

AKADEMIA MEDYCZNA W GDAŃSKU

Katedra i Zakład Stomatologii Zachowawczej

lek. stom. Agnieszka Maria Bogusławska–Kapała

**GŁÓWNE PROCESY CHOROBOWE
JAMY USTNEJ U PACJENTÓW
PO ALLOGENICZNEJ TRANSPLANTACJI
SZPIKU KOSTNEGO**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor:

dr hab. n. med. Barbara Kochańska prof. nadzw. AMG

Gdańsk 2008

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW I SYMBOLI

ALL	(ang. <i>Acute Lymphoblastic Leukemia</i>), ostra białaczka limfoblastyczna
AML	(ang. <i>Acute Myeloid Leukemia</i>), ostra białaczka szpikowa
AP	alkaliczna fosfataza
ASBMT	<i>American Society for Blood and Marrow Transplantation</i>
ATG	immunoglobulina antytymocytarna
BC	białko całkowite
BMT	(ang. <i>Bone Marrow Transplantation</i>), przeszczepienie komórek szpiku kostnego
BSA	albumina surowicy bydlęcej
Bu	Busulfan
CFU	(ang. <i>Colony Forming Units</i>), liczba kolonii drobnoustroju
CsA	cyklosporyna A
aGvHD	(ang. <i>acute Graft versus Host Disease</i>), ostra choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi”
cGvHD	(ang. <i>chronic Graft versus Host Disease</i>), przewlekła choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi”
CLL	(ang. <i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i>), przewlekła białaczka limfocytowa
CML	(ang. <i>Chronic Myeloid Leukemia</i>), przewlekła białaczka szpikowa
CMV	<i>Cytomegalovirus</i>
CPITN	(ang. <i>Community Periodontal Index of Treatment Needs</i>), wskaźnik potrzeb leczniczych w zakresie chorób przyzębia
CRT	Colour Reaction Time
Cy	Cyklofosfamid
ELISA	(ang. <i>Enzyme – Linked Immunosorbent Assay</i>), test immunoenzymatyczny fazy stałej
EBV	<i>Epstein – Barr Virus</i>
Gy	Grej, jednostka dawki pochłoniętej promieniowania jonizującego
GSBI	(ang. <i>Gingival Sulcus Bleeding Index</i>), wskaźnik krwawienia z kieszonki dziąsłowej
HLA	(ang. <i>Human Leucocyte Antigens</i>), antygeny ludzkiej zgodności tkankowej
HSCT	(ang. <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>), przeszczepienie komórek macierzystych hematopoezy
alloHSCT	allotransplantacja komórek macierzystych hematopoezy
HSV	<i>Herpes simplex virus</i>
Ig	immunoglobulina
liczba P	liczba zębów z próchnicą czynną
liczba Pp	liczba powierzchni zębów z próchnicą czynną
liczba W	liczba zębów z próchnicą wyleczoną
liczba Wp	liczba powierzchni zębów z próchnicą wyleczoną
Lakt	laktoferyna
Liz	lizozym

IPNP	wskaźnik indywidualnego, powierzchniowego natężenia próchnicy
Me	mediana
MUD	(ang. <i>Matched Unrelated Donor</i>), dawca niespokrewniony
MTX	metotreksat
OHI	(ang. <i>Oral Hygiene Index</i>), wskaźnik higieny jamy ustnej
pNPP	4-nitrofenylofosforan dwusodowy
PBS	sól fizjologiczna buforowana fosforanami
PBSCT	(ang. <i>Peripheral Blood Stem Cell Transplantation</i>), przeszczepienie komórek hematopoezy pochodzących z krwi obwodowej
P _n	fosforany nieorganiczne
PI	(ang. <i>Periodontal Index</i>), wskaźnik chorób przyzębia
PNH	(ang. <i>Paroxymal Nocturnal Hemoglobinuria</i>), nocna napadowa hemoglobinuria
RIC	(ang. <i>Reduced Intensity Conditioning</i>), kondycjonowanie niemieloablacyjne
UBC	(ang. <i>Umbilical Cord Blood</i>), krew pępowinowa
SC	(ang. <i>secretory component</i>), fragment wydzielniczy
SD	odchylenie standardowe
sIgA	(ang. <i>secretory immunoglobulin</i>), postać wydzielnicza immunoglobuliny A
TBI	(ang. <i>Total Body Irradiation</i>), napromienianie całego ciała promieniowaniem jonizującym
v	szybkość wydzielania śliny
VZV	<i>Varicella zoster virus</i>
WZW	wirusowe zapalenie wątroby

SPIS TREŚCI

I. WSTĘP	14
II. CEL	23
III. MATERIAŁ I METODY BADAŃ	24
1. Badana populacja	24
2. Badanie podmiotowe	26
3. Badanie stomatologiczne przedmiotowe	27
3.1. Badanie stomatologiczne zewnętrzne	27
3.2. Badanie stomatologiczne wewnętrzne	27
4. Badanie śliny	31
4.1. Pobieranie śliny do badań laboratoryjnych wraz z oznaczeniem szybkości wydzielania śliny mieszanej spoczynkowej i stymulowanej	31
4.2. Oznaczanie zdolności buforowej śliny mieszanej stymulowanej	32
4.3. Badania mikrobiologiczne śliny	32
4.4. Oznaczanie stężenia fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny oraz IgA w ślinie mieszanej spoczynkowej i stymulowanej	32
5. Analiza statystyczna	33
IV. WYNIKI BADAŃ	34
6. Subiektywne dolegliwości ze strony jamy ustnej zgłaszane przez pacjentów po alloHSCT, mogące mieć związek z zaburzeniem wydzielania śliny, zestawione na podstawie wyników badania podmiotowego	34
6.1. Częstość występowania subiektywnych dolegliwości z uwzględnieniem okresu po alloHSCT oraz szybkości wydzielania śliny	34
6.2. Częstość występowania subiektywnych dolegliwości w zależności od rozwoju cGvHD	43
6.3. Częstość występowania subiektywnych dolegliwości w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji	44
7. Występowanie zmian na czerwieni wargowej i błonie śluzowej jamy ustnej u pacjentów po alloHSCT, na podstawie wyników badania przedmiotowego zewnątrz i wewnątrzustnego	45
7.1. Zmiany mogące mieć związek z zaburzeniem wydzielania śliny	45
7.1.1. Częstość występowania suchości czerwieni warg, zapalenia kąтового warg i suchości błony śluzowej jamy ustnej, z uwzględnieniem okresu po alloHSCT oraz szybkości wydzielania śliny	45
7.1.2. Częstość występowania suchości czerwieni warg, zapalenia kąтового warg i suchości błony śluzowej jamy ustnej w zależności od rozwoju cGvHD	51
7.1.3. Częstość występowania suchości czerwieni warg, zapalenia kąтового warg i suchości błony śluzowej jamy ustnej w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji	52
7.2. Pozostałe zmiany występujące na błonie śluzowej jamy ustnej	52

7.2.1. Rodzaj i częstość występowania zmian z uwzględnieniem okresu po alloHSCT	52
7.2.2. Rodzaj i częstość występowania zmian w zależności od rozwoju cGvHD	55
7.2.3. Rodzaj i częstość występowania zmian w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji	56
8. Ocena stanu uzębienia u pacjentów po alloHSCT	57
8.1. Występowanie próchnicy zębów z uwzględnieniem okresu po alloHSCT oraz wybranych właściwości śliny i zmian w ekosystemie jamy ustnej	58
8.2. Występowanie próchnicy zębów w zależności od rozwoju cGvHD	65
8.3. Występowanie próchnicy zębów w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji	66
8.4. Występowanie obnażeń powierzchni korzeni zębów i ubytków niepróchniczego pochodzenia z uwzględnieniem okresu po alloHSCT.....	66
8.5. Występowanie obnażeń powierzchni korzeni zębów i ubytków niepróchniczego pochodzenia w zależności od rozwoju cGvHD	69
8.6. Występowanie obnażeń powierzchni korzeni zębów i ubytków niepróchniczego pochodzenia w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji	70
9. Występowanie nadwrażliwości zębiny u pacjentów po alloHSCT, na podstawie wyników badania przedmiotowego.....	72
9.1. Występowanie nadwrażliwości zębiny z uwzględnieniem okresu po alloHSCT.....	72
9.2. Występowanie nadwrażliwości zębiny w zależności od rozwoju cGvHD	75
9.3. Występowanie nadwrażliwości zębiny w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji	76
10. Higiena jamy ustnej, stan tkanek przyzębia oraz periodontologiczne potrzeby lecnicze u pacjentów po alloHSCT.....	77
10.1. Higiena jamy ustnej, stan tkanek przyzębia oraz periodontologiczne potrzeby lecznicze z uwzględnieniem okresu po alloHSCT	77
10.2. Higiena jamy ustnej, stan tkanek przyzębia oraz periodontologiczne potrzeby lecznicze w zależności od wystąpienia cGvHD	87
10.3. Higiena jamy ustnej, stan tkanek przyzębia oraz periodontologiczne potrzeby lecznicze w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji.....	88
11. Szybkość wydzielania śliny mieszanej spoczynkowej i stymulowanej u pacjentów po alloHSCT... 89	
11.1. Szybkość wydzielania śliny z uwzględnieniem okresu po alloHSCT.....	89
11.2. Szybkość wydzielania śliny w zależności od wystąpienia cGvHD	92
11.3. Szybkość wydzielania śliny w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji.....	93
12. Zdolność buforowa śliny mieszanej stymulowanej u pacjentów po alloHSCT	95
12.1. Zdolność buforowa śliny z uwzględnieniem okresu po alloHSCT.....	95
12.2. Zdolność buforowa śliny w zależności od wystąpienia cGvHD	96
12.3. Zdolność buforowa śliny w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji ..	96
13. Stężenie fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny oraz IgA w ślinie mieszanej spoczynkowej i stymulowanej u pacjentów po alloHSCT.....	97

13.1. Poziom badanych składników śliny z uwzględnieniem okresu po alloHSCT	97
13.2. Poziom badanych składników śliny w zależności od wystąpienia cGvHD	105
13.3. Poziom badanych składników śliny w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji	107
14. Wyniki badań mikrobiologicznych śliny mieszanej stymulowanej u pacjentów po alloHSCT.....	110
14.1. Miano <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> i <i>Candida albicans</i> , z uwzględnieniem okresu po alloHSCT oraz badanych właściwości śliny stymulowanej.....	110
14.2. Miano <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> i <i>Candida albicans</i> , w zależności od wystąpienia cGvHD	113
14.3. Miano <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> i <i>Candida albicans</i> , w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji	114
V. DYSKUSJA	116
15. Wieloaspektowy problem suchości jamy ustnej	116
15.1. Frekwencja i nasilenie suchości jamy ustnej, z uwzględnieniem znaczenia czasu, który upłynął od momentu transplantacji i szybkości wydzielania śliny	116
15.2. Problem suchości jamy ustnej u pacjentów z cGvHD	121
15.3. Rodzaj kondycjonowania a problem suchości jamy ustnej	123
15.4. Inne dolegliwości i objawy przedmiotowe ze strony jamy ustnej mogące mieć związek z zaburzeniami w wydzielaniu śliny	125
16. Występowanie innych zmian na błonie śluzowej jamy ustnej	127
17. Potrzeby lecznicze dotyczące uzębienia	130
17.1. Problem utraty zębów	130
17.2. Nasilenie próchnicy czynnej	131
17.3. Problem występowania obnażeń korzeni zębów oraz ubytków niepróchnicowego pochodzenia	133
17.4. Problem występowania nadwrażliwości zębiny	134
18. Stan higieny jamy ustnej	136
19. Stan tkanek przyzębia i periodontologicznych potrzeb leczniczych	137
20. Zmiany dotyczące badanych właściwości śliny mieszanej.....	140
20.1. Zaburzenia zdolności buforowej śliny stymulowanej	140
20.2. Zmiany stężenia wybranych składników śliny mieszanej w aspekcie nasilenia procesów patologicznych w jamie ustnej	141
21. Występowanie zmian w ekosystemie jamy ustnej	150
VI. PODSUMOWANE WYNIKÓW BADAŃ I DYSKUSJI.....	153
VII. WNIOSKI.....	160
VIII. STRESZCZENIE	162
IX. PIŚMIENNICTWO	172

SPIS TABEL I RYCIN

Tab. A. Wybrane wskazania do alloHSCT	14
Tab. B. Zabiegi stomatologiczne wykonywane w ramach przygotowania jamy ustnej pacjenta do alloHSCT	16
Tab. C. Najczęściej obserwowane powikłania po alloHSCT	19
Tab. D. Zestawienie danych osób po alloHSCT objętych badaniem	24
Tab. E. Podział pacjentów na grupy w zależności od czasu, jaki upłynął od alloHSCT	25
Tab. F. Udział osób z rozpoznaną przewlekłą chorobą „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (cGvHD) w trzech grupach utworzonych w zależności od czasu po alloHSCT	25
Tab. G. Udział osób poddanych chemioterapii oraz chemio i radioterapii w ramach postępowania przygotowawczego do alloHSCT, w trzech grupach utworzonych w zależności od czasu po transplantacji	26
Tab. H. Dane dotyczące osób z grupy kontrolnej	26
 Tab. 1. Występowanie subiektywnych dolegliwości mogących mieć związek z zaburzeniem wydzielania śliny, u pacjentów będących w różnym okresie po alloHSCT (na podstawie wyników badania podmiotowego)	37
Tab. 2. Szybkość wydzielania śliny spoczynkowej i stymulowanej w zależności od liczby zgłaszanych subiektywnych dolegliwości ze strony jamy ustnej, mogących mieć związek z zaburzeniem wydzielania śliny	39
Tab. 3. Szybkość wydzielania śliny spoczynkowej i stymulowanej u osób po alloHSCT zgłaszających subiektywne dolegliwości mogące mieć związek z zaburzeniem wydzielania śliny w porównaniu z osobami, u których nie wystąpiła żadna z dolegliwości	40
Tab. 4. Występowanie subiektywnego uczucia suchości jamy ustnej, ocenianego w skali trzystopniowej, u pacjentów po alloHSCT oraz w grupie kontrolnej uwzględnieniem szybkości wydzielania śliny spoczynkowej i stymulowanej	41
Tab. 5. Występowanie subiektywnych dolegliwości mogących mieć związek z zaburzeniem wydzielania śliny, u pacjentów po alloHSCT, w zależności od rozwoju cGvHD	43
Tab. 6. Występowanie subiektywnych dolegliwości mogących mieć związek z zaburzeniem wydzielania śliny u pacjentów po alloHSCT, w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji	44
Tab. 7. Występowanie suchości czerwieni warg, zapalenia kąтового warg i suchości błony śluzowej jamy ustnej (2° i 3° nawilżenia) w badaniu klinicznym, u pacjentów w różnym okresie po alloHSCT i w grupie kontrolnej	47
Tab. 8. Stopień nawilżenia błony śluzowej jamy ustnej pacjentów po alloHSCT, z uwzględnieniem okresu po transplantacji oraz szybkości wydzielania śliny, w porównaniu do grupy kontrolnej	49
Tab. 9. Występowanie suchości czerwieni warg, suchości błony śluzowej jamy ustnej i zapalenia kąтового warg u pacjentów po alloHSCT, w zależności od rozwoju cGvHD	51
Tab. 10. Występowanie suchości czerwieni warg, suchości błony śluzowej jamy ustnej i zapalenia kąтового warg u pacjentów po alloHSCT, z uwzględnieniem rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji	52

Tab. 11. Obecność zmian patologicznych na błonie śluzowej jamy ustnej, stwierdzonych badaniem przedmiotowym u pacjentów w różnym okresie po alloHSCT i w grupie kontrolnej	54
Tab. 12. Lokalizacja zmian na błonie śluzowej jamy ustnej, na podstawie wszystkich stwierdzonych zmian w grupie pacjentów po alloHSCT	55
Tab. 13. Obecność zmian na błonie śluzowej jamy ustnej u pacjentów po alloHSCT, z uwzględnieniem występowania cGvHD.....	56
Tab. 14. Obecność zmian na błonie śluzowej jamy ustnej u pacjentów po alloHSCT, w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji.....	57
Tab. 15. Podział badanych ze względu na liczbę zachowanych zębów i posiadane uzupełnienia protetyczne	58
Tab. 16. Liczba zachowanych zębów własnych u pacjentów będących w różnym okresie po alloHSCT i w grupie kontrolnej.....	58
Tab. 17. Stan uzębienia w aspekcie próchnicy czynnej, z uwzględnieniem okresu po alloHSCT i w porównaniu do grupy kontrolnej.....	61
Tab. 18. Ocena zależności pomiędzy szybkością wydzielania śliny spoczynkowej i stymulowanej a występowaniem próchnicy czynnej u pacjentów po alloHSCT.....	62
Tab. 19. Występowanie próchnicy czynnej w grupie osób po alloHSCT i w grupie kontrolnej, w zależności od zdolności buforowej śliny stymulowanej.....	62
Tab. 20. Występowanie próchnicy czynnej u osób po alloHSCT i w grupie kontrolnej, w zależności od miana <i>Streptococcus mutans</i> w ślinie stymulowanej.....	63
Tab. 21. Występowanie próchnicy czynnej u osób po alloHSCT i w grupie kontrolnej, w zależności od miana <i>Lactobacillus acidophilus</i> w ślinie stymulowanej	63
Tab. 22. Występowanie próchnicy czynnej w zależności od rozwoju cGvHD	65
Tab. 23. Występowanie próchnicy czynnej w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji.....	66
Tab. 24. Liczba i odsetek osób po alloHSCT, u których stwierdzono występowanie obnażonych powierzchni korzeni zębów oraz ubytków niepróchnicowego pochodzenia, w różnym okresie od transplantacji i w porównaniu do grupy kontrolnej	67
Tab. 25. Występowanie obnażeń powierzchni korzeni zębów oraz ubytków niepróchnicowego pochodzenia u pacjentów w różnym okresie po alloHSCT i w grupie kontrolnej.....	68
Tab. 26. Korelacja pomiędzy występowaniem obnażeń powierzchni korzeni zębów oraz atrycji i abrazji a czasem, jaki upłynął po alloHSCT oraz wiekiem badanych	69
Tab. 27. Frekwencja występowania obnażeń powierzchni korzeni zębów oraz ubytków niepróchnicowego pochodzenia, w zależności od rozwoju cGvHD	70
Tab. 28. Ocena występowania obnażeń powierzchni korzeni zębów oraz abrazji i atrycji, w zależności od rozwoju cGvHD	70
Tab. 29. Ocena występowania obnażeń powierzchni korzeni zębów oraz ubytków niepróchnicowego pochodzenia, w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji	71
Tab. 30. Występowanie obnażeń powierzchni korzeni zębów oraz ubytków niepróchnicowego pochodzenia, z uwzględnieniem rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji.....	71
Tab. 31. Udział osób, u których w badaniu przedmiotowym stwierdzono występowanie nadwrażliwości zębiny, z uwzględnieniem czasu po alloHSCT i w porównaniu do grupy kontrolnej.....	73

Tab. 32. Liczba i odsetek zębów z nadwrażliwością zębiny stwierdzoną w badaniu klinicznym przedmiotowym, z uwzględnieniem czasu po alloHSCT i w porównaniu z grupą kontrolną	74
Tab. 33. Udział osób po alloHSCT, u których w badaniu przedmiotowym stwierdzono nadwrażliwość zębiny, z uwzględnieniem występowania cGvHD	75
Tab. 34. Liczba i odsetek zębów z nadwrażliwością zębiny, stwierdzoną w badaniu przedmiotowym, z uwzględnieniem występowania cGvHD	75
Tab. 35. Udział osób po alloHSCT, u których w badaniu przedmiotowym stwierdzono nadwrażliwość zębiny, z uwzględnieniem rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji	76
Tab. 36. Ocena liczby zębów z nadwrażliwością zębiny, stwierdzoną w badaniu przedmiotowym u pacjentów po alloHSCT, z uwzględnieniem rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji.....	76
Tab. 37. Stan higieny jamy ustnej oraz tkanek przyzębia u pacjentów po alloHSCT, na podstawie analizy wskaźników OHI, GSBI oraz PI, z uwzględnieniem czasu po transplantacji i w porównaniu do grupy kontrolnej	80
Tab. 38. Korelacja pomiędzy wartością wskaźników OHI, GSBI oraz PI a szybkością wydzielania i zdolnością buforową śliny	83
Tab. 39. Liczba i odsetek osób po alloHSCT, u których stwierdzono poszczególne zakresy wskaźnika OHI, z uwzględnieniem czasu, jaki upłynął od transplantacji i w porównaniu do grupy kontrolnej	84
Tab. 40. Liczba i odsetek osób po alloHSCT, u których stwierdzono poszczególne zakresy wskaźnika GSBI, z uwzględnieniem czasu, jaki upłynął od transplantacji i w porównaniu do grupy kontrolnej.....	84
Tab. 41. Liczba i odsetek osób po alloHSCT, u których stwierdzono poszczególne zakresy wskaźnika PI, z uwzględnieniem czasu, jaki upłynął od transplantacji i w porównaniu do grupy kontrolnej.....	85
Tab. 42. Zestawienie częstości występowania wybranych stanów patologicznych działań u pacjentów po alloHSCT w zależności od przyjmowania cyklosporyny A, występowania cGvHD oraz rodzaju kondycjonowania	86
Tab. 43. Ocena periodontologicznych potrzeb leczniczych wg kryteriów CPITN, w grupie pacjentów po alloHSCT, z uwzględnieniem czasu, jaki upłynął od transplantacji i w porównaniu do grupy kontrolnej	86
Tab. 44. Wartości wskaźników OHI, GSBI, PI, w zależności od występowania cGvHD	87
Tab. 45. Ocena periodontologicznych potrzeb leczniczych wg kryteriów CPITN, w zależności od występowania cGvHD.....	88
Tab. 46. Wartość wskaźników OHI, GSBI oraz PI, z uwzględnieniem rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji	89
Tab. 47. Ocena periodontologicznych potrzeb leczniczych wg kryteriów CPITN, z uwzględnieniem rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji	89
Tab. 48. Szybkość wydzielania śliny spoczynkowej z uwzględnieniem czasu po alloHSCT i w porównaniu do grupy kontrolnej.....	91
Tab. 49. Podział badanych ze względu na szybkość wydzielania śliny spoczynkowej, z uwzględnieniem czasu po alloHSCT i w porównaniu do grupy kontrolnej.....	91
Tab. 50. Średnia szybkość wydzielania śliny stymulowanej z uwzględnieniem czasu po alloHSCT i w porównaniu do grupy kontrolnej.....	91
Tab. 51. Podział badanych ze względu na szybkość wydzielania śliny stymulowanej, z uwzględnieniem czasu po alloHSCT i w porównaniu do grupy kontrolnej.....	92

Tab. 52. Szybkość wydzielania śliny spoczynkowej u pacjentów po alloHSCT, w zależności od występowania lub braku cGvHD	93
Tab. 53. Szybkość wydzielania śliny stymulowanej u pacjentów po alloHSCT, w zależności od występowania lub braku cGvHD	93
Tab. 54. Szybkość wydzielania śliny spoczynkowej u pacjentów po alloHSCT, w zależności od rodzaju terapii kondycjonującej przygotowującej do transplantacji	94
Tab. 55. Szybkość wydzielania śliny stymulowanej u pacjentów po alloHSCT, w zależności od rodzaju terapii kondycjonującej przygotowującej do transplantacji	95
Tab. 56. Ocena zdolności buforowej śliny stymulowanej u pacjentów w różnym okresie po alloHSCT, z uwzględnieniem grupy kontrolnej	96
Tab. 57. Ocena zdolności buforowej śliny stymulowanej u pacjentów po alloHSCT, z uwzględnieniem występowania cGvHD.....	96
Tab. 58. Ocena zdolności buforowej śliny stymulowanej u pacjentów po alloHSCT, z uwzględnieniem rodzaju terapii przygotowującej do zabiegu	97
Tab. 59. Ocena stężenia fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w 1ml śliny spoczynkowej z uwzględnieniem czasu, jaki upłynął od alloHSCT i w porównaniu z grupą kontrolną.....	100
Tab. 60. Zakresy stężeń i wartości mediany fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w 1ml śliny spoczynkowej z uwzględnieniem czasu, jaki upłynął od alloHSCT i w porównaniu z grupą kontrolną.....	100
Tab. 61. Ocena stężenia fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w 1ml śliny stymulowanej z uwzględnieniem czasu, jaki upłynął od alloHSCT i w porównaniu z grupą kontrolną.....	101
Tab. 62. Zakresy stężeń i wartości mediany fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w 1ml śliny stymulowanej z uwzględnieniem czasu, jaki upłynął od alloHSCT i w porównaniu z grupą kontrolną.....	101
Tab. 63. Ocena zależności pomiędzy stężeniem fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA, w ślinie spoczynkowej i stymulowanej a czasem, jaki upłynął od alloHSCT	102
Tab. 64. Ocena zależności pomiędzy stężeniem fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w ślinie spoczynkowej i stymulowanej a szybkością jej wydzielania u pacjentów po alloHSCT i w grupie kontrolnej.....	102
Tab. 65. Stężenie fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA, w ślinie stymulowanej pacjentów po alloHSCT, w zależności od jej zdolności buforowej	102
Tab. 66. Stężenie fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w ślinie stymulowanej pacjentów po alloHSCT, w zależności od miana <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> i <i>Candida albicans</i>	103
Tab. 67. Stężenie fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w ślinie stymulowanej osób z grupy kontrolnej, w zależności od miana <i>Streptococcus mutans</i> i <i>Lactobacillus acidophilus</i>	103
Tab. 68. Ocena zależności pomiędzy stężeniem fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w ślinie spoczynkowej i stymulowanej a wskaźnikiem IPNP u pacjentów po alloHSCT i osób z grupy kontrolnej.....	104

Tab. 69. Ocena zależności pomiędzy stężeniem lizozymu, laktoferyny oraz IgA w ślinie spoczynkowej i stymulowanej a wskaźnikami OHI, GSBI, PI u pacjentów po alloHSCT	104
Tab. 70. Ocena stężenia fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w ślinie spoczynkowej, z uwzględnieniem występowania cGvHD	106
Tab. 71. Ocena stężenia fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w ślinie stymulowanej, z uwzględnieniem występowania cGvHD	106
Tab. 72. Ocena zależności pomiędzy stężeniem fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w ślinie spoczynkowej i stymulowanej a czasem trwania cGvHD.....	107
Tab. 73. Ocena stężenia fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w ślinie spoczynkowej w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji.....	109
Tab. 74. Ocena stężenia fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w ślinie stymulowanej w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji.....	109
Tab. 75. Ocena miana <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> i <i>Candida albicans</i> w 1 ml śliny stymulowanej pacjentów w różnym okresie po alloHSCT i w grupie kontrolnej.....	112
Tab. 76. Ocena miana <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> i <i>Candida albicans</i> w zależności od zdolności buforowej śliny stymulowanej u pacjentów po alloHSCT.....	113
Tab. 77. Ocena zależności pomiędzy mianem <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> i <i>Candida albicans</i> a szybkością wydzielania śliny stymulowanej u pacjentów po alloHSCT	113
Tab. 78. Ocena miana <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> i <i>Candida albicans</i> w 1 ml śliny stymulowanej, z uwzględnieniem występowania cGvHD	114
Tab. 79. Ocena miana <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> i <i>Candida albicans</i> w 1 ml śliny stymulowanej, z uwzględnieniem rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji	115
Ryc. 1. Odsetek osób, u których wystąpiły subiektywne dolegliwości mogące mieć związek z obniżeniem wydzielania śliny w badanej grupie pacjentów po alloHSCT (n=46) w porównaniu do grupy kontrolnej.....	37
Ryc. 2. Odsetek osób, u których wystąpiły subiektywne dolegliwości mogące mieć związek z zaburzeniem wydzielania śliny, z uwzględnieniem okresu po alloHSCT.....	38
Ryc. 3. Ocena występowania nasilenia uczucia suchości jamy ustnej, w zależności od czasu po alloHSCT, z uwzględnieniem grupy kontrolnej.....	42
Ryc. 4. Odsetek osób, u których w badaniu przedmiotowym stwierdzono występowanie suchości czerwieni wargowej, suchości błony śluzowej jamy ustnej i zapalenia kąтового warg w całej badanej grupie osób po alloHSCT w porównaniu do grupy kontrolnej	48
Ryc. 5. Odsetek osób, u których w badaniu przedmiotowym stwierdzono występowanie suchości czerwieni wargowej, suchości błony śluzowej jamy ustnej i zapalenia kąтового warg w różnym okresie po alloHSCT.....	48
Ryc. 6. Odsetek osób z różnym stopniem nawilżenia błony śluzowej jamy ustnej (ocenianym w skali trzystopniowej) z uwzględnieniem czasu po alloHSCT.....	50
Ryc. 7. Korelacja pomiędzy czasem, jaki upłynął od alloHSCT a wartością liczby Pp.....	64
Ryc. 8. Korelacja pomiędzy czasem, jaki upłynął od alloHSCT a wartością wskaźnika IPNP.....	64
Ryc. 9. Korelacja pomiędzy wartością wskaźnika IPNP a wartością wskaźnika OHI w grupie pacjentów po alloHSCT.....	65
Ryc. 10. Korelacja pomiędzy czasem, jaki upłynął od alloHSCT a wartością wskaźnika OHI.....	81

Ryc. 11. Korelacja pomiędzy czasem, jaki upłynął od alloHSCT a wartością wskaźnika GSBI.....	81
Ryc. 12. Korelacja pomiędzy czasem, jaki upłynął od alloHSCT a wartością wskaźnika PI.....	82
Ryc. 13. Korelacja pomiędzy wartością wskaźnika GSBI a wartością wskaźnika OHI w grupie pacjentów po alloHSCT.....	82
Ryc. 14. Korelacja pomiędzy wartością wskaźnika PI a wartością wskaźnika OHI w grupie pacjentów po alloHSCT.	83

I. WSTĘP

Dzięki stałemu i dynamicznemu rozwojowi dziedziny medycyny, jaką jest transplantologia coraz powszechniejsze staje się leczenie za pomocą przeszczepiania narządów i tkanek. Do najczęściej przeprowadzanych zabiegów transplantacyjnych należy przeszczepianie komórek macierzystych hematopoety (HSCT – ang. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*) [92].

Transplantacja komórek krwiotwórczych jest metodą leczenia wielu schorzeń hematologicznych, w tym chorób rozrostowych układu krwiotwórczego, nabytych zespołów niewydolności szpiku oraz wrodzonych defektów immunologicznych. Ma ona również zastosowanie w leczeniu niektórych guzów litych [8, 45, 86, 93, 204].

W zależności od źródła, z którego pochodzą komórki macierzyste, przeszczepienie dzieli się na allogeniczne, autologiczne i syngeniczne [71, 169]. O przeszczepieniu allogenicznym (alloHSCT) mówimy wówczas, gdy transplantowane komórki krwiotwórcze pochodzą od dawcy tego samego gatunku. Ten rodzaj przeszczepienia wiąże się z wysokim ryzykiem występowania powikłań, a szczególnie choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (GvHD – ang. *Graft vs. Host Disease*) oraz z wysoką śmiertelnością [8, 45]. Wybrane wskazania do allotransplantacji komórek hematopoety przedstawiono w tabeli A.

Tab. A. Wybrane wskazania do alloHSCT [8, 204, 205, 45, 86]

Nowotwory układu krwiotwórczego	Choroby nienowotworowe
- ostre białaczki szpikowe - ostre białaczki limfoblastyczne - przewlekła białaczka szpikowa - przewlekła białaczka limfocytowa - chłoniak Hodgkina - chłoniaki nieziarnicze - szpiczak plazmocytowy uogólniony - zespoły mielodysplastyczne	- niedokrwistość aplastyczna - nocna napadowa hemoglobinuria - zwłóknienie szpiku - ciężkie złożone niedobory odporności

W przypadku przeszczepienia autologicznego źródłem komórek hematopoetycznych jest sam pacjent. Ten rodzaj transplantacji preferuje się w terapii osób, które z powodu leczenia choroby podstawowej, wymagają wysokich dawek chemioterapii i/lub radioterapii, prowadzących do mieloablacji. Po uzyskaniu pełnej remisji choroby pacjentowi pobiera się komórki krwiotwórcze, a następnie stosuje się leczenie mające na celu zniszczenie pozostałych w organizmie komórek nowotworowych. W końcowym etapie przeszczepia się własne komórki krwiotwórcze dla odtworzenia funkcji szpiku [8, 93, 71]. Przeszczepienie autologiczne wiąże się z mniejszą częstością występowania powikłań w porównaniu z transplantacjami allogenicznymi (przede wszystkim z brakiem GvHD), a także z mniejszą śmiertelnością [8, 45]. Ponadto po przeszczepieniu autologicznym szybciej przebiega regeneracja układu krwiotwórczego [8, 93, 71]. Natomiast w tym rodzaju przeszczepienia problemem jest częstsza wznova choroby zasadniczej.

W chwili obecnej liczba osób rocznie poddawanych autoprzyszczepieniu komórek krwiotwórczych przewyższa liczbę chorych, u których przeprowadzane są transplantacje allogeniczne [92]. Jak podaje Hołowiecki [92] corocznie na świecie wykonuje się około 30 tysięcy autotransplantacji i 17 tysięcy allotransplantacji (w krajach Unii Europejskiej mediana przeszczepień szpiku wynosi 450/10mln/rok). Według danych Poltransplantu, w Polsce tylko w 2007 roku wykonano 292 allogeniczne przeszczepienia komórek krwiotwórczych [160].

Najrzadziej stosowanym rodzajem przeszczepienia jest transplantacja syngeniczna polegająca na przeszczepieniu komórek macierzystych całkowicie zgodnych antygenowo, co może mieć miejsce wyłącznie pomiędzy bliźniakami jednojajowymi [71].

Jedną z głównych przeszkód w transplantologii komórek hematopoezy stanowi właściwy dobór dawcy. Zasadniczy postęp w tym zakresie dokonał się dzięki odkryciu tzw. dużych antygenów zgodności tkankowej (HLA – ang. *Human Leukocyte Antigens*). Antygeny układu HLA uczestniczą m.in. we wzajemnym rozpoznawaniu się komórek biorących udział w procesach odpornościowych, w regulowaniu interakcji komórek podczas reakcji immunologicznej oraz w eliminowaniu zmienionych komórek autologicznych [71]. Najlepsza sytuacja ma miejsce wówczas, gdy biorca posiada dawcę identycznego pod względem genetycznym (przeszczep syngeniczny). W innym przypadku poszukuje się dawcy zgodnego w zakresie antygenów HLA wśród rodzeństwa chorej osoby (*HLA-Matched Sibling Donor*). Dla pacjentów, którzy nie mają rodzeństwa zgodnego w zakresie dużych antygenów, rozwiązaniem jest przeszczepienie komórek pochodzących od osoby niespokrewnionej, zgodnej w I i II klasie HLA (*MUD – Matched Unrelated Donor*), bądź też korzysta się z materiału pobranego od dawcy spokrewnionego, ale nie w pełni zgodnego. Jednak w takich przypadkach wzrasta ryzyko odrzucenia przeszczepu oraz ryzyko wystąpienia GvHD i jest to proporcjonalne do stopnia niezgodności [8, 75, 86]. Szacuje się, że tylko około 30% potrzebujących posiada optymalnego, rodzinnego dawcę komórek krwiotwórczych, zgodnego w układzie HLA [8, 93].

W momencie znalezienia dawcy dla pacjenta zakwalifikowanego do alloHSCT, zostaje uruchomiona właściwa procedura przeszczepowa [8, 45, 71, 79, 148, 159, 167, 178], którą poprzedza kompleksowe przygotowanie ogólnomedyczne. W ramach tego przygotowania pacjent powinien zostać objęty także ścisłą i wielospecjalistyczną opieką stomatologiczną, na co zwraca się uwagę w piśmiennictwie. Odpowiednie przygotowanie pacjenta do transplantacji jest niezwykle istotne, ze względu na obciążający charakter tej terapii i związane z nią powikłania [13, 164, 209, 212].

Przygotowanie pacjenta do zabiegu alloHSCT, z uwzględnieniem aspektu opieki stomatologicznej.

Postępowanie stomatologiczne, w ramach przygotowania pacjenta do transplantacji, skupia się przede wszystkim na identyfikacji, a następnie wyeliminowaniu istniejących i potencjalnych źródeł zakażenia w jamie ustnej, śliniankach oraz na usunięciu czynników miejscowych mogących stanowić przyczynę krwawienia [158, 163]. Jak stwierdzono, właściwe przygotowanie jamy ustnej oraz odpowiednie postępowanie stomatologiczne po przeszczepieniu, w sposób istotny zmniejsza częstość występowania powikłań miejscowych [17, 26], a także znacznie (nawet o 28%) obniża wysokie ryzyko infekcji układowych pochodzących z jamy ustnej [163]. Według niektórych autorów ok. 1/3 infekcji układowych w okresie neutropenii ma swoje źródło w jamie ustnej [20, 56].

Przygotowanie stomatologiczne należy rozpocząć natychmiast po zakwalifikowaniu pacjenta do przeszczepienia, o ile to możliwe, najpóźniej na 2 miesiące przed planowanym terminem transplantacji [163, 212]. Przed podjęciem leczenia stomatolog powinien zebrać wywiad lekarski i stomatologiczny obejmujący: opis przebiegu choroby podstawowej, choroby przebyte, planowany termin transplantacji oraz dolegliwości ze strony narządu żucia zgłaszane przez pacjenta [21, 163, 212]. Stomatolog musi również dysponować aktualnymi wynikami badań krwi chorego. Każdemu pacjentowi przygotowywanemu do alloHSCT należy wykonać zdjęcie pantomograficzne, a także serię zdjęć wewnątrzustnych dla uzyskania pełnego obrazu uzębienia, o ile nie były one wykonywane w ciągu ostatnich sześciu miesięcy [23, 55, 212].

W ramach przedmiotowego badania stomatologicznego dokładnie ocenia się stan błony śluzowej jamy ustnej i ślinianek. Stan przyzębia bada się łącznie z pomiarem głębokości wszystkich występujących kieszonek

dziąsłowych [212]. Oceniając uzębienie chorego, zwraca się przede wszystkim uwagę na stan miazgi badanych zębów, jak również na stan twardych tkanek zęba. Szczególnie dokładnie bada się zęby z podejrzeniem zmian patologicznych w miazdze. Reakcję miazgi należy badać stosując zarówno bodźce termiczne (zimno), jak również prąd elektryczny [212]. Konieczna jest także ocena jakości istniejących wypełnień, czyli ich szczelności, stopnia wypolerowania, gładkości krawędzi itp. Zęby częściowo, bądź całkowicie zatrzymane (szczególnie zęby ósme) należy ocenić pod kątem obecności infekcji w tkankach bezpośrednio otaczających ząb, a także pod kątem występowania kieszonki kostnej i/lub dziąsłowej [138, 163, 212]. Bardzo wnikliwie ocenia się zęby leczone endodontycznie. Bada się je w kierunku istnienia zmian w przyzębiu okołowierzchołkowym, ocenia się także radiologicznie prawidłowość wypełnienia jam zęba.

Na podstawie przeprowadzonego badania stomatolog powinien opracować szczegółowy plan leczenia, z uwzględnieniem wszystkich specjalności stomatologicznych. W tabeli B przedstawiono zabiegi stomatologiczne, które należy wykonać w ramach przygotowywania jamy ustnej pacjenta zakwalifikowanego do przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

Tab. B. Zabiegi stomatologiczne wykonywane w ramach przygotowania jamy ustnej pacjenta do alloHSCT [13, 14, 15, 21, 69, 88, 91, 138, 158, 163, 209, 212]

Rodzaj zabiegu	Uwagi
Ekstrakcje zębów	Zawsze w osłonie antybiotykowej. Usuwane są zęby: - nie rokujące pełnego wyleczenia do momentu rozpoczęcia kondycjonowania; - ze zgorzelą i martwicą miazgi; - leczone w przeszłości endodontycznie, w przypadku, gdy jakość wypełnienia kanału lub stan przyzębia budzi wątpliwości; - ze zmianami w przyzębiu okołowierzchołkowym; - gdy stan miazgi budzi wątpliwości (np. reakcja miazgi, szczególnie w badaniu prądem elektrycznym, nie jest jednoznacznie prawidłowa); - z zaawansowanymi zmianami w przyzębiu brzeżnym; - częściowo lub całkowicie zatrzymane, gdy stwierdza się istnienie procesu patologicznego w tkankach bezpośrednio otaczających ząb [13, 14, 21, 88, 138, 158, 212]
Zabiegi na przyzębiu (typu skaling)	W przypadku stwierdzenia periodontopatii zaleca się wykonanie posiewu z płytki bakteryjnej poddziąsłowej oraz antybiogramu przed rozpoczęciem leczenia a także po jego zakończeniu [69, 91, 209].
Leczenie próchnicy zębów	Zakończyć zawsze założeniem wypełnienia stałego [21].
Korekta lub wymiana wszystkich wadliwych wypełnień	Wypełnienia muszą być bardzo gładkie, aby maksymalnie zmniejszyć osadzanie płytki bakteryjnej oraz zredukować ryzyko skałeczenia ostrą krawędzią [163].
Leczenie endodontyczne zębów	O ile istnieje wskazanie do jego wykonania, przeprowadza się ekstyrpację w znieczuleniu, w osłonie antybiotykowej [163].
Usunięcie wszystkich uzupełnień ortodontycznych (stałych i ruchomych)	Leczenie ortodontyczne można kontynuować po 12 miesiącach od przeszczepienia [138].
Usunięcie lub korekta nieprawidłowych uzupełnień protetycznych	Leczenie protetyczne można przeprowadzić ponownie po 12 miesiącach od przeszczepienia [163].
Leczenie stanów patologicznych błony śluzowej i ślinianek	W przypadku stanu zapalnego uwagi jak przy chorobach przyzębia [21].

Planując zabiegi w obrębie jamy ustnej, lekarz stomatolog powinien ściśle współpracować z lekarzem hematologiem [13, 21]. Decyzje dotyczące konieczności i czasu przeprowadzenia zabiegów stomatologicznych, a także potrzeby wdrożenia antybiotykoterapii, korekty leczenia ogólnego itp., stomatolog musi bezwzględnie konsultować z lekarzem prowadzącym pacjenta. Odnosi się to szczególnie do czynności inwazyjnych, noszących w sobie ryzyko bakteriemii, takich jak np. ekstrakcja zęba, skaling, leczenie endodontyczne [21]. Przed

przystąpieniem do tego typu zabiegów niezbędne jest uzyskanie informacji dotyczącej aktualnej morfologii krwi oraz koagulogramu. Konieczne jest wówczas także zastosowanie profilaktycznej antybiotykoterapii. Antybiotyki włącza się zapobiegawczo również w przypadku stanu zapalnego w obrębie pola operacyjnego oraz przed każdym zabiegiem stomatologicznym w razie znacznego obniżenia liczby leukocytów we krwi obwodowej pacjenta (poniżej 2 G/l) lub, gdy neutropenia spodziewana jest w krótkim czasie [163]. Podawanie leku powinno się wówczas utrzymać przez minimum 5 dni [163].

Podczas zabiegów inwazyjnych trzeba uwzględnić również ryzyko przedłużonego krwawienia. Ranę należy zawsze zaopatrzyć środkami zwiększającymi hemostazę, np. trombiną, gąbką fibrynową [21]. Planując tego typu zabieg, trzeba również pamiętać, że pomiędzy datą jego przeprowadzenia a spadkiem poziomu granulocytów do 0,5 G/l powinno upłynąć co najmniej 10 dni niezbędnych dla powierzchownego wygojenia rany [14].

Niezwykłe istotnym elementem przygotowania stomatologicznego do alloHSCt jest opracowanie i przekazanie choremu szczegółowego, indywidualnego instruktażu dotyczącego higieny jamy ustnej oraz zabiegów profilaktycznych, jakie powinien przeprowadzać w czasie kondycjonowania, a także w okresie po przeszczepieniu [21, 138, 164, 170]. Jak zaobserwowano, odpowiednia motywacja chorego i skrupulatne utrzymanie reżimu dietetyczno-higienicznego pozwala w znacznym stopniu zredukować powikłania ze strony jamy ustnej związane z immunosupresją [26, 28, 35, 114, 164]. Badania wykazały redukcję występowania zapalenia błony śluzowej aż o 70% u osób stosujących systematyczną i intensywną higienę w okresie aplazji szpiku, w porównaniu z osobami utrzymującymi ograniczoną higienę, polegającą na płukaniu jamy ustnej 0,12% roztworem chlorheksydyny 5 razy dziennie, bez aktywnego usuwania płytki bakteryjnej [28].

Pacjent, przygotowany pod względem ogólnomedycznym i stomatologicznym, zostaje poddany **właściwej procedurze transplantacyjnej, obejmującej leczenie przygotowawcze (kondycjonowanie), przeszczepienie komórek krwiotwórczych oraz terapię po transplantacji** [8, 45, 71, 79, 148, 159, 167, 178].

W ramach leczenia przygotowawczego (kondycjonowania), chorego poddaje się terapii wysokodawkowej, w celu zniszczenia układu odpornościowego pacjenta, w stopniu wystarczającym do uniknięcia odrzucenia przeszczepu. Postępowanie to pozwala równocześnie na wytworzenie w szpiku wolnej przestrzeni dla komórek krwiotwórczych dawcy oraz prowadzi do zniszczenia pozostałych komórek nowotworowych w organizmie biorcy. Przygotowanie immunosupresyjne polega na podawaniu wysokich dawek leków antyproliferacyjnych, w niektórych przypadkach połączonego z frakcjonowanym napromienianiem całego ciała, w dawce 12 Gy (TBI – ang. *Total Body Irradiation*). Chemioterapię i naświetlanie przeprowadza się na 5 do 10 dni przed przeszczepieniem. Inną formą przygotowania do przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych jest terapia o zredukowanej intensywności lub niemieloablacyjna (RIC – ang. *Reduced Intensity Conditioning*), która charakteryzuje się mniejszą toksycznością i jest stosowana u osób powyżej 50 roku życia oraz pacjentów obciążonych ciężkimi współistniejącymi schorzeniami [8, 79, 148, 178].

Podstawowym źródłem przeszczepianych komórek krwiotwórczych jest krew szpikowa (BMT – ang. *Bone Marrow Transplantation*) [71, 108, 159]. Komórki progenitorowe można izolować również z krwi obwodowej dawcy, po stymulacji czynnikami wzrostu (PBSCT – ang. *Peripheral Blood Stem Cell Transplantation*). Jest to metoda mniej obciążająca dawcę, prowadzi do szybszej regeneracji szpiku w organizmie biorcy, ale wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na GvHD [37, 71, 102, 193, 210]. Źródłem komórek krwiotwórczych może być również krew pępowinowa (UBC – ang. *Umbilical Cord Blood*), choć ma ona mniejsze znaczenie u osób dorosłych [79, 108].

Postępowanie po zabiegu przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych skupia się przede wszystkim na profilaktyce odrzucenia przeszczepu, infekcji, krwawień i GvHD. W zapobieganiu GvHD stosuje się głównie cyklosporynę (CsA) oraz metotreksat (MTX) [127, 159, 219]. Chorzy poddani transplantacji od dawcy niespokrewnionego otrzymują dodatkowo globulinę antytymocytarną [159]. O ile u chorego nie obserwuje się cech cGvHD, podawanie CsA utrzymywane jest do 101 – 180 doby po transplantacji, a następnie lek stopniowo odstawia się. Natomiast MTX podaje się w pierwszej, trzeciej, szóstej i jedenastej dobie po transplantacji. Ze względu na wysokie ryzyko infekcji, w okresie przyjmowania leków immunosupresyjnych rutynowo stosuje się profilaktykę przeciwzakaźną (najczęściej przez minimum 6 miesięcy po alloHSCT) [159, 219]. Infekcji wirusami HSV i VZV zapobiega się np. poprzez podawanie acykloviru, natomiast infekcji grzybiczej przez stosowanie flukonazolu lub itraconazolu. W związku z wysokim ryzykiem infekcji bakteriami otoczkowymi (np. *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*), które występuje zwłaszcza u chorych w trakcie leczenia ciężkiej postaci cGvHD, zapobiegawczo podaje się penicyliny. Natomiast w ramach profilaktyki zakażenia pierwotniakami *Pneumocystis carinii* oraz *Toxoplasma gondii* stosuje się trimetoprim - sulfametoksazol [159, 219].

W przypadku rozpoznania cGvHD, leczenie polega przede wszystkim na długotrwałym podawaniu sterydów (najczęściej prednizonu) [219]. W niektórych przypadkach do terapii włączane są inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus), pozwalające na zmniejszenie ilości sterydów niezbędnej do kontroli objawów choroby, a tym samym na redukcję ilości powikłań związanych ze sterydoterapią [126, 210, 219].

Regeneracja układu krwiotwórczego po zabiegu alloHSCT.

Regeneracja układu krwiotwórczego po alloHSCT jest procesem przebiegającym powoli. Przyjmuje się, że moment uzyskania wszczepienia komórek krwiotwórczych następuje, gdy neutrofile osiągają poziom $>0,5$ G/L (utrzymujący się przez dwie kolejne doby), co ma miejsce pomiędzy 10 a 40 dniem od zabiegu transplantacji, zaś liczba płytek krwi osiąga poziom 20 G/L (utrzymujący się przez trzy kolejne doby), co obserwuje się zwykle pomiędzy 10 a 90 dniem od tego zabiegu [19, 37, 136], jednak w przypadku retikulocytów liczba ich może pozostać obniżona nawet po upływie 3 miesięcy od dnia przeszczepienia [79]. Nowo powstałe krwinki czerwone mają początkowo cechy zbliżone do erytrocytów płodowych. Cechy erytropoezy płodowej mogą przetrwać nawet rok po transplantacji [71]. U większości chorych poddanych allogenicznemu przeszczepieniu komórek krwiotwórczych liczba erytrocytów, leukocytów i płytek krwi wraca do normy po upływie około 100 dni od zabiegu, natomiast przez długi czas utrzymują się zaburzenia jakościowe i ilościowe odporności komórkowej i humoralnej [71, 168, 169]. Rekonstrukcja układu immunologicznego po alloHSCT przebiega w kilku etapach. Faza pierwsza („przed wszczepieniem” – ang. *preengraftment*), trwająca zazwyczaj do 30 dni od podania materiału przeszczepowego, charakteryzuje się przede wszystkim agranulocytozą i zaburzeniami fagocytozy. W kolejnej fazie („po wszczepieniu” – ang. *postengraftment*) trwającej do 100 doby od zabiegu, dochodzi do odtworzenia funkcji cytotoksycznych oraz zdolności do fagocytozy, o ile nie rozwinie się aGvHD. Natomiast w okresie tym utrzymują się niedobory swoistej odporności. W ostatniej fazie, obejmującej czas powyżej setnej doby od alloHSCT, dochodzi do pełnej odnowy układu immunologicznego, co jednak, jak się uważa, ma miejsce najwcześniej po 1 – 2 latach od transplantacji [159, 167, 168]. Regeneracja układu odpornościowego przebiega wolniej u pacjentów, którym podano materiał przeszczepowy niecałkowicie zgodny w układzie HLA, a także u osób z GvHD [168].

Powikłania wczesne obserwowane po alloHSCT.

Pomimo znacznego postępu, jaki dokonał się w leczeniu za pomocą allotransplantacji komórek hematopoezy, stosowanie tej metody nadal wiąże się z występowaniem licznych powikłań, z których część może prowadzić do śmierci biorcy. Powikłania te są efektem bezpośredniego, toksycznego oddziaływania na organizm chemio i/lub radioterapii przygotowującej do podania materiału przeszczepowego. Mogą wynikać także z immunosupresji, spowodowanej zniszczeniem hematopoezy biorcy, względnie stanowić rezultat choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” [5, 61, 71, 102, 168, 179, 192].

W zależności od okresu występowania, powikłania po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych można podzielić na wczesne (w ciągu 100 dni po zabiegu) oraz powikłania późne, występujące po upływie stu dni od alloHSCT [71]. Najczęściej obserwowane powikłania wczesne i późne po alloHSCT przedstawiono w tabeli C.

C. Najczęściej obserwowane powikłania po alloHSCT [5, 61, 71, 102, 168]

Powikłania wczesne	Powikłania późne
- powikłania wczesne toksyczne po radio i chemioterapii, jak np.: nudności i wymioty, zapalenie błon śluzowych, zapalenie ślinianek, zapalenie pęcherza moczowego, śródmiąższowe zapalenie płuc; - ostra choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (aGvHD); - odrzucenie przeszczepu; - infekcje; - krwawienia	- powikłania późne toksyczne po radio i chemioterapii, jak np.: bezpłodność, nowotwory wtórne; - przewlekła choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (cGvHD); - infekcje; - nawrót pierwotnego nowotworu; - niedobory immunologiczne; - odrzucenie przeszczepu

Jak wynika z piśmiennictwa, problem występowania powikłań ze strony jamy ustnej w okresie bezpośrednio po alloHSCT jest dobrze poznany. Literatura opisuje szczegółowo procedury przygotowujące do transplantacji oraz protokoły dotyczące opieki stomatologicznej nad pacjentem znajdującym się w fazie głębokiej dysfunkcji szpiku, kiedy to nasilenie wspomnianych powikłań jest bardzo duże i istnieje wysokie ryzyko ich uogólnienia [15, 25, 27, 28, 63, 67, 77, 84, 88, 163, 164]. Natomiast znacznie mniej jest informacji na temat problemów stomatologicznych osób dorosłych będących w okresie powyżej setnej doby od transplantacji. Słabo poznane są procesy chorobowe zachodzące w tym czasie w jamie ustnej, jak również brakuje odpowiednich, szczegółowych protokołów mogących poprawiać skuteczność opieki nad tą coraz liczniejszą grupą pacjentów.

Jak wynika z doniesień piśmiennictwa, w okresie wczesnych powikłań po alloHSCT, w jamie ustnej najczęściej obserwuje się: zapalenie błony śluzowej, krwawienia oraz uszkodzenie gruczołów ślinowych i związane z tym zaburzenia wydzielania śliny [11, 15, 34, 40, 60, 68, 85, 114, 138, 140, 157, 164, 184].

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej obserwowano u 40 – 90 % pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych [28, 164]. Uważa się, że zapalenie to może rozwijać się na tle infekcji, bądź też być skutkiem działania czynników nieinfekcyjnych, do których zaliczono toksyczne działanie na błonę śluzową niektórych cytostatyków i/lub radioterapii, a także GvHD [28, 63, 164, 179, 198]. Błona śluzowa jamy ustnej, ze względu na wysoką częstość podziałów komórkowych, jest szczególnie wrażliwa na toksyczne działanie cytostatyków i promieniowania rentgenowskiego [35, 163]. Pod ich wpływem dochodzić może do martwicy komórek warstwy podstawnej i spadku częstości ich podziałów oraz do zmniejszenia ilości naczyń krwionośnych w warstwie podśluzówkowej i przerwania ciągłości śródbłonna [196]. W konsekwencji błona śluzowa staje się cienka, podatna na urazy oraz na penetrację drobnoustrojów. Znacznie pogarsza się jej zdolność do naprawy i regeneracji.

Intensywność zapalenia zależy od rodzaju i dawkowania cytostatyku, dawki promieniowania, obszaru napromieniania, długości okresu terapii, równoczesnego stosowania radioterapii i niektórych cytostatyków (aktynomycyna D, doksorubicyna, metotreksat, bleomycyna, 5 - fluorouracyl), a także od prawidłowości przygotowania stomatologicznego pacjenta przed rozpoczęciem immunosupresji, oraz od dbałości o higienę jamy ustnej w okresie mielosupresji [28, 34, 35, 138]. Do najbardziej uszkadzających leków cytostatycznych należą preparaty z grupy antymetabolitów (np. metotreksat, 5 - fluorouracyl) i antybiotyki cytotoksyczne takie jak np. bleomycyna, mitomycyna C [63, 138, 198]. Uważa się, że stan zapalny błony śluzowej jest często wynikiem synergicznego oddziaływania omawianych czynników, np. napromienianie powodując immunosupresję, stwarza dogodne warunki do rozwoju infekcji, a jednocześnie bezpośrednio uszkadza błonę śluzową jamy ustnej, wywołując reakcję zapalną organizmu [34, 35, 138]. Zróżnicowanie u tych chorych przyczyny zapalenia błony śluzowej jamy ustnej jest w praktyce bardzo trudne. Oprócz równoczesnego oddziaływania kilku czynników zapaleniotwórczych, wpływ na ten fakt ma także kliniczne podobieństwo objawów, niezależnie od przyczyny wywołującej zapalenie. Zdaniem Kułakowskiego i wsp. przyjmuje się, że każdy stan zapalny błony śluzowej jamy ustnej (szczególnie w okresie neutropenii i przy towarzyszącej gorączce) posiada tło infekcyjne [123]. W piśmiennictwie podkreśla się, że pomimo znacznego postępu w profilaktyce, infekcje stanowią nadal jedną z głównych przyczyn zgonów w ciągu pierwszych sześciu miesięcy od przeszczepienia komórek krwiotwórczych [71, 122]. W fazie późniejszej po alloHSCt (>100 doby) występuje ryzyko infekcji wirusami (EBV, CMV, HSV), bakteriami otoczkowymi (np. *Streptococcus pneumoniae*), grzybami (np. *Aspergillus spp.*) i innymi patogenami, zależne od tempa odnowy immunologicznej i występowania cGvHD [5, 71]. U większości chorych wysokie ryzyko infekcji utrzymuje się przez 1–2 lata po zabiegu. Jednak u niektórych osób (zwłaszcza obciążonych cGvHD) może ono utrzymywać się znacznie dłużej [168].

Kolejny problem występujący w okresie wczesnych powikłań, to zwiększona skłonność do krwawień. Jest ona spowodowana głównie przez trombocytopenię, kruchość ścian naczyń krwionośnych wynikającą z ich uszkodzenia pod wpływem postępowania przygotowawczego chemio i/lub radioterapią, a także przez hepatotoksyczne działanie niektórych cytostatyków [35, 58, 170]. W jamie ustnej samoistne krwawienie z dziąseł oraz samoistne wylewy podśluzówkowe następują zwykle przy liczbie płytek $<15000/\text{mm}^3$ i są bardziej nasilone u pacjentów z periodontopatią [22]. Krwawieniom samoistnym towarzyszą krwawienia występujące pod wpływem działania bodźców mechanicznych, takich jak np. mycie zębów, spożywanie posiłków [22].

Choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (GvHD).

Jednym z najczęstszych powikłań występujących po alloHSCt jest choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi”, stanowiąca zespół objawów związanych z obecnością komórek immunologicznie kompetentnych dawcy w organizmie biorcy [73, 90, 218]. GvHD występuje w postaci ostrej i przewlekłej. Postać ostra (aGvHD – ang. *acute Graft versus Host Disease*) pojawia się w ciągu pierwszych trzech miesięcy od przeszczepienia. Przewlekła GvHD (cGvHD - ang. *chronic Graft versus Host Disease*) rozwija się u 6 do 80% pacjentów pomiędzy 3 a 24 miesiącem od alloHSCt, przy czym może być poprzedzona wystąpieniem postaci ostrej [218]. Według współczesnych poglądów, cGvHD należy rozpoznawać na podstawie patognomonicznych objawów tej choroby, bardziej niż ze względu na kryterium czasowe (powyżej setnej doby od alloHSCt) [218]. cGvHD stanowi obecnie największy problem kliniczny u pacjentów w późnym okresie po transplantacji oraz najczęstszą przyczynę śmiertelności chorych, którzy przeżyli dwa lata od zabiegu [166, 218]. Wiąże się także ze znaczącym pogorszeniem jakości życia chorych [210, 218]. Jak wynika z piśmiennictwa, w ostatnim czasie obserwuje się wzrost zachorowań na cGvHD, przede wszystkim z powodu coraz częstszego wykorzystania dawców innych, niż

zgodni dawcy rodinni, przesunięcia się górnej granicy wieku biorców oraz z częstszego zastosowania krwi obwodowej jako źródła komórek krwiotwórczych [127, 210, 218]. Patogeneza cGvHD nie została dokładnie poznana, uważa się jednak, że choroba ta wywołana jest zaburzeniami mechanizmów tolerancji, w tym negatywnej selekcji limfocytów, w wyniku których dochodzi do ekspansji alloreaktywnych limfocytów T, przeciwko tkankom biorcy [166, 218]. W przebiegu cGvHD obserwuje się także przewagę limfocytów wydzielających cytokiny o profilu Th2 – IL4, IL10, co może prowadzić do wytwarzania przez limfocyty B przeciwciał uszkadzających narządy gospodarza [159].

Według klasyfikacji Seattle, przewlekła GvHD może występować w postaci ograniczonej (*limited*) lub rozległej (*extensive*) [5, 99, 128]. Natomiast według nowszych kryteriów, zaproponowanych przez ASBMT (*American Society for Blood and Marrow Transplantation*), stopień zaawansowania cGvHD określa się jako łagodny, umiarkowany i ciężki [73]. Klinicznie cGvHD przypomina choroby tkanki łącznej związane z produkcją autoprzeciwciał np. postać układową toczenia rumieniowatego czy zespół Sjögrena [166, 110, 118]. Objawy cGvHD, w przeciwieństwie do postaci ostrej, mogą dotyczyć każdego narządu. Najczęściej zajęte są skóra (od 70 do 100% przypadków cGvHD), jama ustna (80 - 90%), wątroba (50 - 70%), oczy (45 - 55%) i przełyk (35 - 45%) [99, 128]. W przebiegu cGvHD obserwuje się zwiększoną proliferację fibroblastów i zwiększoną produkcję kolagenu, mogących prowadzić do zwłóknienia tkanek. U osób chorujących na cGvHD występuje ponadto zwiększona skłonność do infekcji, wynikająca z zaburzeń funkcji układu odpornościowego, w tym opóźnionej rekonstrukcji immunologicznej [73, 110, 128].

Podsumowanie.

Na podstawie zebranego piśmiennictwa odnoszącego się do problemów stomatologicznych u pacjentów po allotransplantacji komórek hematopoezy można stwierdzić, że większość prac dotyczy przede wszystkim stanu jamy ustnej osób będących w okresie do setnej doby po przeszczepieniu [14, 15, 25, 27, 28, 56, 63, 67, 77, 84, 122, 138, 163, 164, 179], co jest zrozumiałe wzięwszy pod uwagę fakt, że na tym etapie chorzy znajdują się w fazie głębokiej dysfunkcji układu odpornościowego, wiążącej się z wysokim ryzykiem powikłań mogących skutkować śmiercią pacjenta, a jama ustna często stanowi źródło tych powikłań [35, 139, 179]. Wiele opublikowanych prac z tego zakresu dotyczy głównie dzieci i młodzieży [13, 21, 22, 47, 48, 149]. Niewiele jest natomiast długofalowych, kompleksowych badań klinicznych oceniających stan jamy ustnej dorosłych pacjentów będących w fazie późniejszej po alloHSCT (powyżej setnej doby), w tym zwłaszcza publikacji dotyczących objawów podmiotowych, mogących znacząco obniżać jakość życia tych chorych. Nieliczne są także badania, w których równolegle z oceną kliniczną stanu pacjenta, poddaje się analizie ewentualne zmiany w środowisku jamy ustnej mogące mieć wpływ na powstawanie obserwowanych objawów [24, 87, 191]. Ponadto, jak wynika z piśmiennictwa, badaniami w okresie późniejszym obejmuje się przede wszystkim osoby będące w pierwszym roku po przeszczepieniu [39, 47, 52, 87, 98, 191], natomiast niewiele publikacji analizuje kompleksowo procesy chorobowe jamy ustnej pacjentów o dłuższym niż rok okresie przeżycia. Tymczasem, ze względu na stałe postępy w terapii transplantacyjnej, systematycznie i znacząco wzrasta liczba osób przeżywających nawet wiele lat od przeszczepienia [168], a jak wynika z danych zawartych w piśmiennictwie, również w okresie późniejszym po tym zabiegu, może dojść do różnego typu powikłań i odczynów miejscowych oraz ogólnoustrojowych, niejednokrotnie prowadzących do znacznego obniżenia jakości życia pacjentów, wydłużających czas i koszty leczenia, a także w pewnych sytuacjach stwarzających realne zagrożenie dla życia chorych [5, 71, 218].

Stale rosnąca populacja pacjentów skutecznie wyleczonych za pomocą alloHSCT coraz częściej stawia

lekarzy różnych specjalności (w tym stomatologów) przed problemami zdrowotnymi osób będących w późniejszym okresie po transplantacji. W związku z tym istnieje pilna potrzeba dogłębnej analizy stanu zdrowia tej grupy pacjentów, uwzględniającej również aspekt stomatologiczny. Istotne staje się stwierdzenie, czy i jak szybko dochodzi do regeneracji jamy ustnej po zabiegu przeszczepienia. Należałoby także odpowiedzieć na pytanie, czy i jakie procesy chorobowe występują w jamie ustnej tych pacjentów oraz jaka jest ich dynamika wraz z upływem czasu po transplantacji. Ważną kwestię stanowi również określenie czynników, które mogłyby stymulować powstawanie procesów patologicznych lub też sprzyjać ich dalszemu rozwojowi w jamie ustnej osób będących w późniejszym okresie po alloHCT, w tym określenie ewentualnych zmian zachodzących w środowisku jamy ustnej. Ustalenie najistotniejszych problemów stomatologicznych tej grupy pacjentów dałoby podstawę do stworzenia szczegółowego programu postępowania stomatologicznego profilaktyczno–lecniczego, uwzględniającego czas, który upłynął od przeszczepienia. Miałoby to także duże znaczenie praktyczne, ułatwiające właściwe sprawowanie opieki stomatologicznej nad tą stale powiększającą się grupą pacjentów, a tym samym przyczyniłoby się do zredukowania częstości występowania powikłań w obrębie jamy ustnej, jak również mogłoby poprawiać jakość życia tych chorych.

II. CEL PRACY

Celem pracy była:

- a) kompleksowa analiza stanu narządu żucia pacjentów będących w okresie powyżej setnej doby od allotransplantacji komórek macierzystych hematopoezy (alloHSCT), zawierająca ocenę stanu błony śluzowej jamy ustnej, uzębienia, higieny jamy ustnej, tkanek przyzębia oraz periodontologicznych potrzeb leczniczych;
- b) ocena frekwencji i nasilenia subiektywnych dolegliwości ze strony jamy ustnej oraz objawów stwierdzonych w badaniu klinicznym przedmiotowym, mogących mieć związek z zaburzeniami w wydzielaniu śliny;
- c) ocena wybranych parametrów śliny mieszanej spoczynkowej i stymulowanej (szybkości wydzielania, zdolności buforowej, stężenia fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, laktoferyny, lizozymu oraz IgA);
- d) określenie zmian w ekosystemie jamy ustnej dotyczących występowania *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* i *Candida albicans*.

W analizie uwzględniono czas, jaki upłynął od alloHSCT, występowanie przewlekłej postaci choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” oraz rodzaj terapii kondycjonującej.

III. MATERIAŁ I METODY BADAŃ

1. Badana populacja.

Dane dotyczące badanych osób zestawiono w tabelach D, E, F, G i H.

Badaniem objęto 46 osób (17 kobiet i 29 mężczyzn), w wieku od 19 do 54 lat ($\bar{x} \pm \delta = 38,3 \pm 10,5$; $Me = 38$), znajdujących się w okresie od 3,5 miesiąca do 7 lat po zabiegu allogenicznej transplantacji komórek progenitorowych hematopoezy (alloHSCT) (Tab. D). Wszyscy pacjenci znajdowali się pod opieką Kliniki Hematologii Akademii Medycznej w Gdańsku. Byli oni również objęci, w późnym okresie po przeszczepieniu, specjalistyczną opieką stomatologiczną w Katedrze i Zakładzie Stomatologii Zachowawczej AMG oraz Poradni Stomatologii Zachowawczej SCS AMG, w ramach współpracy prowadzonej z Kliniką Hematologii AMG (Tab. D). Na przeprowadzenie prezentowanych badań uzyskano zgodę Komisji Bioetyki AMG nr NKEBN/886/2004. Praca finansowana ze środków AMG w ramach badań własnych BW – 763/AMG.

Tab. D. Zestawienie danych osób po alloHSCT objętych badaniem

L.p.	Pacjent	Płeć	Wiek	Czas po transplantacji [miesiące]	Choroba podstawowa*	Dawca	Typ transplantacji*	Typ kondycjonowania*	cGvHD
1.	R.H.	K	51	3,5	AML	rodzinny	PBSCT, RIC	BuCy	-
2.	A.S.	K	38	3,5	CML	rodzinny	PBSCT	BuCy	-
3.	A.T.	M	45	3,5	CML	niespokrewniony	PBSCT	Cy, ATG	+
4.	Z.S.	M	49	3,5	AML	rodzinny	PBSCT	BuCy	+
5.	J.P.	M	34	3,5	ALL	rodzinny	BMT	TBI, BuCy	+
6.	G.Sz.	K	50	4	MDS	rodzinny	PBSCT	BuCy	-
7.	J.R.	M	24	4	AML	rodzinny	PBSCT	BuCy	-
8.	R.K.	K	36	5	CML	rodzinny	PBSCT	BuCy	+
9.	A.J.	M	34	5	CML	niespokrewniony	PBSCT	TBI, Cy	+
10.	P.N.	M	22	6	Szpiczak mnogi	rodzinny	PBSCT	TBI, Cy, ATG	+
11.	A.Cz.	K	34	6	ALL	niespokrewniony	PBSCT, RIC	TBI, Cy	-
12.	W.F.	M	48	6	CLL	rodzinny	PBSCT, RIC	Fludarabina, Alkeron	+
13.	J.K.	M	33	6	AML	niespokrewniony	PBSCT	TBI, Cy, ATG	+
14.	H.K.	K	47	6	AML	rodzinny	PBSCT	BuCy	+
15.	I.P.	K	54	6	AML	rodzinny	PBSCT, RIC	BuCy	+
16.	W.S.	M	54	7	MDS	rodzinny	PBSCT	BuCy	-
17.	I.A.	K	50	9	AML	rodzinny	PBSCT	BuCy	+
18.	E.E.	K	48	10	AML	rodzinny	PBSCT	BuCy	+
19.	Z.M.	M	27	10	AML	rodzinny	PBSCT	TBI, Cy	+
20.	B.K.	K	53	10	AML	rodzinny	PBSCT	BuCy	-
21.	M.Sz.	M	24	12	AML	rodzinny	PBSCT	BuCy	+
22.	A.C.	K	32	16	AML	rodzinny	PBSCT, RIC	Fludarabina, Ara-C, Vepesid	+
23.	I.G.	K	38	17	CML	rodzinny	PBSCT	BuCy	+
24.	A.W.	K	39	18	CML	rodzinny	BMT	BuCy	+
25.	K.U.	M	21	18	ALL	rodzinny	PBSCT	TBI, Cy	+
26.	M.B.	M	28	18	AML	rodzinny	PBSCT	BuCy	-
27.	G.P.	M	42	18	CML	rodzinny	PBSCT	BuCy	+
28.	R.R.	M	46	19	CML	rodzinny	PBSCT	BuCy	+
29.	M.W.	M	34	20	CML	rodzinny	PBSCT	BuCy	+
30.	D.E.	K	27	20	CLL	rodzinny	BMT	TBI, Cy, ATG	-
31.	Z.T.	M	33	20	CML	niespokrewniony	PBSCT	TBI, Cy, ATG	+
32.	M.M.	K	22	23	CML	niespokrewniony	BMT	TBI, Cy, ATG	-
33.	K.N.	K	26	24	CML	rodzinny	PBSCT	BuCy	-
34.	T.M.	M	27	24	CML	rodzinny	BMT	TBI, Cy, ATG	-
35.	B.S.	M	39	27	CML	rodzinny	BMT	BuCy	+
36.	P.M.	M	36	28	AML	rodzinny	BMT	BuCy	+
37.	L.O.	M	40	30	CML	rodzinny	PBSCT	BuCy	-
38.	T.K.	K	48	31	CML	rodzinny	BMT	BuCy	+
39.	J.M.	M	49	36	CML	rodzinny	PBSCT	BuCy	-
40.	Z.D.	M	29	36	NNH	rodzinny	BMT	BuCy	-
41.	M.W.	M	19	36	CML	rodzinny	BMT	BuCy	-
42.	J.K.	M	32	36	AML	rodzinny	BMT	TBI, Cy, ATG	+
43.	W.G.	M	46	36	AML	rodzinny	PBSCT	Cy	+
44.	K.J.	M	54	44	AML	rodzinny	PBSCT	BuCy	+
45.	U.M.	K	52	66	CML	rodzinny	PBSCT	BuCy	+
46.	G.R.	M	48	84	CML	rodzinny	PBSCT	BuCy	+

*Wyjaśnienia skrótów znajdują się w wykazie skrótów

Przyczynami transplantacji były: przewlekła białaczka szpikowa (CML - 20 przypadków), ostra białaczka szpikowa (AML - 17 przypadków), ostra białaczka limfoblastyczna (ALL - 3 przypadki), przewlekła białaczka limfocytowa (CLL - 2 przypadki), zespół mielodysplastyczny (2 przypadki) i szpiczak mnogi (1 przypadek) (Tab. D).

W przypadku 40 pacjentów dawcą była osoba spokrewniona, zgodna w układzie HLA, dla 6 chorych dawcą stanowiła osoba niespokrewniona. U 35 pacjentów przeprowadzono przeszczepienie typu PBSCT, gdzie źródło komórek progenitorowych stanowiła krew obwodowa dawcy. U 11 osób dokonano przeszczepienia typu BMT – w tych przypadkach komórki progenitorowe pochodziły ze szpiku dawcy.

Badaną populację pacjentów podzielono na 3 grupy w zależności od czasu, jaki upłynął od momentu transplantacji szpiku. Grupę I stanowiło 20 osób znajdujących się w okresie od 3,5 do 10 miesięcy po transplantacji ($\bar{x} \pm \delta = 5,9 \pm 2,3$; Me=6). Grupa II obejmowała 14 pacjentów będących w okresie od 12 do 24 miesięcy po transplantacji ($\bar{x} \pm \delta = 19,1 \pm 3,2$; Me=18,5). Grupę III stanowiło 12 osób będących w okresie od 27 do 84 miesięcy po transplantacji ($\bar{x} \pm \delta = 40,8 \pm 17,1$; Me=36) (Tab. E).

Tab. E. Podział pacjentów na grupy w zależności od czasu, jaki upłynął od alloHSCT

Grupa	Liczba osób	Czas po alloHSCT [miesiące]			Wiek badanych osób [lata]		
	n	zakres	$\bar{x} \pm \delta$	Me	zakres	$\bar{x} \pm \delta$	Me
I	20	3,5 - 10	5,9±2,3	6	22 - 54	41,6±10,4	46
II	14	12 - 24	19,1 ±3,2	18,5	21 - 46	31,4±7,7	30
III	12	27 - 84	40,8±7,1	36	19 - 54	41,0±10,5	43
RAZEM	46	3,5 - 84	19,0±6,7	17,5	19 - 54	38,3±10,5	38

U 30 pacjentów stwierdzono przewlekłą postać choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi”. W 10 przypadkach miała ona postać ograniczoną, a w 20 - ekstensywną (Tab. F).

Tab. F. Udział osób z rozpoznaną przewlekłą chorobą „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (cGvHD) w trzech grupach utworzonych w zależności od czasu po alloHSCT

Grupa	Liczba osób	Czas po alloHSCT	Liczba osób bez objawów cGvHD	Liczba osób z objawami cGvHD			Czas trwania cGvHD	
				Postać choroby		Razem	miesiące	
				Ograniczona	Ekstensywna		$\bar{x} \pm \delta$	zakres
	n	miesiące	n	n	n	n	n	n
I	20	3,5 - 10	7	6	7	13	2,8±1,4	1 - 5
II	14	12 - 24	5	1	8	9	9,6±4,8	2 - 12
III	12	27 - 84	4	3	5	8	33,1±15,7	10 - 80
RAZEM	46	3,5 - 84	16	10	20	30	12,9±17,9	1 - 80

W ramach terapii przygotowującej pacjenta do przeszczepienia, u 12 pacjentów włączono schemat: TBI + chemioterapia kondycjonująca, natomiast u 34 pacjentów zastosowano wyłącznie chemioterapię kondycjonującą. W 5 przypadkach przeprowadzono przeszczepienie niemieloablacyjne (RIC – ang. *Reduced Intensity Conditioning*) (Tab. D). Porównując stan zdrowia jamy ustnej pacjentów po chemioterapii i chemio-radioterapii brano pod uwagę wyłącznie pacjentów z Grupy I i II, ponieważ w Grupie III na 11 osób po chemioterapii znajdowała się tylko 1 osoba po chemio-radioterapii (Tab. G).

Tab. G. Udział osób poddanych chemioterapii oraz chemio-radioterapii w ramach postępowania przygotowawczego do alloH SCT, w trzech grupach utworzonych w zależności od czasu po transplantacji

Grupa	Liczba osób	Czas po alloH SCT	Osoby poddane chemioterapii	Osoby poddane chemio-radioterapii
	n	miesiące	n	n
I	20	3,5 - 10	14	6
II	14	12 - 24	9	5
III	12	27 - 84	11	1
RAZEM	46	3,5 - 84	34	12

Grupa kontrolna składała się z losowo wybranych według wieku, ogólnie zdrowych osób, które wyraziły zgodę na wykonanie badania klinicznego i pobranie śliny (Tab. H).

Tab. H. Dane dotyczące osób z grupy kontrolnej

Grupa kontrolna	Liczba osób	Kobiety	Mężczyźni	Wiek badanych osób [lata]		
	n	n	n	zakres	$\bar{x} \pm \delta$	Me
	27	17	10	19 - 55	38,1 $\pm$ 10,1	37

2. Badanie podmiotowe.

Zarówno podmiotowe, jak i przedmiotowe badanie pacjenta przeprowadzono z wykorzystaniem karty badania, którą ze względu na specyfikę analizowanej grupy chorych opracowano w części we współpracy z Kliniką Hematologii Akademii Medycznej w Gdańsku (załącznik nr 1). W opracowaniu karty badań korzystano ponadto z modelu Karty Badania Epidemiologicznego WHO *Oral Health Assessment Forms* (1986, 1995) [213].

W wywiadzie zebrano informacje na temat wieku, wykształcenia, wykonywanego zawodu oraz miejsca zamieszkania pacjenta, a ponadto dane dotyczące rozpoznania klinicznego i czasu trwania choroby podstawowej, będącej przyczyną transplantacji szpiku oraz daty przeprowadzonego zabiegu przeszczepienia. Uwzględniono również pytania dotyczące chorób przebytych i współistniejących oraz aktualnych dolegliwości ogólnoustrojowych.

Wywiad ogólnomedyczny przeprowadzono w porozumieniu z lekarzem prowadzącym w/w chorych w Klinice Hematologii Akademii Medycznej w Gdańsku i uzupełniono szczegółowymi informacjami, uzyskanymi z dokumentacji pacjentów. Informacje te dotyczyły typu kondycjonowania poprzedzającego transplantację, a także rodzaju przeszczepienia komórek krwiotwórczych (BMT, PBSCT, MUD). Ponadto w przypadku wystąpienia przewlekłej postaci choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” zebrano dane dotyczące jej rodzaju (ograniczona, ekstensywna) oraz okresu trwania. Z dokumentacji lekarskiej uzyskano także informacje dotyczące stosowanego leczenia ogólnego, ze szczególnym uwzględnieniem rodzaju, dawki i okresu przyjmowania leków immunosupresyjnych oraz innych, mogących powodować zaburzenia w wydzielaniu śliny.

Badanie stomatologiczne podmiotowe dotyczyło rodzaju i charakteru subiektywnych dolegliwości mogących, z różnych przyczyn, pojawiać się w związku z nieprawidłowym wydzielaniem śliny. Pytano o występowanie uczucia suchości w jamie ustnej, trudności w żuciu i połykaniu, pieczenie błony śluzowej

jamy ustnej, zaburzenia w odczuwaniu smaku oraz uczucie suchości jamy ustnej w trakcie mówienia.

Subiektywne uczucie suchości pacjenci oceniali w skali trzystopniowej [180]:

1^o - uczucie suchości słabo nasilone;

2^o - uczucie suchości umiarkowanie nasilone;

3^o - uczucie suchości znacznie nasilone.

W badaniu podmiotowym uwzględniono ponadto występowanie dolegliwości ze strony uzębienia, ze szczególnym zwróceniem uwagi na nadwrażliwość zębów pojawiającą się pod wpływem bodźców termicznych i mechanicznych oraz na występowanie samoistnych dolegliwości bólowych. Zebrano także informacje na temat nawyków dietetyczno – higienicznych pacjentów oraz dostępu chorych do opieki stomatologicznej.

3. Badanie stomatologiczne przedmiotowe.

3.1. Badanie stomatologiczne zewnątrzustne.

Badanie to przeprowadzono w warunkach gabinetu stomatologicznego, przy pomocy wzroku i dotyku, w świetle naturalnym i sztucznym. W badaniu tym zwracano przede wszystkim uwagę na zabarwienie skóry twarzy (prawidłowej barwy, blada, zaczerwieniona) i stopień jej nawilżenia (prawidłowo nawilżona, sucha). Wnikliwej ocenie poddano czerwień wargową, określając jej zabarwienie (prawidłowe, blade, żywo czerwone), grubość (zmiany zanikowe, obrzęki) i stopień wilgotności. Wargi badano również pod kątem obecności mikrostomii oraz wykwitów, w tym zwłaszcza zmian złuszcających, pęcherzy, owrzodzeń, strupów, pęknięć. Zwracano także uwagę na występowanie stanów zapalnych i zbliznowaceń w obrębie kątów ust.

3.2. Badanie stomatologiczne wewnątrzustne.

Ocena stanu błony śluzowej jamy ustnej: Wygląd błony śluzowej jamy ustnej oceniano posługując się wzrokiem i dotykiem, przy oświetleniu sztucznym. Określano jej zabarwienie (różowa, zaczerwieniona, blada), gładkość (gładka, szorstka, pomarszczona), połysk (lśniąca, matowa) oraz stopień nawilżenia, z wykorzystaniem skali trzystopniowej, do oceny suchości błony śluzowej [72, 103]:

1^o nawilżenia - prawidłowe nawilżenie błony śluzowej: błona śluzowa gładka, lśniąca, różowa, ślina przezroczysta;

2^o nawilżenia - błona śluzowa pozornie nawilżona: przy otwartych ustach po kilku sekundach przestaje być lśniąca i wilgotna, założony wałek ligniny przykleja się do jej powierzchni, widoczna jest niewielka ilość ciągnącej się śliny;

3^o nawilżenia - błona śluzowa sucha, pergaminowa, pomarszczona, zauważa się bardzo małe ilości mętnej, piennej wydzieliny.

Badając błonę śluzową jamy ustnej zwracano ponadto uwagę na występowanie zmian typu liszajopodobnego, plam białych, plam rumieniowych, ognisk złuszczenia nabłonka, pęcherzyków, nadżerek, owrzodzeń i blizn, zmian barwnikowych oraz cech zapalenia zanikowego jamy ustnej [87, 145, 173, 180, 182, 121].

Szczegółowej ocenie poddano także wygląd języka. Określono jego zabarwienie (prawidłowe, żywo czerwone), obecność lub brak brodawek nitkowatych, wygładzenie lub pobrudzowanie powierzchni grzbietowej języka, występowanie, ilość oraz barwę nalotu na powierzchni grzbietowej, jak również obecność zmian typu: blizny, nadżerki, owrzodzenia i zmiany lichenoidalne [87, 145, 173, 180, 182, 121].

Ocena stanu uzębienia: Należy podkreślić, że przed rozpoczęciem kondycjonowania wszyscy chorzy zakwalifikowani do alloHSCT zostali najpierw przygotowani pod względem stomatologicznym wg przyjętych zasad, opisanych we wstępie i zebranych w Tabeli B. Przygotowanie stomatologiczne odbywało się najczęściej w miejscu zamieszkania pacjenta. Wyleczono wszystkie ubytki próchnicowe ($P=0$). Wszystkie ekstrakcje przeprowadzono przed rozpoczęciem kondycjonowania (żaden z pacjentów nie utracił zębów po przeszczepieniu).

Ocenę stanu uzębienia w ramach prezentowanych badań przeprowadzono za pomocą lusterka i zgłębnika stomatologicznego, przy oświetleniu sztucznym i dziennym. Uzyskane dane odnotowano w karcie badania (załącznik nr 1). W analizie stanu uzębienia uwzględniano występowanie próchnicy czynnej, z równoczesną oceną wskaźnika leczenia tej choroby. Badano także częstość występowania ubytków niepróchnicowego pochodzenia i obnażeń korzeni zębów.

Frekwencję próchnicy czynnej u osób po alloHSCT i w grupie kontrolnej, wyrażano w postaci odsetka badanych z liczbą $P>0$. Oceniając występowanie próchnicy czynnej wśród osób po alloHSCT i w grupie kontrolnej posłużono się także: liczbą **P** oznaczającą liczbę zębów mających co najmniej jeden ubytek próchnicowy (próchnica pierwotna lub wtórna); liczbą **Pp** oznaczającą liczbę powierzchni zębów z ubytkiem próchnicowym; liczbą **W** będącą liczbą zębów z próchnicą wyleczoną oraz liczbą **Wp**, czyli liczbą powierzchni zębów z próchnicą wyleczoną [104].

