

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania
w Języku Angielskim

lek. dent. Michalina Żyłkiewicz



Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

„Skuteczność działania lasera o niskiej mocy w leczeniu *oral mucositis*
u dzieci z chorobą nowotworową.”

Zakład Stomatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Promotor: dr hab. n. med. Grażyna Marczuk-Kolada

Białystok, 2023

Składam serdeczne podziękowania
dr hab. n. med. Grażynie Marczuk-Koładzie
za poświęcony czas, wszystkie cenne wskazówki, nieocenione wsparcie
i zrozumienie.

Dziękuję także Siostrze, Mariuszowi i Ani za pomoc i cierpliwość.
Rozprawę dedykuję Rodzicom.

Spis treści

Wykaz skrótów	5
Wstęp	10
Białaczki	10
Objawy w jamie ustnej w przebiegu białaczek	12
<i>Oral mucositis</i>	13
Czynniki ryzyka <i>oral mucositis</i>	19
Patomechanizm <i>OM</i>	22
Metody leczenia <i>oral mucositis</i>	25
Laseroterapia.....	26
Metaloproteinazy	28
Założenia i cele pracy	31
Materiał i metody.....	32
Badanie stomatologiczne podmiotowe	35
Badanie stomatologiczne przedmiotowe	36
Wywiad dotyczący przebiegu i leczenia choroby nowotworowej	37
Badanie dotyczące <i>oral mucositis</i>	38
Laseroterapia.....	39
Badanie śliny	41
Analiza statystyczna wyników	42
Wyniki	43
Badanie stomatologiczne podmiotowe	45
Badanie stomatologiczne przedmiotowe	49
Stopień <i>oral mucositis</i>	52
Odczucia bólowe pacjenta ocenione przy użyciu skali VAS	54

Lokalizacja i rodzaj zmian w przebiegu <i>oral mucositis</i>	63
Stężenie metaloproteinaz	69
Parametry krwi.....	74
Liczba przeprowadzonych zabiegów laseroterapii.....	77
Dyskusja.....	79
Wnioski.....	94
Piśmiennictwo.....	95
Streszczenie w języku polskim.....	108
Streszczenie w języku angielskim	111
Wykaz tabel	114
Wykaz rycin.....	116
Karta badania	118
Zgoda Komisji Bioetycznej	123

Wykaz skrótów

μl	Mikrolitry
ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna, ang. acute lymphoblastic leukemia
AML	Ostra białaczka szpikowa, ang. acute myeloid leukemia
AP-1	Białko aktywujące 1, ang. activator protein 1
ATP	Adenozynotrifosforan, ang. adenosine triphosphate
BCL-2	Rodzina białek Bcl-2, ang. B cell lymphoma 2
bFGF	Zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów, ang. basic fibroblast growth factor
BL	Chłoniak Burkitta, ang. Burkitt lymphoma
CHX	Chlorheksydyna, ang. chlorhexidine
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa, ang. chronic lymphocytic leukemia
CML	Przewlekła białaczka szpikowa, ang. chronic myeloid leukemia
COX-2	Cyklooksygenaza 2
CRP	Białko C-reaktywne, ang. C-reactive protein
CTCAE	Kryteria określania częstych zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Onkologii, ang. The National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events
DAMP	Wzorce molekularne związane z uszkodzeniem, ang. damage-associated molecular patterns
DLBCL	Chłoniaki rozlane z dużych komórek B, ang. diffuse large B-cell lymphoma
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy, ang. deoxyribonucleic acid

ECM	Macierz zewnątrzkomórkowa, ang. extracellular matrix
EOCC	Europejska Grupa Do Spraw Pielęgnacji Jamy Ustnej w Onkologii, ang. European Oral Care in Cancer Group
ERK	Kinaza regulowana przez sygnały zewnątrzkomórkowe, ang. extracellular signal-regulated kinase
EW	Mięsak Ewinga, ang. Ewing's sarcoma
GMBI	Uszkodzenie błony śluzowej przewodu pokarmowego ang. gut mucosal barrier injury
Gy	Grej
HCC	Rak wątrobowokomórkowy, ang. hepatocellular carcinoma
HL	Chłoniak Hodgkina, ang. Hodgkin lymphoma
HPV	Wirus brodawczaka ludzkiego, ang. human papillomavirus
HSCT	Przeszczep komórek krwiotwórczych, ang. hematopoietic stem cell transplantation
IL-1 β	Interleukina 1 β , ang. interleukin-1 β
ISOO	Międzynarodowe Towarzystwo Onkologii Jamy Ustnej, ang. International Society of Oral Oncology
JNK	Kinaza białka c-Jun, ang. c-Jun N-terminal kinase
KGF-1	Czynnik wzrostowy keratynocytów 1, ang. keratinocyte growth factor 1
l.	Lata
LLLT	Terapia laserem niskiej mocy, ang. low level laser therapy
LPS	Lipopolisacharyd
MAPK	Kinazy aktywowane mitogenami, ang. mitogen-activated protein kinases

MASCC	Wielonarodowe Stowarzyszenie Wspomagające Leczenie Nowotworów, ang. Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MBI	Uszkodzenie błony śluzowej ang. mucosal barrier injury
MMPs	Metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej, ang. matrix metalloproteinases
NEU	Neutrofile, ang. neutrophils
NF-κB	Jądrowy czynnik transkrypcyjny NF-κB, ang. nuclear factor κB
NLR	Receptory NOD-podobne, ang. NOD-like receptors
Obr.	Obroty
<i>OM</i>	<i>Oral mucositis</i>
OMAS	Skala oceny <i>oral mucositis</i> , ang. <i>oral mucositis</i> assessment scale
OMBI	Uszkodzenie bariery błony śluzowej jamy ustnej ang. oral mucosal barrier injury
p	Liczba zębów mlecznych z aktualną zmianą próchnicową
P	Liczba zębów stałych z aktualną zmianą próchnicową
p	Poziom istotności
PAMP	Wzorce molekularne związane z patogenami, ang. pathogen-associated molecular patterns
PDGF	Płytkopochodny czynnik wzrostu, ang. platelet-derived growth factor
PEG	Przezskórna gastrostomia endoskopowa, ang. percutaneous endoscopic gastrostomy
PLT	Płytki krwi ang. platelets
PROMS	Skala objawów <i>oral mucositis</i> zgłaszanych przez pacjenta, ang. patient-reported <i>oral mucositis</i> symptoms

puw(z)	Suma zębów mlecznych z aktualną zmianą próchnicową, usuniętych z powodu próchnicy i wypełnionych z powodu próchnicy
PUW(Z)	Suma zębów stałych z aktualną zmianą próchnicową, usuniętych z powodu próchnicy i wypełnionych z powodu próchnicy
r.ż.	Rok życia
RMS	Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy, ang. rhabdomyosarcoma
ROS	Reaktywne formy tlenu, ang. reactive oxygen species
Ryc.	Rycina
s.	Sekundy
Tab.	Tabela
TGF- β	Transformujący czynnik wzrostu β , ang. transforming growth factor β
TIMPs	Tkankowe inhibitory metaloproteinaz, ang. tissue inhibitor metaloproteinases
TLR	Receptory toll-podobne, ang. toll-like receptors
TNF- α	Czynnik martwicy nowotworu, ang. tumor necrosis factor α
u	Liczba zębów mlecznych usuniętych z powodu próchnicy
U	Liczba zębów stałych usuniętych z powodu próchnicy
UMB	Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
VAS	Wizualna skala analogowa, ang. visual analogue scale
VHNSS	Ankieta dotycząca objawów w obrębie głowy i szyi Vanderbilta, ang. Vanderbilt head and neck symptom survey
w	Liczba zębów mlecznych wypełnionych z powodu próchnicy
W	Liczba zębów stałych wypełnionych z powodu próchnicy

WBC Leukocyty, ang. white blood cells

WHO Światowa Organizacja Zdrowia, ang. World Health Organization

Wstęp

Spośród wielu chorób onkologicznych białaczki są drugą najczęstszą przyczyną śmierci dzieci w wieku 5-14 lat [1]. Są one również najczęściej występującym nowotworem złośliwym wieku dziecięcego, stanowiącym około 30% przypadków chorób onkologicznych.

Białaczki

Białaczka (leukemia) to szerokie określenie nowotworów komórek krwi i układu krwiotwórczego. W przebiegu leukemii dochodzi do patologicznego rozrostu komórek poszczególnych linii krwiotwórczych. Komórki te znajdują się na różnych etapach różnicowania i nie podlegają mechanizmom regulacyjnym organizmu. Prowadzi to do nieprawidłowej czynności szpiku [2]. Objawami, sugerującymi tę jednostkę chorobową mogą być m. in.:

- bladość,
- anemia,
- skłonność do krwawień,
- zmęczenie,
- leukopenia (obniżona liczba leukocytów),
- trombocytopenia (obniżona liczba płytek krwi),
- duszność podczas wysiłku,
- bóle oraz zawroty głowy,
- bóle kości (zwykle kości długich),
- limfadenopatia (powiększenie węzłów chłonnych),
- hepatomegalia (powiększenie wątroby),
- splenomegalia (powiększenie śledziony) [3,4].

Podstawą podziału nowotworów układu krwiotwórczego jest klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. World Health Organization) z 2016 roku.

Stanowi ona uaktualnienie klasyfikacji z roku 2008 o nowe cechy kliniczne, prognostyczne, morfologiczne, immunofenotypowe i genetyczne nowotworów [5].

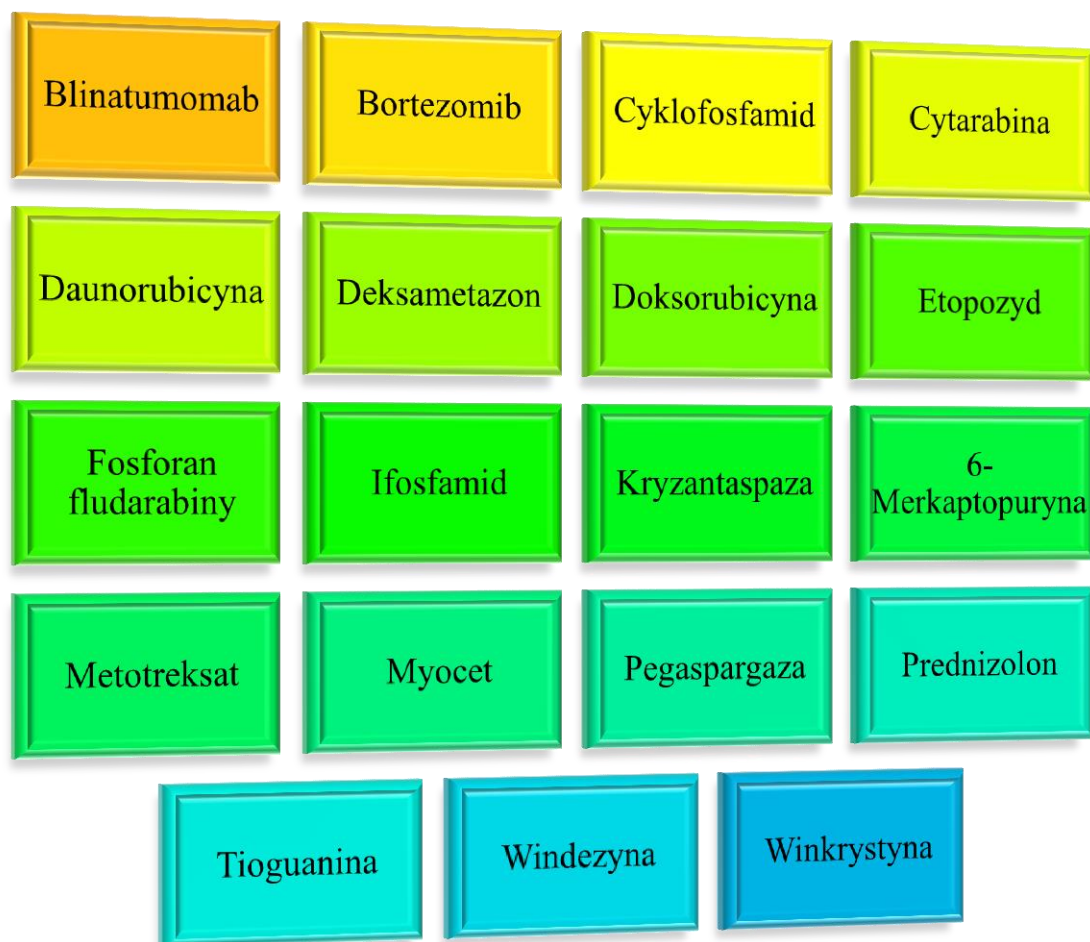
Zgodnie z tą klasyfikacją istnieją 4 główne typy białaczek, różniące się patogenezą, pochodzeniem bądź rokowaniem:

- Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL, ang. acute lymphoblastic leukemia) - przeważają tu komórki prekursorowe (blasty) z różnych linii krwiotwórczych, najczęściej diagnozowana u dzieci (występuje pięć razy częściej niż ostra białaczka szpikowa, szczyt zachorowalności między 2 a 5 rokiem życia).
- Ostra białaczka szpikowa (AML, ang. acute myeloid leukemia) - występują tu komórki prekursorowe z różnych linii krwiotwórczych (ponad 20% komórek blastycznych), częściej diagnozowana u dorosłych.
- Przewlekła białaczka szpikowa (CML, ang. chronic myeloid leukemia) - stwierdza się w tym przypadku zarówno dojrzałe komórki, jak i komórki prekursorowe. Występuje częściej u osób dorosłych.
- Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, ang. chronic lymphocytic leukemia) - przeważają tu głównie dojrzałe komórki [6-8]. Diagnozowana w większości u osób dorosłych [9].

W Polsce rozpoznaje się białaczkę u ok. 260 dzieci rocznie, z czego w około 210 przypadkach stwierdzana jest ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) - najczęstszy nowotwór wieku dziecięcego, natomiast rozpoznanie ostrej białaczki szpikowej (AML) stawiane jest u ok. 50-60 dzieci rocznie [10]. W przypadku ALL u dzieci średnie 5-letnie przeżycie zbliża się do 90% w krajach rozwiniętych, natomiast w odniesieniu do AML wartość ta wynosi 64% [1,7].

Do metod leczenia białaczek zalicza się: chemioterapię i/lub radioterapię oraz transplantację komórek krwiotwórczych, inaczej hematopoetycznych (HSCT, ang. hematopoietic stem cell transplantation) [1,7].

Jednym z najczęściej używanych protokołów leczenia ALL jest AIEOP-BFM ALL 2017 [10]. Wykorzystuje się w nim leki przedstawione na rycinie 1.



Ryc. 1 Leki stosowane w protokole AIEOP-BFM ALL 2017.

Objawy w jamie ustnej w przebiegu białaczek

W przebiegu ostrych białaczek (ALL i AML) może dojść do powstawania wybroczyn i nadżerek błony śluzowej jamy ustnej oraz do przerostów dziąseł. U pacjentów z leukemią rośnie ryzyko infekcji grzybiczych (głównie grzybami z rodzaju *Candida*) [11]. Mogą także pojawić się samoistne krwawienia (około 56% pacjentów), owrzodzenia błony śluzowej (około 53% chorych), błądź błon śluzowych, obrzęk ślinianki przyusznej czy zmiany osteolityczne w obrębie stawu skroniowo-żuchwowego. Zwiększa się także częstość występowania próchnicy, a pacjenci mogą zgłaszać ból i zwiększoną ruchomość zębów [12].

W wyniku prowadzonego leczenia onkologicznego u pacjentów w wieku rozwojowym dochodzi czasami do zaburzeń w obrębie twarzoczaszki, w zależności od czasu wystąpienia choroby. Chemioterapia zwykle powoduje wady jakościowe szkliwa i zębiny, natomiast radioterapia – jakościowe i ilościowe obu tych tkanek [13]. Zaburzenia spowodowane terapią onkologiczną mogą manifestować się jako hipodoncja (zmniejszenie liczby zębów), mikrodoncja (zmniejszenie wielkości zębów), makrodoncja (zwiększenie wymiarów zębów), hipoplazja szkliwa (niedorozwój szkliwa), zahamowanie wzrostu korzeni, zęby taurodontyczne, nadmierna retencja zębów mlecznych, ale także zwiększony wskaźnik próchnicy i wady zgryzu. Rzadko obserwuje się zęby nadliczbowe [12,14]. Dodatkowo mogą pojawiać się: nawracające zakażenia wirusem opryszczki pospolitej typu 1, kserostomia i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (*oral mucositis, OM*) [12]. Istnieje ryzyko, że występowanie powikłań w jamie ustnej może wpływać na dalszy przebieg leczenia przeciwnowotworowego, a co za tym idzie jego rokowanie. Z tego powodu poddani terapii chorzy powinni być objęci odpowiednią opieką dentystyczną.

Oral mucositis

Mucositis to uszkodzenie bariery błony śluzowej (MBI, ang. mucosal barrier injury). Może występować w jamie ustnej (OMBI, ang. oral mucosal barrier injury) lub innych odcinkach przewodu pokarmowego (GMBI, ang. gut mucosal barrier injury) [15]. OMBI określane jest także jako zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Zmiany zapalne zwykle mają charakter miejscowy, jednak w niektórych przypadkach proces ten może objąć także cały przewód pokarmowy [16]. *OM* jest jednym z częstszych skutków ubocznych chemio- i radioterapii, stosowanych w leczeniu chorób nowotworowych [17,18].

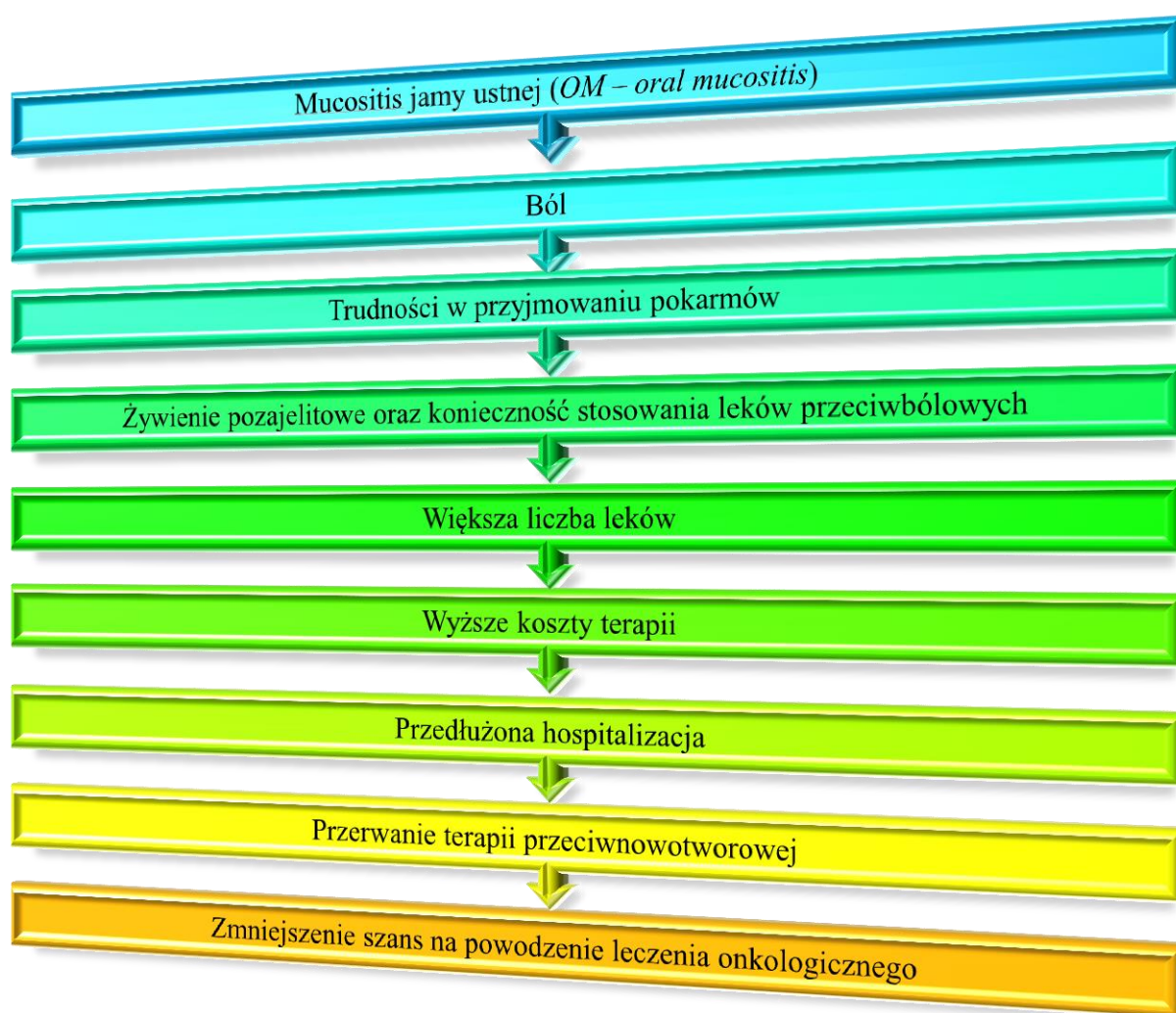
Dane literaturowe pokazują zróżnicowanie występowania *OM*. W przypadku stosowania chemioterapii może pojawiać się u 40%-76% pacjentów, a przy zastosowaniu radioterapii – u 60%-80% [17-21]. *OM* może być zaobserwowane także po przeszczepie komórek krwiotwórczych [21].

Stosując chemioradioterapię odsetek ten jest wyższy niż przy konwencjonalnej chemioterapii, a po przeszczepie szpiku może dotyczyć nawet 70%-90% pacjentów [21,22]. Objawy rozwijają się najczęściej 7-10 dni po radioterapii i 3-14 dni od rozpoczęcia chemioterapii, przy czym ich intensyfikacja następuje po 7 - 14 dniach [17,19,20]. Gojenie standardowo trwa 2-4 tygodnie, niemniej czas rekonwalescencji może być dłuższy w bardziej zaawansowanych przypadkach *OM* [17,19,20,23]. *Oral mucositis* może rozwinąć się już na wczesnych etapach leczenia. Po pierwszym cyklu chemioterapii występowanie *OM* osiąga poziom 18%-40% [18]. W przypadku radioterapii (w cyklach 6-7 tygodniowych) zaczerwienienie błony śluzowej jamy ustnej pojawia się już 2-3 tygodnie od rozpoczęcia leczenia [23]. U niektórych pacjentów nasilone objawy pojawiają się pod koniec radioterapii i utrzymują się od 2 do 4 tygodni po zakończeniu leczenia [23]. Twierdzi się, że u pacjentów pediatrycznych leczonych z powodu choroby nowotworowej frekwencja *OM* sięga nawet 80%-90% przypadków (w zależności od diagnozy i metody leczenia). Gojenie jednak zachodzi szybciej niż u pacjentów dorosłych [19,20]. Zgodnie z piśmiennictwem przyczynami mogą być większa liczba, jak i szybszy podział komórek w warstwie podstawnej nabłonka u dzieci [19,20,23].

Objawy *OM* początkowo ograniczają się do rumienia, z towarzyszącym uczuciem suchości w jamie ustnej i ogólnym dyskomfortem [16,20,24]. Z czasem pojawiają się owrzodzenia błony śluzowej, połączone z silnym bólem, samoistnymi krwawieniami, trudnościami w przełykaniu pokarmów (odynofagia) czy mówieniu [16,17,20,21,23,24]. W przebiegu *OM* może dojść do niedożywienia i utraty wagi, co skutkuje koniecznością włączenia żywienia dojelitowego za pomocą sondy nosowo-żołądkowej lub przezskórnej gastrostomii endoskopowej (PEG, ang. percutaneous endoscopic gastrostomy). Niejednokrotnie powikłania te wpływają na wydłużenie czasu hospitalizacji [16-18,21,25].

Połączenie niedożywienia i zmian w obrazie krwi (neutropenia) może predysponować do rozwoju infekcji bakteryjnych i grzybiczych, co u pacjentów z obniżoną odpornością w konsekwencji może prowadzić do rozwoju sepsy [26, 27].

Drobnoustroje wykazują dużą adhezję do zmienionych zapalnie tkanek, przez co zwiększa się ich liczba w jamie ustnej. U pacjentów onkologicznych, ze zmniejszoną odpornością, infekcja może prowadzić do wielu poważnych powikłań [28]. Wystąpienie *OM* obniża jakość życia chorych i może być przyczyną zmniejszenia dawki chemioterapii lub opóźnienia leczenia onkologicznego, w konsekwencji obniżając prawdopodobieństwo wyleczenia choroby i tym samym podnosząc koszt terapii. Wszystkie te czynniki mogą pogarszać rokowanie dotyczące choroby podstawowej, co przedstawia rycina 2 [18,20,23,26,29].



Ryc. 2 Konsekwencje występowania *mucositis* jamy ustnej.

Z piśmiennictwa wynika, że zmiany o charakterze *OM* najczęściej obejmują nieskeratyzowane tkanki jamy ustnej - podniebienie miękkie, część krtaniową gardła, dno jamy ustnej, policzki, boczną i brzuszną część języka oraz wargi [17,22,23].

Do oceny zaawansowania *OM* używa się różnych klasyfikacji. Najczęściej stosowaną jest skala zaproponowana przez WHO, wyróżniająca następujące stany:

0 - brak objawów klinicznych,

I° - zaczerwienienie błony śluzowej, rumień i dyskomfort,

II° - rumień, nadżerki, pacjent może przetykać pokarmy stałe,

III° - owrzodzenia, pacjent toleruje tylko dietę płynną,

IV° - karmienie doustne jest niemożliwe, wymagane żywienie pozajelitowe [^{16,17,23}].



Ryc. 3 *Oral mucositis* I° w skali WHO. Chłopiec, 5 l. Źródło: wykonanie własne.



Ryc. 4 *Oral mucositis* II° w skali WHO. Dziewczynka, 14 l. Źródło: wykonanie własne.



Ryc. 5 *Oral mucositis* III° w skali WHO. Dziewczynka, 14 l. Źródło: wykonanie własne.



Ryc. 6 *Oral mucositis* IV° w skali WHO. Chłopiec, 12 l. Źródło: wykonanie własne.

