

Zakażenia *Candida albicans* w przebiegu leczenia ortodontycznego

Infection with Candida albicans during orthodontic treatment

Martyna Czerkies¹ **A B D E F** (ORCID ID: 0000-0002-1506-6710)

Andrzej Miskiewicz² **B D E F** (ORCID ID: 0000-0003-1361-1487)

Małgorzata Zadurska³ **A E** (ORCID ID: 0000-0002-2303-4102)

Wkład autorów: **A** Plan badań **B** Zbieranie danych **C** Analiza statystyczna **D** Interpretacja danych
E Redagowanie pracy **F** Wyszukiwanie piśmiennictwa

Authors' Contribution: **A** Study design **B** Data Collection **C** Statistical Analysis **D** Data Interpretation
E Manuscript Preparation **F** Literature Search

^{1,3} Zakład Ortodoncji, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Department of Orthodontics, Medical University of Warsaw

² Zakład Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Department of Periodontology and Oral Diseases, Medical University of Warsaw

Streszczenie

Grzyby drożdżopodobne z rodzaju *Candida* należą do fizjologicznej flory człowieka. Mogą być odpowiedzialne za rozwój stanów chorobowych, np. przy spadku odporności organizmu. Forma blastosporowa *Candida albicans* (bielnik biały) stanowi florę fizjologiczną przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego, oddechowego oraz skóry. Jest grzybem najczęściej izolowanym ze zmian patologicznych błony śluzowej jamy ustnej. Transformacja grzyba do patologicznej formy pseudostrzepkowej zapoczątkowuje rozwój stomatopatii. **Cel.** Celem pracy jest przegląd piśmiennictwa na temat kolonizacji i zakażeń grzybiczych u pacjentów leczonych ortodontycznie. **Materiał i metody.** Dokonano przeglądu prac naukowych z lat 1970–2019, wykorzystując bazy PubMed oraz Index Copernicus i Research Gate, z zastosowaniem słów kluczowych: *C. albicans*, leczenie ortodontyczne, stomatopatie. Do przeglądu włączono badania oraz piśmiennictwo poglądowe polskich autorów. **Wyniki i wnioski.** Najczęściej występującym czynnikiem etiologicznym stomatopatii wśród pacjentów leczonych

Abstract

Yeast-like fungi of the genus *Candida* are part of human physiological flora. They can be responsible for development of diseases, for example in immunocompromised patients. The blastospore form of *Candida albicans* belongs to physiological flora of the gastrointestinal tract, urogenital system, respiratory system, and skin. It is the most commonly isolated fungus from abnormal lesions of the oral mucosa. The transformation of the fungus into a pathological form of pseudohyphae initiates the development of stomatopathies. **Aim.** The aim of the study is to review the literature on colonisation and fungal infections in patients receiving orthodontic treatment. **Material and methods.** Research papers from 1980–2017 have been reviewed using PubMed, Index Copernicus and Research Gate databases with the following key words: *C. albicans*, orthodontic treatment, stomatopathies. The review included studies and review literature of Polish authors. **Results and conclusions.** *Candida albicans* is the most common aetiological agent responsible for stomatopathies

¹ Lek. dent., doktorant/ DDS

² Dr n. med., / DDS, PhD

³ Prof. dr hab. n. med., specjalista ortodonta, pedodonta, kierownik Zakładu Ortodoncji / DDS, PhD, Professor, specialist in orthodontics and pediatric dentistry, Head of the Department of Orthodontics

Dane do korespondencji/Correspondence address:

Martyna Czerkies

Zakład Ortodoncji WUM

02-006 Warszawa, ul. Nowogrodzka 59

e-mail: czerkies.m@gmail.com

Infection with Candida albicans during orthodontic treatment

ortodontycznie jest gatunek *Candida albicans*. W przebiegu zmian rumieniowo-zapalnych błony śluzowej wykrywa się także *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* i in. Na podstawie przeprowadzonej analizy piśmiennictwa można stwierdzić, że zarówno zdejmowane, jak i stałe aparaty ortodontyczne są miejscowym czynnikiem wpływającym na kolonizację jamy ustnej grzybami z rodzaju *Candida*. Pacjenci, którzy mają aparaty ortodontyczne powinni być świadomi konieczności zgłaszania się na częstsze wizyty kontrolne w celu oceny stanu błony śluzowej i wczesnego wykrycia ewentualnych nieprawidłowości. Znajdują się bowiem w grupie podwyższonego ryzyka i mogą być narażeni nie tylko na choroby zębów (próchnica), ale także błony śluzowej jamy ustnej i innych narządów (grzybica). **(Czerkies M, Miskiewicz A, Zadurska M. Zakażenia *Candida albicans* w przebiegu leczenia ortodontycznego. Forum Ortod 2019; 15: 208-18)**

Nadesłano: 11.09.2019

Przyjęto do druku: 30.09.2019

Słowa kluczowe: *C. albicans*, leczenie ortodontyczne, stomatopatie

Wstęp

Grzyby drożdżopodobne z rodzaju *Candida* stanowią część fizjologicznej flory organizmu człowieka i jako jego stały rezydent nie wywołują żadnych objawów klinicznych u zdrowego gospodarza (zjawisko komensalizmu) (1–3). Właściwości patogennych nabierają dopiero w momencie zachwiania równowagi biologicznej spowodowanej przez czynniki ogólne (np. obniżenia odporności organizmu) lub miejscowe (np. stosowanie aparatów ortodontycznych). Wywołują wtedy stany zapalne będące punktem wyjścia dla rozwoju kandydozy jamy ustnej i dalszych odcinków przewodu pokarmowego (4–6). Patogenem najczęściej izolowanym z jamy ustnej jest *Candida albicans*, rzadziej są to *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. inconspicua*, *C. guilliermondii* (4). Forma blastosporowa (komensalna) *Candida albicans* wchodzi w skład mikroflory błon śluzowych przewodu pokarmowego, oddechowego, moczowo-płciowego oraz skóry u około 50–70% populacji ludzkiej (7, 8).

