

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 06.04.2023. Revised: 20.04.2023. Accepted: 06.05.2023. Published: 06.05.2023.

***CANDIDA ALBICANS* IN ORAL CAVITY**

***CANDIDA ALBICANS* W JAMIE USTNEJ**

Anna Kuna¹, Anna Katarzyna Wrońska^{2*}

¹ Independent Researcher, Dentist. ORCID: 0009-0004-1757-215X

² Museum and Institute of Zoology, Polish Academy of Science, ul. Wilcza 64, 00-679, Warszawa, ORCID: 0000-0001-5171-0828

Corresponding author: * awronska@miiz.waw.pl

ABSTRACT

Candida albicans is a fungus that often colonizes the human body as a commensal without causing any symptoms. Several *C. albicans* virulence factors have been described in the literature, of which the best known are mechanism of adhesion to host mucosa cells and secretion of hydrolytic enzymes. The transition from colonization to infection depends not only on the virulence of the fungus, but also on the response of the host to the invasion. This literature review focuses on the different forms of oral candidiasis, and discusses the symptoms, clinical picture and treatment of this disease.

Key words: *Candida albicans*, candidiasis, oral infections, antimycotics

STRESZCZENIE

Candida albicans jest grzybem, który często jako komensal kolonizuje organizm ludzki nie wywołując przy tym żadnych objawów choroby. W literaturze opisano kilka różnych czynników wirulencji *C. albicans*, z których najlepiej poznany jest mechanizm adhezji do komórek błony śluzowej gospodarza i wydzielanie enzymów hydrolitycznych. Przejście od kolonizacji do infekcji zależy nie tylko od wirulencji grzyba, ale także od odpowiedzi gospodarza na inwazję. W niniejszym przeglądzie literatury skupiono się na różnych postaciach kandydozy jamy ustnej. Omówiono objawy, obraz kliniczny oraz leczenie tej choroby.

Słowa kluczowe: *Candida albicans*, kandydoza, zakażenia jamy ustnej, antymikotyki

1. WPROWADZENIE

Candida albicans to gatunek grzyba zaliczany do klasy Saccharomycetes. Drożdżak ten występuje powszechnie w środowisku naturalnym, na przedmiotach, w pokarmie, w glebie, na zwierzętach [1, 2]. W organizmie człowieka jest saprofitem obecnym na skórze, w przewodzie pokarmowym, układzie oddechowym, układzie moczowo-płciowym. Jego obecność nie wywołuje żadnych objawów chorobowych u 50-70% populacji ludzkiej [1, 3]. Większość zakażeń *C. albicans* ma charakter endogenny, a pierwotnym źródłem zakażenia najczęściej jest przewód pokarmowy [2].

Celem niniejszej pracy był przegląd literatury dotyczący zakażeń *Candida* w jamie ustnej. Omówiono także wybrane mechanizmy wirulencji tego grzyba oraz odpowiedź organizmu na rozwijającą się infekcję.

2. OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA ZAKAŻEŃ CANDIDA

W skład mikroflory jamy ustnej wchodzi głównie bakterie. Grzyby stanowią niewielką jej część. Wśród tych grzybów najczęstszymi gatunkami są *Candida* spp, które przystosowały się do życia w jamie ustnej jako komensal [4].

U zdrowych ludzi, w większości przypadków, zależność gospodarz- mikrobiom jamy ustnej pozostaje w równowadze [4]. W warunkach zaburzenia homeostazy organizmu, *C. albicans*

staje się patogenem, co prowadzi do pojawiania się zmian chorobowych w jamie ustnej [5]. Rozwój choroby zależy z jednej strony od układu immunologicznego gospodarza, z drugiej - od czynników wirulencji samego grzyba, które umożliwiają kolonizację i inwazję tkanek oraz unikanie odpowiedzi immunologicznej gospodarza [3].

Wśród czynników wirulencji *C. albicans* wyróżnia się: wydzielanie enzymów hydrolitycznych takich jak proteazy aspartyłowe i fosfolipazy, złożoność budowy ściany komórkowej, adhezję, zmienność fenotypową, pleomorfizm i mimikrę molekularną [3, 6, 7].