Kryteria określania częstych zdarzeń niepożądanych proponowane przez CTCAE (ang. The National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events) to opis wielu powikłań, które mogą pojawić się w trakcie terapii przeciwnowotworowej, w tym także *oral mucositis*. Podział ten uwzględnia funkcjonalność pacjenta i objawy występujące w jamie ustnej (Tab.1) [30].

Jednostka chorobowa	<i>Oral mucositis</i>
Stopień 1	Brak objawów lub objawy łagodne, interwencja niewskazana
Stopień 2	Umiarkowany ból lub owrzodzenie, które nie wpływają na doustne przyjmowanie pokarmów. Wskazana modyfikacja diety
Stopień 3	Silny ból, wpływający na doustne przyjmowanie pokarmów
Stopień 4	Konsekwencje zagrażające życiu, wskazana pilna interwencja
Stopień 5	Śmierć

Tab. 1 Kryteria oceny częstych zdarzeń niepożądanych według CTCAE [30].

W piśmiennictwie zastosowanie znajdują także inne podziały. Przykładem może być skala oceny *oral mucositis* (OMAS, ang. *oral mucositis assessment scale*), w której brane są pod uwagę owrzodzenie i zaczerwienienie błony śluzowej jamy ustnej w 9 różnych miejscach (wargi, policzki, boczne i brzuszna powierzchnia języka, dno jamy ustnej, podniebienie twarde i podniebienie miękkie). Rumień ocenia się w skali od 0 do 2, gdzie 0 oznacza brak zmian klinicznych, 1- łagodna postać – nieznaczna zmiana barwy śluzówki, 2- ciężka postać – błona śluzowa przyjmuje kolor świeżej krwi. Owrzodzenia oceniane są w zależności od powierzchni w skali od 0 do 3, gdzie:

- 0- brak uszkodzeń,
- 1- łączna powierzchnia nadżerek obejmuje $< 1 \text{ cm}^2$,
- 2- zmiany o rozmiarze 1 cm^2 - 3 cm^2 ,
- 3- owrzodzenia w obrębie większym niż 3 cm^2 .

Poszczególne wyniki dla obu zmian sumuje się, otrzymując wartości od 0 (brak *OM*) do 5 (najcięższa postać zapalenia błony śluzowej jamy ustnej) dla badanej powierzchni. Stopień *OM* dla całej jamy ustnej oblicza się uśredniając uzyskane wyniki [³¹]. Zastosowanie znajdują także skale oceniające odczucia pacjenta np. wizualna skala analogowa (VAS, ang. Visual Analogue Scale), skala objawów *oral mucositis* zgłaszanych przez pacjenta (PROMS, ang. patient-reported *oral mucositis symptoms*) czy ankieta dotycząca objawów w obrębie głowy i szyi Vanderbilta (VHNSS, ang. Vanderbilt head and neck symptom survey) [³², ²³].

Czynniki ryzyka *oral mucositis*

Wśród czynników ryzyka wystąpienia *OM* wyróżnia się m.in. stosowane leczenie onkologiczne oraz liczbę neutrofilii u chorych pacjentów [^{16,20,23,26}]. Chemioterapeutyki wpływające na rozwój zmian w jamie ustnej obejmują: antymetabolity (m. in. 5-fluorouracyl, metotreksat, tioguanina, cytarabina), leki antymitotyczne (winblastyna, windezyna, docetaksel), a także aktynomycynę D, bleomycynę, doksorubicynę oraz etopozyd [^{16,26,27}]. Wykaz leków mających wpływ na rozwój i przebieg *OM* przedstawiono w tabeli 2 [²⁷].

Alemtuzumab	Busulfan	Melfalan
Cetuksymab	Kapecytabina	Metotreksat
Erlotinib	Karboplatyna	Mitomycyna
Everolimus	Cisplatyna	Mitoksantron
Gemtuzumab	Daunorubicyna	Oksaliplatyna
Pazopanib	Docetaksel	Paklitaksel
Pertuzumab	Doksorubicyna	Pemetreksed
Sorafenib	Epirubicyna	Pentostatyna
Sunitynib	Etopozyd	Tiotepa
Temsirolimus	Fluorouracyl	Topotekan
Trastuzumab	Idarubicyna	Winblastyna
trastuzumab emtanzyna	Irynotekan	Winkrystyna
Temsirolimus		Winorelbina

Tab. 2 Farmaceutyki, które mogą wywoływać zmiany o charakterze *oral mucositis*, przedstawione w wytycznych European Oral Care in Cancer Group (EOCC) [27].

Częstotliwość występowania *OM* zwiększa stosowanie terapii łączonych (chemioradioterapii) lub przeszczep szpiku [^{16,22}]. Terapie celowane mogą także nasilać objawy *oral mucositis* [²³]. Reyes-Gibb i wsp. wykazali korelację między zakażeniem HPV a nasileniem *OM* [³³]. Czynniki związane z radioterapią obejmują rozmiar napromieniowanego obszaru, czas leczenia, wielkość frakcji oraz skumulowaną dawkę (ok. 15Gy) [^{16,29}]. Murphy i wsp. wskazują, że wśród pacjentów poddanych radioterapii objawy zapalenia błony śluzowej jamy ustnej rozwijają się u 20%-30% z nich, zaś u poddanych chemioradioterapii odsetek ten może wynosić 60%-90% badanych. Autorzy wskazują także, że w przypadku schematów przyspieszonego leczenia skojarzonego nawet do 100% pacjentów może wykształcić *OM* [³⁴].

W piśmiennictwie podaje się, że zmiany w jamie ustnej pojawiają się częściej u pacjentów z białaczką limfoblastyczną, ostrą białaczką szpikową, a także chłoniakami nieziarniczymi i chłoniakami Hodgkina [35]. Wśród czynników ryzyka Epstein i wsp. wymieniają m.in. niezadawalający stan odżywienia, choroby współistniejące, takie jak: zespół nabytego niedoboru odporności, choroby nerek, cukrzycę, jak również choroby przyzębia i używanie tytoniu oraz alkoholu [16].

Europejska Grupa Do Spraw Pielęgnacji Jamy Ustnej w Onkologii (EOCC, ang. European Oral Care in Cancer Group) w swoich zaleceniach uwzględnia podział na grupy ryzyka wystąpienia uszkodzeń jamy ustnej lub *oral mucositis* [27].

- Grupa niskiego ryzyka:

pacjenci bez wcześniejszych problemów dotyczących jamy ustnej, z niską liczbą czynników ryzyka, poddani terapii, która nie powinna powodować poważnych uszkodzeń błony śluzowej.

- Grupa średniego ryzyka:

pacjenci z wcześniejszymi uszkodzeniami jamy ustnej, poddani terapii, która może powodować umiarkowane stopnie *OM*, osoby leczone radioterapią w niskich dawkach celowanych na okolicę głowy i szyi oraz obciążone dodatkowo innymi czynnikami.

- Grupa wysokiego ryzyka:

pacjenci, którzy w przeszłości mieli umiarkowane lub ciężkie dolegliwości ze strony jamy ustnej, leczeni z zastosowaniem radioterapii radykalnej obszaru głowy i szyi, obciążeni dodatkowymi czynnikami ryzyka, poddawani wysokim dawkom chemioterapii i/lub radioterapii przed przeszczepem szpiku.

Do czynników ryzyka zaliczane są również: stosowanie używek, podeszły wiek czy niedożywienie.

Patomechanizm OM

Błona śluzowa jamy ustnej zbudowana jest z nabłonka wielowarstwowego płaskiego. Wyróżnia się dwa typy nabłonka: rogowaciejący i nierogowaciejący. Nabłonek rogowaciejący występuje w miejscach podatnych na uszkodzenia tj. na podniebieniu twardym i dziąsłach, zaś nierogowaciejący znajduje się między innymi na dnie jamy ustnej, policzkach i wewnętrznej części warg. Różnią się one budową. W przypadku nabłonka rogowaciejącego wyróżniamy 4 warstwy: podstawną (w której to zachodzą liczne podziały mitotyczne), kolczystą, ziarnistą i zrogowaciałą. Nabłonek nierogowaciejący cechuje się brakiem warstwy ziarnistej (zamiast tego występuje warstwa pośrednia), a najbardziej zewnętrzna warstwa składa się z komórek stale złuszczających się [36].

Zgodnie z dotychczasową wiedzą, działanie leków cytotoksycznych prowadzi do apoptozy komórek - zarówno nowotworowych, jak i tych zdrowych. Szczególnie podatne są komórki, podlegające wielu podziałom np. te obecne w warstwie podstawnej nabłonka jamy ustnej [37, 38]. Skutkiem tego jest zmniejszenie regeneracji komórek i jego ścięczenie [39]. Sonis opisał patomechanizm *oral mucositis* i podzielił przebieg schorzenia na 5 etapów, widocznych na rycinie 7 [40].



Ryc. 7 Przebieg *oral mucositis* według Sonis [40].

W etapie inicjacji dochodzi do uszkodzeń komórek w wyniku działania podanych cytostatyków, bezpośrednio poprzez niszczenie DNA lub pośrednio przez reaktywne formy tlenu (ROS, ang. reactive oxygen species). Uszkodzenie DNA może prowadzić do natychmiastowej śmierci komórek w warstwie podstawnej nabłonka. Natomiast reaktywne formy tlenu mogą przyczyniać się do uszkodzenia tkanki łącznej, błon komórkowych i DNA. ROS odpowiadają za aktywację szlaku ceramidowego, indukującego apoptozę komórek [40]. Odpowiadają także za aktywację receptorów NOD-podobnych (NLR, ang. NOD-like receptors), prowadząc do produkcji cytokin prozapalnych oraz aktywacji makrofagów [18, 40]. Dodatkowo ROS wpływają na szlak jądrowego czynnika transkrypcyjnego κ B (NF κ B, ang. nuclear factor κ B), odpowiadającego za transkrypcję wielu genów. Odgrywa on istotną rolę w rozwoju *oral mucositis* [37,41]. Wpływa na regulację cyklooksygenazy-2 (COX-2) powodując wzrost liczby prostaglandyn, a co za tym idzie nasilając proces zapalny [37]. Aktywacja NF κ B może być także spowodowana działaniem receptorów toll-podobnych (TLR, ang. toll-like receptors) w odpowiedzi na infekcję bakteryjną [41].

W drugim etapie *oral mucositis* dochodzi do aktywacji szlaku ceramidowego oraz cytokin prozapalnych - TNF- α , IL-1 β i IL-6- w wyniku zwiększenia ekspresji genów przez NF κ B. Cytokiny oraz składowe szlaku odpowiadają za uszkodzenia tkanki, apoptozę i zwiększoną przepuszczalność naczyń [16,42]. Jądrowy czynnik transkrypcyjny κ B wpływa także na ekspresję genów rodziny białek BCL2 (ang. B-cell lymphoma 2), które biorą udział w regulacji procesu apoptozy komórki. W tym etapie również dochodzi do aktywacji białka AP-1 (ang. activator protein 1), odpowiadającego za wytwarzanie metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej (MMPs, ang. matrix metalloproteinases) [40]. MMPs są wytwarzane także przez zaktywowane makrofagi [43].

W trzecim etapie w wyniku dodatniego sprzężenia zwrotnego dochodzi do nasilenia kaskady negatywnych zmian w obrębie błony śluzowej. Poprzez działanie NFkB następuje aktywacja szlaku cyklooksygenazy-2, zniszczenie komórek w warstwie podstawnej nabłonka i zwiększenie ekspresji genów odpowiedzialnych za aktywację cytokin prozapalnych [44]. Do uszkodzeń błony śluzowej może dojść również w wyniku działania kinaz aktywowanych mitogenami (MAPK, ang. mitogen-activated protein kinases). Biorą one udział w odpowiedzi komórki oraz regulacji podziałów komórkowych. Efektem aktywacji kaskady kinaz MAP może być ukierunkowanie losu komórek w stronę ich przeżycia lub śmierci [45]. Wyróżnia się: kinazę regulowaną przez sygnały zewnątrzkomórkowe (ERK, ang. extracellular signal-regulated kinase), kinazę białka c-Jun (JNK, ang. c-Jun N-terminal kinase) oraz izoformy białka p38. Szlak ERK MAPK odpowiada za stymulację podziałów komórkowych. Aktywacja JNK MAPK wraz ze zmianą funkcji transkrypcyjnej AP-1 prowadzi do apoptozy komórki. W uruchamianiu szlaku JNK biorą udział m.in. cytokiny prozapalne oraz czynnik bakteryjny [41]. Szlak sygnałowy zależny od kinaz MAP wpływa na regulację AP-1, odpowiadającego za produkcję metaloproteinaz [40].

W etapie owrzodzeń zmiany kliniczne manifestują się najbardziej. Zmiany te podatne są na zakażenia bakteryjne, ponieważ na ich powierzchni znajduje się warstwa obumarłych komórek. Może to zwiększać ryzyko sepsy, szczególnie u pacjentów z towarzyszącą neutropenią. Dodatkowo składowe ściany komórki bakteryjnej pobudzają aktywność makrofagów, prowadząc do zwiększenia stężenia cytokin prozapalnych i metaloproteinaz [40].

Ostatnim etapem jest gojenie błony śluzowej, gdzie istotną rolę pełni macierz zewnątrzkomórkowa (ECM, ang. extracellular matrix) [42,44]. ECM dostarcza sygnały do nabłonka błony śluzowej, inicjując jego proliferację. Dodatkowo, COX-2 bierze udział w regeneracji nabłonka, powodując angiogenezę [40].

Metody leczenia *oral mucositis*

Wielonarodowe Stowarzyszenie Wspomagające Leczenie Nowotworów (MASCC, ang. Multinational Association of Supportive Care in Cancer) i Międzynarodowe Towarzystwo Onkologii Jamy Ustnej (ISOO, ang. International Society of Oral Oncology) publikuje i uaktualnia rekomendacje dotyczące leczenia objawów *OM* [^{17,25}]. Najnowsze zalecenia zostały opublikowane w 2020 roku.

Podzielono je na 8 części:

- 1) higienę jamy ustnej,
- 2) leczenie przeciwzapalne,
- 3) fotobiomodulację – w tym także laseroterapię,
- 4) krioterapię,
- 5) środki znieczulające i przeciwbólowe oraz antybakteryjne,
- 6) cytokiny i czynniki wzrostu,
- 7) środki pochodzenia naturalnego,
- 8) sposoby leczenia *mucositis* przewodu pokarmowego.

Praktyczny przewodnik zawiera procedury, które mają na celu zapobieganie oraz łagodzenie objawów i leczenie *OM*. Wśród preparatów wymienia się m.in. prewencyjnie preparaty na bazie miodu, płyn do płukania z benzydaminą u pacjentów otrzymujących umiarkowaną dawkę radioterapii w okolicy głowy i szyi, cynk, czynnik wzrostu dla keratynocytów 1 (KGF-1, ang. keratinocyte growth factor 1) oraz paliferminę. Chlorheksydyna (CHX) polecana jest tylko w wypadku współistniejących infekcji jamy ustnej. Zalecenia te wyszczególniają parametry fotobiomodulacji w zależności od stosowanego leczenia ogólnego (przeszczep komórek krwiotwórczych, chemioradioterapia, radioterapia) [²⁵]. W piśmiennictwie dostępne są prace, sugerujące wspomagającą rolę światła lasera w łagodzeniu objawów *oral mucositis* [⁴⁶]. U pacjentów z ciężką postacią *oral mucositis* nie zaleca się płukanek antybakteryjnych. Wskazane jest natomiast stosowanie płukanek takich jak Mugard, Caphosol lub zawierających benzydaminę.

Należy także uwzględnić zintensyfikowanie zabiegów higienicznych w obrębie jamy ustnej, podawanie leków przeciwbólowych oraz polepszenie stopnia odżywienia pacjenta [27]. Niezaprzeczalnie dane literaturowe wskazują na istotną rolę prawidłowej higieny jamy ustnej jako czynnika zapobiegającego *OM* [17,25,27]. W piśmiennictwie można znaleźć doniesienia o płukankach Magic Mouthwash zawierających m.in. difenhydraminę, lidokainę czy kortykosteroidy [26]. Można również znaleźć informacje na temat skuteczności działania innych metod np. żelu z melatoniną, tradycyjnej medycyny chińskiej czy ozonoterapii [18,28].

Laseroterapia

LASER to akronim od „Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation” (wzmocnienie światła poprzez wymuszoną emisję promieniowania) [47]. Istnieje kilka podziałów laserów. Jednym z nich jest podział w zależności od używanej mocy:

- lasery niskiej mocy – 1-6 mW,
- lasery średniej mocy – 7-500 mW,
- lasery wysokiej mocy - >500 mW [48, 49].

Innym przykładem podziału może być klasyfikacja w zależności od zagrożeń dla skóry i oka przy ich stosowaniu. Wyróżnia się 4 główne klasy:

- Klasa 1 - Nie są uważane za niebezpieczne. Moc 0,39 mW.
- Klasa 1B - Nie są niebezpieczne dla oczu, o ile nie stosuje się przyrządów optycznych
- Klasa 2 - Niezdolne do spowodowania obrażeń w ciągu 0,25 s. Moc 0-1 mW.
- Klasa 2M - Niezdolne do spowodowania obrażeń w ciągu 0,25 s., jednak przy zastosowaniu przyrządów optycznych są uważane za niebezpieczne.
- Klasa 3R - Niewielkie zagrożenie dla oczu podczas bezpośredniego patrzenia w wiązkę lasera. Moc 1-5 mW.

- Klasa 3B - Zagrożenie dla oczu podczas bezpośredniego patrzenia w wiązkę lasera. Moc 5-500 mW.
- Klasa 4 - Zagrożenie dla oczu i skóry w przypadku narażenia bezpośredniego i rozproszonego. Moc >500 mW [⁵⁰].

Działanie laserów niskiej mocy (LLLT, ang. low-level laser therapy) polega na przekazywaniu energii promieniowania lasera komórkom, w wyniku czego dochodzi do wzrostu produkcji adenozynotrójfosforanu (ATP, ang. adenosinetriphosphate), jak również przyspieszenia wymiany elektrolitów między komórką a środowiskiem [⁴⁹]. Prowadzi to do zwiększenia przepływu krwi i tworzenia nowych naczyń krwionośnych, a co za tym idzie zmniejszenia obrzęku.

W wyniku działania lasera niskiej mocy dochodzi do zwiększenia progu pobudliwości zakończeń nerwowych i produkcji endorfin, co wpływa na zmniejszenie odczucia bólu. Jednocześnie następuje aktywacja limfocytów i makrofagów, co stymuluje odpowiedź immunologiczną i działanie przeciwzapalne [⁵¹].

Gojenie ran to złożona odpowiedź organizmu, mająca na celu odbudowę uszkodzonych tkanek. W procesie tym wyróżnia się cztery główne fazy: hemostaza, proces zapalny, proliferacja, remodelowanie. W fazie pierwszej rana jest kolonizowana przez mikroorganizmy, zawierające w swojej strukturze wzorce molekularne związane z patogenami (PAMP, ang. pathogen associated molecular patterns) [⁵²]. Przykładem PAMP może być lipopolisacharyd (LPS) w błonie zewnętrznej bakterii Gram-ujemnych [⁵³]. Zniszczone komórki i płytki krwi uwalniają wzorce molekularne związane z uszkodzeniem (DAMP, ang. damage-associated molecular patterns) i chemokiny. Po wykryciu tych wzorców dochodzi do odpowiedzi immunologicznej w postaci zapalenia [⁵⁴]. Neutrofile, które pojawiają się w miejscu uszkodzenia, wydzielają cytokiny prozapalne. Następnie wzrasta liczba limfocytów i makrofagów, biorących udział w wydzielaniu czynników wzrostu. W fazie proliferacji biorą udział m. in. fibroblasty i komórki śródbłonna. Dochodzi również do wydzielania cytokin przeciwzapalnych. W fazie remodelowania, w miejscu zranienia, następuje przebudowa macierzy zewnątrzkomórkowej przy udziale fibroblastów i makrofagów m. in. poprzez sekrecję metaloproteinaz [⁵²].

Metaloproteiny

Macierz zewnątrzkomórkowa (ECM) pełni istotną rolę w funkcjonowaniu tkanek, zespalając komórki i wypełniając przestrzeń między nimi. Składa się z białek zanurzonych w żelu polisacharydowym. Składnikami macierzy są w dużej mierze kolagen i elastyna. W jej skład wchodzi także: białka łączące się z polisacharydami (proteoglikany), glikoaminoglikany, a także glikoproteiny pozakomórkowe (fibronektyna czy laminina) i integryny (biorące udział w przekazywaniu sygnału do wnętrza komórki) [45].

Rozkład białek w ECM możliwy jest dzięki metaloproteinazom macierzy pozakomórkowej (MMPs) zwanymi również kolagenozami lub matryksami [55].

MMPs to grupa enzymów proteolitycznych, obejmująca 25 endopeptydaz (22 z nich występują u ludzi) [56]. Ich miejsce aktywne zawiera związany jon metalu, zazwyczaj cynk [57]. Wybrane grupy metaloproteinaz wraz z rozkładanymi przez nie substratami przedstawiono w tabeli 3 [57].

MMP	Nazwa potoczna	Substrat
MMP-1	kolagenaza 1	kolagen typu I, II, III, V, VII, VIII i X, żelatyna, etaktyna, agrekan
MMP-2	żelatynaza A	kolagen typu I, IV, V, VII, X, XI, XIV, żelatyna, elastyna, fibronektyna, laminina, agrekan
MMP-3	stromelizyna 1, proteoglikanaza	kolagen typu III, IV, V, IX, X, XI, elastyna, laminina, fibronektyna, agrekan, żelatyna, proMMP-1, -8, -9
MMP-7	matrylizyna, metaloendopeptydaza	kolagen typu IV, X, żelatyna, laminina
MMP-8	kolagenaza 2	kolagen typu I, II, III, V, VII, VIII, X, proteoglikany, fibronektyna
MMP-9	żelatynaza B	kolagen typu IV, V, VII, X, XIV, żelatyna, agrekan, elastyna, etaktyna, fibronektyna

Tab. 3 Wybrane metaloproteiny i ich substraty [57].

W warunkach fizjologicznych MMPs biorą udział w wielu procesach organizmu takich jak: naprawa komórek, przebudowa tkanek, embriogeneza czy angiogeneza. Odpowiadają za regulowanie apoptozy i kontrolowanie odpowiedzi immunologicznych [58]. Uczestniczą także w migracji komórek zapalnych, przez co biorą udział w procesach gojenia ran jak również tworzenia blizn [59]. Wiele komórek ma zdolność do wytwarzania MMPs. Są to m. in. keratynocyty i fibroblasty, ale także komórki stanu zapalnego: limfocyty, monocyty i makrofagi [60].

Wskazano również, że komórki nowotworowe wytwarzają MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-11, MMP-13, a komórki stanu zapalnego produkują MMP-9 (ułatwienie migracji neutrofilii przez naczynia krwionośne błony podstawnej nabłonka) [61]. MMP-2 i MMP-9, poprzez swoje antagonistyczne działania, biorą udział w utrzymaniu hemostazy naczyniowej. MMP-2 stymuluje agregację płytek krwi, a MMP-9 hamuje jej proagregacyjne działanie [59].

Rola metaloproteinaz w procesach gojenia nie jest całkowicie poznana. Dostępne piśmiennictwo sugeruje ich niektóre funkcje. W wyniku działania MMPs, w miejscu zranienia, możliwa jest migracja keratynocytów i gojenie się rany (istotna jest tu rola MMP-1, MMP-2 i MMP-3). W początkowej fazie – rana wypełnia się skrzepem, a stężenie MMP-2 wzrasta. MMP-1, MMP-3 i MMP-9 biorą udział w regulacji stężenia cytokin zapalnych w miejscu zranienia. MMP-3 odpowiada za tempo gojenia się rany. Następnie pojawiają się fibroblasty, które z pomocą MMP-1, MMP-8, MMP-9 i MMP-13 przebudowują skrzep, tworząc nową macierz pozakomórkową. Zwiększa się liczba komórek nabłonkowych i rozpoczyna się reepitelializacja (pokrywanie się rany nabłonkiem, w wyniku migracji komórek z otaczającej zdrowej tkanki). Wysokie stężenie MMP-1, MMP-7, MMP-8 i MMP-9 stwierdzono w ranach, które przez dłuższy czas nie poddają się gojeniu [60, 52]. Aktywacja metaloproteinaz została potwierdzona także w warunkach patologicznych np. stwardnieniu rozsianym, chorobie Alzheimera czy nowotworach [45]. W przypadku chorób onkologicznych następuje wzrost MMPs i mogą one odgrywać istotną rolę w angiogenezie nowotworu.

Dzięki przebudowie struktury macierzy pozakomórkowej możliwa jest także migracja zmienionych komórek, a co za tym idzie tworzenie przerzutów [⁴⁵,⁶¹]. Niewiele jest doniesień na temat poziomu metaloproteinaz w przebiegu *oral mucositis*. Sugeruje się jednak, że ich nadmierna ekspresja może przyczyniać się powstawania ran o charakterze owrzodzeń, w wyniku wpływu na macierz zewnątrzkomórkową. Prowadzi to do zaburzenia proliferacji i różnicowania komórek [⁶¹,⁶²]. Istotnym jest również wpływ metaloproteinaz na migrację komórek zapalnych i apoptozę, a także uruchomienie szlaków sygnałowych zależnych od kinaz aktywowanych mitogenami (MAPK) [⁵⁸]. Z drugiej jednak strony należy wziąć pod uwagę wymienioną wcześniej rolę MMPs w procesie gojenia się ran.

Założenia i cele pracy

Obecnie podejmowane są próby łagodzenia objawów *oral mucositis* u pacjentów onkologicznych poprzez zastosowanie różnych terapii. Nie ma jednak jednego schematu postępowania, który przynosiłby ulgę cierpiącym pacjentom. Prowadzonych jest wiele badań, o czym świadczą wytyczne MASCC i ISOO, obejmujące szeroki zakres stosowanych preparatów i metod w tym także laseroterapię. Wiadomym jest, że objawy *oral mucositis* mogą utrudniać przyjmowanie pokarmu. Należy jednak zaznaczyć, że stopień odżywienia pacjenta onkologicznego wpływa znacząco na postęp leczenia ogólnego, a co za tym idzie, na dalsze rokowanie.

