

UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W
POZNANIU

KATEDRA PROTETYKI STOMATOLOGICZNEJ

KLINIKA GEROSTOMATOLOGII I PATOLOGII JAMY USTNEJ

lek. dent. Aleksandra Wysocka-Słowik

Analiza stanu jamy ustnej u chorych z ostrą białaczką
szpikową poddanych transplantacji allogenicznych komórek
krwiotwórczych

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor:

Prof. dr hab. n. med. Barbara Dorocka-Bobkowska

Poznań 2019

*Serdecznie dziękuję mojemu Promotorowi,
Pani Prof. dr hab. n. med. Barbarze Dorockiej-Bobkowskiej
za opiekę naukową, życzliwość i wsparcie podczas realizacji pracy.*

*Bardzo dziękuję Pani Prof. dr hab. n. med. Lidii Gil
Kierownikowi Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku UMP
oraz Panu dr hab. n. med. Maciejowi Kaźmierczakowi za opiekę naukową,
życzliwość i umożliwienie przeprowadzenia badań.*

*Dziękuję również Pani mgr Iwonie Przewoźnej oraz pozostałym pielęgniarkom
z oddziału Hematologii i Transplantacji Szpiku
za pomoc okazaną w trakcie przeprowadzania badań.*

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW I SYMBOLI

ALL	- ostra białaczka limfoblastyczna (<i>Acute Lymphoblastic Leukemia</i>)
AML	- ostra białaczka szpikowa (<i>Acute Myeloid Leukemia</i>)
APTT	- czas częściowej tromboplastyny po aktywacji
BC	- białko całkowite
BMT	- przeszczepienie komórek szpiku kostnego (<i>Bone Marrow Transplantation</i>)
CRP	- białko C-reaktywne (<i>C- reactive protein</i>)
EBMT	- <i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i>
GvHD	- choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (<i>Graft versus Host Disease</i>)
aGvHD	- ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (<i>acute Graft versus Host Disease</i>)
cGvHD	- przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (<i>chronic Graft versus Host Disease</i>)
Haplo	- dawca zgodny tylko w jednym haplocyfie (<i>Haploidentical</i>)
HLA	- układ ludzkich antygenów leukocytarnych (<i>Human Leukocyte Antigens</i>)
allo-HSCT	- allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
auto-HSCT	- autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
HSV	- <i>Herpes Simplex Virus</i>
INR	- międzynarodowy współczynnik znormalizowany
IPNP	- wskaźnik indywidualnego powierzchniowego natężenia próchnicy czynnej
MAC	- kondycjonowanie mieloablacyjne (<i>Myeloablative Conditioning</i>)
MBI	- uszkodzenie bariery śluzówkowej (<i>Mucosal Barrier Injury</i>)
MPN	- nowotwory mieloproliferacyjne (<i>Myeloproliferative neoplasms</i>)
MSD	- zgodny dawca rodzinny (<i>Matched Sibling Donor</i>)
MUD	- zgodny dawca niespokrewniony (<i>Matched Unrelated Donor</i>)
OHI-s	- wskaźnik higieny jamy ustnej (<i>Oral Hygiene Index</i>)

PBSCT	- przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych izolowanych z krwi obwodowej (<i>Peripheral Blood Stem Cell Transplantation</i>)
PI	- kliniczny wskaźnik chorób przyzębia (<i>Periodontal Index</i>)
Liczba PUW	- intensywność próchnicy
Liczba P	- liczba zębów z próchnicą czynną
Liczba Pp	- liczba powierzchni zębów z próchnicą czynną
Liczba U	- liczba zębów utraconych z powodu próchnicy
Liczba W	- liczba zębów wyleczonych z próchnicy
RIC	- kondycjonowanie o zredukowanej intensywności (<i>Reduced Intensity Conditioning</i>)
TBI	- napromieniowanie całego ciała promieniowaniem jonizującym (<i>Total Body Irradiation</i>)
TRM	- umieralność związana z przeszczepieniem (<i>Transplant Related Mortality</i>)
UBC	- krew pępowinowa (<i>Umbilical Cord Blood</i>)

SPIS TREŚCI

I.	WSTĘP.....	7
1.	Ostra białaczka szpikowa – obraz kliniczny i etiopatogeneza.....	7
2.	Podział i leczenie ostrych białaczek szpikowych.....	9
3.	Zmiany w jamie ustnej w przebiegu ostrej białaczki szpikowej.....	12
3.1.	Zmiany pierwotne.....	12
3.2.	Zmiany związane z leczeniem ostrej białaczki szpikowej.....	13
3.3.	Zmiany wtórne.....	16
4.	Leczenie i różnicowanie zmian w jamie ustnej u chorych z ostrą białaczką szpikową	17
II.	ZAŁOŻENIA I CELE PRACY.....	18
III.	MATERIAŁ I METODY BADAŃ.....	20
1.	Badana populacja.....	20
2.	Padanie podmiotowe i przedmiotowe jamy ustnej.....	23
3.	Analiza statystyczna.....	30
IV.	WYNIKI BADAŃ.....	31
1.	Dolegliwości ze strony jamy ustnej zgłaszane przez pacjentów przed i po transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych, zestawione na podstawie wyników badania podmiotowego.....	31
1.1.	Występowanie dolegliwości ze strony jamy ustnej z uwzględnieniem rodzaju terapii kondycjonującej.....	31
1.2.	Dolegliwości podmiotowe ze strony jamy ustnej w zależności od stopnia nawilżenia jamy ustnej.....	38
1.3.	Dolegliwości podmiotowe ze strony jamy ustnej z uwzględnieniem występowania nałogu palenia papierosów	42
2.	Występowanie <i>mucositis</i> po przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych	43
2.1.	Występowanie <i>mucositis</i> z uwzględnieniem rodzaju kondycjonowania.....	43
2.2.	Występowanie <i>mucositis</i> w zależności od stopnia nawilżenia jamy ustnej.....	47
2.3.	Występowanie <i>mucositis</i> z uwzględnieniem występowania nałogu palenia papierosów.....	49

3.	Występowanie zmian patologicznych na błonie śluzowej u pacjentów z ostrą białaczką szpikową poddanych allogenicznemu przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.....	50
3.1.	Występowanie zmian patologicznych na błonie śluzowej jamy ustnej z uwzględnieniem rodzaju terapii kondycjonującej.....	50
3.2.	Występowanie zmian patologicznych na błonie śluzowej jamy ustnej w zależności od stopnia nawilżenia jamy ustnej.....	56
3.3.	Występowanie zmian patologicznych na błonie śluzowej jamy ustnej z uwzględnieniem występowania nałogu palenia papierosów.....	58
4.	Stan higieny jamy ustnej oraz stan tkanek przyzębia przed i po allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych z uwzględnieniem rodzaju kondycjonowania.....	59
5.	Wartości parametrów laboratoryjnych krwi przed i po przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych.....	64
5.1	Wartości parametrów laboratoryjnych krwi w zależności od występowania objawów podmiotowych.....	64
5.2.	Wartości parametrów laboratoryjnych krwi w zależności od występowania <i>Mucositis</i>	72
V.	DYSKUSJA.....	78
VI.	WNIOSKI.....	94
VII.	STRESZCZENIE.....	95
VIII.	SUMMARY.....	95
IX.	PIŚMIENNICTWO.....	101
X.	DOKUMENTACJA FOTOGRAFICZNA.....	111
XI.	ZAŁĄCZNIKI.....	119

I. WSTĘP

1. Ostra białaczka szpikowa- obraz kliniczny i etiopatogeneza

Ostre białaczki szpikowe (*acute myeloid leukemia* — AML) stanowią heterogenną pod względem klinicznym i genetycznym grupę chorób rozrostowych układu krwiotwórczego. Charakteryzują się zajęciem krwi, szpiku i innych tkanek przez niekontrolowaną klonalną proliferację nowotworowych prekursorów hematopoezy i zaburzonym wytwarzaniem prawidłowych komórek krwi. AML stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek u osób dorosłych, zapadalność na AML wynosi średnio 3,5/100 000 kobiet i mężczyzn/rok [1]. Kobiety chorują nieco rzadziej niż mężczyźni (2:3), średni wiek pacjentów wynosi 69 lat a ryzyko zachorowania wzrasta z wiekiem [1,2,3,4].

Obraz kliniczny AML jest mało charakterystyczny. Objawy pojawiają się nagle, lub rzadziej stopniowo, u prawie połowy pacjentów występują na mniej niż 3 miesiące przed rozpoznaniem i są konsekwencją pojawienia się komórek białaczkowych w szpiku, krwi obwodowej oraz innych narządach [4,5,8].

Nacieczenie szpiku przez blasty białaczkowe prowadzi do zaburzenia hematopoezy, a w rezultacie do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii. Blisko 50% chorych jako pierwsze objawy AML podaje narastające uczucie zmęczenia, zmniejszoną tolerancję wysiłku, zawroty głowy oraz zasłabnięcia, czyli objawy związane z niedokrwistością [4,8]. Czasami chorzy zgłaszają ból kości, spadek masy ciała, niespecyficzny kaszel i nadmierne pocenie się. Następstwem neutropenii są zakażenia, zwłaszcza bakteryjne i grzybicze, często obejmujące błonę śluzową jamy ustnej. Objawy skazy krwotocznej, takie jak wybroczyny na skórze i błonach śluzowych jamy ustnej, krwawienia z nosa i dziąseł oraz wydłużony czas krwawienia obserwuje się u 5% chorych [4,5,8]. Objawy kliniczne wynikające z zaburzeń przepływu krwi to niewydolność serca, zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego, zaburzenia widzenia, bóle głowy oraz objawy hipoksemii [4, 5].

Nacieki białaczkowe w różnych narządach mogą mieć postać nacieków skórnych, przerostu dziąseł, nacieków w wątrobie i śledzionie, a także mogą prowadzić do białaczkowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i neurologicznych objawów ogniskowych w ośrodkowym układzie nerwowym [4,5,9]. Rzadziej stwierdza się objawy związane z obecnością nacieków pozaszpikowych, które mogą mieć postać mięsaka mieloidalnego — guza złożonego z komórek białaczkowych [8,10].

Przyczyna AML nie została dotychczas dostatecznie poznana, wyodrębniono natomiast czynniki predysponujące lub zapoczątkowujące jej wystąpienie. Czynniki środowiskowe obejmują promieniowanie jonizujące, substancje chemiczne oraz leki. Po wybuchu bomby atomowej w Japonii odnotowano wzrost zachorowań na AML, ze szczytem w okresie 5-7 lat po narażeniu na promieniowanie. Radioterapia w połączeniu z przyjmowaniem leków alkilujących zwiększa ryzyko wystąpienia AML [6, 7, 8]. Wśród substancji chemicznych wymienia się kontakt z benzenem — rozpuszczalnikiem w zakładach chemicznych, produkujących materiały plastikowe, gumowe oraz leki. Niebezpieczne są również produkty przemiany ropy naftowej, farby, płyny balsamujące, tlenek etylenu, herbicydy i pestycydy. AML częściej stwierdza się u palaczy [5, 8, 9].

Leki przeciwnowotworowe są główną przyczyną zachorowań na AML związanych z leczeniem. Białaczka będąca następstwem przyjmowania leków alkilujących rozwija się w okresie 4-6 lat od ekspozycji, natomiast białaczka zależna od inhibitorów topoizomerazy II występuje w okresie 1-3 lat po leczeniu [6, 8]. Odnotowano również przypadki uszkodzenia szpiku z następowym rozwojem AML po chloramfenikolu, fenylbutazonie oraz chlorochinie i metoksypsoralenie [5, 6, 8].

Wiele doniesień klinicznych oraz badań w fazie doświadczeń podkreśla znaczenie wirusów, głównie C-RNA (rzadziej DNA), w procesie powstawania białaczek. Hipoteza ta opiera się na wielu koncepcjach, z których najbardziej prawdopodobną wydaje się być koncepcja tzw. onkogenów. Bazuje ona na istnieniu genów kodujących wytwarzanie receptorów błonowych dla cytokin oraz enzymów, które w decydującym stopniu sterują podziałami komórek, ich różnicowaniem i dojrzewaniem. Dotychczasowe badania wykazują istnienie niektórych onkogennych retrowirusów, mających geny homologiczne z wyżej wymienionymi genami. Konsekwencją zarażenia wirusem mającym gen onc jest transformacja białaczkowa, która w wyniku insercji zostaje wbudowana w genom gospodarza [5, 9, 10].

Do czynników dziedzicznych zalicza się wrodzone zaburzenia genetyczne (m.in. zespoły: Downa, Klinefeltera, Turnera, a także nerwiakowłóknikowatość i wrodzone zespoły dysmorficzne oraz zespoły niewydolności szpiku takie jak: niedokrwistość Fanconiego, dyskeratoza wrodzona, zespół Shwachmana-Diamonda, małopłytkowość amegakariocytowa, zespół Blackfana-Diamonda, zespół Kostmanna oraz rodzinna anemia aplastyczna [7, 8, 11]. Istotną rolę w procesie powstawania AML odgrywają predyspozycje osobnicze. Mutacje i delecje niektórych genów u części chorujących na białaczki mogą prowadzić do osłabienia autokontroli przeciwnowotworowej organizmu. Również upośledzona kontrola immunologiczna związana z komórkami NK, limfocytami T oraz

licznymi cytokinami wykazuje predyspozycje do wtórnych chorób nowotworowych, szczególnie u pacjentów po transplantacji narządowej [5, 9, 10].

Aktualnie obowiązująca teoria „dwóch uderzeń” zakłada, że do wystąpienia transformacji białaczkowej kluczowe jest wystąpienie dwóch mutacji, z czego pierwsza stymuluje proliferację i/lub przeżycie białaczkowej komórki prekursorowej, natomiast druga jest odpowiedzialna za upośledzone różnicowanie komórki białaczkowej [5, 9].

2. Podział i leczenie ostrych białaczek szpikowych

Klasyfikacja dokonana przez WHO poza cechami morfologicznymi blastów białaczkowych uwzględnia również ich charakterystykę immunofenotypową oraz genetyczną, a także łączące poszczególne podtypy, cechy kliniczne.

Ogólna klasyfikacja ostrych białaczek szpikowych wg WHO (2016)
Ostre białaczki z powtarzającymi się zmianami cytogenetycznymi
AML związane z zespołem mielodysplastycznym (MDS)
AML związane z wcześniejszą chemio-radioterapią
AML bez specyfikacji innej niż morfologiczna – NOS
Mięsak szpikowy — myeloid sarcoma
AML związane z zespołem Downa
Rozrost blastyczny z komórek dendrytycznych

Leczenie AML jest zależne od wielu czynników, w tym przede wszystkim od wieku pacjenta, jego stanu ogólnego oraz ryzyka cytogenetyczno - molekularnego. Stosowanie konwencjonalnej chemioterapii pozwala na uzyskanie całkowitej remisji u 60-80% dorosłych z AML de novo poniżej 60. roku życia [5,6]. Dzięki postępowi, jaki dokonał się w ostatnich latach w zakresie diagnostyki cytogenetyczno - molekularnej, chorzy są precyzyjnie kwalifikowani do różnych form leczenia, obejmujących standardową chemioterapię, leczenie celowane lub allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych- allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) [4,5,7].

Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych jest metodą leczenia wielu schorzeń układu krwiotwórczego i jest to obecnie najczęściej przeprowadzany zabieg transplantacyjny [64].

Przez wiele lat głównym źródłem przeszczepianych komórek był szpik kostny (BMT- *Bone Marrow Transplantation*) [68, 69, 70]. Aktualnie dominującą metodą jest uzyskiwanie krwiotwórczych komórek macierzystych poprzez izolowanie ich na drodze aferezy z krwi obwodowej dawcy, po stymulacji czynnikiem wzrostu (PBSCT- *Peripheral Blood Stem Cell Transplantation*). Metoda ta, mniej obciążająca dawcę, umożliwia szybszą regenerację granulocytów i płytek, jednak wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na GvHD (*Graft versus Host Disease*) [68, 71, 72]. Istotnym źródłem komórek macierzystych dla przeszczepień allogenicznych jest również krew pępowinowa (UBC- *Umbilical Cord Blood*), jednak z powodu ograniczeń związanych z niewielką ilością komórek krwi pępowinowej, wykorzystywana jest ona głównie w przeszczepieniach u dzieci [75].

Krwiotwórcze komórki macierzyste mogą pochodzić z różnych źródeł, dlatego wyróżnia się następujące rodzaje przeszczepień:

- a) allogeniczne- materiał pochodzi od dawcy tego samego gatunku, zgodnego antygenowo w układzie HLA (*Human leukocyte antigens*); może to być rodzeństwo lub dawca niespokrewniony. Ten rodzaj przeszczepienia wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia powikłań, zwłaszcza choroby GvHD oraz z wysoką śmiertelnością [4, 7, 68, 73].
- b) autologiczne- materiał stanowią własne komórki krwiotwórcze chorego; pobiera się je w czasie całkowitej remisji choroby a następnie oczyszcza i zamraża. Przeszczepia się je w celu odtworzenia funkcji szpiku. W przeszczepieniach autologicznych ryzyko wystąpienia powikłań, zwłaszcza GvHD, jest mniejsze, regeneracja układu krwiotwórczego przebiega szybciej, jednak częściej (w porównaniu z transplantacjami allogenicznymi) dochodzi do wznowy choroby podstawowej [68, 74].
- c) syngeniczne- dawcą jest bliźniak jednojajowy- komórki macierzyste są całkowicie zgodne antygenowo; jest to najrzadziej przeprowadzany rodzaj przeszczepienia ze względu na duże ryzyko wznowy.

Ostra białaczka szpikowa stanowi aktualnie główne wskazanie do transplantacji allogenicznych. Według EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) w 2016 roku w Europie u chorych na AML przeprowadzono ponad 6200 przeszczepień tego typu. Liczba przeszczepień allogenicznych systematycznie wzrasta, dzięki prężnemu rozwojowi rejestrów dawców niespokrewnionych. W Polsce w 2019 roku według danych Poltransplantu zarejestrowanych jest ponad 1 500 000 potencjalnych dawców komórek krwiotwórczych [76].

Postęp w zakresie dostępności dawców oraz doboru par dawca- biorca, który dokonał się dzięki odkryciu układu ludzkich antygenów leukocytarnych HLA, umożliwia przeprowadzanie allogenicznych transplantacji od dawców zgodnych lub nie w pełni zgodnych w tym układzie. Optymalnym dawcą jest rodzeństwo chorej osoby zgodne w układzie HLA (MSD- *Matched Sibling Donor*). Spadek dzietności małżeństw sprawia jednak, że coraz mniej chorych posiada zgodnego dawcę rodzinnego. U takich pacjentów, korzysta się z komórek pochodzących od dawcy niespokrewnionego, zgodnego w I i II klasie HLA (MUD- *Matched Unrelated Donor*) lub przeszczepia się materiał pobrany od osoby spokrewnionej, zgodnej tylko w jednym haplocyfie (*Haplo- Haploidentical*).

W momencie znalezienia odpowiedniego dawcy, pacjent poddany jest kompleksowemu przygotowaniu ogólnomedycznemu, w skład którego wchodzi również specjalistyczna opieka stomatologiczna. Badanie stomatologiczne pacjenta powinno się odbyć w miarę możliwości jak najwcześniej, a postępowanie należy rozpocząć od zebrania wywiadu lekarskiego i stomatologicznego, z uwzględnieniem aktualnych wyników badań krwi chorego. Kolejny etap badania polega na przeprowadzeniu instruktażu higieny jamy ustnej oraz udzieleniu dokładnych wskazówek dotyczących diety, środków do płukania jamy ustnej, substytutów śliny i stosowanych miejscowo środków przeciwzapalnych [63].

Po przygotowaniu ogólnomedycznym i stomatologicznym uruchomiona zostaje właściwa procedura transplantacyjna, która obejmuje: leczenie przygotowujące, określane jako kondycjonowanie, przeszczepienie komórek krwiotwórczych oraz terapię podtrzymującą/ po transplantacji [4, 68, 73].

Podczas kondycjonowania, chory zostaje poddany wysokodawkowej chemioterapii (MAC- *myeloablative conditioning*), która niszczy układ odpornościowy pacjenta w celu umożliwienia przyjęcia komórek immunokompetentnych dawcy, w stopniu pozwalającym na uniknięcie odrzucenia przeszczepu. Równocześnie w szpiku biorcy wytwarza się przestrzeń dla komórek krwiotwórczych dawcy a pozostałe komórki nowotworowe ulegają zniszczeniu. W ramach przygotowania immunosupresyjnego podawane są wysokie dawki leków antyproliferacyjnych. Intensywne leczenie kondycjonujące zmniejsza ryzyko wznowy AML po przeszczepieniu, jednakże nie wpływa korzystnie na czas przeżycia pacjentów ze względu na wysoką toksyczność, która wpływa na zwiększenie umieralności związanej z przeszczepieniem (TRM- *Transplant Related Mortality*) [57].

Mniejszą toksycznością charakteryzuje się tzw. terapia o zredukowanej intensywności (RIC- *Reduced Intensity Conditioning*). Jest to alternatywna koncepcja leczenia przygotowawczego, która wykorzystuje przede wszystkim siłę leczniczą efektu przeciwbiałaczkowego (GvL – *Graft versus Leukemia*) mediowanego przez limfocyty T dawcy, a w mniejszym stopniu działanie cytotoksyczne kondycjonowania. W związku z

obniżoną toksycznością zwiększa się jednak ryzyko nieprzyjęcia lub niepełnego wszczepu. Stosowana jest głównie u osób starszych i pacjentów z ciężkimi chorobami towarzyszącymi, u których terapia mieloablacyjna nie może być przeprowadzona [57]. Głównym aspektem postępowania po zabiegu transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych jest profilaktyka odrzucenia przeszczepu, profilaktyka przeciwinfekcyjna oraz substytucja koncentratami krwinek czerwonych i płytek krwi.

3. Zmiany w jamie ustnej w przebiegu ostrej białaczki szpikowej

Zmiany w jamie ustnej u chorych na białaczki można podzielić na: pierwotne (związane ściśle z zaburzeniami hematologicznymi i naciekami leukocytarnymi), wtórne (zakażenia drobnoustrojami) oraz zmiany związane z leczeniem, czyli objawy uboczne chemioterapii i zmiany po transplantacji szpiku kostnego [13,14].

3.1. Zmiany pierwotne w jamie ustnej

Do zmian pierwotnych w jamie ustnej u chorych na AML zalicza się wiele objawów, które przedstawiono w Tabeli I.

Samoistne krwawienia i przerost dziąseł są najczęstszymi objawami w jamie ustnej u pacjentów z AML [13,14]. Dziąsła w przebiegu białaczki są gąbczaste i często oddzielają się od powierzchni zębów. Początkowo mają czerwony kolor, a ich przerost obejmuje brodawkę międzyzębową. W miarę postępu choroby przybierają one kolor purpurowy, stają się gładkie, pozbawione ziarnistości a przerost rozprzestrzenia się na dziąsło brzeżne [11,15,16]. Wyżej wymienione zmiany na błonie śluzowej powodują dolegliwości, które skłaniają chorych do wizyty u lekarza denty. Kompetencje stomatologa mają więc w takich przypadkach duży wpływ na wczesne rozpoznanie choroby [58, 59, 60].

Tabela I Zmiany pierwotne w jamie ustnej w przebiegu AML

Zmiany pierwotne w jamie ustnej w przebiegu AML
<input type="checkbox"/> nacieki komórek białaczkowych objawiające się przerostami dziąseł oraz nieuzasadnionymi parestezjami i drętwieniami wargi dolnej
<input type="checkbox"/> samoistne krwawienia
<input type="checkbox"/> owrzodzenia związane z neutropenią
<input type="checkbox"/> wybroczyny związane z trombocytopenią (szczególnie w miejscach narażonych na urazy- linia zgryzowa na błonie śluzowej policzków, warga dolna)
<input type="checkbox"/> bladość błony śluzowej
<input type="checkbox"/> złuszczone zapalenie warg
<input type="checkbox"/> zanikowe zapalenie błony śluzowej
<input type="checkbox"/> wrzodziejące zapalenie dziąseł i błony śluzowej jamy ustnej
<input type="checkbox"/> kątowe zapalenie ust
<input type="checkbox"/> bóle kości i zębów przy jednoczesnym braku zmian radiologicznych

3.2. Zmiany w jamie ustnej związane z leczeniem ostrej białaczki szpikowej

Objawy AML związane z leczeniem tego schorzenia stanowią największy procent zmian na błonie śluzowej u pacjentów chorujących na białaczki i są często trudne do odróżnienia od zmian pierwotnych, będących następstwem obniżonej odporności organizmu [14]. Można wśród nich wyróżnić zmiany powstałe w wyniku chemioterapii oraz zmiany będące następstwem allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Aktualnie w standardowym leczeniu AML stosuje się antracykliny w połączeniu z arabinozydem cytozyny. Leczenie konsolidujące oparte jest na dużych dawkach arabinozydu cytozyny. W postaciach opornych i nawrotowych podaje się ponadto analogi puryn (fludarabina, kladrybina) i/lub gemtuzumab ozogamycin (połączenie przeciwciała monoklonalnego z toksyną indukującą apoptozę w komórkach docelowych) [6,17,18]. Wszystkie leki należą do cytostatyków, szczególnie toksycznych dla błony śluzowej całego

przewodu pokarmowego i stosowana terapia może skutkować ciężkimi zapaleniami jamy ustnej, określanymi jako *mucositis*, które polega na uszkodzeniu bariery śluzówkowej (*mucosal barrier injury – MBI*) [18,19]. *Mucositis* objawia się rumieniem, lokalną bolesnością, nadżerkami i owrzodzeniami. Jest następstwem bezpośredniego działania cytotoksycznego leków na komórki nabłonka, zaburzenia odporności i zmniejszonego wydzielania śliny. Nasilenie zmian po przebytej chemioterapii zależy od wielu czynników, m.in. od predyspozycji genetycznych, wieku (cięższy przebieg u dzieci i chorych w wieku podeszłym), chorób towarzyszących, a także od rodzaju, dawki, sposobu i czasu podania cytostatyków. Zmiany na błonie śluzowej pojawiają się po 5–8 dniach od zastosowania cytostatyków i utrzymują się przez około 7–14 dni [20,21]. Kliniczne objawy *mucositis* można podzielić na wczesne i późne. Na początku chorzy skarżą się na dyskomfort w obrębie jamy ustnej, zwiększa się wrażliwość na gorące i kwaśne pokarmy, a na błonie śluzowej można zaobserwować plamy rumieniowe, niekiedy pokryte białym nalotem. Do objawów późnych *mucositis* zalicza się owrzodzenia i wtórne zakażenia, którym towarzyszy silny ból. Stopień ciężkości tych zmian określa pięciostopniowa skala wg WHO (Tabela II) [50, 63].

Tabela II Klasyfikacja *mucositis* wg WHO

Stopień	Objawy
0	Brak objawów
1	Bolesność +/- zaczerwienienie, bez nadżerek, pacjent może odczuwać dyskomfort w jamie ustnej
2	Zaczerwienienie, nadżerki; pacjent może jeszcze przyjmować pokarmy o stałej konsystencji
3	Rozległy rumień, owrzodzenia; pacjent przyjmuje tylko płyny
4	Objawy ciężkiego zapalenia, rozległe zmiany zapalno-martwicze; pacjent nie może być żywiony doustnie

Mucositis jest też częstym i poważnym powikłaniem procedury allogenicznego przeszczepiania szpiku [13,22]. Pomimo dużego postępu jaki dokonał się w leczeniu wspomagającym AML za pomocą allo-HSCT, leczenie to jest związane z występowaniem wielu powikłań. Podczas przygotowywania biorcy do przeszczepienia podaje się bardzo duże dawki cytostatyków celem supresji szpiku, co skutkuje cytopenią, w tym granuloctopenią, ze wszystkim jej konsekwencjami. Zwiększa się ryzyko wystąpienia infekcji wirusowych, grzybiczych, oraz bakteryjnych a także owrzodzeń w obrębie przewodu pokarmowego.

U chorych poddanych transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych obserwuje się najcięższe stadia *mucositis*, czyli owrzodzenia obejmujące błonę śluzową policzków, warg, dna jamy ustnej i podniebienia miękkiego, które często przyczyniają się do uniemożliwienia spożywania pokarmów, a w konsekwencji prowadzą do niedożywienia i odwodnienia chorego [19,23,24]. Zazwyczaj zmiany te pojawiają się około piątego dnia po przeszczepieniu i utrzymują się średnio przez okres sześciu dni. Wraz ze wzrostem liczby granulocytów obojętnochłonnych powyżej 0,5 G/l większość owrzodzeń ulega wygojeniu, zazwyczaj około +15 dnia po HSCT [25]. *Mucositis* jest głównym czynnikiem obniżającym jakość życia pacjentów po transplantacji.

Do najczęstszych powikłań u pacjentów poddanych allo-HSCT zalicza się również chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD), czyli zespół objawów związanych z obecnością komórek immunologicznie kompetentnych dawcy w organizmie biorcy [26,27]. GvHD przebiega w postaci ostrej i przewlekłej. Forma ostra - aGvHD (*acute Graft versus Host Disease*) rozwija się zwykle w okresie pierwszych trzech miesięcy po zabiegu, a w obrazie klinicznym dominują zmiany skórne, biegunka i uszkodzenie wątroby. Postać przewlekła – cGvHD (*chronic Graft versus Host Disease*) pojawia się zwykle w ciągu 3 lat od transplantacji, często między 4 a 24 miesiącem, a klinicznie przypomina autoimmunologiczne choroby tkanki łącznej. W przeciwieństwie do aGvHD, postać przewlekła może dotyczyć każdego narządu. Najczęściej zajmuje skórę, jamę ustną, wątrobę, oczy oraz stawy [27, 28].

Zmiany w jamie ustnej w przebiegu GvHD stwierdza się bardzo często, dotyczą one nawet 80% przypadków chorych [29]. Wśród objawów występujących zarówno w ostrej jak i przewlekłej postaci choroby dominują zapalenie dziąseł oraz plamy rumieniowe, nadżerki i owrzodzenia na błonie śluzowej całej jamy ustnej. Zmiany te opisywane są najczęściej w obrębie policzków, języka i warg, a w stanach ciężkich rozprzestrzeniają się na rogowaciejącą część tkanek [30,31,32]. Zmianom tym często towarzyszą dolegliwości subiektywne, w postaci bólu, pieczenia i zaburzeń smaku. W cGvHD obserwuje się dodatkowo zmiany liszajowate na błonie śluzowej policzków, warg i języka w postaci

siateczkowej, a także zanikowo-nadżerkowej lub pęcherzowej. Zmiany te nie występują w postaci ostrej i są uważane za objaw patognomiczny cGvHD [27]. Do objawów tych zalicza się także ograniczenie otwierania ust spowodowane zmianami twardzinowymi skóry wokół jamy ustnej oraz zmiany o charakterze nadmiernego rogowacenia w postaci pasm i tarczek (leukoplakia). Do objawów cGvHD należy również występowanie zmian rzekomoblioniastych i zanikowych, torbieli śluzowych oraz zmian w obrębie gruczołów ślinowych, które zazwyczaj prowadzą do kserostomii [27,32,33,34].

3.3. Zmiany wtórne w jamie ustnej

Podawanie choremu w trakcie chemioterapii leków przeciwwymiotnych, antydepresyjnych, sedatywnych oraz antybiotyków, wraz z towarzyszącym wysokim poziomem stresu u tych chorych, może powodować zmniejszone wydzielanie śliny [35,36]. Kserostomia w powiązaniu ze zmienionym składem śliny, leukopenią i utratą ciągłości nabłonka prowadzi do eradykacji fizjologicznej flory bakteryjnej jamy ustnej oraz występowania drobnoustrojów patogennych, takich jak *Escherichia coli* czy *Pseudomonas aeruginosa* [37,38,39]. Bakterie te wtórnie infekując powstałe wcześniej nadżerki i owrzodzenia, poprzez zwiększone wydzielanie endotoksyn, powodują miejscowe zniszczenie błony śluzowej jamy ustnej. Są tym samym czynnikiem w dużym stopniu odpowiedzialnym za rozwój *mucositis* [37,39,40].

Jama ustna może stać się w związku z powyższym źródłem uogólnionego zakażenia bakteryjnego, co w rezultacie może prowadzić do posocznicy i zgonu chorego.

Neutropenia, uszkodzenie błon śluzowych po chemioterapii i/ lub radioterapii, przewlekła antybiotykoterapia sprzyjają również grzybiczym zakażeniom oportunistycznym [41, 42]. Stąd chorzy poddani procedurze transplantacyjnej, zwłaszcza pacjenci po przeszczepieniach allogenicznych stanowią grupę chorych najbardziej narażonych na rozwój infekcji grzybiczej o charakterze inwazyjnym [43,44]. Najczęstszym czynnikiem etiologicznym w tej grupie chorych są grzyby pleśniowe *Aspergillus* spp. oraz grzyby drożdżopodobne z rodzaju *Candida*. Zakażenia drożdżakami są częstą przyczyną grzybiczy śluzówkowej, a najczęściej izolowane są *Candida albicans* i *Candida tropicalis* [42, 61, 62, 116]. W stanie immunosupresji infekcja grzybicza jest zagrożeniem dla życia chorego. Uważa się, iż uogólnione zakażenie grzybicze może być czynnikiem odpowiedzialnym za 1/3 zgonów u chorych po transplantacji szpiku. Profilaktyczne podanie leków przeciwgrzybiczych w grupach wysokiego ryzyka w istotnym stopniu redukuje częstość występowania zakażeń inwazyjnych oraz zmniejsza liczbę pacjentów umierających z powodu tych powikłań [8,43].

Zakażenia wirusowe opisywane u chorych na AML obejmują głównie zakażenia wirusem Herpes simplex, które występuje pod postacią gingivostomatitis herpetica oraz herpes labialis [13,46].

4. Leczenie i różnicowanie zmian w jamie ustnej u chorych z ostrą białaczką szpikową

Aktualnie zalecane postępowanie profilaktyczne i terapeutyczne ma za zadanie jedynie złagodzenie objawów schorzenia. Główną rolę odgrywa profilaktyka, której kluczowymi elementami jest eliminacja ognisk zakażenia oraz przestrzeganie ścisłej higieny jamy ustnej przez pacjentów [37,40,47,48,49].

Profilaktyka w trakcie chemioterapii, poza ścisłym stosowaniem się do zaleceń higienicznych, polega na płukaniu jamy ustnej preparatami złożonymi (np. Alpha Implant Med.), roztworami elektrolitowym takimi jak Fomukal czy Caphosol (przesycony roztwór jonów wapniowych i fosforanowych, stosowany 4-6 razy na dobę) [53, 63].

Ponadto u pacjentów poddawanych wysokodawkowej chemioterapii oraz napromienianiu całego ciała (TBI- total body irradiation) przed przeszczepieniem komórek macierzystych zaleca się stosowanie doustnej krioterapii - ssanie kostki lodu na 5 min przed podaniem cytostatyku przez 30 min [48,50,54]. Pod wpływem zimna dochodzi do lokalnego zwężenia światła naczyń krwionośnych błony śluzowej jamy ustnej, co obniża miejscowe stężenie cytostatyków i redukuje ich toksyczne działanie [48,50,55].

Leczenie zmian na błonie śluzowej podczas całej procedury przeszczepiania szpiku polega przede wszystkim na stosowaniu leków przeciwgrzybiczych, przeciwwirusowych (acyklowir), antybiotyków oraz substytutów śliny [48,49,50].

W przypadku infekcji grzybiczej stosuje się leczenie przeciwgrzybicze miejscowe (nystatyna, amfoterycyna B) i systemowe (flukonazol). W przypadku cGvHD leczenie opiera się na długotrwałej sterydoterapii (najczęściej prednizonem).

Bardzo ważnym elementem terapii jest również kontrola bólu - wskazane są zarówno leki znieczulające miejscowo jak i leki systemowe (opioidy) [50,56].

II. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY

Ostre białaczki szpikowe stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek u osób dorosłych, a ryzyko zachorowania wzrasta z wiekiem. Obecne leczenie umożliwia uzyskanie remisji całkowitej u około 60-80% chorych na AML w wieku poniżej 55-60 lat oraz u 30-40% chorych w starszym wieku. Większość chorych umiera z powodu wznowy lub oporności choroby. Transplantacja szpiku związana jest z wieloma powikłaniami, które mogą w znacznym stopniu pogorszyć stan ogólny chorego, wydłużyć czas hospitalizacji a nawet doprowadzić do jego śmierci. W związku z postępem, jaki dokonał się w ostatnich latach w zakresie terapii celowanej na poziomie molekularnym oraz immunologicznym chorzy na AML mają coraz większe szanse na wyleczenie.

Obserwacje kliniczne wielu autorów potwierdzają istotną rolę lekarza dentystry, zarówno w badaniach diagnostycznych, jak i w trakcie całej procedury allogeniczej transplantacji komórek macierzystych szpiku. Ze strony jamy ustnej istotnym problemem są zmiany typu *mucositis*, kserosotmia oraz towarzyszące zakażenia oportunistyczne, których leczenie wymaga współpracy lekarza hematologa i lekarza dentystry. Niewiele jest prac odnoszących się do zmian w jamie ustnej po allo-PBSCT wyłącznie u pacjentów z AML. Nieliczne są także badania, które poddają analizie stan jamy ustnej u pacjentów z AML, rozróżniając rodzaj terapii konsolidacyjnej, poprzedzającej przeszczepienie allogenicznych komórek macierzystych. Tym bardziej, że liczba przeprowadzanych terapii o zredukowanej intensywności w leczeniu AML systematycznie wzrasta.

Niniejsze badania przeprowadzone w grupie chorych na AML poddanych allo-PBSCT pomogą szczegółowo ocenić stan jamy ustnej u tych pacjentów i ocenić wpływ rodzaju terapii przygotowującej do przeszczepienia komórek krwiotwórczych na stan jamy ustnej.

Biorąc pod uwagę powyższe przesłanki przeprowadzono badania, których celem była:

- a) kliniczna ocena stanu jamy ustnej chorych na AML poddanych procedurze transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych, obejmująca występowanie *mucositis* oraz innych zmian patologicznych na błonie śluzowej jamy ustnej. Uwzględniono rodzaj terapii kondycjonującej, stopień nawilżenia błony śluzowej jamy ustnej oraz nałóg palenia papierosów
- b) analiza częstości występowania i nasilenia dolegliwości podmiotowych ze strony jamy ustnej ze szczególnym uwzględnieniem subiektywnego uczucia suchości, w

zależności od rodzaju terapii kondycjonującej, stopnia nawilżenia błony śluzowej jamy ustnej oraz nałogu palenia papierosów

c) ocena stanu przyzębia oraz stanu higieny jamy ustnej z uwzględnieniem rodzaju terapii kondycjonującej

d) analiza wartości wybranych parametrów laboratoryjnych krwi w zależności od występowania dolegliwości podmiotowych oraz *mucositis*

III. MATERIAŁ I METODY BADAŃ

1. Badana populacja

Badaną grupę stanowiło 80 osób (42 kobiety i 38 mężczyzn), w wieku od 19 do 69 lat (średnia $46,6 \pm 13,6$), u których rozpoznana została ostra białaczka szpikowa. Badaniem objęto chorych oddziału Hematologii i Transplantacji Szpiku Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, poddanych zabiegowi przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych w okresie od grudnia 2015 do lipca 2018 roku. Na przeprowadzenie badań otrzymano zgodę Komisji Bioetycznej przy UMP nr 783/16. Praca została sfinansowana ze środków uzyskanych w ramach konkursu „Młodzi Naukowcy”- nr 502-14-02209325-10853/R2016/17.

