

ZBIGNIEW HAMERLAK^{1,3}, JADWIGA BANACH^{1,2}

Wyniki leczenia ciężkich zapaleń jamy ustnej u dzieci chorych na ostre białaczki i chłoniaki złośliwe

Results of Treating Children Suffering from Oral Inflammatory Leukaemia and Highly Malignant Lymphoma

¹ Katedra Chorób Dzieci PAM w Szczecinie

² Zakład Periodontologii PAM w Szczecinie

³ Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 PAM w Szczecinie

Streszczenie

Wprowadzenie. U chorych na białaczki i chłoniaki niezaradczone dochodzi zarówno do nacieków swoistych i zapalnych, jak i nadżerek błony śluzowej jamy ustnej. Zmianom tym często towarzyszą wylewy krwi do tkanek jamy ustnej, kandydoza i zapalenie wirusowe, zwłaszcza pod postacią opryszczki warg i kątów ust. Opisane zmiany są następstwem upośledzonej odporności ustroju. Stosowane u tych chorych leczenie cytostatykami w dużych dawkach oraz innymi lekami może pogłębiać niedobory odpornościowe i być przyczyną zapalenia błon śluzowych jamy ustnej określonego jako *mucositis*. Leczenie omawianych zmian chorobowych jamy ustnej jest poważnym problemem klinicznym, gdyż z reguły są zakażone bakteriami, grzybami patogennymi z rodzaju *Candida*, a także wirusami; często stanowią punkt wyjścia posocznicy w większości przypadków kończącej się niepomyślnie. Zmiany te uniemożliwiają chorym dzieciom przyjmowanie pokarmów stałych i płynów, co szybko prowadzi do postępującej utraty masy ciała. Dlatego profilaktyka i leczenie *stomatitis* i *mucositis* w rozrostowych chorobach krwi, zwłaszcza w białaczkach i chłoniakach złośliwych, ma duże znaczenie nie tylko dla hematologów, ale także dla lekarzy stomatologów.

Cel pracy. Podjęto próbę udoskonalenia dotychczasowego postępowania przez stosowanie częstych w ciągu dnia, płukań jamy ustnej roztworami wodnymi różnych leków o pH dostosowanym do pH śliny chorego. Płyn opłukujący błonę śluzową jamy ustnej był aplikowany pod ciśnieniem za pomocą aparatury własnej modyfikacji w dwóch wersjach: stacjonarnej oraz ruchomej, zamontowanej na wózku. W obu wersjach wprowadzono ustnik własnej konstrukcji, który w przeciwieństwie do dotychczas stosowanych, splukiwał ze wszystkich stron powierzchni jamy ustnej i przestrzenie międzyzębowe. Zestaw ruchomy umożliwiał wykonywanie zabiegu płukania jamy ustnej u ciężko chorych dzieci w łóżku.

Materiał i metody. Aparatura została zastosowana u chorych leczonych w Katedrze Chorób Dzieci w latach 1991–2004, łącznie u 188 chorych. Efekt leczenia oceniano w kategoriach: subiektywnej poprawy w dniach od rozpoczęcia płukań i obiektywnej, tj. ustępowanie zmian w dniach, ocenianej przez tego samego lekarza. Łącznie wykonano u chorych 8471 zabiegów płuczających jamę ustną. *Stomatitis* przed leczeniem rozpoznano u 33 dzieci. W czasie leczenia cytostatykami i po jego zakończeniu zmiany w jamie ustnej rozpoznane jako *mucositis* były w różnym stopniu ciężkości według klasyfikacji WHO.

Wyniki i wnioski. *Mucositis* po leczeniu u chorych na ostre białaczki i chłoniaki o dużej złośliwości była związana z pH śliny > 7,0. Płukania jamy ustnej łagodziły ból i inne dolegliwości w jamie ustnej, a ponadto skracały czas trwania *mucositis* w porównaniu ze stosowanym w badaniach innych autorów płukaniem jamy ustnej metodą tradycyjną (Dent. Med. Probl. 2004, 41, 4, 687–694).

Słowa kluczowe: zapalenie jamy ustnej, białaczka, chłoniak, leczenie.

Abstract

Background. As far as the patients suffering from leukaemia and non-Hodgkin lymphoma are concerned, inflammatory infiltrations and erosions of mucous membrane in the mouth happen. These changes are often accompanied by: extravasations of blood to the tissues of mouth and not infrequently viral inflammations, mainly in the form of labial and oral herpes. The described changes are a consequence of impaired immunity of the organism. The treatment using large doses of cytostatics and other drugs, applied to these patients, may also deepen the deficiencies of immunity, as well as causing inflammations of the mucous membrane called mucositis. The treatment of the dis-

cussed lesions of the mouth is a serious clinical problem, since these lesions, usually infected with bacteria, pathogenic fungus candida and also viruses, often are a starting point for oral sepsis, which in most cases has an unfavourable end. Moreover, at a greatly advanced stage the lesions unable the sick children to receive food and liquids, which leads to a rapid loss of weight. Therefore the prophylaxis and treatment of stomatitis and mucositis especially in leukaemia and malignant lymphoma, is a matter of great significance not only for hematologists, but also for stomatologists. Unfortunately, the problem has not yet been solved.

