



dr hab. n. med. Adam J. Sybilski, prof. CMKP^{1,2}

¹ II Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

² Klinika Chorób Dziecięcych i Noworodkowych, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie

Nystatyna – skuteczny lek przeciwgrzybiczy

Nystatin – an effective antifungal drug

Dr hab. n. med. Adam J. Sybilski, prof. CMKP^{1,2}

¹ II Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Adam J. Sybilski, prof. CMKP

² Klinika Chorób Dziecięcych i Noworodkowych, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie
Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Adam J. Sybilski, prof. CMKP

WSTĘP

Normalna mikroflora to złożona populacja różnorodnych mikroorganizmów, na którą składają się: eubakterie, mykoplazmy, grzyby, archeony i pierwotniaki [1, 2]. Prawidłowy stan mikroflory nazywamy eubiozą, czyli równowagą ekosystemu drobnoustrojów jelitowych. W stanie eubiozy w mikrobiocie naszego przewodu pokarmowego przeważają gatunki komensalne, czyli takie, których obecność pozytywnie wpływa na nasz organizm, m.in. grzyby jako wolno żyjące organizmy eukariotyczne. W niesprzyjających warunkach lub stanach chorobowych może dojść do rozwoju zakażenia i stanu zapalnego przewodu pokarmowego. Najczęstszą przyczyną grzybicy są drożdżaki z rodzaju *Candida*, występujące powszechnie na całym świecie. Znanych jest ok. 200 gatunków tego rodzaju, w tym 15 gatunków opisano jako chorobotwórcze dla człowieka [3]. Wywołują one choroby zwane kandydozami, kandydiazami lub drożdżycami. Kandydozy są zazwyczaj zakażeniami endogennymi, ponieważ drożdżaki z rodzaju *Candida*, głównie *C. albicans*, występują w obrębie naturalnej mikroflory jamy ustnej,

STRESZCZENIE

W niesprzyjających warunkach lub stanach chorobowych może dojść do rozwoju zakażenia grzybami, najczęściej drożdżakami z rodzaju *Candida*, i stanu zapalnego przewodu pokarmowego. Zakażenia oportunistyczne u ludzi wywołane przez *Candida albicans* i inne spokrewnione gatunki mogą manifestować się bardzo różnorodnie, poczynając od pleśniawek jamy ustnej (najczęściej), a kończąc na śmiertelnych ogólnoustrojowych zakażeniach u pacjentów z czynnikami ryzyka.

Jednym z najpowszechniej stosowanych antybiotyków polienowych jest nystatyna. Nystatyna była pierwszym antybiotykiem przeciwgrzybiczym, który okazał się bezpieczny i skuteczny w leczeniu chorób o etiologii grzybiczej u ludzi. Jest to aktywny błonowo makrolid polienowy, w zależności od stężenia działający fungistatycznie lub grzybobójczo na drożdże i grzyby drożdżopodobne. Nystatyna ma kilka zalet: minimalne skutki uboczne, wysoka skuteczność, niższy koszt niż w przypadku innych leków przeciwgrzybiczych i łatwość w użyciu. Postać zawiesiny doustnej stosuje się w profilaktyce lub leczeniu drożdżycy ustno-gardłowej oraz powierzchownej, drożdżakowej infekcji jamy ustnej i gardła, w infekcji *Candida* w jelitach, a także profilaktycznie u pacjentów leczonych dużymi dawkami antybiotyków lub glikokortykosteroidów.

W artykule przedstawiono trzy przypadki kliniczne zastosowania nystatyny: 11-miesięcznego chłopca, u którego zastosowano nystatynę profilaktycznie w trakcie antybiotykoterapii, 12-dniowego noworodka z prewencyjnym stosowaniem preparatu oraz 63-letniej kobiety z kandydozą jamy ustnej. We wszystkich przypadkach nystatyna okazała się skuteczna i bezpieczna.

