida albicans*
2. *Candida dubliniensis*
3. *Candida famata*
4. *Candida glabrata*
5. *Candida guilliermondii*
6. *Candida inconspicua*
7. *Candida kefyr*
8. *Candida krusei*
9. *Candida lusitaniae*
10. *Candida norvegensis*

11. *Candida parapsilosis*

12. *Candida rugosa*

13. *Candida tropicalis*

Osim *C.albicans*, sve nabrojane vrste kandidate spadaju u patogene *Non-Candida Albicans Candide* (NCAC).

### 1.3.2. Patogene *Non-Candida albicans Candide* (NCAC)

NCAC vrste su heterogena skupina organizama, svaka zasebna i drugačija od *C. albicans* (22).

Ranije se smatralo da *C. albicans* jedina uzrokuje kandidijazu i da su *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* i *C. guilliermondi* samo povremeno patogeni (23). Danas se smatra da kod radioterapije postoji pomak prema NCAC kvasnicama, iako patogeneza nije još u potpunosti razjašnjena (23).

*C. albicans* ima sposobnost formiranja hifa, mijenjanja fenotipa, ima veliku sposobnost adherencije na epitelijalni i vaskularni endotel, izlučuje proteinazu, odnosno ima virulentne čimbenike koji nedostaju NCAC, pa se stoga smatralo da su druge nabrojane vrste kandida manje virulentne i rjeđe uzročnici kandidijaze (23).

Kandidijaza se liječi antimikoticima.

Antimikotici su najčešće azoli (flukonazol, itrakonazol i ketokonazol) i polieni (amfotericin B).

Raširena upotreba flukonazola i itrakonazola u prevenciji i terapiji kandidijaze bolesnika s AIDS-om, rezultirala je smanjenom osjetljivošću NCAC vrsta na te lijekove (24, 25).

Neke vrste kandida imaju intrinzičnu otpornost na azole. *C. krusei*, *C. inconspicua* i *C. norvegenesis* otporne su na flukonazol, a *C. glabrata* posjeduje sposobnost ubrzanog razvijanja otpornosti na flukonazol (23).

Postoje mišljenja da je produžena i ponavljana upotreba niskih doza flukonazola povezana sa selekcijom i pojavom rezistentnih NCAC vrsta (26).

Antimikotici se trebaju koristiti u visokim dozama samo za liječenje oralne kandidijaze, no ne i za profilaksu (27).

Amfotericin B najčešće je upotrebljavani polienski antimikotik i postoji samo nekoliko izvješća o otpornosti nekih vrsta kandida na taj lijek (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* i *C. lusitaniae*) (23).

Dijagnoza kandidijaze postavlja se na temelju kliničke slike, a potvrđuje pozitivnim nalazom mikološkog brisa (Sabouraud dekstrozni agar i inkubacija u aerobnim uvjetima na 37°C tijekom 48 sati, a zatim na sobnoj temperaturi još 24 sata) (13, 28).

Sam nalaz kandidate u usnoj šupljini, bez odgovarajuće kliničke slike, ne znači infekciju, nego samo kolonizaciju kandidom, što je normalan nalaz u 50% zdrave populacije i u 90% nositelja mobilnih proteza, te ne zahtijeva liječenje (14).

Kandidijaza usne šupljine ima nekoliko različitih kliničkih slika.

Prema trajanju infekcije kandidijaza može biti akutna i kronična.

Prema kliničkim obilježjima, koja uključuju boju sluznice, promjena može biti bijela ili crvena.

Prema morfološkim obilježjima sluznice kandidijaza može biti atrofična ili hipertrofična.

Prema mjestu u ustima na kojem je promjena nastala razlikujemo romboidni glositis (na jeziku), protetski stomatitis (sluznica tvrdog nepca), žarišnu kandidijazu (oblažuća sluznica usta) i *cheilitis angularis* (kutovi usana).

Kandidijaza se može javiti i na drugim sluznicama ljudskog tijela, te na koži, noktima i vlasištu (mukokutna kandidijaza).

Prema Lehneru, kandidijaza može biti:

- 1) akutna hiperplastična (pseudomembranozna)
- 2) akutna atrofična (antibiotski stomatitis)
- 3) kronična atrofična

- *stomatitis prothetica*

- *cheilitis angularis*

- *glossitis rhombica mediana*

- 4) kronična hiperplastična / hipertrofična

- kandidijalna leukoplakija

- *stomatitis prothetica* (papilarna hiperplazija nepca)

- nodularni romboidni glossitis

- 5) mukokutana

Najčešći je oblik oralne kandidijaze **akutna hipertrofična** ili ***pseudomembranozna kandidijaza***. Takav je oblik tzv. soor kod djece. Karakterizira je stvaranje mliječno bijelih naslaga na sluznici koje se lako skidaju, a ispod kojih ostaje eritematozna sluznica koja točkasto krvari (28).



Dijagnoza pseudomembranozne kandidijaze postavlja se na temelju kliničke slike, a kandida se može dokazati inokulacijom obriska na selektivni medij (Sabouraud agar).

**Akutna atrofična kandidijaza** ili *antibiotska* upala usta posljedica je dugotrajne antibiotske terapije uslijed koje dolazi do infekcije kandidom. Cjelokupna je oralna sluznica upaljena, crvena i vrlo osjetljiva, a sluznica dorzuma jezika glatka, bez filiformnih papila (atrofična) i žarkocrvena. Obično je prisutno peckanje jezika i poremećaj okusne osjetljivosti. Bolesnici s kroničnim nedostatkom željeza također mogu imati sklonost razvoju ovog oblika kandidijaze. Liječi se lokalno mikonazol gelom i/ili kremom, odnosno nistatin kapima (13, 28).

