

A Comparative Study on Presence of Candida Albicans in Oral Squamous Cell Carcinoma, Oral Dysplastic Lesions and Normal Oral Mucosa

Farshad Shahvali¹ 
Atousa Aminzadeh² 
Sayed Mohammad Razavi³ 

1. Postgraduate Student, Department of Oral and Maxillofacial Radiology, School of Dentistry, Isfahan (Khorasgan) Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran.
2. **Corresponding Author:** Associate Professor, Department of Oral and Maxillofacial Pathology, School of Dentistry, Isfahan (Khorasgan) Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran. **Email:** a.aminzadeh@khuif.ac.ir
3. Professor, Implant Research Center, Department of Oral and Maxillofacial Pathology, School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Abstract

Introduction: Candida Albicans, has been suggested as a possible etiologic factor in the development of leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. The aim of this study was to evaluate and compare the presence of Candida Albicans in samples with histopathological diagnosis of squamous cell carcinoma and dysplasia with healthy oral mucosa.

Materials & Methods: This retrospective descriptive-analytical study was carried out on 30 samples in three groups (10 samples per group) with histopathological diagnosis of squamous cell carcinoma, epithelial dysplasia, and healthy mucosa. To identify Candida, used special PAS staining and a 400X optical microscope. The results of study analyzed with Fisher exact test with the 0.05 level of significance.

Results: In the group diagnose with squamous cell carcinoma, Candida Albicans was present in 90% of the samples. In the other two groups with epithelial dysplasia and normal epithelium, positive PAS staining of candida was observed in 50% and 60 % samples respectively. A significant statistical difference between the group of squamous cell carcinoma and the other two groups was observed in terms of amount of Candida Albicans present in the samples. (p value < 0.05), however there was no such significant between the group with epithelial dysplasia samples and the one with normal epithelium samples (p value > 0.05).

Conclusion: According to the results of present study and the results of previous studies, it can be concluded that Candida Albicans probably plays a role not as an etiologic factor but as a factor leading to epithelial malignancies. We recommend more studies to be carried out on this topic.

Key words: Candida Albicans, Carcinoma, Squamous cell, Mouth.

Received: 22.8.2020

Revised: 25.11.2020

Accepted: 22.12.2020

How to cite: Shahvali F, Aminzadeh A, Razavi SM. A Comparative Study on Presence of Candida Albicans in Oral Squamous Cell Carcinoma, Oral Dysplastic Lesions and Normal Oral Mucosa. J Isfahan Dent Sch 2021; 17(1): 49-55.

بررسی مقایسه‌ای حضور قارچ کاندیدا آلبیکانس در ضایعات مربوط به سرطان سلول سنگفرشی دهان، دیسپلازی اپی‌تلیالی و مخاط سالم

۱. دستیار تخصصی، گروه رادیولوژی دهان، فک و صورت، دانشکده‌ی دندان پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران.
۲. نویسنده مسؤؤل: دانشیار، گروه آسیب‌شناسی دهان، فک و صورت، دانشکده‌ی دندان پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران.
Email: a.aminzadeh@khuif.ac.ir
۳. استاد، مرکز تحقیقات ایمپلنت، گروه آسیب‌شناسی دهان، فک و صورت، دانشکده‌ی دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان.

فرشاد شاه‌ولی^۱ IDآتوسا امین‌زاده^۲ IDسید محمد رضوی^۳ ID

چکیده

مقدمه: قارچ کاندیدا آلبیکانس، به عنوان عامل اتیولوژیک احتمالی در بروز لوکوپلاکیا و سرطان سلول سنگفرشی مخاط دهان معرفی می‌شود. هدف از این مطالعه، بررسی و مقایسه‌ی حضور کاندیدا آلبیکانس در نمونه‌های با تشخیص هیستوپاتولوژی سرطان سلول سنگفرشی و دیسپلازی با مخاط سالم دهان از نظر حضور کاندیدا بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی گذشته‌نگر، در سال ۱۳۹۲ بر روی ۳۰ نمونه (۱۰ نمونه در هر گروه) با تشخیص هیستوپاتولوژی سرطان سلول سنگفرشی دهان، دیسپلازی اپی‌تلیوم و مخاط سالم انجام و جهت شناسایی کاندیدا از رنگ‌آمیزی اختصاصی PAS و میکروسکوپ نوری با درشت‌نمایی ۴۰۰ استفاده شد. یافته‌های مطالعه توسط آزمون Fisher exact test مورد تجزیه و تحلیل آماری در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ قرار گرفتند.

