Epstein Barr i Citomegalovirus u usnoj šupljini

Ćavar, Tomislava

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:271536

Rights / Prava: Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 3.0

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

University of Zagreb School of Dental Medicine Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

STOMATOLOŠKI FAKULTET

Tomislava Ćavar

EPSTEIN-BARR I CITOMEGALOVIRUS U USNOJ ŠUPLJINI

Diplomski rad

Zagreb, srpanj 2016

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

Voditelj rada: prof. dr. sc. Marinka Mravak Stipetić, Zavod za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta u Zagrebu.

Lektor hrvatskog jezika:

Sanja Grgurević, mag. educ. philol. croat,

adresa: Andrije Žaje 40, 10 000 Zagreb,

mob: 097 770 5858.

Lektor engleskog jezika:

Mario Mujčinović, prof. fizike, stalni sudski tumač za engleski jezik

adresa: Kneza Ljudevita Posavskog 36, 10000 Zagreb,

mob: 091 534 8298.

Rad sadrži:

- 37 stranica
- 4 tablice
- 1 CD

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof. dr. sc. Marinki Mravak Stipetić na strpljivosti, razumijevanju, savjetima i pomoći pri pisanju ovog rada.

Zahvaljujem se svojim roditeljima i prijateljima na podršci, strpljenju i razumijevanju.

Sadržaj

1.Uvod 1
2. Svrha rada 3
3. Epstein-Barrov virus 4
3.1. Epidemiologija 4
3.2. Patogeneza i patologija 4
3.3. Kliničko očitovanje infekcije EBV-om 5
3.4. Infektivna mononukleoza 5
3.4.1. Oralni simptomi 5
3.4.2. Dijagnoza 6
3.4.3. Liječenje 6
3.5. Oralna vlasasta leukoplakija 6
3.5.1. Epidemiologija 7
3.5.2. Klinička slika 7
3.5.3. Dijagnoza 7
3.5.4. Liječenje 9
3.6. Burkittov limfom 9
3.6.1. Klinička slika 9
3.6.2. Dijagnoza 10
3.6.3. Liječenje 10
4. Citomegalovirusi 11
4.1. Epidemiologija 11
4.2. Patogneza i patologija 12
4.3. Kliničko očitovanje infekcije CMV-om 12
4.4. Sijaloadenitis uzrokovan CMV-om 12
4.4.1. Klinička slika 12
4.4.2. Dijagnoza 13
4.4.3. Liječenje 13
4.5. Ulceracije oralne sluznice 13
4.5.1. Klinička slika 14
4.5.2. Dijagnoza 14
4.5.3. Liječenje 14
5. Dijagnostika EBV i CMV virusa 15
5.1. Dijagnostičke metode CMV infekcije 15
5.1.1. Serološka dijagnostika 16

5.1.2 Kultura stanica 17
5.1.3. Antigenemia 17
5.1.4. Lančana reakcija polimerazom 17
5.1.5. Imunološke metode 18
5.2. Dijagnostičke metode EBV-a 18
5.2.1. Serološka dijagnostika 19
5.2.2. Lančana reakcija polimerazom 20
5.3. Slina kao dijagnostički uzorak 20
6. Terapija 22
6.1. Terapija EBV infekcije 22
6.2. Terapija CMV infekcije 22
7. Utjecaj transplantacije na zdravlje usne šupljine 23
7.1. Oralna očitovanja infekcije uzrokovane s EBV-om 25
7.1.2 Poslijetransplantacijska limfoproliferativna bolest (PTLB) 25
7.2. Oralna očitovanja izazvana CMV-om 26
7.3. Stomatološko liječenje nakon transplantacije 27
8. Rasprava 30
9. Zaključak 31
10. Sažetak 32
11. Summary 33
12. Literatura 34
13. Životopis 37

POPIS KRATICA

CMV – citomegalovirus

EA(D) – early antigen (diffuse), rani antigen

EBNA – EBV nuclear antigen, antigen jezgre EBV-a

EBV – Epstein-Barrov virus

KS – kortikosteroidi

PCR – *polymerase chain reaction*, lančana reakcija polimeraze

PTLD – post-transplant lymphoproliferative disease, poslijetransplantacijski limfoproliferativne bolesti

VCA – *viral capsid antigen*, antigen virusne kapside

1.Uvod

Usna je šupljina zbog svoje specifične funkcije trajno izložena utjecaju vanjskih čimbenika koji ulaskom u organizam mogu narušiti zdravlje čovjeka. To se uglavnom ne događa jer u ustima postoje zaštitni mehanizmi koji štite od vanjskih ujecaja. S druge strane, u usnoj šupljini nalaze se brojne bakterijske, virusne i gljivične vrste koje su sastavni dio njezine flore. Prema zastupljenosti mikroorganizama u slini, najveći dio čine bakterije, u manjem broju virusi i gljivice. Povezivanjem u biofilm one postaju otpornije na mehaničko uklanjanje i djelovanje antibiotika. U stanju oslabljenog imuniteta i loše oralne higijene neki mikroorganizmi, inače sastavni dio flore usne šupljine, postaju patogeni. Slina je ujedno i vektor prijenosa brojnih mikroorganizama i najčešći vektor prijenosa kod imunokompromitiranih osoba, posebice virusa iz skupine herpesvirusa (1,2).

Herpesvirusi se sastoje od dvolančane DNK i kapside koja ih obavija. Oko kapside nalazi se glikoproteinska ovojnica koja omogućava spajanje na stanične receptore domaćina. Tegmentum je prostor između kapside i ovojnice koji sadržava virusne proteine i enzime. Herpesvirusi mogu uzrokovati trajne (perzistentne), pritajene (latentne) i povratne (rekurentne) infekcije. Latentna infekcija oblik je perzistentne infekcije kada je virusni genom prisutan u tijelu domaćina, ali se infektivni virus ne oslobađa. Rekurentni se oblik infekcije javlja u stanjima imunodeficijencije. Jednom stečeni, doživotno ostaju u tijelu domaćina. Herpesvirusi su nepostojani pri sobnoj temperaturi. Zbog lipidne ovojnice osjetljivi su na eter, alkohol i dezinficijense. Do danas otkriveno je preko stotinu herpesvirusa, od kojih je osam patogeno za čovjeka, a među njima su Epstein-Barrov (EBV) i citomegalovirus (CMV) (3,4).

U najrizičniju skupinu ljudi, koja podliježe infekcijama navedenim virusima, spadaju bolesnici oboljeli od HIV-a/AIDS-a, imunosuprimirani pacijenti i pacijenti u poslijetransplantacijskom razdoblju.

2. Svrha rada

Svrha je rada prikazati kliničku sliku oralnih bolesti uzrokovanih EBV-om i CMV-om, ukazati na rizičnu skupinu pacijenata kod kojih se pojavljuju ovi herpesvirusi te pojasniti protokol stomatološkog liječenja u tih bolesnika.