**Kronična atrofična kandidijaza** ima tri poznata klinička oblika, koji se mogu javiti odvojeno ili u kombinaciji.

*Stomatitis prothetica* se javlja u više od 50% nositelja zubnih proteza s eritemom sluznice dijela nepca prekrivenog bazom proteze. Kandida se može dokazati na kulturi briseva sluznice nepca kao i s izbrusaka materijala baze proteze. Pri liječenju protetskog stomatitisa, odnosno terapije sluznice koriste se antiseptici klorheksidin i octenidindihidroklorid ili borna voda za ispiranje usta, ali također i za dezinfekciju same proteze.

*Cheilitis angularis* javlja se na uglovima usana uslijed stalnog vlaženja tog područja (uslijed npr. loše visine okluzije: prirodne i/ili protetske). Predisponirajući su faktori za nastanak angularnog heilitisa također i hipovitaminoza B2, nedostatak željeza, sideropenična anemija, infekcija streptokokima i stafilokokima. Ako je uzrokovan kandidom, dobro odgovara na lokalnu antimikotsku terapiju uz otklanjanje predisponirajućih faktora.

*Glossitis rhombica mediana* prepoznaje se po karakterističnoj kliničkoj slici - pojavi eritema u obliku romba na stražnjoj trećini sluznice dorzuma jezika. Eritem može zamijeniti pojava čvorastih zadebljanja sluznice jezika pa nastaje nodularni romboidni glositis koji se viđa u HIV bolesnika. Liječi se topikalno antimikoticima, mikonazol gelom ili kremom, klotrimazol kremom ili nistatin kapima.

**Kronična hiperplastična kandidijaza** ili *kandidijalna leukoplakija* nastaje kao posljedica prodora kandidate u dublje slojeve epitela gdje se počinje razmnožavati, što izaziva upalni, proliferativni odgovor tkiva domaćina. Kao posljedica, na sluznici obraza, retroangularno na nepcu i na jeziku, nastaju bijeli plakovi nalik leukoplakiji, koji se, za razliku od bijelih naslaga u pseudomembranoznoj kandidijazi, ne mogu skinuti sa sluznice.

Kronična *mukokutana kandidijaza* zahvaća istodobno više sluznica, kožu, nokte, vlasište i druga tkiva, a razvija se kao rezultat oštećene T-stanične imunosti u bolesnika. Oralne i kutane lezije liječe se trajnim uzimanjem sustavnih antimikotika (flukonazol, ketokonazol), a ukoliko se liječenje prekine lezije vrlo brzo recidiviraju.

## 2. Svrha rada

Cilj je ove studije bila izolacija i usporedba raspodjele kvasnica iz obrisaka sluznice usta kod pacijenata koji su zračeni u području glave i vrata prije, za vrijeme i nakon terapije zračenjem.

Značajno je bilo utvrditi utječu li zračenje i navike (u ovoj studiji je to bilo pušenje) pacijenata ispitanika operiranih od malignih bolesti glave i vrata i adjuvantno liječenih radioterapijom na nalaz i raspodjelu kvasnica kod tih pacijenata.

Svrha je bila eventualna mogućnost prevencije pogoršanja lošeg oralnog i općeg zdravlja primarno uzrokovanog zračenjem koje bi se moglo dodatno pogoršati razvojem oralne kandidijaze zbog infekcije oralne sluznice *C.albicans* i drugim kvasnicama.

### **3. Ispitanici i postupci**

Ispitano je 25 pacijenata (22 muškaraca ili 88% i 3 žene ili 12%) u dobi od 47 do 84 godina Stomatološke poliklinike Split i Klinike za tumore KBC-a Split.

Svi ispitanici su bili dio puno veće ispitne skupine obrađene u istraživanju „Stupanj mukozitisa u svezi s vrstama oralnih kvasnica kod operiranih i liječenih od tumora glave i vrata“ doktorat, tadašnje mr.sc. Marine Adrijane Ježina-Bušelić, dr.med.dent, pod mentorstvom prof.dr.sc. Davora Katanca i doc.dr.sc. Marine Ognjenović, za koju je dobiveno odobrenje etičkog povjerenstva. Istraživanje je razmotreno na redovnoj sjednici 20. travnja 2010. i dobiveno odobrenje 25. svibnja 2010. od Etičkog povjerenstva Stomatološkog fakulteta u Zagrebu.

Svi ispitanici potpisali su informirani pristanak na dobrovoljno sudjelovanje u spomenutom istraživanju.

U ovom radu, uz pristanak autorice doktorata, korišteni su podatci dobiveni tim istraživanjem u kojem sam i sama sudjelovala.

Prosječna je starost ispitanika bila 63 godine.

Ispitanici nisu bili nositelji mobilnih protetskih nadomjestaka.

Među ispitanicima (25) je bilo 6 nepušača, od kojih je bilo četvero (4) muškaraca i dvije (2) žene.

Svi su bolovali od karcinoma glave ili vrata.

Bili su liječeni operativno i zračenjem kao adjuvantnom terapijom.

Doze zračenja bile su 6000 cGy raspoređenih u 30 zračenja od po 200 cGy.

Svim pacijentima uzimani su oralni obrisci na gljive prije, u drugom tjednu trajanja terapije zračenjem i tri tjedna po završetku zračenja.

Oralni obrisci nasađeni su na Sabouraud agar i inkubirani na 37° C tijekom 48 sati.

Uzgojene kolonije identificirane su biokemijski i germinativnim testom.

Za usporedbu nalaza oralnih obrisaka prije, za vrijeme i nakon zračenja upotrebljeni su Cochranov Q test i McNamarin test.

## 4. Rezultati

Prije zračenja 20 pacijenata od 25 ispitanih ili 80% njih imalo je negativan nalaz gljiva u obrisku.

Preostalih 5 ispitanika, odnosno njih 20% imalo je pozitivan nalaz gljiva u obrisku.

Raspodjela gljiva bila je takva da je 4 ispitanika ili njih 16% imalo *Candidu albicans* u obrisku, a jedan ili 4% ispitanika je imao *Candidu glabrata*.