یافته‌ها: در گروه با تشخیص سرطان سلول سنگفرشی، در ۹۰ درصد موارد، حضور کاندیدا مثبت شد. در دو گروه دیسپلازی اپی‌تلیال و اپی‌تلیوم ساده به ترتیب در ۵۰ و ۶۰ درصد نمونه‌ها رنگ‌آمیزی مثبت کاندیدا مشاهده گردید. اختلاف آماری معنی‌دار در میزان حضور قارچ در بین گروه سرطان سلول سنگفرشی با دو گروه دیگر مشاهده شد ($p \text{ value} < 0/05$). در حالی که این اختلاف بین گروه با دیسپلازی اپی‌تلیوم و اپی‌تلیوم سالم دیده نشد ($p \text{ value} > 0/05$).

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌های مطالعه‌ی حاضر و نتایج مطالعات قبلی، می‌توان گفت که احتمالاً قارچ کاندیدا نه به عنوان عامل اتیولوژیک بلکه به عنوان عاملی پیش‌برنده به سمت بدخیمی‌های اپی‌تلیالی، نقش ایفا می‌کند، اگرچه مطالعات بیشتر در این زمینه توصیه می‌شود.

کلید واژه‌ها: کاندیدا، کارسینوم سلول سنگفرشی، دهان.

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۰/۲

تاریخ اصلاح: ۱۳۹۹/۹/۵

تاریخ ارسال: ۱۳۹۹/۶/۱

استناد به مقاله: شاه‌ولی فرشاد، امین‌زاده آتوسا، رضوی سیدمحمد. بررسی مقایسه‌ای حضور قارچ کاندیدا آلبیکانس در ضایعات مربوط به سرطان سلول سنگفرشی دهان، دیسپلازی اپی‌تلیالی و مخاط سالم. مجله دانشکده دندان پزشکی اصفهان. ۱۴۰۰؛ ۱۷: ۴۹-۵۵.

مقدمه

کاندیدا آلبیکانس، شایع ترین قارچ موجود در فلور میکروبی دهان در ۳۰-۵۰ درصد افراد می باشد. این قارچ در شرایط سلامت مخاط به صورت مخمر و در شرایط پاتوژن یا بیماری زا به شکل هیف دیده می شود (۱). همچنین تقریباً در ۶۰ درصد از افراد با دندان، با سن بیش از ۶۰ سال، می توان کاندیدا آلبیکانس را بدون وجود شواهد بالینی از عفونت شناسایی کرد. تشخیص قطعی عفونت با این پاتوژن بررسی هیستوپاتولوژی نمونه ی مربوطه و مشاهده ی هیف های بیماری زای قارچ در لایه های سطحی اپی تلیوم می باشد. هیف های نازک کاندیدا آلبیکانس به روش رنگ آمیزی هیستوشیمی پاس به راحتی قابل مشاهده می باشند (۱). نتایج مطالعه ی McCullough و همکاران (۲) به ارتباط بین حضور کاندیدا در دهان و بروز دیسپلازی در اپی تلیوم دهان البته با فرایندی ناشناخته اشاره کرده است.

Chung و همکاران (۳) در یک مطالعه ی گسترده، عفونت با قارچ کاندیدا را شایع ترین عفونت فرصت طلب در دهان معرفی کرده و بیان می کنند، این عفونت احتمال ابتلا به بدخیمی های خونی، سر و گردن، لوزالمعده، پوست و تیروئید را افزایش می دهد. Ramirez و همکاران (۴) بیان کرده اند، عفونت با کاندیدا از طریق فرایندهایی مانند افزایش التهاب یا تولید محصولات سرطان زا در ایجاد بدخیمی و متاستاز نقش دارد. برخی متون و مقالات دیگر نیز قارچ کاندیدا آلبیکانس را به عنوان عامل اتیولوژیک سرطان سلول سنگفرشی دهان معرفی کرده و در مواردی دیده شده است که پس از درمان داروهای ضد قارچی، ضایعات دیسپلاستیک مخاط دهان برطرف و یا از شدت آن ها کاسته شده است (۵-۷).