W zależności od przeprowadzonego kondycjonowania badanych pacjentów podzielono na 2 grupy. Pierwszą grupę stanowiły 54 osoby (30 kobiet i 24 mężczyzn), ze średnią wieku $42,3 \pm 11,9$ lata, u których przeprowadzono terapię mieloablacyjną- MAC (*Myeloablative Conditioning*). Druga grupa obejmowała 26 chorych (12 kobiet i 14 mężczyzn), ze średnią wieku $55,5 \pm 12,9$ lat, poddanych terapii o zredukowanej intensywności RIC (*Reduced Intensity Conditioning*).

Tabela A. Charakterystyka badanych chorych w zależności od rodzaju terapii kondycjonującej: mieloablacyjnej (MAC) lub o zredukowanej intensywności (RIC)

GRUPA		KOBIETY				MĘŻCZYŻNI				OGÓŁEM			
		n	%	Średnia wieku	SD	N	%	Średnia wieku	SD	n	%	Średnia wieku	SD
RODZAJ KONDYCJONOWANIA	MAC	30	55	41,4	9,7	24	46	43,4	14,2	54	67,5	42,3	11,9
	RIC	12	46	59,1	8	14	54	52,5	15,1	26	32,5	55,5	12,9
	RAZEM	42	52,5	45,6	12,4	38	47,5	46,8	15	80	100	46,6	13,6

Wszyscy chorzy zostali poddani procedurze transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych. Komórki te u większości chorych wyizolowane zostały z krwi obwodowej

dawcy (PBSCT), a od 6 pacjentów bezpośrednio ze szpiku kostnego (BMT). W przypadku 10 pacjentów dawcą była osoba spokrewniona zgodna w układzie HLA (MSD), dla 58 osób dawcą była osoba niespokrewniona (MUD), natomiast 12 pacjentów otrzymało komórki krwiotwórcze od dawcy haploidentycznego (Haplo) (Tabela B).

Tabela B. Charakterystyka badanych chorych ze względu na rodzaj dawcy komórek krwiotwórczych

GRUPA PBSCT/BMT		KOBIEТЫ				MĘŻCZYŹNI				OGÓŁEM			
		n	%	Średnia wieku	SD	N	%	Średnia wieku	SD	n	%	Średnia wieku	SD
RODZAJ DAWCY	Haplo	5	42	54,6	11	7	58	44,1	18	12	15	47,3	15,3
	MSD	7	70	37,6	9,9	3	30	43,7	15	10	12,5	39,4	11,1
	MUD	30	52	47,7	12,5	28	48	47,8	14,7	58	72,5	47,7	13,5
	RAZEM	42	52,5	46,5	12,4	38	47,5	46,8	15	80	100	46,6	13,6

Haplo- dawca zgodny w jednym haplotypie, MSD- zgodny dawca rodzinny, MUD- zgodny dawca niespokrewniony

Badaną populację podzielono na dwie grupy ze względu na wiek. Pierwszą grupę stanowiły osoby, które w trakcie procedury transplantacyjnej miały 60 lat i mniej, natomiast grupę drugą stanowili chorzy w wieku powyżej 60 lat (Tabela C, D).

Tabela C. Charakterystyka badanych chorych ze względu na rodzaj terapii kondycjonującej w zależności od wieku

GRUPA		Wiek do 60 lat		Wiek powyżej 60 lat	
		N	%	N	%
RODZAJ KONDYCJONOWANIA	MAC	49	91	5	9
	RIC	12	46	14	54
	RAZEM	61	76	19	24

MAC- terapia mieloablacyjna, RIC- terapia o zredukowanej intensywności

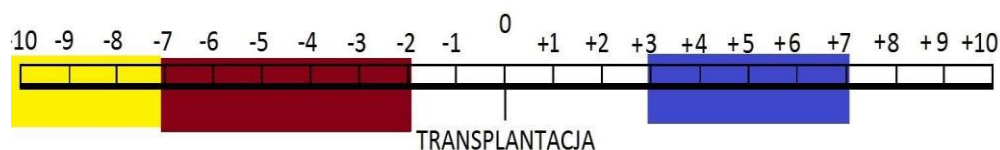
Tabela D. Charakterystyka badanych chorych ze względu na rodzaj dawcy komórek krwiotwórczych w zależności od wieku

GRUPA		Wiek do 60 lat		Wiek powyżej 60 lat	
		N	%	N	%
RODZAJ DAWCY	Haplo	10	83	2	17
	MSD	10	100	0	0
	MUD	41	71	17	29
	RAZEM	61	76	19	24

Haplo- dawca zgodny w jednym haplocyfie, MSD- zgodny dawca rodzinny,
MUD- zgodny dawca niespokrewniony

Każdy z chorych badany był trzykrotnie, w dniach określonych według zasad obowiązujących na Oddziale Hematologii i Transplantacji Szpiku SKPP UM w Poznaniu, według następującego schematu (Rycina A):

- A) badanie wstępne- w okresie poprzedzającym przeszczepienie szpiku kostnego w dniach od -10 do -7
- B) I badanie kontrolne- po transplantacji komórek krwiotwórczych w dniach od +3 do +7
- C) II badanie kontrolne- po transplantacji komórek krwiotwórczych w dniach +8 do +14



0 - dzień transplantacji

(-10) - (-1) dni poprzedzające transplantację

(+1) - (+10) dni po transplantacji

(-7) - (-2) okres chemioterapii

Rycina A. Schemat przeprowadzania badań w dniach określonych według zasad obowiązujących na Oddziale Hematologii i Transplantacji Szpiku SKPP UMP

2. Badanie podmiotowe i przedmiotowe jamy ustnej

Badanie podmiotowe i przedmiotowe jamy ustnej zostało przeprowadzone z wykorzystaniem autorskiego kwestionariusza sporządzonego na potrzeby wykonywanej analizy (załącznik nr 1). Wywiad ogólny obejmował zebranie danych osobowych pacjenta (imię i nazwisko, płeć, wiek oraz miejsce zamieszkania), a także danych ogólnomedycznych dotyczących rozpoznania klinicznego, czasu trwania choroby podstawowej i daty przeprowadzanej transplantacji. Odnotowano również informacje dotyczące chorób przebytych i współistniejących, nałogów oraz diety stosowanej przez pacjenta na oddziale. Uwzględniono wywiad rodzinny oraz szczegółowe informacje pochodzące z dokumentacji szpitalnej Oddziału, zawierające wyniki badań laboratoryjnych krwi, rodzaj pokrewieństwa dawcy, typ kondycjonowania a także dane dotyczące leczenia ogólnego. Uwzględniono informacje o dotychczasowym leczeniu chorób błony śluzowej i przyzębia oraz o rodzaju uzupełnienia protetycznego użytkowanego przez pacjenta. Odnotowano również dolegliwości subiektywne ze strony jamy ustnej, takie jak: zaburzenia smaku, odczucia bólu, pieczenia i parestezje. Szczególną uwagę zwrócono na odczucie suchości błony śluzowej jamy ustnej, które określano w trzystopniowej skali [77]:

1°- nieznaczne uczucie suchości

2°- umiarkowane uczucie suchości

3°- silne uczucie suchości

Badanie przedmiotowe przeprowadzono w warunkach szpitalnych, w oświetleniu naturalnym i sztucznym. Zebrane dane odnotowywano w karcie badania (załącznik nr 1). Prowadzono także dokumentację fotograficzną wszystkich zmian patologicznych w jamie ustnej.

Badanie stomatologiczne zewnątrzustne przeprowadzono przy pomocy wzroku i dotyku.

Ocenie poddano czerwień wargową, określając jej zabarwienie, grubość (obrzęki, zmiany zanikowe) oraz obecność zmian patologicznych, takich jak: złuszczone zapalenie, pęcherze, owrzodzenia i strupy. Badanie stomatologiczne wewnątrzustne przeprowadzono według ogólnie przyjętych zasad badania stomatologicznego, przy pomocy podstawowego zestawu diagnostycznego (lusterko, zgłębnik).

Ocena stanu błony śluzowej jamy ustnej:

Badanie błony śluzowej jamy ustnej przeprowadzono przy oświetleniu sztucznym, posługując się wzrokiem i dotykiem. Określano jej zabarwienie i połysk oraz stopień nawilżenia wg trzystopniowej skali do oceny suchości błony śluzowej [65, 66]:

1° nawilżenia- błona śluzowa nawilżona prawidłowo- gładka, różowa, lśniąca; ślina przezroczysta

2° nawilżenia- błona śluzowa pozornie nawilżona- przy otwartych ustach, po kilku sekundach przestaje być lśniąca i wilgotna; niewielka ilość ciągnącej się śliny

3° nawilżenia- błona śluzowa sucha, pomarszczona; ślina mętna, pienista, w bardzo małych ilościach

W badaniu błony śluzowej jamy ustnej brano również pod uwagę występowanie zmian rumieniowych, nadżerek, owrzodzeń i blizn, plam białych, ognisk złuszczenia nabłonka, cech zapalenia zanikowego, obrzęku, wybroczyn, zmian o charakterze grzybiczego zapalenia lub cech infekcji wirusowych. Oznaczano także lokalizację wyżej wymienionych zmian: warga górna i dolna, język, policzek prawy i lewy, dno jamy ustnej, podniebienie twarde i miękkie oraz przedsionek jamy ustnej. Zwracano szczególną uwagę na wygląd języka, określając ukształtowanie jego powierzchni grzbietowej (wygładzony, pobruzdowany), obserwując również występowanie, ilość oraz barwę nalotu na tej powierzchni.

Nasilenie *mucositis* w jamie ustnej oceniano wg pięciostopniowej klasyfikacji utworzonej przez Światową Organizację Zdrowia [50, 63]:

- 0- Brak objawów
- 1- Bolesność +/- zaczerwienienie, bez nadżerek, pacjent może odczuwać dyskomfort w jamie ustnej
- 2- Zaczerwienienie, nadżerki; pacjent może jeszcze przyjmować pokarmy o stałej konsystencji
- 3- Rozległy rumień, owrzodzenia; pacjent przyjmuje tylko płyny
- 4- Objawy ciężkiego zapalenia, rozległe zmiany zapalno-martwicze; pacjent nie może być żywiony doustnie

Ocena stanu uzębienia:

Do oceny stanu uzębienia obliczano liczbę PUW, określającą intensywność próchnicy. Liczba ta oznacza sumę zębów stałych z aktywnym procesem próchnicowym oraz wtórnym lub przebyłym, gdy zęby zostały wypełnione, wypadły lub zostały usunięte z powodu próchnicy. Liczba PUW większa od 0 informuje zatem o tym, że pacjent jest lub był dotknięty chorobą próchnicową. Może się ona odnosić do zębów (PUWz) lub powierzchni zębów (PUWp).

W celu uzyskania dokładniejszego obrazu stanu uzębienia, poza obliczeniem liczby PUWz, przeprowadzono analizę uwzględniającą zależność poszczególnych składników.

Pz- zęby z aktywnymi ubytkami próchnicowymi i czasowymi opatrunkami; nie zalicza się zębów z przebarwieniami innego pochodzenia ani zębów z niedorozwojem szkliwa; korelacja z dynamiką choroby

Uz- zęby utracone z powodu próchnicy (zęby, które wypadły lub zostały usunięte)

Wz- zęby wypełnione, bez próchnicy wtórnej (jedno wypełnienie lub więcej); uwzględnia się również korony protetyczne

W związku z licznymi brakami w uzębieniu u badanych chorych, co związane było m.in. z poszerzeniem zakresu wskazań do ekstrakcji, w celu dokładniejszej oceny nasilenia próchnicy w tej grupie osób, obliczano wskaźnik indywidualnego, powierzchniowego natężenia próchnicy czynnej- IPNP. Wskaźnik ten określa objęcie próchnicą powierzchni zębów w odniesieniu do liczby powierzchni wszystkich zębów znajdujących się w jamie ustnej danego pacjenta. $IPNP=a/b$ gdzie:

IPNP- wskaźnik indywidualnego, powierzchniowego natężenia próchnicy

a- Liczba powierzchni z próchnicą czynną

b- Liczba wszystkich powierzchni zębów w jamie ustnej danego pacjenta

Tabela E. Charakterystyka badanej grupy ze względu na stan uzębienia

	N	Średnia	Minimum	Maksimum	SD
Pz	76	0,87	0,00	8,00	1,44
Uz	76	6,97	0,00	26,00	6,63
Wz	76	6,29	0,00	18,00	4,97
Pp	76	1,92	0,00	15,00	3,42
IPNP	76	0,02	0,00	0,25	0,04
PUWz	76	14,11	2,00	28,00	6,56

PUWz- liczba określająca intensywność próchnicy, Pz- liczba zębów z aktywnym procesem próchnicowym, Uz- liczba zębów utraconych z powodu próchnicy, Wz- liczba zębów wypełnionych z powodu próchnicy, Pp- liczba powierzchni zębów z aktywnym procesem próchnicowym, IPNP- wskaźnik indywidualnego, powierzchniowego natężenia próchnicy

Tabela F. Charakterystyka badanej grupy ze względu na stan uzębienia w zależności od rodzaju kondycjonowania

	MAC		RIC	
	średnia	SD	średnia	SD
Pz	0,84	1,53	0,92	1,26
Uz	5,98	5,91	9,00	7,62
Wz	6,35	4,91	6,16	5,19
Pp	1,78	3,18	2,20	3,91
IPNP	0,02	0,03	0,03	0,06
PUWz	13,14	6,36	16,08	6,66

PUWz- liczba określająca intensywność próchnicy, Pz- liczba zębów z aktywnym procesem próchnicowym, Uz- liczba zębów utraconych z powodu próchnicy, Wz- liczba zębów wypełnionych z powodu próchnicy, Pp- liczba powierzchni zębów z aktywnym procesem próchnicowym, IPNP- wskaźnik indywidualnego, powierzchniowego natężenia próchnicy

Oceniając stan uzębienia pacjentów z AML poddanych allo-HSCT należy podkreślić, że wszystkie ekstrakcje w tej grupie chorych wykonane zostały przed rozpoczęciem terapii kondycjonującej i żaden z chorych nie utracił zębów własnych w trakcie procedury transplantacyjnej. W ramach przygotowania do przeszczepienia, w związku ze specyfiką terapii, obowiązują rozszerzone wskazania do ekstrakcji, które omówiono we wstępie pracy. Warto zaznaczyć, że ze względu na krótki okres czasu dzielący badanie wstępne oraz badania kontrolne nie występowały różnice w intensywności próchnicy. Stan uzębienia oceniany był zatem na podstawie jednego badania przedmiotowego przeprowadzonego w pierwszym tygodniu po transplantacji.

Średnia liczba PUWz w badanej populacji wyniosła $14,11 \pm 6,56$ przy czym w grupie RIC była wyższa ($16,08 \pm 6,66$) niż w grupie MAC ($13,14 \pm 6,36$). Średnia liczba Pz również osiągnęła wyższe wartości w grupie RIC- $0,92 \pm 1,26$, w porównaniu z grupą MAC ($0,84 \pm 1,53$). Dla całej grupy średnia Pz wyniosła $0,87 \pm 1,44$. Największą różnicę pomiędzy obiema grupami zaobserwowano w przypadku średniej liczby zębów usuniętych z powodu próchnicy (liczba Uz), gdzie w grupie RIC wartość ta wyniosła $9,00 \pm 7,62$ a w grupie MAC $5,98 \pm 5,91$, nie była to jednak różnica istotna statystycznie. Średnia liczba Wz (zębów wypełnionych z powodu próchnicy) była podobna w obu grupach i wyniosła $6,16 \pm 5,19$ w grupie RIC oraz $6,35 \pm 4,91$ w MAC. Ogółem wyniosła $6,29 \pm 4,97$ (Tabela E, F). Wartości zarówno średniej liczby Pp jak i wskaźnika IPNP były nieznacznie wyższe w grupie RIC w porównaniu z grupą MAC, przy czym średnie wartości w obu tych grupach wyniosły kolejno: liczba Pp: $2,20 \pm 3,91$ i $1,78 \pm 3,18$, wskaźnik IPNP: $0,03 \pm 0,06$ i $0,02 \pm 0,03$. Nie stwierdzono różnic znamiennej statystycznie (Tabela E, F).

Tabela G. Podział badanych ze względu na liczbę zachowanych zębów i posiadane uzupełnienia protetyczne

	liczba zachowanych zębów						Liczba uzupełnień protetycznych (N=80)	
	MAC (N=54)		RIC (N=26)		Razem (N=80)			
	N	%	N	%	N	%	N	%
0	3	6	1	4	4	5	4	5
1-2	1	2	0	0	1	1	1	1
3-10	1	2	4	15	5	6	4	5
11-16	4	7	4	15	8	10	3	4
17-20	7	13	1	4	8	10	2	3
21-25	11	20	5	19	16	20	1	1
26-32	27	50	11	42	38	48	0	0

MAC- chorzy poddani terapii mieloablacyjnej, RIC- chorzy poddani terapii o zredukowanej intensywności

Oceniając stan uzębienia ze względu na liczbę zachowanych zębów własnych w badanej populacji stwierdzono, że największy odsetek stanowili pacjenci mający od 26 do 32 zębów (49%), co piąta osoba miała od 21 do 25 zębów (20%). Mniej było chorych z liczbą zachowanych zębów mieszczącą się w przedziale od 17 do 20 zębów (10%) i od 11 do 16 zębów (10%). Tylko u jednego pacjenta stwierdzono uzębienie resztkowe, a całkowite bezzębie u 4 osób (5%). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dotyczących liczby zachowanych zębów ze względu na rodzaj terapii kondycjonującej (Tabela G). Uzupełnienia protetyczne posiadało 15 pacjentów, 4 z nich nie użytkowało ich w trakcie

procedury transplantacyjnej. Dwóch chorych posiadających uzupełnienia protetyczne zarówno szczęki jak i żuchwy, użytkowało tylko uzupełnienie w szczęcie (Tabela G).

Ocena stanu higieny jamy ustnej:

Do oceny higieny jamy ustnej użyto uproszczonego wskaźnika OHI-s (ang. Oral Hygiene Index wg Greena i Vermiliona) [67], za pomocą którego oceniano obecność i stopień pokrycia powierzchni zębów osobno: płytką (DI-S) i kamieniem nazębnym (CI-S), przyjmując następujące kryteria oceny:

0 – brak płytki lub kamienia

1 – płytka lub kamień naddziąsłowy pokrywający do 1/3 powierzchni zęba

2 – płytka lub kamień naddziąsłowy pokrywający więcej niż 1/3, ale nie mniej niż 2/3 powierzchni zęba lub pojedyncze pasma kamienia poddziąsłowego

3 – płytka lub kamień naddziąsłowy pokrywający więcej niż 2/3 powierzchni zęba lub grube pasma kamienia poddziąsłowego dookoła szyjki zęba

Złogi nazębne badano na powierzchniach policzkowych zębów: 16, 11, 26, 31 oraz językowych zębów: 36 i 46. Wartość wskaźników DI-S i CI-S stanowiły średnie sumy wartości uzyskanych dla badanych zębów. Wartość OHI-S to suma DI-S i CI-S.

Wartości liczbowe wskaźników DI-S oraz CI-S wskazywały na następujący poziom higieny jamy ustnej:

- a) 0,0- 0,6: higiena dobra
- b) 0,7- 1,8: higiena dostateczna
- c) 1,9- 3,0: higiena niedostateczna

Wartości liczbowe wskaźnika OHI-S analizowano według następujących wytycznych:

- a) 0,0- 1,2: higiena dobra
- b) 1,3- 3,0: higiena dostateczna
- c) 3,0- 6,0: higiena niedostateczna

Ocena stanu tkanek przyzębia:

W ocenie stanu tkanek przyzębia zastosowano kliniczny wskaźnik chorób przyzębia PI (*Periodontal Index* wg Russella, w modyfikacji Daviesa), używając następujących kryteriów oceny:

0– brak zapalenia, ząb pełnosprawny czynnościowo.

1– łagodne, średnie zapalenie, stan zapalny stwierdza się w niektórych miejscach naokoło badanego zęba.

2– zapalenie dziąsła otaczającego ząb, brak widocznych oznak uszkodzenia przyczepu nabłonkowego.

6– zapalenie dziąsła z tworzeniem kieszonek patologicznych, uszkodzenie przyczepu nabłonkowego, umocowanie zęba dobre, brak zakłócenia funkcji.

8– ruchomość zębów, wydłużone korony kliniczne zębów, utrata funkcji żucia.

Średnią wartość wskaźnika PI dla poszczególnej osoby obliczano, sumując wartości uzyskane dla każdego zęba i dzieląc przez liczbę zachowanych zębów. Uzyskane wyniki interpretowano w następujący sposób:

- a) 0,0 – 0,2: klinicznie zdrowe przyzębie;
- b) 0,3 – 0,9: zapalenie dziąsła;
- c) 0,9 – 1,9: rozpoczynające się zapalenie przyzębia;
- d) 1,9 – 3,8: zaawansowane zapalenie przyzębia;
- e) 3,8 – 8,0: krańcowa postać choroby.

Parametry krwi monitorowane przez hematologa przez cały okres hospitalizacji, wykorzystane jako materiał niniejszej pracy, to: stężenie hemoglobiny, białka całkowitego, albumin i glukozy, liczba erytrocytów, leukocytów, neutrofilii, płytek krwi, a także CRP, INR oraz APTT.

Wszystkie informacje, zebrane podczas badania podmiotowego i przedmiotowego, zestawione były (zarówno przed jak i po wykonaniu przeszczepienia) z wynikami powyższych badań laboratoryjnych krwi.

Wszystkie wyniki oceny stanu klinicznego jamy ustnej oraz wartości parametrów laboratoryjnych porównywano z uwzględnieniem okresu badania w trakcie trwania procedury transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych tzn. przed rozpoczęciem terapii kondycjonującej oraz w pierwszym i drugim tygodniu po transplantacji.

3. Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono w programie STATISTICA PL firmy StatSoft, Inc. (2014 version 13.0). Wyniki uznano za istotne statystycznie dla $p \leq 0,05$.

Zmienne ilościowe przedstawiono za pomocą wartości średniej i odchylenia standardowego (SD). Za pomocą testu Shapiro-Wilka sprawdzono zgodność badanych zmiennych z rozkładem normalnym. Do porównania zmiennych między dwiema grupami (rodzaju kondycjonowania, występowania dolegliwości podmiotowych) zastosowano nieparametryczny test *U* Manna-Whitney'a (w przypadku, gdy rozkład zmiennych nie wykazywał zgodności z krzywą Gaussa) lub test t-Studenta (w przypadku rozkładu zmiennych zgodnym z rozkładem normalnym). W przypadku analizy różnic między więcej niż dwiema grupami, żadne z badanych zmiennych nie wykazywały zgodności rozkładu z krzywą Gaussa, dlatego analizę porównawczą wykonano przy użyciu nieparametrycznego testu Kruskala-Wallisa. W przypadku, gdy test ten wykazał statystycznie istotną różnicę, dalszą analizę przeprowadzono stosując test wielokrotnych porównań.

W celu sprawdzenia zależności między stopniem *mucositis* a wynikami skali WHO użyto testu korelacji rang Spearmana. Zmienne jakościowe przedstawiono za pomocą tabel wielodzielczych określając liczebności (N) oraz odsetek (%). W celu sprawdzenia różnic między grupami zastosowano test różnic między dwoma wskaźnikami struktury. Analizę statystyczną przeprowadzono w Katedrze i Zakładzie Informatyki i Statystyki UMP.

IV. WYNIKI

1. Dolegliwości ze strony jamy ustnej zgłaszane przez pacjentów przed i po transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych, zestawione na podstawie wyników badania podmiotowego.

- 1.1. Występowanie dolegliwości ze strony jamy ustnej z uwzględnieniem rodzaju terapii kondycjonującej.

W pracy analizowano wyniki badania podmiotowego, w którym na podstawie ankiety oceniano występowanie odczucia następujących dolegliwości ze strony jamy ustnej: bólu, parestezji, pieczenia błony śluzowej jamy ustnej, zaburzeń w odczuwaniu smaku, nadmiernego wydzielania śliny oraz nieprzyjemnego zapachu z ust u chorych w badaniu wstępnym i w kolejnych okresach po transplantacji. Wyniki oceniano ogółem- u wszystkich badanych (Rycina 1) oraz z uwzględnieniem rodzaju kondycjonowania (Tabela 1, 2).

Dolegliwością najczęściej zgłaszaną przez wszystkich badanych pacjentów był ból samoistny w obrębie jamy ustnej, który podawała w wywiadzie ponad połowa chorych- 47 osób (55%) w drugim tygodniu oraz 27 (34%) w pierwszym tygodniu po transplantacji (Rycina 1).

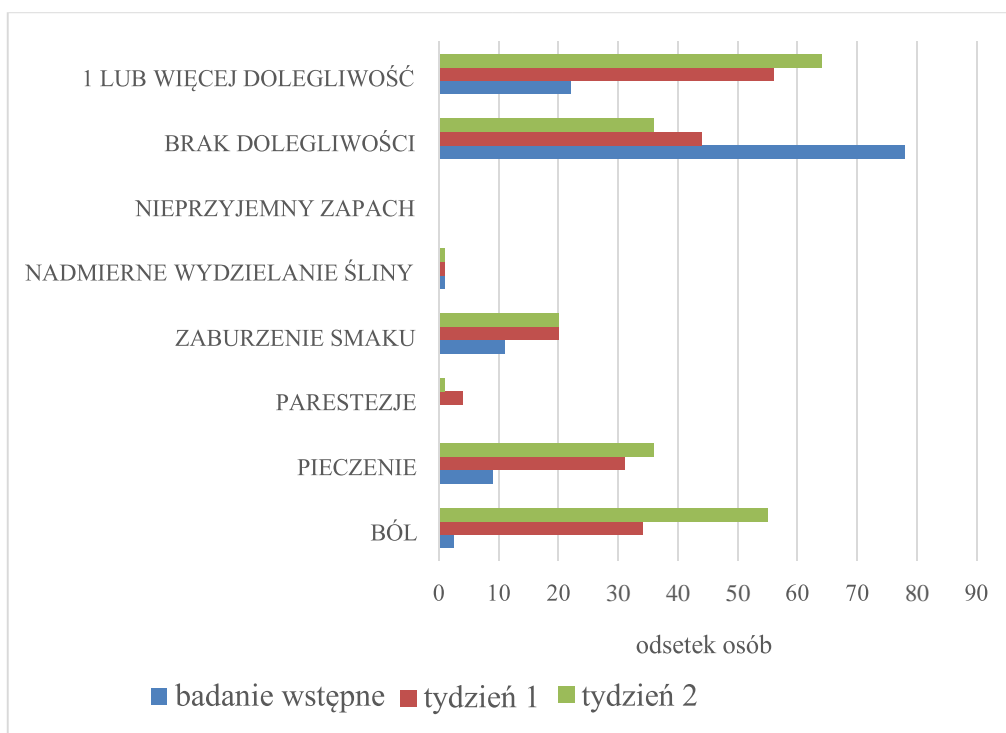
W grupie MAC odczucie bólu występowało u 20 pacjentów (37%) w pierwszym i 35 (65%) w drugim tygodniu po transplantacji, natomiast w badaniu wstępnym tylko u jednego badanego (2%). Pacjenci z grupy RIC zgłaszali tę dolegliwość rzadziej w porównaniu z grupą MAC: 1 osoba (4%) w badaniu wstępnym, 7 (27%) i 9 (35%) odpowiednio w pierwszym i drugim badaniu po przeszczepieniu. Różnica pomiędzy odsetkiem osób odczuwających ból w drugim tygodniu w grupach MAC i RIC (65% i 35%) była istotna statystycznie ($p=0,0115$).

Pieczenie błony śluzowej jamy ustnej podawało ogółem 25 (31%) osób w pierwszym i 29 (36%) w drugim badaniu (Rycina 1). Przed przeszczepieniem dolegliwość ta dotyczyła 7 (9%) chorych (4 (7%) w grupie MAC oraz 3 (12%) w RIC). W pierwszym tygodniu po transplantacji uczucie pieczenia zgłosiło 20 (37%) osób w grupie MAC i 5 (19%) w grupie RIC. Zarówno w badaniu wstępnym jak i w pierwszym różnice pomiędzy obiema grupami nie były statystycznie znamienne. W drugim badaniu częstość występowania pieczenia zwiększyła się do 46% (25 osób) w grupie MAC, natomiast w grupie RIC zmniejszyła się do 15% (4 osoby). Różnica w odsetku osób uskarżających się na tę dolegliwość w drugim tygodniu, pomiędzy badanymi grupami, była istotna statystycznie ($p=0,0068$).

Stosunkowo często chorzy zgłaszali zaburzenia smaku, które ogółem podało 9 (11%) pacjentów przed i 16 (20%) osób w obu badaniach po przeszczepieniu (Rycina 1). W grupie MAC uskarżało się na nie 7 (13%) a w grupie RIC 2 osoby (8%) już w badaniu wstępnym. W pierwszym i drugim tygodniu po transplantacji zaburzenia smaku zgłaszało odpowiednio 10 (19%) i 11 (20%) chorych w grupie MAC oraz 6 (23%) i 5 (19%) badanych w grupie RIC (wszystkie różnice statystycznie nieistotne).

Parestezje w obrębie jamy ustnej zgłosili jedynie pacjenci z grupy MAC- 3 osoby (4% badanych) w pierwszym i jedna (1% badanych) w drugim tygodniu po przeszczepieniu. Nie zgłaszano objawu parestezji w badaniu wstępnym (Tabela 1).

Najrzadziej chorzy zgłaszali: nadmierne wydzielanie śliny oraz nieprzyjemny zapach z ust. Pierwszą z tych dolegliwości zgłosił jeden pacjent w grupie MAC w obu tygodniach po transplantacji oraz jeden w grupie RIC przed przeszczepieniem. Na nieprzyjemny zapach z ust nie skarżył się żaden chory zarówno przed jak i po transplantacji (Tabela 1 i 2).



Rycina 1. Dolegliwości podmiotowe u wszystkich badanych w kolejnych okresach procedury transplantacyjnej

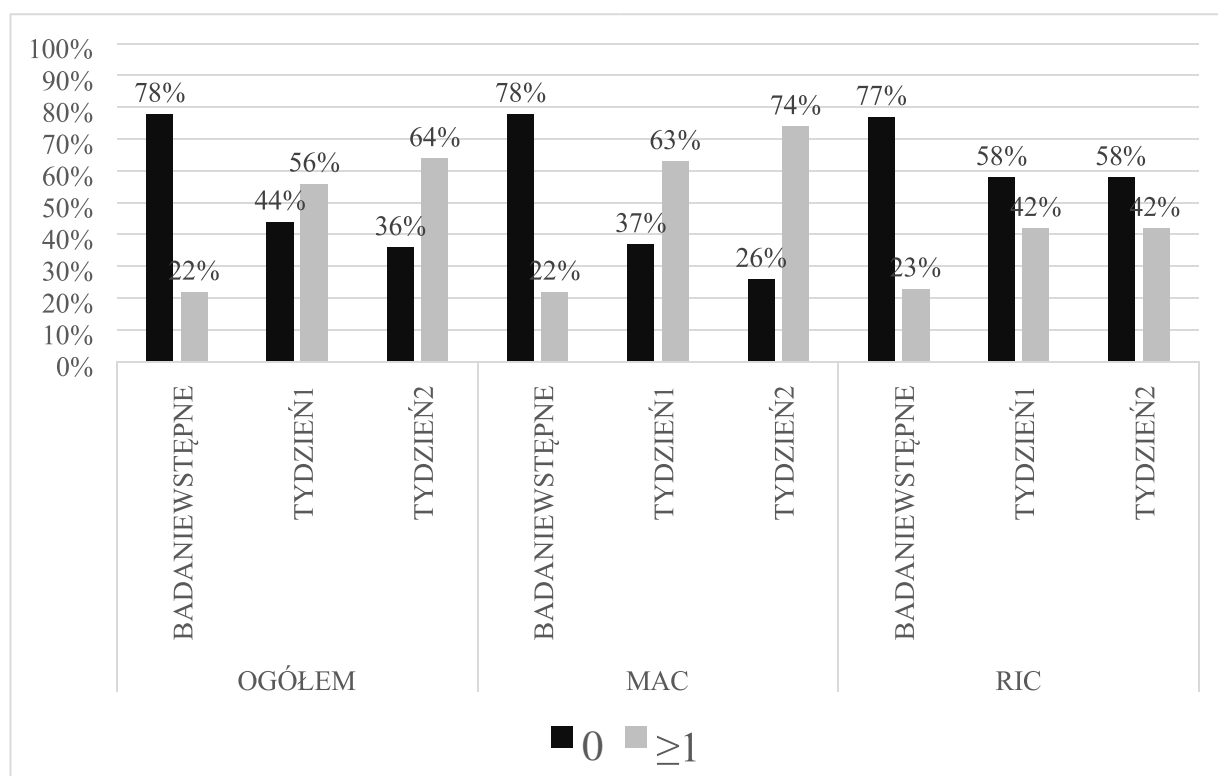
Tabela 1. Dolegliwości podmiotowe chorych z grupy MAC (poddanych terapii mieloablacyjnej) w kolejnych okresach procedury transplantacyjnej

DOLEGLIWOŚCI	MAC (N=54)					
	BADANIE WSTĘPNE		TYDZIEŃ 1		TYDZIEŃ 2	
	n	%	n	%	n	%
BÓL	1	2	20	37	35	65
PIECZENIE	4	7	20	37	25	46
PARESTEZJE	0	0	3	5	1	2
ZABURZENIE SMAKU	7	13	10	19	11	20
NADMIERNE WYDZIELANIE ŚLINY	0	0	1	2	1	2
NIEPRZYJEMNY ZAPACH	0	0	0	0	0	0
BRAK DOLEGLIWOŚCI	42	78	20	37	14	26
1 LUB WIĘCEJ DOLEGLIWOŚĆ	12	22	34	63	40	74

Tabela 2. Dolegliwości podmiotowe chorych z grupy RIC (poddanych terapii o zredukowanej intensywności) w kolejnych okresach procedury transplantacyjnej

DOLEGLIWOŚCI	RIC (N=26)					
	BADANIE WSTĘPNE		TYDZIEŃ 1		TYDZIEŃ 2	
	n	%	n	%	n	%
BÓL	1	4	7	27	9	35
PIECZENIE	3	12	5	19	4	15
PARESTEZJE	0	0	0	0	0	0
ZABURZENIE SMAKU	2	8	6	23	5	19
NADMIERNE WYDZIELANIE ŚLINY	1	4	0	0	0	0
NIEPRZYJEMNY ZAPACH	0	0	0	0	0	0
BRAK DOLEGLIWOŚCI	20	77	15	58	15	58
1 LUB WIĘCEJ DOLEGLIWOŚĆ	6	23	11	42	11	42

Ocenie poddano również wyniki dotyczące różnic pomiędzy odsetkiem osób w grupach MAC i RIC, którzy skarżyli się na co najmniej jedną dolegliwość z wyżej wymienionych (bez uwzględnienia odczucia suchości) lub nie podawali żadnej z nich w poszczególnych okresach procedury transplantacyjnej (Rycina 2). W badaniu wstępnym 62 (78%) badanych nie podawało żadnych dolegliwości w wywiadzie podmiotowym (42- 78% w grupie MAC, 20- 77% w RIC). W pierwszym tygodniu, w całej badanej populacji, zaobserwowano wzrost częstości występowania co najmniej jednej dolegliwości z 22% (18 osób) do 56% (45 osób). Największy odsetek pacjentów uskarżających się na różnego rodzaju dolegliwości podmiotowe odnotowano w drugim tygodniu u pacjentów z grupy MAC -74% (40 chorych). W grupie RIC odsetek ten nie zmienił się w drugim badaniu w porównaniu z pierwszym- 11 osób (42%). Stwierdzono, że wśród pacjentów zgłaszających różnego rodzaju dolegliwości podmiotowe po transplantacji (z wyłączeniem uczucia suchości) większy odsetek stanowią pacjenci z grupy MAC w porównaniu z RIC (w badaniu pierwszym 63% przy 42%, w drugim tygodniu 74% przy 42%). Różnica pomiędzy grupami w drugim badaniu była istotna statystycznie ($p=0,0053$).



Rycina 2. Rozkład dolegliwości podmiotowych (bez uwzględnienia uczucia suchości) w zależności od rodzaju kondycjonowania (MAC- terapia mieloablacyjna, RIC- terapia o zredukowanej intensywności)

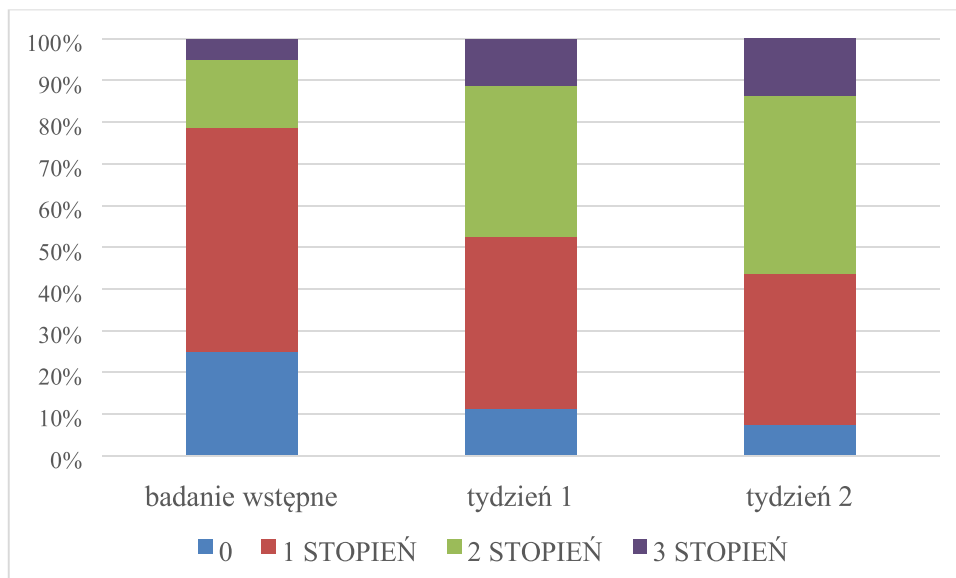
Analizie poddano także wyniki dotyczące występowania subiektywnego odczucia suchości jamy ustnej, które oceniane było w trzystopniowej skali u wszystkich badanych (Rycina 3) oraz z uwzględnieniem rodzaju kondycjonowania (Rycina 4, 5).