- Głównym celem pracy jest ocena skuteczności stosowania lasera niskiej mocy (810 nm) w leczeniu *oral mucositis* u dzieci z chorobą nowotworową.
- Szczegółowe cele pracy są następujące:
 - Porównanie nawyków higienicznych i intensywności próchnicy u pacjentów w grupach badanych i kontrolnej.
 - Określenie lokalizacji i rodzaju zmian o charakterze *oral mucositis* w grupie badanej.
 - Próba określenia zależności pomiędzy lokalizacją zmian a stopniem nasilenia *oral mucositis*.
 - Próba określenia zależności między stopniem *oral mucositis* a liczbą przeprowadzonych zabiegów laseroterapii.
 - Ocena stężenia wybranych metaloproteinaz w ślinie pacjentów z grup badanych i kontrolnej.
 - Określenie wybranych parametrów krwi u pacjentów z *oral mucositis* przed i po laseroterapii oraz porównanie ich z grupą chorych bez zmian w jamie ustnej.

Material i metody

Badania zrealizowano w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (Kierownik kliniki: prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak), Zakładzie Diagnostyki Biochemicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku (Kierownik zakładu: prof. dr hab. n. med. Barbara Mroczko) i Zakładzie Stomatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (Kierownik zakładu: dr hab. n. med. Grażyna Marczuk-Kolada).

Badanych podzielono na dwie grupy: grupę badaną (pacjenci z chorobą onkologiczną) oraz grupę kontrolną (pacjenci bez choroby onkologicznej).

Pacjentów w grupie badanej stanowiły dzieci przebywające w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Kryteria włączenia do badania:

- wiek 2-18 lat,
- obecność choroby nowotworowej,
- brak w wywiadzie innych przewlekłych chorób ogólnoustrojowych,
- wdrożone leczenie ogólne (chemioterapia),
- zgoda Rodzica i/lub Pacjenta na udział dziecka w badaniach,
- brak leczenia stomatologicznego w ciągu ostatnich 30 dni.

Grupę badaną podzielono na dwie podgrupy: pacjenci z objawami zapalenia błony śluzowej jamy ustnej i pacjenci, u których nie wystąpiło *oral mucositis*.

Grupę kontrolną stanowili pacjenci Poradni Stomatologii Dziecięcej Specjalistycznej Lecznicy Stomatologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku Sp. z o. o.

Kryteria włączenia do badania:

- wiek 2-18 lat,
- brak przebytych hospitalizacji w ciągu ostatniego roku,
- brak chorób onkologicznych i ogólnoustrojowych,
- nieprzyjmowanie leków w ciągu ostatnich 30 dni,
- niewystępowanie u Rodziców choroby nowotworowej,
- brak leczenia stomatologicznego w ciągu ostatnich 30 dni,
- zgoda Rodzica i/lub Pacjenta na udział w badaniu.

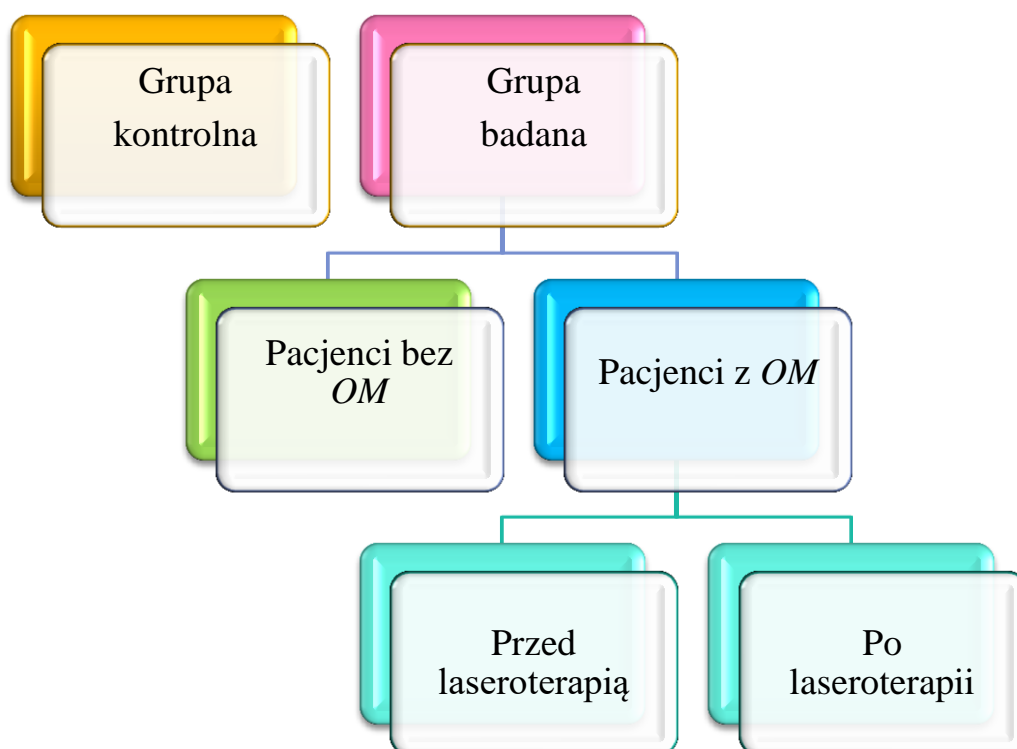
Niespełnianie kryteriów włączenia do każdej z grup stanowiło równocześnie kryterium wyłączenia z badań.

W obu grupach badanie odbywało się w obecności Rodzica. Przed włączeniem do projektu podpisano zgodę na udział dziecka w badaniu. W przypadku pacjentów do 16 r.ż. pisemną zgodę wyrażali Rodzice, natomiast u pacjentów w wieku 16-18 lat akceptację podpisywał Pacjent i Rodzic. Przed podpisaniem zgody udzielono szczegółowych informacji o założeniach projektu. Poinformowano, że udział jest dobrowolny i nie wpływa na przebieg leczenia ogólnego, a także zwrócono uwagę, że na każdym etapie można zrezygnować z udziału. Wydano również kopię tych informacji w wersji papierowej dla Pacjenta i Rodzica.

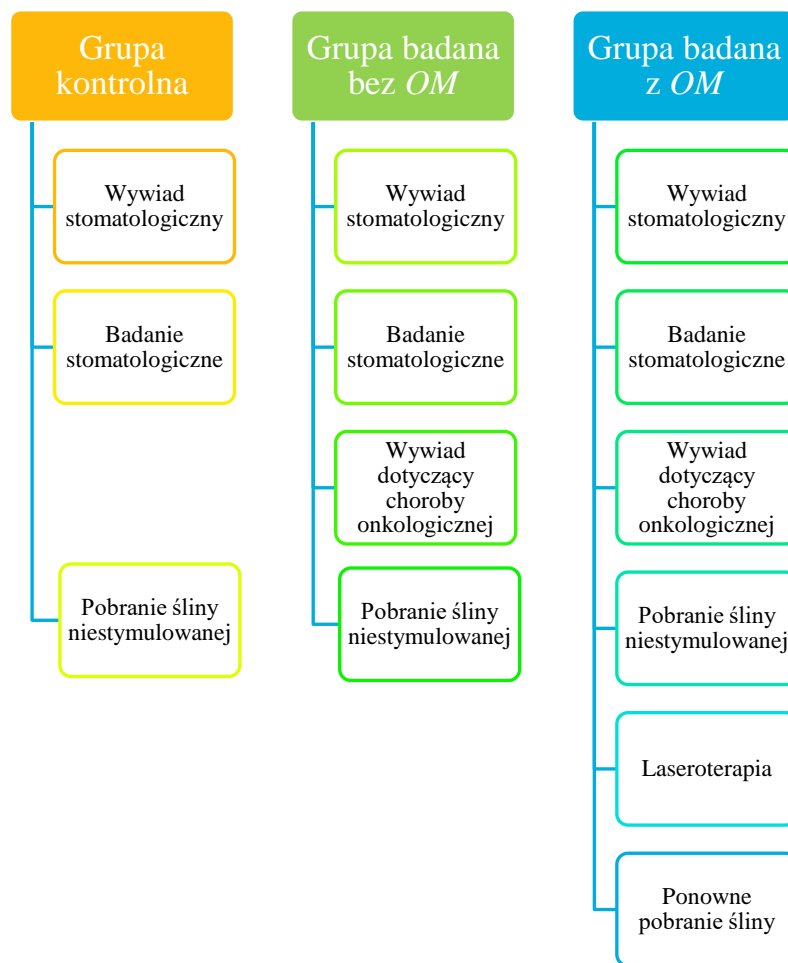
U wszystkich zakwalifikowanych pacjentów zostało przeprowadzone badanie stomatologiczne podmiotowe oraz przedmiotowe, a także pobrano ślinę niestymulowaną w celu oceny stężenia metaloproteinaz. Odstąpiono od badania przyzębia z uwagi na utrudnioną współpracę ze strony niektórych pacjentów i Rodziców osób badanych. Odmowa wynikała ze zmęczenia i obaw pacjentów przed kolejnym badaniem.

Warto również zaznaczyć, że zmiany o charakterze *oral mucositis* nierzadko obejmują dziąsła brzeżne, co utrudniałoby określenie wskaźników zapalenia dziąseł.

Od pacjentów w grupie badanej (zarówno bez, jak i z *OM*) zebrano wywiad, dotyczący choroby ogólnej i protokołu leczenia. U badanych z *oral mucositis* wdrożono laseroterapię, która była wykonywana codziennie do ustąpienia objawów. Ślinę spoczynkową pobrano dwukrotnie: pierwszego dnia badania (przed rozpoczęciem terapii laserem) i po wygojeniu zmian. Schemat podziału pacjentów przedstawiają ryciny 8 i 9.



Ryc. 8 Schemat podziału pacjentów na grupy.



Ryc. 9 Schemat postępowania u pacjentów w poszczególnych grupach.

Badanie stomatologiczne podmiotowe

U każdego pacjenta przeprowadzony został wywiad stomatologiczny, dotyczący higieny jamy ustnej. Uwzględniał on następujące pytania:

- Czy pacjent szczotkował zęby? Jeśli tak, to jak często?
- Zęby były myte przed czy po posiłku?
- Czy rodzice szczotkowali zęby dziecku, czy pacjent robił to samodzielnie?
Czy rodzice sprawowali nadzór nad wykonywanymi zabiegami higienicznymi?
- Jaki rodzaj szczoteczki był używany: szczoteczka manualna, elektryczna czy soniczna?
- Czy u dziecka stosowane były dodatkowe metody higieniczne: nitkowanie lub płukanki? Jeśli tak, to jak często?

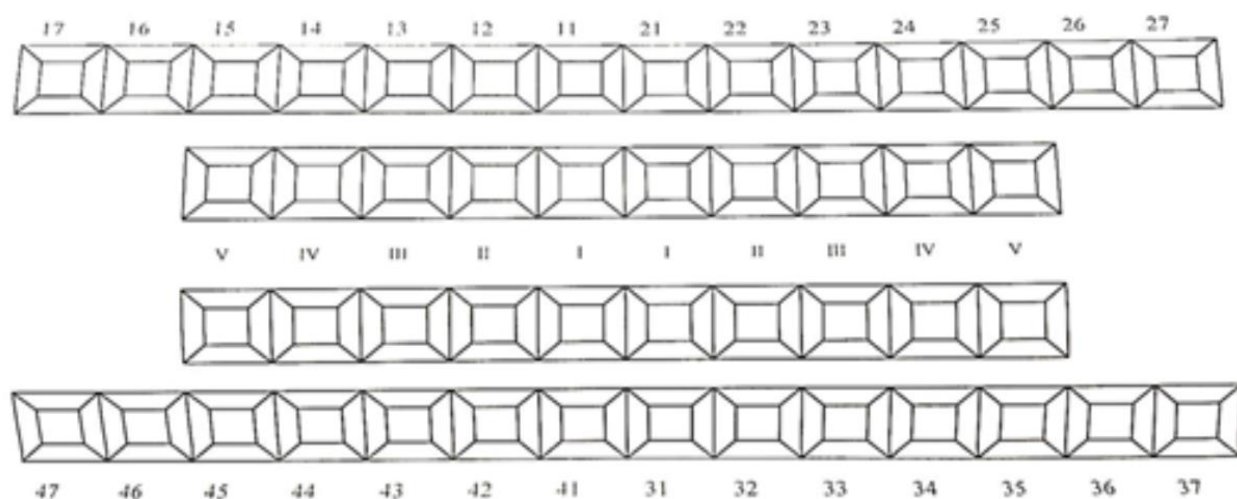
W badaniu podmiotowym zebrano również informacje na temat stosowanych metod profilaktyki fluorkowej:

- Czy w gabinecie stomatologicznym wykonywany był zabieg lakierowania lakierem fluorkowym? Jeśli tak, to jak często (w roku)?
- Stosowane były dodatkowo żele lub płukanki fluorkowe?
- Jaką pastę do zębów użytkował pacjent? Czy zawierała fluor? Jeśli tak, jak często była ona używana?

Badanie stomatologiczne przedmiotowe

U wszystkich uczestników projektu zostało wykonane badanie stomatologiczne z uzupełnieniem diagramu, widocznego na rycinie 10. Oceniono:

- liczbę zębów,
- rodzaj uzębienia (mleczne, stałe),
- obecność aktywnych zmian próchnicowych,
- obecność wypełnień ubytków próchnicowych,
- liczbę usuniętych zębów z powodu próchnicy i jej powikłań.



Ryc. 10 Diagram stomatologiczny.

Na tej podstawie została obliczona wartość wskaźnika PUW(Z)/puw(z), uwzględniająca liczbę badanych zębów. Na wskaźnik ten składają się 3 komponenty:

- a) składowa P/p - liczba zębów stałych/mlecznych z aktywną zmianą próchnicową,
- b) składowa U/u - liczba zębów usuniętych stałych/mlecznych z powodu próchnicy i jej powikłań,
- c) składowa W/w - liczba zębów stałych/mlecznych z wypełnieniem.

Wartość wskaźnika stanowi suma tych trzech składowych. Do badania nie włączono zębów zalakowanych oraz zębów z początkowymi zmianami próchnicowymi, bez utraty twardych tkanek zęba. Do wartości PUW/puw nie wliczono także: ubytków niepróchnicowego pochodzenia, braku zęba z powodu braku zawiązka lub urazu [63]. Po przeprowadzonym badaniu przedmiotowym w grupie kontrolnej pobierano ślinę niestymulowaną.

Wywiad dotyczący przebiegu i leczenia choroby nowotworowej

U pacjentów w grupie badanej został zebrany wywiad dotyczący choroby onkologicznej. Uwzględniono w nim rozpoznanie i wdrożony protokół leczenia. Podczas każdej wizyty u Pacjenta uzupełniano kartę badania kontrolnego, w której zawarto informacje: antybiotyki w dniu badania, leki przeciwgrzybicze w dniu badania, żywienie pozajelitowe wprowadzone z powodu *oral mucositis*, nowe lokalizacje *mucositis*.

Dodatkowo uzupełniano dane pozyskane z dokumentacji leczenia szpitalnego o wybrane parametry krwi z dnia rozpoczęcia laseroterapii i po jej zakończeniu:

- Stężenie białka C-reaktywnego (CRP, ang. C-reactive protein),
- liczba neutrofili – NEU (neutrofile, ang. neutrophils),
- liczba płytek krwi – PLT (płytki krwi, ang. platelets),
- liczba białych krwinek - WBC (leukocyty, ang. white blood cells).

Badanie dotyczące *oral mucositis*

W przypadku wystąpienia *oral mucositis* u pacjentów w grupie badanej, podczas pierwszej wizyty, przekazywano zalecenia higieniczne, obejmujące:

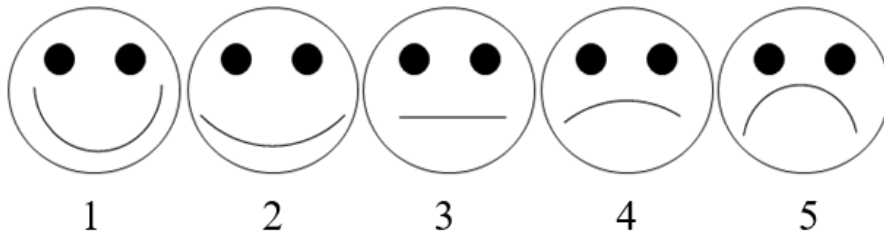
- Utrzymanie bardzo dobrej higieny jamy ustnej,
- Stosowanie miękkiej szczoteczki do zębów,
- Stosowanie pasty do zębów z fluorem o łagodnym smaku,
- Unikanie płukanek na bazie chlorheksydyny i alkoholu.

Wszyscy pacjenci ze zmianami w jamie ustnej stosowali miejscowo Caphosol (przesycony wodny roztwór jonów wapniowo-fosforanowych). Przed przystąpieniem do laseroterapii, oceniano stopień zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, stosując skalę WHO (Tab. 4).

0 - brak objawów klinicznych
I° - zaczerwienienie błony śluzowej, rumień i dyskomfort
II° - rumień, nadżerki, pacjent może przełykać pokarmy stałe
III° - owrzodzenia, pacjent toleruje tylko dietę płynną
IV° - karmienie doustne jest niemożliwe, wymagane żywienie pozajelitowe

Tab. 4 Skala WHO określająca natężenie *oral mucositis* [16,17,23].

Pacjent określał także nasilenie bólu z użyciem zmodyfikowanej wizualnej skali analogowej (VAS, ang. Visual Analogue Scale) widocznej na rycinie 11 [64]. Ból określano następująco: 1 - nie boli, 2 - boli nieznacznie, 3 - boli umiarkowanie, 4 - bardzo boli, 5 - ból nie do wytrzymania.



Ryc. 11 Wizualna skala analogowa oceny nasilenia bólu VAS.

Oceniano także lokalizację i rodzaj zmian powstałych w wyniku *OM*. Podział obejmował: wybroczyny, nadżerki, owrzodzenia, rozrost, zmętnienie białe, rumień, błądź i białe naloty w obrębie błony śluzowej jamy ustnej. W określeniu lokalizacji brano pod uwagę: powierzchnię języka, błonę śluzową policzka, podniebienie twarde i miękkie, czerwień warg, dno jamy ustnej i okolice gardła. Jeżeli objawy pojawiały się w kilku miejscach jednocześnie, każde z tych miejsc kwalifikowano osobno.

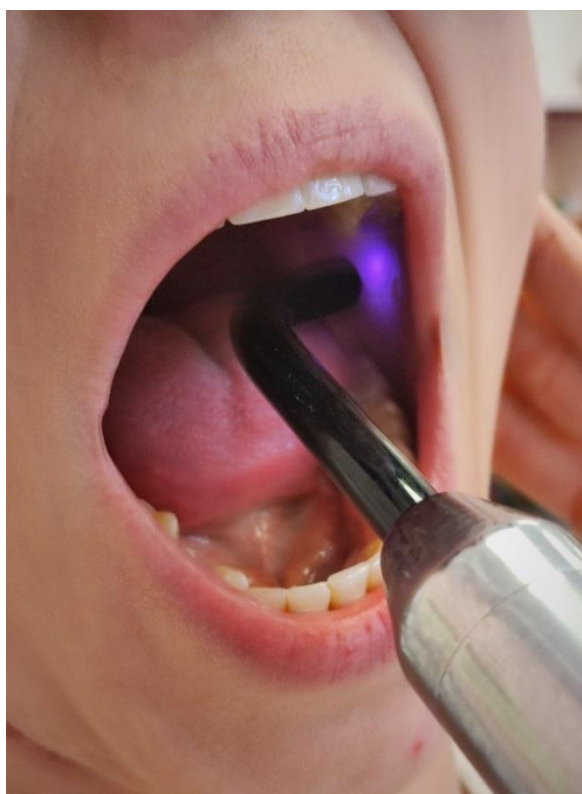
Następnie pobierano ślinę niestymulowaną w grupie badanej.

Laseroterapia

U pacjentów onkologicznych z objawami *oral mucositis*, wprowadzono laseroterapię. Używano lasera diodowego CTL 1106MX o długości fali 810 nm, przedstawionego na rycinie 12. Gęstość energii (dawka energii dostarczana jednostce powierzchni) wynosiła 4 J/cm^2 , moc promieniowania 110 mW, czas naświetlania 36 sekund/punkt (Ryc. 13). Zabieg wykonywano w okularach ochronnych dla operatora i Pacjenta. Po zabiegu zalecano Pacjentowi unikać jedzenia i picia przez 30 minut. Laseroterapia była prowadzona codziennie do momentu zmniejszenia objawów *OM*.



Ryc. 12 Laser diodowy CTL 1106 MX.



Ryc. 13 Zabieg laseroterapii.

Badanie śliny

Ślinę spoczynkową u wszystkich pacjentów pobierano metodą odpluwania przez 5 minut. Pacjent odpluwał ślinę do jałowej probówki. Materiał pobierany był na czczo, w godzinach porannych, po przepłukaniu jamy ustnej wodą.

U pacjentów z *oral mucositis* ślinę pobierano w momencie wystąpienia zmian w jamie ustnej, natomiast w grupie osób bez objawów pobranie wykonywano po 14 dniach od rozpoczęcia chemioterapii, zaś w grupie kontrolnej po przeprowadzonym badaniu stomatologicznym. Bezpośrednio po pobraniu materiał trafiał do laboratorium, w którym ślinę odwirowywano w wirówce (3000 obr./min przez 10 minut). W przypadku, gdy nie dochodziło do wizualnego oddzielenia nadsącza od osadu, czynność powtarzano. Następnie supernatant był rozdzielany do probówek typu Eppendorf po 300 µl i przechowywany w zamrażarkach niskotemperaturowych w temperaturze -80°C do czasu wykonania analizy. Przed wykonaniem analizy supernatant rozmrażano w celu wykonania badania. Stężenia metaloproteinaz zostały określone z użyciem Luminex® Discovery Assay (Human Premixed Multi-Analyte Kit). Luminex® to immunologiczna metoda multiplexingu, która pozwala na zmierzenie wielu analitów w jednej próbce. Zalety użycia multiplexingu to: wymagana niewielka ilość próbki, ocena kilku parametrów z użyciem jednej próbki, możliwość budowania własnych paneli i oszczędność finansowa. W metodzie tej zastosowanie mają mikrokulki, na powierzchni których znajdują się przeciwciała. Łączą się one z antygenami, zawartymi w ślinie. Próbkę inkubuje się z mieszaniną mikrokulek. Za pomocą instrumentu Luminex® mikrokulki są wzbudzone przez jeden laser w celu określenia miejsca połączenia mikrokulek i analitu. Inny laser określa wielkość tego sygnału, który jest proporcjonalny do ilości związanego analitu.

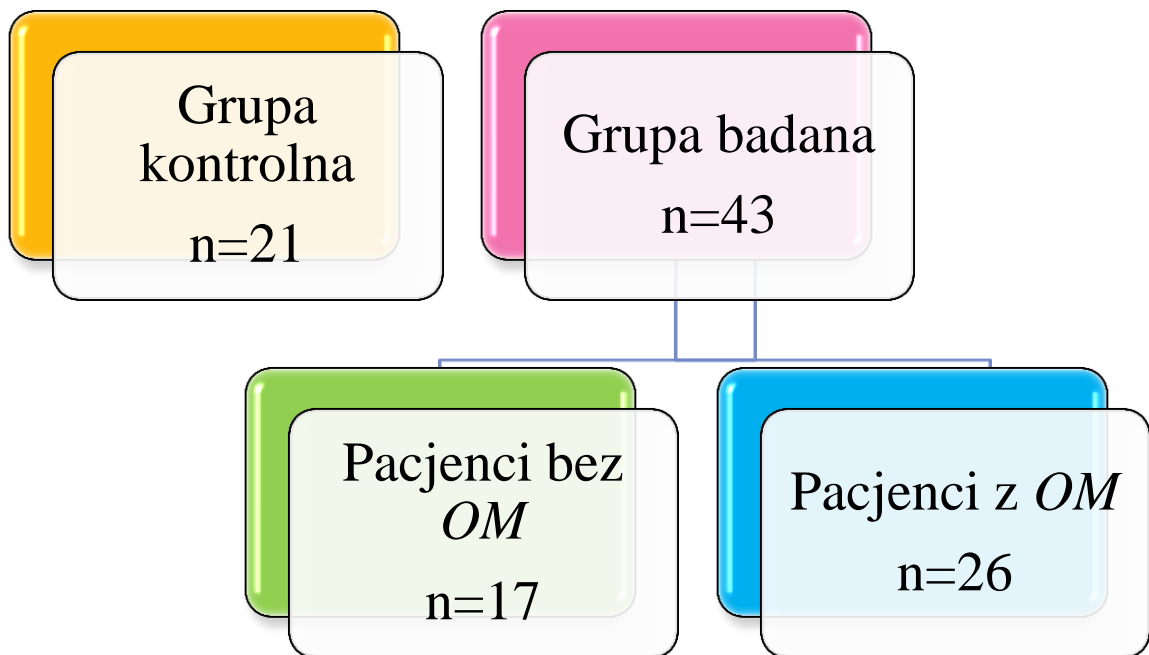
Zastosowano 2-krotne rozcieńczenie: 75 µl próbki + 75 µl rozcieńczalnika Calibrator Diluent RD6-52. Oceniono stężenie metaloproteinaz: MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8 i MMP-9 u wszystkich pacjentów.

Analiza statystyczna wyników

Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej. Zmienne ilościowe zostały scharakteryzowane za pomocą średniej arytmetycznej i odchylenia standardowego. Zmienne typu jakościowego zostały przedstawione za pomocą licznosci i wartości procentowych. Istotność różnic pomiędzy dwoma grupami zbadano testem istotności U Manna-Whitneya i testem kolejności par Wilcoxon. Do oceny zależności pomiędzy grupami użyto współczynnika korelacji rang Spearmana. We wszystkich obliczeniach za poziom istotności przyjęto poziom $p < 0,05$.

Wyniki

W badaniu wzięło udział łącznie 64 pacjentów – 32 dziewczynki i 32 chłopców. Spośród 43 pacjentów onkologicznych – 26 osób (60,0%) wykazało objawy zapalenia błony śluzowej jamy ustnej (Ryc. 14). Nie wystąpiły żadne zdarzenia niepożądane podczas realizacji zaplanowanych badań, a pacjenci dobrze tolerowali terapię laserem niskiej mocy.



Ryc. 14 Liczba pacjentów w poszczególnych grupach.