به دلیل اهمیت فراوان پیشگیری از سرطان سلول سنگفرشی دهان، هدف از این مطالعه، بررسی مقایسه ای حضور کاندیدا آلبیکانس در نمونه های بافتی با تشخیص هیستوپاتولوژی (Oral squamous cell carcinoma)، دیسپلازی و مخاط سالم دهان از نظر وجود کاندیدا آلبیکانس است تا شاید بتوان از این امر به عنوان یک تست غربالگری

برای شناسایی موارد مشکوک، پیشگیری از OSCC و حداقل حذف یک عامل اتیولوژی استفاده کرد.

در این مطالعه، فرضیه ی صفر، عدم نقش کاندیدا آلبیکانس در ایجاد وضعیت پیش سرطان می باشد. هرچند در منابع مختلف، کاندیدا را به عنوان یک عامل بالقوه در ضایعات پیش سرطانی معرفی کرده اند و معتقدند که سویه های خاص کاندیدا می توانند نیتروزامین ها که یک کارسینوژن محسوب می شود را تولید کنند، اما شواهد در مورد اثر کارسینوژن کاندیدا در مخاط دهان تاحد زیادی غیر مستقیم بوده و حتی در برخی منابع رد می شود.

مواد و روش ها

این مطالعه ی مقطعی گذشته نگر در سال ۱۳۹۲ بر روی ۳۰ عدد بلوک پارافینی در سه گروه (هر گروه ۱۰ عدد) OSCC، دیسپلازی (صرف نظر از شدت دیسپلازی) و مخاط نرمال دهان به دست آمده از جراحی های افزایش طول کلینیکی تاج دندان انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه ضایعات موجود در آرشیو با تشخیص سرطان سلول سنگفرشی دهان، دیسپلازی اپی تلیالی و اپی تلیوم سالم با طول کافی اپی تلیوم و حجم کافی بلوک بافتی برای برش و تهیه ی مقاطع رنگ آمیزی شده می باشد. معیارهای خروج از مطالعه، ضایعات با تشخیص غیر از سرطان سلول سنگفرشی دهان، دیسپلازی اپی تلیالی و اپی تلیوم سالم با طول کافی اپی تلیوم بود.

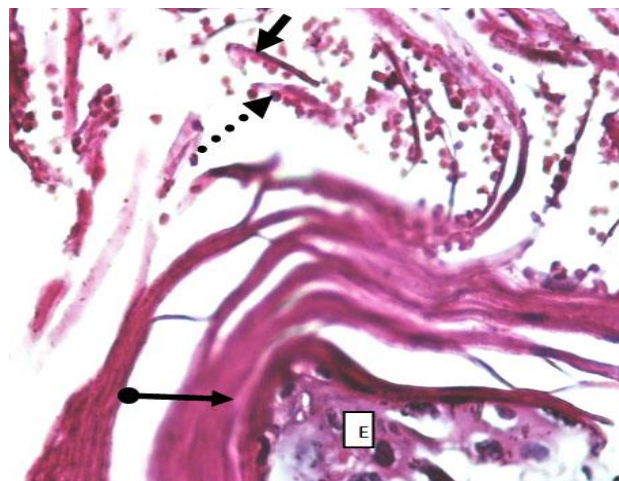
از هر بلوک پارافینی به دست آمده با مقدار بافت باقی مانده ی مناسب جهت انجام رنگ آمیزی مقطعی به ضخامت ۳ میکرومتر تهیه و جهت بررسی و مشاهده ی کاندیدا آلبیکانس رنگ آمیزی PAS (art 4040) (neofuchsinpulver) انجام شد. بعد از رنگ آمیزی، حضور یا عدم حضور کاندیدا آلبیکانس با درشت نمایی ۴۰۰ و ۱۰۰ برابر با میکروسکوپ نوری Olympus ساخت ژاپن، توسط دو پاتولوژیست همکار، بررسی و نتایج ثبت شدند. میزان حضور قارچ کاندیدا جداگانه به صورت درصد محاسبه و سپس بین سه گروه با استفاده از Fisher exact test در

نرم افزار SPSS نسخه ی ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها

مطالعه روی نمونه‌های هیستولوژیک به دست آمده به تعداد ۳۰ عدد (۱۰ عدد از هر گروه) با تشخیص هیستوپاتولوژیک سرطان سلول سنگفرشی دهان، دیسپلازی اپی‌تلیال (صرف نظر از شدت) و مخاط سالم (بدون شواهد دیسپلازی) یا اپی‌تلیوم سالم انجام شد. بعد از رنگ آمیزی نمونه‌ها با روش پاسب، حضور یا عدم حضور قارچ کاندیدا در آن‌ها بررسی گردید که نتایج از این قرار بود. در ۱۰ نمونه‌ای که مبتلا به سرطان سلول سنگفرشی دهان بودند، قارچ کاندیدا در ۹