U usporedbi s drugim kvasnicama *Candida albicans* pojavljivala se četiri puta češće u odnosu na druge kvasnice, odnosno odnos *Candide albicans* naspram drugih kvasnica kod neozračenih pacijenata je bio 4:1.

U drugom tjednu od početka zračenja, smanjio se broj negativnih obrisaka na gljive kod ispitanika, tj. samo 16 ispitanika ili 64% njih nije imalo gljive u obrisku, ali ih je 56% (n=14) imalo upalne promjene na sluznici.

Bilo je samo dvoje (n=2) ili 8% ispitanika bez upalnih promjena na oralnoj sluznici i s negativnim nalazom obriska oralne sluznice na gljive.

Njih 9 ili 36% imalo je upalne promjene oralne sluznice tipične za kandidijazu i pozitivan nalaz obriska oralne sluznice na gljive. Kod tih 9 ispitanika, nađeno je 5 različitih vrsta kvasnica.

*Candidu albicans* imalo je 3 ispitanika ili 12% njih, *Candidu glabrata* 3 ispitanika ili 12% njih, *Candidu parapsilosis* 1 ispitanik ili 4% ispitanika, *Saccharomyces cerevisiae* imao je 1 ispitanik ili 4% njih i *Candidu guilliermondii* također 1 ispitanik ili 4% njih.

Ukupan postotak drugih kvasnica u odnosu na *Candidu albicans* kod pacijenata čiji obrisci su ispitani nakon 15 dana zračenja, bio je dvostruko veći, odnosno odnos drugih kvasnica prema *Candidi albicans* bio je 2:1.

Tri tjedna po završetku zračenja 20 ispitanika, odnosno njih 80% ponovo je imalo negativan nalaz obriska oralne sluznice na gljive.

Kod 5 ispitanika ili kod njih 20% obrisak je oralne sluznice na gljive bio pozitivan, ponovno na dvije vrste kvasnica.

Od toga je bilo 4 ili 16% onih koji su u obrisku imali *Candidu albicans*.

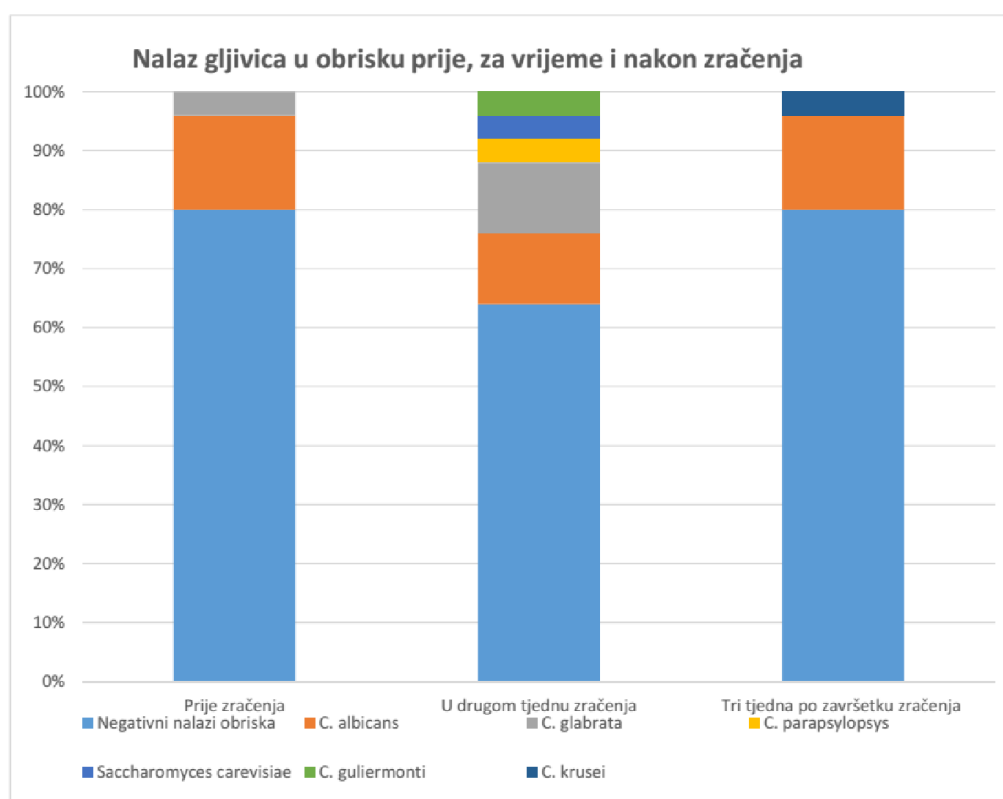
Jedan ispitanik, odnosno 4% ispitanika imao je *Candidu krusei*.

Nalaz kvasnica u obrisku prije, za vrijeme i nakon zračenja prikazan je u tablici 2.

Tablica 2. Nalaz kvasnica u obrisku prije, za vrijeme i nakon zračenja

Kvasnice	Negativni nalaz obriska	Pozitivni nalazi obrisaka	Ukupno
<b>Prije zračenja</b>	n=20 (80%)	n=4 (16%) <i>C. albicans</i>	n=5
		n=1 (4%) <i>C. glabrata</i>	
<b>U drugom tjednu zračenja</b>	n=16 (64%)	n=3 (12%), <i>C. albicans</i>	n =9
		n=3 (12%) <i>C. glabrata</i>	
		n=1 (4%) <i>C. parapsylopsys</i>	
		n=1 (4%) <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	
		n=1 (4%) <i>C. guilermonti</i>	
<b>Tri tjedna po završetku zračenja</b>	n=20 (80%)	n=4 (16%) <i>C. albicans</i>	n=5
		n=1 (4%) <i>C. krusei</i>	

Omjer kandida i NCAC vrsta prije i nakon zračenja bio je isti, točnije 4:1, međutim je raspodjela pacijenata bila različita tj. različiti pacijenti su imali pozitivne odnosno negativne obriske na gljive. Također su prisutne i različite vrste NCAC prije (*C. glabrata*) i poslije zračenja (*C. krusei*).