Ze względu na fakt, że u pacjentów po alloHSCT często napotymano na rozległe braki w uzębieniu (co związane było m.in. ze znacznym rozszerzeniem wskazań do ekstrakcji), dla dokładniejszej oceny nasilenia próchnicy u tych osób, obliczano **wskaźnik indywidualnego, powierzchniowego natężenia próchnicy czynnej (wskaźnik IPNP)**, czyli wskaźnik zajęcia procesem próchnicowym powierzchni zębów odnoszony do liczby powierzchni wszystkich zębów znajdujących się w jamie ustnej u danego pacjenta. Wskaźnik ten obliczano według wzoru:

$$\text{IPNP} = \frac{a}{b}$$

gdzie: IPNP – wskaźnik indywidualnego, powierzchniowego natężenia próchnicy;

a – liczba powierzchni z próchnicą czynną;

b – liczba wszystkich powierzchni zębów zachowanych u danego pacjenta.

Dla oceny skuteczności leczenia zachowawczego próchnicy obliczano wskaźnik leczenia wg wzoru **W/P+W** [104].

Oceniając częstość występowania ubytków tkanek twardych zębów niepróchnicowego pochodzenia brano pod uwagę liczbę zębów z atrycją, abrazją i erozją, uzupełnione o występowanie liczby obnażeń korzeni zębów. Atrycje klasyfikowano dodatkowo z zastosowaniem wskaźnika starcia zębów wg Martina [104]:

0 - brak starcia;

1 - szkliwo nieznacznie starte, rzeźba guzków zachowana;

2 - na niektórych guzkach widoczne starcie zębiny;

3 - całe szkliwo guzkowe starte;

4 - ząb starty do szyjki;

5 - miazga obnażona.

W celu dokładniejszej oceny nasilenia obnażeń korzeni zębów, a także atrycji, abrazji i erozji, obliczano **wskaźnik natężenia obnażeń powierzchni korzeni**, czyli liczbę obnażonych powierzchni korzeni w stosunku do wszystkich powierzchni korzeni zębów zachowanych oraz **wskaźniki natężenia poszczególnych typów ubytków niepróchnicowego pochodzenia**, czyli liczbę atrycji, abrazji i erozji w stosunku do liczby zębów zachowanych u danego pacjenta.

Nadwrażliwość zębiny: Zęby badano także pod kątem występowania nadwrażliwości na obniżoną temperaturę i dotyk, posługując się dmuchawką wchodzącą w skład unitu stomatologicznego oraz zgłębnikiem stomatologicznym. Nadwrażliwość zębiny na bodźce termiczne oceniano przy pomocy skali trzystopniowej wg Addy, Mustafa i Newcombe [105]:

1° - dyskomfort;

2° - dolegliwość występuje po zadziałaniu bodźca, ale ustępuje po zaprzestaniu;

3° - ból przedłużony po zaprzestaniu działania bodźca.

Ocena higieny jamy ustnej, stanu tkanek przyzębia i periodontologicznych potrzeb leczniczych:

Badanie kliniczne tkanek przyzębia przeprowadzono według ogólnie przyjętych zasad, z użyciem lusterka i kalibrowanej, tępo zakończonej sondy periodontologicznej (wskaźnik WHO 621), przy oświetleniu sztucznym, pochodzącym z unitu stomatologicznego.

Higienę jamy ustnej oceniano **wskaźnikiem OHI** (ang. *Oral Hygiene Index* wg Greena i Vermiliona) [83], przyjmując następujące kryteria oceny ilości miękkich i/lub twardych złogów nazębnych:

0 - brak osadu lub kamienia;

1 - osad lub kamień naddziąsłowy pokrywający do $\frac{1}{3}$ powierzchnię zęba;

2 - osad lub kamień naddziąsłowy pokrywający więcej niż $\frac{1}{3}$, ale mniej niż $\frac{2}{3}$ powierzchni zęba lub pojedyncze pasma kamienia poddziąsłowego;

3 - osad lub kamień naddziąsłowy pokrywający więcej niż $\frac{2}{3}$ powierzchni zęba lub grube pasmo kamienia poddziąsłowego dookoła szyjki zęba.

Złogi nazębne badano na powierzchniach policzkowych/wargowych oraz podniebiennych/językowych wszystkich zębów znajdujących się w jamie ustnej. Wartości uzyskane dla poszczególnych powierzchni sumowano i dzielono przez liczbę badanych zębów. Średnie wartości wskaźnika OHI wskazywały na następujący poziom higieny jamy ustnej:

a) 0,0 - 1,0: higiena dobra;

b) 1,1 - 2,0: higiena dostateczna;

c) 2,1 - 3,0: higiena niedostateczna.

Do oceny przebiegu i nasilenia zapalenia dziąseł użyto **wskaźnika krwawienia z kieszonki dziąsłowej GSBI** (ang. *Gingival Sulcus Bleeding Index* wg Mühlemanna i Sona) [104], który umożliwiał zdiagnozowanie zapalenia dziąseł w jego najwcześniejszych stadiach. Badanie polegało na ocenie wyglądu dziąsła oraz na delikatnym sondowaniu ujścia szczeliny (kieszonki) dziąsłowej po stronie przedsionkowej i wewnętrznej zębów oraz na powierzchniach stycznych. Wynik odczytywano jako dodatni, jeśli do około 30 sekund po badaniu wystąpiło krwawienie. Kryteria oceny klinicznego stanu dziąseł były następujące:

0 - zdrowe dziąsło, nie stwierdzono krwawienia przy zgłębnikowaniu;

1 - zdrowo wyglądające dziąsło, lecz krwawiące przy zgłębnikowaniu;

2 - zmiana zabarwienia dziąsła, krwawienie przy zgłębnikowaniu;

- 3 - zmiana zabarwienia dziąsła, niewielka zmiana kształtu, obrzęk, krwawienie przy zgłębnikowaniu;
- 4 - zmiana zabarwienia dziąsła, znaczna zmiana kształtu dziąsła, krwawienie przy zgłębnikowaniu;
- 5 - krwawienie dziąsła podczas zgłębnikowania, zmiana koloru dziąsła, znaczny obrzęk z (lub bez) owrzodzenia dziąsła.

Średnią wartość wskaźnika GSBI dla badanej osoby obliczano sumując wartości uzyskane dla poszczególnych zębów i dzieląc je przez liczbę badanych powierzchni. Na podstawie uzyskanych wartości wskaźnika GSBI przyjęto następujące ustalenia:

- a) 0,0 – 1,0: zdrowe dziąsła;
- b) 1,1 – 2,0: krwawienie z dziąsła;
- c) 2,1 - 3,0: zmiana zabarwienia dziąsła;
- d) 3,1 – 5,0: zmiana kształtu i zabarwienia dziąsła.

Dla wyrażenia intensywności zmian patologicznych w przyzębiu zastosowano **wskaźnik przyzębia PI** (ang. *Periodontal Index* wg Russella, w modyfikacji Daviesa) [104], posiadający następujące kryteria oceny stanu tkanek przyzębia:

- 0 - brak zapalenia, pełna sprawność czynnościowa;
- 1 - łagodne zapalenie brzegu dziąsła, nie otaczające zęba dookoła;
- 2 - zapalenie otaczające ząb dookoła, przyczep nabłonkowy w normie;
- 6 - zapalenie dziąsła z tworzeniem kieszonek patologicznych, umocowanie zęba dobre, brak zaburzeń funkcji żucia;
- 8 - zaawansowana destrukcja przyzębia z utratą 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.

Potrzeby lecznicze w zakresie chorób przyzębia określono posługując się **Grupowym Wskaźnikiem Periodontologicznych Potrzeb Leczniczych CPITN** (ang. *Community Periodontal Index of Treatment Needs*) [104]. Klinikzną ocenę stanu przyzębia przeprowadzano za pomocą wskaźnika **CPI** w odcinkach łuku zębowego liczącego po 6 zębów (tzw. sekstantach) wg schematu: zęby od 17 do 14, od 13 do 23, od 24 do 27, od 37 do 34, od 33 do 43, od 44 do 47. W każdym sekstancie odnotowywano najwyższą uzyskaną wartość, przy czym wartości te oznaczały:

- 0 - klinicznie zdrowe przyzębie;
- 1 - występowanie krwawienia z kieszonki podczas jej zgłębnikowania, bez obecności kamienia nazębnego i kieszonek przyzębnych;
- 2 - występowanie kieszonek przyzębnych o głębokości nie przekraczającej 3 mm oraz obecność kamienia nazębnego nad i poddziąsłowego, a także nawisających brzegów wypełnień i/lub koron protetycznych;
- 3 - występowanie kieszonek o głębokości od 3,5 do 5,5 mm;
- 4 - obecność kieszonek przyzębnych o głębokości ≥ 6 mm.

Uzyskane wartości wskaźnika **CPI** decydowały o zakwalifikowaniu pacjenta do jednej z poniższych kategorii potrzeb leczniczych (**TN**):

- a) **Kategoria I** (wartość wskaźnika wynosiła 0 lub 1 dla co najmniej jednego sekstantu) - brak potrzeb leczniczych w zakresie chorób przyzębia lub istnieje potrzeba przeprowadzenia korekty higieny jamy ustnej;
- b) **Kategoria II** (wartość wskaźnika wynosiła 2 lub 3 dla co najmniej jednego sekstantu) - istnieje potrzeba usunięcia złogów nad- i poddziąsłowych względnie nawisów wypełnień i koron wraz z instruktażem higieny jamy ustnej;
- c) **Kategoria III** (wartość wskaźnika wynosiła 4 dla co najmniej jednego sekstantu) - istnieje konieczność przeprowadzenia kompleksowego leczenia specjalistycznego wraz z instruktażem higieny.

4. Badanie śliny.

4.1. Pobieranie śliny do badań laboratoryjnych wraz z oznaczeniem szybkości wydzielania śliny mieszanej spoczynkowej i stymulowanej (v).

Od każdego pacjenta pobierano ślinę mieszaną spoczynkową i mieszaną stymulowaną. Pobieranie śliny miało miejsce w godzinach przedpołudniowych (od 9⁰⁰ do 11⁰⁰), przy czym przez 2 godziny poprzedzające zbieranie materiału pacjent powstrzymywał się od jedzenia, mycia zębów, palenia papierosów, żucia gumy, a ponadto od spożywania płynów, o ile pozwalał na to stan ogólny chorego oraz stopień nasilenia suchości jamy ustnej. Bezpośrednio po pobraniu część śliny stymulowanej wykorzystywano do badania zdolności buforowej oraz do posiewu na podłoża hodowlane (badania mikrobiologiczne śliny). Uzyskaną ślinę spoczynkową, a także pozostałą ilość śliny stymulowanej zamrażano i przechowywano w temperaturze – 30°C, do dalszych badań.

Pobieranie śliny spoczynkowej: Zbieranie śliny spoczynkowej polegało na jej gromadzeniu w ustach przez okres 2 minut, a następnie odpluwaniu do kalibrowanej probówki typu Corning. Czynność tę powtarzano trzykrotnie, uzyskując łączny czas pobierania równy 6 minut. Całkowitą objętość zebranej śliny spoczynkowej dzielono następnie przez 6, otrzymując ilość śliny wydzielonej w ciągu jednej minuty (ml/min) [118].

Oceniając szybkość wydzielania śliny spoczynkowej przyjęto następującą skalę wartości:

- a) $\geq 0,3$ ml/min: prawidłowe wydzielanie śliny spoczynkowej;
- b) 0,1 - 0,3 ml/min: zmniejszone wydzielanie śliny spoczynkowej (oligosialia);
- c) $\leq 0,1$ ml/min: kserostomia prawdziwa [72, 103].

Pobieranie śliny stymulowanej: Pobudzanie wydzielania śliny stymulowanej uzyskiwano poprzez żucie przez pacjenta kostki parafiny w czasie sześciu minut. Pierwszą partię śliny, wydzieloną po jednej minucie stymulacji, chory połykał, kolejne porcje śliny odpluwał w trakcie pięciu minut żucia do probówki typu Corning. Całkowitą objętość uzyskanej śliny stymulowanej przeliczano następnie na ilość wydzieloną w ciągu jednej minuty [118].

Analizując szybkość wydzielania śliny stymulowanej przyjęto poniższe wartości:

- a) $\geq 0,7$ ml/min: prawidłowe wydzielanie śliny stymulowanej;
- b) 0,5 – 0,7 ml/min: obniżone wydzielanie śliny stymulowanej (oligosialia);
- c) $< 0,5$ ml/min: kserostomia prawdziwa [72, 103].

4.2. Oznaczanie zdolności buforowej śliny mieszanej stymulowanej.

Zdolność buforową śliny stymulowanej oznaczano za pomocą kolorymetrycznego testu chemicznego CRT Buffer firmy Ivoclar-Vivadent [113]. Kroplę pobranej śliny nanoszono na pasek testowy nasączony kwasem. Po 5 minutach, na podstawie uzyskanej barwy paska, odczytywano zdolność śliny do neutralizowania kwasów poprzez porównanie jej z trzystopniową skalą wzorca:

- a) I stopień (barwa jasnożółta); pH końcowe po 5 min. $\leq 4,0$; pojemność buforowa niska;
- b) II stopień (barwa zielona); pH końcowe po 5 min. 4,5 - 5,5; pojemność buforowa średnia;
- c) III stopień (barwa niebieska); pH końcowe po 5 min. $\geq 6,0$; pojemność buforowa wysoka.

4.3. Badania mikrobiologiczne śliny.

Do badań mikrobiologicznych wykorzystywano ślinę stymulowaną, która najpełniej odzwierciedla status mikrobiologiczny jamy ustnej. Ślinę inokulowano na następujące, selektywne podłoża hodowlane:

- a) CRT Bacteria firmy Ivoclar-Vivadent (Lichtenstein) do hodowli *Streptococcus mutans*;
- b) CRT Bacteria firmy Ivoclar-Vivadent (Lichtenstein) do hodowli *Lactobacillus acidophilus*;
- c) Dentocult CA firmy Orion (Finland) do hodowli *Candida albicans*.

Posiewów na wymienione podłoża dokonywano zgodnie z zaleceniami producenta. Wszystkie próbki śliny inkubowano przez 48 godzin w temperaturze 37° C, w warunkach tlenowych. Liczebność kolonii *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* i *Candida albicans* odczytywano porównując z kartami wzorcowymi dostarczonymi przez producenta [124]. Uzyskane wyniki przedstawiono w następujących zakresach:

- a) $<10^5$ CFU/ml śliny: niska liczebność kolonii;
- b) $\geq 10^5$ CFU/ml śliny: wysoka liczebność kolonii.

Na podstawie ogólnych założeń przyjęto, że wysokie ryzyko wystąpienia próchnicy pojawia się przy liczebności kolonii *Streptococcus mutans* oraz *Lactobacillus acidophilus* wynoszących $\geq 10^5$ CFU/ml [90].

4.4. Oznaczenie stężenia fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny oraz IgA w ślinie mieszanej spoczynkowej i stymulowanej.

W odwirowanej ślinie mieszanej spoczynkowej i stymulowanej (10000 x g; 10 min) oznaczano stężenie fosforanów nieorganicznych, stężenie białka całkowitego, stężenie lizozymu, stężenie laktoferyny oraz stężenie przeciwciał typu IgA. Badania biochemiczne śliny zostały przeprowadzone w laboratorium Katedry i Zakładu Stomatologii Zachowawczej AMG przez mgr biologii Jolantę Ochocińską i technika analityka Mirellę Łukaszewską.

Oznaczenie stężenia fosforanów nieorganicznych wg Daly’ego i Ertingshausen’a [49]: Stężenie form zjonizowanych fosforanów nieorganicznych badano metodą kolorymetryczną z wykorzystaniem kwasu molibdenianowego (jony fosforanowe w środowisku kwaśnym tworzą z kwasem molibdenianowym fosforanomolibdenian o natężeniu barwy wprost proporcjonalnym do stężenia fosforu nieorganicznego). Do badania wykorzystano odczynnik firmy Alfa Diagnostic (pH<1). Absorbancję mierzono przy długości fali 340 nm. Uzyskane wyniki przedstawiono w mM/l.

Oznaczenie stężenia białka całkowitego wg Lowry’ego i wsp. [133]: Stężenie białka całkowitego w ślinie oznaczano metodą wykorzystującą reakcję pomiędzy wiązaniami peptydowymi i tyrozyną a odczynnikiem Folina – Ciocalteu. Absorbancję powstałego zabarwienia odczytywano przy długości fali

750 nm, po 30 minutach od dodania odczynnika. Jako standardu użyto lekko zasadowego wodnego roztworu krystalicznej albuminy bydlęcej (BSA) firmy Sigma - Aldrich. Uzyskane wyniki przedstawiono w mg/ml.

Oznaczenie stężenia lizozymu: Do oznaczenia stężenia lizozymu wykorzystano dwuetapową metodę immunoenzymatyczną opartą na teście ELISA (ang. *Enzyme –Linked Immunosorbent Assay*) [134]. W pierwszym etapie badań płytkę opłaszczano śliną rozcieńczoną w roztworze PBS (PBS – sól fizjologiczna buforowana fosforanami: 137 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 6,5 mM Na₂HPO₄, 1,5 mM KH₂PO₄, pH 7,4), a następnie dodawano poliklonalne przeciwciała królicze skierowane przeciwko ludzkiemu lizozymowi (*Polyclonal Rabbit Anti – Human Lysozyme* firmy Dakocytomation). W drugim etapie płytkę opłaszczano kozimi przeciwciałami anty IgG sprzężonymi z alkaliczną fosfatazą (AP) (*Goat Anti – Rabbit IgG* firmy Sigma – Aldrich). Do tak przygotowanej płytki, celem uzyskania reakcji barwnej, dodawano 4-nitrofenylofosforanu dwusodowego (pNPP), będącego substratem dla AP. Absorbancję mierzono przy długości fali 405 nm, po 30 minutach od dodania barwnika. Jako wzorzec zastosowano lizozym z ludzkiego mleka (firmy Sigma - Aldrich). Uzyskane wyniki przedstawiono w µg/ml.

Oznaczenie stężenia laktoferyny: Stężenie laktoferyny oznaczono podobnie, jak w przypadku lizozymu, za pomocą dwuetapowej metody immunoenzymatycznej opartej na teście ELISA [134]. Jako wzorzec zastosowano laktoferynę z ludzkiego mleka (firmy Sigma - Aldrich). Uzyskane wyniki przedstawiono w µg/ml.

Oznaczenie stężenia immunoglobulin IgA: Stężenie przeciwciał IgA badano jednoetapową metodą immunoenzymatyczną opartą na teście ELISA [151]. Do płytki opłaszczonej pobraną śliną dodawano kozie przeciwciała IgA skierowane przeciwko ludzkim IgA, sprzężone z alkaliczną fosfatazą (*Anti-Human IgA; α chain specific* firmy Sigma - Aldrich). Następnie, dla uzyskania reakcji barwnej, do płytki dodawano 4-nitrofenylofosforan dwusodowy. Wyniki odczytywano przy długości fali 405 nm, po 30 minutach od dodania substratów. Wzorzec stanowiło ludzkie IgA (firmy Sigma - Aldrich), które rozpuszczano w 150 mM NaCl. Uzyskane wyniki przedstawiono w µg/ml.

5. Analiza statystyczna.

Wszystkie obliczenia statystyczne zostały przeprowadzone przy użyciu pakietu statystycznego StatSoft, Inc. (2007). STATISTICA (data analysis software system), version 8.0. www.statsoft.com. oraz arkusza kalkulacyjnego Excel. Uzyskane wyniki podano jako średnie arytmetyczne ($\bar{x}$), odchylenie standardowe (SD) oraz medianę (Me).

Ponieważ badane parametry odbiegały od rozkładu normalnego, do porównania różnic pomiędzy dwoma próbami niezależnymi wykorzystano test nieparametryczny U Manna-Whitneya, natomiast przy porównaniu dwóch prób zależnych zastosowano test kolejności par Wilcoxona. Ponadto do oceny różnic częstości występowania badanych parametrów wykorzystano test niezależności chi-kwadrat dla zmiennych niemierzalnych. W celu stwierdzenia powiązania siły oraz kierunku między dwiema zmiennymi zastosowano analizę korelacji obliczając współczynniki korelacji Spearmana. We wszystkich obliczeniach za poziom istotności przyjęto $p < 0,05$. Obliczenia zostały przeprowadzone we współpracy z dr n. med. Dariuszem Świetlikiem z Pracowni Informatyki Medycznej i Sieci Neuronalnych Akademii Medycznej w Gdańsku.

IV. WYNIKI BADAŃ

6. Subiektywne dolegliwości ze strony jamy ustnej zgłaszane przez pacjentów po alloHSCT, mogące mieć związek z zaburzeniem wydzielania śliny, zestawione na podstawie wyników badania podmiotowego.

6.1. Częstość występowania subiektywnych dolegliwości z uwzględnieniem okresu po alloHSCT oraz szybkości wydzielania śliny.

W Tabelach 1, 2, 3 i 4 oraz na Rycinach 1, 2, 3 zestawiono wyniki badania podmiotowego, w którym na podstawie ankiety oceniano występowanie następujących sześciu subiektywnych dolegliwości: uczucia suchości jamy ustnej, suchości w trakcie mówienia, zaburzeń w odczuwaniu smaku, uczucia pieczenia błony śluzowej jamy ustnej, trudności w połykaniu i nawracającego zapalenia kątów ust u pacjentów będących w różnym okresie po alloHSCT oraz w grupie kontrolnej, z uwzględnieniem szybkości wydzielania śliny.

Jak wynika z danych przedstawionych w Tabeli 1, różnego rodzaju dolegliwości mogące mieć związek z obniżonym wydzielaniem śliny zgłaszała w wywiadzie istotnie statystycznie ($p < 0,001$) większość badanych po transplantacji (78,3%) w tym: 95% osób z Grupy I (3,5–10 miesięcy po alloHSCT), 71,4% osób z Grupy II (12–24 miesięcy po alloHSCT) oraz 58,3% osób z Grupy III (> 24 miesięcy po alloHSCT). Różnica między Grupą I i III była statystycznie znamienna ($p < 0,01$).

Uczucie suchości jamy ustnej, występowało łącznie u 69,6% pacjentów (Ryc. 1). W Grupie I uskarżało się na nie 95% badanych, natomiast w Grupach II i III odsetek tych osób był istotnie statystycznie mniejszy (po 50% tych grup) ($p < 0,01$) (Ryc. 2).

Suchość w trakcie mówienia występowała łącznie u 41,3% wszystkich badanych po alloHSCT (Ryc. 1). W Grupie I dolegliwość tę zgłaszało 75% badanych, natomiast w Grupach II i III na suchość w trakcie mówienia uskarżało się istotnie statystycznie mniej pacjentów, tj. 14,3% i 16,7% ($p < 0,01$) (Ryc. 2).

Zaburzenia w odczuwaniu smaku podawało ogółem 41,3% wszystkich pacjentów (Ryc. 1). W Grupie I dolegliwość tę zgłaszało 45% osób, natomiast w Grupie II i III zaburzenia smaku zgłaszało kolejno 35,7% oraz 41,7% badanych, i różnice te nie były statystycznie znamienne (Ryc. 2).

Uczucie pieczenia błony śluzowej jamy ustnej odczuwało 39,1% wszystkich badanych (Ryc. 1). Dolegliwość ta dotyczyła przede wszystkim chorych z Grupy III, gdzie podawało ją 58,3% badanych, natomiast w pozostałych grupach występowanie uczucia pieczenia błony śluzowej jamy ustnej zgłaszało: w Grupie I - 25,0% osób, a w Grupie II - 42,9% (wszystkie różnice statystycznie nieistotne) (Ryc. 2).

Nawracające zapalenie kątów warg podawało w wywiadzie 30,4% osób (Ryc. 1). Najczęściej byli to pacjenci z Grupy II (42,9%), podczas gdy w Grupie I i III częstość zgłaszania objawu była mniejsza i wynosiła 20% i 33,3% (wszystkie różnice statystycznie nieistotne) (Ryc. 2).

Dolegliwością najrzadziej zgłaszaną w wywiadzie były trudności w połykaniu związane z suchością jamy ustnej, które podawało 28,3% osób (Ryc. 1). W Grupie I osoby te stanowiły 30% badanych, w Grupie II - 28,6%, a w Grupie III - 25% (Ryc. 2).

Jak wynika z danych przedstawionych w Tabeli 2, spośród pacjentów zgłaszających subiektywne dolegliwości mogące mieć związek z obniżeniem wydzielania śliny, większość (89,1%) uskarżała się na występowanie jednocześnie od 2 do 6 różnych dolegliwości. Zaobserwowano tendencję do spadku szybkości wydzielania śliny spoczynkowej i stymulowanej w miarę wzrostu liczby występujących równocześnie subiektywnych dolegliwości. Średnia szybkość wydzielania śliny spoczynkowej pacjentów

uskarżających się na jedną lub dwie dolegliwości wynosiła $0,25 \pm 0,17$ ml/min, a u osób zgłaszających od 4 do 6 dolegliwości była równa $0,18 \pm 0,12$ ml/min. Z kolei średnia szybkość wydzielania śliny stymulowanej osób uskarżających się na jedną lub dwie dolegliwości wynosiła $0,88 \pm 0,56$ ml/min, a u pacjentów zgłaszających od 4 do 6 dolegliwości była równa $0,57 \pm 0,50$ ml/min. Obserwowane różnice nie były istotne statystycznie. Natomiast stwierdzono, że osoby uskarżające się na 4 do 6 dolegliwości miały istotnie statystycznie niższą szybkość wydzielania śliny spoczynkowej w porównaniu z pacjentami, którzy nie uskarżali się na żadną z analizowanych dolegliwości ($p < 0,05$), a różnica odnosząca się do śliny stymulowanej znajdowała się na granicy istotności statystycznej ($p = 0,05$).

Dalsza analiza wykazała, że szybkość wydzielania śliny spoczynkowej i stymulowanej wszystkich osób zgłaszających jakiekolwiek subiektywne dolegliwości, była niższa u badanych po alloHSCT (kolejno: $0,22 \pm 0,15$ ml/min i $0,71 \pm 0,51$ ml/min) w porównaniu z analogicznymi osobami należącymi do grupy kontrolnej ($0,34 \pm 0,21$ ml/min i $1,09 \pm 0,22$ ml/min). Różnica dotycząca śliny stymulowanej była istotna statystycznie ($p < 0,01$). Podobnie szybkość wydzielania śliny zarówno spoczynkowej, jak i stymulowanej u osób nie zgłaszających żadnej dolegliwości była niższa w grupie po alloHSCT (kolejno: $0,36 \pm 0,24$ ml/min i $0,89 \pm 0,53$ ml/min) w porównaniu z osobami należącymi do grupy kontrolnej ($0,45 \pm 0,21$ ml/min i $1,37 \pm 0,50$ ml/min). W przypadku śliny stymulowanej różnica była istotna statystycznie ($p < 0,05$) (Tab. 2).

W Tabeli 3 zestawiono średnie wartości szybkości wydzielania śliny spoczynkowej i stymulowanej stwierdzone u osób po alloHSCT zgłaszających subiektywne dolegliwości mogące mieć związek z zaburzeniem wydzielania śliny oraz wartości uzyskane dla osób po alloHSCT, nie uskarżających się w wywiadzie na te dolegliwości. Średnia szybkość wydzielania śliny spoczynkowej u osób z poszczególnymi dolegliwościami była w każdym przypadku niższa w porównaniu z szybkością wydzielania u pacjentów bez danego subiektywnego objawu, jednak żadna z różnic nie była statystycznie znamienna. Również średnia szybkość wydzielania śliny stymulowanej była niższa w grupach pacjentów podających w wywiadzie dolegliwości mogące wskazywać na zaburzenie wydzielania śliny w porównaniu z osobami bez tych dolegliwości (z wyjątkiem nawracającego zapalenia kąтового warg). Obserwowane różnice były statystycznie znamienne pomiędzy osobami uskarżającymi się na suchość w trakcie mówienia oraz osobami mającymi trudności w połykaniu a pacjentami nie zgłaszającymi tych określonych dolegliwości ($p < 0,05$).

W Tabeli 4 oraz na Rycinie 3 przedstawiono wyniki dotyczące występowania subiektywnego uczucia suchości jamy ustnej, ocenianego przez pacjentów w skali trzystopniowej, z uwzględnieniem szybkości wydzielania śliny. Uczucie suchości o znacznym stopniu nasilenia (3°) zgłaszało 32,6% pacjentów po alloHSCT, przy czym częstość występowania tak nasilonego objawu była zróżnicowana w zależności od czasu po transplantacji: w Grupie I zgłaszało ją 45% osób, w Grupie II - 35,7% badanych, natomiast w Grupie III tak znaczną suchość jamy ustnej podawała tylko 1 osoba (8,3%). Różnice występujące między Grupą I i III były statystycznie znamienne ($p < 0,05$). Słabo nasilone uczucie suchości (1°) zgłaszało ogółem 11 badanych po alloHSCT (23,9 %), przy czym uskarżali się na nie przede wszystkim pacjenci z Grupy I (35%). W pozostałych grupach frekwencja uczucia suchości pierwszego stopnia wynosiła: w Grupie II – 14,3%, w Grupie III – 16,7%. Wśród osób cierpiących z powodu suchości jamy ustnej najmniej liczną grupę stanowili pacjenci zgłaszający umiarkowanie nasilone uczucie suchości (2°) (13% ogółu) (Ryc. 3). Osoby z grupy kontrolnej istotnie statystycznie rzadziej uskarżały się na występowanie uczucia suchości jamy ustnej ($p < 0,001$) (Tab. 4). W grupie tej żaden z badanych nie zgłaszał

uczucia suchości 2° i 3° (w tym ostatnim przypadku różnica była istotna statystycznie, w porównaniu do grupy po alloHSCT; $p<0,001$) (Tab. 4, Ryc. 3).

W Tabeli 4 zestawiono także dane dotyczące szybkości wydzielania śliny spoczynkowej i stymulowanej u osób uskarżających się na poszczególne stopnie nasilenia uczucia suchości jamy ustnej. Stwierdzono istotną statystycznie korelację ujemną między nasileniem subiektywnego uczucia suchości jamy ustnej a szybkością wydzielania śliny spoczynkowej ($p<0,05$) i stymulowanej ($p<0,01$). Ponadto stwierdzono istotną statystycznie korelację ujemną między nasileniem subiektywnego uczucia suchości jamy ustnej a czasem, który upłynął od alloHSCT ($p<0,01$).

W całej badanej grupie po alloHSCT, niezależnie od stopnia nasilenia uczucia suchości, średnia szybkość wydzielania śliny spoczynkowej była poniżej normy ($<0,3$ ml/min) i wynosiła: $0,23\pm0,09$ ml/min (uczucie suchości 1°), $0,23\pm0,13$ ml/min (uczucie suchości 2°), $0,19\pm0,16$ ml/min (uczucie suchości 3°). W przypadku śliny stymulowanej, w grupie osób ze słabo nasilonym uczuciem suchości (1°) stwierdzono prawidłową średnią szybkość wydzielania śliny stymulowanej ($1,0\pm0,50$ ml/min). Natomiast w grupach z umiarkowanie (2°) i znacznie (3°) nasilonym uczuciem suchości średnia szybkość wydzielania była niższa od przyjętej normy ($<0,7$ ml/min), i wynosiła kolejno: $0,57\pm0,27$ ml/min oraz $0,50\pm0,48$ ml/min. Stwierdzono ponadto, że szybkość wydzielania zarówno śliny spoczynkowej, jak i stymulowanej pomiędzy osobami z 3° uczucia suchości jamy ustnej była istotnie statystycznie niższa w porównaniu z pacjentami nie zgłaszającymi uczucia suchości, u których średnia szybkość wydzielania śliny spoczynkowej wynosiła $0,34\pm0,23$ ml/min, a stymulowanej: $0,87\pm0,52$ ml/min ($p<0,05$) (Tab. 4).

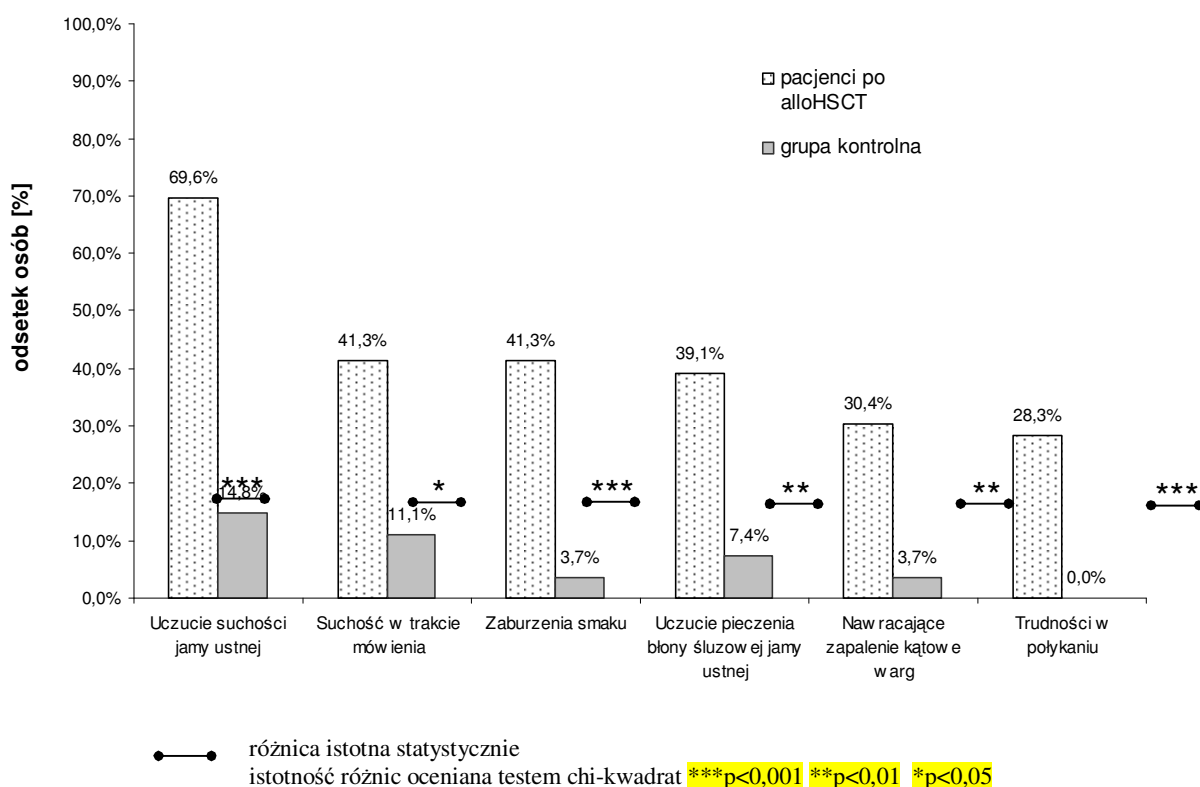
Z danych zawartych w Tabeli 4 wynika także, że w grupie pacjentów po alloHSCT zgłaszających w wywiadzie uczucie suchości jamy ustnej, średnia szybkość wydzielania śliny spoczynkowej była niższa od szybkości wydzielania u analogicznych osób należących do grupy kontrolnej, jednak różnica ta nie była statystycznie znamienne. Natomiast szybkość wydzielania śliny stymulowanej u pacjentów po transplantacji, zgłaszających suchość jamy ustnej okazała się istotnie statystycznie niższa ($0,69\pm0,51$ ml/min) w porównaniu z szybkością wydzielania śliny stymulowanej u osób z grupy kontrolnej ($1,14\pm0,36$ ml/min) ($p<0,05$). Również szybkość wydzielania śliny spoczynkowej ($0,43\pm0,21$ ml/min) i stymulowanej ($1,32\pm0,48$ ml/min) u osób z grupy kontrolnej nie uskarżających się na uczucie suchości jamy ustnej, była wyższa w porównaniu z szybkością wydzielania w analogicznej grupie pacjentów po alloHSCT. W przypadku śliny stymulowanej różnica ta była statystycznie znamienne ($p<0,01$).

Tab. 1. Występowanie subiektywnych dolegliwości mogących mieć związek z zaburzeniem wydzielania śliny, u pacjentów będących w różnym okresie po alloHSCT (na podstawie wyników badania podmiotowego)

Rodzaj subiektywnych dolegliwości			Liczba pacjentów po alloHSCT, u których stwierdzono obecność (+) lub brak (–) poszczególnych dolegliwości								GRUPA KONTROLNA (n=27)	
			Grupa I (n=20)		Grupa II (n=14)		Grupa III (n=12)		RAZEM (n=46)			
			(+)	(–)	(+)	(–)	(+)	(–)	(+)	(–)		
Uczucie suchości jamy ustnej			19	1	7	7	6	6	32	14	4	23
Suchość w trakcie mówienia			15	5	2	12	2	10	19	27	3	24
Zaburzenia smaku			9	11	5	9	5	8	19	27	1	26
Uczucie pieczenia błony śluzowej jamy ustnej			5	15	6	8	7	5	18	28	2	25
Nawracające zapalenie kątowe warg			4	16	6	8	4	8	14	32	1	26
Trudności w połykaniu			6	14	4	10	3	9	13	33	0	27
LICZBA i ODSETEK OSÓB, U KTÓRYCH:	NIE WYSTĄPIŁA ŻADNA Z WYMIENIONYCH POWYŻEJ DOLEGLIWOŚCI	n	1 (5%) ^{a, c}		4 (28,6%) ^d		5 (41,7%) ^a		10 (21,7%) ^{b, g}		19 (70,4%) ^{b, f}	
	WYSTĄPIŁA CO NAJMNIEJ JEDNA Z WYMIENIONYCH POWYŻEJ DOLEGLIWOŚCI	n	19 (95%) ^{c, h}		10 (71,4%) ^d		7 (58,3%) ^h		36 (78,3%) ^{e, g}		8 (29,6%) ^{e, f}	

Istotność różnic oceniana testem chi kwadrat: *p<0,05 a-a **p<0,01 h-h, f-f ***p<0,001 b-b, e-e, c-c, d-d, g-g

Ryc. 1. Odsetek osób, u których wystąpiły subiektywne dolegliwości mogące mieć związek z obniżeniem wydzielania śliny w badanej grupie pacjentów po alloHSCT (n=46) w porównaniu do grupy kontrolnej.



Tab. 2. Szybkość wydzielania śliny spoczynkowej i stymulowanej w zależności od liczby zgłaszanych subiektywnych dolegliwości ze strony jamy ustnej, mogących mieć związek z zaburzeniem wydzielania śliny

Liczba zgłaszanych różnych subiektywnych dolegliwości ze strony jamy ustnej		Osoby po alloHSCT (n=46)					Grupa kontrolna (n=27)						
		Liczba i odsetek osób zgłaszających określoną liczbę subiektywnych dolegliwości		Szybkość wydzielania śliny			Liczba i odsetek osób zgłaszających określoną liczbę subiektywnych dolegliwości		Szybkość wydzielania śliny				
				ślina spoczynkowa [ml/min]		ślina stymulowana [ml/min]			ślina spoczynkowa [ml/min]		ślina stymulowana [ml/min]		
		n		$\bar{x} \pm \delta$	Me	$\bar{x} \pm \delta$	Me	n		$\bar{x} \pm \delta$	Me	$\bar{x} \pm \delta$	Me
jedna		5 (10,9%)	n=9 (19,6%)	0,25±0,17	0,20	0,88±0,56	0,7	3 (11,1%)	n=8 (29,6%)	0,34±0,21	0,31	1,09±0,22	1,0
dwie		4 (8,7%)						5 (18,5%)					
trzy		13 (28,3%)		0,24±0,15	0,29	0,73±0,47	0,6	0 (0%)		-----		-----	
cztery		8 (17,4%)	n=14 (30,5%)	0,18±0,12 ^b	0,17	0,57±0,50	0,5	0 (0%)		-----		-----	
pięć		5 (10,9%)						0 (0%)		-----		-----	
sześć		1 (2,2%)						0 (0%)		-----		-----	
OGÓŁEM BADANI	ZGŁASZAJĄCY SUBIEKTYWNE DOLEGLIWOŚCI	36 (78,3%) ^a		0,22±0,15	0,23	0,71±0,51 ^c	0,60	8 (29,6%) ^e		0,34±0,21	0,31	1,09±0,22 ^{c,f}	1,0
	NIEZGŁASZAJĄCY ŻADNEJ SUBIEKTYWNEJ DOLEGLIWOŚCI	10 (21,7%) ^a		0,36±0,24 ^b	0,33	0,89±0,53 ^{d,f}	0,72	19 (70,4%) ^e		0,45±0,21	0,46	1,37±0,50 ^a	1,4

Istotność różnic oceniana testem chi kwadrat i testem U Manna-Whitneya: **p<0,05 b-b, d-d **p<0,01 c-c e-e f-f ***p<0,001 a-a

Tab. 3. Szybkość wydzielania śliny spoczynkowej i stymulowanej u osób po alloH SCT zgłaszających subiektywne dolegliwości mogące mieć związek z zaburzeniem wydzielania śliny w porównaniu z osobami, u których nie wystąpiła żadna z dolegliwości

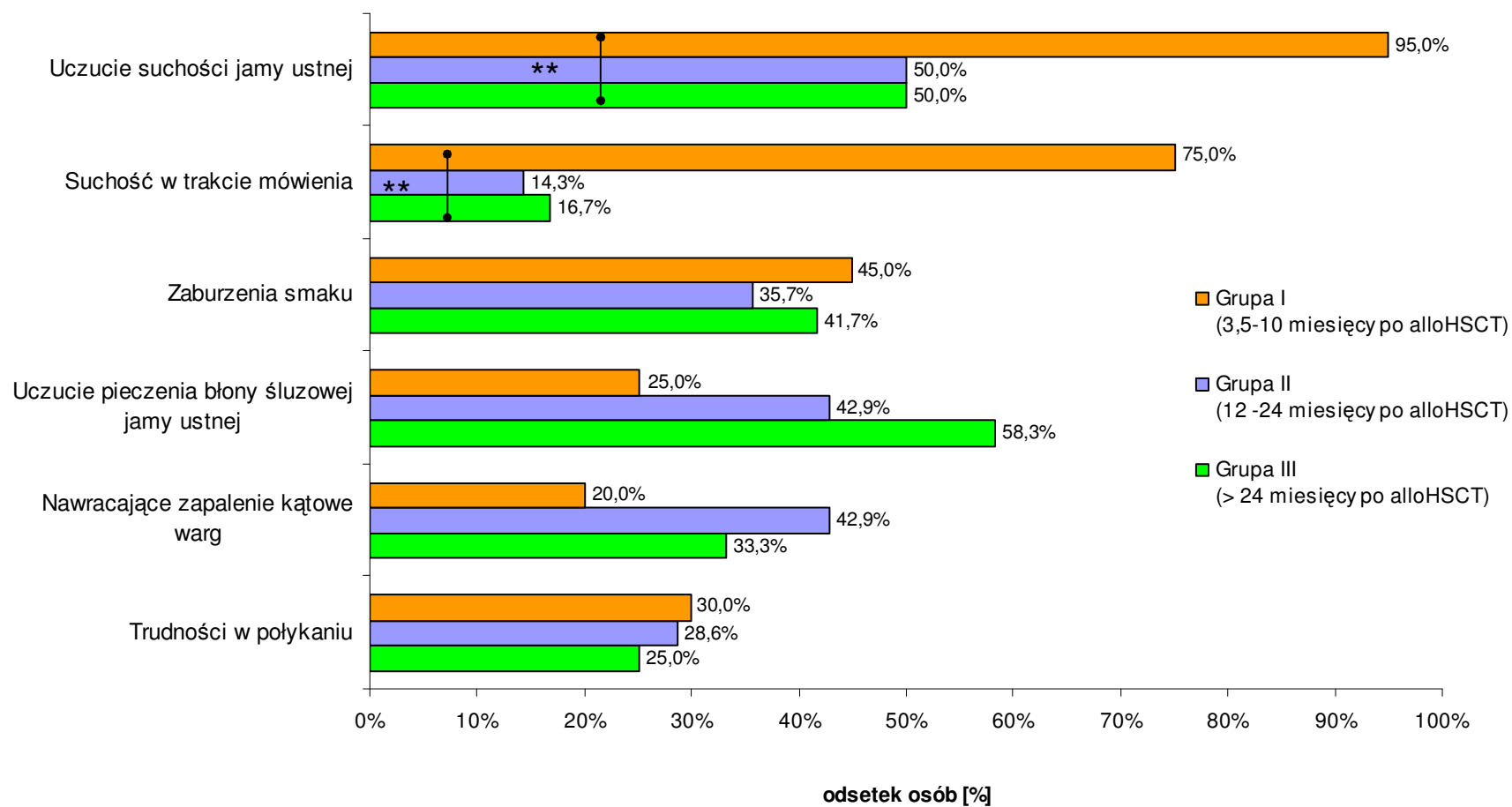
Badany objaw subiektywny ze strony jamy ustnej	Liczba osób z (+) lub bez (-) danej dolegliwości		Szybkość wydzielania śliny u osób po alloH SCT w zależności od występowania (+) lub braku (-) danej dolegliwości							
			ślina spoczynkowa [ml/min]				ślina stymulowana [ml/min]			
	(+)	(-)	(+) (+)		(-) (-)		(+) (+)		(-) (-)	
	n	n	$\bar{x} \pm \delta$	zakres	$\bar{x} \pm \delta$	zakres	$\bar{x} \pm \delta$	zakres	$\bar{x} \pm \delta$	zakres
Uczucie suchości w jamie ustnej	32	14	0,21±0,13 ^a Me=0,22	0,0-0,33	0,34±0,23 Me=0,31	0,17-0,83	0,69 ±0,51 Me=0,6	0,0-1,70	0,87±0,52 Me=0,70	0,35-1,80
Suchość w trakcie mówienia	19	27	0,20±0,15 ^b Me=0,17	0,0-0,58	0,29±0,19 Me=29	0,06-0,83	0,55±0,39 ^c Me=0,6	0,0-1,50	0,89±0,55 ^e Me=0,7	0,19-1,80
Zaburzenia smaku	19	27	0,22±0,15 Me=0,25	0,0-0,63	0,28±0,19 Me=0,29	0,04-0,83	0,67±0,50 Me=0,6	0,0-1,70	0,80±0,52 Me=0,7	0,14-1,80
Uczucie pieczenia błony śluzowej jamy ustnej	18	28	0,20±0,16 ^c Me=0,17	0,0-0,63	0,29±0,18 Me=0,29	0,04-0,83	0,62±0,54 Me=0,45	0,0-1,70	0,83±0,49 Me=0,7	0,19-1,80
Nawracające zapalenie kątowe warg	14	32	0,21±0,13 Me=0,29	0,0-0,33	0,27±0,19 Me=0,25	0,04-0,83	0,78±0,55 Me=0,75	0,0-1,70	0,73±0,50 Me=0,52	0,15-1,8
Trudności w połykaniu	13	33	0,23±0,16 Me=0,29	0,0-0,58	0,26±0,18 Me=0,25	0,04-0,83	0,53±0,47 ^{f, d} Me=0,4	0,0-1,50	0,83±0,51 ^f Me=0,7	0,19-1,7
OSOBY NIE ZGŁASZAJĄCE ŻADNEJ SUBIEKTYWNEJ DOLEGLIWOŚCI	10		0,36±0,24^{a, b, c} Me=0,33 zakres: 0,17-0,83				0,89±0,53^d Me=0,72 zakres: 0,4-1,80			

(+) Osoby zgłaszające w wywiadzie na daną dolegliwość

(-) Osoby nie zgłaszające w wywiadzie danej dolegliwości

Istotność różnic oceniana testem U Manna-Whitneya: * p < 0,05 a-a, b-b, c-c, d-d, e-e, f-f,

Ryc. 2. Odsetek osób, u których wystąpiły subiektywne dolegliwości mogące mieć związek z zaburzeniem wydzielania śliny, z uwzględnieniem okresu po alloHSCT.



**
 —•— różnica istotna statystycznie
 istotność różnic oceniano testem chi-kwadrat $p < 0,01$

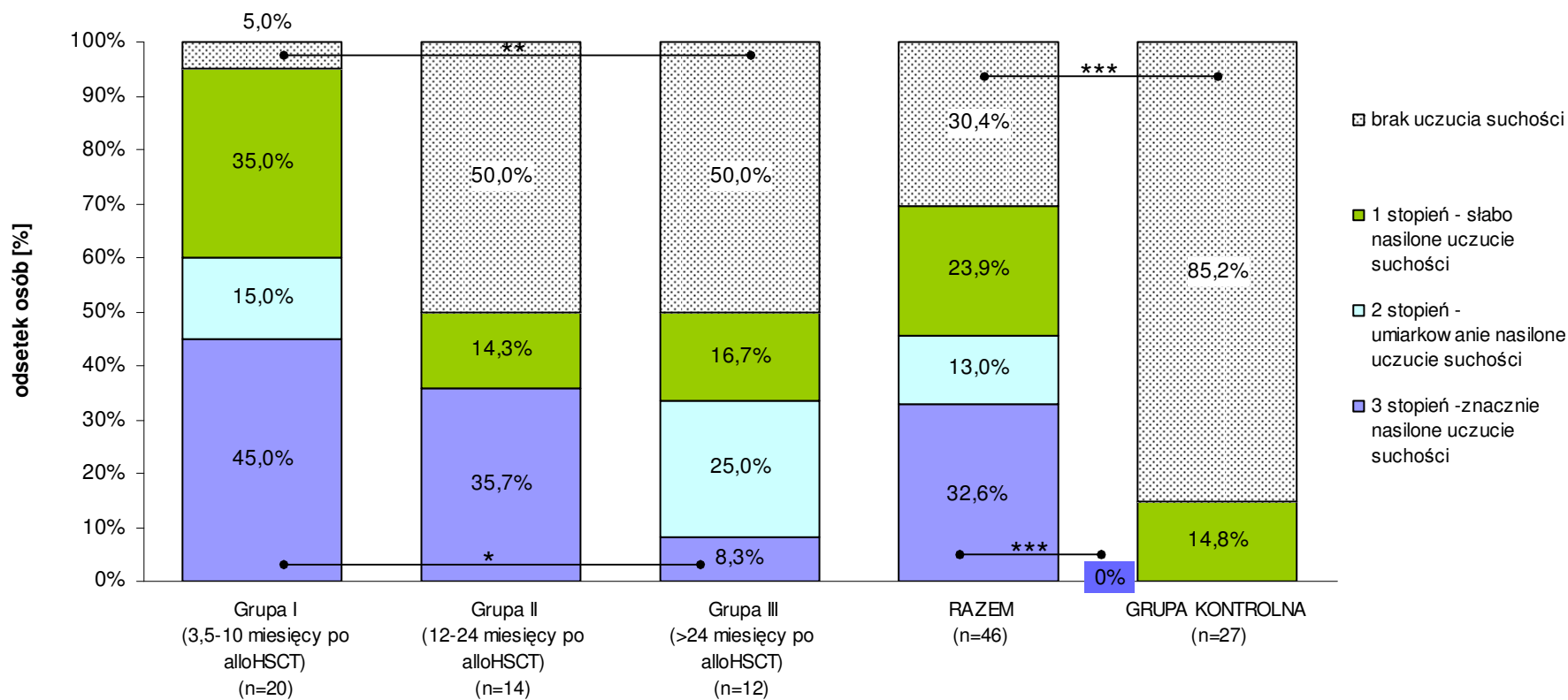
Tab. 4. Występowanie subiektywnego uczucia suchości jamy ustnej, ocenianego w skali trzystopniowej, u pacjentów po alloHSCT oraz w grupie kontrolnej z uwzględnieniem szybkości wydzielania śliny spoczynkowej i stymulowanej

Nasilenie uczucia suchości w jamie ustnej w badaniu podmiotowym		Pacjenci po alloHSCT (n=46)			Grupa kontrolna (n=27)		
		Liczba osób	Szybkość wydzielania śliny		Liczba osób	Szybkość wydzielania śliny	
			ślina spoczynkowa [ml/min]	ślina stymulowana [ml/min]		ślina spoczynkowa [ml/min]	ślina stymulowana [ml/min]
		n	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	n	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$
Uczucie suchości	1° - słabo nasilone	11	0,23±0,09	1,0±0,50 ^f	4	0,32±0,25	1,14±0,29
	2° – umiarkowanie nasilone	6	0,23±0,13	0,57±0,27	0	—	—
	3° – znacznie nasilone	15 ^a	0,19±0,16 ^{i,j}	0,50±0,48 ^{f,k,l}	0 ^a	—	—
OGÓŁEM występowanie uczucia suchości w jamie ustnej		32 ^b	0,21±0,13 ^g	0,69±0,51 ^d	4 ^b	0,32±0,25	1,14±0,29 ^d
BRAK uczucia suchości w jamie ustnej		14 ^c	0,34±0,23 ⁱ	0,87±0,52 ^{e,k}	23 ^c	0,43±0,21	1,32±0,48 ^e
BRAK jakichkolwiek subiektywnych dolegliwości mogących mieć związek z obniżeniem wydzielania śliny		10	0,36±0,24 ^{g,j}	0,80±0,53 ^{h,l}	19	0,44±0,22	1,37±0,51 ^h
Korelacja między szybkością wydzielania śliny a nasileniem subiektywnego uczucia suchości jamy ustnej (test Spearmana)		r = - 0,331; *p<0,05		r = - 0,411; **p<0,01	_____		
Korelacja między czasem, który upłynął od alloHSCT a nasileniem subiektywnego uczucia suchości jamy ustnej (test Spearmana)		r = - 0,416, **p<0,01			_____		

Istotność różnic oceniana testem chi-kwadrat: ***p<0,001 a-a, b-b, c-c

Istotność różnic oceniana testem U Manna – Whitney: * p<0,05 d-d, g-g, h-h, i-i, j-j, k-k, l-l **p<0,01 e-e, f-f

Ryc. 3. Ocena występowania nasilenia uczucia suchości jamy ustnej, w zależności od czasu po alloH SCT, z uwzględnieniem grupy kontrolnej.



● — ● różnica istotna statystycznie
 Istotność różnic oceniana testem chi-kwadrat ***p<0,001 **p<0,01 *p<0,05

6.2. Częstość występowania subiektywnych dolegliwości w zależności od rozwoju cGvHD.

W Tabeli 5 przedstawiono wyniki badania podmiotowego, przeprowadzonego wśród pacjentów po alloHSCT pod kątem występowania uczucia suchości jamy ustnej, suchości w trakcie mówienia, zaburzeń smaku, pieczenia błony śluzowej jamy ustnej, często występującego zapalenia kąтового warg oraz trudności w połykaniu, z uwzględnieniem podziału tych pacjentów na grupy w zależności od występowania lub braku przewlekłej postaci choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi”.

Stwierdzono, że osoby cierpiące na cGvHD, w porównaniu z pacjentami bez cGvHD, istotnie statystycznie częściej podawały w wywiadzie subiektywne dolegliwości mogące mieć związek z obniżeniem wydzielania śliny ($p<0,05$). Osoby, które nie zgłaszały żadnych subiektywnych dolegliwości mogących mieć związek z obniżonym wydzielaniem śliny, stanowiły tylko 10% pacjentów cierpiących na cGvHD przy 43,8% osób bez objawów tej choroby ($p<0,05$).

Porównując obie grupy pod względem odsetka osób z poszczególnymi dolegliwościami subiektywnymi, stwierdzono różnice istotne statystycznie wyłącznie w przypadku uczucia suchości jamy ustnej: zgłaszało je 80% osób z cGvHD, natomiast tylko 50% pacjentów bez objawów cGvHD ($p<0,05$). Pacjenci z cGvHD również częściej uskarżali się na nawracające zapalenie kątowe warg (36,7% przy 18,8% w grupie bez cGvHD), a także na uczucie pieczenia błony śluzowej jamy ustnej (46,7%; przy 25%) oraz na trudności w połykaniu (36,7%; przy 12,5%), jednak obserwowane różnice nie były statystycznie znamienne.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji między stopniem nasilenia subiektywnego uczucia suchości jamy ustnej a czasem trwania cGvHD (Tab. 5).

Tab. 5. Występowanie subiektywnych dolegliwości mogących mieć związek z zaburzeniem wydzielania śliny, u pacjentów po alloHSCT, w zależności od rozwoju cGvHD

Rodzaj subiektywnych dolegliwości			Liczba i odsetek pacjentów po alloHSCT, u których stwierdzono występowanie (+) lub brak (–) poszczególnych dolegliwości			
			Pacjenci z cGvHD (n=30)		Pacjenci bez cGvHD (n=16)	
			(+)	(–)	(+)	(–)
Uczucie suchości w jamie ustnej			24 (80,0%) ^a	6 (20,0%)	8 (50,0%) ^a	8 (50,0%)
Suchość w trakcie mówienia			13 (43,3%)	17 (56,7%)	6 (37,5%)	10 (62,5%)
Zaburzenia smaku			14 (46,7%)	16 (53,3%)	5 (31,3%)	11 (68,7%)
Uczucie pieczenia błony śluzowej jamy ustnej			14 (46,7%)	16 (53,3%)	4 (25,0%)	12 (75,0%)
Nawracające zapalenie kątowe warg			11 (36,7%)	19 (63,3%)	3 (18,8%)	13 (81,2%)
Trudności w połykaniu			11 (36,7%)	19 (63,3%)	2 (12,5%)	14 (87,5%)
LICZBA I ODSETEK OSÓB, U KTÓRYCH:	NIE WYSTĄPIŁA ŻADNA Z WYMENIONYCH POWYŻEJ DOLEGLIWOŚCI	n	3 (10,0%) ^{b, c}		7 (43,8%) ^b	
	WYSTĄPIŁA PRZYNAJMNIEJ JEDNA Z WYMENIONYCH POWYŻEJ DOLEGLIWOŚCI	n	27 (90,0%) ^{c, d}		9 (56,2%) ^d	
Korelacja pomiędzy czasem trwania cGvHD a stopniem nasilenia subiektywnego uczucia suchości jamy ustnej, oceniana testem Spearmana			r = 0,042; p = 0,823 korelacja nieistotna		_____	

Istotność różnic oceniana testem chi-kwadrat * $p<0,05$ a-a, b-b, d-d *** $p<0,001$ c-c

6.3. Częstość występowania subiektywnych dolegliwości w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji.

W Tabeli 6 przedstawiono wyniki badania podmiotowego pacjentów po alloHSCT, w którym oceniano występowanie subiektywnych dolegliwości w zależności od rodzaju terapii, jakiej poddano chorych w ramach przygotowania do transplantacji. W analizie uwzględniano wyłącznie pacjentów z Grupy I i II.

Stwierdzono, że uczucie suchości jamy ustnej, suchość w trakcie mówienia oraz nawracające zapalenie kątowe warg występowało nieistotnie częściej w grupie pacjentów poddanych wyłącznie chemioterapii, w porównaniu z grupą osób poddanych chemio - radioterapii. Trudności w połykaniu zgłaszano w obu grupach w podobnym procencie przypadków. Pozostałe objawy podmiotowe, sugerujące brak prawidłowego wydzielania śliny, tj. zaburzenia smaku oraz uczucie pieczenia błony śluzowej jamy ustnej, występowały nieistotnie częściej u osób po chemio - radioterapii.

Osoby, u których wystąpiła przynajmniej jedna z wymienionych powyżej dolegliwości stanowiły 95,7% w grupie po chemioterapii oraz 63,6% w grupie po chemio - radioterapii (różnica istotna statystycznie, $p<0,05$) (Tab. 6).

Tab. 6. Występowanie subiektywnych dolegliwości mogących mieć związek z zaburzeniem wydzielania śliny u pacjentów po alloHSCT, w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji

Rodzaj subiektywnych dolegliwości			Liczba i odsetek pacjentów po alloHSCT, u których stwierdzono występowanie (+) lub brak (-) poszczególnych dolegliwości			
			Pacjenci po chemioterapii (n=23)		Pacjenci po chemio i radioterapii (n=11)	
			(+)	(-)	(+)	(-)
Uczucie suchości w jamie ustnej			20 (86,9%)	3 (13,0%)	6 (54,5%)	5 (45,5%)
Suchość w trakcie mówienia			12 (52,2%)	11 (47,8%)	5 (45,5%)	6 (54,5%)
Zaburzenia smaku			9 (39,1%)	14 (60,9%)	5 (45,5%)	6 (54,5%)
Uczucie pieczenia błony śluzowej jamy ustnej			6 (26,1%)	17 (73,9%)	5 (45,5%)	6 (54,5%)
Nawracające zapalenie kątowe warg			9 (39,1%)	14 (60,9%)	1 (9,1%)	10 (90,9%)
Trudności w połykaniu			7 (30,4%)	16 (69,6%)	3 (27,3%)	8 (72,2%)
LICZBA I ODSETEK OSÓB, U KTÓRYCH:	NIE WYSTĄPIŁA ŻADNA Z WYMIENIONYCH POWYŻEJ DOLEGLIWOŚCI	n	1 (4,3%) ^{a, b}		4 (36,4%) ^b	
	WYSTĄPIŁA PRZYNAJMNIEJ JEDNA Z WYMIENIONYCH POWYŻEJ DOLEGLIWOŚCI	n	22 (95,7%) ^{a, c}		7 (63,6%) ^c	

Istotność różnic oceniana testem chi-kwadrat, * $p<0,05$ b-b, c-c *** $p<0,001$ a-a

7. Występowanie zmian na czerwieni wargowej i błonie śluzowej jamy ustnej u pacjentów po alloHSCT, na podstawie wyników badania przedmiotowego zewnątrz i wewnątrzustnego.

7.1. Zmiany mogące mieć związek z zaburzeniem wydzielania śliny.

7.1.1. Częstość występowania suchości czerwieni warg, zapalenia kąтового warg i suchości błony śluzowej jamy ustnej, z uwzględnieniem okresu po alloHSCT oraz szybkości wydzielania śliny.

W Tabeli 7 oraz na rycinach 4 i 5 zestawiono dane dotyczące częstości występowania w badaniu przedmiotowym suchości czerwieni warg, suchości błony śluzowej jamy ustnej (określanej jako 2° i 3° nawilżenia) i zapalenia kąтового warg u pacjentów będących w różnym okresie po alloHSCT. Ogółem na 46 badanych, tylko u 6 osób (13%) nie stwierdzono obecności żadnego z wyżej wymienionych objawów, a u pozostałych 40 osób występowały one w różnym nasileniu (różnica istotna statystycznie; $p<0,001$). Najczęściej obserwowano suchość czerwieni wargowej (80,4% badanych) i suchość błony śluzowej jamy ustnej, czyli 2° i 3° nawilżenia (65,2% badanych), natomiast zapalenie kątowe warg występowało zdecydowanie rzadziej (4,3% osób) (Tab. 7, Ryc. 4).

U osób z grupy kontrolnej nie stwierdzono zapalenia kąтового warg, natomiast suchość błony śluzowej jamy ustnej oraz suchość czerwieni wargowej obserwowano w istotnie statystycznie niższym odsetku, w porównaniu z całą badaną populacją pacjentów po alloHSCT ($p<0,001$). W grupie kontrolnej suchość błony śluzowej jamy ustnej stwierdzono u 22,2% badanych, natomiast suchość czerwieni wargowej występowała w 7,4% przypadków (Ryc. 4). Badani z grupy kontrolnej, u których nie wystąpił żaden z wymienionych powyżej objawów suchości stanowili 77,8% tej grupy (odsetek istotnie statystycznie wyższy w porównaniu z całą grupą pacjentów po alloHSCT) ($p<0,001$) (Tab. 7).

Analizując powyższe dane w aspekcie czasu, który upłynął od transplantacji można stwierdzić, że największy odsetek osób z suchością czerwieni wargowej występował w Grupie I (3,5-10 miesięcy po alloHSCT) i w Grupie II (12–24 miesiące po alloHSCT), odpowiednio u 85% i 85,7%. Natomiast w Grupie III (>24 miesięcy od alloHSCT) odsetek ten był niższy i wynosił 66,7%, jednak obserwowana różnica nie miała znaczenia statystycznego (Ryc. 5). W przypadku suchości błony śluzowej jamy ustnej, największy odsetek osób z tym objawem występował w Grupie I (75%), a pozostałych grupach był on niższy i wynosił 57,1% w Grupie II oraz 58,3% w Grupie III (różnice statystycznie nieistotne) (Ryc. 5). Osoby, u których nie stwierdzono ani suchości warg, ani zapalenia kąтового warg, ani suchości błony śluzowej jamy ustnej stanowiły niewielki procent wśród pacjentów z Grup I i II (kolejno 5,0% i 7,1%), natomiast w Grupie III zaobserwowano wzrost odsetka osób bez żadnego z objawów mogących świadczyć o zaburzeniach w wydzielaniu śliny (33,3%) i różnica ta znajdowała się na granicy istotności statystycznej ($p=0,05$) (Tab. 7).

W Tabeli 8 i na Rycinie 6 przedstawiono wyniki badania suchości błony śluzowej - czyli stanu nawilżenia błony śluzowej jamy ustnej, z wykorzystaniem skali trzystopniowej. Wśród osób po alloHSCT istotnie statystycznie przeważali pacjenci z nieprawidłowo nawilżoną błoną śluzową ($p<0,001$): w 24 przypadkach (52,2%) było to pozorne nawilżenie (oceniane jako 2° nawilżenia), natomiast pergaminową, zaczerwienioną i suchą błonę śluzową (ocenianą jako 3° nawilżenia) stwierdzono u 6 badanych (13% ogółu pacjentów). Prawidłową wilgotność błony śluzowej (ocenianą jako 1° nawilżenia) stwierdzano istotnie statystycznie rzadziej: ogółem u 16 (34,8%) spośród 46 osób po alloHSCT ($p<0,001$) (Tab. 8, Ryc. 6). W grupie kontrolnej, przeciwnie, przeważały osoby z prawidłowo nawilżoną błoną śluzową jamy ustnej (1°

nawilżenia) (77,8% badanych) ($p < 0,001$), a pergaminowej, zaczerwienionej i suchej błony śluzowej (3° nawilżenia) nie miał żaden z badanych należących do grupy kontrolnej (Tab. 8, Ryc. 6). Stwierdzono ponadto, że odsetek osób z prawidłowo nawilżoną błoną śluzową jamy ustnej był istotnie statystycznie wyższy w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą pacjentów po alloHSCT ($p < 0,01$). Osoby po transplantacji miały istotnie statystycznie wyższy odsetek badanych z pozornie nawilżoną błoną śluzową w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,05$) (Tab. 8, Ryc. 6).

Na Rycinie 6 zaprezentowano także udział osób z poszczególnymi stopniami nawilżenia błony śluzowej będących w różnym okresie po alloHSCT. Stwierdzono, że w Grupie I prawidłowo nawilżona błona śluzowa jamy ustnej (1° nawilżenia) występowała u 25% pacjentów, natomiast w pozostałych grupach odsetek ten był wyższy i wynosił: 42,9% badanych w Grupie II oraz 41,7% w Grupie III. Pozorne nawilżenie błony śluzowej (2° nawilżenia) występowało w największym odsetku u pacjentów w pierwszym okresie po transplantacji (60%), a w pozostałych dwóch okresach odsetek pacjentów z 2° nawilżenia był nieznacznie niższy i wynosił: 42,9% w Grupie II i 50% w Grupie III. Natomiast 3° nawilżenia błony śluzowej występował przede wszystkim w Grupie I (15%) i II (14,8%). W Grupie III, obejmującej osoby będące najdłużej po transplantacji, stwierdzono tylko 1 przypadek osoby z 3° nawilżenia (8,3%) (Ryc. 6). Przedstawiona powyżej tendencja do spadku odsetka osób z suchością błony śluzowej jamy ustnej w miarę upływu czasu po alloHSCT nie miała jednak statystycznego znaczenia. Szczegółowa analiza korelacji pomiędzy czasem po transplantacji a stopniem nawilżenia błony śluzowej wykazała brak istotności statystycznej (Tab. 8).

W Tabeli 8 analizie statystycznej poddano również szybkość wydzielania śliny spoczynkowej oraz stymulowanej w grupach osób po alloHSCT z różnym stopniem nawilżenia błony śluzowej jamy ustnej. Stwierdzono istotną statystycznie korelację ujemną pomiędzy stopniem nawilżenia błony śluzowej jamy ustnej a szybkością wydzielania śliny zarówno spoczynkowej, jak i stymulowanej ($p < 0,001$) (Tab. 8).

Ślina spoczynkowa: Jak zauważono, szybkość wydzielania śliny spoczynkowej była najwyższa w grupie osób z prawidłowo nawilżoną błoną śluzową (1° nawilżenia) ($0,41 \pm 0,18$ ml/min). W porównaniu z tą grupą, osoby, u których stwierdzono występowanie suchości błony śluzowej (2° i 3° nawilżenia) miały istotnie statystycznie niższą szybkość wydzielania śliny spoczynkowej ($0,17 \pm 0,10$ ml/min) ($p < 0,001$). Podobną prawidłowość zaobserwowano w grupie kontrolnej, gdzie szybkość wydzielania śliny spoczynkowej była istotnie statystycznie wyższa u osób z prawidłowo nawilżoną błoną śluzową jamy ustnej ($0,48 \pm 0,19$ ml/min) w porównaniu z osobami o nieprawidłowo nawilżonej błonie śluzowej ($0,18 \pm 0,11$ ml/min) ($p < 0,01$) (Tab. 8).

Szybkość wydzielania śliny spoczynkowej u osób z grupy kontrolnej, posiadających prawidłowo nawilżoną błonę śluzową nie różniła się istotnie od szybkości wydzielania śliny spoczynkowej u pacjentów po alloHSCT z tym samym stopniem nawilżenia błony śluzowej (Tab. 8). Również w przypadku pozornie nawilżonej błony śluzowej jamy ustnej (2° nawilżenia) szybkość wydzielania śliny spoczynkowej w grupie po alloHSCT i grupie kontrolnej była podobna (Tab. 8).

Ślina stymulowana: Analizując szybkość wydzielania śliny stymulowanej w grupach pacjentów po alloHSCT, u których odnotowano poszczególne stopnie nawilżenia błony śluzowej jamy ustnej stwierdzono, że najwyższa szybkość wydzielania występowała u osób z prawidłowo nawilżoną błoną śluzową (1° nawilżenia) ($1,2 \pm 0,46$ ml/min). W porównaniu do tej grupy, szybkość wydzielania śliny

stymulowanej w grupie chorych z objawami suchości błony śluzowej (2° i 3° nawilżenia) była niższa ($0,49 \pm 0,31$ ml/min), a występująca różnica była statystycznie istotna ($p < 0,001$) (Tab. 8).

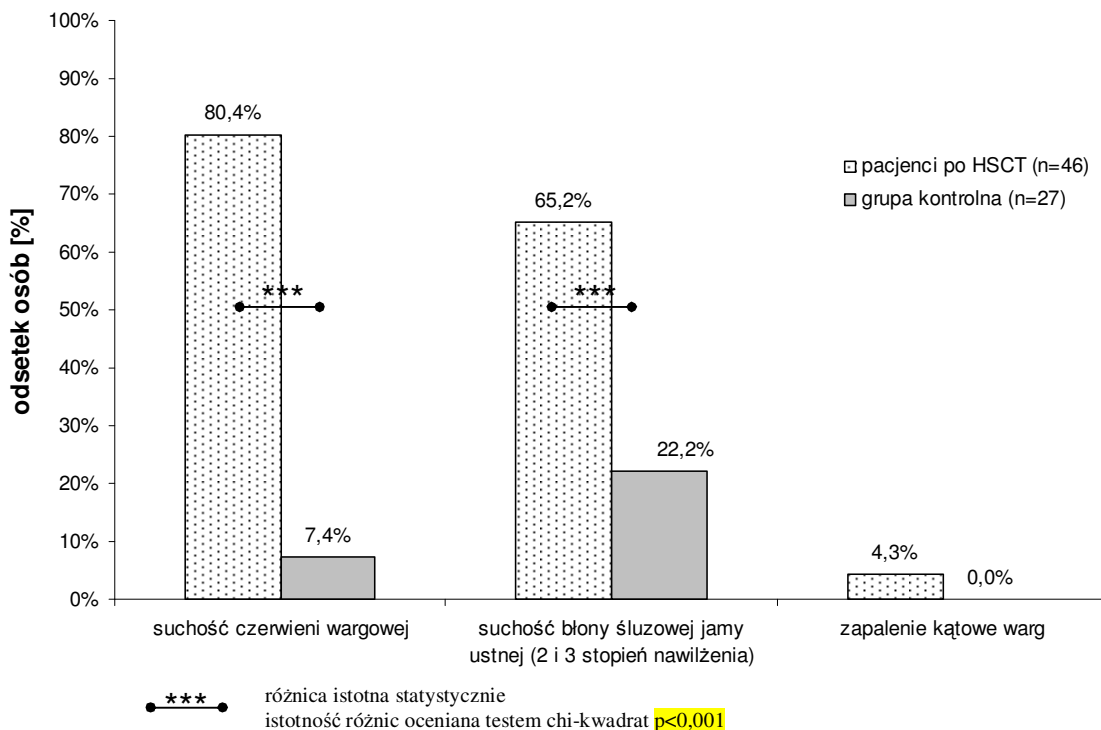
Porównując ogół pacjentów po alloHSCT i grupę kontrolną pod względem szybkości wydzielania śliny stymulowanej u osób z różnym stopniem nawilżenia błony śluzowej jamy ustnej stwierdzono, że szybkość ta była zbliżona w obu grupach wówczas, gdy analizowano grupę osób z prawidłowym nawilżeniem błony śluzowej (1° nawilżenia) (średnia szybkość dla osób po alloHSCT wynosiła $1,2 \pm 0,46$ ml/min, a dla grupy kontrolnej $1,38 \pm 0,47$ ml/min). Natomiast, przy porównaniu osób z pozornie nawilżoną błoną śluzową stwierdzono, że szybkość wydzielania śliny stymulowanej była wyższa w grupie kontrolnej ($0,97 \pm 0,20$ ml/min), w porównaniu z pacjentami po transplantacji ($0,54 \pm 0,30$ ml/min) - nie była to jednak różnica istotna statystycznie (Tab. 8).

Tab. 7. Występowanie suchości czerwieni warg, zapalenia kąтового warg i suchości błony śluzowej jamy ustnej (2° i 3° nawilżenia) w badaniu klinicznym, u pacjentów w różnym okresie po alloHSCT i w grupie kontrolnej

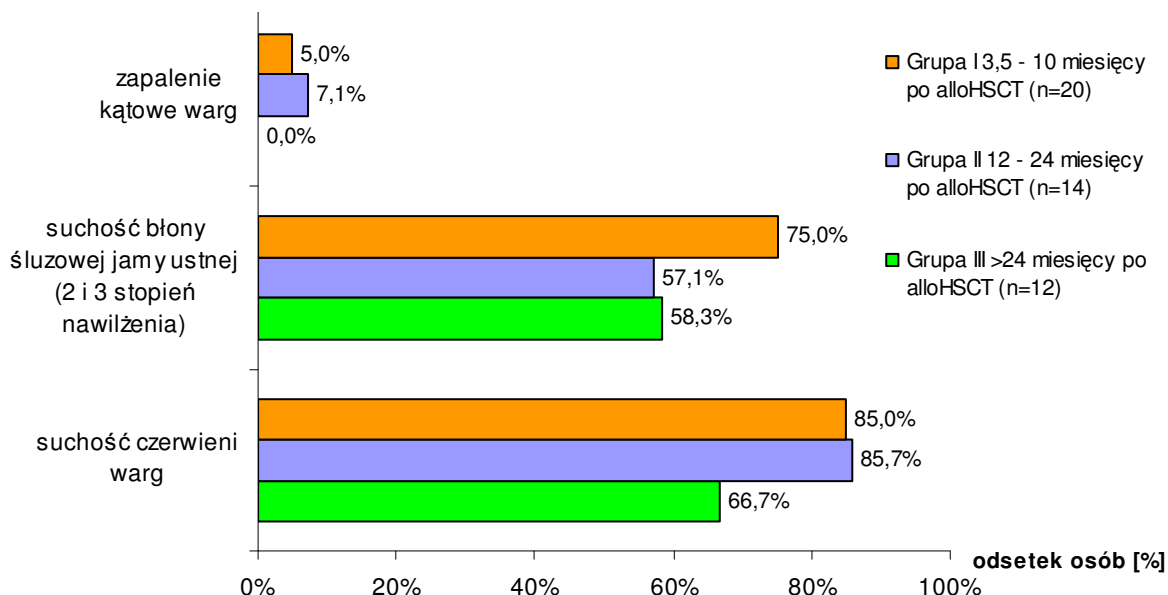
Badane objawy kliniczne			Liczba pacjentów po alloH SCT, u których stwierdzono obecność (+) lub brak (–) badanych objawów klinicznych								GRUPA KONTROLNA (n=27)	
			Grupa I (n=20)		Grupa II (n=14)		Grupa III (n=12)		RAZEM (n=46)			
			(+)	(–)	(+)	(–)	(+)	(–)	(+)	(–)	(+)	(–)
Suchość czerwieni wargowej			17	3	12	2	8	4	37	9	2	25
Suchość błony śluzowej jamy ustnej (2° i 3° nawilżenia)			15	5	8	6	7	5	30	16	6	21
Zapalenie kątowe warg			1	19	1	13	0	12	2	44	0	27
LICZBA I ODSETEK OSÓB, U KTÓRYCH:	NIE STWIERDZONO ŻADNEGO Z POWYŻSZYCH OBJAWÓW	n	1 (5,0%) ^a		1 (7,1%) ^b		4 (33,3%)		6 (13,0%) ^{c, e}		21 (77,8%) ^{d, e}	
	STWIERDZONO PRZYNAJMNIEJ JEDEN Z POWYŻSZYCH OBJAWÓW	n	19 (95%) ^{a, f}		13 (92,9%) ^b		8 (66,7%) ^f		40 (87,0%) ^e		6 (22,2%) ^d	

Istotność różnic oceniana testem chi-kwadrat: * $p < 0,05$ f-f *** $p < 0,001$ a-a, b-b, c-c, d-d, e-e

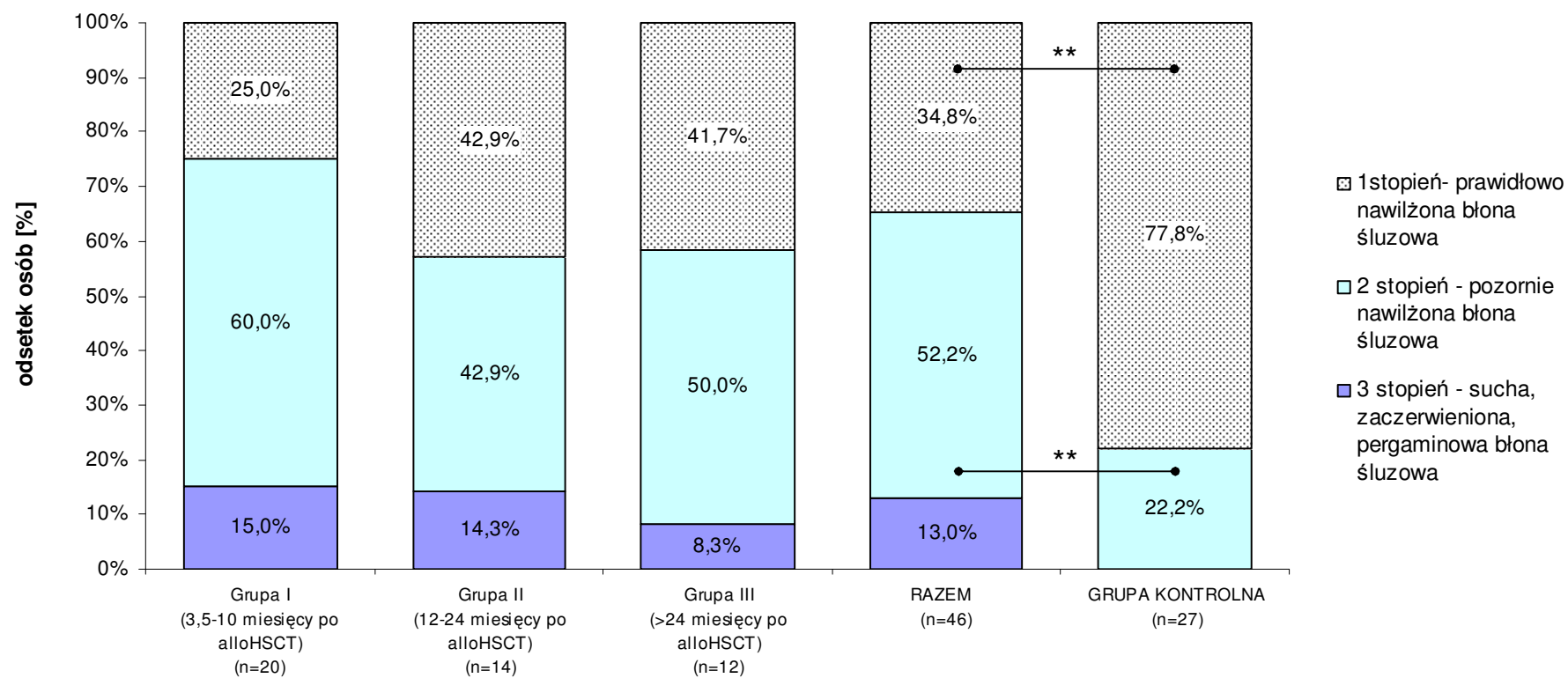
Ryc. 4. Odsetek osób, u których w badaniu przedmiotowym stwierdzono występowanie suchości czerwieni wargowej, suchości błony śluzowej jamy ustnej i zapalenia kąтового warg w całej badanej grupie osób po alloHSCT w porównaniu do grupy kontrolnej.



Ryc. 5. Odsetek osób, u których w badaniu przedmiotowym stwierdzono występowanie suchości czerwieni wargowej, suchości błony śluzowej jamy ustnej i zapalenia kąтового warg w różnym okresie po alloHSCT.



Ryc. 6. Odsetek osób z różnym stopniem nawilżenia błony śluzowej jamy ustnej (ocenianym w skali trzystopniowej) z uwzględnieniem czasu po alloHSCT.



• ** • różnica istotna statystycznie Istotność różnic oceniana testem chi-kwadrat **p<0,0

Tab. 8. Stopień nawilżenia błony śluzowej jamy ustnej pacjentów po alloHSCT, z uwzględnieniem okresu po transplantacji oraz szybkości wydzielania śliny, w porównaniu do grupy kontrolnej

Stopień nawilżenia błony śluzowej jamy ustnej	Pacjenci po alloHSCT (n=46)						Grupa kontrolna (n=27)		
	Liczba osób				Szybkość wydzielania śliny		Liczba osób	Szybkość wydzielania śliny	
	Grupa I (n=20)	Grupa II (n=14)	Grupa III (n=12)	RAZEM (n=46)	ślina spoczynkowa [ml/min]	ślina stymulowana [ml/min]		ślina spoczynkowa [ml/min]	ślina stymulowana [ml/min]
	n	n	n	n	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$		$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$
Prawidłowo nawilżona błona śluzowa (1° nawilżenia)	5	6	5	16 ^{c, f}	0,41±0,18 ^a	1,2±0,46 ^b	21 ^{c, g}	0,48±0,19 ^h	1,38±0,47 ⁱ
Błona śluzowa nieprawidłowo nawilżona w tym:	15	8	7	30 ^{e, f}	0,17±0,10 ^a	0,49±0,31 ^b	6 ^{e, g}	0,18±0,11 ^h	0,97±0,20 ⁱ
– 2° nawilżenia (błona śluzowa pozornie nawilżona, po kilku sekundach staje się matowa, wałek z ligniny przykleja się do śluzówki);	12	6	6	24 ^d	0,18±0,10	0,54±0,30	6 ^d	0,18±0,11	0,97±0,20
– 3° nawilżenia (błona śluzowa sucha, perłaminowa, zaczerwieniona).	3	2	1	6	0,13±0,12	0,28±0,24	0	-----	-----
Korelacja między szybkością wydzielania śliny a stopniem nawilżenia błony śluzowej, u pacjentów po alloHSCT, oceniana testem Spearmana					r= - 0,659 ***p<0,001	r= - 0,728 ***p<0,001	-----		
Korelacja między czasem po alloHSCT a stopniem nawilżenia błony śluzowej, oceniana testem Spearmana					r= - 0,089, p= 0,550 (brak korelacji)		-----		

Istotność różnic oceniana testem U Manna – Whitney: **p<0,01 h-h, i-i ***p<0,001 a-a, b-b,
Istotność różnic oceniana testem chi-kwadrat: *p<0,05 d-d ***p<0,01 c-c, e-e, g-g ***p<0,001 f-f

7.1.2. Częstość występowania suchości czerwieni warg, zapalenia kąтового warg i suchości błony śluzowej jamy ustnej, w zależności od rozwoju cGvHD.

Tabela 9 przedstawia wyniki badania przedmiotowego, przeprowadzonego w grupie pacjentów po alloHSCT pod kątem obecności suchości czerwieni wargowej, suchości błony śluzowej jamy ustnej oraz zapalenia kąтового warg, w zależności od występowania lub braku przewlekłej postaci choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi”.

Każdy z wymienionych powyżej objawów, mogących świadczyć o zaburzeniu wydzielania śliny występował częściej u osób cierpiących na cGvHD niż w grupie osób bez cGvHD. Stwierdzone różnice miały jednak znaczenie statystyczne tylko w przypadku występowania suchości czerwieni wargowej ($p<0,05$). Brak jakiegokolwiek z badanych objawów sugerujących nieprawidłowe wydzielanie śliny stwierdzono u 2 osób chorujących na cGvHD (6,7%) oraz u 4 osób bez objawów tej choroby (25%), różnica ta nie była istotna statystycznie.

U pacjentów z cGvHD najczęściej, bo aż w 90% przypadków występowała suchość czerwieni wargowej ($p<0,001$), następnie suchość błony śluzowej jamy ustnej (73,3% badanych) ($p<0,01$), a najrzadziej zapalenie kątowe warg (6,7%). Dla porównania suchość czerwieni wargowej stwierdzono u 62,5% badanych bez cGvHD, suchość błony śluzowej jamy ustnej u 50%, a zapalenia kąтового warg nie zaobserwowano u żadnego z pacjentów należących do tej grupy.