Objectives. So, an attempt has been made to improve the current procedure by using daily frequent washing of the mouth with water solutions of different medicines, with pH adjusted to the pH of the patient's saliva. The liquid washing mucous membranes of the mouth was administered under pressure by apparatus of own modification in two versions: stationary and mobile, mounted on a trolley. In both versions a mouthpiece of own construction was introduced; unlike the ones used so far, the mouthpiece washed the surfaces of the mouth and the dental spaces from all sides. The mobile version enabled performing of the treatment on bedridden patients.

Material and Methods. The apparatus was used to treat patients of Children Disease Department in the years 1991–2004, for a total number of 188 patients. The effect of the treatment was assessed in the categories of subjective improvement since the start of washing, and objective – regression of the lesions estimated by the same doctor. A total of 8471 operations of washing the mouth have been performed. Stomatitis was recognized before the treatment in 33 children was started. During the treatment with cytostatics and after finishing it, the lesions in the mouth recognized as mucositis and they were of different degree of weight according to the WHO classification.

Results and Conclusions. After the treatment of the patients suffering from leukaemia and highly malignant lymphoma mucositis was associated with saliva's pH > 7.0. Washing of the mouth relieved the pain and other ailments in the mouth and shortened the time of mucositis lasting in comparison to washing the mouth using traditional methods used in the study of other authors (**Dent. Med. Probl.** 2004, 41, 4, 687–694).

Key words: stomatitis, mucositis, leukaemia, lymphoma, treatment.

W przebiegu chemioterapii i radioterapii ostrych białaczek i chłoniaków złośliwych, a także innych chorób krwi dochodzi często do ciężkich zapaleń jamy ustnej – *stomatitis* i *mucositis* [1–4]. Są one przyczyną znacznych dolegliwości bólowych, często uniemożliwiają przyjmowanie pokarmów stałych i nawet płynnych oraz mogą być punktem wyjścia zakażenia ogólnoustrojowego. *Mucositis* jest również poważnym powikłaniem leczenia chorych na nowotwory lite (raki) [5–7] i po transplantacjach szpiku [8–12], a także w innych schorzeniach rozrostowych układu krwiotwórczego. *Stomatitis* i *mucositis* z uwagi na występowanie w wielu stanach chorobowych i ich ciężki przebieg stanowią poważny problem kliniczny.

U części chorych na ostre białaczki, zwłaszcza na białaczkę monoblastyczną, jeszcze przed leczeniem występują w jamie ustnej nacieki białaczkowe w tkance łącznej, wybroczyny i wylewy, owrzodzenia błony śluzowej, kandydoza, wirusowe zapalenie jamy ustnej z predylekcją do warg i kątowe zapalenie ust [13, 14]. Stosunkowo często przed rozpoczęciem leczenia u chorych na ostre białaczki i chłoniaki złośliwe występują także zmiany zgorzelinowe miazgi zębów [15]. Mogą być punktem wyjścia ogólnego zakażenia i utrudniają utrzymanie higieny jamy ustnej [16] i dlatego powinny być leczone przed wdrożeniem intensywnej chemioterapii.

Stopień ciężkości *mucositis* i *stomatitis* jest różny. Określa go czterostopniowa skala według WHO [17]: I° – zaczerwienienie i zaznaczony obrzęk błony śluzowej, uczucie dyskomfortu w ja-

mie ustnej; II° – zaczerwienienie, obrzęk, nadżerki na błonie śluzowej jamy ustnej, pacjent może jeszcze spożywać pokarmy stałe; III° – zapalenie błon śluzowych całej jamy ustnej, owrzodzenia, pacjent przyjmuje płyny, nie może spożywać pokarmów stałych; IV° – zmiany zapalno-martwicze błony śluzowej głębokie i rozległe, oprócz jamy ustnej obejmują wargi, gardło i przełyk, pacjent nie może już przyjmować żadnych płynów ani pokarmów stałych, jest odżywiany pozajelitowo [17].

Przyczyny *mucositis* w okresie chemioterapii są wielostronne i złożone. Pierwszą z nich jest brak granulocytów (granulocytopenia) i zahamowanie regeneracji nabłonka wielowarstwowego płaskiego jamy ustnej, spowodowane przez działanie cytostatyków jako leków przeciwnowotworowych [18]. Krytyczne liczby tych komórek do powstania tych powikłań w badaniach ww. autorów wynosiły < 1000 /ml krwi.