نمونه (۹۰ درصد) مشاهده شد و تنها در ۱ نمونه (۱۰ درصد)، قارچ کاندیدا دیده نشد (تصویر ۱). در ۱۰ نمونه‌ای که مبتلا به دیسپلازی بودند، قارچ کاندیدا در ۵ نمونه (۵۰ درصد) مشاهده شد و در ۵ نمونه قارچ کاندیدا دیده نشد (۵۰ درصد). در گروه شاهد نیز قارچ کاندیدا در ۶ نمونه مشاهده شد (۶۰ درصد) و در ۴ نمونه مشاهده نشد (۴۰ درصد) (جدول ۱). بررسی آماری با آزمون Fisher exact test نشان داد که فراوانی نسبی قارچ در گروه مبتلا به سرطان دهان، به طور معنی‌داری بیشتر از گروه مبتلا به دیسپلازی ($p \text{ value} = ۰/۰۳$) و گروه سالم ($p \text{ value} = ۰/۰۴$) بود؛ اما فراوانی نسبی قارچ در دو گروه سالم و مبتلا به دیسپلازی، باهم تفاوت معنی‌داری نداشتند ($p \text{ value} = ۰/۵$) (جدول ۲).



شکل ۱: پسودو هیف (→) و مخمر (***→) کاندیدا در سطح اپی‌تلیوم (E) و رشته‌های کراتین (→) دیده می‌شود.

جدول ۱: توزیع فراوانی قارچ کاندیدا در سه گروه سرطان دهان، دیسپلازی و سالم

قارچ کاندیدا	سرطان دهان تعداد (درصد)	دیسپلازی تعداد (درصد)	گروه سالم تعداد (درصد)
-	۱ (۱۰)	۵ (۵۰)	۴ (۴۰)
+	۹ (۹۰)	۵ (۵۰)	۶ (۶۰)
جمع	۱۰	۱۰	۱۰

جدول ۲: مقایسه‌ی $p \text{ value}$ در سه گروه OSCC، دیسپلازی و مخاط سالم

مقایسه‌ی گروه‌ها	سرطان دهان و دیسپلازی	سرطان دهان و سالم	دیسپلازی و سالم
$p \text{ value}$	۰/۰۳	۰/۰۴	۰/۵

بحث

فرضیه‌ی صفر در این مطالعه رد شد. در برخی از منابع، کاندیدا را به دلیل تولید نیتروزامین که یک کارسینوژن محسوب می‌شود به عنوان یک عامل بالقوه در ایجاد وضعیت پیش‌سرطان معرفی کرده‌اند، اما شواهد در مورد اثر کارسینوژن کاندیدا در مخاط دهان، تا حد زیادی غیر مستقیم بوده و در برخی منابع رد می‌شود. از جمله نقش میکروارگانیسم‌ها در پیدایش بدخیمی‌ها در سه مورد عفونت با باکتری هلیکوباکتریلوری (آدنوکارسینوما و لنفوما معده)، ویروس پاپیلوما انسانی (کارسینوما سرویکس) و ویروس هپاتیت B و C (کارسینوما هیپاتوسلولار) شناخته شده می‌باشد. همچنین مدارک بسیاری دال بر نقش ویروس ابشتاین بار در ایجاد کارسینوما نازوفارنکس در دست می‌باشد. اما، تاکنون در زمینه‌ی ارتباط عفونت‌های قارچی با پیدایش بدخیمی‌ها، مدارک و مطالعات کافی وجود ندارد و نقش کاندیدا آلبیکانس در ایجاد ضایعات سرطان سلول سنگفرشی دهان، به طور قطع ثابت نشده است.

اگرچه در زمینه‌ی ارتباط قارچ‌ها به خصوص گونه‌ی کاندیدا با کانسره‌های اپی‌تلیالی صحبت‌های بسیار شده است، به نظر می‌رسد، این ارتباط در مورد کانسره‌های مری و دهان بسیار قوی‌تر از سایر نقاط بدن باشد (۸). سیگار و الکل به صورتی شناخته شده به عنوان عوامل ایجادکننده‌ی سرطان سلول سنگفرشی دهان مطرح می‌شوند. در حالی که اعتقاد بر این است، کاندیدا، نقش پیش‌برنده و نه ایجادکننده در سرطان دهان دارد. کاندیدا آلبیکانس و سایر گونه‌های کاندیدا، پاتوژن‌های فرصت طلب حفره‌ی دهان هستند که در مخاط دهان ۳۰ تا ۵۰ درصد افراد بالغ بدون ایجاد نشانه‌های بالینی قابل شناسایی می‌باشند.