SŁOWA KLUCZOWE

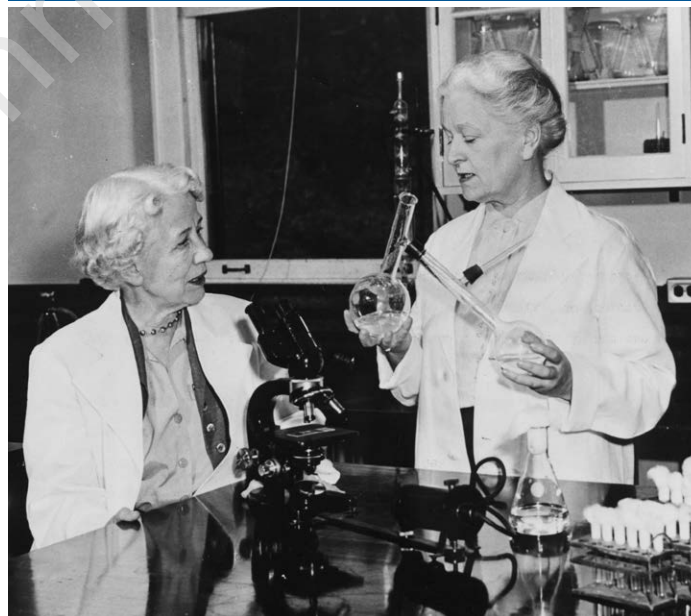
nystatyna, profile pacjentów, skuteczność, bezpieczeństwo, noworodki

jelita grubego, skóry i pochwy [3, 4]. W ostatnich latach odnotowuje się wzrost częstości występowania innych gatunków *Candida spp.* (np. *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*) w obrębie naturalnej mikroflory, w konsekwencji czego zwiększa się ich udział jako czynników etiologicznych grzybic. Zakażenia oportunistyczne u ludzi wywołane przez *Candida albicans* i inne spokrewnione gatunki mogą manifestować się bardzo różnorodnie, poczynając od pleśniawek jamy ustnej (najczęściej), a kończąc na śmiertelnych ogólnoustrojowych zakażeniach u pacjentów z czynnikami ryzyka [2, 5]. W leczeniu kandydoz stosuje się cztery grupy leków, w tym antybiotyki (polieny, echinokandyny) oraz chemioterapeutyki (azole, pochodne fluoropirymidyny). Jednym z najpowszechniej stosowanych antybiotyków polienowych jest nystatyna.

Nystatyna została odkryta w 1950 r. dzięki współpracy dwóch kobiet: Rachel Fuller Brown z Albany i Elizabeth Lee Hazen z Nowego Jorku (ryc. 1). Podczas badania próbki gleby Hazen odkryła obecność mikroorganizmu o dużej aktywności przeciwgrzybiczej, któremu nadała nazwę *Streptomyces noursei*. Testy wykonane przez Brown wykazały, że mikroorganizmy obecne w badanej glebie wytwarzają dwie substancje grzybobójcze, które nazwano frakcją N i AN. Frakcja N okazała się toksyczna podczas testów przeprowadzanych na zwierzętach, zaś frakcja AN była bezpieczna i skuteczna nie tylko w stosunku do *C. neoformans* i *C. albicans*, ale także 14 innych gatunków grzybów [6, 7]. Początkowo tę substancję nazwano fungicydyną, jednak okazało się, że nazwa ta została już użyta dla innej substancji, dlatego zmieniono ją na nystatynę. W 1954 r. firma E. R. Squibb & Sons po raz pierwszy wyprodukowała i wprowadziła do sprzedaży tabletki z nystatyną pod nazwą Mycostatin. Nystatyna była pierwszym antybiotykiem przeciwgrzybiczym, który okazał się bezpieczny i skuteczny w leczeniu chorób o etiologii grzybiczej u ludzi. W ciągu ponad

RYCINA 1

Elizabeth Lee Hazen i Rachel Fuller Brown przy pracy – 1955 r. (Acc. 90-105 – Science Service, Records, 1920s-1970s, Smithsonian Institution Archives Persistent URL. Domena publiczna).



60 lat wiele badań klinicznych, zwłaszcza *real-life*, wykazało wysoką skuteczność nystatyny u pacjentów od pierwszych dni życia do wieku podeszłego.

Nystatyna jest aktywnym błonowo makrolidem polienowym wytwarzanym przez szczepy *Streptomyces noursei*. Nie wchłania się z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym, dlatego jej miejscowe stosowanie w kandydozach przewodu pokarmowego uważa się za najczęstszą drogę podawania, wówczas ekspozycja ogólnoustrojowa jest minimalna [8]. Ponadto nystatyna odgrywa ważną rolę w profilaktyce kandydozy jamy ustnej i układowej u noworodków urodzonych o czasie i przedwcześnie.