3. Epstein-Barrov virus

EBV uzrokuje limfoproliferativne bolesti kod imunokompetentnih i imunokompromitiranih bolesnika (3).

3.1. Epidemiologija

Čovjek je jedini domaćin i izvor ove infekcije. Za prijenos virusa potreban je neposredni kontakt sa zaraženom tjelesnom tekućinom. Najčešće se prenosi putem sline, a može se prenijeti i seksualnim kontaktom te transfuzijom krvi. Nositelji virusa često su asimptomatski, a da bi se virus prenio mora biti u aktivno-replicirajućem stanju. Od 80 do 90 % odrasle populacije ima specifična IgG protutijela kao dokaz kontakta s virusom. Primoinfekcija se najčešće stječe u ranoj predškolskoj dobi kada klinički prolazi nezapaženo i u razdoblju adolescencije kada se klinički očituje kao infektivna mononukleoza (3-5,7).

3.2. Patogeneza i patologija

Virus putem zaraženih kapljica sline dospijeva na sluznicu ždrijela i prihvaća se za epitelne stanice unutar kojih se razmnožava. Tako umnožen, inficira sve veći broj B- limfocita koji, jednom zaraženi virusom, započinju svoju proliferaciju (3).

Životni se vijek virusa očituje u dvije faze. Aktivna, produktivna faza u većoj se mjeri odvija u epitelnim stanicama. Latentnu, inaktivnu fazu virus preživljava u B-limfocitima, zbog čega ga svrstavamo u limfotropne viruse. Prisutnost virusa kod domaćina ne znači nužno i bolest. Razvoj infekcije ovisi o replikaciji virusa,

njegovoj sposobnosti virulencije te o slabosti lokalnog i sustavnog imuniteta domaćina. Jednom stečen, virus doživotno ostaje u tijelu domaćina (3,5).

3.3. Kliničko očitovanje infekcije EBV-om

Primarna infekcija virusom EBV klinički se očituje kao infektivna mononukleoza. Smatra se da je EBV uzročnik i oralne vlasaste leukoplakije, Burkittovog limfoma i nazofaringealnog karcinoma (5).

3.4. Infektivna mononukleoza

Infektivna mononukleoza oblik je primarne infekcije EBV-om. Inkubacija traje od 4 do 8 tjedana. Smatra se da kod djece prolazi u blažem kliničkom obliku zbog nezrelosti imunološkog odgovora. Bolest se očituje povišenom tjelesnom temperaturom, povećanjem limfnih žlijezda te jetre i slezene (2,3).

3.4.1. Oralni simptomi

Oralni su simptomi nespecifični. Očituju se pojavom petehija na nepcu, eritemom ždrijela i hipertrofijom tonzila. Naslage na tonzilama posljedica su nekroze epitela i limfnih stanica uzrokovane samim virusom. Sniženjem temperature nestaju opći simptomi, upala ždrijela i usta (2,3,5,7).

3.4.2. Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkih pokazatelja. U dijagnostici pomažu promjene u krvoj slici koje prate ovu bolest, povećanje broja mononuklearnih stanica i pojava atipičnih limfocita. Virus je prisutan u slini i ždrijelnom sekretu 18 mjeseci nakon kontakta. U dokazivanju virusa rabe se pretrage imunofluorescencija sline, metoda hibridizacije nukleinskih kiselina i serološke metode (2).

3.4.3. Liječenje

Učinkovitog antivirusnog lijeka nema. Aciklovir i famciklovir smanjuju replikaciju virusa, ali ne utječu na pojavu simptoma, trajanje bolesti i pojavu komplikacija. Simptomatska terapija uključuje mirovanje, primjenu sredstava za sniženje temperature, analgetike i nadoknadu tekućine (3,7).

3.5. Oralna vlasasta leukoplakija

Oralna vlasasta leukoplakija benigna je asimptomatska bolest koja se najčešće pojavljuje na postraničnim dijelovima jezika. Opisana je tri godine nakon što je prijavljen prvi pacijent koji je bolovao od AIDS-a. Isprva se lezija pripisivala isključivo oboljelima od AIDS-a, no s vremenom je uočeno da se pojavljuje i kod seronegativnih pacijenata (7,8).

3.5.1. Epidemiologija

Oralna vlasasta leukoplakija nastaje u svim rizičnim skupinama HIV pozitivnih bolesnika, ali i kod bolesnika nakon transplantacije organa i bubrežnih bolesnika. Opisana je i u bolesnika s ulceroznim kolitisom za koji se smatra da nastaje kao posljedica jake imunosupresije. Kod 5 % bolesnika oralna vlasasta leukoplakija prvi je klinički znak HIV infekcije. Nakon postavljanja dijagnoze vjerovatnost razvoja AIDS-a poslije 16 mjeseci iznosi 48 %, a poslije 31 mjesec 83 %. Smatra se da je riječ o kliničkom entitetu uzrokovanom oportunističkom infekcijom EBV-om (2,7-9).

3.5.2. Klinička slika

Oralna vlasata leukoplakija zahvaća postranične rubove jezika. Lezije su obično naborane, izbrazdane ili čupave. Histopatološka analiza epitela pokazuje hiperkeratozu nepravilne površine, akantozu s površinskim edemom i brojne koilocite u trnastom sloju. Do sada nije uočena na ostalim površinama sluznice (9).

3.5.3. Dijagnoza

Najveći problem u dijagnostici jest pitanje temelji li se dijagnoza na spoznaji o HIV statusu pacijenta. Ako je status nepoznat, pacijenta je potrebno uputiti na testiranje. Kada liječnik dobije informaciju o HIV statusu, razmatraju se daljnji dijagnostički postupci. U obzir treba uzeti i mogućnost da je lezija uzrokovana i infekcijom gljivicom iz roda *Candida*. Ako se lezija nakon provedene protugljivične terapije ne povuče, postavlja se dijagnoza vlasaste leukoplakije. Dijagnozu dodatno

komplicira činjenica da se vlasasta leukoplakija javlja i kod pacijenata koji su seronegativni (8).

Za potvrdu histopatološke dijagnoze moraju biti ispunjeni određeni kriteriji u bioptiranom uzorku:

a) produljci keratinskog sloja,

b) prisutnost parakeratoze i akantoze,

c) koilociti,

d) prisutnost blage upale,

e) blaga atipija epitelnih stanica.