Pacjenci w wieku od 3 do 18 lat (Tab. 5). Średnia wieku w poszczególnych grupach wynosiła:

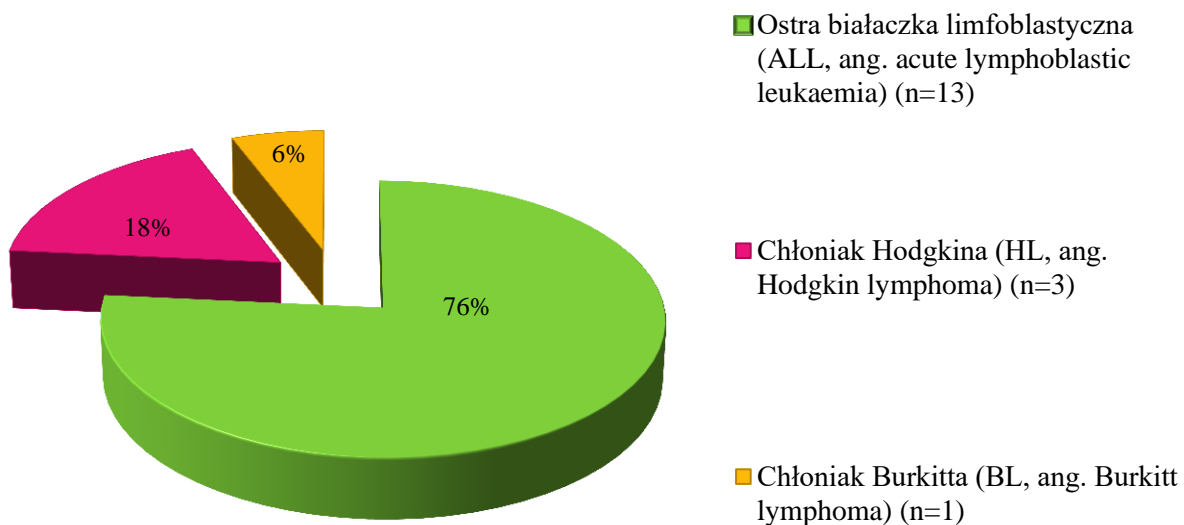
- grupa kontrolna – 10,5 l. ($\pm 3,9$ l.)
- grupa badana bez *OM* – 10,0 l. ($\pm 4,0$ l.)
- grupa badana z *OM* – 12,3 l. ($\pm 3,6$ l.)

Grupa	Wiek (w latach)					
	n	Średnia	Odch. Stand.	Minimum	Mediana	Maksimum
Kontrolna	21	10,5	3,9	5,0	11,0	17,0
Badana bez <i>oral mucositis</i>	17	10,0	4,0	3,0	10,0	15,0
Badana z objawami <i>oral mucositis</i>	26	12,3	3,6	5,0	13,0	17,0

Tab. 5 Średnia wieku pacjentów w poszczególnych grupach.

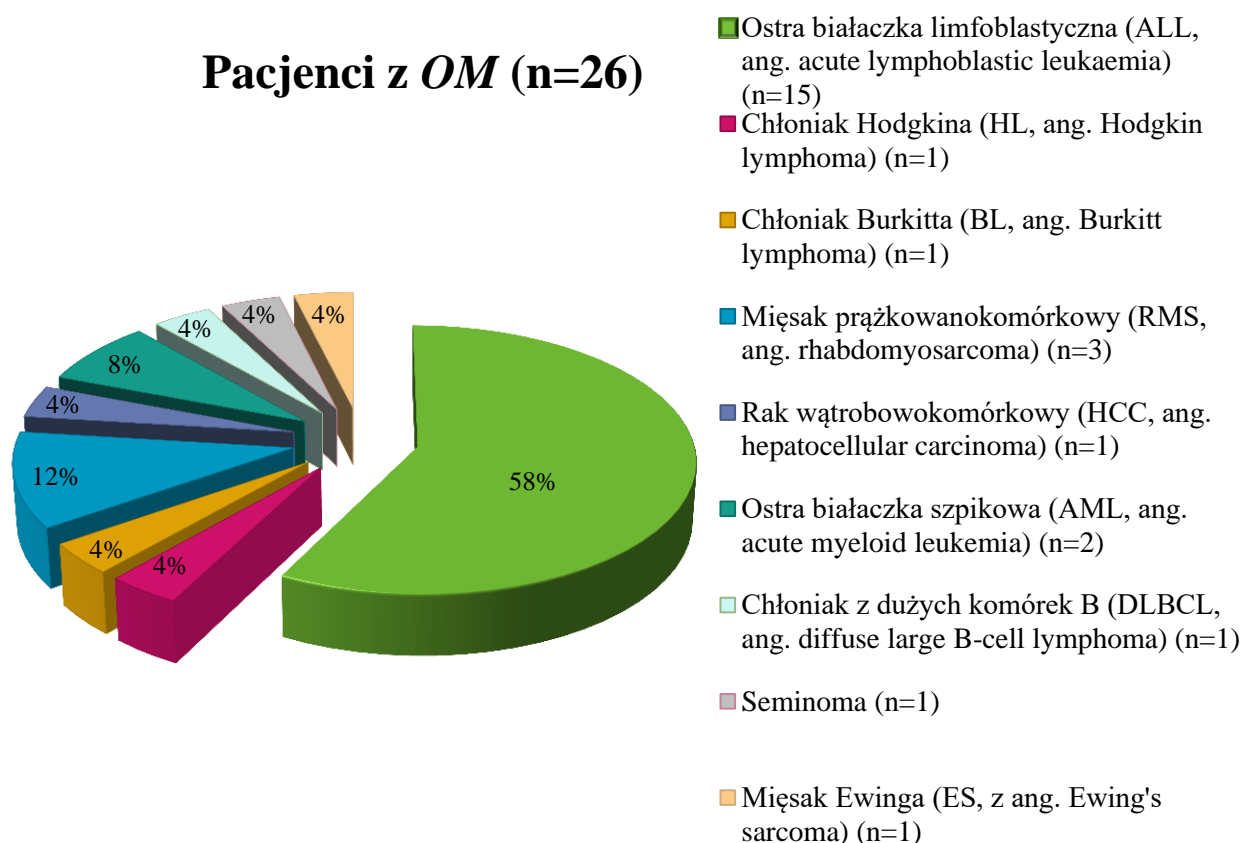
Wśród 43 pacjentów onkologicznych najczęściej stawianym rozpoznaniem była ostra białaczka limfoblastyczna – łącznie 65,0%. W przypadku grupy bez *OM* odsetek rozpoznań ALL wynosił 76,0%, zaś w grupie z objawami *OM* – 57,0% (Ryc. 15 i 16).

Pacjenci bez *OM* (n=17)



Ryc. 15 Rodzaje chorób nowotworowych występujące w grupie osób bez zmian w jamie ustnej.

Pacjenci z *OM* (n=26)



Ryc. 16 Rodzaje chorób nowotworowych występujące w grupie osób z *oral mucositis*.

Badanie stomatologiczne podmiotowe

Nawyki higieniczne pacjenta, częstość i rodzaj stosowanych preparatów zawierających fluor w poszczególnych grupach zestawiono w tabeli 6. Zauważono, że częstość mycia zębów u pacjentów onkologicznych jest wyższa niż w grupie kontrolnej. Zabiegi higieniczne są wykonywane samodzielnie u większej liczby pacjentów w porównaniu do grupy kontrolnej. U pacjentów z chorobą nowotworową odnotowano mniejszy odsetek osób stosujących dodatkowe środki higieny jamy ustnej tj. nitkę stomatologiczną i płukanki z fluorem, w porównaniu do osób zdrowych. Pacjenci z objawami *OM* podawali rzadsze stosowanie płukanek fluorkowych niż pacjenci, u których te objawy nie wystąpiły. (8,0% spośród pacjentów z *oral mucositis* i 24,0% bez zmian stosowało te środki).

	Grupa kontrolna	Grupa badana bez <i>OM</i>	Grupa badana z <i>OM</i>
Szczotkowanie zębów			
Tak	100,0%	100,0%	100,0%
Nie	0%	0%	0%
Częstość szczotkowania			
Raz w tygodniu	0%	0%	0%
Co 2 dni	0%	0%	0%
1 raz dziennie	43,0%	18,0%	15,0%
2 razy dziennie	43,0%	76,0%	69,0%
Więcej niż 2 razy dziennie	14,0%	6,0%	15,0%
Kiedy odbywało się szczotkowanie?			
Przed posiłkiem	29,0%	6,0%	15,0%
Po posiłku	71,0%	94,0%	85,0%

	Grupa kontrolna	Grupa badana bez <i>OM</i>	Grupa badana z <i>OM</i>
Czy rodzic nadzorował mycie zębów?			
Samodzielnie	62,0%	88,0%	92,0%
Kontrola rodziców	19,0%	6,0%	4,0%
Rodzice czyszczą zęby dziecku	19,0%	6,0%	4,0%
Czy używano szczoteczki elektryczną?			
Tak	76,0%	51,0%	46,0%
Nie	24,0%	49,0%	54,0%
Czy stosowano płukanki?			
Tak	43,0%	24,0%	8,0%
Nie	57,0%	76,0%	92,0%
Czy stosowano nitkę dentystyczną?			
Tak	29,0%	6,0%	4,0%
Nie	71,0%	94,0%	96,0%

	Grupa kontrolna	Grupa badana bez <i>OM</i>	Grupa badana z <i>OM</i>
Czy stosowano żele fluorkowe?			
Tak	24,0%	12,0%	27,0%
Nie	76,0%	88,0%	73,0%
Częstość lakierowania			
Nie	38,0%	41,0%	35,0%
co 12 miesięcy	5,0%	6,0%	15,0%
co 6 miesięcy	33,0%	18,0%	12,0%
co 4 miesiące	24,0%	29,0%	27,0%
częściej niż co 4 miesiące	0%	6%	12,0%
Częstość stosowania pasty z fluorem			
Nie	0%	12,0%	4,0%
raz w tygodniu	0%	0%	0%
co 2 dni	0%	0%	0%
1 dziennie	43,0%	12,0%	12,0%
2 razy dziennie	48,0%	70,0%	69,0%
więcej niż 2 razy dziennie	10,0%	6,0%	15,0%

Tab. 6 Zestawienie wyników dotyczących nawyków higienicznych pacjentów w poszczególnych grupach.

Badanie stomatologiczne przedmiotowe

W tabeli 7 zestawiono średnie wartości puw(z) zębów mlecznych w poszczególnych grupach. Odnotowano istotną statystycznie różnicę w wartościach puw(z) pomiędzy grupą badaną z objawami *OM*, a grupą kontrolną. U pacjentów z zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej zauważono istotnie mniej zębów objętych próchnicą (p), porównując do grupy kontrolnej. Nie odnotowano zębów mlecznych usuniętych z powodu próchnicy (u) w żadnej z grup, natomiast liczba zębów wypełnionych (w) była znamienne niższa w grupie pacjentów z *OM* w porównaniu do grupy kontrolnej.

Wartości PUW(Z) dla zębów stałych zestawiono w tabeli 8. Porównując grupę osób badanych z objawami *oral mucositis* i bez zmian w jamie ustnej odnotowano istotną statystycznie różnicę w wartości PUW(Z), liczbie zębów z próchnicą (P) i liczbie zębów z wypełnieniami (W). Wszystkie parametry były wyższe w grupie osób, które miały objawy *oral mucositis*. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w intensywności próchnicy zębów stałych pomiędzy grupą badaną z *oral mucositis*, a grupą kontrolną. Warto zaznaczyć, że pomimo braku istotności statystycznej, wartości PUW(Z), liczba zębów z próchnicą (P) i liczba zębów z wypełnieniami (W) były niższe u pacjentów z *OM* w porównaniu z grupą kontrolną, jednak liczba zębów usuniętych (U) była nieznacznie wyższa.

	Grupa	n	Średnia	Odch. Stand.	p (1 vs 3)	p (2 vs 3)
puwz - zęby mleczne	kontrolna (1)	21	2,81	3,25	<u>0,005</u>	0,090
	badana bez <i>oral mucositis</i> (2)	17	2,06	3,03		
	badana z <i>oral mucositis</i> (3)	26	0,62	1,79		
p - zęby mleczne	kontrolna (1)	21	1,19	1,60	<u>0,004</u>	0,132
	badana bez <i>oral mucositis</i> (2)	17	0,94	2,22		
	badana z <i>oral mucositis</i> (3)	26	0,16	0,61		
u - zęby mleczne	kontrolna (1)	21	0,00	0,00	1,000	1,000
	badana bez <i>oral mucositis</i> (2)	17	0,00	0,00		
	badana z <i>oral mucositis</i> (3)	26	0,00	0,00		
w - zęby mleczne	kontrolna (1)	21	1,62	2,36	<u>0,008</u>	0,167
	badana bez <i>oral mucositis</i> (2)	17	1,12	2,29		
	badana z <i>oral mucositis</i> (3)	26	0,46	1,73		

w tabeli użyto testów Manna-Whitneya

Tab. 7 Porównanie wartości puw zębów mlecznych pomiędzy ocenianymi grupami.

	Grupa	n	Średnia	Odch. Stand.	p (1 vs 3)	p (2 vs 3)
PUWZ - zęby stałe	kontrolna (1)	21	5,86	5,62	0,394	<u>0,022</u>
	badana bez <i>oral mucositis</i> (2)	17	1,88	2,83		
	badana z <i>oral mucositis</i> (3)	26	3,88	2,90		
P - zęby stałe	kontrolna (1)	21	2,38	3,11	0,791	<u>0,021</u>
	badana bez <i>oral mucositis</i> (2)	17	1,06	2,66		
	badana z <i>oral mucositis</i> (3)	26	1,88	2,21		
U - zęby stałe	kontrolna (1)	21	0,05	0,22	0,686	0,822
	badana bez <i>oral mucositis</i> (2)	17	0,06	0,24		
	badana z <i>oral mucositis</i> (3)	26	0,08	0,27		
W - zęby stałe	kontrolna (1)	21	3,43	3,99	0,269	<u>0,020</u>
	badana bez <i>oral mucositis</i> (2)	17	0,76	1,52		
	badana z <i>oral mucositis</i> (3)	26	1,92	1,87		

w tabeli użyto testów Manna-Whitneya

Tab. 8 Porównanie wartości PUW zębów stałych pomiędzy ocenianymi grupami.

Stopień *oral mucositis*

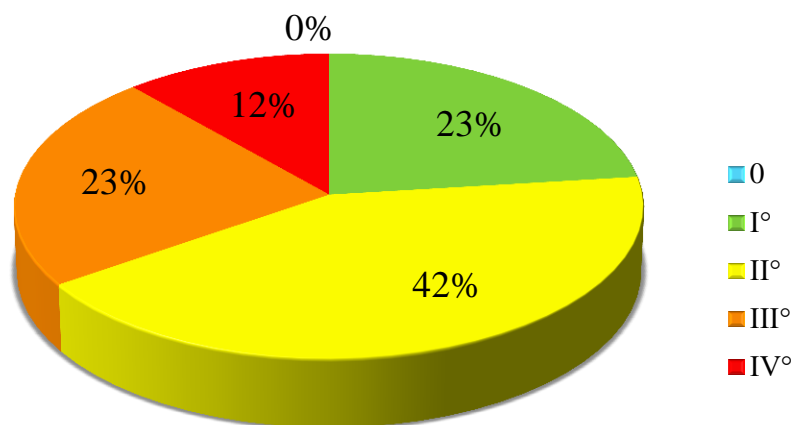
Grupa		Stopień <i>oral mucositis</i>					n	Średnia	Odch. Stand.	p
		0	1	2	3	4				
Badana przed laseroterapią	n	0	6	11	6	3	26	2,23	0,95	<u>0,000</u>
	%	0,0%	23,1%	42,3%	23,1%	11,5%				
Badana po laseroterapii	n	12	10	2	1	1	26	0,81	1,02	
	%	46,2%	38,5%	7,7%	3,8%	3,8%				

w tabeli użyto testów kolejności par Wilcoxon

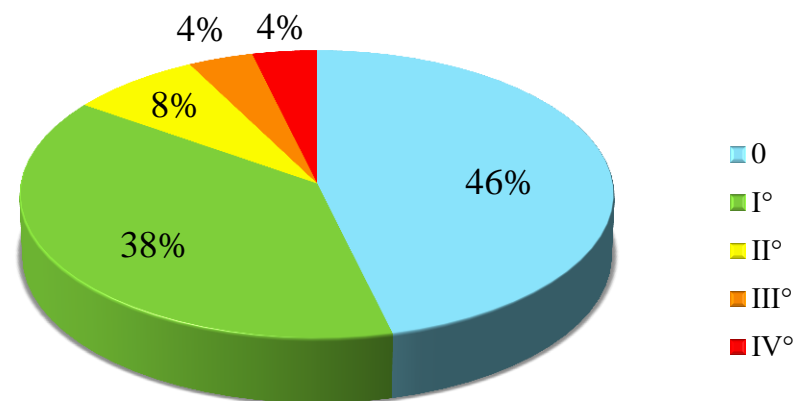
Tab. 9 Porównanie stopnia *oral mucositis* przed i po laseroterapii u osób ze zmianami w jamie ustnej.

Tabela 9 oraz ilustrująca ją rycina 17 przedstawia porównanie stopnia *oral mucositis* w grupie badanych przed laseroterapią i po wdrożonym leczeniu. Przed zastosowaniem laseroterapii najczęściej odnotowywano II° nasilenia objawów klinicznych *OM* (42,3% wszystkich zmian). Trzy osoby (11,5% badanych) rozwinęły najcięższą postać *oral mucositis* (IV°), zaś III° występował u 6 osób (23,1% pacjentów). Po zakończonym cyklu laseroterapii odnotowano znaczący spadek nasilenia objawów klinicznych *oral mucositis* wśród badanych. Początkowo średni stopień natężenia objawów wynosił 2,23, natomiast po zastosowaniu lasera niskiej mocy wartość ta obniżyła się do 0,81. Różnica ta była istotna statystycznie. U 46,2% badanych odnotowano całkowite ustąpienie zmian w obrębie błony śluzowej jamy ustnej, a u 38,5% chorych obraz kliniczny określono na I°. Po laseroterapii IV° *OM* obecny był u jednej osoby (3,8%).

Stopień OM przed laseroterapią



Stopień OM po laseroterapii



Ryc. 17 Porównanie nasilenia *oral mucositis* z użyciem skali WHO przed i po laseroterapii w grupie ze zmianami w jamie ustnej.

Odczucia bólowe pacjenta ocenione przy użyciu skali VAS

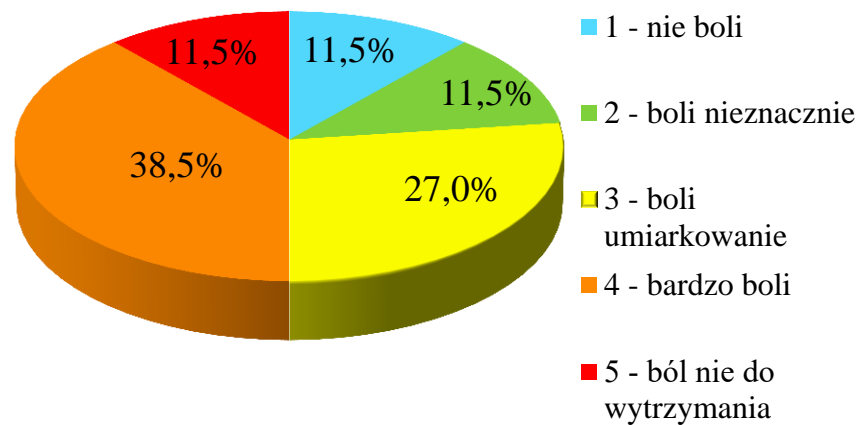
grupa		Skala VAS					n	Średnia	Odch. Stand.	p
		1	2	3	4	5				
Badana przed laseroterapią	n	3	3	7	10	3	26	3,27	1,19	<u>0,000</u>
	%	11,5%	11,5%	26,9%	38,5%	11,5%				
Badana po laseroterapii	n	16	7	3	0	0	26	1,50	0,71	
	%	61,5%	26,9%	11,5%	0,0%	0,0%				

w tabeli użyto testów kolejności par Wilcoxon

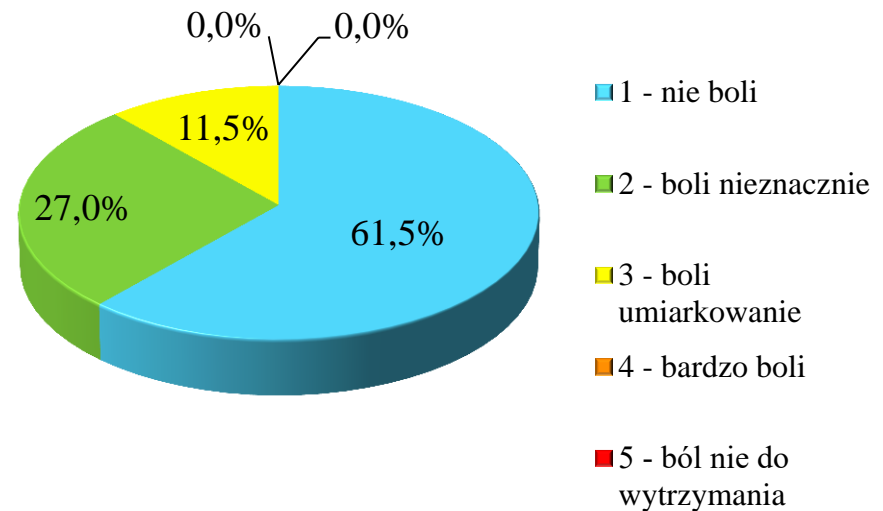
Tab. 10 Ocena bólu z zastosowaniem skali VAS przed i po laseroterapii u dzieci z *oral mucositis*.

Subiektywne odczucia bólu określone przy pomocy skali VAS i ich zmiana w następstwie stosowania laseroterapii przedstawione są w tabeli 10, której wyniki ilustruje rycina 18. Przed zastosowaniem lasera pacjenci najczęściej wskazywali na stopień 3 i 4 (łącznie 65,4%). Trzech pacjentów (11,5% badanych) określało dolegliwości bólowe jako nie do wytrzymania. Zaobserwowano znamienne statystycznie spadek wartości skali VAS po zastosowanej laseroterapii. Dolegliwości bólowych nie zgłaszało 61,5% osób, a 26,9% podawało nieznaczne odczucia bólowe. Bólu bardzo silnego i nie do wytrzymania nie zgłaszał żaden z pacjentów. Średnia wartość skali VAS przed wdrożeniem leczenia była znamienne wyższa niż po leczeniu.

Ocena VAS przed laseroterapią



Ocena VAS po laseroterapii



Ryc. 18 Porównanie natężenia dolegliwości bólowych przed i po laseroterapii w grupie dzieci z *oral mucositis*.



Ryc. 19 Stan przed laseroterapią (po lewej) i po 2 zabiegach (po prawej). Chłopiec, 17 l. Źródło: wykonanie własne.



Ryc. 20 Stan przed laseroterapią (po lewej) i po 5 zabiegach (po prawej). Chłopiec, 11 l. Źródło: wykonanie własne.



Ryc. 21 Stan przed laseroterapią (po lewej) i po 2 zabiegach (po prawej). Chłopiec, 15 l. Źródło: wykonanie własne.



Ryc. 22 Stan przed laseroterapią (po lewej) i po 1 zabiegu (po prawej). Chłopiec, 2 l. Źródło: wykonanie własne.



Ryc. 23 Stan przed laseroterapią (po lewej) i po 2 zabiegach (po prawej). Chłopiec, 14 l. Źródło: wykonanie własne.



Ryc. 24 Stan przed laseroterapią (po lewej) i po 6 zabiegach (po prawej). Dziewczynka, 12 l. Źródło: wykonanie własne.



Ryc. 25 Stan przed laseroterapią (po lewej) i po 6 zabiegach (po prawej). Dziewczynka, 13 l. Źródło: wykonanie własne.

Lokalizacja i rodzaj zmian w przebiegu *oral mucositis*

Grupa		Lokalizacja					
		Policzki	Język	Wargi	Podniebienie	Dno jamy ustnej	Gardło
Badana przed laseroterapią (n= 26 osób)	n	23	10	8	13	5	2
	%	88,5%	50,0%	38,5%	30,8%	19,2%	7,7%

Tab. 11 Lokalizacja *oral mucositis* i częstość występowania w grupie osób ze zmianami w jamie ustnej.

U 26 pacjentów z zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej objawy pojawiały się w różnych jej częściach, niejednokrotnie w kilku lokalizacjach jednocześnie. Umieszczenie zmian i odsetek ich występowania w danym miejscu ujęto w tabeli 11. Najczęściej zmiany zlokalizowane były na policzkach (88,5% badanych). W obrębie języka występowały u 50,0% pacjentów, a na wargach odsetek ten wynosił 38,5%. Najrzadziej odnotowano objęcie procesem chorobowym dna jamy ustnej (19,2%) oraz gardła (7,7%).

Rodzaj zmian	Grupa badana przed laseroterapią (n=26 osób)	
	n	%
Rumień	22	84,62
Nadżerki	18	69,23
Owrzodzenie	17	65,38
Zmętnienie białe	15	57,69
Białe naloty	11	42,31
Wybroczyny	7	26,92
Rozrost	6	23,08
Bładość	6	23,08

Tab. 12 Rodzaje zmian w jamie ustnej u pacjentów z *oral mucositis*.

Tabela 12 przedstawia rodzaje zmian, które pojawiły się w jamie ustnej pacjentów w przebiegu *OM*. Najczęściej obserwowaną zmianą było zaczerwienienie błony śluzowej. Często pojawiały się też nadżerki i owrzodzenia. Wybroczyny, rozrosty lub bładość błony śluzowej jamy ustnej występowała u mniej niż 30,0% chorych.