ABSTRACT

If there are unfavorable conditions or disease states, fungal infection may develop, most often *Candida* yeast, and inflammation of the digestive tract. Opportunistic infections in humans caused by *Candida albicans* and other related species can manifest in a wide variety of manifestations, ranging from oral thrush (most common) to fatal systemic infections in patients with risk factors.

One of the most widely used polyene antibiotics is nystatin. Nystatin was the first antifungal antibiotic proven to be safe and effective in the treatment of fungal diseases in humans. It is a membrane-active polyene macrolide with fungistatic or fungicidal effect on yeasts and yeast-like fungi, depending on the concentration. Nystatin has several advantages: minimal side effects, high efficiency, lower cost than other antifungal drugs, and ease of use. The oral suspension form is used for the prevention or treatment of oropharyngeal candidiasis and superficial candida infection of the mouth and throat and in the case of *Candida* infection in the intestines and prophylactically in patients treated with high doses of antibiotics or corticosteroids.

The article presents three clinical cases of nystatin use: an 11-month-old boy who received nystatin prophylactically during antibiotic therapy, a 12-day-old newborn with preventive use of the preparation, and a 63-year-old woman with oral candidiasis. In all cases, nystatin was found to be effective and safe.

KEY WORDS

nystatin, patient profiles, efficacy, safety, neonates

śnie urodzonych, niemowląt i pacjentów z obniżoną odpornością. Nystatyna w zależności od stężenia działa fungistatycznie lub grzybobójczo na drożdże i grzyby drożdżopodobne. Wykazano, że oporność na nystatynę nie rozwija się w przypadku *Candida albicans*. Aktywność przeciwgrzybicza nystatyny wynika z jej zdolności do wiązania się ze sterolami (ergosterolem) w błonie komórkowej grzybów. Powoduje to zmianę wzajemnego ułożenia fosfolipidów błonowych i sterolu, a w konsekwencji powstawanie porów. Zwiększenie przepuszczalności błony prowadzi do utraty jonów wewnątrzkomórkowych oraz składników odżywczych, co z kolei przyczynia się do lizy komórki grzyba.

Postać zawiesiny doustnej stosuje się w profilaktyce lub leczeniu drożdżycy ustno-gardłowej oraz powierzchniowej, drożdżakowej infekcji jamy ustnej i gardła, a także w przypadku infekcji *Candida* w jelitach i profilaktycznie u pacjentów leczonych dużymi dawkami antybiotyków lub glikokortykosteroidów. Użycie nystatyny w gotowej zawieszynie nie wymaga wcześniejszego przygotowywania, np. z granulatu – to wygoda stosowania.

Poniżej zostały przedstawione przykłady klinicznego zastosowania nystatyny.

OPISY PRZYPADKÓW

PRZYPADEK 1.

11-miesięczny chłopiec z ostrym zapaleniem ucha środkowego stosujący kolejną antybiotykoterapię

11-miesięczny chłopiec z ostrym zapaleniem ucha środkowego obustronnie w 3. dobie choroby otrzymał antybiotyk doustnie (amoksycylinę w dawce 90 mg/kg mc. na dobę w dawkach podzielonych) oraz leczenie objawowe (ibuprofen, nawodnienie doustne). Z wywiadu wiadomo, że chłopiec był leczony 3 razy z powodu infekcji dróg oddechowych i zapalenia uszu antybiotykami (raz wystąpiły pleśniawki). Z tego powodu do leczenia dołączono preparat przeciwgrzybiczy – nystatynę w dawce 100 000 IU 4 razy na dobę. Kontrola odbyła się po 3 dniach leczenia – w badaniu stwierdzono zmniejszenie stanu zapalnego uszu oraz brak objawów kandydozy jamy ustnej. Leczenie zakończono po 10 dniach bez powikłań.

Omówienie

U dzieci z nawracającymi infekcjami antybiotykoterapia może doprowadzić do dysbakteriozy jamy ustnej i gardła. Taki stan sprzyja rozwojowi grzybic jamy ustnej i gardła. Najczęstszą przyczyną są drożdżaki z rodzaju *Candida*. By zapobiec tej infekcji, w działaniu profilaktycznym powinniśmy zastosować lek przeciwgrzybiczy. Nystatyna, pomimo wieloletniego stosowania, nadal jest skutecznym lekiem, który może być zalecany jako prewencja infekcji grzybiczej [2]. Dodatkowym atutem nystatyny jest brak jej wchłaniania, co zwiększa stężenie leku na

błonie śluzowej. Ważny element leczenia stanowi odpowiednio zbadane bezpieczeństwo nystatyny. Nystatyna jest zwykle dobrze tolerowana przez wszystkie grupy wiekowe, nawet podczas przedłużonego podawania [9].