Nie stwierdzono istotnej korelacji pomiędzy czasem trwania cGvHD a stopniem nawilżenia błony śluzowej jamy ustnej.

Tab. 9. Występowanie suchości czerwieni warg, suchości błony śluzowej jamy ustnej i zapalenia kąтового warg u pacjentów po alloHSCT, w zależności od rozwoju cGvHD

Badane objawy kliniczne			Liczba i odsetek pacjentów po alloHSCT, u których stwierdzono występowanie (+) lub brak (–) poszczególnych objawów			
			Pacjenci z cGvHD (n=30)		Pacjenci bez cGvHD (n=16)	
			(+)	(–)	(+)	(–)
Suchość czerwieni wargowej			27 (90%) ^{a, c}	3 (10%) ^c	10 (62,5%) ^a	6 (37,5%)
Suchość błony śluzowej jamy ustnej (2° i 3° nawilżenia)			22 (73,3%) ^d	8 (26,7%) ^d	8 (50,0%)	8 (50,0%)
Zapalenie kątowe warg			2 (6,7%) ^f	28 (93,3%) ^f	0 (0%)	16 (100%)
LICZBA I ODSETEK OSÓB, U KTÓRYCH:	NIE STWIERDZONO ŻADNEGO Z POWYŻSZYCH OBJAWÓW	n	2 (6,7%) ^b		4 (25%) ^c	
	STWIERDZONO PRZYNAJMNIEJ JEDEN Z POWYŻSZYCH OBJAWÓW		28 (93,3%) ^b		12 (75%) ^c	
trwania cGvHD a stopniem nawilżenia błony śluzowej jamy ustnej oceniana testem Spearmana			r= 0,053; p = 0,728 korelacja nieistotna		_____	

Istotność różnic oceniana testem chi-kwadrat : * $p<0,05$ a-a ** $p<0,01$ c-c, d-d *** $p<0,001$ b-b, e-e, f-f

7.1.3. Częstość występowania suchości czerwieni warg, zapalenia kąтового warg i suchości błony śluzowej jamy ustnej w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji.

Tabela 10 przedstawia wyniki badania przedmiotowego przeprowadzonego pod kątem występowania objawów mogących mieć związek z obniżonym wydzielaniem śliny, u pacjentów po alloHSCT, w zależności od rodzaju terapii zastosowanej ramach przygotowania do transplantacji. W analizie uwzględniano wyłącznie pacjentów z Grupy I i II.

Zarówno w grupie poddanej chemioterapii, jak i w grupie po chemio - radioterapii, istotną statystycznie większość stanowili pacjenci, u których obserwowano przynajmniej jeden z omawianych objawów. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic w występowaniu suchości czerwieni wargowej, suchości błony śluzowej jamy ustnej oraz zapalenia kąтового warg pomiędzy analizowanymi grupami.

Tab. 10. Występowanie suchości czerwieni warg, suchości błony śluzowej jamy ustnej i zapalenia kąтового warg u pacjentów po alloHSCT, z uwzględnieniem rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji

Badane objawy kliniczne			Liczba i odsetek pacjentów po alloHSCT, u których stwierdzono występowanie (+) lub brak (–) poszczególnych objawów			
			Pacjenci po chemioterapii (n=23)		Pacjenci po chemio i radioterapii (n=11)	
			(+)	(–)	(+)	(–)
Suchość czerwieni wargowej			20 (87,0%)	3 (13,0%)	9 (81,8%)	2 (18,2%)
Suchość błony śluzowej jamy ustnej (2° i 3° nawilżenia)			16 (69,7%)	7 (30,4%)	7 (63,6%)	4 (36,4%)
Zapalenie kąтового warg			1 (4,3%)	22 (95,7%)	1 (9,1%)	10 (90,9%)
LICZBA I ODSETEK OSÓB, U KTÓRYCH:	NIE STWIERDZONO ŻADNEGO Z POWYŻSZYCH OBJAWÓW	n	0 (0%) ^a		2 (18,2%) ^b	
	STWIERDZONO PRZYNAJMNIJ JEDEN Z POWYŻSZYCH OBJAWÓW	n	23 (100%) ^a		9 (81,8%) ^b	

Istotność różnic oceniana testem chi-kwadrat ***p<0,001 a-a **p<0,01 b-b

7.2. Pozostałe zmiany występujące na błonie śluzowej jamy ustnej.

7.2.1. Rodzaj i częstość występowania zmian, z uwzględnieniem okresu po alloHSCT.

W Tabeli 11 oceniono, na podstawie badania przedmiotowego, występowanie różnych zmian na błonie śluzowej jamy ustnej pacjentów po alloHSCT, z uwzględnieniem czasu, jaki upłynął od momentu transplantacji oraz w porównaniu z grupą kontrolną.

U większości pacjentów poddanych transplantacji, z różną częstotliwością występowały: zmiany lichenoidalne siateczkowate, plamy białe, plamy rumieniowe, ogniskowe złuszczenie nabłonka, pęcherze i pęcherzyki, nadżerki i owrzodzenia, zmiany barwnikowe, język geograficzny, obfity, trudno usuwalny nalot na języku, oraz objawy zapalenia zanikowego błony śluzowej jamy ustnej. Natomiast powyższych zmian nie obserwowano u żadnego z badanych należących do grupy kontrolnej. Zarówno w grupie pacjentów po alloHSCT, jak też w grupie kontrolnej nie stwierdzono także przypadku mikrostomii.

Co najmniej jedną zmianę w jamie ustnej miało 78,3% pacjentów po alloHSCT. Najczęściej obserwowano obfity nalot na powierzchni grzbietowej języka (60,1%), a następnie zmiany lichenoidalne o charakterze siateczkowatym oraz ogniskowe złuszczenie nabłonka (po 37%). Nieco rzadziej występowały plamy rumieniowe (17,4%), objawy zapalenia zanikowego błony śluzowej jamy ustnej (13%) oraz pęcherze i pęcherzyki (10,9%). Nadżerki i owrzodzenia oraz język geograficzny miało po 8,7% chorych. Najrzadziej obserwowano plamy białe i zmiany barwnikowe (po 4,3% badanych).

Szczegółowa analiza występowania zmian na błonie śluzowej jamy ustnej i języka, w zależności od czasu po transplantacji wykazała, że w okresie od 3,5 do 10 miesięcy od zabiegu (Grupa I) zmiany te występowały u 100% badanych, natomiast w miarę upływu czasu frekwencja występowania zmian patologicznych zmniejszała się i wynosiła: 71,4% w okresie od 12 do 24 miesięcy po alloHSCT (Grupa II) oraz 50% w okresie powyżej 24 miesięcy (Grupa III) (różnica między Grupą I i III była istotna statystycznie, $p < 0,001$).

Wśród badanych należących do Grupy I przeważał obfity, trudno usuwalny nalot na języku (75%) oraz zmiany lichenoidalne siateczkowate (40%) i ogniskowe złuszczenie nabłonka (40%), natomiast pozostałe rodzaje zmian występowały rzadziej. W Grupie II również najczęściej spotykano obfity nalot na języku (50%) i zmiany lichenoidalne siateczkowate (42,9%) oraz ogniskowe złuszczenie nabłonka (35,7%). W Grupie II żadna z badanych osób nie miała zmian barwnikowych na błonie śluzowej jamy ustnej. U osób z Grupy III przeważał obfity nalot na języku (50%), a następnie plamy rumieniowe i ogniskowe złuszczenie nabłonka (po 33,3%). Pozostałe zmiany występowały rzadziej (od 8,3% do 25%). W grupie tej nie stwierdzono plam białych, pęcherzy i pęcherzyków, nadżerek i owrzodzeń, zmian barwnikowych oraz języka geograficznego (Tab. 11).

W Tabeli 12 przedstawiono ocenę lokalizacji wykwitów na błonie śluzowej jamy ustnej u pacjentów po alloHSCT. Stwierdzono, że zmiany lokalizowały się przede wszystkim na języku (53 przypadki na 139 zmian – 38,1%), na błonie śluzowej policzków (31 przypadków – 22,3%) oraz na wargach (22 przypadki – 15,8%). Rzadziej zajęte były dziąsła (13 przypadków – 9,4%) i podniebienie twarde (12 przypadków – 8,6%), a następnie okolica podjęzykowa i dno jamy ustnej (6 przypadków – 4,3%). Wykwity na błonie śluzowej podniebienia miękkiego stwierdzono tylko w dwóch przypadkach (Tab. 12).

Zmiany lichenoidalne siateczkowate obserwowano głównie na błonie śluzowej policzków (w 13 przypadkach) i języka (9 przypadków). Wykwity tego rodzaju występowały rzadziej na wargach (5 przypadków), w okolicy podjęzykowej (4 przypadki), na dziąsłach i podniebieniu miękkim (po 2 przypadki) oraz na podniebieniu twardym (1 przypadek) (Tab. 12). Plamy białe stwierdzono wyłącznie na podniebieniu twardym, języku i w okolicy podjęzykowej (po 1 przypadku). Plamy rumieniowe występowały przede wszystkim na podniebieniu twardym (7 przypadków), tylko u 1 osoby stwierdzono je na błonie śluzowej policzków. Ogniska złuszczenia nabłonka stwierdzono na wargach (9 przypadków), policzkach (6 przypadków) i na dziąsłach (5 przypadków). Pęcherze i pęcherzyki występowały w 3 przypadkach na podniebieniu twardym, a w jednym – na błonie śluzowej warg. Nadżerki i owrzodzenia lokalizowały się na policzkach i języku (po 3 przypadki) oraz na wargach i okolicy podjęzykowej (po 1 przypadku). Zmiany barwnikowe stwierdzono tylko w 2 przypadkach i umieszczyły się one na błonie śluzowej policzków. Objawy zapalenia zanikowego obejmowały wargi, język, dziąsła i błonę śluzową policzków (Tab. 12).

Tab. 11. Obecność zmian patologicznych na błonie śluzowej jamy ustnej, stwierdzonych badaniem przedmiotowym u pacjentów w różnym okresie po alloHSCT i w grupie kontrolnej

Zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej			Liczba i odsetek osób, u których stwierdzono poszczególne rodzaje zmian na błonie śluzowej jamy ustnej				
			Grupa I (n=20)	Grupa II (n=14)	Grupa III (n=12)	RAZEM (n=46)	GRUPA KONTROLNA (n=27)
			n	n	n	n	n
Zmiany lichenoidalne siateczkowate			8 (40%)	6 (42,9%)	3 (25%)	17 (37%) ^a	0 (0%) ^a
Plamy białe			1 (5%)	1 (7,1%)	0 (0%)	2 (4,3%)	0 (0%)
Plamy rumieniowe			3 (15%)	1 (7,1%)	4 (33,3%)	8 (17,4%) ^b	0 (0%) ^b
Ogniskowe złuszczenie nabłonka			8 (40%)	5 (35,7%)	4 (33,3%)	17 (37%) ^c	0 (0%) ^c
Pęcherze i pęcherzyki			3 (15%)	2 (14,3%)	0 (0%)	5 (10,9%)	0 (0%)
Nadżerki i owrzodzenia			2 (10%)	2 (14,3%)	0 (0%)	4 (8,7%)	0 (0%)
Zmiany barwnikowe			2 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4,3%)	0 (0%)
Język geograficzny			2 (10%)	2 (14,3%)	0 (0%)	4 (8,7%)	0 (0%)
Obfity, trudno usuwalny nalot na grzbiecie języka			15 (75%)	7 (50%)	6 (50%)	28 (60,1%) ^f	0 (0%) ^f
Objawy zapalenia zanikowego błony śluzowej jamy ustnej			3 (15%)	2 (14,3%)	1 (8,3%)	6 (13,0%)	0 (0%)
LICZBA I ODSETEK OSÓB, U KTÓRYCH:	NIE STWIERDZONO ZMIAN NA BŁONIE ŚLIZOWEJ JAMY USTNEJ	n	0 (0%) ^e	4 (28,6%) ^f	6 (50%)	10 (21,7%) ^{d, g}	27 (100%) ^{d, h}
	STWIERDZONO WYSTĘPOWANIE CO NAJMNIEJ JEDNEJ ZMIANY NA BŁONIE ŚLIZOWEJ JAMY USTNEJ	n	20 (100%) ^{e, i}	10 (71,4%) ^f	6 (50%) ⁱ	36 (78,3%) ^g	0 (0%) ^h

Istotność różnic oceniana testem chi-kwadrat: *p<0,05: b-b, f-f **p<0,01: c-c ***p<0,001: a-a, d-d, e-e, g-g, h-h, i-i, j-j

Tab. 12. Lokalizacja zmian na błonie śluzowej jamy ustnej, na podstawie wszystkich stwierdzonych zmian w grupie pacjentów po alloHSCT

Rodzaj zmian patologicznych	OGÓŁEM LICZBA I ODSĘTEK WSZYSTKICH ZMIAN	Częstość występowania określonych zmian w poszczególnych rejonach błony śluzowej jamy ustnej						
		wargi	policzki	dziąsła	podniebienie twarde	podniebienie miękkie	okolica podjęzykowa i dno jamy ustnej	język
		n	n	n	n	n	n	n
Zmiany lichenoidalne siateczkowate	36 (25,9%)	5	13	2	1	2	4	9
Plamy białe	3 (2,2%)	0	0	0	1	0	1	1
Plamy rumieniowe	8 (5,8%)	0	1	0	7	0	0	0
Ogniskowe złuszczenie nabłonka	20 (14,4%)	9	6	5	0	0	0	0
Pęcherze i pęcherzyki	4 (2,9%)	1	0	0	3	0	0	0
Nadżerki i owrzodzenia	8 (5,8%)	1	3	0	0	0	1	3
Zmiany barwnikowe	2 (1,4%)	0	2	0	0	0	0	0
Język geograficzny	4 (2,9%)	-----	-----	-----	-----	-----	-----	4
Obfity nalot na powierzchni grzbietowej języka	30 (21,6%)	-----	-----	-----	-----	-----	-----	30
Objawy zapalenia zanikowego błony śluzowej jamy ustnej	24 (17,3%)	6	6	6	0	0	0	6
OGÓŁEM LICZBA I ODSĘTEK WSZYSTKICH ZMIAN	139 (100%)	22 (15,8%)	31 (22,3%)	13 (9,4%)	12 (8,6%)	2 (1,4%)	6 (4,3%)	53 (38,1%)

7.2.2. Rodzaj i częstość występowania zmian, w zależności od rozwoju cGvHD.

W Tabeli 13 przeprowadzono analizę obecności zmian na błonie śluzowej jamy ustnej w grupie osób po alloHSCT, u których wystąpiła przewlekła postać choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” i w grupie pacjentów bez objawów tej choroby.

Stwierdzono, że zmiany patologiczne pojawiały się istotnie statystycznie częściej u osób z cGvHD (90%), w porównaniu z pacjentami bez cGvHD (56,3%) ($p < 0,01$). Zmiany lichenoidalne siateczkowate występowały wyłącznie w grupie osób z cGvHD (56,7%) i była to różnica istotna statystycznie ($p < 0,01$). Podobnie nadżerki i owrzodzenia oraz plamy białe obserwowano tylko w tej grupie (kolejno: 13,3% i 6,7%), jednak te różnice nie miały znaczenia statystycznego. Wśród osób chorujących na cGvHD istotnie częściej niż u pacjentów bez cGvHD obserwowano również ogniskowe złuszczenie nabłonka (kolejno: 53,3% i 6,3%) ($p < 0,01$). Zmianą najczęściej występującą w grupie chorujących na cGvHD był obfity, trudno usuwalny nalot na grzbiecie języka (70%), który pojawiał się częściej niż u osób bez cGvHD (43,8%), jednak nie była to różnica istotna statystycznie. Spośród pozostałych zmian u pacjentów z cGvHD częściej stwierdzano plamy rumieniowe i objawy zapalenia zanikowego jamy ustnej, ale również te różnice nie były statystycznie znamienne (Tab. 13).

Tab. 13. Obecność zmian na błonie śluzowej jamy ustnej u pacjentów po alloHSCT, z uwzględnieniem rozwoju cGvHD

Zmiany chorobowe na błonie śluzowej jamy ustnej			Liczba i odsetek osób, u których stwierdzono poszczególne rodzaje zmian na błonie śluzowej jamy ustnej	
			Pacjenci z cGvHD (n=30)	Pacjenci bez cGvHD (n=16)
			n	n
Zmiany lichenoidalne siateczkowate			17 (56,7%) ^a	0 (0%) ^a
Plamy białe			2 (6,7%)	0 (0%)
Plamy rumieniowe			7 (23,3%)	1 (6,3%)
Ogniskowe złuszczenie nabłonka			16 (53,3%) ^b	1 (6,3%) ^b
Pęcherze i pęcherzyki			4 (13,3%)	1 (6,3%)
Nadżerki i owrzodzenia			4 (13,3%)	0 (0%)
Zmiany barwnikowe			1 (3,3%)	1 (6,3%)
Język geograficzny			3 (10,0%)	1 (6,3%)
Obfity, trudno usuwalny nalot na grzbiecie języka			21 (70,0%)	7 (43,8%)
Objawy zapalenia zanikowego błony śluzowej jamy ustnej			5 (16,6%)	1 (6,3%)
LICZBA I ODSETEK OSÓB, U KTÓRYCH:	NIE STWIERDZONO ZMIAN NA BŁONIE ŚLIZOWEJ JAMY USTNEJ	n	3 (10,0%) ^{c, d}	7 (43,8%) ^c
	STWIERDZONO WYSTĘPOWANIE CO NAJMNIEJ JEDNEJ ZMIANY NA BŁONIE ŚLIZOWEJ JAMY USTNEJ	n	27 (90,0%) ^{d, e}	9 (56,3%) ^e

Istotność różnic oceniana testem chi-kwadrat: **p<0,01 a-a, b-b, c-c, e-e ***p<0,001 d-d

7.2.3. Rodzaj i częstość występowania zmian, w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji.

W Tabeli 14 przedstawiono ocenę występowania zmian na błonie śluzowej jamy ustnej w grupie osób, które w ramach przygotowania do alloHSCT zostały poddane wyłącznie chemioterapii i w grupie osób poddanych chemio - radioterapii. W analizie uwzględniano wyłącznie pacjentów należących do Grupy I i II.

Stwierdzono, że ogółem odsetek osób z tego rodzaju zmianami był nieznacznie wyższy w grupie po chemioterapii (91,3%) w porównaniu z osobami po chemio - radioterapii (81,8%). Szczegółowa analiza wykazała, że większość zmian na błonie śluzowej jamy ustnej stwierdzano nieznacznie częściej w grupie osób po chemioterapii. Natomiast w grupie pacjentów po chemio - radioterapii, w porównaniu z grupą po chemioterapii, nieco wyższy był odsetek badanych z obfitym nalotem na języku. Wśród osób poddanych chemio - radioterapii nie było pacjentów z plamami białymi oraz zmianami barwnikowymi. Obserwowane różnice nie miały znaczenia statystycznego.

Tab. 14. Obecność zmian na błonie śluzowej jamy ustnej u pacjentów po alloHSCT, w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji

Zmiany chorobowe na błonie śluzowej jamy ustnej			Liczba i odsetek osób, u których stwierdzono poszczególne rodzaje zmian na błonie śluzowej jamy ustnej	
			Pacjenci po chemioterapii (n=23)	Pacjenci po chemio i radioterapii (n=11)
			n	n
Zmiany lichenoidalne siateczkowate			10 (43,5%)	4 (36,4%)
Plamy białe			2 (8,7%)	0 (0%)
Plamy rumieniowe			2 (8,7%)	2 (18,2%)
Ogniska złuszczenia nabłonka			9 (39,1%)	4 (36,4%)
Pęcherze i pęcherzyki			3 (13,0%)	2 (18,2%)
Nadżerki i owrzodzenia			3 (13,0%)	1 (9,1%)
Zmiany barwnikowe			2 (8,7%)	0 (0%)
Język geograficzny			3 (13,0%)	1 (9,1%)
Obfity, trudno usuwalny nalot na grzbiecie języka			13 (56,5%)	9 (81,8%)
Objawy zapalenia zanikowego błony śluzowej jamy ustnej			4 (17,4%)	1 (9,1%)
LICZBA I ODSETEK OSÓB, U KTÓRYCH:	NIE STWIERDZONO ZMIAN NA BŁONIE ŚLIZOWEJ JAMY USTNEJ	n	2 (8,7%) ^a	2 (18,2%) ^b
	STWIERDZONO WYSTĘPOWANIE CO NAJMNIEJ JEDNEJ ZMIANY NA BŁONIE ŚLIZOWEJ JAMY USTNEJ	n	21 (91,3%) ^a	9 (81,8%) ^b

Istotność różnic oceniana testem chi-kwadrat: **p<0,01 b-b ***p<0,001 a-a

8. Ocena stanu uzębienia u pacjentów po alloHSCT.

W Tabeli 15 przedstawiono podział grupy osób po alloHSCT i grupy kontrolnej, ze względu na liczbę zachowanych zębów własnych. Należy podkreślić, że w grupie pacjentów po alloHSCT wszystkie ekstrakcje zostały dokonane przed rozpoczęciem kondycjonowania (żadna osoba nie utraciła zębów w okresie po transplantacji). W ramach procedury przygotowującej do alloHSCT, ze względu na specyfikę tej terapii, obowiązują rozszerzone wskazania do ekstrakcji, które omówiono we wstępie pracy.

Stwierdzono, że w grupie po transplantacji największy odsetek stanowili pacjenci mający od 26 do 32 zębów (32,6% grupy) oraz od 21 do 25 zębów (30,4%), natomiast mniej było osób z liczbą zachowanych zębów mieszczącą się w przedziale od 18 do 20 zębów (17,4% grupy) i od 11 do 16 zębów (10,9%). U dwóch pacjentów stwierdzono uzębienie resztkowe, a u dalszych dwóch całkowite bezzębie. Natomiast w grupie kontrolnej największy odsetek (81,5%) stanowiły osoby z liczbą zębów mieszczącą się w przedziale od 26 do 32 zębów, a pozostałe osoby (18,5%) miały od 21 do 25 zachowanych zębów (Tab. 15).

Jak wynika z danych przedstawionych w Tabeli 16, liczba zachowanych zębów w grupie po transplantacji (21,1±8,1) była istotnie statystycznie niższa od liczby zachowanych zębów przez osoby z grupy kontrolnej (28,3±3,2) (p<0,001).

Zarówno w grupie pacjentów po alloHSCT, jak i w grupie kontrolnej występowała istotna statystycznie, korelacja ujemna między wiekiem badanych a liczbą zachowanych zębów własnych (p<0,01) (Tab. 16).

Tab. 15. Podział badanych ze względu na liczbę zachowanych zębów i posiadane uzupełnienia protetyczne*

Liczba zachowanych zębów własnych	Liczba i odsetek osób z poszczególną liczbą zachowanych zębów własnych		Liczba osób po alloHSCT mających uzupełnienia protetyczne
	Pacjenci po alloHSCT	Grupa kontrolna	
	n	n	
0	2 (4,3%)	0	2
1	1 (2,1%)	0	0
2	1 (2,1%)	0	1
11 - 16	5 (10,9%)	0	5
18 - 20	8 (17,4%)	0	2
21 - 25	14 (30,4%)	5 (18,5%)	1
26 - 32	15 (32,6%)	22 (81,5%)	1
RAZEM	46 (100%)	27 (100%)	12

* U osób po alloHSCT wszystkie ekstrakcje zostały dokonane przed rozpoczęciem kondycjonowania. Żaden z pacjentów nie utracił zębów po transplantacji.

Tab. 16. Liczba zachowanych zębów własnych u pacjentów będących w różnym okresie po alloHSCT i w grupie kontrolnej

Badana grupa	Wiek	Czas po alloHSCT	Liczba zachowanych zębów własnych		
	$\bar{x} \pm \delta$	miesiące	$\bar{x} \pm \delta$	Me	zakres
Grupa I (n=20)	41,6±10,4	3,5 - 10	18,1±8,9	20,5	0 - 31
Grupa II (n=14)	31,4±7,7	12 - 24	25,6±3,6	26,5	19 - 30
Grupa III (n=12)	41,0±10,5	27 - 84	20,8±8,3	23,0	1 - 29
RAZEM (n=46)	38,3±10,5	3,5 - 84	21,1±8,1^a	23,0	0 - 31
GRUPA KONTROLNA (n=27)	38,1±10,1	—	28,3±3,2^a	29,0	21 - 32
Korelacja między liczbą zachowanych zębów a wiekiem badanych osób, oceniana testem Spearmana		Pacjenci po alloHSCT	r= - 0,612 ** p<0,01		
		Grupa kontrolna	r= - 0,477 ** p<0,01		

Istotność różnic oceniana testem U Manna-Whitneya:***p<0,001 a-a

8.1. Występowanie próchnicy zębów z uwzględnieniem okresu po alloHSCT oraz wybranych właściwości śliny i zmian w ekosystemie jamy ustnej.

W Tabeli 17 oraz na Rycinach 7, 8 przedstawiono rezultaty badania stanu uzębienia pacjentów po alloHSCT i osób z grupy kontrolnej w aspekcie występowania próchnicy czynnej i efektów leczenia próchnicy. Z analizy wyłączono 2 chorych po transplantacji z całkowitym bezzębem.

Jak wynika z uzyskanych danych, frekwencja próchnicy czynnej wynosiła 95,5% w grupie osób po alloHSCT i była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z frekwencją próchnicy obserwowaną w grupie kontrolnej (85,2%) (p<0,05). W okresie od 3,5 do 10 miesięcy po zabiegu (Grupa I) próchnicę czynną stwierdzono u 88,9% badanych, natomiast w okresach późniejszych (Grupa II i III) frekwencja próchnicy czynnej wynosiła 100% (Tab. 17).

Natężenie próchnicy czynnej oceniano za pomocą liczb P, Pp oraz wskaźnika indywidualnego, powierzchniowego natężenia próchnicy (IPNP). Wartości każdej z tych liczb były istotnie statystycznie

wyższe w grupie osób po alloHSCT w porównaniu z grupą kontrolną, przy czym średnie wartości w obu tych grupach wynosiły kolejno: liczba **P**: $6,9 \pm 4,5$ i $4,2 \pm 2,6$; liczba **Pp**: $11,8 \pm 10,2$ i $5,9 \pm 4,1$; wskaźnik **IPNP**: $0,13 \pm 0,15$ i $0,04 \pm 0,03$ (Tab. 17).

Liczba **P**, **Pp** oraz wskaźnik **IPNP** przyjmowały najwyższe średnie wartości w Grupie II (odpowiednio: $10,3 \pm 4,8$; $18,8 \pm 11,8$; $0,20 \pm 0,19$) i różnice te były statystycznie istotne w porównaniu z Grupą I, gdzie średnia wartość liczby **P** wynosiła $4,7 \pm 3,9$, liczby **Pp**: $6,8 \pm 6,6$ i wskaźnika **IPNP**: $0,07 \pm 0,06$. Istotną statystycznie różnicę, odnoszącą się do wskaźnika **IPNP**, stwierdzono także pomiędzy Grupą I i III ($p < 0,05$) (Tab. 17). Ponadto stwierdzono występowanie istotnej statystycznie, dodatniej korelacji pomiędzy wartością liczb **Pp** i wskaźnika **IPNP** a czasem, jaki upłynął od momentu transplantacji ($p < 0,05$) (Ryc. 7, 8).

Stan uzębienia badanych osób oceniano także pod kątem liczby zębów z próchnicą wyleczoną (liczba **W**) oraz liczby powierzchni zębowych wypełnionych z powodu próchnicy (liczba **Wp**). Stwierdzono, że zarówno wartości liczby **W**, jak również liczby **Wp** były istotnie statystycznie niższe u osób po transplantacji w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,001$), a ich średnie wynosiły kolejno: liczba **W**: $4,9 \pm 3,9$ i $10,1 \pm 5,8$; liczba **Wp**: $13,0 \pm 10,5$ i $26,1 \pm 18,9$ (Tab. 17).

W Tabeli 17 przeprowadzono także ocenę efektów leczenia próchnicy na podstawie analizy wskaźnika leczenia (**W/P+W**). W analizie pominięto 1 osobę z grupy pacjentów po alloHSCT i 1 osobę z grupy kontrolnej, u których **P+W=0**. Wskaźnik leczenia próchnicy przyjmował istotnie statystycznie niższą wartość w całej badanej populacji pacjentów po alloHSCT ($0,40 \pm 0,29$), w porównaniu z grupą kontrolną ($0,69 \pm 0,23$) ($p < 0,001$). Wśród osób po transplantacji wskaźnik leczenia próchnicy przyjmował najwyższe średnie wartości w Grupie I ($0,47 \pm 0,3$), natomiast w pozostałych grupach wartości te były mniejsze (w Grupie II: $0,35 \pm 0,26$, w Grupie III: $0,38 \pm 0,30$). Różnice te nie były jednak statystycznie istotne, nie stwierdzono także istotnej statystycznie korelacji pomiędzy wartością wskaźnika leczenia a czasem po alloHSCT (Tab. 17).

Na podstawie danych przedstawionych w Tabeli 18 stwierdzono, że w badanej grupie pacjentów po alloHSCT nie występowała istotna zależność pomiędzy liczbą **P** i liczbą **Pp**, oraz wskaźnikiem **IPNP**, a szybkością wydzielania śliny, zarówno spoczynkowej, jak i stymulowanej.

W Tabeli 19 zaprezentowano analizę występowania próchnicy czynnej w grupie osób po alloHSCT i w grupie kontrolnej, w zależności od zdolności buforowej śliny stymulowanej. Jak wynika z przedstawionych danych, w grupie pacjentów po alloHSCT średnie wartości liczb **Pp** oraz wskaźnika **IPNP** były nieznacznie niższe u pacjentów z wysoką zdolnością buforową w porównaniu z pacjentami z niską zdolnością buforową śliny. W grupie pacjentów po transplantacji mających wysoką zdolność buforową, średnia wartość liczby **P** była równa $7,5 \pm 3,7$; liczby **Pp**: $11,2 \pm 6,6$, a wskaźnika **IPNP**: $9,7 \pm 6,1$. Dla porównania, w grupie badanych o niskiej zdolności buforowej śliny średnia wartość liczby **P** wynosiła $7,1 \pm 5,5$, liczby **Pp**: $13,8 \pm 14,6$, a wskaźnika **IPNP**: $12,6 \pm 14,5$. Porównując wartości liczb **P** i **Pp** oraz wskaźnika **IPNP** pomiędzy osobami z taką samą zdolnością buforową śliny, które należały do grupy pacjentów po alloHSCT oraz do grupy kontrolnej stwierdzono, że w przypadku wysokiej zdolności buforowej, wartości te były istotnie statystycznie niższe w grupie kontrolnej ($p < 0,01$) (Tab. 19).

W Tabeli 20 przedstawiono analizę występowania próchnicy zębów w zależności od miana *Streptococcus mutans* (CFU/ml) w ślinie stymulowanej chorych po alloHSCT oraz u osób z grupy kontrolnej. Jak wynika z uzyskanych danych, w grupie pacjentów po alloHSCT wartości liczb **P**, **Pp** oraz

wskaźnika **IPNP** były wyższe u osób o wysokim mianie *Streptococcus mutans* ($\geq 10^5$ CFU/ml) w porównaniu z grupą pacjentów o niskim mianie tej bakterii ($< 10^5$ CFU/ml), a średnie wartości wynosiły odpowiednio: liczba **P**: $7,6 \pm 4,9$ i $5,8 \pm 2,8$; liczba **Pp**: $13,3 \pm 11,6$ i $8,6 \pm 6,5$; wskaźnik **IPNP**: $14,1 \pm 15,5$ i $8,2 \pm 5,9$. Różnica odnosząca się do wskaźnika **IPNP** była istotna statystycznie ($p < 0,05$). Podobną zależność obserwowano w grupie kontrolnej, gdzie wartości liczb **P**, **Pp** oraz wskaźnika **IPNP** były wyższe u osób o wysokim mianie *Streptococcus mutans*, w porównaniu z osobami o niskim mianie tej bakterii (odpowiednio liczba **P**: $5,8 \pm 1,9$ i $3,5 \pm 2,6$; liczba **Pp**: $8,9 \pm 4,5$ i $4,7 \pm 3,7$; wskaźnik **IPNP**: $6,9 \pm 3,4$ i $3,5 \pm 2,6$), przy czym w każdym przypadku były to różnice istotne statystycznie (Tab. 20). Porównując średnie wartości liczb **P**, **Pp** oraz wskaźnika **IPNP** pomiędzy osobami po alloHSCT a osobami z grupy kontrolnej, u których wyhodowano taką samą liczbę kolonii *Streptococcus mutans*, stwierdzono, że były one zawsze niższe wśród badanych z grupy kontrolnej, a istotne różnice wystąpiły przy porównaniu wskaźnika **IPNP** ($p < 0,05$) (Tab. 20).

Tabela 21 przedstawia średnie wartości liczb **P**, **Pp** oraz wskaźnika **IPNP** u pacjentów po alloHSCT oraz osób z grupy kontrolnej, w zależności od miana *Lactobacillus acidophilus*. W grupie badanych po alloHSCT, osoby z wysokim i niskim mianem tej bakterii miały zbliżone wartości liczby **P** ($7,1 \pm 4,7$ i $6,9 \pm 3,7$), liczby **Pp** ($12,1 \pm 10,9$ i $11,5 \pm 9,5$) oraz wskaźnika **IPNP** ($12,5 \pm 13,9$ i $11,0 \pm 10,8$).

Porównując wartości liczb **P**, **Pp** oraz wskaźnika **IPNP** w grupach osób po alloHSCT i osób z grupy kontrolnej, mających takie samo miano *Lactobacillus acidophilus* stwierdzono, że w każdym przypadku były one niższe w grupie kontrolnej, przy czym różnica między pacjentami po alloHSCT a grupą kontrolną była istotna statystycznie tylko w przypadku niskiego miana *Lactobacillus acidophilus* ($p < 0,05$) (Tab. 21).

Jak wynika z Ryciny 9, u pacjentów po transplantacji stwierdzono istotną statystycznie, dodatnią korelację między wskaźnikiem **IPNP** a wskaźnikiem **OHI**, opisującym stan higieny jamy ustnej ($p < 0,05$).

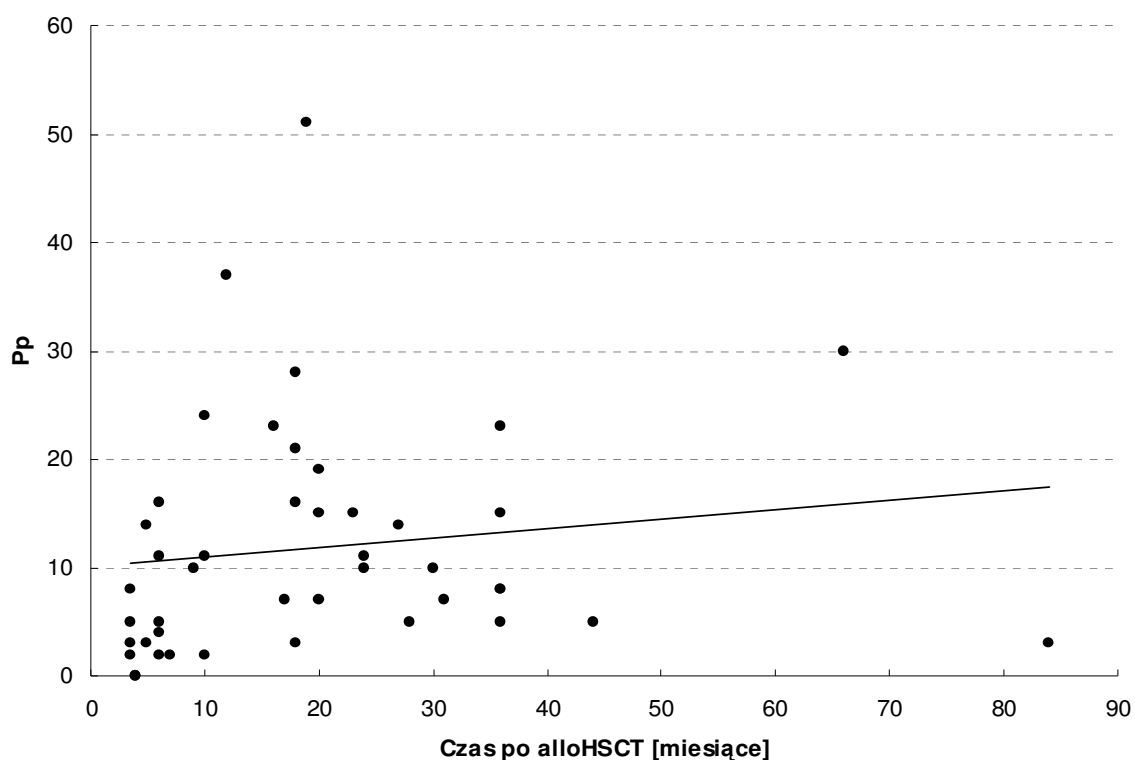
Tab. 17. Stan uzębienia w aspekcie próchnicy czynnej, z uwzględnieniem okresu po alloHSCT i w porównaniu do grupy kontrolnej

Badana grupa	Czas po alloHSCT	Średni wiek pacjentów	Frekwencja próchnicy czynnej	Liczba P	Liczba Pp	Wskaźnik IPNP	Liczba W	Liczba Wp	Wskaźnik leczenia próchnicy
	zakres	$\bar{x} \pm \delta$	[%]	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$
Grupa I (n=18)*	3,5 - 10	40,7±10,6	88,9	4,7±3,9 ^h	6,8±6,6 ⁱ	0,07±0,06 ^{j,k}	4,5±3,6	9,9±8,43	0,47±0,30
Grupa II (n=14)	12 - 24	31,4±7,7	100	10,3±4,8 ^h	18,8±11,8 ⁱ	0,20±0,19 ^j	5,3±4,1	18,3±12,75	0,35±0,26
Grupa III (n=12)	27 - 84	41,0±10,5	100	6,4±3,2	11,1±9,3	0,16±0,17 ^k	5,2±4,7	11,6±8,83	0,38±0,30
RAZEM (n= 44)*	3,5 - 84	37,6±10,5	95,5^a	6,9±4,5^b	11,8±10,2^c	0,13±0,15^d	4,9±3,9^e	13,0±10,5^f	0,40±0,29^g
GRUPA KONTROLNA (n=27)	————	38,1±10,1	85,2^a	4,2±2,6^b	5,9±4,1^c	0,04±0,03^d	10,1±5,8^e	26,1±18,9^f	0,69±0,23^g
Korelacja pomiędzy wskaźnikiem leczenia próchnicy a czasem po alloHSCT oceniana testem Spearmana: r=-0,178; p=0,247 (korelacja nieistotna)									

*Z analizy wyłączono 2 osoby z całkowitym bezzębiem

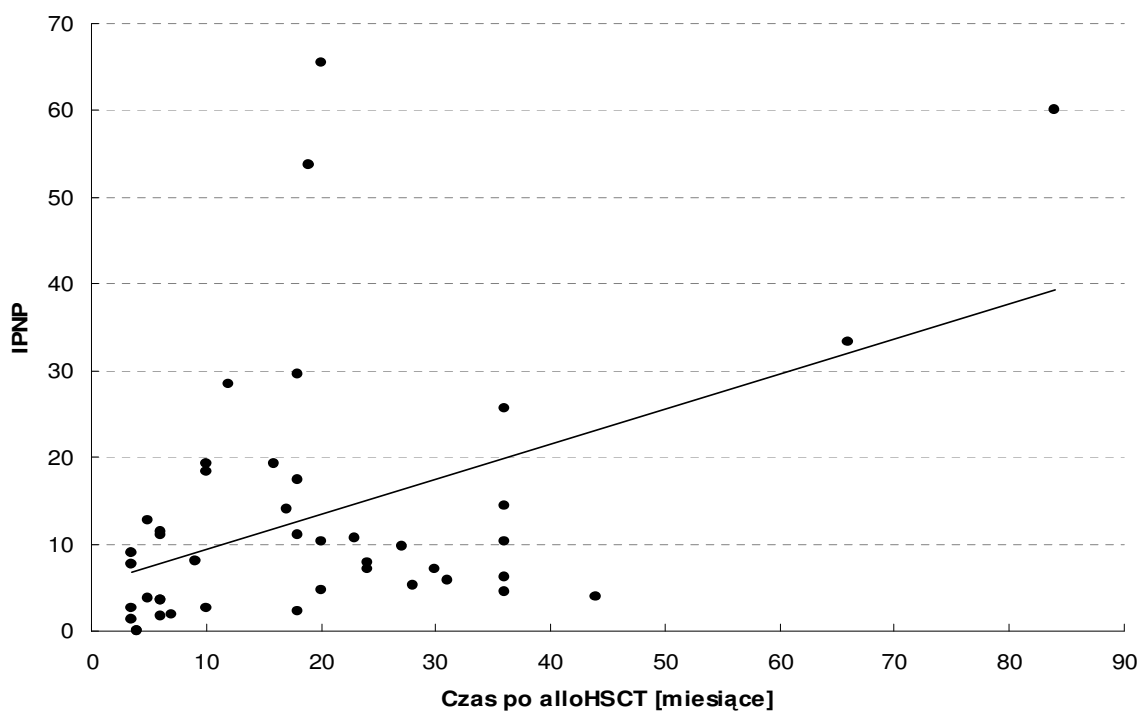
Istotność różnic oceniana testem U Manna-Whitneya: *p<0,05 b-b, j-j, k-k **p<0,01 c-c, h-h, i-i ***p<0,001 d-d, e-e, f-f, g-g

Ryc. 7. Korelacja pomiędzy **czasem**, jaki upłynął od alloHSCT a wartością liczby **Pp**.



Istotność korelacji oceniana testem Spearmana, $r=0,333$, $*p<0,05$

Ryc. 8. Korelacja pomiędzy **czasem**, jaki upłynął od alloHSCT a wartością wskaźnika **IPNP**.



Istotność korelacji oceniana testem Spearmana, $r=0,370$, $*p<0,05$

Tab. 18. Ocena zależności pomiędzy szybkością wydzielania śliny spoczynkowej i stymulowanej a występowaniem próchnicy czynnej u pacjentów po alloHSCT

Pacjenci po alloHSCT	Czas po alloHSCT	Szybkość wydzielania śliny		Korelacja pomiędzy występowaniem próchnicy czynnej a szybkością wydzielania śliny spoczynkowej i stymulowanej, oceniana testem Spearmana		
		ml/min		Liczba P	Liczba Pp	Wskaźnik IPNP
44*	3,5 - 84	ślina spoczynkowa	0,25±0,18	r= - 0,097; p= 0,420 (NS)	r= - 0,073; p=0,541 (NS)	r= - 0,155; p= 0,194 (NS)
		ślina stymulowana	0,75±0,52	r= - 0,114; p= 0,343 (NS)	r= - 0,110; p=0,358 (NS)	r= - 0,207; p= 0,083 (NS)

* Z badania wyłączono 2 osoby z całkowitym bezzębiem

NS – korelacja nieistotna

Tab. 19. Występowanie próchnicy czynnej w grupie osób po alloHSCT i w grupie kontrolnej, w zależności od zdolności buforowej śliny stymulowanej

Badana grupa	Zdolność buforowa	Liczba osób, u których stwierdzono określoną zdolność buforową	Próchnica czynna		
			Liczba P	Liczba Pp	Wskaźnik IPNP
		[n]	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$
Pacjenci po alloHSCT (n=43)*	niska	16 (37,2%)	7,1±5,5	13,8±14,6	12,6±14,5
	średnia	15 (34,9%)	6,7±4,1	10,7±8,1	13,9±16,5
	wysoka	12 (27,9%)	7,5±3,7 ^a	11,2±6,6 ^b	9,7±6,1 ^c
Grupa kontrolna (n=27)	niska	1 (3,7%)	5,0	8,0	5,7
	średnia	15 (55,6%)	4,6±2,6	6,7±4,0	4,8±3,1
	wysoka	11 (40,7%)	3,5±2,5 ^a	4,7±4,1 ^b	3,6±3,6 ^c

*Z analizy wyłączono 1 osobę, od której nie udało się pobrać śliny ze względu na znaczną kserostomię oraz 2 osoby z całkowitym bezzębiem

Istotność różnic oceniana testem U Manna – Whitneya **p<0,01 a-a, b-b, c-c

Tab. 20. Występowanie próchnicy czynnej u osób po alloHSCT i w grupie kontrolnej, w zależności od miana *Streptococcus mutans* w ślinie stymulowanej

Badana grupa	Liczba kolonii <i>Streptococcus mutans</i> w 1 ml śliny	Liczba i odsetek osób, u których stwierdzono określone miano <i>Streptococcus mutans</i>	Próchnica czynna		
			Liczba P	Liczba Pp	Wskaźnik IPNP
	CFU/ml	n	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$
Pacjenci po alloHSCT (n= 43)*	< 10 ⁵	14 (32,6%)	5,8±2,8	8,6±6,5	8,2±5,9 ^{a, f}
	≥ 10 ⁵	29 (67,4%)	7,6±4,9	13,3±11,6	14,1±15,5 ^{b, f}
Grupa kontrolna (n=27)	< 10 ⁵	19 (70,4%)	3,5±2,6 ^c	4,7±3,7 ^d	3,5±2,6 ^{a, c}
	≥ 10 ⁵	8 (29,6%)	5,8±1,9 ^c	8,9±4,5 ^d	6,9±3,4 ^{b, c}

*Z analizy wyłączono 1 osobę, od której nie udało się pobrać śliny, ze względu na znaczną kserostomię oraz 2 osoby z całkowitym bezzębiem. Istotność różnic oceniana testem U Manna-Whitney'a: *p<0,05 a-a, b-b, c-c, e-e, f-f

**p<0,01 d-d

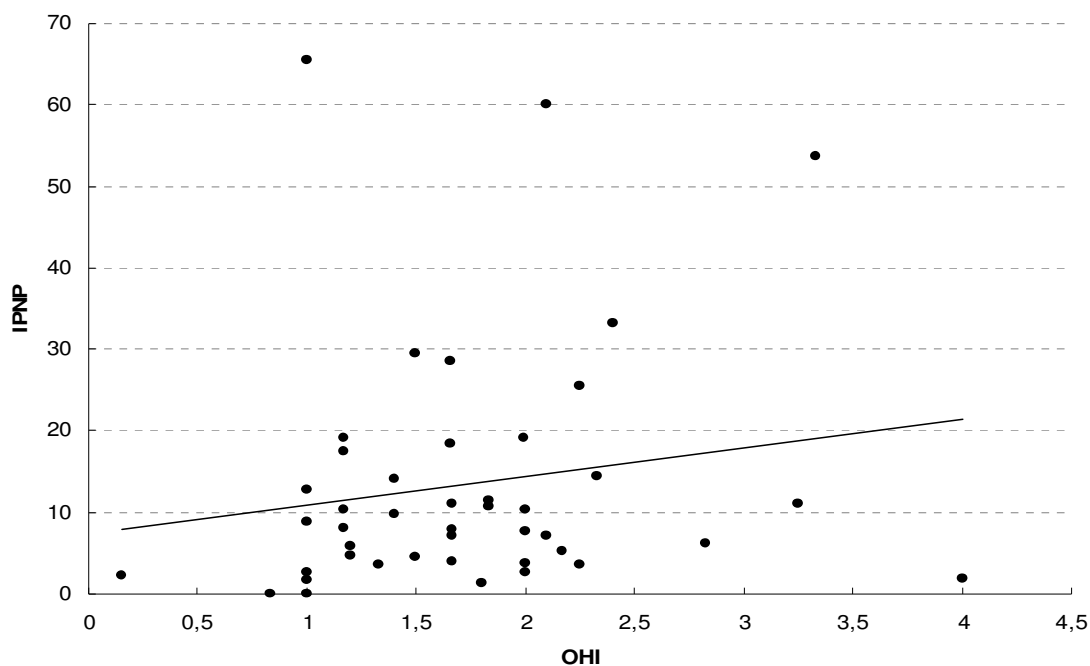
Tab. 21. Występowanie próchnicy czynnej u osób po alloHSCT i w grupie kontrolnej, w zależności od miana *Lactobacillus acidophilus* w ślinie stymulowanej

Badana grupa	Liczba kolonii <i>Lactobacillus acidophilus</i> w 1 ml śliny	Liczba i odsetek osób, u których stwierdzono określone miano <i>Lactobacillus acidophilus</i>	Próchnica czynna		
			Liczba P	Liczba Pp	Wskaźnik IPNP
	CFU/ml	n	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$
Pacjenci po alloHSCT (n= 43)*	$< 10^5$	8 (18,6%)	6,9±3,7 ^a	11,0±9,5 ^b	11,0±10,8 ^c
	$\geq 10^5$	35 (81,4%)	7,1±4,7	12,1±10,9	12,5±13,9
Grupa kontrolna (n=27)	$< 10^5$	18 (66,7%)	3,8±3,1 ^a	5,1±4,2 ^b	3,7±3,1 ^c
	$\geq 10^5$	9 (33,3%)	4,8±1,1	7,7±3,4	5,7±3,3

Istotność różnic oceniana testem U Manna-Whitneya: *p<0,05 a-a, b-b, c-c

$< 10^5$ – niskie miano drobnoustrojów; $\geq 10^5$ - wysokie miano drobnoustrojów

Ryc. 9. Korelacja pomiędzy wartością wskaźnika **IPNP** a wartością wskaźnika **OHI** w grupie pacjentów po alloHSCT.



Korelacja oceniana testem Spearmana, $r = 0,301$; ****p<0,05**

8.2. Występowanie próchnicy zębów w zależności od rozwoju cGvHD.

W Tabeli 22 porównano występowanie próchnicy czynnej pomiędzy grupą osób, u których wystąpiła przewlekła postać choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” a grupą pacjentów, u których choroba ta nie występowała. Z analizy wyłączono 2 osoby z całkowitym bezzębciem.

Jak wynika z przedstawionych danych, osoby z cGvHD były bardziej dotknięte próchnicą czynną. W grupie tej stwierdzono wyższe wartości liczb **P**, **Pp** oraz wskaźnika **IPNP** w porównaniu z osobami bez tej choroby. Różnice dotyczące wskaźnika **IPNP** były statystycznie istotne ($p<0,001$).

Stwierdzono ponadto istotną statystycznie korelację dodatnią pomiędzy wskaźnikiem **IPNP** a czasem trwania cGvHD ($p<0,05$) (Tab. 22).

Tab. 22. Występowanie próchnicy czynnej w zależności od rozwoju cGvHD

Badane parametry		Pacjenci z cGvHD (n=29)*		Pacjenci bez cGvHD (n=15)*	
		$\bar{x} \pm \delta$	Me	$\bar{x} \pm \delta$	Me
Liczba zachowanych zębów		21,2±7,3	22,0	20,9±9,6	25,0
Próchnica czynna	Liczba P	7,3±4,7	6,0	6,3±4,2	7,0
	Liczba Pp	13,7±11,9	11,0	8,1±5,9	8,0
	Wskaźnik IPNP	0,17±0,17^a	0,11	0,07±0,05^a	0,07
Korelacja pomiędzy czasem trwania cGvHD a wskaźnikiem IPNP oceniana testem Spearmana: $r=0,440$ *p<0,05					

* Z analizy wyłączono osoby z całkowitym bezzębciem.

Istotność różnic oceniano testem U Manna-Whitneya: ****p<0,001 a-a**

8.3. Występowanie próchnicy zębów, w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji.

W Tabeli 23 porównano występowanie próchnicy czynnej pomiędzy osobami, które, w ramach przygotowania do transplantacji, otrzymały wyłącznie chemioterapię a pacjentami poddanymi zarówno chemio, jak i radioterapii. W analizie uwzględniano wyłącznie pacjentów z Grupy I i II.

W grupie osób poddanych wyłącznie chemioterapii stwierdzono zbliżone wartości liczby **P** oraz nieznacznie wyższe wartości liczby **Pp** i wskaźnika **IPNP** w porównaniu z osobami po chemio - radioterapii.

Tab. 23. Występowanie próchnicy czynnej w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji

Badane parametry		Pacjenci po chemioterapii (n=21)*		Pacjenci po chemio i radioterapii (n=11)	
		$\bar{x} \pm \delta$	Me	$\bar{x} \pm \delta$	Me
Liczba zachowanych zębów		20,5±6,4	22,0	26,2±3,9	28,0
Próchnica czynna	Liczba P	7,2±4,8	7,0	7,0±3,8	7,0
	Liczba Pp	12,8±13,2	10,0	10,5±6,9	11,0
	Wskaźnik IPNP	0,15±0,17	0,09	0,08±0,06	0,08

*Z analizy wyłączono 2 osoby z całkowitym bezzębiem

8.4. Występowanie obnażeń powierzchni korzeni zębów i ubytków niepróchnicowego pochodzenia z uwzględnieniem okresu po alloHSCT.

W Tabelach 24, 25 i 26 oceniono występowanie obnażeń powierzchni korzeni zębów, atrycji, abrazji i erozji, u pacjentów znajdujących się w różnym okresie po alloHSCT oraz w grupie kontrolnej. W analizie pominięto 2 osoby po transplantacji z całkowitym bezzębiem.

Jak wynika z danych zawartych w Tabeli 24, wśród pacjentów poddanych aHSCT najczęściej spotykano osoby z obnażonymi powierzchniami korzeni zębów (81,8%) oraz osoby z atrycjami (84,1%). W grupie tej mniej było chorych z ubytkami o typie abrazji (65,9%), a najrzadziej spotykano pacjentów z ubytkami o typie erozji (9,1%). Nie stwierdzono istotnych różnic we frekwencji osób po alloHSCT z obnażeniami powierzchni korzeni zębów oraz ubytkami niepróchnicowego pochodzenia pomiędzy pacjentami po alloHSCT a grupą kontrolną.

Dalsza, szczegółowa analiza wykazała, że obnażenie powierzchni korzeni zębów spotykano najczęściej u osób po alloHSCT, znajdujących się w okresie powyżej 24 miesięcy od zabiegu (100% badanych). Natomiast w okresach wcześniejszych (Grupa I i Grupa II) odsetek chorych z obnażonymi korzeniami zębów był nieistotnie statystycznie mniejszy (odpowiednio: 72,2% i 78,6%). Atrycje występowały w zbliżonym odsetku we wszystkich trzech okresach po alloHSCT: w Grupie I u 88,9%, w Grupie II u 78,6%, a w Grupie III u 83,3% pacjentów. Abrazje obserwowano najczęściej w Grupie II i III (kolejno: 78,6%, 75%), natomiast w Grupie I pacjenci z tego rodzaju ubytkami stanowili 50% badanych (różnice nieistotne) (Tab. 24).

W Tabeli 25 zaprezentowano ocenę liczby obnażonych powierzchni korzeni zębów, liczby zębów z atrycjami oraz zębów z abrazjami, a także ocenę wskaźnika natężenia obnażeń powierzchni korzeni

zębów oraz wskaźników natężenia atrycji i abrazji w grupie po alloHSCT, i w grupie kontrolnej. W analizie pominięto erozje, ze względu na niewielką liczbę osób, mających ubytki tego rodzaju.

W grupie pacjentów po alloHSCT stwierdzono nieistotnie większą liczbę obnażonych powierzchni korzeni zębów ($13,2 \pm 17,7$) w porównaniu z grupą kontrolną ($9,5 \pm 13,5$). Podobnie liczba zębów z atrycjami była nieznacznie wyższa w grupie po alloHSCT ($9,6 \pm 8,0$) w porównaniu z grupą kontrolną ($6,9 \pm 6,4$). Natomiast osoby należące do obu tych grup miały zbliżoną liczbę zębów z abrazjami (pacjenci po alloHSCT: $3,6 \pm 4,1$; osoby z grupy kontrolnej: $3,4 \pm 4,5$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnoszących się do liczby zębów z obnażonymi powierzchniami korzeni zębów, a także do liczby zębów z atrycjami i abrazjami pomiędzy Grupami I, II i III (Tab. 25).

Natomiast analizując wskaźnik natężenia obnażeń powierzchni korzeni zębów stwierdzono, że w całej grupie po alloHSCT był on istotnie statystycznie wyższy w porównaniu z grupą kontrolną (średnie wartości wynosiły odpowiednio: $0,21 \pm 0,30$ i $0,08 \pm 0,13$) ($p < 0,05$) (Tab. 25). Podobnie wskaźnik natężenia atrycji był istotnie statystycznie wyższy w grupie po alloHSCT ($0,49 \pm 0,36$) w porównaniu z grupą kontrolną ($0,25 \pm 0,23$) ($p < 0,01$). Natomiast nie występowały istotne różnice odnoszące się do wskaźnika natężenia abrazji pomiędzy osobami po transplantacji a grupą kontrolną (kolejno: $0,16 \pm 0,17$ i $0,12 \pm 0,15$). Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic w wartości wskaźnika natężenia obnażeń powierzchni korzeni zębów oraz wskaźnikami natężenia atrycji i abrazji w różnych okresach po alloHSCT (Grupa I, II i III) (Tab. 25).

Należy podkreślić, że wskaźnik natężenia atrycji był istotnie statystycznie wyższy od wskaźnika natężenia abrazji - powyższą różnicę obserwowano zarówno w grupie pacjentów po alloHSCT ($p < 0,001$), jak i w grupie kontrolnej ($p < 0,01$) (Tab. 25).

Jak wynika z danych przedstawionych w Tabeli 26, nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy czasem, jaki upłynął od alloHSCT a liczbą obnażonych powierzchni korzeni zębów i wskaźnikiem natężenia obnażeń powierzchni korzeni zębów oraz liczbą i wskaźnikami natężenia abrazji, i atrycji. Natomiast, podobnie jak w grupie kontrolnej miała miejsce istotna statystycznie korelacja dodatnia pomiędzy liczbą obnażeń korzeni oraz liczbą atrycji a wiekiem badanych osób ($p < 0,001$).

Tab. 24. Liczba i odsetek osób po alloHSCT, u których stwierdzono występowanie obnażonych powierzchni korzeni zębów oraz ubytków niepróchnicowego pochodzenia, w różnym okresie od transplantacji i w porównaniu do grupy kontrolnej

Badana grupa	Liczba osób	Czas po alloHSCT	Średni wiek badanych osób	Liczba i odsetek osób, u których stwierdzono:			
				obnażone powierzchnie korzeni zębów	atrycje	abrazje	erozje
	n	miesiące	lata	n	n	n	n
Grupa I	18*	3,5 – 10	$40,7 \pm 10,6$	13 (72,2%)	16 (88,9%)	9 (50,0%)	1 (5,6%)
Grupa II	14	12 – 24	$31,4 \pm 7,7$	11 (78,6%)	11 (78,6%)	11 (78,6%)	1 (7,1%)
Grupa III	12	27 – 84	$41,0 \pm 10,5$	12 (100%)	10 (83,3%)	9 (75,0%)	2 (16,7%)
RAZEM	44*	3,5 – 84	$37,6 \pm 10,5$	36 (81,8%)	37 (84,1%)	29 (65,9%)	4 (9,1%)
GRUPA KONTROLNA	27	————	$38,1 \pm 10,1$	20 (74,1%)	19 (70,2%)	17 (62,9%)	2 (7,4%)

*Z analizy wyłączono 2 osoby z całkowitym bezzębiem.

Tab. 25. Występowanie obnażeń powierzchni korzeni zębów oraz ubytków niepróchnicowego pochodzenia u pacjentów w różnym okresie po alloHSCT i w grupie kontrolnej

Badana grupa	Liczba osób	Czas po alloHSCT	Liczba zachowanych zębów	Liczba obnażonych powierzchni korzeni zębów		Liczba zębów, w których stwierdzono:				wskaźnik natężenia obnażeń powierzchni korzeni zębów		wskaźnik natężenia atrycji		wskaźnik natężenia abrazji	
						atrycje		abrazje							
	n	miesiące	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	Me	$\bar{x} \pm \delta$	Me	$\bar{x} \pm \delta$	Me	$\bar{x} \pm \delta$	Me	$\bar{x} \pm \delta$	Me	$\bar{x} \pm \delta$	Me
Grupa I	18*	3,5 – 10	20,1±6,9	16,5±23,9	6,5	8,5±7,8	5,5	2,4±3,0	1,0	0,23±0,30	0,09	0,47±0,35	0,42	0,13±0,15	0,07
Grupa II	14	12 – 24	25,6±3,6	6,8±6,9	4,5	9,5±8,7	7,0	4,0±4,1	4,0	0,06±0,07	0,05	0,39±0,36	0,26	0,15±0,14	0,15
Grupa III	12	27 – 84	20,8±8,3	15,8±14,5	10,5	11,3±7,8	13,5	5,0±5,1	4,0	0,22±0,24	0,27	0,62±0,37	0,61	0,23±0,25	0,14
RAZEM	44*	3,5 – 84	22,1±6,8	13,2±17,7 (0-84)	6,5	9,6±8,0 (0-31)	8,5	3,6±4,1 (0-15)	3,0	0,21±0,30 ^a (0,0-0,80)	0,06	0,49±0,36 ^{b, c} (0,0-0,79)	0,48	0,16±0,1 ^c (0,0-0,73)	0,14
GRUPA KONTROLNA	27	_____	28,3±3,2	9,5±13,5 (0-64)	4,0	6,9± 6,4 (0-19)	6,0	3,4±4,5 (0-18)	2,0	0,08±0,13 ^a (0,0-0,53)	0,03	0,25±0,23 ^{b, d} (0, -0,73)	0,25	0,12±0,15 ^d (0,0-0,43)	0,07

*Z analizy wyłączono 2 osoby z całkowitym bezzębciem

Istotność różnic oceniana testem U Manna – Whitneya *p<0,05 a-a **p<0,01 b-b

Istotność różnic oceniana testem Wilcoxona **p<0,01 d-d ***p<0,001 c-c

Tab. 26. Korelacja pomiędzy występowaniem obnażeń powierzchni korzeni zębów oraz atrycji i abrazji a czasem, jaki upłynął po alloHSCT oraz wiekiem badanych

Korelacja pomiędzy występowaniem obnażeń korzeni zębów, abrazji i atrycji a czasem po alloHSCT oraz wiekiem osób po transplantacji i wiekiem osób z grupy kontrolnej, oceniana testem Spearmana				
Badany parametr		Pacjenci po alloHSCT (n=44)*		Grupa kontrolna (n=27)
		Czas po alloHSCT [miesiące]	Wiek badanych osób [lata]	Wiek badanych osób [lata]
obnażenia powierzchni korzeni zębów	Liczba obnażonych powierzchni	p=0,223 (r=0,187)	***p<0,001 (r=0,642)	*p<0,05 (r=0,422)
	Wskaźnik natężenia obnażeń powierzchni korzeni zębów	p=0,241 (r=0,180)	***p<0,001 (r=0,699)	***p<0,001 (r=0,425)
atrycje	Liczba zębów z atrycją	p=0,407 (r=0,128)	**p<0,01 (r=0,423)	***p<0,001 (r=0,746)
	Wskaźnik natężenia atrycji	p=0,462 (r=0,113)	***p<0,001 (r=0,586)	***p<0,001 (r=0,763)
abrazje	Liczba zębów z abrazją	p=0,092 (r=0,257)	p>0,05 (r=0,146)	p>0,05 (r=0,303)
	Wskaźnik natężenia abrazji	p=0,235 (r=0,182)	p>0,05 (r=0,210)	p>0,05 (r=0,329)

8.5. Występowanie obnażeń powierzchni korzeni zębów i ubytków niepróchnicowego pochodzenia w zależności od rozwoju cGvHD.

W Tabeli 27 oceniono liczbę osób po alloHSCT, u których stwierdzono obnażenia powierzchni korzeni zębów oraz atrycje, abrazje i erozje, z uwzględnieniem występowania przewlekłej postaci choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi”. Z analizy wyłączono 2 osoby z całkowitym bezzębiem.

W grupie badanych z cGvHD, odsetek osób z ubytkami o typie atrycji abrazji i erozji był nieznacznie wyższy w porównaniu z pacjentami, u których choroba ta nie występowała, natomiast odsetek osób z obnażonymi powierzchniami korzeni zębów był niezamiennie niższy. Wśród pacjentów z cGvHD obnażenia powierzchni korzeni zębów stwierdzono u 79,3% badanych, natomiast atrycje miało ogółem 89,7% chorych, abrazje - 70%, a erozje występowały u 10,3% badanych należących do tej grupy (Tab. 27).

W Tabeli 28 porównano grupę osób z cGvHD i grupę pacjentów bez cGvHD pod względem liczby obnażeń powierzchni korzeni zębów i ubytków niepróchnicowego pochodzenia oraz wartości wskaźników obnażeń powierzchni korzeni zębów i ubytków niepróchnicowego pochodzenia. W analizie pominięto erozje, ze względu na niewielką liczbę osób mających ubytki tego rodzaju.

W obu badanych grupach stwierdzono zbliżoną liczbę obnażeń powierzchni korzeni zębów, a także zbliżony wskaźnik natężenia tych obnażeń. W grupie pacjentów z cGvHD średnia liczba obnażonych powierzchni korzeni wynosiła 14,2±16,3, a średni wskaźnik natężenia tych obnażeń był równy 0,18±0,23. Natomiast w grupie osób nie chorujących na cGvHD średnia liczba obnażonych powierzchni korzeni wynosiła 13,7±26,0, a wskaźnik natężenia obnażeń korzeni zębów był równy 0,17±0,31 (Tab. 28).

Liczba zębów z atrycjami i wskaźnik natężenia atrycji oraz liczba zębów z abrazjami i wskaźnik natężenia abrazji oraz były wyższe u osób z objawami cGvHD, aczkolwiek obserwowane różnice nie miały

znaczenia statystycznego. Średnia liczba atrycji w grupie osób chorujących na cGvHD była równa $11,0 \pm 8,3$ (wskaźnik: $0,54 \pm 0,36$), natomiast w grupie osób bez cGvHD średnia liczba atrycji wynosiła $6,7 \pm 6,7$ (wskaźnik: $0,38 \pm 0,35$). W grupie osób z cGvHD średnia liczba abrazji wynosiła $4,4 \pm 4,5$, (wskaźnik: $0,20 \pm 0,20$), natomiast w grupie bez cGvHD średnia liczba abrazji wynosiła $2,1 \pm 2,4$ (wskaźnik: $0,09 \pm 0,02$). W obu analizowanych grupach wskaźnik natężenia atrycji był istotnie statystycznie wyższy od wskaźnika natężenia abrazji ($p < 0,05$ i $p < 0,001$) (Tab. 28).

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy czasem trwania cGvHD a liczbą i wskaźnikiem natężenia obnażeń korzeni zębów, atrycji i abrazji (Tab. 28).

Tab. 27. Frekwencja występowania obnażeń powierzchni korzeni zębów oraz ubytków niepróchnicowego pochodzenia, w zależności od rozwoju cGvHD

Badana grupa	Średni wiek badanych osób	Liczba i odsetek osób, u których stwierdzono:			
		Obnażone powierzchnie korzeni zębów	atrycje	abrazje	erozje
		n	n	n	n
Pacjenci z cGvHD (n=29)*	39,7±9,5	23 (79,3%)	26 (89,7%)	20 (70,0%)	3 (10,3%)
Pacjenci bez cGvHD (n=15)*	35,7±12,2	13 (86,7%)	11 (73,3%)	9 (60,0%)	1 (6,7%)

* Z analizy wyłączono po 1 osobie z całkowitym bezzębciem

Tab. 28. Ocena występowania obnażeń powierzchni korzeni zębów oraz abrazji i atrycji, w zależności od rozwoju cGvHD

Badana grupa	Liczba zachowanych zębów	Obnażone powierzchnie korzeni zębów		Atrycje		Abrazje	
		liczba obnażonych powierzchni korzeni zębów	wskaźnik natężenia obnażeń powierzchni korzeni zębów	liczba zębów z atrycją	wskaźnik natężenia atrycji	liczba zębów z abrazją	wskaźnik natężenia abrazji
	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$
Pacjenci z cGvHD (n=29)*	21,2±7,3	14,2±16,3	0,18±0,23	11,0±8,3	0,54±0,36 ^a	4,4± 4,5	0,20±0,20 ^a
Pacjenci bez cGvHD (n=15)*	20,9±9,6	13,7±26,0	0,17±0,31	6,7± 6,7	0,38±0,35 ^b	2,1±2,4	0,09±0,02 ^b
Korelacja pomiędzy czasem trwania cGvHD a liczbą i wskaźnikiem obnażeń korzeni zębów oraz abrazji i atrycji, oceniana testem Spearmana		p=0,181 (r=0,205) (NS)	p=0,190 (r=0,201) (NS)	p=0,097 (r=0,253) (NS)	p=0,065 (r=0,280) (NS)	p=0,106 (r=0,246) (NS)	p=0,120 (r=0,237) (NS)

*Wyłączono po 1 osobie z całkowitym bezzębciem;

Istotność różnic oceniana testem Wilcoxona

p<0,05 b-b *p<0,001 a-a

8.6. Występowanie obnażeń powierzchni korzeni zębów i ubytków niepróchnicowego pochodzenia, z uwzględnieniem rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji.

W Tabeli 29 i 30 porównano występowanie obnażeń powierzchni korzeni zębów oraz ubytków niepróchnicowego pochodzenia pomiędzy grupą osób, u których, w ramach przygotowania do alloHSCT,

zastosowano wyłącznie chemioterapię a grupą pacjentów poddanych zarówno chemio, jak i radioterapii. W analizie uwzględniano wyłącznie pacjentów z Grupy I i II.

Jak wynika z danych przedstawionych w Tabeli 29, w grupie pacjentów po chemioterapii występował istotnie statystycznie wyższy odsetek osób z obnażonymi powierzchniami korzeni zębów (85,7%), w porównaniu z osobami po chemio - radioterapii (54,5%) ($p<0,05$). Również odsetek pacjentów z atrycjami, abrazjami i erozjami był wyższy w grupie po chemioterapii, jednak w tym przypadku obserwowane różnice nie miały znaczenia statystycznego. W grupie po chemioterapii atrycje stwierdzono u 90,1% osób, abrazje występowały u 71,4% badanych, natomiast erozje u 9,5%, (Tab. 55). W grupie pacjentów poddanych chemio - radioterapii abrazje stwierdzono u 45,5% badanych, natomiast atrycje miało 72,2% pacjentów. W grupie tej nie było żadnej osoby z ubytkami o typie erozji.

W Tabeli 30 oceniono liczbę obnażeń powierzchni korzeni zębów i liczbę zębów z ubytkami niepróchnicowego pochodzenia oraz wskaźnik natężenia obnażeń powierzchni korzeni zębów i ubytków niepróchnicowego pochodzenia w grupie osób poddanych chemioterapii oraz w grupie pacjentów po chemio - radioterapii. Stwierdzono, że liczba obnażeń powierzchni korzeni zębów oraz wartość wskaźnika natężenia obnażeń powierzchni korzeni były istotnie statystycznie większe u pacjentów poddanych wyłącznie chemioterapii ($p<0,05$ i $p<0,01$). W grupie tej średnia liczba odsłoniętych powierzchni korzeni wynosiła $16,1\pm 22,4$ (wskaźnik natężenia obnażeń: $0,26\pm 0,34$), a w grupie osób po chemio - radioterapii: $4,5\pm 5,9$ (wskaźnik natężenia obnażeń: $0,04\pm 0,05$) (Tab. 30). Liczba zębów z atrycją oraz wskaźnik natężenia atrycji, a także liczba zębów z abrazją oraz wskaźnik natężenia abrazji były zbliżone w obu analizowanych grupach. Natomiast w każdej z grup wskaźnik natężenia atrycji był istotnie statystycznie wyższy od wskaźnika natężenia abrazji ($p<0,05$ i $p<0,001$) (Tab. 30).

Tab. 29. Ocena występowania obnażeń powierzchni korzeni zębów oraz ubytków niepróchnicowego pochodzenia, w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji

Badana grupa	Średni wiek badanych osób	Liczba i odsetek osób, u których stwierdzono:			
		obnażone powierzchnie korzeni zębów	atrycje	abrazje	erozje
		n	n	n	n
Pacjenci po chemioterapii (n=21)*	41,6±10,0	18 (85,7%) ^a	19 (90,1%)	15 (71,4%)	2 (9,5%)
Pacjenci po chemio i radioterapii (n=11)	28,5±5,1	6 (54,5%) ^a	8 (72,2%)	5 (45,5%)	0 (0,0%)

* Z analizy wyłączono po 1 osobie z całkowitym bezzębiem

Istotność różnic oceniana testem chi-kwadrat * $p<0,05$ a-a

Tab. 30. Występowanie obnażeń powierzchni korzeni zębów oraz ubytków niepróchnicowego pochodzenia, z uwzględnieniem rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji

Badana grupa	Liczba zachowanych zębów	Obnażone powierzchnie korzeni zębów		Atrycje		Abrazje	
		liczba obnażonych powierzchni korzeni zębów	wskaźnik natężenia obnażeń powierzchni korzeni zębów	liczba zębów z atrycją	wskaźnik natężenia atrycji	liczba zębów z abrazją	wskaźnik natężenia abrazji
	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$
Pacjenci po chemioterapii (n=21)*	20,5±6,4	16,1±22,4 ^a	0,26±0,34 ^b	9,0± 6,4	0,49±0,34 ^c	3,1± 2,9	0,15±0,13 ^c
Pacjenci po chemio i radioterapii (n=11)	26,2±3,9	4,5±5,9 ^a	0,04±0,05 ^b	8,9± 10,9	0,33±0,36 ^d	3,0± 4,8	0,12±0,17 ^d

*Z analizy wyłączono 2 osoby z całkowitym bezzębem Istotność różnic oceniana testem U Manna Whitneya *p<0,05 a-a, b-b
Istotność różnic oceniana testem Wilcoxona **p<0,05 d-d ***p<0,001 c-c

9. Występowanie nadwrażliwości zębiny u pacjentów po alloHSCT, na podstawie wyników badania przedmiotowego.

9.1. Występowanie nadwrażliwości zębiny z uwzględnieniem okresu po alloHSCT.

W Tabeli 31 przedstawiono dane dotyczące występowania nadwrażliwości zębiny, ocenianej badaniem przedmiotowym u pacjentów po alloHSCT i w grupie kontrolnej. Z analizy wyłączono 2 osoby z całkowitym bezzębem.

Z uzyskanych danych wynika, że odsetek osób, u których występowała nadwrażliwość zębiny był zbliżony w obu grupach - dolegliwość tę stwierdzono ogółem u 61,4% pacjentów po przeszczepieniu oraz u 55,6% badanych należących do grupy kontrolnej (różnica nieistotna statystycznie) (Tab. 31).

Natomiast zaobserwowano, że w grupie pacjentów po alloHSCT odsetek osób z objawami nadwrażliwości zębiny był istotnie statystycznie większy w porównaniu z odsetkiem badanych bez tej dolegliwości (38,6%) (p<0,05). W grupie kontrolnej podobnych różnic nie stwierdzono. U osób po alloHSCT najczęściej obserwowano wyłącznie 2° nadwrażliwości zębiny, czyli szybko ustępujący, ostry ból, pojawiający się w momencie zadziałania bodźca na ząb (22,7% badanych). Mniejszy odsetek (13,6%) stanowiły osoby, u których stwierdzono zarówno 2°, jak i 3° nadwrażliwości, czyli silny ból utrzymujący się po zaprzestaniu działania bodźca. Osoby cierpiące wyłącznie z powodu 1° nadwrażliwości (dyskomfort wywołany działaniem bodźca) stanowiły 9,1% badanych po alloHSCT, a pacjenci z 1° i 2° nadwrażliwości – 4,1%. Występowanie równocześnie wszystkich trzech stopni nadwrażliwości stwierdzono u 3 osób z tej grupy (6,8%). W przypadku grupy kontrolnej najczęściej występowała nadwrażliwość 1° (stwierdzona u 29,6% pacjentów) i nadwrażliwość 2° (11,1%). Równoczesne występowanie nadwrażliwości 1° i 2° stwierdzono u 14,8% badanych. Żadna z osób należących do grupy kontrolnej nie miała 3° nadwrażliwości zębiny (Tab. 31).

Analiza udziału pacjentów z nadwrażliwością zębiny w trzech okresach po alloHSCT wykazała, że najrzadziej dolegliwość tę stwierdzano u osób należących do Grupy I (50%), a w pozostałych grupach odsetek pacjentów z nadwrażliwością był większy (Grupa II: 71,4%, Grupa III: 66,7%). Obserwowane różnice nie były jednak istotne statystycznie (Tab. 31).

Tabela 32 prezentuje występowanie nadwrażliwości zębiny u pacjentów po alloHSCT i w grupie kontrolnej, na podstawie liczby zębów, w których stwierdzono powyższy objaw. Wśród osób po transplantacji nadwrażliwość obserwowano w 27,3% wszystkich zachowanych zębów i odsetek ten był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu z grupą kontrolną, gdzie nadwrażliwość zębiny wystąpiła w 15% zachowanych zębów ($p<0,001$). Pacjenci po alloHSCT mieli najwięcej zębów z 2° nadwrażliwości (16%) i odsetek ten był znacząco wyższy niż w grupie kontrolnej, w której jedynie 7,1% zębów wykazywało ten rodzaj nadwrażliwości ($p<0,001$). Zęby z 3° nadwrażliwości stanowiły 3,6% wszystkich zachowanych zębów u pacjentów po transplantacji (Tab. 32).

Tab. 31. Udział osób, u których w badaniu przedmiotowym stwierdzono występowanie nadwrażliwości zębiny, z uwzględnieniem czasu po alloHSCT i w porównaniu do grupy kontrolnej

Badana grupa	Liczba i odsetek osób, u których w badaniu przedmiotowym stwierdzono występowanie poszczególnych stopni nadwrażliwości zębiny							OGÓŁEM LICZBA I ODSETEK OSÓB Z OBJAWAMI NADWRAŻLIWOŚCI ZĘBINY	LICZBA I ODSETEK OSÓB BEZ OBJAWÓW NADWRAŻLIWOŚCI ZĘBINY
	wyłącznie 1° nadwrażliwości	wyłącznie 2° nadwrażliwości	wyłącznie 3° nadwrażliwości	1° i 2° nadwrażliwości	2° i 3° nadwrażliwości	1° i 3° nadwrażliwości	1°, 2° i 3° nadwrażliwości		
	n	n	n	n	n	n	n		
Grupa I (n=18)*	1 (5,5%)	3 (16,7%)	0 (0%)	2 (11,1%)	2 (11,1%)	0 (0%)	1 (5,5%)	9 (50,0%)	9 (50,0%)
Grupa II (n=14)	1 (7,1%)	4 (28,6%)	0 (0%)	1 (7,1%)	3 (21,4%)	0 (0%)	1 (7,1%)	10 (71,4%)	4 (28,6%)
Grupa III (n=12)	2 (16,7%)	3 (25,0%)	0 (0%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)	0 (0%)	1 (8,3%)	8 (66,7%)	4 (33,3%)
RAZEM (n=44)*	4 (9,1%)^b	10 (22,7%)	0 (0%)	4 (4,1%)	6 (13,6%)	0 (0%)	3 (6,8%)	27 (61,4%)^a	17 (38,6%)^a
GRUPA KONTROLNA (n=27)	8 (29,6%)^b	3 (11,1%)	0 (0%)	4 (14,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	15 (55,6%)	12 (44,4%)

* Z analizy wyłączono 2 osoby z całkowitym bezzębciem

Istotność różnic oceniana testem chi-kwadrat: *p<0,05 a-a, b-b

Tab. 32. Liczba i odsetek zębów z nadwrażliwością zębiny stwierdzoną w badaniu klinicznym przedmiotowym, z uwzględnieniem czasu po alloHSCCT i w porównaniu z grupą kontrolną

Badana grupa	Suma zachowanych zębów w grupie	LICZBA I ODSETEK ZĘBÓW Z NADWRAŻLIWOŚCIĄ			OGÓŁEM LICZBA I ODSETEK ZĘBÓW Z NADWRAŻLIWOŚCIĄ	LICZBA I ODSETEK ZĘBÓW, W KTÓRYCH NIE STWIERDZONO WYSTĘPOWANIA NADWRAŻLIWOŚCI
		1° nadwrażliwości	2° nadwrażliwości	3° nadwrażliwości		
		n	n	n	n	n
Grupa I (n=18)*	361 (100%)	14 (3,9%) ^d	55 (15,2%)	17 (4,7%)	86 (23,8%)	275 (76,2%)
Grupa II (n=14)	358 (100%)	36 (10,1%)	55 (15,4%)	8 (2,2%)	99 (27,4%)	159 (72,6%)
Grupa III (n=12)	250 (100%)	25 (10,0%) ^d	45 (18,0%)	10 (4,0%)	80 (32,0%)	170 (68,0%)
RAZEM (n=44)*	969 (100%)	75 (7,7%)	155 (16,0%)^{a, c}	35 (3,6%)^{b, c}	265 (27,3%)^c	704 (72,7%)
GRUPA KONTROLNA (n=27)	765 (100%)	61 (8,0%)	54 (7,1%)^a	0 (0,0%)^b	110 (15,0%)^c	655 (85,0%)

* Z analizy wyłączono 2 osoby z całkowitym bezzębiem

Istotność różnic oceniana testem chi-kwadrat: **p<0,01 d-d ***p<0,001 a-a, b-b, c-c, e-e

9.2. Występowanie nadwrażliwości zębiny w zależności od rozwoju cGvHD.

W Tabeli 33 porównano udział osób po alloHSCT, u których w badaniu przedmiotowym stwierdzono nadwrażliwość zębiny, w zależności od występowania lub braku przewlekłej postaci choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi”. Z analizy wyłączono 2 osoby z całkowitym bezzębem.

Jak wynika z przedstawionych danych, nadwrażliwość zębiny występowała u 72,4% osób z cGvHD i odsetek ten był istotnie statystycznie większy w porównaniu z grupą pacjentów bez cGvHD (40%) ($p<0,05$).

W grupie osób chorujących na cGvHD najwięcej było pacjentów z 2° nadwrażliwości oraz z jednoczesnym występowaniem 2° i 3° nadwrażliwości (odpowiednio: 24,1% i 20,1%). W grupie pacjentów bez cGvHD największy odsetek stanowiły osoby z nadwrażliwością 2° (20%) (Tab. 33).

W Tabeli 34 przedstawiono ocenę liczby zębów z nadwrażliwością zębiny w grupie osób z cGvHD i bez cGvHD. Ogółem u badanych z cGvHD nadwrażliwość stwierdzono w istotnie statystycznie ($p<0,001$) większym odsetku zębów (33,5%), w porównaniu z grupą bez cGvHD (15,6%). W grupie z cGvHD najwięcej było zębów z nadwrażliwością 2° (20,3%), a mniej z nadwrażliwością 1° (7,7%) oraz zębów z nadwrażliwością 3° (5,5%). Natomiast w grupie bez cGvHD odsetek zębów z nadwrażliwością 1° i 2° był taki sam i wynosił po 7,8% wszystkich zbadanych zębów. W grupie tej nie stwierdzono ani jednego zęba z nadwrażliwością 3°. Różnice między porównywanymi grupami były istotne statystycznie w odniesieniu do liczby zębów z 2° oraz 3° nadwrażliwości ($p<0,001$) (Tab. 34).

Tab. 33. Udział osób po alloHSCT, u których w badaniu przedmiotowym stwierdzono nadwrażliwość zębiny w zależności od rozwoju cGvHD

Badana grupa	Liczba i odsetek osób, u których w badaniu przedmiotowym stwierdzono występowanie poszczególnych stopni nadwrażliwości zębiny							OGÓŁEM LICZBA I ODSETEK OSÓB Z OBJAWAMI NADWRAŻLIWOŚCI ZĘBINY	LICZBA I ODSETEK OSÓB BEZ OBJAWÓW NADWRAŻLIWOŚCI ZĘBINY
	wyłącznie 1°	wyłącznie 2°	wyłącznie 3°	1° i 2°	2° i 3°	1° i 3°	1°, 2° i 3°		
	n	n	n	n	n	n	n	n	n
Pacjenci z cGvHD (n=29)*	2 (6,9%)	7 (24,1%)	0 (0%)	3 (10,3%)	6 (20,1%)	0 (0%)	3 (10,3%)	21 (72,4%) ^{a, c}	8 (27,6%) ^{b, c}
Pacjenci bez cGvHD (n=15)*	2 (13,3%)	3 (20,0%)	0 (0%)	1 (6,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (40,0%) ^a	9 (60,0%) ^b

* Z analizy wyłączono, z każdej z grup, po 1 osobie z całkowitym bezzębem

Istotność różnic oceniana testem chi-kwadrat: * $p<0,05$ a-a, b-b *** $p<0,001$ c-c

Tab. 34. Liczba i odsetek zębów z nadwrażliwością zębiny, stwierdzoną w badaniu przedmiotowym, z uwzględnieniem rozwoju cGvHD

Badana grupa	Suma zachowanych zębów własnych w grupie	LICZBA I ODSETEK ZĘBÓW Z NADWRAŻLIWOŚCIĄ ZĘBINY			OGÓŁEM LICZBA I ODSETEK ZĘBÓW Z OBJAWAMI NADWRAŻLIWOŚCI ZĘBINY	LICZBA I ODSETEK ZĘBÓW BEZ OBJAWÓW NADWRAŻLIWOŚCI ZĘBINY
		1° nadwrażliwości	2° nadwrażliwości	3° nadwrażliwości		
		n	n	n	n	n
Pacjenci z cGvHD (n=29)*	635 (100%)	49 (7,7%)	129 (20,3%) ^a	35 (5,5%) ^b	213 (33,5%) ^c	422 (66,5%)
Pacjenci bez cGvHD (n=15)*	334 (100%)	26 (7,8%) ^a	26 (7,8%) ^a	0 (0,0%) ^b	52 (15,6%) ^c	282 (84,4%)

*Z analizy wyłączono, z każdej z grup po 1 osobie z całkowitym bezzębem

Istotność różnic oceniana testem chi-kwadrat: *** $p<0,001$ a-a, b-b, c-c

9.3. Występowanie nadwrażliwości zębiny w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji.

W Tabeli 35 i 36 oceniono występowanie nadwrażliwości zębiny, ocenianej w badaniu przedmiotowym, w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji. W analizie uwzględniano wyłącznie pacjentów z Grupy I i II.