Do rozwoju *mucositis* wśród wielu cytostatyków najbardziej przyczynia się metotreksat. W dużych dawkach jako efekt uboczny powoduje zapalenie wszystkich błon śluzowych [19]. Wpływ ubocznego działania metotreksatu na błony śluzowe nie jest bliżej wyjaśniony. Wykazano, że lek ten przechodzi do śliny, co może tłumaczyć jego szkodliwe działanie na błony śluzowe, w tym jamy ustnej. Równocześnie z cytostatykami są podawane leki przeciwwymiotne, neuroleptyki i antydepresanty, leki sedatywne, leki blokujące receptory β i antybiotyki. Powodują one zmniejszone wydzielanie śliny, zmianę struktury śliny, objaw suchości w jamie ustnej (kserostomię)

[20–22]. Stres emocjonalny związany z leczeniem i lękiem o własny stan także może być przyczyną zmniejszonego wydzielania śliny [23]. Ważną przyczyną *mucositis* w jamie ustnej są zmiany ilościowe i jakościowe śliny w okresie leczenia przeciwnowotworowego. Leczenie obniża stężenie IgA, lizozymu i laktoferyny w ślinie [24] i zwiększa aktywność peroksydazy z równoczesnym spadkiem tiocyjanów [25].

W następstwie wymienionych zmian w jamie ustnej dochodzi do niszczenia (eradykacji) fizjologicznej flory bakteryjnej i do kolonizacji szczepami bakterii normalnie niewystępującymi w jamie ustnej, a żyjącymi w przewodzie pokarmowym, np. *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella* i inne [26, 27]. Oprócz wymienionych Gram-ujemnych bakterii, u chorych na białaczki z wymazów jamy ustnej w przypadkach *mucositis* hodowano także *Pseudomonas aeruginosa* i gronkowce [28]. Zmienione środowisko jamy ustnej sprzyja osiedlaniu się w niej również innych patogenów, takich jak grzyby i wirusy.

Najczęstszymi odmianami grzybów w *mucositis* i *stomatitis* są *Candida albicans* i *Candida tropicalis* [29–31]. *Stomatitis*, w którym nastąpiła kolonizacja patogennymi grzybami powoduje różne dolegliwości w jamie ustnej. Są to: ból, pieczenie, zwłaszcza w czasie spożywania pokarmów i picia płynów, uczucie wysychania w ustach, zaburzenia smaku i inne. Znane są także przypadki uogólnionej kandydozy z wysiewem do krwi i osiedleniem się w różnych narządach grzybów patogennych.

Czas trwania *mucositis* po chemioterapii jest zróżnicowany. Borgmann et al. [2] średni czas trwania *mucositis* po chemioterapii określili na 8 dni, a Borowski [15] na 11 dni, mimo utrzymywania u chorych właściwej higieny jamy ustnej. W dużym stopniu czas ten zależy od regeneracji szpiku kostnego po leczeniu. Oznacza to, że w okresie aktywnej postaci *mucositis*, niezależnie od wywołujących mechanizmów, jama ustna powinna być utrzymana w nadzwyczajnej czystości. Ponadto powinno być prowadzone leczenie, które zmniejsza ból w jamie ustnej, uczucie suchości i inne dolegliwości, co sprzyja gojeniu się zmian martwiczych.

Celem pracy była ocena skuteczności leczenia *mucositis* i *stomatitis* u dzieci z użyciem specjalnie skonstruowanych urządzeń do irygacji jamy ustnej, wykorzystując receptury płynów związanych z pH śliny.

Material i metody

Zmiany w jamie ustnej leczono u 188 dzieci z *mucositis* lub *stomatitis*, które były pacjentami Katedry Chorób Dzieci PAM w latach 1991–2004.

Spośród tej liczby leczono: 137 dzieci chorych na ostrą białaczkę mieloidalną (AML) i limfoblastyczną (ALL), 13 dzieci z aplazją szpiku, 24 dzieci z chłoniakiem nieziarnicznym o dużej złośliwości (NHL), 14 dzieci z ziarnicą złośliwą (HL).

Opracowano trzy wersje zestawu płuczącego jamę ustną pod odpowiednim ciśnieniem i o odpowiedniej temperaturze płynu (w gabinecie stomatologicznym szpitala oraz zestaw stacjonarny i ruchomy wewnątrz oddziału hematologicznego).

Zestaw stacjonarny (ryc. 1) składa się z: baterii łazienkowej, dyszy irygacyjnej stabilizującej ciśnienie płynu (umożliwia zasysanie do strumienia wodnego roztworów leków), dwóch (lub czterech) zbiorników z roztworami wodnymi leków, atraumatycznego kauczukowego ustnika połączonego z aparaturą elastycznym węzłem. Dostarczony przez ustnik płyn płuczący jamę ustną pod ciśnieniem 0,3–1 atm i o temperaturze 22–35°C obmywa błonę śluzową jamy ustnej i wypływa do umywalki. W czasie jednego zabiegu trwającego 5–15 minut przez jamę ustną przepływa kilkadziesiąt litrów płynu. Czas trwania zabiegu i ilość płynu płuczącego jest uzależniona od wieku i stanu ogólnego dziecka.