Ogółem odczucie suchości w badaniu wstępnym podawało 60 (75%) chorych. W badaniach po transplantacji odczucie to występowało istotnie statystycznie częściej- u 71 osób (89%) w pierwszym tygodniu ($p=0,0212$) i u 74 (92%) w drugim badaniu ($p=0,0038$) (Rycina 3). Uwzględniając rodzaj kondycjonowania, w każdym z badań wykazano wyższy odsetek chorych uskarżających się na uczucie suchości w grupie RIC w porównaniu z MAC (75% vs. 71% w badaniu wstępnym, 96% vs. 75%- w pierwszym tygodniu i 96% vs. 91% w drugim badaniu). Nie były to jednak różnice znamienne statystycznie. W obu grupach liczba chorych podających uczucie suchości w wywiadzie rosła z każdym badaniem jednak różnice istotne statystycznie ($p=0,0081$) stwierdzono tylko w grupie MAC, pomiędzy badaniem wstępnym- 38 osób (71%) a 2 tygodniem- 49 (91%) (Rycina 4 i 5).

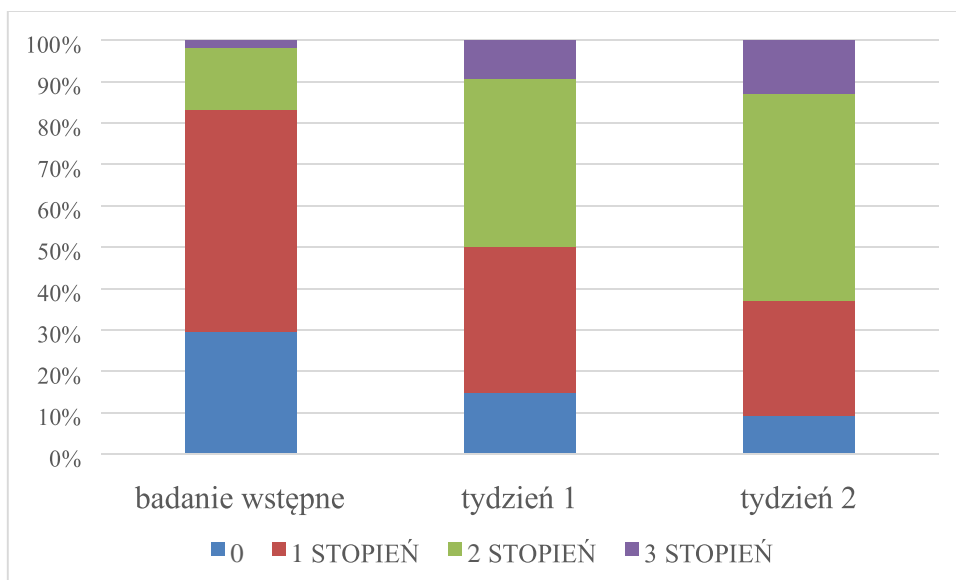
Pierwszy stopień, czyli słabo nasilone uczucie suchości, zgłaszało ogółem 43 (54%) chorych w badaniu wstępnym oraz 33 (42%) i 29 (36%) w kolejnych badaniach po przeszczepieniu, przy czym różnica pomiędzy badaniem wstępnym a drugim była istotna statystycznie ($p=0,0221$). W badaniu wstępnym analiza z uwzględnieniem rodzaju kondycjonowania, wykazała, że występowanie uczucia suchości pierwszego stopnia w obu grupach wyniosło 54% (29 osób w MAC i 14 w RIC), przy czym w grupie RIC w badaniach po transplantacji utrzymało się na tym poziomie, natomiast w grupie MAC spadło istotnie statystycznie do 35% (19 chorych) w pierwszym ($p=0,0470$) i 28% (15 osób) w drugim tygodniu ($p=0,0060$). Różnica między odsetkiem osób z suchością 1 stopnia w grupie MAC (28%) i w grupie RIC (54%) w drugim tygodniu była istotna statystycznie ($p=0,0236$) (Rycina 4, 5).

Na umiarkowane nasilenie suchości (2 stopień w skali) najczęściej skarżyli się chorzy z grupy MAC- 22 osoby (41%) w pierwszym, 27 (50%) w drugim tygodniu po transplantacji. W grupie RIC, w obu badaniach po przeszczepieniu, drugi stopień suchości zgłosiło 7 pacjentów (27%). W badaniu wstępnym odsetek osób podających w wywiadzie 2 stopień suchości wynosił 15% (8 osób) w grupie MAC i 19% (5 osób) w RIC. Różnice te nie były istotne statystycznie. Różnice statystycznie znamienne wykazano natomiast analizując odsetek chorych z umiarkowanym nasileniem suchości u wszystkich badanych- pomiędzy badaniem wstępnym- 16% a pierwszym- 36% ($p=0,0039$) oraz między wstępnym a drugim- 42% ($p=0,0003$) (Rycina 3). Podobnie w grupie MAC istotnie statystycznie częściej na suchość 2° uskarżali się pacjenci w pierwszym i drugim badaniu w porównaniu ze wstępnym ($p=0,0026$ i $p=0,0001$).

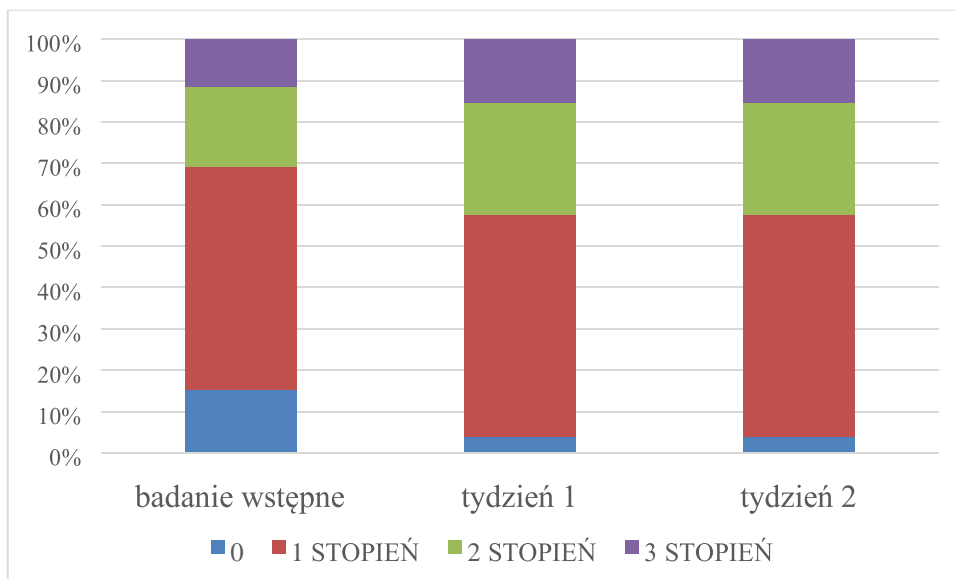
Uczucie suchości o znacznym stopniu nasilenia (trzeci stopień) zgłaszało ogółem 9 (11%) pacjentów w pierwszym i 11 (14%) w drugim badaniu po przeszczepieniu. Analizując częstość występowania 3^o suchości w zależności od rodzaju kondycjonowania nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami w kolejnych badaniach: wstępnym (MAC- 1 osoba (2%), RIC- 3 (12%)), w pierwszym (MAC- 5 (9%) i RIC- 4 (15%)) oraz w drugim tygodniu po przeszczepieniu (MAC- 7 (13%), RIC- 4 (15%)). Stwierdzono natomiast, że w grupie MAC istotnie statystycznie częściej podawano 3^o suchości w drugim tygodniu w porównaniu z badaniem wstępnym – 13% przy 2% ($p=0,0300$).



Rycina 3. Uczucie suchości w całej badanej populacji w kolejnych okresach procedury transplantacyjnej



Rycina 4. Uczucie suchości w grupie MAC (chorzy poddani terapii mieloablacyjnej) w kolejnych okresach procedury transplantacyjnej



Rycina 5. Uczucie suchości w grupie RIC (chorzy poddani terapii o zredukowanej intensywności) w kolejnych okresach procedury transplantacyjnej

1.2. Dolegliwości podmiotowe ze strony jamy ustnej w zależności od stopnia nawilżenia jamy ustnej

Analizując stopień nawilżenia błony śluzowej wśród pacjentów z AML po allo-HSCT w kolejnych tygodniach procedury transplantacyjnej stwierdzono, że w badaniu wstępnym największy odsetek stanowiły osoby z prawidłowym nawilżeniem jamy ustnej- 81% (65 chorych). Po transplantacji odsetek ten zmalał do 51% (41 osób) w pierwszym i 43% (34 osoby) w drugim tygodniu, wzrosła natomiast liczba osób z umiarkowanym nawilżeniem (2°)- z 13 (16%) do odpowiednio 36 (45%) i 41 (51%). 2° był najczęściej stwierdzanym stopniem nawilżenia błony śluzowej w drugim tygodniu po przeszczepieniu. Suchą, pergaminową błonę śluzową (3°) obserwowano najrzadziej we wszystkich badaniach- kolejno u 2 (3%), 3 (4%) i 5 (6%) chorych (Tabela 3).

Poniżej przedstawiono analizę występowania dolegliwości podmiotowych ze strony jamy ustnej u pacjentów z AML po allo-HSCT w zależności od stopnia nawilżenia jamy ustnej w kolejnych okresach procedury transplantacyjnej (Rycina 6, 7, 8).

W badaniu wstępnym wykazano istotnie wyższy ($p < 0,0001$) odsetek osób odczuwających ból, u których stwierdzono 3° nawilżenia jamy ustnej (50%) w porównaniu z grupą chorych z prawidłowym nawilżeniem, w której nie było osób podających dolegliwości bólowych (0%). Wśród chorych z nawilżeniem błony śluzowej 3°, w badaniu wstępnym, nie odnotowano poza bólem żadnych innych dolegliwości ze strony jamy ustnej, natomiast w grupie osób z prawidłowym nawilżeniem (1°) 8% podało odczucie pieczenia, 11% zaburzenia smaku i 2% nadmierne wydzielanie śliny. Największy odsetek osób uskarżających się na zaburzenia smaku oraz pieczenie w obrębie jamy ustnej w badaniu wstępnym stwierdzono wśród pacjentów z błoną śluzową pozornie nawilżoną- 2° (po 15%). Nie były to różnice istotne statystycznie (Rycina 6).

W badaniu wstępnym aż 50% osób ze stwierdzonym 3° nawilżenia błony śluzowej nie odczuwało suchości jamy ustnej, druga połowa podała w wywiadzie 3°, czyli silne uczucie suchości. Wśród osób z prawidłowym nawilżeniem oraz z nawilżeniem 2° największy odsetek chorych (57% i 46%) zgłaszał nieznaczne uczucie suchości (Tabela 3).

Tydzień po transplantacji 100% chorych z nawilżeniem 3° odczuwało ból i w porównaniu z odsetkiem osób uskarżających się na dolegliwości bólowe w grupie osób z prawidłowym nawilżeniem (22%) była to różnica istotna statystycznie ($p = 0,0034$). W pierwszym badaniu wykazano również istotną różnicę pomiędzy odsetkiem osób odczuwających pieczenie wśród osób z prawidłowym nawilżeniem- 15% a odsetkiem osób podających pieczenie ze stwierdzoną suchą błoną śluzową (3°)- 100% ($p = 0,0005$). Największy odsetek osób uskarżających się na zaburzenia smaku odnotowano wśród

chorych z 3° nawilżenia- 33% (w porównaniu do 1°- 22% i 2°- 17%). Nie były to różnice istotne statystycznie (Rycina 7).

W pierwszym tygodniu po przeszczepieniu żadna z osób w grupie ze stwierdzonym 3° nawilżenia nie podała w wywiadzie braku i nieznacznego odczucia suchości, natomiast 67% stanowiły osoby uskarżające się na umiarkowane uczucie suchości jamy ustnej (2°). Wśród chorych z prawidłowym nawilżeniem jamy ustnej 22% osób nie podawało suchości, natomiast największy odsetek (56%) stanowiły osoby z nieznacznym odczuciem suchości- 1° (Tabela 3).

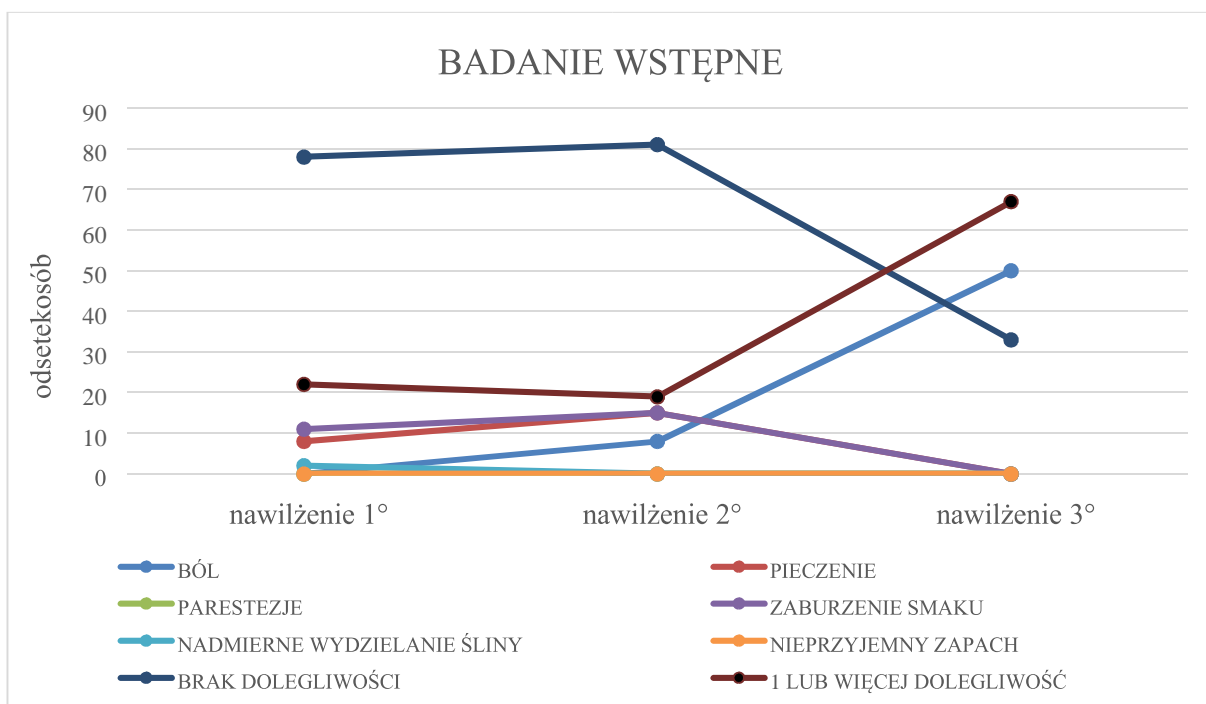
W drugim tygodniu odsetek osób odczuwających ból był istotnie wyższy w grupach z nawilżeniem 2 i 3° (odpowiednio 68% i 100%) w porównaniu do grupy osób z prawidłowym nawilżeniem- 32% ($p=0,0039$ i $p=0,0019$). Stwierdzono również istotne statystycznie różnice w odsetku osób odczuwających pieczenie pomiędzy grupami z nawilżeniem 1° a 3° ($p=0,0013$) oraz między grupami z nawilżeniem 1° i 2° ($p=0,0019$), który wynosił kolejno 15%, 49% oraz 80%. Na zaburzenia smaku najczęściej uskarżali się pacjenci z nawilżeniem 3°- 60% i odsetek ten różnił się statystycznie od odsetka w grupie z nawilżeniem 2° ($p=0,0173$) (Rycina 8).

Analizując subiektywne uczucie suchości w zależności od stopnia nawilżenia błony śluzowej w drugim tygodniu po przeszczepieniu wykazano znamienne różnice w odsetku osób podających w wywiadzie nieznaczone uczucie suchości, pomiędzy grupą z prawidłowym nawilżeniem (1°) a nawilżeniem 2° ($p=0,0011$) oraz pomiędzy grupą z nawilżeniem 1° i 3° ($p=0,0137$). Odsetek ten wynosił 59% dla grupy z 1° nawilżenia, 22% dla 2° i 0% dla osób z suchą błoną śluzową jamy ustnej (3°). Istotną statystycznie różnicę ($p=0,0010$) stwierdzono także wśród osób uskarżających się na umiarkowane uczucie suchości- 2° pomiędzy grupami z nawilżeniem 1° (23%) i 2° (61%). Silne uczucie suchości podawało w wywiadzie 80% chorych z nawilżeniem 3°, 17% z nawilżeniem 2° i żadna z osób u której stwierdzono prawidłowe nawilżenie błony śluzowej. Różnice te były istotne statystycznie- odpowiednio pomiędzy grupami z nawilżeniem 1° i 3° ($p<0,0001$), nawilżeniem 2° i 3° ($p=0,0018$) a także między grupami chorych z nawilżeniem 1° i 2° ($p=0,0116$) [Tabela 3].

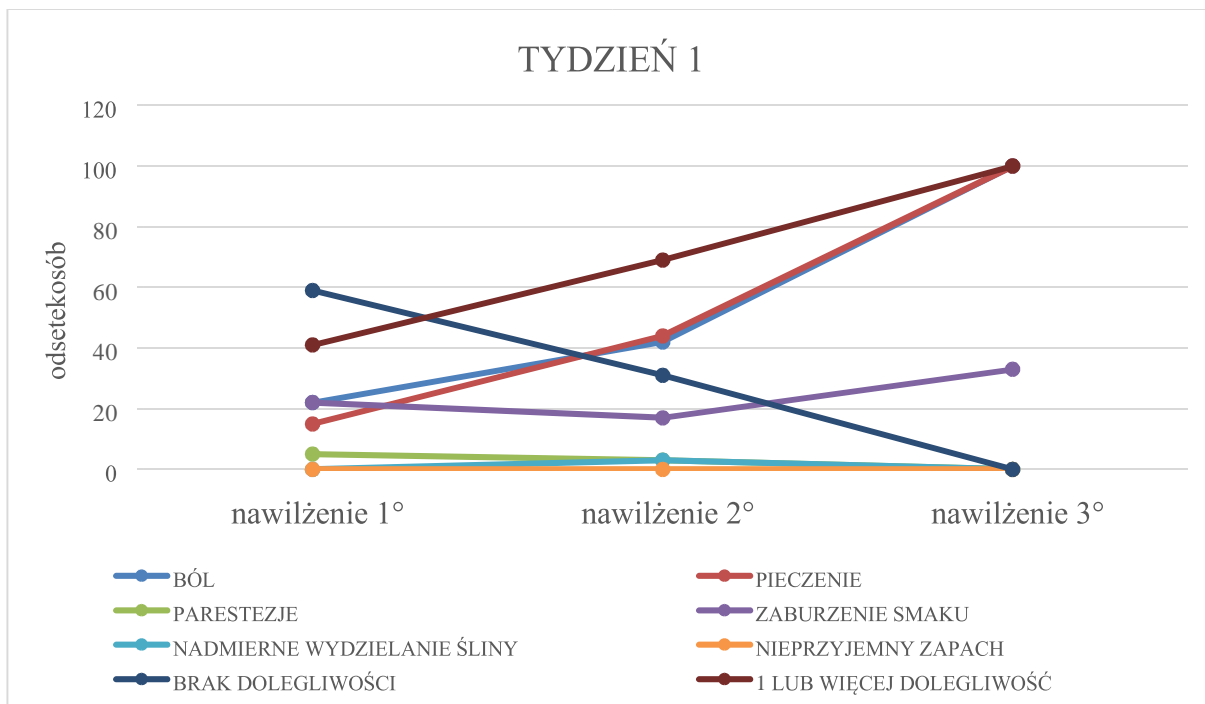
Tabela 3. Odczucie suchości w badanej populacji w zależności od stopnia nawilżenia jamy ustnej w kolejnych badaniach w trakcie procedury transplantacyjnej

		STOPNIE NAWILŻENIA								
		BADANIE WSTĘPNE			1. TYDZIEŃ PO PRZESZCZEPIENIU			2. TYDZIEŃ PO PRZESZCZEPIENIU		
		1° (N=65) 81%	2° (N=13) 16%	3° (N=2) 3%	1° (N=41) 51%	2° (N=36) 45%	3° (N=3) 4%	1° (N=34) 43%	2° (N=41) 51%	3° (N=5) 6%
SUCHOŚĆ	0	28	8	50	22	0	0	18	0	0
	1°	57	46	0	56	28	0	59	22	0
	2°	14	31	0	17	55	67	23	61	20
	3°	1	15	50	5	17	33	0	17	80

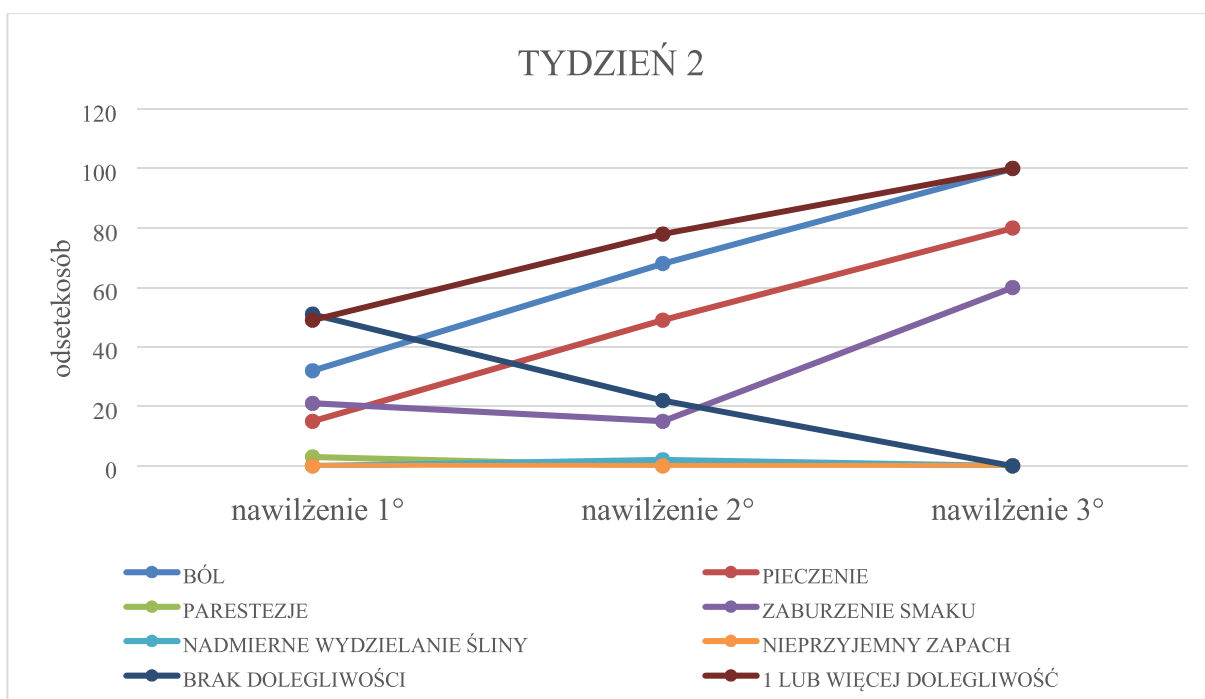
*W tabeli podano tylko wartości procentowe



Rycina 6. Dolegliwości podmiotowe ze strony jamy ustnej w zależności od stopnia nawilżenia jamy ustnej- badanie wstępne



Rycina 7. Dolegliwości podmiotowe ze strony jamy ustnej w zależności od stopnia nawilżenia jamy ustnej- pierwszy tydzień po przeszczepieniu



Rycina 8. Dolegliwości podmiotowe ze strony jamy ustnej w zależności od stopnia nawilżenia jamy ustnej- drugi tydzień po przeszczepieniu

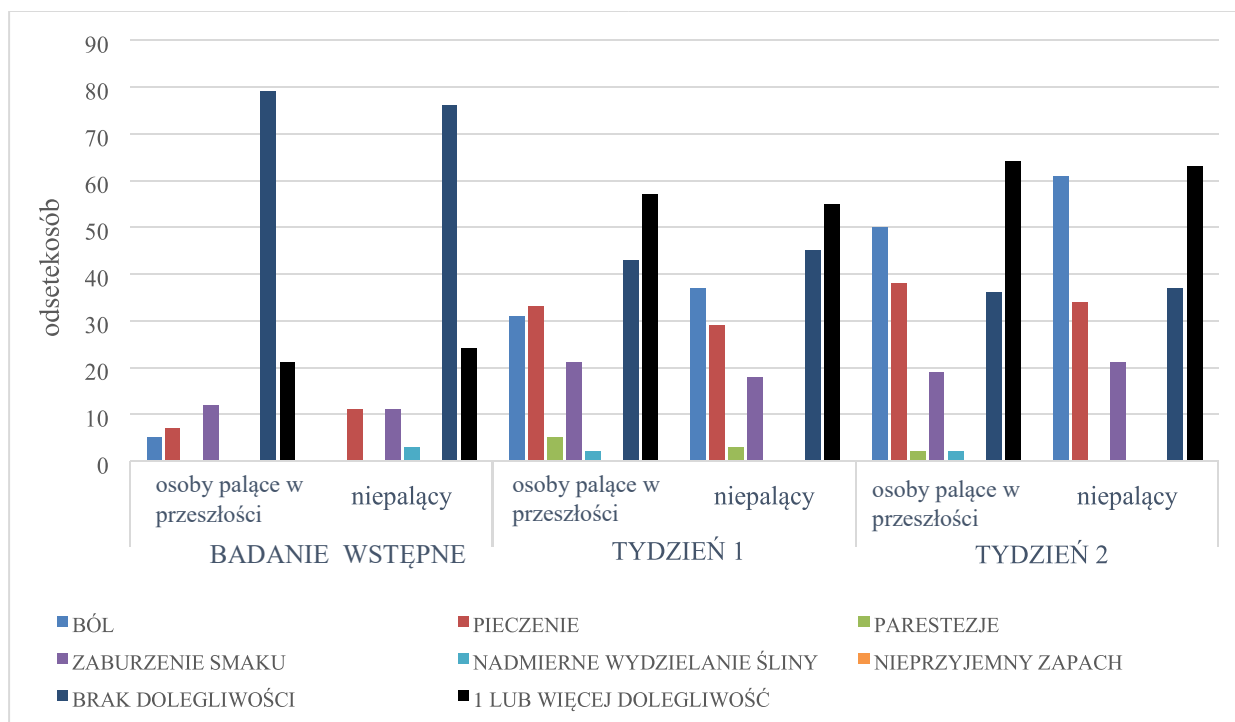
1.3. Dolegliwości podmiotowe ze strony jamy ustnej z uwzględnieniem występowania nałogu palenia papierosów

Analizując dolegliwości podmiotowe z uwzględnieniem występowania przed rozpoczęciem procedury transplantacyjnej nałogu palenia papierosów u pacjentów z AML poddanych allo-HSCT wykazano, że uczucie suchości podawał w każdym z badań wyższy odsetek osób palących w porównaniu z niepalącymi (Tabela 4). Różnicę istotną statystycznie stwierdzono przed przeszczepieniem, pomiędzy odsetkiem osób palących w przeszłości, uskarżających się podczas badania na uczucie suchości jamy ustnej 2° a odsetkiem osób niepalących, podających ten stopień w wywiadzie podmiotowym ($p=0,0221$). Stwierdzono, że przed przeszczepieniem umiarkowane uczucie suchości częściej podawały osoby palące w porównaniu z niepalącymi (6 chorych vs. 7 chorych, odpowiednio 33,5% vs. 11%). Silne uczucie suchości (3°) również zgłaszało po transplantacji procentowo więcej chorych z nałogiem palenia papierosów w przeszłości w porównaniu z osobami bez nałogu (różnice nieistotne statystycznie).

Tabela 4. Występowanie odczucia suchości jamy ustnej z uwzględnieniem występowania nałogu palenia papierosów

		BADANIE WSTĘPNE				TYDZIEŃ 1				TYDZIEŃ 2			
		Osoby palące w przeszłości (N=18)		Osoby bez nałogu palenia (N=62)		Osoby palące w przeszłości (N=18)		Osoby bez nałogu palenia (N=62)		Osoby palące w przeszłości (N=18)		Osoby bez nałogu palenia (N=62)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
SUCHOŚĆ	0°	4	22	16	26	1	6	9	13	1	6	5	8
	1°	8	44,5	35	56	8	44	25	40	8	44	21	34
	2°	6	33,5	7	11	6	33	23	37	5	28	29	37
	3°	0	0	4	7	3	17	6	10	4	22	7	11

Oceniając występowanie pozostałych dolegliwości podmiotowych zarówno ogółem jak i poszczególnych z nich, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami palącymi w przeszłości oraz niepalącymi (Rycina 9).



Rycina 9. Dolegliwości ze strony jamy ustnej z uwzględnieniem występowania nałogu palenia papierosów w przeszłości

2. Występowanie *mucositis* po przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych

2.1. Występowanie *mucositis* z uwzględnieniem rodzaju kondycjonowania

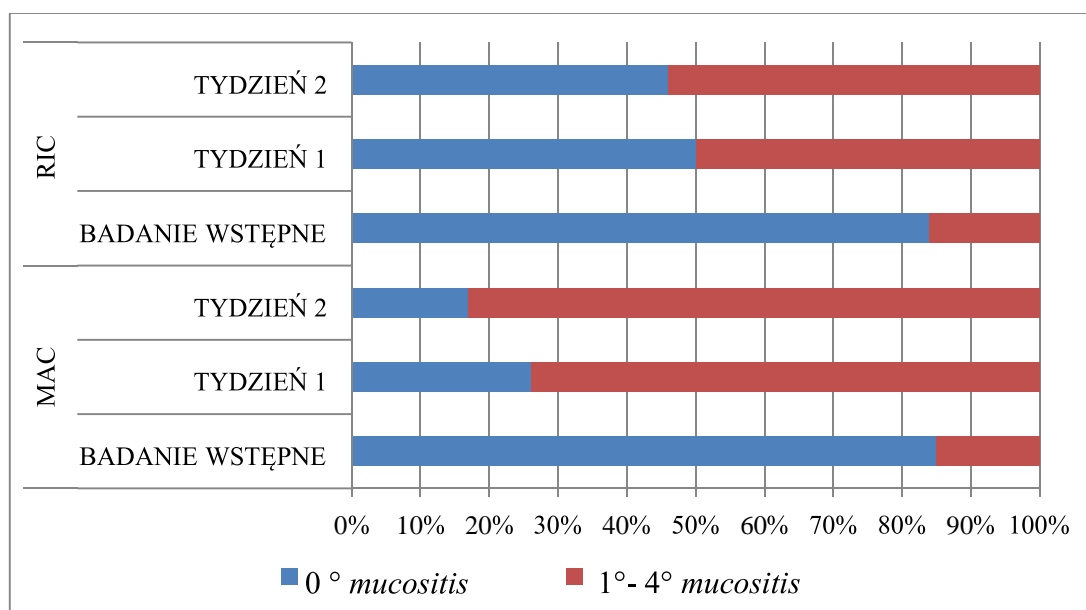
Na podstawie badania przedmiotowego analizowano nasilenie zmian zapalnych błony śluzowej po chemioterapii – *mucositis*, wg pięciostopniowej klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia. Zmiany te oceniono w kolejnych okresach procedury transplantacyjnej w całej badanej populacji (Tabela 5) oraz z uwzględnieniem terapii przygotowującej do allo-HSCT (Tabela 6). Ogółem, u wszystkich badanych pacjentów, brak objawów typowych dla *mucositis* (0° wg WHO) stwierdzono w badaniu wstępnym u 67 pacjentów (84%). W pierwszym badaniu po przeszczepieniu liczba ta zmalała do 27 chorych (34%) a w drugim tygodniu do 21 (26%). Różnice pomiędzy badaniem wstępnym a badaniami po przeszczepieniu były statystycznie istotne ($p < 0,0001$) (Tabela 5). Analizując częstość występowania 0° *mucositis* w zależności od rodzaju kondycjonowania nie wykazano istotnych różnic pomiędzy obiema grupami w badaniu wstępnym (MAC- 46 osób (85%), RIC 21 (84%)). W pierwszym tygodniu po przeszczepieniu brak *mucositis* odnotowano u 14 badanych (26%) w grupie MAC i u połowy pacjentów- 13 osób, w grupie

RIC (50%). Różnica ta była istotna statystycznie ($p=0,0335$). W badaniu drugim, 0° *mucositis* odnotowano w grupie MAC tylko u 9 chorych (17%), natomiast w grupie RIC u 12 osób (47%) i była to również różnica statystycznie znamienne ($p=0,0059$) (Tabela 6, Rycina 10). Zaczerwienienie błony śluzowej, obrzęk oraz dyskomfort w obrębie jamy ustnej, czyli *mucositis* 1 stopnia /fot.1/ stwierdzono w badaniu wstępnym u 10 osób (12,5%) w całej badanej populacji, u 34 chorych (43%) w pierwszym badaniu oraz u 26 (33%) w drugim (Tabela 5). Różnice pomiędzy badaniem wstępnym a badaniami po przeszczepieniu były statystycznie znamienne ($p<0,0001$ i $p=0,0020$). W badaniu wstępnym w grupie MAC *mucositis* 1° odnotowano u 7 osób (13%) a w RIC u 3 (12%). W pierwszym badaniu częstość występowania objawów 1° wzrosła do 46% (25 osób) w grupie MAC i 35% (9 osób) w RIC. W drugim tygodniu w grupie RIC utrzymała się na poziomie 35%, natomiast w grupie MAC odsetek wyżej wymienionych zmian wynosił 31% (17 chorych) (Tabela 6). *Mucositis* 2°- zaczerwienienie błony śluzowej oraz obecność nadżerek /fot.2/ stwierdzono przed przeszczepieniem zaledwie u 3 osób- 3,5% (1 osoba (2%)- MAC i 2 (4%)- RIC), natomiast w pierwszym tygodniu po transplantacji u 10 pacjentów (19%) w grupie MAC i 2 (8%) w RIC (ogółem u 12 (15%) chorych). W drugim tygodniu częstość występowania zmian o 2° nasilenia wzrosła zarówno w grupie MAC- 18 chorych (33%) jak i w grupie RIC- 4 (15%). Odsetek chorych z 2° objawów w całej badanej populacji był istotnie statystycznie mniejszy w badaniu wstępnym w porównaniu z odsetkiem w pierwszym i drugim badaniu ($p=0,0121$ i $p<0,0001$), natomiast różnice pomiędzy grupami MAC i RIC nie były statystycznie znamienne. *Mucositis* 3° stopnia, gdzie pojawiają się owrzodzenia błony śluzowej a pacjent może przyjmować tylko płyny, opisano w pierwszym badaniu u 4 (7%) chorych w grupie MAC oraz u 1 osoby (3,5%) w grupie RIC (ogółem u 5 (6%) chorych). W drugim tygodniu częstość występowania 3° zmian w grupie MAC wzrosła do 15% (8 osób), natomiast w grupie RIC spadła do 0% i różnica ta (pomiędzy MAC a RIC) była znamienne statystycznie ($p=0,0372$). W obu grupach u żadnego z badanych nie stwierdzono *mucositis* 3° w badaniu wstępnym (Tabela 6, Rycina 15). Różnice w całej badanej populacji w odsetku osób z zapaleniem błony śluzowej 3° pomiędzy badaniem wstępnym a kolejnymi po transplantacji były statystycznie istotne ($p=0,0261$, $p=0,0037$). Stan, w którym pacjent nie może być żywiony doustnie, z objawami ciężkiego zapalenia i rozległymi zmianami zapalno-martwiczymi (*mucositis* 4°) wystąpił w badaniach po przeszczepieniu u podobnego odsetka osób w obu grupach- w pierwszym badaniu u 2% (1 osoba w MAC) i 3,5% (1 osoba) w RIC, w drugim tygodniu u 4% zarówno w MAC (2 osoby) jak i RIC (1 osoba). Ogółem 4° *mucositis* stwierdzono zaledwie u 2 (2%) pacjentów w pierwszym badaniu i u 3 (3,5%) w drugim, w badaniu wstępnym nie odnotowano objawów zapalenia 4° u żadnego z chorych. Różnice nie były statystycznie istotne (Tabela

5 i 6). Wykazano ponadto, że w grupie MAC częstość występowania *mucositis* 0° istotnie statystycznie zmalała w kolejnych badaniach po przeszczepieniu w porównaniu z badaniem wstępnym ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$), natomiast częstość występowania *mucositis* 1° ($p = 0,0002$, $p = 0,0240$), 2° ($p = 0,0040$, $p < 0,0001$) i 3° ($p = 0,0478$, $p = 0,0031$) zwiększyła się znamienne statystycznie w obu badaniach po transplantacji. W grupie MAC nie stwierdzono różnic statystycznie istotnych pomiędzy kolejnymi tygodniami dla częstości *mucositis* 4°. W grupie RIC znamienne różnice wykazano jedynie między badaniem wstępnym a pierwszym tygodniem ($p = 0,0091$) oraz badaniem wstępnym a drugim ($p = 0,0041$) dla *mucositis* 0° (Tabela 6, Rycina 10).

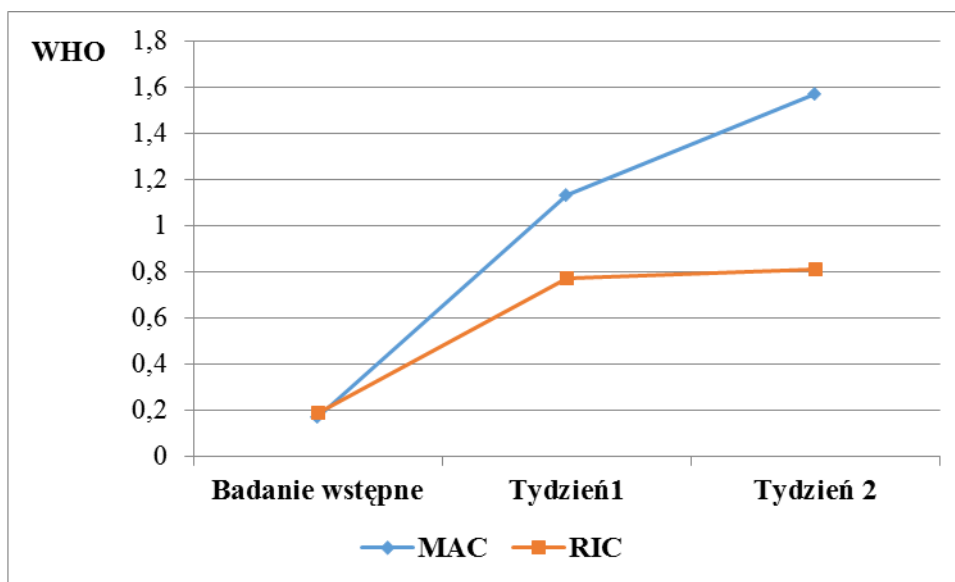
Tabela 5. Występowanie *mucositis* w badanej populacji

STOPIEŃ MUCOSITIS	OGÓŁEM					
	BADANIE WSTĘPNE		TYDZIEŃ 1		TYDZIEŃ 2	
	n	%	n	%	n	%
0	67	84	27	34	21	26
1	10	12,5	34	43	26	33
2	3	3,5	12	15	22	27,5
3	0	0	5	6	8	10
4	0	0	2	2	3	3,5



Rycina 10. Występowanie *mucositis* z uwzględnieniem rodzaju kondycjonowania (MAC- terapia mieloablacyjna, RIC- terapia o zredukowanej intensywności)

Najwyższy średni poziom wskaźnika *mucositis* wg WHO odnotowano w drugim tygodniu w grupie MAC- 1,59, natomiast w grupie RIC w tym samym okresie badania wyniósł 0,8. W grupie RIC stwierdzono minimalny wzrost wartości wskaźnika w drugim tygodniu względem pierwszego, natomiast w grupie MAC poziom ten wzrósł znacznie- z 1,14 do 1,59. W obu grupach zaobserwowano istotny wzrost wskaźnika *mucositis* w pierwszym badaniu po przeszczepieniu względem badania wstępnego. W obu badaniach po przeszczepieniu nasilenie *mucositis* wzrosło względem badania wstępnego, przy czym większe było w grupie MAC w porównaniu z RIC (Rycina 11).