U lezijama nisu uvijek prisutni svi patohistološki kriteriji, a neki od njih mogu biti i dvoznačni. Parakeratoza se može javiti i kao posljedica mikrotraume postraničnih dijelova jezika jer su u stalnom kontaktu sa zubima. Stanice nalik koilocitima (virusom zahvaćene stanice nalik balonu) mogu se naći na oralnoj sluznici zahvaćenoj gljivicom *Candida*. Konačna se dijagnoza postavlja dokazivanjem prisutnosti EBV-a u leziji metodama hibridizacije *in situ* ili lančanom reakcijom polimerazom (engl. *polymerase chain reaction,* PCR). Pacijentu treba objasniti da prisutnost vlasaste leukoplakije ne predstavlja rizik za prijenos EBV-a s osobe na osobu. Unatoč brojnim studijama, etiologija vlasaste leukoplakije još uvijek nije razjašnjena. Razmatranje rezultata biopsije koji su negativni na EBV antigen, dovodi do zaključka da vlasasta leukoplakija pogoduje ekspresiji virusa, a ne nužno da je virus uzrok iste (8,9).

3.5.4. Liječenje

Većina liječnika smatra da leziju nije potrebno liječiti, osim ako narušava funkciju usta. Lezija će nestati nakon dva tjedna antivirusnim liječenjem aciklovirom. Prestankom terapije lezija recidivira, zbog čega je moguće u terapiju uvesti profilaktičko liječenje aciklovirom (8,9).

3.6. Burkittov limfom

Burkittov limfom je non-Hodgkinov limfom koji zahvaća B-limfocite i uzrokuje njihovu malignu transformaciju. Prvi ga je opisao Denis Burkitt kada je uočio istovrsne maligne promjene među afričkom djecom. Opisane su tri podvrste limfoma: endemski (afrički), sporadični (američki) i imunodeficijentni (9,11).

3.6.1. Klinička slika

Bolest je multifokalna. Afrički se limfom uglavnom pojavljuje kod djece do 10. godine života i zahvaća čeljust, a u sporadičnom prevladavaju abdominalne lezije. Limfom zahvaća posteriorne dijelove čeljusti, a češći je u maksili i može biti prisutan u više kvadranata istovremeno. Brzo raste i dovodi do facijalnih asimetrija. Može se protezati i u okolne šupljine. Uzrokuje oteklinu, bol, povećanje gingive, a zubi uključeni u područje lezije mogu biti pomični. Također, dovodi do opsežnog razaranja kosti što ide u prilog njegovoj malignosti (9,11).

3.6.2. Dijagnoza

Dijagnoza se temelji na RTG nalazu na kojem su uglavnom vidljive masivne lezije koje podliježu koštanoj resorpciji nepravilnih rubova. Histopatolološka analiza temelji se na analizi biopsijskog uzorka (11).

3.6.3. Liječenje

Burkittov limfom dobro reagira na kemoterapiju. U liječenju se koristi kombinacija ciklofosfamida, vinkristina, doksirubicina i prednizona. Prije kemoterapije preporuča se kirurško odstranjenje velikih lokaliziranih tumora. U odnosu na ostale limfome specifičan je po tome što ima malu osjetljivost na radioterapiju. Ona se koristi u slučajevima kada je limfom zahvatio središnji živčani sustav. Prognoza bolesti ovisi o proširenosti bolesti, pacijentovoj dobi i stadiju bolesti u razdoblju postavljanja dijagnoze. Lošiju prognozu očekujemo kada je zahvaćen središnji živčani sustav (9,11).

Prema nekim istraživanjima ciklofofamid inducira replicirajuću fazu EBV infekcije. Ta činjenica ukazuje da bi u kombinaciji s ganciklovirom mogao postići sinergistički učinak s obzirom na to da je on djelotvoran u suzbijanju replicirajućih stanica (12).

4. Citomegalovirusi

CMV-i izazivaju infekciju koja može imati različita klinička očitovanja. Lezije se češće pojavljuju kao posljedica reaktivacije virusa. Kao primarna infekcija češće se očituju u imunokompromitiranih pacijenata, odnosno onih koji imaju AIDS ili su liječeni transplantacijom organa (2,5,13).

4.1. Epidemiologija

Čovjek je domaćin CMV-a koji se prenosi direktnim kontaktom putem tjelesne tekućine (najčešće sline), pripravcima krvi, transplatacijom organa, seksualnim kontaktom, intrauterino, perinatalno, postnatalno majčinim mlijekom. Primarna infekcija najčešće prolazi klinički neopaženo. Nakon nje slijedi doživotni period latencije virusa s mogućnošću reaktivacije, ali bez kliničke manifestacije. Do 35. godine života virus je prisutan u 100 % populacije (3,7,9).

Kod 38 – 96 % bolesnika koji su imali transplantaciju javlja se aktivna CMV infekcija u obliku primarne, recidivirajuće ili refinfekcije što može dovesti do teške kliničke slike (3,7).

Kod kongenitalno inficirane djece virus je prisutan u slini i do 5 godina. Između 11 i 24 % djece koja idu u vrtić, virus je prisutan u slini (3,7,9).

Većina infekcija CMV-om u oralnom i maksilofacijalnom području se pojavljuje u pacijenata s kroničnom HIV infekcijom (13).

4.2. Patogneza i patologija

Virus ulazi kroz sluznicu orofarinksa ili gentitalnog trakta. Ciljane su stanice leukociti, endotelne stanice, krvne žile, epitelne stanice i bijele krvne stanice. Virus putem leukocita cirkulira cijelim tijelom i dolazi u dodir sa svim organima. Nakon primarne infekcije virus ostaje doživotno u čovjekovom tijelu, najčešće u fazi latencije u žlijezdama slinovnicama. Češće zahvaća serozne žlijezde. Inkubacija virusa traje od 4 do 8 tjedana (3,7,9,13).

4.3. Kliničko očitovanje infekcije CMV-om

U oralnom području primarna infekcija se očituje akutnim ili subakutnim sijalodenitisom i klinički može proći neopaženo. U stanjima imunodeficijencije očituje se pojavom ulceracija. Primijećena je njegova povezanost s parodontnim bolestima. Ostale rijetke manifestacije bolesti u usnoj šupljini su: gingivalna hiperplazija, gingivitis, osteomijelitis, hiperplazija oralne sluznice i rekurentni aftozni stomatitis. Virus CMV uzročnik je infektivne mononukleoze u 10 % slučajeva (3,13).

4.4. Sijaloadenitis uzrokovan CMV-om

4.4.1. Klinička slika

Klinička slika sijaloadenitisa uzrokovanog CMV-om očituje se povišenom tjelesnom temperaturom te općim simptomima slabosti. Nakon inkubacije od 3 do 12

tjedana dolazi do otekline žlijezda slinovnica praćene kserostomijom. Oteklina perzistira 7 – 14 dana (2).