Rozwojowi kandydozy poza wirulencją samego grzyba sprzyjają też czynniki ze strony gospodarza zarówno miejscowe, jak i ogólne. Do czynników ogólnoustrojowych należą między innymi: immunosupresja, leczenie steroidami, inwazyjne procedury medyczne, długotrwałe leczenie antybiotykami o szerokim spektrum przeciwbakteryjnym, cukrzyca, zaburzenia hormonalne, niedobory żelaza i kwasu foliowego, obniżona odporność immunologiczną, zakażenie wirusem HIV [5, 7, 8].

W jamie ustnej poza ogólnymi czynnikami sprzyjającymi inwazji grzyba duże znaczenie mają też czynniki miejscowe np. zaburzenia ilościowe i jakościowe śliny, próchnica, obecność ruchomych aparatów ortodontycznych lub protez, zmiany patologiczne na błonie śluzowej i w tkankach przyzębia [5, 9].

C. albicans jest w ponad 85% odpowiedzialna za rozwój kandydozy pochwy i sromu, a w okresie ciąży zakażenia pochwy dotyczą ok. 75% kobiet [10]. Do rozwoju systemowej kandydozy dochodzi na drodze inwazji grzyba do krwi i rozsiewu do narządów i tkanek. Układowe kandydozy mają częściej charakter endogeny, gdzie źródłem zakażenia jest własna flora *Candida* spp. *C. albicans* jest odpowiedzialna za 59% wszystkich kandydemii występujących u pacjentów w czasie hospitalizacji (w tym za 79,4% kandydemii na oddziałach intensywnej terapii i 37,5% kandydemii u pacjentów hematologicznych) oraz 55% infekcji krwiopochodnych [11]. Do czynników sprzyjających rozwojowi rozsianej kandydozy należy zaliczyć: nowotwory (26%), zabiegi chirurgiczne w obrębie jamy brzusznej (14%), cukrzycę (13%) oraz HIV (10%) [12].

Diagnostyka zakażeń *Candida* spp. opiera się na badaniach mikroskopowych, posiewach mikrobiologicznych i identyfikacji wyhodowanych gatunków, badaniach serologicznych (wykrywanie antygenów i przeciwciał) oraz molekularnych (głównie techniki PCR) [13].

Materiał do badań mikologicznych uzyskuje się w zależności od objawów klinicznych i lokalizacji zakażenia. W większości grzybic inwazyjnych do badań pobiera się krew, płwocinę, mocz, wymazy z odpowiednich okolic ciała, wycinki tkanek, popłuczyny pęcherzykowo-oskrzelikowe, płyn mózgowo-rdzeniowy lub inny materiał. Istotne jest kolekcjonowanie próbek w jałowych warunkach, aby nie dopuścić do przypadkowej kontaminacji materiału, co daje fałszywie dodatnie wyniki [14]. W leczeniu stosuje się szereg antymikotyków, jednak nadal prowadzone są intensywne badania dążące do odkrycia skutecznych związków skierowanych przeciw różnorodnym determinantom zjadliwości *Candida*. Związane jest to z rosnącą opornością tego grzyba na obecnie wykorzystywane leki [15].

3. OD KOLONIZACJI DO INFEKCJI

Odporność immunologiczna gospodarza jest najważniejszym czynnikiem wpływającym na kolonizację jamy ustnej przez *C. albicans* i co za tym idzie jest najważniejszym czynnikiem decydującym o tym czy dojdzie do rozwoju infekcji [4]. *C. albicans* może występować w postaci jednokomórkowych blastospor, pseudogrzebni z łańcuchami wydłużonych komórek (pseudostrzępki) oraz w formie mycelialnej (grzyb ma formę nitkowatych strzępek). Forma mycelialna (strzępkowa) jest zdecydowanie bardziej inwazyjna niż jednokomórkowe blastospory z uwagi na silniejszą penetrację wgłąb tkanek gospodarza [4, 8]. *C. albicans* ma zdolność morfologicznej przemiany pomiędzy poszczególnymi formami. Przejście z formy drożdżakowej do strzępkowej jest wyzwalane w odpowiedzi na różne bodźce środowiskowe gospodarza, które aktywują wiele regulacyjnych szlaków sygnałowych, ostatecznie prowadząc do ekspresji głównych aktywatorów tworzenia strzępek [16].