Rycina 11. Średni poziom wskaźnika mucositis wg WHO w kolejnych tygodniach procedury transplantacyjnej z uwzględnieniem rodzaju kondycjonowania (MAC- terapia mieloablacyjna, RIC- terapia o zredukowanej intensywności)

Tabela 6. Występowanie *mucositis* z uwzględnieniem rodzaju kondycjonowania

STOPIEŃ MUCOSITIS	MAC (N=54)						RIC (N=26)					
	BADANIE WSTĘPNE		TYDZIEŃ 1		TYDZIEŃ 2		BADANIE WSTĘPNE		TYDZIEŃ 1		TYDZIEŃ 2	
	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
0	46	85	14	26	9	17	22	84	13	50	12	46
1	7	13	25	46	17	31	3	12	9	35	9	35
2	1	2	10	19	18	33	2	4	2	8	4	15
3	0	0	4	7	8	15	0	0	1	3,5	0	0
4	0	0	1	2	2	4	0	0	1	3,5	1	4

MAC- chorzy poddani terapii mieloablacyjnej, RIC- chorzy poddani terapii o zredukowanej intensywności

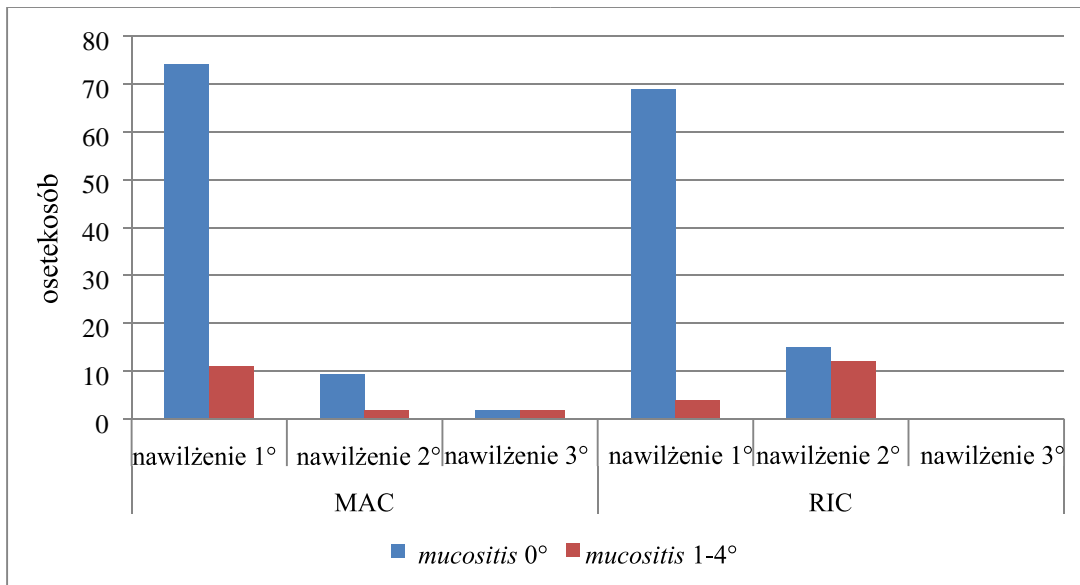
2.2 Występowanie *mucositis* w zależności od stopnia nawilżenia błony śluzowej

Analiza występowania *mucositis* w zależności od stopnia nawilżenia jamy ustnej wykazała dodatnie korelacje pomiędzy stopniami *mucositis* wg WHO a stopniami nawilżenia błony śluzowej jamy ustnej w badaniu wstępnym ($r=0,26$), w pierwszym tygodniu ($r=0,41$) i drugim ($r=0,43$) ($p<0,05$). W każdym z badań w trakcie procedury transplantacyjnej stwierdzano, że im bardziej sucha błona śluzowa, tym silniejsze są objawy *mucositis* u badanych pacjentów.

Ocenie poddano także występowanie *mucositis* w zależności od stopnia nawilżenia i rodzaju terapii kondycjonującej (Rycina 12, 13, 14). W grupie MAC wśród chorych, u których obserwowano objawy *mucositis*, w badaniach po przeszczepieniu najczęściej stwierdzano pozorne nawilżenie błony śluzowej (2°)- 22 osoby (41%) w pierwszym tygodniu i 27 osób (50%) w drugim. W grupie RIC, wśród pacjentów z *mucositis* pozorne nawilżenie stwierdzano w pierwszym tygodniu po przeszczepieniu minimalnie częściej niż prawidłowe nawilżenie- 7 osób (27%) vs. 6 osób (23%), a w drugim tygodniu oba stopnie nawilżenia obserwowano z taką samą częstotliwością- 6 osób (23%). Po przeszczepieniu nawilżenie 2° wśród osób z *mucositis* częściej stwierdzano w grupie MAC w porównaniu z RIC, w drugim tygodniu różnica ta była statystycznie znamienne ($p=0,0216$). Wśród chorych bez *mucositis*, pierwszym tygodniu po przeszczepieniu istotnie wyższy odsetek osób z nawilżeniem 2° zaobserwowano w grupie RIC (19% vs 4%, $p=0,0271$).

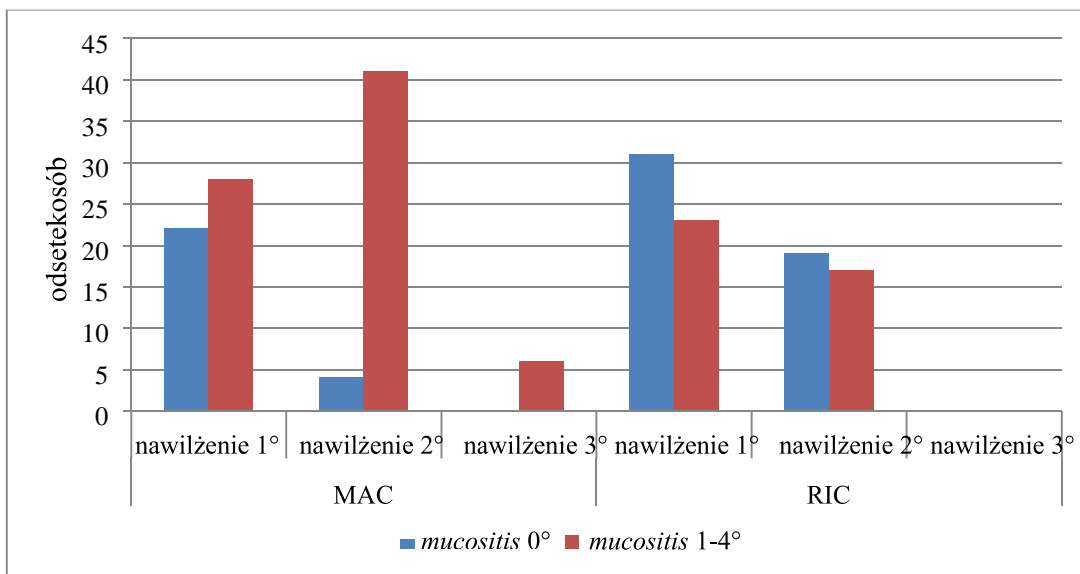
Nawilżenie 3° obserwowano rzadko- wśród osób z *mucositis*: w grupie MAC u 3 osób (6%) w obu badaniach po przeszczepieniu, w grupie RIC zaledwie u 1 (4%) w drugim tygodniu i u żadnej z osób w pierwszym tygodniu. U pacjentów bez *mucositis* nie obserwowano 3° nawilżenia w żadnym z badań po transplantacji (Rycina 12, 13, 14).

Odsetek osób z prawidłowym nawilżeniem błony śluzowej w badaniu wstępnym był wyższy w grupie MAC zarówno wśród chorych z *mucositis* (11% vs. 4%) jak i bez tych objawów (74% vs 69%). Po przeszczepieniu odsetek chorych z nawilżeniem 1° wśród osób z *mucositis* był również wyższy w Grupie MAC (28% vs. 23% w obu badaniach), natomiast wśród osób bez *mucositis* odsetek ten był wyższy w grupie RIC (31% vs. 22% w pierwszym i 27% vs. 11% w drugim tygodniu). Różnice te nie były statystycznie istotne (Rycina 13, 14, 15).



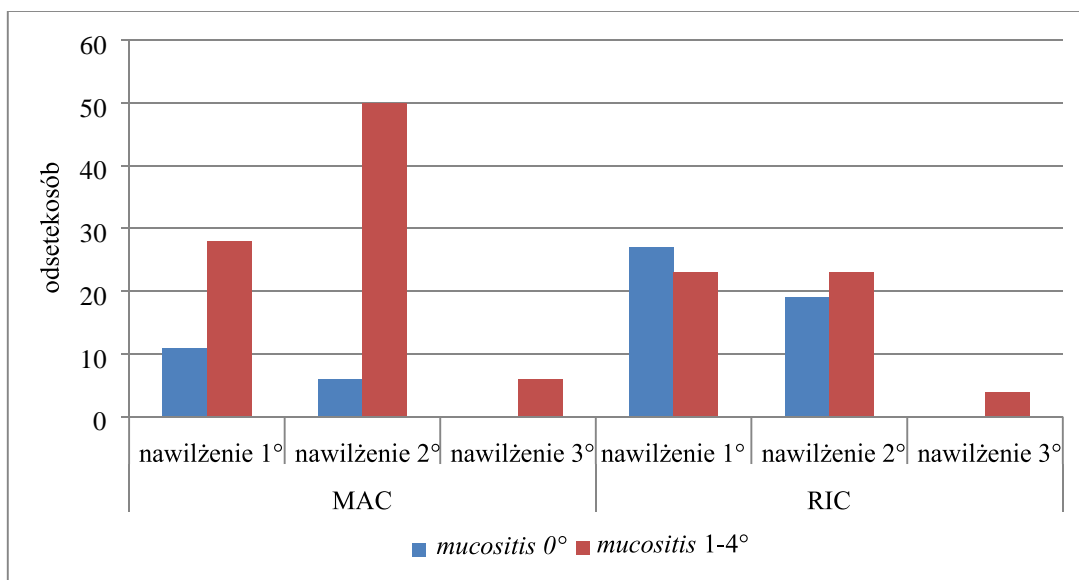
MAC- terapia mieloablacyjna, RIC- terapia o zredukowanej intensywności

Rycina 12. Występowanie *mucositis* w zależności od stopnia nawilżenia jamy ustnej i rodzaju kondycjonowania- badanie wstępne



MAC- terapia mieloablacyjna, RIC- terapia o zredukowanej intensywności

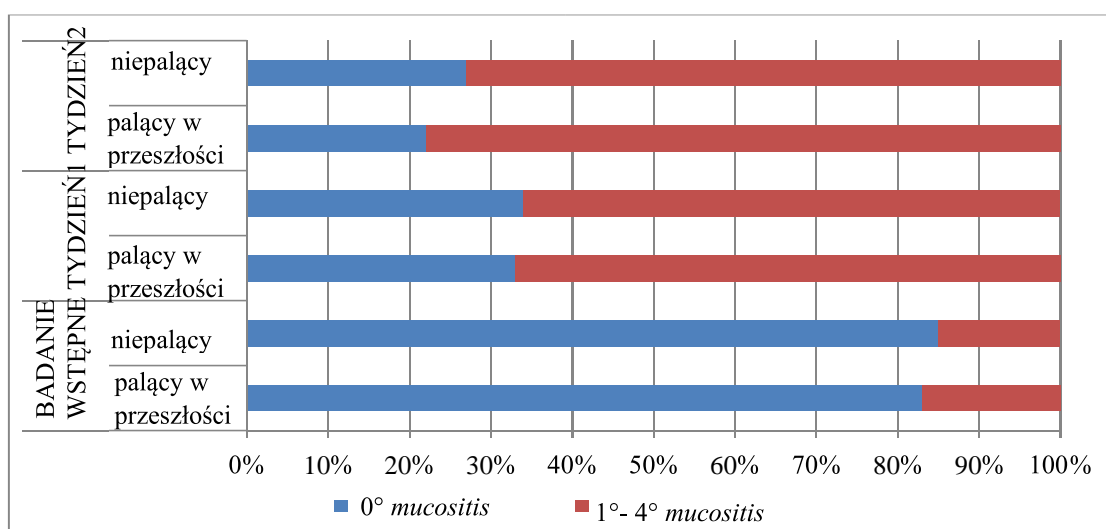
Rycina 13. Występowanie *mucositis* w zależności od stopnia nawilżenia jamy ustnej i rodzaju kondycjonowania- tydzień 1



Rycina 14. Występowanie *mucositis* w zależności od stopnia nawilżenia jamy ustnej i rodzaju kondycjonowania- tydzień 2

2.3 Występowanie *mucositis* z uwzględnieniem nałogu palenia papierosów

Na podstawie badania przedmiotowego oceniono nasilenie *mucositis* u pacjentów z AML po allo-HSCT, z uwzględnieniem występowania u nich nałogu palenia papierosów przed rozpoczęciem procedury transplantacyjnej oraz czasu jaki upłynął po chemioterapii. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w nasileniu zmian zapalnych błony śluzowej jamy ustnej w poszczególnych okresach procedury transplantacyjnej pomiędzy grupą osób palących papierosy a osobami bez nałogu nikotynowego (Rycina 15).



Rycina 15. Występowanie *mucositis* w kolejnych tygodniach procedury transplantacyjnej z uwzględnieniem nałogu palenia papierosów w przeszłości

3. Występowanie zmian patologicznych na błonie śluzowej u pacjentów z ostrą białaczką szpikową poddanych allogenicznemu przeszczepieniu komórek krwiotwórczych

3.1. Występowanie zmian patologicznych na błonie śluzowej jamy ustnej w zależności od rodzaju kondycjonowania

Na podstawie badania przedmiotowego, oceniono występowanie różnych zmian patologicznych na błonie śluzowej jamy ustnej pacjentów z AML w trakcie procedury allo-HSCT, w zależności od rodzaju terapii kondycjonującej (Tabela 8, Rycina 16). U większości pacjentów poddanych transplantacji, z różną częstotliwością występowały: zmiany rumieniowe, zmiany barwnikowe, impresje na języku, linea alba, morsicatio buccae, nadżerki, owrzodzenia, obrzęk błony śluzowej, błądź błony śluzowej, plamy białe, wybroczyny, zanik brodawek nitkowatych języka, złuszczone zapalenie warg, kątowe zapalenie warg oraz pęcherze i pęcherzyki (Tabela 7).

Co najmniej jedna zmiana patologiczna w jamie ustnej występowała u 67 (83%) pacjentów z AML po allo-HSCT w badaniu wstępnym, u 79 (98%) w pierwszym oraz 69 (85%) w drugim badaniu. Różnice między badaniem wstępnym a pierwszym oraz między pierwszym a drugim były istotne statystycznie ($p=0,0006$, $p=0,0018$). Najczęściej w każdym z badań obserwowano obfity nalot na grzbietowej powierzchni języka- odpowiednio u 46 (57%), 41 (51%) i 33 (41%) chorych, przy czym częstość występowania tej zmiany malała z kolejnym badaniem, a różnica między badaniem wstępnym i drugim po transplantacji była istotna statystycznie ($p=0,0417$). Często obserwowano także zmiany rumieniowe (kolejno u 21 (26%), 29 (36%) i 30 (37%) chorych), nadżerki i owrzodzenia, wybroczyny oraz złuszczone zapalenie warg. Ilość pacjentów, u których stwierdzono nadżerki i owrzodzenia wzrosła istotnie w obu badaniach po transplantacji (19 (23%) i 25 (31%) chorych) względem badania wstępnego- 5 osób (6%) ($p=0,0023$ i $p<0,0001$). Istotny statystycznie wzrost po przeszczepieniu zaobserwowano również w przypadku pacjentów ze stwierdzonymi wybroczynami- 21 osób (26%) i 17 (21%) w porównaniu z 5 chorymi (6%) przed transplantacją ($p=0,0005$, $p=0,0052$), a także w przypadku chorych ze złuszczone zapaleniem warg- różnica pomiędzy badaniem wstępnym i pierwszym była znamienna statystycznie 6 (7%) vs. 16 (20%) ($p=0,0155$).

W grupie chorych poddanych kondycjonowaniu typu MAC co najmniej jedną zmianę na błonie śluzowej stwierdzono u 44 chorych (81%) w badaniu wstępnym oraz u 54 (100%) i 45 (83%) w badaniach po przeszczepieniu (Tabela 8, Rycina 16). Różnice pomiędzy badaniem wstępnym a pierwszym ($p=0,0008$) oraz między pierwszym a drugim ($p=0,0015$) były istotne statystycznie. Wśród poszczególnych zmian w grupie MAC (Tabela 8), przeważał obfity nalot na powierzchni grzbietowej języka, który stwierdzono odpowiednio

u 26 osób (48%), 27 osób (50%) i 20 osób (37%). W drugim tygodniu równie często stwierdzano nadżerki i owrzodzenia- 20 chorych (37%). W badaniu wstępnym frekwencja występowania tych zmian była istotnie statystycznie niższa, zarówno w porównaniu do badania w pierwszym tygodniu- 3 osoby (6%) w porównaniu do 14 osób (26%), jak i w drugim tygodniu- 3 osoby (6%) w porównaniu do 20 chorych- 37% ($p=0,0046$, $p=0,0001$). Nieco rzadziej wśród chorych z grupy MAC opisywano zmiany rumieniowe- w badaniu wstępnym 13 osób (24%), w pierwszym tygodniu- 20 (37%), w drugim tygodniu- 18 osób (33%) oraz linea alba i morsicatio buccae- odpowiednio u 11 (20%), 9 (17%) i 8 osób (15%). Złuszczające zapalenie warg miało kolejno 5 (9%), 13 (24%) i 12 osób (22%) a różnica pomiędzy badaniem wstępnym i pierwszym po przeszczepieniu była istotna statystycznie ($p=0,0357$). Wybroczyny stwierdzono w tej grupie w kolejnych badaniach u 3 (6%) 10 (19%) i 7 osób (13%), przy czym różnica pomiędzy badaniem wstępnym a pierwszym była statystycznie znamienne ($p=0,0411$). Pozostałe zmiany występowały rzadziej (od 0% do 11%). W grupie MAC u żadnego z chorych nie odnotowano zmian barwnikowych na błonie śluzowej jamy ustnej (Tabela 8).

W grupie pacjentów poddanych kondycjonowaniu RIC co najmniej jedną zmianę na błonie śluzowej stwierdzono u 23 (88%) chorych przed transplantacją oraz u 25 (96%) i 24 (92%) pacjentów w badaniach po przeszczepieniu (Rycina 16). Analizując poszczególne zmiany w grupie RIC, podobnie jak w grupie MAC, w kolejnych badaniach najczęściej stwierdzano obfity nalot na powierzchni grzbietowej języka- 20 (77%), 14 (54%), 13 osób (50%). Różnica pomiędzy badaniem wstępnym a drugim była statystycznie znamienne ($p=0,0432$). W dalszej kolejności, w grupie RIC, odnotowano zmiany rumieniowe: w badaniu wstępnym u 8 chorych (31%), w pierwszym tygodniu u 9 (35%) a w drugim badaniu u 12 osób (46%). Wybroczyny stwierdzono kolejno u 2 (8%), 11 (42%) i 10 osób (38%), przy czym różnice pomiędzy badaniem wstępnym a badaniami po przeszczepieniu były statystycznie istotne ($p=0,0046$, $p=0,0102$). Nadżerki i owrzodzenia stwierdzono u 2 osób (8%) przed przeszczepieniem oraz u 5 (19%) w obu badaniach po transplantacji. Linea alba i morsicatio buccae miały 2 osoby (8%) w badaniu wstępnym oraz 5 (19%) i 3 (12%) w następnych badaniach. Pozostałe zmiany występowały rzadziej (od 0% do 12%). W grupie RIC u żadnej z badanych osób nie odnotowano pęcherzy ani pęcherzyków oraz zaniku brodawek nitkowatych języka (Tabela 8).

Analiza porównawcza zmian występujących na błonie śluzowej jamy ustnej w zależności od rodzaju kondycjonowania wykazała różnicę istotną statystycznie w badaniu wstępnym pomiędzy grupami MAC i RIC dotyczącą występowania obfitego nalotu na powierzchni grzbietowej języka ($p=0,0140$). Wyższą częstość występowania tych zmian stwierdzono w

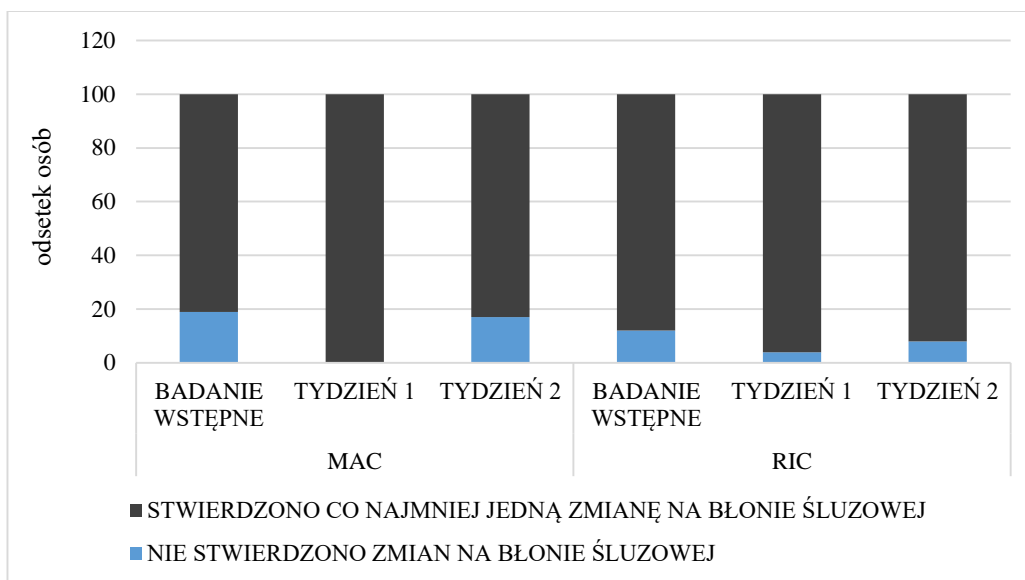
grupie RIC- 20 osób (70%) w porównaniu z MAC- 26 osób (48%). W pozostałych badaniach obfity nalot również częściej występował w grupie RIC, nie były to jednak różnice statystycznie istotne (Tabela 8). We wszystkich badaniach stwierdzono wyższy odsetek wybroczyn w grupie RIC w porównaniu z MAC, przy czym w pierwszych i drugim tygodniu po przeszczepieniu były to różnice statystycznie znamienne. W badaniu pierwszym wybroczyny miało 11 chorych (42%) z grupy RIC i 10 osób (19%) z MAC ($p=0,0290$), natomiast w drugim tygodniu zmiany te odnotowano u odpowiednio 10 (38%) i 7 osób (13%)- $p=0,0103$. Złuszczające zapalenie warg częściej obserwowano w grupie MAC (w kolejnych badaniach- 9, 24 i 22%) w porównaniu do RIC (4, 12 i 4%), przy czym różnica statystycznie znamienne dotyczyła tylko drugiego tygodnia ($p=0,0404$). Nadżerki i owrzodzenia w każdym z badań również częściej stwierdzano w grupie MAC (kolejno 6, 26 i 37%) w porównaniu z RIC (8, 19 i 19%), nie były to różnice istotne statystycznie (Tabela 8).

Tabela 7. Występowanie zmian na błonie śluzowej jamy ustnej u wszystkich badanych

TYP ZMIANY	Ogółem					
	BADANIE WSTĘPNE		TYDZIEŃ 1		TYDZIEŃ 2	
	N	%	n	%	n	%
zmiany rumieniowe	21	26	29	36	30	37
zmiany barwnikowe	1	1	0	0	0	0
impresje na języku	8	10	8	10	7	9
linea alba/morsicatio buccae	13	16	14	17	11	14
nadżerki i owrzodzenia	5	6	19	23	25	31
obrzęk błony śluzowej	0	0	6	7	4	5
bladość błony śluzowej	4	5	5	6	6	7
plamy białe	3	4	5	6	7	9
wybroczyny	5	6	21	26	17	21
zanik brodawek nitkowatych języka	1	1	6	7	5	6
obfity nalot na powierzchni grzbietowej języka	46	57	41	51	33	41
złuszczające zapalenie warg	6	7	16	20	13	16
kątowe zapalenie warg	0	0	3	4	2	2
pęcherze i pęcherzyki	0	0	1	1	2	2
inne	6	7	3	4	2	2
LICZBA I ODSETEK OSÓB, U KTÓRYCH NIE STWIERDZONO ZMIAN NA BŁONIE ŚLUZOWEJ	13	16	1	1	11	14
LICZBA I ODSETEK OSÓB, U KTÓRYCH STWIERDZONO CO NAJMNIEJ JEDNĄ ZMIANĘ NA BŁONIE ŚLUZOWEJ	67	83	79	98	69	85

Tabela 8. Występowanie zmian patologicznych na błonie śluzowej jamy ustnej w zależności od rodzaju kondycjonowania (MAC- terapia mieloablacyjna, RIC- terapia o zredukowanej intensywności)

TYP ZMIANY	MAC (N=54)						RIC (N=26)					
	BADANIE WSTĘPNE		TYDZIEŃ 1		TYDZIEŃ 2		BADANIE WSTĘPNE		TYDZIEŃ 1		TYDZIEŃ 2	
	N	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
zmiany rumieniowe	13	24	20	37	18	33	8	31	9	35	12	46
zmiany barwnikowe	0	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0	0
impresje na języku	6	11	6	11	5	9	2	8	2	8	2	8
linea alba/morsicatio buccae	11	20	9	17	8	15	2	8	5	19	3	12
nadżerki i owrzodzenia	3	6	14	26	20	37	2	8	5	19	5	19
obrzęk błony śluzowej	0	0	4	7	2	4	0	0	2	8	2	8
bladość błony śluzowej	3	6	4	7	5	9	1	4	1	4	1	4
plamy białe	2	4	4	7	6	11	1	4	1	4	1	4
wybroczyny	3	6	10	19	7	13	2	8	11	42	10	38
zanik brodawek nitkowatych języka	1	2	6	11	5	9	0	0	0	0	0	0
obfity nalot na powierzchni grzbietowej języka	26	48	27	50	20	37	20	77	14	54	13	50
złuszczające zapalenie warg	5	9	13	24	12	22	1	4	3	12	1	4
kątowe zapalenie warg	0	0	2	4	1	2	0	0	1	4	1	4
pęcherze i pęcherzyki	0	0	1	2	2	4	0	0	0	0	0	0
inne	5	9	2	4	1	2	1	4	1	4	1	4



Rycina 16. Występowanie zmian patologicznych na błonie śluzowej jamy ustnej w zależności od rodzaju kondycjonowania (MAC- terapia mieloablacyjna, RIC- terapia o zredukowanej intensywności)

Ocena lokalizacji wykwitów na błonie śluzowej jamy ustnej pacjentów z AML po allo-HSCT wykazała, że w każdym z badań zmiany lokalizowały się przede wszystkim na języku – po 51 osób (64%) i na błonie śluzowej policzków- kolejno 35, 44 i 48 osób (odpowiednio 44%, 55% i 60%) (Tabela 9). Istotny wzrost częstości występowania zmian po przeszczepieniu zaobserwowano w obrębie warg- 8 osób (10%) vs. 19 (24%) i 20 (25%) ($p=0,0184$, $p=0,0125$) a także w okolicy podjęzykowej i na dnie jamy ustnej. - 7 osób (9%) vs. 16 (20%) i 17 (21%) ($p=0,0482$, $p=0,0335$).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w lokalizacji zmian patologicznych w zależności od rodzaju kondycjonowania. W badaniu wstępnym zmiany na języku stwierdzono u 31 (57%) chorych w grupie MAC oraz u 20 (77%) osób w RIC. W obu badaniach po przeszczepieniu, w grupie MAC, odsetek zmian na języku nieznacznie wzrósł- 61% (33 osoby), natomiast w grupie RIC zmalał do 69% (18 osób). Liczba osób ze zmianami na błonie śluzowej policzków zwiększała się w obu grupach- w grupie MAC w kolejnych badaniach wyniosła 26 (48%), 29 (54%) i 33 osoby (61%), natomiast w grupie RIC- 9 (36%) w badaniu wstępnym i 15 osób (58%) w badaniach po przeszczepieniu. Rzadziej, w obu grupach, zajęte były okolica podjęzykowa i dno jamy ustnej oraz podniebienie twarde i miękkie. Odsetek osób ze zmianami w tych lokalizacjach był wyższy w badaniach po przeszczepieniu w porównaniu z badaniem wstępnym ale nie były to różnice statystycznie istotne. Zmiany na wargach pojawiły się w grupie MAC przed przeszczepieniem u 6 chorych (11%), natomiast po transplantacji

w obu badaniach obserwowano je istotnie statystycznie częściej- u 16 (30%) pacjentów (p=0,0145). W grupie RIC wargi zajęte były w kolejnych badaniach u 2 (8%), 3 (12%) i 4 (15%) osób. Zmiany na dziąsłach stwierdzono w grupie MAC zaledwie u 3 (5,5%) osób w badaniu wstępnym oraz u 4 (7%) w obu tygodniach po transplantacji. W grupie RIC zmiany w tej lokalizacji stwierdzono u 2 badanych (8%) przed przeszczepieniem i w pierwszym tygodniu oraz u 4 (15%) w drugim tygodniu po transplantacji (Tabela 9).

Tabela 9. Lokalizacja zmian patologicznych na błonie śluzowej jamy ustnej u wszystkich badanych oraz w zależności od rodzaju kondycjonowania

	OGÓŁEM						MAC (N=54)						RIC (N=26)					
	BADANIE WSTĘPNE		TYDZIEŃ 1		TYDZIEŃ 2		BADANIE WSTĘPNE		TYDZIEŃ 1		TYDZIEŃ 2		BADANIE WSTĘPNE		TYDZIEŃ 1		TYDZIEŃ 2	
	N	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
wargi	8	10	19	24	20	25	6	11	16	30	16	30	2	8	3	12	4	15
błona śluzowa policzków	35	44	44	55	48	60	26	48	29	54	33	61	9	36	15	58	15	58
okolica podjęzykowa i dno jamy ustnej	7	9	16	20	17	21	6	11	12	22	12	22	1	4	4	15	5	19
język	51	64	51	64	51	64	31	57	33	61	33	61	20	77	18	69	18	69
podniebienie twarde	12	15	16	20	18	23	10	19	12	22	14	26	2	8	4	15	4	15
podniebienie miękkie	10	13	13	16	14	18	7	13	8	15	8	15	3	12	5	19	6	23

MAC- chorzy poddani terapii mieloablacyjnej, RIC- chorzy poddani terapii o zredukowanej intensywności

3.2. Występowanie zmian patologicznych na błonie śluzowej jamy ustnej w zależności od stopnia nawilżenia błony śluzowej

Zarówno w grupie osób z prawidłowym nawilżeniem, jak i w grupie osób z nawilżeniem 2° i 3°, odsetek osób ze stwierdzoną co najmniej jedną zmianą na błonie śluzowej, wzrósł w pierwszym badaniu po przeszczepieniu względem badania wstępnego: 1°- 53 osoby (82%) vs. 64 (98%), 2° i 3°- 14 osób 93% vs. 15 (100%), przy czym różnica w grupie z nawilżeniem 1° była istotna statystycznie ($p=0,0129$). Odsetek ten następnie, w obu grupach, istotnie zmalał w drugim badaniu do 29 osób (85%) w grupie osób z nawilżeniem 1° i do 40 osób (87%) w grupie z nieprawidłowym nawilżeniem ($p=0,0377$, $p=0,0197$) (Tabela 11). W grupie osób z nieprawidłowym nawilżeniem (2° i 3°) w każdym badaniu stwierdzono wyższy odsetek chorych, u których obserwowano zmiany rumieniowe w porównaniu do grupy osób z nawilżeniem 1°, ale tylko w badaniu wstępnym była to różnica istotna statystycznie (22% vs. 47%, $p=0,0485$). Złuszczające zapalenie warg, w każdym z badań w trakcie procedury transplantacyjnej, również występowało istotnie częściej w grupie chorych z nawilżeniem 2° i 3° (kolejno- 4,5% vs. 20%, $p=0,0388$, 9,5% vs. 31%, $p=0,0162$ oraz 9% vs. 28%, $p=0,0354$). W obu grupach, w badaniach po transplantacji wzrósł istotnie odsetek osób z nadżerkami i owrzodzeniami na błonie śluzowej w porównaniu z badaniem wstępnym: w grupie z 1° nawilżenia- 14,5% i 15% vs. 3% ($p=0,0281$, $p=0,0275$), w grupie z 2° i 3°- 33% i 43,5% vs. 6,5% ($p=0,0458$, $p=0,0096$). W każdym z badań odsetek osób z nadżerkami i owrzodzeniami błony śluzowej był wyższy w grupie osób z nieprawidłowym nawilżeniem, przy czym tylko w drugim tygodniu po transplantacji była to różnica istotna statystycznie (43,5% vs. 15%, $p=0,0075$). Liczba osób, u których stwierdzono wybroczyny, w obu grupach istotnie wzrosła w pierwszym badaniu po przeszczepieniu względem badania wstępnego (1°- 24,5% vs. 7,5% $p=0,0142$, 2°- 28% vs. 0%, $p=0,0218$) natomiast w drugim badaniu w grupie z nawilżeniem 2° i 3° spadła, a w grupie z nawilżeniem 1° była nadal istotnie wyższa w porównaniu z badaniem przed transplantacją (27% vs. 7,5%, $p=0,0083$). Różnice istotną statystycznie zaobserwowano także pomiędzy badaniem wstępnym a drugim tygodniem w odsetku osób z plamami białymi w grupie z nawilżeniem 1° (3% vs. 15%, $p=0,0275$) (Tabela 10).

Tabela 10. Występowanie zmian patologicznych na błonie śluzowej jamy ustnej w zależności od stopnia nawilżenia błony śluzowej

TYP ZMIANY	BADANIE WSTĘPNE				TYDZIEŃ 1				TYDZIEŃ 2			
	nawilżenie 1° (N=65)		Nawilżenie 2° i 3° (N=15)		nawilżenie 1° (N=41)		Nawilżenie 2° i 3°(N=39)		nawilżenie 1° (N=34)		Nawilżenie 2° i 3° (46)	
	N	%	n	%	n	%	N	%	n	%	N	%
zmiany rumieniowe	14	22	7	47	12	29	17	43,5	10	30	20	43,5
zmiany barwnikowe	1	1,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
impresje na języku	6	9	2	13	4	9,5	4	10	3	9	4	9
linea alba/morsiciato buccae	10	15	3	20	8	19,5	6	15	4	12	7	15
nadżerki i owrzodzenia	2	3	1	6,5	6	14,5	13	33	5	15	20	43,5
obrzęk błony śluzowej	0	0	0	0	1	2,5	5	13	1	3	3	7
bladość błony śluzowej	4	6	0	0	1	2,5	4	10	2	6	4	9
plamy białe	2	3	1	6,5	5	12,5	0	0	5	15	2	4,5
wybroczyny	5	7,5	0	0	10	24,5	11	28	9	27	8	18
zanik brodawek nitkowatych języka	1	1,5	0	0	1	2,5	5	13	1	3	4	9
obfity nalot na powierzchni grzbietowej języka	36	55	10	63	19	46,5	22	56,5	12	36	21	45,5
złuszczające zapalenie warg	3	4,5	3	20	4	9,5	12	31	3	9	13	28
kątowe zapalneie warg	0	0	0	0	0	0	3	7,5	0	0	3	6,5
pęcherze i pęcherzyki	0	0	0	0	0	0	1	2,5	0	0	2	4,5
Inne	5	7,5	1	6,5	2	5	1	2,5	1	3	1	2
NIE STWIERDZONO ZMIAN NA BŁONIE ŚLUZOWEJ	12	18	1	7	1	2	0	0	5	15	6	13
STWIERDZONO CO NAJMNIEJ JEDNĄ ZMIANĘ NA BŁONIE ŚLUZOWEJ	53	82	14	93	64	98	15	100	29	85	40	87

3.3 Występowanie zmian patologicznych na błonie śluzowej jamy ustnej w zależności od występowania nałogu palenia papierosów

Analizie poddano występowanie zmian na błonie śluzowej jamy ustnej u pacjentów z AML po allo-HSCT w zależności od występowania nałogu nikotynowego w przeszłości. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dotyczących występowania wykwitów błony śluzowej pomiędzy grupą osób palących papierosy nałogowo przed rozpoczęciem procedury transplantacyjnej a grupą osób bez nałogu nikotynowego, w żadnym z kolejnych badań (Tabela 11).

Tabela 11. Występowanie zmian na błonie śluzowej jamy ustnej w zależności od występowania nałogu palenia papierosów

TYP ZMIANY	BADANIE WSTĘPNE				TYDZIEŃ 1				TYDZIEŃ 2			
	palił (N=18)		nie palił (N=62)		palił (N=18)		nie palił (N=62)		palił (N=18)		nie palił (N=62)	
	N	%	n	%	n	%	N	%	n	%	N	%
zmiany rumieniowe	4	22	17	27,5	7	39	22	35,5	9	50	21	44
zmiany barwnikowe	1	5,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
impresje na języku	3	16,5	5	8	2	11	6	9,5	1	5,5	6	9,5
linea alba/morsiciato buccae	2	11	11	18	3	16,5	11	18	3	16,5	8	13
nadżerki i owrzodzenia	1	5,5	2	3	6	33	13	21	9	50	16	26
obrzęk błony śluzowej	0	0	0	0	0	0	6	9,5	0	0	4	6,5
bladość błony śluzowej	0	0	4	6	0	0	5	8	0	0	6	9,5
plamy białe	2	11	1	1,5	2	11	3	4,5	3	16,5	4	6,5
wybroczyny	0	0	5	8	2	11	19	31	1	5,5	16	26
zanik brodawek nitkowatych języka	0	0	1	1,5	1	5,5	5	8	1	5,5	4	6,5
obfity nalot na powierzchni grzbietowej języka	9	50	37	60	9	50	32	52	8	44,5	25	40
złuszczające zapalenie warg	1	5,5	5	8	3	16,5	13	21	3	16,5	13	21
kątowe zapalenie warg	0	0	0	0	0	0	3	4,5	0	0	3	4,5
pęcherze i pęcherzyki	0	0	0	0	1	5,5	0	0	1	5,5	1	1,5
Inne	1	5,5	5	8	1	5,5	2	3	0	0	2	3
nie stwierdzono zmian na błonie śluzowej	4	22	9	15	1	5,5	0	0	1	5,5	10	16
stwierdzono co najmniej jedną zmianę na błonie śluzowej	14	78	53	85	17	94,5	62	100	17	94,5	52	84

4. Stan higieny jamy ustnej oraz stan tkanek przyzębia przed i po allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych

4.1 Stan higieny jamy ustnej oraz stan tkanek przyzębia z uwzględnieniem rodzaju kondycjonowania

Analizie poddano higienę jamy ustnej (na podstawie wskaźnika OHI-s) oraz stan tkanek przyzębia (na podstawie wskaźnika PI) osób z AML, po allo-HSCT w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji (Tabele 12 i 13). Badania przeprowadzono przed przeszczepieniem (badanie wstępne) oraz w drugim tygodniu po transplantacji.