Patomechanizm rozwoju grzybicy jamy ustnej jest ściśle związany z dimorficznym biotypem gatunków należących do *Candida* spp (9). Przejście z formy saprofitycznej – blastosporowej do patologicznej – pseudomycelialnej jest związane z początkiem zakażenia grzybiczego (10). Objawy kliniczne o charakterze suchości i pieczenia, podawane przez pacjentów, są związane z mikroinwazją pseudostrzępek grzyba w obręb tkanki nabłonkowej wyściełającej błonę śluzową jamy ustnej (11). Przebieg kliniczny zakażenia grzybiczego często jest skąpoobjawowy, a jedynym symptomem, występującym zwłaszcza na początku zakażenia,

in patients receiving orthodontic treatment. *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* and other species are also detected in erythematous and inflammatory lesions of the mucous membrane. Based on a literature review performed it can be concluded that both removable and fixed braces are local factors affecting colonisation of the oral cavity by *Candida albicans*. Patients using orthodontic braces should be aware of the need to have more frequent follow-up examinations to assess the condition of the mucous membrane and early detection of possible abnormalities, because they are at increased risk, not only of dental diseases (caries), but also of diseases of the oral cavity mucosa and other organs (mycosis). **(Czerkies M, Miskiewicz A, Zadurska M. Infection with *Candida albicans* during orthodontic treatment. Orthod Forum 2019; 15: 208-18)**

Received: 11.09.2019

Accepted: 30.09.2019

Key words: *C. albicans*, orthodontic treatment, stomatopathies

Introduction

Yeast-like fungi of the genus *Candida* are part of human physiological flora, and being permanent residents they do not cause any clinical symptoms in healthy hosts (commensalism relationship) (1–3). They acquire pathogenic properties when the biological balance is disturbed by general (e.g. immunosuppression) or local (e.g. orthodontic braces) factors. In such cases they cause inflammation leading to the development of candidiasis of the oral cavity and then of further sections of the gastrointestinal tract (4–6). *Candida albicans* is the most commonly isolated pathogen from the oral cavity, whereas *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. inconspicua*, *C. guilliermondii* are observed more rarely (4). The blastospore (commensal) form of *Candida albicans* belongs to physiological flora of the mucous membranes of the gastrointestinal tract, respiratory system, urogenital system, and skin in about 50–70% of the human population (7, 8).

The pathological background of oral candidiasis is closely related to a dimorphic biotype of the *Candida* spp. species (9). Transition from a saprophytic (blastospore) to pathological (pseudomycelial) form is associated with the onset of fungal infection (10). Clinical symptoms consistent with dryness and burning, reported by patients, are associated with microinvasion of the pseudohyphae into the epithelial tissue lining the oral cavity mucosa (11). The clinical course of fungal infection has often scarce symptoms, and fever may be the only symptom, especially at the beginning of infection. Other general symptoms of fungal infection include: chronic fatigue,

może być gorączka. Innymi objawami ogólnymi zakażenia grzybiczego są: chroniczne zmęczenie, zaburzenia snu, alergie, zaburzenia łaknienia oraz gastryczne (uczucie pełności w nadbrzuszu, bóle brzucha, mdłości, wymioty) (12, 13).

Diagnostyka zakażeń grzybiczych obejmuje posiewy mikrobiologiczne, badania mikroskopowe, badania molekularne analizujące DNA lub RNA grzybicze oraz badania serologiczne w kierunku antygenów grzybiczych i przeciwciał przeciwko nim skierowanych (14, 15). Sposób pobrania materiału do badania zależy od objawów i lokalizacji zakażenia. W przypadku pacjentów z neutropenią wskazane jest badanie krwi. Pobierane są również płyny ustrojowe (płwocina, moczu), wymazy z odpowiednich okolic ciała, wykinki tkanek, płyn mózgowo-rdzeniowy i inne (16).

Leczenie właściwe infekcji grzybiczych jest leczeniem farmakologicznym. Wyróżniamy następujące klasy antymikotyków o działaniu przeciwgrzybiczym: polieny, alliloaminy, fluorowe pochodne pirymidyny, echinokandyny oraz azole (17). Rodzaj zastosowanej terapii (miejscowa, ogólna) zależy od postaci i umiejscowienia grzybicy. W leczeniu kandydozy jamy ustnej stosuje się głównie preparaty o działaniu miejscowym w różnych postaciach: maści, żelu (mikonazol, nystatyna), tabletek do ssania (amfoterycyna B, ketokonazol), zawiesiny do inhalacji, pędzlowania lub płukania (amfoterycyna B, nystatyna, ketokonazol), gumy do żucia (mikonazol). U pacjentów z obniżoną odpornością rekomendowane jest leczenie ogólne (np. itraconazol). Leczenie wspomagające, a w zasadzie profilaktyka zakażeń grzybiczych, polega na eliminacji nieprawidłowych nawyków dotyczących diety (ograniczenie spożycia węglowodanów, produktów przetworzonych, dieta bogata w witaminy), eliminacji palenia papierosów czy nadużywania leków, a także na prawidłowej higienie jamy ustnej (4).

Wciąż brak jednoznacznego stanowiska środowiska naukowego, kiedy obecność grzybów drożdżopodobnych należy traktować jeszcze jako nosicielstwo wymagające obserwacji i ewentualnie badań profilaktycznych, a kiedy już jako stan chorobowy, który należy leczyć.

Cel

Celem pracy jest przedstawienie aktualnych wiadomości na temat kolonizacji i zakażeń grzybiczych u pacjentów leczonych ortodontycznie.

Materiał i metody

Dokonano przeglądu piśmiennictwa z lat 1970–2019, wykorzystując bazy PubMed oraz Index Copernicus i Research Gate, z zastosowaniem słów kluczowych: *C. albicans*, leczenie ortodontyczne, stomatopatie. Do przeglądu włączono badania oraz piśmiennictwo poglądowe polskich autorów.

sleep disorders, allergies, eating disorders and gastric disorders (feeling of fullness in the upper abdomen, abdominal pain, nausea, vomiting) (12, 13).

Diagnosis of fungal infections includes microbiological cultures, microscopic tests, molecular tests analysing fungal DNA or RNA and serological tests for fungal antigens and antibodies directed against them (14, 15). A method of material collection for testing depends on the symptoms and location of infection. In neutropenic patients, a blood test is recommended. In addition, body fluids (sputum, urine), swabs from appropriate body areas, tissue samples, cerebrospinal fluid and other samples are collected (16).

Pharmacological treatment is proper treatment of fungal infections. The following classes of antifungal agents can be distinguished: polyenes, allylamines, fluorine-containing pyrimidine derivatives, echinocandins and azoles (17). The type of therapy used (local, general) depends on the form and location of fungal infection. Oral candidiasis is treated with topical agents in various formulations: ointment, gel (miconazole, nystatin), chewing lozenges (amphotericin B, ketoconazole), inhalation suspension, brushing or rinsing solutions (amphotericin B, nystatin, ketoconazole), chewing gum (miconazole). General treatment (e.g. itraconazole) is recommended in immunocompromised patients. Supporting treatment, or rather, prevention of fungal infections, consists in the elimination of abnormal dietary habits (reduction of carbohydrate intake, processed products, following a diet rich in vitamins), elimination of cigarette smoking or drug abuse, as well as proper oral hygiene (4).