*Slika 1. Nalaz gljiva u obrisku prije, za vrijeme i nakon zračenja*

Od svih ispitanika koji su bili **nepušači**, odnosno od njih 6 (24%) nepušača, prije operativne terapije i zračenja, svih 6 ili 24% imalo je negativan nalaz oralnog obriska na gljive prije početka zračenja, odnosno bili su unutar skupine 20 (80%) ispitanika s negativnim nalaskom obriska prije zračenja.

Tijekom zračenja 4 nepušača ili 16% je imalo i dalje negativan nalaz oralnog obriska, a dvoje nepušača ili 8% imalo je pozitivan nalaz oralnog obriska tijekom zračenja. Jedan ispitanik nepušač ili 4% svih ispitanika nepušača imao je *Candidu albicans* u obrisku tijekom zračenja, a jedan ispitanik nepušač ili 4% svih ispitanika imao je *Saccharomyces cerevisiae* u obrisku tijekom zračenja.

Po završetku zračenja 5 ispitanika nepušača ili 20% ukupnog broja ispitanika imalo je negativan nalaz oralnog obriska, a jedan ispitanik ili 4% ukupno ispitanih je imao *Candidu albicans* u obrisku.

Od ukupnog broja svih ispitanih koji su imali negativan nalaz obriska na gljive prije početka zračenja, odnosno od njih 20 ispitanih ili od 80%, udio nepušača bio je 24% (n=6).

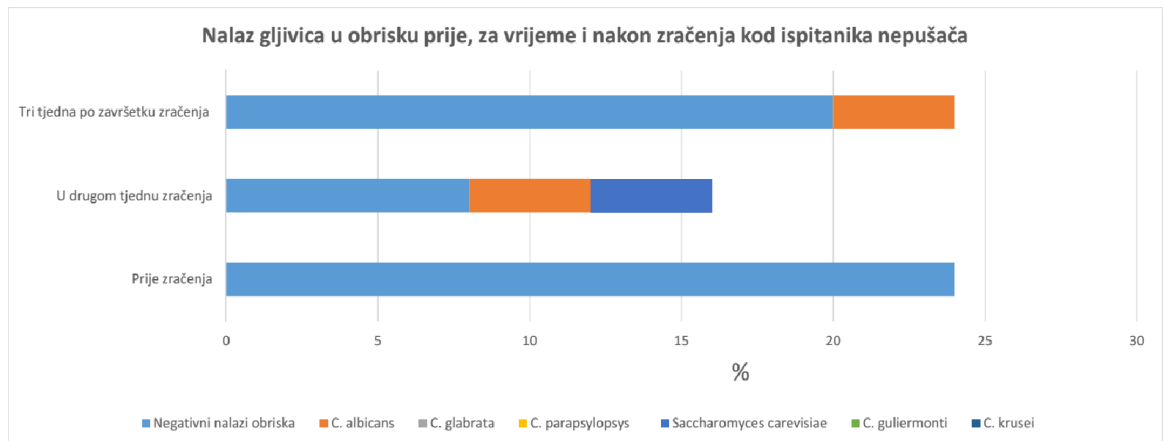
Od ukupnog broja svih ispitanih koji su tijekom zračenja imali negativan nalaz oralnog obriska na gljive, tj. od njih 16 ili 64%, udio nepušača bio je 16% (n=4).

Od ukupnog broja svih ispitanika koji su nakon zračenja imali negativan nalaz oralnog obriska na gljive, tj. od njih 20 ispitanih ili 80%, udio nepušača bio je 20% (n=5).

Tablica 3. Nalaz gljiva u obrisku prije, za vrijeme i nakon zračenja kod ispitanika nepušača

Kvasnice	Negativni nalaz obriska	Pozitivni nalazi obrisaka
<b>Prije zračenja</b>	n=6 (24%)	n=0
<b>U drugom tjednu zračenja</b>	n=2 (8%)	n=1 (4%), <i>C. albicans</i>
		n=1 (4%) <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<b>Tri tjedna po završetku zračenja</b>	n=5 (20%)	n=1 (16%) <i>C.albicans</i>





Slika 2. Nalaz gljiva u obrisku prije, za vrijeme i nakon zračenja kod ispitanika nepušača

Među ispitanicima kontroliranim prije zračenja, koji su imali negativan obrisak na gljive, bilo je 24% (n=4) nepušača i 56% (n=14) pušača.

Kod zračenih pacijenata, većina ispitanika pušača i to 48% (n= 12) bila je među ispitanicima koji su imali negativan nalaz obriska na gljive. Među ispitanicima koji su tijekom zračenja imali pozitivan obrisak na gljive, opet je bilo više pušača, a od dvoje ispitanika nepušača koji su tijekom zračenja imali pozitivan obrisak na gljive, bio je jedan ili 4% s nalazom *C. albicans* i jedan ili 4% s pozitivnim nalazom na kvasnicu *Saccharomyces cerevisiae*.

Kod ispitanika kontroliranih tri tjedna nakon završetka zračenja, većina ispitanika pušača, njih 60% (n=15) bila je među ispitanicima koji su imali negativan nalaz obriska na gljive (ukupno negativnih obriska bilo je 80%). Među onima koji su tri tjedna po završetku zračenja bili s pozitivnim obriskom na gljive, bilo je četvero (n=4) ili 16% pušača i jedan nepušač (4%) i to u skupini onih koji su imali pozitivan obrisak na *C. albicans*.