Oceniając średnie wartości wskaźnika PI, opisującego stan przyzębia brzeżnego, stwierdzono że zarówno przed jak i po zabiegu transplantacji przyjmował on wyższe średnie wartości w grupie RIC ($0,32 \pm 0,40$ i $0,57 \pm 0,54$) w porównaniu z grupą MAC ($0,21 \pm 0,33$ i $0,42 \pm 0,69$). W obu grupach odnotowano wzrost średnich wartości tego wskaźnika po przeszczepieniu względem badania wstępnego (MAC $0,42 \pm 0,69$ vs. $0,21 \pm 0,33$, RIC $0,57 \pm 0,54$ vs. $0,32 \pm 0,40$) (Tabela 12). Analiza wskaźnika OHI-s wykazała, wyższe średnie wartości w każdym z badań dla pacjentów w grupie RIC ($2,04 \pm 1,08$ i $2,28 \pm 1,08$) w porównaniu z MAC ($1,89 \pm 1,36$ i $2,13 \pm 1,34$). Oceniając obecność i stopień pokrycia powierzchni zębów płytką (DI-S) stwierdzono wyższe średnie wartości wskaźnika dla grupy RIC w obu badaniach ($1,51 \pm 0,80$ przy $1,43 \pm 0,79$ w pierwszym badaniu, $1,65 \pm 0,82$ przy $1,53 \pm 0,77$ w drugim). Średnie wartości wskaźnika CI-S przed przeszczepieniem były również wyższe dla pacjentów z grupy RIC ($0,61 \pm 0,57$ przy $0,57 \pm 0,75$), natomiast po transplantacji wartości te były takie same i wyniosły $0,64 \pm 0,58$ dla RIC oraz $0,64 \pm 0,77$ dla MAC. Wszystkie różnice nie były istotne statystycznie (Tabela 12).

Tabela 12. Stan higieny jamy ustnej oraz stan tkanek przyzębia z uwzględnieniem rodzaju kondycjonowania (MAC- terapia mieloablacyjna, RIC- terapia o zredukowanej intensywności)

	pierwsze badanie				drugie badanie			
	MAC		RIC		MAC		RIC	
	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD
PI	0,21	0,33	0,32	0,40	0,42	0,69	0,57	0,54
DI-S	1,43	0,79	1,51	0,80	1,53	0,77	1,65	0,82
CI-S	0,57	0,75	0,61	0,57	0,64	0,77	0,64	0,58
OHI-s	1,89	1,36	2,04	1,08	2,13	1,34	2,28	1,08

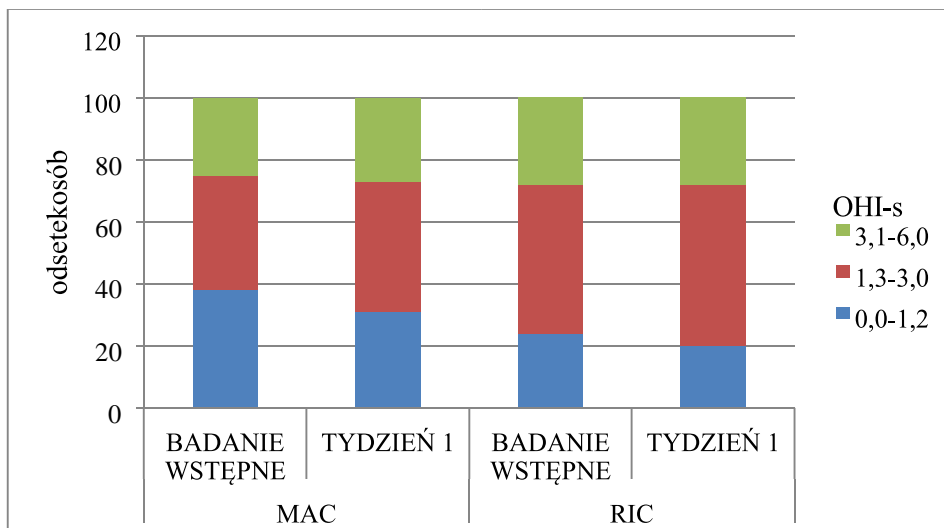
Analizując wskaźnik PI na podstawie liczby i odsetka osób w poszczególnych zakresach (Tabela 13), stwierdzono, że w badaniu wstępnym zarówno wśród pacjentów z grupy MAC jak i z grupy RIC przeważały osoby z klinicznie zdrowym przyzęciem- PI 0,0-0,2, przy czym odsetek ten był wyższy w grupie MAC (83%) w porównaniu z grupą RIC (61%). Różnica ta była istotna statystycznie ($p=0,0313$). Ponadto w badaniu wstępnym stwierdzono statystycznie znamiennej różnicę pomiędzy odsetkiem osób z zapaleniem przyzębia w obu grupach- 9% w MAC przy 31% w RIC ($p=0,0123$). Po przeszczepieniu odsetek osób ze zdrowym przyzęciem spadł do 56% w grupie MAC oraz do 54% w grupie RIC, wzrósł natomiast procent osób z zapaleniem dziąseł (MAC-31%, RIC 23%). Pacjenci z rozpoczynającym się zapaleniem przyzębia stanowili w badaniu wstępnym 8% w każdej z grup, po przeszczepieniu odsetek ten wzrósł do 11% (MAC) i 19% (RIC), aczkolwiek różnice te nie były istotne statystycznie. Najmniejszy odsetek osób w obu grupach stanowili pacjenci z zaawansowanym zapaleniem przyzębia oraz z krańcową postacią choroby. W badaniu wstępnym osób z tymi zakresami PI nie było wcale, natomiast w drugim tygodniu obserwowano po jednej osobie z zaawansowanym zapaleniem przyzębia w każdej z grup (2% w MAC i 4% w RIC).

Tabela 13. Stan tkanek przyzębia na podstawie wskaźnika PI z uwzględnieniem rodzaju kondycjonowania (MAC- terapia mieloablacyjna, RIC- terapia o zredukowanej intensywności)

PI	MAC				RIC			
	BADANIE WSTĘPNE		TYDZIEŃ 1		BADANIE WSTĘPNE		TYDZIEŃ 1	
	n	%	n	%	N	%	n	%
0,0-0,2	45	83	30	56	16	61	14	54
0,3-0,9	5	9	17	31	8	31	6	23
1,0-1,9	4	8	6	11	3	8	5	19
1,9-3,8	0	0	1	2	0	0	1	4
3,8-8,0	0	0	0	0	0	0	0	0

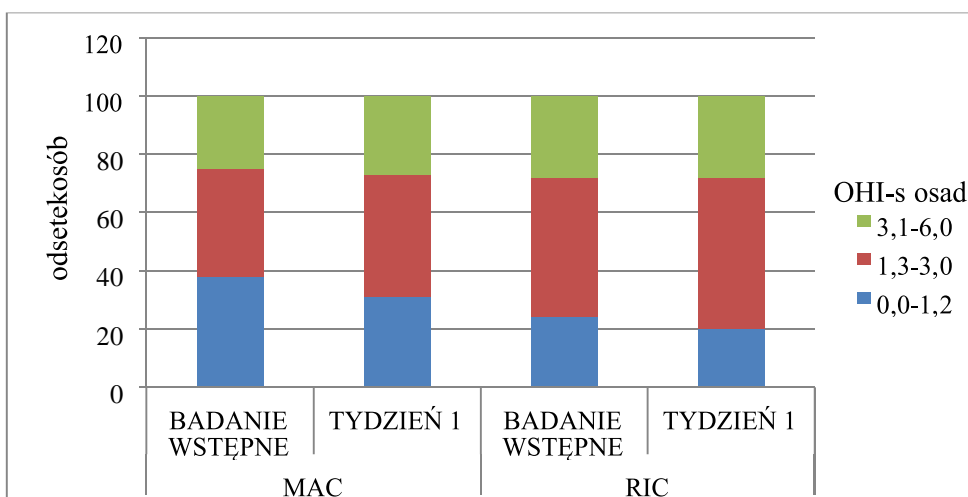
Szczegółowej oceny stanu higieny jamy ustnej dokonano na podstawie liczby i odsetka osób w poszczególnych zakresach wskaźników OHI-S oraz osobno: DI-S i CI-S. Dobry poziom higieny (OHI-S: 0,0-1,2) stwierdzono w badaniu wstępnym u 38% pacjentów w grupie MAC i u 24% w grupie RIC. Po przeszczepieniu odsetek ten zmalał w obu grupach, przy czym wyższy był nadal w grupie MAC w porównaniu z RIC (31% przy 20%). Różnice nie były istotne statystycznie (Rycina 17).

Odsetek osób z dostatecznym poziomem higieny w obu badaniach był wyższy w grupie RIC (48 i 52%) w porównaniu z MAC (37% i 42%) i w obu grupach nieznacznie wzrósł w badaniu drugim w porównaniu do pierwszego. Różnice te nie były istotne statystycznie. Niedostateczny poziom higieny stwierdzono w obu badaniach u minimalnie większego odsetka osób w grupie RIC w porównaniu z MAC- badanie wstępne 28% vs. 25%, w badaniu po przeszczepieniu 28% vs. 27% (Rycina 17).



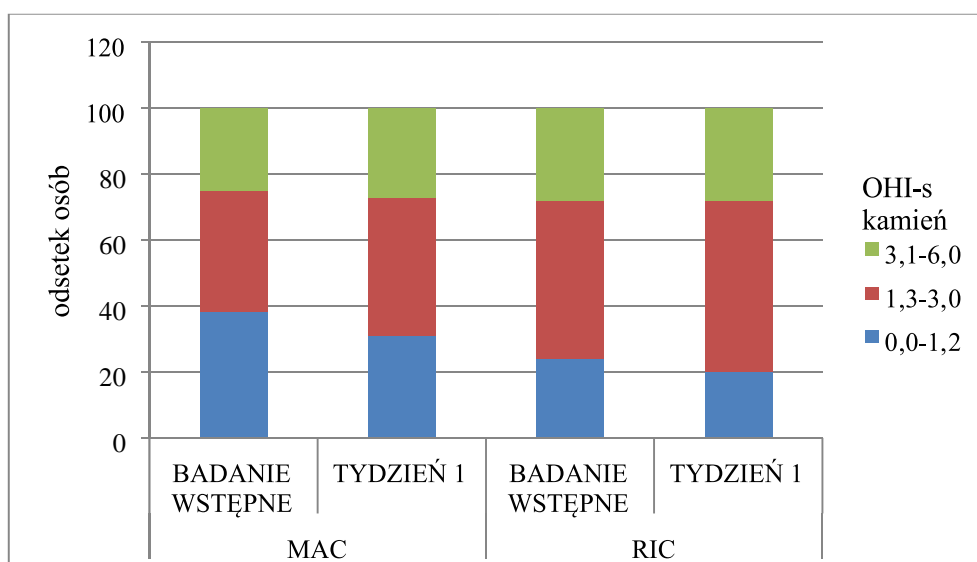
Rycina 17. Stan higieny jamy ustnej na podstawie wskaźnika OHI-s z uwzględnieniem rodzaju kondycjonowania (MAC- terapia meloablacyjna, RIC- terapia o zredukowanej intensywności)

Analiza stanu higieny jamy ustnej w zależności od obecności i pokrycia zębów płytka nazębną (DI-S) wykazała, że największy odsetek w obu badaniach zarówno w grupie MAC jak i RIC stanowią osoby z dostateczną higieną jamy ustnej- 58% w MAC i 52% w grupie RIC przy czym wartości te nie zmieniły się w żadnej z grup po przeszczepieniu w porównaniu z badaniem wstępnym. Dobry poziom higieny odnotowano u najmniejszej liczby osób, zarówno przed jak i po przeszczepieniu- w grupie MAC odpowiednio u 13 i 11%, w grupie RIC u 12 i 8%. Nie stwierdzono istotnych różnic w odsetku osób z poszczególnym poziomem higieny pomiędzy obiema grupami (Rycina 18).



Rycina 18. Stan higieny jamy ustnej na podstawie wskaźnika DI-s z uwzględnieniem rodzaju kondycjonowania (MAC- terapia meloablacyjna, RIC- terapia o zredukowanej intensywności)

Oceniając stan higieny jamy ustnej na podstawie obecności i pokrycia zębów kamieniem nazębnym (CI-S) stwierdzono w badaniu wstępnym wyższy odsetek osób z dobrym poziomem higieny u osób w grupie MAC -61% w porównaniu do RIC- 52%. Po przeszczepieniu odsetek ten zmalał nieznacznie w grupie MAC- 57%, natomiast w grupie RIC pozostał na tym samym poziomie. Wartości CI-S (0,7-1,8) wskazujące na dostateczny poziom higieny odnotowano w obu badaniach u większego odsetka osób w grupie RIC w porównaniu z MAC przy czym w grupie MAC odsetek ten zwiększył się po przeszczepieniu (z 29% do 33%), natomiast w grupie RIC pozostał bez zmian (48%). Różnice te nie były istotne statystycznie. Osoby z wartościami CI-S od 1,9 do 3 stanowiły w obu badaniach 10% w grupie MAC natomiast w grupie RIC nie stwierdzono u żadnego z chorych wartości CI-S wskazujących na niedostateczny poziom higieny (Rycina 19).



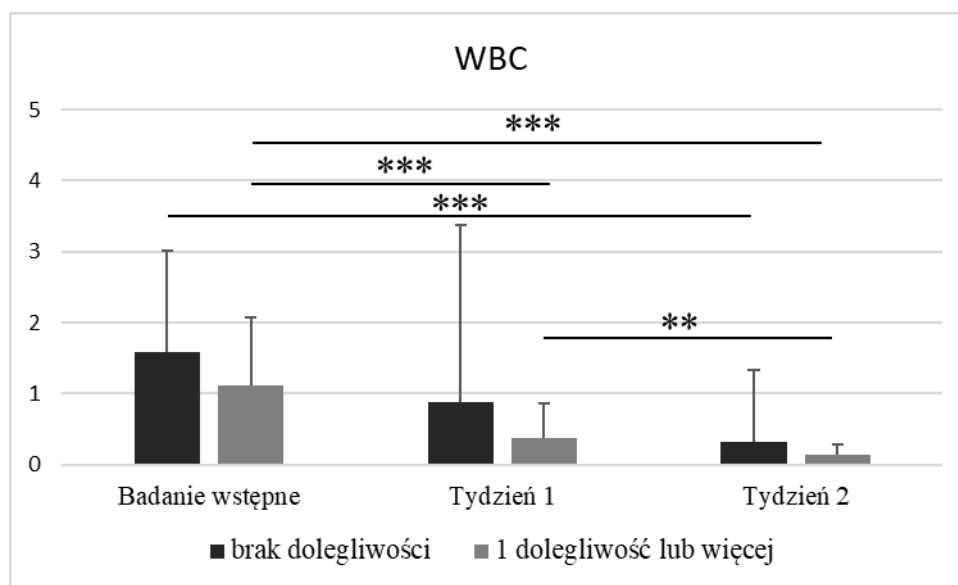
Rycina 19. Stan higieny jamy ustnej na podstawie wskaźnika CI-s z uwzględnieniem rodzaju kondycjonowania (MAC- terapia mieloablacyjna, RIC- terapia o zredukowanej intensywności)

5. Wartości parametrów laboratoryjnych krwi przed i po przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych

5.1 Wartości parametrów laboratoryjnych krwi w zależności od występowania objawów podmiotowych

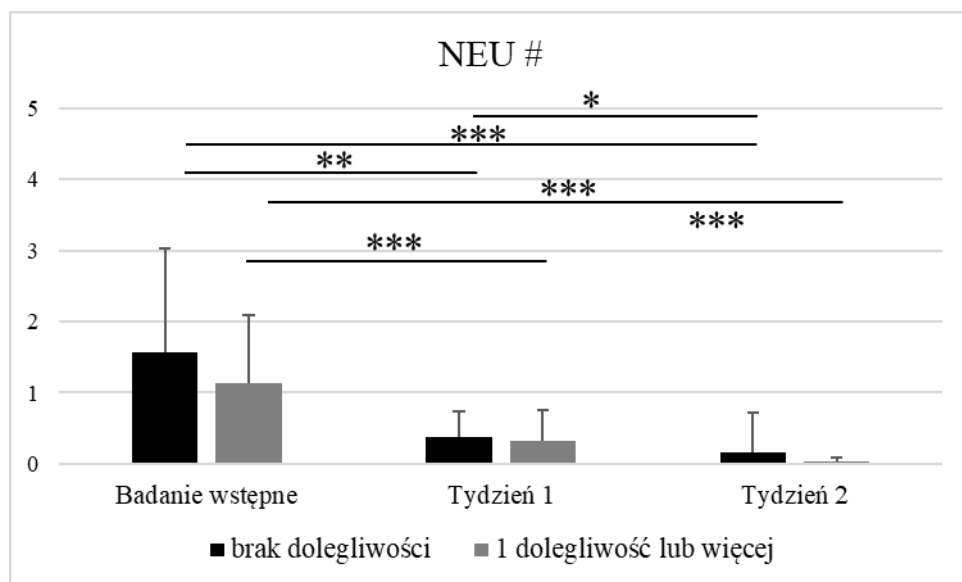
Analizie poddano parametry laboratoryjne krwi w zależności od występowania co najmniej jednej z dolegliwości podmiotowych lub ich braku w trakcie trwania procedury transplantacyjnej u pacjentów z AML (Tabela 14).

Średnia liczba WBC w każdym z badań była wyższa w grupie chorych niezgłaszających dolegliwości podmiotowych w porównaniu do grupy pacjentów uskarżających się na jedną lub więcej dolegliwość- w badaniu wstępnym $1,58 \pm 1,43$ vs. $1,11 \pm 0,96$, w badaniu pierwszym $0,88 \pm 2,49$ vs. $0,38 \pm 0,48$, w drugim tygodniu $0,33 \pm 1,00$ vs. $0,14 \pm 0,15$. W obu grupach średnie wartości WBC obniżały się istotnie statystycznie w kolejnych badaniach. W grupie osób niezgłaszających dolegliwości podmiotowych średnia liczba WBC w drugim tygodniu była istotnie niższa w porównaniu z badaniem wstępnym $0,33 \pm 1,00$ vs. $1,58 \pm 1,11$ ($p=0,0001$). Podobnie w grupie osób uskarżających się na co najmniej jedną dolegliwość podmiotową wykazano istotnie niższą średnią liczbę WBC w drugim badaniu w porównaniu z badaniem wstępnym i pierwszym- odpowiednio $0,14 \pm 0,15$ vs. $1,11 \pm 0,96$ i $0,38 \pm 0,48$ ($p=0,0000$, $p=0,0010$) (Rycina 20).



Rycina 20. Średnia liczba WBC w zależności od występowania objawów podmiotowych (z wyłączeniem uczucia suchości) w kolejnych okresach procedury transplantacyjnej.

Średnia liczba neutrofilów w każdym z badań była wyższa w grupie osób bez dolegliwości w wywiadzie ($1,56 \pm 1,47$ vs. $1,13 \pm 0,97$, $0,38 \pm 0,36$ vs. $0,32 \pm 0,43$, $0,15 \pm 0,57$ vs. $0,04 \pm 0,05$) i w obu grupach obniżał się istotnie w kolejnych badaniach po transplantacji. Różnice statystycznie znamienne wystąpiły między badaniem wstępnym a pierwszym ($p=0,0000$ i $p=0,0000$), między badaniem wstępnym a drugim ($p=0,0000$ i $p=0,0000$) oraz między pierwszym a drugim ($p=0,0205$ i $p=0,0000$) (Rycina 21).



Rycina 21. Średnia liczba NEU w zależności od występowania objawów podmiotowych (z wyłączeniem uczucia suchości) w kolejnych okresach procedury transplantacyjnej

Średnie wartości RBC i HGB przed przeszczepieniem były wyższe w grupie chorych nie odczuwających dolegliwości podmiotowych. Po transplantacji wyższe średnie wartości tych parametrów odnotowano natomiast w grupie pacjentów zgłaszających co najmniej jedną dolegliwość. Nie były to jednak różnice istotne statystycznie. Po przeszczepieniu średnia liczba RBC i stężenie HGB obniżyły się istotnie w obu grupach względem badania wstępnego. Różnice istotne statystycznie w grupie chorych niezgłaszających dolegliwości odnotowano pomiędzy badaniem wstępnym a drugim (RBC $p=0,0210$, HGB $p=0,0246$), natomiast w drugiej grupie zarówno pomiędzy wstępnym a pierwszym (RBC $p=0,0015$, HGB $p=0,0003$) jak i wstępnym i drugim tygodniem (RBC $p=0,0000$, HGB $p=0,0000$) (Tabela 14).

Analiza średniej liczby płytek krwi wykazała wyższe średnie wartości tego parametru na każdym badanym etapie procedury transplantacyjnej w grupie chorych bez dolegliwości podmiotowych. Średnia liczba PLT obniżyła się w obu grupach w pierwszym tygodniu po przeszczepieniu w porównaniu z badaniem wstępnym (z $67,29 \pm 70,39$ do $44,58 \pm 43,90$ w grupie bez dolegliwości oraz z $53,03 \pm 32,23$ do $41,56 \pm 64,35$ w drugiej

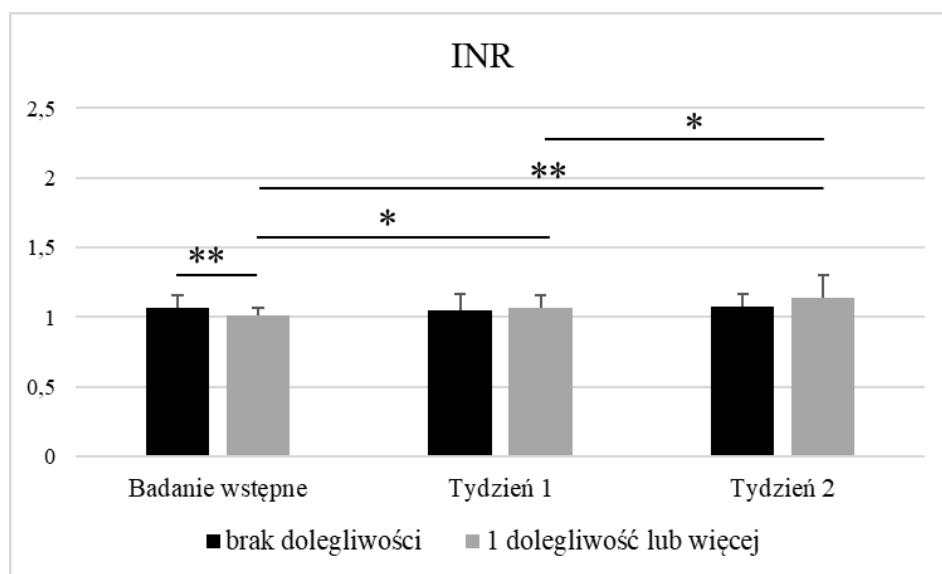
grupie). W drugim badaniu w grupie chorych bez dolegliwości liczba PLT wzrosła do $49,21 \pm 38,38$, natomiast w grupie chorych podających co najmniej jedną dolegliwość podmiotową w wywiadzie, liczba ta zmalała do $38,02 \pm 23,13$. Różnice nie były istotne statystycznie.

Nie wykazano istotnych różnic dla średnich wartości stężeń albumin i białka całkowitego w zależności od występowania dolegliwości podmiotowych w trakcie procedury transplantacyjnej (Tabela 14).

Wyższe średnie stężenie glukozy odnotowano przed przeszczepieniem w grupie osób uskarżających się na co najmniej jedną dolegliwość podmiotową, natomiast w obu badaniach po transplantacji wśród chorych bez dolegliwości. Różnice te nie były statystycznie znamienne. W pierwszym badaniu po przeszczepieniu średnie stężenie glukozy zmalało w obu grupach a wśród chorych z co najmniej jedną dolegliwością w wywiadzie różnica między badaniem wstępnym i pierwszym po przeszczepieniu była istotna statystycznie. W drugim badaniu średnie stężenie glukozy wzrosło w obu grupach.

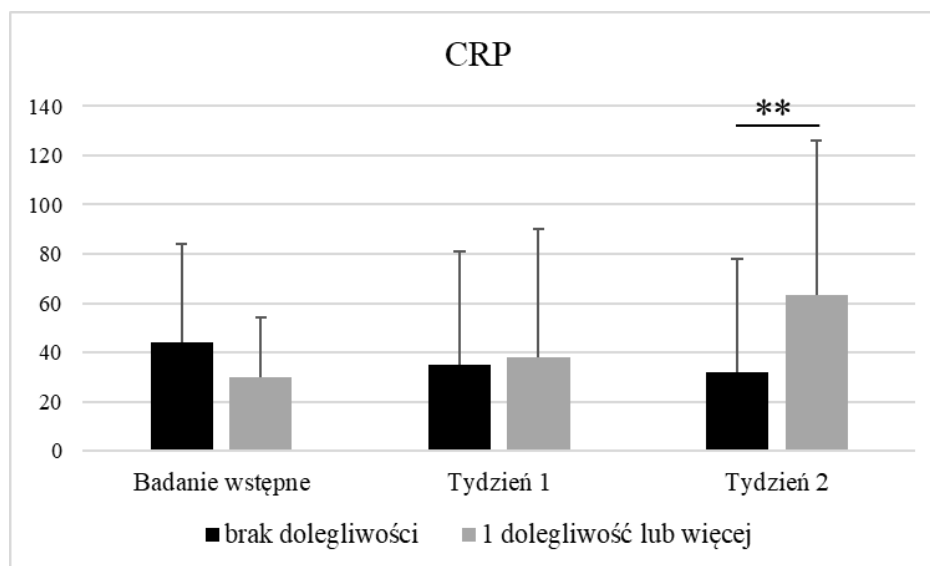
Średnia wartość APTT w badaniu wstępnym oraz w pierwszym tygodniu po przeszczepieniu była wyższa u chorych z grupy bez dolegliwości podmiotowych (odpowiednio $39,11 \pm 32,58$ przy $32,19 \pm 4,69$ i $36,78 \pm 15,84$ przy $34,43 \pm 10,42$), natomiast w drugim badaniu wyższe wartości APTT odnotowano w grupie chorych zgłaszających jedną i więcej dolegliwości podmiotowych ($37,51 \pm 17,59$ przy $32,57 \pm 10,35$). W kolejnych badaniach średnia wartość APTT w grupie chorych bez dolegliwości podmiotowych malała, natomiast w drugiej grupie była coraz wyższa (Tabela 14).

INR osiągał istotnie wyższe wartości w badaniu wstępnym w grupie chorych bez dolegliwości podmiotowych- $1,07 \pm 0,09$ przy $1,01 \pm 0,06$ ($p=0,0032$). W obu badaniach po przeszczepieniu średni INR był wyższy w grupie zgłaszających różne dolegliwości podmiotowe- w pierwszym tygodniu- $1,07 \pm 0,09$ vs. $1,05 \pm 0,12$, w drugim- $1,14 \pm 0,16$ vs. $1,08 \pm 0,09$. Średni INR wzrastał istotnie w grupie z dolegliwościami podmiotowymi w kolejnych okresach procedury transplantacyjnej- $1,01 \pm 0,06$, $1,07 \pm 0,09$, $1,14 \pm 0,16$ (różnica pomiędzy wstępnym a pierwszym badaniem $p=0,0164$, pomiędzy wstępnym a drugim $p=0,0023$ oraz między pierwszym i drugim $p=0,0110$). W grupie bez dolegliwości średnia wartość badanego parametru w pierwszym tygodniu obniżyła się z $1,07 \pm 0,09$ do $1,05 \pm 0,12$ a następnie wzrosła do $1,08 \pm 0,09$ (Rycina 22).



Rycina 22. Średni INR w zależności od występowania objawów podmiotowych (z wyłączeniem uczucia suchości) w kolejnych okresach procedury transplantacyjnej

Analizując średnie stężenie CRP w badaniu wstępnym, stwierdzono wyższe wartości tego parametru dla grupy bez dolegliwości podmiotowych w wywiadzie- $44,06 \pm 39,91$ przy $29,85 \pm 24,51$. Po przeszczepieniu w obu badaniach średnie wartości CRP były wyższe w grupie chorych z co najmniej jedną dolegliwością- $38,10 \pm 52,23$ przy $35,22 \pm 24,51$ w pierwszym tygodniu i $63,11 \pm 63,07$ przy $32,06 \pm 45,73$ w drugim, przy czym ostatnia różnica była istotna statystycznie ($p=0,0017$). W grupie pierwszej średnie stężenie CRP obniżało się po przeszczepieniu w kolejnych badaniach, natomiast w drugiej grupie wzrastało (Tabela 14, Rycina 23).



Rycina 23. Średnie stężenie CRP w zależności od występowania objawów podmiotowych (z wyłączeniem uczucia suchości) w kolejnych okresach procedury transplantacyjnej

Tabela 14. Wartości parametrów laboratoryjnych krwi w zależności od występowania objawów podmiotowych (z wyłączeniem uczucia suchości)

	BADANIE WSTĘPNE				TYDZIEŃ 1				TYDZIEŃ 2			
	brak dolegliwości		1 lub więcej		brak dolegliwości		1 lub więcej		brak dolegliwości		1 lub więcej	
	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD	Średnia	SD	średnia	SD
WBC	1,58	1,43	1,11	0,96	0,88	2,49	0,38	0,48	0,33	1,00	0,14	0,15
NEU %	86,97	15,90	74,19	28,82	74,65	21,08	71,72	25,77	36,82	18,51	31,89	16,32
NEU #	1,56	1,47	1,13	0,97	0,38	0,36	0,32	0,43	0,15	0,57	0,04	0,05
RBC	3,07	0,49	3,26	0,69	2,86	0,52	2,76	0,38	2,83	0,37	2,73	0,30
HGB	6,06	1,02	6,91	1,75	5,77	1,03	5,54	1,02	5,58	0,72	5,32	0,57
PLT	67,29	70,39	53,03	32,23	44,58	43,90	41,56	64,35	49,21	38,38	38,02	23,13
alb	31,88	3,97	31,07	6,20	30,79	4,19	30,22	3,54	32,19	2,81	31,33	5,47
bc	60,69	6,26	58,73	3,62	58,52	6,02	58,51	5,68	60,28	5,47	57,54	11,04
glu	5,65	1,37	5,81	1,01	5,33	0,92	5,25	0,68	7,15	8,82	6,03	5,35
APTT	39,11	32,58	32,19	4,69	36,78	15,84	34,43	10,42	32,57	10,35	37,51	17,59
INR	1,07	0,09	1,01	0,06	1,05	0,12	1,07	0,09	1,08	0,09	1,14	0,16
CRP	44,06	39,91	29,85	24,51	35,22	45,84	38,10	52,23	32,06	45,73	63,11	63,07

Analizowano także poziom wybranych parametrów laboratoryjnych w zależności od występowania objawu uczucia suchości jamy ustnej w kolejnych okresach procedury transplantacyjnej. W badaniu wstępnym nie wykazano istotnych statystycznie różnic w poziomie parametrów laboratoryjnych pomiędzy grupami chorych podających w wywiadzie różnego stopnia uczucie suchości oraz pomiędzy kolejnymi badaniami (Tabela 15). Średnia liczba WBC obniżała się wraz ze wzrostem stopnia uczucia suchości. Dla grupy osób nieodczuwających suchości, wyniosła $2,63 \pm 7,05$ a następnie była niższa kolejno: w grupie chorych z nieznacznym uczuciem suchości- $1,84 \pm 1,57$, w grupie z umiarkowanym uczuciem- $1,15 \pm 0,92$, w grupie z 3° suchości- $0,63 \pm 0,60$. Średnie stężenie CRP było najniższe w grupie pacjentów z silnym uczuciem suchości- $30,35 \pm 24,10$, najwyższe natomiast w grupie z 2°- $67,25 \pm 50,71$ (Tabela 26). Nie były to jednak różnice istotne statystycznie.

Tabela 15. Wartości parametrów laboratoryjnych krwi w zależności od stopnia suchości jamy ustnej- badanie wstępne

	BADANIE WSTĘPNE							
	suchość 0°		suchość 1°		suchość 2°		suchość 3°	
	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD
WBC	2,63	7,06	1,84	1,57	1,15	0,92	0,63	0,60
NEU %	83,17	24,39	84,73	18,22	87,95	18,49	69,33	21,34
NEU #	1,15	0,87	1,81	1,63	1,09	0,90	0,52	0,62
RBC	3,11	0,65	3,13	0,55	3,06	0,45	3,04	0,22
HGB	6,44	1,72	6,17	1,18	6,27	0,85	6,10	0,80
PLT	61,45	55,23	69,01	74,25	50,38	26,64	68,75	83,58
alb	32,74	3,31	31,09	4,70	33,58	4,67	27,75	4,57
bc	61,40	5,35	60,36	5,53	60,05	5,73	56,07	11,17
Glu	5,70	1,60	5,68	1,21	5,74	1,15	5,58	1,30
APTT	33,74	6,91	40,87	38,59	32,52	6,71	37,58	14,05
INR	1,05	0,10	1,07	0,09	1,03	0,05	1,04	0,02
CRP	36,45	40,85	35,92	28,85	67,25	50,71	30,35	24,10

W pierwszym tygodniu po przeszczepieniu stwierdzono istotną statystycznie różnicę dotyczącą średniej liczby neutrofilii ($p=0,0206$). Wykazano, że średni poziom neutrofilii był istotnie większy ($p=0,0311$) u pacjentów, którzy nie skarżyli się na uczucie suchości (0°)- $0,36\pm 0,28$ w porównaniu z chorymi uskarżającymi się na silne uczucie suchości (3°)- $0,13\pm 0,12$. (Tabela 27). W pierwszym badaniu po przeszczepieniu stwierdzono także istotne różnice dla stężenia albumin we krwi. Wykazano, że średnie wartości tego parametru w grupie pacjentów z 3° suchości były istotnie niższe w porównaniu ze średnimi wartościami w pozostałych grupach: różnice między 0° a 3° ($p=0,0457$), 1° a 3° ($p=0,0188$) oraz między 2° i 3° ($p=0,0178$).

Stwierdzono również znacznie wyższe stężenie CRP w grupie pacjentów z suchością 3° - $90,36\pm 77,54$ w porównaniu do chorych nieuskarżających się na uczucie suchości- $19,93\pm 14,03$. Różnica ta jednak nie była istotna statystycznie (Tabela 16).

Tabela 16. Wartości parametrów laboratoryjnych krwi w zależności od stopnia suchości jamy ustnej- badanie w pierwszym tygodniu

	TYDZIEŃ 1							
	suchość 0°		suchość 1°		suchość 2°		suchość 3°	
	Średnia	SD	Średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD
WBC	0,48	0,32	1,01	2,58	0,29	0,28	0,18	0,15
NEU %	72,82	30,16	79,17	17,51	70,97	26,16	57,08	23,94
NEU #	0,36	0,28	0,49	0,52	0,25	0,26	0,13	0,12
RBC	2,98	0,49	2,76	0,44	2,85	0,48	2,59	0,20
HGB	5,87	1,06	5,66	1,10	5,72	1,03	5,11	0,45
PLT	36,33	30,25	60,19	81,77	30,93	15,88	24,44	16,17
alb	31,80	0,93	30,92	3,78	31,51	2,42	25,30	4,33
bc	59,32	3,41	58,96	6,03	60,08	4,51	52,19	5,82
Glu	5,67	1,44	5,24	0,72	5,30	0,58	5,01	0,78
APTT	32,49	4,96	32,85	9,28	35,84	14,63	47,23	20,09
INR	1,05	0,14	1,06	0,08	1,04	0,09	1,14	0,15
CRP	19,93	14,03	33,42	48,16	29,37	36,54	90,36	77,54

W drugim badaniu wykazano różnicę istotną statystycznie dla średniej liczby płytek krwi ($p=0,0245$)- w grupie chorych bez uczucia suchości średnie wartości badanego parametru wyniosły $71,17 \pm 52,59$, natomiast w grupie pacjentów z silnym uczuciem suchości- $26,09 \pm 20,14$ ($p=0,0295$).

W drugim tygodniu po przeszczepieniu stwierdzono także różnice znamienne statystycznie dotyczące średniego stężenia albumin we krwi ($p=0,0217$). W grupie osób z umiarkowanym uczuciem suchości (1°) wartości te wyniosły $31,9 \pm 52,95$, natomiast w grupie osób uskarżających się na 3° stopień suchości były znacznie niższe- $28,44 \pm 3,03$ ($p=0,0268$). Różnicę istotną statystycznie w stężeniu albumin odnotowano także pomiędzy grupami osób z suchością 2° i 3°- $32,66 \pm 6,03$ przy $28,44 \pm 3,03$ ($p=0,0222$).

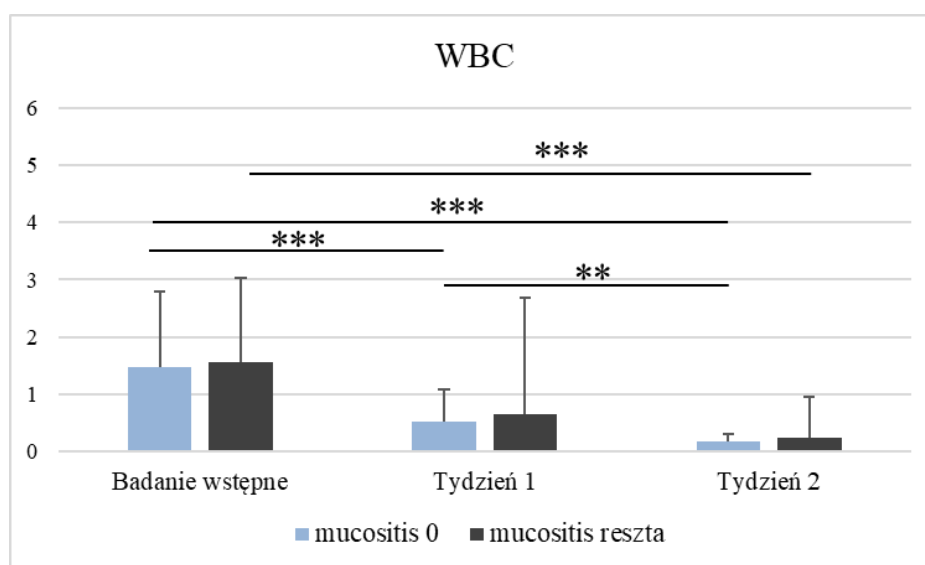
Najwyższe średnie stężenie CRP, tak jak w pierwszym badaniu, stwierdzono w grupie osób z suchością 3°- $65,66 \pm 76,27$ (Tabela 17).