There is still no clear position of the scientific community as to when the presence of yeast-like fungi should be treated as carriage requiring observation and possibly prophylactic tests, and when it should be treated as a disease to be treated.

Aim

The objective of the work is to provide current information on colonisation and fungal infections in patients receiving orthodontic treatment.

Material and methods

Literature from 1970–2019 was reviewed using PubMed, Index Copernicus and Research Gate databases with the following key words: *C. albicans*, orthodontic treatment, stomatopathy. The review included studies and review literature of Polish authors.

Discussion

Factors favouring candidiasis development

In healthy people, most fungi have a commensal form, and it does not cause symptoms associated with oral

Dyskusja

Czynniki sprzyjające rozwojowi kandydozy

U osób zdrowych większość grzybów przyjmuje formę komensalną, która nie wywołuje objawów zapalenia błony śluzowej jamy ustnej. Mówimy wówczas o kolonizacji. Kiedy natomiast dojdzie do zachwiania równowagi w układzie grzyb-układ immunologiczny gospodarza, wtedy następuje rozwój zakażenia (18). Wyróżniamy czynniki ogólne i miejscowe mogące przyczynić się do zaburzenia tej równowagi. Do obniżenia aktywności układu immunologicznego i rozwoju kandydozy jamy ustnej dochodzi u osób z zaostrzeniami w czasie infekcji, np. po grypie, lub z klinicznie istotnymi schorzeniami ogólnoustrojowymi, takimi jak np. cukrzyca, choroby zakaźne (HIV – ludzki wirus niedoboru odporności) oraz autoimmunologiczne (np. niedoczynność tarczycy). Do leków, których przewlekłe stosowanie predysponuje do rozwoju kandydozy należy zaliczyć leki immunosupresyjne, cytostatyki, antybiotyki o szerokim spektrum działania, sterydy, doustne leki antykoncepcyjne. Wystąpieniu kandydozy jamy ustnej sprzyjają również podeszły wiek, niedobory witamin oraz żelaza (8, 19, 20).

Wśród najważniejszych czynników miejscowych predysponujących do rozwoju zakażeń jamy ustnej o etiologii grzybiczej zaliczamy: zły stan higieny jamy ustnej, liczne ubytki próchnicowe, aktywną chorobę przyzębia (zapalenie dziąseł oraz przewlekłe zapalenie przyzębia), a także uzupełnienia protetyczne oraz aparaty ortodontyczne (21, 22).

Powszechnie stosowanym materiałem używanym do wykonywania aparatów zdejmowanych jest polimetakrylan metylu (PMMA), potocznie zwany akrylem (23). Powierzchnia akrylu stanowi mikrosiedlisko dla flory jamy ustnej, która, kolonizując elementy płytowe aparatu, zależnie od czasu oraz stopnia użytkowania, zaczyna oddziaływać patogennie na tkanki stanowiące podłoże aparatu ortodontycznego. Nie bez znaczenia jest również zastosowany sposób polimeryzacji (na gorąco lub na zimno), zainicjowany przez wolne rodniki, których generowanie osiąga się albo przez ogrzewanie materiału do temperatury 98–100°C (utwardzanie na gorąco), lub też dodaje się akcelerator chemiczny (utwardzanie na zimno, samoutwardzanie). Wadą PMMA jest monomer reszkowy, toksyczny dla organizmów żywych, oraz porowatość ostatecznego polimeru sprzyjająca kolonizacji grzybiczej (23). Bakterie oraz grzyby tworzą biofilm na powierzchni aparatu. Mechaniczne oczyszczanie tego biofilmu z płytki jest, jak do tej pory, najistotniejszym czynnikiem wpływającym na zmniejszenie kolonizacji mikroorganizmami. Mikrourazy błony śluzowej powtarzające się podczas użytkowania aparatu stanowią czynnik predysponujący do rozwoju stanu zapalnego o charakterze lokalnym (11, 24–25). Dalsza progresja zmian wynika z zaburzenia stanu dynamicznej równowagi pomiędzy oddziaływaniem mikroorganizmów komensalnych, takich jak *Candida*, a układem immunologicznym gospodarza. W przypadku spadku odporności immunologicznej nabytej

mucositis. In such a situation colonisation is a correct term. However, when the balance in the fungus-host immune system is disturbed, infection develops (18). There are general and local factors that may contribute to this imbalance. Decrease in the activity of the immune system and the development of oral candidiasis occurs in people with exacerbations during infections, e.g. following influenza, or with clinically significant systemic diseases, such as diabetes, infectious diseases (HIV – human immunodeficiency virus) and autoimmune diseases (e.g. hypothyroidism). Medications whose chronic use predisposes to the development of candidiasis include immunosuppressants, cytostatics, broad-spectrum antibiotics, steroids, oral contraceptives. Old age, vitamin and iron deficiencies (8, 19, 20) also contribute to oral candidiasis.

The most important local factors predisposing to fungal infections of the oral cavity include poor oral hygiene, numerous carious defects, active periodontal disease (gingivitis and chronic periodontitis), as well as prosthetic restorations and orthodontic appliances (21, 22).

Poly(methyl methacrylate) (PMMA), commonly known as acrylic, is common material used to make removable appliances (23). The acrylic surface is a micro habitat for flora of the oral cavity that colonises plate elements of the appliance, and depending on the time and degree of use, it begins to have a pathogenic effect on the tissues supporting the orthodontic appliance. The polymerisation method (hot or cold) initiated by free radicals, which are generated either by heating the material to 98–100°C (heat curing) or by adding a chemical accelerator (cold curing, self curing), is also important. Disadvantages of PMMA include a residual monomer, toxic to living organisms, and porosity of the final polymer, which promotes fungal colonisation (23). Bacteria and fungi form a biofilm on the appliance surface. Mechanical removal of this biofilm from the plate is, so far, the most important factor influencing the reduction of microbial colonisation. Repetitive micro-injuries of the mucous membrane while using the appliance are a predisposing factor for the development of local inflammation (11, 24–25). Further progression of lesions is a result of a dynamic imbalance between the effects of commensal microorganisms, such as *Candida*, and the host immune system. In the case of immunodeficiency that is acquired (viruses: HIV – human immunodeficiency virus, HTLV 1 and HTLV 2 – human T-cell lymphotropic viruses) or congenital (SCID – Severe Combined Immunodeficiency), conditions that are favourable to microorganism development are present, and such that contribute to pathogenic transformation of *Candida* species fungi from the blastospore form to the mycelial form (26–30). At the molecular level, an uncontrolled process of transition from an opportunistic to pathogenic form leads to superficial invasion of *Candida* pseudohyphae into the