Jeśli zastosujemy profilaktykę grzybiczy jamy ustnej i gardła w trakcie przewlekłej lub częstej antybiotykoterapii, minimalizujemy ryzyko wystąpienia tego powikłania. Jednak w sytuacjach, gdy rozwinię się miejscowa kandydoza (pleśniawki) u dzieci, należy włączyć leczenie nystatyną. Zgodnie z zapisami w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) dawka terapeutyczna u dzieci w zakażeniach drożdżakowych wynosi 100 000 IU 4 razy na dobę. Zawiesina powinna zostać wkroplona do ust dziecka. Im dłużej przed połknięciem zawiesina pozostanie w ustach w kontakcie z zakażonym miejscem, tym skuteczność leku będzie większa. Podawanie nystatyny powinno się kontynuować przez co najmniej 48 h po ustąpieniu objawów. Jeżeli objawy zakażenia nie ustępują po 14 dniach stosowania leku, należy ponownie przeanalizować rozpoznanie i dokonać odpowiednich zmian w leczeniu [9].

PRZYPADEK 2.

Noworodek płci męskiej (7 pkt w skali Apgar)

Noworodek płci męskiej, z ciąży pierwszej o prawidłowym przebiegu do 27. tygodnia ciąży, kiedy stwierdzono przedwczesne pęknięcie błon płodowych (PROM, *premature rupture of membranes*), urodził się w 28. tygodniu ciąży + 4 dni z masą ciała urodzeniową 1400 g, oceniony na 7 pkt w skali Apgar. Matka przed porodem otrzymała glikokortykosteroidy w celu stymulacji dojrzewania płuc dziecka. Poród odbył się poprzez cięcie cesarskie, które wykonano z powodu oddzielenia się łożyska. Po porodzie dziecko było wydolne krążeniowo-oddechowo, zostało umieszczone w cieplarni, otrzymało żywienie pozajelitowe oraz było karmione przez sondę pokarmem kobiecym w stopniowo zwiększanych ilościach. Żywienie przez sondę tolerowało dobrze. Od 12. doby życia zastosowano profilaktycznie nystatynę doustnie w dawce 1 ml raz na dobę (zgodnie z ChPL) [9]. Chłopiec przebywał na oddziale patologii noworodka do 48. doby życia i z masą ciała 2000 g został wypisany do domu. W trakcie hospitalizacji nie zaobserwowano cech infekcji (w tym kandydozy jamy ustnej i gardła), dziecko było zdrowe.

Omówienie

Noworodki są bardziej narażone na inwazyjne zakażenie grzybicze niż inne grupy wiekowe ze względu na słabe dojrzewanie odporności humoralnej i komórkowej [10]. Inwazyjne zakażenie grzybicze jest poważnym problemem zdrowotnym, występującym u noworodków z bardzo niską masą urodzeniową (VLBW, *very low birth weight*), przyjmowanych na oddział intensywnej terapii noworodków z urodzeniową masą ciała

poniżej 1500 g. Stanowi 12% wszystkich posocznicy o późnym początku (LOS, *late onset sepsis*), z czego 50% przypadków jest spowodowanych przez *Candida albicans* [2]. Zakażenia grzybicze mogą mieć charakter szpitalny lub wertykalny, ze szczytem zachorowań między 2. a 3. tygodniem życia [11]. Mimo rewolucji w zakresie interwencji medycznych, nadal wiążą się z wysokimi wskaźnikami śmiertelności i zachorowalności.