3.1. Adhezja do komórek błony śluzowej

Komórki nabłonka błony śluzowej zwykle jako pierwsze mają kontakt z *C. albicans*. Adhezja drożdżaków następuje w wyniku interakcji między składnikami ściany komórkowej grzybów, a receptorami powierzchniowymi komórek gospodarza. Chociaż strukturalne polisacharydy, takie jak glukan, mannan i chityna, indukują odpowiedź immunologiczną komórek nabłonkowych [17], ich receptory docelowe nie są jeszcze dobrze poznane. Do tej pory dokładniej opisano receptor β -glukanu o nazwie nieklasyczny receptor rozpoznawania wzorców EphA2 (ang. ephrin type-A receptor 2) [18]. Zidentyfikowano natomiast szereg adhezyn odpowiedzialnych za adhezję grzyba do komórek nabłonka gospodarza. Wszystkie

adhezyny posiadają wspólne cechy, takie jak: występowanie białkowego peptydu sygnałowego na N-końcu oraz C-terminalnego miejsca, wiążącego w błonie moduł GPI (glikozylofosfatydyloinozytolowy) oraz są klasyfikowane jako polisacharydy, glikoproteiny i lipidy. Wiązanie ligandu odbywa się przez koniec aminowy-adhezyjny, ponieważ u większości adhezyn w odcinku C-końcowym zachodzi proces glikozylacji, który poszerza strukturę cząsteczki białka. Dotąd zidentyfikowano kilka genów kodujących adhezyny, wśród których najlepiej opisano *HWP1* oraz rodzinę genów *ALS* (do której należy osiem genów *ALS1-ALS7* oraz *ALS9*). Na zjawisko adhezji mają wpływ liczne czynniki środowiskowe, takie jak temperatura, pH, stężenie cukrów, rodzaj komórek gospodarza [19, 20].

3.2. Enzymy hydrolityczne

Po adhezji do komórek gospodarza *C. albicans* wytwarza szereg enzymów hydrolitycznych, z których największą rolę w patogenezie odgrywają lipazy, fosfolipazy oraz proteazy aspartylowe (Sap). Enzymy te umożliwiają penetrację tkanek oraz uczestniczą w przełamaniu odpowiedzi immunologicznej gospodarza poprzez trawienie komórek odpornościowych i przeciwciał. Szczególne znaczenie mają białka Sap, gdyż ich ekspresja wiąże się z tworzeniem formy micelialnej. Izoenzymy Sap produkowane są przez grzyba w wyniku ekspresji dziesięciu genów (*SAP 1-10*). Proteazy aspartylowe katalizują hydrolizę wiązań peptydowych pomiędzy aminokwasami hydrofobowymi, jednak mogą również hydrolizować wiązania z resztami polarnymi, takimi jak histydyna czy lizyna. Do substratów enzymów Sap należą między innymi: kolagen, kreatyna, mucyna, fibronektyna, hemoglobina, albumina, immunoglobulina A, laktoferyna i lakto-preoksydaza czy α -makroglobulina. Ze względu na specyficzność substratową izoenzymy Sap zostały podzielone na trzy grupy: (I) Sap7 i Sap10; (II) Sap4-6; (III) Sap1-3, Sap8, Sap9. Ekspresja genów *SAP1-3* wiąże się z kandydozą jamy ustnej i pochwy, natomiast *SAP4-6* odgrywają rolę w rozwoju infekcji systemowych oraz biorą udział w unikaniu odpowiedzi immunologicznej. Z kolei badania Staniszewskiej i wsp. wskazują na rolę *SAP7* i *SAP8* w zakażeniach krwi [21].