Zarówno w grupie osób po chemioterapii, jak i w grupie pacjentów po chemio – radioterapii, stwierdzono zbliżony odsetek osób, u których występowała nadwrażliwość zębiny (kolejno 61,9% i 63,6%) (Tab. 35).

U osób poddanych wyłącznie chemioterapii, nadwrażliwość zębiny występowała w istotnie statystycznie większym odsetku zębów (32,7%), w porównaniu z grupą pacjentów po chemio - radioterapii (15,3%) ($p < 0,001$) (Tab. 36). W grupie po chemioterapii najczęściej stwierdzano nadwrażliwość 2° (20% zbadanych zębów), a rzadziej nadwrażliwość 1° (7%) i 3° (5,8%), natomiast w grupie po chemio - radioterapii występowała nadwrażliwość 1° (6,9%) i 2° (8,3%). W grupie osób po chemio - radioterapii nie stwierdzono ani jednego zęba z nadwrażliwością 3°. Różnice między porównywanymi grupami były istotne statystycznie w odniesieniu do liczby zębów z 2° oraz 3° nadwrażliwości ($p < 0,001$) (Tab. 36).

Tab. 35. Udział osób po alloHSCT, u których w badaniu przedmiotowym stwierdzono nadwrażliwość zębiny, z uwzględnieniem rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji

Badana grupa	Liczba i odsetek osób, u których w badaniu przedmiotowym stwierdzono występowanie poszczególnych stopni nadwrażliwości zębiny							OGÓŁEM LICZBA I ODSETEK OSÓB Z OBJAWAMI NADWRAŻLIWOŚCI ZĘBINY	LICZBA I ODSETEK OSÓB BEZ OBJAWÓW NADWRAŻLIWOŚCI ZĘBINY
	wyłącznie 1°	wyłącznie 2°	wyłącznie 3°	1° i 2°	2° i 3°	1° i 3°	1°, 2° i 3°		
	n	n	n	n	n	n	n		
Pacjenci po chemioterapii (n=21)*	0 (0%)	4 (19%)	0 (0%)	2 (9,5%)	5 (23,8%)	0 (0%)	2 (9,5%)	13 (61,9%)	8 (38,1%)
Pacjenci po chemio i radioterapii (n=11)	3 (27,3%)	3 (27,3%)	0 (0%)	1 (9,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (63,6%)	4 (36,4%)

* Z analizy wyłączono 2 osoby dotknięte całkowitym bezzębiem

Tab. 36. Ocena liczby zębów z nadwrażliwością zębiny, stwierdzoną w badaniu przedmiotowym u pacjentów po alloHSCT, z uwzględnieniem rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji

Badana grupa	Suma zachowanych zębów własnych w grupie	LICZBA I ODSETEK ZĘBÓW Z NADWRAŻLIWOŚCIĄ ZĘBINY			OGÓŁEM LICZBA I ODSETEK ZĘBÓW Z OBJAWAMI NADWRAŻLIWOŚCI ZĘBINY	LICZBA I ODSETEK ZĘBÓW BEZ OBJAWÓW NADWRAŻLIWOŚCI ZĘBINY
		1° nadwrażliwości	2° nadwrażliwości	3° nadwrażliwości		
		n	n	n		
Pacjenci po chemioterapii (n=21)*	431 (100%)	30 (7%)	86 (20,0%) ^a	25 (5,8%) ^b	141 (32,7%) ^c	290 (67,3%)
Pacjenci po chemio i radioterapii (n=11)	288 (100%)	20 (6,9%)	24 (8,3%) ^a	0 (0%) ^b	44 (15,3%) ^c	244 (84,7%)

* Z analizy wyłączono 2 osoby dotknięte całkowitym bezzębiem

Istotność różnic oceniana testem chi – kwadrat: *** $p < 0,001$ a-a, b-b, c-c

10. Higiena jamy ustnej, stan tkanek przyzębia oraz periodontologiczne potrzeby lecznicze u pacjentów po alloHSCT.

10.1. Higiena jamy ustnej, stan tkanek przyzębia oraz periodontologiczne potrzeby lecznicze z uwzględnieniem okresu po alloHSCT.

W Tabelach 37, 38, 39, 40, 41 i 42 oraz na Rycinach 10, 11, 12, 13 i 14 przedstawiono higienę jamy ustnej (na podstawie **wskaźnika OHI**) oraz stan tkanek przyzębia (na podstawie **wskaźników GSBI i PI**) osób znajdujących się w okresie od 3,5 do 10 miesięcy po alloHSCT (Grupa I), od 12 do 24 miesięcy (Grupa II) i powyżej 24 miesięcy po alloHSCT (Grupa III), w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto oceniono periodontologiczne potrzeby lecznicze tych osób, wg kryteriów **CPITN**. Z analizy wyłączono 2 pacjentów po alloHSCT z całkowitym bezzębiem.

Jak wynika z Tabeli 37, ogółem pacjenci po alloHSCT mieli istotnie statystycznie gorszą higienę w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,05$). Średnia wartość **OHI** u osób po transplantacji wynosiła $1,72 \pm 0,72$, a u osób zdrowych: $1,06 \pm 0,43$.

Badani należący do Grupy I i II utrzymywali higienę jamy ustnej na zbliżonym poziomie (średnia wartość **OHI** wynosiła kolejno: $1,68 \pm 0,55$ i $1,55 \pm 0,70$). Natomiast higiena pacjentów z Grupy III ($1,96 \pm 0,48$) była gorsza i różnica między Grupą II i III znajdowała się na granicy istotności statystycznej ($p = 0,05$) (Tab. 37). Stwierdzono także występowanie istotnej statystycznie korelacji dodatniej pomiędzy czasem, jaki upłynął od alloHSCT a wskaźnikiem **OHI** ($p < 0,05$) (Ryc. 10).

Analiza wskaźnika **GSBI**, opisującego stan dziąseł, wykazała, że ogółem wśród pacjentów po alloHSCT jego wartość była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z grupą kontrolną (średnie wartości wynosiły kolejno: $1,36 \pm 0,94$ i $0,61 \pm 0,57$) ($p < 0,05$) (Tab. 37). Oceniając wskaźnik **GSBI** w trzech grupach utworzonych w zależności od czasu po transplantacji stwierdzono, że przyjmował on najniższe wartości w Grupie I ($0,96 \pm 0,75$), a najwyższe w Grupie III ($1,97 \pm 0,97$) i obserwowana różnica była istotna statystycznie ($p < 0,01$). Stwierdzono ponadto istotną statystycznie, dodatnią korelację między czasem, jaki upłynął od alloHSCT a wskaźnikiem **GSBI** ($p < 0,01$) (Ryc. 11).

Oceniając wskaźnik **PI**, opisujący stan przyzębia brzeżnego, stwierdzono, że w grupie pacjentów po alloHSCT przyjmował on istotnie statystycznie wyższe wartości w porównaniu z grupą kontrolną (kolejno: $1,40 \pm 0,81$ i $0,88 \pm 0,77$) ($p < 0,05$) (Tab. 37). Wartości wskaźnika **PI** były najniższe w Grupie I ($1,14 \pm 0,86$), a najwyższe w Grupie III ($1,92 \pm 0,61$) i obserwowana różnica była istotna statystycznie ($p < 0,01$) (Tab. 37). Stwierdzono ponadto występowanie istotnej statystycznie, dodatniej korelacji między czasem, jaki upłynął od alloHSCT a wartością wskaźnika **PI** ($p < 0,01$) (Ryc. 12).

W grupie pacjentów po alloHSCT stwierdzono istotną statystycznie korelację dodatnią między wartością wskaźnika **OHI** a wartościami wskaźników **GSBI** oraz **PI** (Ryc. 13, 14). Nie stwierdzono natomiast istotnej statystycznie korelacji między wartością wskaźników **OHI**, **GSBI** i **PI** a szybkością wydzielania śliny spoczynkowej i stymulowanej oraz jej zdolnością buforową (Tab. 38).

W Tabeli 39 przedstawiono stan higieny jamy ustnej pacjentów po alloHSCT oraz osób z grupy kontrolnej, na podstawie liczby i odsetka badanych, u których stwierdzono poszczególne wartości wskaźnika **OHI**, z uwzględnieniem czasu, jaki upłynął od transplantacji. W grupie po alloHSCT największy, istotny statystycznie odsetek ($p < 0,05$), stanowili pacjenci z higieną dostateczną (50%), natomiast osoby ze złą higieną, jak i te z higieną na dobrym poziomie występowały w mniejszym, i zbliżonym do siebie odsetku (kolejno: 27,3% i 20,5%). W grupie kontrolnej najwyższy odsetek stanowili badani z dobrą higieną jamy ustnej (51,9%) i była to różnica istotna statystycznie w porównaniu z

pacjentami po transplantacji ($p<0,05$). W grupie kontrolnej nieco mniej było osób o higienie dostatecznej (40,7%), a tylko 2 osoby utrzymywały higienę na złym poziomie, co stanowiło istotną statystycznie różnicę w porównaniu z pacjentami po alloHSCT ($p<0,05$) (Tab. 39).

W Tabeli 40 oceniano stan dziąseł na podstawie liczby i odsetka osób zakwalifikowanych do poszczególnych zakresów wskaźnika **GSBI**. Stwierdzono, że ogółem wśród pacjentów po transplantacji największy odsetek stanowiły osoby z objawami zapalenia dziąseł (56,8%), przy czym krwawienia z dziąseł (**GSBI**=1,1-2,0) występowały u 31,8% badanych, a zmiany zabarwienia dziąseł (**GSBI**=2,1-3,0) oraz zmiany zabarwienia i kształtu dziąseł (**GSBI**=3,1-5,0) stwierdzano łącznie u 25% pacjentów. W grupie kontrolnej największy, istotny statystycznie, odsetek stanowiły osoby ze zdrowymi dziąsłami (74,1%), przy czym odsetek ten był również istotnie statystycznie wyższy w porównaniu z badanymi po alloHSCT ($p<0,05$). Krwawienia z dziąseł stwierdzono w grupie kontrolnej u 25,9% badanych, a bardziej zaawansowanych zmian dziąseł nie miała żadna osoba (Tab. 40).

Analizując szczegółowo stan dziąseł pacjentów będących w różnym okresie po alloHSCT, najlepszą sytuację stwierdzono w Grupie I, gdzie 61,1% badanych miało zdrowe dziąsła, a u 33,3% występowało krwawienie z dziąseł. Tylko u 11,1% osób należących do tej grupy stwierdzono zmianę zabarwienia i kształtu dziąseł. Natomiast najgorsza sytuacja miała miejsce w Grupie III, gdzie ponad połowę (58,4%) stanowiły osoby ze zmianą zabarwienia dziąseł (41,7%) oraz zmianą zabarwienia i kształtu dziąseł (16,7%). W grupie tej jedynie u 16,7% brak było klinicznych oznak choroby (Tab. 40).

W Tabeli 41 oceniano stan przyzębia na podstawie liczby i odsetka osób w poszczególnych zakresach wskaźnika **PI** i stwierdzono, że ogółem wśród pacjentów po alloHSCT przeważały osoby z rozpoczynającym się (31,8%) oraz z zaawansowanym zapaleniem przyzębia (34,1%). Żaden z badanych należących do tej grupy nie miał krańcowej postaci choroby przyzębia, a u 11,4% pacjentów nie stwierdzono klinicznych oznak choroby przyzębia. Natomiast w grupie kontrolnej największy odsetek stanowiły osoby ze zdrowym przyzęciem (33,3%), a następnie osoby z zapaleniem dziąseł i rozpoczynającym się zapaleniem przyzębia (kolejno: 29,6% i 25,9%). W grupie kontrolnej tylko 3 osoby miały zaawansowane zapalenie przyzębia (11,1%), a osób z krańcową postacią tej choroby nie było wcale. Ponadto w grupie kontrolnej odsetek pacjentów ze zdrowym przyzęciem był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu z pacjentami po alloHSCT ($p<0,05$). Z kolei odsetek badanych z zaawansowanym zapaleniem przyzębia był w grupie kontrolnej istotnie statystycznie niższy niż w grupie pacjentów po alloHSCT ($p<0,05$) (Tab. 41).

Analizując liczbę i odsetek osób z poszczególnymi wartościami wskaźnika **PI**, w trzech grupach utworzonych w zależności od czasu po transplantacji stwierdzono, że w Grupie I przeważały osoby mające początkowe stadium zapalenia przyzębia (44,4%), natomiast badani z zaawansowaną postacią tej choroby stanowili jedynie 11,1% tej grupy. Natomiast w Grupie III odsetek osób z zaawansowanym zapaleniem przyzębia był wyższy i wynosił 75%, aczkolwiek różnica ta nie była istotna statystycznie (Tab. 41).

Tabela 42 przedstawia częstość występowania wybranych stanów patologicznych dziąseł u pacjentów po alloHSCT, w zależności od przyjmowania cyklosporyny A, występowania cGvHD oraz rodzaju kondycjonowania. Ogółem spośród 44 pacjentów z zachowanym uzębieniem stałym, u 19 osób (43,1%) stwierdzono postać nieżytową zapalenia dziąseł, a u 6 badanych (13,6%) występowało ono w formie zapalenia zanikowego. U żadnego z pacjentów po alloHSCT nie wystąpiła postać złuszczeniowa zapalenia dziąseł oraz nie doszło do przerostu dziąseł (nawet u chorych przyjmujących cyklosporynę).

Spośród 25 osób leczonych cyklosporyną, stan zapalny dziąseł miało 12 badanych (48%), w tym postać nieżytową stwierdzono u 8 osób (32%), a postać zanikową u 4 osób (16%). Natomiast w grupie pacjentów nie przyjmujących cyklosporyny (n=19), zapalnie dziąseł występowało u 68,4% osób, w tym postać zanikową obserwowano u 2 badanych (10,5%) (Tab. 42).

Wyniki zawarte w Tabeli 42, odnoszące się do patologii dziąseł, w zależności od występowania cGvHD oraz rodzaju kondycjonowania, omówiono w rozdziałach 10.2 i 10.3.

W Tabeli 43 oceniono periodontologiczne potrzeby lecznicze, przyjęte wg kryteriów **CPITN**, u pacjentów po alloHSCT i w grupie kontrolnej.

Ogółem spośród osób poddanych transplantacji najczęściej kwalifikowało się do II kategorii potrzeb, czyli do usunięcia złogów oraz korekty nawisających wypełnień (77,3%) ($p<0,01$) (Tab. 43). Natomiast istotnie statystycznie mniejszy odsetek (po 11,1%) stanowili pacjenci wymagający tylko instruktażu higieny (I kategoria potrzeb) i kompleksowego leczenia periodontologicznego (III kategoria potrzeb) ($p<0,001$) (Tab. 43). Podobnie sytuacja przedstawiała się w grupie kontrolnej, gdzie większość (66,7%) badanych również kwalifikowała się do II kategorii potrzeb leczniczych. W grupie kontrolnej 22,2% osób wymagało instruktażu higieny jamy ustnej, a 3 osoby (11,1%) zakwalifikowano do kompleksowego leczenia periodontologicznego ($p<0,01$) (Tab. 43). W każdej z trzech grup utworzonych w zależności od czasu po alloHSCT istotną statystycznie większość stanowiły osoby zaliczone do II kategorii periodontologicznych potrzeb leczniczych ($p<0,01$) (Tab. 43).

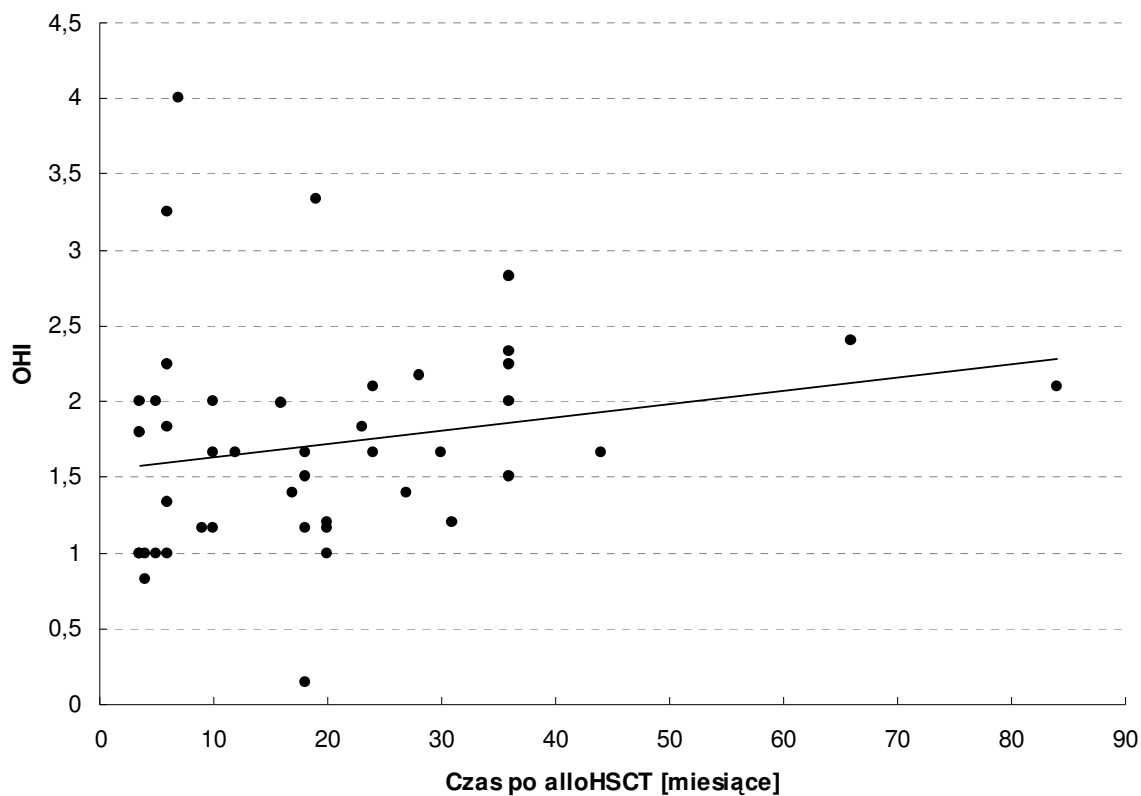
Tab. 37. Stan higieny jamy ustnej oraz tkanek przyzębia u pacjentów po alloHSCT, na podstawie analizy wskaźników OHI, GSBI oraz PI, z uwzględnieniem czasu po transplantacji i w porównaniu do grupy kontrolnej

Badana grupa	Czas po alloHSCT [miesiące]	Średni wiek badanych [lata]	Higiena jamy ustnej i stan tkanek przyzębia oceniany wskaźnikami:								
			OHI			GSBI			PI		
			$\bar{x} \pm \delta$	zakres	Me	$\bar{x} \pm \delta$	zakres	Me	$\bar{x} \pm \delta$	zakres	Me
Grupa I (n=18)*	3,5 - 10	40,7±10,6	1,68±0,55	0,83-4,0	1,50	0,96±0,75 ^d	0,0-3,14	0,96	1,14±0,86 ^c	0,0-3,64	1,07
Grupa II (n=14)	12 - 24	31,4±7,7	1,55±0,70	0,15-3,3	1,58	1,33±0,90	0,0-3,10	1,36	1,27±0,73	0,0-2,31	1,59
Grupa III (n=12)	24 - 84	41,0±10,5	1,96±0,48	1,20-2,83	2,05	1,97±0,97 ^d	0,43-3,16	2,01	1,92±0,61 ^c	0,67-2,84	2,0
RAZEM (n=44)*	3,5 - 84	38,3±10,5	1,72±0,72 ^c	0,15-3,3	1,67	1,36±0,94 ^a	0,0-3,16	1,20	1,40±0,81 ^b	0,0-3,64	1,40
GRUPA KONTROLNA A (n=27)	_____	38,1±10,1	1,06±0,43 ^c	0,33-2,17	1,0	0,61±0,57 ^a	0,0-1,85	0,43	0,88±0,77 ^b	0,0-2,67	0,70

* Z analizy wyłączono 2 osoby z całkowitym bezzębiem.

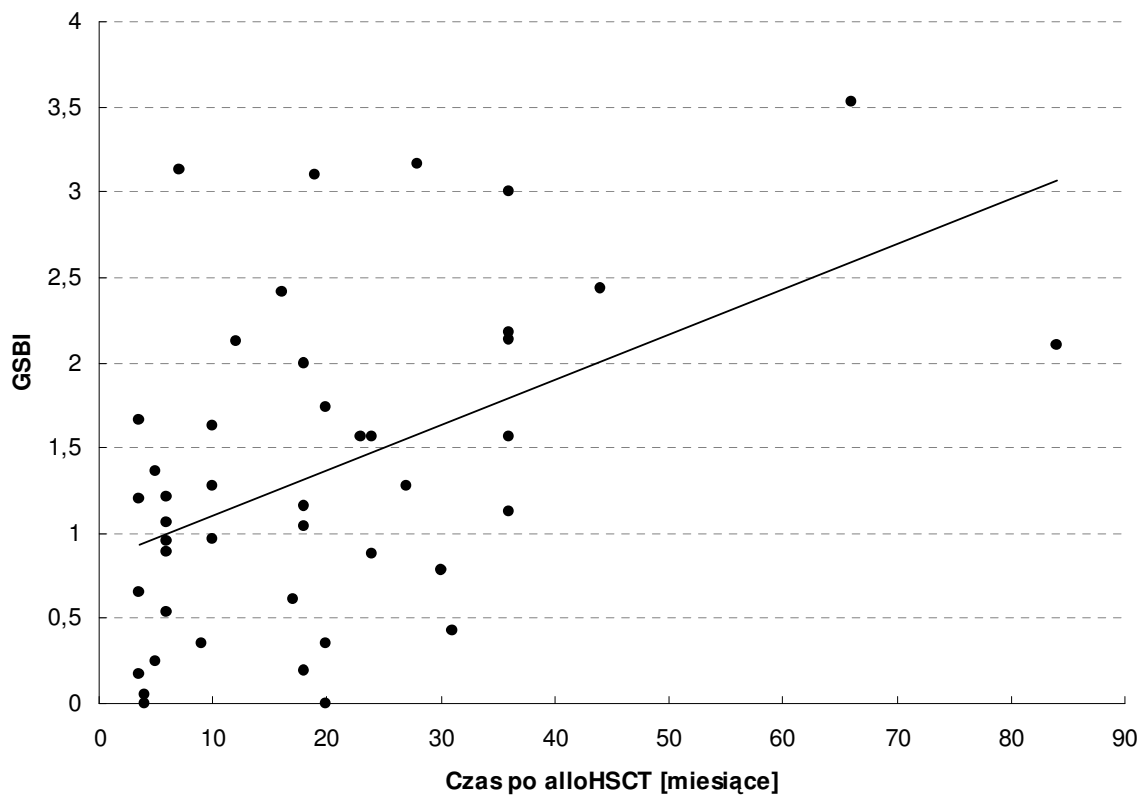
Istotność różnic oceniana testem U Manna-Whitneya *p<0,05 a-a, b-b, c-c **p<0,01 d-d, e-e

Ryc. 10. Korelacja pomiędzy **czasem**, jaki upłynął od alloHSCT a wartością wskaźnika **OHI**.



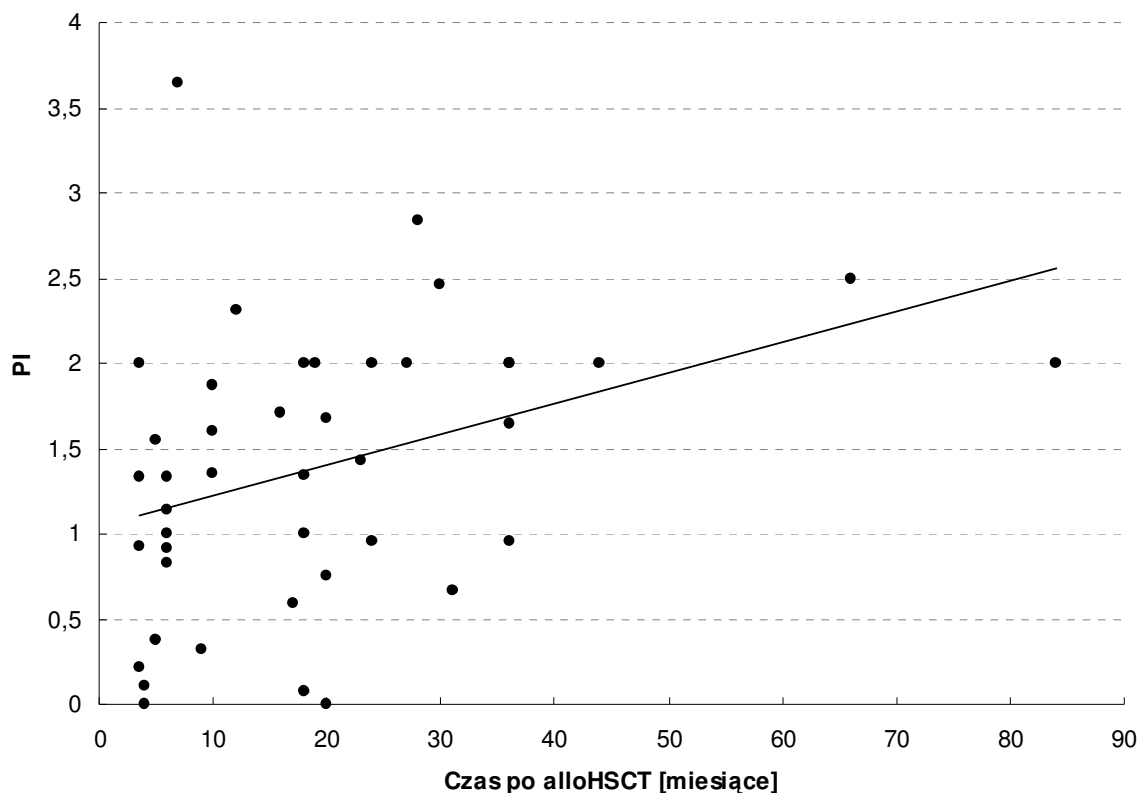
Korelacja oceniana testem Spearmana, $r = 0,351$; * $p < 0,05$

Ryc. 11. Korelacja pomiędzy **czasem**, jaki upłynął od alloHSCT a wartością wskaźnika **GSBI**.



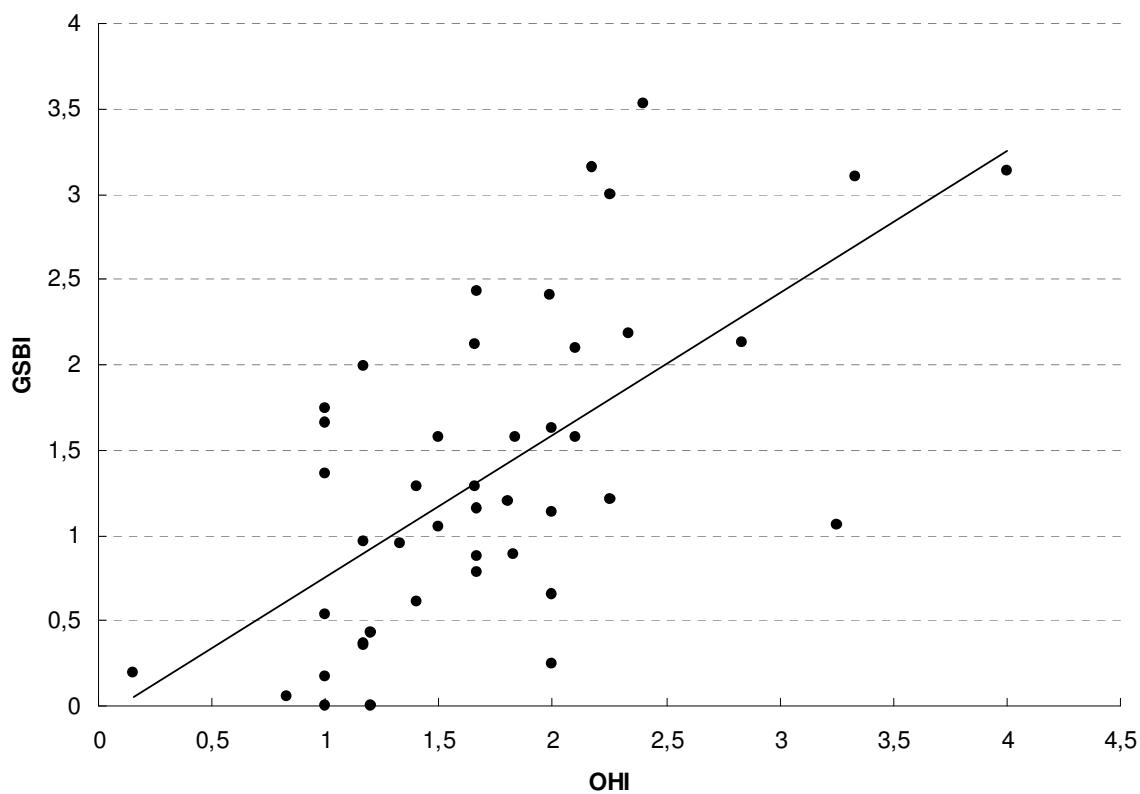
Korelacja oceniana testem Spearmana, $r = 0,451$; ** $p < 0,01$

Ryc. 12. Korelacja pomiędzy **czasem**, jaki upłynął od alloHSCT a wartością wskaźnika **PI**.



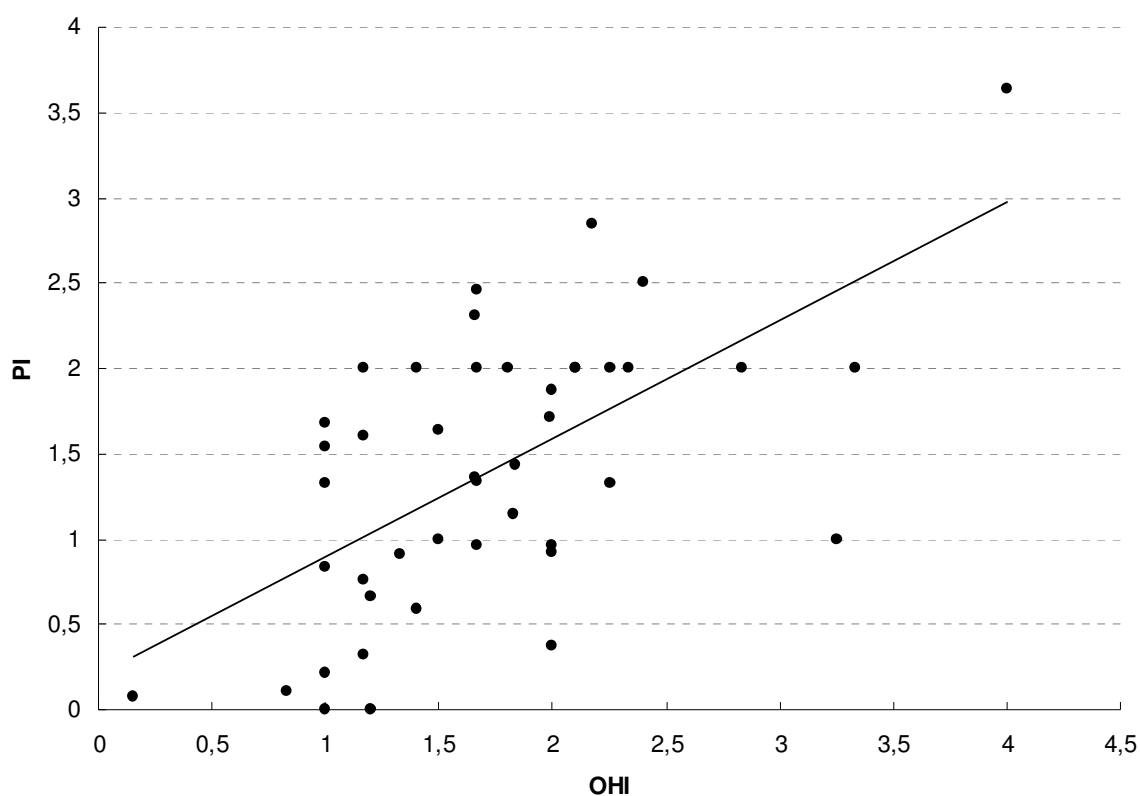
Korelacja oceniana testem Spearmana, $r = 0,322$; **** $p < 0,01$**

Ryc. 13. Korelacja pomiędzy wartością wskaźnika **GSBI** a wartością wskaźnika **OHI** w grupie pacjentów po alloHSCT.



Korelacja oceniana testem Spearmana, $r = 0,600$; ***** $p < 0,001$**

Ryc. 14. Korelacja pomiędzy wartością wskaźnika **PI** a wartością wskaźnika **OHI** w grupie pacjentów po alloHSCT.



Korelacja oceniana testem Spearmana, $r = 0,580$; *** $p < 0,001$

Tab. 38. Korelacja pomiędzy wartością wskaźników OHI, GSBI oraz PI a szybkością wydzielania i zdolnością buforową śliny

Badany wskaźnik	Korelacja między wskaźnikami OHI, GSBI oraz PI a szybkością wydzielania i zdolnością buforową śliny		
	Ślina spoczynkowa	Ślina stymulowana	Zdolność buforowa śliny stymulowanej
OHI	$r = -0,075$ $p = 0,629$ (NS)	$r = -0,049$ $p = 0,753$ (NS)	$r = -0,068$ $p = 0,662$ (NS)
GSBI	$r = -0,006$ $p = 0,969$ (NS)	$r = 0,011$ $p = 0,942$ (NS)	$r = -0,133$ $p = 0,393$ (NS)
PI	$r = 0,014$ $p = 0,928$ (NS)	$r = 0,057$ $p = 0,716$ (NS)	$r = -0,200$ $p = 0,196$ (NS)

NS –korelacja nieistotna

Tab. 39. Liczba i odsetek osób po alloHSCT, u których stwierdzono poszczególne zakresy wskaźnika OHI, z uwzględnieniem czasu, jaki upłynął od transplantacji i w porównaniu do grupy kontrolnej

Badana grupa	Czas po alloHSCT	Liczba osób	Liczba i odsetek osób w poszczególnych zakresach wskaźnika OHI		
			0,0 – 1,0 (higiena dobra)	1,1 – 2,0 (higiena dostateczna)	2,1 – 3,0 (higiena niedostateczna)
	miesiące	n	n	n	n
Grupa I	3,5 - 10	18*	6 (33,3%)	9 (50,0%)	3 (16,7%)
Grupa II	12 - 24	14	2 (14,3%)	10 (71,4%)	2 (14,3%)
Grupa III	24 - 84	12	0 (0%)	5 (41,7%)	7 (58,3%)
RAZEM	3,5 - 84	44*	8 (20,5%)^{a, c}	24 (50,0%)^c	12 (27,3%)^b
GRUPA KONTROLNA	_____	27	14 (51,9%)^{a, d}	11 (40,7%)	2 (7,4%)^{b, d}

*Z analizy wyłączono 2 osoby z całkowitym bezzębiem

Istotność różnic oceniana testem chi-kwadrat:

*p<0,05 a-a, b-b c-c, **p<0,01 d-d

Tab. 40. Liczba i odsetek osób po alloHSCT, u których stwierdzono poszczególne zakresy wskaźnika GSBI, z uwzględnieniem czasu, jaki upłynął od transplantacji i w porównaniu do grupy kontrolnej

Badana grupa	Czas po alloHSCT	Liczba osób	Liczba i odsetek osób w poszczególnych zakresach wskaźnika GSBI			
			0,0 – 1,0	1,1 – 2,0	2,1 – 3,0	3,1 – 5,0
	miesiące	n	n	n	n	n
Grupa I	3,5 - 10	18*	11 (61,1%) ^c	6 (33,3%)	2 (11,1%)	0 (0%)
Grupa II	12 - 24	14	6 (42,9%)	5 (35,7%)	2 (14,3%)	1 (7,1%)
Grupa III	24 - 84	12	2 (16,7%) ^c	3 (25,0%)	5 (41,7%)	2 (16,7%)
RAZEM	3,5 - 84	44*	19 (43,2%)^{a, b, d}	14 (31,8%)	8 (18,2%)^b	3 (6,8%)^d
GRUPA KONTROLNA	_____	27	20 (74,1%)^{a, c}	7 (25,9%)	0 (0%)^c	0 (0%)

*Z analizy wyłączono 2 osoby z całkowitym bezzębiem.

Istotność różnic oceniana testem chi-

kwadrat: *p<0,05 a-a, b-b **p<0,01 d-d, e-e ***p<0,001 c-c

0,0 - 1,0: zdrowe dziąsła;

1,1 - 2,0: krwawienie z dziąsła;

2,1 - 3,0 : zmiana zabarwienia dziąsła;

3,1 - 5,0: zmiana kształtu i zabarwienia dziąsła

Tab. 41. Liczba i odsetek osób po alloHSCT, u których stwierdzono poszczególne zakresy wskaźnika PI, z uwzględnieniem czasu, jaki upłynął od transplantacji i w porównaniu do grupy kontrolnej

Badana grupa	Czas po alloHSCT	Liczba osób	Liczba i odsetek osób w poszczególnych zakresach wskaźnika PI				
			0,0 – 0,2	0,3 – 0,9	1,0 – 1,9	1,9 – 3,8	3,9 – 8,0
	miesiące	n	n	n	n	n	n
Grupa I	3,5 - 10	18*	3 (16,7%)	5 (27,8%)	8 (44,4%)	2 (11,1%)	0 (0%)
Grupa II	12 - 24	14	2 (14,3%)	3 (21,4%)	5 (35,7%)	4 (28,6%)	0 (0%)
Grupa III	24 - 84	12	0 (0%)	2 (16,7%)	1 (8,3%)	9 (75%)	0 (0%)
RAZEM	3,5 - 84	44*	5 (11,4%)^a	10 (22,7%)	14 (31,8%)	15 (34,1%)^b	0 (0%)
GRUPA KONTROLNA	_____	27	9 (33,3%)^{a,c}	8 (29,6%)	7 (25,9%)	3 (11,1%)^{b,c}	0 (0%)

*Z analizy wyłączono 2 osoby z całkowitym bezzębiem.

Istotność różnic oceniana testem chi-kwadrat:

*p<0,05 a-a, b-b, c-c

0,0 – 0,2: klinicznie zdrowe przyzębie;

0,3 – 0,9: zapalenie dziąsła;

0,7 – 1,9: rozpoczynające się zapalenie przyzębia;

1,9 – 3,8: zaawansowane zapalenie przyzębia;

3,8 – 8,0: krańcowa postać choroby.

Tab. 42. Zestawienie częstości występowania wybranych stanów patologicznych dziąseł u pacjentów po alloHSCT w zależności od przyjmowania cyklosporyny A, występowania cGvHD oraz rodzaju kondycjonowania

Podział pacjentów po alloHSCT na grupy ze względu na:	Liczba osób w danej grupie	Liczba i odsetek osób, u których stwierdzono następujące postacie stanów patologicznych dziąseł:			
		przerost	zapalenie nieżytowe	zapalenie zanikowe	zapalenie złuszczone
	n	n	n	n	n
terapię cyklosporyną A	25(100%)*	0 (0%)	8 (32,0%)	4 (16,0%)	0 (0%)
brak terapii cyklosporyną A	19 (100%)	0 (0%)	11 (57,9%)	2 (10,5%)	0 (0%)
występowanie cGvHD	29(100%)*	0 (0%)	13 (44,8%)	5 (17,2%)	0 (0%)
brak objawów cGvHD	15(100%)*	0 (0%)	6 (40,0%)	1 (6,7%)	0 (0%)
zastosowanie chemioterapii	21(100%)*	0 (0%)	10 (47,6%)	3 (14,3%)	0 (0%)
zastosowanie chemio - radioterapii	11 (100%)	0 (0%)	3 (27,3%)	2 (18,2%)	0 (0%)
Ogółem pacjenci po alloHSCT	44 (100%)*	0 (0%)	19 (43,1%)	6 (13,6%)	0 (0%)

*Z badania wyłączono osoby z całkowitym bezzębiem

Tab. 43. Ocena periodontologicznych potrzeb leczniczych wg kryteriów CPITN, w grupie pacjentów po alloHSCT, z uwzględnieniem czasu, jaki upłynął od transplantacji i w porównaniu do grupy kontrolnej

Kod objawów chorobowych	Kategoria potrzeb leczniczych	Liczba i odsetek osób, u których stwierdzono poszczególne wartości wskaźnika CPITN oraz kategorie potrzeb leczniczych				
		Pacjenci po alloHSCT				GRUPA KONTROLNA (n=27)
		Grupa I (n=18)*	Grupa II (n=14)	Grupa III (n=12)	RAZEM (n=44)*	
		n	n	n	n	
0 - zdrowe przyzębie	I Instruktaż higieny jamy ustnej	2	4	0	6	6 (22,2%)
1 - krwawienie z kieszonki podczas zgłębnikowania		(11,1%) ^d	(28,6%) ^e	(0,0%) ^f	(13,6%) ^a	
2 - kamień nazębny nad i poddziąsłowy oraz nawisające brzegi wypełnień	II Usunięcie złogów, korekta wypełnień	14	9	11	34	18 (66,7%) ^c
3 - kieszonki przyzębne: 3,5 – 5,5 mm		(77,8%) ^{d,g}	(64,3%) ^e	(91,7%) ^f	(77,3%) ^{a,b}	
4 - kieszonki przyzębne: ≥6 mm	III Leczenie kompleksowe	2	1	1	4	3 (11,1%) ^c
		(11,1%) ^g	(7,1%) ^h	(8,3%) ⁱ	(9,1%) ^b	

* Z analizy wyłączono 2 osoby z całkowitym bezzębiem

Istotność różnic oceniana testem chi-kwadrat **p<0,01 c-c, d-d, e-e, h-h ***p<0,001 a-a, b-b, f-f

10.2. Higiena jamy ustnej, stan tkanek przyzębia oraz periodontologiczne potrzeby lecznicze w zależności od wystąpienia cGvHD.

W Tabeli 44 przedstawiono ocenę higieny jamy ustnej oraz stanu tkanek przyzębia, przeprowadzoną w oparciu o wskaźniki **OHI**, **GSBI** oraz **PI**, w grupie pacjentów, u których stwierdzono przewlekłą postać choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” i w grupie osób bez objawów tej choroby. Z każdej grupy wyłączono po 1 osobie z całkowitym bezzębiem.

Osoby chorujące na cGvHD utrzymywały nieco lepszą higienę jamy ustnej, w porównaniu z pacjentami bez cGvHD, aczkolwiek obserwowane różnice nie były istotne statystycznie. W porównywanych grupach średnia wartość **OHI** wynosiła: $1,65 \pm 0,66$ (pacjenci z cGvHD) i $1,86 \pm 0,82$ (osoby bez cGvHD) (Tab. 44).

Nie stwierdzono istotnych różnic odnoszących się do wartości wskaźnika **GSBI** w obu badanych grupach. U osób z cGvHD średnia wartość GSBI wynosiła $1,38 \pm 0,98$, natomiast u badanych bez cGvHD wartość ta była równa $1,33 \pm 0,89$ (Tab. 44).

Oceniając stan przyzębia, na podstawie wskaźnika **PI**, nie stwierdzono istotnych różnic między obu porównywanymi grupami. W grupie osób z cGvHD średnia wartość PI wynosiła $1,36 \pm 0,72$, natomiast w grupie bez cGvHD wartość ta była równa $1,47 \pm 0,99$ (Tab. 44).

Stwierdzono istotną statystycznie, dodatnią korelację pomiędzy wartością wskaźnika **GSBI** a czasem trwania cGvHD. Natomiast w przypadku wskaźników **PI** oraz **OHI** zależność taka nie wystąpiła (Tab. 44).

Tabela 45 prezentuje ocenę periodontologicznych potrzeb leczniczych w zależności od występowania lub braku cGvHD. Stwierdzono, że pacjenci z cGvHD najczęściej wymagali usunięcia złogów oraz korekty wypełnień (II kategoria potrzeb) (86,2%), a znacznie mniej było osób, których należało zastosować jedynie instruktaż higieny jamy ustnej (6,9%) (różnica istotna statystycznie, $p < 0,01$). Podobnie w grupie bez cGvHD osoby zakwalifikowane do II kategorii potrzeb stanowiły większość (60%) badanych, a 26,7% wymagało wyłącznie instruktażu higieny ($p < 0,01$) (Tab. 45).

Nawiązując do danych przedstawionych w Tabeli 42 należy stwierdzić, że zapalenie nieżytowe dziąseł obserwowano u 44,8% badanych z cGvHD oraz u 40% osób bez cGvHD. Natomiast spośród 6 osób, u których wystąpiło zapalenie zanikowe dziąseł, 5 chorowało na cGvHD.

Tab. 44. Wartości wskaźników OHI, GSBI, PI, w zależności od rozwoju cGvHD

Badana grupa	Higiena jamy ustnej i stan tkanek przyzębia oceniany wskaźnikami:		
	OHI	GSBI	PI
	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$
Pacjenci z cGvHD (n=29)*	$1,65 \pm 0,66$	$1,38 \pm 0,98$	$1,36 \pm 0,72$
Pacjenci bez cGvHD (n=15)*	$1,86 \pm 0,82$	$1,33 \pm 0,89$	$1,47 \pm 0,99$
Korelacja między wartością analizowanych wskaźników a czasem trwania cGvHD, oceniana testem Spearmana	$r=0,130$; $p=0,497$	$r=0,475$; ** $p<0,01$	$r=0,330$; $p=0,08$

* Z każdej grupy wyłączono po 1 osobie z całkowitym bezzębiem.

Tab. 45. Ocena periodontologicznych potrzeb leczniczych wg kryteriów CPITN, w zależności od rozwoju cGvHD

Kod objawów chorobowych	Kategoria potrzeb leczniczych	Liczba i odsetek osób, u których stwierdzono poszczególne wartości wskaźnika CPITN oraz kategorie potrzeb leczniczych	
		Pacjenci z cGvHD (n=29)*	Pacjenci bez cGvHD (n=15)*
		n	n
0 - Zdrowe przyzębie	I Instruktaż higieny jamy ustnej		
1 - Krwawienie z kieszonki podczas zgłębnikowania		2 (6,9%) ^a	4 (26,7%) ^c
2 - Kamień nazębny, nawisające brzegi wypełnień	II Usunięcie złogów, korekta wypełnień		
3 - Kieszonki przyzębne: 3,5-5,5 mm		25 (86,2%) ^{b, a}	9 (60%) ^{b, c}
4 - Kieszonki przyzębne: ≥6 mm	III Leczenie kompleksowe	2 (6,9%)	2 (13,3%)

* Z każdej grupy wyłączono po 1 osobie z całkowitym bezzębiem.

Istotność różnic oceniana testem chi-kwadrat: **p<0,05 b-b **p<0,01 a-a, c-c

10.3. Higiena jamy ustnej, stan tkanek przyzębia oraz periodontologiczne potrzeby lecznicze w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji.

W Tabeli 46 oceniono higienę jamy ustnej oraz stan tkanek przyzębia w grupie pacjentów, u których, w ramach przygotowania do alloHSCT, zastosowano wyłącznie chemioterapię oraz w grupie osób poddanych zarówno chemio, jak i radioterapii. Analizę przeprowadzono w oparciu o wskaźniki OHI, GSBI, PI. Ocenie poddano wyłącznie pacjentów z Grupy I i II.

Osoby po chemioterapii miały nieznacznie gorszą higienę jamy ustnej (**OHI**: 1,74±0,86), w porównaniu z pacjentami po chemio - radioterapii (**OHI**: 1,40±0,57) (Tab. 46). Nie stwierdzono także istotnych różnic w odniesieniu do wskaźników **GSBI** oraz **PI**. W grupie pacjentów po chemioterapii średnia wartość wskaźnika **GSBI** wynosiła 1,26±0,94 a wskaźnika **PI**: 1,27±0,89. Natomiast w grupie po chemio – radioterapii średnia wartość wskaźnika **GSBI** wynosiła 0,87±0,49, a wskaźnika **PI**: 1,07±0,62.

Przedstawiona w tabeli 47 analiza periodontologicznych potrzeb leczniczych, przeprowadzona wg kryteriów **CPITN** wykazała, że w obu analizowanych grupach największy i istotny statystycznie, odsetek stanowiły osoby wymagające usunięcia złogów i korekty wypełnień (II kategoria potrzeb) (osoby po chemioterapii: 71,4%, osoby po chemio - radioterapii: 72,7%).

Nawiązując do danych zawartych w Tabeli 42 stwierdzono, że w grupie pacjentów poddanych wyłącznie chemioterapii, 47,6% badanych cierpiało na nieżytowe zapalenie dziąseł, a 14,3% na zapalenie zanikowe. Natomiast wśród osób poddanych chemio - radioterapii 27,3% pacjentów miało postać nieżytową zapalenia dziąseł, a u 18,2% stwierdzono zapalenie zanikowe.

Tab. 46. Wartość wskaźników OHI, GSBI oraz PI, z uwzględnieniem rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji

Badana grupa	Higiena jamy ustnej i stan tkanek przyzębia oceniany wskaźnikami:		
	OHI	GSBI	PI
	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$
Pacjenci po chemioterapii (n=21)*	1,74±0,86	1,26±0,94	1,27±0,89
Pacjenci po chemio i radioterapii (n=11)	1,40±0,57	0,87±0,49	1,07±0,62

* Z analizy wyłączono 2 osoby z całkowitym bezzębiem.

Tab. 47. Ocena periodontologicznych potrzeb leczniczych wg kryteriów CPITN, z uwzględnieniem rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji

Kod objawów chorobowych	Kategoria potrzeb leczniczych	Liczba i odsetek osób, u których stwierdzono poszczególne wartości wskaźnika CPITN oraz kategorie potrzeb leczniczych	
		Pacjenci po chemioterapii (n=21)*	Pacjenci po chemio i radioterapii (n=11)
		n	n
0. Zdrowe przyzębie	I		
1. Krwawienie z kieszonki podczas zgłębnikowania	Instruktaż higieny jamy ustnej	4 (19%) ^a	2 (18,2%) ^b
2. Kamień nazębny, nawisające brzegi wypełnień	II		
3. Kieszonki przyzębne: 3,5-5,5 mm	Usunięcie złogów, korekta wypełnień	15 (71,4%) ^a	8 (72,7%) ^b
4. Kieszonki przyzębne ≥6 mm	III Leczenie kompleksowe	2 (9,5%)	1 (9,1%)

* Z analizy wyłączono 2 osoby z całkowitym bezzębiem.

Istotność różnic oceniana testem chi – kwadrat *p<0,05 b-b **p<0,01 a-a

11. Szybkość wydzielania śliny mieszanej spoczynkowej i stymulowanej u pacjentów po alloHSCT.

11.1. Szybkość wydzielania śliny, z uwzględnieniem okresu po alloHSCT.

Ślina spoczynkowa: W Tabelach 48 i 49 przedstawiono dane odnoszące się do wydzielania śliny spoczynkowej u pacjentów po alloHSCT, z uwzględnieniem czasu, jaki upłynął od momentu transplantacji i w porównaniu do grupy kontrolnej.

Na podstawie danych zawartych w Tabeli 48 można stwierdzić, że szybkość wydzielania śliny spoczynkowej w grupie osób po transplantacji była istotnie statystycznie niższa (średnio: 0,25±0,18 ml/min) w porównaniu z grupą kontrolną, w której średnia szybkość wydzielania utrzymywała się na prawidłowym poziomie (0,41±0,22 ml/min) (p<0,01).

W Grupie I (3,5 do 10 miesięcy po alloHSCT) oraz w Grupie II (12 - 24 miesiące po alloHSCT) szybkość wydzielania śliny spoczynkowej była podobna. Jej średnia wartość wynosiła kolejno: 0,22±0,14 ml/min i 0,25±0,15 ml/min. W Grupie III (> 24 miesięcy od alloHSCT) odnotowano wyższą średnią szybkość wydzielania śliny spoczynkowej (0,30±0,26 ml/min), jednak obserwowana różnica nie była statystycznie niezamienna. Nie stwierdzono także istotnej statystycznie korelacji pomiędzy szybkością wydzielania śliny spoczynkowej a czasem, jaki upłynął od momentu przeszczepienia (Tab. 48).

Tabela 49 przedstawia podział badanych ze względu na szybkość wydzielania śliny spoczynkowej, z uwzględnieniem czasu po alloHSCT i w porównaniu do grupy kontrolnej. Wśród pacjentów po transplantacji odsetek osób z zaburzeniami wydzielania śliny spoczynkowej (kserostomia i oligosalia) był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu z odsetkiem pacjentów z prawidłowym wydzielaniem śliny spoczynkowej (odpowiednio: 63,1% i 36,9%) ($p<0,05$). Wydzielanie śliny spoczynkowej na poziomie oligosalii miało 36,9% pacjentów po alloHSCT, natomiast kserostomię odnotowano u 26,2%. W grupie kontrolnej, spośród 27 badanych, 62,9% miało prawidłowe wydzielanie śliny spoczynkowej i odsetek ten był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu z pacjentami po alloHSCT ($p<0,05$). Ponadto w grupie kontrolnej mniejszy odsetek badanych miał wydzielanie śliny utrzymujące się na poziomie oligosalii (25,9%) oraz kserostomii (11,1%), jednak nie były to różnice istotne statystycznie w porównaniu do grupy po alloHSCT. W przeciwieństwie do osób po transplantacji, w grupie kontrolnej odsetek badanych z prawidłowym wydzielaniem śliny spoczynkowej był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu z odsetkiem badanych z kserostomią ($p<0,01$) (Tab. 49).

Analizując odsetek osób z oligosalią i kserostomią w porównaniu do osób z prawidłowym wydzielaniem śliny, w trzech grupach utworzonych w zależności od czasu po alloHSCT stwierdzono, że w Grupie I aż 70% badanych miało zaburzenia tego rodzaju (różnica istotna statystycznie, $p<0,05$). W Grupach II i III odsetek tych osób był nieistotnie niższy i wynosił ok. 58% w każdej z grup (Tab. 49).

Ślina stymulowana: W Tabelach 50 i 51 przedstawiono dane dotyczące wydzielania śliny stymulowanej u pacjentów po alloHSCT, z uwzględnieniem czasu, jaki upłynął od transplantacji i w porównaniu do grupy kontrolnej.

Jak wynika z danych zawartych w tabeli 50, szybkość wydzielania śliny stymulowanej w grupie osób po transplantacji była istotnie statystycznie niższa (średnia: $0,75\pm0,51$ ml/min) w porównaniu z grupą kontrolną (średnia: $1,29\pm0,46$ ml/min) ($p<0,001$).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w szybkości wydzielania śliny stymulowanej pomiędzy Grupami I, II i III. Średnie wartości wynosiły kolejno: $0,72\pm0,45$ ml/min (Grupa I), $0,75\pm0,54$ ml/min (Grupa II) i $0,80\pm0,61$ ml/min (Grupa III). Nie stwierdzono także istotnej korelacji pomiędzy wydzielaniem śliny stymulowanej a czasem, jaki upłynął od transplantacji (Tab. 50).

Jak wynika z danych przedstawionych w tabeli 51, prawidłowe wydzielanie śliny stymulowanej miało 45,7% wszystkich badanych po alloHSCT, oligosalię stwierdzono u 39,1%, a kserostomię u 15,2% (różnica pomiędzy odsetkiem pacjentów z prawidłowym wydzielaniem a odsetkiem pacjentów z kserostomią była istotna statystycznie, $p<0,001$). Natomiast w grupie kontrolnej istotnie statystycznie częściej spotykano osoby z prawidłowym wydzielaniem śliny stymulowanej (96,3%) ($p<0,001$). Tylko u 1 osoby należącej do tej grupy wydzielanie to utrzymywało się na poziomie oligosalii ($p<0,001$), a osób z kserostomią nie było wcale ($p<0,05$) (Tab. 51).

Tab. 48. Szybkość wydzielania śliny spoczynkowej z uwzględnieniem czasu po alloHSCT i w porównaniu do grupy kontrolnej

Badani pacjenci	Liczba badanych	Szybkość wydzielania śliny spoczynkowej		
		[ml/min]		
	n	$\bar{x} \pm \delta$	Me	zakres
Grupa I	20	0,22±0,14	0,2	0,04 – 0,58
Grupa II	14	0,25±0,15	0,3	0,05 – 0,63
Grupa III	12	0,30±0,26	0,3	0,00 – 0,83
RAZEM	46	0,25±0,18 ^a	0,3	0,00 – 0,83
GRUPA KONTROLNA	27	0,41±0,22 ^a	0,3	0,08 – 0,95
Korelacja między szybkością wydzielania śliny spoczynkowej a czasem po alloHSCT, oceniana testem Spearmana		r= - 0,092; p=0,542 (korelacja nieistotna)		

Istotność różnic oceniana testem U Manna – Whitneya ****p<0,01 a-a**

Tab. 49. Podział badanych ze względu na szybkość wydzielania śliny spoczynkowej, z uwzględnieniem czasu po alloHSCT i w porównaniu do grupy kontrolnej

Szybkość wydzielania śliny spoczynkowej	Liczba i odsetek osób po alloHSCT				GRUPA KONTROLNA (n=27)
	Grupa I (n=20)	Grupa II (n=14)	Grupa III (n=12)	RAZEM (n=46)	
≥ 0,3 ml/min (norma)	6 (30,0%) ^c	6 (42,9%)	5 (41,7%)	17 (36,9%) ^{a, d}	17 (62,9%) ^{a, b}
0,1 – 0,3 ml/min (oligosialia)	8 (40,0%)	5 (35,7%)	4 (33,3%)	17 (36,9%)	7 (25,9%)
≤ 0,1 ml/min (kserostomia)	6 (30,0%)	3 (21,4%)	3 (25,0%)	12 (26,2%)	3 (11,1%) ^b
Kserostomia + oligosialia	14 (70,0%) ^c	8 (57,1%)	7 (58,3%)	29 (63,1%) ^d	10 (37,1%)

Istotność różnic oceniana testem chi-kwadrat ****p<0,01 b-b *p<0,05 a-a, c-c, d-d**

Tab. 50. Średnia szybkość wydzielania śliny stymulowanej z uwzględnieniem czasu po alloHSCT i w porównaniu do grupy kontrolnej

Badani pacjenci	Liczba badanych	Szybkość wydzielania śliny stymulowanej		
		[ml/min]		
	n	$\bar{x} \pm \delta$	Me	zakres
Grupa I	20	0,72±0,45	0,6	0,15 – 1,6
Grupa II	14	0,75±0,54	0,7	0,14 – 1,7
Grupa III	12	0,80±0,61	0,5	0,0 – 1,8
RAZEM	46	0,75±0,51 ^a	0,6	0,0 – 1,8
GRUPA KONTROLNA	27	1,29±0,46 ^a	1,1	0,55 – 2,4
Korelacja między szybkością wydzielania śliny stymulowanej a czasem po alloHSCT, oceniana testem Spearmana		r = - 0,012; p=0,542 (korelacja nieistotna)		

Istotność różnic oceniana testem U Manna-Whitneya: ***p<0,001 a-a

Tab. 51. Podział badanych ze względu na szybkość wydzielania śliny stymulowanej, z uwzględnieniem czasu po alloHSCT i w porównaniu do grupy kontrolnej

Szybkość wydzielania śliny stymulowanej	Liczba i odsetek pacjentów po alloHSCT				GRUPA KONTROLNA (n=27)
	Grupa I (n=20)	Grupa II (n=14)	Grupa III (n=12)	RAZEM (n=46)	
≥0,7 ml/min (norma)	9 (45,0%)	8 (57,2%)	4 (33,3%)	21 (45,7%) ^{a, c}	26 (96,3%) ^{a, f, g}
0,5 – 0,7 ml/min (oligosialia)	8 (40,0%)	3 (21,4%)	7 (58,3%)	18 (39,1%) ^b	1 (3,7%) ^{b, f}
<0,5 ml/min (kserostomia)	3 (15,0%)	3 (21,4%)	1 (8,3%)	7 (15,2%) ^{c, e}	0 (0%) ^{c, g}
kserostomia + oligosialia	11 (55,0%)	6 (42,8%)	8 (66,6%)	25 (54,3%) ^d	1 (3,7%) ^d

Istotność różnic oceniana testem chi-kwadrat: *p<0,05 c-c ***p<0,001 a-a, b-b, d-d, e-e, f-f, g-g

11.2. Szybkość wydzielania śliny w zależności od wystąpienia cGvHD.

Ślina spoczynkowa: Tabele 52 i 53 przedstawiają dane dotyczące szybkości wydzielania śliny spoczynkowej i stymulowanej u pacjentów z rozpoznaną przewlekłą postacią choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” oraz u osób po alloHSCT, bez objawów tej choroby.

Analiza danych wskazuje, że szybkość wydzielania śliny spoczynkowej była niższa w grupie osób z cGvHD (0,22±0,13 ml/min), w porównaniu z osobami bez cGvHD (0,31±0,23 ml/min). Stwierdzona różnica znajdowała się na granicy istotności statystycznej (p=0,05) (Tab. 52). W grupie pacjentów z cGvHD, odsetek badanych z prawidłowym wydzielaniem śliny spoczynkowej był istotnie statystycznie niższy w porównaniu z odsetkiem badanych mających obniżone wydzielanie śliny (kserostomia i oligosialia) (p<0,01), natomiast wśród osób bez cGvHD podobnych różnic nie stwierdzono. Prawidłowe wydzielanie śliny spoczynkowej występowało częściej u pacjentów bez cGvHD i dotyczyło 50% tej grupy, przy 30% w grupie z cGvHD. Z kolei oligosialię stwierdzano częściej w grupie badanych z cGvHD (43,3%), niż w grupie badanych bez tej choroby (25%). Opisane różnice nie były jednak statystycznie znamienne. Kserostomia występowała w obu grupach w zbliżonym odsetku przypadków (26,7% i 25%) (Tab. 52).

Nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy szybkością wydzielania śliny spoczynkowej a czasem trwania cGvHD (Tab. 52).

Ślina stymulowana: Również szybkość wydzielania śliny stymulowanej była niższa u osób z rozpoznaną cGvHD ($0,69 \pm 0,45$ ml/min), w porównaniu z grupą osób bez cGvHD ($0,85 \pm 0,61$ ml/min), ale różnica ta nie była statystycznie znamienna (Tab. 53). Prawidłowe wydzielanie śliny stymulowanej stwierdzono w obu grupach z podobną częstotliwością (osoby z cGvHD - 43,3%; osoby bez cGvHD - 50%). Natomiast oligosialia występowała u 46,7% pacjentów z cGvHD oraz u 25% badanych bez cGvHD. Kserostomię odnotowano u 10% osób z cGvHD oraz u 25% bez objawów tej choroby (różnice statystycznie nieistotne) (Tab. 53).

Podobnie jak w przypadku wydzielania śliny spoczynkowej, nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy szybkością wydzielania śliny stymulowanej a czasem trwania cGvHD (Tab. 53).

Tab. 52. Szybkość wydzielania śliny spoczynkowej u pacjentów po alloHSCT, w zależności od występowania lub braku cGvHD

Wydzielanie śliny spoczynkowej			Pacjenci po alloHSCT	
			z objawami cGvHD	bez objawów cGvHD
Szybkość wydzielania w ml/min		n	30	16
		$\bar{x} \pm \delta$	$0,22 \pm 0,13$	$0,31 \pm 0,23$
		Me	0,21	0,30
		zakres	0,0 – 0,58	0,05 – 0,83
Podział badanych ze względu na szybkość wydzielania	$\geq 0,3$ ml/min (norma)	n	9 (30,0%) ^a	8 (50,0%)
	0,1 – 0,3 ml/min (oligosialia)	n	13 (43,3%)	4 (25,0%)
	$\leq 0,1$ ml/min (kserostomia)	n	8 (26,7%)	4 (25,0%)
	kserostomia + oligosialia	n	21 (70,0%) ^a	8 (50,0%)
Korelacja między szybkością wydzielania śliny spoczynkowej a czasem trwania cGvHD oceniana testem Spearmana			r= - 0,189 p=0,208 (korelacja nieistotna)	—

Istotność różnic oceniana testem chi-kwadrat: **p<0,01 a-a

Tab. 53. Szybkość wydzielania śliny stymulowanej u pacjentów po alloHSCT, w zależności od występowania lub braku cGvHD

Wydzielanie śliny stymulowanej			Pacjenci po alloHSCT	
			z objawami cGvHD	bez objawów cGvHD
Szybkość wydzielania w ml/min		n	30	16
		$\bar{x} \pm \delta$	$0,69 \pm 0,45$	$0,85 \pm 0,61$
		Me	0,60	0,67
		zakres	0,0 – 1,7	0,14 – 1,8
Podział badanych ze względu na szybkość wydzielania	$\geq 0,7$ ml/min (norma)	n	13 (43,3%)	8 (50,0%)
	0,5 – 0,7 ml/min (oligosialia)	n	14 (46,7%)	4 (25,0%)
	< 0,5 ml/min (kserostomia)	n	3 (10,0%)	4 (25,0%)
	kserostomia + oligosialia	n	17 (56,7%)	8 (50,0%)
Korelacja między szybkością wydzielania śliny stymulowanej a czasem trwania cGvHD oceniana testem Spearmana			r= - 0,216; p=0,1489 (korelacja nieistotna)	—

11.3. Szybkość wydzielania śliny w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji.

W Tabeli 54 i 55 przedstawiono udział osób z poszczególnymi wartościami szybkości wydzielania śliny spoczynkowej i stymulowanej w grupie pacjentów, których poddano chemioterapii oraz w grupie osób, u których w ramach przygotowania do alloHSCT, oprócz chemioterapii, zastosowano także naświetlanie całego ciała (TBI). W analizie uwzględniano wyłącznie pacjentów z Grupy I i II.

Ślina spoczynkowa: Szybkość wydzielania śliny spoczynkowej w grupie po chemioterapii oraz w grupie osób po chemio - radioterapii była zbliżona. Średnie wartości szybkości wydzielania kształtowały się na poziomie $0,23 \pm 0,13$ ml/min w grupie pacjentów po chemioterapii oraz $0,25 \pm 0,17$ ml/min u pacjentów po chemio - radioterapii (Tab. 54). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dotyczących odsetka badanych z poszczególnymi wartościami szybkości wydzielania śliny spoczynkowej, pomiędzy analizowanymi grupami (Tab. 54). Prawidłowe wydzielanie śliny spoczynkowej występowało u 30,4% osób po chemioterapii oraz u 45,5% badanych po chemio - radioterapii. Oligosalię stwierdzono u 43,5% osób po chemioterapii i u 27,3% pacjentów po chemio - radioterapii. Natomiast kserostomię stwierdzono u 26,1% osób poddanych wyłącznie chemioterapii oraz u 27,3% pacjentów poddanych chemio - radioterapii. W grupie po chemioterapii, odsetek osób z zaburzonym wydzielaniem śliny spoczynkowej był istotnie wyższy ($p < 0,01$) niż osób z prawidłowym wydzielaniem (Tab. 54).

Ślina stymulowana: Różnice w szybkości wydzielania śliny stymulowanej pomiędzy badanymi grupami nie były statystycznie znamienne (Tab. 55). Średnia szybkość wydzielania śliny stymulowanej w grupie pacjentów poddanych chemioterapii wynosiła $0,75 \pm 0,52$ ml/min, natomiast w grupie osób poddanych chemio - radioterapii: $0,70 \pm 0,40$ ml/min. Prawidłowe wydzielanie śliny stymulowanej stwierdzono w pierwszej z grup u 43,5% badanych, natomiast w drugiej u 54,5% pacjentów (różnica nieistotna statystycznie). Wydzielanie śliny stymulowanej na poziomie oligosalii miało 34,8% osób poddanych chemioterapii oraz 36,4% badanych po chemio - radioterapii. Obniżenie wydzielania śliny stymulowanej do granic kserostomii odnotowano u 21,7% osób poddanych wyłącznie chemioterapii i tylko u 1 osoby (9,1%) poddanej chemio - radioterapii (Tab. 55).

Tab. 54. Szybkość wydzielania śliny spoczynkowej u pacjentów po alloHSCT, w zależności od rodzaju terapii kondycjonującej przygotowującej do transplantacji

Wydzielanie śliny spoczynkowej			Pacjenci po alloHSCT (n=34)	
			Poddani chemioterapii	Poddani chemio i radioterapii
Szybkość wydzielania w ml/min	n		23	11
	$\bar{x} \pm \delta$		$0,23 \pm 0,13$	$0,25 \pm 0,17$
	Me		0,25	0,25
	zakres		0,05 – 0,58	0,04 – 0,63
Podział badanych ze względu na szybkość wydzielania	$\geq 0,3$ ml/min (norma)	n	7 (30,4%) ^a	5 (45,5%)
	0,1 – 0,3 ml/min (oligosialia)	n	10 (43,5%)	3 (27,3%)
	$\leq 0,1$ ml/min (kserostomia)	n	6 (26,1%)	3 (27,3%)
	kserostomia + oligosialia	n	16 (69,6%) ^a	6 (54,5%)

Istotność różnic oceniana testem chi-kwadrat: ** $p < 0,01$ a-a

Tab. 55. Szybkość wydzielania śliny stymulowanej u pacjentów po alloHSCT, w zależności od rodzaju terapii kondycjonującej przygotowującej do transplantacji

Wydzielanie śliny stymulowanej		Pacjenci po alloHSCT (n=34)	
		Poddani chemioterapii	Poddani chemio i radioterapii
Szybkość wydzielania w ml/min	n	23	11
	$\bar{x} \pm \delta$	0,75±0,52	0,70±0,40
	Me	0,60	0,70
	zakres	0,14 – 1,7	0,15 – 1,65
Podział badanych ze względu na szybkość wydzielania	≥0,7 ml/min (norma)	n	10 (43,5%)
	0,5 – 0,7 ml/min (oligosialia)	n	8 (34,8%)
	<0,5ml/min (kserostomia)	n	5 (21,7%)
	kserostomia + oligosialia	n	13 (56,5%)

12. Zdolność buforowa śliny mieszanej stymulowanej u pacjentów po alloHSCT.

12.1. Zdolność buforowa śliny z uwzględnieniem okresu po alloHSCT.

W Tabeli 56 przedstawiono wyniki badania zdolności buforowej śliny stymulowanej pacjentów znajdujących się w różnym okresie po alloHSCT. Wyniki badań zdolności buforowej śliny odniesiono także do grupy kontrolnej. W analizie pominięto jednego pacjenta po transplantacji, od którego nie udało się pobrać śliny, ze względu na znaczną kserostomię.

Jak wynika z przedstawionych danych, około $\frac{3}{4}$ osób po alloHSCT, miało niską lub średnią zdolność buforową śliny stymulowanej. Niską zdolność buforową stwierdzono ogółem u 37,8% pacjentów, średnią u 35,6%, natomiast wysoką zdolność buforową miało 26,7% badanych. Osoby z grupy kontrolnej, istotnie statystycznie rzadziej miały niską zdolność buforową śliny (3,7%), w porównaniu z pacjentami po transplantacji ($p<0,01$). Natomiast u osób z grupy kontrolnej częściej występowała średnia i wysoka zdolność buforowa śliny (kolejno u 55,6% i 40,7%), jednak te różnice nie były statystycznie znamienne.

Analizując odsetek osób z poszczególną zdolnością buforową śliny w różnym okresie po alloHSCT stwierdzono, że najgorsza sytuacja miała miejsce w Grupie I, w której 50% stanowiły osoby z niską zdolnością buforową. W Grupie II odsetek osób z taką zdolnością buforową był mniejszy (35,7%), a w Grupie III niską zdolność buforową miało już tylko 18,2% pacjentów – różnica między Grupą I i III znajdowała się na granicy istotności statystycznej ($p=0,05$). Nie stwierdzono także istotnej korelacji pomiędzy czasem, jaki upłynął od alloHSCT a zdolnością buforową śliny. Występowała natomiast dodatnia korelacja między zdolnością buforową śliny stymulowanej a szybkością jej wydzielania ($p<0,001$) (Tab. 56).

Tab. 56. Ocena zdolności buforowej śliny stymulowanej u pacjentów w różnym okresie po alloHSCT, z uwzględnieniem grupy kontrolnej

Badana grupa	Liczba osób	Liczba i odsetek osób z określoną zdolnością buforową śliny stymulowanej		
		niska	średnia	wysoka
	n	n	n	n
Grupa I	20	10 (50,0%)	5 (25,0%)	5 (25,0%)
Grupa II	14	5 (35,7%)	6 (42,9%)	3 (21,4%)
Grupa III	11*	2 (18,2%)	5 (45,5%)	4 (36,4%)
RAZEM	45*	17 (37,8%) ^a	16 (35,6%)	12 (26,7%)
GRUPA KONTROLNA	27	1 (3,7%) ^a	15 (55,6%)	11 (40,7%)
Korelacja między czasem po alloHSCT a zdolnością buforową śliny stymulowanej		r=-0,178; p=0,241 (NS)		
Korelacja między szybkością wydzielania śliny stymulowanej a jej zdolnością buforową śliny ocenianą testem Spearmana		r= 0,710; ***p<0,001		

* Z analizy wyłączono 1 osobę, od której nie udało się pobrać śliny, ze względu na znaczną kserostomię.

NS – korelacja nieistotna

Istotność różnic oceniana testem chi-kwadrat **p<0,01 a-a

12.2. Zdolność buforowa śliny w zależności od wystąpienia cGvHD.

W Tabeli 57 przedstawiono wyniki badania zdolności buforowej śliny stymulowanej w grupie pacjentów po alloHSCT, w zależności od występowania lub braku przewlekłej postaci choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi”. Z grupy osób z objawami cGvHD wyłączono jednego pacjenta, od którego nie udało się pobrać śliny, ze względu na znaczną kserostomię.

W grupie pacjentów z cGvHD stwierdzono nieznacznie wyższy odsetek osób z niską zdolnością buforową śliny stymulowanej, niż w grupie osób bez cGvHD (odpowiednio: 41,1% i 31,3%). Z kolei pacjenci o średniej zdolności buforowej śliny stanowili niezamiennie wyższy odsetek w grupie osób bez cGvHD (43,8%) niż w grupie z cGvHD (31%). Pacjenci o wysokiej zdolności buforowej występowali w obu grupach w zbliżonym odsetku przypadków (27,6% i 25%).

Tab. 57. Ocena zdolności buforowej śliny stymulowanej u pacjentów po alloHSCT, z uwzględnieniem rozwoju cGvHD

Badana grupa	Liczba osób	Liczba i odsetek osób z określoną zdolnością buforową śliny stymulowanej		
		niska	średnia	wysoka
	n	n	n	n
Pacjenci z cGvHD	29*	12 (41,1%)	9 (31,0%)	8 (27,6%)
Pacjenci bez cGvHD	16	5 (31,3%)	7 (43,8%)	4 (25,0%)

* Z analizy wyłączono 1 osobę, od której nie udało się pobrać śliny, ze względu na znaczną kserostomię.

12.3. Zdolność buforowa śliny w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji.

W tabeli 58 przedstawiono wyniki badania zdolności buforowej śliny stymulowanej w grupie pacjentów po alloHSCT, z uwzględnieniem rodzaju terapii, jakiej poddano pacjentów w ramach

przygotowania do transplantacji. W analizie pominięto jednego pacjenta z grupy poddanej wyłącznie chemioterapii, od którego nie udało się pobrać śliny, ze względu na znaczną kserostomię.

Jak wynika z przedstawionych danych, odsetek osób z niską zdolnością buforową był niższy wśród osób po chemioterapii w porównaniu z badanymi po chemio - radioterapii (kolejno 39,1% i 54,5%). Z kolei odsetek osób ze średnią zdolnością buforową był wyższy w grupie pacjentów poddanych wyłącznie chemioterapii (39,1%) niż po chemio - radioterapii (18,2%). Natomiast odsetek pacjentów z wysoką zdolnością buforową był zbliżony w obu grupach. Obserwowane różnice nie były statystycznie znamienne (tab. 58).

Tab. 58. Ocena zdolności buforowej śliny stymulowanej u pacjentów po alloHSCT, z uwzględnieniem rodzaju terapii przygotowującej do zabiegu

Badana grupa	Liczba osób	Liczba i odsetek osób z określoną zdolnością buforową śliny stymulowanej		
		niska	średnia	wysoka
	n	n	n	n
Pacjenci po chemioterapii	23	9 (39,1%)	9 (39,1%)	5 (21,7%)
Pacjenci po chemio i radioterapii	11	6 (54,5%)	2 (18,2%)	3 (27,3%)

13. Stężenie fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny oraz IgA w ślinie mieszanej spoczynkowej i stymulowanej u pacjentów po alloHSCT.

13.1. Poziom badanych składników śliny z uwzględnieniem okresu po alloHSCT.

W Tabelach od 59 do 69 przedstawiono ocenę stężenia fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny oraz IgA w ślinie mieszanej spoczynkowej i stymulowanej 45 pacjentów będących w różnym okresie po alloHSCT (z analizy wyłączono pacjenta, od którego nie udało się pobrać śliny ze względu na znaczną kserostomię), a także u 27 osób z grupy kontrolnej. Pod uwagę brano również szybkość wydzielania śliny, jej zdolność buforową oraz miano drobnoustrojów ślinie. Badano także związek między stężeniem fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny oraz IgA a natężeniem próchnicy czynnej (wyrażonej wskaźnikiem **IPNP**) oraz poziomem higieny i stanem przyzębia brzeżnego (ocenianych wskaźnikami **OHI**, **GSBI** i **PI**).

Analizując parametry śliny u osób po alloHSCT stwierdzono, że stężenie fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny oraz IgA nie korelowało istotnie wraz z czasem po transplantacji (Tab. 63). Nie stwierdzono również statystycznej zależności pomiędzy stężeniem tych związków w ślinie a natężeniem występowania próchnicy czynnej (wskaźnik **IPNP**) (Tab. 68) oraz między ich stężeniem a stanem higieny jamy ustnej (wskaźnik **OHI**) i stanem tkanek przyzębia brzeżnego osób po alloHSCT (wskaźniki **GSBI**, **PI**) (Tab. 69).

Fosforany nieorganiczne. Poziom fosforanów nieorganicznych zarówno w ślinie mieszanej spoczynkowej, jak i stymulowanej był istotnie statystycznie niższy u pacjentów po alloHSCT, w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,001$) (Tab. 59, 61). Średnie stężenie fosforanów w ślinie spoczynkowej osób po transplantacji wynosiło $4,18 \pm 4,57$ mM/l ($Me = 2,7$ mM/l), podczas gdy w grupie kontrolnej utrzymywało się na poziomie $7,31 \pm 5,26$ mM/l ($Me = 5,4$ mM/l) (Tab. 59, 60). Natomiast średnie stężenie fosforanów nieorganicznych w ślinie stymulowanej osób po alloHSCT wynosiło $3,1 \pm 3,41$ mM/l ($Me = 2,3$ mM/l), a w grupie kontrolnej: $5,26 \pm 2,56$ mM/l ($Me = 4,9$ mM/l) (Tab. 61, 62).

Różnice w poziomie fosforanów pomiędzy Grupami I, II i III były statystycznie nieznamiennie (Tab. 59, 61).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy szybkością wydzielania śliny zarówno spoczynkowej, jak i stymulowanej oraz zdolnością buforową śliny stymulowanej a stężeniem w niej fosforanów nieorganicznych (Tab. 64, 65). Nie stwierdzono także istotnej statystycznie zależności pomiędzy poziomem fosforanów w ślinie stymulowanej a wzrostem w niej drobnoustrojów: *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* i *Candida albicans* (Tab. 66).

Białko całkowite. Poziom białka całkowitego w ślinie mieszanej spoczynkowej nie różnił się istotnie pomiędzy badanymi po transplantacji a grupą kontrolną. W grupie pacjentów po alloHSCT średnie stężenie wynosiło $3,06 \pm 1,75 \text{ mg/ml}$ ($\text{Me} = 2,8 \text{ mg/ml}$), natomiast w grupie kontrolnej było równe $2,48 \pm 1,05 \text{ mg/ml}$ ($\text{Me} = 2,4 \text{ mg/ml}$) (Tab. 59, 60).

Podobnie stężenie białka całkowitego w ślinie mieszanej stymulowanej nie różniło się istotnie statystycznie w obu badanych grupach i jego średnie wartości wynosiły: $2,28 \pm 1,50 \text{ mg/ml}$ ($\text{Me} = 1,9 \text{ mg/ml}$) u pacjentów po alloHSCT i $2,08 \pm 0,84 \text{ mg/ml}$ ($\text{Me} = 1,8 \text{ mg/ml}$) w grupie kontrolnej (Tab. 61, 62).

Poziom białka całkowitego zarówno w ślinie spoczynkowej, jak i stymulowanej był zbliżony we wszystkich trzech grupach, utworzonych w zależności od okresu po transplantacji (Tab. 59, 61).

W grupie osób po alloHSCT, stężenie białka całkowitego wzrastało istotnie statystycznie wraz ze spadkiem szybkości wydzielania śliny spoczynkowej ($p < 0,05$) (Tab. 64). Natomiast w grupie tej nie stwierdzono zależności pomiędzy poziomem białka całkowitego a szybkością wydzielania śliny stymulowanej (Tab. 64), jej zdolnością buforową (Tab. 65) oraz mianem *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* i *Candida albicans* (Tab. 66).

Lizozym. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniu lizozymu zarówno w ślinie mieszanej spoczynkowej, jak i stymulowanej pomiędzy pacjentami po alloHSCT a grupą kontrolną. Średnie stężenie tego enzymu w ślinie spoczynkowej pacjentów po transplantacji wynosiło $14,6 \pm 17,6 \mu\text{g/ml}$ ($\text{Me} = 10,9 \mu\text{g/ml}$), a grupie kontrolnej: $12,8 \pm 9,5 \mu\text{g/ml}$ ($\text{Me} = 10,3 \mu\text{g/ml}$) (Tab. 59, 60). Średnie stężenie lizozymu w ślinie stymulowanej osób po transplantacji wynosiło $16,8 \pm 22,2 \mu\text{g/ml}$ ($\text{Me} = 10,9 \mu\text{g/ml}$), a grupie kontrolnej było równe $10,4 \pm 7,8 \mu\text{g/ml}$ ($\text{Me} = 7,7 \mu\text{g/ml}$) (Tab. 61, 62). Jak zauważono, w grupie pacjentów po alloHSCT występowały znaczne wahania stężenia lizozymu i duży ich rozrzut (zakres: $0,42 - 101 \mu\text{g/ml}$ w ślinie spoczynkowej oraz $0,54 - 124,8 \mu\text{g/ml}$ w ślinie stymulowanej) – szczególnie dotyczyło to pacjentów z Grupy I (Tab. 60). Natomiast w grupie kontrolnej wahania badanego parametru były niewielkie (zakres: $1,1 - 24,7 \mu\text{g/ml}$ w ślinie spoczynkowej i $0,49 - 27,48 \mu\text{g/ml}$ w ślinie stymulowanej) (Tab. 62).

Stężenie lizozymu w ślinie spoczynkowej i stymulowanej nie różniło się istotnie między Grupami I, II i III (Tab. 59, 61).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy poziomem lizozymu a szybkością wydzielania śliny spoczynkowej i stymulowanej oraz zdolnością buforową śliny stymulowanej (Tab. 64, 65).

Stężenie lizozymu w ślinie stymulowanej było istotnie statystycznie wyższe u tych osób po alloHSCT, u których występowało wysokie miano *Streptococcus mutans* w ślinie ($p < 0,05$) (Tab. 66).

Laktoferyna. Stężenie laktoferyny w ślinie mieszanej spoczynkowej oraz stymulowanej było istotnie statystycznie wyższe w całej badanej grupie pacjentów po alloHSCT w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,001$). Stężenie w ślinie spoczynkowej osób podanych transplantacji utrzymywało się na średnim

poziomie $38,8 \pm 40,6 \mu\text{g/ml}$ ($\text{Me}=22,8 \mu\text{g/ml}$), natomiast w grupie kontrolnej na poziomie $18,9 \pm 30,3 \mu\text{g/ml}$ ($\text{Me}=11,2 \mu\text{g/ml}$) (Tab. 59, 60). Średnie stężenie laktoferyny w ślinie stymulowanej było równe $27,2 \pm 25,1 \mu\text{g/ml}$ ($\text{Me}=24,6 \mu\text{g/ml}$) u badanych po przeszczepieniu oraz $10,5 \pm 13,8 \mu\text{g/ml}$ ($\text{Me}=7,1 \mu\text{g/ml}$) u osób z grupy kontrolnej (Tab. 61, 62).

Poziom laktoferyny w ślinie spoczynkowej i stymulowanej nie różnił się istotnie między Grupami I, II i III (Tab. 59, 61).

W grupie po alloHSCT stężenie laktoferyny wzrastało istotnie statystycznie wraz ze spadkiem szybkości wydzielania śliny zarówno spoczynkowej ($p < 0,05$), jak i stymulowanej ($p < 0,05$) (Tab. 64). Natomiast nie było korelacji między stężeniem laktoferyny a zdolnością buforową śliny stymulowanej (Tab. 65). Nie stwierdzono również związku między stężeniem tego białka w ślinie stymulowanej a liczbą kolonii *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* i *Candida albicans* (Tab. 66).