Tablica 4. Presjek nalaza vrsta kvasnica u obrisku prije, za vrijeme i nakon zračenja s udjelom nepušača u ukupnoj raspodjeli

Kvasnice	Negativni nalaz obriska	Pozitivni nalazi obrisaka	Ukupno
<b>Prije zračenja</b>	n=14 (56%) *	n=4 (16%)* <i>C. albicans</i>	n=5
	n=6 (24%) **	n=1 (4%)* <i>C. glabrata</i>	
<b>Tijekom zračenja</b>	n=12 (48%)*	n=2 (8%)*, <i>C. albicans</i>	n=9
	n=4 (16%)**	n=1 (4%)**	
		n=3 (12%)* <i>C. glabrata</i>	
		n=1 (4%)* <i>C. parapsylopsys</i>	
n=1 (4%)** <i>Saccharomyces cerevisiae</i>			
n=1 (4%)* <i>C. guilermonti</i>			
<b>Nakon zračenja</b>	n=15 (60%)*	n=3 (12%)* <i>C. albicans</i>	n=5
	n=5 (20%)**	n=1 (4%)**	
		n=1 (4%)* <i>C. krusei</i>	

\*pušači \*\*nepušači

Veći je broj ispitanika za vrijeme trajanja zračenja imao pozitivan nalaz oralnog obriska na gljive u odnosu na razdoblje prije zračenja.

Veći broj ispitanika je za vrijeme trajanja zračenja imao pozitivan nalaz oralnog obriska u odnosu na broj istih nalaza kod ispitanika tri tjedna nakon zračenja.

Također je tijekom zračenja izoliran veći broj različitih vrsta kvasnica (NCAC) kod ispitanika nego u razdobljima prije i poslije zračenja i ta je razlika bila statistički značajna ( $p \leq 0,05$ ).

## 5. Rasprava

Mnoge su studije ispitivale različite, pa tako i mikrobiološke promjene, kod oboljelih i operiranih od malignih tumora glave i vrata i dodatno liječenih zračenjem, radi prevencije upalnih stanja koja bi imala utjecaja na plan liječenja, ishod liječenja kao i opće i oralno zdravlje oboljelih.

Kada se opisuju upalna stanja oralne sluznice, koristi se termin *mukozitis* za upalne promjene uzrokovane isključivo zračenjem (29-31). Termin *stomatitis* koristi se za upalne promjene oralne sluznice uzrokovane različitim uzročnicima (32-35).

Termin kandidijaza koristi se isključivo za upalne promjene izazvane gljivama iz porodice kvasnica (29-31).

Nekada se smatralo da je isključivi uzročnik infekcije *C.albicans*, odakle i potječe naziv, dok je danas poznato da i druge kvasnice mogu biti patogene (13).

U ispitivanju mogućih promjena oralnog zdravlja uzrokovanih terapijom zračenjem (radioterapijom), u većini je studija kontrolirano oralno zdravlje ispitanika tijekom terapije i to najčešće u drugom tjednu radioterapije kada se većina promjena i javlja, zbog oštećenja sluznice uzrokovane razaranjem epitelnih stanica (8, 36).

U ovoj studiji, oralno je zdravlje kontrolirano u tri vremenska razdoblja:

- prije terapije, kada zračenje još nije bilo primijenjeno;
- tijekom terapije zračenja, i to u drugom tjednu;
- nakon završetka terapije zračenjem, točnije tri tjedna po završetku terapije.

Poznato je da se učinci zračenja gube dva tjedna nakon završetka terapije zračenjem, ali je uzet još jedan tjedan odmaka radi pouzdanosti rezultata (8).

Kao što sam navela u uvodu, kandidijaza se kao infekcija dijagnosticira ne samo prisutnošću kvasnice na sluznici, odnosno pozitivnim obriskom, nego i postojanjem kliničkih manifestacija infekcije zbog prisutnosti prevelikog broja kvasnica koje su se uslijed poremećaja oralne homeostaze pretjerano razmnožile na sluznici.

Od svih ispitanika u ovoj studiji, tj. od svih oboljelih od malignih tumora glave i vrata koje sam mogla ispitati i pregledati po zadanim parametrima u tri vremenska razdoblja (njih 25), samo su neki prije početka radioterapije imali i klinički vidljive znakove kandidijaze, ali im je svejedno svima uzet obrisak na gljive.

Pet je ispitanika, od njih 25, prije početka zračenja u obrisku imalo pozitivan nalaz na gljive te su također isti ispitanici imali i kliničke znakove upale sluznice, odnosno kandidijazu.

U svim pozitivnim obriscima izolirane su kvasnice iz roda *Candida*.

Dakle, u mojem ispitivanju 20% ispitanika je imalo pozitivan nalaz obriska oralne sluznice na kandidu prije zračenja i svi oni su također imali i oralnu kandidijazu.

To ne odgovara nalazima drugih autora i podacima u literaturi gdje se navodi da je kandida kvasnica koja se u populaciji može naći na 50% zdravih oralnih sluznica kao saprofit, bez da uzrokuje bilo kakve kliničke simptome (29).

S negativnim nalazom obriska na gljive i bez simptoma oralne kandidijaze bilo je 80% ispitanika.

Nalaz je bio posebno neobičan stoga što su ispitanici bile osobe narušenog općeg zdravlja zbog maligne bolesti, što implicira i da im je i imunološki sustav bio kompromitiran, odnosno sposobnost obrane organizma od infekcije smanjena, što je

jedan od osnovnih sistemskih predisponirajućih čimbenika za razvoj oralne kandidijaze.

Pojavnost kandidate u ispitivanoj skupini bila je za 30% manja od očekivane pojavnosti od 50%, odnosno bila je 20% od ukupnog broja ispitanih, ali su svi s pozitivnim obriskom na kandidu imali i oralnu kandidijazu, dakle, kandida, iako prisutna kod malog postotka ispitanih, nije bila prisutna kao saprofit, nego isključivo kao patogen.