3.3. Odpowiedź komórek nabłonka na inwazję grzyba

Komórki nabłonka błony śluzowej rozróżniają nieszkodliwą postać blastospor *Candida* od inwazyjnych strzępek poprzez pobudzenie szlaku immunologicznego kinazy aktywowanej mitogenami (MAPK ang. mitogen activated protein kinases) [22]. Aktywacja tego szlaku zachodzi dwuetapowo. W sytuacji, gdy *C. albicans* jest tylko komensalem dochodzi do słabej aktywacji szlaków: NF- κ B, 3-kinazy fosfoinozytydu (PI3K), N-końcowej kinazy c-Jun (JNK), kinazy regulowanej sygnałem zewnątrzkomórkowym (ERK1/2) i p38 MAPK [20]. Działanie to nie prowadzi do zainicjowania odpowiedzi prozapalnej i uszkodzenia tkanki nabłonkowej. Niemniej jednak inwazyjna strzępka, szczególnie w dużych ilościach, wywołuje silniejszą aktywację tych samych szlaków, które następnie uwalniają cytokiny prozapalne wywołujące wrodzoną odpowiedź immunologiczną, w tym pobudzenie neutrofilów i makrofagów [4, 20, 22]. Jedną z ważnych właściwości formy strzępkowej jest zdolność do kierunkowego wzrostu w odpowiedzi na kontakt z powierzchnią (tigmotropizm), co umożliwia grzybowi inwazję połączeń międzykomórkowych [23]. Oprócz aktywnej penetracji, która jest procesem napędzanym przez samego grzyba, innym komplementarnym mechanizmem wykorzystywanym przez *C. albicans* do inwazji komórek gospodarza jest endocytoza. Jest to pasywny proces indukowany przez grzyby, ale zachodzący przy udziale komórek gospodarza, w którym enzymy lityczne i inwazyjne wiążą i rozkładają e-kadherynę i inne białka połączeń międzykomórkowych, umożliwiając penetrację grzyba między komórki nabłonka [23].

4. KANDYDOZA JAMY USTNEJ

Kandydoza jest powierzchownym zapaleniem błon śluzowych, a jej najczęstszym czynnikiem etiologicznym jest *C. albicans*. Rzadziej chorobę tą wywołują inne drożdżaki z rodzaju *Candida* takie jak *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondi*, *C. famata*, *C. pseudotropicalis*, *C. dubliniensis* [8]. *C. albicans* występuje w dużej ilości w jamie ustnej, głównie w tylnej części nasady języka [24].

Wyróżnia się kandydozę pierwotną, w której choroba dotyczy samej jamy ustnej oraz tkanek wokół ust i wtórną, w której zmiany grzybicze występują nie tylko w jamie ustnej, ale też na innych błonach śluzowych i skórze [8, 25, 26].

Kandydoza pierwotna występuje w postaci klinicznej ostrej (wyróżnia się kandydozę ostrą rumieniową i rzekomobłoniastą) oraz przewlekłej (wyróżnia się kandydozę przewlekłą

rumieniową, rzekomobłoniastą i hiperplastyczną). W kandydozie pierwotnej występują też inne postacie związane z infekcją *Candida* takie jak zapalenie kątów ust, środkowe romboidalne zapalenie języka, stomatopatie protetyczne. Poszczególne postacie kandydozy różnią się obrazem klinicznym [8].

4.1. Kandydoza ostra rzekomobłoniasta

Jest najczęstszą postacią kandydozy występującą w jamie ustnej. Występuje w postaci rozlanego, białego nalotu, który wyglądem i konsystencją przypomina zsiadłe mleko. Wykwity można łatwo zetrzeć z powierzchni śluzówki. Po usunięciu zmian uwidacznia się czerwona powierzchnia z krwawiącymi punktami. Ta postać kandydozy rzadko wywołuje objawy bólowe, częściej pieczenie i uczucie suchości. Może występować zarówno u noworodków, starszych dzieci, jak i u ludzi dorosłych. U noworodków występowanie tej postaci kandydozy związane jest z niedojrzałością układu immunologicznego, natomiast u osób dorosłych pojawienie się tego rodzaju kandydozy może być pierwszym objawem chorób przebiegających z upośledzeniem odporności (np. zakażenie HIV). Grzybica ostra rzekomobłoniasta może występować u osób cierpiących na choroby takie jak cukrzyca, niedoczynność przytarczyc, a także u osób leczonych onkologicznie. Kandydoza rzekomobłoniasta może mieć charakter przewlekły, której obraz kliniczny jest podobny, jednak choroba trwa długo, a grzyb infekuje głębsze warstwy błony śluzowej [24, 27].