(wirusy: HIV – ludzki wirus niedoboru odporności, HTLV 1 i HTLV 2 – wirusy ludzkiej białaczki z komórek T) lub wrodzonej (SCID – Severe Combined Immunodeficiency), dochodzi do wytworzenia korzystnych warunków rozwoju dla mikroorganizmów, w tym patogennej transformacji przedstawicieli grzybów z gatunku *Candida* z formy blastosporowej do mycelialnej (26–30). Na poziomie molekularnym niekontrolowany proces przejścia z formy oportunistycznej do patogennej prowadzi do powierzchniowej inwazji pseudostrzępków *Candida* w obręb warstwy uszkodzonego nabłonka błony śluzowej oraz mikrozagłębień na polerowanej stronie elementów akrylowych aparatu (31). W efekcie następuje aktywacja procesów zapalnych, które klinicznie manifestują się zaczerwienieniem i obrzękiem, a pacjenci podają w wywiadzie dolegliwości bólowe związane z użytkowaniem aparatu (11, 24). Wspomniany zespół objawów klinicznych w literaturze polskiej jest określany jako „stomatopatia ortodontyczna” (31). Pietrzak-Bilińska po zbadaniu grupy 200 pacjentów użytkujących zdejmowane aparaty ortodontyczne stwierdziła występowanie zapalenia błony śluzowej jamy ustnej o etiologii grzybiczej u 47% dzieci z grupy badanej i u 7,5% dzieci z grupy kontrolnej (n = 200) nieleczonych ortodontycznie. Dodatkowo, w grupie dzieci z aparatami u 49% zaobserwowała obfity wzrost kolonii grzybów drożdżopodobnych, podczas gdy w grupie kontrolnej (bez aparatów) występował wzrost tylko pojedynczych kolonii. Największe zagęszczenie kolonii grzybów drożdżopodobnych stwierdzono w miejscach przylegania płyty aparatu ortodontycznego do błony śluzowej jamy ustnej (32).

Współcześnie, wśród metod nowoczesnych stosowanych w wykonawstwie laboratoryjnym aparatów ortodontycznych (oprócz tradycyjnych, PMMA), należy wymienić termoformowanie, które polega na podgrzaniu folii elastycznej do stanu optymalnej plastyczności. Folia – miękka, twarda lub miękko-twarda – jest fabrycznie spolimeryzowana, co eliminuje skurcz polimeryzacyjny, obecność toksycznego monomeru resztkowego oraz porowatość (33). Ponadto proces chłodnej polimeryzacji tworzyw Orthocrylu (Dentaurum®) oraz Forestacrylu (ForestaDent®) wpływa na zwiększenie elastyczności płyty akrylowej (E-modulus), zmniejszając tym samym liczbę mikropęknięć i porowatość powierzchni akrylu w trakcie użytkowania (34, 35). Zwiększona gładkość utrudnia zaleganie płytki, która zwykle jest kolonizowana przez *Candida albicans* (36).

Aparaty stałe, aczkolwiek bezakrylowe, przez utrudnianie dostępu do powierzchni zębów i błony śluzowej, zarówno podczas żucia, jak i podczas zabiegów higienicznych, także stanowią czynnik sprzyjający kolonizacji mikroorganizmów i powstawaniu biofilmu. Utrzymywanie higieny jamy ustnej przez mechaniczne oczyszczanie z biofilmu jest podstawową czynnością zmniejszającą kolonizację grzybiczą (37).

layer of damaged mucosal epithelium and micropits on the polished side of acrylic elements of an appliance (31). As a result, inflammatory processes are activated, and they are clinically manifested by redness and swelling, and patients report a history of pain related to the use of the appliance (11, 24). This clinical syndrome is referred to as “orthodontic stomatopathy” in the Polish literature (31). After studies in a group of 200 patients using removable appliances, Pietrzak-Bilińska found oral mucositis with fungal aetiology in 47% of children in the study group and in 7.5% of children in the control group (n = 200) who were not treated orthodontically. In addition, in the group of children with braces, 49% had abundant growth of yeast-like fungal colonies, while in the control group (without braces) only single colonies were observed. The highest density of yeast-like fungal colonies was found in the places where the plate of the orthodontic appliance adhered to the oral mucosa (32).

Nowadays, modern methods used in laboratory manufacture of orthodontic appliances (apart from traditional, PMMA) also include thermoforming, which consists in heating elastic foil to obtain optimal plasticity. Foil – soft, hard or soft-hard – is polymerised at the factory and it eliminates polymerisation shrinkage, toxic residual monomer and porosity (33). In addition, cold polymerisation of Orthocryl (Dentaurum®) and Forestacryl (ForestaDent®) materials increases the elasticity of an acrylic plate (E-modulus), thus reducing the number of micro cracks and porosity of the acrylic surface during use (34, 35). Increased smoothness makes plaque accumulation difficult, and plaque is usually colonised by *Candida albicans* (36).

Permanent appliances, although acrylic-free, are also a factor favouring the colonisation of microorganisms and the formation of biofilm by hindering access to the surface of teeth and mucous membrane, both while chewing and during hygienic procedures. Maintaining oral hygiene through mechanical removal of the biofilm is a fundamental activity to reduce fungal colonisation (37).

Colonisation with yeast-like fungi in orthodontic patients

Currently it can be stated that both removable and permanent braces are a local factor influencing colonisation of the oral cavity by *Candida* fungi, because their use may be a local predisposing factor to changes in the oral microbiom (38).

Fungi belonging to *Candida* species are detected in a blastospore form in microbiological tests in 50–60% of orthodontic patients in the population of the European Union (39, 40). *Candida albicans* is the most common representative of the *Candida* genus present in unstimulated saliva (41). Moreover, other *Candida* species, *C. glabrata*, *C. krusei* and *C. tropicalis*, are also present in patients receiving orthodontic treatment. Differences in

*Infection with Candida albicans during orthodontic treatment***Kolonizacja grzybami drożdżopodobnymi u pacjentów ortodontycznych**

Obecnie uważa się, że zarówno zdejmowane, jak i stałe aparaty ortodontyczne są miejscowym czynnikiem wpływającym na kolonizację grzybami z rodzaju *Candida*, ponieważ ich stosowanie może być miejscowym czynnikiem predysponującym do zmian w mikrobiomie jamy ustnej (38).