U grupi ispitanika od 20% oboljelih od kandidijaze, 16% je u obrisku imalo isključivo *C. albicans*, a samo 4% *C. glabrata*.

To odgovara općenitim navodima da je kandidijaza predominantno uzrokovana *C. albicans* (Neville), ali da i druge vrste candida mogu biti patogene, kao što je u mom ispitivanju bila *C. glabrata*.

Drugi put, pacijentima je uzet obrisak oralne sluznice na gljive za vrijeme trajanja terapije zračenjem, odnosno u drugom tjednu zračenja, kada su svi ispitanici mogli imati oštećenja oralne sluznice isključivo zbog zračenja (37).

Oralnu kandidijazu, odnosno klinički upalno promijenjenu sluznicu s pozitivnim nalazom obriska oralne sluznice na gljive, imalo je 9 ispitanika ili 36% ispitanih.

Ostali ispitanici, njih 64% (n=16) nisu imali pozitivan nalaz obriska na gljive, iako su neki od njih, odnosno njih 54% (n=14) imali upalno promijenjenu sluznicu kao posljedicu zračenja, dakle mukozitis.

Dvoje ispitanika (8%) imalo je negativan obrisak na gljive u oralnom obrisku, ali nisu imali prisutnu ni upalu sluznice izazvanu zračenjem, odnosno mukozitis.

Iako je u obriscima pacijenata s upalno promijenjenom oralnom sluznicom kod njih 36% pronađena kandida, ne može se tvrditi da se radi samo o kandidijazi, niti samo o mukozitisu. Međutim, kako su svi ispitani pacijenti s pozitivnim obriskom na kandidu prije zračenja imali i oralnu kandidijazu, može se pretpostaviti da je kod njih i tijekom zračenja uz mukozitis bila prisutna i kandidijaza.

Kod pacijenata koji su tijekom zračenja imali pozitivan oralni obrisak na kandidu, bilo je jednako onih koji su kao patogen imali *C. albicans* (n=3; 12%) kao i onih koji su kao patogen imali *C. glabrata* (n=3; 12%), dok je taj omjer za te dvije vrste kandida prije zračenja bio 4:1, odnosno 4 pacijenata ili 16% je imalo *C. albicans*, a 1 ili 4% *C. glabrata* što nisam mogla usporediti s nalazom gljiva u Hrvata u zdravoj populaciji jer takve podatke nisam pronašla.

Po jedan ispitanik s pozitivnim oralnim obriskom na kvasnice tijekom zračenja imao je *C. parapsilosis* (n=1; 4%), *C. guilliermondii* (n=1; 4%) i *Saccharomyces cerevisiae* (n=1; 4%).

Dakle, pojavnost više različitih vrsta patogenih kvasnica u podlozi kandidijaze ili kandidijazi slične promjene nastale kod ispitanika tijekom zračenja, bila je u postotcima znatno veća kod ispitanika tijekom zračenja u odnosu na ispitanike prije zračenja. Također je imala statističku značajnost.

Tri tjedna po završetku zračenja, opet je samo pet ispitanika (n=5), tj. njih 20% u obrisku imalo pozitivan nalaz na kvasnice i kliničke znakove upale sluznice, odnosno kandidijazu.

Ostalih 20 ispitanika (80%) je kao i na početku studije, prije zračenja, bilo bez simptoma i nisu imali pozitivan obrisak oralne sluznice na kvasnice.

Među ispitanicima s pozitivnim obriskom oralne sluznice na kandidu i kandidijazom, četvero (n=4; 16%) je za patogen imalo *C. albicans*, a jedan ispitanik (n=1; 4%) je kao patogen imao *C. krusei*.

Omjer *C. albicans* prema drugim kvasnicama (NCAC) je u razdoblju tri tjedna nakon završetka, kao i prije zračenja bio 4:1.

Ponovo su svi ispitanici s pozitivnim obriskom na kandidu imali i oralnu kandidijazu ili promjenu oralne sluznice sličnu kandidijazi.

Zanimljivo je da je među ispitanicima kontroliranim prije zračenja koji su imali negativan obrisak na gljive bilo 6 nepušača (n=6; 24%) i 14 pušača (n=14; 56%).

Kod ozračenih pacijenata, većina ispitanika nepušača (n=4; 16%) bila je među ispitanicima koji su imali negativan nalaz obriska na gljivice (tu je opet bilo više pušača n=12; 48%).

Kod pacijenata kojima je nađen pozitivan obrisak na gljive tijekom zračenja bilo ih je osmero (n=7; 28%) pušača, a jedan ispitanik (n=1; 4%) s pozitivnim obriskom na gljive i to na kvasnicu *Saccharomyces cerevisiae* bio je nepušač.

Kod ispitanika kontroliranih tri tjedna nakon završetka zračenja većina ispitanika nepušača (n=5; 20%) bila je među ispitanicima koji su imali negativan nalaz obriska na gljive. Među onima s pozitivnim obriskom na gljive, i to samo među onima koji su imali *C. albicans*, bio je jedan nepušač (n=1; 4%) i četvero pušača (n=4; 16%).

## 6. Zaključak

Usporedbom broja ispitanika s upalnom promjenom oralne sluznice i pozitivnim nalazom obriska oralne sluznice na kvasnice, prije (20%) i tijekom zračenja (36%) te tijekom zračenja i nakon zračenja (20%), utvrđeno je da je broj ispitanika s pozitivnim obriskom oralne sluznice u postocima bio najveći tijekom zračenja, odnosno bio je za 16% veći nego prije i nakon zračenja .

Porast broja pozitivnih nalaza oralnih obrisaka na gljive tijekom zračenja, bio je statistički značajan odnosno ( $p \leq 0,05$ ).