4.2. Kandydoza ostra rumieniowa

W przeciwieństwie do kandydozy rzekomobłoniastej, postać ostra rumieniowa wywołuje silne dolegliwości bólowe. Najczęściej jest skutkiem przyjmowania antybiotyków o szerokim spektrum działania, które prowadzą do zaburzenia równowagi pomiędzy *C. albicans* a *Lactobacillus acidophilus*. Występuje w postaci rozległych, gładkich, czerwonych plam na grzbiecie języka, śluzówce policzków, podniebieniu, które są skutkiem ścięczenia i złuszczenia nabłonka. W przebiegu tej postaci kandydozy mogą pojawić się bolesne pęknięcia i nadżerki [24, 27].

4.3. Kandydoza przewlekła rumieniowa

W tym rodzaju kandydozy doznania bólowe są zróżnicowane od zupełnego braku dolegliwości do uczucia pieczenia, czy bólu. Kandydoza przewlekła rumieniowa występuje najczęściej u pacjentów użytkujących całkowite lub częściowe uzupełnienia protetyczne,

najczęściej ruchome i rozwija się na powierzchni śluzówki, która ma kontakt z protezą. Zmiany zwykle występują na podniebieniu i mają postać rozlanych plam rumieniowych [24, 27-29].

4.4. Inne postacie kandydozy

Zakażenia związane z *C. albicans* mogą przybierać też inne formy np. kąтового zapalenia warg, romboidalnego zapalenia środkowej części języka czy przewlekłych postaci śluzówkowo-skórnych. Kątowe zapalenie warg często towarzyszy przewlekłej rumieniowej postaci kandydozy i występuje u osób z obniżoną wysokością zwarcia na przykład u ludzi użytkujących stare uzupełnienia protetyczne. Przyczyną tego schorzenia jest najczęściej infekcja *C. albicans*, zakażenie bakteryjne (gronkowcem i/lub paciorkowcem) lub infekcja mieszana (grzybiczo-bakteryjna). Choroba objawia się zaczerwienieniem, pękaniem i krwawieniem kącików ust, czasami pojawiają się też strupy [24, 29, 30]. Kolejną chorobą związaną z *C. albicans* jest romboidalne zapalenie środkowej części języka. Choroba ta występuje rzadko i jest związana z przewlekłym zakażeniem *C. albicans*. Zwykle nie powoduje dolegliwości bólowych, a jej głównym objawem jest występowanie w środkowej części języka obszaru pozbawionego brodawek nitkowatych [27, 31]. Przewlekła postać śluzówkowo-skórna kandydozy jest rzadką postacią, w której objawy choroby obejmują poza jamą ustną (u 90% pacjentów) również skórę, paznokcie i błonę śluzową narządów płciowych. Objawy w jamie ustnej w tej postaci kandydozy mogą przyjmować postać grzybicy hiperplastycznej, zanikowej, rzekomobłoniastej lub zapalenia kątów ust. Postać śluzówkowo-skórna może być zaburzeniem genetycznym lub współwystępować z chorobami autoimmunologicznymi i endokrynologicznymi. Jest to postać uporczywa i nawracająca, która słabo reaguje na leczenie miejscowe [16, 24, 27, 32].

5. LECZENIE

Leczenie infekcji grzybiczych w jamie ustnej zależy od rodzaju kandydozy oraz od stanu ogólnego pacjenta [27]. Kandydoza często współistnieje z innymi chorobami, dlatego ważne jest leczenie choroby podstawowej oraz eliminacja innych czynników, które sprzyjają rozwojowi tej choroby (zła higiena, niedobory pokarmowe, czynniki drażniące np. źle dopasowane protezy). Leczenie kandydozy jamy ustnej jest głównie miejscowe. Zastosowanie w leczeniu grzybic mają: nystatyna, natamycyna, amfoterycyna B, mikonazol, ketokonazol, klotrymazol, flukonazol [8]. Charakterystykę tych leków przedstawiono w Tabeli 1. Z uwagi

na rosnącą oporność *C. albicans* na dostępne na rynku preparaty przeciwgrzybicze przy planowaniu leczenia w miarę możliwości należy wykonać mykogram [24].