در سالیان اخیر، محققین با توجه به مشاهده‌ی کاندیدا آلبیکانس در نمونه‌های هیستولوژیک ضایعات دیسپلاستیک و نئوپلاستیک، علاقه‌مند به در نظر گرفتن نقش مثبت این قارچ به دلیل تولید نیتروزامین، استالدئید، افزایش بیان

p53, Ki67, Cox2 در ایجاد ضایعات بدخیم شدند. گرچه در برخی مطالعات (۹-۱۴) معتقد هستند با توجه به چند عاملی بودن ایجاد OSCC نمی‌توان تنها بر اساس فرض تولید نیتروزامین ارتباط بین کاندیدا و سرطان‌زایی را ثابت شده پنداشت.

در مطالعه‌ی حاضر در ۱۰ نمونه‌ای که مربوط به سرطان سلول سنگفرشی دهان بودند، قارچ کاندیدا در ۹ نمونه (۹۰ درصد) مشاهده شد و تنها در ۱ نمونه (۱۰ درصد) مشاهده نشد. در حالی که این درصد در مخاط با اپی‌تلیوم دیسپلاستیک به صورت پنجاه پنجاه و در مخاط سالم دهان به صورت ۴۰ درصد منفی و ۶۰ درصد مثبت دیده شد. تفاوت آماری بین میزان حضور با قارچ کاندیدا آلبیکانس در بین مخاط سالم و مخاط با اپی‌تلیوم دیسپلاستیک معنی‌دار نبود. که بر خلاف مطالعه‌ی Hebbar و همکاران (۱۵) می‌باشد که معتقدند، کاندیدا آلبیکانس در نمونه‌های دیسپلاستیک بیشتر از مخاط نرمال دیده می‌شود و حضور آن با شدت دیسپلازی ارتباط مستقیم دارد.

عدم امکان بررسی شدت‌های مختلف دیسپلازی از محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر می‌باشد. در مطالعه‌ی حاضر، تعداد موارد مثبت در نمونه‌های سالم مخاط دهان از نظر بالینی بیشتر از نمونه‌های دیسپلازی شد که شاید این امر به دلیل تفاوت در محل نمونه‌برداری یا شرایط زمینه‌ای بیماران باشد که به دلیل گذشته‌نگر بودن مطالعه‌ی حاضر در مورد نمونه‌های دیسپلازی و OSCC امکان یکسان‌سازی دقیق نمونه‌ها وجود نداشت.

حضور کاندیدا آلبیکانس اختلاف آماری معنی‌داری را در بین گروه‌های مخاط سالم و مخاط مبتلا به سرطان سلول سنگفرشی دهان ($p \text{ value} < 0.05$) و همچنین بین گروه مخاط با اپی‌تلیوم دیسپلاستیک و مبتلا به سرطان دهان نشان داد ($p \text{ value} < 0.05$).

در مطالعه‌ی Sharma و Saxena (۱۶) نیز میزان حضور قارچ در گروه دارای ضایعات بدخیم به طور قابل توجهی

بیشتر از گروه‌های دارای شرایط پیش‌سرطانی مانند لیکن پلان و فیروز تحت مخاطی و ضایعات پیش‌سرطان مانند لوکوپلاکیا بوده است ($p \text{ value} < 0/05$) و این محققین از نقش کاندیدا آلبیکانس در ایجاد بدخیمی سرطان سلول سنگفرشی مخاط دهان حمایت کرده‌اند.