IgA. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnoszących się do stężenia IgA w ślinie mieszanej zarówno spoczynkowej, jak i stymulowanej pomiędzy pacjentami po alloHSCT i osobami z grupy kontrolnej (Tab. 59, 61). Średnie stężenie tej immunoglobuliny w ślinie spoczynkowej wynosiło w obu porównywanych grupach kolejno: $512,3 \pm 879,6 \mu\text{g/ml}$ ($\text{Me}=239,0 \mu\text{g/ml}$) i $286,9 \pm 181,5 \mu\text{g/ml}$ ($\text{Me}=259,0 \mu\text{g/ml}$). Natomiast w ślinie stymulowanej pacjentów po alloHSCT było równe: $297,9 \pm 569,5 \mu\text{g/ml}$ ($\text{Me}=131,0 \mu\text{g/ml}$), a u osób z grupy kontrolnej - $163,9 \pm 93,6 \mu\text{g/ml}$ ($\text{Me}=156,0 \mu\text{g/ml}$) (Tab. 59-62). W grupie pacjentów po alloHSCT stwierdzono większy rozrzut poziomu IgA, w porównaniu z grupą kontrolną (Tab. 60, 62). U osób po alloHSCT górna granica zakresu stężenia IgA była znacząco przesunięta w stronę maksymalnych wartości (ślina spoczynkowa: 7,3 – 5494,0 $\mu\text{g/ml}$; ślina stymulowana: 4,0 – 3434,8 $\mu\text{g/ml}$). Dla porównania, w grupie kontrolnej zakres IgA w ślinie spoczynkowej wynosił: 68,0 – 716,0 $\mu\text{g/ml}$, a w ślinie stymulowanej: 25,0 – 380 $\mu\text{g/ml}$ (Tab. 60, 62).

Różnice w stężeniu przeciwciał między Grupami I, II i III nie były statystycznie znamienne (Tab. 59, 61).

Stwierdzono, że w grupie pacjentów po alloHSCT, stężenie IgA wzrastało istotnie wraz ze spadkiem szybkości wydzielania śliny spoczynkowej i stymulowanej (Tab. 64). Stężenie IgA w tej grupie korelowało ujemnie ze zdolnością buforową śliny stymulowanej. Poziom tej immunoglobuliny w ślinie stymulowanej był istotnie wyższy w grupie pacjentów po alloHSCT mających niską zdolność buforową w porównaniu z pacjentami o wysokiej zdolności buforowej śliny stymulowanej ($p < 0,001$) (Tab. 65). Ponadto stwierdzono, że stężenie IgA było istotnie statystycznie wyższe w ślinie stymulowanej u tych osób po alloHSCT, u których miano *Streptococcus mutans* i *Candida albicans* było wysokie ($p < 0,05$) (Tab. 66). Podobną zależność odnoszącą się do liczby kolonii *Streptococcus mutans* zaobserwowano także w ślinie stymulowanej osób z grupy kontrolnej. W grupie kontrolnej nie badano zależności pomiędzy stężeniem parametrów biochemicznych śliny a wzrostem *Candida albicans* ze względu na brak wysokiego miana tych drobnoustrojów (Tab. 67).

Tab. 59. Ocena stężenia fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w 1ml śliny spoczynkowej z uwzględnieniem czasu, jaki upłynął od alloHSCT i w porównaniu z grupą kontrolną

Badana grupa	Czas po alloHSCT [miesiące]	Stężenie fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w ślinie spoczynkowej pacjentów po alloHSCT oraz w grupie kontrolnej				
		Fosforany nieorganiczne (mM/l)	Białko całkowite (mg/ml)	Lizozym (μg/ml)	Laktoferyna (μg/ml)	IgA (μg/ml)
		$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$
Grupa I (n=20)	3,5 -10	4,03±4,68	3,10±1,99	19,5±23,9	46,1±49,0	329,6±322,0
Grupa II (n=14)	12 - 24	2,90±1,55	2,93±1,51	11,2±7,9	28,5±30,4	765,9±1389,7
Grupa III (n=11)*	27 - 84	6,10±6,39	3,16±1,73	10,1±5,8	38,5±35,0	521,8±734,6
RAZEM (n=45)*	3,5 - 84	4,18±4,57^a	3,06±1,75	14,6±17,6	38,8±40,6^b	512,0±879,6
GRUPA KONTROLNA (n=27)	-----	7,31±5,26^a	2,48±1,05	12,8±9,5	18,9±30,3^b	286,9±181,5

*Wyłączono jednego pacjenta, od którego nie udało się pobrać śliny, ze względu na znaczną kserostomię

Istotność różnic oceniana testem U Manna Whitneya :***p<0,001 a-a **p<0,01 b-b

Tab. 60. Zakresy stężeń i wartości mediany fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w 1ml śliny spoczynkowej z uwzględnieniem czasu, jaki upłynął od alloHSCT i w porównaniu z grupą kontrolną

Badana grupa	Czas po alloHSCT [miesiące]	Zakres i wartości mediany stężenia fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w ślinie spoczynkowej pacjentów po alloHSCT oraz w grupie kontrolnej									
		Fosforany nieorganiczne (mM/l)		Białko całkowite (mg/ml)		Lizozym (μg/ml)		Laktoferyna (μg/ml)		IgA (μg/ml)	
		zakres	Me	zakres	Me	zakres	Me	zakres	Me	zakres	Me
Grupa I (n=20)	3,5 -10	1,46–3,04	2,7	0,67–8,7	2,7	0,8 –101,0	12,4	0,83–169,3	23,9	7,3–1055,0	243,6
Grupa II (n=14)	12 - 24	0,86–6,21	2,6	0,80–5,18	2,8	0,42–21,9	9,9	3,4–116,8	19,9	99,0–5494,0	389,3
Grupa III (n=11)*	27 - 84	0,89–3,22	4,1	1,06–6,3	3	1,86-16,3	8,5	5,91–96,0	27,0	42–2290,0	189,0
RAZEM (n=45)*	3,5 - 84	0,86–23,22	2,7	0,67–8,7	2,8	0,42–101,0	10,9	0,83–169,3	22,8	7,3–5494,0	239,0
GRUPA KONTROLNA (n=27)	-----	1,85–15,31	5,4	0,96–4,97	2,4	1,1–24,7	10,3	0,62–147,5	11,2	68,0– 716,0	259,0

Tab. 61. Ocena stężenia fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w 1ml śliny stymulowanej z uwzględnieniem czasu, jaki upłynął od alloHSCT i w porównaniu z grupą kontrolną

Badana grupa	Czas po alloHSCT [miesiące]	Stężenie fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w ślinie stymulowanej pacjentów po alloHSCT oraz w grupie kontrolnej.				
		Fosforany nieorganiczne (mM/l)	Białko całkowite (mg/ml)	Lizozym (μg/ml)	Laktoferyna (μg/ml)	IgA (μg/ml)
		$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$
Grupa I (n=20)	3,5 -10	3,47±3,46	2,33±1,58	20,4±31,6	29,4±22,6	222,3±264,5
Grupa II (n=14)	12 - 24	2,21±1,26	2,22±1,50	12,0±8,7	21,4±26,5	413,2±882,1
Grupa III (n=11)*	27 - 84	5,0±4,65	2,30±1,51	16,4±10,5	30,4±28,5	288,8±502,6
RAZEM (n=45)*	3,5 - 84	3,1±3,41^a	2,28±1,50	16,8±22,2	27,2±25,1^b	297,9±569,5
GRUPA KONTROLNA (n=27)	-----	5,26±2,56^a	2,08±0,84	10,4±7,8	10,5±13,8^b	163,9±93,6

Istotność różnic oceniana testem U Manna Whitneya ***p<0,001; a-a, b-b

Tab. 62. Zakresy stężeń i wartości mediany fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w 1ml śliny stymulowanej z uwzględnieniem czasu, jaki upłynął od alloHSCT i w porównaniu z grupą kontrolną

Badana grupa	Czas po alloHSCT [miesiące]	Zakres i wartości mediany stężenia fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w ślinie stymulowanej pacjentów po alloHSCT oraz w grupie kontrolnej.									
		Fosforany nieorganiczne (mM/l)		Białko całkowite (mg/ml)		Lizozym (μg/ml)		Laktoferyna (μg/ml)		IgA (μg/ml)	
		zakres	Me	zakres	Me	zakres	Me	zakres	Me	zakres	Me
Grupa I (n=20)	3,5 -10	1,43–16,74	2,4	0,67–7,5	2,1	3,1–124,8	10,7	0,99–96,5	26,8	4,0–1017,0	104,5
Grupa II (n=14)	12 - 24	0,68–3,07	2,1	0,93–6,9	1,8	2,4–33,2	9,2	3,9–105,9	13,7	65,0–3434,8	143,5
Grupa III (n=11)*	27 - 84	1,29–18,33	4,1	0,83–6,3	1,8	0,54–33,1	19,2	2,0–65,9	25,2	60,0–1776,0	89,7
RAZEM (n=45)*	3,5 - 84	0,68–18,33	2,3	0,67–7,5	1,9	0,54–124,8	10,9	0,99–105,9	24,6	4,0–3434,8	131,0
GRUPA KONTROLNA (n=27)	-----	2,23–12,21	4,9	0,96–4,1	1,8	0,49–27,48	7,7	1,8–74,5	7,1	25,0–380,0	156,0

Tab. 63. Ocena zależności pomiędzy stężeniem fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA, w ślinie spoczynkowej i stymulowanej a czasem, jaki upłynął od alloHSCT

Badane parametry	Rodzaj śliny	Korelacja pomiędzy badanymi parametrami śliny a czasem, jaki upłynął od alloHSCT (n=45)*		
		Współczynnik korelacji Spearmana (r)	Poziom p	Istotność korelacji
Fosforany nieorganiczne (mM/l)	spoczynkowa	0,084	0,579	NS
	stymulowana	0,184	0,225	NS
Białko całkowite (mg/ml)	spoczynkowa	0,041	0,785	NS
	stymulowana	- 0,023	0,877	NS
Lizozym (μg/ml)	spoczynkowa	- 0,120	0,431	NS
	stymulowana	0,053	0,729	NS
Laktoferyna (μg/ml)	spoczynkowa	- 0,044	0,773	NS
	stymulowana	- 0,112	0,463	NS
IgA (μg/ml)	spoczynkowa	0,083	0,585	NS
	stymulowana	0,097	0,522	NS

*Z analizy wyłączono jednego pacjenta, od którego nie można było pobrać śliny ze względu na znaczną kserostomię

NS – korelacja nieistotna

Tab. 64. Ocena zależności pomiędzy stężeniem fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w ślinie spoczynkowej i stymulowanej a szybkością jej wydzielania u pacjentów po alloHSCT i w grupie kontrolnej

Badane parametry	Rodzaj śliny	Korelacja pomiędzy badanymi parametrami śliny a szybkością jej wydzielania			
		Osoby po alloHSCT (n=45)*		Grupa kontrolna (n=27)	
		Współczynnik korelacji Spearmana (r)	Poziom p	Współczynnik korelacji Spearmana (r)	Poziom p
Fosforany nieorganiczne (Mm/l)	spoczynkowa	- 0,047	0,757 NS	0,04	0,830 NS
	stymulowana	0,152	0,320 NS	0,274	0,166 NS
Białko całkowite (mg/ml)	spoczynkowa	- 0,361	*p<0,05	- 0,314	0,109 NS
	stymulowana	- 0,128	0,401 NS	- 0,039	0,830 NS
Lizozym (μg/ml)	spoczynkowa	- 0,078	0,608 NS	0,063	0,751 NS
	stymulowana	- 0,091	0,553 NS	- 0,061	0,758 NS
Laktoferyna (μg/ml)	spoczynkowa	- 0,290	*p<0,05	- 0,393	*p<0,05
	stymulowana	- 0,350	*p<0,05	- 0,780	0,371 NS
IgA (μg/ml)	spoczynkowa	- 0,333	*p<0,05	- 0,402	*p<0,05
	stymulowana	- 0,523	***p<0,001	0,017	0,932 NS

Tab. 65. Stężenie fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA, w ślinie stymulowanej pacjentów po alloHSCT, w zależności od jej zdolności buforowej

Zdolność buforowa śliny stymulowanej	Liczba osób* [n]	Stężenie fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny oraz IgA w ślinie stymulowanej w zależności od zdolności buforowej				
		Fosforany nieorganiczne (mM/l)	Białko całkowite (mg/ml)	Lizozym (μg/ml)	Laktoferyna (μg/ml)	IgA (μg/ml)
		$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$
Wysoka (pH > 6)	12	4,31±4,20	1,90±0,92	22,3±24,9	20,9±17,8	74,0±44,64 ^a
Średnia (pH 4,5–5,5)	16	2,80±1,44	2,35±1,87	11,4±7,8	31,6±32,6	441,3±851,7
Niska (pH < 4)	17	3,55±4,37	2,49±1,43	18,8±30,3	26,8±19,2	304,8±259,7 ^a

* Z analizy wyłączono 1 osobę, od której nie udało się pobrać śliny ze względu na znaczną kserostomię

Istotność różnic oceniana testem U Mann- Whiteya: ***p<0,001 a-a

Tab. 66. Stężenie fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w ślinie stymulowanej **pacjentów po alloHSCT**, w zależności od miana *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* i *Candida albicans*

Badany gatunek	Liczba kolonii [CFU/ml]	Liczba osób [n]	Stężenie fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w ślinie stymulowanej osób po alloHSCT				
			Fosforany nieorganiczne (mM/l)	Białko całkowite (mg/ml)	Lizozym (μg/ml)	Laktoferyna (μg/ml)	IgA (μg/ml)
			$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$
<i>S. mutans</i>	<10 ⁵	15	3,99±3,88	2,48±1,51	8,5±6,2 ^a	22,9±23,8	114,3±84,0 ^b
	≥10 ⁵	30	3,18±3,19	2,18±1,52	20,9±26,0 ^a	29,3±23,8	389,7±680,1 ^b
<i>L.acidoph.</i>	<10 ⁵	8	3,61±1,51	2,50±1,90	18,1±9,85	28,1±34,5	125,8±64,9
	≥10 ⁵	37	3,41±3,71	2,23±1,43	16,5±24,2	26,9±23,2	335,1±622,6
<i>C albicans</i>	<10 ⁵	37	3,24±2,69	2,10±1,20	17,7±24,2	24,4±22,9	208,2±323,3 ^c
	≥10 ⁵	8	4,40±5,88	3,11±2,42	12,5±7,9	39,8±31,8	712,8±1123,3 ^c

* Z analizy wyłączono 1 osobę, od której nie udało się pobrać śliny ze względu na znaczną kserostomię
Istotność różnic oceniana testem U Manna-Whitneya: *p<0,05 a-a, b-b, c-c

Tab. 67. Stężenie fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w ślinie stymulowanej osób z **grupy kontrolnej**, w zależności od miana *Streptococcus mutans* i *Lactobacillus acidophilus*

Badany gatunek	Liczba kolonii [CFU/ml]	Liczba osób [n]	Stężenie fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w ślinie stymulowanej osób z grupy kontrolnej				
			Fosforany nieorganiczne (mM/l)	Białko całkowite (mg/ml)	Lizozym (μg/ml)	Laktoferyna (μg/ml)	IgA (μg/ml)
			$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$	$\bar{x} \pm \delta$
<i>S. mutans</i>	<10 ⁵	19	5,30±2,26	2,08±0,83	10,4±6,5	10,9±15,9	137,7±71,9 ^a
	≥10 ⁵	8	5,15±3,35	2,07±0,92	10,5±10,4	9,5±6,9	225,9±113,6 ^a
<i>L.acidoph.</i>	<10 ⁵	18	5,56±2,71	1,95±0,81	9,7±6,2	10,6±16,6	147,3±77,1
	≥10 ⁵	9	4,65±2,23	2,33±0,88	11,8±10,2	10,4±7,0	196,9±118,1
<i>C albicans</i>	<10 ⁵	27	5,26±2,56	2,08±0,84	10,4±7,8	10,5±13,8	163,9±93,6
	≥10 ⁵	0	-----	-----	-----	-----	-----

Istotność różnic oceniana testem U Manna-Whitneya: *p<0,05 a-a

Tab. 68. Ocena zależności pomiędzy stężeniem fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w ślinie spoczynkowej i stymulowanej a wskaźnikiem IPNP u pacjentów po alloH SCT i osób z grupy kontrolnej

Badane parametry	Rodzaj śliny	Korelacja pomiędzy badanymi parametrami śliny a wskaźnikiem IPNP			
		Osoby po alloH SCT (n=43)*		Grupa kontrolna (n=27)	
		Współczynnik korelacji Spearmana (r)	Poziom p	Współczynnik korelacji Spearmana (r)	Poziom p
Fosforany nieorganiczne (Mm/l)	spoczynkowa	-0,059	0,702 NS	-0,210	0,292 NS
	stymulowana	-0,166	0,286 NS	-0,016	0,936 NS
Białko całkowite (mg/ml)	spoczynkowa	0,041	0,792 NS	0,003	0,984 NS
	stymulowana	-0,184	0,237 NS	-0,006	0,975 NS
Lizozym (μg/ml)	spoczynkowa	0,032	0,835 NS	0,235	0,236 NS
	stymulowana	0,0007	0,996 NS	0,136	0,495 NS
Laktoferyna (μg/ml)	spoczynkowa	0,050	0,748 NS	-0,125	0,535 NS
	stymulowana	-0,055	0,725 NS	-0,016	0,933 NS
IgA (μg/ml)	spoczynkowa	0,075	0,630 NS	0,197	0,322 NS
	stymulowana	0,088	0,570 NS	-0,046	0,819 NS

Tab. 69. Ocena zależności pomiędzy stężeniem lizozymu, laktoferyny oraz IgA w ślinie spoczynkowej i stymulowanej a wskaźnikami OHI, GSBI, PI u pacjentów po alloH SCT

Badane parametry	Rodzaj śliny	Korelacja pomiędzy badanymi parametrami śliny a wartością wskaźnika OHI, GSBI, PI u osób po alloH SCT (n=45)*					
		OHI		GSBI		PI	
		Współczynnik korelacji Spearmana (r)	Poziom p	Współczynnik korelacji Spearmana (r)	Poziom p	Współczynnik korelacji Spearmana (r)	Poziom p
Lizozym (μg/ml)	spoczynkowa	-0,068	0,663 NS	-0,106	0,496 NS	-0,149	0,340 NS
	stymulowana	0,094	0,546 NS	-0,079	0,611 NS	0,027	0,859 NS
Laktoferyna (μg/ml)	spoczynkowa	0,021	0,890 NS	-0,061	0,694 NS	-0,006	0,966 NS
	stymulowana	0,058	0,889 NS	-0,042	0,787 NS	0,027	0,801 NS
IgA (μg/ml)	spoczynkowa	-0,002	0,985 NS	-0,047	0,762 NS	-0,058	0,711 NS
	stymulowana	-0,002	0,986 NS	-0,080	0,607 NS	-0,038	0,804 NS

*Z analizy wyłączono 1 pacjenta, od którego nie można było pobrać śliny, ze względu na znaczną kserostomię

NS – korelacja nieistotna

13.2. Poziom badanych składników śliny w zależności od wystąpienia cGvHD.

W Tabeli 70, 71, 72 przedstawiono ocenę stężenia fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny oraz IgA w ślinie pacjentów po alloHSCT, w zależności od wystąpienia lub braku przewlekłej postaci choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi”, a także od czasu jej trwania. Z grupy osób, u których występowała cGvHD, wyłączono 1 pacjenta, od którego nie udało się pobrać śliny ze względu na znaczną kserostomię.

Badając grupę osób cierpiących z powodu cGvHD stwierdzono, że stężenie fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny oraz IgA nie zależało istotnie od czasu trwania tej choroby (Tab. 72).

Fosforany nieorganiczne. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniu fosforanów nieorganicznych w ślinie pacjentów z cGvHD w porównaniu z osobami bez cGvHD. W ślinie spoczynkowej średnia wartość stężenia fosforanów była równa $4,68 \pm 5,41 \text{ mM/l}$ ($\text{Me} = 3,22 \text{ mM/l}$) w grupie z cGvHD oraz $3,28 \pm 2,32 \text{ mM/l}$ ($\text{Me} = 2,41 \text{ mM/l}$) w grupie bez cGvHD. Natomiast w ślinie stymulowanej stężenie fosforanów nieorganicznych wynosiło: $3,86 \pm 4,07 \text{ mM/l}$; $\text{Me} = 2,30 \text{ mM/l}$ (pacjenci z cGvHD) i $2,72 \pm 1,54 \text{ mM/l}$; $\text{Me} = 2,22 \text{ mM/l}$ (osoby bez cGvHD) (Tab. 70, 71).

Białko całkowite. Analizując poziom białka całkowitego stwierdzono, że był on wyższy w ślinie pacjentów z cGvHD w porównaniu z osobami bez cGvHD i jego średnie stężenie w ślinie spoczynkowej wynosiło kolejno: $3,37 \pm 1,66 \mu\text{g/ml}$ ($\text{Me} = 3,25 \mu\text{g/ml}$) oraz $2,51 \pm 1,83 \mu\text{g/ml}$ ($\text{Me} = 1,85 \mu\text{g/ml}$), a w ślinie stymulowanej było równe $2,41 \pm 1,49 \mu\text{g/ml}$ ($\text{Me} = 2,43 \mu\text{g/ml}$) oraz $2,04 \pm 1,54 \mu\text{g/ml}$ ($\text{Me} = 1,66 \mu\text{g/ml}$). Obserwowane różnice pomiędzy obu grupami były istotne statystycznie w odniesieniu do poziomu białka całkowitego w ślinie spoczynkowej ($p < 0,05$) (Tab. 70, 71).

Lizozym. Stężenie lizozymu było istotnie statystycznie niższe w ślinie spoczynkowej i stymulowanej pacjentów chorujących na cGvHD w porównaniu z badanymi bez objawów tej choroby ($p < 0,05$). Średnie stężenie lizozymu u osób z cGvHD wynosiło w ślinie spoczynkowej $14,1 \pm 20,7 \text{ mM/l}$ ($\text{Me} = 8,9 \text{ mM/l}$) i $17,3 \pm 27,3 \text{ mM/l}$ ($\text{Me} = 7,6 \text{ mM/l}$) w ślinie stymulowanej. Natomiast u pacjentów bez cGvHD stężenie tego białka było równe $15,5 \pm 8,1 \text{ mM/l}$ ($\text{Me} = 16,3 \text{ mM/l}$) w ślinie spoczynkowej i $15,9 \pm 7,3 \text{ mM/l}$ ($\text{Me} = 15,9 \text{ mM/l}$) w ślinie stymulowanej (Tab. 70, 71).

Laktoferyna. Stężenie laktoferyny w ślinie nie różniło się znacząco w badanych grupach i jego średnie wartości w ślinie spoczynkowej wynosiły: $41,4 \pm 42,0 \mu\text{g/ml}$; $\text{Me} = 22,8 \mu\text{g/ml}$ (osoby z cGvHD) oraz $34,1 \pm 38,7 \mu\text{g/ml}$; $\text{Me} = 19,9 \mu\text{g/ml}$ (pacjenci bez cGvHD). W ślinie stymulowanej średnie stężenie laktoferyny utrzymywało się na poziomie $25,3 \pm 21,1 \mu\text{g/ml}$; $\text{Me} = 25,8 \mu\text{g/ml}$ (osoby z cGvHD) oraz $30,6 \pm 31,5 \mu\text{g/ml}$; $\text{Me} = 18,1 \mu\text{g/ml}$ (pacjenci bez cGvHD) (Tab. 70, 71).

IgA. Stężenie przeciwciał typu IgA w ślinie spoczynkowej i stymulowanej nie różniło się istotnie w obu analizowanych grupach. Średnie stężenie w ślinie spoczynkowej wynosiło $470,1 \pm 519,4 \mu\text{g/ml}$; $\text{Me} = 252,1 \mu\text{g/ml}$ (osoby z cGvHD) i $588,9 \pm 1325,6 \mu\text{g/ml}$; $\text{Me} = 207,5 \mu\text{g/ml}$ (pacjenci bez cGvHD). W ślinie stymulowanej średnie stężenie IgA wynosiło $257,4 \pm 364,6 \mu\text{g/ml}$; $\text{Me} = 131,0 \mu\text{g/ml}$ (badani z cGvHD) i $371,3 \pm 833,3 \mu\text{g/ml}$; $\text{Me} = 115,8 \mu\text{g/ml}$ (osoby bez cGvHD) (Tab. 70, 71).

Tab. 70. Ocena stężenia fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w ślinie spoczynkowej, z uwzględnieniem występowania cGvHD

Badana grupa	Stężenie fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w ślinie spoczynkowej, z uwzględnieniem występowania cGvHD									
	Fosforany nieorganiczne (mM/l)		Białko całkowite (mg/ml)		Lizozym (μg/ml)		Laktoferyna (μg/ml)		IgA (μg/ml)	
	$\bar{x} \pm \delta$	Me	$\bar{x} \pm \delta$	Me	$\bar{x} \pm \delta$	Me	$\bar{x} \pm \delta$	Me	$\bar{x} \pm \delta$	Me
Pacjenci z cGvHD (n=29)*	4,68±5,41	3,22	3,37±1,66 ^a	3,25	14,1±20,7 ^b	8,9	41,4±2,0	22,8	470,1± 519,4	252,1
Pacjenci bez cGvHD (n=16)	3,28±2,32	2,41	2,51±1,83 ^a	1,85	15,5± 8,1 ^b	16,3	34,1±38,7	19,9	588,9±1325,6	207,5

* Z badania wyłączono jednego pacjenta, od którego nie udało się pobrać śliny, ze względu na znaczną kserostomię

Istotność różnic oceniana testem U Manna – Whitneya: *p<0,05 a-a, b-b

Tab. 71. Ocena stężenia fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w ślinie stymulowanej, z uwzględnieniem występowania cGvHD

Badana grupa	Stężenie fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w ślinie stymulowanej, z uwzględnieniem występowania cGvHD									
	Fosforany nieorganiczne (mM/l)		Białko całkowite (mg/ml)		Lizozym (μg/ml)		Laktoferyna (μg/ml)		IgA (μg/ml)	
	$\bar{x} \pm \delta$	Me	$\bar{x} \pm \delta$	Me	$\bar{x} \pm \delta$	Me	$\bar{x} \pm \delta$	Me	$\bar{x} \pm \delta$	Me
Pacjenci z cGvHD (n=29)*	3,86±4,07	2,30	2,41±1,49	2,43	17,3±27,3 ^a	7,6	25,3±21,1	25,8	257,4± 364,5	131,0
Pacjenci bez cGvHD (n=16)	2,72±1,54	2,22	2,04±1,54	1,66	15,9±7,3 ^a	15,9	30,6±31,5	18,1	371,3±833,3	115,8

* Z badania wyłączono jednego pacjenta, od którego nie udało się pobrać śliny, ze względu na znaczną kserostomię

Istotność różnic oceniana testem U Manna – Whitneya: *p<0,05 a-a

Tab. 72. Ocena zależności pomiędzy stężeniem fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w ślinie spoczynkowej i stymulowanej a czasem trwania cGvHD

Badane parametry	Rodzaj śliny	Korelacja pomiędzy badanymi parametrami śliny a czasem trwania cGvHD (n=29)*		
		Współczynnik korelacji Spearmana (r)	Poziom p	Istotność korelacji
Fosforany nieorganiczne (mM/l)	spoczynkowa	0,150	0,444	NS
	stymulowana	0,287	0,137	NS
Białko całkowite (mg/ml)	spoczynkowa	0,082	0,675	NS
	stymulowana	0,123	0,531	NS
Lizozym (μg/ml)	spoczynkowa	0,107	0,585	NS
	stymulowana	0,168	0,391	NS
Laktoferyna (μg/ml)	spoczynkowa	-0,064	0,742	NS
	stymulowana	0,082	0,675	NS
IgA (μg/ml)	spoczynkowa	0,101	0,608	NS
	stymulowana	0,229	0,240	NS

*Z analizy wyłączono jednego pacjenta, od którego nie można było pobrać śliny, ze względu na znaczną kserostomię

NS – korelacja nieistotna

13.3. Poziom badanych składników śliny w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji.

Tabele 73 i 74 przedstawiają ocenę stężenia fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny oraz IgA w ślinie pacjentów po alloHSCT, w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji. W analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów z Grupy I i II.

Fosforany nieorganiczne. Stężenie fosforanów nieorganicznych było istotnie statystycznie wyższe ($p<0,01$) w ślinie spoczynkowej osób po chemioterapii w porównaniu z badanymi po chemio - radioterapii ($4,23\pm4,40\text{mM/l}$; $Me=3,33\text{mM/l}$ i $2,17\pm0,71\text{mM/l}$; $Me=1,96\text{mM/l}$). Natomiast stężenie tych związków w ślinie stymulowanej nie różniło się istotnie w obu porównywanych grupach i jego średnie wartości wynosiły $3,30\pm3,35\text{mM/l}$; $Me=2,12\text{mM/l}$ (osoby poddane chemioterapii) i $2,21\pm0,72\text{mM/ml}$; $Me=2,18\text{mM/l}$ (pacjenci poddani chemio - radioterapii) (Tab. 73, 74).

Białko. Stężenie białka całkowitego w ślinie spoczynkowej oraz stymulowanej osób, które w ramach przygotowania do transplantacji poddano wyłącznie chemioterapii było zbliżone do stężenia w grupie badanych, u których zastosowano dodatkowo napromienianie całego ciała. Średnie wartości w ślinie spoczynkowej wynosiły: $2,99\pm1,47\text{mg/ml}$; $Me=2,88\text{mg/ml}$ (osoby poddane chemioterapii) i $3,09\pm2,40\text{mg/ml}$; $Me=1,92\text{mg/ml}$ (pacjenci poddani chemio - radioterapii), a w ślinie stymulowanej: $2,11\pm0,94\text{mg/ml}$; $Me=2,1\text{mg/ml}$ (osoby poddane chemioterapii) i $2,65\pm2,35\text{mg/ml}$; $Me=1,62\text{mg/ml}$ (pacjenci poddani chemio - radioterapii) (Tab. 73, 74).

Lizozym. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniu lizozymu zarówno w ślinie spoczynkowej, jak i stymulowanej osób poddanych chemioterapii oraz poddanych chemio - radioterapii. Średnie stężenie tego enzymu w ślinie spoczynkowej wynosiło $11,4\pm8,1\mu\text{g/ml}$; $Me=10,4\mu\text{g/ml}$ (osoby po chemioterapii) oraz $26,0\pm30,5\mu\text{g/ml}$; $Me=18,4\mu\text{g/ml}$ (pacjenci po chemio - radioterapii). Stężenie lizozymu w ślinie stymulowanej utrzymywało się na średnim poziomie równym $15,3\pm25,1\mu\text{g/ml}$;

Me=7,7µg/ml (osoby po chemioterapii) oraz 20,3±25,8µg/ml; Me=13,2µg/ml (pacjenci po chemio - radioterapii) (Tab. 73, 74).

Laktoferyna. Stężenie laktoferyny było istotnie statystycznie wyższe zarówno w ślinie spoczynkowej ($p<0,01$), jak i stymulowanej ($p<0,05$) osób poddanych wyłącznie chemioterapii. Średnia wartość stężenia tego białka w ślinie spoczynkowej wynosiła 41,6±35,0µg/ml; Me=29,4µg/ml (osoby po chemioterapii) oraz 33,2±57,2µg/ml; Me=9,8µg/ml (pacjenci po chemio - radioterapii). Natomiast w ślinie stymulowanej była równa 31,2±24,7µg/ml; Me=26,8µg/ml (osoby po chemioterapii) oraz 15,6±20,3µg/ml; Me=6,7µg/ml (pacjenci po chemio - radioterapii) (Tab. 73, 74).

IgA. Stężenie przeciwciał IgA w ślinie nie różniło się statystycznie pomiędzy obu analizowanymi grupami. W ślinie spoczynkowej jego średnia wartość wynosiła 609,2±1109,6µg/ml (Me=260,0µg/ml) (osoby po chemioterapii) oraz 300,2±290,9µg/ml; Me=223,0µg/ml (pacjenci po chemio - radioterapii). W ślinie stymulowanej stężenie IgA utrzymywało się na średnim poziomie 333,5±696,6µg/ml; Me=142,9µg/ml (osoby po chemioterapii) oraz 233,6±315,2µg/ml; Me=122,0µg/ml (pacjenci po chemio - radioterapii) (Tab. 73, 74).

Tab. 73. Ocena stężenia fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w ślinie spoczynkowej w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji

Badana grupa	Stężenie fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w ślinie spoczynkowej, w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji									
	Fosforany nieorganiczne (mM/l)		Białko całkowite (mg/ml)		Lizozym (μg/ml)		Laktoferyna (μg/ml)		IgA (μg/ml)	
	$\bar{x} \pm \delta$	Me	$\bar{x} \pm \delta$	Me	$\bar{x} \pm \delta$	Me	$\bar{x} \pm \delta$	Me	$\bar{x} \pm \delta$	Me
Pacjenci poddani chemioterapii (n=23)	4,23±4,40 ^a	3,33	2,99±1,47	2,88	11,4±8,1	10,4	41,6±35,0 ^b	29,4	609,2±1109,6	260,0
Pacjenci poddani chemio i radioterapii (n=11)	2,17±0,71 ^a	1,96	3,09±2,40	1,92	26,0±30,5	18,4	33,2±57,2 ^b	9,8	300,2±290,9	223,0

Istotność różnic oceniana testem U Manna Whitney: **p<0,01 a-a, b-b

Tab. 74. Ocena stężenia fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w ślinie stymulowanej w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji

Badana grupa	Stężenie fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny, IgA w ślinie stymulowanej, w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji									
	Fosforany nieorganiczne (mM/l)		Białko całkowite (mg/ml)		Lizozym (μg/ml)		Laktoferyna (μg/ml)		IgA (μg/ml)	
	$\bar{x} \pm \delta$	Me	$\bar{x} \pm \delta$	Me	$\bar{x} \pm \delta$	Me	$\bar{x} \pm \delta$	Me	$\bar{x} \pm \delta$	Me
Pacjenci poddani chemioterapii (n=23)	3,30±3,35	2,12	2,11±0,94	2,1	15,3±25,1	7,7	31,2±24,7 ^a	26,8	333,5±696,6	142,9
Pacjenci poddani chemio i radioterapii (n=11)	2,21±0,72	2,18	2,65±2,35	1,62	20,3±25,8	13,2	15,6±20,3 ^a	6,7	233,6±315,2	122,0

Istotność różnic oceniana testem U Manna Whitney: *p<0,05 a-a

14. Wyniki badań mikrobiologicznych śliny mieszanej stymulowanej u pacjentów po alloHSCT.

14.1. Miano *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* i *Candida albicans*, z uwzględnieniem okresu po alloHSCT oraz badanych właściwości śliny stymulowanej.

W tabelach 75, 76 i 77 przedstawiono analizę miana drobnoustrojów z gatunku *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* i *Candida albicans* wyhodowanych z 1 ml śliny stymulowanej pacjentów znajdujących się w różnym okresie po alloHSCT oraz w grupie kontrolnej. Z oceny wyłączono 1 osobę po transplantacji, od której nie udało się pobrać śliny, ze względu na znaczną kserostomię. Miano drobnoustrojów oceniano także w odniesieniu do zdolności buforowej śliny stymulowanej i szybkości jej wydzielania.

Analizując intensywność wzrostu *Streptococcus mutans* stwierdzono, że ogółem u większości badanych po alloHSCT (66,7%) miano tej bakterii było wysokie ($\geq 10^5$ CFU/ml) ($p < 0,001$), a stosunek liczby osób z niskim mianem tej bakterii do liczby osób z wysokim mianem wynosił 1:2 (Tab. 75). Należy dodać, że aż 31% badanych po transplantacji miało miano *Streptococcus mutans* $\geq 10^6$ CFU/ml (dane nie przedstawione w tabelach). W grupie kontrolnej przeciwnie, osoby o wysokim mianie *Streptococcus mutans* występowały istotnie statystycznie rzadziej (29,6%), a stosunek liczby osób z niskim mianem tej bakterii do liczby osób z wysokim mianem ($\geq 10^5$ CFU/ml) wynosił 1:0,4 ($p < 0,01$). Obserwowane różnice między grupą pacjentów po alloHSCT i grupą kontrolną były także istotne statystycznie ($p < 0,001$) (Tab. 75).

U zdecydowanej większości osób po transplantacji (82,2%) stwierdzono również wysokie miano *Lactobacillus acidophilus* ($\geq 10^5$ CFU/ml) ($p < 0,001$), a stosunek liczby osób z niskim mianem do liczby osób z wysokim mianem tej bakterii wynosił 1:4,6. Dla porównania, w grupie kontrolnej wysokie miano *Lactobacillus acidophilus* miało tylko 33,3% badanych, a stosunek liczby osób z niskim mianem tej bakterii do liczby osób z wysokim mianem wynosił w tej grupie 1:0,5. Obserwowane różnice między grupą pacjentów po alloHSCT i grupą kontrolną były także istotne statystycznie ($p < 0,01$) (Tab. 75).

Oceniając wzrost *Candida albicans* stwierdzono, że w grupie osób po alloHSCT przeważali pacjenci z brakiem wzrostu lub z niskim mianem tego drobnoustroju ($< 10^5$ CFU/ml) (82,2%), a mniej było pacjentów z wysoką liczbą wyhodowanych kolonii (17,8%) ($p < 0,001$). W grupie tej stosunek liczby osób z niskim mianem do liczby osób z wysokim mianem tego drobnoustroju wynosił 1:0,2. Natomiast w grupie kontrolnej nie było osoby z mianem *Candida albicans* $\geq 10^5$ CFU/ml (Tab. 75).

Analizując udział osób z określoną liczbą wyhodowanych kolonii drobnoustrojów, w różnym okresie po alloHSCT stwierdzono, że w każdej z trzech grup utworzonych w zależności od czasu po transplantacji, odsetek osób z wysokim mianem *Streptococcus mutans* był wyższy w porównaniu z odsetkiem pacjentów o niskim mianie tego drobnoustroju (w Grupie I i III były to różnice istotne statystycznie; $p < 0,01$). Najniższy odsetek osób z wysokim mianem *Streptococcus mutans* występował w Grupie II (57,1%), natomiast w Grupie I i III wynosił kolejno: 65% i 81,8%, obserwowane różnice pomiędzy poszczególnymi grupami nie miały jednak znaczenia statystycznego (Tab. 75).

Również odsetek osób z wysokim mianem *Lactobacillus acidophilus* przeważał w każdej z trzech grup (w Grupie I i II były to różnice statystycznie znamienne). Osoby z wysokim mianem *Lactobacillus*

acidophilus stanowiły największy odsetek w Grupie I, w której aż u 99% badanych stwierdzono intensywny wzrost tej bakterii. W miarę upływu czasu liczba pacjentów z wysokim mianem *Lactobacillus acidophilus* zmniejszała się i wynosiła: w Grupie II – 85,7%, w Grupie III – 63,6% (różnice te nie miały znaczenia statystycznego) (Tab. 75).

Stwierdzono, że osoby o wysokim mianie *Candida albicans* stanowiły istotną statystycznie mniejszość w każdej z trzech analizowanych grup. Odsetek pacjentów z wysokim mianem *Candida albicans* wynosił: w Grupie I: 15%, w Grupie II: 21,4%, w Grupie III: 28,2% - różnice między poszczególnymi grupami były nieistotne statystycznie (Tab. 75).

Jak zaobserwowano, miano *Streptococcus mutans* i *Candida albicans* u pacjentów po transplantacji, wzrastało istotnie statystycznie wraz z obniżeniem szybkości wydzielania śliny stymulowanej ($p<0,01$ i $p<0,05$). Stwierdzono również, że miano tych drobnoustrojów wzrastało znacząco wraz ze spadkiem zdolności buforowej śliny stymulowanej ($p<0,05$) (Tab. 76, 77).

Natomiast nie stwierdzono istotnej korelacji między liczbą kolonii *Lactobacillus acidophilus* a szybkością wydzielania śliny stymulowanej i jej zdolnością buforową (Tab. 76, 77).

Tab. 75. Ocena miana *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* i *Candida albicans* w 1 ml śliny stymulowanej pacjentów w różnym okresie po alloHSCT i w grupie kontrolnej

Badany gatunek	Liczba kolonii w 1 ml śliny	Liczba i odsetek osób, u których stwierdzono poszczególne miano drobnoustrojów oraz stosunek liczby badanych z niskim mianem (a) do liczby osób z wysokim mianem (b) drobnoustrojów									
		Pacjenci po alloHSCT								GRUPA KONTROLNA (n=27)	
		Grupa I (n=20)		Grupa II (n=14)		Grupa III (n=11)*		RAZEM (n=45)*			
		CFU/ml	n	a:b	n	a:b	n	a:b	n	a:b	n
<i>Streptococcus mutans</i>	< 10 ⁵	7 (35,0%) ^a	1:1,9	6 (42,8%)	1:1,3	2 (18,2%) ⁱ	1:4,5	15 (33,3%) ^{h, i}	1:2	19 (70,4%) ^h	1:0,42
	≥ 10 ⁵	13 (65,0%) ^a		8 (57,1%)		9 (81,8%) ⁱ		30 (66,7%) ^{h, i}		8 (29,6%) ^j	
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	< 10 ⁵	2 (1,0%) ^b	1:9	2 (14,3%) ^d	1:6	4 (36,4%)	1:1,8	8 (17,8%) ^{k, o}	1:4,6	18 (66,7%) ^k	1:0,5
	≥ 10 ⁵	18 (99,0%) ^b		12 (85,7%) ^d		7 (63,6%)		37 (82,2%) ^{l, o}		9 (33,3%) ^l	
<i>Candida albicans</i>	< 10 ⁵	17 (85,0%) ^c	1:0,2	11 (78,6%) ^c	1:0,3	9 (81,8%) ^g	1:0,2	37 (82,2%) ^m	1:0,2	27 (100%) ^m	1:0
	≥ 10 ⁵	3 (15,0%) ^c		3 (21,4%) ^e		2 (28,2%) ^g		8 (17,8%) ⁿ		0 (0%) ⁿ	

*Z analizy wyłączono 1 osobę, od której nie udało się pobrać śliny, ze względu na znaczną kserostomię

Istotność różnic oceniana testem chi-kwadrat *p<0,05 e-e, g-g

**p<0,01 a-a, f-f, m-m, n-n o-o

***p<0,001 b-b, c-c, d-d, h-h, i-i, j-j, k-k l-l

< 10⁵ - niskie miano drobnoustroju;

≥ 10⁵ - wysokie miano drobnoustroju

Tab. 76. Ocena miana *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* i *Candida albicans* w zależności od zdolności buforowej śliny stymulowanej u pacjentów po alloHSCT

Badany gatunek	Liczba kolonii [CFU/ml]	Liczba i odsetek osób po alloHSCT, o poszczególnej zdolności buforowej śliny, u których stwierdzono niskie lub wysokie miano drobnoustrojów			Korelacja między zdolnością buforową śliny a mianem drobnoustrojów
		Zdolność buforowa śliny stymulowanej			
		niska (n=17)	średnia (n=16)	wysoka (n=12)	
<i>Streptococcus mutans</i>	<10 ⁵	3 (17,6%) ^a	7 (43,8%)	5 (41,7%)	r= - 0,290 *p<0,05
	≥10 ⁵	14 (83,4%) ^a	9 (56,3%)	7 (58,3%)	
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<10 ⁵	2 (11,7%) ^b	3 (18,8%)	3 (25,0%)	r=0,140 p=0,340
	≥10 ⁵	15 (88,3%) ^b	13 (81,2%)	9 (75,0%)	
<i>Candida albicans</i>	<10 ⁵	12 (70,8%)	13 (81,2%)	12 (100%)	r= - 0,440 **p<0,01
	≥10 ⁵	5 (29,2%)	3 (18,8%)	0 (0%)	

Istotność różnic oceniana testem chi-kwadrat *p<0,05 a-a, b-b

Tab. 77. Ocena zależności pomiędzy mianem *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* i *Candida albicans* a szybkością wydzielania śliny stymulowanej u pacjentów po alloHSCT

Badany gatunek	Korelacja między szybkością wydzielania śliny stymulowanej a mianem drobnoustrojów u pacjentów po alloHSCT, oceniana testem Spearmana
<i>Streptococcus mutans</i>	r= - 0,350, **p<0,01
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	r= - 0,09, p=0,548
<i>Candida albicans</i>	r= - 0,290, *p<0,05

14.2. Miano *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* i *Candida albicans* w zależności od wystąpienia cGvHD.

W Tabeli 78 przedstawiono ocenę intensywności wzrostu *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* i *Candida albicans* w grupie osób po alloHSCT, u których wystąpiła cGvHD i w grupie pacjentów bez objawów tej choroby. Wyłączono 1 osobę, od której nie udało się pobrać śliny ze względu na znaczną kserostomię.

Stwierdzono brak istotnych różnic dotyczących miana poszczególnych drobnoustrojów pomiędzy analizowanymi grupami. Odsetek osób o wysokim mianie *Streptococcus mutans* był nieistotnie niższy wśród pacjentów cierpiących na cGvHD (58,6%), w porównaniu z grupą osób bez tej choroby (81,2%). Podobnie odsetek badanych z wysokim mianem *Candida albicans* był nieznacznie niższy u pacjentów z cGvHD (13,8%), niż u osób bez cGvHD (25%). Oceniając wzrost *Lactobacillus acidophilus* zauważono, że odsetek badanych z wysokim mianem tej bakterii był wyższy w grupie z cGvHD (86,2%), niż wśród osób bez cGvHD (75%). Jednak i ta różnica nie miała znaczenia statystycznego. Jednocześnie stwierdzono, że zarówno odsetek osób z wysokim mianem *Streptococcus mutans*, jak i *Lactobacillus acidophilus* w grupie bez cGvHD przewyższał odsetek pacjentów z niskim mianem tych bakterii i różnice te były istotne statystycznie (p<0,01 i p<0,001), w grupie pacjentów z cGvHD dotyczyło to *Lactobacillus acidophilus* (p<0,001). Osoby z intensywnym wzrostem *Candida albicans* w obu grupach występowały zdecydowanie

rzadziej niż pacjenci z wysokim mianem tego drobnoustroju (różnice statystycznie istotne - $p<0,01$ i $p<0,001$).

Tab. 78. Ocena miana *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* i *Candida albicans* w 1 ml śliny stymulowanej, z uwzględnieniem rozwoju cGvHD

Badany gatunek	Liczba kolonii w 1 ml śliny [CFU/ml]	Liczba i odsetek osób, u których stwierdzono poszczególne miano drobnoustrojów oraz stosunek liczby badanych z niskim mianem (a) do liczby badanych z wysokim mianem (b) drobnoustrojów			
		Pacjenci z cGvHD (n=29)*		Pacjenci bez cGvHD (n=16)	
		n	a:b	n	a:b
<i>Streptococcus mutans</i>	$< 10^5$	12 (41,4%)	1:1,4	3 (18,8%) ^c	1:4,3
	$\geq 10^5$	17 (58,6%)		13 (81,2%) ^c	
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	$< 10^5$	4 (13,8%) ^a	1:6,3	4 (25,0%) ^d	1:3
	$\geq 10^5$	25 (86,2%) ^a		12 (75,0%) ^d	
<i>Candida albicans</i>	$< 10^5$	25 (86,2%) ^b	1:0,2	12 (75,0%) ^e	1:0,3
	$\geq 10^5$	4 (13,8%) ^b		4 (25,0%) ^e	

*Z analizy wyłączono 1 osobę, od której nie udało się pobrać śliny, ze względu na znaczną kserostomię

Istotność różnic oceniana testem chi-kwadrat: ** $p<0,01$ d-d, e-e *** $p<0,001$ a-a, b-b, c-c

14.3. Miano *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* i *Candida albicans* w zależności od rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji.

W Tabeli 79 przedstawiono ocenę intensywności wzrostu *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* i *Candida albicans* w grupie osób, które w ramach przygotowania do alloHSCT, zostały poddane wyłącznie chemioterapii i w grupie osób poddanych zarówno chemio, jak i radioterapii. Z oceny wyłączono 1 osobę, od której nie udało się pobrać śliny ze względu na znaczną kserostomię. W analizie brano pod uwagę wyłącznie pacjentów z Grupy I i II.

Analiza wzrostu *Streptococcus mutans* wykazała, że odsetek osób z wysokim mianem tego drobnoustroju był niezamiennie wyższy w grupie po chemio - radioterapii (72,7%) w porównaniu z osobami po chemioterapii (56,5%). Z kolei odsetek pacjentów z wysokim mianem *Lactobacillus acidophilus* był nieznacznie wyższy w grupie po chemioterapii (91,3%) w porównaniu z osobami po chemio – radioterapii (81,8%). Pacjenci z wysokim mianem *Candida albicans* stanowili 21,7% w grupie po chemioterapii, a w grupie po chemio - radioterapii znajdowała się tylko 1 osoba (9,1%) z wysokim mianem *Candida albicans*. Obserwowane różnice nie były statystycznie istotne (Tab. 79). Stwierdzono natomiast, że odsetek osób z wysokim mianem *Streptococcus mutans* oraz *Lactobacillus acidophilus* w obu grupach przewyższał odsetek pacjentów z niskim mianem tych bakterii, przy czym różnice dotyczące *Lactobacillus acidophilus* były statystycznie istotne ($p<0,001$). Natomiast osoby z intensywnym wzrostem *Candida albicans* w obu grupach występowały zdecydowanie rzadziej niż pacjenci z wysokim mianem tego drobnoustroju (różnice istotne statystycznie; $p<0,001$) (Tab. 79).

Tab. 79. Ocena miana *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* i *Candida albicans* w 1 ml śliny stymulowanej, z uwzględnieniem rodzaju terapii przygotowującej do transplantacji

Badany gatunek	Liczba kolonii drobnoustrojów w 1 ml śliny [CFU/ml]	Liczba i odsetek osób, u których stwierdzono poszczególne miano drobnoustrojów oraz stosunek liczby badanych z niskim mianem (a) do liczby badanych z wysokim mianem (b) drobnoustrojów			
		Pacjenci po chemioterapii (n=23)		Pacjenci po chemio i radioterapii (n=11)	
		n	a:b	n	a:b
<i>Streptococcus mutans</i>	$< 10^5$	10 (43,5%)	1:1,3	3 (27,3%)	1:2
	$\geq 10^5$	13 (56,5%)		8 (72,7%)	
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	$< 10^5$	2 (8,7%) ^a	1:10,5	2 (18,2%) ^c	1:4,5
	$\geq 10^5$	21 (91,3%) ^a		9 (81,8%) ^c	
<i>Candida albicans</i>	$< 10^5$	18 (78,3%) ^b	1:0,3	10 (90,9%) ^d	1:0,1
	$\geq 10^5$	5 (21,7%) ^b		1 (9,1%) ^d	

Istotność różnic oceniana testem chi-kwadrat: ***p<0,001 a-a, b-b, c-c, d-d

V. DYSKUSJA

Na podstawie piśmiennictwa odnoszącego się do problemów stomatologicznych u pacjentów po transplantacji komórek hematopoezy można stwierdzić, że większość publikacji dotyczy przede wszystkim stanu jamy ustnej osób będących w okresie do setnej doby po przeszczepieniu [14, 25, 28, 27, 56, 58, 63, 67, 77, 84, 88, 122, 163, 164, 179, 138] i koncentruje się głównie na występowaniu różnego rodzaju zmian chorobowych w obrębie błony śluzowej jamy ustnej, jako na najpoważniejszym problemie stomatologicznym w tym okresie terapii [25, 28, 27, 163, 164, 58]. Wiele doniesień z tego zakresu dotyczy dzieci i młodzieży [13, 21, 22, 47, 48, 55, 149], natomiast niewiele jest długofalowych, kompleksowych badań klinicznych oceniających stan jamy ustnej dorosłych pacjentów będących w fazie późniejszej po alloHSCT (powyżej setnej doby), w tym zwłaszcza prac dotyczących objawów podmiotowych, mogących znacząco obniżać jakość życia tych chorych. Nieliczne są także badania, w których równoległe z oceną kliniczną stanu pacjenta, poddaje się analizie ewentualne zmiany w środowisku jamy ustnej mogące mieć wpływ na powstawanie obserwowanych objawów [87, 24, 191]. Ponadto, jak wynika z piśmiennictwa, badaniami obejmuje się przede wszystkim osoby będące w pierwszym roku po przeszczepieniu [39, 47, 52, 87, 98, 106, 191], natomiast niewiele publikacji analizuje kompleksowo procesy chorobowe jamy ustnej pacjentów o dłuższym niż rok okresie przeżycia [81, 97 149, 180]. Tymczasem, ze względu na stałe postępy w terapii transplantacyjnej, systematycznie i znacząco wzrasta liczba osób, przeżywających nawet wiele lat od momentu przeszczepienia [168]. Pojawia się więc pilna potrzeba dogłębnej analizy stanu zdrowia tej grupy pacjentów, uwzględniającej również aspekt stomatologiczny. Istotne staje się stwierdzenie, czy i jak szybko dochodzi do regeneracji jamy ustnej po zabiegu przeszczepienia. Należałoby także odpowiedzieć na pytanie, czy i jakie procesy chorobowe występują w jamie ustnej tych pacjentów oraz jaka jest ich dynamika wraz z upływem czasu po transplantacji. Ważną kwestię stanowi również określenie czynników, które mogłyby stymulować powstawanie procesów patologicznych lub też sprzyjać ich dalszemu rozwojowi w jamie ustnej osób będących w późnym okresie po transplantacji. Ustalenie najistotniejszych problemów stomatologicznych tej grupy pacjentów dałoby podstawę do stworzenia specjalnego algorytmu postępowania uwzględniającego czas, który upłynął od momentu przeszczepienia. Dlatego też celem niniejszej pracy było przedstawienie możliwie szczegółowego obrazu stanu narządu żucia pacjentów będących w różnych okresach po alloHSCT, począwszy od setnej doby po zabiegu. Szczególnie skupiono się na, obniżających komfort życia, dolegliwościach subiektywnych ze strony jamy ustnej, patologii tkanek miękkich, patologii uzębienia, tkanek przyzębia oraz stanie higieny jamy ustnej. Uzyskane dane dały także podstawę do istotnych stwierdzeń odnośnie zaburzeń czynności gruczołów ślinowych oraz zmian w ekosystemie jamy ustnej u tych osób.

15. Wieloaspektowy problem suchości jamy ustnej.

Jak wskazują wyniki badań własnych oraz dane z literatury [145, 180], jednym z dominujących problemów u osób po alloHSCT jest występowanie suchości jamy ustnej, która może przejawiać się zarówno w skargach pacjentów na subiektywne wrażenie suchości, jak i poprzez, stwierdzone badaniem przedmiotowym, nieprawidłowe nawilżenie błony śluzowej jamy ustnej oraz obniżenie wydzielania śliny.

15.1. Frekwencja i nasilenie suchości jamy ustnej, z uwzględnieniem znaczenia czasu, który upłynął od momentu transplantacji i szybkości wydzielania śliny.

Subiektywne uczucie suchości jamy ustnej. Na podstawie zebranych danych stwierdziłam, że z powodu subiektywnego uczucia suchości jamy ustnej cierpiało aż 69,6% osób po transplantacji (Ryc. 1). Wynik ten

jest zbliżony do tego, jaki otrzymali Nakamura i wsp. [145] wśród osób będących od 3 do 34 miesięcy po transplantacji (56%). Natomiast w badaniach Schuberta i wsp. częstość występowania tej dolegliwości w grupie pacjentów będących od 6 do 16 miesięcy po alloHSCT była mniejsza i wynosiła 36% [180].

Oceniając nasilenie subiektywnego uczucia suchości jamy ustnej, na podstawie skali trzystopniowej, stwierdziłam, że dolegliwość ta była znacząco bardziej nasiloną u osób poddanych transplantacji, w porównaniu z osobami zdrowymi. Badani pacjenci po alloHSCT najczęściej cierpieli z powodu znacznego nasilenia uczucia suchości (3°). Natomiast u żadnej z osób należących do grupy kontrolnej, nie występowało ani umiarkowane (2°), ani też znacznie nasilone uczucie suchości jamy ustnej (3°), a osoby ze słabo nasilonym uczuciem suchości (1°), stanowiły nieznaczny odsetek badanych w tej grupie (Ryc. 3). Zwraca uwagę fakt, że uczucie suchości jamy ustnej u chorych po alloHSCT nasilało się istotnie wraz obniżeniem szybkości wydzielania śliny zarówno spoczynkowej, jak i śliny stymulowanej (Tab. 4).

Jak wskazują wyniki przedstawionych badań własnych, frekwencja i nasilenie subiektywnego uczucia suchości jamy ustnej zmniejszały się istotnie statystycznie w miarę upływu czasu od alloHSCT. W okresie do 10 miesięcy po zabiegu (Grupa I) uczucie suchości jamy ustnej podawało aż 95% badanych (45% osób zgłaszało uczucie suchości 3°), natomiast w Grupie III (>24 miesięcy od transplantacji) odsetek osób uskarżających się na uczucie suchości był już znacząco statystycznie mniejszy (50%), a osoby z suchością 3° stanowiły w tej grupie jedynie 8,3% badanych (Ryc. 3).

Uzyskane przeze mnie wyniki nie mają odniesienia w dostępnym piśmiennictwie, ponieważ problem subiektywnego uczucia suchości ocenianego w aspekcie czasu po alloHSCT oraz w zależności od szybkości wydzielania śliny, nie był do tej pory analizowany.

Stopień nawilżenia błony śluzowej jamy ustnej, oceniany badaniem przedmiotowym z zastosowaniem skali trzystopniowej. Dalsza analiza materiału własnego pozwoliła stwierdzić, że występowaniu subiektywnego uczucia suchości jamy ustnej, często towarzyszyło nieprawidłowe nawilżenie błony śluzowej jamy ustnej (Tab. 7, 8, Ryc. 4). Niedostatecznie nawilżoną błonę śluzową (2° i 3° nawilżenia) miało 65,2% badanych po alloHSCT, natomiast w grupie kontrolnej osób tych było istotnie statystycznie mniej (22,2%) i, co należy podkreślić, nie obserwowano tu 3° nawilżenia. Podobne spostrzeżenia dotyczące osób po przeszczepieniu szpiku, poczynili Sobczyńska i wsp., którzy stwierdzili w badaniu przedmiotowym występowanie suchości błony śluzowej jamy ustnej u 12 spośród 18 (66,7%) osób w okresie 6 miesięcy po alloHSCT [191]. Jest to również zgodne z moimi obserwacjami, ponieważ spośród 15 badanych przeze mnie osób będących w okresie do sześciu miesięcy po transplantacji, suchość błony śluzowej występowała u 11 pacjentów (73,3%). Natomiast Schubert i wsp. oceniając grupę 60 osób będących w okresie od 6 do 16 miesięcy po alloHSCT, w badaniu przedmiotowym obserwowali suchość błony śluzowej w mniejszym odsetku przypadków (35%). Wprawdzie autorzy podkreślili, że występowanie subiektywnego uczucia suchości jamy ustnej u chorych po transplantacji dodatnio korelowało z pojawieniem się klinicznych objawów sugerujących obniżoną sekrecję śliny, jednak nie zbadali oni szybkości wydzielania śliny w tej grupie chorych [180]. Ciekawe spostrzeżenia poczynili Nakamura i wsp. [145], którzy u żadnego z 37 badanych przez siebie pacjentów, będących w okresie od stu dni do 3 lat po alloHSCT, nie stwierdzili objawów przedmiotowych suchości błony śluzowej jamy ustnej, pomimo, że około połowa z tych osób podawała występowanie subiektywnego uczucia suchości, a 40% badanych miało wydzielanie śliny stymulowanej poniżej normy.

Wyniki obserwacji własnych wskazują, że nieprawidłowe nawilżenie błony śluzowej jamy ustnej

występowało u osób po alloHSCT głównie pod postacią pozornego nawilżenia (2° nawilżenia) (52,2%), natomiast rzadziej obserwowano pergaminową, zaczerwienioną i suchą błonę śluzową (3° nawilżenia) (13%) (Ryc. 6). Warto podkreślić, że stwierdzono statystycznie znamiennej zależność pomiędzy stopniem nawilżenia błony śluzowej jamy ustnej a szybkością wydzielania śliny, zarówno spoczynkowej, jak i stymulowanej (Tab. 8). W grupie osób z 2° i 3° nawilżenia błony śluzowej, szybkość wydzielania śliny spoczynkowej i stymulowanej była istotnie niższa niż u pacjentów z właściwym nawilżeniem błony śluzowej jamy ustnej (określanym w skali jako 1° nawilżenia) (Tab. 8).

W prezentowanych badaniach własnych zwróciłam uwagę, że, odwrotnie niż to miało miejsce w przypadku subiektywnego uczucia suchości, problem występowania nieprawidłowego nawilżenia błony śluzowej jamy ustnej nie malał istotnie w miarę upływu czasu po transplantacji. Odsetek osób z nieprawidłowo nawilżoną błoną śluzową był co prawda najwyższy w Grupie I (75%), jednak obserwowane różnice pomiędzy Grupami: I, II i III nie miały znaczenia statystycznego (Ryc. 5). Nie stwierdzono także istotnej statystycznie korelacji pomiędzy czasem, jaki upłynął od przeszczepienia a stopniem nawilżenia błony śluzowej jamy ustnej (Tab. 8). Jest to ważne spostrzeżenie, ponieważ sugeruje, że nawet w okresie bardzo odległym od transplantacji lekarz stomatolog może spotkać się z przypadkami osób o nieprawidłowo nawilżonej błonie śluzowej jamy ustnej, czyli z objawem sugerującym występowanie poważnych zaburzeń w wydzielaniu śliny. Należy zaznaczyć, że w dostępnym piśmiennictwie brak jest publikacji omawiających zagadnienie zmian w stopniu nawilżenia błony śluzowej w miarę upływu czasu po alloHSCT, jak również nie znaleziono prac dotyczących zależności pomiędzy stopniem nawilżenia błony śluzowej a szybkością wydzielania śliny u pacjentów w okresie powyżej setnej doby od transplantacji.

Występowanie zaburzeń w wydzielaniu śliny. Wyniki badań własnych wskazują, że w grupie pacjentów będących w późniejszym okresie po alloHSCT, istotnym problemem jest również upośledzenie funkcji ślinianek. Jak stwierdziłam, osoby po transplantacji charakteryzowały się znacząco słabszym wydzielaniem śliny spoczynkowej i stymulowanej niż osoby zdrowe. Średnia wartość szybkości wydzielania śliny spoczynkowej w grupie pacjentów po alloHSCT wynosiła $0,25 \pm 0,18$ ml/min (zakres 0,0 – 0,83 ml/min, Me=0,3 ml/min), a stymulowanej $0,75 \pm 0,51$ ml/min (zakres 0,0 – 1,8 ml/min, Me=0,6 ml/min) (Tab. 48, 50). Dla porównania, w grupie kontrolnej średnia wartość szybkości wydzielania śliny spoczynkowej była równa $0,41 \pm 0,22$ ml/min (zakres 0,08 – 0,95 ml/min, Me=0,3 ml/min), a dla śliny stymulowanej średnia wartość w grupie wynosiła $1,29 \pm 0,46$ ml/min (zakres 0,55 – 2,4 ml/min, Me=1,1 ml/min) (Tab. 48, 50). Obniżenie szybkości wydzielania śliny spoczynkowej poniżej wartości uznanych za prawidłowe występowało aż u 63,1% badanych po alloHSCT, w tym kserostomię miało 26,2% badanych (Tab. 49). Zmniejszone wydzielanie śliny stymulowanej obserwowano u 54,3% pacjentów po alloHSCT (w tym kserostomię u 15,2%) (Tab. 51).

Wydaje się, że można mówić o pewnej tendencji do poprawy wydzielania śliny w miarę upływu czasu po transplantacji, aczkolwiek w przypadku badanej przeze mnie populacji nie uzyskałam wyników, które jednoznacznie potwierdzałyby tę obserwację. Istotnym spostrzeżeniem był brak korelacji pomiędzy szybkością wydzielania śliny spoczynkowej i stymulowanej a czasem, który upłynął od zabiegu (Tab. 48, 50). Zauważyłam jednak, że w okresie od 3,5 do 10 miesięcy po alloHSCT (Grupa I) największy i istotny statystycznie odsetek stanowili pacjenci z obniżonym wydzielaniem śliny spoczynkowej, czyli kserostomią i oligosalią (70%), natomiast w okresie powyżej 24 miesięcy od przeszczepienia (Grupa III) odsetek osób z obniżonym i prawidłowym wydzielaniem śliny spoczynkowej nie różnił się znacząco (kolejno: 58,3% i

41,7%) (Tab. 49).

Podsumowując w tym miejscu problem zależności między występowaniem subiektywnego uczucia suchości jamy ustnej, stopniem nawilżenia błony śluzowej jamy ustnej i szybkością wydzielania śliny a czasem po alloHSCT, należy zwrócić uwagę, że czynnik czasu pozostawał w istotnej zależności wyłącznie z nasileniem subiektywnego uczucia suchości. W przypadku prawidłowego, nie zaburzonego procesu regeneracji ślinianek podobnej korelacji można byłoby spodziewać się również w odniesieniu do pozostałych dwóch parametrów. Jednak, jak stwierdziłam w badanej przeze mnie grupie, czas po transplantacji nie wpływał istotnie na stopień nawilżenia błony śluzowej jamy ustnej i szybkość wydzielania śliny. Brak takiej zależności może wskazywać na głębokość zaburzeń sekrecji śliny u poszczególnych osób po transplantacji. Wprawdzie szybkość wydzielania śliny wykazuje tendencję do poprawy w miarę upływu czasu po transplantacji (co stwierdzono w badaniach własnych, a także na podstawie doniesień innych autorów), jednak sam proces przywracania funkcji czynnościowej ślinianek postępuje powoli i, co ważne, nie dotyczy wszystkich pacjentów. Zwraca to uwagę na indywidualny charakter uszkodzenia ślinianek w trakcie terapii i wskazuje równocześnie na konieczność indywidualnej oceny sekrecji śliny w przypadku każdego pacjenta po alloHSCT.

Otrzymane wyniki sugerują również, że w miarę upływu czasu po przeszczepieniu, u niektórych pacjentów może wzrastać tolerancja na niedobory w wydzielaniu śliny, o czym świadczy spadek odsetka osób z subiektywnym uczuciem suchości oraz obniżenie nasilenia uczucia suchości w miarę upływu czasu po alloHSCT, mimo, że równocześnie przedmiotowe objawy suchości błony śluzowej oraz szybkość wydzielania śliny zmieniają się tylko nieznacznie. Podobne spostrzeżenia odnajdujemy w badaniach, jakie przeprowadzano wśród osób cierpiących na subiektywne objawy kserostomii w różnych jednostkach chorobowych [44, 195]. W związku z powyższym może się zdarzyć, że u części osób po transplantacji wystąpią głębokie niedobory wydzielania śliny, przy równoczesnym braku uczucia suchości jamy ustnej. Dlatego też, aby właściwie ocenić proces zdrowienia w szeroko pojętym zakresie funkcjonowania ślinianek, nie wystarczy opierać się wyłącznie na analizie subiektywnych skarg pacjenta (co wydawałoby się najprostszym rozwiązaniem). Konieczne jest cykliczne przeprowadzanie badań szybkości wydzielania śliny (sialometria), nawet u tych pacjentów po alloHSCT, którzy nie zgłaszają skarg w tym zakresie. Pozwoliłoby to lekarzowi na uzyskanie obiektywnych, cennych informacji odnośnie występowania ewentualnych zaburzeń w czynności ślinianek oraz ułatwiłoby określenie dynamiki rozwoju, bądź cofania się tych zmian.

Oceniając sekrecję śliny u pacjentów po alloHSCT, stomatolog powinien pamiętać również o istnieniu szeregu innych czynników mogących wpływać niekorzystnie na funkcję gruczołów ślinowych w tej grupie chorych. Jak sugerują dane z piśmiennictwa, do czynników tych należą m.in. infekcje wirusowe, szczególnie typu HSV, EBV lub CMV [47], na które często zapadają pacjenci po alloHSCT [71, 88]. Należy brać pod uwagę także działanie przyjmowanych leków, w tym przede wszystkim środków immunosupresyjnych. Z dostępnej literatury wiadomo, że u osób poddanych chemioterapii, dochodzi do spadku wydzielania śliny i wystąpienia objawów suchości jamy ustnej [10, 101, 135, 155, 164], co jak sugerują Chaushu i wsp., może wynikać między innymi ze zmniejszenia pobudliwości receptorów jamy ustnej u tych osób [39]. Również inne leki przyjmowane przez pacjentów po alloHSCT takie, jak antydepresanty, leki antyhistaminowe, hipotensyjne czy sterydy, mogą powodować obniżenie szybkości wydzielania śliny [2, 48, 161, 195]. Rolę odgrywać mogą również te same czynniki, które wpływają na sekrecję śliny u osób ogólnie zdrowych, m.in. pora dnia, w której przeprowadza się badanie [118], pora

roku [112], dieta [132], płeć [47], upośledzona czynność żucia [195], użytkowanie ruchomych uzupełnień protetycznych [65] oraz czynniki psychiczne (np. wynikające z długotrwale utrzymującej się sytuacji stresowej) [161, 162, 195].

Przedstawione powyżej wyniki badań własnych dotyczących szybkości wydzielania śliny i frekwencji zaburzeń, są porównywalne z danymi opublikowanymi w piśmiennictwie [52, 87, 97]. Heimdahl i wsp. [87] obserwowali znacząco niższą szybkość wydzielania śliny u pacjentów po roku od transplantacji, w porównaniu z osobami zdrowymi. Jak podają, obniżone wydzielanie śliny spoczynkowej występowało u 63% pacjentów po alloHSCT, w tym kserostomię stwierdzili u 21%, co stanowiło wynik bardzo zbliżony do uzyskanego w mojej pracy. W przypadku śliny stymulowanej, Heimdahl i wsp. [87] obserwowali obniżenie jej wydzielania u 63% osób po transplantacji, przy czym u 42% z tych pacjentów sekrecja utrzymywała się na poziomie kserostomii.

Stwierdzona przeze mnie tendencja do poprawy sekrecji śliny w miarę upływu czasu po alloHSCT, została zauważona także przez innych autorów [39, 52, 87, 97]. Jednak ich zdaniem, mimo poprawy wydzielania w stosunku do okresu bezpośrednio po transplantacji, sekrecja śliny pacjentów w późniejszym okresie po tym zabiegu była nadal znacząco gorsza niż u osób zdrowych, i to nawet po upływie kilkunastu miesięcy od przeszczepienia. Podobnie jak obserwowałam w swoich badaniach, również Izutsu i wsp., oceniając szybkość wydzielania śliny stymulowanej u pacjentów po około dwóch latach od HSCT stwierdzili, że była ona w dalszym ciągu o 40% niższa niż u osób zdrowych [97]. Dens i wsp., badając grupę 20 chorych będących w okresie bezpośrednio oraz około setnej doby po alloHSCT, stwierdzili, że wydzielanie śliny stymulowanej było znacznie upośledzone bezpośrednio po transplantacji. Poprawiało się ono w miarę upływu czasu, jednak około czwartego miesiąca po przeszczepieniu nadal pozostawało o 42% obniżone w stosunku do wydzielania śliny przez osoby zdrowe [52]. Podobne wyniki jak Dens i wsp. uzyskałam, gdy przeanalizowałam dodatkowo szybkość wydzielania śliny stymulowanej siedmiu osób będących w okresie od 3,5 do 4 miesiąca po transplantacji. Chaushu i wsp. [39] stwierdzili znacznie wyższą szybkość wydzielania śliny stymulowanej przez pacjentów będących 6 miesięcy po przeszczepieniu, w porównaniu do wartości obserwowanych bezpośrednio po transplantacji. Jak podają, wydzielanie śliny stymulowanej osiągnęło w tym okresie poziom zbliżony do prawidłowego, jednak szybkość wydzielania była nadal obniżona w porównaniu do sekrecji obserwowanej u tych samych osób przed zabiegiem alloHSCT, co zdaniem autorów, może sugerować nieodwracalne uszkodzenie ślinianek przyusznych [39]. Sugestię tę potwierdzają również badania histopatologiczne przeprowadzone przez niektórych autorów [2, 132]. Alborghetti i wsp., na podstawie oceny materiałów uzyskanych z biopsji ślinianek pacjentów będących do trzech lat po transplantacji stwierdzili, że zmiany patologiczne obejmujące tkankę gruczołową tylko u części osób ulegają całkowitemu wyleczeniu w tym okresie [2]. Natomiast Lindahl i wsp. [132] stwierdzili, że zmiany histopatologiczne w gruczołach ślinowych występujące u osób po transplantacji, cofają się u znaczącej liczby tych badanych już do drugiego roku po zabiegu.

15.2. Problem suchości jamy ustnej u pacjentów z cGvHD.

Wydaje się, że jednym z ważniejszych czynników mogących wywierać wpływ na występowanie objawów podmiotowych i przedmiotowych suchości jamy ustnej oraz na obniżone wydzielanie śliny u pacjentów w późniejszym okresie po transplantacji, może być przewlekła postać choroby „przeszczep

przeciwko gospodarzowi” (cGvHD).

Subiektywne uczucie suchości jamy ustnej. W prezentowanej pracy aż 80% badanych z cGvHD uskarżało się na uczucie suchości jamy ustnej, podczas, gdy w grupie pacjentów nie obciążonych tym powikłaniem, osoby takie stanowiły istotnie statystycznie mniejszy odsetek (50%) (Tab. 5). Jest to zgodne z obserwacjami Schuberta i wsp., którzy stwierdzili, że osoby cierpiące na cGvHD znacząco częściej zgłaszały występowanie uczucia suchości jamy ustnej, niż pozostali pacjenci po alloHSCT (kolejno: 52% i 17%) [180]. Natomiast przeciwne wyniki badań uzyskali Nakamura i wsp. [145] oraz Alborghetti i wsp. [2], którzy nie stwierdzili znaczących różnic w częstotliwości skarg na subiektywne uczucie suchości pomiędzy grupą osób z cGvHD i grupą pacjentów, u których to powikłanie nie rozwinęło się.

Stopień nawilżenia błony śluzowej jamy ustnej, oceniany badaniem przedmiotowym. W prezentowanych badaniach własnych znacząca statystycznie większość chorych obciążonych cGvHD (73,3%) miała nieprawidłowo nawilżoną błonę śluzową jamy ustnej. Odsetek ten był wyższy niż w grupie pacjentów bez cGvHD (50%), aczkolwiek różnice między obu grupami nie były statystycznie istotne (Tab. 9). Należy również podkreślić, że wszystkie osoby po alloHSCT (z wyjątkiem jednej), u których stwierdzono suchą, pergaminową i zaczerwienioną błonę śluzową (tj. 3° nawilżenia) chorowały na cGvHD.

Przedstawione obserwacje znajdują swoje potwierdzenie w literaturze, jednak należy zaznaczyć, że wyniki badań dotyczące występowania suchości błony śluzowej w cGvHD nie są jednoznaczne. Część autorów zajmujących się tym zagadnieniem obserwowała suchość błony śluzowej jamy ustnej u około 50% pacjentów z cGvHD [21, 149, 180]. Na przykład Schubert i wsp. [180] odnotowali występowanie suchości błony śluzowej jamy ustnej u 46% pacjentów obciążonych tą chorobą oraz u 19% pacjentów bez cGvHD. Inni autorzy [2, 191] obserwowali nieprawidłowe nawilżenie błony śluzowej u większości chorych dotkniętych cGvHD, co jest zgodne z wynikami uzyskanymi przeze mnie. W badaniach Sobczyńskiej i wsp. [191] suchą błonę śluzową miało 8 z 9 (88,9%) badanych z cGvHD i 4 z 9 pacjentów (44,4%) nie obciążonych tym powikłaniem. Jeszcze gorszą sytuację odnośnie stanu nawilżenia błony śluzowej u pacjentów z cGvHD stwierdzili Alborghetti i wsp., którzy obserwowali nieprawidłowe nawilżenie błony śluzowej jamy ustnej u wszystkich osób dotkniętych tą chorobą [2]. Analizując przyczynę nieprawidłowego nawilżenia błony śluzowej u pacjentów obciążonych cGvHD, Janin - Mercier zwrócili uwagę na zmiany histopatologiczne występujące w strukturze małych gruczołów ślinowych tych osób, u których stwierdzono przedmiotowe objawy suchości błony śluzowej jamy ustnej [100]. Wprawdzie autorzy ci nie badali szybkości wydzielania śliny, ale oceniając materiał uzyskany z biopsji stwierdzili, że nieprawidłowe nawilżenie błony śluzowej oraz towarzyszące temu zmiany w gruczołach ślinowych, w większości przypadków ulegały cofnięciu do trzech lat po przeszczepieniu [100].

Należy wspomnieć, że część badaczy nie odnalazła jednak istotnego związku między występowaniem nieprawidłowego nawilżenia błony śluzowej jamy ustnej a cGvHD [145, 149, 81]. Gratwohl i wsp. obserwowali suchość błony śluzowej tylko u jednego z czterech pacjentów obciążonych tą chorobą [81]. Nakamura i wsp. u żadnego z badanych przez siebie pacjentów z cGvHD nie stwierdzili w badaniu przedmiotowym objawów suchości błony śluzowej jamy ustnej [145]. Lindahl i wsp. zauważyli, że niektóre z badanych przez niego osób z cGvHD nie miały objawów klinicznych suchości jamy ustnej, nawet pomimo występowania zmian histopatologicznych w gruczołach ślinowych [131].

Wpływ cGvHD na szybkość wydzielania śliny. Wydaje się, że choroba cGvHD może wpływać na szybkość wydzielania śliny u pacjentów po allotransplantacji, aczkolwiek wyniki uzyskane przeze mnie, jak również dane z piśmiennictwa, nie rozstrzygają tego w sposób wyraźnie jednoznaczny. Należy jednak

podkreślić, że pacjenci z cGvHD mieli istotnie gorsze wydzielanie śliny spoczynkowej i stymulowanej niż osoby zdrowe należące do grupy kontrolnej (Tab. 52, 53), na co zwrócili również uwagę w swoich badaniach Izutsu i wsp. [97, 98]. Porównując grupę osób z cGvHD i bez cGvHD można stwierdzić, że szybkość wydzielania śliny spoczynkowej i stymulowanej była niższa u osób z cGvHD w porównaniu z pacjentami bez cGvHD, jednak obserwowane różnice albo znajdowały się na granicy istotności (ślina spoczynkowa), albo nie miały statystycznego znaczenia (ślina stymulowana) (Tab. 52, 53). Prawidłowe wydzielanie śliny spoczynkowej występowało przy tym rzadziej u pacjentów z cGvHD (30%), niż u osób bez tego powikłania (50%), aczkolwiek różnica ta nie była istotna statystycznie. Należy jednak podkreślić, że tylko w grupie pacjentów obciążonych cGvHD istotną statystycznie większość (70%) stanowiły osoby z obniżonym wydzielaniem śliny spoczynkowej (Tab. 52).

Jak wynika z dostępnego piśmiennictwa, część autorów nie stwierdziła znaczącego wpływu cGvHD na sekrecję śliny [47, 52, 88, 106, 145]. Dahllof i wsp. badając grupę 49 dzieci po roku od alloHSCT zaobserwowali, że nie ma żadnych różnic w wydzielaniu śliny stymulowanej pomiędzy grupą z cGvHD, a pacjentami, u których nie wystąpiło to powikłanie [88]. Natomiast inni autorzy obserwowali znacząco gorszą sekrecję śliny u osób z cGvHD, w stosunku do pozostałych pacjentów po transplantacji [39, 144]. Nagler i wsp., na podstawie badań prowadzonych na myszach, nie tylko stwierdzili istotnie niższą szybkość wydzielania śliny stymulowanej u zwierząt z cGvHD, ale również zaobserwowali, że u osobników z cGvHD wydłuża się istotnie okres latencji pomiędzy zadziałaniem bodźca a rozpoczęciem wydzielania śliny [144]. Według Chaushu i wsp. [39], najniższe wydzielanie śliny występuje u tych osób chorujących na cGvHD, które przed transplantacją zostały poddane naświetlaniu całego ciała. Jak sugerują, może wówczas dochodzić do kumulowania się niekorzystnego oddziaływania na ślinianki tych dwóch czynników.

Wyniki najbardziej zbliżone do przedstawionych w mojej pracy, uzyskali Izutsu i wsp., którzy oceniali szybkość wydzielania śliny stymulowanej w grupie 22 pacjentów, będących w okresie od trzech miesięcy do dwóch lat po HSCT, przy czym 12 osób cierpiało z powodu cGvHD. Podobnie jak obserwowałam w swoich badaniach, średnia szybkość wydzielania śliny stymulowanej u chorych z cGvHD, stwierdzona przez tych autorów, wynosiła $0,61 \pm 0,14$ ml/min i była niższa od szybkości wydzielania w grupie pacjentów bez cGvHD ($0,84 \pm 0,15$ ml/min), jednak powyższe różnice nie miały znaczenia statystycznego [97]. Być może przy większej liczebności badanej grupy różnice te mogłyby się okazać statystycznie istotne.

Według wielu autorów, podłożem upośledzenia funkcji ślinianek w chorobie cGvHD mogą być zmiany histopatologiczne obejmujące tkankę gruczołową [76, 95, 129, 143, 144, 146, 149]. Obecność tego typu zmian stwierdzano przede wszystkim w gruczołach wargowych pacjentów z cGvHD. Występowały one nawet u 80 – 100% osób dotkniętych tą chorobą i przypominały obraz zespołu Sjögrena lub innych chorób autoimmunologicznych [94, 97, 100, 144, 145, 149, 180, 190]. Izutsu i wsp. zaobserwowali, że spadek szybkości wydzielania śliny i zmiany zachodzące w jej składzie biochemicznym są bardziej zaawansowane u osób z cGvHD, u których w badaniu histopatologicznym stwierdzono stan zapalny małych gruczołów ślinowych. Jednocześnie zauważyli, że nie u każdego pacjenta z cGvHD takie zmiany występują [97]. Z kolei Heimdahl i wsp. [87] oraz Nakamura i wsp. [145] nie obserwowali zależności pomiędzy stopniem zaawansowania zmian w gruczołach ślinowych a szybkością wydzielania śliny u pacjentów dotkniętych cGvHD. Natomiast Levy i wsp. [129], w badaniach na myszach stwierdzili, że wydzielanie śliny było istotnie niższe u osobników chorych na cGvHD i odwrotnie proporcjonalne do stopnia

zwłóknienia ślinianek. Według tych autorów sekrecja śliny nie zależała od zaawansowania stanu zapalnego w tkance gruczołowej.

Czas trwania cGvHD a występowanie objawów suchości jamy ustnej. W badaniach własnych stwierdzono, że nasilenie subiektywnego uczucia suchości jamy ustnej oraz stopień nawilżenia błony śluzowej jamy ustnej nie zależały istotnie od czasu trwania cGvHD (Tab. 5, Tab. 9). Czas trwania cGvHD nie wpływał również na zmianę sekrecji śliny (brak było istotnej korelacji między tymi parametrami). Natomiast korelację taką obserwowali Nagler i wsp. [144], którzy badając grupę tych samych pacjentów w różnym okresie po HSCT, stwierdzili, że wydzielanie śliny stymulowanej spadało u tych osób o 39% po 2 miesiącach trwania cGvHD i aż o 70% po 12 miesiącach. Uważają oni, że czynnikiem decydującym mógł być stopień zaawansowania choroby cGvHD (ograniczona czy ekstensywna) lub wcześniejsze występowanie jej ostrej postaci (aGvHD) [144].

Pomimo licznych obserwacji sugerujących wpływ choroby cGvHD na występowanie objawów podmiotowych i przedmiotowych suchości jamy ustnej oraz na szybkość wydzielania śliny, wydaje się, że kwestia ta pozostaje w dalszym ciągu otwarta. Obserwowane rozbieżności wskazują na konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań, być może na jeszcze większej niż to przedstawiono grupie pacjentów, które mogłyby potwierdzić lub wykluczyć taką zależność. Informacje uzyskane w wyniku takich badań pozwoliłyby na opracowanie specjalnego algorytmu postępowania w zakresie znoszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych suchości jamy ustnej w tej grupie chorych.

15.3. Rodzaj kondycjonowania a problem suchości jamy ustnej.

Przedstawione wyniki badań własnych oraz niektóre dane z piśmiennictwa [58, 96, 98, 106, 180] sugerują, że rodzaj kondycjonowania (tzn. chemioterapia lub chemio - radioterapia) wywiera niewielki wpływ na występowanie objawów suchości jamy ustnej oraz na szybkość wydzielania śliny w późniejszym okresie po alloHSCT. W materiale własnym obserwowano wyższą frekwencję występowania **subiektywnego uczucia suchości jamy ustnej** w grupie osób po chemioterapii w porównaniu z pacjentami poddanymi chemio-radioterapii (Tab. 6). Także w badaniu przedmiotowym stwierdzono, że dodatkowe zastosowanie TBI w ramach kondycjonowania, nie wywierało negatywnego wpływu na **stopień nawilżenia błony śluzowej jamy ustnej** – odsetek osób po alloHSCT z objawami suchości błony śluzowej był zbliżony w grupie chorych poddanych wyłącznie chemioterapii i wśród pacjentów, u których zastosowano chemio-radioterapię (kolejno 69,7% i 63,6%) (Tab. 10). Analiza danych prezentowanych w niniejszej pracy nie wykazała również wpływu TBI na sekrecję śliny w późniejszym okresie po transplantacji. Szybkość wydzielania śliny zarówno spoczynkowej, jak i stymulowanej były zbliżone w badanej grupie osób po chemioterapii oraz w grupie po chemio-radioterapii. Ponadto wśród osób po chemioterapii istotną statystycznie większość stanowili pacjenci z obniżonym wydzielaniem śliny spoczynkowej, podczas gdy w grupie osób po chemio-radioterapii podobna prawidłowość nie miała miejsca (Tab. 54).

Analiza dostępnego piśmiennictwa [58, 98, 100, 106, 180] pozwala stwierdzić, że wpływ TBI na występowanie podmiotowych i przedmiotowych objawów suchości i szybkość wydzielania śliny nie jest dostatecznie poznany.