			Zmiana stopnia <i>oral mucositis</i>					Ogółem	Mediana	p*
			-4	-3	-2	-1	0			
policzek	nie	n	0	0	2	1	0	3	-2	0,641
		%	0,0%	0,0%	66,7%	33,3%	0,0%	100,0%		
	tak	n	1	2	9	4	7	23	-2	
		%	4,3%	8,7%	39,1%	17,4%	30,4%	100,0%		

			Zmiana stopnia skali VAS					Ogółem	Mediana	p*
			-4	-3	-2	-1	0			
policzek	nie	n	1	0	1	0	1	3	-2	0,799
		%	33,3%	0,0%	33,3%	0,0%	33,3%	100,0%		
	tak	n	1	3	11	5	3	23	-2	
		%	4,3%	13,0%	47,8%	21,7%	13,0%	100,0%		

			Zmiana stopnia <i>oral mucositis</i>					Ogółem	Mediana	p*
			-4	-3	-2	-1	0			
wargi	nie	n	0	0	6	5	5	16	-1	0,035
		%	0,0%	0,0%	37,5%	31,3%	31,3%	100,0%		
	tak	n	1	2	5	0	2	10	-2	
		%	10,0%	20,0%	50,0%	0,0%	20,0%	100,0%		

			Zmiana stopnia skali VAS					Ogółem	Mediana	p*
			-4	-3	-2	-1	0			
wargi	nie	n	1	2	6	4	3	16	-2	0,371
		%	6,3%	12,5%	37,5%	25,0%	18,8%	100,0%		
	tak	n	1	1	6	1	1	10	-2	
		%	10,0%	10,0%	60,0%	10,0%	10,0%	100,0%		

			Zmiana stopnia <i>oral mucositis</i>					Ogółem	Mediana	p*
			-4	-3	-2	-1	0			
podniebienie	nie	n	1	2	7	3	5	18	-2	0,639
		%	5,6%	11,1%	38,9%	16,7%	27,8%	100,0%		
	tak	n	0	0	4	2	2	8	-1,5	
		%	0,0%	0,0%	50,0%	25,0%	25,0%	100,0%		

			Zmiana stopnia skali VAS					Ogółem	Mediana	p*
			-4	-3	-2	-1	0			
podniebienie	nie	n	2	2	8	3	3	18	-2	0,702
		%	11,1%	11,1%	44,4%	16,7%	16,7%	100,0%		
	tak	n	0	1	4	2	1	8	-2	
		%	0,0%	12,5%	50,0%	25,0%	12,5%	100,0%		

			Zmiana stopnia <i>oral mucositis</i>					Ogółem	Mediana	p*
			-4	-3	-2	-1	0			
język	nie	n	0	1	5	1	6	13	-1	0,144
		%	0,0%	7,7%	38,5%	7,7%	46,2%	100,0%		
	tak	n	1	1	6	4	1	13	-2	
		%	7,7%	7,7%	46,2%	30,8%	7,7%	100,0%		

			Zmiana stopnia skali VAS					Ogółem	Mediana	p*
			-4	-3	-2	-1	0			
język	nie	n	2	1	4	4	2	13	-2	0,724
		%	15,4%	7,7%	30,8%	30,8%	15,4%	100,0%		
	tak	n	0	2	8	1	2	13	-2	
		%	0,0%	15,4%	61,5%	7,7%	15,4%	100,0%		

			Zmiana stopnia <i>oral mucositis</i>					Ogółem	Mediana	p*
			-4	-3	-2	-1	0			
dno jamy ustnej	nie	n	1	1	11	3	5	21	-2	0,303
		%	4,8%	4,8%	52,4%	14,3%	23,8%	100,0%		
	tak	n	0	1	0	2	2	5	-1	
		%	0,0%	20,0%	0,0%	40,0%	40,0%	100,0%		

			Zmiana stopnia skali VAS					Ogółem	Mediana	p*
			-4	-3	-2	-1	0			
dno jamy ustnej	nie	n	2	2	11	4	2	21	-2	0,241
		%	9,5%	9,5%	52,4%	19,0%	9,5%	100,0%		
	tak	n	0	1	1	1	2	5	-1	
		%	0,0%	20,0%	20,0%	20,0%	40,0%	100,0%		

			Zmiana stopnia <i>oral mucositis</i>					Ogółem	Mediana	p*
			-4	-3	-2	-1	0			
gardło	nie	n	0	1	11	5	7	24	-1,5	0,017
		%	0,0%	4,2%	45,8%	20,8%	29,2%	100,0%		
	tak	n	1	1	0	0	0	2	-3,5	
		%	50,0%	50,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%		

			Zmiana stopnia skali VAS					Ogółem	Mediana	p*
			-4	-3	-2	-1	0			
gardło	nie	N	2	3	10	5	4	24	-2	0,683
		%	8,3%	12,5%	41,7%	20,8%	16,7%	100,0%		
	tak	N	0	0	2	0	0	2	-2	
		%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%		

Użyto testu Manna-Whitneya

Tab. 13 Zmiana stopnia nasilenia *oral mucositis* i dolegliwości bólowych w zależności od lokalizacji zmian w jamie ustnej.

W tabeli 13 przedstawiono zmianę stopnia *oral mucositis* i dolegliwości bólowych w zależności od lokalizacji zmian. Wynik ujemny, oznaczający zmniejszenie stopnia i odczuć w skali VAS, zaobserwowano we wszystkich grupach niezależnie od lokalizacji. Wykazano, że po przeprowadzonej laseroterapii nasilenie *oral mucositis* uległo zmniejszeniu średnio o 2 stopnie u pacjentów, u których zmiany występowały na wargach, natomiast u osób bez zmian w tym miejscu natężenie *OM* zmniejszyło się średnio o 1 stopień. Różnica ta była istotna statystycznie. Znamienne różnice zauważono także w przypadku zmian obejmujących gardło. Odnotowano obniżenie nasilenia *OM* średnio o 3,5 stopnia u pacjentów ze zmianami w tej lokalizacji i 1,5 stopnia wśród osób, które nie rozwinęły zmian w tym miejscu.

Stężenie metaloproteinaz

	Grupa	Średnia	Odch. Stand.	p (1 vs 3)	p (1 vs 4)	p (2 vs 3)	p (2 vs 4)
MMP1	kontrolna (1)	97,71	112,64	<u>0,000</u>	<u>0,000</u>	<u>0,000</u>	<u>0,023</u>
	badana bez <i>oral mucositis</i> (2)	335,95	503,34				
	badana przed laseroterapią (3)	3231,48	4620,53				
	badana po laseroterapii (4)	1933,88	4585,49				
MMP2	kontrolna (1)	2604,84	1297,82	<u>0,002</u>	0,380	<u>0,001</u>	0,078
	badana bez <i>oral mucositis</i> (2)	2539,74	2359,62				
	badana przed laseroterapią (3)	9031,61	9575,02				
	badana po laseroterapii (4)	4795,28	5088,29				
MMP3	kontrolna (1)	296,16	375,64	<u>0,000</u>	<u>0,000</u>	<u>0,000</u>	<u>0,025</u>
	badana bez <i>oral mucositis</i> (2)	1614,87	2904,05				
	badana przed laseroterapią (3)	22084,96	22969,26				
	badana po laseroterapii (4)	11641,30	28429,18				
MMP7	kontrolna (1)	9394,14	9753,68	<u>0,000</u>	<u>0,000</u>	<u>0,004</u>	<u>0,034</u>
	badana bez <i>oral mucositis</i> (2)	15610,05	17914,74				
	badana przed laseroterapią (3)	34195,70	31570,14				
	badana po laseroterapii (4)	35252,13	36019,60				
MMP8	kontrolna (1)	108800,24	74922,27	0,257	<u>0,005</u>	0,243	0,818
	badana bez <i>oral mucositis</i> (2)	33064,90	28528,58				
	badana przed laseroterapią (3)	85147,11	91964,88				
	badana po laseroterapii (4)	67358,42	92251,99				
MMP9	kontrolna (1)	30542,94	18601,91	<u>0,000</u>	<u>0,001</u>	0,308	0,443
	badana bez <i>oral mucositis</i> (2)	16643,54	28515,43				
	badana przed laseroterapią (3)	12497,42	21331,72				
	badana po laseroterapii (4)	13261,59	22124,98				
użyto testów Manna-Whitneya							

Tab. 14 Porównanie stężenia wybranych metaloproteinaz pomiędzy grupami badanymi i kontrolną.

	Grupa badana przed laseroterapią			Grupa badana po laseroterapii			p
	n	Średnia	Odch. Stand.	n	Średnia	Odch. Stand.	
MMP1	26	3231,48	4620,53	26	1933,88	4585,49	0,182
MMP2	26	9031,61	9575,02	26	4795,28	5088,29	0,055
MMP3	25	22084,96	22969,26	25	11641,30	28429,18	<u>0,011</u>
MMP7	26	34195,70	31570,14	26	35252,13	36019,60	0,534
MMP8	26	85147,11	91964,88	25	67358,42	92251,99	0,527
MMP9	26	12497,42	21331,72	24	13261,59	22124,98	0,932

użyto testów kolejności par Wilcoxon

Tab. 15 Porównanie stężenia wybranych metaloproteinaz przed laseroterapią i po wdrożonym leczeniu u dzieci ze zmianami w jamie ustnej.

Średnie wartości stężenia metaloproteinaz w ślinie badanych pacjentów i ich porównanie między grupami ilustrują tabele 14 i 15. Poziom MMP-9 u osób zdrowych był znamienne wyższy od jej poziomu w grupach badanych z *OM*, zarówno przed laseroterapią, jak i po niej. Zauważono też, że zastosowanie laseroterapii spowodowało nieznaczny wzrost tej metaloproteinazy, ale nie było to istotne statystycznie. W grupie pacjentów z objawami zapalenia błony śluzowej jamy ustnej przed laseroterapią odnotowano znamienny wzrost stężenia MMP-2, w odniesieniu do grupy kontrolnej i pacjentów onkologicznych, u których nie wystąpiło *OM*. Po zastosowaniu laseroterapii poziom MMP-2 obniżył się w grupie badanej do wartości, która nie różniła się w sposób znamienny od jej poziomu w grupie kontrolnej. Zastosowanie laseroterapii zmniejszyło poziom MMP-2 o prawie połowę, choć nie do poziomu istotnego statystycznie. Zauważono znamienne różnice w stężeniu MMP-3 pomiędzy wszystkimi grupami. U pacjentów z *OM* poziom tej metaloproteinazy był istotnie wyższy niż w grupie kontrolnej czy u osób badanych bez objawów *oral mucositis*. Odnotowano znaczący spadek MMP-3 po zastosowaniu laseroterapii, jednak jej poziom nadal był znamienne wysoki w porównaniu do grupy kontrolnej i badanej bez *OM*. U pacjentów z *OM* stężenie MMP-1 było istotnie wyższe niż u osób zdrowych i pacjentów bez *OM*. Po zastosowaniu laseroterapii zaobserwowano spadek tej wartości, jednak nie była to zmiana istotna statystycznie. Wartości MMP-1 po wdrożonej laseroterapii utrzymywały się na znamienne wyższym poziomie niż w grupie pacjentów bez *OM* i kontrolnej. Zauważono, że stężenie MMP-7 w ślinie rośnie u pacjentów onkologicznych w porównaniu do osób zdrowych. Wykazano istotną różnicę w poziomie tej metaloproteinazy pomiędzy pacjentami z objawami *OM* i grupami bez objawów *OM* i kontrolną. Nie zaobserwowano istotnych różnic po zastosowaniu laseroterapii. Wartość MMP-7 utrzymywała się na znamienne wysokim poziomie u osób po laseroterapii, w odniesieniu do grupy kontrolnej i pacjentów bez *OM*. Zauważono, że poziom MMP-8 u pacjentów onkologicznych bez *OM* był niższy niż w grupie kontrolnej, jednak poziom ten wzrastał u osób z objawami zapalenia błony śluzowej jamy ustnej. Nie były to jednak zmiany znamienne statystycznie. Po laseroterapii odnotowano istotny spadek poziomu MMP-8 w stosunku do grupy kontrolnej.

		grupa			
		badana przed laseroterapią		badana po laseroterapii	
		Stopień <i>oral mucositis</i>	Skala VAS	Stopień <i>oral mucositis</i>	Skala VAS
MMP1	r	0,52	0,42	0,34	0,33
	p	<u>0,007</u>	<u>0,032</u>	0,094	0,105
MMP2	r	0,34	0,15	0,22	0,26
	p	0,089	0,479	0,284	0,193
MMP3	r	0,53	0,50	0,33	0,32
	p	<u>0,007</u>	<u>0,010</u>	0,106	0,120
MMP7	r	0,04	0,14	0,13	0,19
	p	0,853	0,504	0,526	0,360
MMP8	r	-0,23	0,04	-0,24	-0,11
	p	0,248	0,863	0,238	0,588
MMP9	r	-0,24	-0,19	-0,46	-0,20
	p	0,235	0,341	<u>0,024</u>	0,348

użyto korelacji nieparametrycznych Spearmana

Tab. 16 Korelacje między stopniem nasilenia dolegliwości a stężeniem metaloproteinaz przed laseroterapią i po leczeniu w grupie dzieci ze zmianami w jamie ustnej.

Tabela 16 ilustruje korelacje między nasileniem dolegliwości bólowych i stopniem *oral mucositis* a stężeniem MMP u pacjentów przed wdrożeniem laseroterapii i po użyciu lasera. W grupie obejmującej pacjentów z *oral mucositis* przed laseroterapią odnotowano istotną korelację dodatnią między poziomem MMP-1 i MMP-3 a stopniem *OM* i nasileniem dolegliwości bólowych. Oznacza to, że im silniejszy ból i cięższa postać *oral mucositis* wystąpiła początkowo, tym poziom MMP-1 i MMP-3 był wyższy w badanej ślinie. Po zastosowaniu światła lasera niskiej mocy zależność ta nie zachodziła, co oznacza, że u pacjentów stężenie wyżej wymienionych MMPs utrzymywało się na podobnym poziomie, niezależnie od natężenia objawów w jamie ustnej. Analiza statystyczna wykazała znamiennej korelację ujemną pomiędzy poziomem MMP-9 a stopniem *OM* po wdrożeniu laseroterapii. Wraz ze spadkiem nasilenia objawów w jamie ustnej rosło stężenie tej MMP w badanej ślinie.

Parametry krwi

	grupa	n	Średnia	Odch. Stand.	p (2 vs 3)	p (2 vs 4)
WBC	badana bez <i>oral mucositis</i> (2)	17	38035,88	100838,17	<u>0,000</u>	0,080
	badana przed laseroterapią (3)	26	1668,46	2153,57		
	badana po laseroterapii (4)	26	4042,69	4729,96		
PLT	badana bez <i>oral mucositis</i> (2)	17	147836,8	126637,7	0,264	0,314
	badana przed laseroterapią (3)	26	111076,9	99873,5		
	badana po laseroterapii (4)	26	136307,7	159129,1		
CRP	badana bez <i>oral mucositis</i> (2)	17	6,09	11,73	<u>0,000</u>	<u>0,003</u>
	badana przed laseroterapią (3)	26	79,86	111,30		
	badana po laseroterapii (4)	26	61,01	106,51		
neutrofile	badana bez <i>oral mucositis</i> (2)	16	1618,38	2301,35	<u>0,025</u>	0,621
	badana przed laseroterapią (3)	24	650,14	1058,42		
	badana po laseroterapii (4)	25	2507,76	4617,36		

użyto testów Manna-Whitneya

Tab. 17 Porównanie badań morfologicznych pomiędzy grupą dzieci z *oral mucositis* i bez zmian w jamie ustnej.

	Grupa badana przed laseroterapią			Grupa badana po laseroterapii			p
	n	Średnia	Odch. Stand.	n	Średnia	Odch. Stand.	
WBC	26	1668,46	2153,57	26	4042,69	4729,96	<u>0,008</u>
PLT	26	111076,9	99873,5	26	136307,7	159129,1	0,788
CRP	26	79,86	111,30	26	61,01	106,51	0,135
neutrofile	24	650,14	1058,42	25	2507,76	4617,36	<u>0,044</u>

użyto testów kolejności par Wilcoxon

Tab. 18 Porównanie badań morfologicznych u pacjentów ze zmianami w jamie ustnej przed i po laseroterapii.

Porównanie poszczególnych parametrów krwi w grupach badanych przedstawiono w tabelach 17 i 18. Wśród pacjentów, u których występowały objawy *oral mucositis* odnotowano istotnie niższy poziom leukocytów we krwi w porównaniu do grupy bez *OM*. Zauważono także znamienne wzrost wartości tego parametru po zastosowaniu laseroterapii. Liczba płytek krwi nie różniła się istotnie pomiędzy grupami. Zaobserwowano wyższy poziom CRP u pacjentów z *OM*, w odniesieniu do osób bez zmian w jamie ustnej. Po zastosowanej laseroterapii CRP uległo obniżeniu, ale nie była to różnica istotna statystycznie. Po leczeniu laserem poziom CRP u pacjentów z *OM* utrzymywał się na wysokim poziomie w porównaniu do pacjentów bez zmian w jamie ustnej. Liczba neutrofilii u pacjentów z *OM* była istotnie niższa niż u osób bez *OM*. Po zastosowaniu laseroterapii wartość ta znacząco wzrosła, porównując do stanu sprzed leczenia. Po wdrożonej terapii poziom neutrofilii był wyższy niż w grupie pacjentów bez zmian na błonie śluzowej jamy ustnej, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie.

Liczba przeprowadzonych zabiegów laseroterapii

liczba powtórzeń laseroterapii	
n	26
Średnia	3,5
Odch. Stand.	2,23
Minimum	1
Mediana	3
Maksimum	9

Tab. 19 Liczba powtórzeń laseroterapii w grupie osób z *oral mucositis*.

Tabela 19 przedstawia średnią liczbę zabiegów laseroterapii przeprowadzonych u pacjentów z *OM* do momentu wygojenia zmian w jamie ustnej, co umożliwiło kontynuację leczenia ogólnego. U badanych osób z *OM* wykonywano średnio ponad trzy zabiegi z użyciem lasera niskiej mocy, gdzie najmniejsza liczba przeprowadzonych naświetlań wynosiła 1, a największa 9.

W tabeli 20 określono zależność pomiędzy liczbą zabiegów a nasileniem objawów *OM*, natężeniem dolegliwości bólowych. Wśród pacjentów przed laseroterapią wykazano znamiennej statystycznie korelację dodatnią pomiędzy stopniem *OM* i odczuciami bólowymi, wyrażonymi za pomocą skali VAS. Oznacza to, że im wyższy stopień nasilenia *OM* i silniejszy ból występował przed zabiegami, tym więcej naświetlań było wymaganych. Po laseroterapii nie zaobserwowano istotnie statystycznego związku pomiędzy liczbą przeprowadzonych zabiegów a stopniem *OM*. Niezależnie od liczby naświetlań po leczeniu laserem nasilenie objawów było na podobnym, dużo niższym poziomie. W odniesieniu do zmiany odczuć bólowych i objawów klinicznych *oral mucositis* zaobserwowano korelację ujemną z liczbą przeprowadzonych zabiegów. Oznaczać to może, że im więcej zabiegów przeprowadzono, tym bardziej parametry *OM* i bólu zmniejszały się. W przypadku stopnia *OM* zależność ta była istotna statystycznie.

		Przed laseroterapią	Po laseroterapii	Zmiana stopnia <i>OM</i> i dolegliwości bólowych
Stopień <i>oral mucositis</i>	r	0,66	0,10	-0,61
	p	<u>0,001</u>	0,673	<u>0,003</u>
Skala VAS	r	0,54	0,44	-0,42
	p	<u>0,012</u>	<u>0,048</u>	0,059

użyto korelacji nieparametrycznych Spearmana

Tab. 20 Korelacje pomiędzy liczbą wykonanych zabiegów laseroterapii a stopniem *oral mucositis*, skalą VAS.

Dyskusja

Standardy leczenia *oral mucositis* ujęte zostały w wytycznych MASCC/ISOO [46]. W pracy z 2020 roku można znaleźć zalecenia dotyczące profilaktycznego stosowania laserów niskiej mocy u pacjentów onkologicznych w zapobieganiu ciężkim postaciom *oral mucositis*. Rola laserów jako forma leczenia *OM* została określona jako obiecująca, jednak autorzy podkreślają, że istnieje zbyt mało doniesień by umieścić ten rodzaj terapii w wytycznych [25].

Częstość występowania *oral mucositis* u pacjentów onkologicznych w przeprowadzonym badaniu wyniosła 60,0%. W piśmiennictwie można znaleźć informacje, sugerujące frekwencję *OM* wśród osób z chorobą nowotworową na poziomie 10,0-90,0%. Curra i wsp. w swojej pracy odnotowali, że *OM* wystąpiło u 63,6% badanych [65]. Natomiast Otmami i wsp. wykazali 55,6% częstość występowania zmian [66]. Proc i wsp. podają, że objawy zapalenia jamy ustnej wystąpiły u 16,7% pacjentów pediatrycznych [67]. Można znaleźć także doniesienia wskazujące na wyższy odsetek *OM*. Dostępne są również prace odnotowujące frekwencję zapalenia błony śluzowej jamy ustnej na poziomie 76,3%-91,5% [68, 69]. Różnice w liczbie rozpoznań *oral mucositis* mogą zależeć od wielu czynników, w szczególności od typu choroby podstawowej, stanu ogólnego pacjenta czy rodzaju protokołu leczenia i leków w nim zawartych. W przeprowadzonym badaniu własnym najczęstszym rozpoznaniem, któremu towarzyszyło zapalenie błony śluzowej jamy ustnej była ostra białaczka limfoblastyczna (ALL), stanowiąc 58,0% badanych. Olszewska i Mielnik-Błaszczak odnotowały wyższą frekwencję *OM* wśród dzieci z nowotworami hematologicznymi, w porównaniu do pacjentów z guzami litymi [70]. W swojej pracy Cheng i wsp. podają, że wśród pacjentów z objawami *OM* dominowało rozpoznanie ALL, stanowiąc 48,0% badanych [71]. Natomiast Chermetz i wsp. wśród badanych z *OM* odnotowali 55,4% przypadków ALL [72]. W badaniach przeprowadzonych przez Cauwels i wsp. zauważono, że wśród 16 onkologicznych pacjentów pediatrycznych z objawami *oral mucositis*, rozpoznanie białaczki lub chłoniaka postawiono u 12 z nich [73]. Curra i wsp. odnotowali, że w grupie badanej z *OM* 51,0% pacjentów pediatrycznych stanowią osoby z rozpoznaniem ALL [65].

Zbliżone wyniki otrzymali także Karolewska i wsp. podając, że u 41,2% dzieci z białaczkami wystąpiło *OM* [74]. Przyczyną wysokiego odsetka chorych ze zmianami w jamie ustnej są najprawdopodobniej leki cytostatyczne, stosowane w protokołach leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej. European Oral Care in Cancer Group (EOCC) w swoich wytycznych podaje leki, które mogą powodować uszkodzenia błony śluzowej jamy ustnej. Należą do nich m. in. metotreksat, etopozyd, winblastyna, winkrystyna, daunorubicyna, fluorouracyl, cisplatyna czy doksorubicyna [27]. Farmaceutyki te, w większości, znajdują zastosowanie w protokołach leczenia ALL.

Wyniki uzyskane w badaniu własnym wskazują na istotną potrzebę edukacji w zakresie higieny jamy ustnej pacjentów już na początku leczenia onkologicznego, w pierwszych dniach hospitalizacji. Z przeprowadzonych badań wynika, że wśród pacjentów z chorobą nowotworową częstotliwość mycia zębów była większa niż w grupie kontrolnej, z drugiej jednak strony zabiegi te były częściej wykonywane bez nadzoru rodzica, a także rzadziej stosowane były dodatkowe środki higieniczne np. nitka stomatologiczna czy płukanki z zawartością fluoru. Zaobserwowano, że osoby z objawami *OM* rzadziej stosowały płukanki z zawartością fluoru (8,0% badanych) w porównaniu do pacjentów onkologicznych bez zmian w jamie ustnej (24,0%). W badaniu własnym zaobserwowano także istotną różnicę w wartości wskaźnika puw(z) zębów mlecznych pomiędzy pacjentami z *OM* a grupą kontrolną. Liczby zębów z próchnicą (p) i zębów wypełnionych (w) wśród osób z objawami *OM* były niższe niż w pozostałych grupach. Natomiast wartość wskaźnika PUW(Z) zębów stałych była istotnie wyższa wśród osób z objawami *OM*, porównując do grupy pacjentów onkologicznych bez zmian w jamie ustnej. Nie wykazano jednak różnic w porównaniu z grupą kontrolną. Krasuska-Sławińska i wsp. oceniały nawyki higieniczne i stan higieny jamy ustnej u dzieci z chorobą nowotworową [75]. Autorki wykazały związek między wystąpieniem *OM*, a zaniedbaniami higienicznymi. Jak podają, wszyscy pacjenci, zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, stosowali pastę z fluorem dwa razy dziennie. Tylko 5,0% badanych stosowało profilaktyczne płukanki. Używanie nici dentystycznej deklarowało 3,3% dzieci. W grupie kontrolnej więcej osób stosowało dodatkowe środki do higieny jamy ustnej. Wyniki te są zgodne z uzyskanymi w badaniu własnym.

Interesujące badanie przeprowadziły także Olczak-Kowalczyk i wsp. [76]. Oceniono potrzeby leczenia próchnicy u pacjentów onkologicznych po zakończeniu terapii przeciwnowotworowej. Badani nie byli pod stałą opieką stomatologiczną w trakcie leczenia choroby podstawowej. Jedynie u 7 spośród 26 badanych higienę określano jako dobrą. Średnia wartość puw(z) zębów mlecznych wynosiła 9,82. Średnia wartość PUW(Z) zębów stałych wyniosła 12,84. W obu przypadkach przeważającą składową wskaźnika była liczba zębów z próchnicą (p/P). Z powodu próchnicy usuniętych zostało 10,1% zębów. Autorki podkreślają znaczenie stałej opieki stomatologicznej wśród pacjentów onkologicznych w wieku rozwojowym. Doğan i wsp. oceniali stan jamy ustnej u 85 dzieci z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej, porównując do grupy osób zdrowych. Odnotowano istotnie wyższe wartości PUW(Z) i puw(z) w grupie badanej, potwierdzając tym samym wysoką potrzebę opieki stomatologicznej wśród pacjentów onkologicznych [77]. Nasim i wsp. poddali analizie nawyki higieniczne i stan uzębienia pediatrycznych chorych na ALL [78]. Odnotowano większą liczbę ubytków próchnicowych u pacjentów, którzy są w trakcie chemioradioterapii, porównując do osób, które dopiero rozpoczynały leczenie onkologiczne. Zaobserwowano także, że 88,5% chorych regularnie używa szczoteczki do zębów i pasty. Dwa razy dziennie myło zęby 34,6% badanych, a 57,7% rodziców pomagało swoim dzieciom w utrzymaniu prawidłowej higieny jamy ustnej. Podobne obserwacje opisali Venkataraghavan i wsp, zwracając uwagę, że najwyższe wartości PUW(Z) i puw(z) występowały wśród pacjentów w trakcie leczenia onkologicznego [79]. Wytyczne MASCC i ISOO podkreślają znaczenie utrzymania dobrej higieny jamy ustnej w zapobieganiu *oral mucositis* [46]. W 2019 r. eksperci z MASCC i ISOO przeanalizowali dostępne piśmiennictwo w celu aktualizacji zaleceń dotyczących zróżnicowanych protokołów higieny jamy ustnej i ich roli w prewencji i łagodzeniu objawów *OM*. Zgodnie z wynikami ich analizy prawidłowe nawyki higieniczne stanowią ważny element w zapobieganiu powikłaniom o charakterze *oral mucositis*. Należy jednak zwrócić uwagę, że niewiele jest doniesień dotyczących wpływu higieny jamy ustnej na łagodzenie objawów już rozwiniętego zapalenia. Eksperci pozostają przy stanowisku, dotyczącym korzystnego wpływu płukanek u pacjentów poddanych leczeniu onkologicznemu [80].