Zestaw ruchomy (ryc. 1) składa się z: wózka, zbiornika górnego o pojemności 10 l z przygotowanym *ex tempore* płynem płuczącym, elektrycznej pompy wodnej, transformatora separacyjnego, wymiennego ustnika połączonego elastycznym węzłem z wózkiem, lejka i pojemnika na popłuczyny. Czas jednego zabiegu wynosił około 10 minut i zależał od stanu ogólnego dziecka, tj. u dzieci chodzących trwał około 10 minut, a u dzieci w stanie ciężkim około 15–20 minut. Ciśnienie płynu płuczącego na ustniku wynosiło 0,2–0,3 atm. W ciągu dnia wykonywano u dziecka 1–15 zabiegów, co odpowiadało 10–150 litrów płynu płuczącego. (wózki okazały się coraz mniej przydatne po zainstalowaniu stacjonarnej hydroterapii wewnątrz oddziału hematologicznego).

Do zestawu stacjonarnego i ruchomego używane były najczęściej dwa roztwory dostosowane do pH śliny dziecka. Jeżeli ślina chorego przed zabiegiem wykazywała pH 12, to przygotowywano kwaśny roztwór płuczący o pH około 5–5,5. Jeżeli ślina miała pH w zakresie 3,5–5, wówczas przygotowywano roztwór płuczący o pH około 7,5.

Skład roztworu o pH kwaśnym na pięć litrów wody: 100–300 ml 3% wody utlenionej (jako środka bakteriobójczego), 50–200 ml 10% kwasu mlekowego, pantenol – aerozol, nystatyna w zawieszynie, ad 5000 ml wody. Skład roztworu o pH zasadowym na pięć litrów wody: 100–300 ml 3% wody utlenionej, 2–4 tabl. wapnia, pantenol – aerozol, nystatyna w zawieszynie, ad 5000 ml wody. Stężenia czynników aktywnych były modyfi-



Ryc. 1. Zestaw stacjonarny i ruchomy do hydroterapii jamy ustnej

Fig. 1. Stationary and mobile systems for oral cavity hydrography



Ryc. 3. Pacjent K. J., 1. 8. *Mucositis* IV° w przebiegu leczenia ALL

Fig. 3. Grade IV mucositis in a patient treated for ALL



Ryc. 2. Pacjent R. P., 1. 16. Naciekowo-krwotoczne zmiany w obrębie warg w przebiegu leczenia AML

Fig. 2. Infiltrative and haemorrhagic lesions of lips in a patient treated for AML



Ryc. 4. Pacjent D. K., 1. 7. Zmiany martwicze w przebiegu leczenia aplazji szpiku

Fig. 4. Necrotic lesions in a patient treated for a aplastic anemia



A



B

Ryc. 5A. Pacjent B. K., 1. 9. *Mucositis* III° w przebiegu leczenia ALL; **B** – ta sama pacjentka po 8 dniach leczenia hydroterapią

Fig. 5A. Grade III mucositis in a patient treated for ALL; **B** – the same patient after 8 days of hydrotherapy

powodzone w zależności od wieku i stanu ogólnego pacjenta. W okresach przerw między cyklami chemioterapii i w czasie pobytu w domu pacjenci stosowali płukanie jamy ustnej metodą klasyczną: do szklanki wody dodawano łyżkę płynu o pH kwaśnym i zlecano płukanie 3–10 razy w ciągu dnia.

Jako kryteria efektu leczenia chorych przyjęto: czas, po którym wystąpiła odczuwana przez pacjenta poprawa oraz czas, po którym obiektywnie ustąpiły objawy *mucositis*, licząc od ich początku w dniach. W przypadku intensywnej chemioterapii płukania jamy ustnej rozpoczynano u chorego już w pierwszym dniu tego leczenia i trwały aż do ustąpienia zmian zapalnych w jamie ustnej.

Wyniki

Łącznie u wszystkich objętych badaniem pacjentów wykonano 2561 zabiegów płuczających jamę ustną zestawami stacjonarnymi i 5910 zestawami ruchomymi. Najczęściej płukanie jamy ustnej było wykonywane u dzieci chorych na ostre białaczki i chłoniaki nieziarnicze o dużej złośliwości.

U chorych przed wdrożeniem intensywnej chemioterapii *stomatitis* rozpoznano u 33 dzieci. Po leczeniu *mucositis* o różnym stopniu stwierdzono u 188 dzieci (ALL, AML, NHL i HL wieku dziecięcego).