Tabela 1. Antymikotyki stosowane w leczeniu zakażeń o etiologii *Candida* spp. Mechanizmy działania, postać i zastosowanie leków. Opracowanie własne na podstawie [3, 8].

Antymikotyki	Mechanizm działania	Postać leku i zastosowanie
Nystatyna	Zwiększenie przepuszczalności błony komórkowej <i>C. albicans</i> dla jonów K ⁺ i aminocukrów poprzez wiązanie ergosteru zawartego w tej błonie	Roztwór do pędzlowania (4 razy dziennie) lub tabletki do ssania 500 000 j.m (4 razy dziennie)
Natamycyna		Drażetki 0,1g (34 razy dziennie) lub krem lub płyn
Mikonazol	Hamowanie biosyntezy ergosterolu w błonie komórkowej grzyba	2% żel (4 razy dziennie)
Ketokonazol		Tabletki 0,2g (1 raz dziennie) lub 2% krem
Klotrymazol		Tabletki 0,01g (5 razy dziennie) lub 1% krem
Flukonazol	Niszczanie błony komórkowej poprzez wiązanie się z układem cytochromu P-450, co prowadzi do zahamowania zależnej od cytochromu P-450 demetylacji 14 alfa-lanosterolu, stanowiącego istotne ogniwo biosyntezy ergosterolu	Kapsułki 0,1g (1 raz dziennie)
Amfoterycyna B	Zwiększenie przepuszczalności błony komórkowej <i>C. albicans</i> dla jonów K ⁺ i aminocukrów poprzez wiązanie ergosteru zawartego w tej błonie	3% zawiesina do przymoczek (do stosowania 4 razy dziennie)

6. PODSUMOWANIE

C. albicans jest drożdżakiem naturalnie zasiedlającym organizm ludzki. Dla większości ludzi nie stanowi żadnego zagrożenia. W sprzyjających warunkach przechodzi w formę inwazyjną i prowadzi do wystąpienia objawów chorobowych. Kandydoza ze względu na złożoną etiologię wymaga szerokiego spojrzenia zarówno na stan miejscowy jamy ustnej, jak i ogólny stan pacjenta. Zmianom w jamie ustnej nie zawsze towarzyszą objawy bólowe, dlatego ważne są okresowe badania.