Grzyby z rodzaju *Candida* species w postaci blastosporowej wykrywa się w badaniach mikrobiologicznych u 50–60% pacjentów ortodontycznych w populacji Unii Europejskiej (39, 40). Najczęstszym przedstawicielem rodzaju *Candida* obecnym w ślinie spoczynkowej jest gatunek *Candida albicans* (41). Ponadto u pacjentów leczonych ortodontycznie stwierdza się obecność także innych gatunków rodzaju *Candida*: *C. glabrata*, *C. krusei* oraz *C. tropicalis*. Różnice w kolonizacji jamy ustnej wynikają z wieku, płci, rodzaju aparatu oraz czasu leczenia, a także higieny jamy ustnej i stanu zdrowia poszczególnych pacjentów (42). Arendorf i Addy zaobserwowali u ogólnie zdrowych dzieci leczonych zdejmowanymi aparatami ortodontycznymi znaczący wzrost obecności kolonii *C. albicans* (mierzonych jednostkami CFU – Colony Forming Units) z 39,4% przed leczeniem do 79,6% po 9 miesiącach leczenia (43). Po zaprzestaniu stosowania zdejmowanych aparatów ortodontycznych dochodzi do redukcji CFU w stopniu porównywalnym do stanu sprzed leczenia ortodontycznego (39%–13%). Wpływ na uzyskane wartości kolonizacji *C. albicans* ma przede wszystkim rodzaj aparatu ortodontycznego z płytą akrylową, czas leczenia, rodzaj kontroli mikrobiologicznej po przeprowadzonym leczeniu oraz warunki użytkowania aparatu. Największy spadek kolonizacji obserwuje się w okresie 3 miesięcy od zaprzestania użytkowania zdejmowanego aparatu ortodontycznego (44) (Tab. 1).

W przypadku leczenia ortodontycznego za pomocą aparatów stałych cienko- i/lub grubołukowych obserwuje się koherentne wyniki kolonizacji, a najistotniejszy wpływ na zmienne ($p < 0,01$) mają następujące czynniki: czas trwania leczenia, metoda pobrania próbki (imprint, płukanka lub wymazówka) oraz rodzaj zastosowanego aparatu. W trakcie leczenia aparatem stałym cienkołukowym dochodzi do nieznacznego wzrostu kolonizacji *C. albicans* średnio o 50% (z 7,4% do 11,4%) po 6 miesiącach od założenia aparatu stałego – badanie Hagg i wsp. (42). Ponadto podczas leczenia aparatem stałym dochodzi również do zmian w biotopie grzybiczym rodzaju *Candida*. Gatunek *C. albicans* najczęściej izolowany na początku leczenia stanowi 85,7% wszystkich przedstawicieli tego rodzaju, pozostałe gatunki kolonizują jamę ustną w stopniu mniejszym niż 5% (*C. tropicalis* 4,7%; *C. parapsilosis* 4,0% oraz *C. guilliermodni* 4,7%). Po 18 miesiącach leczenia zmniejsza się liczba CFU *C. albicans* do 83,3% na korzyść patogennego *C. parapsilosis* – 16,6%. Grzyb *C. parapsilosis* jest u ludzi czynnikiem etiologicznym miejscowych oraz uogólnionych grzybic o charakterze zakażeń oportunistycznych. W medycynie *C.*

colonisation of the oral cavity result from the age, gender, type of appliance and duration of treatment, as well as oral hygiene and health status of individual patients (42). Arendorf and Addy observed a significant increase in the presence of *C. albicans* colonies (measured by CFU, Colony Forming Units) from 39.4% before treatment to 79.6% after 9 months of treatment in generally healthy children treated with removable braces (43). When removable braces are no longer used, the number of CFUs is reduced to a comparable degree to that observed before the orthodontic treatment (39–13%). Obtained values of *C. albicans* colonisation are affected mainly by the type of orthodontic appliance with an acrylic plate, duration of treatment, type of microbiological follow-up after treatment and the conditions of use of the appliance. A highest decrease in the colonisation rate is observed in the period of 3 months after discontinuation of removable braces (44) (Tab. 1).

In the case of orthodontic treatment with appliances made of thin archwires and/or thick archwires, coherent colonisation results are observed, and the following factors have the most significant effect on variables ($p < 0.01$): duration of treatment, method of sampling (imprint, washing or swab) and type of appliance. During treatment with permanent braces made of thin archwire, *C. albicans* colonisation increases slightly by 50% on average (from 7.4% to 11.4%) 6 months after the placement of permanent braces – the study by Hagg et al. (42). Moreover, during treatment with permanent braces, there are also changes in the biotope of fungi belonging to the genus *Candida*. The most often isolated at the beginning of treatment, *C. albicans* species represents 85.7% of all *C. albicans* species representatives, whereas other species colonise the oral cavity to less than 5% (*C. tropicalis* 4.7%; *C. parapsilosis* 4.0%, and *C. guilliermodni* 4.7%). After 18 months of treatment the number of CFUs of *C. albicans* decreases to 83.3% in favour of pathogenic *C. parapsilosis* – 16.6%. *C. parapsilosis* is an aetiological factor of local and generalised opportunistic fungal infections in humans. In medicine, *C. parapsilosis* is particularly dangerous for health because its biofilm may form on the surface of implantable biomaterials (heart valves, orthodontic implants) (45).

As a result of treatment with permanent braces, the ecological balance of the remaining *Candida* species is shifted. CFU values remain unchanged at the level below 20%, except for the last visit related to the removal of the appliance in use, where an increase in the number of not only *Candida* (up to $\approx 27\%$), but also of other microorganisms in the oral cavity microbiome is observed (Table 1). So far, the species belonging to the order Enterobacteriaceae have been shown to have the most significant influence regarding the use of permanent braces on *Candida* colonisation and bacterial titre. In a group of patients treated with thin-wire permanent

parapsilosis jest szczególnie niebezpieczny dla zdrowia, ze względu na możliwość tworzenia biofilmu na powierzchni biomateriałów wszczepialnych (zastawki serca, implanty ortodontyczne) (45).

W efekcie leczenia aparatem stałym dochodzi do przesunięcia równowagi ekologicznej biotopu pozostałych gatunków *Candida*. Wartości CFU pozostają na niezmiennym poziomie nieprzekraczającym 20%, z wyjątkiem ostatniej wizyty związanej ze zdjęciem użytkowanego aparatu, gdzie obserwuje się wzrost liczebności nie tylko *Candida* (do \approx 27%), ale także innych drobnoustrojów w mikrobiomie

braces (mean time of treatment 23.8 months), in the period from 6 to 18 months since the beginning of treatment, Kitada, de Toledo and Oho observed an increase in the titre of *Enterobacter sakazakii* (13.6%), *E. cloacae* (18.1%) and *Klebsiella pneumoniae* (36.3%) and proportional changes in fungal colonisation. These values were obtained in groups of patients with comparable oral hygiene, plaque reduction index and gingivitis (24). A study conducted by Shukla et al. demonstrated the growth of *S. mutans* and *C. albicans* colonies in patients undergoing treatment with fixed braces from thin archwire. The