Oceniono również częstość i stopień *mucositis* w zależności od pH śliny chorych (tab. 1). Spośród 188 chorych dzieci, aż u 156 (83%) pH śliny było zasadowe, natomiast u 32 (17%) pH śliny kwaśne. Z powyższych danych wynika, że ciężkie postaci *mucositis* (III° i IV°) występowały u chorych ze

Tabela 1. pH śliny a stopień *mucositis* wg WHO u chorych dzieci na AML, ALL, NHL, HL i aplazję szpiku

Table 1. pH of saliva and a grade of mucositis according to WHO in children with AML, ALL, NHL, HL and aplastic anemia

pH śliny (pH of saliva)	4,0–5,0	5,5–6,5	7,0–8,5	9,0–11,5
Dzieci (Children) n = 188	17	15	55	101
Stopień <i>mucositis</i> wg WHO (Grade of mucositis acc. to WHO)	III–IV	I–II	I–II	III–IV

skrajnymi wartościami pH śliny, tj. w zakresie 8,5–11,5 pH oraz 4,0–5,0 pH.

W podobnej zależności było subiektywne odczucie bólu przez pacjenta (tab. 2), tj. im bardziej skrajne były wartości pH śliny, tym większe były dolegliwości bólowe trudne do opanowania (pH > 9,0 i < 6,0). Należy podkreślić, że w kolejnych oznaczeniach pH śliny zmieniało się, zwłaszcza w przypadku ustępowania zmian chorobowych na błonach śluzowych, gdy pH osiągało wartości obojętne lub lekko kwaśne.

W miarę upływu kolejnych lat stosowania metody irygacji zmniejszała się liczba ciężkich postaci *mucositis* (tab. 3), mimo stosowania coraz wyższych i nowocześniejszych dawek cytostatyków (z 47 – w latach 1991–1995 do 20 – w latach 2000–2004).

Tabela 2. Wyniki leczenia *mucositis* u chorych dzieci. Czas odczuwanej poprawy wyrażony w dniach

Table 2. Treatment results of mucositis in studied children. Time to relief complains expressed in no of days

Ostre białaczki, chłoniaki nieziarnicze o dużej złośliwości i ziarnica złośliwa (Acute leukemia, high grade malignant lymphomas, Hodgking's disease)	Czas odczuwanej poprawy wyrażony w dniach (Time of relief from pain – expressed in days)		Czas ustępowania <i>mucositis</i> wyrażony w dniach (Time of resolution of mucositis – expressed in days)	
Dzieci (Children) n = 175	14	16	77	68
Liczba dni (No of days)	3–5	1–2	2–6	2–7
Dolegliwości bólowe (Pain)	bardzo silne – trudne do opanowania (severe pain – difficult to control)	mniejsze dolegliwości bólowe (moderate pain)	mniejsze dolegliwości bólowe (mild pain)	bardzo silne – trudne do opanowania (severe pain – difficult to control)
Stopień <i>stomatitis</i> wg WHO (Grade of stomatitis acc. to WHO)	III–IV	I–II	I–II	III–IV

Tabela 3. Liczba ciężkich zapaleń jamy ustnej w okresie 13 lat opieki stomatologicznej

Table 3. Number of severe (grade III and IV) episodes of *mucositis* during 13 years of stomatologic care

Okres opieki stomatologicznej (Period of stomatologic care)	1991–1995	1996–1999	2000–2004
<i>Mucositis</i> i <i>stomatitis</i> III i IV stopnia wg WHO (Grade of <i>mucositis</i> III and IV – acc. to WHO)	41	27	20

Omówienie

Dotychczasowe sposoby profilaktyki i leczenia miejscowego *stomatitis* i *mucositis* w chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego (w okresie chemioterapii, radioterapii, po transplantacji szpiku) były prowadzone przez różny okres i z zastosowaniem różnych leków [36–39], dlatego też ocena efektów jest trudna. W profilaktyce *mucositis* stosowano dotychczas witaminę E, sukralfat, acyklowir, prostaglandynę E2 [30]. Wymienione leki były podawane doustnie w postaci tabletek, z wyjątkiem sukralfatu (zasadowa sól glinowa ośmiosiarczanu sacharozy), który był stosowany w zawiesinie u chorych z popromiennym *mucositis* jamy ustnej i gardła oraz po chemioterapii. Lek ten obniżał kolonizację drobnoustroju patogenami w jamie ustnej, zmniejszał uczucie bólu i dostał ocenę pozytywną [34]. Wynik profilaktyki witaminą E został określony jako „mogący mieć wartość leczniczą w zapobieganiu *mucositis*”. Natomiast acyklowir i prostaglandyna E2 okazały się profilaktycznie nieefektywne. Leczenie *stomatitis* i *mucositis* nie różniło się od postępowania profilaktycznego. Polegało na stosowaniu płukań jamy ustnej roztworami różnych leków bądź pędzlowań błony śluzowej. Płukania roztworami leków były powszechnie stosowane z „kubeczka lub innego naczynia” przez samych chorych. Liczba zabiegów wykonywanych dziennie była różna, od kilku do kilkunastu razy przez okres trwania *stomatitis* lub *mucositis*. Do najczęściej stosowanych roztworów płuczających należały: 0,2% roztwór chlorheksydyny [4, 8, 11, 32] lub w połączeniu z nystatyną [8], roztwór powidonu jodiny [35], 0,05% roztwór fluorku sodu [33] i napar z rumianku [34]. Efekt tych płukań był różnie oceniany w piśmiennictwie; niektórzy autorzy podkreślali złagodzenie bólu i spadek wskaźnika krwawień, a w ocenie innych korzyść tych zabiegów była wątpliwa lub nawet żadna. W przypadku stosowania płukań roztworem chlorheksydyny obserwowano wzrost liczby bakterii Gram-ujemnych w ślinie. Ponadto