Tabela 17. Wartości parametrów laboratoryjnych krwi w zależności od stopnia suchości jamy ustnej- badanie w drugim tygodniu

	TYDZIEŃ 2							
	suchość 0°		suchość 1°		suchość 2°		suchość 3°	
	średnia	SD	Średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD
WBC	1,07	2,17	0,13	0,15	0,16	0,14	0,07	0,08
NEU %	27,35	15,74	36,43	16,55	33,69	18,08	29,85	17,43
NEU #	0,55	1,26	0,04	0,04	0,05	0,06	0,03	0,04
RBC	2,93	0,39	2,78	0,32	2,77	0,34	2,65	0,28
HGB	5,78	1,11	5,43	0,60	5,43	0,60	5,09	0,47
PLT	71,17	52,59	44,62	33,65	39,94	19,45	26,09	20,14
alb	31,33	2,42	31,95	2,95	32,66	6,03	28,44	3,03
bc	58,42	5,92	58,02	11,94	59,98	8,46	55,99	2,02
glu	6,15	1,53	6,90	8,84	6,37	6,53	5,58	0,95
APTT	27,23	12,27	35,46	11,02	37,45	20,39	35,70	7,85
INR	1,08	0,11	1,13	0,17	1,12	0,12	1,10	0,11
CRP	32,52	50,07	37,50	49,48	63,04	60,68	65,66	76,27

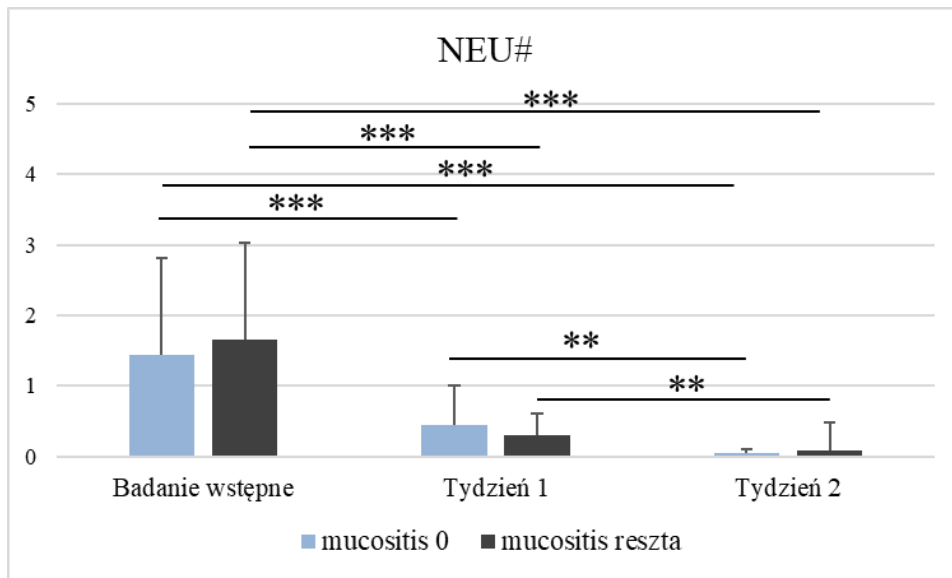
6.3 Wartości parametrów laboratoryjnych krwi w zależności od występowania zapalenia błony śluzowej jamy ustnej- *mucositis*

Średnia liczba WBC była wyższa w każdym z badań w grupie chorych, u których stwierdzono różnego stopnia *mucositis* w porównaniu z grupą, w której tych zmian nie odnotowano- w badaniu wstępnym $1,55 \pm 1,47$ vs. $1,46 \pm 1,34$, w pierwszym badaniu po przeszczepieniu $0,64 \pm 2,04$ vs. $0,52 \pm 0,56$, w badaniu drugim $0,23 \pm 0,72$ vs. $0,16 \pm 0,13$. W kolejnych badaniach średnia ilość białych krwinek istotnie spadała w obu grupach (Tabela 30). Różnice statystycznie znamienne wykazano dla obu grup pomiędzy badaniem wstępnym i pierwszym ($p=0,0007$), wstępnym i drugim ($p<0,0001$) oraz pierwszym i drugim ($p=0,0060$) (Rycina 24).



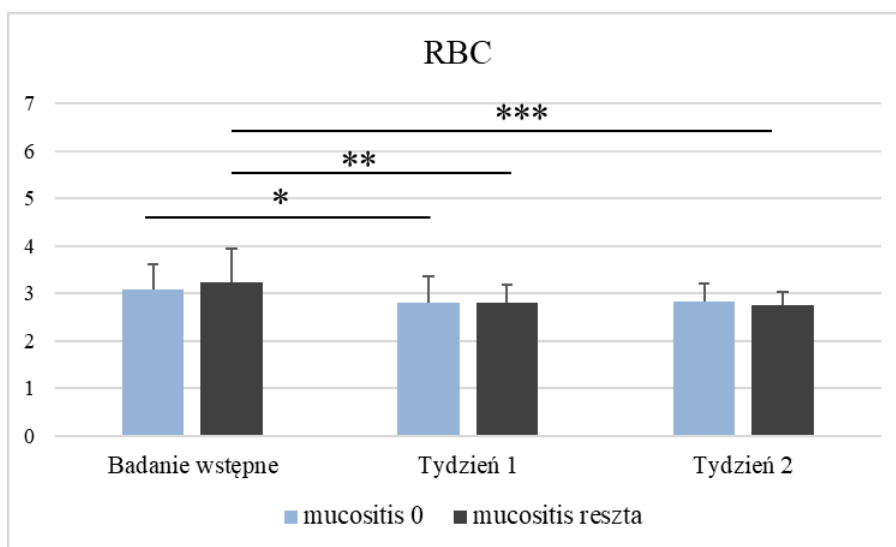
Rycina 24. Średnia liczba WBC w zależności od występowania *mucositis* w kolejnych okresach procedury transplantacyjnej

Średnia liczba neutrofilów w badaniu wstępnym i drugim była wyższa wśród chorych z objawami *mucositis* natomiast w pierwszym badaniu wśród osób bez objawów. Nie były to różnice znamienne statystycznie. W kolejnych badaniach liczba neutrofilów obniżała się istotnie statystycznie w obu grupach. Znamienne różnice stwierdzono pomiędzy badaniem wstępnym a pierwszym (grupa z *mucositis* $p<0,0001$, bez *mucositis*- $p=0,0006$) wstępnym a drugim ($p<0,0001$, $p<0,0001$) oraz pierwszym i drugim ($p=0,0023$, $p=0,0018$) (Rycina 25).



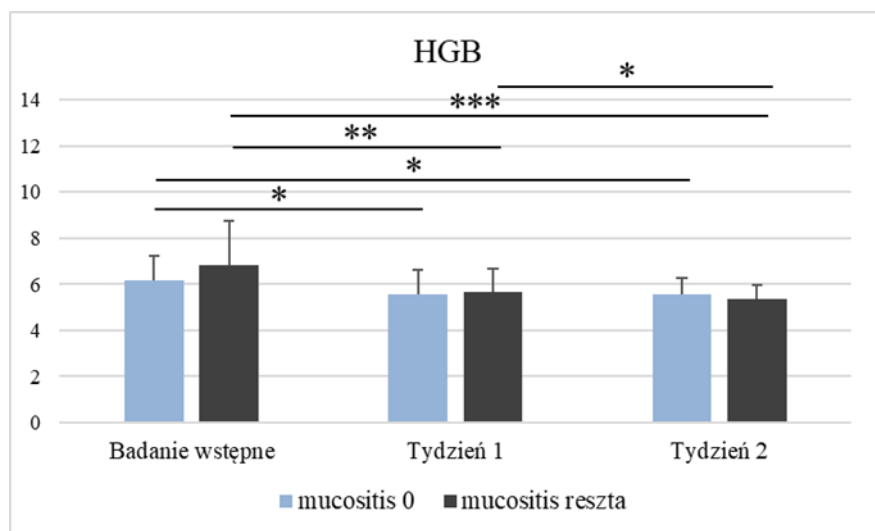
Rycina 25. Średnia liczba neutrofilów w zależności od występowania *mucositis* w kolejnych okresach procedury transplantacyjnej

Średnia liczba RBC w badaniu wstępnym była wyższa u pacjentów w grupie z *mucositis* ($3,23 \pm 0,71$) w porównaniu z grupą, w której nie stwierdzono zapalenia błony śluzowej ($3,09 \pm 0,51$). Po przeszczepieniu wyższe średnie wartości parametru odnotowano w grupie pacjentów bez *mucositis*. W pierwszym badaniu liczba RBC spadła istotnie w obu grupach i wynosiły $2,80 \pm 0,39$ oraz $2,81 \pm 0,55$ (w grupie bez *mucositis* $p=0,0203$, w grupie z *mucositis* $p=0,0050$). W drugim tygodniu po przeszczepieniu średnia liczba czerwonych krwinek w grupie chorych bez *mucositis* wzrosła w porównaniu z pierwszym badaniem ($2,84 \pm 0,38$), natomiast w grupie, w której stwierdzono *mucositis* różnego stopnia, liczba ta zmalała do $2,74 \pm 0,30$ (Rycina 26).



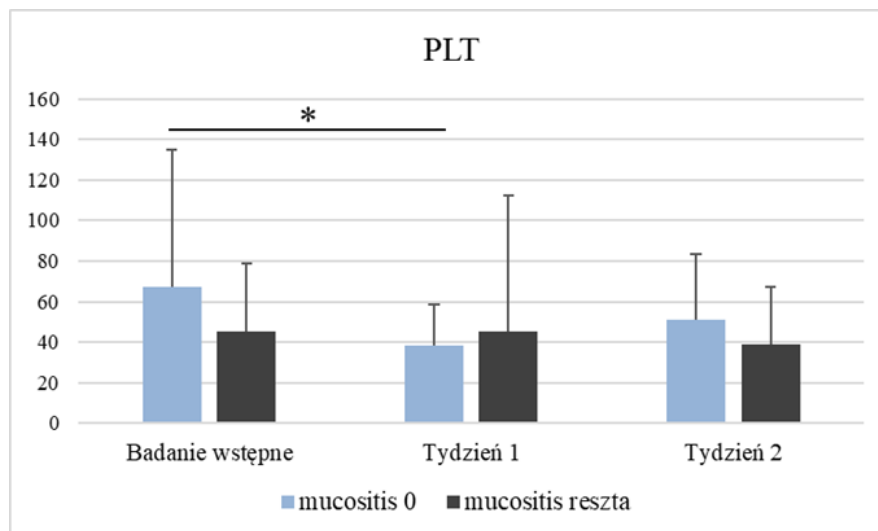
Rycina 26. Średnia liczba RBC w zależności od występowania *mucositis* w kolejnych okresach procedury transplantacyjnej

Wyższe średnie stężenie hemoglobiny stwierdzono w pierwszych dwóch badaniach w grupie pacjentów z *mucositis* (6,83±1,93 i 5,68±1,01) w porównaniu do grupy bez zmian (6,15±1,10 i 5,56±1,06). W pierwszym tygodniu średnie stężenie HGB zmalało istotnie w obu grupach względem badania wstępnego (w grupie bez *mucositis* p=0,0193, w grupie z *mucositis* p=0,0036). Dwa tygodnie po transplantacji średnia wartość HGB w grupie bez *mucositis* wzrosła a w grupie ze zmianami spadła istotnie w porównaniu z badaniem pierwszym do 5,35±0,62 (p=0,0374). W obu grupach różnice pomiędzy badaniem wstępnym a drugim były statystycznie znamienne (p=0,0276 i p<0,0001) (Rycina 27).



Rycina 27. Średnie stężenie HGB w zależności od występowania *mucositis* w kolejnych okresach procedury transplantacyjnej

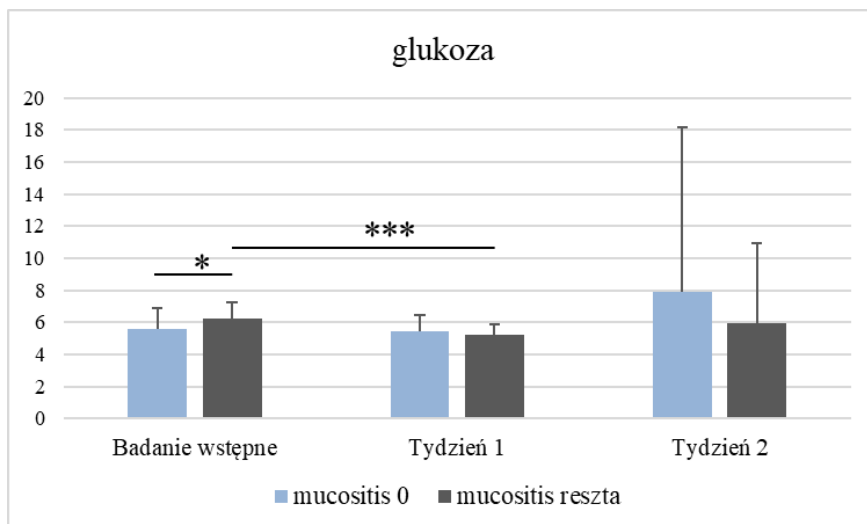
Średnia liczba płytek krwi obniżył się istotnie w pierwszym tygodniu po przeszczepieniu w porównaniu z badaniem wstępnym w grupie chorych bez *mucositis* - z 67,45±67,47 do 38,33±20,48 (p=0,0305), natomiast w grupie ze zmianami była porównywalna w obu badaniach- 45,00±33,86 i 45,19±67,39. W drugim tygodniu średnia wartość PLT w grupie z *mucositis* zmalała do 38,85±28,49 a w grupie bez objawów wzrosła, w porównaniu do wyników z pierwszego tygodnia, do 51,14±32,31. W badaniu wstępnym oraz w drugim tygodniu średnia liczba PLT była wyższa w grupie bez *mucositis*, natomiast w pierwszym badaniu po przeszczepieniu wyższą średnią liczbę odnotowano w grupie z zapaleniem błony śluzowej. Różnice te nie były istotne statystycznie (Rycina 28).



Rycina 28. Średnia liczba PLT w zależności od występowania *mucositis* w kolejnych okresach procedury transplantacyjnej

Analizując średnie stężenie albumin oraz białka całkowitego nie stwierdzono istotnych różnic w obrębie obu grup. Jedyna różnica istotna statystycznie pomiędzy poszczególnymi badaniami dotyczyła średniego stężenia białka całkowitego pomiędzy badaniem wstępnym- $60,65 \pm 5,87$ a pierwszym- $57,73 \pm 5,32$ w grupie chorych bez objawów *mucositis* ($p=0,0272$).

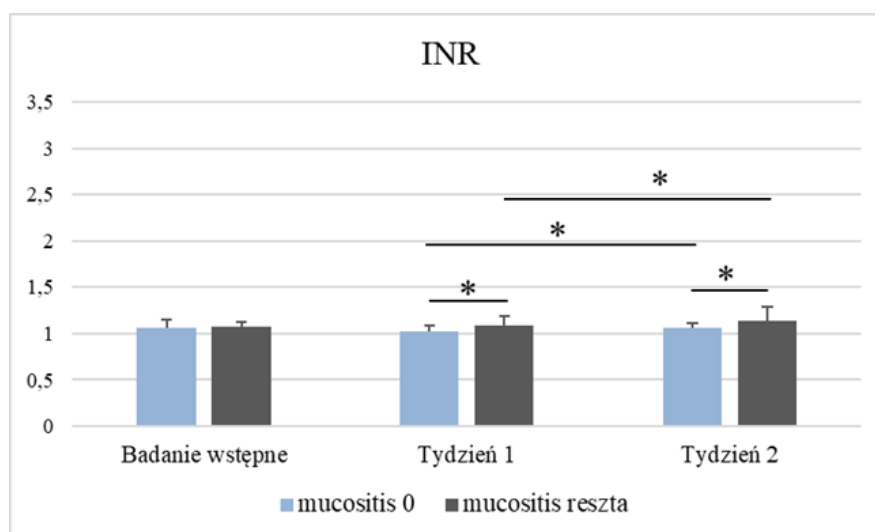
Różnicę istotną statystycznie wykazano dla średniego stężenia glukozy w badaniu wstępnym- było ono wyższe w grupie chorych z *mucositis* ($6,22 \pm 1,05$) w porównaniu do grupy chorych bez objawów zapalenia błony śluzowej- $5,60 \pm 1,31$ ($p=0,0282$). W badaniach po przeszczepieniu średnie stężenia glukozy były wyższe w grupie pacjentów bez *mucositis* ($5,43 \pm 1,02$ przy $5,21 \pm 0,64$ w badaniu pierwszym i $7,87 \pm 10,32$ przy $5,93 \pm 4,99$ w drugim tygodniu), nie były to jednak różnice znamienne statystycznie. W grupie chorych z objawami *mucositis* średnie stężenie glukozy zmalało istotnie w badaniu pierwszym względem badania wstępnego $5,21 \pm 0,64$ vs. $6,22 \pm 1,05$ ($p=0,0001$)- była to jedyna różnica statystycznie znamienna pomiędzy poszczególnymi badaniami (Rycina 29).



Rycina 29. Średnie stężenie glukozy w zależności od występowania *mucositis* w kolejnych okresach procedury transplantacyjnej

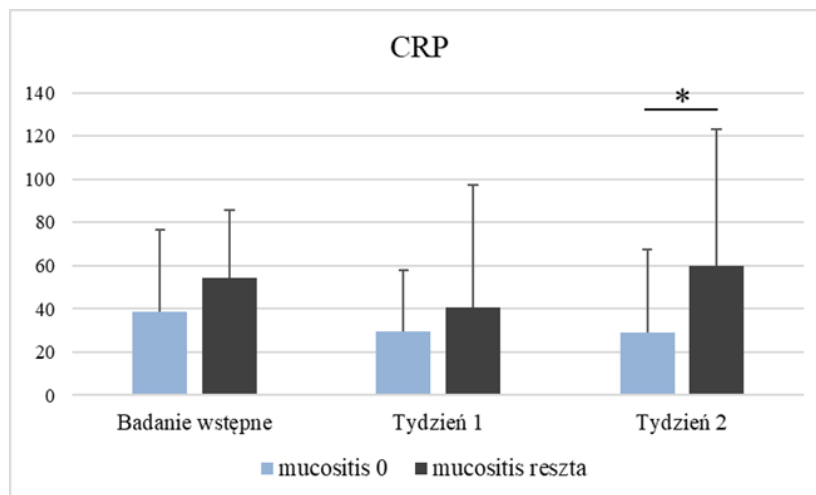
Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dotyczących średniej wartości APTT w badanych grupach oraz pomiędzy poszczególnymi okresami procedury przeszczepowej.

Wyższy średni INR odnotowano we wszystkich badaniach w grupie osób z objawami *mucositis* w porównaniu do grupy chorych u których ich nie stwierdzono. Po przeszczepieniu były to różnice istotne statystycznie- w pierwszym tygodniu $1,08 \pm 0,11$ przy $1,02 \pm 0,07$ ($p=0,0271$), w drugim badaniu $1,14 \pm 0,15$ przy $1,06 \pm 0,05$ ($p=0,0338$). Średni INR w grupie z *mucositis* wzrastał w kolejnych badaniach- $1,07 \pm 0,06$, $1,08 \pm 0,11$, $1,14 \pm 0,15$, przy czym różnica pomiędzy INR w badaniu pierwszym i drugim była statystycznie istotna ($p=0,0185$). W grupie bez zmian zapalnych wartość badanego parametru najpierw obniżyła się z $1,06 \pm 0,09$ do $1,02 \pm 0,07$ w pierwszym tygodniu a następnie wzrosła istotnie do $1,06 \pm 0,09$ ($p=0,0318$) (Rycina 30).



Rycina 30. Średnia wartość INR w zależności od występowania *mucositis* w kolejnych okresach procedury transplantacyjnej

Ocena średnich stężeń CRP wykazała istotnie statystycznie wyższe wartości tego parametru w grupie osób z *mucositis* w porównaniu do grupy chorych bez tych objawów: w badaniu wstępnym- $54,12 \pm 31,69$ przy $38,53 \pm 37,99$ ($p=0,0388$) oraz w drugim tygodniu- $60,04 \pm 63,05$ przy $28,85 \pm 38,52$ ($p=0,0052$). U pacjentów bez *mucositis* średnie stężenie CRP malało z każdym badaniem ($38,53 \pm 37,99$, $37,99 \pm 28,39$, $28,85 \pm 38,52$), natomiast w drugiej grupie najpierw zmalało w pierwszym tygodniu po przeszczepieniu z $54,12 \pm 31,69$ do $40,65 \pm 56,91$ a następnie w drugim badaniu wzrosło do $60,04 \pm 63,05$ (Rycina 31).



Rycina 31. Średnie stężenie CRP w zależności od występowania *mucositis* w kolejnych okresach procedury transplantacyjnej

Tabela 30. Zmiany wartości parametrów laboratoryjnych krwi w zależności od występowania *mucositis*

	BADANIE WSTĘPNE				TYDZIEŃ 1				TYDZIEŃ 2			
	mucositis 0°		mucositis 1-4°		mucositis 0°		mucositis 1-4°		mucositis 0°		mucositis 1-4°	
	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD
WBC	1,46	1,34	1,55	1,47	0,52	0,56	0,64	2,04	0,16	0,13	0,23	0,72
NEU %	83,91	18,60	85,13	28,00	77,72	17,84	70,59	26,05	32,84	16,42	33,98	17,59
NEU #	1,43	1,38	1,66	1,37	0,45	0,55	0,30	0,30	0,05	0,05	0,09	0,40
RBC	3,09	0,51	3,23	0,71	2,81	0,55	2,80	0,39	2,84	0,38	2,74	0,30
HGB	6,15	1,10	6,83	1,93	5,56	1,06	5,68	1,01	5,58	0,68	5,35	0,62
PLT	67,45	67,47	45,00	33,86	38,33	20,48	45,19	67,39	51,14	32,31	38,85	28,49
alb	31,65	4,70	31,86	3,98	30,39	3,03	30,52	4,19	31,69	2,03	31,65	5,22
bc	60,65	5,87	56,74	4,32	57,73	5,32	58,91	6,03	59,54	5,22	58,29	10,39
glu	5,60	1,31	6,22	1,05	5,43	1,02	5,21	0,64	7,87	10,32	5,93	4,99
APTT	37,67	31,36	37,39	7,27	37,75	19,70	34,42	8,39	37,65	25,43	35,04	10,36
INR	1,06	0,09	1,07	0,06	1,02	0,07	1,08	0,11	1,06	0,05	1,14	0,15
CRP	38,53	37,99	54,12	31,69	37,99	28,39	40,65	56,91	28,85	38,52	60,04	63,05

V. DYSKUSJA

Pomimo dużego postępu, jaki dokonał się w leczeniu AML za pomocą allo-HSCT, jest ono związane z występowaniem wielu powikłań. Podczas przygotowywania biorcy do przeszczepienia choremu podaje się wysokie dawki cytostatyków celem supresji szpiku, co skutkuje cytopenią ze wszystkim jej konsekwencjami. Zwiększa się ryzyko wystąpienia infekcji wirusowych, grzybiczych, oraz bakteryjnych, a także owrzodzeń w obrębie przewodu pokarmowego, w tym ciężkiego zapalenia jamy ustnej, określanego jako *mucositis*. Jest ono następstwem bezpośredniego działania cytotoksycznego leków na komórki nabłonka, zaburzenia odporności i zmniejszonego wydzielania śliny. U chorych poddanych transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych obserwuje się najcięższe stadia *mucositis*, czyli owrzodzenia obejmujące błonę śluzową policzków, warg, dna jamy ustnej i podniebienia miękkiego, które często przyczyniają się do uniemożliwienia spożywania pokarmów, a w konsekwencji prowadzą do niedożywienia i odwodnienia chorego. U chorych z AML po allo-HSCT obserwuje się także inne zmiany patologiczne na błonie śluzowej, które mogą stanowić wrota infekcji miejscowych i ogólnoustrojowych. W związku z faktem, że kondycjonowanie o zredukowanej intensywności umożliwia leczenie chorych w starszym wieku oraz chorych z obecnością schorzeń współistniejących, liczba przeprowadzanych allo-HSCT stale się zwiększa. Pojawia się więc potrzeba dokładnej analizy stanu zdrowia pacjentów z AML po allo-HSCT, uwzględniającej także aspekt zdrowia jamy ustnej

Wyniki badań w analizowanym piśmiennictwie, wskazują iż jednym z dominujących problemów u pacjentów po allo-HSCT jest występowanie suchości jamy ustnej. Na działalność wydzielniczą gruczołów ślinowych osób dorosłych oddziałuje wiele czynników fizjologicznych, m.in. nawodnienie organizmu, masa ciała, pora dnia oraz roku, płeć, pozycja ciała, wielkość gruczołów oraz czynników psychicznych- myślenie o jedzeniu oraz stres. Zmienne te wpływają zarówno na ilość jak i jakość wytwarzanej śliny- modyfikacji podlega lepkość oraz zawartość białka i jonów. Również wiele leków stosowanych w procedurze transplantacyjnej wpływa na sekrecję śliny i może wywołać kserostomię, m.in. cytostatyki, leki antycholinergiczne, antydepresyjne i diuretyki.

Na podstawie wyników badań własnych stwierdzono, że wśród dolegliwości podmiotowych ze strony jamy ustnej, badani chorzy z AML najczęściej uskarżali się na odczucie suchości jamy ustnej, oceniane według 3 stopniowej skali. Częstość występowania oraz nasilenie tej dolegliwości zwiększały się z każdym kolejnym badaniem, przyjmując największe wartości w drugim tygodniu po przeszczepieniu, co mogło być związane ze zwiększającym się wpływem cytostatyków na błonę śluzową oraz ze

znacznym obniżeniem ogólnej odporności chorych w tym okresie. Ogółem odczucie suchości, w badaniu wstępnym podawało już 60 chorych (75%), przy czym u ponad połowy z nich (54%) było to nieznaczne uczucie suchości- 1 stopnia, które mogło być spowodowane przyjmowaniem leków (m.in. leków antydepresyjnych i diuretyków) oraz przebywaniem w klimatyzowanym, izolowanym pomieszczeniu. U chorych po transplantacji, ogółem odczucie suchości występowało istotnie częściej- u 71 osób (89%) w pierwszym tygodniu i u 74 (92%) w drugim badaniu, przy czym suchość 1^o stopnia padało w obu tygodniach mniej osób w porównaniu z badaniem wstępnym. Dolegliwości określane jako drugi stopień suchości występowały natomiast istotnie częściej u chorych po przeszczepieniu niż przed transplantacją- ponad dwukrotnie w pierwszym tygodniu i prawie trzykrotnie częściej w drugim. Uczucie suchości o znacznym stopniu nasilenia (3^o) również zgłaszało więcej pacjentów po transplantacji względem badania wstępnego, był to jednak najrzadziej zgłaszany stopień suchości we wszystkich badanych przypadkach. Odmienne wyniki uzyskała w swoich badaniach Darczuk, wśród chorych po allogenicznym przeszczepieniu szpiku uczucie suchości obserwowała jedynie u 33,33% pacjentów w pierwszym i u 25% w trzecim tygodniu po transplantacji, natomiast w badaniu wstępnym i drugim tygodniu były to zaledwie pojedyncze przypadki. Warto podkreślić, że badanie to dotyczyło chorych z różną chorobą podstawową, a odczucie suchości oceniane było przez badanych w systemie zero-jedynkowym [78]. W literaturze nie znaleziono badań, dotyczących stanu nawilżenia błony śluzowej jamy ustnej u chorych leczonych z powodu AML. Niewiele jest także prac opisujących subiektywne odczucie suchości u chorych po allo-HSCT we wczesnym okresie po transplantacji. Większość autorów potwierdza częste występowanie odczucia suchości wśród pacjentów po przeszczepieniach komórek krwiotwórczych, jednak dane te dotyczą późniejszych okresów i odnoszą się do występowania tej dolegliwości w związku z chorobą GvHD [79, 80]. W badaniach Bogusławskiej- Kapała objaw subiektywnego uczucia suchości zgłaszało 95% badanych w okresie od 3,5 do 10 miesięcy po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych [81]. Nakamura i wsp. wśród osób będących od 3 do 34 miesięcy po allo-HSCT, odnotowali odczucie suchości u 56% chorych [82]. Obserwowany w badaniach własnych wysoki odsetek osób skarżących się na uczucie suchości w pierwszych tygodniach po transplantacji sugeruje zasadność opracowania algorytmu postępowania w zakresie znoszenia i/ lub łagodzenia tego objawu u chorych przed oraz w trakcie trwania procedury transplantacyjnej.

Przedstawione wyniki badań własnych dotyczących odczucia suchości jamy ustnej sugerują, że rodzaj kondycjonowania zwiększa suchość błony śluzowej jamy ustnej u chorych z AML poddanych procedurze allo-HSCT. Na podstawie trzystopniowej skali

nasilenia suchości stwierdzono, że suchość jamy ustnej była bardziej nasiloną u osób poddanych terapii mieloablacyjnej w porównaniu z osobami poddanymi terapii o zredukowanej intensywności, choć nie była to różnica istotna statystycznie. W badaniach własnych, obserwowano w drugim tygodniu po przeszczepie, istotnie wyższy odsetek osób z uczuciem suchości w grupie RIC, natomiast na umiarkowane nasilenie suchości (2°) po transplantacji częściej skarżyli się pacjenci z grupy MAC. Analizując częstość występowania 3° suchości nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami w kolejnych badaniach. Ponadto stwierdzono, że terapia mieloablacyjna wywierała istotnie większy wpływ na stopień odczucia suchości przez pacjentów po przeszczepieniu względem badania wstępnego w porównaniu do terapii o zredukowanej intensywności. W grupie MAC częstość i nasilenie uczucia suchości wzrastały z każdym badaniem a różnice pomiędzy badaniem wstępnym i badaniami po przeszczepieniu były istotne statystycznie. W grupie RIC natomiast, liczba chorych podających uczucie suchości w wywiadzie oraz jego nasilenie wzrosły tylko nieznacznie po transplantacji względem badania wstępnego. Andersson i wsp. badali przez okres 12 miesięcy od transplantacji jakość życia pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu szpiku, uwzględniając rodzaj kondycjonowania (MAC i RIC). W kolejnych badaniach liczba osób podających uczucie suchości w grupie RIC malała, natomiast grupie MAC nadal zgłaszała ją większość badanych [83].

Wyniki badań własnych oraz dane z piśmiennictwa wskazują, że poza subiektywnym uczuciem suchości, pacjenci po allo-HSCT często uskarżają się na szereg innych dolegliwości podmiotowych [79, 81, 84, 85]. W pierwszym tygodniu, w całej badanej populacji, zaobserwowano wzrost częstości występowania co najmniej jednej dolegliwości z 22% (18 osób) w badaniu wstępnym do 56% (45 osób). Największy odsetek pacjentów uskarżających się na różnego rodzaju dolegliwości podmiotowe odnotowano w drugim tygodniu- 51 osób (64%), w tym głównie u pacjentów z grupy MAC -74% (40 chorych). W grupie RIC odsetek ten nie zmienił się w drugim badaniu w porównaniu z pierwszym- 11 osób (42%). Stwierdzono, że wśród pacjentów zgłaszających różnego rodzaju dolegliwości podmiotowe po transplantacji większy odsetek stanowią chorzy z grupy MAC w porównaniu z RIC. Różnica pomiędzy grupami w drugim badaniu była istotna statystycznie. Ból samoistny w obrębie jamy ustnej był drugą, najczęściej zgłaszaną przez chorych dolegliwością- podawała go w wywiadzie ponad połowa pacjentów- 47 osób (55%) w drugim tygodniu oraz 27 (34%) w pierwszym tygodniu po transplantacji. Wiązało się to z nasileniem występowania zmian zapalnych w obrębie błony śluzowej w tym okresie. Pacjenci z grupy MAC zgłaszali tę dolegliwość częściej w porównaniu z grupą RIC, przy czym w drugim tygodniu była to różnica istotna statystycznie (65% vs. 35%). Uczucie pieczenia błony śluzowej jamy ustnej podawało ogółem 25 (31%) osób w

pierwszym i 29 (36%) w drugim badaniu. W każdym z badań pacjenci z grupy MAC zgłaszali tę dolegliwość częściej niż w chorzy z grupy RIC, w drugim tygodniu była to różnica istotna statystycznie. Częstymi dolegliwościami podawanym w badaniu podmiotowym były również zaburzenia smaku, które ogółem zgłosiło 16 osób (20%) w obu badaniach po przeszczepieniu. Na uczucie pieczenia jamy ustnej oraz zaburzenia smaku mogły mieć wpływ przyjmowane przez chorych cytostatyki, stosowane w ramach przygotowania do zabiegu transplantacji. Podobne wyniki otrzymała Darczuk, badając pacjentów po allo-HSCT z różnymi chorobami podstawowymi [78]. Wśród dolegliwości podmiotowych najczęściej opisywała ból samoistny, zaburzenia smaku i pieczenie jamy ustnej i istotnie wyższy odsetek chorych zgłaszających ból (83,33%) również opisała w drugim tygodniu po przeszczepieniu w porównaniu z pozostałymi badaniami. Pieczenie jamy ustnej oraz zaburzenia smaku odnotowała natomiast głównie w pierwszym tygodniu, odpowiednio u 16,67% i 66,67% chorych. W badaniach Andersson i wsp., miesiąc po transplantacji, chorzy z różnymi chorobami podstawowymi poddani kondycjonowaniu MAC i RIC, zgłaszali podobne dolegliwości podmiotowe ze strony jamy ustnej (m.in. ból, utrata apetytu, zaburzenia smaku), przy czym chorzy z grupy MAC zgłaszali ich istotnie więcej. W kolejnych badaniach liczba dolegliwości malała w obu grupach, jednak chorzy poddani terapii o zredukowanej intensywności osiągnęli lepszą jakość życia szybciej w porównaniu z grupą po terapii mieloablacyjnej [84]. Nie znaleziono doniesień na temat dolegliwości podmiotowych u pacjentów poddanych allo-HSCT w aspekcie rodzaju kondycjonowania wyłącznie u pacjentów z AML.

Analizując dolegliwości podmiotowe z uwzględnieniem występowania nałogu palenia papierosów przez pacjentów z AML poddanych allo-HSCT, stwierdzono, że przed przeszczepieniem umiarkowane uczucie suchości (2°) częściej podawały osoby palące w porównaniu z niepalącymi. Po przeszczepieniu, ogółem uczucie suchości podawał w każdym z badań wyższy odsetek osób palących w porównaniu z niepalącymi. Oceniając występowanie pozostałych dolegliwości podmiotowych zarówno ogółem jak i poszczególnych z nich, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami palącymi oraz niepalącymi.

Dalsza analiza suchości jamy ustnej ocenianej na podstawie nawilżenia błony śluzowej pozwoliła stwierdzić, że występowaniu subiektywnego uczucia suchości jamy ustnej, towarzyszyło nieprawidłowe nawilżenie błony śluzowej, które mogło być klinicznym objawem sugerującym problemy w sekrecji śliny. Wiele badań oceniających ilość wydzielanej śliny u pacjentów po allogenicznych transplantacjach wykazało obniżony jej poziom w pierwszych miesiącach po przeszczepieniu [86, 87, 88]. W badaniach własnych niedostatecznie nawilżoną błonę śluzową (2° i 3°) miało 19% chorych w badaniu

wstępnym, natomiast po przeszczepieniu 49% w pierwszym i 57% w drugim tygodniu. Wyniki obserwacji wykazały ponadto, że nieprawidłowe nawilżenie jamy ustnej wśród pacjentów z AML po allo-HSCT występowało głównie pod postacią pozornego nawilżenia (2°) (45% w pierwszym i 51% w drugim tygodniu po transplantacji). Suchą, pergaminową błonę śluzową (3°) obserwowano najrzadziej we wszystkich badaniach- zaledwie u 4% i 6% badanych.

W każdym z kolejnych badań stwierdzono istotnie wyższy odsetek osób odczuwających ból samoistny i pieczenie w obrębie jamy ustnej w grupie osób z suchą i pomarszczoną błoną śluzową (3°) w porównaniu z do grupy osób z prawidłowym nawilżeniem (1°). W badaniu wstępnym ból odczuwała połowa osób, u których stwierdzono 3° nawilżenia, natomiast wśród chorych z prawidłowym nawilżeniem nie było osób podających tych dolegliwości. Tydzień po transplantacji na ból i pieczenie skarżyli się już wszyscy pacjenci z nawilżeniem 3° oraz odpowiednio 22% i 15% osób z 1° nawilżenia. W drugim tygodniu odsetek osób odczuwających ból oraz pieczenie był nadal istotnie wyższy w grupach z nawilżeniem 2 i 3° (odpowiednio 68% i 100% oraz 49% i 80%) w porównaniu do grupy osób z prawidłowym nawilżeniem- 32% i 15%. Największy odsetek osób uskarżających się na zaburzenia smaku w obu badaniach po przeszczepieniu także odnotowano wśród chorych z suchą błoną śluzową.

Analizując stopień nawilżenia błony śluzowej w porównaniu do subiektywnego odczucia suchości podawanego przez pacjentów w wywiadzie podmiotowym wykazano, że w badaniu wstępnym aż 50% osób ze stwierdzonym 3° nawilżenia błony śluzowej nie odczuwało suchości jamy ustnej a druga połowa podała w wywiadzie 3°, czyli silne uczucie suchości. W pierwszym tygodniu po przeszczepieniu już żadna z osób ze stwierdzoną suchą i pomarszczoną błoną śluzową nie podała w wywiadzie braku i nieznacznego odczucia suchości, a 67% stanowiły osoby uskarżające się na umiarkowane uczucie (2°). W drugim tygodniu natomiast, wśród chorych z nawilżeniem 3° silne uczucie suchości w wywiadzie podała większość (80%) osób, wśród chorych z nawilżeniem 2°- 17% i żadna z osób, u których stwierdzono prawidłowe nawilżenie błony śluzowej.

Zarówno odczucie suchości, jak i pozostałe, najczęściej stwierdzane dolegliwości podmiotowe wśród pacjentów z AML po allo-HSCT występowały istotnie częściej i z większym nasileniem u chorych z nieprawidłowym nawilżeniem błony śluzowej jamy ustnej. Powyższe dane pozwalają stwierdzić, że nawilżenie błony śluzowej wpływa istotnie na jakość życia pacjentów z AML w trakcie procedury przeszczepowej. Spostrzeżeń tych nie można niestety odnieść do danych literaturowych, ponieważ w dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono badań opisujących problem nawilżenia błony śluzowej u pacjentów z AML po allo-HSCT.

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej – *oral mucositis* stanowi najczęstsze powikłanie leczenia przeciwnowotworowego obserwowane w jamie ustnej we wczesnym okresie po transplantacji [89, 90]. Związane jest z bezpośrednim działaniem cytostatyków na komórki nabłonka jamy ustnej a także upośledzeniem odporności i zmniejszeniem wydzielania śliny. W trakcie leczenia przeciwnowotworowego uszkodzone komórki nie ulegają w porę regeneracji, w związku z czym dochodzi do powstania nadżerek i owrzodzeń w obrębie błony śluzowej jamy ustnej, stanowiących wrota infekcji dla różnych patogenów. Ciężkie stadia *mucositis* wymagają często intensywnej opieki pielęgniarskiej i mogą znacznie wydłużyć okres hospitalizacji.