Doustne lub parenteralne preparaty przeciwgrzybicze są powszechnie stosowane jako środek zapobiegawczy przeciwko kolonizacji *Candida*. Zmniejszają również częstość powierzchniowych zakażeń grzybiczych wśród pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Flukonazol jest jednym z powszechnie stosowanych profilaktycznych środków przeciwgrzybiczych, który podaje się pozajelitowo lub doustnie i który wchłania się ogólnoustrojowo. Nystatyna, również podawana profilaktycznie, nie wchłania się z przewodu pokarmowego, co pozwala na dłuższy czas kontaktu z grzybami kolonizującymi przewód pokarmowy [12]. Nystatyna ma kilka zalet, takich jak minimalne skutki uboczne oraz niższy koszt niż w przypadku innych leków przeciwgrzybiczych, i jest łatwiejsza w użyciu. Ostatnio opublikowana metaanaliza (5 randomizowanych badań kontrolowanych [RCT, *randomized controlled trial*] 1750 noworodków) [13] jasno wskazuje, że wśród noworodków z VLBW profilaktyczne stosowanie nystatyny było istotnie związane ze zmniejszeniem tempa kolonizacji grzybiczej, częstości inwazyjnych zakażeń grzybiczych oraz średniego czasu podawania antybiotyku w porównaniu z grupą kontrolną (otrzymującą placebo lub nieleczoną). Jednak nie było różnicy między obiema grupami pod względem wskaźnika śmiertelności i średniej długości pobytu na OIOM-ie. Autorzy konkludują, że u wszystkich noworodków z VLBW należy stosować profilaktycznie nystatynę. Jednak aby zweryfikować te wnioski, potrzebne są dodatkowe, duże i wysokiej jakości badania RCT.

PRZYPADEK 3.

63-letnia kobieta z kandydozą jamy ustnej oraz cukrzycą typu 2 i uzupełnieniami protetycznymi

63-letnia kobieta chorująca na cukrzycę typu 2 zgłosiła się do lekarza rodzinnego z bólem i pieczeniem w jamie ustnej. Z wywiadu wiadomo, że pacjentka nie choruje często, a z istotnych informacji chora podała, iż od kilku lat ma protezy zębowe. W badaniu jamy ustnej stwierdzono liczne pleśniawki na błonie śluzowej policzków i na języku. Lekarz POZ zalecił stosowanie nystatyny doustnie w syropie w dawce 1 ml – 100 000 IU 4 razy dziennie. Pacjentkę poinstruowano, by zawiesinę przed połknięciem trzymała w ustach tak długo, jak to jest możliwe. Zalecono kontynuowanie stosowania leku przez co najmniej 48 h po ustąpieniu objawów. Jednocześnie zasugerowano eliminację nieprawidłowych zachowań zdrowotnych dotyczących diety, higieny jamy ustnej, protez i palenia papierosów. Na wi-

zycie kontrolnej po 8 dniach nie stwierdzono objawów podmiotowych ani przedmiotowych zapalenia jamy ustnej i zakończono leczenie.

Omówienie

W ostatnich latach obserwuje się wzrost częstości występowania zakażeń grzybiczych. Kandydoza jamy ustnej jest najczęściej występującą infekcją oportunistyczną jamy ustnej [14]. Często chorują niemowlęta i osoby w podeszłym wieku, zwłaszcza stosujące protezy [15]. Do czynników sprzyjających kandydozie jamy ustnej zaliczamy m.in. niekontrolowaną cukrzycę, suchość w jamie ustnej (kserostomię) z różnych przyczyn ogólnoustrojowych, długotrwałą terapię glikokortykosteroidami, stany niedoboru odporności [16]. Nawet miejscowe czynniki, takie jak: zła higiena jamy ustnej, dysbioza jamy ustnej lub wszelkie zmiany błony śluzowej (np. owrzodzenia), mogą predysponować do pleśniawek [17]. W przypadku rozpoznania kandydozy jamy ustnej, zwłaszcza u pacjenta obciążonego czynnikami ryzyka, konieczne jest wyleczenie tego stanu na czas, zanim rozprzestrzeni się ona na przylegające błony śluzowe górnych dróg oddechowych, przetyku, a nawet na ośrodkowy układ nerwowy lub wywoła posocznicy, która może zagrażać życiu [18].