Tabela 1. Kolonizacja *Candida* species w przebiegu leczenia ortodontycznego

Table 1. Colonisation by *Candida* species during orthodontic treatment

Lp. No.	Autor Author	Rodzaj i materiał aparatu ortodontycznego Type and material of orthodontic appliance	<i>Candida</i> species [%]	Średni czas leczenia [w miesiącach] Mean duration of treatment [months]
1	Hernández-Solís SE i wsp. 2016 <i>Hernández-Solís SE et al. 2016</i>	Płytki Schwarza; akryl <i>Schwarz's plate; acrylic</i>	<i>C. albicans</i> 18.4 % <i>C. tropicalis</i> 20 % <i>C. krusei</i> 5 % <i>C. parapsilosis</i> 3.3 % pozostałe gatunki 53.3% <i>C. albicans</i> 18.4% <i>C. tropicalis</i> 20% <i>C. krusei</i> 5% <i>C. parapsilosis</i> 3.3% other species 53.3%	23.6
2	Yitschaky O i wsp. 2016 <i>Yitschaky O et al. 2016</i>	Płytki retencyjna Hawleya; akryl <i>Hawley's retainer; acrylic</i>	<i>C. albicans</i> 32.5% kolonizacja podniebienia 22.7%; kolonizacja retainera 95.5% <i>C. tropicalis</i> 4.5 % pozostałe gatunki 63% <i>C. albicans</i> 32.5% palatal colonisation 22.7%; retainer colonisation 95.5% <i>C. tropicalis</i> 4.5% other species 63%	14
3	Goncalves e Silva CR i wsp. 2014 <i>Goncalves e Silva CR et al. 2014</i>	Płytki Schwarza; aparaty blokowe, akryl <i>Schwarz's plate; block appliances, acrylic</i>	<i>C. albicans</i> 44.9% <i>C. lusitaniae</i> 10.3% <i>C. krusei</i> 10.3% <i>C. tropicalis</i> 13.8% <i>C. parapsilosis</i> 6.9% <i>C. glabrata</i> 6.9% <i>C. albicans</i> 44.9% <i>C. lusitaniae</i> 10.3% <i>C. krusei</i> 10.3% <i>C. tropicalis</i> 13.8% <i>C. parapsilosis</i> 6.9% <i>C. glabrata</i> 6.9%	18.6

Infection with *Candida albicans* during orthodontic treatment

Lp. No.	Autor Author	Rodzaj i materiał aparatu ortodontycznego Type and material of orthodontic appliance	<i>Candida</i> species [%]	Średni czas leczenia [w miesiącach] Mean duration of treatment [months]
4	Farronato G i wsp. 2013 <i>Farronato G et al. 2013</i>	Aparaty blokowe, akryl <i>Block appliances, acrylic</i>	<i>C. albicans</i> 31.8% <i>C. lusitaniae</i> 20% <i>C. guilliermondi</i> 23.3% <i>C. tropicalis</i> 10% <i>C. parapsilosis</i> 7.5% <i>C. glabrata</i> 7.4% <i>C. albicans</i> 31.8% <i>C. lusitaniae</i> 20% <i>C. guilliermondi</i> 23.3% <i>C. tropicalis</i> 10% <i>C. parapsilosis</i> 7.5% <i>C. glabrata</i> 7.4%	12–18
5	Hibino K i wsp. 2009 <i>Hibino K et al. 2009</i>	Aparaty zdejmowane, akryl <i>Removable appliances, acrylic</i>	Przed leczeniem <i>C. albicans</i> 25%, po leczeniu 75%; pozostałe gatunki 75% oraz 25% - odpowiednio <i>Before treatment C. albicans</i> 25%, <i>after treatment</i> 75%; <i>other species</i> 75% and 25% – respectively	12
		Aparaty stałe cienkołukowe, zamki ceramiczne <i>Permanent thin archwires, ceramic brackets</i>	Przed leczeniem <i>C. albicans</i> 39%, po leczeniu 79%; pozostałe gatunki 61% oraz 21% - odpowiednio <i>Before treatment C. albicans</i> 39%, <i>after treatment</i> 79%; <i>other species</i> 61% and 21% – respectively	9
6	Arslan SG i wsp. 2008 <i>Arslan SG et al. 2008</i>	Aparaty stałe cienko- oraz grubołukowe, zamki metalowe <i>Permanent thin and thick archwires, metal brackets</i>	<i>C. albicans</i> 73.8% <i>C. tropicalis</i> 7.14% <i>C. parapsilosis</i> 4.76% <i>C. albicans</i> 73.8% <i>C. tropicalis</i> 7.14% <i>C. parapsilosis</i> 4.76%	Pobranie w 1, 6 oraz 12 miesiącu leczenia <i>Sampling at 1, 6 and 12 month of treatment</i>
7	Decelis S i wsp. 2012 <i>Decelis S et al. 2012</i>	zdejmowane aparaty ortodontyczne z akrylową płytą podniebienną z NitrAdine® <i>removable orthodontic appliances with an acrylic palatal plate with NitrAdine®</i>	<i>C. albicans</i> 54.2% <i>C. famata</i> 9.1% <i>C. tropicalis</i> 27.3% <i>C. albicans</i> 54.2% <i>C. famata</i> 9.1% <i>C. tropicalis</i> 27.3%	12
8	Bialasiewicz D i wsp. 1993 <i>Bialasiewicz D et al. 1993</i>	Płytki Schwarza; akryl <i>Schwarz's plate; acrylic</i>	<i>C. albicans</i> 56.9% <i>C. zeylanoides</i> 26.4% Pozostałe gatunki 16.7% <i>C. albicans</i> 56.9% <i>C. zeylanoides</i> 26.4% <i>Other species</i> 16.7%	18–26

jamy ustnej (Tab. 1). Jak do tej pory najistotniejszy wpływ stosowania aparatu stałego na kolonizację *Candida* oraz miano bakterii wykazano wśród gatunków należących do rzędu Enterobacteriaceae. Kitada, de Toledo i Oho w grupie pacjentów leczonych aparatami stałymi cienkołukowymi (średni czas leczenia 23,8 miesięcy), w okresie od 6 do 18 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, zaobserwowali wzrost miana *Enterobacter sakazakii* (13,6%), *E. cloacae* (18,1%) oraz *Klebsiella pneumoniae* (36,3%) i proporcjonalne zmiany w kolonizacji grzybami. Podane wartości otrzymano w grupach pacjentów o porównywalnej higienie jamy ustnej, redukcji wskaźnika płytki nazębnej oraz zapalenia dziąseł (24). Badanie przeprowadzone przez Shukla i wsp. dowiodło wzrostu kolonii *S. mutans* i *C. albicans* u pacjentów w trakcie leczenia aparatami stałymi cienkołukowymi. Autorzy podkreślają również ważną rolę starannej higieny jamy ustnej w profilaktyce zakażeń grzybiczych (37).