Na przebieg rozwoju *mucositis* w jamie ustnej ma wpływ: wiek i płeć chorego, waga, stosowanie używek, stan zdrowia jamy ustnej oraz czynność gruczołów ślinowych, a także czynniki genetyczne. Do czynników ryzyka związanych z leczeniem zalicza się: rodzaj leków, ich dawkę, inne przyjmowane leki, rodzaj przeszczepu oraz ewentualne miejsce naświetlań [19, 91, 92].

Mucositis najczęściej dotyka pacjentów przechodzących intensywną chemioterapię przed przeszczepieniem komórek krwiotwórczych [2, 25, 105]. W badaniach różnych autorów częstość występowania tych zmian jest szacowana na 70-100% [93, 94]. W badaniach Darczuk, u chorych z różną chorobą podstawową poddanych allo-HSCT, *mucositis* wystąpiło u 83% w pierwszym tygodniu i u 92% w drugim tygodniu po przeszczepieniu [78]. Nie znaleziono informacji o częstości występowania powyższych zmian wyłącznie u pacjentów chorych na AML, poddanych allogenicznemu przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. W badaniach własnych, w całej grupie chorych, objawy typowe dla *mucositis* (1°- 4° wg WHO) stwierdzono u 66% w pierwszym i 74% w drugim tygodniu.

Objawy *mucositis* pojawiają się według różnych autorów w ciągu 3-8 dni po rozpoczęciu chemioterapii [93, 20, 21]. Czas trwania zmian jest zróżnicowany- według Borgmana i wsp. wynosi średnio 8 dni, a według Borowskiego i wsp. – 11, pomimo utrzymywania ścisłej higieny jamy ustnej przez chorych [95, 96]. Największe nasilenie *mucositis* wg Krasuskiej-Sławińskiej i wsp. przypada na 9-10. dzień, wg Olszewskiej na 7-14. dzień terapii. Sonis najbardziej zaawansowane zmiany zapalne o charakterze *mucositis* zaobserwowała 3-4 dni przed szczytem neutropenii, czyli około 14. dnia po rozpoczęciu chemioterapii [97, 98]. Badania licznych autorów udowodniły, że intensywność zmian tego typu jest zależna od stopnia mielosupresji, a najbardziej zaawansowane zmiany zapalne opisuje się w okresie największego spadku liczby granulocytów obojętnochłonnych we krwi [99, 100]. W badaniach własnych u pacjentów z AML zmiany typu *mucositis* w jamie ustnej obserwowano u większości chorych już w pierwszym tygodniu po przeszczepieniu (7-14 dzień od rozpoczęcia kondycjonowania), natomiast największą ilość pacjentów z

objawami opisano w drugim tygodniu po transplantacji tj. pomiędzy 15. a 21. dniem od rozpoczęcia leczenia cytostatykami. Owrzodzenia błony śluzowej, powstałe w wyniku wykonywania przez pacjenta zabiegów higienicznych i żucia pokarmów, mogą być wtórnie infekowane przez bakterie jamy ustnej, przeważnie Gram-ujemne, które wydzielając endotoksyny do tkanki nabłonkowej błony śluzowej powodują jej miejscową destrukcję. Jeśli nie dojdzie do wtórnej infekcji, zmiany powoli ustępują. Zgodnie z obserwacjami Bendyk-Szeffer i wsp. po 21 dniach od zaprzestania podawania leku cytotoksycznego błona śluzowa powraca do stanu fizjologicznego [101].

W ostatnich latach coraz częściej stosowane jest kondycjonowanie o zredukowanej intensywności (RIC). Terapia ta umożliwia leczenie chorych w starszym wieku i z obecnością schorzeń współistniejących. Pojęciem RIC obejmuje się bardzo szeroki wachlarz protokołów, tj. różne zestawy cytostatyków i różne dawki napromieniania całego ciała (TBI), które różnią się intensywnością działania przeciwnowotworowego i mielosupresyjnego. Mniejsza intensywność może oznaczać niższe ryzyko śmiertelności związanej z terapią (również niższe ryzyko powstania *mucositis*) ale i większe prawdopodobieństwo nawrotu choroby. W dalszym ciągu pracuje się nad protokołami kondycjonowania, które przy zachowanym potencjale mieloablacyjnym charakteryzowałyby się małą toksycznością [84, 94].

Chaundhry i wsp. ocenili częstość występowania i nasilenie *mucositis* w zależności od rodzaju kondycjonowania u 624 chorych poddanych allo-HSCT w latach 1990- 2014 [103]. Częstość występowania zmian 1-4° wynosiła 86,5% w grupie RIC i 73,2% w grupie MAC, natomiast ciężka postać *mucositis* (2-4°) występowała nieznacznie częściej w grupie MAC- 79,7% vs. 71,5%. Pomimo, że procedura MAC charakteryzuje się wyższą toksycznością, a więc sugeruje wyższą częstość występowania i większe nasilenie *mucositis*, autorzy wykazali, że częstość występowania i stopień nasilenia zmian w obu grupach jest podobnie wysoki. Sugerują, że wynika to z różnic pomiędzy populacjami zakwalifikowanymi do obu rodzajów kondycjonowania- pacjenci w grupach RIC są starsi i bardziej obciążeni chorobami systemowymi. Chaundhry i wsp. zwracają ponadto uwagę na fakt, że definicje rodzajów kondycjonowania opierają się na dawkach zastosowanych cytostatyków, nie odzwierciedlając różnic w ich parametrach farmakokinetycznych [103].

Legert i wsp., badając 171 pacjentów po allo-HSCT (średnia wieku 50 lat), wykazali niższy średni stopień *mucositis* wg WHO u chorych po terapii o zmniejszonej intensywności w porównaniu z mieloablacyjną oraz po terapiach przeprowadzanych w latach późniejszych, co mogło być związane z lepszą opieką w zakresie powikłań w jamie ustnej w tym czasie [94]. Ringden i wsp. przeprowadzając porównanie toksyczności obu terapii u pacjentów z AML, również zaobserwowali niższy maksymalny stopień *mucositis*

wg WHO w grupie RIC (1) w porównaniu z MAC (4) [102]. W badaniach własnych analiza częstości występowania *mucositis* po przeszczepieniu, w zależności od rodzaju kondycjonowania, wykazała istotnie wyższy odsetek osób z objawami zapalenia jamy ustnej typu *mucositis*, w grupie po terapii mieloablacyjnej. W pierwszym tygodniu zmiany te odnotowano u 74% badanych w grupie MAC i u połowy pacjentów w grupie RIC (50%). W badaniu drugim odsetek chorych z *mucositis* wzrósł w grupie MAC do 83% natomiast w grupie RIC zmienił się nieznacznie (53%). Niniejsze badania wykazały również większe nasilenie *mucositis* po przeszczepieniu u chorych w grupie MAC w porównaniu z grupą RIC. Najwyższy średni poziom wskaźnika *mucositis* wg WHO odnotowano w drugim tygodniu w grupie MAC- 1,59, natomiast w grupie RIC w tym samym okresie badania średni poziom tego wskaźnika wyniósł 0,8. Objawy ciężkiego zapalenia i rozległe zmiany zapalno-martwicze (*mucositis* 4°) zaobserwowano w obu grupach, u niewielkiego odsetka chorych i bez różnic istotnych statystycznie w zależności od rodzaju kondycjonowania. 3° *mucositis* po przeszczepieniu, również odnotowano zarówno w grupie MAC jak i RIC, przy czym w drugim tygodniu częstość jego występowania była istotnie wyższa w grupie MAC. Ogółem, ciężka postać *mucositis* (2-4°) została opisana w grupie MAC u 28% w pierwszym i 52% w drugim badaniu, natomiast w grupie RIC u odpowiednio 15% i 19%. W porównaniu z wynikami badań Chaundhry i wsp., w których ciężka postać *mucositis* występowała po allo-HSCT u 79,7% badanych w grupie MAC i 71,5% w RIC były to wartości dużo niższe. Może to świadczyć o mniej toksycznych protokołach kondycjonowania i lepszej profilaktyce zmian zapalnych jamy ustnej w ostatnich latach [103].

W grupie MAC częstość występowania *mucositis* 0° istotnie statystycznie zmalała w kolejnych badaniach po przeszczepieniu w porównaniu z badaniem wstępnym, natomiast częstość występowania *mucositis* 1°, 2° i 3° zwiększyła się znamienne w obu badaniach po transplantacji względem badania przed przeszczepieniem. W grupie RIC natomiast, istotne różnice między badaniem wstępnym a badaniami po przeszczepieniu wykazano jedynie dla *mucositis* 0°.

Na podstawie powyższych wyników stwierdzono, że terapia RIC skutkuje rzadszym występowaniem i niższym nasileniem *mucositis* w kolejnych tygodniach, zwłaszcza w drugim tygodniu po transplantacji, w porównaniu z terapią mieloablacyjną. Wyniki te można tłumaczyć niższą toksycznością terapii RIC.

Obraz kliniczny *mucositis* zależy od wielu czynników m.in. wcześniejszych uszkodzeń błony śluzowej, współtowarzyszących infekcji i kserostomii. W niniejszej pracy wykazano dodatnie korelacje pomiędzy zaawansowaniem *mucositis* wg WHO a stopniami nawilżenia błony śluzowej jamy ustnej w badaniu wstępnym ($r = 0,26$), w pierwszym

tygodniu ($r=0,41$) i drugim ($r=0,43$). W każdym z badań w trakcie procedury transplantacyjnej stwierdzano, że im bardziej wysuszona błona śluzowa, tym silniejsze są objawy zapalenia typu *mucositis* u badanych pacjentów.

Po przeszczepieniu nawilżenie 2° wśród osób z *mucositis* częściej stwierdzano w grupie MAC w porównaniu z RIC, w drugim tygodniu różnica ta była statystycznie znamienne. Wśród chorych bez *mucositis*, w pierwszym tygodniu po przeszczepieniu istotnie wyższy odsetek osób z nawilżeniem 2° zaobserwowano w grupie RIC (19% vs 45%). Nawilżenie 3° obserwowano rzadko- wśród osób z *mucositis*: w grupie MAC u 3 osób (6%) w obu badaniach po przeszczepieniu, w grupie RIC zaledwie u 1 (4%) w drugim tygodniu i u żadnej z osób w pierwszym tygodniu.

Analiza stanu jamy ustnej i wczesne wykrywanie zmian mogących świadczyć o infekcji mogą stanowić istotny czynnik obniżający stopień nasilenia *mucositis* wśród chorych. W badaniach wielu autorów udowodniono wpływ poziomu higieny jamy ustnej na złagodzenie objawów *mucositis* [91, 94]. W związku z tym, w trakcie przeprowadzanych badań udzielano pacjentom szczegółowych instrukcji, dotyczących przestrzegania higieny jamy ustnej. Istotną częścią instruktażu było wyeliminowanie błędów w technice szczotkowania zębów. Pacjenci zostali poinformowani, aby do oczyszczania powierzchni przedsionkowych i językowych zębów stosować techniki okrężne lub wibracyjne (*roll, Bassa*), aby nie powodować urazu przyzębia oraz uszkodzenia twardych tkanek zęba. Poinformowano chorych także o konieczności użytkowania szczoteczki o włosiu średnim lub miękkim i konieczności ich wymiany co miesiąc [40,50]. Pouczono także pacjentów o zaletach korzystania ze szczoteczek jednopęczkowych oraz irygatorów. Zalecono ponadto używanie łagodnych, niepieniących się past zawierających fluor oraz regularne płukanie jamy ustnej (5 x dziennie) płynami o pH obojętnym. [40,49]. Istotną kwestią była informacja, że małopłytkowość nie ogranicza możliwości szczotkowania zębów- chorzy są w stanie oczyszczać uzębienie i dziąsła nawet przy bardzo niskich poziomach płytek krwi. Należy wtedy zrezygnować ze szczoteczek do zębów i korzystać ze specjalnych gąbek, które są bardziej bezpieczne. Chorym zwrócono także uwagę na konieczność eliminacji czynników drażniących, takich jak niedopasowana proteza lub ostre krawędzie zębów [49]. Jeśli pacjenci użytkowali ruchome uzupełnienia protetyczne, przypomniano o konieczności dokładnego ich oczyszczania po każdym posiłku, użytkowania z przerwą nocną oraz przechowywania w suchym pojemniku z perforacjami. Zalecenia dietetyczne obejmowały unikanie owoców, pokarmów pikantnych, kwaśnych i gorących, które działają drażniąco na błonę śluzową a także twardych, które mogą ją bezpośrednio uszkodzić. Wskazane było również unikanie pokarmów zawierających cukry proste w związku z podwyższonym

ryzykiem próchnicy u chorych. Szczególnie istotnym zaleceniem była konieczność spożywania dużych ilości wody w celu nawilżania błony śluzowej [40,49].

Występowanie zmian na błonie śluzowej jamy ustnej u osób po allo-HSCT, może być powodem znacznego dyskomfortu, jak również stanowić przyczynę poważnych powikłań miejscowych i ogólnoustrojowych. Uszkodzenia w obrębie błony śluzowej mogą stanowić wrota infekcji, co u chorych z upośledzonym układem odpornościowym po transplantacji ma istotne znaczenie [106]. Wśród chorych na AML po allo-HSCT zmiany patologiczne na błonie śluzowej jamy ustnej występowały często, przy czym największy odsetek osób, u których je obserwowano, odnotowano w pierwszym tygodniu po transplantacji- 79 osób (98%). W grupie chorych poddanych kondycjonowaniu typu MAC, u każdej z 54 osób (100%), stwierdzono w tym czasie co najmniej jedną zmianę na błonie śluzowej, w grupie RIC u większości- 25 (96%). W drugim tygodniu częstość występowania zmian patologicznych spadła w obu grupach, ale nadal była bardzo wysoka- 45 osób (83%) w MAC i u 24 (92%) w grupie RIC (razem u 85%).

W całej badanej grupie, po przeszczepieniu najczęściej stwierdzano obfity nalot na grzbietowej powierzchni języka- odpowiednio u 46 (57%), 41 (51%) i 33 (41%) chorych. Często obserwowano także zmiany rumieniowe (kolejno u 21 (26%), 29 (36%) i 30 (37%) chorych), nadżerki i owrzodzenia, wybroczyny oraz złuszczone zapalenie warg, których liczba wzrosła istotnie po zabiegu transplantacji względem badania wstępnego. Zmiany rumieniowe u znacznej części chorych powodowały ból i pieczenie w obrębie jamy ustnej, szczególnie w trakcie spożywania posiłków oraz zwiększały podatność błony śluzowej na urazy mechaniczne. U żadnego z badanych nie obserwowano objawów infekcji grzybiczej. Wynika to z faktu zastosowania terapii przeciwgrzybiczej (flukonazol) włączanej u każdego chorego na początku procedury transplantacyjnej. Pomimo badań innych autorów, wskazujących na częstą (według niektórych autorów 50-90% przypadków) reaktywację wirusa HSV w obrębie jamy ustnej u pacjentów seropozytywnych, poddanych zwłaszcza terapii mieloablacyjnej, w badaniach własnych nie stwierdzono zmian charakterystycznych dla wirusa opryszczki zwykłej u żadnego z badanych [46, 110, 111]. Wybroczyny, będące wyrazem trombocytopenii, obserwowano głównie w miejscach narażonych na uraz- na błonie śluzowej policzków w linii zgryzu oraz w obrębie warg. Nadżerki i owrzodzenia najliczniej występowały w drugim tygodniu po transplantacji, co było wyrazem intensywniej toczącego się w tym czasie procesu zapalnego- *mucositis*. Pozostałe zmiany patologiczne najczęściej opisywano w pierwszym tygodniu po transplantacji.

Darczuk w swojej pracy stwierdziła największą liczbę zmian u chorych poddanych allo-HSCT w drugim tygodniu po transplantacji. Były to nadżerki i owrzodzenia z towarzyszącym obrzękiem błony śluzowej oraz złuszczone zapalenie warg (50%).

Pojawiły się one u ponad połowy pacjentów. W okresie tym wzrosła także liczba osób ze zmianami rumieniowymi (83%). W pierwszym tygodniu obserwowano głównie zmiany rumieniowe (75%), obrzęk błony śluzowej (58%) i przerost brodawek nitkowatych języka (50%). Odmiennie do wyników niniejszej pracy- u żadnej z badanych osób nie stwierdziła wybroczyn [79]. W badaniach Grzegorzyc- Jaźwińskiej i wsp. u chorych w pierwszych tygodniach po allo-HSCT stwierdzano podobny do uzyskanego w niniejszej pracy, odsetek wybroczyn oraz nadżerek i owrzodzeń a także zdecydowanie wyższy odsetek osób z obrzękiem błony śluzowej (80%), złuszcającym zapaleniem warg (60%) i anemizacją błony śluzowej (70%) [104]. W pracach wielu innych autorów odnotowano podobne zmiany w obrębie jamy ustnej [13, 14, 22, 105, 108]. Żadna z wymienionych powyżej analiz nie dotyczyła jednak wyłącznie pacjentów z AML po allo-HSCT.

Wydaje się, że rodzaj kondycjonowania nie wywiera znaczącego wpływu na występowanie zmian patologicznych w obrębie błony śluzowej jamy ustnej w pierwszych tygodniach po przeszczepieniu u pacjentów z AML po allo-HSCT. Szczegółowa analiza porównawcza wykazała istotne różnice tylko w zakresie występowania wybroczyn i złuszczonego zapalenia warg. W obu badaniach po przeszczepieniu stwierdzono istotnie wyższy odsetek wybroczyn w grupie RIC w porównaniu z MAC. Złuszczone zapalenie warg natomiast, częściej obserwowano w grupie MAC (w kolejnych badaniach- 24 i 22%) w porównaniu do RIC (12 i 4%), przy czym różnica statystycznie znamienne dotyczyła tylko drugiego tygodnia.

W analizowanym piśmiennictwie nie znaleziono badań odnoszących się do występowania zmian patologicznych na błonie śluzowej w zależności od rodzaju kondycjonowania u pacjentów poddanych allo-HSCT we wczesnym okresie po transplantacji.

Określenie miejsc szczególnie narażonych na występowanie zmian patologicznych w obrębie błony śluzowej jamy ustnej u pacjentów z AML po allo-HSCT wydaje się być istotnym zagadnieniem, zwracającym uwagę na konieczność wnikliwej oceny tych rejonów w trakcie badania stomatologicznego. W niniejszej pracy ocena lokalizacji wykwitów we wczesnym okresie po transplantacji wykazała, że w każdym z badań zmiany lokalizowały się przede wszystkim na języku (64% w obu badaniach po przeszczepieniu) i na błonie śluzowej policzków (55% i 60%), co można częściowo tłumaczyć szczególnym narażeniem tych miejsc na urazy mechaniczne. Istotny wzrost częstości występowania zmian po transplantacji zaobserwowano w obrębie warg a także w okolicy podjęzykowej i na dnie jamy ustnej. Fakt ten można tłumaczyć suchym, filtrowanym powietrzem w salach szpitalnych oraz delikatną i cienką błoną śluzową w okolicy podjęzykowej. Podobne wyniki dotyczące umiejscowienia zmian patologicznych otrzymały Darczuk i Sook-Bin

Woo [78, 109]. W ich badaniach zmiany najczęściej lokalizowały się na policzkach, w okolicy dna jamy ustnej i na wargach. Nie stwierdzono istotnych różnic w lokalizacji zmian w zależności od rodzaju kondycjonowania. Ocena występowania zmian patologicznych na błonie śluzowej jamy ustnej w zależności od stopnia nawilżenia błony śluzowej wykazała różnice istotne statystycznie jedynie dla zmian rumieniowych, złuszczonego zapalenia warg oraz nadżerek i owrzodzeń. Wszystkie z wymienionych zmian występowały częściej w grupie osób z nieprawidłowym nawilżeniem jamy ustnej (2 i 3°).

Stan higieny jamy ustnej u chorych z AML poddanych allo-HSCT można ocenić jako zadowalający. Największy odsetek w badanej populacji stanowiły osoby z dostatecznym poziomem higieny (OHI-s 1,2-2,2), przy czym w obu badaniach był on wyższy w grupie RIC. Dobry poziom higieny (OHI-S: 0,0-1,2) stwierdzono w badaniu wstępnym u 38% pacjentów w grupie MAC i u 24% w grupie RIC. Po przeszczepieniu odsetek ten zmalał w obu grupach, przy czym wyższy był nadal w grupie MAC w porównaniu z RIC. Fakt, że w okresie po transplantacji odsetek chorych z zakresem wskaźnika OHI-s, wskazującym na dobry poziom higieny, spadł tylko nieznacznie w porównaniu do badania sprzed przeszczepienia można tłumaczyć stosunkowo wysoką świadomością pacjentów dotyczącą możliwości wystąpienia powikłań procedury przeszczepowej w jamie ustnej, co przełożyło się na silną motywację do przestrzegania reżimu higienicznego. Spadek odsetka osób z dobrym i jednocześnie wzrost odsetka osób z dostatecznym poziomem higieny po transplantacji zbiegał się ponadto z pogorszeniem stanu ogólnego pacjentów w tym czasie. Niedostateczny poziom higieny stwierdzano najrzadziej- w obu badaniach u minimalnie większego odsetka osób w grupie RIC w porównaniu z MAC (badanie wstępne 28% vs. 25%, w badaniu po przeszczepieniu 28% vs. 27%). Ocena stanu higieny jamy ustnej dokonana na podstawie liczby i odsetka osób w poszczególnych zakresach wskaźników OHI-s w zależności od rodzaju kondycjonowania, wykazała minimalnie lepszy poziom higieny wśród pacjentów z grupy MAC zarówno przed jak i po przeszczepieniu. Mogło być to związane z wyższą średnią wieku oraz słabszym stanem ogólnym pacjentów z grupy RIC, obciążonych chorobami dodatkowymi, co mogło przełożyć się na gorsze przestrzeganie higieny jamy ustnej. Analiza stanu higieny jamy ustnej w zależności od obecności i pokrycia zębów płytką nazębną (DI-S) wykazała, że ponad połowę, zarówno w grupie MAC jak i RIC, stanowią osoby z dostateczną higieną jamy ustnej a około 30% w obu grupach to chorzy z niedostatecznym poziomem higieny. Dobry poziom odnotowano u najmniejszej liczby osób. Złogi nazębne są źródłem drobnoustrojów chorobotwórczych, które mogą wnikać przez uszkodzony nabłonek i doprowadzić do groźnych dla życia powikłań ogólnoustrojowych [12]. Jest to istotne zwłaszcza u pacjentów po transplantacjach szpiku,

którzy przez pewien okres procedury przeszczepowej są całkowicie pozbawieni odporności osobniczej. Oceniając stan higieny jamy ustnej na podstawie obecności i pokrycia zębów kamieniem nazębnym (CI-S) stwierdzono, że w badaniu wstępnym, najwyższy odsetek osób stanowią pacjenci z dobrym poziomem higieny- 61% osób w grupie MAC i 52% w RIC. Osoby z wartościami CI-S od 1,9 do 3 stanowiły w obu badaniach tylko 10% w grupie MAC, natomiast w grupie RIC nie stwierdzono u żadnego z chorych wartości CI-S wskazujących na niedostateczny poziom higieny.

Za pomocą wskaźnika PI, pozwalającego na liczbowe wyrażenie nasilenia zmian przyzębia wykazano pogorszenie klinicznego stanu dziąseł u chorych z AML w drugim tygodniu po allo-HSCT. W obu grupach odnotowano wzrost średnich wartości wskaźnika PI po przeszczepieniu względem badania wstępnego. Mogło być to związane z zastosowaniem cytostatyków podczas terapii kondycjonującej i/lub znacznym spadkiem poziomu białych krwinek w tym okresie, co jest odzwierciedleniem obniżonej odporności pacjentów. Stwierdzono ponadto, że zarówno przed jak i po zabiegu transplantacji wskaźnik PI przyjmował wyższe średnie wartości w grupie RIC w porównaniu z grupą MAC. W badaniu wstępnym zarówno wśród pacjentów z grupy MAC jak i z grupy RIC przeważały osoby z klinicznie zdrowym przyzęciem (PI 0,0-0,2), przy czym odsetek ten był istotnie wyższy w grupie MAC (83%) w porównaniu z grupą RIC (61%). Ponadto w badaniu wstępnym stwierdzono znamienne różnicę pomiędzy odsetkiem osób z zapaleniem dziąseł w obu grupach- 9% w MAC przy 31% w RIC. Po przeszczepieniu odsetek osób ze zdrowym przyzęciem spadł w obu grupach, wzrósł natomiast procent osób z zapaleniem dziąseł oraz z rozpoczynającym się zapaleniem przyzębia. Najmniejszy odsetek osób w obu grupach stanowili pacjenci z zaawansowanym zapaleniem przyzębia oraz z krańcową postacią choroby.

Analizując wartości wybranych parametrów laboratoryjnych krwi w zależności od występowania dolegliwości podmiotowych i *mucositis*, poza różnicami w wartościach CRP w drugim tygodniu po przeszczepieniu, nie stwierdzono różnic mających znaczenie kliniczne, a poniższy opis jest istotny jedynie statystycznie.

Ocena średniego poziomu wybranych parametrów laboratoryjnych krwi w zależności od występowania objawów podmiotowych wykazała, że średnia liczba białych krwinek, neutrofilii oraz płytek krwi w każdym kolejnym badaniu była wyższa w grupie chorych niezgłaszających dolegliwości bólowych ze strony jamy ustnej. Średnia liczba wyżej wymienionych parametrów obniżała się istotnie w obu grupach w badaniach po

przeszczepieniu względem badania wstępnego, z wyjątkiem średniej liczby PLT w drugim tygodniu, która w grupie pacjentów niezgłaszających dolegliwości podmiotowych wzrosła. Średnie stężenie glukozy we krwi w badaniu wstępnym było wyższe w grupie pacjentów odczuwających dolegliwości, natomiast po przeszczepieniu wyższe jej stężenie odnotowano wśród pacjentów nieuskarżających się na dolegliwości podmiotowe. W obu grupach średnie stężenie glukozy w pierwszym badaniu po przeszczepieniu obniżyło się, natomiast w drugim tygodniu wzrosło. Średnie wartości RBC, HGB, INR oraz CRP po przeszczepieniu były wyższe w grupie pacjentów zgłaszających co najmniej jedną dolegliwość, przy czym jedynie dla CRP w drugim tygodniu była to różnica istotna statystycznie. Średnie wartości APTT były wyższe w pierwszych dwóch badaniach w grupie osób bez dolegliwości, natomiast w drugim tygodniu po przeszczepieniu w grupie uskarżających się na co najmniej jedną dolegliwość ze strony jamy ustnej. Średnie wartości większości badanych parametrów obniżały się w kolejnych badaniach po transplantacji, poza APTT, INR i CRP, które wzrastały w obu badaniach po przeszczepieniu w grupie chorych odczuwających dolegliwości oraz poza PLT, INR i glukozą, których średnie wartości wzrosły w drugim tygodniu po transplantacji w grupie chorych bez dolegliwości.

Analiza wybranych parametrów laboratoryjnych krwi z uwzględnieniem uczucia suchości wykazała, że w badaniu wstępnym wzrost stopnia uczucia suchości wiązał się z obniżeniem średniej liczby WBC. Średnie stężenie CRP było najniższe w grupie pacjentów z silnym uczuciem suchości- $30,35 \pm 24,10$, najwyższe natomiast w grupie z 2° - $67,25 \pm 50,71$. Zarówno różnice w wartości parametrów laboratoryjnych pomiędzy grupami chorych podających w wywiadzie różnego stopnia uczucie suchości jak i pomiędzy kolejnymi badaniami nie były statystycznie znamienne. W pierwszym tygodniu po przeszczepieniu wykazano, że średnia liczba neutrofilów była istotnie wyższa u pacjentów niepodających w wywiadzie uczucia suchości (0°) w porównaniu z chorymi uskarżającymi się na silne uczucie suchości (3°). Wykazano także, że średnie stężenie albumin w grupie pacjentów z 3° suchości było istotnie niższe w porównaniu ze średnimi wartościami w pozostałych grupach. Stwierdzono również znacznie wyższe stężenie CRP w grupie pacjentów z suchością 3° - $90,36 \pm 77,54$ w porównaniu do chorych nieuskarżających się na uczucie suchości- $19,93 \pm 14,03$. Różnica ta jednak nie była istotna statystycznie. W drugim badaniu wykazano istotną różnicę dla średniej liczby płytek krwi- w grupie chorych bez uczucia suchości średnie wartości badanego parametru były znacznie wyższe w porównaniu z wartościami w grupie pacjentów z silnym uczuciem suchości. Stwierdzono także różnice znamienne statystycznie dotyczące średniego stężenia albumin we krwi. W grupie osób z umiarkowanym uczuciem suchości (1°) wartości te były istotnie niższe w

porównaniu z wartościami w grupie osób uskarżających się na 3° stopień suchości. Różnicę istotną statystycznie w stężeniu albumin odnotowano także pomiędzy grupami osób z suchością 2° i 3° - $32,66 \pm 6,03$ przy $28,44 \pm 3,03$. Najwyższe średnie stężenie CRP, tak jak w pierwszym badaniu, stwierdzono w grupie osób z suchością 3°.

Analizując zmiany średnich wartości wybranych parametrów laboratoryjnych krwi w kolejnych okresach procedury transplantacyjnej w zależności od występowania objawów *mucositis* wykazano, że wśród chorych z objawami *mucositis* w pierwszym badaniu po przeszczepieniu wzrosło jedynie średnie stężenie białka całkowitego oraz INR, natomiast w drugim tygodniu wzrosło średnie stężenie albumin, glukozy, APTT, INR oraz CRP. Średnie wartości pozostałych parametrów w tej grupie zmalały po transplantacji względem badania wstępnego. Wśród chorych bez objawów *mucositis* w pierwszym tygodniu zaobserwowano wzrost jedynie średniego APTT, w drugim tygodniu natomiast wzrosły wartości większości badanych parametrów poza średnią liczbą WBC, neutrofile oraz APTT i CRP. Istotny spadek średniej liczby WBC (w tym neutrofile) w kolejnych badaniach w obu grupach może wskazywać na spadek funkcji obronnej pełnionej przez krwinki białe, co może prowadzić do wtórnych infekcji u pacjentów z obniżoną odpornością i w rezultacie wpływać na obecność i utrudnione gojenie się zmian patologicznych na błonie śluzowej, w tym *mucositis*.

W pierwszym badaniu liczba RBC spadła istotnie w obu grupach. W drugim tygodniu po przeszczepieniu średnia wartość czerwonych krwinek w grupie chorych bez *mucositis* wzrosła w porównaniu z pierwszym badaniem, natomiast w grupie, w której stwierdzono *mucositis* różnego stopnia, wartość ta zmalała. Istotna zależność występowania zmian na błonie śluzowej jamy ustnej przy spadku czerwonych krwinek obserwowana w badaniach własnych może być wynikiem słabszego dotlenienia tkanek, które jest następstwem zmniejszonej ilości erytrocytów. Niedotlenienie prowadzi do utrudnionego gojenia się nawet niewielkich zmian na błonie śluzowej. Może ono także powodować martwicę tkanek, obserwowaną w postaci nadżerek i owrzodzeń. Podobne powikłania zaobserwowano przy spadku stężenia hemoglobiny we krwi u badanych chorych. W pierwszym tygodniu średnie stężenie HGB zmalało istotnie w obu grupach względem badania wstępnego a dwa tygodnie po transplantacji średnia wartość HGB w grupie bez *mucositis* wzrosła a w grupie ze zmianami spadła istotnie w porównaniu z badaniem pierwszym.

Różnice istotne statystycznie dotyczące wartości parametrów laboratoryjnych krwi pomiędzy grupami chorych bez i z objawami *mucositis*, dotyczyły tylko średniego INR w obu badaniach po przeszczepieniu oraz średniego stężenia CRP w drugim tygodniu po

transplantacji. Dla obu parametrów wykazano wyższe średnie wartości wśród osób z objawami *mucositis*. Średnie wartości INR pozostają jednak w granicach norm laboratoryjnych i nie mają znaczenia klinicznego, jedynie statystyczne. Ponadto wykazano, że średnie wartości WBC, HGB, INR oraz CRP w każdym z badań w trakcie procedury przeszczepowej były wyższe w grupie chorych, u których obserwowano różnego stopnia objawy *mucositis*. W grupie pacjentów bez objawów wyższe średnie wartości w każdym z badań stwierdzono jedynie dla APTT. W badaniu wstępnym wyższe wartości większości badanych parametrów (poza PLT, białkiem całkowitym i APTT) stwierdzono w grupie chorych z *mucositis*. W pierwszym badaniu po przeszczepie wyższą średnią liczbę wśród chorych bez *mucositis* wykazano dla NEU i RBC, a stężenia dla glukozy oraz APTT. W drugim tygodniu natomiast, w grupie z objawami zapalenia błony śluzowej wyższe wartości obserwowano tylko dla WBC, NEU, HGB, INR oraz CRP.

Obserwacje kliniczne wielu autorów potwierdzają ważną rolę lekarza dentysty, zarówno w badaniach diagnostycznych, jak i w trakcie całej procedury allogeniczej transplantacji komórek macierzystych szpiku. Istotnym problemem są: *mucositis*, kserosotmia oraz towarzyszące zakażenia oportunistyczne, których leczenie wymaga współpracy lekarza hematologa i lekarza dentysty.

VI. WNIOSKI

1. U chorych z AML poddanych allo-HSCT zapalenie błony śluzowej jamy ustnej – *mucositis*, stanowi istotne powikłanie procedury transplantacyjnej. Większe nasilenie tego procesu występuje u chorych po terapii mieloablacyjnej.
2. Chorzy z AML poddani allo-HSCT, wśród dolegliwości podmiotowych, najczęściej zgłaszają uczucie suchości jamy ustnej. Objaw ten istotnie częściej występuje u chorych poddanych terapii mieloablacyjnej. Częstość występowania objawów podmiotowych ze strony jamy ustnej wzrasta istotnie po transplantacji, osiągając największe nasilenie w drugim tygodniu po przeszczepieniu.
3. U chorych z AML poddanych allo-HSCT często obserwuje się zmiany patologiczne na błonie śluzowej, w tym najczęściej obfity nalot na powierzchni grzbietowej języka, zmiany rumieniowe, nadżerki i owrzodzenia, wybroczyny oraz złuszczone zapalenie warg. Nieprawidłowe nawilżenie błony śluzowej jamy ustnej nasila częstość występowania zmian patologicznych u tych chorych.
4. W grupie chorych z co najmniej jedną dolegliwością podmiotową w wywiadzie oraz w grupie chorych z objawami *mucositis* wykazano istotnie wyższe średnie stężenie CRP w drugim tygodniu po przeszczepieniu. Nie stwierdzono istotnych klinicznie zależności pomiędzy wartościami pozostałych wybranych parametrów laboratoryjnych krwi a występowaniem dolegliwości podmiotowych i objawów *mucositis*.

VII. STRESZCZENIE

Ostre białaczki szpikowe stanowią heterogenną pod względem klinicznym i genetycznym grupę chorób rozrostowych układu krwiotwórczego. Charakteryzują się zajęciem krwi, szpiku i innych tkanek przez niekontrolowaną klonalną proliferację nowotworowych prekursorów hematopoezy i zaburzonym wytwarzaniem prawidłowych komórek krwi. AML stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek u osób dorosłych. Średni wiek pacjentów wynosi 69 lat a ryzyko zachorowania wzrasta z wiekiem. Leczenie AML jest zależne przede wszystkim od wieku pacjenta, jego stanu ogólnego oraz ryzyka cytogenetyczno - molekularnego. Stosowanie konwencjonalnej chemioterapii pozwala na uzyskanie całkowitej remisji u 60-80% dorosłych z AML de novo poniżej 60. roku życia. Ostra białaczka szpikowa stanowi aktualnie główne wskazanie do allo-HSCT. Pomimo dużego postępu jaki dokonał się w leczeniu AML za pomocą allo-HSCT, jest ono związane z występowaniem wielu powikłań. Podczas przygotowywania biorcy do przeszczepu choremu podaje się wysokie dawki cytostatyków celem supresji szpiku, co skutkuje cytopenią, w tym granulocytopenią, ze wszystkimi jej konsekwencjami. Zwiększa się ryzyko wystąpienia infekcji wirusowych, grzybiczych, oraz bakteryjnych a także owrzodzeń w obrębie przewodu pokarmowego, w tym ciężkiego zapalenia jamy ustnej, określanego jako *mucositis*. Jest ono następstwem bezpośredniego działania cytotoksycznego leków na komórki nabłonka, zaburzenia odporności i zmniejszonego wydzielania śliny. U chorych poddanych transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych obserwuje się najcięższe stadia *mucositis*, czyli owrzodzenia obejmujące błonę śluzową policzków, warg, dna jamy ustnej i podniebienia miękkiego, które często przyczyniają się do uniemożliwienia spożywania pokarmów, a w konsekwencji prowadzą do niedożywienia i odwodnienia chorego. W związku z faktem, że kondycjonowanie o zredukowanej intensywności umożliwia leczenie chorych w starszym wieku oraz chorych z obecnością schorzeń współistniejących, liczba przeprowadzanych allo-HSCT stale się zwiększa. Pojawia się więc potrzeba dokładnej analizy stanu zdrowia pacjentów z AML po allo-HSCT, uwzględniającej także aspekt zdrowia jamy ustnej.

Biorąc pod uwagę powyższe przesłanki przeprowadzono badania, których celem była:

a) kliniczna ocena stanu jamy ustnej chorych na AML poddanych procedurze transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych, obejmująca występowanie *mucositis* oraz innych zmian patologicznych na błonie śluzowej jamy ustnej. Uwzględniono rodzaj terapii kondycjonującej, stopień nawilżenia błony śluzowej jamy ustnej oraz nałóg palenia papierosów

- b) analiza częstości występowania i nasilenia dolegliwości podmiotowych ze strony jamy ustnej ze szczególnym uwzględnieniem subiektywnego uczucia suchości, w zależności od rodzaju terapii kondycjonującej, stopnia nawilżenia błony śluzowej jamy ustnej oraz nałogu palenia papierosów
- c) ocena stanu przyzębia i stanu higieny jamy ustnej z uwzględnieniem rodzaju terapii kondycjonującej
- d) analiza wartości wybranych parametrów laboratoryjnych krwi w zależności od występowania dolegliwości podmiotowych oraz *mucositis*

Wszystkie wyniki oceny stanu klinicznego jamy ustnej oraz wartości parametrów laboratoryjnych krwi porównywano z uwzględnieniem okresu badania w trakcie trwania procedury transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych - przed rozpoczęciem terapii kondycjonującej oraz w pierwszym i drugim tygodniu po transplantacji.

Badaną grupę stanowiło 80 osób (42 kobiety i 38 mężczyzn), w wieku od 19 do 69 lat (średnia $46,6 \pm 13,6$), u których rozpoznana została ostra białaczka szpikowa. Badaniem objęto chorych oddziału Hematologii i Transplantacji Szpiku Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, poddanych zabiegowi przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych.

W zależności od przeprowadzonego kondycjonowania badanych pacjentów podzielono na dwie grupy. Pierwszą grupę stanowiły 54 osoby (30 kobiet i 24 mężczyzn), ze średnią wieku $42,3 \pm 11,9$ lata, u których przeprowadzono terapię mieloablacyjną- (MAC). Druga grupa obejmowała 26 chorych (12 kobiet i 14 mężczyzn), ze średnią wieku $55,5 \pm 12,9$ lat, poddanych terapii o zredukowanej intensywności (RIC). Każdy z chorych badany był trzykrotnie (zgodnie z numeracją obowiązującą na Oddziale Hematologii i Transplantacji Szpiku SKPP UM w Poznaniu) według następującego schematu:.