u części pacjentów płukanie roztworem chlorheksydyny powodowało uczucie pieczenia w ustach i przebarwienia zębów, języka, złuszczenie błony śluzowej i obrzęk ślinianek podżuchwowych [4].

Mało efektywne wyniki leczenia ciężkich zapaleń jamy ustnej skłoniły do zastosowania aparatury wykorzystującej właściwości płuczające błonę śluzową jamy ustnej. Aparatura ta w wersji stacjonarnej oraz ruchomej działała w sposób zgodny z jej założeniem konstrukcyjnym i spełniała oczekiwania personelu i rodziców chorych dzieci. Na podstawie dostępnego piśmiennictwa, nie licząc własnych doniesień na ten temat [36–38], można przyjąć, że jest to, przynajmniej w Polsce i Europie, pierwsza tego rodzaju próba zastosowania „maszynowego” płukania jamy ustnej u chorych ze *stomatitis* i *mucositis* w przebiegu leczenia chorób rozrostowych układu krwiotwórczego i limfatycznego.

Omawiając korzystne działanie irygacji, nie można odnieść jej tylko do mechanicznego oczyszczenia jamy ustnej. Płyn płuczający zawierał bowiem dodatki różnych leków w zależności od potrzeb wynikających ze zmian w jamie ustnej. Były to środki znieczulające, przeciwkrwotoczne (antyfibrinolityczne), odkażające i przeciwbólowe. Płyn płuczający był przed podaniem zakwaszany lub alkalizowany, w zależności od pH śliny pacjenta.

Ważne jest to, że podczas irygacji dziecko w ciężkim stanie ogólnym w okresie pancytopenii lub w czasie ogólnego zakażenia (posocznicy) nie było obciążone żadnym wysiłkiem fizycznym. W takich okresach dzieci te są obłożnie chore i niezdolne fizycznie do utrzymania higieny osobistej, w tym jamy ustnej. Innym czynnikiem w ocenie przydatności omawianego sposobu leczenia jest dobra akceptacja przez dzieci, gdyż już po pierwszym zabiegu odczuwały ulgę. Współpraca i akceptacja przez pacjentów i rodziców jest ważna, ponieważ stan jamy ustnej u chorych dzieci wymagał codziennego płukania przez średnio 7–10 dni po cyklu chemioterapii. Zauważono bowiem, że nawet jednodniowa przerwa w stosowaniu zabiegu, powodowała pogorszenie obrazu *mucositis*. Płukania były stosowane również po ustąpieniu ostrych objawów *mucositis*. Meurman et al. [32] na podstawie badań podkreślili, że płukania jamy ustnej roztworami antyseptycznymi winny być stosowane nieprzerwanie w okresie całego leczenia, co np. w chłoniakach złośliwych trwa sześć miesięcy, a nawet dłużej.

W przedstawionych badaniach własnych brak jest kontrolnej grupy chorych, którzy byłoby leczeni płukaniami jamy ustnej metodą tradycyjną. Nie wydzielono takiej grupy chorych ze względów etycznych. W przekonaniu o wyższości leczniczej

opisanego postępowania nie można było pozbawić części chorych możliwości korzystania z korzystniejszej dla nich metody leczenia.

Na uwagę zasługują także wyniki oznaczeń pH śliny u chorych z *mucositis* i *stomatitis*. W badaniach własnych zauważono, że zarówno w grupie chorych leczonych intensywnie, jak i w grupie leczonych mniej intensywnymi programami cytostatycznymi przed rozpoczęciem leczenia pH śliny było bardzo często zasadowe. Odsetek chorych z kwaśnym pH wynosił tylko 17%. Zauważona zbieżność między pH śliny zasadowym (pH 8,0–11,5) a *mucositis* III–IV stopnia występowała u prawie połowy chorych (47%) leczonych intensywną chemioterapią. Podobną prawidłowość dostrzeżono również u chorych leczonych mniej intensywnie. Stosowanie irygacji jamy ustnej w trakcie chemioterapii wpłynęło przez zmianę pH śliny na intensywność zmian zapalno-martwiczych. Po 13 latach obserwacji stwierdzono spadek liczby ciężkich postaci *mucositis*, mimo wzrostu ilościowego i jakościowego chemioterapii.