Uzyskane wyniki badań wskazują, że użytkowanie aparatów ortodontycznych, zarówno zdejmowanych, jak i stałych, ma wpływ na kolonizację jamy ustnej *Candida albicans*.

Podsumowanie

Na podstawie przeprowadzonej analizy piśmiennictwa można stwierdzić, że zarówno zdejmowane, jak i stałe aparaty ortodontyczne są miejscowym czynnikiem wpływającym na kolonizację jamy ustnej grzybami z rodzaju *Candida*.

Różnice w kolonizacji jamy ustnej u poszczególnych pacjentów wynikają z wieku, płci, rodzaju aparatu oraz czasu leczenia, a także higieny i ogólnego stanu zdrowia. Istotnym czynnikiem sprzyjającym kolonizacji grzybiczej w przypadku aparatów zdejmowanych jest akryl jako główny materiał w ich budowie, natomiast w przypadku aparatów stałych kluczowa wydaje się być niedostateczna higiena jamy ustnej. Nie bez znaczenia jest też miejsce pobrania materiału oraz zastosowana metoda badania mykologicznego.

Wykazano, że najczęściej występującym czynnikiem etiologicznym stomatopatii wśród pacjentów leczonych ortodontycznie jest gatunek *Candida albicans*, który odpowiada za większość zdiagnozowanych zakażeń grzybiczych. W przebiegu zmian rumieniowo-zapalnych błony śluzowej często dochodzi do nadkażeń innymi gatunkami grzybów, w tym: *C. tropicalis* (13,8%–20%) oraz pozostałymi gatunkami *C. lusitaniae* – 10,3%, *C. parapsilosis* – 7,5%, *C. krusei* – 5% i in. (Tab. 1).

Pacjenci użytkujący aparaty ortodontyczne powinni być świadomi konieczności zgłaszania się na częstsze wizyty kontrolne dla oceny stanu błony śluzowej i wczesnego wykrycia ewentualnych nieprawidłowości, ponieważ znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka, nie tylko chorób zębów (próchnica), ale także błony śluzowej jamy ustnej i innych narządów (grzybica).

authors also emphasise an important role of thorough oral hygiene in the prevention of fungal infections (37).

The obtained results indicate that the use of both removable and fixed braces has an impact on colonisation of the oral cavity by *Candida albicans*.

Summary

Based on the conducted literature analysis, it can be stated that both removable and fixed braces are local factors influencing colonisation of the oral cavity by *Candida* fungi.

Differences in oral colonisation in individual patients result from the age, gender, type of appliance and duration of treatment, as well as hygiene and general health. Acrylic as the main material in the design of removable appliances is a significant factor favouring fungal colonisation, whereas in the case of fixed appliances, insufficient oral hygiene seems to be the key factor. The place where material was collected from and the method of a mycological examination used are also important.

It has been demonstrated that *Candida albicans* is the most common aetiological factor responsible for stomatopathies in patients receiving orthodontic treatment as it is responsible for the majority of diagnosed fungal infections. In the course of erythematous and inflammatory lesions of the mucous membrane superinfections with other fungal species, including: *C. tropicalis* (13.8–20%) and other *C. lusitaniae* species – 10.3%, *C. parapsilosis* – 7.5%, *C. krusei* – 5% and others are also observed (Tab. 1).

Patients using orthodontic appliances should be aware of the need to have more frequent follow-up examinations to assess the condition of the mucous membrane and to detect possible abnormalities early, because they are at increased risk, not only of dental diseases (caries), but also of diseases of the oral cavity mucosa and other organs (mycosis).

*Infection with Candida albicans during orthodontic treatment***Piśmiennictwo / References**