- A) badanie wstępne- w okresie poprzedzającym przeszczepienie szpiku kostnego w dniach od -10 do -7
- B) badanie pierwsze - po transplantacji komórek krwiotwórczych w dniach od +3 do +7
- C) badanie drugie - po transplantacji komórek krwiotwórczych w dniach od +8 do +14

Jednym z dominujących problemów u pacjentów po allo-HSCT jest występowanie suchości jamy ustnej. Częstość występowania oraz nasilenie tej dolegliwości zwiększały się z każdym kolejnym badaniem, przyjmując największe wartości w drugim tygodniu po przeszczepieniu. W całej badanej populacji, w badaniu wstępnym, uczucie suchości jamy ustnej

podawało 60 (75%) chorych. W badaniach po transplantacji odczucie suchości występowało u 71 osób (89%) w pierwszym tygodniu i u 74 (92%) w drugim badaniu. Pomimo, iż nie wykazano istotnych różnic w częstości występowania tej dolegliwości pomiędzy grupami MAC i RIC, to na podstawie trzystopniowej skali nasilenia suchości stwierdzono, że suchość jamy ustnej była bardziej nasiloną u osób poddanych terapii mieloablacyjnej w porównaniu z osobami poddanymi terapii o zredukowanej intensywności. Poza uczuciem suchości, pacjenci po allo-HSCT często uskarżali się na szereg innych dolegliwości podmiotowych. Wyższy odsetek pacjentów podających w wywiadzie dolegliwości podmiotowe odnotowano w drugim tygodniu- 51 osób (64%), w tym głównie u pacjentów z grupy MAC -74% (40 chorych). W grupie RIC odsetek ten nie zmienił się w drugim badaniu w porównaniu z pierwszym- 11 osób (42%). Wśród pacjentów zgłaszających dolegliwości podmiotowe po transplantacji wyższy odsetek stanowili chorzy z grupy MAC w porównaniu z RIC.

Ból samoistny w obrębie jamy ustnej był drugą, najczęściej zgłaszaną przez chorych dolegliwością- podawała go w wywiadzie ponad połowa pacjentów- 47 osób (55%) w drugim tygodniu oraz 27 (34%) w pierwszym tygodniu po transplantacji. Wiązało się to z nasileniem występowania zmian zapalnych w obrębie błony śluzowej w tym okresie. Chorzy z grupy MAC zgłaszali tę dolegliwość częściej w porównaniu z grupą RIC, przy czym w drugim tygodniu była to różnica istotna statystycznie (65% vs. 35%). Uczucie pieczenia błony śluzowej jamy ustnej podawało ogółem 25 (31%) osób w pierwszym i 29 (36%) w drugim badaniu. W każdym z badań pacjenci z grupy MAC zgłaszali tę dolegliwość częściej niż w chorzy z grupy RIC. Występowaniu subiektywnego uczucia suchości jamy ustnej, towarzyszyło nieprawidłowe nawilżenie błony śluzowej. Niedostatecznie nawilżoną błonę śluzową (2° i 3°) miało 19% chorych w badaniu wstępnym, natomiast po przeszczepieniu 49% w pierwszym i 57% w drugim tygodniu. Nieprawidłowe nawilżenie jamy ustnej wśród pacjentów z AML po allo-HSCT występowało głównie pod postacią pozornego nawilżenia (2°) (45% w pierwszym i 51% w drugim tygodniu po transplantacji). Suchą, pergaminową błonę śluzową (3°) obserwowano najrzadziej we wszystkich badaniach- zaledwie u 4% i 6% badanych.

Zarówno odczucie suchości jak i pozostałe, najczęściej stwierdzane dolegliwości podmiotowe wśród pacjentów z AML po allo-HSCT występowały istotnie częściej i z większym nasileniem u chorych z nieprawidłowym nawilżeniem błony śluzowej jamy ustnej.

Mucositis w jamie ustnej obserwowano u większości chorych (66%) już w pierwszym tygodniu po przeszczepieniu (7-14 dzień od rozpoczęcia kondycjonowania), natomiast największą ilość pacjentów z objawami (74%) opisano w drugim tygodniu po transplantacji tj. pomiędzy 15. a 21. dniem od rozpoczęcia leczenia cytostatykami. Istotnie wyższy odsetek osób z objawami *mucositis*

obserwowano w grupie po terapii mieloablacyjnej. W pierwszym tygodniu zmiany te odnotowano u 74% badanych w grupie MAC i u połowy pacjentów w grupie RIC (50%). W badaniu drugim odsetek chorych z *mucositis* wzrósł w grupie MAC do 83% natomiast w grupie RIC zmienił się nieznacznie (53%). Stwierdzono ponadto większe nasilenie *mucositis* po przeszczepieniu u chorych w grupie MAC w porównaniu z grupą RIC. Najwyższy średni poziom wskaźnika *mucositis* wg WHO odnotowano w drugim tygodniu w grupie MAC- 1,59, natomiast w grupie RIC w tym samym okresie badania średni poziom tego wskaźnika wyniósł 0,8. Wykazano istotne dodatnie korelacje pomiędzy zaawansowaniem *mucositis* wg WHO a stopniami nawilżenia błony śluzowej jamy ustnej w badaniu wstępnym ($r=0,26$), w pierwszym tygodniu ($r=0,41$) i drugim ($r=0,43$). W każdym z badań w trakcie procedury transplantacyjnej stwierdzano, że im bardziej wysuszona błona śluzowa, tym silniejsze są objawy *mucositis* u badanych.

Wśród chorych na AML po allo-HSCT zmiany patologiczne na błonie śluzowej jamy ustnej występowały często, przy czym największy odsetek osób, u których je obserwowano, odnotowano w pierwszym tygodniu po transplantacji- 79 osób (98%). W grupie chorych poddanych kondycjonowaniu typu MAC, u każdej z 54 osób (100%), stwierdzono w tym czasie co najmniej jedną zmianę na błonie śluzowej, w grupie RIC u większości- 25 (96%).

W całej badanej grupie, po przeszczepieniu najczęściej stwierdzano obfity nalot na grzbietowej powierzchni języka- odpowiednio u 46 (57%), 41 (51%) i 33 (41%) chorych. Często obserwowano także zmiany rumieniowe (kolejno u 21 (26%), 29 (36%) i 30 (37%) chorych), nadżerki i owrzodzenia, wybroczyny oraz złuszczone zapalenie warg, których liczba wzrosła istotnie po transplantacji względem badania wstępnego. Rodzaj kondycjonowania nie wywiera znaczącego wpływu na występowanie zmian patologicznych w obrębie błony śluzowej jamy ustnej w pierwszych tygodniach po przeszczepieniu u pacjentów z AML po allo-HSCT. Istotny wzrost częstości występowania zmian po przeszczepieniu zaobserwowano w obrębie warg a także w okolicy podjęzykowej i na dnie jamy ustnej. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w lokalizacji zmian w zależności od rodzaju kondycjonowania.

Ocena występowania zmian patologicznych na błonie śluzowej jamy ustnej w zależności od stopnia nawilżenia błony śluzowej wykazała różnice istotne statystycznie jedynie dla zmian rumieniowych, złuszczonego zapalenia warg oraz nadżerek i owrzodzeń. Wszystkie z wymienionych zmian występowały częściej w grupie osób z nieprawidłowym nawilżeniem jamy ustnej (2° i 3°).

Za pomocą wskaźnika PI, wykazano pogorszenie klinicznego stanu dziąseł u chorych z AML w drugim tygodniu po allo-HSCT. W obu grupach odnotowano wzrost średnich wartości wskaźnika PI po przeszczepieniu względem badania wstępnego. Stwierdzono ponadto, że zarówno przed jak i po zabiegu transplantacji wskaźnik PI przyjmował wyższe średnie wartości w grupie RIC w porównaniu z grupą MAC.

Analizując wartości wybranych parametrów laboratoryjnych krwi w zależności od występowania dolegliwości podmiotowych i *mucositis*, poza różnicami w wartościach CRP w drugim tygodniu po przeszczepieniu, nie stwierdzono różnic mających znaczenie kliniczne, a poniższy opis jest istotny jedynie statystycznie.

Ocena średniego poziomu wybranych parametrów laboratoryjnych krwi w zależności od występowania objawów podmiotowych wykazała, że średnie wartości RBC, HGB, INR oraz CRP po przeszczepieniu były wyższe w grupie pacjentów zgłaszających co najmniej jedną dolegliwość, przy czym jedynie dla CRP w drugim tygodniu była to różnica istotna klinicznie.

Analiza wybranych parametrów laboratoryjnych krwi z uwzględnieniem uczucia suchości wykazała, że średnia liczba neutrofilii w pierwszym tygodniu po przeszczepieniu była istotnie wyższa u pacjentów niepodających w wywiadzie uczucia suchości (0°) w porównaniu z chorymi uskarżającymi się na silne uczucie suchości (3°). W pierwszym badaniu wykazano także, że średnie stężenie albumin w grupie pacjentów z 3° suchości było istotnie niższe w porównaniu ze średnimi wartościami w pozostałych grupach. W drugim badaniu stwierdzono istotną różnicę w średniej liczbie płytek krwi- w grupie chorych bez uczucia suchości średnie wartości badanego parametru były znacznie wyższe w porównaniu z wartościami w grupie pacjentów z silnym uczuciem suchości. Stwierdzono także różnice znamienne statystycznie dotyczące średniego stężenia albumin we krwi. W grupie osób z umiarkowanym uczuciem suchości (1°) wartości te były istotnie niższe w porównaniu z wartościami w grupie osób uskarżających się na 3° stopień suchości. Różnicę istotną statystycznie w stężeniu albumin odnotowano także pomiędzy grupami osób z suchością 2° i 3°.

Różnice istotne statystycznie dotyczące wartości parametrów laboratoryjnych krwi pomiędzy grupami chorych bez i z objawami *mucositis*, dotyczyły tylko średniego INR w obu badaniach po przeszczepieniu oraz średniego stężenia CRP w drugim tygodniu po transplantacji. Dla obu parametrów wykazano wyższe średnie wartości wśród osób z objawami *mucositis*. Średnie wartości INR pozostają jednak w granicach norm laboratoryjnych i nie mają znaczenia klinicznego, jedynie statystyczne. W pierwszym badaniu średnia liczba RBC i średnie stężenie HGB spadły istotnie w obu grupach. W drugim tygodniu po przeszczepieniu średnie wartości w grupie chorych bez *mucositis* wzrosły w porównaniu z pierwszym badaniem, natomiast w grupie, w której stwierdzono *mucositis* różnego stopnia, wartości te zmalały. Wykazano ponadto istotny spadek średniej liczby WBC (w tym neutrofilii) w kolejnych badaniach w obu grupach co mogło wpłynąć na obecność i utrudnione gojenie się zmian patologicznych na błonie śluzowej, w tym *mucositis*.

Na podstawie przeprowadzonych badań sformułowano następujące wnioski:

1. U chorych z AML poddanych allo-HSCT zapalenie błony śluzowej jamy ustnej – *mucositis*, stanowi istotne powikłanie procedury transplantacyjnej. Większe nasilenie tego procesu występuje u chorych po terapii mieloablacyjnej.
2. Chorzy z AML poddani allo-HSCT, wśród dolegliwości podmiotowych, najczęściej zgłaszają uczucie suchości jamy ustnej. Objaw ten istotnie częściej występuje u chorych poddanych terapii mieloablacyjnej. Częstość występowania objawów podmiotowych ze strony jamy ustnej wzrasta istotnie po transplantacji, osiągając największe nasilenie w drugim tygodniu po przeszczepieniu.
3. U chorych z AML poddanych allo-HSCT często obserwuje się zmiany patologiczne na błonie śluzowej, w tym najczęściej obfity nalot na powierzchni grzbietowej języka, zmiany rumieniowe, nadżerki i owrzodzenia, wybroczyny oraz złuszczone zapalenie warg. Nieprawidłowe nawilżenie błony śluzowej jamy ustnej nasila częstość występowania zmian patologicznych u tych chorych.
4. W grupie chorych z co najmniej jedną dolegliwością podmiotową w wywiadzie oraz w grupie chorych z objawami *mucositis* wykazano istotnie wyższe średnie stężenie CRP w drugim tygodniu po przeszczepieniu. Nie stwierdzono istotnych klinicznie zależności pomiędzy wartościami pozostałych wybranych parametrów laboratoryjnych krwi a występowaniem dolegliwości podmiotowych i objawów *mucositis*.

IX. PIŚMIENNICTWO

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D et al. Bethesda, MD: 2015. National Cancer Institute, SEER Cancer Statistics Review, 1975–2012.
2. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Dombret H et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017 129:424-447
3. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2015;373(12):1136-1152.
4. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. *Blood Cancer J.* Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. 2016 Jul 1;6(7):e441.
5. Wierzbowska A. Ostra białaczka szpikowa, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. 2013, 753-767.
6. Gil L, Komarnicki M. Nowe metody farmakoterapii ostrej białaczki szpikowej. *Współcz Onkol* 2007, 11(4), 181-185.
7. Gil L. Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych w leczeniu chorych z ostrą białaczką szpikową. *Hematologia* 2011, 2(3), 266–275.
8. O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, Altman JK, Appelbaum FR et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017 Jul;15(7):926-957.
9. Dańczak-Pazdrowska A, Gil L et al. Subcutaneous tumours as a harbinger of acute myeloid leukaemia recurrence.. *Post Dermatol Alergol* 2011, 1, 67–70.
10. Almond LM, Charalampakis M, Ford SJ, Gourevitch D, Desai A. Myeloid Sarcoma: Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017 May;17(5):263-267.
11. Singh-Rambiritch S, Wood NH. Post-chemotherapeutic resolution of acute myeloid leukaemia-induced gingival enlargement: a case report. *SADJ* 2012, 67(7): 344-7.

12. Van Dyke TE. Pro-resolving mediators in the regulation of periodontal disease. *Mol Aspects Med.* 2017 Dec;58:21-36.
13. Karolewska E, Kozłowski Z, Konopka T, Mendak M. Zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej w przebiegu białaczek u dzieci- obraz kliniczny *Dent Med Probl* 2004, 41(4), 675-681.
14. Laskus-Perendyk A, Grzegorzczak-Jaźwińska A, Borakowska M. Zmiany w jamie ustnej pacjentów hospitalizowanych z powodu chorób krwi i układu krwiotwórczego. *Nowa Stomatolog.* 1-2/2000, 39-42.
15. Busjan R, Hasenkamp J, Schmalz G, Haak R, Trümper L, Ziebolz D. Oral health status in adult patients with newly diagnosed acute leukemia. *Clin Oral Investig.* 2018 Jan;22(1):411-418.
16. Sonoi N, Soga Y, Maeda H, Ichimura K, Yoshino T et al. Histological and immunohistochemical features of gingival enlargement in a patient with AML. *Odontology.* 2012 Jul;100(2):254-7.
17. Dombret H, Gardin C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood.* 2016, 127(1): 53-61
18. Nasiłowska- Adamska B. Profilaktyka i leczenie zaburzeń przewodu pokarmowego towarzyszących chemioterapii i radioterapii. *Hematologia* 2011, tom 2, 149–161.
19. Basile D, Di Nardo P, Corvaja C, Garattini SK, Pelizzari G et al. Mucosal Injury during Anti-Cancer Treatment: From Pathobiology to Bedside. *Cancers (Basel).* 2019 Jun 20;11(6). pii: E857.
20. Chaveli-López B. Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. *J Clin Exp Dent.* 2014 Feb 1;6(1):e81-90.
21. Van Seville YZ, Stansborough R, Wardill HR, Bateman E, Gibson RJ, Keefe DM. Management of Mucositis During Chemotherapy: From Pathophysiology to Pragmatic Therapeutics. *Curr Oncol Rep.* 2015 Nov;17(11):50.
22. Shouval R, Kouniavski E, Fein J, Danylesko I, Shem-Tov N, Geva M et al. Risk factors and implications of oral mucositis in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol.* 2019 Jul 22.
23. Bowen JM, Wardill HR. Advances in the understanding and management of mucositis during stem cell transplantation. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2017 Dec;11(4):341-346.

24. Vasconcelos NPS, Caran EMM, Lee ML et al. Dental maturity assessment in children with acute lymphoblastic leukemia after cancer therapy. *Foren Scien Inter* 2009, 184, 10-14.
25. Woo SB, Sonis ST et al. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer* 1993, 72, 1612–1617.
26. Mawardi H, Hashmi SK, Elad S, Aljurf M, Treister N. Chronic graft-versus-host disease: Current management paradigm and future perspectives. *Oral Dis.* 2019 May;25(4):931-948
27. Zaucha JM, Dytfeld D, Rokicka M et al. Nowe kryteria rozpoznania i klasyfikacji przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi– raport z Warsztatów Transplantologicznych Warszawa 2006 *Acta Haematologica Polonica* 2007, 38(1), 91–105.
28. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 Mar;21(3):389-401.
29. Kuten-Shorrer M, Woo SB, Treister NS. Oral graft-versus-host disease. *Dent Clin North Am.* 2014 Apr;58(2):351-68.
30. Piccin A, Tagnin M, Vecchiato C, Al-Khaffaf A, Beqiri L et al. Graft-versus-host disease (GvHD) of the tongue and of the oral cavity: a large retrospective study. *Int J Hematol.* 2018 Dec;108(6):615-621.
31. Busca A, Locatelli F, Vai S, Dall’Omo AM et al. Clinical grading of oral chronic graft-versus-host disease in 104 consecutive adult patients. *Haematol* 2005, 90, 567–569.
32. Bassim CW, Fassil H, Mays JW, Edwards D, Baird K, Steinberg SM et al. Oral disease profiles in chronic graft versus host disease. *J Dent Res.* 2015 Apr;94(4):547-54.
33. Kozak I, Dwilewicz-Trojaczek J, Karakulska-Prystupiak E et al. Ostra i przewlekła choroba GVHD (Graft-Versus-Host Disease). *Opis przypadków. Stomatol Współcz* 2003, 9(5), 40–43.
34. Kozak I, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Grzegorzczak-Jaźwińska A, Charazińska-Carewicz K, Górńska R. Ocena obrazu histologicznego i analiza immunohistochemiczna składu nacieku w chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi i w liszaju płaskim. *Dent Med Probl* 2010, 47(3), 314–321.

35. Hassona Y, Scully C. Salivary changes in oral mucosal diseases. *Periodontology* 2000, Vol. 70, 2016, 111-127.
36. Peeters FP, deVries MW, Vissink A. Risks for oral health with the use of antidepressants. *Gen Hosp Psychiatr* 1998, 20(3), 150-154.
37. Hamerlak Z, Banach J. Wyniki leczenia ciężkich zapaleń jamy ustnej u dzieci chorych na ostre białaczki i chłoniaki złośliwe. *Dent Med Probl* 2004, 41(4), 687-694.
38. Omrani AS, Almaghrabi RS. Complications of hematopoietic stem cell transplantation: Bacterial infections. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2017 Dec;10(4):228-232.
39. Krasuska-Sławińska E, Brożyna A, Dembowska-Bagińska B, Olczak-Kowalczyk D. Mucositis związane z chemioterapią przeciwnowotworową a stan higieny jamy ustnej i dziąseł. *Postępy Nauk Medycznych* 2014, 512-517.
40. Petkowicz B, Jastrzębska I, Jamrogiewicz R. Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej jako powikłanie w chemioterapii nowotworów. *Dent Med Probl* 2012, 49(1), 69-77.
41. Durnaś B, Dzierżanowska D. Zakażenia u pacjentów onkologicznych z neutropenią- etiologia, diagnostyka mikrobiologiczna, leczenie. *Wiad Lek* 2006, 59, 506–511.
42. Dorocka-Bobkowska B, Konopka K. Powstawanie biofilmu *Candida* i jego znaczenie w patogenezie zakażeń przewlekłych- przegląd piśmiennictwa. *Dent Med Probl* 2003, 40(2), 405-410.
43. Omrani AS, Almaghrabi RS. Complications of hematopoietic stem transplantation: Fungal infections. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2017 Dec;10(4):239-244.
44. Miceli MH, Churay T, Braun T, Kauffman CA, Couriel DR. Risk Factors and Outcomes of Invasive Fungal Infections in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Mycopathologia.* 2017 Jun;182(5-6):495-504.
45. Lewis MAO, Williams DW. Diagnosis and management of oral candidosis. *Br Dent J.* 2017 Nov 10;223(9):675-681.
46. Sepúlveda Tebache E, Brethauer Meier U. Herpes simplex virus detection in oral mucosa lesions in patients undergoing oncologic therapy. *Med Oral* 2003, 8(5), 329-333.

47. Gürgan CA, Özcan M. Periodontal status and post-transplantation complications following intensive periodontal treatment in patients underwent allogenic hematopoietic stem cell transplantation conditioned with myeloablative regimen. *Int J Dent Hyg* 2013, 11(2), 84-90.
48. Rajesh V. Lalla et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014, 120(10), 1453–1461.
49. Elad S, Raber-Durlacher JE, Brennan MT, Saunders DP, Mank AP et al. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Support Care Cancer* 2015, 23(1), 223-36.
50. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. ESMO Guidelines Working Group. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol.* 22 (Suppl 6): vi78–vi84, 2011
51. Bishay N, Petrikowski C, Maxymiw W, Lee L, Wood R. Optimum dental radiography in bone marrow transplant patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999, 88(4), 376-378.
52. Sheller B, Williams B. Orthodontic management of patients with haematological malignancies. *Am J Orthod. Dentofacial Orthop.* 1996, 109, 575–580.
53. Markiewicz M, Dzierzak-Mietla M, Frankiewicz A, Zielińska P et al. Treating oral mucositis with a supersaturated calcium phosphate rinse: comparison with control in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 2012, 20(9), 2223–2229.
54. Peterson DE, Ohrn K, Bowen J et al. Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy. *Support Care Cancer.* 2013, 21(1), 327-332.
55. Judith E. Study Group of MASCC/ISOO. Systemic review of cytokines and growth factors for management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive Cancer Care* 2013, 21, 343-355.
56. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012, 23:139-54
57. Markiewicz M, Kyrz-Krzemień S. Allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych: stan obecny i perspektywy rozwoju. *Post Nauk Med* 2011, 6, 479-485.

58. Guan G, Firth N. Oral manifestations as an early clinical sign of acute myeloid leukaemia: a case report *Austr Dent J* 2015, 60, 123–127.
59. Misirlioglu M, Adisen MZ, Yilmaz S. Diagnosis of acute myeloid leukemia in a dental hospital; report of a case with severe gingival hypertrophy. *Niger J Clin Pract.* 2015 Jul-Aug;18(4):573-6.
60. Kennedy Babu SPK. An undiagnosed case of acute myeloid leukemia. *J Ind Soc Periodontol* 2014, 18(1) 95–97.
61. Gebremedhin S, Dorocka-Bobkowska B, Prylinski M, Konopka K, Duzgunes N. Miconazole activity against *Candida* biofilms developed on acrylic discs. *J Physiol Pharmacol.* 2014, 65(4), 593-600.
62. Davies A, Gebremedhin S, Yee M, Padilla RJ, Duzgunes N, Konopka K, Dorocka-Bobkowska B. Cationic porphyrin-mediated photodynamic inactivation of *Candida* biofilms and the effect of miconazole. *J Physiol Pharmacol.* 2016, 67(5), 777-783.
63. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2015, 26 (5), 139-151.
64. Giebel S. Advances in hematopoietic stem cells transplantation. *Hematol* 2015, 6, 85–89.
65. Field EA, Longman LP, Bucknall R, Kaye SB, Higham SM et al. The establishment of a xerostomia clinic: a prospective study *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1997, 35(2), 96-103.
66. Jańczuk Z. O problemach diagnostycznych i leczniczych w stanach niedoborowych śliny. *Lekarz w Polsce* 1997; 7: 2-21.
67. Greene JC. The simplified oral hygiene index– development and uses. *J Periodontol* 1967, 38, 625-637.
68. Gruszka AM, Valli D, Alcalay M. Understanding the molecular basis of acute myeloid leukemias: where are we now? *Int J Hematol Oncol* 2017, 6(2), 43-53.
69. Araki D, Wood BL, Othus M, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia: time to move toward a minimal residual disease-based definition of complete remission? *J Clin Oncol.* 2016;34(4):329-336.

70. Piekarska A. Wpływ rekonstytucji immunologicznej na kształtowanie się odporności przeciwwzakaźnej u chorych po przeszczepieniach allogenicznych komórek macierzystych hematopoezy. Praca doktorska, AMG, 2008.
71. Taskinen M, Ryhänen S, Vettenranta K. Graft-versus-host disease in stem cell transplantation. *Duodecim*. 2017;133(3):251-8.
72. Flowers ME, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2015 Jan 22;125(4):606-15.
73. Holtick U, Chemnitz JM, Hallek M, Scheid C. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation - an overview. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2015 May;232(5):641-6.
74. Gorin NC, Giebel S, Labopin M, Savani BN, Mohty M, Nagler A. Autologous stem cell transplantation for adult acute leukemia in 2015: time to rethink? Present status and future prospects. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(12):1495-1502
75. Styczyński J. Przeszczepianie krwi pępowinowej. *Forum Pediatr Prakt*. 2017, 13, 49-55.
76. http://www.poltransplant.org.pl/statystyka_2019.html
77. Schubert MM. Et al. Oral Manifestations of Chronic Graft-v-Host Disease. *Arch Intern Med*, 1984, 144, 1591-1595.
78. Darczuk D. Stan jamy ustnej u pacjentów po przeszczepie szpiku kostnego, UJ Kraków, 2004
79. Brand HS, Bots CP, Raber-Durlacher JE. Xerostomia and chronic oral complications among patients treated with haematopoietic stem cell transplantation. *Br Dent J* 2009, 14, 207-209.
80. Gomes AOF, Torres SR, Maiolino A, Noce dos Santos CW, Silva A Jr et al. Early and late oral features of chronic graft-versus-host disease. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2014, 36(1), 43-49.
81. Bogusławska-Kapała A. Główne procesy chorobowe jamy ustnej u pacjentów po allogenicznej transplantacji szpiku kostnego, praca doktorska, AMG, 2009.
82. Nakamura S, Hiroki A, Shinohara M, Gondo H, Ohshima Y et al. Oral involvement in chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 1996, 82, 556-563.

83. Andersson I, Ahlberg K, Stockelberg D, Persson LO. Patients' perception of health-related quality of life during the first year after autologous and allogeneic stem cell transplantation. *Eur J Cancer Care*. 2011, 20(3), 368-379.
84. Andersson I. Health-related quality of life in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning versus myeloablative conditioning. *Cancer Nurs*. 2009, 3(4), 325-334.
85. Epstein JB, de Andrade E, Silva SM, Epstein GL, Leal JHS et al. Taste disorders following cancer treatment: report of a case series. *Support Care Cancer*. 2019, Mar 29.
86. Laaksonen MJ. Longitudinal assessment of hematopoietic stem cell transplantation and hyposalivation. *Dent Res*. 2011, 90(10), 1177-1182.
87. van Leeuwen SJM. Salivary Changes before and after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019, 25(6):1055-1061.
88. Mauramo M et al. Determinants of stimulated salivary flow among haematopoietic stem cell transplantation recipients. *Clin Oral Investig*. 2017, 21(1), 121-126.
89. Sonis ST. Mucositis: the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol* 2009, 45(12), 1015-1020.
90. Cinausero M, Aprile G, Ermacora P, Basile D, Vitale MG, Fanotto V, Parisi G, Calvetti L, Sonis ST. New Frontiers in the Pathobiology and Treatment of Cancer Regimen-Related Mucosal Injury. *Front Pharmacol*. 2017 Jun 8;8:354.
91. Bowen JM, Gibson RJ, Collier JK, Blijlevens N, Bossi P et al. Systematic review of agents for the management of cancer treatment-related gastrointestinal mucositis and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2019 Jul 8.
92. Miller CR, McLeod HL. Pharmacogenomics of cancer chemotherapy-induced toxicity. *J Support Oncol* 2007, 5(1), 9-14.
93. Olszewska K, Mielnik-Błaszczak M. Ocena częstości występowania mucositis w jamie ustnej u dzieci w trakcie leczenia przeciwnowotworowego. *Nowa Stom*, 2017, 3-12.
94. Legert KG, Remberger M, Ringdén O, Heimdahl A, Dahllöf G. Reduced intensity conditioning and oral care measures prevent oral mucositis and reduces days of hospitalization in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Support Care Cancer*. 2014, 22(8), 2133-2140.

95. Borgman A, Emminger W, Emminger-Schmidmeier W 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, 206, 299-302.
96. Borowski B, Benhamou E, Pico JL et al. Prevention of oral mucositis in patient treated with high dose chemotherapy and bone marrow transplantation; a randomised controlled trial; comparing two protocols of dental care. *Eur J Cancer B Oral Onkol* 1994, 30, 93-97.
97. Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncol* 2007, 5, 3-11.
98. Sonis ST, Fey EG. Oral complications of cancer therapy. *Oncology* 2002, 16, 680-695.
99. Dale DC, Crawford J, Lyman G. Chemotherapy-induced neutropenia and associated complications in randomized clinical trials: an evidence-based review. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001, 20, 410-415.
100. Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin* 2001, 51(5), 290-315.
101. Bandyk-Szeffer M, Łagocka R, Buczkowska-Radlińska J. Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej związane z cykliczną standardową chemioterapią – przegląd piśmiennictwa. *J Stom* 2011, 64, 341-354.
102. Ringdén O. A prospective randomized toxicity study to compare reduced-intensity and myeloablative conditioning in patients with myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *J Intern Med*. 2013, 274(2), 153-62.
103. Chaudhry HM, Bruce AJ, Wolf RC, Litzow MR, Hogan WJ. The Incidence and Severity of Oral Mucositis among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016, 22(4), 605-616.
104. Grzegorzczak-Jaźwińska A, Karakulska-Prystupiak E, Górska R, Dwilewicz-Trojaczek J, Kozak I. Stan błony śluzowej i przyzębia u pacjentów przed i po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. *Nowa Stom* 2003, 1, 37-43.
105. Sobczyńska A, Wojnar J, Dragacz J, Hołowiecki J. Ocena stanu jamy ustnej u chorych po alotransplantacji szpiku kostnego. *Stom Współcz* 2003, 10, 44-48.

106. Bonnaure-Mallet M et al. Oral Complications during Treatment of Malignant Diseases in Childhood: Effects of Tooth Brushing. *Eur J Cancer* 1998, 34, 1588-1591.
107. Ramírez-Amador V. Prospective evaluation of oral mucositis in acute leukemia patients receiving chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2010, 18(5), 639-646.
108. Ramírez-Amador V. Chemotherapy-associated oral mucosal lesions in patients with leukaemia or lymphoma. *Eur Cancer B Oral Oncol*. 1996, 32, 322-327.
109. Woo SB, Sonis ST, Monopoli MM, Sonis AL. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer*. 1993, 72(5), 1612-1617.
110. Tang FF, Zhao XS, Xu LP, Zhang XH, Chen YH et al. Risk factors for herpes simplex virus-1/2 viremia and clinical outcomes following unmanipulated haploidentical haematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Virol*. 2017 Oct;95:20-25.
111. Djuric M. Presence of herpes simplex virus on the oral mucosa in patients undergoing chemotherapy. *Scott Med J*. 2007, 52(1), 28-31.
112. Dholam KP. Correlation of oral health of children with acute leukemia during the induction phase. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2014, 35(1), 36-9.
113. Santos-Silva AR, Feio Pdo S, Vargas PA, Correa ME, Lopes MA. cGVHD-Related Caries and Its Shared Features with Other 'Dry-Mouth'-Related Caries. *Braz Dent J*. 2015 Jul-Aug;26(4):435-40.
114. Krasuska-Sławińska E, Dembowska-Bagińska B, Brożyna A, Olczak-Kowalczyk D. Stan higieny jamy ustnej u dzieci i młodzieży w trakcie chemioterapii przeciwnowotworowej. *Nowa Stoma* 2014, 11-14.
115. Gil L. ASH– co nowego w leczeniu ostrych białaczek szpikowych. *Onkologia po Dyplomie, Medical Tribune* 2016, 9-11.
116. Gil L. Leczenie przeciwgrzybicze w onkologii i hematologii. *Onkologia po Dyplomie, Medical Tribune* 2015, 15-20.

X. DOKUMENTACJA FOTOGRAFICZNA



Rycina 32. Pacjent P.K. *Mucositis* 2° w obrębie błony śluzowej dna jamy ustnej



Rycina 32. Pacjent Z.S. *Mucositis* 2° na błonie śluzowej powierzchni brzusznej języka



Rycina 33. Pacjentka B.K. *Mucositis* 3° w obrębie czerwieni wargowej i podniebienia miękkiego



Rycina 34. Pacjentka H.P. *Mucositis* 3° w obrębie błony śluzowej podniebienia i dziąseł



Rycina 36. Pacjent A.K. *Mucositis* w fazie gojenia na błonie śluzowej dna jamy ustnej



Rycina 39. Pacjent Z.S. *Mucositis* 2° na powierzchni bocznej oraz obfity nalot na powierzchni grzbietowej języka



Rycina 35. Pacjentka M.S. Nadżerki w obrębie błony śluzowej wargi dolnej



Rycina 36. Pacjentka K.B. Anemizacja błony śluzowej jamy ustnej



Rycina 37. Pacjentka M.G. Wybroczyny na błonie śluzowej policzka



Rycina 38. Pacjent M.W. Wybroczyny na błonie śluzowej policzka



Rycina 39. Pacjentka A.R. Zmiany rumieniowe w obrębie błony śluzowej policzka



Rycina 40. Pacjentka M.S. Nadżerka w obrębie błony śluzowej podniebienia



Rycina 41. Pacjentka M.I. Romboidalne zapalenie języka/ impresje zębowe na języku



Rycina 42. Pacjent P.G. Obfity nalot na powierzchni grzbietowej języka



Rycina 43. Pacjent A.W. Obfity nalot na powierzchni grzbietowej języka



Rycina 44. Pacjentka M.K. Złuszczające zapalenie warg



Rycina 45. Pacjentka J.C. Złuszczające zapalenie warg

V. ZAŁĄCZNIKI

Załącznik nr 1.

**Klinika Gerostomatologii i Patologii Jamy Ustnej
UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu**

KARTA BADANIA JAMY USTNEJ

Imię i Nazwisko:

Data badania:

Wiek:

Badający:

Płeć: K/M

Zawód:

Nr karty:

CZEŚĆ PODMIOTOWA:

1. Rozpoznanie choroby podstawowej:

2. Czasokres choroby:

3. Choroby towarzyszące:

4. Wywiad rodzinny:

5. Nałogi:

6. Dolegliwości subiektywne ze strony jamy ustnej: (czy przyjmuje leki przeciwbólowe?)

bolesność (samoistna, dotykowa)

nadmierne wydzielanie śliny

pieczenie

suchość

parestezje

krwawienie

zaburzenia smaku

nieprzyjemny zapach z ust

inne.....

a) język

e) wargi

b) policzki

f) gardło

c) dziąsła

g) zęby

d) podniebienie

h) inne

7. Zdolność spożywania pokarmów:

stałe

płynne

brak możliwości przyjmowania doustnie

8. Klasa braków zębowych wg Kennedy'ego:

I

II

III

IV

9. Rodzaj użytkowanej protezy:

całkowita: SZ Ż

częściowa: akrylowa: SZ Ż

szkieletowa: SZ Ż

10. Czy pacjent użytkuje protezę w trakcie leczenia?

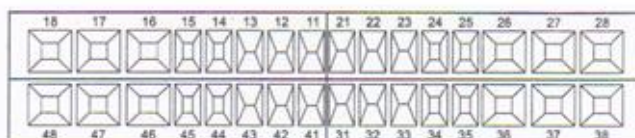
11. Dotychczasowe leczenie chorób błony śluzowej i przyzębia:

.....
.....

12. Leczenie choroby podstawowej:

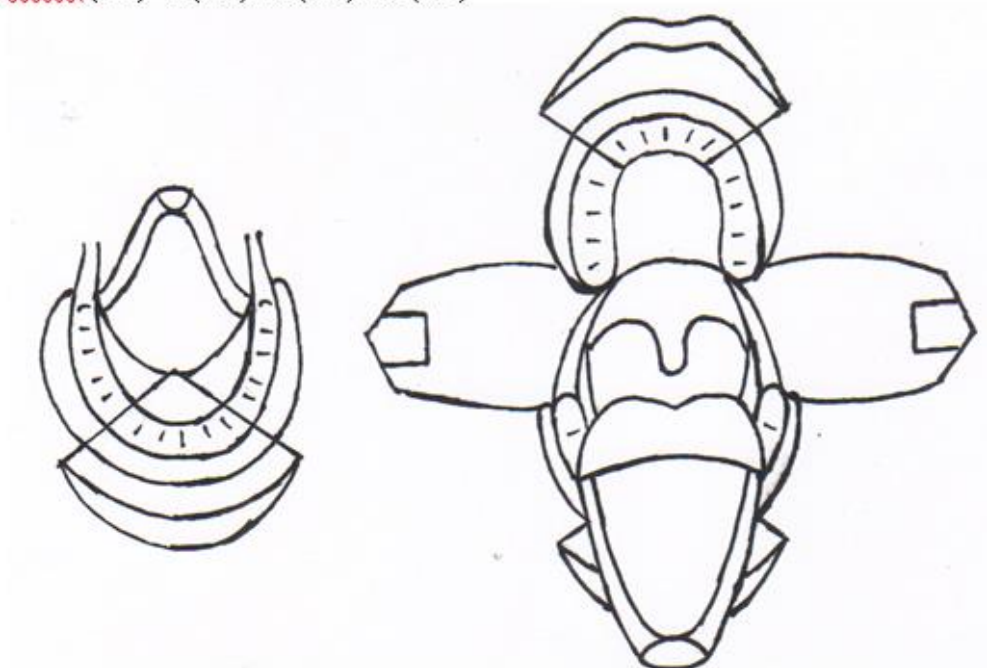
CZEŚĆ PRZEDMIOTOWA:

Stan uzębienia:



O - ząb niewyrżnięty, — - brak zęba, K - korona, ~ - kamień nazębny, P - próchnica, V - ząb do usunięcia, W - wypchnięcie

PUWz (.....) = P(.....) + U(.....) + W(.....)



Opis zmian patologicznych na błonie śluzowej jamy ustnej (typ zmiany i lokalizacja):

.....
.....
.....

.....
.....
.....

Wskaźnik higieny jamy ustnej OHI-s:

† Osad (0-3)

16	11	26
46	31	36

Suma:

Średnia:

Kamień (0-3)

16	11	26
46	31	36

Suma:

Średnia:

Suma (O+K):

Średnia (O+K):

BADANIA DODATKOWE:

- badanie ~~mykologiczne~~

tak/ nie

wynik:

- badanie histopatologiczne

tak/ nie

rozpoznanie:

- próba jodowa Schillera

tak/ nie

wynik:

Inne:.....

.....
.....

13. Skala WHO

stopień 0 1 2 3 4