Natomiast wiadomo, że u osób poddanych napromienianiu okolic głowy i szyi z powodu nowotworów dochodzi bardzo często do trwałego uszkodzenia tkanki gruczołów ślinowych, skutkującego istotnym upośledzeniem wydzielania śliny oraz znacznie nasilonymi objawami suchości jamy ustnej.

Zaburzenia te w wielu przypadkach utrzymują się do końca życia pacjenta [39, 54, 57, 78, 117, 155, 181]. Należy jednak pamiętać, że w ramach TBI ślinianki otrzymują znacznie mniejszą dawkę promieniowania [39], a jak stwierdzono, stopień uszkodzenia gruczołów ślinowych zależy istotnie od przyjętej dawki promieniowania [130]. Fakt ten może mieć więc decydujące znaczenie dla rozwoju procesów patologicznych oraz istotnie wpływać na dynamikę procesów zdrowienia w tkance gruczołowej osób po TBI. Większość autorów badających występowanie objawów suchości jamy ustnej oraz szybkość wydzielania śliny u pacjentów poddanych naświetlaniu całego ciała uważa, że TBI wywiera negatywny wpływ na funkcjonowanie ślinianek jedynie w pierwszym roku po transplantacji [98, 106]. Janin – Mercier i wsp. stwierdzili utrzymywanie się objawów suchości błony śluzowej jamy ustnej u pacjentów poddanych TBI tylko do około pięciu miesięcy po przeszczepieniu [100]. Również według Schuberta i wsp. nie istnieje związek pomiędzy zastosowaniem TBI a występowaniem suchości błony śluzowej jamy ustnej w okresie powyżej roku od transplantacji [180]. Buchali i wsp. [31] obserwowali występowanie umiarkowanego uczucia suchości jamy ustnej oraz nieprawidłowe nawilżenie błony śluzowej u pacjentów w trakcie serii naświetlań całego ciała, jednak nie kontynuowali swoich obserwacji w okresie potransplantacyjnym. W badaniach, które przeprowadzili Dreizen i wsp. [58], spadek wydzielania śliny utrzymywał się tylko w ciągu pierwszego tygodnia po TBI. Jones i wsp. [106] stwierdzili znacznie obniżoną szybkość wydzielania śliny spoczynkowej i stymulowanej u pacjentów w okresie od 4 do 14 tygodni po TBI, w porównaniu do szybkości wydzielania śliny sprzed naświetlania. Jednak, jak wynika z ich obserwacji, sekrecja śliny poprawiała się stopniowo w okresie późniejszym, tj. od 8 miesięcy do 7 lat po przeszczepieniu [106]. Ito w badaniach na myszach stwierdził, że TBI powoduje przejściowe zmiany histopatologiczne oraz zmiany w aktywności niektórych enzymów ślinowych, utrzymujące się tylko przez około 3 tygodnie po naświetlaniu [96]. W zgodzie z tymi spostrzeżeniami pozostają obserwacje Nakamury i wsp., którzy badając grupę 37 pacjentów będących od stu dni do 3 lat po alloHSCt, nie znaleźli istotnego związku między naświetlaniem całego ciała (TBI) a zmianami histopatologicznymi w małych gruczołach ślinowych [145]. Również badania przeprowadzone przez autorkę niniejszej pracy wydają się potwierdzać hipotezę o możliwości przejściowego wpływu TBI na funkcję ślinianek i związane z tym objawy podmiotowe i przedmiotowe, w okresie najbliższym transplantacji. Jak stwierdziłam, każda z osób po TBI, będąca w pierwszym roku po alloHSCt ($n=6$), skarżyła się na uczucie suchości i równocześnie miała nieprawidłowo nawilżoną błonę śluzową jamy ustnej, podczas gdy wśród pacjentów po TBI zbadanych w okresie powyżej roku od transplantacji ($n=6$) tylko jeden chory miał objawy tego rodzaju. Również szybkość wydzielania śliny spoczynkowej i stymulowanej u osób po TBI była niższa w pierwszych miesiącach od alloHSCt ($0,15 \pm 0,12$ ml/min i $0,54 \pm 0,15$ ml/min), w porównaniu z okresem późniejszym ($0,34 \pm 0,27$ ml/min i $1,03 \pm 0,53$ ml/min).

Zdaniem innych autorów [16, 47, 52, 87], TBI jest czynnikiem decydującym o upośledzeniu czynności ślinianek oraz istotnie wpływającym na rozwój objawów kserostomii u pacjentów po HSCt. Wydaje się jednak, że ich obserwacje nie stoją w sprzeczności z danymi przedstawionymi powyżej. Autorzy podkreślający negatywny wpływ TBI na funkcjonowanie ślinianek, opierali swoje spostrzeżenia wyłącznie na ocenie grupy osób będących w pierwszym roku po transplantacji [47, 52, 87]. Ponadto Bagesund i wsp. [16], Dahllof i wsp. [47] oraz Heimdahl i wsp. [87] badali dzieci, których ślinianki, mają inną wrażliwość na działanie promieniowania rtg, w porównaniu z osobami dorosłymi. Bagesund i wsp. [16] stwierdzili, że dzieci poddane TBI miały znacząco obniżone wydzielanie śliny jeszcze 4 lata po naświetlaniu, w stosunku do dzieci poddanych wyłącznie chemioterapii.

15.4. Inne dolegliwości i objawy przedmiotowe ze strony jamy ustnej mogące mieć związek z zaburzeniami w wydzielaniu śliny.

Wyniki badań własnych oraz dane z piśmiennictwa [87, 180, 191] wskazują, że uczucie suchości jamy ustnej oraz nieprawidłowe nawilżenie błony śluzowej jamy ustnej rzadko występują jako jedyne objawy stwierdzone w grupie pacjentów po alloHSCT, mogące mieć związek z zaburzeniami w wydzielaniu śliny.

Dolegliwości podawane w wywiadzie. W badaniu podmiotowym stwierdziłam, że oprócz subiektywnego uczucia suchości jamy ustnej, pacjenci po alloHSCT zgłaszali szereg innych dolegliwości mogących mieć związek z zaburzeniem wydzielania śliny takich, jak: suchość w trakcie mówienia oraz zaburzenia smaku (po 41,3%), pieczenie błony śluzowej (39,1%), nawracające zapalenie kątowe warg (30,4%), a także trudności w połykaniu (28,3%) (Ryc. 1). Z wyjątkiem nawracającego zapalenia kątowego warg, każdy z powyższych objawów subiektywnych występował istotnie statystycznie częściej wśród pacjentów po transplantacji w porównaniu z grupą kontrolną (Ryc. 1). Stwierdzono, że ogółem objawy sugerujące zaburzenia w wydzielaniu śliny, podawało w wywiadzie aż 78,3% badanych po alloHSCT i tylko 29,6% osób z grupy kontrolnej. Podobne dolegliwości subiektywne, mogące mieć związek z zaburzeniami w wydzielaniu śliny stwierdziła także Sobczyńska i wsp. u 18 pacjentów będących 6 miesięcy po alloHSCT, przy czym autorzy nie podali bardziej szczegółowych danych na ten temat [191]. Mattsson i wsp. [137] oraz Nicolatou-Galitis i wsp. [149] obserwowali różnego rodzaju zaburzenia smaku u pacjentów do roku po przeszczepieniu. Należy zaznaczyć, że jak wynika z piśmiennictwa, omawiane powyżej dolegliwości są charakterystyczne właśnie dla tych jednostek chorobowych, w których stwierdza się zaburzenia wydzielania śliny, np. w zespole Sjögrena [33], cukrzycy [18], nadciśnieniu tętniczym [101] lub toczeniu rumieniowatym [195].

Zaburzenia wydzielania śliny w zależności od liczby dolegliwości zgłaszanych w badaniu podmiotowym. Poza grupą 10 pacjentów (21,7%), którzy w wywiadzie nie podawali żadnej dolegliwości mogącej mieć związek z zaburzeniami w wydzielaniu śliny, pozostałe 36 osób (78,3%) zgłaszało występowanie od 1 do 6 różnych dolegliwości (tj. uczucie suchości jamy ustnej, suchość w trakcie mówienia, zaburzenia smaku, pieczenie błony śluzowej, nawracające zapalenie kątowe warg względnie trudności w połykaniu) (Tab. 2). Na uwagę zasługuje fakt, że większość pacjentów po alloHSCT uskarżała się na występowanie równocześnie kilku różnych dolegliwości sugerujących spadek wydzielania śliny (najczęściej były to trzy dolegliwości). W tym kontekście istotna wydawała się odpowiedź na pytanie czy większej liczbie dolegliwości towarzyszyło równocześnie występowanie poważniejszych zaburzeń w wydzielaniu śliny, co stanowiłoby ważną, praktyczną wskazówkę. Stwierdziłam, że szybkość wydzielania śliny spoczynkowej i stymulowanej była wprawdzie niższa u osób po alloHSCT, które zgłaszały co najmniej jedną z omawianych dolegliwości, w porównaniu z szybkością wydzielania śliny u pacjentów, którzy nie podawali żadnej dolegliwości, to jednak różnice te nie były statystycznie znamienne (Tab. 2).

Widoczna natomiast była tendencja do spadku szybkości wydzielania śliny spoczynkowej oraz śliny stymulowanej wraz ze wzrostem liczby występujących równocześnie dolegliwości. Osoby zgłaszające jednocześnie 4 do 6 objawów, miały niższą szybkość wydzielania śliny spoczynkowej i stymulowanej w porównaniu z osobami nie zgłaszającymi żadnej dolegliwości (różnica odnosząca się do śliny spoczynkowej była istotna statystycznie, a odnosząca się do śliny stymulowanej znajdowała się na granicy istotności statystycznej) (Tab. 2). Interesujące jest także, że nie w każdym przypadku występowania subiektywnych dolegliwości mogących mieć związek z zaburzeniem sekrecji śliny, występowało

rzeczywiste obniżenie szybkości wydzielania śliny, co dotyczyło 22,2% tej grupy. Równocześnie 50% osób, które nie zgłaszały żadnych dolegliwości subiektywnych, miało wydzielanie śliny w granicach poniżej normy (dane nie umieszczone w tabelach).

Porównując szybkość wydzielania śliny stymulowanej u osób po transplantacji, które nie zgłaszały ani jednej dolegliwości, z szybkością wydzielania śliny osób z grupy kontrolnej uskarżających się na co najmniej jedną dolegliwość stwierdzono, że szybkość wydzielania śliny stymulowanej była mimo wszystko niższa u osób po alloHSCT (Tab. 2). Powyższe spostrzeżenia są uzupełnieniem i potwierdzeniem obserwacji opisanych w rozdziale 15.1., gdzie zwrócono uwagę na głębokość zaburzeń sekrecji śliny stymulowanej u pacjentów po transplantacji, a które jednak nie zawsze przejawiają się w występowaniu subiektywnego uczucia suchości jamy ustnej. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono prac omawiających to zagadnienie.

Występowanie suchości warg i zapalenia kąтового warg. Jak wykazują wyniki przeprowadzonego przeze mnie badania przedmiotowego, objawom suchości błony śluzowej jamy ustnej (nieprawidłowe nawilżenie) często towarzyszyła suchość czerwieni wargowej, którą stwierdziłam u 80,4% pacjentów po alloHSCT. Stanowiło to istotną statystycznie różnicę w porównaniu z grupą kontrolną, w której tylko 7,4% osób miało objaw tego rodzaju (Ryc. 4). Natomiast inny objaw mogący mieć związek z zaburzeniem wydzielania śliny, czyli zapalenie kątowe warg, pojawiało się bardzo rzadko w grupie po transplantacji (4,3%) (Ryc. 4). Schubert i wsp. [180] stwierdzili występowanie suchości warg w mniejszym odsetku przypadków (u ok. 35% badanych będących od 180 do 500 dni po alloHSCT), z kolei zapalenie kątów ust obserwowali u niewielkiego odsetka osób (6%) - podobnie jak to stwierdziłam w badaniach własnych.

Wpływ cGvHD oraz rodzaju kondycjonowania na występowanie objawów podmiotowych i przedmiotowych suchości jamy ustnej. Należy podkreślić, że omawiane powyżej objawy podmiotowe i przedmiotowe suchości jamy ustnej dotyczyły istotnie statystycznie częściej pacjentów z cGvHD, w porównaniu z osobami po transplantacji, ale bez tego powikłania. Podobne spostrzeżenia poczynili Schubert i wsp. [180], którzy obserwowali częstsze występowanie suchości warg, błony śluzowej jamy ustnej oraz zapalenia kąтового warg u pacjentów z cGvHD, w porównaniu z osobami bez cGvHD, aczkolwiek stwierdzone przez nich różnice nie były statystycznie znaczące.

W badaniach własnych stwierdzono natomiast, że zastosowanie w ramach kondycjonowania, oprócz chemioterapii, także naświetlania całego ciała (TBI) nie wpływało znacząco na występowanie różnego rodzaju objawów podmiotowych i przedmiotowych, sugerujących zaburzenia w wydzielaniu śliny (Tab. 6, Tab. 10).

Powyższych informacji nie można niestety odnieść do danych literaturowych, ponieważ w dostępnym piśmiennictwie brak jest szczegółowych analiz problemu suchości jamy ustnej u pacjentów po HSCT.

16. Występowanie innych zmian na błonie śluzowej jamy ustnej.

Występowanie zmian na błonie śluzowej jamy ustnej u osób po HSCT może nie tylko być przyczyną znacznego dyskomfortu, ale także stanowić podłoże do poważnych powikłań miejscowych i ogólnoustrojowych. Uszkodzenie błony śluzowej jamy ustnej może stwarzać otwartą drogę dla infekcji, co ma szczególne znaczenie, zważywszy na dysfunkcję układu odpornościowego występującą u pacjentów po transplantacji komórek krwiotwórczych [26]. Ponadto, jak stwierdzono, zmiany patologiczne zlokalizowane na błonie śluzowej jamy ustnej, zwłaszcza będące wynikiem przewlekłej choroby

„przeszczep przeciwko gospodarzowi”, mogą stanowić podłoże rozwoju procesów nowotworowych w tym rejonie [1, 168, 199]. W poniższych rozważaniach pominęłam suchość błony śluzowej jamy ustnej, czyli nieprawidłowe jej nawilżenie, które omówiłam w rozdziale 15.

Jak wynika z piśmiennictwa, zmiany występujące na błonie śluzowej jamy ustnej u chorych w trakcie chemioterapii systemowej, przyjmują najczęściej postać zapalenia błony śluzowej jamy ustnej (mucositis, stomatitis) [7, 11, 15, 40, 60, 85, 114, 140, 184, 198, 157]. Według autorów, mucositis rozwija się około siódmego dnia po rozpoczęciu chemioterapii i ulega samowyleczeniu (bez pozostawienia blizn) zwykle po upływie ok. 2 - 3 tygodni od zakończenia terapii [21, 164]. Uważa się, że na powstanie zmian w obrębie jamy ustnej (występujących przede wszystkim pod postacią mucositis) wpływa także naświetlanie całego ciała (TBI) [58, 164]. Raber i wsp. stwierdzili, że zapalenie błony śluzowej jamy ustnej wywołane przez TBI, rozwija się w ciągu pierwszej doby od zabiegu i może trwać do 6 tygodni od naświetlania [164]. Według Schuberta i wsp. zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej wywołane chemio i/ lub radioterapią ulegają wygojeniu do około 180 doby po alloHSCT [180].

Analizując frekwencję różnego rodzaju zmian chorobowych na błonie śluzowej jamy ustnej u osób będących w późniejszym okresie od alloHSCT stwierdziłam, że występowały one ogółem u 78,3% badanych, przy czym u niektórych osób było to równocześnie kilka zmian (Tab. 11). Obserwowałam zmiany lichenoidalne siateczkowate, plamy białe, plamy rumieniowe, ogniska złuszczenia nabłonka, pęcherze i pęcherzyki, nadżerki i owrzodzenia, zmiany barwnikowe, obfity, trudno usuwalny nalot na języku, język geograficzny oraz objawy zapalenia zanikowego błony śluzowej. Jak wskazują wyniki badań przedstawione w niniejszej pracy, wraz z upływem czasu po alloHSCT istotnie statystycznie malała frekwencja występowania zmian patologicznych na błonie śluzowej jamy ustnej. W okresie od 3,5 do 10 miesięcy od transplantacji (Grupa I) różne zmiany miało 100% badanych, natomiast w okresie powyżej 24 miesięcy (Grupa III) wykwyty stwierdzano u 50% osób (różnica istotna statystycznie) (Tab. 11). Jak stwierdziłam, najdłużej utrzymywał się obfity nalot na powierzchni języka, a następnie plamy rumieniowe i ogniskowe złuszczenie nabłonka, zmiany lichenoidalne oraz w małym odsetku przypadków objawy zapalenia zanikowego błony śluzowej. Pozostałe zmiany (tj. plamy białe, pęcherze i pęcherzyki, nadżerki i owrzodzenia zmiany barwnikowe oraz język geograficzny) nie pojawiały się w okresie powyżej 24 miesięcy od alloHSCT (Grupa III). Przedstawionych informacji nie mogłam niestety porównać z danymi z piśmiennictwa, gdyż w dostępnej literaturze brak jest publikacji odnoszących się do zagadnienia zmieniającej się frekwencji zmian na błonie śluzowej w zależności od czasu po alloHSCT.

Istotnym zagadnieniem wydawało się określenie miejsc szczególnie predysponowanych do rozwoju zmian na błonie śluzowej u pacjentów po alloHSCT, w celu zwrócenia szczególnej uwagi na konieczność wnikliwej oceny tych rejonów jamy ustnej w trakcie badania stomatologicznego. Obserwowane przeze mnie zmiany w całej badanej grupie pacjentów po alloHSCT lokalizowały się przede wszystkim na powierzchni języka (38,1% przypadków) oraz na błonie śluzowej policzków (22,3% przypadków). W dalszej kolejności zajęte były wargi, a następnie dziąsła, podniebienie twarde oraz okolica podjęzykowa i dno jamy ustnej. Wykwyty na błonie śluzowej podniebienia miękkiego stwierdzono tylko w dwóch przypadkach (Tab. 12). Schubert i wsp. obserwowali występowanie zmian najczęściej na języku, policzkach, podniebieniu twardym oraz wargach [180]. Heimdahl i wsp. zmiany zauważali przede wszystkim na błonie śluzowej policzków i warg [87]. Według Kozak i wsp., zmiany u osób z cGVHD lokalizują się najpierw na błonie śluzowej pokrytej nabłonkiem nierogowaciejącym, a dopiero w przypadkach bardziej zaawansowanych szerzą się na obszary rogowaciejące [121].

W badanej przeze mnie grupie pacjentów po alloHSCT najczęściej obserwowaną zmianą był obfity, biały lub czarny, trudno usuwalny nalot na powierzchni grzbietowej języka (60,1%) (Tab. 11). Jak stwierdziłam, obecność tego typu nalotu stanowiła w niektórych przypadkach przyczynę znacznego dyskomfortu. Pacjenci skarżyli się na uczucie ciała obcego w jamie ustnej lub zaburzenia smaku. Niekiedy obfity nalot na języku wywoływał odruchy wymiotne. Podobnie Sobczyńska i wsp. [191], badając pacjentów po pół roku od alloHSCT, obserwowali nalot na języku w zbliżonym do moich wyników odsetku przypadków (61,1%), przy czym, jak stwierdzili, zmiany tego rodzaju istotnie częściej dotyczyły chorych z cGvHD. Również Konopka i wsp. [120] oraz Szponar i wsp. [198] badając osoby długotrwale leczone cytostatykami z powodu choroby nowotworowej, zwrócili uwagę na występowanie obfitego nalotu na powierzchni języka, jako na jedną z częstszych zmian w obrębie błony śluzowej jamy ustnej u tych pacjentów.

W przedstawionych badaniach własnych stwierdziłam także wysoką frekwencję występowania zmian lichenoidalnych siateczkowatych. Zmiany tego rodzaju obserwowałam wyłącznie w grupie pacjentów z cGVHD, gdzie występowały u 56,7% badanych (Tab. 13). Powyższe spostrzeżenie znajduje również swoje potwierdzenie w piśmiennictwie. Jak uważają Nakamura i wsp. [145], Nicolatou-Galitis i wsp. [149] oraz Darczuk i wsp. [50], zmiany lichenoidalne są specyficzne dla cGvHD. Również Schubert i wsp. stwierdzili występowanie zmian tego typu u istotnie większego odsetka osób z cGvHD (36%) w porównaniu z pacjentami bez cGvHD (4%) [180]. Jak się uważa, zmiany lichenoidalne mogą lokalizować się w każdym rejonie jamy ustnej, zwykle jednak na błonie śluzowej policzków, warg i bocznych powierzchni języka [87, 145, 121, 180, 182, 173]. Jest to zbliżone do obserwacji zawartych w wynikach badań własnych. Zmiany lichenoidalne obserwowałam głównie na błonie śluzowej policzków i bokach języka, a rzadziej na wargach, w okolicy podjęzykowej, na dziąsłach i podniebieniu miękkim oraz na podniebieniu twardym (Tab. 12). Podobnie do obserwacji innych autorów stwierdziłam, że zmiany lichenoidalne przypominały przede wszystkim postać siateczkowatą liszaja płaskiego, rzadziej jego formę nadżerkową [145, 180, 182]. Według piśmiennictwa, zmiany lichenoidalne występujące na błonie śluzowej osób po alloHSCT, również w badaniu histopatologicznym przypominają obraz liszaja płaskiego. Nakamura i wsp. [145] oraz Argiriadou i wsp. [6] obserwowali hiperkeratozę, degenerację komórek warstwy podstawnej nabłonka, obrzęk substancji międzykomórkowej oraz infiltrację limfocytów w warstwie podśluzówkowej (głównie limfocytów CD3+T). Należy podkreślić, że ten rodzaj zmian patologicznych powinien zwracać szczególną uwagę lekarza stomatologa, ponieważ mogą one być jedynym klinicznym objawem rozwijającej się choroby cGvHD, w przypadku postaci ograniczonej tej choroby [218]. Ponadto niektórzy autorzy wysuwają hipotezę, że cGvHD może być czynnikiem predysponującym do rozwoju nowotworów, w tym również zlokalizowanych w obrębie jamy ustnej [50, 121, 156, 168]. W tej właśnie grupie chorych opisywano większą częstość występowania procesów nowotworowych takich, jak rak wargi, czerniak, chłoniak Hodgkina, czy mięsak granulocytowy [50, 121]. Otsubo i wsp. opisują przypadek rozwoju raka płaskonabłonkowego dziąsła u osoby obciążonej cGvHD, w miejscu, w którym wcześniej występowały zmiany liszajopodobne [156].

Kolejną zmianą, często obserwowaną w badanej przeze mnie grupie pacjentów po alloHSCT było ogniskowe złuszczenie nabłonka. Ogniska złuszczenia występowały u 37% badanych z całej tej grupy, przy czym zwracało uwagę, że wszystkie te osoby (z wyjątkiem jednej) były dotknięte cGvHD (Tab. 11, Tab. 13). Zmiany tego typu lokalizowały się przede wszystkim na wargach, policzkach i dziąsłach. Również w badaniach innych autorów zmiany złuszczone u pacjentów po HSCT występowały przede wszystkim na

wargach pod postacią ich złuszczonego zapalenia. Jeżeli zmiany te lokalizowały się w obrębie dziąseł – wówczas obraz kliniczny przypominał złuszczone zapalenie dziąseł [6, 62, 173, 180].

Według danych z piśmiennictwa u pacjentów po alloHSCT często obserwuje się objawy zaniku zapalnego błony śluzowej jamy ustnej. Jak się uważa, przyczyną tego rodzaju zmian może być cGvHD [121] lub też rozwijająca się infekcja grzybicza [198]. U osób po transplantacji komórek krwiotwórczych bardzo często dochodzi do powikłań obejmujących dalsze odcinki przewodu pokarmowego, takich, jak cGvHD, infekcje, zespół jelita drażliwego lub nietolerancja laktozy, a także objawy będące skutkiem stosowanych leków [218]. W wyniku tych powikłań może dochodzić do niedoborów pokarmowych, w tym witaminowych, z których część, jak wynika z piśmiennictwa sprzyja rozwojowi zanikowych zmian zapalnych błony śluzowej jamy ustnej [71]. Schubert i wsp., badając osoby będące w okresie od 6 miesięcy do 1,5 roku po alloHSCT, stwierdzili atrofię błony śluzowej policzków i zanikowe zapalenie języka u 55% chorych z cGvHD i u 22% osób, u których to powikłanie nie rozwinęło się [180]. Natomiast w przeprowadzonych przeze mnie badaniach zmiany tego rodzaju miało tylko 6 osób (13%) po transplantacji i wszystkie (z wyjątkiem jednej) chorowały na cGvHD (Tab. 11, Tab. 13). Należy podkreślić, że w każdym przypadku zmiany te powodowały u pacjenta znaczący dyskomfort, objawiający się m.in. uczuciem pieczenia i bolesnością w trakcie spożywania posiłków. Błona śluzowa stawała się cienka i nieodporna na urazy, co skutkowało częstymi uszkodzeniami mechanicznymi. Podobne objawy związane z zapaleniem zanikowym błony śluzowej, obserwowała Sobczyńska i wsp. [191] u 12 z 18 chorych (66,7%) będących pół roku po alloHSCT.

Pośród obserwowanych przeze mnie zmian najrzadziej występowały pęcherze, pęcherzyki oraz nadżerki, owrzodzenia i język geograficzny. Bardzo rzadko stwierdzałam także plamy białe i zmiany barwnikowe (Tab. 11). Powyższe obserwacje pozostają w zgodzie z wynikami badań innych autorów [180, 191, 149]. Na przykład Schubert i wsp. [180] obserwowali bolesne owrzodzenia tylko u dwóch spośród 60 osób po alloHSCT (3,3%). Dla porównania, w badanej przeze mnie grupie pacjentów zmiany tego typu miało 8,7% osób.

Jak wynika z omówienia danych z piśmiennictwa oraz wyników badań własnych przedstawionych powyżej, szczególnie istotną rolę w występowaniu zmian na błonie śluzowej jamy ustnej u osób w okresie powyżej setnej doby od allotransplantacji komórek krwiotwórczych, odgrywa cGvHD. W badaniach własnych zmiany chorobowe pojawiały się istotnie statystycznie częściej na błonie śluzowej jamy ustnej pacjentów z cGvHD (90%), w porównaniu z osobami bez objawów tej choroby (56,3%). Wśród 30 pacjentów z cGvHD tylko trzy osoby nie miały żadnych zmian na błonie śluzowej. Wszystkie zmiany (z wyjątkiem plam barwnikowych) występowały w większym odsetku u pacjentów z cGvHD (Tab. 13). Jest to zgodne z obserwacjami innych autorów, którzy w swoich badaniach stwierdzali zmiany kliniczne u 80 – 100% pacjentów z cGvHD i tylko u 30% - 50% osób, u których to powikłanie nie rozwinęło się [74, 87, 180, 191]. W piśmiennictwie zwraca się też uwagę, że zmiany w przebiegu cGvHD należy różnicować przede wszystkim ze zmianami na tle infekcji (zwłaszcza w przypadku zakażeń grzybiczych lub infekcji wirusem HSV i EBV) [149, 180, 184] oraz toksycznym uszkodzeniem po chemio - radioterapii [62, 180].

Natomiast wydaje się, że rodzaj kondycjonowania nie wywiera znaczącego wpływu na występowanie zmian na błonie śluzowej jamy ustnej u pacjentów w późniejszym okresie po alloHSCT. W przeprowadzonych badaniach stwierdziłam, że zmiany te występowały w nieznacznie wyższym odsetku przypadków w grupie osób poddanych chemioterapii (91,3%) w porównaniu z pacjentami po chemio-radioterapii (81,8%) (Tab. 14). Potwierdzają to badania Schuberta i wsp., którzy nie znaleźli istotnego

związku między zastosowaniem naświetlania całego ciała (TBI) a nasileniem zmian na błonie śluzowej, aczkolwiek nie podali szczegółowych danych odnoszących się do tego zagadnienia [180].

17. Potrzeby lecznicze dotyczące uzębienia.

Oceniając stan uzębienia i wynikające w tym zakresie potrzeby lecznicze u pacjentów po alloHSCT, zwróciłam uwagę na problem występowania braków w uzębieniu, mogących prowadzić do zaburzenia funkcji układu stomatognatycznego, w tym do upośledzenia funkcji żucia oraz niejednokrotnie stanowiących przyczynę znacznego dyskomfortu u tych osób. Drugim istotnym problemem stwierdzonym w badanej przeze mnie grupie pacjentów po transplantacji była wysoka frekwencja i nasilenie próchnicy zębów. Uwagę zwracało również występowanie obnażeń korzeni zębów oraz niektórych typów ubytków niepróchnicowego pochodzenia, a także znaczna nadwrażliwość zębiny, która także wpływała na obniżenie jakości życia w tej grupie osób.

17.1. Problem utraty zębów.

Problem utraty zębów przez pacjentów po alloHSCT jest zagadnieniem, które, jak wynika z dostępnego piśmiennictwa, nie było jeszcze tematem badań. Natomiast analiza materiału własnego daje podstawę do stwierdzenia, że występowanie znaczących braków w uzębieniu jest istotnym problemem tej grupy. Stwierdziłam, że osoby po transplantacji miały istotnie statystycznie mniejszą liczbę zębów ($21,1 \pm 8,1$) niż osoby zdrowe ($28,3 \pm 3,2$), pomimo zbliżonej średniej wieku w tych grupach (Tab. 16). Tak duża utrata uzębienia mogła wynikać ze standardów obowiązujących w ramach przygotowania pacjenta do zabiegu przeszczepienia, wymagających przestrzegania restrykcyjnych zasad postępowania i zakładających konieczność usunięcia z jamy ustnej nie tylko każdego istniejącego, ale także potencjalnego źródła zakażenia (Tab. B). W konsekwencji mogły zostać usunięte zęby, które w innych warunkach prawdopodobnie kwalifikowałyby się do leczenia zachowawczego (np. zęby ze zgorzelą miazgi, czy z zapaleniem tkanek okołowierzchołkowych) [164, 212].

Jednocześnie należy podkreślić, że w badanej grupie pacjentów po alloHSCT wszystkie ekstrakcje zostały dokonane przed rozpoczęciem kondycjonowania – tzn. żadna osoba nie utraciła zębów w okresie po transplantacji. Istotne jest również, że spośród 46 badanych przeze mnie osób tylko u jednej (będącej 7 lat po alloHSCT) stwierdziłam konieczność ekstrakcji dwóch zębów, z powodu próchnicy. Mogłoby to świadczyć mimo wszystko o umiarkowanej (z różnych przyczyn) dynamice procesów patologicznych dotyczących uzębienia.

Zwraca uwagę, że rozległe braki w uzębieniu niejednokrotnie dotyczyły osób w młodym i średnim wieku (średnia wieku badanych po alloHSCT wynosiła $38,3 \pm 10,5$ lat), stwarzając konieczność przedwczesnego (jak na ten wiek) leczenia protetycznego pacjentów, z wszystkimi tego konsekwencjami zdrowotnymi i ekonomicznymi. Samo leczenie protetyczne osób po alloHSCT jest trudne, specyficzne i stanowi duże wyzwanie dla stomatologa. Leczenie to zaleca się rozpocząć dopiero po 12 miesiącach od transplantacji [164]. Lekarz stomatolog musi uwzględniać szereg niekorzystnych czynników takich, jak zmiana właściwości fizyko – chemicznych śliny, suchość błony śluzowej jamy ustnej, czy występowanie zmian na błonie śluzowej, utrudniających adaptację do protezy, a niekiedy nawet uniemożliwiających jej użytkowanie. Konieczne jest także zwrócenie szczególnej uwagi na przestrzeganie przez pacjenta zasad związanych z użytkowaniem protezy. Niezbędna jest regularna kontrola uzupełnień m.in. w celu oceny stanu higieny, ponieważ obecność płytki na protezach sprzyja rozwojowi próchnicy i chorób przyzębia. Należy również systematycznie oceniać adaptację uzupełnienia protetycznego oraz sprawdzać czy nie

doszło do mechanicznych uszkodzeń protezy, mogących stanowić czynnik drażniący błonę śluzową. Ważna jest także regularna kontrola stanu błony śluzowej, pozwalająca na odpowiednio wczesne wykrycie mogących rozwijać się tu stanów chorobowych.

Jak wynika z obserwacji własnych, część pacjentów poddanych transplantacji, mimo niekiedy znacznego upływu czasu od tego zabiegu i rozległych braków w uzębieniu, nie została objęta postępowaniem protetycznym, z różnych przyczyn, m.in. istotnym problemem wydaje się być brak przekonania samego pacjenta, co do konieczności podjęcia leczenia protetycznego (Tab. 15). Jest to temat do dalszych badań, tym bardziej, że ten istotny problem leczenia protetycznego u osób po alloHSCT nie był do tej pory analizowany przez innych autorów.

17.2. Nasilenie próchnicy czynnej.

Jednym z dominujących problemów stomatologicznych występujących w badanej przeze mnie grupie pacjentów po alloHSCT, było znaczne nasilenie próchnicy czynnej, do którego doszło już w okresie po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, ponieważ przed tym zabiegiem pacjenci nie mieli ognisk czynnej próchnicy – wynikało to ze standardu przygotowania stomatologicznego do transplantacji (Materiał i metody, str. 28). Przeprowadzone badania kliniczne wykazały istotnie większą frekwencję próchnicy czynnej wśród osób po transplantacji, w porównaniu z grupą kontrolną (Tab. 17). Czynne ubytki próchnicowe stwierdzono aż u 95,5% badanych po alloHSCT. Ponadto, osoby te miały istotnie większe nasilenie próchnicy, wyrażone zarówno liczbą P, Pp, jak i wskaźnikiem IPNP. Należy podkreślić, że aktywność próchnicy czynnej narastała znacząco wraz z upływem czasu od zabiegu transplantacji (Ryc. 7, Ryc. 8). Jak wynika z danych zawartych w materiale własnym, osoby będące w okresie do roku po alloHSCT (Grupa I) miały frekwencję i natężenie próchnicy na poziomie bardzo zbliżonym do grupy kontrolnej. Natomiast w okresie powyżej roku od zabiegu, frekwencja oraz natężenie próchnicy były istotnie większe (Grupa II i III) (Tab. 17). Być może do takiego stanu rzeczy przyczynił się, obserwowany przez autorkę, stopniowy spadek motywacji pacjentów odnośnie ścisłego przestrzegania zasad sprzyjających utrzymaniu stanu zdrowia jamy ustnej oraz istotnie pogarszająca się higiena jamy ustnej, w miarę upływu czasu po alloHSCT. Fakt ten powinien zwrócić szczególną uwagę lekarzy stomatologów na potrzebę kontynuowania systematycznej i ścisłej opieki, połączonej ze wzmożonym motywowaniem pacjenta, nawet w odległym okresie od przeszczepienia. Wydaje się to istotne tym bardziej, że wyniki badań własnych sugerują znaczące zaniedbania w zakresie leczenia próchnicy u pacjentów po transplantacji. Wskazywał na to m.in. istotnie niższy wskaźnik leczenia próchnicy, w porównaniu z osobami zdrowymi (Tab. 17).

Jak wynika z przedstawionych wyników badań własnych, grupą szczególnie narażoną na występowanie procesu próchnicowego są pacjenci z cGvHD. U osób tych stwierdzono znacząco większe nasilenie próchnicy czynnej (widoczne zwłaszcza przy analizie wskaźnika IPNP), w porównaniu do tych pacjentów, u których cGvHD nie rozwinęło się. Istotne jest, że nasilenie próchnicy wzrastało istotnie statystycznie w miarę wydłużania się czasu trwania cGvHD (Tab. 22).

Wydaje się natomiast, że nasilenie próchnicy w okresie późniejszym po alloHSCT nie zależy od tego, czy w ramach przygotowania do transplantacji zastosowano wyłącznie chemioterapię, czy też chemioterapię w połączeniu z naświetlaniem całego ciała (TBI). W literaturze szeroko opisywany jest znaczący wpływ promieniowania na rozwój próchnicy, jednak dostępne wyniki badań odnoszą się wyłącznie do skutków naświetlania okolic głowy i szyi z powodu nowotworów [57, 117, 154, 186, 142].

Natomiast brak jest publikacji analizujących szczegółowo związek pomiędzy TBI a chorobą próchnicową. Jak podaje literatura, dawki promieniowania pochłaniane przez tkanki jamy ustnej są w tym przypadku znacząco mniejsze [16, 39], co może istotnie ograniczać wpływ naświetlania na powstawanie i dynamikę różnego rodzaju procesów patologicznych, w tym również próchnicy zębów.

Wyniki badań własnych wskazują, że występowanie próchnicy u pacjentów po alloHSCT może mieć związek ze zmianami w ekosystemie jamy ustnej. Jak stwierdziłam, osoby po transplantacji, u których występowało wysokie miano *Streptococcus mutans* w ślinie, miały znacząco wyższe nasilenie próchnicy czynnej, określone wskaźnikiem IPNP (Tab. 20). Interesujące jest również, że pacjenci po alloHSCT o wysokim mianie tej bakterii w ślinie mieli istotnie większe natężenie próchnicy czynnej, oceniane wskaźnikiem IPNP, niż osoby z grupy kontrolnej o takim samym mianie *Streptococcus mutans*. Fakt ten może wskazywać na istnienie jeszcze innych czynników wpływających na dynamikę rozwoju próchnicy w tej grupie chorych. Sugestię tę potwierdza analiza stanu higieny jamy ustnej osób po alloHSCT w odniesieniu do próchnicy zębów. Zaobserwowano istotną statystycznie, dodatnią zależność, pomiędzy stanem higieny jamy ustnej a natężeniem próchnicy czynnej, ocenianym wskaźnikiem IPNP (Ryc. 9). Natomiast podobnie istotnej zależności związanej z próchnicą nie stwierdzono w przypadku szybkości wydzielania śliny i jej zdolności buforowej (Tab. 18, Tab. 19). Jest to zgodne z obserwacjami, które przeprowadzili Heimdahl i wsp. [87], aczkolwiek autorzy w swojej pracy nie podali szczegółowych danych liczbowych na ten temat. Brak tego rodzaju zależności wskazuje na możliwość istnienia innych czynników niż szybkość wydzielania śliny i jej zdolność buforowa, wpływających na rozwój próchnicy u pacjentów po alloHSCT. Potwierdza to dodatkowo ciekawe spostrzeżenie dotyczące zależności między aktywnością próchnicy a zdolnością buforową śliny. Liczba P, Pp oraz wskaźnik IPNP u osób po alloHSCT, które miały wysoką zdolność buforową śliny, wbrew oczekiwaniom były istotnie statystycznie wyższe niż te, stwierdzone w grupie kontrolnej u osób z podobną zdolnością buforową. Powyższe obserwacje dają podstawę do stwierdzenia, że nawet u tych osób po transplantacji, u których stwierdza się prawidłowe wydzielanie śliny i wysoką zdolność buforową, można spodziewać się znacznego nasilenia próchnicy.

Problemem choroby próchnicowej u pacjentów będących w późniejszym okresie po alloHSCT zajmowało się do tej pory niewielu autorów, jednak przedstawione przez nich dane zbliżone są w pewnym stopniu do wyników uzyskanych przeze mnie. Alborghetti i wsp. stwierdzili wysoką frekwencję próchnicy u osób będących powyżej roku od transplantacji komórek krwiotwórczych. Ponadto z obserwacji tych autorów wynika, że był to niejednokrotnie proces gwałtownie postępujący, przypominający postać rozwijającą się u pacjentów poddanych napromienianiu głowy i szyi [2]. W materiale własnym podobny obraz choroby dotyczył tylko trzech osób po alloHSCT (6,8%). Berkovitz i wsp. [22], badając niewielką grupę pacjentów z cGvHD (n=8) stwierdzili, że u żadnej z tych osób, w ciągu 25 miesięcy obserwacji, nie rozwinęła się próchnica. Heimdahl i wsp. [87], w badaniach przeprowadzonych na grupie 27 dzieci będących dwanaście miesięcy po alloHSCT, obserwowali dużą różnorodność w modelu występowania próchnicy: od całkowitego jej braku (51% badanych) do próchnicy kwitnącej (37% badanych). Ten ostatni typ próchnicy pojawiał się zwłaszcza u osób z obnażonymi powierzchniami korzeni. Autorzy nie znaleźli jednak żadnego czynnika, który w sposób istotny statystycznie determinowałby rozwój próchnicy u tych pacjentów. Podobnie jak autorka niniejszej pracy, nie stwierdzili oni związku między wysokim natężeniem próchnicy a rodzajem terapii kondycjonującej oraz szybkością wydzielania śliny. Natomiast, inaczej niż wskazują wyniki badań własnych (Tab. 20, Tab. 22), nie obserwowali zależności między występowaniem próchnicy a mianem *Streptococcus mutans* oraz nie stwierdzili wpływu cGvHD na występowanie

próchnicy. Autorzy ci obserwowali większe natężenie próchnicy u chorych długo hospitalizowanych z powodu ostrej postaci choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (aGvHD). W związku z tym sugerują, że czynnikiem wpływającym na nasilenie próchnicy u tych osób może być utrzymujący się przez dłuższy okres czasu zły stan ogólny pacjenta i słaba kondycja psychofizyczna utrudniająca samodzielne wykonywanie codziennych zabiegów higienicznych [87].

Interesujące w aspekcie czynników wpływających na rozwój próchnicy u pacjentów po alloHSCT, wydaje się spostrzeżenie odnośnie diety. Autorka niniejszej pracy zwróciła uwagę na bardziej kariogenną dietę osób po transplantacji, zwłaszcza tych z osłabionym odczuwaniem smaku, które chętniej sięgały po pokarmy bogate w cukry. Podobną zależność obserwowali także Singh i Avşar, badający pacjentów po chemioterapii [10, 186].

Ciekawych spostrzeżeń odnośnie próchnicy, ocenianej wskaźnikiem PUW, dostarczyły badania Sobczyńskiej i wsp. [191], którzy oceniając występowanie próchnicy u 18 chorych przed allotransplantacją szpiku i w czasie 3 - 6 miesięcy po tym zabiegu, zanotowali istotny wzrost wskaźnika PUW w okresie po przeszczepieniu. Przed transplantacją wartość PUW w tej grupie kształtowała się na poziomie 14,9. W przypadku pacjentów z cGvHD, średnia wartość wskaźnika PUW wzrosła do 18,3, a w grupie osób, u których powikłanie to nie rozwinęło się, PUW było równe 18,4. Wspomniani autorzy skupili się wyłącznie na badaniu osób po alloHSCT i nie odnosili uzyskanych wyników do grupy kontrolnej, złożonej z osób zdrowych. Szkoda również, że podając wartości PUW, nie analizowali równocześnie poszczególnych składowych tego wskaźnika, co mogłoby dostarczyć dodatkowych informacji, szczególnie cennych ze względów praktycznych.

17.3. Problem występowania obnażeń korzeni zębów oraz ubytków niepróchnicowego pochodzenia.

W dostępnej literaturze nie znaleziono żadnej publikacji odnoszącej się do zagadnienia występowania obnażeń powierzchni korzeni zębów oraz abrazji, erozji i atrycji u pacjentów będących w okresie powyżej setnej doby od alloHSCT. Natomiast, jak wynika z badań własnych, obnażenia korzeni zębów, a także niektóre rodzaje ubytków niepróchnicowego pochodzenia stanowią istotny problem w tej grupie i to niezależnie od czasu, jaki upłynął od zabiegu. W prezentowanym materiale własnym obnażenia korzeni oraz atrycje obserwowano u ponad 80% badanych. Abrazje występowały w tej grupie nieco rzadziej, aczkolwiek również u znaczącej liczby osób (65,9%). Natomiast ubytki o typie erozji stwierdzono tylko u 4 spośród 44 badanych po transplantacji (9,1%). Zwraca uwagę fakt, że u osób po alloHSCT istotnie statystycznie większe było zarówno natężenie obnażeń powierzchni korzeni zębów, jak również nasilenie atrycji, w porównaniu z grupą kontrolną (Tab. 25). Należy zwrócić uwagę, że obnażone powierzchnie korzeni zębów stanowią potencjalne miejsce rozwoju próchnicy (szczególnie przy złej higienie jamy ustnej), jak również w niesprzyjających warunkach mogą stać się miejscem rozwoju ubytków niepróchnicowego pochodzenia.

Jak się wydaje, jednym z czynników nasilających występowanie obnażeń korzeni oraz ubytków o typie atrycji i abrazji u osób po alloHSCT może być pojawienie się parafunkcji, jako reakcji na długo utrzymującą się sytuację stresową. Innym czynnikiem sprzyjającym powstawaniu w tej grupie ubytków niepróchnicowego pochodzenia, może być niska buforowość śliny, a także rodzaj diety preferowanej przez te osoby, zawierającej duże ilości soków i herbat owocowych mających kwaśny odczyn [107]. Powyższe sugestie odnośnie diety, oparłam na wynikach ankiety, którą przeprowadziłam w ramach badania podmiotowego pacjentów po alloHSCT. W ankiecie tej zawarłam m.in. pytania odnoszące się do rodzaju

najczęściej spożywanych pokarmów (załącznik nr 1).

Z obserwacji własnych wynika, że przewlekła postać choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” nie wywierała istotnego wpływu na występowanie obnażeń korzeni oraz żadnego rodzaju ubytków niepróchnicowego pochodzenia. Wprawdzie w grupie badanych z objawami cGvHD, natężenie abrazji i atrycji były wyższe w porównaniu z osobami bez tej choroby, jednak stwierdzone różnice nie miały znaczenia statystycznego. Ponadto, nie stwierdzono istotnych zależności pomiędzy czasem trwania cGvHD a liczbą obnażeń korzeni oraz ubytków niepróchnicowego pochodzenia różnego typu (Tab. 28).

Nie stwierdzono różnic w występowaniu atrycji, abrazji i erozji u pacjentów kondycjonowanych wyłącznie za pomocą chemioterapii, a tymi, u których zastosowano również radioterapię (TBI). Natomiast w grupie pacjentów po chemio-radioterapii obserwowano istotnie niższy odsetek osób z obnażonymi powierzchniami korzeni oraz istotnie niższą liczbę i wskaźnik natężenia obnażonych powierzchni korzeni zębów, w porównaniu z pacjentami poddanymi wyłącznie chemioterapii (Tab. 29, Tab. 30).

17.4. Problem występowania nadwrażliwości zębiny.

Nadwrażliwość zębiny stanowi ważny problem u pacjentów będących w późnym okresie po alloHSCT. Jak wynika z przedstawionych wyników badań własnych, problem ten nie maleje w miarę upływu czasu od przeszczepienia i dotyczy wielu pacjentów będących nawet kilka lat po zabiegu, prowadząc do znacznego obniżenia jakości życia tych osób. Publikacje odnoszące się ściśle do zagadnienia występowania nadwrażliwości u chorych poddanych allotransplantacji komórek krwiotwórczych są nieliczne [2, 191]. Alborghetti i wsp. badając pacjentów będących w okresie 339 do 839 dni po BMT zauważyli, że u większości tych osób występowała nasilona nadwrażliwość zębiny [2]. Z kolei Sobczyńska i wsp., badając dorosłe osoby w okresie od 3 do 6 miesięcy po allotransplantacji szpiku obserwowali nadwrażliwość u 5 spośród 18 pacjentów, przy czym dolegliwość ta nie występowała u nich przed zabiegiem. Jednocześnie zauważyli, że wzmożoną wrażliwość tkanek zęba na bodźce mieli głównie chorzy z cGvHD [191]. Niestety, wymienieni autorzy nie analizowali szczegółowo problemu nadwrażliwości zębiny w badanych przez siebie grupach chorych.

Wyniki badań własnych wskazują, że problem nadwrażliwości zębiny dotyczył aż 61,4% osób po alloHSCT, przy czym frekwencja oraz nasilenie tej dolegliwości nie zmniejszały się istotnie w miarę upływu czasu od momentu transplantacji (Tab. 31). Jak stwierdziłam, nasilenie nadwrażliwości zębiny u tych pacjentów było znacząco większe niż u osób z grupy kontrolnej. Osoby po transplantacji najczęściej odczuwały umiarkowaną nadwrażliwość (2°), czyli ból ustający po zaprzestaniu działania bodźca, natomiast większość osób zdrowych reagowała na bodziec jedynie uczuciem dyskomfortu (1°). Zwraca uwagę również, że podczas gdy w grupie kontrolnej nie było osób odczuwających znaczne nasilenie dolegliwości (3°), to tak wzmożoną nadwrażliwość miało aż 20,4% pacjentów po transplantacji.

W grupie osób po alloHSCT nadwrażliwość zębiny obejmowała istotnie statystycznie większy odsetek zębów w porównaniu z grupą kontrolną. Wśród pacjentów poddanych przeszczepieniu, największy odsetek stanowiły zęby z 2° nadwrażliwości, a w grupie kontrolnej zęby z 1° oraz z 2° nadwrażliwości. Odsetek zębów z 2° nadwrażliwości był istotnie statystycznie wyższy u pacjentów po alloHSCT niż w grupie kontrolnej (Tab. 32).

Należy podkreślić, że podobnie jak to wynika z badań Sobczyńskiej i wsp. [191], nadwrażliwość zębiny dotykała przede wszystkim pacjentów z cGvHD, przy czym czas trwania tej choroby nie miał wpływu na dynamikę procesu. Odsetek osób z nadwrażliwością był istotnie wyższy w grupie z cGvHD, niż

wśród pacjentów bez tego powikłania (Tab. 33).

Sposób kondycjonowania, w tym zastosowanie TBI, nie wywierał istotnego wpływu na występowanie nadwrażliwości zębiny. W badanej przez mnie grupie, odsetek osób z tą dolegliwością nie różnił się istotnie między pacjentami po chemioterapii a osobami po chemio-radioterapii (Tab. 35). Co więcej, osoby, u których zastosowano dodatkowo naświetlanie całego ciała miały nawet istotnie mniejszy odsetek zębów z nadwrażliwością zębiny, niż pacjenci poddani wyłącznie chemioterapii. Jak się wydaje, jedną z przyczyn mniejszego nasilenia problemu nadwrażliwości u pacjentów poddanych TBI, mogło być, paradoksalnie, niekorzystne oddziaływanie promieniowania na tkanki zębów. Autorzy podają [117], że w miazdze zębów tych osób, które poddaje się naświetlaniu okolic głowy i szyi z powodu nowotworu, dochodzi często do zmian zwyrodnieniowych włóknistych i szklistych, a następnie do zaniku utkania komórkowego skutkującego m.in. podwyższeniem progu pobudliwości miazgi. Ponadto, jak stwierdzono [115], u osób tych może również dochodzić do obliteracji kanalików zębinowych, i w efekcie do osłabienia reaktywności zębiny. Należy jednak przypomnieć, że u osób po chemio-radioterapii obserwowano istotnie niższą liczbę i wskaźnik natężenia obnażonych powierzchni korzeni zębów, w porównaniu z pacjentami poddanymi wyłącznie chemioterapii (Tab. 30).

Jednym z czynników sprzyjających powstawaniu nadwrażliwości u osób po alloHSCT może być także długotrwała sytuacja stresowa i związane z nią zmiany w układzie stomatognatycznym, na które bez wątplenia narażeni są pacjenci należący do tej grupy [162]. Jak wspomniano, utrzymujące się napięcie nerwowe może skutkować wystąpieniem parafunkcji, prowadzących m.in. do obnażeń korzeni zębów, a także do uszkodzeń tkanek twardych zębów sprzyjających powstawaniu nadwrażliwości (np. do abrazji, którą w badanej grupie osób po alloHSCT stwierdzono w 65,9% przypadków). Należałoby również zastanowić się nad wpływem niskiej buforowości śliny, stwierdzonej u dużego odsetka osób po alloHSCT.

Istnieją doniesienia w piśmiennictwie świadczące, że pojawienie się nadwrażliwości zębiny może być związane z określonym typem choroby podstawowej. Urbaniak, która oceniała występowanie nadwrażliwości w przypadku różnych chorób układowych, stwierdziła, że dolegliwość ta częściej ujawniała się w przypadku chorób krwi. Obserwacje te jednak nie miały znaczenia statystycznego [208]. Wskazuje to jednak na konieczność przeprowadzenia dalszych, bardziej szczegółowych badań w tym zakresie.

18. Stan higieny jamy ustnej.

Stan higieny jamy ustnej pacjentów po alloHSCT ogólnie można było ocenić jako zadowalający, ponieważ w tej grupie jedynie 27% osób utrzymywało higienę na bardzo złym poziomie. Należy jednak podkreślić, że higiena pacjentów po transplantacji była istotnie gorsza w porównaniu z osobami należącymi do grupy kontrolnej, w której tylko 7,4% badanych wykazywało znaczące jej zaniedbania (Tab. 39). Natomiast odsetek badanych z dobrą higieną jamy ustnej był znacząco wyższy w grupie kontrolnej (51,9%), podczas, gdy higienę na tym poziomie miało 20,5% pacjentów po alloHSCT. Wartość wskaźnika OHI była istotnie statystycznie wyższa w grupie pacjentów po transplantacji ($OHI = 1,72 \pm 0,72$) w porównaniu z grupą kontrolną ($OHI = 1,06 \pm 0,43$). Podobne wartości wskaźnika OHI uzyskały Drop i Bachanek, badając osoby z chorobami układu białokrwinkowego, będące w trakcie chemioterapii ($OHI=1,76$) [59].

Uwagę zwraca, że higiena jamy ustnej osób po alloHSCT pogarszała się istotnie w miarę upływu czasu od zabiegu, co mogło mieć negatywne konsekwencje zarówno dla jamy ustnej, a także dla ogólnego

stanu zdrowia tych pacjentów (Ryc. 10). Powyższej informacji nie można odnieść do wyników badań innych autorów, ponieważ problem zmieniającej się higieny osób w późnym okresie po alloHSCT nie był do tej pory szczegółowo omawiany.

Interesujące wydaje się, że zmiana właściwości fizykochemicznych śliny mieszanej, obserwowana w badaniach własnych u osób po alloHSCT, nie wpływała istotnie na stan higieny jamy ustnej tych pacjentów. Nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy szybkością wydzielania śliny i zdolnością buforową, stężeniem białka całkowitego, laktoferyny, lizozymu oraz IgA w ślinie, a wartością wskaźnika OHI. Podobne wyniki, tzn. brak zależności między poziomem higieny jamy ustnej a szybkością wydzielania śliny, uzyskali Amstähl i wsp. u osób z kserostomią rozwijającą się po radioterapii okolic głowy i szyi oraz w zespole Sjögrena [3].

Sobczyńska i wsp. oceniając wartość wskaźnika Plaque Index (PI.I.) u 18 pacjentów będących w okresie od 3 do 6 miesięcy po alloHSCT, stwierdzili znaczny wzrost nagromadzenia płytki nazębnej w stosunku do okresu sprzed transplantacji. Aż u 44% badanych obserwowali znaczące odkładanie się tego rodzaju złogów, przy czym najgorsza sytuacja miała miejsce wśród chorych z cGvHD [191]. Natomiast autorka niniejszej pracy stwierdziła wprost przeciwnie, że osoby z cGvHD utrzymywały higienę jamy ustnej na poziomie zbliżonym do pacjentów bez tej choroby, niezależnie od czasu trwania cGvHD. Mogłoby to wskazywać na lepsze zmotywowanie chorych dotkniętych cGvHD, którzy wykazywali dość dobrą dbałość o higienę (tylko 20% badanych z tej grupy miało bardzo złą higienę), mimo niesprzyjających czynników miejscowych (takich jak m.in. obniżone wydzielanie śliny spoczynkowej – 70% osób) i ogólnoustrojowych (np. złe samopoczucie). Należy jednak podkreślić, że higiena jamy ustnej pacjentów z cGvHD była mimo wszystko gorsza niż u osób z grupy kontrolnej. Ze względu na fakt, że obniżony poziom higieny jamy ustnej tych pacjentów może mieć bardzo negatywne konsekwencje dla jamy ustnej i stanu chorego, należałoby zwrócić uwagę stomatologów na konieczność ciągłego, systematycznego wdrażania programów profilaktyczno - edukacyjnych w tej grupie chorych i częstego kontrolowania ich realizacji.

W przedstawionym materiale własnym nie stwierdzono różnic w stanie higieny jamy ustnej pacjentów, u których zastosowano kondycjonowanie wyłącznie chemioterapią, a tymi, których poddano równocześnie chemio-radioterapii. Ta informacja również nie ma swojego odniesienia w dostępnym piśmiennictwie.

19. Stan tkanek przyzębia i periodontologicznych potrzeb leczniczych.

Stan dziąseł oceniany wskaźnikiem GSBI. W badaniach własnych stwierdzono, że pacjenci będący w późnym okresie po alloHSCT, mieli istotnie gorszy stan dziąseł (wyrażony wskaźnikiem GSBI), w porównaniu z osobami zdrowymi. Ponad połowa pacjentów po transplantacji (56,8%) miała objawy zapalenia dziąseł, przy czym u 25% badanych stwierdzono zmianę zabarwienia dziąseł oraz zmianę zabarwienia i kształtu dziąseł (wg kryteriów wskaźnika GSBI), a u 31,8% krwawienia z dziąseł (Tab. 40). Sobczyńska i wsp. [191], oceniając stan dziąseł 18 osób będących 6 miesięcy po alloHSCT za pomocą wskaźnika GI (*Gigval Index*), stwierdzili wzrost odsetka osób z zapaleniem dziąseł w stosunku do okresu sprzed transplantacji, jednak obserwowane różnice nie były statystycznie znamienne.

W badaniach własnych zwrócono uwagę, że stan dziąseł pogarszał się znacząco w miarę upływu czasu po alloHSCT. Najlepszą sytuację obserwowano w pierwszym roku po transplantacji (Grupa I), gdzie większość badanych (61,1%) miała zdrowe dziąsła. Natomiast w okresie powyżej 2 lat od zabiegu (Grupa

III) ponad połowę (58,4%) stanowiły osoby z nasilonymi objawami zapalenia dziąseł. Ponadto w Grupie III tylko u 2 osób brak było klinicznych oznak zapalenia dziąseł (Tab. 40). Wydaje się, że jedną z istotnych przyczyn pogarszającego się stanu dziąseł u pacjentów po alloHSCT, mogły być zaniedbania w higienie jamy ustnej, które jak wspomniano, narastały w miarę upływającego czasu po transplantacji. Sugeruje to także, obserwowana przeze mnie, istotna korelacja dodatnia między wskaźnikiem OHI a wskaźnikami GSBI i PI (Ryc. 13, 14). Również badania Avşar i wsp., przeprowadzone w grupie dzieci poddanych chemioterapii przeciwnowotworowej wykazały, że zły stan dziąseł i przyzębia brzeżnego był wynikiem nie tyle samej terapii immunosupresyjnej, ale wypływał raczej ze znaczących zaniedbań w higienie jamy ustnej, stwierdzonych u tych pacjentów [10].

Jak wynika z badań własnych, w większości przypadków (76% wszystkich stwierdzonych) zapalenie dziąseł u osób po transplantacji przybierało formę zapalenia nieżytowego (Tab. 42). Natomiast, jak podają Schubert i wsp. aż u 88% spośród 60 badanych przez nich pacjentów, będących w okresie od 180 do 500 dni po alloHSCT, zapalenie dziąseł miało postać zanikową [180], przy czym tego rodzaju zmiany występowały istotnie częściej u chorych z cGvHD. W niniejszej pracy zapalenie zanikowe dziąseł stwierdziłam jedynie u 6 pacjentów po transplantacji, co stanowiło 24% wszystkich stwierdzonych przypadków zapalenia dziąseł, przy czym każda z tych osób (z wyjątkiem jednej) chorowała na cGvHD. Inną postacią zapalenia dziąseł, opisywaną w literaturze także u pacjentów po transplantacji, jest złuszczone zapalenie dziąseł [121, 180]. Schubert i wsp. [180] obserwowali tego rodzaju zmiany u 1% badanych po alloHSCT, niezależnie od czasu, który upłynął od alloHSCT. Natomiast w badaniach własnych u żadnego z badanych nie stwierdziłam typowej [80] postaci zapalenia złuszczonego dziąseł (Tab. 42).

Kolejnym problemem periodontologicznym, jakiego można by się spodziewać u pacjentów po alloHSCT jest przerost dziąseł. Z dostępnego piśmiennictwa wynika, że u pacjentów poddanych transplantacji narządów, w trakcie leczenia podtrzymującego dochodzi często do rozwoju tej patologii. Za jedną z głównych przyczyn uważa się długotrwałe przyjmowanie cyklosporyny A (CsA) [152, 174, 184]. Lek ten prowadzi do wzrostu objętości tkanki dziąsłowej, poprzez pobudzenie proliferacji fibroblastów, syntezę protein i produkcję kolagenu [152]. Jak podaje Seymour, problem ten występuje u około 30% - 50% pacjentów poddanych terapii z zastosowaniem tego leku [184]. Przerost dziąseł następuje po około trzech miesiącach przyjmowania cyklosporyny i dotyczy głównie dziąseł w odcinku przednim wyrostka żębodołowego [184]. Uważa się, że przerost dziąseł indukowany stosowaniem cyklosporyny nie jest w pełni wyjaśnioną patologią [165]. Do chwili obecnej np. nie ustalono, czy może on wystąpić niezależnie od zapalenia dziąseł. Zaobserwowano jednak, że niewłaściwa higiena jamy ustnej zwiększa intensywność zmian chorobowych [109]. Jak wynika z literatury, do rozwoju tej patologii może przyczyniać się także szereg innych czynników, m.in. predyspozycje genetyczne oraz wiek pacjenta - dzieci są znacznie bardziej podatne niż osoby dorosłe [184]. Autorzy zwracają uwagę, że do przerostu dziąseł u pacjentów po transplantacji może dochodzić również w infekcjach wirusem cytomegalii (CMV) [69,184], a także na skutek obecności miejscowych czynników drażniących (np. złogów kamienia nazębnego) [109].

Z dostępnej literatury wynika, że u pacjentów po alloHSCT przyjmujących cyklosporynę dochodzi wyłącznie do przejściowych zmian przerostowych dziąseł, występujących krótko po transplantacji [87, 180]. Sugerują to Heimdahl i wsp. [87], którzy u żadnego z sześciu badanych po roku od allotransplantacji, przyjmujących cyklosporynę z powodu cGvHD, nie stwierdzili przerostu dziąseł. Natomiast zmiany tego rodzaju obserwowali u części chorych w okresie bezpośrednio po przeszczepieniu i,

jak zauważyli, ulegały one cofnięciu, gdy zmniejszano dawkę cyklosporyny [87]. Również w badaniach Schuberta i wsp. [180] żaden z 60 pacjentów będący w okresie 180 do 500 dni po HSCT nie miał zmian przerostowych dziąseł. Wyniki te są zbliżone do uzyskanych przeze mnie, gdyż u żadnego z 27 pacjentów leczonych za pomocą cyklosporyny A, nie stwierdziłam przerostu dziąseł (Tab. 42). Ponadto zauważyłam, że przyjmowanie CsA nie wywierało istotnego wpływu na frekwencję i nasilenie zapalenia dziąseł. Wręcz przeciwnie, odsetek pacjentów, u których występował stan zapalny dziąseł, był znacząco mniejszy w grupie osób leczonych cyklosporyną (48%) w porównaniu z osobami, którym nie podawano tego leku (68,4%). Wpływ cyklosporyny na powstawanie zapaleń dziąseł obserwowali Olczak – Kowalczyk i wsp. [153], którzy stwierdzili, że zapalenie dziąseł występowało częściej u tych dzieci po transplantacji wątroby lub nerki, które były stale leczone cyklosporyną.

Stan przyzębia oceniany wskaźnikiem PI. Wyniki badań własnych wskazują, że stan przyzębia brzeżnego, oceniany w oparciu o wskaźnik PI, był istotnie statystycznie gorszy u pacjentów po alloHSCT, w porównaniu z osobami zdrowymi. Stwierdzono, że osoby po transplantacji cierpiały przede wszystkim na rozpoczynające się oraz zaawansowane zapalenie przyzębia (kolejno 31,8% i 34,1%) (Tab. 41). Natomiast żaden z pacjentów należących do tej grupy nie miał krańcowej postaci tej choroby. Zwrócono jednak uwagę, że stan przyzębia pogarszał się istotnie w miarę upływu czasu po transplantacji. Wskazywała na to istotna korelacja dodatnia między czasem, jaki upłynął od momentu transplantacji a wartością wskaźnika PI (Ryc. 12). Ponadto, jak zauważono, w Grupie I przeważały osoby z początkowym stadium zapalenia przyzębia, natomiast w miarę upływu czasu wzrastał odsetek osób z zaawansowaną postacią tej choroby i był on najwyższy w Grupie III (Tab. 41). Jak wykazały badania Sobczyńskiej i wsp. [191] stan przyzębia brzeżnego (który autorzy oceniali liczbą kieszonek dziąsłowych głębszych niż 3mm), po upływie pół roku od transplantacji nie był znacząco gorszy w porównaniu z okresem sprzed zabiegu. W zgodzie z tym pozostają obserwacje własne, z których wynika, że osoby będące w okresie od 3,5 do 6 miesięcy po alloHSCT miały zbliżony stan przyzębia do osób z grupy kontrolnej (wskaźnik PI).

Periodontologiczne potrzeby lecznicze oceniane wskaźnikiem CPITN. Próbuując ocenić potrzeby lecznicze w zakresie chorób przyzębia u pacjentów po alloHSCT, stwierdziłam, że były one podobne jak w grupie kontrolnej. Spośród osób po przeszczepieniu istotna statystycznie większość (77,3%) zakwalifikowała się do II kategorii potrzeb leczniczych, czyli do usunięcia złogów oraz korekty nawisających wypełnień, a więc czynników modyfikujących przebieg chorób przyzębia (Tab. 43). Jak stwierdzono, tylko 11,1% badanych po alloHSCT wymagało kompleksowego leczenia periodontologicznego (III kategoria potrzeb). Również w grupie kontrolnej u większości badanych (66,7%) ustalono II kategorię periodontologicznych potrzeb leczniczych (Tab. 43). Z kolei Sobczyńska i wsp. [191] u 7 spośród 18 pacjentów, będących 6 miesięcy po alloHSCT, stwierdzili wzrost periodontologicznych potrzeb leczniczych, w porównaniu z okresem przed przeszczepieniem szpiku. Jak zauważyli, ogółem w badanej grupie do III kategorii potrzeb leczniczych kwalifikowały się 3 osoby, a do II kategorii – 7 osób.

Problemy periodontologiczne osób z cGvHD. Oceniając stan tkanek przyzębia brzeżnego w zależności od występowania lub braku cGvHD nie stwierdziłam istotnych różnic dotyczących wartości wskaźników GSBI i PI pomiędzy analizowanymi grupami. Natomiast stan dziąseł pogarszał się istotnie statystycznie w miarę czasu trwania cGvHD (Tab. 44). Pacjenci obciążeni cGvHD najczęściej wymagali usunięcia złogów oraz korekty wypełnień (II kategoria potrzeb) (86,2%), a znacznie mniej było osób, u których należało zastosować jedynie instruktaż higieny jamy ustnej (6,9%) (Tab. 45). Nieco lepsza sytuacja miała miejsce u osób nie chorujących na cGvHD, gdzie 26,7% badanych wymagało wyłącznie instruktażu.

Analizując dostępne piśmiennictwo dotyczące wpływu cGvHD na stan przyzębia można stwierdzić, że przedstawiane tam dane są zbliżone do uzyskanych przeze mnie. Większość autorów nie obserwowała istotnych zmian w przyzębiu pacjentów chorujących na cGvHD. Sobczyńska i wsp. [191] oceniając stan dziąseł z zastosowaniem wskaźnika GI u pacjentów po 6 miesiącach od alloHSCT, nie stwierdzili istotnych różnic pomiędzy osobami chorującymi na cGvHD, a tymi, u których to powikłanie nie rozwinęło się. Ci sami autorzy nie zauważyli także istotnych różnic w występowaniu głębokich kieszonek dziąsłowych pomiędzy osobami z cGvHD i nie obciążonymi tym powikłaniem, co świadczyło o zbliżonym stanie przyzębia między porównywanymi grupami. Również stwierdzone przez nich, periodontologiczne potrzeby lecznicze były podobne w grupie chorych z cGvHD i wśród osób nie chorujących. Niestety autorzy nie kontynuowali swoich badań w okresie późniejszym, ponadto uzyskanych wyników nie porównywali z osobami zdrowymi. Podobnie Izutsu i wsp., u żadnego z 12 pacjentów, będących w okresie powyżej roku od alloHSCT i cierpiących na cGvHD nie stwierdzili stanu zapalnego dziąseł [98]. Również Argiriadou i wsp. [6] opisując przypadek kazuistyczny pacjenta z rozpoznaną cGvHD, będącego w okresie 2,5 roku po alloHSCT, nie obserwowali u niego żadnych zmian w przyzębiu. Być może przyczyną braku występowania zmian zapalnych przyzębia w przedstawionych sytuacjach, było stosowanie leków immunosupresyjnych, które, jak podają Epstein i wsp. [68] oraz Jankowska i wsp. [101], mogą zmieniać odpowiedź gospodarza na czynnik zapalny i wpływać hamująco na przebieg zapalenia. Również zaburzenia funkcji układu odpornościowego, występujące zwłaszcza u osób z cGvHD, mogą odpowiadać za osłabioną reakcję organizmu na czynnik zapaleniotwórczy. Wskazują na to także obserwacje Robertsona i wsp. [171, 172] dotyczące pacjentów z dysfunkcją układu immunologicznego, spowodowaną innymi przyczynami niż alloHSCT, u których nie stwierdzono różnic w wartości wskaźników GI oraz PI w porównaniu z osobami zdrowymi.

Wpływ terapii kondycjonującej na stan przyzębia. Dalsza analiza wyników badań własnych wykazała, że naświetlanie całego ciała (TBI), stosowane w ramach kondycjonowania, nie wywierało istotnego wpływu na stan przyzębia w późniejszym okresie po alloHSCT (Tab. 46). W grupie osób po chemioterapii oraz po chemio-radioterapii stwierdzono także zbliżone periodontologiczne potrzeby lecznicze (Tab. 47). Niestety, otrzymanych wyników badań nie można było porównać z danymi z piśmiennictwa, ponieważ, jak wynika z dostępnej literatury, problem wpływu TBI na stan tkanek przyzębia nie był do tej pory analizowany.

20. Zmiany dotyczące badanych właściwości śliny.

20.1. Zmiany zdolności buforowej śliny stymulowanej.

Sprawnie funkcjonujący układ buforowy śliny zapewnia równowagę kwasowo - zasadową środowiska jamy ustnej. Zachwianie tej równowagi może przyczyniać się do rozwoju szeregu procesów chorobowych w tym m. in. próchnicy zębów. Za najważniejsze składniki układu buforowego śliny uważa się przede wszystkim wodorowęglany, a następnie fosforany nieorganiczne i białka [128].

Wyniki badań własnych wskazują, że ślina osób po alloHSCT charakteryzowała się niższą buforowością w porównaniu z grupą kontrolną. Odsetek pacjentów po transplantacji mających niską zdolność buforową śliny był istotnie statystycznie wyższy (37,8%), niż w grupie kontrolnej (3,7%). Natomiast osoby z wysoką zdolnością buforową stanowiły mniejszy odsetek wśród pacjentów po transplantacji (26,7%) w porównaniu z grupą kontrolną (40,7%) (Tab. 56).

Oceniając zależność pomiędzy zdolnością buforową śliny a czasem po alloHSCT, nie stwierdziłam wprowadzić istotnej statystycznie korelacji między tymi parametrami, jednak dała się zauważyć tendencja

do stopniowej poprawy buforowości śliny wraz z czasem, jaki upłynął od transplantacji. Stwierdziłam, że 50% pacjentów będących w okresie od 100 dni do 10 miesięcy po alloHSCT (Grupa I) miało niską zdolność buforową śliny, a wysoka zdolność buforowa występowała w tym czasie tylko u 25% badanych. Natomiast w okresie powyżej 24 miesięcy od transplantacji (Grupa III) stwierdzono inną proporcję: niską zdolność buforowa występowała tylko u 18,2% osób, a wysoka u 36,4% badanych należących do tej grupy. Różnica między Grupą I i III dotycząca odsetka badanych z niską zdolnością buforową śliny znajdowała się na granicy istotności statystycznej (Tab. 56). Jak stwierdzili Dens i wsp., w okresie wczesnym po alloHSCT dochodziło do nieznamiennego obniżenia zdolności buforowej (w stosunku do czasu przed transplantacją), jednak wzrastała ona do poziomu prawidłowego w ciągu 2 miesięcy od transplantacji [52]. Należy zwrócić uwagę, że mimo iż w miarę upływu czasu po alloHSCT zdolność buforowa śliny stymulowanej u większości osób wyrównywała się do poziomu średniego lub wysokiego, to jednak nawet w odległym okresie po transplantacji ślina niektórych pacjentów w dalszym ciągu charakteryzowała się niską zdolnością buforową.

Szczegółowa ocena zdolności buforowej śliny u pacjentów w późniejszym okresie po alloHSCT jest trudna. Na tę właściwość śliny wpływać może szereg czynników, odgrywających rolę również w warunkach fizjologicznych np. płeć, czynność hormonalna ustroju [217], temperatura otoczenia, czy stres [113]. Larsen wykazał, że pH i zdolność buforowa śliny podlegają dużym wahaniom u tej samej osoby, nawet jeżeli kolejnych pomiarów dokonuje się o tej samej porze dnia i w tych samych warunkach zewnętrznych [125]. W przypadku pacjentów po alloHSCT należałoby się zastanowić czy np. rozwój cGvHD względnie rodzaj terapii stosowanej w ramach przygotowania pacjenta do transplantacji, mógłby wpływać na tę istotną właściwość śliny. Uzyskane przeze mnie wyniki badań nie wskazują na to w sposób jednoznaczny. Wprawdzie analiza wykazała niską zdolność buforową u 41,1% badanych dotkniętych cGvHD oraz u 31,3% pacjentów bez cGvHD, jednak obserwowane różnice nie były statystycznie znamienne (Tab. 57).

Dahlöf i wsp., badając grupę 49 dzieci w okresie po roku od HSCT stwierdzili, że zdolność buforowa oraz pH śliny stymulowanej były znacząco statystycznie niższe u pacjentów poddanych chemioterapii połączonej z naświetlaniem całego ciała, w porównaniu z osobami, które w ramach przygotowania do transplantacji poddano wyłącznie chemioterapii [47]. Avsar i wsp. [10], oraz Jankowska i wsp. [101] badając wpływ chemioterapii na zdolność buforową i pH śliny, nie zauważyli istotnych różnic pomiędzy chorymi będącymi w trakcie tego leczenia a osobami zdrowymi. W badaniach własnych odsetek osób z niską zdolnością buforową był wyższy w grupie chorych po chemio - radioterapii (54,5%), w porównaniu z pacjentami wyłącznie po chemioterapii (39,1%), aczkolwiek różnica ta nie miała znaczenia statystycznego (Tab. 58).

Badania własne wskazują na istotną statystycznie, dodatnią korelację między zdolnością buforową śliny stymulowanej pacjentów po alloHSCT a jej szybkością wydzielania. Na zależność taką zwracają również uwagę Almståhl i wsp., którzy badając osoby z obniżonym wydzielaniem śliny stymulowanej o różnym podłożu (radioterapia głowy i szyi, zespół Sjögrena oraz idiopatyczne zmniejszenie sekrecji) stwierdzili, że zdolność buforowa śliny była istotnie niższa u osób z obniżoną szybkością wydzielania śliny w porównaniu z osobami o prawidłowym wydzielaniu [3]. W badaniach własnych nie obserwowałam istotnej zależności między zdolnością buforową śliny mieszanej stymulowanej osób po alloHSCT a stężeniem w niej fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, laktoferyny i lizozymu. Również Almståhl i wsp. w grupie osób mających obniżoną zdolność buforową śliny spowodowaną naświetlaniem

głowy i szyi lub też zespołem Sjögrena, nie stwierdzili różnic w stężeniu białka całkowitego i laktoferyny w ślinie stymulowanej, w porównaniu z osobami zdrowymi [3].

Natomiast u osób po transplantacji mających niską zdolność buforową śliny mieszanej stymulowanej stwierdziłam istotnie wyższy poziom IgA w ślinie, niż u osób z wysoką zdolnością buforową śliny (Tab. 65). Informacja ta nie znalazła swojego odniesienia w piśmiennictwie.

20.2. Zmiany stężenia wybranych składników śliny mieszanej w aspekcie nasilenia procesów patologicznych w jamie ustnej.

Ślina mieszana stanowi jeden z najważniejszych elementów tworzących środowisko jamy ustnej. U zdrowego człowieka skład śliny znajduje się w stanie dynamicznej równowagi, co ma zasadnicze znaczenie dla prawidłowego przebiegu toczących się tu procesów fizjologicznych. Zachwianie tego skomplikowanego układu prowadzi często do powstania różnego rodzaju patologii w jamie ustnej.

W niniejszej pracy próbowano stwierdzić czy stężenie wybranych składników śliny mieszanej, tj. fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, laktoferyny, lizozymu oraz IgA pacjentów będących w fazie późniejszej alloHSCT, ma istotny związek z niektórymi procesami patologicznymi toczącymi się w jamie ustnej tych osób. Oceniano również, czy niektóre specyficzne dla tej grupy czynniki, tj. czas, jaki upłynął od momentu transplantacji, występowanie cGvHD oraz rodzaj terapii kondycjonującej, stosowanej w ramach przygotowania do przeszczepienia, mogą wywierać istotny wpływ na poziom badanych składników śliny.

Zagadnienia analizowane w tym rozdziale, a dotyczące osób będących w późniejszym okresie po alloHSCT, rzadko znajdują swoje odniesienie w dostępnej literaturze. Dlatego też otrzymane wyniki badań często porównywałam z danymi uzyskanymi przez innych autorów w zbliżonych sytuacjach klinicznych, w tym także u osób zdrowych.

Stężenie fosforanów nieorganicznych w ślinie mieszanej a występowanie próchnicy czynnej.

Fosforany nieorganiczne (P_n) należą do istotnych czynników odgrywających rolę w utrzymaniu homeostazy w jamie ustnej. W ślinie występują w postaci zjonizowanej, a także związanej z wapniem lub białkiem i jako pirofosforany. Fosforany wchodzące w skład systemu buforującego śliny, zapewniają równowagę jonową między szkliwem a śliną oraz spowalniają proces tworzenia kamienia nazębnego [203]. Jak wynika z piśmiennictwa [119, 125], a także z wyników badań własnych, właściwa ocena stężenia fosforanów nieorganicznych w ślinie mieszanej jest trudna. Autorzy zwracają uwagę na duże wahania, jakim może podlegać stężenie P_n u osób zdrowych [119, 125], m.in. w zależności od diety, pory dnia, stosowania zabiegów higienicznych w jamie ustnej i szybkości wydzielania śliny [119]. Larsen stwierdził nawet, że stężenie fosforanów w ślinie spoczynkowej może różnić się znacząco w poszczególnych dniach u tej samej osoby, pomimo ścisłego przestrzegania procedury pobierania materiału (w tym zbliżonej pory dnia, w jakiej uzyskuje się próbkę, a także tej samej metody oznaczania) [125].

W badaniach własnych nie stwierdziłam istotnej korelacji pomiędzy stężeniem fosforanów nieorganicznych w ślinie mieszanej spoczynkowej i stymulowanej pacjentów po alloHSCT a czasem, jaki upłynął od tego zabiegu (Tab. 63). Natomiast wynik ten trudno było odnieść do danych uzyskanych przez innych autorów, ponieważ w dostępnej literaturze nie znaleziono prac poruszających to zagadnienie. Również badając zależność między szybkością wydzielania śliny a stężeniem w niej fosforanów nieorganicznych, u pacjentów po alloHSCT, nie stwierdziłam występowania istotnej statystycznie korelacji (Tab. 64), chociaż część badaczy wykazała, że w warunkach fizjologicznych stężenie P_n istotnie zmniejsza się wraz ze wzrostem przepływu śliny [119, 175].

Wyniki badań przeprowadzonych przez innych autorów wśród osób ogólnie zdrowych wskazują, że poziom fosforanów nieorganicznych w ślinie mieszanej [119] może być istotnie obniżony u osób z wysoką skłonnością do próchnicy, określanej na podstawie liczb PUW i PUWp. Wprawdzie w badanej przeze mnie grupie osób po alloHSCT korelacja poziomu fosforanów nieorganicznych w odniesieniu do próchnicy czynnej, ocenianej wskaźnikiem IPNP nie była statystycznie znacząca (Tab. 68), to jednak poziom P_n w ślinie spoczynkowej i stymulowanej był istotnie statystycznie niższy w porównaniu z grupą kontrolną (Tab. 59, 61). Należy dodać, że średnie stężenie fosforanów w ślinie spoczynkowej, stwierdzone u pacjentów po alloHSCT ($4,18 \pm 4,57 \text{ mM/l}$), utrzymywało się na poziomie zbliżonym do wyników uzyskanych przez Kochańską i Borowską – Afeltowicz u osób ogólnie zdrowych, ale podatnych na próchnicę ($4,83 \pm 1,81 \text{ mM/l}$) [119].

Jak stwierdziłam, zarówno w grupie osób chorujących na cGVHD, jak i tych bez objawów cGVHD, stężenie fosforanów nieorganicznych było istotnie niższe niż w grupie kontrolnej. Interesującym spostrzeżeniem było, że pomimo istotnie statystycznie większego nasilenia próchnicy u osób z cGVHD w porównaniu z pacjentami bez cGVHD, poziom P_n w ślinie spoczynkowej i stymulowanej nie różnił się istotnie między tymi grupami (Tab. 70, Tab. 71). Sugeruje to istnienie innych, istotnych czynników poza stężeniem fosforanów nieorganicznych, wpływających na rozwój próchnicy u pacjentów obciążonych cGVHD. Podobnie jak to stwierdziłam w badaniach własnych, również Izutsu i wsp., analizując skład śliny mieszanej stymulowanej pacjentów z cGVHD, będących w okresie powyżej roku od HSCT i porównując go z osobami zdrowymi zauważyli, że w pierwszej z grup występował znacząco niższy poziom fosforanów nieorganicznych [97]. Równocześnie jednak nie obserwowali żadnych różnic w stężeniu P_n pomiędzy pacjentami po alloHSCT nie chorującymi na cGVHD a grupą kontrolną, co było już odmienne od wyniku uzyskanego przeze mnie, ponieważ, jak stwierdziłam stężenie fosforanów w ślinie mieszanej osób nie obciążonych tym powikłaniem, było również znacząco niższe niż u osób zdrowych [97]. Stwierdziłam natomiast, że czas trwania cGVHD nie wpływał znacząco na poziom P_n w ślinie (Tab. 72).

Ciekawym spostrzeżeniem, wynikającym z badań własnych, było istotnie statystycznie niższe stężenie fosforanów w ślinie mieszanej spoczynkowej osób po chemio-radioterapii (Tab. 73). Powyższego wyniku nie można było jednak odnieść do danych literaturowych, ponieważ w dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono publikacji poruszającej zagadnienie ewentualnego wpływu TBI na stężenie fosforanów w ślinie. Wydaje się natomiast, że zasygnalizowany tu związek między rodzajem terapii kondycjonującej a poziomem P_n w ślinie, jako jeden z czynników mogących wpływać na rozwój próchnicy u chorych po radioterapii, wymaga dalszych badań.

Ocena stężenia niektórych parametrów śliny mieszanej determinujących jej funkcje obronne, w aspekcie procesów patologicznych rozwijających się w jamie ustnej.

W aspekcie patologii jamy ustnej występującej u pacjentów w późniejszym okresie po alloHSCT interesująca była odpowiedź na pytanie czy występującym tu różnym stanom chorobowym towarzyszą zmiany stężenia wybranych parametrów śliny, wchodzących w skład mechanizmów obronnych jamy ustnej.

Białko całkowite. Białko całkowite (BC) jest podstawowym, organicznym, mierzalnym elementem śliny mieszanej. W jego skład wchodzi kilkadziesiąt różnych rodzajów białek śliny takich, jak mucyna, albuminy, enzymy (m.in. lizozym), immunoglobuliny czy laktoferyna [111].

Jak stwierdziłam w badaniach własnych, poziom białka całkowitego w ślinie mieszanej, spoczynkowej osób po transplantacji nie różnił się istotnie od stężenia w ślinie osób zdrowych (średnie

wartości wynosiły kolejno: $3,06 \pm 1,75 \text{ mg/ml}$ i $2,48 \pm 1,05 \text{ mg/ml}$) (Tab. 59). Natomiast zauważyłam, że ślina spoczynkowa osób z cGvHD zawierała istotnie wyższe stężenie BC, niż ślina spoczynkowa pacjentów bez objawów tej choroby (Tab. 70). Być może u osób z cGvHD, u których stwierdziłam znacząco większą frekwencję występowania zmian chorobowych na błonie śluzowej jamy ustnej, BC mogło pochodzić również z osocza przesączającego się do śliny przez uszkodzoną błonę śluzową. Na taką możliwość zwrócili również uwagę Nagler i wsp., którzy badając pacjentów z cGvHD, stwierdzili występowanie podwyższonego poziomu białka całkowitego w ślinie mieszanej tych osób, w stosunku do osób zdrowych [144]. Podobnie Izutsu i wsp. analizując skład śliny mieszanej pacjentów obciążonych cGvHD, będących w czasie powyżej 1 roku od HSCT i porównując go z osobami zdrowymi stwierdzili, że w pierwszej z grup występował znacząco wyższe stężenie BC [98]. Z kolei Levy i wsp., w badaniach na myszach stwierdzili, że w ślinie osobników, u których wywołano cGvHD, nie występowały różnice dotyczące stężenia białka całkowitego, w porównaniu z grupą kontrolną myszy zdrowych oraz myszy poddanych przeszczepowi syngenicznemu [129]. Należy wspomnieć, że na taką możliwość intensywnego przenikania substancji białkowych przez uszkodzoną błonę śluzową jamy ustnej zwrócili także uwagę Eliasson i wsp. [64] oraz Sitig i wsp. [187], którzy badali stężenie BC w ślinie mieszanej stymulowanej osób z zespołem Sjögrena.