Cabrera-Jaime i wsp. zastosowali trzy różne preparaty do płukania jamy ustnej u dorosłych pacjentów z objawami *OM*: 5,0% dwuwęglan sodu, 0,12% chlorheksydyne i ekstraktu z babki zwyczajnej [81]. Wyniki tego badania wskazują, że w grupie chorych stosujących dwuwęglan sodu objawy zmniejszyły się szybciej niż w pozostałych grupach, jednak ta różnica nie była istotna statystycznie. Rojas de Morales i wsp. przeprowadzili badanie 12 pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem ALL [82]. W grupie badanej, poza podstawową higieną jamy ustnej, polecono stosowanie płukanek zawierających 0,05% fluoru oraz powierzchniowo Mikonazol w żelu. Obserwacje prowadzono przez 12 miesięcy. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstotliwości występowania *OM*, grzybicy jamy ustnej i stanu zapalnego dziąseł pomiędzy grupami. Karaman i wsp. wdrożyli laseroterapię niskiej mocy (LLLT) u pediatrycznych pacjentów z *OM* [83]. W grupie kontrolnej 4 razy dziennie stosowano płukanek na bazie dwuwęglanu sodu. Zabiegi laseroterapii wykonywano przez 3 dni. Dolegliwości bólowe były istotnie mniejsze w grupie poddanej działaniu lasera przez cały czas trwania badania, jednak średni stopień nasilenia *OM* był niższy 3., 5., 6. i 7. dnia eksperymentu wśród osób z grupy badanej. Przyczynami rozbieżności wyników mogły być zróżnicowane rozpoznania choroby onkologicznej, wdrożone leczenie ogólne, a także różnice w poziomie wiedzy rodziców pacjentów pediatrycznych dotyczącej nawyków higienicznych, poziom edukacji prozdrowotnej oraz zróżnicowane protokoły pielęgnacji jamy ustnej. Interesujący protokół postępowania stomatologicznego u dzieci z białaczką zaproponowali Konopka i Karolewska [84]. Proponowany algorytm podzielono na 3 etapy: eliminacja ognisk zapalnych, profilaktyka i leczenie zmian w jamie ustnej w trakcie terapii onkologicznej oraz leczenie podtrzymujące. Autorzy podkreślają także rolę prawidłowej higieny jamy ustnej w profilaktyce zmian o charakterze *OM*.

W piśmiennictwie można spotkać się z różnymi parametrami stosowanej laseroterapii. W przeprowadzonym badaniu użyto lasera diodowego (długość fali 810 nm, gęstość energii 4 J/cm², moc promieniowania 110 mW, czas aplikacji 36 sekund/punkt) i zaobserwowano istotne zmiany w obrazie klinicznym *oral mucositis* i odczuciach bólowych pacjentów. Średni stopień nasilenia zmian przed włączeniem laseroterapii wynosił 2,23, po leczeniu wartość ta obniżyła się do 0,81.

Wagner i wsp. przeprowadzili badanie na zwierzętach, wywołując owrzodzenia w jamie ustnej i stosując lasery o różnych gęstościach energii (0 J/cm², 4 J/cm² i 20 J/cm², długość fali 660 nm, moc 40 mW) [85]. Terapię prowadzono raz dziennie przez 14 dni. Zaobserwowano istotne statystycznie skrócenie czasu gojenia zmian w grupie zwierząt poddanych terapii światłem o gęstości 4 J/cm², w porównaniu do innych grup. Korzystne efekty stosowania lasera niskiej mocy opisują w swojej pracy Gobbo i wsp., odnotowując zmniejszenie stopnia *OM* i złagodzenie bólu [86]. Podobnych obserwacji dokonali Arbabi-Kalati i wsp., stosując laser niskiej mocy (630 nm, 5 J/cm², 30 mW) u dorosłych pacjentów [87]. Amadori i wsp. otrzymali sprzeczne wyniki w swoim badaniu [88]. Zgodnie z nimi sugerują, że stosowanie laseroterapii nie wpływało istotnie na obniżenie stopnia *OM* u onkologicznych pacjentów w wieku rozwojowym. Chermetz i wsp. zastosowali laseroterapię wysokiej mocy u 18 onkologicznych pacjentów w wieku rozwojowym, u których wystąpił drugi lub wyższy w skali WHO stopień *OM* [72]. Zabiegi przeprowadzane były dwa razy dziennie, przez 4 dni (970 nm, 5 W, 230 s). Po 11 dniach od rozpoczęcia terapii oceniono natężenie *OM* i poziom dolegliwości bólowych przy użyciu skali VAS. Zaobserwowano zmniejszenie stopnia *OM* po upływie 4 dni. Dolegliwości bólowe zaczęły ustępować począwszy od pierwszego dnia laseroterapii. W 11. dniu badania odnotowano wygojenie zmian u badanych pacjentów. Z pracy wynika również, że 50,0% badanych pacjentów zgłaszało przejściowe uczucie palenia jamy ustnej po laseroterapii, które mijało w ciągu 1 godziny.

Z punktu widzenia chorego najistotniejszym parametrem jest nasilenie dolegliwości bólowych. Z powodu *OM* nierzadko należy wprowadzić ogólne leczenie przeciwbólowe. Utrata apetytu i złe samopoczucie negatywnie wpływa na leczenie choroby onkologicznej. Złagodzenie bólu jest zatem dla pacjenta najważniejszym celem i dowodem skuteczności terapii. W obecnym badaniu zaobserwowano znaczne zmniejszenie dolegliwości bólowych jamy ustnej u pacjentów z *oral mucositis* po zastosowaniu laseroterapii. Średnia wartość poziomu nasilenia bólu oceniona skalą VAS przed terapią laserem wynosiła 3,27, natomiast po leczeniu zmniejszyła się 1,50.

Podobne wyniki uzyskali Fiwek i wsp., którzy także odnotowali znamienne obniżenie natężenia bólu u pacjentów w wieku rozwojowym z *oral mucositis*, poddanych laseroterapii [89]. Również Vitale i wsp. zauważyli znaczne zmniejszenie dolegliwości bólowych po zastosowaniu laseroterapii (970nm) u pacjentów z *OM* [90]. Według autorów istotny spadek pojawił się po 3 dniach zabiegów w grupie badanej, a dopiero po 7 dniach w grupie kontrolnej (pacjenci, którzy mieli objawy *OM*, jednak nie wdrożono terapii laserem). Badania dotyczące przeciwbólowego działania laseroterapii prowadzili także inni autorzy. Wspomniani wcześniej Amadori i wsp. podzielili pacjentów z *OM* na dwie grupy [88]. W jednej z nich zastosowano laseroterapię (830 nm, 150 mW/cm², 30 s, 4,5 J). Stwierdzili istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia bólu w jamie ustnej dzieci objętych zabiegami, w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej, po 4. i 7. dniach od wystąpienia objawów. Podobnie zrobili Soares i wsp., dzieląc pacjentów na dwie grupy: w jednej stosowano laseroterapię złożoną z dwóch długości fali (dwa razy w tygodniu, 660nm i 808nm, 300 J/cm², 100mW), w drugiej grupie użyto wiązki światła o długości fali 660nm (dwa razy w tygodniu, 300 J/cm², 100mW) [91]. W obu grupach odnotowano obniżenie stopnia *OM*, jednak nie zauważono istotnego spadku dolegliwości bólowych. Autorzy zaznaczają jednak, że przy zastosowaniu mieszanej wiązki światła istotnie zmniejszyła się częstość stosowania leków przeciwbólowych. Nes i Posso przez 5 dni stosowali terapię z użyciem lasera o długości fali 830nm (35 J, 250 mW) u dorosłych pacjentów onkologicznych z objawami *OM* [92]. Odczucia pacjentów określano z pomocą skali VAS. Zauważono istotne zmniejszenie dolegliwości bólowych u badanych osób. Cauwels i wsp. w swoim badaniu zastosowali laseroterapię niskiej mocy (długość fali 830 nm, 150 mW) co 48 godzin, obserwując natychmiastowe działanie przeciwbólowe [73]. Mobadder i wsp. opisali przypadek 48-letniego pacjenta onkologicznego, u którego po radioterapii okolic głowy i szyi zdiagnozowano II° *OM* w skali WHO, suchość jamy ustnej i zaburzenia smaku [93]. Przez 5 dni, raz dziennie stosowano laseroterapię (laser diodowy, długość fali 980 nm, 4 J/punkt przez 12 sekund). Po upływie tego czasu zaobserwowano wygojenie zmian, wzrost wydzielania śliny i poprawę odczuwania smaku.

Prowadząc badania na modelach zwierzęcych Bayer i wsp. wywołali *OM* u szczurów, poprzez podanie 5-fluorouracylu i zranienie błony śluzowej jamy ustnej [94]. Zwierzęta podzielono na trzy grupy: kontrolną, badaną poddaną laseroterapii (940 nm, 7,14 J/cm² przez 5 dni) oraz badaną, w której zastosowano ozonoterapię (z użyciem Biozonix przez 5 dni). Oceniono poziom czynników mających działanie przeciwzapalne: czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF, ang. basic fibroblast growth factor), transformujący czynnik wzrostu nowotworów beta (TGF-β, ang. transforming growth factor beta) oraz płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF, ang. platelet-derived growth factor). Jak podają autorzy, wymienione czynniki pełnią kluczową rolę w gojeniu ran. Nie odnotowano istotnych różnic w poziomie TGF-β. Zauważono natomiast istotnie wyższy poziom bFGF i PDGF w grupie objętej laseroterapią, w porównaniu do grupy poddanej działaniu ozonu i kontrolnej. Interesujące badania przeprowadzili Cambier i wsp. [95]. Autorzy badali szybkość przewodzenia nerwowego po zastosowaniu lasera niskiej mocy (830nm). Zastosowano trzy różne schematy postępowania: A- 1,5 J/ punkt, 400 mW, B- 1,0 J/punkt, 140 mW, C- 0,5 J/punkt, 30 mW. W grupie poddanej terapii B zmniejszyła się szybkość przewodzenia nerwowego w miejscu naświetlania laserem. Autorzy sugerują, że może to tłumaczyć działanie przeciwbólowe światła lasera niskiej mocy.

W badaniu własnym brano pod uwagę umiejscowienie zmian i odnotowano, że u 88,5% pacjentów znajdowały się one na policzkach. W obrębie języka występowały u 50,0% pacjentów, a na wargach odsetek ten wynosił 38,5%. Najbardziej procesem chorobowym było objęte dno jamy ustnej (19,2%) oraz gardło (7,7%). Ustalono również korelację między nasileniem objawów zapalnych a lokalizacją. Wśród pacjentów ze zmianami w obrębie warg i gardła poprawa stanu miejscowego była istotnie większa niż w pozostałych lokalizacjach. W piśmiennictwie pojawiają się różnice dotyczące częstości umiejscowienia zmian *OM* w jamie ustnej w przebiegu chorób onkologicznych. Obserwacje w tym zakresie prowadzili Cauwels i wsp. oceniając lokalizację *OM* u belgijskich pacjentów pediatrycznych [73]. Zauważyli, że najczęściej (tj. u 51,0% badanych) objawy występowały na błonie śluzowej policzków, podobnie jak w obecnych badaniach.

U 19,0% chorych były to wargi, a zmiany na języku dotyczyły 10,0% pacjentów, natomiast dno jamy ustnej objęte było u 5,0% badanych. Te obserwacje pokrywają się częściowo z wynikami uzyskanymi w badaniu własnym. Chermetz i wsp. ocenili m. in. umiejscowienie owrzodzeń i zaczerwienienia w jamie ustnej u pacjentów w wieku rozwojowym z *OM* przed laseroterapią [72]. Najwięcej zmian o charakterze owrzodzeń odnotowano na policzkach, w dalszej kolejności na dolnej wardze, języku, dnie jamy ustnej, górnej wardze i podniebieniu. Yeon-Hee Lee i wsp. oceniali parametry *OM* u dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną i szpikową [22]. Ocenie poddano m. in. lokalizację zmian i odczucia subiektywne. Odnotowano wyższy poziom dyskomfortu podczas połykania, picia oraz snu u pacjentów z białaczką szpikową. W obu grupach występowały trudności w przyjmowaniu pokarmu. W opisanym badaniu oceniono również lokalizację zmian w jamie ustnej. Najczęściej zmiany pojawiały się na brzusznej części języka, następnie na policzkach, podniebieniu miękkim i dziąsłach. Warto zauważyć, jak poważne konsekwencje mogą mieć zmiany zapalne błony śluzowej w obrębie gardła i krtani. Tsuboi i wsp. opisują przypadek 10-letniej pacjentki z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej, u której wystąpiły owrzodzenia błony śluzowej wraz z obrzękiem sięgającym krtani [20]. Utrudniało to dziewczynce oddychanie i doprowadziło do konieczności zastosowania intubacji. Ribeiro i wsp., zajmując się omawianym problemem ocenili zmiany w jamie ustnej 42 dzieci z rozpoznaniem ALL [96]. Wykazali, że wśród powikłań leczenia onkologicznego występowały m.in. *oral mucositis*, dolegliwości bólowe przy przełykaniu, ból i trudności w mówieniu. Zmiany zapalne w obrębie warg pojawiały się u 2,4% do 50,0% pacjentów podczas 2 miesięcy badania. Woo i wsp. zwrócili uwagę, że wśród dorosłych objętych badaniem objawy *OM* występowały najczęściej w dnie jamy ustnej, na policzkach i brzusznej oraz bocznej powierzchni języka [68].

W trakcie przeprowadzanego badania zaobserwowano pomiędzy grupami różnice stężenia wybranych metaloproteinaz w ślinie. U pacjentów z *OM* przed wdrożeniem laseroterapii stwierdzono wyższe stężenie MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7 oraz spadek poziomu MMP-8 i MMP-9 w porównaniu do dzieci zdrowych.

W odniesieniu do grupy pacjentów onkologicznych bez zmian w jamie ustnej, w grupie osób z *OM* odnotowano wzrost stężenia MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8 i spadek poziomu MMP-9. Po laseroterapii zaobserwowano istotny spadek stężenia MMP-3 w ślinie badanych pacjentów. Odnotowano również nieznaczne obniżenie stężenia MMP-1, MMP-2, MMP-8 i wzrost poziomu MMP-7 i MMP-9, jednak nie były to istotne statystycznie zmiany. Wykazano również dodatnią korelację między poziomem MMP-1 i MMP-3 a stopniem *oral mucositis* i dolegliwościami bólowymi przed wdrożeniem terapii i korelację ujemną między stężeniem MMP-9 a nasileniem objawów klinicznych. Wyniki te zdają się potwierdzać związek pomiędzy poziomem wyżej wymienionych metaloproteinaz w ślinie, a obrazem klinicznym zmian w jamie ustnej. W piśmiennictwie niewiele jest doniesień na temat zmian stężenia i roli MMPs w ślinie pacjentów onkologicznych z objawami *oral mucositis*. Wyniki badania Silva i wsp. w którym oceniali poziom m. in. MMP-2 i MMP-9 w ślinie dorosłych pacjentów z *OM* poddanych przeszczepowi szpiku są nieco odmienne od uzyskanych przez nas [97]. Laseroterapia była wykonywana codziennie przez tydzień, z użyciem lasera diodowego o długości fali 660 nm ($4\text{J}/\text{cm}^2$, 40 mW). W 7 dniu projektu autorzy zaobserwowali istotny statystycznie wzrost poziomu MMP-2 w ślinie pacjentów z grupy badanej, porównując do grupy kontrolnej (pacjenci onkologiczni nie objęci terapią laserem), co nie jest zgodne z wynikami przeprowadzonego przeze mnie badania. W moim badaniu stężenie MMP-2 po laseroterapii obniżyło się. Warto również zwrócić uwagę, że autorzy nie odnotowali istotnych zmian poziomu MMP-9 w ślinie, jednak w grupie osób objętych laseroterapią stężenie to było nieznacznie wyższe, podobnie jak w badaniu własnym. Stwierdzili również znaczącą poprawę stanu klinicznego w grupie poddanej działaniu lasera niskiej mocy, co potwierdzają wykonane przez nas badania. Według Caley i wsp. MMP-1, MMP-3 i MMP-9 są głównymi regulatorami stężenia chemokin podczas gojenia się ran [60]. Rozkładają one chemokiny poprzez proteolizę, w celu ich całkowitego usunięcia lub wytworzenia antagonistów receptora. Można zatem wnioskować, że poprawa stanu klinicznego jamy ustnej po zastosowaniu lasera niskiej mocy, przebiegająca wraz ze spadkiem tych MMPs może wskazywać na ich działanie przeciwzapalne.

Interesujące wnioski wyciągnęli Lee i Kim, opisując rolę MMPs w przebiegu chorób zapalnych i infekcyjnych [98]. Podkreślają oni, że zaburzenie równowagi między stężeniem MMPs a tkankowymi inhibitorami metaloproteinaz (TIMPs, ang. tissue inhibitor metaloproteinases) prowadzi zazwyczaj do powstania odpowiedzi zapalnej. Uzyskane w badaniu własnym wyniki zdają się częściowo zgadzać z danymi opublikowanymi przez Oton-Leite i wsp. [99]. Autorzy zastosowali laseroterapię niskiej mocy z użyciem lasera diodowego (zastosowane parametry: 660 nm, 25 mW, 6,2 J/cm²) u dorosłych pacjentów z *OM*, z rozpoznaniem nowotworu okolicy głowy i szyi. Odnotowali nieistotne obniżenie stężenia MMP-2 i MMP-9 w ślinie po zastosowaniu lasera w porównaniu z grupą pacjentów z objawami zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, co w przypadku MMP-2 pokrywa się z wynikami uzyskanymi przez mnie. Niektórzy autorzy w celu wyjaśnienia związków pomiędzy laseroterapią a rolą MMPs w gojeniu *OM* prowadzili badania na zwierzętach. Al-Dasooqi i wsp. w swoim badaniu wywołali *mucositis* jelita u szczurów, a następnie oznaczali stężenia wybranych tkankowych metaloproteinaz [58]. Odnotowali początkowy spadek poziomu MMP-1, a następnie jej wzrost. Sugerują rolę tej metaloproteinazy w gojeniu zmian. Poziom MMP-2, MMP-3, MMP-9 i MMP-12 początkowo zmniejszał się, aby po 48 godzinach znacząco wzrosnąć. Autorzy sugerują, że wymienione metaloproteinazy odgrywają rolę w nasilaniu stanu zapalnego, ponieważ ich wzrost koreluje z największym zapalnym naciekiem jelita. Al-Azri i wsp. wywołali *oral mucositis* u szczurów, w celu oceny ekspresji tkankowych MMP-3 i MMP-9 [100]. Zaobserwowali oni wzrost MMP-3 i MMP-9 w nabłonku jamy ustnej szczurów co korelowało z jego ścieńczeniem, zanim jeszcze pojawiły się owrzodzenia. W przeprowadzonym badaniu własnym potwierdzono znamienne dodatnią korelację pomiędzy stopniem *OM* i odczuciami bólowymi pacjentów a stężeniem MMP-1 i MMP-3 oraz zmniejszenie poziomu MMP-9 u pacjentów z *oral mucositis* w odniesieniu do grupy kontrolnej. Shrivastava i Deshmukh donoszą o dwojakim działaniu MMP w przebiegu *OM* [62]. Z jednej strony ich rola jest pozytywna, gdyż rozkładają białka martwiczej tkanki, oczyszczając tym samym ranę i tworząc korzystne warunki dla nowopowstałych podczas gojenia komórek.

Z drugiej jednak strony autorzy podają, że metaloproteinazy niszczą jednocześnie białka macierzy pozakomórkowej. Ich zdaniem macierz ta stanowi rodzaj matrycy, na bazie której wzrastają nowe komórki po przyłączeniu się do niej. W swoim badaniu ustalili, że MMP-2, MMP-3, MMP-9 i MMP-24 hamują wzrost nowych komórek nabłonka. Badacze zastosowali spray zawierający inhibitory MMPs (Orosol®) u pacjentów z *OM* i zaobserwowali znaczącą poprawę stanu miejscowego i zmniejszenie dolegliwości bólowych w porównaniu do grupy kontrolnej. W przeciwieństwie do tych wyników Caley i wsp. opisują korzystny wpływ MMPs na gojenie ran [60]. Podają, że MMP-9 i MMP-2 wspomagają migrację komórek do obszaru zranienia, natomiast MMP-7 wymagana jest do nabłonkowania błony śluzowej. W pracy tej można też znaleźć informację, że nadekspresja MMP-1 powoduje opóźnienie nabłonkowania zmian. Przeprowadzone badanie własne wykazało znamienne dodatnią korelację pomiędzy stopniem *oral mucositis* a poziomem MMP-1. Oznacza to, że im wyższe było stężenie tej metaloproteinazy, rozwinęła się tym cięższa postać zapalenia jamy ustnej. Otrzymane wyniki zgadzają się częściowo z wynikami Yang i wsp., którzy przeprowadzili badania na fibroblastach skóry, stosując lasery niskiej mocy (zastosowano trzy różne długości fal: 633 nm, 520 nm i 450 nm, 3 mW/cm²) i ocenili m. in. stężenie wybranych metaloproteinaz [101]. Zaobserwowali znamienne spadki poziomu MMP-1, MMP-2 i MMP-9 (kolagenaz) w grupie, w której użyty był laser o długości fali 633 nm. W badaniu własnym również odnotowano obniżenie stężenia MMP-1 i MMP-2 po zastosowaniu LLLT, jednak nie była to zmiana istotna statystycznie. Warto zwrócić uwagę na opisywaną rolę metaloproteinaz i zmianę ich stężeń po zastosowaniu światła lasera w przebiegu innych jednostek chorobowych. Dos Anjos i wsp. ocenili wpływ laseroterapii na zmianę stężenia wybranych MMPs u szczurów [102]. U zwierząt tych wywołano zapalenie stawów, a następnie zastosowano terapię laserem niskiej mocy (830nm): w jednej grupie gęstość energii wyniosła 3 J/cm², w drugiej 30 J/cm². Zaobserwowano spadek stężenia MMP-2, MMP-3 i MMP-13 w grupie poddanej terapii z użyciem lasera o gęstości 3 J/cm², natomiast w drugiej grupie odnotowano spadek MMP-13 i MMP-14. W badaniu własnym również wystąpił istotny statystycznie spadek stężenia MMP-3 po zastosowaniu laseroterapii.

Kobus, Bagińska i wsp. odnotowali podwyższone stężenie MMP-2, MMP-8 i MMP-9 w ślinie pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w porównaniu do grupy kontrolnej, jednak jedynie różnica w poziomie MMP-9 była istotna statystycznie [103]. Wyniki te są inne niż w przeprowadzonym badaniu własnym, gdzie stężenie metaloproteinaz było wyższe wśród pacjentów z *OM* w odniesieniu do grupy kontrolnej, z wyjątkiem MMP-9, gdzie była odwrotna zależność. Cury i wsp. oceniali poziom angiogenezy i stężenie MMP-2 w wycinkach skóry u szczurów, które poddano laseroterapii z użyciem różnych parametrów (660 nm i 780 nm, 30 J/cm² i 40 J/cm²) [104]. Wymienieni autorzy określili tę metaloproteinazę jako znacznik przebudowy tkanki. Po laseroterapii odnotowano spadek stężenia MMP-2 przy jednoczesnym wzroście liczby naczyń krwionośnych. Wyniki te są zgodne z wynikami przeprowadzonego badania, gdzie po laseroterapii poziom MMP-2 obniżył się o połowę. Autorzy zauważyli także, że aktywność MMP-2 zależała od dawki użytej podczas laseroterapii, ponieważ istotny spadek poziomu tej metaloproteinazy zaobserwowano jedynie w grupie, w której użyto gęstości energii równej 40 J/cm². Stężenie metaloproteinaz oceniano także w przebiegu młodzieńczego nawracającego zapalenia ślinianek przyusznych. Rosbe i wsp. zauważyli wzrost MMP-2 i MMP-9 w ślinie pacjentów pediatrycznych z tym schorzeniem [105]. W badaniach Saarinen i wsp. wykazano wzrost MMP-9 i spadek MMP-8 w tych przypadkach [106]. Górska i Nędzi-Góra wykazały w swoich badaniach zwiększony poziom MMP-9 w ślinie pacjentów z przewlekłym zapaleniem przyzębia w porównaniu z grupą kontrolną [107]. Letra i wsp. wykazali, że w przebiegu przewlekłego ropnego zapalenia tkanek okołowierzchołkowych zwiększa się istotnie poziom MMP-2, MMP-7 i MMP-9 w porównaniu do grupy kontrolnej [108].

Analizując wyniki warto zwrócić także uwagę na różnice w poziomie MMPs wśród pacjentów z chorobą onkologiczną. Konopka i Brzezińska-Błaszczyk podkreślają, że aktywność i poziom MMPs w surowicy rośnie w przebiegu niemal wszystkich rodzajów nowotworów m.in. MMP-2, MMP-7, MMP-8 i MMP-13 [109]. Rysiak, Zaręba i Donejko opisywały rolę MMPs w raku piersi [55]. Podają, że podwyższone stężenie MMP-1 obserwuje się w nowotworach przewodu pokarmowego i raku piersi, wpływając na rozrost komórek nowotworowych.