مطالعه‌ی Saigal و همکاران (۹) نیز بر نقش کاندیدا در تبدیل لوکوپلاکیا و فیروز تحت مخاطی به بدخیمی تأکید می‌کنند. در این مطالعه در ۳۰ بیمار مبتلا به سرطان سلول سنگفرشی دهان در ۲۰ بیمار، رشد قارچ کاندیدا مشاهده شد در صورتی که در ۳۰ بیماری که مبتلا به شرایط پیش‌سرطان مثل لوکوپلاکیا بودند، در ۱۱ بیمار، رشد قارچ مشاهده شد. در این مطالعه نیز همانند مطالعه‌ی حاضر، شیوع کاندیدا در نمونه‌های بدخیمی، بیشتر از نمونه‌های با شواهدی از دیسپلازی بوده است. پیشنهاد می‌شود با توجه به نقش احتمالی کاندیدا

آلبیکانس در ایجاد وضعیت پیش‌بدخیم و بدخیم، به ویژه در افراد با نقص سیستم ایمنی، ارزیابی هیف‌های قارچ در شدت‌های مختلف دیسپلازی و حجم نمونه‌ی بالاتر انجام شود.

نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، احتمالاً قارچ کاندیدا آلبیکانس با OSCC نه به عنوان عامل اتیولوژیک بلکه به عنوان یک عامل همراه و شاید پیش‌برنده نقش ایفا می‌کند.

سپاسگزاری

این پژوهش با شماره‌ی تحقیقاتی ۲۳۸۱۰۲۰۱۹۱۱۰۶۷ در دانشگاه آزاد خوراسگان (اصفهان) به انجام رسید. بدین وسیله از تمام افرادی که در انجام این مطالعه همکاری کردند تشکر به عمل می‌آید.

References

1. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. Oral and maxillofacial pathology. 4th ed. London, UK: Elsevier Health Sciences; 2016.
2. McCullough M, Jaber M, Barrett AW, Bain L, Speight PM, Porter SR. Oral yeast carriage correlates with presence of oral epithelial dysplasia. Oral Oncol 2002; 38(4): 391-3.
3. Chung LM, Liang JA, Lin CL, Sun LM, Kao CH. Cancer risk in patients with candidiasis: a nationwide population-based cohort study. Oncotarget 2017; 8(38): 63562-73.
4. Ramirez-Garcia A, Rementeria A, Aguirre-Urizar JM, Moragues MD, Antoran A, Pellon A, et al. Candida albicans and cancer: Can this yeast induce cancer development or progression? Crit Rev Microbiol 2016; 42(2): 181-93.
5. Roy SK, Astekar M, Sapra G, Chitlangia RK, Raj N. Evaluation of candidal species among individuals with oral potentially malignant disorders and oral squamous cell carcinoma. J Oral Maxillofac Pathol 2019; 23(2): 302.
6. Rodriguez-Archilla A, Alcaide-Salamanca MJ. Candida species detection in potentially malignant and malignant disorders of the oral mucosa: A meta-analysis. J Dent Res Rev 2018; 5(2): 35-41.
7. Sahay A. Occurrence of Candida albicans in oral leukoplakia; A clinical & histological evaluation. Indian J Dent Educ 2012; 5(3): 137-45.
8. Mohd BM, Mohd HH, Rachel HA, David CR, Mary RA. Revisiting the association between candidal infection and carcinoma, particularly oral squamous cell carcinoma. J Oral Microbiol 2010; 2.
9. Saigal S, Bhargava A, Mehra SK, Dakwala F. Identification of Candida albicans by using different culture medias and its association in potentially malignant and malignant lesions. Contemp Clin Dent 2011; 2(3): 188-93.
10. Sankari SL, Gayathri K, Balachander N, Malathi L. Candida in potentially malignant oral disorders. J Pharm Bioallied Sci 2015; 7(Suppl 1): S162-S164.
11. Scully C. Oral cancer aetiopathogenesis; past, present and future aspects. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2011; 16(3): e306-e311.

12. Sanketh DS, Patil S, Rao RS. Estimating the frequency of Candida in oral squamous cell carcinoma using Calcofluor White fluorescent stain. *J Investig Clin Dent* 2016; 7(3): 304-7.
13. Shukla K, Vun I, Lov I. Role of candida infection in the malignant transformation of oral leukoplakia: A systematic review of observational studies [Online]. 2019 [cited 2019 Apr 23]; available from: URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2057178X19828229>
14. Vuckovic N, Bokor-Bratic M, Vuckovic D, Picuric I. Presence of Candida albicans in potentially malignant oral mucosal lesions. *Archive of Oncology* 2004; 12(1): 51-4.
15. Hebbar PB, Pai A, Sujatha D. Mycological and histological associations of Candida in oral mucosal lesions. *J Oral Sci* 2013; 55(2): 157-60.
16. Sharma P, Saxena S. Candida albicans and its correlation with oral epithelial neoplasia. *Int J Oral-Med Sci* 2011; 10(3): 140-8.