Istotne jest także podkreślenie, że leczenie dzieci z *mucositis* w chorobach rozrostowych jest leczeniem objawowym. Chociaż nie usuwa przy-

czyny *mucositis*, to jednak wyraźnie łagodzi dolegliwości i pozwala przetrwać trudny okres załamania odporności nasilonej leczeniem przeciwnowotworowym. Przełom powodujący ustępowanie *mucositis* zachodzi dopiero wraz z podjęciem funkcji szpiku kostnego, dostarczającego ustrojowi ważnych obrotów, jakimi są komórki linii granulocytowej i makrofagowej.

Wnioski

1. Przedstawiona w pracy własna modyfikacja aparatury do płukania jamy ustnej nadaje się do profilaktyki i leczenia ciężkich zapaleń błony śluzowej jamy ustnej (*mucositis*) u chorych na białaczki i chłoniaki złośliwe.

2. Płukania jamy ustnej z zastosowaniem opisanej aparatury u chorych z *mucositis* łagodziły i skracaly czas trwania w porównaniu z metodami klasycznymi stosowanymi przez innych autorów.

3. *Mucositis* po intensywnym leczeniu cytostatykami u ponad 80% chorych na białaczki i chłoniaki złośliwe była związana z zasadowym wzrostem pH śliny.

Piśmiennictwo

- [1] BERGMANN O. J.: Acyclovir given as prophylaxis against oral ulcers in acute myeloid leukaemia: randomised, double blind, placebo controlled trial.
- [2] BORGSMANN A. et al.: Influence of fractionated total body irradiation on mucosal toxicity in intensified conditioning regimens, for autologous bone marrow transplantation in pediatric cancer patients. Clin. Pediatr. 1994.
- [3] ROWINSKY E. K. et al.: Phase I and pharmacodynamic study of the topoisomerase inhibitor topotecan in patients with refractory acute leukemia. J. Clin. Oncol. 1994
- [4] RUTKAUSKAS J. S.: Effects of chlorhexidine during immunosuppressive chemotherapy. A preliminary report. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 1993, 76, 441–448.
- [5] MARTIN M. V.: Irradiation mucositis: a reappraisal. Eur. J. Cancer. B Oral Oncol. 1993, 299, 1–2.
- [6] PFEIFFER P.: Effect of prophylactic sucralfate suspension on stomatitis induced by cancer chemotherapy. Acta Oncol. 1990, 29, 171–173.
- [7] CARREGA G. et al.: *Herpes simplex* virus and oral mucositis in children with cancer. Support care. Cancer 1994, 2, 266–269.
- [8] EPSTEIN I. B. et al.: Efficacy of chlorhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukaemia and bone marrow transplantation. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 1992, 73, 682–689.
- [9] LOPEZ et al.: Treatment of mucositis with vitamin E during administration of neutropenic antineoplastic agents. Ann. Med. Intern. Paris 1994, 145, 405–408.
- [10] MARINONE M. G. et al.: Aggressive ulcerous stomatitis due to the *herpes simplex* virus in an allogeneic bone marrow transplant: a clinical case. Minerva Stomatol. 1991, 40, 499–503.
- [11] RAYBOULD T. P. et al.: Emergence of Gram-negative bacilli in the mouths of bone marrow transplant recipients using chlorhexidine mouthrinse. Oncol. Nurs. Forum 1994, 21, 694–696.
- [12] MANSO E. et al.: Fluconazole resistance of *Candida krusei*. Boll. Ist. Sieroter. Milan 1991–1992, 70, 527–529.
- [13] SHUBICH I.: Acute leukemia oral manifestations and treatment. Pract. Odontol. 1990, 11, 21–22, 26–27.
- [14] BERGMANN O., GINDIVALL J.: Status during chemical plaque control with or without prior mechanical plaque removal in patients with acute myeloid leukaemia. J. Clin. Periodontol. 1992, 19, 169–173.
- [15] BOROWSKI B.: Prevention of oral mucositis in patients treated with high dose chemotherapy and bone marrow transplantation: a randomised controlled trial comparing two protocols of dental care. Eur. J. Cancer. B Oral Oncol. 1994, 30 B, 93–97.
- [16] SENN H. J. et al.: Checkliste Onkologie. Therne Verlag, Stuttgart–New York 1986, 327.
- [17] DREIZEN et al.: Effects of antileukaemia chemotherapy on marrow, blood and oral granulocyte counts. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 1991, 71, 45–49.