Nie stwierdziłam istotnych różnic w stężeniu BC w ślinie pomiędzy grupą osób po chemioterapii i osób poddanych zarówno chemio, jak i radioterapii (Tab. 73, Tab. 74).

W badanej przeze mnie grupie pacjentów po alloHSCT, obserwowałam występowanie istotnej korelacji ujemnej między stężeniem białka całkowitego w ślinie spoczynkowej a szybkością jej wydzielania (Tab. 64), co było zgodne z obserwacjami innych autorów, którzy badali populację osób zdrowych [118, 175], a także osób mających obniżone wydzielanie śliny w różnych jednostkach chorobowych [3, 36, 53, 64]. Almståhl i wsp. stwierdzili, że u osób po radioterapii z powodu nowotworu głowy i szyi, u których występował spadek sekrecji śliny stymulowanej, stężenie białka całkowitego było kilkukrotnie wyższe, niż u pacjentów z prawidłowym wydzielaniem śliny [3]. Podobne spostrzeżenia poczynili Eliasson i wsp., którzy stwierdzili, że stężenie białka całkowitego w ślinie stymulowanej było znacząco wyższe u pacjentów po naświetlaniu głowy i szyi oraz u pacjentów z zespołem Sjögrena mających obniżoną szybkość wydzielania śliny stymulowanej, w porównaniu z osobami zdrowymi [64]. Podobnie Dodds stwierdził znaczne podwyższenie stężenia białka całkowitego w ślinie stymulowanej osób chorych na cukrzycę, u których równocześnie występował spadek sekrecji śliny [53].

Laktoferyna (laktotransferyna). Jak podaje piśmiennictwo [70, 116, 150] glikoproteina ta stanowi jeden z elementów nieswoistego systemu obronnego jamy ustnej. Wywiera ona działanie bakteriobójcze, bakteriostatyczne, przeciwgrzybiczne i przeciwwirusowe poprzez wysokie powinowactwo do żelaza, co uniemożliwia wykorzystanie tego pierwiastka przez bakterie i grzyby [116]. Dodatkowo, laktoferyna rozpadając się pod wpływem pepsyny uwalnia peptydy (laktoferynę H i B) mające bezpośrednie działanie bakteriostatyczne i przeciwgrzybiczne [116]. Peptydy te oddziałując z błoną cytoplazmatyczną drobnoustrojów, prowadzą do wzmożonej syntezy ATP w komórce i wydzielania ATP na zewnątrz, w efekcie czego dochodzi do wytworzenia porów w błonie cytoplazmatycznej i śmierci komórki bakteryjnej [70, 150]. Laktoferyna wywiera również działanie immunomodulujące, np. przez pobudzenie limfocytów do wzmożonej produkcji cytokin $\text{TNF-}\alpha$ i $\text{INF-}\gamma$ [150]. Stwierdzono także, że białko to zaburza przyleganie *Streptococcus mutans* do hydroksyapatytu szkliwa [150]. Laktoferyna stanowi główny składnik ziarnistości neutrofili, z których uwolniona zostaje w czasie reakcji zapalnej. W związku z tym podwyższony poziom tego białka uważany jest przez niektórych autorów za istotny wskaźnik występowania procesu zapalnego

[201, 36]. Laktoferynę ślinową wytwarzają komórki nabłonkowe ślinowych gruczołów surowiczych. Jej źródłem może być także osocze przesączające się trakcie stanów zapalnych błony śluzowej i ślinianek [64, 187]. Glikoproteina ta może również pochodzić z granulocytów znajdujących się w szczelinie dziąsłowej [206].

W badaniach własnych stwierdzono, że poziom laktoferyny zarówno w ślinie spoczynkowej, jak i stymulowanej był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów po alloHSCT, w porównaniu z grupą kontrolną (Tab. 59, Tab. 61), co mogło wskazywać na toczący się proces zapalny w obrębie jamy ustnej u osób po transplantacji. Obserwowane przeze mnie średnie stężenie laktoferyny, u pacjentów po transplantacji, utrzymywało się na poziomie zbliżonym do tego, jakie obserwowali Eliasson i wsp. u osób z zespołem Sjögrena [64]. Również Imanguli i wsp. badając ślinę osób będących 6 miesięcy po alloprzeszczepieniu komórek krwiotwórczych, stwierdzili liczne zmiany w profilu białkowym w porównaniu do okresu przed transplantacją, w tym między innymi znacząco podwyższone stężenie laktoferyny [95].

Wyniki badań własnych wskazują, że stężenie laktoferyny zależało istotnie statystycznie od szybkości wydzielania śliny zarówno spoczynkowej, jak i stymulowanej (była to korelacja ujemna). Na podobną zależność zwróciła uwagę Sikorska badając poziom tego białka w ślinie osób zdrowych [185].

Analiza wyników badań przedstawionych w niniejszej pracy wykazała, że czas, jaki upłynął od alloHSCT nie wpływał decydująco na stężenie laktoferyny (Tab. 63). Natomiast Izutsu i wsp. [98], badając osoby po transplantacji, stwierdzili stopniowy wzrost stężenia tej glikoproteiny w ślinie w miarę upływu czasu po transplantacji.

Wyniki badań własnych wskazują, że nie występował istotny związek między stężeniem laktoferyny a cGvHD (Tab. 70, Tab. 71), co jest zgodne z obserwacjami Izutsu i wsp., którzy badając osoby w okresie powyżej 1 roku od HSCT stwierdzili, że stężenie laktoferyny utrzymywało się na zbliżonym poziomie w grupie osób z cGvHD i w grupie pacjentów nie obciążonych tym powikłaniem [98]. Jak stwierdziłam, również zastosowanie naświetlania całego ciała (TBI) jako elementu terapii kondycjonującej nie wpływało istotnie na wzrost stężenia laktoferyny w ślinie osób będących w późniejszym okresie po alloHSCT. Wręcz przeciwnie, pacjenci poddani wyłącznie chemioterapii mieli istotnie wyższe stężenie tego białka w ślinie (Tab. 73, Tab. 74). Być może, tak jak to sugerowano oceniając wyniki badań własnych dotyczących sekrecji śliny (str. 124), ewentualny wpływ naświetlania na poziom laktoferyny mógł ograniczać się do pierwszych miesięcy po transplantacji. Tę hipotezę potwierdzają obserwacje Izutsu i wsp., którzy analizując skład chemiczny śliny, wydzielanej przez gruczoły wargowe pacjentów będących 3 miesiące po transplantacji szpiku, stwierdzili występowanie podwyższonego poziomu laktoferyny w stosunku do okresu sprzed zabiegu, przy czym zmiany były istotnie bardziej nasilone u osób poddanych TBI. Badając ponownie tych samych pacjentów po 12 miesiącach od HSCT, autorzy zaobserwowali, że stężenie laktoferyny osiągało w tym czasie wartości zbliżone do grupy kontrolnej [98]. Jak stwierdzili Almståhl i wsp. [3], tendencja do wzrostu poziomu laktoferyny w miarę upływu czasu po naświetlaniu widoczna była także w przypadku naświetlania głowy i szyi z powodu nowotworu, a więc po przyjęciu znacznie wyższych dawek promieniowania niż po zastosowaniu TBI.

Analiza piśmiennictwa oraz wyników badań własnych sugeruje, że przyczyną podwyższenia stężenia laktoferyny w badanej przeze mnie grupie pacjentów po alloHSCT mógł być m.in. stan zapalny dziąseł. Wprawdzie nie stwierdziłam bezpośredniej, istotnej korelacji między stężeniem tego białka a wartością wskaźników GSI i PI, jednak objawy zapalenia dziąseł o różnym stopniu zaawansowania miało

aż 56,8% osób po transplantacji (Tab. 40). Również Almståhl, badając pacjentów z zespołem Sjögrena podawał stan zapalny przyzębia brzożnego jako możliwą przyczynę wzrostu stężenia laktoferyny w ślinie tych osób [3]. Na zależność taką zwrócili również uwagę Groenink i wsp. badający ślinę osób ogólnie zdrowych [82]. Według innych autorów przyczyną wzrostu poziomu laktoferyny w ślinie może być zmieniona przepuszczalność błony śluzowej jamy ustnej dla składników osocza, która, jak przypuszczają, występuje u osób z długo utrzymującym się obniżonym wydzielaniem śliny [8, 64]. Dodds i wsp. uważają, że wysokie stężenie laktoferyny w ślinie może być również wynikiem stanu zapalnego toczącego się w obrębie ślinianek [53].

Analizując związek między stężeniem laktoferyny a higieną jamy ustnej u osób po alloHSCT, stwierdziłam brak istotnej statystycznie korelacji między poziomem tego białka a wartością wskaźnika OHI (Tab. 69). Poziom laktoferyny nie zmieniał się także istotnie w zależności od natężenia próchnicy czynnej, chociaż Sikorska i wsp. wskazywali na taką zależność w badaniach przeprowadzonych wśród piętnastoletnich, ogólnie zdrowych osób [185]. W badaniach własnych nie obserwowałam także zależności pomiędzy stężeniem laktoferyny w ślinie stymulowanej a mianem drobnoustrojów z gatunku *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* oraz *Candida albicans* (Tab. 66). Niestety, dostępna literatura nie dostarcza informacji na temat współzależności między stężeniem laktoferyny a mianem drobnoustrojów u pacjentów w późnym okresie po alloHSCT. Natomiast Weber - Dubaniewicz, badając grupę osób ogólnie zdrowych stwierdziła, że poziom tego białka nie różnił się istotnie w zależności od występowania infekcji grzybiczej błony śluzowej jamy ustnej [211]. Almståhl i wsp., badając osoby z obniżonym wydzielaniem śliny, wynikającym z różnych przyczyn, nie stwierdzili korelacji między stężeniem laktoferyny, a wzrostem kolonii *Streptococcus mutans*. Równocześnie jednak zauważyli, że podwyższonemu poziomowi laktoferyny towarzyszył istotny wzrost liczby kolonii *Lactobacillus acidophilus* oraz *Candida albicans* [4].

Lizozym (muramidaza). Jest to kationowe białko o szerokim zakresie niespecyficznego oddziaływania na drobnoustroje patogenne. Jak wynika z piśmiennictwa, lizozym działa na bakterie Gram dodatnie (*Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus*), Gram ujemne (np. *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*), wirusy (HIV, HSV1), grzyby drożdżopodobne (*Candida spp.*) [202, 215]. Enzym ten powoduje rozpad komórek drobnoustrojów poprzez hydrolizę wiązań pomiędzy N-acetylo-glukozaminą i kwasem N-acetyl-muraminowym peptydoglikanu w ścianie komórkowej bakterii [150, 202]. Dodatkowo ma zdolność aktywowania bakteryjnych autolizyn [150, 202] oraz zdolność do hamowania absorpcji glukozy i produkcji kwasów przez bakterie [202, 215]. Jak stwierdzono lizozym może także powodować agregację drobnoustrojów [202, 215]. Przypisuje się mu szereg funkcji obronnych: modulowanie reakcji zapalnych, stymulowanie fagocytozy oraz produkcji gammaglobulin i przyspieszenie tworzenia ziarniny [211]. Źródłem lizozymu w ślinie jest wydzielina komórek surowiczych gruczołów ślinowych oraz monocyty, granulocyty, a także płyn ze szczeliny dziąsłowej [214]. Jak stwierdzono, grzybobójcze działanie tego białka zależy od jego stężenia, czasu działania i pH śliny [177]. Wiadomo również, że enzym ten, w odróżnieniu od laktoferyny i IgA nie jest podatny na proteolizę [214].

Wyniki badań własnych wskazują, że stężenie lizozymu w ślinie spoczynkowej i stymulowanej było wyższe u osób po alloHSCT w porównaniu z grupą kontrolną. Różnice te nie miały jednak znaczenia statystycznego (Tab. 59, Tab. 61). Zwracało natomiast uwagę, że w badanej przeze mnie grupie pacjentów po transplantacji, występowały bardzo zróżnicowane wartości stężenia lizozymu i duży ich rozrzut, z

przesunięciem w kierunku wysokich wartości (zakres: 0,42 – 101,0µg/ml, Me=10,9µg/ml w ślinie spoczynkowej oraz 0,54 – 124,8µg/ml, Me=10,9µg/ml w ślinie stymulowanej). Dla porównania, w grupie kontrolnej wahania badanego parametru były stosunkowo niewielkie (zakres: 1,1 – 24,7µg/ml, Me=10,3µg/ml w ślinie spoczynkowej i 0,49 – 27,48µg/ml, Me=7,7µg/ml w ślinie stymulowanej) (Tab. 59 – 62). W dostępnej literaturze nie znaleziono niestety podobnego porównania odnoszącego się do pacjentów po alloHSCT. Natomiast Main, badając osoby poddane chemioterapii i osoby zdrowe nie stwierdził znaczących różnic w stężeniu lizozymu pomiędzy tymi grupami [135]. Z kolei wyniki badań Karolewskiej i wsp. [110], przeprowadzonych w grupie dzieci leczonych z powodu białaczki, wskazały na istotne zmniejszenie aktywności lizozymu w ślinie spoczynkowej tych osób.

W badaniach własnych nie stwierdziłam istotnej statystycznie zależności pomiędzy szybkością wydzielania śliny spoczynkowej i stymulowanej a poziomem lizozymu (Tab. 64). Natomiast Yeh i wsp., badając populację 595 wybranych losowo osób, w aspekcie występowania grzybicy jamy ustnej zwrócili uwagę, że poziom lizozymu zależał odwrotnie proporcjonalnie od szybkości wydzielania śliny stymulowanej [215]. Podobną zależność obserwowali Närhi i wsp., którzy stwierdzili, że stężenie lizozymu malało istotnie wraz ze wzrostem szybkości wydzielania śliny [147].

Jak stwierdziłam, poziom lizozymu w ślinie mieszanej, zarówno spoczynkowej, jak i stymulowanej nie zależał istotnie od czasu po alloHSCT (Tab. 63). Również rodzaj kondycjonowania nie wpływał znacząco na poziom tego enzymu w ślinie (Tab. 73, Tab. 74). Natomiast stężenie lizozymu zarówno w ślinie spoczynkowej, jak i stymulowanej było istotnie statystycznie niższe u osób z cGvHD, w porównaniu z pacjentami, u których choroba ta nie rozwinęła się (Tab. 70, Tab. 71) i to niezależnie od czasu trwania tej choroby. Powyższych wyników nie można było porównać z obserwacjami innych autorów, gdyż w dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono publikacji odnoszących się do przedstawionych zagadnień.

Wyniki przedstawione w niniejszej pracy wskazują, że stężenie lizozymu nie korelowało istotnie bezpośrednio z nasileniem próchnicy czynnej (Tab. 68). Równocześnie jednak poziom tego białka był istotnie statystycznie wyższy u tych osób po alloHSCT, u których występowało wysokie miano *Streptococcus mutans* (Tab. 66). Na brak bezpośredniej statystycznej zależności między stężeniem lizozymu w ślinie a próchnicą zwrócili również uwagę autorzy, badający pacjentów w innych sytuacjach klinicznych [110, 124, 215].

Oceniając stężenie lizozymu w aspekcie stanu przyzębia i higieny jamy ustnej, nie stwierdziłam istotnej korelacji pomiędzy poziomem tego białka a wskaźnikami OHI, GSBI i PI (Tab. 69). Natomiast Kusiak, badając osoby z zespołem Turnera, obserwowała wysokie stężenia lizozymu u osób z zaawansowanymi postaciami chorób przyzębia oraz złym stanem higieny jamy ustnej [124].

IgA. Immunoglobuliny (Ig) są białkami należącymi do klasy globulin, które pełnią funkcję przeciwciał w układzie immunologicznym. Rodzaj łańcucha, z którego zbudowane są cząsteczki immunoglobulin, decyduje o przynależności Ig do określonej klasy: IgA, IgE, IgM, IgD lub też IgG [141]. Immunoglobuliną dominującą w ślinie oraz wydzielinach przewodu pokarmowego, dróg oddechowych i układu moczowo – płciowego, a także w pocie i łzach jest IgA, występująca tam przede wszystkim w postaci wydzielniczej - sIgA (ang. *secretory immunoglobulin*) [42, 183, 187]. Forma ta stanowi polimer dwóch lub więcej cząsteczek IgA, dodatkowo wyposażony we fragment wydzielniczy SC (ang. *secretory component*) [42, 141]. sIgA występuje w dwóch podklasach: sIgA1 i sIgA2, przy czym sIgA2 wykazuje znacznie większą odporność na działanie czynników bakteryjnych i ona też dominuje w ślinie i innych wydzielinach [42].

IgA ślinowa wytwarzana jest przez komórki plazmatyczne, zlokalizowane wokół przewodów wyprowadzających gruczołów ślinowych [42], przede wszystkim ślinianek przyusznych i podżuchwowych, ale również małych gruczołów ślinowych, produkujących od 25% do 35% całkowitej IgA ślinowej [46]. Źródłem IgA jest także płyn kieszonek dziąsłowych oraz osocze przesączające się przez uszkodzoną barierę śluzówkową [95]. Wydzielnicza forma IgA współtworzy pierwszą linię obrony zapobiegającą kolonizacji błon śluzowych przez drobnoustroje patogenne i jest jednym z głównych mediatorów śliny odpowiedzialnych za homeostazę tkanek jamy ustnej [42]. Podstawowe zadanie sIgA to ograniczenie kontaktu mikroorganizmów z powierzchnią błony śluzowej [42]. Mechanizm działania immunoglobuliny polega przede wszystkim na jej wiązaniu z adhezynami drobnoustrojów, co z kolei uniemożliwia ich połączenie z receptorami komórek nabłonkowych gospodarza i wnikięcie w głąb ustroju [217]. W przypadku *Candida albicans* immunoglobulina ta wiąże się z mannozydami ściany komórkowej grzybów uniemożliwiając adhezję tych drobnoustrojów do powierzchni błony śluzowej [201]. Ponadto sIgA może powodować aglutynację bakterii [42]. Ma ona również zdolność do neutralizowania toksyn i enzymów bakteryjnych poprzez blokadę receptorów wiążących toksyny z komórkami docelowymi [42, 183]. Zakres biologicznego oddziaływania sIgA obejmuje zarówno bakterie, grzyby, jak i wirusy [42, 183]. Ważną cechą IgA jest zdolność do współdziałania z nieswoistymi czynnikami obronnymi jamy ustnej. Stwierdzono, że lizozym i sIgA mają zdolność współdziałania z mucynami śliny w procesie unieruchamiania drobnoustrojów [41]. Wiadomo również, że sIgA wzmacnia przeciwbakteryjne działanie laktoperoksydazy, laktoferyny i transferyny [42].

W badaniach własnych stwierdziłam tendencję do wzrostu poziomu IgA w ślinie mieszanej zarówno spoczynkowej, jak i stymulowanej pacjentów po alloHSCT, w stosunku do osób zdrowych (Tab. 59, Tab. 61). Wprawdzie obserwowane różnice nie były statystycznie istotne, zwracały jednak uwagę znaczące różnice w zakresie stężenia tej immunoglobuliny pomiędzy analizowanymi grupami. Osoby po transplantacji miały znacznie przesuniętą górną granicę zakresu stężenia IgA w stronę maksymalnych wartości (ślina spoczynkowa: 7,3 – 5494,0 µg/ml, Me=239,0 µg/ml; ślina stymulowana: 4,0 – 3434,8 µg/ml, Me=131,0 µg/ml), w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej (ślina spoczynkowa: 68,0 – 716,0 µg/ml, Me=259,0 µg/ml; ślina stymulowana: 25,0 – 380,0 µg/ml, Me=156,0 µg/ml) (Tab. 59, Tab. 61). Zwraca więc uwagę istotny fakt, że część osób po alloHSCT miała wysokie i bardzo wysokie stężenie IgA w ślinie mieszanej. Jak stwierdzono, w przypadku śliny spoczynkowej sytuacja taka miała miejsce u 10 spośród 46 badanych (21,7%) oraz u 12 osób (26,1%) w przypadku śliny stymulowanej.

W literaturze podkreśla się, że stężenie IgA w ślinie mieszanej nie jest wartością stałą, a wyniki badań opisujących poziom tej immunoglobuliny w różnych sytuacjach klinicznych, są niejednokrotnie sprzeczne. Autorzy zwracają uwagę na dużą zmienność osobniczą stężenia IgA [42], które zależy od szeregu czynników takich, jak wiek (stężenie immunoglobuliny wzrasta z wiekiem) [65, 200], rasa, poziom estrogenów u kobiet [65] czy stan emocjonalny badanych osób (sytuacji stresowej towarzyszy obniżenie poziomu IgA) [42, 150]. Również wysiłek fizyczny i umysłowy może powodować wzrost stężenia IgA [42, 176]. Na stężenie IgA może wpływać ponadto metoda, którą przeprowadza się badania [9, 12]. Jak zaobserwowano, wahania poziomu IgA w ślinie towarzyszą także niektórym stanom chorobowym np. stężenie immunoglobuliny wzrasta w liszaju płaskim oraz w aftach przewlekłych nawrotowych, a spada w kandydozie przewlekłej rozrostowej [187]. Eliasson i wsp. u osób z zespołem Sjögrena, stwierdzili istotny wzrost poziomu IgA w ślinie pochodzącej z gruczołów wargowych, w porównaniu z osobami zdrowymi [64]. Z kolei Bachanek i wsp. analizując poziom różnych przeciwciał w ślinie spoczynkowej osób

leczonych z powodu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego, stwierdzili znacznie niższy poziom IgA w ślinie tych pacjentów w porównaniu z osobami zdrowymi [12]. Nikifrarjam i wsp. badając osoby z niedoborami IgA we krwi obwodowej obserwowali istotne statystycznie obniżenie stężenia sIgA w ślinie mieszanej spoczynkowej w porównaniu z osobami zdrowymi [151]. Natomiast Chrustowicz i wsp. [42], badając dzieci poddane chemioterapii z powodu choroby nowotworowej zauważyli, że terapia ta nie wywoływała spodziewanego obniżenia stężenia sIgA w ślinie spoczynkowej. Wręcz przeciwnie, autorzy zwrócili uwagę, że u trzech spośród 34 badanych pacjentów (8,8%) występował istotny, nawet kilkukrotny wzrost poziomu tej immunoglobuliny, co przypominało sytuację obserwowaną w badaniach własnych. Wspomniani autorzy uważają, że względna stabilność poziomu sIgA w ślinie, w trakcie leczenia immunosupresyjnego wynikała być może ze znacznego, miejscowego potencjału wydzielniczego układu odpornościowego.

Analizując czynniki mogące wpływać na poziom IgA w ślinie mieszanej stwierdziłam, że stężenie IgA wzrastało istotnie w miarę spadku szybkości wydzielania śliny zarówno spoczynkowej, jak i stymulowanej (Tab. 64). Na podobną zależność zwrócili uwagę niektórzy autorzy badający zarówno osoby ogólnie zdrowe [9], jak również pacjentów z obniżonym wydzielaniem śliny po radioterapii głowy i szyi oraz osoby z zespołem Sjögrena [64].

Z badań własnych wynika, że czas, jaki upłynął od momentu alloHSCT nie wpływał istotnie na stężenie IgA, które u części osób było znacznie podwyższone nawet w okresie bardzo odległym od zabiegu (Tab. 63). Przeciwnie obserwacje poczynili Imanguli i wsp., którzy badając ślinę osób po alloprzeszczepieniu komórek krwiotwórczych stwierdzili, że poziom IgA w ślinie mieszanej był znacząco obniżony bezpośrednio po przeszczepieniu, jednak po upływie pół roku powrócił do stanu sprzed zabiegu [95]. Również Stainbrenner i wsp. [197] zauważyli, że poziom IgA w ślinie mieszanej spoczynkowej był najniższy w okresie 3 – 4 miesięcy po przeszczepieniu. Jednak już po roku od zabiegu, u około $\frac{3}{4}$ pacjentów przyjmował on wartości obserwowane w grupie kontrolnej. Natomiast autorzy ci stwierdzili, że poziom IgA we krwi obwodowej wyrównywał się dopiero po około 18 miesiącach od alloHSCT.

W badaniach własnych nie obserwowałam istotnej zależności między nasileniem próchnicy zębów a stężeniem IgA w ślinie mieszanej, jednak równocześnie poziom tej immunoglobuliny był istotnie statystycznie wyższy u pacjentów z wysokim mianem *Streptococcus mutans* (Tab. 66). Otrzymane wyniki badań, dotyczące ewentualnego związku między nasileniem próchnicy a stężeniem IgA w ślinie u pacjentów w późniejszym okresie po alloHSCT, nie znajdują niestety swojego odniesienia w dostępnej literaturze. Natomiast wyniki badań autorów analizujących ten problem u osób ogólnie zdrowych są sprzeczne. Badania de Farias i wsp. oraz Sikorskiej i wsp. wykazały wysokie natężenie próchnicy u dzieci z niskim stężeniem IgA w ślinie mieszanej [51, 185]. Z kolei Zalewska i wsp. nie obserwowali istotnych różnic w stężeniu IgA w ślinie mieszanej między ogólnie zdrowymi, dorosłymi osobami z wysoką i niską skłonnością do próchnicy [216]. Na problem próchnicy zwrócili też uwagę autorzy badający osoby z dysfunkcją układu immunologicznego, spowodowaną innymi przyczynami niż alloHSCT. Badania przeprowadzone przez Cole'a i wsp. u osób z niedoborami IgA we krwi obwodowej, wykazały w tej grupie pacjentów znacząco wyższą frekwencję i nasilenie próchnicy (określanej wskaźnikiem DMF), w porównaniu z osobami zdrowymi [43]. Natomiast Brown i wsp. [30], oraz Nikfarjam i wsp. [151] badając podobną grupę chorych, nie stwierdzili istotnych zmian w występowaniu próchnicy.

W badaniach własnych wykazano, że poziom IgA u osób po transplantacji nie zmieniał się w zależności od stanu higieny jamy ustnej (Tab. 69). Wprawdzie w dostępnej literaturze nie było podobnych

badania dotyczących zależności między stężeniem IgA w ślinie mieszanej a wartością wskaźnika OHI u osób po alloHSCT, natomiast zbliżone wyniki uzyskano u osób ogólnie zdrowych. Sikorska i wsp. stwierdziła brak istotnej korelacji między stężeniem sIgA a wskaźnikiem OHI [185]. Natomiast Seemann i wsp. [183] obserwując grupę 14 zdrowych osób, mających złą higienę jamy ustnej, stwierdził podwyższenie poziomu sIgA w ślinie spoczynkowej i stymulowanej pochodzącej ze ślinianek przyusznych, a równocześnie brak różnic w stężeniu tej immunoglobuliny w wydzielinie ślinianek podżuchwowych i podjęzykowych. Jak stwierdziłam na podstawie badań własnych, nie występowała również istotna korelacja między stężeniem IgA w ślinie mieszanej osób po alloHSCT a stanem tkanek przyzębia, ocenianym na podstawie wskaźników GSBI i PI (Tab. 69). Natomiast Kaufmann i Lamster [111], badając osoby ogólnie zdrowe, ale cierpiące na zapalenie przyzębia, stwierdzili wyższe stężenie IgA w ślinie mieszanej tych pacjentów, w porównaniu z osobami zdrowymi.

21. Występowanie zmian w ekosystemie jamy ustnej.

Analiza wyników badań własnych oraz danych z piśmiennictwa pozwala stwierdzić, że u pacjentów będących w późniejszym okresie po alloHSCT dochodzi do zmian w ekosystemie jamy ustnej. W badanej przeze mnie grupie osób po transplantacji stwierdziłam istotnie większą liczebność kolonii *Streptococcus mutans* w 1 ml śliny, w porównaniu z grupą kontrolną. Aż 66,7% osób po alloHSCT miało wysokie miano *Streptococcus mutans* ($\geq 10^5$ CFU/ml), w tym 31% bardzo wysokie ($\geq 10^6$). Stosunek liczby osób z niskim mianem tej bakterii do liczby osób z wysokim mianem wynosił w tej grupie 1:2. W grupie kontrolnej, przeciwnie, osoby o wysokim mianie *Streptococcus mutans* występowały istotnie statystycznie rzadziej (29,6%), a stosunek liczby osób z niskim mianem tej bakterii do liczby osób z wysokim mianem wynosił w tej grupie 1:0,4. Tylko u jednej osoby z grupy kontrolnej liczba kolonii *Streptococcus mutans* była $\geq 10^6$ (Tab. 75). Również znaczące statystycznie były różnice odnoszące się do wzrostu *Lactobacillus acidophilus*. Odsetek osób z wysokim mianem tej bakterii był istotnie statystycznie wyższy u pacjentów po transplantacji w porównaniu z grupą kontrolną, a stosunek liczby osób z niskim mianem do liczby osób z wysokim mianem tej bakterii w obu grupach wynosił kolejno: 1:4,6 i 1:0,5 (Tab. 75).

Stwierdzono, że liczba kolonii *Streptococcus mutans* i *Lactobacillus acidophilus* zmieniała się w miarę upływu czasu po alloHSCT. Stosunek liczby osób z niskim mianem *Streptococcus mutans* do liczby pacjentów z wysokim mianem wynosił 1:1,9 w Grupie I i 1:4,5 w Grupie III. Natomiast stosunek liczby osób z niskim mianem *Lactobacillus acidophilus* do liczby pacjentów z wysokim mianem tej bakterii wynosił 1:9 w Grupie I, a w Grupie III był znacząco wyższy i wynosił 1:1,8 (Tab. 75). Jak wynika z piśmiennictwa [188], miano streptokoków może podlegać dużym wahaniom u pacjentów w trakcie leczenia immunosupresyjnego. Stwierdzono, że do znaczącego spadku liczby kolonii *Streptococcus mutans* u tych osób może dojść np. w okresie przyjmowania antybiotyków z powodu infekcji.

W przedstawionej pracy zwróciłam uwagę na tendencję do bardziej intensywnego wzrostu *Candida albicans* w ślinie pacjentów po alloHSCT, w porównaniu z grupą kontrolną. Obserwowane różnice nie były jednak tak spektakularne, jak się to opisuje w piśmiennictwie, gdzie po u osób po naświetlaniu głowy i szyi z powodu nowotworu [4, 88, 135, 194], w trakcie chemioterapii [189] lub w zespole Sjögrena [32] stwierdzono istotny wzrost miana tego drobnoustroju. Odsetek zbadanych przeze mnie osób, u których nie wyhodowano *Candida albicans* z pobranej śliny, był zbliżony wśród osób po transplantacji (17,8%) i w grupie kontrolnej (11,1%) (dane nie umieszczone w tabelach). Różnice między tymi grupami dotyczyły przede wszystkim odsetka osób z wysokim mianem tego drobnoustroju, który w grupie po alloHSCT

wynosił 17%. Natomiast zwracało uwagę, że w grupie kontrolnej nie było wcale osób o liczbie kolonii *Candida albicans* $\geq 10^5$ CFU/ml (co stanowiło różnicę istotną statystycznie w porównaniu z pacjentami po alloHSCT) (Tab. 75).

W dostępnym piśmiennictwie [88, 189, 167] autorzy podkreślają niebezpieczeństwo, jakie niesie ze sobą wzmożony wzrost *Candida albicans* u pacjentów w okresie dysfunkcji układu immunologicznego. Bariera błony śluzowej jamy ustnej, uszkodzona w wyniku leczenia choroby podstawowej, nie jest szczelna i drobnoustroje łatwiej przedostają się do krwioobiegu [7]. Kolonizacja jamy ustnej przez grzyby z gatunku *Candida* stanowi w grupie chorych poddanych terapii immunosupresyjnej jeden z ważniejszych czynników ryzyka infekcji dalszych odcinków przewodu pokarmowego, oddechowego, a także infekcji ogólnoustrojowej [88,189].

Oceniając wzrost drobnoustrojów w zależności od szybkości wydzielania śliny w grupie osób po alloHSCT stwierdziłam, że wraz ze spadkiem szybkości wydzielania śliny stymulowanej wzrastało istotnie statystycznie miano *Streptococcus mutans* i miano *Candida albicans*. Z kolei szybkość wydzielania śliny nie wpływała istotnie na wzrost miana *Lactobacillus acidophilus* w ślinie (Tab. 77). Heimdahl i wsp., badając osoby po roku od transplantacji, nie zaobserwowali zależności pomiędzy szybkością wydzielania śliny a mianem *Streptococcus mutans* i *Lactobacillus acidophilus* [88]. Almståhl i wsp., porównując wzrost drobnoustrojów u chorych mających obniżone wydzielanie śliny w zespole Sjögrena oraz po radioterapii głowy i szyi z osobami zdrowymi, stwierdził brak różnic w odniesieniu do *Streptococcus mutans*, natomiast miano *Lactobacillus acidophilus* wzrastało znacząco u pacjentów ze zmniejszoną sekrecją śliny [4]. Podobnie, jak to stwierdziłam w swoich badaniach, autorzy zwrócili uwagę na silną korelację ujemną pomiędzy wydzielaniem śliny a wzrostem *Candida albicans* [4, 200, 211].

Jak wskazują badania własne, kolejnym czynnikiem wpływającym na wzrost drobnoustrojów u pacjentów w późnym okresie po alloHSCT była zdolność buforowa śliny. Stwierdziłam występowanie istotnej statystycznie, ujemnej korelacji pomiędzy zdolnością buforową śliny stymulowanej a intensywnością wzrostu *Streptococcus mutans* i *Candida albicans* (Tab. 76). W grupie badanych po transplantacji, u których stwierdzono niską zdolność buforową śliny stymulowanej (n=17), aż 83,4% stanowiły osoby z wysokim mianem *Streptococcus mutans*, a tylko 17,6% osoby z małą liczbą kolonii.

Wyniki badań własnych wskazują, że odsetek osób z wysokim i niskim mianem *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* i *Candida albicans* nie różnił się znacząco u pacjentów z cGvHD i osób bez tej choroby (Tab. 78). Powyższe obserwacje pozostają w zgodzie z wynikami badań Heimdahla i wsp. [88], którzy oceniając grupę osób będących 12 miesięcy po alloHSCT, również nie stwierdzili istotnych różnic w odsetku osób z wysoką liczbą kolonii *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* i *Candida albicans* pomiędzy osobami z cGvHD i bez cGvHD.

W badanej przeze mnie grupie pacjentów po alloHSCT, wzrost kolonii *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* i *Candida albicans* nie zależał znacząco od rodzaju terapii kondycjonującej, stosowanej w ramach przygotowania do zabiegu (Tab. 79). Podobnie Dahloff i wsp. [48] analizując zależność między wzrostem drobnoustrojów a zastosowaniem TBI w ramach terapii kondycjonującej, stwierdzili brak różnic w odsetku osób z wysokim mianem *Streptococcus mutans* między grupą naświetlanych i nie naświetlanych osób. Natomiast, przeciwnie niż to obserwowałam w swojej pracy, autor stwierdził w grupie pacjentów poddanych TBI istotnie wyższy odsetek osób o wysokiej liczbie kolonii *Lactobacillus acidophilus*, w porównaniu z osobami nie naświetlanymi [48].

Dane z piśmiennictwa odnoszące się do zmian w ekosystemie jamy ustnej u pacjentów po

transplantacji komórek krwiotwórczych są nieliczne i często rozbieżne. Autorzy badali wzrost drobnoustrojów przede wszystkim w pierwszym roku po HSCT. Heimdahl i wsp. stwierdzili występowanie wysokiego miana *Streptococcus mutans* i *Lactobacillus acidophilus* kolejno u 37% i 52% pacjentów będących 12 miesięcy po alloHSCT [88]. Ponadto autorzy ci obserwowali występowanie wzrostu *Candida albicans* u znaczącej liczby osób po transplantacji (69%) (nie porównywali jednak otrzymanych wyników z osobami zdrowymi) [88]. Jones i wsp. stwierdzili istotny spadek liczby kolonii *Streptococcus mutans* w 1 ml śliny u pacjentów będących w okresie 4 do 16 tygodni po transplantacji, w stosunku do okresu przed zabiegiem. Natomiast poziom *Lactobacillus acidophilus* w tym czasie był nieznacznie wyższy w porównaniu z okresem przed przeszczepieniem - niestety, nie badano wzrostu drobnoustrojów w okresie późniejszym [106]. Dens i wsp. obserwowali podwyższenie miana zarówno *Streptococcus mutans*, jak i *Lactobacillus acidophilus* po 4 miesiącach od alloHSCT, w porównaniu z okresem przed przeszczepieniem - uzyskane wyniki były statystycznie znamienne tylko w odniesieniu do *Lactobacillus acidophilus* [52].

Jak wspomniano, zmiany w ekosystemie jamy ustnej obserwowali także inni autorzy, w różnych stanach chorobowych związanych z zaburzeniem wydzielania śliny. Wysokie miano *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* i *Candida albicans* występowało w zespole Sjögrena [32]. Stwierdzono także, że w okresie trwania chemioterapii często dochodziło do wzrostu drobnoustrojów oportunistycznych w ślinie, w tym *Candida albicans* [135, 189] oraz do zmiany wirulencji *Candida albicans* [207]. Natomiast dane odnoszące się do miana *Streptococcus mutans* i *Lactobacillus acidophilus* u pacjentów poddanych chemioterapii są rozbieżne. Avşar i wsp. zauważyli istotny wzrost liczby kolonii obu tych drobnoustrojów [10]. Natomiast Meurman i wsp. obserwowali obniżenie miana *Streptococcus mutans*, ale równocześnie znaczący wzrost liczby kolonii *Lactobacillus acidophilus* u pacjentów poddanych chemioterapii [139]. Zaburzenia flory bakteryjnej występowały również u pacjentów poddanych napromienianiu głowy i szyi z powodu nowotworu [88, 194]. Almståhl stwierdził, że osoby z kserostomią po naświetlaniu głowy i szyi miały zbliżoną liczbę kolonii *Streptococcus mutans* do osób zdrowych, natomiast miano *Lactobacillus acidophilus* oraz *Candida albicans* było znacząco wyższe u osób napromienianych [4]. Epstein i wsp. nie obserwowali znaczących różnic we wzroście *Streptococcus mutans* i *Lactobacillus acidophilus* u pacjentów po radioterapii z powodu nowotworu głowy i szyi, pomimo znaczącego spadku wydzielania śliny. Natomiast u pacjentów tych istotnie wzrastała liczba kolonii *Candida albicans* [66]. Z kolei Brown i wsp. obserwowali znaczący wzrost miana *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* i *Candida albicans* u pacjentów z kserostomią po naświetlaniu głowy i szyi [29]. Jak wspomniano również niektóre leki, zwłaszcza antybiotyki i sterydy mogą wywoływać zmiany w ekosystemie jamy ustnej [38, 29, 139, 206]. Chaushu i wsp. stwierdzili, że długotrwałe stosowanie antybiotyków i sterydów sprzyjało kolonizacji jamy ustnej przez *Candida albicans* [38]. Meurmann i wsp. [139] obserwowali znaczący spadek miana *Streptococcus mutans* i *Lactobacillus acidophilus* u pacjentów, którym w trakcie chemioterapii podawano równocześnie antybiotyk z powodu infekcji.

VI. PODSUMOWANIE WYNIKÓW BADAŃ I DYSKUSJI

Wyniki kompleksowych badań klinicznych podmiotowych i przedmiotowych oraz badań dodatkowych, przeprowadzonych w grupie osób będących w różnym okresie po alloHSCT (tj. od 3,5 miesiąca do 7 lat), pozwoliły na wyodrębnienie najistotniejszych problemów zdrowotnych ze strony jamy ustnej, występujących u tych pacjentów, z uwzględnieniem czasu, jaki upłynął od momentu zabiegu, rozwoju przewlekłej postaci choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (cGvHD) oraz rodzaju terapii zastosowanej w ramach kondycjonowania (chemioterapia lub chemioterapia połączona z naświetlaniem całego ciała – TBI).

Jednym z dominujących problemów u osób po allotransplantacji była suchość jamy ustnej przejawiająca się zarówno w skargach pacjentów, zgłaszających subiektywne dolegliwości mogące mieć związek z zaburzeniem wydzielania śliny, jak również jako, stwierdzane w badaniu przedmiotowym, nieprawidłowe nawilżenie błony śluzowej jamy ustnej i suchość czerwieni wargowej:

1. Z powodu różnego rodzaju subiektywnych dolegliwości, mogących mieć związek z obniżeniem wydzielania śliny, cierpiało aż 78,3% badanych, przy czym najczęściej pacjenci zgłaszali występowanie **uczucia suchości jamy ustnej** (69,6%), natomiast rzadziej **suchość w trakcie mówienia** (41,3%), **zaburzenia smaku** (41,3%), **uczucie pieczenia błony śluzowej jamy ustnej** (39,1%), **nawracające zapalenie kątowne warg** (30,4%) oraz **trudności w połykaniu** (28,3%).

Subiektywne dolegliwości mogące mieć związek ze spadkiem wydzielania śliny podawały przede wszystkim osoby będące w okresie od 3,5 do 10 miesięcy po alloHSCT (Grupa I), gdzie aż 95% badanych zgłaszało w wywiadzie objawy tego typu. Natomiast w Grupie III (osoby w okresie powyżej 24 miesięcy od alloHSCT), obserwowano istotny statystycznie spadek odsetka pacjentów z omawianymi dolegliwościami (58,3%).

Większość pacjentów (67,4%), uskarżała się na występowanie jednocześnie od 2 do 6 różnych dolegliwości. Widoczna była tendencja do obniżania szybkości wydzielania śliny wraz ze wzrostem liczby zgłaszanych, przez poszczególnych pacjentów, subiektywnych dolegliwości. W grupie osób podających występowanie od 4 do 6 różnych dolegliwości, stwierdzono niższą szybkość wydzielania śliny spoczynkowej i stymulowanej, w porównaniu z pacjentami nie zgłaszającymi żadnych skarg (różnica odnosząca się do śliny spoczynkowej była istotna statystycznie, a odnosząca się do śliny stymulowanej znajdowała się na granicy istotności statystycznej).

Uczucie suchości jamy ustnej (dolegliwość najczęściej zgłaszana przez chorych po alloHSCT) nasilało się istotnie statystycznie wraz z obniżeniem szybkości wydzielania śliny zarówno spoczynkowej, jak i śliny stymulowanej. W miarę upływu czasu od przeszczepienia, zmniejszał się istotnie odsetek osób skarżących się na uczucie suchości jamy ustnej (Grupa I-95%, Grupa III-50%). Stwierdzono także istotną korelację ujemną między czasem, jaki upłynął po alloHSCT a stopniem nasilenia uczucia suchości.

2. U istotnej statystycznie większości pacjentów (87%), stwierdzano objawy przedmiotowe mogące mieć związek z zaburzeniem wydzielania śliny. Najczęściej obserwowano **suchość czerwieni wargowej** (80,4%) i **nieprawidłowe nawilżenie błony śluzowej jamy ustnej** (65,2%), natomiast **zapalenie kątowne warg** występowało zdecydowanie rzadziej (4,3%). Niedostateczne nawilżenie błony śluzowej jamy ustnej występowało głównie pod postacią pozornego nawilżenia (52,2%), natomiast rzadziej

obserwowano pergaminową, zaczerwienioną i suchą błonę śluzową jamy ustnej (13%). Stwierdzono, że im mniejsza była szybkość wydzielania śliny zarówno spoczynkowej, jak i stymulowanej, tym nawilżenie błony śluzowej było gorsze (zależność statystycznie znamienne). Natomiast nie obserwowano istotnej statystycznie korelacji między stopniem nawilżenia błony śluzowej a czasem, który upłynął po alloHSCT. Również odsetek osób z suchością warg nie zmieniał się znacząco w zależności od czasu po transplantacji.

3. Wieloobjawowa **suchość jamy ustnej** była bardziej nasiloną u osób chorujących na **cGvHD**. Pacjenci z cGvHD istotnie statystycznie częściej (90%) niż osoby nie obciążone tym powikłaniem (56,2%), zgłaszali objawy subiektywne mogące mieć związek z obniżeniem wydzielania śliny, przy czym aż 80% badanych z cGvHD uskarżało się na dominujące **uczucie suchości jamy ustnej**. Ponadto w grupie chorych na cGvHD istotną statystycznie większość stanowiły osoby z **nieprawidłowo nawilżoną błoną śluzową jamy ustnej** (73,3%) i **suchością czerwieni wargowej** (90%). Natomiast w grupie bez cGvHD osoby z nieprawidłowo nawilżoną błoną śluzową stanowiły 50%, a z suchością warg 62,5%. Nie stwierdzono istotnej korelacji między czasem trwania cGvHD a nasileniem subiektywnego uczucia suchości jamy ustnej oraz stopniem nawilżenia błony śluzowej jamy ustnej.

U istotnej statystycznie większości osób po transplantacji (78,3%) obserwowano pojedyncze lub mnogie, zmiany chorobowe na błonie śluzowej jamy ustnej, które lokalizowały się przede wszystkim na powierzchni języka (38,1% przypadków zmian) oraz na błonie śluzowej policzków (22,3%):

1. Najczęściej stwierdzano obfity, trudno usuwalny nalot na języku (60,1%), zmiany lichenoidalne siateczkowate (37%) i ogniska złuszczenia nabłonka (37%). Rzadziej występowały plamy rumieniowe (17,4%), objawy zapalenia zanikowego błony śluzowej jamy ustnej (13%), pęcherze i pęcherzyki (10,9%), nadżerki i owrzodzenia (8,7%), język geograficzny (8,7%), a także plamy białe (4,3%) i zmiany barwnikowe (4,3%).
2. Frekwencja występowania różnych zmian na błonie śluzowej jamy ustnej malała istotnie statystycznie wraz z upływem czasu po alloHSCT. W Grupie I u wszystkich badanych stwierdzano co najmniej jedną zmianę chorobową na błonie śluzowej, natomiast w Grupie III nie obserwowano żadnych zmian tego rodzaju u 50% badanych.
3. Zmiany chorobowe pojawiały się istotnie statystycznie częściej na błonie śluzowej jamy ustnej pacjentów z **cGvHD** (90%) w porównaniu z osobami bez cGvHD (56,3%), przy czym zmiany lichenoidalne siateczkowate, plamy białe oraz nadżerki i owrzodzenia stwierdzono wyłącznie w grupie chorujących na cGvHD.

W grupie pacjentów po alloHSCT stwierdzono istotne problemy dotyczące uzębienia, które wynikały zarówno z nadmiernej utraty zębów, nasilenia procesu próchnicowego, licznych obnażeń powierzchni korzeni, atrycji oraz wzmożonej nadwrażliwości zębiny. Otrzymane wyniki wskazywały na znaczące potrzeby stomatologiczne zarówno w zakresie szeroko pojętej profilaktyki, jak i terapii:

1. Osoby po alloHSCT miały istotnie statystycznie większe **braki w uzębieniu** niż osoby z grupy kontrolnej, co mogło wynikać m.in. ze standardów obowiązujących w ramach przygotowania pacjenta do zabiegu przeszczepienia, wymagających przestrzegania restrykcyjnych zasad postępowania i zakładających konieczność usunięcia z jamy ustnej nie tylko każdego istniejącego, ale także potencjalnego źródła zakażenia. Jak wynikało z wywiadu, do utraty zębów doszło wyłącznie w okresie przed transplantacją. Występowanie braków w uzębieniu stwarzało potrzebę leczenia protetycznego, które niejednokrotnie było znacząco utrudnione lub nawet niemożliwe, z powodu złego stanu ogólnego

pacjenta lub ze względu na niektóre procesy chorobowe toczące się w jamie ustnej tych osób.

2. Zarówno frekwencja, jak i nasilenie **próchnicy czynnej** w grupie pacjentów po alloHSCT były wysokie, ale zróżnicowane w zależności od czasu, jaki upłynął od momentu transplantacji. W Grupie I (3,5 – 10 miesięcy po alloHSCT) zarówno frekwencja, jak i nasilenie próchnicy czynnej były zbliżone do poziomu stwierdzonego w grupie kontrolnej. Natomiast zarówno frekwencja, jak i nasilenie próchnicy czynnej były istotnie statystycznie wyższe w Grupie II (od 12 do 24 miesięcy po alloHSCT) i w Grupie III (powyżej 24 miesięcy po alloHSCT). Równocześnie w całej badanej grupie pacjentów po transplantacji stwierdzono niski średni **wskaźnik leczenia próchnicy**, co wskazywało na istotne potrzeby lecznicze w tym względzie.
3. Należy zauważyć, że w momencie rozpoczęcia kondycjonowania, wszyscy pacjenci mieli wyleczoną próchnicę. Zaobserwowano, że nasilenie **próchnicy czynnej** u pacjentów po alloHSCT wzrastało znamienne wraz z postępującym pogorszeniem się stanu higieny jamy ustnej. U osób po transplantacji często stwierdzano występowanie nieprawidłowych nawyków dietetycznych, polegających przede wszystkim na spożywaniu dużych ilości słodkich pokarmów i napojów. O diecie wysokocukrowej świadczyły dane z wywiadu, ale także wysokie miano *Lactobacillus acidophilus* w ślinie, występujące u 82,2% badanych. Jednocześnie osoby z wysokim mianem *Streptococcus mutans* (67,4% osób z zachowanym uzębieniem stałym), miały istotnie wyższe nasilenie próchnicy niż osoby z niskim mianem *Streptococcus mutans*, które stanowiły tylko 32,6% badanych. Występowanie szeregu czynników kariogennych u pacjentów po allotransplantacji wskazuje, że osoby te, niezależnie od czasu, który upłynął od zabiegu, znajdują się w grupie wysokiego ryzyka próchnicy, co stwarza konieczność objęcia tej populacji wzmocnionymi, szeroko pojętymi działaniami profilaktyczno-edukacyjnymi, zarówno w okresie bliższym transplantacji, jak również w okresie późniejszym. Należy zaznaczyć, że nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji między nasileniem próchnicy czynnej u pacjentów po alloHSCT a badanymi parametrami śliny: szybkością wydzielania, zdolnością buforową, stężeniem fosforanów nieorganicznych (P_n), białka całkowitego (BC), lizozymu (Liz), laktoferyny (Lakt) oraz IgA.
4. Poza nasilającym się procesem próchnicowym, w uzębieniu pacjentów po alloHSCT, stwierdzono także wysoki wskaźnik nasilenia **obnażeń powierzchni korzeni zębów** oraz wysoki wskaźnik nasilenia **atrycji**. Nasilenie abrazji było mniejsze, natomiast erozje występowały w pojedynczych przypadkach.
5. **Nadwrażliwość zębiny** (głównie 2° i 3°) stwierdzono u 61,4% pacjentów. Nie stwierdzono zależności między czasem po przeszczepieniu a frekwencją i nasileniem nadwrażliwości. Pacjenci podawali, że nadwrażliwość zębiny, ze względu na swoje duże nasilenie, wpływała znacząco na obniżenie komfortu ich życia.
6. Osoby chorujące na **cGvHD** miały istotnie statystycznie większe nasilenie **próchnicy czynnej** oraz istotnie większą frekwencję i nasilenie **nadwrażliwości zębiny**, w porównaniu z pacjentami bez cGvHD. Nasilenie próchnicy czynnej wzrastało znacząco statystycznie w miarę wydłużania się czasu trwania cGvHD. U osób chorujących na cGvHD nie stwierdzono istotnych różnic we frekwencji i nasileniu obnażeń powierzchni korzeni zębów oraz ubytków niepróchnicowego pochodzenia w porównaniu z osobami bez cGvHD.

Oceniając za pomocą wskaźnika OHI higienę jamy ustnej pacjentów po alloHSCT stwierdzono, że 27,3% osób utrzymywało higienę na poziomie niedostatecznym, a 50% na poziomie średnim:

1. Stwierdzono, że im dłuższy był czas, który upłynął od momentu przeszczepienia, tym stan higieny był istotnie statystycznie gorszy.
2. Pacjenci z **cGvHD** utrzymywali higienę jamy ustnej na poziomie zbliżonym do osób nie obciążonych tym powikłaniem.
3. Nie stwierdzono istotnych zależności między wartością wskaźnika OHI a badanymi parametrami śliny spoczynkowej i stymulowanej.

U pacjentów po alloHSCT stwierdzono różnego stopnia nasilenie procesów chorobowych toczących się w tkankach przyzębia:

1. Ponad połowa pacjentów (56,8%) miała objawy **zapalenia dziąseł**, przy czym krwawienia z dziąseł (**GSBI=1,1-2,0**) występowały u 31,8% badanych, a zmiany zabarwienia dziąseł (**GSBI=2,1-3,0**) oraz zmiany zabarwienia i kształtu dziąseł (**GSBI=3,1-5,0**) stwierdzano łącznie u 25% pacjentów. U żadnego z pacjentów, również tych leczonych cyklosporyną, nie stwierdzono **przerostu dziąseł**.
2. Zaawansowane zapalenie przyzębia (**PI=1,9-3,8**) występowało u 34,1% badanych, natomiast żaden z pacjentów nie miał krańcowej postaci tej choroby.
3. Wartości wskaźników oceniających stan dziąseł (**GSBI**) oraz stan przyzębia (**PI**) wzrastały znamienne w miarę upływu czasu po transplantacji, co mogło mieć związek także z zaniedbaniami w higienie jamy ustnej – sugerowała to istotna statystycznie, dodatnia korelacja między OHI a **GSBI** i **PI**.
4. Wprawdzie w grupie osób z **cGvHD** stan tkanek przyzębia brzeżnego był tylko nieznacznie gorszy niż u osób bez **cGvHD**, to jednak stwierdzono istotną statystycznie, dodatnią korelację między wskaźnikiem **GSBI** a czasem trwania choroby.
5. Nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności między wskaźnikami **GSBI** i **PI** a badanymi parametrami śliny spoczynkowej i stymulowanej.

U osób po alloHSCT stwierdzono wysokie potrzeby lecznicze w zakresie chorób przyzębia (wskaźnik CPITN), niezależnie od czasu, który upłynął od alloHSCT:

1. Istotna statystycznie większość badanych (77,3%) kwalifikowała się do II kategorii periodontologicznych potrzeb leczniczych, czyli do usunięcia złogów oraz korekty nawisających wypełnień. Znacząco mniej osób wymagało jedynie instruktażu higieny (I kategoria potrzeb), względnie leczenia kompleksowego (po 11,1%).
2. U pacjentów z **cGvHD** najczęściej stwierdzano II kategorię potrzeb periodontologicznych (86,2%), a znacznie mniej było osób, u których należało zastosować jedynie instruktaż higieny jamy ustnej lub leczenie kompleksowe (po 6,9%). W przypadku osób nie chorujących na **cGvHD**, 60% kwalifikowało się do II kategorii potrzeb leczniczych, 26,7% wymagało wyłącznie instruktażu higieny, a 13,3% leczenia kompleksowego.

Niektóre z badanych parametrów śliny mieszanej u pacjentów po alloHSCT wykazywały istotne zmiany, utrzymujące się niezależnie od czasu, który upłynął od przeszczepienia:

1. **Szybkość wydzielania śliny mieszanej** zarówno spoczynkowej, jak i stymulowanej u osób po transplantacji była znacząco statystycznie niższa niż w grupie kontrolnej. Obniżenie szybkości wydzielania śliny spoczynkowej poniżej wartości uznanych za prawidłowe występowało aż u 63,1% badanych po alloHSCT, w tym kserostomię miało 26,2% badanych. Z kolei wydzielanie śliny stymulowanej było obniżone u 53,4% pacjentów (kserostomia występowała u 15,2% badanych). Nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji między szybkością wydzielania śliny a czasem po alloHSCT, aczkolwiek zaobserwowano pewną tendencję do poprawy sekrecji śliny w miarę upływu

czasu po tym zabiegu.

U pacjentów po alloHSCT, wraz ze spadkiem wydzielania śliny spoczynkowej, wzrastało w niej stężenie BC, Lakt, IgA, a w przypadku śliny stymulowanej stężenie Lakt i IgA (korelacje istotne statystycznie).

2. Niską **zdolność buforową** śliny miało 37,8% pacjentów, a średnią – 35,6%. Dała się zaobserwować tendencja do stopniowej poprawy buforowości śliny wraz z czasem, jaki upłynął od transplantacji – w Grupie I aż u 50% badanych stwierdzono niską zdolność buforową śliny, natomiast w Grupie III osoby takie stanowiły tylko 18,2% (różnica na granicy istotności statystycznej). Zdolność buforowa śliny stymulowanej obniżała się istotnie wraz ze spadkiem szybkości wydzielania śliny. W ślinie stymulowanej osób z niską zdolnością buforową stwierdzono istotnie wyższy poziom IgA, niż u osób z wysoką zdolnością buforową śliny.
3. W ślinie mieszanej spoczynkowej i stymulowanej osób po alloHSCT stwierdzono niższy poziom P_n oraz wyższy poziom Lakt w porównaniu z grupą kontrolną (różnice istotne statystycznie). Niski poziom P_n mógł stanowić jeden z czynników zwiększonego ryzyka wystąpienia próchnicy, natomiast wysoka aktywność Lakt sugerowała procesy zapalne toczące się w jamie ustnej pacjentów po przeszczepieniu. Wartości pozostałych parametrów (BC, Liz, IgA) nie różniły się istotnie między osobami po alloHSCT a grupą kontrolną.
4. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w szybkości wydzielania śliny zarówno spoczynkowej, jak i stymulowanej pomiędzy grupą z **cGvHD**, a grupą bez cGvHD. Szybkość wydzielania śliny nie zmieniała się istotnie w zależności od czasu trwania cGvHD. Natomiast stwierdzono, że w grupie pacjentów z cGvHD, odsetek badanych z obniżonym wydzielaniem śliny spoczynkowej był istotnie statystycznie wyższy (70%) w porównaniu z odsetkiem badanych mających prawidłowe wydzielanie śliny (30%).

Rozwój **cGvHD** nie wywierał istotnego wpływu na zdolność buforową śliny. Osoby chorujące na **cGvHD** miały natomiast istotnie statystycznie wyższe stężenie BC w ślinie spoczynkowej oraz istotnie statystycznie niższe stężenie Liz w ślinie spoczynkowej i stymulowanej, w porównaniu z osobami bez cGvHD. Stężenie P_n , BC, Liz, Lakt oraz IgA w ślinie nie zmieniało się w zależności od czasu trwania cGvHD.

U pacjentów po alloHSCT stwierdzono zmiany w ekosystemie jamy ustnej, które występowały, w różnym stopniu, niezależnie od czasu, jaki upłynął od przeszczepienia.

1. W ślinie stymulowanej osób po transplantacji stwierdzono istotnie częściej wysoką ($CFU \geq 10^5$) liczebność kolonii *Streptococcus mutans* oraz *Lactobacillus acidophilus*, również w porównaniu z grupą kontrolną. Wysokie miano *Streptococcus mutans* miało aż 66,7% osób po transplantacji, a wysokie miano *Lactobacillus acidophilus* 82,2% badanych. Wysoka liczba kolonii *Lactobacillus acidophilus* sugerowała dietę bogatą w cukry (co potwierdzały dane zawarte w ankietach), a także wskazywała na obecność licznych ubytków próchnicowych. W przypadku *Candida albicans* istotnie częściej stwierdzano niskie miano tego drobnoustroju ($CFU < 10^5$) – dotyczyło to 82,2% badanych po alloHSCT, chociaż w przypadku grupy kontrolnej osoby takie stanowiły 100%.

Interesujące jest, że w zależności od czasu po alloHSCT, stosunek osób z niskim mianem *Streptococcus mutans* oraz *Lactobacillus acidophilus* do osób z wysokim mianem tych bakterii różnił się znacząco: w Grupie I miał on wartość 1:1,9 (*Streptococcus mutans*) oraz 1:9 (*Lactobacillus acidophilus*), natomiast w Grupie III - 1:4,5 (*Streptococcus mutans*) oraz 1:1,8 (*Lactobacillus acidophilus*).

acidophilus). W przypadku *Candida albicans*, stosunek osób z niskim mianem tego drobnoustroju do osób z wysokim mianem, nie zmieniał się i wynosił 1:0,2 w Grupie I i w Grupie III oraz 1:0,3 w Grupie II.

Stwierdzono istotną zależność między niektórymi właściwościami śliny a zmianami w ekosystemie jamy ustnej. Wraz z obniżeniem szybkości wydzielania śliny, niską zdolnością buforową śliny, wysokim poziomem lizozymu i IgA, wzrastało istotnie miano *Streptococcus mutans*. Podobne zależności (poza odnoszącymi się do lizozymu) stwierdzono w przypadku *Candida albicans*.

2. Nie obserwowano istotnych różnic w odsetku badanych z niskim oraz wysokim mianem *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* i *Candida albicans* pomiędzy pacjentami z cGvHD i osobami bez cGvHD.

Porównując dwie grupy pacjentów, znajdujących się w okresie od 3,5 do 24 miesięcy po alloH SCT, u których w ramach przygotowania do przeszczepienia zastosowano chemioterapię, względnie chemio – radioterapię stwierdzono, że w grupie osób poddanych chemio-radioterapii:

1. Występował istotnie niższy odsetek osób z subiektywnymi dolegliwościami, sugerującymi zaburzenia w wydzielaniu śliny.
2. Istotnie mniejsza była frekwencja i nasilenie obnażeń powierzchni korzeni zębów.
3. Występowało istotnie mniejsze nasilenie nadwrażliwości zębiny.
4. Stwierdzono istotne statystycznie obniżenie stężenia P_n i Lakt w ślinie spoczynkowej oraz Lakt w ślinie stymulowanej.

Zestawione wyniki badań grupy pacjentów będących w różnym okresie po alloH SCT sugerują utrzymujące się mimo upływu czasu, wysokie ryzyko różnych procesów chorobowych jamy ustnej. W związku z powyższym, wydaje się konieczne opracowanie i wdrożenie szczegółowego programu profilaktyczno – leczniczego, który ułatwiłby właściwe sprawowanie opieki stomatologicznej nad tą, systematycznie powiększającą się populacją, przy czym algorytm powinien uwzględniać czas, jaki upłynął od transplantacji oraz występowanie i czas trwania cGvHD.

Wyniki badań wskazują, że:

1. W okresie do roku po przeszczepieniu na pierwszy plan w opiece stomatologicznej wysuwają się problemy związane z wieloobjawową suchością jamy ustnej, obniżonym wydzielaniem śliny oraz występowaniem zmian chorobowych na błonie śluzowej.
2. W okresie późniejszym lekarz stomatolog może spodziewać się przede wszystkim znacznego wzrostu frekwencji i nasilenia próchnicy zębów, pogorszenia stanu przyzębia brzeżnego i pogorszenia higieny jamy ustnej.
3. Do problemów występujących niezależnie od czasu, jaki upłynął od transplantacji wydają się należeć: nasilona nadwrażliwość zębiny, liczne obnażenia powierzchni korzeni, atrycje oraz nieprawidłowe nawilżenie błony śluzowej jamy ustnej i zaburzenia w wydzielaniu śliny, również u tych osób, które nie zgłaszają subiektywnego uczucia suchości jamy ustnej.
4. W przypadku rozwoju cGvHD, może dojść do nasilenia objawów suchości jamy ustnej, występowania licznych zmian chorobowych na błonie śluzowej, nasilenia próchnicy zębów i nadwrażliwości zębiny oraz systematycznego pogarszania stanu dziąseł.
5. Ze względu na stan ogólny pacjentów po alloH SCT, niezwykle istotna jest ścisła i stała współpraca stomatologa z hematologiem prowadzącym pacjenta, niezależnie od czasu, który upłynął od transplantacji.

VII. WNIOSKI

Wyniki kompleksowych badań klinicznych podmiotowych i przedmiotowych oraz badań śliny, przeprowadzonych w grupie osób będących w różnym okresie po alloHSCT (tj. od 3,5 miesiąca do 7 lat), pozwoliły na wyodrębnienie najważniejszych problemów zdrowotnych ze strony jamy ustnej, występujących u tych pacjentów:

1. Istotny problem stanowiła suchość jamy ustnej, przejawiająca się w skargach pacjentów (78,3%) na różnego rodzaju dolegliwości sugerujące niedobór śliny (nasilone uczucie suchości jamy ustnej, suchość w trakcie mówienia, zaburzenia smaku, uczucie pieczenia błony śluzowej jamy ustnej, nawracające zapalenie kątowe warg, trudności w połykaniu) oraz suchość stwierdzana w badaniu przedmiotowym jako nieprawidłowe nawilżenie błony śluzowej jamy ustnej (80,4%) i suchość czerwieni wargowej (65,2%). Liczba zgłaszanych dolegliwości, uczucie suchości jamy ustnej oraz nieprawidłowe nawilżenie błony śluzowej jamy ustnej wzrastały istotnie wraz ze spadkiem szybkości wydzielania śliny zarówno spoczynkowej, jak i stymulowanej.
2. U większości osób (78,3%) obserwowano pojedyncze lub mnogie, zmiany chorobowe na błonie śluzowej jamy ustnej (najczęściej obfity, trudno usuwalny nalot na grzbiecie języka, zmiany lichenoidalne siateczkowate, ogniskowe złuszczenie nabłonka). Zmiany lokalizowały się przede wszystkim na powierzchni języka oraz na błonie śluzowej policzków.
3. Stwierdzono znaczące braki zębowe, nasilenie procesu próchnicowego, liczne obnażenia powierzchni korzeni zębów, atrycje oraz wzmożoną nadwrażliwość zębiny. Obserwowano także nasilenie procesów chorobowych toczących się w tkankach przyzębia brzeżnego, wysoki wskaźnik periodontologicznych potrzeb leczniczych oraz konieczność poprawy higieny jamy ustnej.
4. Obniżenie szybkości wydzielania śliny mieszanej poniżej normy dotyczyło 63,1% (ślina spoczynkowa) i 54,3% (ślina stymulowana) pacjentów po alloHSCT. Wraz z obniżeniem szybkości wydzielania śliny spoczynkowej wzrastało w niej stężenie białka całkowitego, laktoferyny, IgA. Wraz z obniżeniem szybkości wydzielania śliny stymulowanej wzrastało w niej stężenie laktoferyny, IgA, a ponadto obniżała się zdolność buforowa i wzrastało miano *Streptococcus mutans* i *Candida albicans*.
5. Poziom fosforanów nieorganicznych w ślinie osób po alloHSCT, w porównaniu z grupą kontrolną był istotnie niższy (potencjalny wzrost ryzyka próchnicy), natomiast stężenie laktoferyny było istotnie wyższe, co sugerowało procesy zapalne toczące się w jamie ustnej.
6. U istotnej większości pacjentów stwierdzano wysokie miano *Streptococcus mutans* (66,7%) oraz *Lactobacillus acidophilus* (82,2%), co wskazywało na znaczące ryzyko próchnicy. Osoby z wysokim mianem *Candida albicans* stanowiły 17,8% badanych.
7. W miarę upływu czasu po alloHSCT:
 - a) istotnie zmniejszał się odsetek osób z subiektywnym uczuciem suchości jamy ustnej oraz odsetek osób ze znacznym nasileniem tej dolegliwości, istotnie malała frekwencja występowania zmian patologicznych na błonie śluzowej jamy ustnej, zaobserwowano także pewną tendencję do poprawy sekrecji śliny oraz jej zdolności buforowej;
 - b) znacząco wzrastała frekwencja i nasilenie próchnicy czynnej, pogarszała się higiena jamy ustnej oraz stan tkanek przyzębia brzeżnego, wzrastał także odsetek osób z wysokim mianem *Streptococcus mutans* i *Lactobacillus acidophilus* w ślinie.

8. Niezależnie od czasu, który upłynął od transplantacji utrzymywało się nieprawidłowe nawilżenie błony śluzowej jamy ustnej, znaczna nadwrażliwość zębiny oraz periodontologiczne potrzeby lecznicze. Nie stwierdzono również istotnej zależności pomiędzy czasem, który upłynął po alloHSCT a stężeniem w ślinie fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny oraz IgA.
9. Grupą szczególnie narażoną na rozwój procesów chorobowych w jamie ustnej byli pacjenci obciążeni cGvHD, u których stwierdzono istotnie nasilenie objawów związanych z suchością jamy ustnej, wysoką frekwencją zmian na błonie śluzowej, znaczne nasilenie próchnicy i nadwrażliwości zębiny oraz istotnie wyższe stężenie białka całkowitego i niższe stężenie lizozymu w ślinie. Wraz z czasem trwania choroby wzrastało nasilenie próchnicy zębów i pogorszał się stan dziąseł.
10. Zastosowanie w ramach kondycjonowania, oprócz chemioterapii, napromieniania całego ciała (TBI), nie pogarszało znacząco stanu zdrowia jamy ustnej pacjentów będących w badanym okresie po alloHSCT.
11. Przedstawione wyniki badań wskazują na konieczność opracowania szczegółowego programu profilaktyczno-leczniczo-edukacyjnego, który ułatwiłby właściwe sprawowanie opieki stomatologicznej nad tą, systematycznie powiększającą się, grupą osób. Algorytm taki powinien uwzględniać czas, jaki upłynął od transplantacji oraz występowanie i czas trwania cGvHD.

VIII. STRESZCZENIE

Przeszczepianie komórek hematopoetycznych (HSCT – ang. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*) należy do najczęściej przeprowadzanych zabiegów transplantacyjnych [92]. Jedną z form tego rodzaju terapii jest przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych (alloHSCT), polegające na zastąpieniu układu krwiotwórczego biorcy przez komórki pochodzące od dawcy. Ten rodzaj przeszczepienia wiąże się z wysokim ryzykiem występowania powikłań (w tym choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” - GvHD) oraz z wysoką śmiertelnością. Na podstawie piśmiennictwa dotyczącego problemów stomatologicznych występujących po transplantacji komórek hematopoezy można stwierdzić, że większość doniesień dotyczy przede wszystkim stanu jamy ustnej osób będących w okresie do setnej doby po przeszczepieniu. Niewiele jest natomiast długofalowych, kompleksowych badań klinicznych oceniających stan jamy ustnej dorosłych pacjentów będących w fazie późniejszej po alloHSCT (powyżej setnej doby). Nieliczne są także badania, w których równolegle z oceną kliniczną stanu pacjenta, poddaje się analizie ewentualne zmiany w środowisku jamy ustnej mogące mieć wpływ na powstawanie obserwowanych objawów.

Stale rosnąca populacja pacjentów skutecznie wyleczonych za pomocą HSCT coraz częściej stawia lekarzy różnych specjalności (w tym stomatologów) przed problemami zdrowotnymi osób będących w późniejszym okresie po transplantacji. W związku z tym istnieje pilna potrzeba dogłębnej analizy stanu zdrowia tej grupy pacjentów, uwzględniającej również aspekt stomatologiczny. Istotne staje się stwierdzenie, czy i jak szybko dochodzi do regeneracji jamy ustnej po zabiegu przeszczepienia. Należałoby także odpowiedzieć na pytanie, czy i jakie procesy chorobowe występują w jamie ustnej tych pacjentów oraz jaka jest ich dynamika wraz z upływem czasu po transplantacji. Ważną kwestią stanowi również określenie czynników, które mogłyby stymulować powstawanie procesów patologicznych lub też sprzyjać ich dalszemu rozwojowi w jamie ustnej osób będących w późniejszym okresie po alloHSCT, w tym określenie ewentualnych zmian zachodzących w środowisku jamy ustnej. Ustalenie najistotniejszych problemów stomatologicznych tej grupy pacjentów dałoby podstawę do stworzenia szczegółowego programu postępowania stomatologicznego profilaktyczno–lecniczego, uwzględniającego czas, który upłynął od przeszczepienia. Miałoby to także duże znaczenie praktyczne, ułatwiające właściwe sprawowanie opieki stomatologicznej nad tą stale powiększającą się grupą pacjentów, a tym samym przyczyniłoby się do zredukowania częstości występowania powikłań w obrębie jamy ustnej, jak również mogłoby poprawiać jakość życia tych chorych.

Celem pracy była:

- a) kompleksowa analiza stanu narządu żucia pacjentów będących w okresie powyżej setnej doby od allotransplantacji komórek macierzystych hematopoezy (alloHSCT), zawierająca ocenę stanu błony śluzowej jamy ustnej, uzębienia, higieny jamy ustnej, tkanek przyzębia oraz periodontologicznych potrzeb leczniczych;
- b) ocena frekwencji i nasilenia subiektywnych dolegliwości ze strony jamy ustnej oraz objawów stwierdzonych w badaniu klinicznym przedmiotowym, mogących mieć związek z zaburzeniami w wydzielaniu śliny;
- c) ocena wybranych parametrów śliny mieszanej spoczynkowej i stymulowanej (szybkości wydzielania, zdolności buforowej, stężenia fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, laktoferyny, lizozymu oraz IgA);

d) określenie zmian w ekosystemie jamy ustnej dotyczących występowania *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* i *Candida albicans*.

W analizie uwzględniono czas, jaki upłynął od alloHSCT, występowanie przewlekłej postaci choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (cGvHD) oraz rodzaj terapii kondycjonującej.

Materiał i metody

Badaniem objęto 46 osób (17 kobiet i 29 mężczyzn), w wieku od 19 do 54 lat ($\bar{x} = 38,3 \pm 10,5$; Me = 38), znajdujących się w okresie od 3,5 miesiąca do 7 lat po alloHSCT, będących pod opieką Kliniki Hematologii Akademii Medycznej w Gdańsku. W ramach terapii przygotowującej do przeszczepienia, u 12 pacjentów włączono schemat: naświetlanie całego ciała (TBI) + chemioterapia, natomiast u 34 pacjentów zastosowano wyłącznie chemioterapię. U 35 pacjentów przeprowadzono przeszczepienie typu PBSCT, gdzie źródło komórek progenitorowych stanowiła krew obwodowa dawcy. U 11 osób dokonano przeszczepienia typu BMT – w tych przypadkach komórki progenitorowe pochodziły ze szpiku dawcy. U 30 pacjentów po alloHSCT występowały objawy cGvHD, u 16 pacjentów nie występowały objawy tego powikłania. Pacjentów po transplantacji podzielono na 3 grupy w zależności od czasu, jaki upłynął od zabiegu. Grupę I stanowiło 20 osób znajdujących się w okresie od 3,5 do 10 miesięcy po przeszczepieniu. Grupa II obejmowała 14 osób będących w okresie od 12 do 24 miesięcy po przeszczepieniu. Grupę III stanowiło 12 osób będących w okresie od 27 do 84 miesięcy po przeszczepieniu. Porównując stan zdrowia jamy ustnej pacjentów po chemioterapii i chemio – radioterapii brano pod uwagę wyłącznie pacjentów z Grupy I i II, ponieważ w Grupie III na 11 osób po chemioterapii znajdowała się tylko 1 osoba po chemio – radioterapii (Tab. G). Grupę kontrolną stanowiło 27 osób ogólnie zdrowych, w wieku od 19 do 55 lat ($\bar{x} = 38,1 \pm 9,9$; Me = 37), dobranych losowo według wieku.

W badaniu podmiotowym, przeprowadzonym z użyciem opracowanej specjalnie w tym celu ankiety, zwracano szczególną uwagę na frekwencję i nasilenie subiektywnych dolegliwości ze strony jamy ustnej, mogących mieć związek z zaburzeniem wydzielania śliny. W badaniu klinicznym przedmiotowym oceniano: stopień nawilżenia błony śluzowej, występowanie zmian chorobowych na błonie śluzowej jamy ustnej, stan uzębienia (*braki zębowe, frekwencję i nasilenie próchnicy czynnej, występowanie obnażeń powierzchni korzeni zębów, ubytków niepróchnicowego pochodzenia, frekwencję i nasilenie nadwrażliwości zębiny*), stan przyzębia za pomocą wskaźników GSBI (ang. *Gingival Sulcus Bleeding Index*) oraz PI (ang. *Periodontal Index*), wraz z określeniem periodontologicznych potrzeb leczniczych wg wskaźnika CPITN (ang. *Community Periodontal Index of Treatment Needs*). Oceniano także stan higieny jamy ustnej (OHI). W ślinie mieszanej spoczynkowej i stymulowanej oznaczano następujące parametry: szybkość wydzielania, zdolność buforową (ślina stymulowana - test Dentobuff), stężenie fosforanów nieorganicznych (P_n) metodą Daly’ego i Ertingshausen’a, stężenie białka całkowitego (BC) metodą Lowry’ego, stężenie laktoferyny (Lakt), lizozymu (Liz) oraz IgA (immunoenzymatyczne testy ELISA). Przeprowadzono również badania mikrobiologiczne polegające na oznaczaniu liczebności kolonii *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* (test CTR bacteria) i *Candida albicans* (test Dentocult) w 1 ml śliny stymulowanej (CFU/ml).

Wyniki badań

Wyniki kompleksowych badań klinicznych podmiotowych i przedmiotowych oraz badań dodatkowych, przeprowadzonych w grupie osób będących w różnym okresie po alloHSCT (tj. od 3,5 miesiąca do 7 lat), pozwoliły na wyodrębnienie najistotniejszych problemów zdrowotnych ze strony jamy ustnej, występujących u tych pacjentów, z uwzględnieniem czasu, jaki upłynął od momentu zabiegu,

rozwoju przewlekłej postaci choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (cGvHD) oraz rodzaju terapii zastosowanej w ramach kondycjonowania (chemioterapia lub chemioterapia połączona z naświetlaniem całego ciała – TBI).

Jednym z dominujących problemów u osób po allotransplantacji była suchość jamy ustnej przejawiająca się zarówno w skargach pacjentów, zgłaszających subiektywne dolegliwości mogące mieć związek z zaburzeniem wydzielania śliny, jak również jako, stwierdzone w badaniu przedmiotowym, nieprawidłowe nawilżenie błony śluzowej jamy ustnej i suchość czerwieni wargowej:

1. Z powodu różnego rodzaju subiektywnych dolegliwości, mogących mieć związek z obniżeniem wydzielania śliny, cierpiało aż 78,3% badanych, przy czym najczęściej pacjenci zgłaszali występowanie **uczucia suchości jamy ustnej** (69,6%), natomiast rzadziej **suchość w trakcie mówienia** (41,3%), **zaburzenia smaku** (41,3%), **uczucie pieczenia błony śluzowej jamy ustnej** (39,1%), **nawracające zapalenie kątowe warg** (30,4%) oraz **trudności w połykaniu** (28,3%). Subiektywne dolegliwości mogące mieć związek ze spadkiem wydzielania śliny podawały przede wszystkim osoby będące w okresie od 3,5 do 10 miesięcy po alloHSCT (Grupa I), gdzie aż 95% badanych zgłaszało w wywiadzie objawy tego typu. Natomiast w Grupie III (osoby w okresie powyżej 24 miesięcy od alloHSCT), obserwowano istotny statystycznie spadek odsetka pacjentów z omawianymi dolegliwościami (58,3%).
2. Większość pacjentów (67,4%), uskarżała się na występowanie jednocześnie od 2 do 6 różnych dolegliwości. Widoczna była tendencja do obniżania szybkości wydzielania śliny wraz ze wzrostem liczby zgłaszanych, przez poszczególnych pacjentów, subiektywnych dolegliwości. W grupie osób podających występowanie od 4 do 6 różnych dolegliwości, stwierdzono niższą szybkość wydzielania śliny spoczynkowej i stymulowanej, w porównaniu z pacjentami nie zgłaszającymi żadnych skarg (różnica odnosząca się do śliny spoczynkowej była istotna statystycznie, a odnosząca się do śliny stymulowanej znajdowała się na granicy istotności statystycznej).
3. **Uczucie suchości jamy ustnej** (dolegliwość najczęściej zgłaszana przez chorych po alloHSCT) nasilało się istotnie statystycznie wraz z obniżeniem szybkości wydzielania śliny zarówno spoczynkowej, jak i śliny stymulowanej. W miarę upływu czasu od przeszczepienia, zmniejszał się istotnie odsetek osób skarżących się na uczucie suchości jamy ustnej (Grupa I-95%, Grupa III-50%). Stwierdzono także istotną korelację ujemną między czasem, jaki upłynął po alloHSCT a stopniem nasilenia uczucia suchości.
4. U istotnej statystycznie większości pacjentów (87%), stwierdzano objawy przedmiotowe mogące mieć związek z zaburzeniem wydzielania śliny. Najczęściej obserwowano **suchość czerwieni wargowej** (80,4%) i **nieprawidłowe nawilżenie błony śluzowej jamy ustnej** (65,2%), natomiast **zapalenie kątowe warg** występowało zdecydowanie rzadziej (4,3%). Niedostateczne nawilżenie błony śluzowej jamy ustnej występowało głównie pod postacią pozornego nawilżenia (52,2%), natomiast rzadziej obserwowano pergaminową, zaczerwienioną i suchą błonę śluzową jamy ustnej (13%). Stwierdzono, że im mniejsza była szybkość wydzielania śliny zarówno spoczynkowej, jak i stymulowanej, tym nawilżenie błony śluzowej było gorsze (zależność statystycznie znamienne). Natomiast nie obserwowano istotnej statystycznie korelacji między stopniem nawilżenia błony śluzowej a czasem, który upłynął po alloHSCT. Również odsetek osób z suchością warg nie zmieniał się znacząco w zależności od czasu po transplantacji.

5. Wieloobjawowa **suchość jamy ustnej** była bardziej nasiloną u osób chorujących na **cGvHD**. Pacjenci z cGvHD istotnie statystycznie częściej (90%) niż osoby nie obciążone tym powikłaniem (56,2%), zgłaszali objawy subiektywne mogące mieć związek z obniżeniem wydzielania śliny, przy czym aż 80% badanych z cGvHD uskarżało się na dominujące **uczucie suchości jamy ustnej**. Ponadto w grupie chorych na cGvHD istotną statystycznie większość stanowiły osoby z **nieprawidłowo nawilżoną błoną śluzową jamy ustnej** (73,3%) i **suchością czerwieni wargowej** (90%). Natomiast w grupie bez cGvHD osoby z nieprawidłowo nawilżoną błoną śluzową stanowiły 50%, a z suchością warg 62,5%. Nie stwierdzono istotnej korelacji między czasem trwania cGvHD a nasileniem subiektywnego uczucia suchości jamy ustnej oraz stopniem nawilżenia błony śluzowej jamy ustnej.

U istotnej statystycznie większości osób po transplantacji (78,3%) obserwowano pojedyncze lub mnogie, zmiany chorobowe na błonie śluzowej jamy ustnej, które lokalizowały się przede wszystkim na powierzchni języka (38,1% przypadków zmian) oraz na błonie śluzowej policzków (22,3%):

1. Najczęściej stwierdzano obfity, trudno usuwalny nalot na języku (60,1%), zmiany lichenoidalne siateczkowate (37%) i ogniska złuszczenia nabłonka (37%). Rzadziej występowały plamy rumieniowe (17,4%), objawy zapalenia zanikowego błony śluzowej jamy ustnej (13%), pęcherze i pęcherzyki (10,9%), nadżerki i owrzodzenia (8,7%), język geograficzny (8,7%), a także plamy białe (4,3%) i zmiany barwnikowe (4,3%).
2. Frekwencja występowania różnych zmian na błonie śluzowej jamy ustnej malała istotnie statystycznie wraz z upływem czasu po alloHSCT. W Grupie I u wszystkich badanych stwierdzano co najmniej jedną zmianę chorobową na błonie śluzowej, natomiast w Grupie III nie obserwowano żadnych zmian tego rodzaju u 50% badanych.
3. Zmiany chorobowe pojawiały się istotnie statystycznie częściej na błonie śluzowej jamy ustnej pacjentów z **cGvHD** (90%) w porównaniu z osobami bez cGvHD (56,3%), przy czym zmiany lichenoidalne siateczkowate, plamy białe oraz nadżerki i owrzodzenia stwierdzono wyłącznie w grupie chorujących na cGvHD.

W grupie pacjentów po alloHSCT stwierdzono istotne problemy dotyczące uzębienia, które wynikały zarówno z nadmiernej utraty zębów, nasilenia procesu próchnicowego, licznych obnażeń powierzchni korzeni, atencji oraz wzmożonej nadwrażliwości zębiny. Otrzymane wyniki wskazywały na znaczące potrzeby stomatologiczne zarówno w zakresie szeroko pojętej profilaktyki, jak i terapii:

1. Osoby po alloHSCT miały istotnie statystycznie większe **braki w uzębieniu** niż osoby z grupy kontrolnej, co mogło wynikać m.in. ze standardów obowiązujących w ramach przygotowania pacjenta do zabiegu przeszczepienia, wymagających przestrzegania restrykcyjnych zasad postępowania i zakładających konieczność usunięcia z jamy ustnej nie tylko każdego istniejącego, ale także potencjalnego źródła zakażenia. Jak wynikało z wywiadu, do utraty zębów doszło wyłącznie w okresie przed transplantacją. Występowanie braków w uzębieniu stwarzało potrzebę leczenia protetycznego, które niejednokrotnie było znacząco utrudnione lub nawet niemożliwe, z powodu złego stanu ogólnego pacjenta lub ze względu na niektóre procesy chorobowe toczące się w jamie ustnej tych osób.
2. Zarówno frekwencja, jak i nasilenie **próchnicy czynnej** w grupie pacjentów po alloHSCT były wysokie, ale zróżnicowane w zależności od czasu, jaki upłynął od momentu transplantacji. W Grupie I (3,5 – 10 miesięcy po alloHSCT) zarówno frekwencja, jak i nasilenie próchnicy czynnej były zbliżone do poziomu stwierdzonego w grupie kontrolnej. Natomiast zarówno frekwencja, jak

i nasilenie próchnicy czynnej były istotnie statystycznie wyższe w Grupie II (od 12 do 24 miesięcy po alloHSCT) i w Grupie III (powyżej 24 miesięcy po alloHSCT). Równocześnie w całej badanej grupie pacjentów po transplantacji stwierdzono niski średni **wskaźnik leczenia próchnicy**, co wskazywało na istotne potrzeby lecznicze w tym względzie.