BIBLIOGRAFIA

1. Cielniak, I., M. Parczewski, and W. Rymer, *Kandydoza układowa*. Medycyna Praktyczna, 2022.
2. Rogalski, P., *Kandydoza przewodu pokarmowego- fakty i mity*. Gastroenterologia Kliniczna, 2010. **2**(3): p. 87-97.
3. Staniszevska, M., et al., *Patogeneza i leczenie zakażeń Candida spp.* Postępy Mikrobiologii, 2014. **53**(3): p. 229-240.
4. Patel, M., *Oral Cavity and Candida albicans: Colonisation to the Development of Infection*. Pathogens, 2022. **11**(3).
5. Gajdzik-Plutecka, D., M. Wacińska-Drabińska, and D. Olczak-Kowalczyk, *Grzybica jamy ustnej – patogeneza, obraz kliniczny*. Nowa Stomatologia, 2009. **1**(2): p. 17-20.
6. Lim, C.S., et al., *Candida and invasive candidiasis: back to basics*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012. **31**(1): p. 21-31.
7. Sikora, M., et al., *Czynniki wirulencji grzybów z rodzaju Candida istotne w patogenezie zakażeń występujących u pacjentów żywionych pozajelitowo*. Postępy Mikrobiologii, 2015. **54**(3): p. 224-234.
8. Petkowicz, B., M. Skiba-Tatarska, and J. Wysokińska-Miszczuk, *Kandydoza jamy ustnej*. Gerontologia Polska, 2006. **14**(4): p. 160-164.
9. Spiechowicz, E. and E. Mierzwińska-Nastalska, *Grzybice jamy ustnej*, in *Stomatopatie protetyczne*. 1998, Med. Tour Press International Wyd. Medyczne: Warszawa. p. 41-62.
10. Goncalves, B., et al., *Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors*. Crit Rev Microbiol, 2016. **42**(6): p. 905-27.
11. McCarty, T.P., C.M. White, and P.G. Pappas, *Candidemia and Invasive Candidiasis*. Infect Dis Clin North Am, 2021. **35**(2): p. 389-413.
12. Zuo, X.S., Y. Liu, and K. Hu, *Epidemiology and risk factors of candidemia due to Candida parapsilosis in an intensive care unit*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 2021. **63**: p. e20.
13. Neppelenbroek, K.H., et al., *Identification of Candida species in the clinical laboratory: a review of conventional, commercial, and molecular techniques*. Oral Dis, 2014. **20**(4): p. 329-44.
14. Bassetti, M., et al., *Diagnosis and Treatment of Candidemia in the Intensive Care Unit*. Semin Respir Crit Care Med, 2019. **40**(4): p. 524-539.
15. de Oliveira Santos, G.C., et al., *Candida Infections and Therapeutic Strategies: Mechanisms of Action for Traditional and Alternative Agents*. Front Microbiol, 2018. **9**: p. 1351.
16. Vila, T., et al., *Oral Candidiasis: A Disease of Opportunity*. J Fungi (Basel), 2020. **6**(1).
17. Snarr, B.D., S.T. Qureshi, and D.C. Sheppard, *Immune Recognition of Fungal Polysaccharides*. J Fungi (Basel), 2017. **3**(3).
18. Swidergall, M., et al., *EphA2 is an epithelial cell pattern recognition receptor for fungal beta-glucans*. Nat Microbiol, 2018. **3**(1): p. 53-61.
19. Martin, H., K. Kavanagh, and T. Velasco-Torrijos, *Targeting adhesion in fungal pathogen Candida albicans*. Future Med Chem, 2021. **13**(3): p. 313-334.
20. Moyes, D.L., J.P. Richardson, and J.R. Naglik, *Candida albicans-epithelial interactions and pathogenicity mechanisms: scratching the surface*. Virulence, 2015. **6**(4): p. 338-46.

21. Staniszewska, M., et al., *Quantitative expression of Candida albicans aspartyl proteinase genes SAP7, SAP8, SAP9, SAP10 in human serum in vitro*. Pol J Microbiol, 2014. **63**(1): p. 15-20.
22. Moyes, D.L., et al., *A biphasic innate immune MAPK response discriminates between the yeast and hyphal forms of Candida albicans in epithelial cells*. Cell Host Microbe, 2010. **8**(3): p. 225-35.
23. Hofs, S., S. Mogavero, and B. Hube, *Interaction of Candida albicans with host cells: virulence factors, host defense, escape strategies, and the microbiota*. J Microbiol, 2016. **54**(3): p. 149-69.
24. Górska, R., *Choroby błony śluzowej jamy ustnej*. 2007, Otwock: Med Tour Press International.
25. Millsop, J.W. and N. Fazel, *Oral candidiasis*. Clin Dermatol, 2016. **34**(4): p. 487-94.
26. Akpan, A. and R. Morgan, *Oral candidiasis*. Postgrad Med J, 2002. **78**(922): p. 455-9.
27. Szulc, M., *Grzybicze zapalenie jamy ustnej*. Medycyna po dyplomie, 2020. **11**.
28. Lewis, M.A.O. and D.W. Williams, *Diagnosis and management of oral candidosis*. Br Dent J, 2017. **223**(9): p. 675-681.
29. Williams, D. and M. Lewis, *Pathogenesis and treatment of oral candidosis*. J Oral Microbiol, 2011. **3**.
30. Papierz, U., et al., *Zapalenie kątów ust- jak nie popełnić błędu?* Dermatologia po Dyplomie, 2018. **5**.
31. Szymczak-Paluch, M., E. Sieńko, and S. Kłosek, *Romboidalne środkowe zapalenie języka*. Stomatologia po Dyplomie, 2017. **11**.
32. Brzozowski, J., *Kandydoza jamy ustnej. Część I: etiologia, klasyfikacja, obraz kliniczny*. Stomatologia Praktyczna, 2020. **1**: p. 42-47.