4.4.2. Dijagnoza

Dijagnozu je klinički nemoguće postaviti. Laboratorijska se dijagnoza provodi dokazivanjem virusa u kulturi fibroblasta, imunofluorescencijom protutijela u sadržaju vezikule, dokazivanjem virusnog genskog materijala lančanom reakcijom polmerazom i dokazom protutijela IgM, IgG, IgA u krvi. IgM protutijela u krvi prisutna su već od 2 do 5 dana nakon pojave simptoma. Prema titru IgG protutijela moguće je razlikovati akutnu od rekurentne infekcije. IgA protutijela nemaju dijagnostičku važnost (2).

4.4.3. Liječenje

Terapija se provodi ganciklovirom. Bolest je sklona recidivima (2).

4.5. Ulceracije oralne sluznice

Oralne ulceracije uzrokovane CMV-om pojavljuju se u imunokompromitiranih bolesnika, posebno u stanjima teške imunodeficijencije. Mogu biti uzrokovane isključivo CMV-om ili se pojaviti u kombinaciji s ostalim herpesvirusima (2,13).

4.5.1. Klinička slika

Ulceracije su nespecifične. Pokazuju raznolikost u smislu kliničke slike, trajanja i lokalizacije. Nakon inkubacije prisutni su opći simptomi bolesti praćeni bolovima u ustima, povećanjem limfnih čvorova vrata i povišenom temperaturom. Na oralnoj sluznici pojavljuju se erozije koje s vremenom ulceriraju i nemaju tedenciju zarastanja. Najčešće se pojavljuju na tvrdom i mekom nepcu, dugotrajne su, a mogu biti solitarne ili multiformne, bolne ili bezbolne. Ulceracije su posljedica opstrukcije virusom zahvaćenih krvnih žila, što dovodi do ishemije tkiva (2,13).

4.5.2. Dijagnoza

Dijagnoza je ista kao i kod sijaloadenitisa (2).

4.5.3. Liječenje

U sustavnoj se terapiji primjenjuje ganciklovir uz lokalnu suportivnu terapiju. Lokalna terapija uključuje analgeziju i primjenu antiseptičkih otopina kako bi se spriječila pojava sekundarne infekcije. Prognoza bolesti ovisi o stupnju imunodeficijencije (2).

5. Dijagnostika EBV i CMV virusa

Za otkrivanje uzročnika virusnih bolesti rabe se metode za izravno otkrivanje virusa i virusnih dijelova, izolacija virusa, detekcija specifičnih protutijela i molekularne probe za dokazivanje virusnih nukleinskih kiselina. Neki su mikroorganizmi prisutni u premaloj količini pa se ne mogu utvrditi klasičnim metodama. U tom slučaju molekularna dijagnostika postaje logična alternativa. Umnožavanje ili amplifikacija DNK-a moguća je lančanom reakcijom polimerazom (engl.polymerase chain reaction, PCR) kojim se jedna ili nekoliko kopija DNK-a umnožavaju u nekoliko tisuća ili milijuna kopija. Princip PCR metode je jednostavan. Prvo se DNK dvostruka uzvojnica razdvoji na visokoj temperaturi, potom se hibridirizira na nižoj temperaturi s početnim oligonukleotidima specifičnim za virus koji se želi dokazati. Nakon toga slijedi elongacija DNK lanca pomoću enzima polimeraze. PCR u stvarnom vremenu ujedno je i kvantitativni PCR u odnosu na obični PCR koji je kvalitativan. PCR u stvarnom vremenu omogućava detekciju određenog DNK u uzorku, ali isto tako i broj njezinih kopija (4,13).

5.1. Dijagnostičke metode CMV infekcije

Najznačajnija metoda detekcije CMV-a u oralnim lezijama je PCR u stvarnom vremenu, a kod imunosuprimiranih bolesnika od prediktivne je važnosti te omogućava pravovremenu primjenu antivirusne terapije (3,7).

5.1.1. Serološka dijagnostika

Serološka dijagnostika CMV-a bazira se na dokazivanju IgG i IgM protutijela u krvi. Najčešće korišteni test je ELISA. Prisutnost, odnosno odsutnost IgG protutijela dokazuje je li pacijent tijekom života imao CMV infekciju. Detekcija IgM protutijela pokazatelj je akutne ili nedavne infekcije. Zbog lažno pozitivnih rezultata, dokazivanje IgM protutijela nije specifičan pokazatelj primarne infekcije. IgM protutijela mogu biti prisutna mjesecima nakon primarne infekcije, ali isto tako mogu biti prisutna i u rekuretnim infekcijama. Zbog ovih ograničenja koristi se test avidnosti IgG protutijela za razlikovanje primarnih od rekurentnih infekcija. Avidnost je čvrstoća vezanja antigena i protutijela. U prvih je nekoliko mjeseci avidnost IgG protutijela niska i raste sazrijevanjem imunološkog odgovora. Visoka avidnost IgG protutijela kod ljudi odraz je dugogodišnje infekcije (14).

Kod imunosuprimiranih pacijenata imunosni je odgovor slab, pa se nakon reaktivacije virusa ne vidi prisutnost IgM protutijela, kao ni porast titra IgG protutijela. Serološke metode nemaju dijagnostičko značenje kod imunosuprimiranih pacijenata (3).

U prijetransplantacijskom postupku koriste se za dokazivanje CMV serostatusa primatelja i donora (3).

5.1.2 Kultura stanica

Kultura stanica tradicionalna je metoda detekcije CMV infekcije. Moguća je kultivacija iz krvi, sline, bioptičkog te autopsijskog materijala. Uzorak se ubrizgava u fibroblaste i promatra narednih 2 – 21 dan. Prisutnost virusa u staničnoj se kulturi temelji na citopatskom učinku, odnosno citopatološkim promjenama koje su posljedica umnožavanja virusa. Stanice zahvaćene virusom grupiraju se u žarišta okruglih plosnatih i nabubrenih stanica karakterističnog izgleda. Nedostatak ove metode jest dugotrajnost, a prisutnost virusa u slini ne mora nužno značiti i prisutnost lezije (3,15).

5.1.3. Antigenemia

Test antigenemije se koristi za kvantifikaciju virusnog antigena u uzorku krvi. Ova se metoda temelji na monoklonskim protutijelima PP65 koja detektiraju virusni antigen u leukocitima krvi u ranoj fazi replikacijskog ciklusa CMV-a. Test daje kvalitativne i kvantitativne rezultate koji su usko povezani s viremijom i kliničkom težinom bolesti kod imunosuprimiranih osoba. Nedostatak ove metode jest što se uzorak mora što prije obraditi, a svako odgađanje smanjuje osjetljivost analize koja je ovisna o broju leukocita, pa nije primjenjiva kod bolesnika koji imaju neutropeniju (15).