Wytyczne dotyczące leczenia kandydozy jamy ustnej przedstawione przez Amerykańskie Towarzystwo Chorób Infekcyjnych (Infectious Diseases Society of America) rekomendują stosowanie nystatyny w zawieszynie przez 7–14 dni [19]. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, World Health Organization) zaleciła terapię miejscową, w których nystatyna w postaci zawiesziny lub pastylek jest dobrym zamiennikiem doustnie podawanego flukonazolu w leczeniu kandydozy jamy ustnej oraz jamy ustnej i gardła, nawet u osób zakażonych wirusem HIV [20]. Ostatnio ukazała się metaanaliza mająca na celu ocenę skuteczności miejscowego leczenia kandydozy jamy ustnej preparatem nystatyny [2]. Autorzy na podstawie 24 prac (opisujących przypadki 1764 pacjentów w wieku od 12. m.ż. do 70. r.ż.) stwierdzają, że pomimo pojawiania się nowych leków przeciwgrzybiczych (np. triazoli i echinokandyn) terapia miejscowa z użyciem nystatyny jest nadal podstawą leczenia kandydozy jamy ustnej ze względu na dużą skuteczność, niski koszt i bardzo małą liczbę działań niepożądanych (najczęściej gorzki smak i zaburzenia żołądkowo-jelitowe). Z tego powodu zawiesziny nystatyny w dawce 100 000 IU 4 razy dziennie mogą być schematem leczenia z wyboru w przypadku protetycznego zapalenia jamy ustnej.

Adres do korespondencji

dr hab. n. med. Adam J. Sybilski, prof. CMKP
II Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
Klinika Chorób Dziecięcych i Noworodkowych, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie
02-507 Warszawa, ul. Wołoska 137

Piśmiennictwo

1. Tuganbaev T, Yoshida K, Honda K. The effects of oral microbiota on health. *Science*. 2022; 376: 934-6.
2. Rai A, Misra SR, Panda S et al. Nystatin Effectiveness in Oral Candidiasis Treatment: A Systematic Review & Meta-Analysis of Clinical Trials. *Life*. 2022; 12: 1677.
3. Paczkowska I, Wójtowicz A, Malm A. Wybrane aspekty farmakoterapii kandydoz. *Farm Pol*. 2010; 6(8): 539-43.
4. Baker JL, Bor B, Agnello M et al. Ecology of the Oral Microbiome: Beyond Bacteria. *Trends Microbiol*. 2017; 25: 362-74.
5. Albrecht P, Kotowska M. Grzybice przewodu pokarmowego u dzieci – profilaktyka, leczenie. *Zakażenia*. 2009; 9(3): 57-60.
6. Hazen EL, Brown R. Two antifungal agents produced by a soil actinomycete. *Science*. 1950; 112: 423.
7. Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD. *Clinical mycology*. Oxford University Press US. 2003: 49.
8. Lyu X, Zhao C, Yan ZM et al. Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2016; 10: 1161-71.
9. ChPL – Nystapol. https://www.polfarmex.pl/zasoby/produkty_ulozki_chpl/nystapol_chpl.pdf (access: 16.12.2022).
10. Blyth CC, Chen SC, Slavin MA et al. Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics*. 2009; 123: 1360-8.
11. Ahangarkani F, Shokohi T, Rezai MS et al. Epidemiological features of nosocomial candidaemia in neonates, infants and children: a multicentre study in Iran. *Mycoses*. 2020; 63: 382-94.
12. Mersal A, Alzahrani I, Azzouz M et al. Oral nystatin versus intravenous fluconazole as neonatal antifungal prophylaxis: non-inferiority trial. *J Clin Neonatol*. 2013; 2: 88-92.
13. Al-Matary A, Almahmoud L, Masmoum R et al. Oral Nystatin Prophylaxis for the Prevention of Fungal Colonization in Very Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus*. 2022; 14(8): e28345.
14. Vila T, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D et al. Oral Candidiasis: A Disease of Opportunity. *J Fungi*. 2020; 6: 15.
15. Hellstein JW, Marek CL. Candidiasis: Red and White Manifestations in the Oral Cavity. *Head Neck Pathol*. 2019; 13: 25-32.
16. Firoozi P, Farshidfar N, Fekrazad R. Efficacy of antimicrobial photodynamic therapy compared to nystatin therapy in reducing *Candida* colony count in patients with *Candida*-associated denture stomatitis: A systematic review and meta-analysis. *Evid Based Dent*. 2021; 23: 34862461.
17. Černáková L, Rodrigues CF. Microbial interactions and immunity response in oral *Candida* species. *Future Microbiol*. 2020; 15: 1653-77.
18. Lewis MAO, Williams DW. Diagnosis and management of oral candidosis. *Br Dent J*. 2017; 223: 675-81.
19. Pappas P, Kauffman C, Andes D et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 62: e1-50.
20. WHO. Guidelines on the Treatment of Skin and Oral HIV-Associated Conditions in Children and Adults; World Health Organization: Geneva, Switzerland 2014.