Autorki zwracają także uwagę, że wzrost poziomu MMP-2 i MMP-9 koreluje z zaawansowaniem choroby onkologicznej. Warto również zaznaczyć, że wzrost MMP-9 może powodować obniżenie proliferacji limfocytów T. Natomiast, jak podają autorki, MMP-8 i MMP-11 może wykazywać działanie ochronne, zmniejszając inwazyjność komórek nowotworowych. Leppa i wsp. wykazali korelację między niskim poziomem MMP-2, a korzystniejszym rokowaniem u chorych z rakiem piersi i przerzutami do węzłów chłonnych [110]. Reiss i wsp. natomiast wykazali w badaniach na keratynocytach, że MMP-9 opóźnia gojenie tkanki [111]. Medeiros i wsp. przeprowadzili badania na zranionej skórze szczurów, stosując 2 lub 4 zabiegi laseroterapii (40 mW, 660 nm, 4 J/cm²) [112]. Odnotowali istotnie wyższe stężenie MMP-2 w tkankach, szczególnie w grupie która otrzymała więcej aplikacji światła lasera. Przyczyną tak rozbieżnych wyników może być fakt, że część badań dotyczyła skóry, a nie błony śluzowej jamy ustnej. Gojenie w tych dwóch miejscach przebiega inaczej, co może też przekładać się na stężenia MMPs. W piśmiennictwie opisywana jest rola metaloproteinaz w przebiegu różnych schorzeń zarówno u ludzi, jak i u zwierząt. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że pacjenci onkologiczni przyjmują dużą liczbę leków, które mogą wpływać na skład, a zatem i na wyniki badań śliny. Kolejną różnicą był wiek badanych pacjentów. Należy w tym miejscu zwrócić uwagę, jak różni autorzy opisują szeroką rolę MMPs zarówno w gojeniu ran, jak i zaburzeniu tego procesu. Z jednej strony metaloproteinazy zdają się mieć dobroczynny wpływ na tkanki organizmu, z drugiej natomiast mogą odpowiadać za pogorszenie rokowania i stanu pacjenta.

W badaniu własnym zauważono zmiany parametrów krwi u osób, u których wystąpiły objawy *oral mucositis*, porównując do grupy onkologicznych pacjentów bez zmian w jamie ustnej. Zaobserwowano istotny spadek liczby neutrofili i WBC, a także wzrost CRP pomiędzy grupami. PLT obniżyło się, jednak różnica nie była istotna statystycznie. Po zastosowanej laseroterapii zaobserwowano istotny wzrost WBC i neutrofili wśród badanych pacjentów. PLT nieznacznie wzrosło, jednak nie była to znamienna różnica. CRP uległo obniżeniu, ale jego wartość nadal utrzymywała się na istotnie wysokim poziomie, porównując z grupą badaną bez *OM*.

Czechowska i wsp. opisali białka ostrej fazy, jako biomarkery stanu zapalnego w różnych chorobach jamy ustnej. Jednym z wyżej wymienionych białek jest CRP. Autorzy podają, że rolą tych białek jest kontrola procesu stanu zapalnego poprzez eliminację produktów rozpadu tkanek, ograniczanie wtórnego ich uszkodzenia przez proteiny czy regulacja migracji neutrofilów. Warto zwrócić uwagę, że osoczowe stężenie CRP w surowicy pacjentów zmienia się w przebiegu różnych jednostek chorobowych np. aft nawracających czy zapaleniu ślinianek. Stężenie tego białka wzrosło u osób z ostrym ropniem zębopochodnym, jednak po prawidłowym leczeniu jego poziom zmniejszył się [113]. Spadek CRP zaobserwowano w badaniu własnym, ale różnice przed i po terapii nie były znamienne statystycznie. Jak donoszą Orzędała-Kosztel i wsp. u pacjentów onkologicznych stężenie CRP nie wraca tak szybko do wartości prawidłowych jak w przebiegu procesów zapalnych [114]. Jako przyczynę podają ogniska martwicy guza, które powstają po leczeniu przeciwnowotworowym. Pels odnotowała obniżoną liczbę neutrofilów u pacjentów z *OM*, u których doszło do infekcji grzybiczej tych zmian [115]. Zwróciła także uwagę, że owrzodzenia w jamie ustnej goją się szybciej w momencie poprawy parametrów krwi. Chermetz i wsp. zaobserwowali podobne zmiany, odnotowując istotny wzrost liczby neutrofilów i WBC w trakcie stosowania laseroterapii wysokiej mocy [72]. Parametry krwi oceniano w 1., 4. i 11. dniu badania. Ribeiro i wsp. oceniali czynniki ryzyka rozwoju ciężkich postaci *OM* u pacjentów pediatrycznych, podając, że zmniejszenie liczby płytek krwi może być jednym z nich [116]. Venkataraghavan i wsp. podają natomiast, że zmniejszona liczba płytek krwi może być przyczyną częstszych stanów zapalnych dziąseł wśród pediatrycznych pacjentów onkologicznych [79]. Abramoff i wsp. stosowali laseroterapię (długość fali 685 nm, 35 mW, 72 J/cm², czas naświetlania 54 sekundy) wśród onkologicznych pacjentów zarówno jako leczenie zmian *OM* już istniejących, ale także profilaktycznie [117]. Zaobserwowali, że nawet przy obniżonej liczbie neutrofilów we krwi (<2000/mm³) po zastosowaniu światła lasera dochodziło do złagodzenia objawów klinicznych, a pacjenci odczuwali mniejsze dolegliwości bólowe.

Wyniki przeprowadzonych badań własnych potwierdzają spostrzeżenia Abramoff i wsp., bowiem u dzieci z *oral mucositis* u których zastosowana została laseroterapia istotnie zmniejszyły się dolegliwości bólowe i następowała poprawa stanu miejscowego. Podsumowując uzyskane w tym badaniu wyniki można stwierdzić, że aplikacja światła lasera niskiej mocy skutecznie łagodzi objawy kliniczne i dolegliwości bólowe związane z *oral mucositis*.

Wnioski

Podsumowując uzyskane w tym badaniu wyniki można stwierdzić, że:

1. Stosowanie lasera niskiej mocy spowodowało istotne zmniejszenie dolegliwości bólowych i złagodzenie objawów klinicznych *oral mucositis* u dzieci poddanych chemioterapii.
2. Pacjenci onkologiczni mieli inne nawyki niż osoby zdrowe, co miało wpływ na różnice w intensywności próchnicy.
3. Zmiany o charakterze *oral mucositis* dotyczyły najczęściej policzków i języka.
4. Lokalizacja *oral mucositis* miała wpływ na zmianę stopnia nasilenia objawów.
5. Stopień *oral mucositis* i nasilenie dolegliwości bólowych miały wpływ na liczbę wykonanych zabiegów laseroterapii.
6. Wykazano istotne różnice w stężeniach MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9 w ślinie pacjentów z *oral mucositis* w porównaniu do osób zdrowych. Po zastosowaniu laseroterapii nastąpiło istotne obniżenie stężenia MMP-3 w ślinie.
7. Istniały różnice w wartościach poziomu białka C-reaktywnego, liczbie białych krwinek i neutrofilii pomiędzy pacjentami ze zmianami w jamie ustnej i bez zmian.

Piśmiennictwo

1. Chen X, Pan J, Wang S, Hong S, Hong S, He S. The epidemiological trend of acute myeloid leukemia in childhood: A population-based analysis. *J Cancer*. 2019;10(20):4824-4835. doi:10.7150/jca.32326
2. Walentyna Balwierz, Małgorzata Czogała KP-W, Teofila Książek, Karolina Bukowska-Strakova WC, Tomasz Szczepański, Krzysztof Kałwak JS. Standardy postępowania diagnostycznego w ostrych białaczkach szpikowych i przewlekłej białaczce szpikowej u dzieci. *Przegląd Pediatryczny*. 2019;48(3):23-32.
3. Shahriari M, Shakibazad N, Haghpanah S, Ghasemi K. Extramedullary manifestations in acute lymphoblastic leukemia in children: a systematic review and guideline-based approach of treatment. *Am J Blood Res*. 2020;10(6):360-374.
4. Kaplan JA. Leukemia in children. *Pediatr Rev*. 2019;40(7):319-331. doi:10.1542/pir.2018-0192
5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405. doi:10.1182/blood-2016-03-643544
6. Dong Y, Shi O, Zeng Q, et al. Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between 1990 and 2017. *Exp Hematol Oncol*. 2020;9(1):1-11. doi:10.1186/s40164-020-00170-6
7. Bordbar M, Jam N, Karimi M, et al. The survival of childhood leukemia: An 8-year single-center experience. *Cancer Rep*. 2023;(June 2022):1-7. doi:10.1002/cnr2.1784
8. Prochorec-Sobieszek M. 1.2. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego. *Onkol w Prakt Klin - Eduk*. 2020;6(A):19-37.
9. Didkowska J, Wojciechowska U, Gierczyński J, et al. Zachorowalność i umieralność u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999 – 2013 Morbidity and mortality of patients with chronic lymphocytic leukemia in Poland between 1999 and 2013. *Hematol Clin Pract*. 2016;7(2):108-116. doi:10.5603/Hem.2016.0013

10. Program kontroli jakości w diagnostyce ostrej białaczki u dzieci na lata 2019-2021. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-kontroli-jakosci-w-diagnostyce-ostrej-bialaczki-u-dzieci-na-lata-2019-2021>
11. Wojciech Leśniak, Doboszyńska A. Objawy stomatologiczne chorób ogólnych. *Wybrane Probl kliniczne*. Published online 2014:9-13.
12. Cammarata-scalisi F, Girardi K, Strocchio L, et al. Oral Manifestations and Complications in Childhood Acute Myeloid Leukemia. :1-11.
13. Júlio César Cordova Maciel , Cláudio Galvão de Castro Jr , Algemir Lunardi Brunetto, Luciane Pons Di Leone HED da S. Oral Health and Dental Anomalies in Patients Treated for Leukemia in Childhood and Adolescence. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;(February):1388-1389. doi:10.1002/pbc
14. Flores AP, Monti CF, Brunotto M. Dental and Chronological Age in Children Under Oncological Treatment. *J Forensic Sci*. 2015;60(2):453-456. doi:10.1111/1556-4029.12678
15. Kozarzewska M, Daszkiewicz M, Olczak-Kowalczyk D, Dembowska-Bagińska B. Zmiany patologiczne w jamie ustnej u pacjentów poddanych terapii przeciwnowotworowej. *Nowa Stomatol*. 2009;3:59-63.
16. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun R-J, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(6):400-422. doi:10.3322/caac.21157
17. Beech N, Robinson S, Porceddu S, Batstone M. Dental management of. *Aust Dent J*. 2014;59(1):c. doi:10.1111/adj.12134
18. Chan CWH, Law BMH, Wong MMH, et al. Oral mucositis among Chinese cancer patients receiving chemotherapy: Effects and management strategies. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2021;17(2):e10-e17. doi:10.1111/ajco.13349
19. Mazhari F, Shirazi AS, Shabzندهdar M. Management of oral mucositis in pediatric patients receiving cancer therapy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(3):c. doi:10.1002/pbc.27403
20. Tsuboi K, Tsuboi N, Sakamoto K, et al. Life-threatening oral mucositis following chemotherapy in a pediatric patient. *Clin Case Reports*. 2021;9(6):c. doi:10.1002/ccr3.4356
21. Vitale MC, Modaffari C, Decembrino N, Zhou FX, Zecca M, Defabianis P.

- Preliminary study in a new protocol for the treatment of oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and chemotherapy (CT). *Lasers Med Sci.* 2017;32(6):1423-1428.
doi:10.1007/s10103-017-2266-y
22. Lee YH, Hong J, Kim I, Choi Y, Park HK. Prospective evaluation of clinical symptoms of chemotherapy-induced oral mucositis in adult patients with acute leukemia: A preliminary study. *Clin Exp Dent Res.* 2020;6(1):90-99.
doi:10.1002/cre2.253
 23. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med.* 2017;6(12):c. doi:10.1002/cam4.1221
 24. Valéra MC, Noirrit-Esclassan E, Pasquet M, Vaysse F. Oral complications and dental care in children with acute lymphoblastic leukaemia. *J Oral Pathol Med.* 2015;44(7):483-489. doi:10.1111/jop.12266
 25. Elad S, Kin K, Cheng F, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2020;126(19):4423-4431. doi:10.1002/cncr.33100
 26. Mosel DD, Bauer RL, Lynch DP, Hwang ST. Oral complications in the treatment of cancer patients. *Oral Dis.* 2011;17(6):550-559. doi:10.1111/j.1601-0825.2011.01788.x
 27. Quinn B, Edition F. European Oral Care in Cancer Group. Oral Care Guidance and Support. *Eur Oral Care Cancer Gr.* Published online 2017:1-17.
<http://www.eocc.co.uk/guidance/>
 28. Hayashi K, Onda T, Honda H, et al. Effects of ozone nano-bubble water on mucositis induced by cancer chemotherapy. *Biochem Biophys Reports.* 2019;20(January):100697. doi:10.1016/j.bbrep.2019.100697
 29. Gholizadeh N, Sheykhbaehaei N, Sadat M, Afshar S. New Treatment Approaches of Oral Mucositis : A Review of Literature. Published online 2016:66-72.
doi:10.4103/2321-8568.190319
 30. U.S. Department of health and human services. Common Terminology Criteria

- for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Published online 2017.
31. Sung L, Tomlinson GA, Greenberg ML, et al. Validation of the Oral Mucositis Assessment Scale in Pediatric Cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49:149-153. doi:10.1002/pbc
 32. Oton-leite F, Silva GBL. Effect of Low-Level Laser Therapy on Chemoradiotherapy-Induced Oral Mucositis and Salivary Inflammatory Mediators in Head and Neck Cancer Patients. 2015;305(February):296-305. doi:10.1002/lsm.22349
 33. Reyes-Gibby CC, Wang J, Zhang L, et al. Oral microbiome and onset of oral mucositis in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 2020;126(23):5124-5136. doi:10.1002/cncr.33161
 34. Murphy BA, Gilbert J. Oral cancers: Supportive care issues. *Periodontol 2000*. 2011;57(1):118-131. doi:10.1111/j.1600-0757.2011.00394.x
 35. de Farias Gabriel A, Silveira FM, Curra M, et al. Risk factors associated with the development of oral mucositis in pediatric oncology patients: Systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2021;(January):1-17. doi:10.1111/odi.13863
 36. Błaszczuk E, Mielżyńska-Švach D. Wykorzystanie komórek nabłonkowych z jamy ustnej w monitoringu biologicznym ludzi. *Med Środowiskowa-Environmental Med*. 2012;15(4):129-138.
 37. Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM, et al. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. *Support Care Cancer*. 2013;21(7):2075-2083. doi:10.1007/s00520-013-1810-y
 38. Dyszkiewicz M, Shaw H. Ocena stanu błony śluzowej jamy ustnej u pacjentów leczonych radio – i chemioterapią Status of the Oral Mucosa in Patients Undergoing Radio – and Chemotherapy. *Dent Med Probl*. 2009;46(1):89-93.
 39. Sunavala-Dossabhoy G, Abreo F, Timiri Shanmugam PS, Caldito G. Histopathologic grading of oral mucositis. *Oral Dis*. 2015;21(3):355-360. doi:10.1111/odi.12287
 40. Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: Novel insights and opportunities. *J Support Oncol*. 2007;5(9 SUPPL. 4):3-11.

41. Stringer AM, Logan RM. The role of oral flora in the development of chemotherapy-induced oral mucositis. *J Oral Pathol Med.* 2015;44(2):81-87. doi:10.1111/jop.12152
42. Georgiou M, Patapatiou G, Domoxoudis S, Pistevou-Gompaki K. Oral mucositis: Understanding the pathology and management. *Hippokratia.* 2012;16(3):215-216.
43. Bryk D, Olejarz W, Zapolska-Downar D. Mitogen-activated protein kinases in atherosclerosis. *Postepy Hig Med Dosw.* 2014;68:10-22. doi:10.5604/17322693.1085463
44. Barasch A, Epstein JB. Management of cancer therapy-induced oral mucositis. *Dermatol Ther.* 2011;24(4):424-431. doi:10.1111/j.1529-8019.2011.01434.x
45. Zalewska T, Ziemka-Nałęcz M. Przekaznictwo sygnału z macierzy zewnątrzkomórkowej. *Zimowa Szk Inst Farmakol PAN.* Published online 2004. [http://rcin.org.pl/Content/69655/PDF/Przekaznictwo sygnału z macierzy zewnatrzkomorkowej.pdf](http://rcin.org.pl/Content/69655/PDF/Przekaznictwo_sygnalu_z_macierzy_zewnatrzkomorkowej.pdf)
46. Miranda-Silva W, Gomes-Silva W, Zadik Y, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis: sub-analysis of current interventions for the management of oral mucositis in pediatric cancer patients. *Support Care Cancer.* 2020;(3). doi:10.1007/s00520-020-05803-4
47. Pandarathodiyil AK, Anil S. Lasers and their Applications in the Dental Practice Lasers and their Applications in the Dental Practice. 2021;(November 2020). doi:10.19070/2377-8075-20000205
48. Burdzy D, Ozga D, Kosydar-Bochenek J, Burdzy K, Lewandowski B. Zastosowanie laserów w terapii wybranych problemów skórnych. Przegląd metod. *Kosmetologia Estet.* 2017;6:645-652.
49. Pyszora A, Adamczyk A. Zastosowanie niskoenergetycznego promieniowania laserowego w leczeniu bólu. *Pol Med Paliatywna.* 2005;4(3):127-132.
50. Moseley Trevor ZG. Association of University Radiation Protection Officers Guidance on the safe use of lasers in education and research. *Assoc Univ Radiat Prot Off Guid Note No 7.* 2012;(7).
51. Dhobley A, Sharma Thombre A, Sharma A, Deoghare A, Billaiya P, Dhopte A.

- Healing With Low Level Laser Therapy: A Review. *Ann RSCB*. 2021;25(4):3918-3921. <http://annalsofrscb.ro>
52. Waasdorp M, Krom BP, Bikker FJ, van Zuijlen PPM, Niessen FB, Gibbs S. The bigger picture: Why oral mucosa heals better than skin. *Biomolecules*. 2021;11(8):1-22. doi:10.3390/biom11081165
 53. Tang D, Kang R, Coyne CB, Zeh HJ, Lotze MT. PAMPs and DAMPs: signal Os that spur autophagy and immunity. *Immunol Rev*. 2012;249(1):158-175. doi:10.1111/j.1600-065X.2012.01146.x
 54. Gieryńska M, Schollenberger A. Molekularne rozpoznawanie zakażeń wirusowych – stymulacja odpowiedzi immunologicznej. *Postepy Hig Med Dosw*. 2011;65:299-313. doi:10.5604/17322693.945199
 55. Zaręba I, Donejko M, Rysiak E. Znaczenie i przydatność diagnostyczna metaloproteinaz w raku piersi. *Nowotw J Oncol*. 2014;64(6):491-495. doi:10.5603/NJO.2014.0085
 56. Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2001;17:463-516.
 57. Wysocka A, Giziński S, Lechowski R. Metaloproteinazy macierzy – ich struktura oraz znaczenie. *Życie Weter*. Published online 2014:223-227.
 58. Al-Dasooqi N, Gibson RJ, Bowen JM, Logan RM, Stringer AM, Keefe DM. Matrix metalloproteinases are possible mediators for the development of alimentary tract mucositis in the dark agouti rat. *Exp Biol Med*. 2010;235(10):1244-1256. doi:10.1258/ebm.2010.010082
 59. Łapka A., Goździalska A. JJ. Rola metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej w nowotworach piersi, ze szczególnym uwzględnieniem roli żelatynazy A oraz żelatynazy B. *Postępy Biol komórki*. 2006;4(4):683-695.
 60. Caley MP, Martins VLC, O'Toole EA. Metalloproteinases and Wound Healing. *Adv Wound Care*. 2015;4(4):225-234. doi:10.1089/wound.2014.0581
 61. Al-Dasooqi N, Gibson RJ, Bowen JM, Keefe DM. Matrix metalloproteinases: Key regulators in the pathogenesis of chemotherapy-induced mucositis? *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;64(1):1-9. doi:10.1007/s00280-009-0984-y
 62. Shrivastava R, Deshmukh S. A New Therapeutic Approach to Treat Oral

- Mucositis Using Specific MMP Blockers in an Osmotically Active Solution. *J Cancer Res Treat.* 2013;1(1):4-11. doi:10.12691/jcrt-1-1-2
63. Kaczmarek U. Etiologia i epidemiologia próchnicy zębów w wieku rozwojowym. In: Olczak-Kowalczyk D, Szczepańska J, Kaczmarek U, eds. *Współczesna Stomatologia Wieków Rozwojowego.* Otwock, I. Med Tour Press; 2017:261-274.
 64. Venham L, Bengston D, Cipes M. Children's response to sequential dental visits. *J Dent Res.* 1977;56(5):454-459. doi:10.1177/00220345770560050101
 65. Curra M, Gabriel AF, Ferreira MBC, et al. Incidence and risk factors for oral mucositis in pediatric patients receiving chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2021;29(11):6243-6251. doi:10.1007/s00520-021-06199-5
 66. Otmani N, Alami R, Hessissen L, Mokhtari A, Soulaymani A, Khattab M. Determinants of severe oral mucositis in paediatric cancer patients: A prospective study. *Int J Paediatr Dent.* 2011;21(3):210-216. doi:10.1111/j.1365-263X.2011.01113.x
 67. Proc P, Szczepańska J, Zubowska M, Wyka K, Młynarski W. Salivary immunoglobulin A level during steroids and chemotherapy treatment administered in remission induction phase among pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(42):1-5. https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2020/10160/Salivary_immunoglobulin_A_level_during_steroids.87.aspx
 68. Woo S -B, Sonis ST, Monopoli MM, Sonis AL. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer.* 1993;72(5):1612-1617. doi:10.1002/1097-0142(19930901)72:5<1612::AID-CNCR2820720520>3.0.CO;2-Q
 69. De Mendonça RMH, De Araújo M, Levy CE, et al. Oral Mucositis in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients: Evaluation of Microbiological and Hematological Factors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2015;32(5):322-330. doi:10.3109/08880018.2015.1034819
 70. Olszewska K, Mielnik-Błaszczak M. Ocena częstości występowania mucositis

- w jamie ustnej u dzieci w trakcie leczenia przeciwnowotworowego. *Nowa Stomatol.* 2017;22(1):3-12. doi:10.5604/14266911.1235805
71. Cheng KKF, Molassiotis A, Chang AM, Wai WC, Cheung SS. Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. *Eur J Cancer.* 2001;37(16):2056-2063. doi:10.1016/S0959-8049(01)00098-3
 72. Chermetz M, Gobbo M, Ronfani L, et al. Class IV laser therapy as treatment for chemotherapy-induced oral mucositis in onco-haematological paediatric patients : a prospective study. Published online 2014:441-449. doi:10.1111/ipd.12090
 73. Cauwels RGEC, Martens LC. Low level laser therapy in oral mucositis : a pilot study. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2011;12(2):118-123.
 74. Karolewska E, Kozłowski Z, Konopka T, Mendak M. Zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej w przebiegu białaczek u dzieci – obraz kliniczny. *Dent Med Probl.* 2004;41(4):675-681.
 75. Krasuska-Sławińska E, Dembowska-Bagińska B, Brożyna A, Olczak-Kowalczyk D. Stan higieny jamy ustnej u dzieci i młodzieży w trakcie chemioterapii przeciwnowotworowej. *Nowa Stomatol.* 2014;19(1):11-14.
 76. Olczak-kowalczyk D, Bożena D-B, Ewa K-S. Potrzeby w zakresie leczenia choroby próchnicowej u dzieci niepozostających pod stałą opieką stomatologiczną po zakończeniu terapii przeciwnowotworowej. *Dent Med Probl.* 2010;47(3):297-303.
 77. Doğan C, Haytaç C, Antmen B, et al. Oral health status in children with acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *Turkish J Hematol.* 2001;18(3):179-183. doi:10.1016/j.critrevonc.2011.11.003
 78. Nasim VS, Shetty YR, Hegde AM, Vs N, Hegde AM. Dental health status in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Pediatr Dent.* 2007;31(3):210-213. doi:10.17796/jcpd.31.3.73mu542187175700
 79. Venkataraghavan K, Majithia U, Choudhary P, Trivedi K, Shah S. Relationship between oral health status and hematological values in pediatric leukemic patients: an evaluative survey. *J Contemp Dent Pract.* 2014;15(5):614-617.

doi:10.5005/jp-journals-10024-1588

80. Hong CHL, Gueiros LA, Fulton JS, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2019;27(10):3949-3967. doi:10.1007/s00520-019-04848-4
81. Cabrera-jaime S, Martínez C, Ferro-garcía T, Giner-boya P. European Journal of Oncology Nursing Efficacy of Plantago major , chlorhexidine 0.12 % and sodium bicarbonate 5 % solution in the treatment of oral mucositis in cancer patients with solid tumour : A feasibility randomised triple-blind phase III clinic. *Eur J Oncol Nurs*. 2018;32:40-47. doi:10.1016/j.ejon.2017.11.006
82. Rojas de Morales T, Zambrano O, Rivera L, et al. Oral-disease prevention in children with cancer: testing preventive protocol effectiveness. *Med oral organo Of la Soc Esp Med Oral y la Acad Iberoam Patol y Med Bucal*. 2001;6(5):326-334.
83. Karaman K, Sarica A, Tunc SK, Karaman S. Is Low-level Laser Therapy a Candidate to Be a Good Alternative in the Treatment of Mucositis in Childhood Leukemia? *J Pediatr Hematol Oncol*. 2022;44(1):e199-e203. doi:10.1097/MPH.0000000000002306
84. Karolewska E, Konopka T. Algorytm stomatologicznego postępowania profilaktyczno-leczniczego u dzieci z białaczkami. *Czas Stomatol*. 2006;59(4):245-252.
85. Wagner VP, Sant M, Filho A. Influence of different energy densities of laser phototherapy on oral wound healing phototherapy on oral wound healing. *J Biomed Opt*. 2023;18(12). doi:10.1117/1.JBO.18.12.128002
86. Gobbo M, Verzegnassi F, Ronfani L, Zanon D, Melchionda F, Bagattoni S, Majorana A, Bardellini E, Mura R, Piras A, Petris MG, Mariuzzi ML, Barone A, Merigo E, Decembrino N, Vitale MC, Berger M, Defabianis P, Biasotto M, Ottaviani G ZG. Multicenter randomized, double-blind controlled trial to evaluate the efficacy of laser therapy for the treatment of severe oral mucositis induced by chemotherapy in children: laMPO RCT. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(8):e27098. doi:10.1002/pbc.27098