5.1.4. Lančana reakcija polimerazom

Lančana reakcija polimerazom (PCR) široko je dostupna, brza i osjetljiva metoda detekcije CMV-a, a temeljena je na eksponencijalnom umnožavanju kopija

virusne DNK. Kao uzorak za dokazivanje mogu se koristiti krv, biopsijski uzorak tkiva, leukociti, slina i dr. Metoda može biti kvalitativna ili kvantitativna. Kvantitativni PCR ili PCR u stvarnom vremenu slijedi opći princip lančane reakcije polimerazom, a ključno je obilježje da umnožena DNK otkriva kako reakcija napreduje, u „stvarnom vremenu“. Ovo je novi pristup u odnosu na standardnu PCR metodu gdje se detektira proizvod reakcije tek na kraju same reakcije. Kvantitativna PCR metoda (PCR u stvarnom vremenu) omogućava kontinuirano praćenje imunokompromitiranih pacijenata s ciljem prepoznavanja onih koji imaju visok rizik za CMV infekciju, u svrhu preventivnog liječenja, ali i praćenja reakcije na terapiju (3,7).

5.1.5. Imunološke metode

Od imunoloških metoda primjenjuju se imunofluorescentni i imunoenzimski postupci. Oni se temelje na reakciji specifičnog protutijela (koje je obilježeno fluorescentnom bojom ili enzimom) i antigena CMV. Reakcija se promatra pod mikroskopom, a pozitivna se reakcija očituje vidljivom promjenom boje (15).

5.2. Dijagnostičke metode EBV-a

Dijagnoza EBV infekcije postavlja se određivanjem specifičnih protutijela, a zbog njihovog karakterističnog odgovora moguće je odrediti fazu infekcije. Specifična protutijela koja se pojavljuju su heterofilna protutijela, protutijela za rane, membranske, nuklearne i virusne kapsidne antigene. Kao nadopuna serološkoj

dijagnostici za potvrdu viremije može poslužiti PCR. Iako je prisutan u slini 18 mjeseci nakon kontakta, teško ga je dokazati u kulturi (2).

5.2.1. Serološka dijagnostika

Serološka dijagnostika temelji se na određivanju prisutnosti specifičnih protutijela na kapsidni antigen (engl. *viral capsid antigen*, VCA) (17).

Protutijela VCA IgM prisutna su gotovo uvijek kod pojave prvih kliničkih simptoma u primarnoj infekciji, a nestaju nakon 2 – 3 mjeseca od početka bolesti (17).

Protutijela VCA IgG detektiraju se istovremeno ili nešto kasnije u odnosu na VCA IgM, a u tijelu su prisutna doživotno. Njihov izostanak isključuje raniju ekspoziciju virusu, ali ne i akutnu infekciju (17).

Specifična protutijela IgG za raspršenu komponentu ranih antigena (engl. *early antigen* (*diffuse*), EA(D) obično se dokazuju u pacijenata s akutnom primarnom infekcijom EBV -om ili u reaktivaciji virusa. Oko 20 % odrasle zdrave populacije ima detektibilan EA(D) u niskom titru (17).

Protutijela IgG za Epstein-Barrov nuklearni antigen (engl. EBV *nuclear antigen*, EBNA) pojavljuju se u cirkulaciji nekoliko tjedana ili mjeseci nakon bolesti i perzistiraju doživotno (18).

Kod imunosuprimiranih pacijenata dijagnostika EBV infekcije bitna je samo kao dokaz prethodne infekcije, a reaktivacija se sa sigurnošću može dokazati samo pomoću molekularnih testova koji omogućavaju EBV DNK kvantifikaciju, što se

danas uvelike koristi u praćenju imunosuprimiranih pacijenata. Radi lakšeg shvaćanja odnosa titra protutijela i viremije, u tablici 1 dan je sažet prikaz (7).

Tablica 1. Konstelacija specifičnih protutijela i viremija u različitim fazama EBV infekcije. Preuzeto: (3)

Protutijela	**Akutna infekcija**	**Prošla infekcija**	**Reaktivacija**
IgM anti-VCA	+	-	+/-
IgG anti-VCA	+	+	+
IgG anti-EA	+	-	+
IgG anti EBNA	-	+	+
EBV DNK	+	-	+

5.2.2. Lančana reakcija polimerazom

PCR metodom možemo pratiti aktivnost bolesti dokazom EBV DNK u limfocitima periferne krvi i plazmi. U prvih 14 dana akutne bolesti virus se može dokazati u plazmi svih bolesnika, a u trećem je tjednu prisutan kod 50 % oboljelih (3).

5.3. Slina kao dijagnostički uzorak

Slina je, poput krvi, odraz fiziološkog statusa organizma. U odnosu na druge tjelesne tekućine ona nudi jednostavan, jeftin, siguran i neinvazivan pristup u otkrivanju bolesti. Prednosti pri uzimanju uzorka sline, u odnosu na uzorak krvi, jesu

neinvazivnost postupka, uzorak je sigurniji za rukovanje (npr. slina sadrži čimbenike koji inhibiraju infektivnost virusa u slini HIV pozitivne osobe, a samim time smanjuje se mogućnost prijenosa infekcije), jednostavnije ju je pohraniti, ne zgrušava se, a metoda je i jeftinija (17,18).

Razvoj DNK i RNK analiza i metoda amplifikacije omogućili su upotrebu sline u dijagnostici i prognozi bolesti, čak i s količinski neznatnim uzorcima sline. Umjesto seruma slina se može koristiti i za dijagnostiku virusnih bolesti uzrokovanih CMV-om i EBV-om i to PCR metodom u stvarnom vremenu. Salivarna dijagnostika ubrzano se razvija i smatra se da će se u bliskoj budućnosti stvoriti pouzdani alati za ranu dijagnostiku bolesti (17,19,20).

6. Terapija

Današnji protuvirusni lijekovi djeluju ciljano na virusne enzime i strukture koje su nužne za umnožavanje virusa. Virusi koji su u latentnom stanju u stanicama domaćina nedodirljivi su za protuvirusne lijekove, jer se u takvom stanju ne umnožavaju. Mehanizmi djelovanja antivirusnih lijekova mogu biti:

1. Inhibicija ulaska virusa u stanicu i stvaranje virusne ovojnice
2. Inhibicija DNK polimeraze i nemogućnost transkripcije virusnog genoma (aciklovir, ganciklovir)
3. Inhibicija virusne mRNK
4. Inhibicija za virus specifičnih enzima (4,23).

6.1. Terapija EBV infekcije

U terapiji se koristi aciklovir koji smanjuje replikaciju virusa, ali kod infektivne mononukleoze ne utječe na pojavu simptoma, trajanje bolesti i pojavu komplikacija. Može se koristiti topikalno, peroralno i intravenski kod imunosuprimiranih pacijenata (7,21).