Tijekom zračenja se kod ispitanika s upalnom promjenom oralne sluzninice i s pozitivnim obriskom na gljive pojavljuje veći broj različitih vrsta kvasnica, točnije pet (5) vrsta, a kod ispitanika s pozitivnim obriskom oralne sluznice na gljive prije i tri tjedna nakon zračenja samo po dvije vrste kvasnica.

Pojavnost više različitih vrsta kvasnica tijekom zračenja u odnosu na pojavnost broja vrsta prije i nakon zračenja, bila je statistički značajna ( $p \leq 0,05$ ).

Pojavnost kandidate u ovoj skupini ispitanika oboljelih od malignih tumora glave i vrata prije i nakon zračenja bila je za 30% manja od očekivane pojavnosti od 50%, koja se prema navodima u literaturi, može pronaći u zdravoj populaciji.

Najznačajniji zaključak ove studije jest da su svi ispitanici s malignom bolesti glave i vrata i pozitivnim obriskom na gljive odnosno kvasnice, neovisno o tome u kojem vremenskom razdoblju je obrisak uzet (prije, za vrijeme ili nakon zračenja) imali isti nalaz.

Dakle, svi pacijenti koji su imali prisutnu kandidu prije i tijekom zračenja imali su također i kandidijazu prije i nakon zračenja. Iz toga se može zaključiti da je i



tijekom zračenja u pacijenata s pozitivnim obriskom, neovisno o prisutnosti mukozitisa i utjecaja zračenja, bila prisutna i kandidijaza.

Odnosno, kod ispitanika kod kojih kandida i prije zračenja i nakon zračenja nije bila prisutna kao saprofit nego isključivo kao patogen, za pretpostaviti je da je nastavila biti patogen i tijekom zračenja neovisno o istodobnoj prisutnosti mukozitisa u tih pacijenata.

## 7. SAŽETAK

Kirurški liječeni pacijenti oboljeli od tumora glave i vrata najčešće su i zračeni u adjuvantnoj terapiji.

Tijekom terapije zračenjem dolazi do promjena u pojavnosti kandidijaze i promjeni vrsta kvasnica kod tih pacijenata u odnosu na nalaz prije i tri tjedna nakon zračenja.

Od 25 ispitanika ove studije samo je 20% ispitanih imalo kandidijazu s dvije vrste kandida (*C.albicans* i *C. glabrata*) u obrisku prije zračenja, a također i tri tjedna nakon zračenja (*C.albicans* i *C.krusei*), a 36% ispitanika je imalo kandidijazu i 5 vrsta kvasnica uključujući i 4 vrste kandida tijekom zračenja.

Porast broja oboljelih od kandidijaze, pozitivnih obrisaka na gljive i broja vrsta kvasnica tijekom zračenja bio je statistički značajan odnosno ( $p \leq 0,05$ ).

Pojavnost kandidate u ovoj skupini ispitanika oboljelih od malignih tumora glave i vrata prije i nakon zračenja bila je za 30% manja od očekivane pojavnosti od 50%, koja se prema navodima u literaturi, može pronaći u zdravoj populaciji.

Značajno je da su svi s pozitivnim obriskom na gljive iz porodice kvasnica imali i kandidijazu prije i tijekom zračenja, odnosno kod svih je kandida bila prisutna ne kao saprofit nego isključivo patogen, zbog čega se može zaključiti je da je nastavila biti patogen i tijekom zračenja neovisno o istodobnoj prisutnosti mukozitisa u tih pacijenata.

## 8. SUMMARY

### **Oral cavity yeast-like species in head and neck irradiated patients**

Surgically treated patients with, head and neck cancer commonly receive irradiation as an additional therapy.

During irradiation therapy, patients experience changes in the occurrence of candidiasis and a change of isolated yeast-like species compared to findings before and three weeks after finalization of irradiation therapy.

Out of 25 tested patients in this study, only 20% suffered from candidiasis with two species of candidae (*C. albicans* and *C. glabrata*) before treatment and three weeks after the finalization of the treatment (*C. albicans* and *C. krusei*), and 36% of them suffered from candidiasis and five different yeast-like species were isolated (including four different *Candida* species) during the treatment.

Number of patients with candidiasis, number of positive oral smears, the same as number of yeast like species isolated were all significantly increased during the irradiation therapy ( $p \leq 0,05$ ).

There was 30% less positive oral smears on yeast like species before and three weeks after irradiation treatment in this group of patients with head and neck cancer than 50% normally expected in healthy population.

It is significant that all the patients with a positive oral smear on yeast-like species also suffered from candidiasis before and after irradiation therapy, hence among that patients candida was not saprophyt but exclusively pathogen. So, we can conclude that even during the irradiation therapy candida continued to be a pathogen regardless of mucositis also present at the time.

## 9. Literatura

1. Spitz MR. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol.* 1994;21:281–288.
2. Cerezo L, Raboso E, Ballesteros AI. Unknown primary cancer of the head and neck: a multidisciplinary approach. *Clin Transl Oncol.* 2011;13:88-97.
3. Rudert H. Maligne Tumoren der Lippen, der Mundhöhle und des Oropharynx. In Naumann H et al., editors. *Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis.* 1st ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 1992. p. 648-668.
4. Madden R, Sykes C, Bedirhan Ustun T. WHO-FIC. [cited 2016 July 5]  
Available from:  
<http://www.mcw.edu/FileLibrary/User/jrehm/fastfactpdfs/Concept120.pdf>
5. Andre K, Schraub S, Mercier M, Bontemps P. Role of alcohol and tobacco in the etiology of head and neck cancer: a case-control study in the Doubs region of France. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1995;31:301–309.
6. Silveira A, Gonçalves J, Sequeira T et al. Head and neck cancer: health related quality of life assessment considering clinical and epidemiological perspectives. *Rev Bras Epidemiol.* 2012;15:38-48.
7. Berislavić L, Biondić B, Brailo V. Karcinom usne šupljine. *Sonda.* 2012;24:81-83.
8. Al-Sarraf M. Treatment of locally advanced head and neck cancer: historical and critical review. *Cancer Control.* 2002;9:387–399.
9. Bhide SA, Nutting CM. Recent advances in radiotherapy. *BMC Med.* 2010;28:8-25.