3. Należy zauważyć, że w momencie rozpoczęcia kondycjonowania, wszyscy pacjenci mieli wyleczoną próchnicę. Zaobserwowano, że nasilenie **próchnicy czynnej** u pacjentów po alloHSCT wzrastało znamienne wraz z postępującym pogorszeniem się stanu higieny jamy ustnej. U osób po transplantacji często stwierdzano występowanie nieprawidłowych nawyków dietetycznych, polegających przede wszystkim na spożywaniu dużych ilości słodkich pokarmów i napojów. O diecie wysokocukrowej świadczyły dane z wywiadu, ale także wysokie miano *Lactobacillus acidophilus* w ślinie, występujące u 82,2% badanych. Jednocześnie osoby z wysokim mianem *Streptococcus mutans* (67,4% osób z zachowanym uzębieniem stałym), miały istotnie wyższe nasilenie próchnicy niż osoby z niskim mianem *Streptococcus mutans*, które stanowiły tylko 32,6% badanych. Występowanie szeregu czynników kariogennych u pacjentów po allotransplantacji wskazuje, że osoby te, niezależnie od czasu, który upłynął od zabiegu, znajdują się w grupie wysokiego ryzyka próchnicy, co stwarza konieczność objęcia tej populacji wzmożonymi, szeroko pojętymi działaniami profilaktyczno-edukacyjnymi, zarówno w okresie bliższym transplantacji, jak również w okresie późniejszym.

Należy zaznaczyć, że nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji między nasileniem próchnicy czynnej u pacjentów po alloHSCT a badanymi parametrami śliny: szybkością wydzielania, zdolnością buforową, stężeniem fosforanów nieorganicznych (P_n), białka całkowitego (BC), lizozymu (Liz), laktoferyny (Lakt) oraz IgA.

4. Poza nasilającym się procesem próchnicowym, w uzębieniu pacjentów po alloHSCT, stwierdzono także wysoki wskaźnik nasilenia **obnażeń powierzchni korzeni zębów** oraz wysoki wskaźnik nasilenia **atrycji**. Nasilenie abrazji było mniejsze, natomiast erozje występowały w pojedynczych przypadkach.
5. **Nadwrażliwość zębiny** (głównie 2° i 3°) stwierdzono u 61,4% pacjentów. Nie stwierdzono zależności między czasem po przeszczepieniu a frekwencją i nasileniem nadwrażliwości. Pacjenci podawali, że nadwrażliwość zębiny, ze względu na swoje duże nasilenie, wpływała znacząco na obniżenie komfortu ich życia.
6. Osoby chorujące na **cGvHD** miały istotnie statystycznie większe nasilenie **próchnicy czynnej** oraz istotnie większą frekwencję i nasilenie **nadwrażliwości zębiny**, w porównaniu z pacjentami bez cGvHD. Nasilenie próchnicy czynnej wzrastało znacząco statystycznie w miarę wydłużania się czasu trwania cGvHD. U osób chorujących na cGvHD nie stwierdzono istotnych różnic we frekwencji i nasileniu obnażeń powierzchni korzeni zębów oraz ubytków niepróchnicowego pochodzenia w porównaniu z osobami bez cGvHD.

Oceniając za pomocą wskaźnika OHI higienę jamy ustnej pacjentów po alloHSCT stwierdzono, że 27,3% osób utrzymywało higienę na poziomie niedostatecznym, a 50% na poziomie średnim:

1. Stwierdzono, że im dłuższy był czas, który upłynął od momentu przeszczepienia, tym stan higieny był istotnie statystycznie gorszy.
2. Pacjenci z **cGvHD** utrzymywali higienę jamy ustnej na poziomie zbliżonym do osób nie obciążonych tym powikłaniem.

3. Nie stwierdzono istotnych zależności między wartością wskaźnika OHI a badanymi parametrami śliny spoczynkowej i stymulowanej.

U pacjentów po alloHSCT stwierdzono różnego stopnia nasilenie procesów chorobowych toczących się w tkankach przyzębia:

1. Ponad połowa pacjentów (56,8%) miała objawy **zapalenia dziąseł**, przy czym krwawienia z dziąseł (**GSBI=1,1-2,0**) występowały u 31,8% badanych, a zmiany zabarwienia dziąseł (**GSBI=2,1-3,0**) oraz zmiany zabarwienia i kształtu dziąseł (**GSBI=3,1-5,0**) stwierdzano łącznie u 25% pacjentów. U żadnego z pacjentów, również tych leczonych cyklosporyną, nie stwierdzono **przerostu dziąseł**.
2. Zaawansowane zapalenie przyzębia (**PI=1,9-3,8**) występowało u 34,1% badanych, natomiast żaden z pacjentów nie miał krańcowej postaci tej choroby.
3. Wartości wskaźników oceniających stan dziąseł (GSBI) oraz stan przyzębia (PI) wzrastały znamienne w miarę upływu czasu po transplantacji, co mogło mieć związek także z zaniedbaniami w higienie jamy ustnej – sugerowała to istotna statystycznie, dodatnia korelacja między OHI a GSBI i PI.
4. Wprawdzie w grupie osób z **cGvHD** stan tkanek przyzębia brzeżnego był tylko nieznacznie gorszy niż u osób bez cGvHD, to jednak stwierdzono istotną statystycznie, dodatnią korelację między wskaźnikiem GSBI a czasem trwania choroby.
5. Nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności między wskaźnikami GSBI i PI a badanymi parametrami śliny spoczynkowej i stymulowanej.

U osób po alloHSCT stwierdzono wysokie potrzeby lecznicze w zakresie chorób przyzębia (wskaźnik CPITN), niezależnie od czasu, który upłynął od alloHSCT:

1. Istotna statystycznie większość badanych (77,3%) kwalifikowała się do II kategorii periodontologicznych potrzeb leczniczych, czyli do usunięcia złogów oraz korekty nawisających wypełnień. Znacząco mniej osób wymagało jedynie instruktażu higieny (I kategoria potrzeb), względnie leczenia kompleksowego (po 11,1%).
2. U pacjentów z **cGvHD** najczęściej stwierdzano II kategorię potrzeb periodontologicznych (86,2%), a znacznie mniej było osób, u których należało zastosować jedynie instruktaż higieny jamy ustnej lub leczenie kompleksowe (po 6,9%). W przypadku osób nie chorujących na cGvHD, 60% kwalifikowało się do II kategorii potrzeb leczniczych, 26,7% wymagało wyłącznie instruktażu higieny, a 13,3% leczenia kompleksowego.

Niektóre z badanych parametrów śliny mieszanej u pacjentów po alloHSCT wykazywały istotne zmiany, utrzymujące się niezależnie od czasu, który upłynął od przeszczepienia:

1. **Szybkość wydzielania śliny mieszanej** zarówno spoczynkowej, jak i stymulowanej u osób po transplantacji była znacząco statystycznie niższa niż w grupie kontrolnej. Obniżenie szybkości wydzielania śliny spoczynkowej poniżej wartości uznanych za prawidłowe występowało aż u 63,1% badanych po alloHSCT, w tym kserostomię miało 26,2% badanych. Z kolei wydzielanie śliny stymulowanej było obniżone u 53,4% pacjentów (kserostomia występowała u 15,2% badanych). Nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji między szybkością wydzielania śliny a czasem po alloHSCT, aczkolwiek zaobserwowano pewną tendencję do poprawy sekrecji śliny w miarę upływu czasu po tym zabiegu.

U pacjentów po alloHSCT, wraz ze spadkiem wydzielania śliny spoczynkowej, wzrastało w niej stężenie BC, Lakt, IgA, a w przypadku śliny stymulowanej stężenie Lakt i IgA (korelacje istotne statystycznie).

2. Niską **zdolność buforową** śliny miało 37,8% pacjentów, a średnią – 35,6%. Dała się zaobserwować tendencja do stopniowej poprawy buforowości śliny wraz z czasem, jaki upłynął od transplantacji – w Grupie I aż u 50% badanych stwierdzono niską zdolność buforową śliny, natomiast w Grupie III osoby takie stanowiły tylko 18,2% (różnica na granicy istotności statystycznej). Zdolność buforowa śliny stymulowanej obniżała się istotnie wraz ze spadkiem szybkości wydzielania śliny. W ślinie stymulowanej osób z niską zdolnością buforową stwierdzono istotnie wyższy poziom IgA, niż u osób z wysoką zdolnością buforową śliny.
3. W ślinie mieszanej spoczynkowej i stymulowanej osób po alloHSCT stwierdzono niższy poziom P_n oraz wyższy poziom Lakt w porównaniu z grupą kontrolną (różnice istotne statystycznie). Niski poziom P_n mógł stanowić jeden z czynników zwiększonego ryzyka wystąpienia próchnicy, natomiast wysoka aktywność Lakt sugerowała procesy zapalne toczące się w jamie ustnej pacjentów po przeszczepieniu. Wartości pozostałych parametrów (BC, Liz, IgA) nie różniły się istotnie między osobami po alloHSCT a grupą kontrolną.
4. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w szybkości wydzielania śliny zarówno spoczynkowej, jak i stymulowanej pomiędzy grupą z **cGvHD**, a grupą bez cGvHD. Szybkość wydzielania śliny nie zmieniała się istotnie w zależności od czasu trwania cGvHD. Natomiast stwierdzono, że w grupie pacjentów z cGvHD, odsetek badanych z obniżonym wydzielaniem śliny spoczynkowej był istotnie statystycznie wyższy (70%) w porównaniu z odsetkiem badanych mających prawidłowe wydzielanie śliny (30%).

Rozwój **cGvHD** nie wywierał istotnego wpływu na zdolność buforową śliny. Osoby chorujące na **cGvHD** miały natomiast istotnie statystycznie wyższe stężenie BC w ślinie spoczynkowej oraz istotnie statystycznie niższe stężenie Liz w ślinie spoczynkowej i stymulowanej, w porównaniu z osobami bez cGvHD. Stężenie P_n , BC, Liz, Lakt oraz IgA w ślinie nie zmieniało się w zależności od czasu trwania cGvHD.

U pacjentów po alloHSCT stwierdzono zmiany w ekosystemie jamy ustnej, które występowały, w różnym stopniu, niezależnie od czasu, jaki upłynął od przeszczepienia.

1. W ślinie stymulowanej osób po transplantacji stwierdzono istotnie częściej wysoką ($CFU \geq 10^5$) liczebność kolonii *Streptococcus mutans* oraz *Lactobacillus acidophilus*, również w porównaniu z grupą kontrolną. Wysokie miano *Streptococcus mutans* miało aż 66,7% osób po transplantacji, a wysokie miano *Lactobacillus acidophilus* 82,2% badanych. Wysoka liczba kolonii *Lactobacillus acidophilus* sugerowała dietę bogatą w cukry (co potwierdzały dane zawarte w ankietach), a także wskazywała na obecność licznych ubytków próchnicowych. W przypadku *Candida albicans* istotnie częściej stwierdzano niskie miano tego drobnoustroju ($CFU < 10^5$) – dotyczyło to 82,2% badanych po alloHSCT, chociaż w przypadku grupy kontrolnej osoby takie stanowiły 100%.

Interesujące jest, że w zależności od czasu po alloHSCT, stosunek osób z niskim mianem *Streptococcus mutans* oraz *Lactobacillus acidophilus* do osób z wysokim mianem tych bakterii różnił się znacząco: w Grupie I miał on wartość 1:1,9 (*Streptococcus mutans*) oraz 1:9 (*Lactobacillus acidophilus*), natomiast w Grupie III - 1:4,5 (*Streptococcus mutans*) oraz 1:1,8

(*Lactobacillus acidophilus*). W przypadku *Candida albicans*, stosunek osób z niskim mianem tego drobnoustroju do osób z wysokim mianem, nie zmieniał się i wynosił 1:0,2 w Grupie I i w Grupie III oraz 1:0,3 w Grupie II.

Stwierdzono istotną zależność między niektórymi właściwościami śliny a zmianami w ekosystemie jamy ustnej. Wraz z obniżeniem szybkości wydzielania śliny, niską zdolnością buforową śliny, wysokim poziomem lizozymu i IgA, wzrastało istotnie miano *Streptococcus mutans*. Podobne zależności (poza odnoszącymi się do lizozymu) stwierdzono w przypadku *Candida albicans*.

2. Nie obserwowano istotnych różnic w odsetku badanych z niskim oraz wysokim mianem *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* i *Candida albicans* pomiędzy pacjentami z cGvHD i osobami bez cGvHD.

Porównując dwie grupy pacjentów, znajdujących się w okresie od 3,5 do 24 miesięcy po alloHSCT, u których w ramach przygotowania do przeszczepienia zastosowano chemioterapię, względnie chemio – radioterapię stwierdzono, że w grupie osób poddanych chemio-radioterapii:

1. Występował istotnie niższy odsetek osób z subiektywnymi dolegliwościami, sugerującymi zaburzenia w wydzielaniu śliny.
2. Istotnie mniejsza była frekwencja i nasilenie obnażeń powierzchni korzeni zębów.
3. Występowało istotnie mniejsze nasilenie nadwrażliwości zębiny.
4. Stwierdzono istotne statystycznie obniżenie stężenia P_n i Lakt w ślinie spoczynkowej oraz Lakt w ślinie stymulowanej.

Zestawione wyniki badań grupy pacjentów będących w różnym okresie po alloHSCT sugerują utrzymujące się mimo upływu czasu, wysokie ryzyko różnych procesów chorobowych jamy ustnej. W związku z powyższym, wydaje się konieczne opracowanie i wdrożenie szczegółowego programu profilaktyczno – leczniczego, który ułatwiłby właściwe sprawowanie opieki stomatologicznej nad tą, systematycznie powiększającą się populacją, przy czym algorytm powinien uwzględniać czas, jaki upłynął od transplantacji oraz występowanie i czas trwania cGvHD.

Wyniki badań wskazują, że:

1. W okresie do roku po przeszczepieniu na pierwszy plan w opiece stomatologicznej wysuwają się problemy związane z wieloobjawową suchością jamy ustnej, obniżonym wydzielaniem śliny oraz występowaniem zmian chorobowych na błonie śluzowej.
2. W okresie późniejszym lekarz stomatolog może spodziewać się przede wszystkim znacznego wzrostu frekwencji i nasilenia próchnicy zębów, pogorszenia stanu przyzębia brzeżnego i pogorszenia higieny jamy ustnej.
3. Do problemów występujących niezależnie od czasu, jaki upłynął od transplantacji wydają się należeć: nasilona nadwrażliwość zębiny, liczne obnażenia powierzchni korzeni, atrycje oraz nieprawidłowe nawilżenie błony śluzowej jamy ustnej i zaburzenia w wydzielaniu śliny, również u tych osób, które nie zgłaszają subiektywnego uczucia suchości jamy ustnej.
4. W przypadku rozwoju cGvHD, może dojść do nasilenia objawów suchości jamy ustnej, występowania licznych zmian chorobowych na błonie śluzowej, nasilenia próchnicy zębów i nadwrażliwości zębiny oraz systematycznego pogarszania stanu dziąseł.

5. Ze względu na stan ogólny pacjentów po alloHSCT, niezwykle istotna jest ścisła i stała współpraca stomatologa z hematologiem prowadzącym pacjenta, niezależnie od czasu, który upłynął od transplantacji.

Wnioski

Wyniki kompleksowych badań klinicznych podmiotowych i przedmiotowych oraz badań śliny, przeprowadzonych w grupie osób będących w różnym okresie po alloHSCT (tj. od 3,5 miesiąca do 7 lat), pozwoliły na wyodrębnienie najważniejszych problemów zdrowotnych ze strony jamy ustnej, występujących u tych pacjentów:

1. Istotny problem stanowiła suchość jamy ustnej, przejawiająca się w skargach pacjentów (78,3%) na różnego rodzaju dolegliwości sugerujące niedobór śliny (nasilone uczucie suchości jamy ustnej, suchość w trakcie mówienia, zaburzenia smaku, uczucie pieczenia błony śluzowej jamy ustnej, nawracające zapalenie kątowne warg, trudności w połykaniu) oraz suchość stwierdzana w badaniu przedmiotowym jako nieprawidłowe nawilżenie błony śluzowej jamy ustnej (80,4%) i suchość czerwieni wargowej (65,2%). Liczba zgłaszanych dolegliwości, uczucie suchości jamy ustnej oraz nieprawidłowe nawilżenie błony śluzowej jamy ustnej wzrastały istotnie wraz ze spadkiem szybkości wydzielania śliny zarówno spoczynkowej, jak i stymulowanej.
2. U większości osób (78,3%) obserwowano pojedyncze lub mnogie, zmiany chorobowe na błonie śluzowej jamy ustnej (najczęściej obfity, trudno usuwalny nalot na grzbiecie języka, zmiany lichenoidalne siateczkowate, ogniskowe złuszczenie nabłonka). Zmiany lokalizowały się przede wszystkim na powierzchni języka oraz na błonie śluzowej policzków.
3. Stwierdzono znaczące braki zębowe, nasilenie procesu próchnicowego, liczne obnażenia powierzchni korzeni zębów, atrycje oraz wzmożoną nadwrażliwość zębiny. Obserwowano także nasilenie procesów chorobowych toczących się w tkankach przyzębia brzeżnego, wysoki wskaźnik periodontologicznych potrzeb leczniczych oraz konieczność poprawy higieny jamy ustnej.
4. Obniżenie szybkości wydzielania śliny mieszanej poniżej normy dotyczyło 63,1% (ślina spoczynkowa) i 54,3% (ślina stymulowana) pacjentów po alloHSCT. Wraz z obniżeniem szybkości wydzielania śliny spoczynkowej wzrastało w niej stężenie białka całkowitego, laktoferyny, IgA. Wraz z obniżeniem szybkości wydzielania śliny stymulowanej wzrastało w niej stężenie laktoferyny, IgA, a ponadto obniżała się zdolność buforowa i wzrastało miano *Streptococcus mutans* i *Candida albicans*.
5. Poziom fosforanów nieorganicznych w ślinie osób po alloHSCT, w porównaniu z grupą kontrolną był istotnie niższy (potencjalny wzrost ryzyka próchnicy), natomiast stężenie laktoferyny było istotnie wyższe, co sugerowało procesy zapalne toczące się w jamie ustnej.
6. U istotnej większości pacjentów stwierdzano wysokie miano *Streptococcus mutans* (66,7%) oraz *Lactobacillus acidophilus* (82,2%), co wskazywało na znaczące ryzyko próchnicy. Osoby z wysokim mianem *Candida albicans* stanowiły 17,8% badanych.
7. W miarę upływu czasu po alloHSCT:
 - a) istotnie zmniejszał się odsetek osób z subiektywnym uczuciem suchości jamy ustnej oraz odsetek osób ze znacznym nasileniem tej dolegliwości, istotnie malała frekwencja występowania zmian patologicznych na błonie śluzowej jamy ustnej, zaobserwowano także pewną tendencję do poprawy sekrecji śliny oraz jej zdolności buforowej;

- b) znacząco wzrastała frekwencja i nasilenie próchnicy czynnej, pogarszała się higiena jamy ustnej oraz stan tkanek przyzębia brzeżnego, wzrastał także odsetek osób z wysokim mianem *Streptococcus mutans* i *Lactobacillus acidophilus* w ślinie.
8. Niezależnie od czasu, który upłynął od transplantacji utrzymywało się nieprawidłowe nawilżenie błony śluzowej jamy ustnej, znaczna nadwrażliwość zębiny oraz periodontologiczne potrzeby lecznicze. Nie stwierdzono również istotnej zależności pomiędzy czasem, który upłynął po alloHSCT a stężeniem w ślinie fosforanów nieorganicznych, białka całkowitego, lizozymu, laktoferyny oraz IgA.
 9. Grupą szczególnie narażoną na rozwój procesów chorobowych w jamie ustnej byli pacjenci obciążeni cGvHD, u których stwierdzono istotnie nasilenie objawów związanych z suchością jamy ustnej, wysoką frekwencją zmian na błonie śluzowej, znaczne nasilenie próchnicy i nadwrażliwości zębiny oraz istotnie wyższe stężenie białka całkowitego i niższe stężenie lizozymu w ślinie. Wraz z czasem trwania choroby wzrastało nasilenie próchnicy zębów i pogorszał się stan dziąseł.
 10. Zastosowanie w ramach kondycjonowania, oprócz chemioterapii, napromieniania całego ciała (TBI), nie pogarszało znacząco stanu zdrowia jamy ustnej pacjentów będących w badanym okresie po alloHSCT.
 11. Przedstawione wyniki badań wskazują na konieczność opracowania szczegółowego programu profilaktyczno-leczniczo-edukacyjnego, który ułatwiłby właściwe sprawowanie opieki stomatologicznej nad tą, systematycznie powiększającą się, grupą osób. Algorytm taki powinien uwzględniać czas, jaki upłynął od transplantacji oraz występowanie i czas trwania cGvHD.

IX. PIŚMIENICTWO

1. Abdelsayed R., Sumner T., Allen C.M., Treadway A., Ness G. M., Penza S.L.: Oral precancerous and malignant lesions associated with graft-versus-host disease: Report of 2 cases. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2002, 93, 75-80.
2. Alborgetti M.R., Correa M.E.P., Adam R.L., Metze K., Coracin F.L., de Souza C. A., Cintra M.L.: Late effects of chronic graft-vs.-host disease in minor salivary glands. *J.Oral Pathol.Med.*, 34, 8, 486-493.
3. Almståhl A., Wikström M., Groening J.: Lactoferrin, amylase and mucin MUC5B and their relation to the oral microflora in hyposalivation of different origins. *Oral Microbiol. Immunol.*, 2001, 16, 345-352.
4. Almståhl A.: Oral microflora in subjects with hyposalivation. *J. Dent. Res.* 1999, 78, 1410 – 1416.
5. Antin J.H.: Long-Term Care After Hematopoietic-Cell Transplantation in Adults. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 1, 36-42.
6. Argiriadou A.S., Sardella A., Demarosi F., Carrassi A.: Gingival lesions in patients with chronic oral graft-versus-host disease: a case report. *J. Clin. Periodontol.*, 30, 4, 375-379.
7. Arłukowicz E., Prejzner W., Czarniak E., Hellmann A., Samet A.: Profilaktyka zmian zapalnych jamy ustnej u chorych poddanych immunosupresji w przebiegu chemioterapii nowotworowej. *Antyseptyka*, 2004, 70 – 73.
8. Armitage J.O.: Bone Marrow Transplantation. *Medical Progress*, 1994, 330, 827-838.
9. Aufricht Ch., Tenner W., Salzer H.R., Hoss A.E., Wurst E., Herkner K.: Salivary IgA Concentration is Influenced by the Saliva Collection Method. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1992, 30, 81-83.
10. Avşar A., Elli M., Darka O., Pinakli G.: Long-term effects of chemotherapy on caries formation, dental development, and salivary factors In childhood cancer survivors. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2007, w przygotowaniu
11. Awidi A., Homsy U., Kakail R.I., Mubarak A., Hassan A., Kelta M., Martinez P., Sulaiti S., Al Qady A., Jamhoury A., Daniel M., Charles C., Ambrose A., El-Aloosy A.S.: Double-blind, placebo-controlled cross over study of oral pilocarpine for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in adult patients with cancer. *European Journal of Cancer*, 2001, 37, 2010-2014.
12. Bachanek T., Drop B., Jarmolińska K., Wolańska E.: The saliva immunoglobulin level in patients with diseases of leukocytic system (a preliminary report). *Ann. Univ. MCSK Lublin*, 2006, LXI, 28, 161-165.
13. red. Balcerska A., Irga N.: Wybrane zagadnienia z hematologii i onkologii wieku rozwojowego., 2004, Akademia Medyczna w Gdańsku.
14. Barasch A. Mosier K.M., D'Ambrosio J.A., Gimiger M.S., Ascensao J., Peterson D.E.: Postextraction osteomyelitis in a bone marrow transplant recipient. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 1993, 75, 391-396.
15. Barash A., Peterson D.E.: Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol.*, 2003, 39, 91-100.
16. Bågesund M., Tilikidis A., Dahllöf G.: Absorbed doses in the head and oral cavity during total body irradiation. *Oral Oncol.*, 1998, 34, 72-74.
17. Beck S.: Impact of systematic oral care protocol on stomatitis after chemotherapy. *Cancer Nurs.*, 1979, 2, 185-199.
18. Ben-Aryeh H., Serouya R., Kanter Y., Szargel R., Laufer D.: Oral health and salivary composition in diabetic patients. *J. Diab. Comp.*, 1993, 7, 57-62.
19. Bensinger W.I., Martin P.J., Storer B., Clift R., Forman S.J., Negrin R., Kashyap A., Flowers M.E.D., Lilleby K., Chauncey T.R., Storb R., Appelbaum F.R.: Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with haematologic cancers. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 175-181.
20. Bergman O.J.: Oral infections and fever in immuno-compromised patients with haematologic malignancies. *Eur. J. Clin. Microbiol. Inf. Dis.*, 1989, 3, 207-213.
21. Berkovitz R.J., Feretti G.A., Berg J.H.: Dental Management of Children with Cancer. *Pediatr. Ann.*, 1988, 17, 715-725.
22. Berkovitz R.J., Strandjord S., Jones P.: Stomatologic complications of bone marrow transplantation in a pediatric population. *Pediatr. Dent.*, 1987, 9, 105-110.

23. Bishay N., Petrikowski C.G., Maxymiw W.G., Lee L., Wood R.E.: Optimum dental radiography in bone marrow transplant patients. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 1999, 87, 375-379.
24. Bogusławska-Kapala A., Cackowska-Lass A., Balon J., Hellmann A., Kochańska B.: Saliva secretion and abnormal moistening of oral mucosa after bone marrow transplantation., *Bull Group Int. Rech. Stomatol. Odontol.*, 2006, 47, 1-5.
25. Bondi E., Baroni C., Prete A., Gatti M., Carrassi A., Lodi G., Porter S.R.: Local Antimicrobial Therapy of Oral Mucositis in Paediatric Patients Undergoing Bone Marrow Transplantation. *Oral Oncol.*, 1997, 33, 322-326.
26. Bonnaure-Mallet M., Bunetel L., Tricot-Doleux S., Guerin J., Bergeron C., Le Gall E.: Oral Complications during Treatment of Malignant Diseases in Childhood: Effects of Tooth Brushing. *Eur. J. Cancer*, 1998, 34, 1588-1591.
27. Borbasi S., Cameron K., Quested B., Bernhardson B.M.: 5 themes described the experiences of patients with chemotherapy induced oral mucositis. *Evidence-Based Nursing*, 2003, 6, 2, 62-64.
28. Borowski B., Benhamou E., Pico J.L., Laplanche A., Margainaud J.P., Hayat M.: Prevention of Oral Mucositis in Patients Treated with High-dose Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation: A Randomised Controlled Trial Comparing Two Protocols of Dental Care. *Oral Oncol. Eur. J. Cancer*, 1994, 30B, 2, 93-97.
29. Brown L.R., Dreizen S., Handler S., Johnston D.A.: Effect of Radiation-Induced Xerostomia on Human Oral Microflora. *J. Dent. Res.*, 1975, 54, 740-750.
30. Brown L.R., Mackler B.F., Levy B., Wright T.E., Handler S.F., Moylan J.S., Perkins D.H., Keene H.J.: Comparison of the Plaque Microflora in Immunodeficient and Immunocompetent Dental Patients. *J. Dent. Res.*, 1979, 58, 2344-2352.
31. Buchali A., Feyer P., Groll J., Massenkeil G., Arnold R., Budach V.: Immediate toxicity during fractionated total body irradiation as conditioning for bone marrow transplantation. *Radiother. Oncol.* 2000, 54, 157-162.
32. Cackowska-Lass A., Kochańska B., Czubak K., Krajka-Lauer J., Sadlak-Nowicka J.: Niektóre problemy z zakresu patologii i terapii jamy ustnej u chorych z zespołem Sjögrena. *Czas. Stomat.*, 1999, LII, 4:226-230.
33. Cackowska-Lass A.: Główne procesy chorobowe jamy ustnej u chorych z zespołem Sjögrena., *Praca na stopień doktora nauk medycznych z Katedry i Zakładu Stomatologii Zachowawczej Akademii Medycznej w Gdańsku*, 2002
34. Carl W.: Local Radiation And Systemic Chemotherapy: Preventing And Managing The Oral Complications. *JADA*, 1993, 124, 119-123.
35. Carl W.: Oral complications of local and systemic cancer treatment. *Curr. Opin. Oncol.*, 1995, 7, 320-324.
36. Carpenter G.H., Proctor G.B., Pankhurst C.L., O'Donohue J., Scott D., Hunnable M.P.: Sialochemical markers of salivary gland involvement with Sjögrens syndrome secondary to rheumatoid arthritis and primary biliary cirrhosis. *J. Oral pathol. Med.*, 2000, 29, 452-459.
37. Champlin R.E., Schmitz N., Horowitz M.M., Chapuis B., Cornelissen J., Gale R.P., Goldman J.M., Loberiza Jr F.R., Hertenstein B., Klein J.P., Zhang M – J., Ringden O., Tomany S., Rowlings P.A., Van Hoef M.E.H.M., Gratwohl A.: Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogenic transplantation. *Blood*, 2000, 95, 3702-3708.
38. Chaushu S., Chaushu G., Garfunkel A.A., Slavin S., Or R., Yefenof E.: Salivary immunoglobulins in recipients of bone marrow grafts. I. A longitudinal follow-up. *Bone Marrow Transplantation* 1994, 14, 871-876
39. Chaushu G., Itzkovitz B., Chaushu S., Yefenof E., Slavin S., Or R., Garfunkel A.A.: A longitudinal follow-up of salivary secretion in bone marrow transplant patients. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 1995, 79, 164-169.
40. Cheng K.K.F., Molassiotis A., Chang A.M., Wai W.C., Cheung S.S.: Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. *Eur. J. Cancer*, 2001, 37, 2056-2063.
41. Childers N.K., Greenleaf C., Li F., Dasanayake A.P., Powell W.D., Michalek S.M.: Effect of age on immunoglobulin A subclass distribution in human parotid saliva. *Oral Microbil. Immunol.*, 2003, 18, 298-301.
42. Chrustowicz Ł., Szewczyk-Zalewska B., Pawłowska E., Brzezińska-Błaszczyk E.: Stężenie wydzielniczej IgA w ślinie chorych leczonych chemioterapeutykami z powodu nowotworów. *Czas. Stomat.*, 2005, LVIII, 1, 32-36.

43. Cole M.F., Arnold R.R., Rhodes M.J.: Immune Disfunction and Dental Caries: A Preliminary Report. *J. Dent. Res.*, 1977, 56, 198-204.
44. Colquhoun A. N., Ferguson M.M.: An association between oral lichen planus and a persistently dry mouth. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 2004, 98, 60-68.
45. Copelan E.A.: Hematopoietic stem cell transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354, 1813-1826.
46. Crawford J.M., Taubman N.A., Smith D.J.: Minor salivary glands as a major source of secretory immunoglobulin A in human oral cavity. *Science*, 1975, 190, 1206-1209.
47. Dahllöf G., Bågesund M., Remberger M., Ringden O. Risk Factors for Salivary Dysfunction in Children 1 Year after Bone Marrow Transplantation. *Oral Oncology*, 1997, 13;5;327-331
48. Dahllöf G., Bågesund M., Ringden O. Impact of conditioning regimens on salivary secretion, caries-associated microorganisms and dental caries in children treated with bone marrow transplantation. A four-year longitudinal study. *Bone Marrow Transplantation* 1997, 20, 759-483
49. Daly JA, Ertingshausen G.: Direct Method for Determining Inorganic Phosphate in Serum with the "Centrifichem". *Clin Chem* 1972, 18, 263-267.
50. Darczuk D., Knychalska-Karwan Z., Chomyszyn-Gajewska M.: Choroba „Przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) a jama ustna., *Poradnik Stomatologiczny*, 3, 2003, 28-30.
51. De Farias D.G., Balzera A.C.B.: Salivary antibodies, amylase and protein from children with Elary childhood caries. *Clin. Oral. Invest.* 2003, 7, 154-160.
52. Dens F., Boogaerts M., Boute P., Declerck D., Demuynck H., Vinckier F.: Caries-related salivary microorganisms and salivary flow rate in bone marrow recipients. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 1996, 81, 38-43.
53. Dodds M., Yeh C., Johnson D.: Salivary alterations in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and hypertension. 2000, 28, 373 – 81.
54. Dolegacz-Bączkowska A., Bączkowski B., Rolski D.: Występowanie zmian w jamie ustnej u pacjentów po radioterapii. *Nowa Stomatologia*, 2004, 4, 185-188.
55. Donker A.E., van Merkesteyn J.P.R., Bredius R.G.M., van Weel-Sipman M.H.: Value of panoramic radiographs in paediatric pre – bone marrow transplantation oral evaluation. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2002, 31, 170-172.
56. Donnelly J.P., Bellm L.A., Epstein J.B., Sonis S.T., Symonds R.P.: Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis. *Lancet Infect. Dis.*, 2003, 3, 405-412.
57. Dreizen S., Brown L.R., Daly T.E., Drane J.B.: Prevention of Xerostomia-Related Dental Caries in Irradiated Cancer Patients. *J. Dent. Res.* 1977, 56, 99-104.
58. Dreizen S., McCredie K.B., Dicke K.A., Zandr A.R., Peters L.J.: Oral complications of bone marrow transplantation in adults with acute leukemia. *Postgraduate Med.*, 1979, 66, 187-197.
59. Drop B., Bachanek T.: Stan tkanek zębów, ocean potrzeb leczniczych u chorych z chorobami układu białokrwinkowego. *Cz.II. Poradnik Stomatologiczny*, 2005, 9, 21-23.
60. Duncan M., Grant G.: Oral and intestinal mucositis – causes and possible treatments. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2003, 18, 853-881.
61. Dykewicz C.A.: Preventing opportunistic infections in bone marrow transplant recipients. *Transpl. Infect. Dis.*, 1999, 1, 40-48.
62. Eggleston T.I., Ziccardi V.B., Lummerman H.: Graft-versus-host disease. Case report and discussion. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 1998, 86, 692-696.
63. Eisen D. Essel J., Broun E.R.: Oral cavity complications of bone marrow transplantation. *Seminars in Cutaneous medicine and Surgery*, 1997, 16, 265-272.
64. Eliasson L., Almståhl A., Lingström P., Wikström M., Carlen A.: Minor gland saliva flow rate and proteins in subjects with hyposalivation due to Sjögren's syndrome and radiation therapy. *Arch. Oral Biol.*, 2005, 50, 293-299.
65. Eliasson L., Birkhed D., Österberg t., Carlen A.: Minor salivary gland secretion rates and immunoglobulin A in adults and the elderly. *Eur. J. Oral Sci.*, 2006, 114, 494-499.
66. Epstein J.B., Chin E.A., Jacobson J.J., Rishiraj B., Le N.: The relationship among fluoride, cariogenic oral flora, and salivary flow rate during radiation therapy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 1998, 86, 286-292.
67. Epstein J.B., Hancock P.J., Nantel S.: Oral candidiasis in hematopoietic cell transplantation patients: An outcome-based analysis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 2003, 96, 154-163.
68. Epstein J.B., Ransier A., Lunn R., Chin E., Jacobson J.J., Le N., Reece D.: Prophylaxis of candidiasis in patients with leukemia and bone marrow transplants. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 1996, 81, 291-296.

69. Epstein J.B., Stevenson-Moore P.: Periodontal disease and periodontal management in patients with cancer. *Oral Oncol.* 2001, 37, 613-619.
70. Farnaud S., Patel A., Odell E.W., Evans R.W.: Variation of antimicrobial activity of lactoferricin-derived peptides explained by structure modeling. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2004, 221-226.
71. red. Fauci A. S. Interna Harrisona, t. I, Wyd. Czelej, 2000, p. 1076.
72. Field E.A., Longmann L.P., Bucknall R., Kaye S.B., Higham S., Edgar W.M.: The establishment of xerostomia clinic: a prospective study. *Br. J. Oral Maxiofacial Surg.*, 1997, 35, 96-103.
73. Filipovich A.H., Weisdorf D., Pavletic S., Socie G., Wingard J.R., Lee S.J., Martin P., Chien J., Przepiorka D., Couriel D., Cowen E.W., Dinndorf P., Farrell A., Hartzman R., Henslee-Downey J., Jacobsohn D., McDonald G., Mittleman B., Rizzo J.D., Robinson M., Schubert M., Schultz K., Shulman H., Turner M., Vogelsang G., Flowers M.E.D.: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. *ASBMT*, 2005, 11, 945-955.
74. Fisher V.L.: Long-term follow-up in hematopoietic stem-cell transplant patients. *Pediatr. Transplant.*, 1999, 3, 122-131.
75. Flowers M.E.D., Parker P.M., Johnston L.J., Matos A.V.B., Storer B., Bensinger W.I., Storb R., Appelbaum F.R., Forman S.J., Blume K.G., Martin P.J.: Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: long-term follow-up of a randomized trial. *Blood*, 2002, 100, 415-419.
76. Fuiwara K., Sakaguchi N., Watanabe T.: Sialoadenitis in Experimental Graft-Versus-Host Disease. An Animal Model of Sjögrens Syndrome. *Lab. Invest.*, 1991, 65, 710-717.
77. Galili D., Tagger N., Sela M.N., Garfunkel A.A.: Surveillance of Oral Cultures for Enterobacteriaceae During Bone marrow Transplantation, *Oral Oncol. Eur. J. Cancer*, 1995, 31B, 58-62.
78. Garg A.K., Malo M.: Manifestations and treatment of xerostomia and associated oral effects secondary to head and neck radiation therapy. *JADA* 1997, 128, 1128-1133.
79. Giraud P., Thuret I., Reviron D., Chambost H., Brunet C., Novakovitch G., Farnarier C.: Immune reconstitution and outcome after unrelated cord blood transplantation: a single paediatric institution experience. *Bone Marrow Transplant.*, 2000, 25, 53-57.
80. Grabowska E., Charazińska-Carewicz K.: Złuszczające zapalenie dziąseł – rozpoznanie i różnicowanie. *Nowa Stomatologia*, 2002, 4, 207-213.
81. Gratwohl A.A., Moutsopoulos H.M., Chused T.M., Akizuki M., Wolf R.O., Sweet J.B., Deisseroth A.B.: Sjögren-Type Syndrome After Allogeneic Bone-Marrow Transplantation, *Ann. Inter. Med.*, 1977, 87, 703-706.
82. Groennik J., Walgreen-Weterings E., Nami K., Bolsher J.G.M., Veerman E.C.I., van Vlkenhof A.J., Nieuw-Amerongen A.V.: Salivary lactoferrin and low-M_r mucin MG2 in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*- associated periodontitis. *J.Clin. Periodontol.* 1996, 26, 269-275.
83. Green JC, Vermillion JR: The simplified oral hygiene index. *J Am Dent Assoc*, 1964, 68, 25.
84. Grzegorzczak – Jaźwińska A., Karakulska – Prystypik E., Górka R., Dwilewicz – trojaczek J., Kozak I.: Stan błony śluzowej i przyzębia u pacjentów przed i po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. *Nowa Stomatologia*, 2003, 23, 37-43.
85. Hamerlak Z., Banach J.: Wyniki leczenia ciężkich zapaleń jamy ustnej u dzieci chorych na ostre białaczki i chłoniaki złośliwe. *Dent. Med. Probl.* 2004, 41, 687-694.
86. Hansen J.A., Petersdorf E., Martin P.J., Anasetti C.: Hematopoietic stem cell transplants from unrelated donors. *Immunological Reviews*, 1999, 157, 141-150.
87. Heimdahl A.: Oral condition of patients with leukemia and severe aplastic anemia. Follow-up 1 year after bone marrow transplantation. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 1985, 60, 498-504.
88. Heimdahl A.: Prevention and management of oral infections in cancer patients. *Support Care Cancer* 1999, 7, 224-228.
89. Heintze S.D.: Vivacare. Metodyka współczesnej profilaktyki. *Stoma. Współczesna*, 1994, 5, 344-358.
90. Higman M.A., Vogelsang G.B.: Chronic graft versus host disease. *British Journal of Haematology*, 2004, 125, 435-459.
91. Holmstrump P., Glick M.: Treatment of periodontal disease in the immunodeficient patient. *Periodontology*, 2000, 28, 190-202.
92. Hołowiecki J.: Transplantacja szpiku w Polsce i na świecie. *MediWeb. pl*, 21.10. 2007.

93. Hołowiecki J., Wojnar J., Waclawik A., Krawczyk – Kuliś M., Markiewicz M., Kopera M., Kachel Ł., Krzemień S., Kruzel T., Jagoda K., Kamińska H.: Autologiczny przeszczep szpiku w białaczkach limfoblastycznych. *Acta Haematologica Polonica*, 1996, 27, 121-130.
94. Ikarashi Y., Abo T., Kawai K., Imai T., Watanabe H., Suzuki K., Matsumoto Y., Omata S., Fujiwara M.: Expansion of intermediate T – cell receptor cells in mice with autoimmune – like graft – versus – host disease. *Immunology*, 1994, 83, 205-212.
95. Imanguli M.M., Atkinsosn J.C., Harvey K.E., Hoehn G.T., Ryu O.H., Wu T., Kingman A., Barrett A.J., Bishop M.R., Childs R.W., Fowler D.H., Pavletic S.Z., Hart T.C.: Changes in salivary proteome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Exp. Hematol.*, 2007, 35, 184-192.
96. Ito M.: Biological Effects of X-Irradiation on Salivary Glands of Mice. *Radiation Res.* 1967, 30, 283-300.
97. Izutsu K.T., Sullivan K.M., Schubert M.M., Truelove E.L., Shulman H.M., Sale G.E., Morton T.H., Rice J.C., Witherspoon R.P., Storb R., Thomas E.D.: Disordered salivary immunoglobulin secretion and sodium transport in human chronic graft-versus-host disease. *Transplantation*, 1983, 35, 441-446.
98. Izutsu K.T., Menard T.W., Schubert M.M., Ensign W.Y., Sullivan K., Truelove E.L., Thomas E.D.: Graft Versus Host Disease-Related Secretory Immunoglobulin A Deficiency in Bone Marrow Transplant Recipients., 1985, 52, 293-297.
99. Jacobson D.A., Montross S., Anders V., Vogelsang G.B.: Clinical importance of confirming or excluding the diagnosis of chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplantation*, 2001, 28, 1047-1051.
100. Janin-Mercier A., Devergie A., Arrago J.P., Brocheriou C., Lemarchand-Venencie F., Rain J.D., Gluckman E.: Systemic evaluation of Sjögren-like syndrome after bone marrow transplantation in man. *Transplantation*, 1987, 43, 677-679.
101. Jankowska-Antczak E., Wojtowicz A., Wyzgał J., Pączek L.: Objawy kserostomii u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi po przeszczepieniach nerki. *Dent. Med. Probl.*, 2004, 41, 23-27.
102. Jansen J., Thompson J., Dugan M.J., Nolan P., Wiemann M.C., Birhiray R., Henslee-Downey P.J., Akard L.P.: Peripheral Blood Progenitor Cell Transplantation. *Ther. Apher.*, 2002, 6, 5-14.
103. Jańczuk Z. O problemach diagnostycznych i leczniczych w stanach niedoborowych śliny. *Lek w Polsce*, 1997, 7, 3, 75, 2-21.
104. Jańczuk Z., Ciągło A.: Podstawy epidemiologii chorób narządu zucia, Centrum Edukacji Medycznej, Warszawa, 1999.
105. Jodkowska E.: Ocena skuteczności lakierów fluorowych w znoszeniu nadwrażliwości szyjek zębowych. *Stomat. Współczesna*, 1995, 2, 454-457.
106. Jones L.R., Toth B.B., Keene H.J.: Effects of total body irradiation on salivary gland function and caries-associated oral microflora in bone marrow transplant patients. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 1992, 73, 670-676.
107. Kaczmarek U.: Stomatologia zachowawcza. W: Gabinet stomatologiczny w praktyce pod red. Z. Jańczuka., Verlag Dashofer, Warszawa 2001.
108. Kai S., Hara H.: Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Trasplantation. 2003, 7, 285-293.
109. Kantarci A., Cebeci I., Tuncer O., Carin M., Firatli E.: Clinical Effects of Periodontal Therapy on the Severity of Cyclosporin A-Induced Gingival Hyperplasia. *J. Periodontol.*, 1999, 70, 587-593.
110. Karolewska E., Kozłowski Z., Szulc M., Pupek M., Konopka T., Chaber R.: Poziom nieswoistych czynników obronnych śliny u dzieci z białaczkami – doniesienie wstępne. *Czas. Stomat.*, 2003, LVI, 6, 403-409.
111. Kaufmann E., Lamster I.B.: Analisis of saliva for periodontal diagnosis. A revivew. *J. Clin. Periodontol.*, 2000, 27, 453 - 465.
112. Kavanagh D.A., O'Mullane D.M., Smeeton N.: Variation of salivary flow rate in adolescents. *Arch. Oral. Biol.*, 1998, 43, 347-352.
113. Kavanagh D.A., Svehla G.: Variation of salivary calcium, phosphate and buffering capacity in adolescents. *Arch. Oral. Biol.*, 1998, 43, 1023-1027.
114. Kennedy L., Diamond J.: Assessment and Management of Chemotherapy – Induced Mucositis in Children. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 1997, 3, 164-174.
115. Kielbassa A., Hinkelbein W., Helwig E., Meyer-Lücker H.: Radiation-related damage to dentition., *Lancet Oncol.*, 2006, 7, 326-335.

116. Kirkpatrick CH.H., Green L., Rich R.R., Schade A.L.: Inhibition of growth of *Candida albicans* by iron-unsaturated lactoferrin: relation to host-defense mechanisms in chronic mucocutaneous candidiasis. *J. Infect. Dis.*, 1971, 124, 539-544.
117. Kochańska B.: Uboczne skutki działania promieni jonizujących na tkanki jamy ustnej kości i szczęk. *Gdańska Stomatologia PTS*, Gdańsk, 1979, 1, 69-74.
118. Kochańska B., Borowska-Afeltowicz E.: Stężenie fosforanów nieorganicznych w ślinie mieszanej w zależności od warunków fizjologicznych. *Czas. Stomat.*, 1989, XLII, 3, 167-170.
119. Kochańska B., Borowska-Afeltowicz E.: Stężenie fosforanów nieorganicznych w ślinie mieszanej a podatność na próchnicę zębów. *Czas. Stomat.*, 1996, XLIX, 10, 665-671.
120. Konopka T., Mendrela E., Norowska M., Kozłowski Z., Chaber R., Toporski J.: Zmiany w jamie ustnej w przebiegu białaczek u dzieci. *Czas. Stomat.*, 2001, LIV, 4, 217-224.
121. Kozak I., Dwilewicz-Trojaczek J., Karakulska-Prystupiak E., Grzegorzczak-Jaźwińska A., Górka R.: Ostra i przewlekła choroba GVHD (Graft-Versus-Host Disease). *Opis przypadków. Stomatologia Współczesna* 2003, 5, 40-43.
122. Krüger W., Rüssmann B., Kröger N., Salomon C., Ekopf N., Elsner H-A., Kaulfers P-M., Mack D., Fuchs N., Düken M., Kabisch H., Erttmann R., Zander A. Early infections in patients undergoing bone marrow or blood stem cell transplantation – a 7 year single centre investigation of 409 cases. *Bone Marrow Transplant*, 1999, 23, 589-597.
123. Kułakowski A., Towpik E.: zasady rozpoznawania i leczenia nowotworów. Wydawnictwo Fundacji Europejskiej Szkoły Onkologii, Warszawa, 1997.
124. Kusiak A.: Zmiany patologiczne jamy ustnej oraz właściwości fizykochemiczne śliny u kobiet z zespołem Turnera., *Rozprawa habilitacyjna, Ann. Acad. Med. Gedan.*, 2007, XXXVII, 6.
125. Larsen M.J., Jensen A.F., Madsen D.M., Pearce E.I.F.: Individual variation of pH, buffer capacity, and concentrations of calcium and phosphate in unstimulated whole saliva, *Arch. Oral Biol.*, 1999, 44, 111-117.
126. Lazarus H.M., Rowe J.M.: New and Experimental Therapies for Treating Graft-versus-Host Disease. *Blood Reviews*, 1995, 9, 117-133.
127. Lee S. J., Vogelsang G., Gilman A., Weisdorf D.J., Pavletic S., Antin J., Horovitz M., Akpek G., Flowers M., Couriel D., Martin P.: A Survey of Diagnosis, Management, and Grading of Chronic GVHD. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2002, 8, 32– 39.
128. Lenander-Lumikari M., Loimaranta V.: Saliva and dental caries. *Adv. Dent. Res.*, 2000, 14, 40-47.
129. Levy S., Nagler A., Okon S., Marmary Y.: Protid salivary gland dysfunction in chronic graft-versus-host disease (cGVHD): a longitudinal study in a mouse model. *Bone Marrow Transplantation*, 2000, 25, 1073-1078.
130. Lin A. L., Johnson D. A., Wu Y., Wong G., Ebersole J. L., Yeh C. K.: Measuring short – term γ - irradiation effects on mouse salivary gland function using new saliva collection device., *Arch. Oral Biol.*, 2001, 46, 1085-1089.
131. Lindahl G., Lönnquist B., Hedfors E.: Lymphocytic infiltration and HLA-DR expression of salivary glands in bone marrow transplant recipients: a prospective study. *Clin. Exp. Immunol.*, 1988, 72, 267-273.
132. Lingsröm P., Moynihan P.: Nutrition, Saliva, and Oral Health. *Nutrition*, 2003, 19, 567-569.
133. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ: Protein measurement with the folin phenol reagent., *J Biol Chem* 1951, 193, 1, 265.
134. Lucas V. I wsp. The pattern of change in salivary immunoglobulins and antibodies to *S. Mitis* and *S. Oralis* in children undergoing bone marrow transplantation: use of indirect method of assessment. *Bone Marrow Transplantation*, 1999, 24, 545-550
135. Main B.E., Calman K.C., Ferguson M.M.: The effects of cytotoxic therapy on saliva and oral flora. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 1984, 58, 545-548.
136. Maris M., Boeckh M., Storer B., Dawson M., White K., Keng M., Sandmaier B., Maloney D., Storb R., Storek J.: Immunologic recovery after hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *Exp. Hematol.*, 2003, 31, 942-952.
137. Mattson T., Arvidson K., Heimdahl A., Ljungman P., Dahloff G., Ringden O.: Alterations in taste acuity associated with allogeneic bone marrow transplantation. *J. Oral Pathol. Med.*, 1992, 21, 33-37.
138. Maxymiw W.G., Wood R.E.: The role of dentistry in patients undergoing bone marrow transplantation. *Br. Dent. J.*, 1989, 167, 229-234.
139. Meurman J.H., Pyrhönen S., Teerenhovi L., Lindqvist C.: Oral Sources of Septicemia in Patients with Malignancies. *Oral Oncology*, 1997, 33, 389-397.

140. Mueller B.A., Millheim E.T., Farrington E.A., Brusko C., Wiser T.H. Mucositis Management Practices for Hospitalized Patients : National Survey Results. *Journal of Pain and Symptom Management*, 1995, 10, 7:510-520
141. Myśliwski A.: *Podstawy cytofizjologii i histofizjologii.*, 2001, Akademia Medyczna w Gdańsku, Katedra i Zakład Histologii i Immunologii.
142. Nagler R.M., Baum B.J., Fox P.C.: A 2 week pair-fed study of early x-radiation effects on rat major salivary gland function. *Arch. Oral Biol.* 41, 1996, 713-717.
143. Nagler R.M., Laufer D., Nagler A.: Parotid gland Dysfunction in an Animal Model of Chronic Graft-vs-Host Disease. *Arch. Otorolaryngol. Head Neck Surg.*, 1996, 122, 1057-1060.
144. Nagler R.M., Nagler A.: The Molecular Basis of Salivary Gland Involvement in Graft- vs.- Host Disease. *J. Dent. Res.*, 2004, 83, 98-116.
145. Nakamura S., Hiroki A., Shinohara M., Gondo H., Ohyama Y., Mori T., Sasaki M., Shirasuna K., Harada M., Niho Y.: 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.
146. Nakhleh R.E., Miller W., Snover D.C.: Significance of Mucosal vs Salivary Gland Changes in Lip Biopsies in the Diagnosis of Chronic Graft-vs-Host Disease. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1989, 113, 932-934.
147. Närhi T.O., Tenovuo J. Ainamo A., Vilija P.: Antimicrobial factors, sialic acid and protein concentration in whole saliva of the elderly. *Scan. J. Dent. Res.*, 1994,, 102, 120.
148. Nash R.: Prospects of stem cell transplantation in autoimmune diseases. *J. Clin. Immunol.*, 2000, 20, 38-45.
149. Nicolatou-Galitis O., Kitra V., Van Vliet-Constantinidou C., Peristeri J., Goussetis E., Petropoulos D., Grafakos S.: The oral manifestations of chronic graft-versus-host disease (cGVHD) in paediatric allogeneic bone marrow transplant recipients. *J. Oral Pathol. Med.* 2001, 30, 148-153.
150. Nieuw Amerongen A.V., Veerman E.C.I.: Saliva – the defender of the oral cavity. *Oral Diseases*, 2002, 8, 12-22.
151. Nikifrarjam J., Pourpak Z., Shahrabi M., Kouhkan A., Moazeni M., Aghamohammadi A.: Oral manifestations in selective IgA deficiency. *Int. J. Dent. Higiene.*, 2004, 2, 19-25.
152. Olczak-Kowalczyk D., Podymiak-Wojciechowska M., Pawłowska J., Durdyń M., Grenda R.: Zmiany w jamie ustnej i problemy terapeutyczne u dzieci poddanych immunosupresji farmakologicznej po transplantacji narządów (doświadczenia własne). *Czas. Stomatol.*, 2003, LVI, 529-534.
153. Olczak-Kowalczyk D., Bedra B., Śmirska E., Pawłowska J., Grenda R.: Zmiany w jamie ustnej u pacjentów po transplantacji narządów unaczynionych w zależności od rodzaju stosowanej immunosupresji – badanie pilotażowe. *Czas. Stomatol.*, 2006, LIX, 11, 759-768.
154. Olczak-Kowalczyk D., Daszkiewicz M., Adamowicz-Klepalska B., Mielnik-Błaszczak M., Dembowska-Bagińska B., Perek D.: Stan uzębienia i higiena jamy ustnej u dzieci po przebytej terapii nowotworowej. *Ann. Acad. Med. Gedan.*, 2004, 34, 237-255.
155. Öhrn K.E.O., Wahlin Y-B., Sjöden P-O.: Oral status during radiotherapy and chemotherapy: a descriptive study of patient experiences and the occurrence of oral complications. *Supp. Care Cancer*, 2001, 9, 247-257.
156. Otsubo H., Yokoe H., Miya T., Atsuta F., Miura N., Tanzawa H., Sato K.: Gingival squamous cell carcinoma in a patient with chronic graft-versus-host disease. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 1997, 84, 171-174.
157. Parulekar W., Mackenzie R., Bjarnason G., Jordan R .C. K.: Scoring oral mucositis. *Oral Oncology*, 1998, 34, 63-71.
158. Peters E., Monopoli M., Woo S.B., Sonis S.: Assesment of the need for treatment of postendodontic asymptomatic periapical radiolucencies in bone marrow transplant recipients. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 1993, 76, 45-48.
159. Piekarska Agnieszka: Wpływ rekonstrukcji immunologicznej na kształtowanie się odporności przeciwwakaźnej u chorych po przeszczepieniach allogenicznych komórek macierzystych hematopoezy. Praca na stopień doktora nauk medycznych, Klinika Hematologii Akademii Medycznej w Gdańsku, 2008.
160. Pietrzykowska A., Dudkiewicz M., Adamiak K.: Rejestr pacjentów oczekujących na przeszczepienie alogeniczne i rejestr alogenicznych przeszczepień komórek krwiotwórczych. *Poltransplant*, 2008, 1, 47-49.

161. Porter S.R., Scully C., Path F.R.C., Sci F.M., Hegarty A.M.: An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 2004, 97, 28-46.
162. Queiroz C.S., Hayacibara M.F., Tabchoury C.P.M., Marcondes F.K., Cury J.A.: Relationship between stressful situations, salivary flow rate and oral volatile sulfur-containing compounds. *Eur. J. Oral Sci.* 2002, 110, 337-340.
163. Raber – Durlacher J.E.: Current practices for management of oral mucositis in cancer patients., *Support Care Cancer* 1999, 7, 71-74.
164. Raber-Durlacher J.E., Abraham-Inpijn L., van Leeuwen E.F., Lustig K.H.M.E., van Wilkenhoff A.J.: The prevention of oral complications in bone-marrow transplantations by means of oral hygiene and dental intervention. *Neth. J. Med.*, 1989, 34, 98-108.
165. Radwan-Oczko M., Boratyńska M., Banasik M., Filipowski H.: Transformujący czynnik wzrostu beta1 (TGF- β_1) u chorych po przeszczepie nerki z przerostem i bez przerostu dziąseł. *Czas. Stomat.*, 2005, LVIII, 2, 95-101.
166. Ratanatharathorn V., Ayash L., Lazarus H.M., Fu J., Uberti J.P.: Chronic graft-versus-host disease: clinical manifestation and therapy. *Bone Marrow Transplantation*, 2001, 28, 121-129.
167. Richardson M. D., Kokki M. H.: Diagnosis and prevetion of fungal infection in the immunocompromized patient., *Blood Reviews*, 1998, 12, 241-254.
168. Rizzo J.D., Wingard J.R., Tichelli A., Lee S.J., Van Lint M.T., Burns L.J., Davies S.M., Ferrara J.L.M., Socie G.: Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT/CIBMTR/ASBMT). *Bone Marrow Transplantation*, 2006, 37, 249-261.
169. Robak T.: Przeszczepianie szpiku w chorobach krwi i nowotworach. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 1985, 39, 465-507.
170. Robins-Sadler G., Stoudt A, Fullerton J.T., Oberle – Edwards L.K.: Managing the oral sequalae of cancer therapy. *Medurg. Nursing*, 2003, 12, 1, 28-37.
171. Robertson P.B., Mackler B.F., Wright T.E. Levy B.M.: Periodontal status of patients with abnormalities of the immune system., *J. Periodont.. Res.*, 1978, 13, 37 – 45.
172. Robertson P.B., Mackler B.F., Wright T.E. Levy B.M.: Periodontal status of patients with abnormalities of the immune system. Part II. *J. Periodont. Res.*, 1980, 51, 70 – 73.
173. Rodu B., Gockerman J.P.: Oral manifestations of the Chronic Graft-v-Host Reaction. *JAMA*, 1983, 249, 504-507.
174. Rolland S.L., Seymour R.A., Wilkins B.S., Parry G., Thomason J.M.: Post-transplant lymphoproliferative disorders presenting as gingival overgrowth in patients imunosupressed with ciclosporin. A report of two cases. 2004, 31, 581-587.
175. Rudney J.D., Hickey K.L., Ji Z.: Cumulative Correlations of Lysozyme, Lactoferrin, Peroxidase, S-IgA, Amylase, and Total Protein Concentrations with Adherence of Oral Viridans Streptococci to Microplates Coated with Human Saliva. *J. Dent. Res.*, 1999, 78, 759-768.
176. Sakamoto Y., Ueki S., Shimanuki H., Kasai T., Takato J., Ozaki H., Kawakami Y., Haga H.: Effects of low – intensity physical exercise on acute changes in resting saliva secretory IgA levels in the elderly. *Geritrics and Gerontology Int.*, 2005, 5 202-206.
177. Samaranayake Y.H., Samaranayake L.P., Wu P.C., So M.: The antifungal effect of lactoferrin and lysozyme on *Candida krusei* and *Candida albicans*. *APMIS*, 1997, 105, 875-883.
178. Sanders J.E.: Stem-cell transplant preparative regimens. *Pediatr. Transplantation*, 1999, 3, 23-34.
179. Schubert M.M., Bronwen E.W., Lloyd M.E., Donaldson G., Chapko M.K.: Clinical assessment scale for rating of oral mucosal changes associated with bone marrow transplantation. Development of oral mucositis index. *Cancer*, 1992, 69, 2469 – 2477.
180. Schubert M.M., Sullivan K.M., Morton T.H., Izutsu K.T., Peterson E., Flournoy N.F., Truelove E.L.: Oral Manifestations of Chronic Graft-v-Host Disease. *Arch. Intern. Med.*, 1984, 144, 1591-1595.
181. Scully C, Epstein J.B.: Oral Health Care for Cancer Patient. *Oral Oncol. Eur. J. Cancer*, 1996, 32B, 281-292.
182. Sedghizadech P.P., Allen C.M., Anderson K.E., Kim D.H., Kalmar J.R., Lang J.C.: Oral graft-versus-host disease and programmed cell death: Pathogenetic and clinical correlates. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 2004, 97, 491-8.
183. Seemann R., Hägewald S.J., Sztankay V., Drews J., Bizhang M., Kage A.: Levels of parotid and submandibular/sublingual salivary immunoglobulin A in response to experimental gingivitis in humans. *Clin. Oral Invest.*, 2004, 8, 233-237.

184. Seymour R.A., Thomason J.M., Nolan A.: Organ lesions in organ transplant patients. *J. Oral Pathol. Med.*, 1997, 26, 292-304.
185. Sikorska M., Mielnik – Błaszczak M., Kapeć E.: The relationship between the levels of SigA, lactoferrin and α_1 proteinase inhibitor in saliva and permanent dentition caries in 15-years – olds. *Oral Microbiol. Immunol.*, 2002, 17, 272-276.
186. Singh N., Scully C., Joyston-Bechal S.: Oral complication of Cancer Therapies: Prevention and Management. *Clin. Oncol.*, 1996, 8, 15-24.
187. Sistig S., Vučićević-Boras V., Lukač J., Kusić Z.: Salivary IgA and IgG subclasses in oral mucosal diseases. *Oral Diseases*, 2002, 8, 282-286.
188. Sixou J.L., De Medeiros-Batista O., Gandemer V., Bonnaure-Mallet M.: The effect of the chemotherapy on the supragingival plaque of pediatric cancer patients. *Oral Oncology*, 1998, 34, 476-483.
189. Sixou J.L., De Medeiros-Batista O., Bonnaure-Mallet M.: Modifications of the Microflora of the Oral Cavity Arising During Immunosuppressive Chemotherapy. *Oral Oncol. Eur. J. Cancer* 1996, 32B, 306-310.
190. Soares A.B., Faria P.R., Magna I.A., Correa M.E.P., de Sousa C.A., Almeria O.P., Cintra M.L.: Chronic GVHD in minor salivary glands and oral mucosa: histopathological and immunohistochemical evaluation of 25 patients. *J.Oral Pathol. Med.*, 2005, 34, 368-373.
191. Sobczyńska A., Wojnar J., Dragacz J., Hołowiecki J.: Ocena stanu jamy ustnej u chorych po alotransplantacji szpiku kostnego. *Stomatologia Współczesna*, 2003, 10, 44-48.
192. Socie G., Mary J-Y., Esperou H., Robert D.V., Aractingi S., Rimbaud P., Devergie A., Toubert M-E., Boudou P., Cathelinau B., Gluckman E., Vexiau P.: Health and functional status of adult recipients 1 year after allogenic haematopoietic stem cell transplantation. *Brit. J. Hematol.*, 2001, 113, 194-202.
193. Sohn S.K., Kim D.H., Kim J.G., Sung W.J., Baek J.H., Lee N-Y., Won D.I., Suh J-S., Lee K.S., Lee K.B.: Outcome of allogenic peripheral blood stem cell transplantation using matched sibling donors in patients with high-risk hematological diseases. *Ur. J. Hematol.*, 2004, 72, 430-436.
194. Soysa N.S., Samaranayake L.P., Ellepola A.N.B.: Cytotoxic drugs, radiotherapy and oral candidiasis. *Oral Oncology*, 2004, 40, 971-978.
195. Sreebny L.M.: Recognition and treatment of salivary induced conditions. *Int. Dent. J.*, 1989, 39, 197-204.
196. Stone H.B., Coleman C.N., Anscher m.S.: Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *Lancet Oncol.*, 2003, 4, 529-536.
197. Steinbrenner M., Hafer R., Gruhn B., Muller A., Fuchs D., Hermann J., Zintl F.: T-cell independent production of salivary secretory IgA after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Oral. Microbilol Immunol.*, 2005, 20, 282-288.
198. Szponar E., Bobowicz Z., Ramlau C., Broekere-Biesiadka B.: Leczenie cytostatykami a stan błony śluzowej jamy ustnej. Badania kliniczne, cytologiczne i mikologiczne. *Magazyn Stomatologiczny*, 1997, 5, 17-19.
199. Takeuchi Y., Onizawa K., Wakatsuki T., Yamagata K., Hasegawa Y., Yosida H.: Tongue cancer after bone marrow transplantation. *Oral Oncolgy Extra*, 2006, 42, 251-254.
200. Tanida T., Okamoto T., Okamoto A., Wang H., Hamada T., Ueta E., Osaki T.: Decreased excretion of antimicrobial proteins and peptides in saliva of patients with oral candidiasis. *J. Oral. Pathol. Med.*, 32, 586-594.
201. Tanida T., Ueta E., Tobiume A., Hamada T., Rao F., Osaki T.: Influence of aging on candidal growth and adhesion regulatory agents in saliva. *J. Oral Pathol. Med.*, 2001, 30, 328-335.
202. Tenovuo J.: Clinical applications of antimicrobial host proteins lactoperoxidase, lysozyme and lactoferrin in xerostomia: efficacy and safety. *Oral Dis.*, 2002, 8, 23-29.
203. Tenovuo J.: Salivary parameters of relevance for assessing caries activity in individuals and populations. *Community Dent. Oral Epidemiol.*, 1997, 25, 82-86.
204. Thomas E.D., Buckner C.D., Clift R.A.: Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission. *N. Eng. J. Med.*, 1979, 301, 597-599.
205. Tyndall A., Gratwohl A. Bone marrow transplantation in the treatment of autoimmune diseases. *Br. J. Rheum.* 1997, 36, 1-5.
206. Ueta E., Tanida T., Osaki T.: A novel bovine lactoferrin peptide, FCKRRWQWRM, suppresses *Candida* cell growth and activates neutrophils. *J. Pept. Res.*, 2001, 57, 240-249.
207. Ueta E., Tanida T., Yoneda K., Yamamoto T., Osaki T.: Increase of *Candida* cell virulence by anticancer drugs and irradiation. *Oral Microbiol. Immunol.*, 2001, 16, 243-249.

208. Urbaniak B., Wolf-Smentek A., Tomikowski J.: Charakterystyka pacjentów z nadwrażliwością zębiny. *Magazyn Stomat.*, 2001, 9, 36-40.
209. Vasanathan A., Dallal N.: Periodontal treatment considerations for cell transplant and organ transplant patients. *Periodontology*, 2007, 44, 82-102.
210. Vogelsang G.B., Lee L., Bensen-Kennedy D.M.: Pathogenesis and treatment of graft –versus-host disease after bone marrow transplant. *Annu. Rev. Med.* 2003, 54, 29-45.
211. Weber-Dubaniewicz M.: Właściwości i skład śliny a zakażenie grzybicze jamy ustnej wśród osób używających ruchome akrylowe uzupełnienia protetyczne. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych, Zakład Implantoprotetyki Stomatologicznej, Akademia Medyczna w Gdańsku, 2006 .
212. Woo S-B., Matin K.: Off-site dental evaluation program for prospective bone marrow transplant recipients., *JADA*, 1997, 128, 198-193.
213. World Health Organisation: Oral Health Surveys. Basic methods. WHO. Geneva, 1997.
214. Wu T., Samaranayake L.P., Leung W.K., Sullivan P.A.: Inhibition of growth and secreted aspartyl proteinase production in *Candida albicans* by lysozyme. *J. Med. Microbiol.*, 1999, 48, 721-730.
215. Yeh C-K., Dodds W.J., Zuo P., Johnson D.A.: A population-based study of salivary lysozyme concentrations and candidal counts. *Arch. Oral Biol.* 1997, 42, 25-31.
216. Zalewska A., Borzym M., Marcinkiewicz M., Zwierz K.: Glikoproteiny śliny ludzkiej. *Magazyn Stomatologiczny*, 1999, 10, 28-32.
217. Zalewska A., Waszkiel D., Błahuszewska K., Marciniak J., Kowalczyk A.: Pojemność buforowa, pH i stężenie immunoglobuliny A w ślinie całkowitej, spoczynkowej osób młodych odpornych i podatnych na próchnicę. *Czas. Stomatol.*, 2006, LIX, 4, 221-226.
218. Zaucha J.M., Goździk J., Wylęgała E., Wojnar J., Balon J., Gil L., Hałaburda K., Hellmann A., Hołowiecki J.: Rozpoznanie i klasyfikacja przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi - raport z Warsztatów Transplantologicznych Falenty 2003 – część I. *Acta Haematol. Pol.* 2004, 35, 417-429.
219. Zaucha J.M., Wylęgała E., Goździk J., Wojnar J., Balon J., Hałaburda K., Gil L., Hellmann A., Hołowiecki J.: Rekomendacje dotyczące leczenia przewlekłej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi - raport z Warsztatów Transplantologicznych Falenty 2003 – część II. *Acta Haematol. Pol.* 2004, 35, 431-443.

Załącznik nr 1

KARTA BADANIA (opracowana we współpracy z Kliniką Hematologii AMG)

NAZWISKO I IMIĘ _____

NR KARTY KLINICZNEJ _____

WIEK _____

PŁEĆ **K** **M**

WYKSZTAŁCENIE: 1. wyższe 2. średnie 3. podstawowe 4. zawodowe 5. uczeń

ZAWÓD WYKONYWANY: _____

MIEJSCE ZAMIESZKANIA: 1. duże miasto 2. małe miasto 3. wieś

TELEFON KONTAKTOWY: _____

SKIEROWANY DO STOMATOLOGA PRZEZ: _____

1. WYWIAD OGÓLNOLEKARSKI:

Rozpoznanie (choroba podstawowa): _____

Data przeszczepienia szpiku: _____

Data badania _____

Rodzaj przeszczepu:

1. allogeniczny od **dawcy rodzinnego** ☐
2. allogeniczny od **dawcy niespokrewnionego** ☐

Forma terapii kondycjonującej:

1. Radioterapia (TBI) ☐
2. Chemioterapia (jaki schemat?) ☐ _____

Aktualne dolegliwości ogólnoustrojowe:

Umiejscowienie dolegliwości	BRAK (0) lub WYSTĘPOWANIE (1) dolegliwości	Uwagi
Skóra i jej przydatki		
Przewód pokarmowy, poza jamą ustną		
Wątroba i drogi żółciowe		
Narząd wzroku		
Układ mięśniowy i kostno-stawowy		

Choroby współistniejące:

Choroby współistniejące	BRAK (0) lub WYSTĘPOWANIE (1) dolegliwości	Data rozpoznania choroby	Uwagi
Alergie			
Nadciśnienie tętnicze			
Inne choroby układu krążenia			
Choroby serca			
Choroby nerek			
Choroby przewodu pokarmowego			
Choroby wątroby i dróg żółciowych			
Padaczka			
Choroby psychiczne			
Choroby układu kostno- stawowego			
Choroby endokrynologiczne			
Cukrzyca			
Choroby tarczycy			
Choroby neurologiczne			
Zespół Sjögrena			
Choroby ślinianek			
Inne			

Choroby przebyte (w tym choroby zakaźne):

Choroby przebyte	BRAK (0) lub WYSTĘPOWANIE (1) choroby	Data wystąpienia choroby	Uwagi
WZW			
CMV			
VZV			
HSV			
Inne			

Aktualnie przyjmowane leki:

Nazwa leku	Dawka	Od kiedy przyjmowany	Uwagi
<i>Antybiotyki</i>			
<i>Sulfonamidy</i> Biseptol			
<i>Leki immunosupresyjne</i> Cyklosporyna A (Neoral) Prograft Inne			
<u>Sterydy</u> Encorton Inne			
<i>Leki przeciwwirusowe</i> Heviran			
<i>Leki przeciwgrzybicze</i>			
<u>Hormonalna terapia zastępcza (HTZ)</u>			
<i>Inne</i> Witaminy Mikroelementy Ranigast Wapno			

2. BADANIE STOMATOLOGICZNE PODMIOTOWE:

Rodzaj dolegliwości	BRAK (0) lub WYSTĘPOWANIE (1) dolegliwości	Od jak dawna pacjent skarży się na dolegliwości?	Jak często pojawiają się dolegliwości?
Uczucie suchości jamy ustnej: - <i>słabo nasilone (1°)</i> - <i>umiarkowanie nasilone (2°)</i> - <i>znacznie nasilone (3°)</i>			
Konieczność częstego popijania w trakcie mówienia i/lub połykania			
Zaburzenia smaku (jakie?)			
Uczucie pieczenia jamy ustnej			
Nawracające zapalenie kątowe warg			
Częsta zmiana barwy głosu lub chrypka			
Trudności w otwieraniu ust (mikrostomia)			
Przykry zapach z ust			
Nawracające grzybice jamy ustnej			
Nawracająca opryszczka			
Nadwrażliwość zębów na bodźce termiczne			
Szybko postępująca próchnica zębów			
Krwawienie z dziąseł: - samoistne - w trakcie jedzenia - w trakcie zabiegów higienicznych			
Inne dolegliwości ze strony zębów i przyzębia			
Uwagi			

Użytkowanie protez ruchomych:

Rodzaj uzupełnienia: _____

Od kiedy użytkowane: _____

Użytkowanie aparatów ortodontycznych:

Rodzaj uzupełnienia: _____

Od kiedy użytkowane: _____

Przebieg leczenia stomatologicznego przed wystąpieniem choroby podstawowej (częstość wizyt u stomatologa, szczególne problemy) _____**Utrata zębów** (w jakim czasie, z jakiego powodu):

	Przed alloHSCT	Po alloHSCT
1. uraz	☐	☐
2. próchnica	☐	☐
3. periodontopatie	☐	☐
4. inne	☐	☐

Częstość wizyt u stomatologa w okresie po alloHSCT:

- | | |
|-------------------|--------------------------|
| 0. wcale | ☐ |
| 1. okazjonalnie | ☐ |
| 2. systematycznie | ☐ |

Zabiegi stomatologiczne przeprowadzane w okresie po alloHSCT:

HIGIENA I PROFILAKTYKA chorób jamy ustnej po alloHSCT		Uwagi
Ilość posiłków w ciągu doby		
Rodzaj najczęściej spożywanego napoju	- cola lub inny napój gazowany - sok owocowy - kompot - woda - herbata słodzona - herbata niesłodzona - herbata owocowa	
Częstość spożywania pokarmów węglowodanowych		
Ile razy dziennie pacjent myje zęby?		

Rodzaj szczotki do zębów	- ultramiękka - miękka - średnio twarda - twarda - elektryczna	
Rodzaj stosowanej pasty do zębów	- z zawartością fluoru 1000–1400 ppm - z podwyższoną zawartością fluoru - ziołowa - wybielająca - dla palaczy - inna	
Inne metody stosowane w ramach indywidualnej profilaktyki próchnicy (jak często?)	- płukanki zawierające fluor - irygacje (jakim środkiem?) - żel fluorowy - nici dentystyczne - wykałaczki - guma do żucia - inne	
Oczyszczanie powierzchni języka	Metoda	
	Jak często?	
Odkazanie błony śluzowej jamy ustnej i gardła	- chlorheksydyna - woda ultenona - wodorowęglan sodu - triclosan - zioła - nystatyna - pochodne imidazolu - gencjana - betadyna - inne (np. sole cynku, cetylopirydyna)	
Oczyszczanie i smarowanie kątów ust	Środek:	
	Jak często?	
Metody i środki stosowane do zwalczania suchości jamy ustnej (jeśli konieczne)	- częste popijanie - ssanie kostek lodu/ mrożonego ananasa - żucie bezcukrowej gumy do żucia - metody farmakologiczne - inne	

- Używki:**
- 1. kawa ☐
 - 2. mocna herbata ☐
 - 3. papierosy ☐
 - 4. alkohol ☐

3. BADANIE STOMATOLOGICZNE PRZEDMIOTOWE ZEWNAŁTRZYSTNE		Uwagi szczegółowe
Spojówki (<i>blade, różowe, przekrwione, suche</i>)		
Twardówki (<i>białe, żółtawe, zaczerwienione</i>)		
Skóra twarzy	Wygląd (<i>prawidłowej barwy i wilgotności, blada, sucha, zaczerwieniona, napięta, obrzęknięta, hipopigmentacja, hiperpigmentacja</i>)	
	Zmiany chorobowe: <i>osutka plamisto-grudkowa, zmiany lichenoidalne (łuszczenie), rumień, zmiany o cechach sklerodermii (maskowata twarz), nadżerki i/lub owrzodzenia, pęcherze, teleangiektazje</i>	
Wargi i kąćki ust	Wygląd (<i>prawidłowej barwy i wilgotności, bez zmian patologicznych, suche, sine, blade, obrzęknięte, o cechach zaniku</i>)	
	Zmiany chorobowe (<i>mikrostomia, pęknięcia, pęcherze, nadżerki i/lub owrzodzenia, złuszczenie się powierzchni, strupy, blizny</i>)	
Węzły chłonne podżuchwowe (<i>niewyczuwalne, powiększone, twarde, miękkie, niebolesne, bolesne przy dotyku, przesuwalne względem podłoża i skóry, nieprzesuwalne</i>)		
Węzły chłonne podbródkowe		
Ślinianki przyuszne (<i>niewyczuwalne, powiększone, niebolesne przy dotyku, bolesne</i>)		
Ślinianki podżuchwowe (<i>niewyczuwalne, powiększone, niebolesne przy dotyku, bolesne</i>)		
Staw skroniowo-żuchwowy (<i>ruchomość zgodna z wiekiem, ograniczone rozwieranie ust, brak płynności w trakcie ruchów, bolesność przy ucisku</i>)		

4. BADANIE STOMATOLOGICZNE PRZEDMIOTOWE, WEWNĄTRZUSTNE		Uwagi szczegółowe
Błona śluzowa jamy ustnej	Wygląd (różowa, gładka, śniąca, sucha, matowa, zaczerwieniona, blada, sina, o cechach zaniku, miękka, elastyczna, obrzęknięta, ciastowata, twarda, zbita, złuszczająca się)	
	Stopień nawilżenia: 1° - prawidłowe nawilżenie 2° - pozornie nawilżona 3° - sucha, pergaminowa	
Język (barwa prawidłowa, żywo czerwony, siny, suchy, wilgotny, obrzęknięty, biały nalot, czarny nalot, zanik brodawek nitkowatych, nadżerki i/lub owrzodzenia, rozpadliny, ograniczona ruchomość)		
Zmiany chorobowe występujące na błonie śluzowej jamy ustnej (w tym lokalizacja) (zmiany liszajopodobne siateczkowate, zmiany liszajopodobne grudkowate, zmiany przerostowe, plamy rumieniowe, plamy białe, wybroczyny, nadżerki i/ lub owrzodzenia, ogniska złuszczenia nabłonka, bolesność zmian, nie krwawiące przy dotyku, krwawiące)		
Ujścia ślinianek przyusznych (wygląd prawidłowy, obrzęk, zaczerwienienie, bolesność przy dotyku, drożne, niedrożne)		
Ujścia ślinianek podżuchwowych i podjęzykowych (wygląd prawidłowy, obrzęk, zaczerwienienie, bolesność przy dotyku, drożne, niedrożne)		
Wydzielina ślinianek (prawidłowy wygląd i ilość, prawidłowy wygląd, ale skąpa ilość; pienista, ilość niewielka; mętna; ciągnąca się) Przyusznych - Podjęzykowych - Podżuchwowych -		

5. BADANIA DODATKOWE:

Ortopantomogram _____

Rtg zębowe _____

6. ŚLINA

<i>Data pobrania materiału:</i>	
Ślina spoczynkowa	Ilość (ml/min)
Ślina stymulowana	Ilość (ml/min)
	Zdolność buforowa <i>niska/ średnia/ wysoka</i>
	SM <i>brak wzrostu/ 10³/ 10⁴/ 10⁵/ 10⁶</i>
	LB <i>brak wzrostu/ 10³/ 10⁴/ 10⁵/ 10⁶</i>
	CA <i>brak wzrostu/ 10³/ 10⁴/ 10⁵/ 10⁶</i>

WSKAŹNIK HIGIENY JAMY USTNEJ (OHI)

	17/16	11	26/27
Nalot			
	47/46	31	36/37

	17/16	11	26/27
Kamień			
	46/47	31	36/37

Wskaźnik higieny jamy ustnej (OHI):

- 0- **brak** osadu lub kamienia
- 1- osad lub kamień naddziąsłowy pokrywający **do 1/3** korony zęba
- 2- # **więcej niż 1/3 a mniej niż 2/3** powierzchni zęba lub pojedyncze pasma kamienia poddziąsłowego
- 3- # **więcej niż 2/3 korony zęba** lub grube pasmo kamienia poddziąsłowego wokół szyjki zęba

WSKAŹNIK KRWAWIENIA Z KIESZONKI DZIĄSŁOWEJ (GSBI)

GSBI																
Ząb	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
Ząb	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
GSBI																

Wskaźnik krwawienia z kieszonki dziąsłowej (GSBI):

- 0- **zdrowe** dziąsło, **brak krwawienia** przy zgłębnikowaniu
- 1- **zdrowo** wyglądające dziąsło, lecz **krwawiące** przy zgłębnikowaniu
- 2- **zmiana zabarwienia** dziąsła, **krwawienie** przy zgłębnikowaniu
- 3- zmiana **zabarwienia**, lekka zmiana **kształtu, obrzęk, krwawienie** przy zgłębnikowaniu
- 4- zmiana zabarwienia, **znaczna zmiana kształtu** dziąsła, krwawienie podczas zgłębnikowania
- 5- krwawienie dziąsła podczas zgłębnikowania, zmiana w kolorze, znaczny obrzęk lub owrzodzenie dziąsła

PERIODONTAL INDEX (PI)

PI																
Ząb	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
Ząb	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
PI																

Wskaźnik Russella (Periodontal index – PI):

- 0- **brak zapalenia**, pełna sprawność czynnościowa
- 1- **łagodne zapalenie** brzegu dziąsła, nie otaczające ząb dookoła
- 2- **zapalenie otaczające** ząb dookoła, przyczep nabłonkowy w normie
- 6- zapalenie dziąsła z tworzeniem **kieszonek patologicznych**, umocowanie zęba dobre, brak zaburzeń funkcji żucia
- 8- **zaawansowana destrukcja** przyzębia z utratą funkcji żucia

WSKAŹNIK PERIODONTOLOGICZNYCH POTRZEB LECZNICZYCH (CPITN)

17-14	13-23	24-27
47-44	43-33	34-37

I	II	III
VI	V	IV

- 0- zdrowie przyzębie
 1- krwawienie głębokość dziąseł po delikatnym zgłębnikowaniu
 2- kamień nazębny nad i poddziąsłowy, nawisające brzegi wypełnień
 3- kieszonki dziąsłowe od 3,5 do 5,5 mm
 4- kieszonki dziąsłowe od 6 mm

GŁĘBOKOŚĆ KIESZONEK DZIĄSŁOWYCH

Ząb	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
Ząb	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

ROZCHWIANIE ZĘBÓW

Ząb	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
Ząb	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

NADWRAŻLIWOŚĆ ZĘBINY

Zimne powietrze																
Zgłębnik																
Ząb	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
Ząb	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
Zgłębnik																
Zimne powietrze																

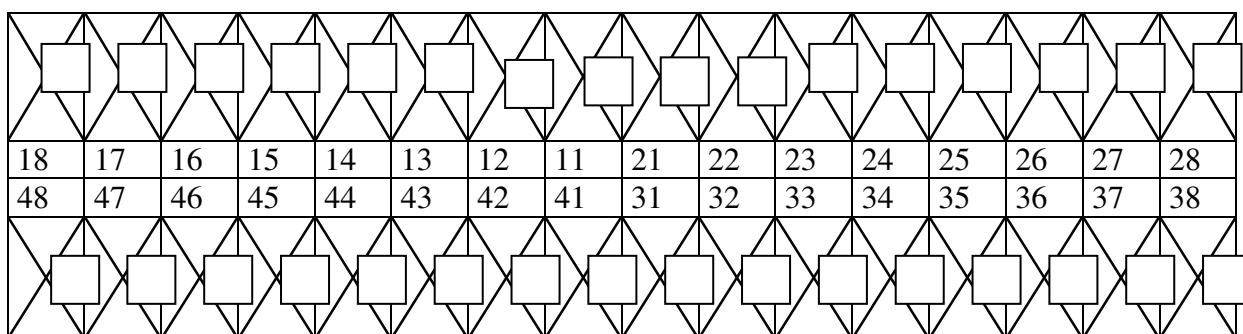
0-brak dolegliwości

1-dyskomfort

2-dolegliwość występuje po zadziałaniu bodźca, ale ustępuje po zaprzestaniu

3-ból przedłużony po zaprzestaniu działania bodźca

DIAGRAM ZĘBOWY



Caries incipiens – M

Ząb usunięty – X

Caries secundaria- S

Ząb niewyrznięty - 0

< - Abrazja

E – Erozja

O – Obnażenie korzenia

S – starcie patologiczne

Kompozyt, kompomer, gładjonomer – W

Amalgamat – A

Korona - K

Most - □

Wskaźnik starcia wg Martina:

0 – brak starcia,

1 – szkliwo nieznacznie starte, rzeźba guzków zachowana,

2 - na niektórych guzkach widoczne starcie zębiny.

3 – całe szkliwo guzkowe starte,

4 – ząb starty do szyjki,

5 – miazga obnażona