6.2. Terapija CMV infekcije

Antivirusno liječenje indicirano je kod dokazane CMV infekcije kod imunokompromitiranih osoba. Ganciklovir je lijek izbora za profilaksu i liječenje aktivne CMV infekcije. On prekida sintezu DNK-a. Može se primjenjivati peroralno i parenteralno. S obzirom na to da ganciklovir ne eradicira CMV, rekurentne su infekcije česte, a liječe se jednako kao i primarna infekcija. Nuspojave ganciklovira

su mijelosupresija i nefrotoksičnost koje regrediraju nakon prestanka terapije. Smatra se potencijalno teratogenim lijekom (3,7).

Aciklovir inhibira CMV replikaciju samo pri visokim dozama u plazmi, pa se ne koristi u liječenju CMV infekcije. Ganciklovir ima 100 puta veću učinkovitost od aciklovira (3).

7. Utjecaj transplantacije na zdravlje usne šupljine

Transplantacija ili presađivanje organa metoda je liječenja otkazivanja funkcije organa kada se nefunkcionalni organ zamijeni funkcionalnim. Vjerojatnost da će stomatolog liječiti bolesnika s presađenim organom sve je veća zbog značajnijeg napretka u transplantacijskoj medicini. Neki stručnjaci ugrubo dijele kliničke transplantate na čvrste (solidne) organe/tkiva i transplantaciju hematopoetičkih stanica. S obzirom na porijeklo presatka, on može biti autotransplantat, izotransplantat, alotransplantat i ksenotransplantat. Radi lakšeg razumijevanja, u tablici 2 dana je definicija svakog od navedenih presadaka (11,22).

Tablica 2. Vrste transplantata. Preuzeto: (9)

Vrste presatka	**Vrsta transplantacijskog postupka**	**Opis**
autotransplantat	autoglogni	Presadak s vlastitog tijela
izotransplantat	singenski	Presađivanje između genski jednakih osoba
alotransplantat	alogenski	Presađivanje od genski različite osobe iste vrste
ksenotransplantat	ksenogenski	Presađivanje između različitih vrsta

Alogenične transplantacije zahtijevaju doživotnu imunosupresivnu terapiju primatelja kako bi se spriječilo akutno odbacivanje presađenog organa. Većina je imunosupresivnih lijekova nespecifična zbog čega dovode do pojačanog rizika od infekcije i malignih bolesti. Više od 80 % primatelja razvit će barem jednu infekciju, a 15 % infekcija virusnog su porijekla. Infekcije koje se razviju tijekom

imunosupresije mogu dovesti do odbacivanja organa. Otkrivanje i sprječavanje infekcije važni su dijelovi transplantacijskog postupka (11,22,23).

Promjene u usnoj šupljini najčešće su posljedica imunosupresije. Neki od najčešće korištenih imunosupresiva su ciklosporin, takrolimus i kortikosteroidi. Znakovi infekcije mogu biti prigušeni zbog smanjenog upalnog odgovora, a ponekad i prenaglašeni. Infekcije mogu biti bakterijske, virusne i gljivične. Liječenje virusnih infekcija uključuje odgovarajući protuvirusni lijek (11,22).

7.1. Oralna očitovanja infekcije uzrokovane s EBV-om

EBV se povezuje s poslijetransplantacijskim limfoproliferativnim bolestima (engl. *post–transplant lymphoproliferative diseases*, PTLD) i vlasastom leukoplakijom, čak i kod primatelja koji nisu zaraženi HIV-om (11,22).

Vlasasta leukoplakija najčešće se javlja kod pacijenata s presađenim bubregom s prevalencijom do 13 % (22).

7.1.2 Poslijetransplantacijska limfoproliferativna bolest (PTLB)

PTLD je potencijalno za život opasna komplikacija imunosupresivne terapije nakon transplantacije organa. Pojam opisuje širok spektar limfoproliferativnih poremećaja, od bolesti nalik infektivnoj mononukleozi, limfoidne hiperplazije do visokoagresivnih malignih limfoma. Glavni faktori rizika za razvoj PTLD-a su stupanj ukupne imunosupresije i EBV serološki status primatelja. Razvoj PTLD-a u prvih godinu dana veći je kod EBV seronegativnih primatelja u odnosu na seropozitivne. Ostali su čimbenici rizika muški spol, bijela rasa, istovremena CMV

infekcija. Najčešće se očituju u gastrointestinalnom sustavu, a najrjeđe u usnoj šupljini. Većinom je uzrokovan nekontroliranom proliferacijom B-limfocita (22,25,28).

Klinička slika PTLD u ustima varira. Lezije na području jezika mogu biti egzofitične, u obliku ulceracija ili masivnih lezija baze jezika, na nepcu se očituju pojavom ulceracija, a na gingivi hipertrofijom, oticanjem, pojavom ulceracija i hiperplastičnom gingivom (25,26).

Liječenje oportunističkih PTLD bolesti uključuje smanjivanje imunosupresije, antilimfocitne lijekove, konvencionalnu kemoterapiju, liječenje zračenjem, a moguće ih je i kirurški ukloniti. Smanjivanjem imunosupresije istovremeno može doći do akutnog odbacivanja organa. Ako se ne liječi, može dovesti do fatalnih posljedica. Upotreba aciklovira ili ganciklovira u svrhu liječenja ili profilakse je diskutabilna jer su djelotvorniji na EBV jedino u fazi njegove aktivne replikacije (11,22,24,26,27).

7.2. Oralna očitovanja izazvana CMV-om

CMV je jedan od najčešćih uzročnika virusnih infekcija u prvih šest mjeseci nakon transplantacije organa. CMV se infekcije javljaju kod 30 – 75 % primatelja. Razvoj infekcije ovisi o nekoliko faktora: vrsti transplantacije, imunosupresiji i davateljevom/primateljevom CMV serostatusu. Kod transplantacije provjereni se transplantat, u kojem nije dokazan CMV, koristi za liječenje CMV negativnih bolesnika. Bolesnici pozitivni na CMV liječe se strategijom profilakse ili

preduhitrivanja. Rizik razvoja infekcije raste i s intenzitetom primjene imunosupresivne terapije. (22,23).

Promjene u ustima očituju se pojavom ulceracija na bukalnoj sluznici, nepcu, jeziku i dnu usne šupljine (22)

Sustavna profilaksa učinkovita je u prevenciji CMV infekcije i smanjuje mogućnost odbacivanja transplantata. Profilaksa uključuje intravenski ganciklovir ili peroralno valaciklovir. Za liječenje se koriste oralno valganciclovir, intravenski ganciclovir, foscarnet ili cidofovir (22,23).