10. Mossman K, Shatzman A, Chencarick J. Long-term effects of radiotherapy on taste and salivary function in man. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1982;8:991-997.
11. Parsons IT. The effects of radiation on normal tissues of the head and neck cancer. In: Million RR, Cessisi NJ, editors. *Management of head and neck cancer: a multidisciplinary approach.* 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1994. p. 173-207.
12. Sonis ST. Oral complication of cancer therapy. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practise of oncology.* 4th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1993. p. 2385-2386.
13. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE, editors. *Oral and Maxillofacial Pathology.* Philadelphia: W.B. Saunders; 1995. p. 163-169.
14. Alajbeg I. Antimikotici u liječenju oralnih bolesti. 2002;6:48-50.
15. Koc M, Aktas E. Prophylactic treatment of mycotic mucositis in radiotherapy of patients with head and neck cancers. *Jpn J Clin Oncol.* 2003;33:57-60.
16. Dahiya MC, Redding SW, Dahiya RS, et al. Oropharyngeal candidiasis caused by non albicans yeast in patients receiving external beam radiotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57:79-83.
17. McCullough MJ, Ross BC, Reade PC. *Candida albicans: A review of its history, taxonomy, epidemiology, virulence attributes and methods of strain differentiation.* *Int J Oral Maxillfac Surg.* 1996;25:136-144.
18. Ognjenović M, Barišić Z, Šiško-Kraljević K et al. Oral Mucositis grades and candida species in head and neck irradiated patients. *Oral Oncology Supplement.* 2007;2:88

19. Belazi M, Velegraki A, Koussidou-Eremondi T, et al. Oral Candida isolates in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer: prevalence, azole susceptibility profiles and response to antifungal treatment. *Oral Microbiol Immunol.* 2004;19:347-351.
20. Rautemaa R, Rusanen P, Richardson M, Meurman JH. Optimal sampling site for mucosal candidosis in oral cancer patients is the labial sulcus. *J Med Microbiol.* 2006;55:1447-1451.
21. Moran GP, Sullivan DJ, Coleman DC. Emergence of non-Candida albicans Candida species as pathogens. In: Calderone RA, editor. *Candida and Candidiasis.* 4th ed. Washington: ASM Press; 2002. p. 37-53.
22. Jham BC, França EC, Oliviera RR, Santos VR, Kowalski LP, da Silva Freire AR. Candida oral colonization and infection in Brazilian patients undergoing head and neck radiotherapy: a pilot study. *Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103:355-358.
23. Sanglard D, Odds FC. Resistance of Candida species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect Dis.* 2002;2:73-85.
24. White TC, Marr KA, Bowden RA. Clinical, cellular and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11:382-402.
25. Richardson MD. Changing patterns and trends in systemic fungal infections. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56:i5-i11.
26. Davies AN, Brailsford S, Broadley K, Beighton D. Oral yeast carriage in patients with advanced cancer. *Oral Microbiol Immunol.* 2002;17:79-84.

27. Samaranayake YH, Ye J, Yau JY, Cheung BPK, Samaranayake LP. In vitro method to study antifungal perfusion in Candida biofilms. *J Clin Microbiol.* 2005;43:818-825.
28. Lynch DP. Oral Candidiasis. History, classification and clinical presentation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;78:189-193.
29. Arifhodžić F. Gljivične infekcije. In: Topić B i suatori. *Oralna medicina.* Sarajevo: Stomatološki fakultet Sarajevo; 2001. p. 124-130.
30. Biočina-Lukenda D, Cekić-Arambašin A. Oralne imunološke bolesti. In : Cekić-Arambašin A i suatori. *Oralne bolesti.* Zagreb: Školska knjiga; 2005. p. 145 – 178.
31. Laskaris G. *Atlas oralnih bolesti.* 3rd ed. Zagreb: Naklada slap; 2005.
32. Merriam-Webster, editor. *Merriam – Webster Medical Dictionary (monograph on the Internet).* Merriam – Webster, Incorporated; 2009. Available from: <http://www.merriam-webster.com>
33. Bowen JM, Keefe DM. New pathways for alimentary mucositis. *Journal of Oncology Volume 2008.* 2008:1-7.
34. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nature Reviews Cancer.* 2004;4:277 – 284.
35. Henson DF, Arlond R. Fast Facts and Concepts #121: Oral Mucositis: Diagnose and Assessment. September 2004. [cited 2016 July 7]. Available from: <http://www.mcw.edu/FileLibrary/User/jrehm/fastfactpdfs/Concept120.pdf>
36. World Health Organization. *Handbook for reporting results of cancer treatment.* Geneva: World Health Organization; 1979. p. 15 -22.

37. Ognjenović M, Milatić K, Parat K, Kovačić I, Ježina-Bušelić MA, Božić J.

Mucositis grades and yeast species. Coll Antropol 2013;37:443-447.



## **10. Životopis**

Katja Milatić rođena je 12. studenog 1990. godine u Splitu. Osnovnu je školu i srednju Prirodoslovno-matematičku gimnaziju završila u Splitu.

2009. godine upisala je Studij dentalne medicine na Medicinskom fakultetu u Splitu te prve dvije godine završila s odličnim uspjehom. 2011. godine traži i dobiva prijelaz te postaje studentica Stomatološkog fakulteta u Zagrebu.

Aktivno govori engleski i talijanski jezik, pasivno njemački jezik. Tijekom školovanja završila je osnovnu školu klasičnog baleta Glazbene mladeži Split te bila dio njihovog repertoarnog ansambla od 2002. do 2007. godine, a također se kao hobbijem bavi i drugim stilovima plesa, posebno trbušnim plesom.