1. Meurman JH, Siikala E, Richardson M, Rautemaa R, Méndez-Vilas A. Non-Candida albicans Candida yeasts of the oral cavity. In *Communicating Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology. A Memdez-Vilas 2007*; 2: 719-31.
2. Marr KA. Invasive Candida infections: the changing epidemiology. *Oncology 2004*; 18: 9-14.
3. Dynowska M, Ejdyś E. Fungi isolated from the oral cavity, nose and throat of healthy children. *Acta Mycol 2000*; 35: 47-52.
4. Petkowicz B, Skiba-Tatarska M, Wysokińska-Miszczuk J. Kandydoza jamy ustnej. *Gerontol Pol 2006*; 14: 160-4.
5. Dąbkowska M, Swoboda E, Kawecki D, Obuch-Woszczatyński P, Łuczak M. Badanie aktywności enzymatycznej szczepów Candida izolowanych z materiałów klinicznych chorych z układową kandydozą. *Mikol Lek 2005*; 12: 2.
6. Dar-Odeh NS, Shehabi AA. Oral Candidosis in patients with removable dentures. *Orale Candidose bei Gebisstragern. Mycoses 2003*; 46: 187-91.
7. Naglik JR, Challacombe SJ, Hube B. Candida albicans secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiol Mol Biol 2003*; 67: 400-28.
8. Staniszewska M, Bondaryk M, Piłat J, Siennicka K, Mađa U, Kurzątkowski W. Czynniki zjadliwości Candida albicans. *Przeegl Epidemiol 2012*; 66: 629-33.
9. Sanchez-Martinez C, Perez-Martin J. Dimorphism in fungal pathogens. Candida albicans and Ustilago maydis--similar inputs, different outputs. *Curr Opin Microbiol 2001*; 4: 214-21.
10. Mitchell AP. Dimorphism and virulence in Candida albicans. *Curr Opin Microbiol 1998*; 1: 687-92.
11. Lassaie J, Costi A, Charpentier E, Castro M. Post-orthodontic intra- and interarch changes at 1 year: a retrospective study assessing the impact of anterior fixed retention. *Int Orthod 2012*; 10: 165-76.
12. Stradomska TJ. Wykrywanie metabolitów w diagnostyce grzybic układowych. Zakażenia grzybicze – wybrane zagadnienia, red. D. Dzierżanowska. *α-medica press 2006*; 71-8.
13. Albrecht P, Kotowska M. Grzybice przewodu pokarmowego u dzieci – profilaktyka, leczenie. *Zakażenia 2009*; 9: 57-60.
14. Garczewska B, Kamińska W, Dzierżanowska D. Phenotype and genotype characterization of Candida albicans strains isolated from patients hospitalized at the Children's Memorial Health Institute. *Med Dośw 2008*; 60: 231-41.
15. Przyjałkowski W. Zakażenia grzybicze ośrodkowego układu nerwowego. *Zakażenia grzybicze – wybrane zagadnienia, red. D. Dzierżanowska. α-medica Press 2006*: 154-65.
16. Biliński P, Seferyńska I, Warzocha K. Diagnosis and treatment of fungal infections in oncohematology. *Onkol Prakt Klin 2008*; 4: 15-24.
17. Cannon RD, Lamping E, Holmes AR, Niimi K, Baret PV, Keniya MV, Tanabe K, Niimi M, Goffeau A, Monk BC. Efflux-mediated antifungal drug resistance. *Clin Microbiol Rev 2009*; 22: 291-321.
18. Gow NA, van de Veerdonk FL, Brown AJ, Netea MG. Candida albicans morphogenesis and host defence: discriminating invasion from colonization. *Nat Rev Microbiol 2011*; 10: 112-22.
19. Karjalainen KM, Knuutila ML, Kaar ML. Salivary factors in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Dent 1996*; 18: 306-11.
20. Kempa H, Sadlak-Nowicka J, Kędzia A, Staroń P. Kandydoza błony śluzowej jamy ustnej – problem nie tylko stomatologiczny. *Przeegl Lek 2006*; 63: 257-60.
21. Ugun-Can B, Kadir T, Akyuz S. Oral candidal carriage in children with and without dental caries. *Quintessence Int 2007*; 38: 45-9.
22. Urzúa B, Hermsilla G, Gamonal J, Morales-Bozo I, Canals M, Barahona S, Coccoła C, Cifuentes V. Yeast diversity in the oral microbiota of subjects with periodontitis: Candida albicans and Candida dubliniensis colonize the periodontal pockets. *Med Mycol 2008*; 46: 783-93.
23. Powers JM, Wataha JC, red. wyd. pol. Urszula Kaczmarek. *Materiały stomatologiczne. Elsevier 2013*.
24. Kitada K, de Toledo A, Oho T. Increase in detectable opportunistic bacteria in the oral cavity of orthodontic patients. *Int J Dent Hyg 2009*; 7: 121-5.
25. Kourkoumpetis T, Manolakaki D, Velmahos G, Chang Y, Alam HB, De Moya MM, Sailhamer EA, Mylonakis E. Candida infection and colonization among non-trauma emergency surgery patients. *Virulence 2010*; 1: 359-66.
26. Blonz ER. Is there an epidemic of chronic candidiasis in our midst? *JAMA 1986*; 256: 3138-9.
27. Akpan A, Morgan R. Oral candidiasis. *Postgrad Med J 2002*; 78: 455-9.
28. Braun BR, van Het Hoog M, d'Enfert C, Martchenko M, Dungan J, Kuo A, Inglis DO, Uhl MA, Hogues H, Berriman M, Lorenz M, Levitin A, Oberholzer U, Bachewich C, Harcus D, Marcil A, Dignard D, Iouk T, Zito R, Frangeul L, Tekaia F, Rutherford K, Wang E, Munro CA, Bates S, Gow NA, Hoyer LL, Köhler G, Morschhäuser J, Newport G, Znaidi S, Raymond M, Turcotte B, Sherlock G, Costanzo M, Ihmels J, Berman J, Sanglard D, Agabian N, Mitchell AP, Johnson AD, Whiteway M, Nantel A. A human-curated annotation of the Candida albicans genome. *PLoS Genet 2005*; 1: 36-57.
29. Cassone A, Cauda R. Candida and candidiasis in HIV-infected patients: where commensalism, opportunistic behavior and frank pathogenicity lose their borders. *AIDS 2012*; 26: 1457-72.
30. Davila ME, Gil M. Oral manifestations and dental caries in children exposed to human immunodeficiency virus. *Rev Salud Publica 2011*; 13: 833-43.
31. Bialasiewicz D, Kurnatowska A, Smiech-Slomkowska G. Characteristics of fungi and attempts of their elimination from the oral cavity in children treated with orthodontic appliances. *Med Dosw 1993*; 45: 389-92.
32. Pietrzak-Bilińska B. Grzybice jamy ustnej u dzieci leczonych ortodontycznie. *Czas Stomatol 1998*; 51: 125-32.
33. Śmiech-Słomkowska G. Zarys ortodoncji. Podręcznik dla techników dentystycznych. *Med Tour Press Int 2010*.
34. Bense T, Bock JJ, Kebernik A, Arnold Ch, Mansour S, Boeckler A F. Effect of Disinfectants on Mechanical Properties of Orthodontic Acrylics. *Int J Biomater 2019*; 2019: 1-10.
35. Faccioni P, De Santis D, Sinigaglia S, Pancera P, Faccioni F, Nocini PF. Short-term "in vivo" study on cellular DNA damage induced by acrylic Andresen activator in oral mucosa cells. *Orthod Craniofac Res 2019*; 22: 208-12.

36. Davenport JC. The oral distribution of *Candida* in denture stomatitis. *Brit Dent J* 1970; 129: 151-6.
37. Shukla C, Maurya R, Singh V, Tijare M. Evaluation of role of fixed orthodontics in changing oral ecological flora of opportunistic microbes in children and adolescent. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2017; 35: 34-40.
38. Traore O, Springthorpe VS, Sattar SA. A quantitative study of the survival of two species of *Candida* on porous and non-porous environmental surfaces and hands. *J Appl Microbiol* 2002; 92: 549-55.
39. Samaranayake LP, MacFarlane TW. An in-vitro study of the adherence of *Candida albicans* to acrylic surfaces. *Arch Oral Biol* 1980; 25: 603-9.
40. Sobolewska E, Frączak B, Czarnomysy-Furowicz D, Eychmielewska H, Karakulska J. Bacteria adhesion to the surface of various prosthetics materials. *Ann Acad Med Stetin* 2007; 53: 68-71.
41. Lin AL, Johnson DA, Patterson TF, Wu Y, Lu DL, Shi Q, Yeh CK. Salivary anticandidal activity and saliva composition in an HIV-infected cohort. *Oral Microbiol Immunol* 2001; 16: 270-8.
42. Hagg U, Kaveewatcharanont P, Samaranayake YH, Samaranayake LP. The effect of fixed orthodontic appliances on the oral carriage of *Candida* species and Enterobacteriaceae. *Eur J Orthod* 2004; 26: 623-9.
43. Arendorf T, Addy M. Candidal carriage and plaque distribution before, during and after removable orthodontic appliance therapy. *J Clin Periodontol* 1985; 12: 360-8.
44. Hibino K, Wong RW, Hagg U, Samaranayake LP. The effects of orthodontic appliances on *Candida* in the human mouth. *Int J Paediatr Dent* 2009; 19: 301-8.
45. Altuner EM, Ceter T, Islek C. Investigation of antifungal activity of *Ononis spinosa* L. ash used for the therapy of skin infections as folk remedies. *Mikrobiol Bul* 2010; 44: 633-9.