7.3. Stomatološko liječenje nakon transplantacije

Bolesnici s presađenim organom moraju ići na rutinske stomatološke preglede. Dužnost je stomatologa da pri svakoj posjeti obnovi bolesnikovu anamnezu, usko surađuje s liječnikom koji je izveo transplantaciju i primjereno dijagnosticira te liječi bilo koju infekciju usne šupljine. Posebnu pozornost treba obratiti na gingivu jer ciklosporin može izazvati hiperplaziju. Bolesnici koji su podvrgnuti alogeničnoj transplantaciji koštane srži trebaju češće kontrole, jer imaju smanjenu količinu sline, što pogoduje razvoju karijesa i skloni su oralnim infekcijama zbog imunosupresije. Zbog toga je važna redovita kontrola kod stomatologa, upotreba antiseptika i protugljivičnih lijekova za lokalnu primjenu, dobra i redovita oralna higijena, remineralizacijske otopine za ispiranje usta na bazi kalcija i fosfata za zaštitu od karijesa i lokalna primjena fluora (9).

Što se tiče stomatološkog liječenje nakon transplatacije, stomatološko se liječenje provodi različito ovisno da li se radi o razdoblju neposredno nakon

transplantacije, stabilnom razdoblju ili razdoblju kroničnog odbacivanja. U tablici 3 predočene su smjernice za stomatološko liječenje nakon transplantacije (9).

Tablica 3. Protokol stomatološkog liječenja nakon transplantacije. Preuzeto: (9)

	Razdoblje neposredno nakon transplantacije	**Stabilno poslijetransplantacijsko razdoblje**	**Poslijetransplantacijsko razdoblje kroničnog odbacivanja**
Elektivni postupci	Ne provode se	Preporuča se provođenje elektivnih postupaka i konzultacija s liječnikom.	Ne provode se
Hitni postupci	Samo uz konzultaciju liječnika	Razmotriti eventualno supstitucijsko liječnje kortikosteroidima, antibiotičke profilakse	Samo uz konzultaciju liječnika
Ostale napomene	Preporuča se upotreba antiseptika na bazi klorheksidina	Razmotriti interakciju imunosupresijskih lijekova s lijekovima koje propisuje stomatolog	

Stomatolog treba posebnu pozornost posvetiti propisivanju onih lijekova koji mogu stupiti u interakciju s lijekovima koje pacijent već koristi. To se osobito odnosi na protugljivične lijekove kao što su itrakonazol, flukonazol i ketokonazol, zatim antibiotici kao što su klaritomicin i eritromicin te protuupalni lijekovi kao što su diklofenak, sulindak i naproksen koji utječu na razinu ciklosporina u plazmi. Posebnu pažnju treba posvetiti pacijentima koji uzimaju kortikosteroide. U tablici 4 dan je protokol za stomatološko liječenje pacijenata koji uzimaju kortikosteroide (9).

Tablica 4. Protokol za stomatološko liječenje bolesnika koji se liječe koritkosteroidima (KS) i pripremaju za stomatološki zahvat. Preuzeto: (9)

Stomatološki zahvat	**Ranija sustavna primjerna kortikosteroida**	**Trenutačna sustavna primjena kortikosteroida**	**Trenutačna lokalna primjena kortikosteroida**
Rutinski postupci	Ako je ranije liječenje KS-om trajalo dulje od dva tjedna i prekinuto je prije manje od 14 do 30 dana, treba dati prijašnju dozu održavanja	Nije potrebno dodatno liječenje	Nije potrebno dodatno liječenje
	Ako je ranije liječenje prekinuto više od 14 do 30 dana, nije potrebno nadomjesno liječenje		
Vađenje zuba, kirurški zahvati ili	Ako je ranije liječenje KS-om trajalo dulje od dva tjedna i prekinuto je prije manje od 14 do 30 dana, treba dati prijašnju dozu održavanja	Udvostručiti dnevnu dozu na dan zahvata	Nije potrebno dodatno liječenje
Opsežni stomatološki zahvati	Ako je ranije liječenje prekinuto više od 14 do 30 dana, nije potrebno nadomjesno liječenje	Udvostručiti dnevnu dozu prvi dan nakon zahvata kada se očekuje bol	

Kao i kod svih drugih stomatoloških bolesnika, izvrsnu higijenu usne šupljine teško je postići samo stručnom intervencijom, stoga je vrlo važno bolesniku dati upute o važnosti i načinu održavanja oralne higijene (9).

8. Rasprava

Velika većina odrasle populacije u sebi nosi protutijela za EBV i CMV kao dokaz kontakta s ovim virusima. Najčešće je riječ o latentnim infekcijama koje se neće značajnije odraziti na zdravlje imunokompetente osobe.

Lezije u usnoj šupljini najčešće su posljedica oportunističke infekcije uslijed terapije imunosupresivima ili neke ozbiljnije bolesti koja je narušila pacijentov imunološki status. Pravovremena dijagnoza i liječenje, posebno kod rizične skupine pacijenata, bitni su zbog mogućeg fatalnog ishoda bolesti, jer ovi virusi ne pogađaju isključivo usnu šupljinu, već više organskih sustava istovremeno.

Uloga je stomatologa višeznačna. Svaki bi pregled pacijenta trebao započeti detaljnom anamnezom ili njezinom obnovom te kliničkim pregledom koji podrazumijeva i pregled sluznice usne šupljine. Ponekad su lezije u usnoj šupljini ujedno i prvi znak teže sistemne bolesti.

9. Zaključak

Doktori dentalne medicine nose veliku odgovornost u pravovremenom otkrivanju i dijagnosticiranju bolesti usne šupljine uzrokovanih EBV-om i CMV-om, jer su navedeni virusi odraz teže bolesti ili stanja koje pogađa pacijente. Svaki bi stomatolog trebao biti upućen koje skupine bolesnika spadaju u potencijalno rizičnu skupinu, jer je zbog prirode bolesti sam protokol stomatološkog liječenja kod ovih pacijenata drugačiji.

10. Sažetak

Epstein-Barrov (EBV) i citomegalovirus (CMV) spadaju u skupinu herpesvirusa. Većina je ljudi odrasle populacije tijekom života došla u kontakt s ovim virusima, koji se u tijelu čovjeka nalaze najčešće u latentnom stanju.

Primarne i rekurentne infekcije ovim virusima kod imunokompetentnih osoba prolaze uglavnom klinički neopaženo. Rizičnu skupinu osoba čine imunosuprimirani i imunokompromitirani pacijenti u kojih ovi virusi mogu dovesti do razvoja komplikacija zbog superinfekcije. Klinička slika u rizične skupine pacijenata varira od nespecifične do specifične. Lezije u usnoj šupljini uzrokovane EBV-om i CMV-om najčešće su oportunisitičke prirode i odraz su narušenog imuniteta pacijenta, uglavnom zbog neke druge ozbiljnije bolesti.