- [18] VANGHON W. P. et al.: Phase I/II study incorporating intravenous hydroksyarea in to high-dose chemotherapy for patients with primary refractory or relapsed and refractory intermediate grade and high grade malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1995, 13, 1089–1093.
- [19] BERGMANN O. J. et al.: Alteration in oral microflora and pathogenesis of acute oral infections during remission – induction therapy in patients with acute myeloid leukaemia. *Scand. J. Infect. Dis.* 1991, 23, 355–366.
- [20] DISDIER P. et al.: Recurrent oral aphthous ulcer, monoclonal gammopathy and chronic lymphoid leukaemia (letter). *Ann. Dermatol. Venereol.* 1992, 119, 222.
- [21] JACOB P. F.: Management of xerostomia in the irradiated patient. *Clean Plast. Surg.* 1993, 20, 507–516.
- [22] WAHLIN Y. B.: Salivary secretion rate, yeast cells, and oral candidiasis in patients with acute leukemia. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1991, 71, 689–695.
- [23] GANONG W. F.: *Fizjologia. Podstawy fizjologii lekarskiej* Wyd. PZWL, Warszawa 1994, 586–588.
- [24] MANSOON B. et al.: Analyses of salivary components in leukaemia patients receiving chemotherapy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1992, 73, 35–46.
- [25] GALILI O. et al.: Gram-negative enteric bacteria in oral cavity of leukaemia patients. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1992, 74, 459–462.
- [26] WAHLIN Y. B.: Effects of chlorhexidine mouthvinsen on oral health in patients with acute leukaemia. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1989, 68, 279–287.
- [27] SCULLY C. et al.: *Candida* and oral candidiasis: a review. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 1994, 5, 125–157.
- [28] RAY T. L.: Oral candidiasis. *Dermatol. Clin.* 1987, 5, 651–662.
- [29] STINNETT E. A.: The detection of oral *Candida* in paediatric leukaemia patients. *Pediatric. Dent.* 1992, 14, 236–239.
- [30] LABAR B. et al.: Prostaglandin E2 for prophylaxis of oral mucositis following BMT. *Bone. Marrow Transplant.* 1993, 11, 379–382.
- [31] BEAFORT F., SCHERLACHER A.: Prophylaxis of Mucosal Lesions with Sucralfate during Radiation Therapy of Malignant Neoplasms of Head and Neck. Poster Presented at the Holland Digestive Disease Week. Amsterdam 1989, 21–24.
- [32] SCHALHORN A.: Antimetabolite. In: *Medikamentöse Therapie maligner Erkrankungen*. Eds.: Huhn D. i Herrman R. Gustav Fischer, Stuttgart–N. York. 1990.
- [33] MEURMAN J. H. et al.: Effect of antiseptic mouthwashes on some clinical and microbiological findings in the mouths of lymphoma patients receiving cytostatic drugs. *J. Clin. Periodontol.* 1991, 18, 587–591.
- [34] LAINE P. et al.: One year trial of the effects of rinsing with an amine fluoride stannous – fluoride – containing mouthwash on gingival index scores and salivary microbial counts in lymphoma patients receiving cytostatic drugs. *J. Clin. Periodontol.* 1993, 20, 1–7.
- [35] NOWACIŃSKA, B. et al.: Zmiany w jamie ustnej u dzieci chorych na białaczkę w przebiegu chemioterapii. *Czas. Stomat.* 1989, 42, 436–440.
- [36] TSUZURA Y. et al.: Prevention of stomatitis in patients with acute myelogenous leukemia using PVP iodine (isodine) gargle. *Gan–To–Kagaku–Ryoho* 1992, 19, 817–822.
- [37] HAMERLAK Z., ZDZIARSKA B., URASIŃSKI I.: Leczenie zmian zapalnych i wrzodzeniowych jamy ustnej u chorych na ostre białaczki i chłoniaki złośliwe przy pomocy hydroterapii. *Acta Haematol. Pol.* 1994, 25, 231–234.
- [38] HAMERLAK Z., URASIŃSKI T., PEREGUT-POGORZELSKI J., KAMIŃSKA E.: Hydroterapia jako metoda leczenia stanów zapalnych jamy ustnej u dzieci z chorobami nowotworowymi. *Przegl. Pediatr.* 3, 96, Suppl., 50–54.
- [39] URASIŃSKI T., HAMERLAK Z.: Local Hydrotherapy as the Treatment Method of Oral Cavity Infections in Children with Acute Leucemias and Lymphomas. *Ann. Hematol.* 1997, Suppl. I, 74, 53.

Adres do korespondencji:

Zbigniew Hamerlak
ul. Stojalowskiego 9
71-306 Szczecin
tel.: +48 91 487 15 87
e-mail: dzordzto@op.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 27.07.2004 r.
Po recenzji: 2.08.2004 r.
Zaakceptowano do druku: 6.09.2004 r.

Received: 27.07.2004
Revised: 2.08.2004
Accepted: 6.09.2004