Svaki je stomatolog dužan dijagnosticirati oralne lezije uzrokovane ovim virusima i provesti pravovremenu terapiju. Dužan je ujedno poznavati protokol stomatološkog liječenja kod rizične skupine pacijenata te ga treba provoditi u dogovoru s liječnikom nadleženim za liječenje sistemske bolesti koja je dovela do razvoja oportunističke infekcije uzrokovane EBV-om i CMV-om

11. Summary

Epstein-Barr and cytomegalovirus in oral cavity

Epstein-Barr (EBV) and cytomegalovirus (CMV) fall into the group of herpesviruses. At some point of their life, the majority of the adult population comes into contact with both viruses, which can be found in the human body in a latent form.

Primary and recurrent infections by these viruses in immunocompetent persons usually go clinically unnoticed. The risk group of people, in which viruses can lead to severe forms of the disease, are immunosuppressed and immunocompromised patients. The clinical picture of the risk group of patients varies from nonspecific to specific. Lesions in the oral cavity caused by EBV and CMV virus are usually opportunistic in nature and a reflection of compromised immunity of the patient, usually due to some other serious illness.

Every dentist is required to diagnose oral lesions caused by this virus and implement timely treatment. They are also obliged to be familiar with the protocol of dental treatment in high-risk groups of patients and to implement that protocol in consultation with a doctor competent for treating a systemic disease that led to the development of an opportunistic infection caused by EBV and CMV virus.

12. Literatura

1. Avila M, Ojcius CM, Yilmaz O. The Oral Microbiota: Living with a Permanent Guest. DNA Cell Biol. 2009; 28(8):405–11.
2. Cekić-Arambašin A, i sur. Oralna medicina. Zagreb: Školska knjiga; 2005.
3. Vince A, Dušek D. Herpesvirusi kao uzročnici spolno prenosivih bolesti. Medicus. 2006;15(2):317-26.
4. Presečki V. Stomatološka mikrobiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2005.
5. Krasteva A. Epstein-Barr virus and Cytomegalovirus - two Herpes viruses with oral Manifestation. J of IMAB. 2013;19(4):359-62.
6. Vince A, Dusek D. Imunosupresija i virusne infekcije u reumatskim bolestima. Reumatizam. 2007;54(2):58-62.
7. Ljubojević S, Skerlev M, Alajbeg I. Manifestacije spolno prenosivih bolesti na oralnoj sluznici. Acta Med Croatica. 2013;67(5):439-46.
8. Reichart PA, Langford A, Gelderblom HR, Pohle HD, Becker J, Wolf H. Oral hairy leukoplakia; observations in 95 cases and review of the literature. J Oral Pathol Med. 1989;18(7):410-15.
9. Greenberg MS, Glick M. Burketova oralna medicina: dijagnoza i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada; 2006.
10. Komatsu TL, Rivero ER, Gallottini de Magalhães MH, Nunes FD. Epstein-Barr virus in oral hairy leukoplakia scrapes: identification by PCR. Braz. oral res. 2005;19(4):317-21.

11. Barboza CAG, Ginani F, Lima HCS, Sousa SOM, Shinohara EH. Burkittov limfom u obliku maksilarne otekline kod HIV-negativne odrasle osobe. Acta stomatol Croat. 2013;47(4):336-41.
12. Ozer N, Alpkilic E, Hayirlioglu A, Ak G. Burkittov limfom: Rijedak i sporadičan slučaj. Acta Stomatol Croat. 2007;41(3):268-73.
13. Tang W, Harmon P, Gulley ML, Mwansambo C, Kazembe PN, Martinson F i sur. Viral Response to Chemotherapy in Endemic Burkitt Lymphoma. Clin Cancer Res. 2010;16(7): 2055–64.
14. Doumas S, Vladikas A, Papagianni M, Kolokotronis A. Human cytomegalovirus-associated oral and maxillo-facial disease. Clin Microbiol Infect. 2007;13(6):557-9.
15. Grce M. Molekularna dijagnostika oralnih bolesti. Acta Med Croatica. 2013;67:425-32.
16. Ross SA, Novak Z, Pati S, Boppana SB. Diagnosis of Cytomegalovirus Infections. Infect Disord Drug Targets. 2011 Oct;11(5):466-74.
17. Đaković-Rode O, Židovec-Lepej S, Grgić I, Vince A. Imunološki odgovor u infekciji Epstein-Barrovim virusom. Infektološki glasnik. 2005;25(3):111-5.
18. Andabak Rogulj A, Bakale Hodak I, Stipetić-Mravak M. Slina dijagnostički medij za rano otkrivanje bolesti. Medix. 2011;17(96)218-21.
19. Yoshizawa JM, Schafer CA, Schafer JJ, Farrell JJ, Paster BJ, Wong DT. Salivary Biomarkers: Toward Future Clinical and Diagnostic Utilities. Clin Microbiol Rev. 2013;26(4):781-91.

20. Ferguson D. B. Slina kao dijagnostička tekućina. Acta Stomatol Croat. 2009;43(2):77-82
21. Sarid O, Anson O, Yaari A, Margalith M. Epstein-Barr virus specific salivary antibodies as related to stress caused by examinations. J Med Virol. 2001;64(2):149-56.
22. Linčir I. i sur. Farmakologije za stomatologe. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
23. Nappalli D, Lingappa A. Oral manifestations in transplant patients. Dent Res J (Isfahan). 2015; 12(3): 199–208.
24. Mihaljević I, Miletić-Lovrić M, Balija M, Jukić I, Bušić M. Analiza i rezultati serološkog testiranja donora organa u Hrvatskoj 2006. – 2012. Infektološki glasnik. 2013;33(3):117-25.
25. Ojha J, Islam N, Cohen DM, Marshal D, Reavis MR, Bhattacharyya I. Post-transplant lymphoproliferative disorders of oral cavity. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008;105(5):589-96.
26. Filipec-Kanizaj T, Budimir J, Colić-Cvrlje V, Kardum-Skelin I, Sustercić D, Naumovski-Mihalić S. Post-transplant lymphoproliferative disease in liver transplant recipients--Merkur University Hospital single center experience. Acta Med Croatica. 2011;65(1):37-43.
27. Krasuska-Sławińska E, Minko-Chojnowska I, Pawłowska J, Dembowska-Bagińska B, Pronicki M, Olczak-Kowalczyk D. Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD) Manifesting in the Oral Cavity of a 13-Year-Old Liver Transplant Recipient. Ann Transplant 2015; 18(20):478-82.

13. Životopis

Tomislava Ćavar rođena je 21.6.1990. godine u Vinkovcima. Osnovnu je školu završila u Vinkovcima. Gimnaziju Matije Antuna Reljkovića (prirodoslovno-matematički smjer), pohađala je također u Vinkovcima i maturirala s odličnim uspjehom. Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala je 2009. godine. Diplomirala je u srpnju 2016. godine.