87. Arbabi-Kalati F, Arbabi-Kalati F, Moridi T. Evaluation of the effect of low level laser on prevention of chemotherapy-induced mucositis. *Acta Med Iran.* 2013;51(3):157-162.
88. Amadori F, Bardellini E, Conti G, Pedrini N, Schumacher RF, Majorana A. Low-level laser therapy for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in childhood : a randomized double-blind controlled study. *Lasers Med Sci.* Published online 2016:3-8. doi:10.1007/s10103-016-1975-y
89. Fiwek P, Emerich K, Irga-Jaworska N, Pomiecko D. Photobiomodulation Treatment in Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Young Haematological Patients-A Pilot Study. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(8). doi:10.3390/medicina58081023
90. Vitale MC, Modaffari C, Decembrino N, Zhou FX, Zecca M, Defabianis P. Preliminary study in a new protocol for the treatment of oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and chemotherapy (CT). Published online 2017. doi:10.1007/s10103-017-2266-y
91. Soares RG, Farias LC, Soares A, et al. Treatment of mucositis with combined 660- and 808-nm-wavelength low-level laser therapy reduced mucositis grade , pain , and use of analgesics : a parallel , single-blind , two-arm controlled study. Published online 2018.
92. Nes A, Posso M. Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity lasers. *Int Nurs Rev.* 2005;52(1):68-72. doi:10.1111/j.1466-7657.2004.00401.x
93. Mobadder M El, Farhat F, Mobadder W El, Nammour S. Photobiomodulation Therapy in the Treatment of Oral Mucositis , Dysgeusia and Oral Dryness as Side-Effects of Head and Neck Radiotherapy in a Cancer Patient : A Case Report. *Dent J.* 2018;6(64):4-9. doi:10.3390/dj6040064
94. Bayer S, Kazancioglu HO, Acar AH, Demirtas N. Comparison of laser and ozone treatments on oral mucositis in an experimental model. *Lasers Med Sci.* 2017;32(3):673–677. doi:10.1007/s10103-017-2166-1
95. Cambier D, Blom K, Witvrouw E, Ollevier G, Muynck M De, Vanderstraeten

- G. The Influence of Low Intensity Infrared Laser Irradiation on Conduction Characteristics of Peripheral Nerve : A Randomised , Controlled , Double Blind Study on the Sural Nerve. Published online 2000:195-200.
96. Ribeiro ILA, Limeira RRT, Dias de Castro R, et al. Oral Mucositis in Pediatric Patients in Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(12). doi:10.3390/ijerph14121468
 97. Silva GBL, Sacono NT, Othon-Leite AF, et al. Effect of low-level laser therapy on inflammatory mediator release during chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized preliminary study. *Lasers Med Sci*. 2014;30(1):117-126. doi:10.1007/s10103-014-1624-2
 98. Lee HS, Kim WJ. The Role of Matrix Metalloproteinase in Inflammation with a Focus on Infectious Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23.
 99. Oton-Leite AF, Silva GBL, Morais MO, et al. Effect of low-level laser therapy on chemoradiotherapy-induced oral mucositis and salivary inflammatory mediators in head and neck cancer patients. *Lasers Surg Med*. 2015;47(4):296-305. doi:10.1002/lsm.22349
 100. Al-azri AR, Gibson RJ, Bowen JM, Stringer AM, Keefe DM, Logan RM. Involvement of matrix metalloproteinases (MMP-3 and MMP-9) in the pathogenesis of irinotecan-induced oral mucositis. *J Oral Pathol Med*. 2015;44:459-467. doi:10.1111/jop.12255
 101. Yang T, Nguyen L, Hsiao Y, Pan L. Biophotonic Effects of Low-Level Laser Therapy at Different Wavelengths for Potential Wound Healing. *Photonics*. 2022;9(8):591.
 102. dos Anjos LMJ, Quirino-Teixeira AC, Hottz ED, da Fonseca A de S, Gameiro J, de Paoli F. Photobiomodulation effects in metalloproteinases expression in zymosan-induced arthritis. *Lasers Med Sci*. 2022;37(9):3661-3670. doi:10.1007/s10103-022-03647-4
 103. Kobus A, Bagińska J, Łapińska-Antończuk J, Ławicki S, Kierklo A. Levels of Selected Matrix Metalloproteinases, Their Inhibitors in Saliva, and Oral Status in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients vs. Healthy Controls. Abdalla AI, ed. *Biomed Res Int*. 2019;2019:7420345. doi:10.1155/2019/7420345

104. Cury V, Moretti AIS, Assis L, et al. Low level laser therapy increases angiogenesis in a model of ischemic skin flap in rats mediated by VEGF, HIF-1 α and MMP-2. *J Photochem Photobiol B*. 2013;125:164-170. doi:10.1016/j.jphotobiol.2013.06.004
105. Rosbe KW, Milev D, Chang JL. Effectiveness and Costs of Sialendoscopy in Pediatric Patients With Salivary Gland Disorders. *Laryngoscope*. 2015;125(December):2805-2809. doi:10.1002/lary.25384
106. Saarinen R, Pitkäranta A, Kolho K-L, Tervahartiala T, Sorsa T, Lauhio A. Decreased salivary matrix metalloproteinase-8 reflecting a defensive potential in juvenile parotitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;80:74-77. doi:https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.11.012
107. Nędzi-Góra M, Górska R. Stężenie metaloproteinazy 9 w ślinie pacjentów z zapaleniem przyzębia – doniesienie wstępne. *Dent Med Probl*. 2002;39(1):47-53.
108. Letra A, Ghaneh G, Zhao M, et al. MMP-7 and TIMP-1 , New Targets in Predicting Poor Wound Healing in Apical Periodontitis. *J Endod*. 2013;39(9):1141-1146. doi:10.1016/j.joen.2013.06.015
109. Konopka Ł, Brzezińska-Błaszczuk E. Rola metaloproteinaz w chorobach jamy ustnej – nowe możliwości terapii. *Dent Med Probl*. 2008;45(3):229-235.
110. Leppa S, Saarto T, Vehmanen L, Blomqvist C, Elomaa I. A High Serum Matrix Metalloproteinase-2 Level Is Associated with an Adverse Prognosis in Node-Positive Breast Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10:1057-1063.
111. Reiss MJ, Han Y-P, Garcia E, Goldberg M, Yu H, Garner WL. Matrix metalloproteinase-9 delays wound healing in a murine wound model. *Surgery*. 2010;147(2):295-302. doi:10.1016/j.surg.2009.10.016
112. Medeiros ML De, Araújo-filho I, Maria E. Effect of low-level laser therapy on angiogenesis and matrix metalloproteinase-2 immunoexpression in wound repair. *Lasers Med Sci*. 2017;(November 2019). doi:10.1007/s10103-016-2080-y
113. Czechowska E, Kuras M, Sokalski J. Białka ostrej fazy jako biomarkery stanu zapalnego w wybranych jednostkach chorobowych jamy ustnej oraz w ocenie skuteczności ich terapii na podstawie przeglądu piśmiennictwa. *Dent Med Probl*.

2012;49(1):57-61.

114. Orzędała-Koszel U, Bachanek T, Karczmarek-Borowska B. Białko C-reaktywne jako czynnik diagnostyczny w stanach zapalnych jamy ustnej i chorobach nowotworowych. *Dent Med Probl.* 2005;42(1):131-136.
115. Pels E. Oral mucositis in children suffering from acute lymphoblastic leukaemia. *Współczesna Onkol.* 2012;16(1):12-15. doi:10.5114/wo.2012.27331
116. Ribeiro ILA, Melo ACR de, Limão NP, Bonan PRF, Lima Neto E de A, Valença AMG. Oral Mucositis in Pediatric Oncology Patients: A Nested Case-Control to a Prospective Cohort. *Braz Dent J.* 2020;31(1):78-88. doi:10.1590/0103-6440201802881
117. Abramoff MMF, Lopes NNF, Lopes LA, et al. Low-Level Laser Therapy in the Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Young Patients. *Photomed Laser Surg.* 2008;26(4):393-400. doi:10.1089/pho.2007.2144

Streszczenie w języku polskim

WSTĘP

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (ang. *oral mucositis*, *OM*) jest częstym skutkiem ubocznym chemio- i radioterapii, wykorzystywanych w leczeniu nowotworów. Objawami klinicznymi są zaczerwienienia błony śluzowej, a także pojawiające się z czasem owrzodzenia, które mogą być przyczyną bólu oraz wtórnych zakażeń grzybiczych i bakteryjnych. Może to pogarszać rokowanie i możliwości leczenia choroby podstawowej. Światło lasera niskiej mocy jest absorbowane przez komórki, powodując szereg zmian w ich metabolizmie. Metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej (MMPs) biorą udział w wielu procesach organizmu, zarówno fizjologicznych jak i patologicznych.

CEL PRACY

Głównym celem pracy była ocena skuteczności lasera o niskiej mocy w leczeniu *oral mucositis* u dzieci z chorobą nowotworową.

MATERIAŁ I METODY

Grupę badaną stanowiło 43 pacjentów z rozpoznaną chorobą onkologiczną w wieku 2-18 lat. Grupa została podzielona na dwie podgrupy: pacjenci z objawami *oral mucositis* i pacjenci bez zmian w jamie ustnej. Do grupy kontrolnej zakwalifikowano 21 zdrowych pacjentów. Przeprowadzono badanie stomatologiczne podmiotowe i przedmiotowe. W przypadku pacjentów onkologicznych zebrano wywiad, dotyczący choroby podstawowej i protokołu leczenia. U pacjentów z *OM* określono lokalizację zmian, stopień ich nasilenia według skali WHO oraz poziom bólu z użyciem wizualnej skali analogowej VAS. Dzieci te zostały poddane laseroterapii (z użyciem lasera diodowego CTL 1106MX o długości fali 810nm). Zastosowano parametry: 4J, 110 mW, 36 sekund/na każdy punkt. Zabiegi wykonywano codziennie do zmniejszenia lub ustąpienia objawów. U wszystkich pacjentów pobrano ślinę niestymulowaną w celu oceny stężenia MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8 i MMP-9.

WYNIKI

Stwierdzono różnice w intensywności próchnicy i nawykach higienicznych pomiędzy badanymi grupami. Nasilenie *oral mucositis* przed terapią było zróżnicowane. Przed zastosowaniem laseroterapii stwierdzano II°, III°, IV° stopień *OM*. Po zastosowaniu światła lasera odnotowano istotny spadek natężenia objawów klinicznych ($p=0,000$) i nasilenia dolegliwości bólowych ($p=0,000$). Zmiany *oral mucositis* najczęściej występowały na policzkach (88,5%) i języku (50,0%). Najczęstszym rodzajem zmian były rumień, nadżerki i owrzodzenia. Po przeprowadzonej laseroterapii największy spadek nasilenia *oral mucositis* i odczuć bólowych pacjentów dotyczył zmian zlokalizowanych na wargach ($p=0,035$) i w gardle ($p=0,017$). Stwierdzono istotne różnice w stężeniach MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9 w ślinie pacjentów z *oral mucositis* w porównaniu do osób zdrowych, z wyjątkiem MMP-8. Odnotowano znaczny spadek MMP-3 po zastosowaniu laseroterapii ($p=0,011$), jednak jej poziom nadal był znamienne wysoki w porównaniu do grupy kontrolnej ($p=0,000$) i badanej bez *OM* ($p=0,025$). MMP-1, MMP-2, MMP-3 i MMP-7 różniły się istotnie pomiędzy pacjentami onkologicznymi z *oral mucositis* i bez. W grupie z *OM* przed laseroterapią odnotowano istotną korelację dodatnią między poziomem MMP-1 i MMP-3 a stopniem *OM* ($p=0,007$) i nasileniem dolegliwości bólowych ($p=0,032$) ($p=0,01$). Po laseroterapii znamienne korelacja ujemna dotyczyła stężenia MMP-9 i stopnia *OM*. Liczba zabiegów laseroterapii zależała od stopnia *oral mucositis* i nasilenia objawów bólowych. U pacjentów z objawami *OM* odnotowano istotnie niższy poziom leukocytów we krwi w porównaniu do grupy bez objawów ($p=0,000$). Zauważono także znamienne wzrost tego parametru po zastosowaniu laseroterapii ($p=0,008$). Zaobserwowano wyższy poziom CRP u pacjentów z *OM*, w odniesieniu do osób bez zmian w jamie ustnej ($p=0,000$). Po leczeniu laserem poziom CRP utrzymywał się na wysokim poziomie, w porównaniu do pacjentów bez zmian w jamie ustnej ($p=0,003$). Liczba neutrofilii u pacjentów z *OM* była istotnie niższa niż u osób bez *OM* ($p=0,025$). Wśród pacjentów z *oral mucositis* wykazano znamienne statystycznie korelację dodatnią pomiędzy stopniem *OM* ($p=0,001$) i odczuciami bólowymi, wyrażonymi za pomocą skali VAS ($p=0,012$) a liczbą przeprowadzonych zabiegów laseroterapii.

WNIOSKI

1. Stosowanie lasera niskiej mocy spowodowało istotne zmniejszenie dolegliwości bólowych i złagodzenie objawów klinicznych *oral mucositis* u dzieci poddanych chemioterapii.
2. Pacjenci onkologiczni mieli inne nawyki niż osoby zdrowe, co miało wpływ na różnice w intensywności próchnicy.
3. Zmiany o charakterze *oral mucositis* dotyczyły najczęściej policzków i języka.
4. Lokalizacja *oral mucositis* miała wpływ na zmianę stopnia nasilenia objawów.
5. Stopień *oral mucositis* i nasilenie dolegliwości bólowych miały wpływ na liczbę wykonanych zabiegów laseroterapii.
6. Wykazano istotne różnice w stężeniach MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9 w ślinie pacjentów z *oral mucositis* w porównaniu do osób zdrowych. Po zastosowaniu laseroterapii nastąpiło istotne obniżenie stężenia MMP-3 w ślinie.
7. Istniały różnice w wartościach poziomu białka C-reaktywnego, liczbie białych krwinek i neutrofilii pomiędzy pacjentami ze zmianami w jamie ustnej i bez zmian.

SŁOWA KLUCZOWE

zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, metaloproteinazy, terapia laserem niskiej mocy, chemioterapia, choroby nowotworowe

Streszczenie w języku angielskim

INTRODUCTION

Oral mucositis (OM) is a common side effect of chemotherapy and radiation therapy used to treat cancer. The clinical manifestations are redness of the mucosa, as well as ulcerations that appear over time, which can cause pain and secondary fungal and bacterial infections. This can worsen the prognosis and treatment options for underlying disease. Low-level laser light is absorbed by cells, causing a number of changes in their metabolism. Extracellular matrix metalloproteinases (MMPs) are involved in many body processes, both physiological and pathological.

AIM OF THE STUDY

The main aim of the study was to evaluate the efficacy of low-level laser therapy in the treatment of *oral mucositis* in children with cancer.

MATERIAL AND METHODS

The study group consisted of 43 patients diagnosed with oncological disease aged 2-18 years. The group was divided into two subgroups: patients with symptoms of *oral mucositis* and patients without changes in the oral cavity. 21 healthy patients were included in the control group. A subjective and objective dental examination was performed. For oncology patients with *OM*, the location of lesions, their severity according to WHO scale and the level of pain were determined using VAS visual analog scale. These children underwent laser therapy (using CTL 1106MX diode laser with a wavelength of 810 nm). Parameters used: 4 J, 110 mW, 36 seconds/each point. Therapy was performed daily until symptoms decreased or disappeared. Unstimulated saliva was collected from all patients to evaluate the concentration of MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8 and MMP-9.

RESULTS

Differences in caries intensity and hygiene habits were found between the study groups. The severity of *oral mucositis* before the therapy was varied. Before laser therapy II°, III°, and IV° *OM* were diagnosed. After using the laser light, a significant decrease in the intensity of clinical symptoms ($p=0.000$) and pain ($p=0.000$) was observed. *Oral mucositis* lesions were most frequently on the cheeks (88.5%) and tongue (50.0%). The most common type of lesions were erythema, erosions and ulcerations. After the laser therapy, the greatest reduction in the severity of *oral mucositis* and pain sensations of patients concerned the lesions located on the lips ($p = 0.035$) and in the throat ($p = 0.017$). Significant differences were found in the concentrations of MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9 in the saliva of patients with *oral mucositis* compared to healthy people, with the exception of MMP-8. There was a significant decrease in MMP-3 after laser therapy ($p=0.011$), however its level was still significantly high compared to the control group ($p=0.000$) and the study group without *OM* ($p=0.025$). MMP-1, MMP-2, MMP-3 and MMP-7 differed significantly between oncology patients with and without *oral mucositis*. In the group with *OM* before laser therapy, a significant positive correlation was noted between the level of MMP-1 and MMP-3 and the degree of *OM* ($p=0.007$) and the severity of pain ($p=0.032$) ($p=0.01$). After laser therapy, there was a significant negative correlation between the concentration of MMP-9 and degree of *OM*. The number of laser therapy treatments depended on the degree of *oral mucositis* and the intensity of pain symptoms. A significantly lower level of white blood cells was observed in patients with *oral mucositis* compared to the group without symptoms ($p=0.000$). There was also a significant increase in this parameter after laser therapy ($p=0.008$). A higher level of CRP was observed in patients with *OM* compared to those without changes in the oral cavity ($p=0.000$). After laser treatment, CRP levels remained high compared to patients without lesions in the oral cavity ($p=0.003$). The neutrophils count in patients with *OM* was significantly lower than in those without *OM* ($p=0.025$). Among patients with *oral mucositis*, a statistically significant positive correlation was found between the degree of *OM* ($p=0.001$) and pain sensations expressed using the VAS scale ($p=0.012$) and the number of laser therapy procedures performed.

CONCLUSIONS

1. The use of a low-power laser resulted in a significant reduction in pain and alleviation of clinical symptoms of *oral mucositis* in children undergoing chemotherapy.
2. Oncological patients had different habits than healthy people, which affected the differences in the intensity of caries.
3. *Oral mucositis* lesions most often affected the cheeks and tongue.
4. The location of *oral mucositis* influenced the change in the severity of symptoms.
5. The degree of *oral mucositis* and the severity of pain affected the number of laser therapy treatments performed.
6. Significant differences in the concentrations of MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9 in the saliva of patients with *oral mucositis* compared to healthy people were found. After laser therapy, there was a significant decrease in the concentration of MMP-3 in saliva.
7. There were differences in C-reactive protein, white blood cell and neutrophil counts between patients with and without lesions in the oral cavity.

KEY WORDS

oral mucositis, matrix metalloproteinases, low-level laser therapy, chemotherapy, oncological disease

Wykaz tabel

Tab. 1 Kryteria oceny częstych zdarzeń niepożądanych według CTCAE	18
Tab. 2 Farmaceutyki, które mogą wywoływać zmiany o charakterze <i>oral mucositis</i> , przedstawione w wytycznych European Oral Care in Cancer Group (EOCC).	20
Tab. 3 Wybrane metaloproteinazy i ich substraty.....	28
Tab. 4 Skala WHO określająca natężenie <i>oral mucositis</i>	38
Tab. 5 Średnia wieku pacjentów w poszczególnych grupach.....	44
Tab. 6 Zestawienie wyników dotyczących nawyków higienicznych pacjentów w poszczególnych grupach.....	48
Tab. 7 Porównanie wartości puw zębów mlecznych pomiędzy ocenianymi grupami.	50
Tab. 8 Porównanie wartości PUW zębów stałych pomiędzy ocenianymi grupami.	51
Tab. 9 Porównanie stopnia <i>oral mucositis</i> przed i po laseroterapii u osób ze zmianami w jamie ustnej.....	52
Tab. 10 Ocena bólu z zastosowaniem skali VAS przed i po laseroterapii u dzieci z <i>oral mucositis</i>	54
Tab. 11 Lokalizacja <i>oral mucositis</i> i częstość występowania w grupie osób ze zmianami w jamie ustnej.....	63
Tab. 12 Rodzaje zmian w jamie ustnej u pacjentów z <i>oral mucositis</i>	64
Tab. 13 Zmiana stopnia nasilenia <i>oral mucositis</i> i dolegliwości bólowych w zależności od lokalizacji zmian w jamie ustnej.	67
Tab. 14 Porównanie stężenia wybranych metaloproteinaz pomiędzy grupami badanymi i kontrolną.....	69

Tab. 15 Porównanie stężenia wybranych metaloproteinaz przed laseroterapią i po wdrożonym leczeniu u dzieci ze zmianami w jamie ustnej.	70
Tab. 16 Korelacje między stopniem nasilenia dolegliwości a stężeniem metaloproteinaz przed laseroterapią i po leczeniu w grupie dzieci ze zmianami w jamie ustnej.....	72
Tab. 17 Porównanie badań morfologicznych pomiędzy grupą dzieci z <i>oral mucositis</i> i bez zmian w jamie ustnej.	74
Tab. 18 Porównanie badań morfologicznych u pacjentów ze zmianami w jamie ustnej przed i po laseroterapii.	75
Tab. 19 Liczba powtórzeń laseroterapii w grupie osób z <i>oral mucositis</i>	77
Tab. 20 Korelacje pomiędzy liczbą wykonanych zabiegów laseroterapii a stopniem <i>oral mucositis</i> , skalą VAS.....	78

Wykaz rycin

Ryc. 1 Leki stosowane w protokole AIEOP-BFM ALL 2017.....	12
Ryc. 2 Konsekwencje występowania <i>mucositis</i> jamy ustnej.....	15
Ryc. 3 <i>Oral mucositis</i> I° w skali WHO. Chłopiec, 5 l. Źródło: wykonanie własne.	16
Ryc. 4 <i>Oral mucositis</i> II° w skali WHO. Dziewczynka, 14 l. Źródło: wykonanie własne.	17
Ryc. 5 <i>Oral mucositis</i> III° w skali WHO. Dziewczynka, 14 l. Źródło: wykonanie własne.	17
Ryc. 6 <i>Oral mucositis</i> IV° w skali WHO. Chłopiec, 12 l. Źródło: wykonanie własne.	18
Ryc. 7 Przebieg <i>oral mucositis</i> według Sonis.....	22
Ryc. 8 Schemat podziału pacjentów na grupy.....	34
Ryc. 9 Schemat postępowania u pacjentów w poszczególnych grupach.....	35
Ryc. 10 Diagram stomatologiczny.....	36
Ryc. 11 Wizualna skala analogowa oceny nasilenia bólu VAS.	39
Ryc. 12 Laser diodowy CTL 1106 MX.	40
Ryc. 13 Zabieg laseroterapii.	40
Ryc. 14 Liczba pacjentów w poszczególnych grupach.....	43
Ryc. 15 Rodzaje chorób nowotworowych występujące w grupie osób bez zmian w jamie ustnej.....	44
Ryc. 16 Rodzaje chorób nowotworowych występujące w grupie osób z <i>oral mucositis</i>	45

Ryc. 17 Porównanie nasilenia <i>oral mucositis</i> z użyciem skali WHO przed i po laseroterapii w grupie ze zmianami w jamie ustnej.	53
Ryc. 18 Porównanie natężenia dolegliwości bólowych przed i po laseroterapii w grupie dzieci z <i>oral mucositis</i>	55
Ryc. 19 Stan przed laseroterapią (po lewej) i po 2 zabiegach (po prawej). Chłopiec, 17 l. Źródło: wykonanie własne.....	56
Ryc. 20 Stan przed laseroterapią (po lewej) i po 5 zabiegach (po prawej). Chłopiec, 11 l. Źródło: wykonanie własne.....	57
Ryc. 21 Stan przed laseroterapią (po lewej) i po 2 zabiegach (po prawej). Chłopiec, 15 l. Źródło: wykonanie własne.....	58
Ryc. 22 Stan przed laseroterapią (po lewej) i po 1 zabiegu (po prawej). Chłopiec, 2 l. Źródło: wykonanie własne.....	59
Ryc. 23 Stan przed laseroterapią (po lewej) i po 2 zabiegach (po prawej). Chłopiec, 14 l. Źródło: wykonanie własne.....	60
Ryc. 24 Stan przed laseroterapią (po lewej) i po 6 zabiegach (po prawej). Dziewczynka, 12 l. Źródło: wykonanie własne.	61
Ryc. 25 Stan przed laseroterapią (po lewej) i po 6 zabiegach (po prawej). Dziewczynka, 13 l. Źródło: wykonanie własne.	62

Karta badania

KARTA BADANIA STOMATOLOGICZNEGO

Imię i nazwisko:.....

Data urodzenia: wiek.....

Nr telefonu:.....

Rozpoznanie:.....
.....
.....
.....

Protokół terapeutyczny:.....
.....
.....

Higiena jamy ustnej :

Szczotkowanie zębów **tak/nie**
po/przed posiłkiem
Samodzielnie/ kontrola rodziców/ rodzice
czyszczą zęby

- | |
|--|
| 1- Sporadycznie/ 1 raz w tygodniu
2- Co drugi dzień
3- 1 raz dziennie
4- 2 razy dziennie
5- Więcej niż 2 razy dziennie |
|--|

Szczoteczka elektryczna **tak/nie**

Płukanki profilaktyczne **tak/nie**

Nitka dentystyczna **tak/nie**

Wizyta nr :..... **Data:**

Cytostatyki podane przed badaniem (**0-7 dni**)

.....

Leczenie ogólne:

.....

.....

Leczenie miejscowe **tak/nie**

.....

Antybiotyki: **tak/nie**

.....

Leki przeciwgrzybicze: **tak/nie**

.....

Żywnienie pozajelitowe: **tak/nie**

.....

Inne lokalizacje *mucositis*: **tak/nie**

.....

Leukocytoza: **tak/nie**

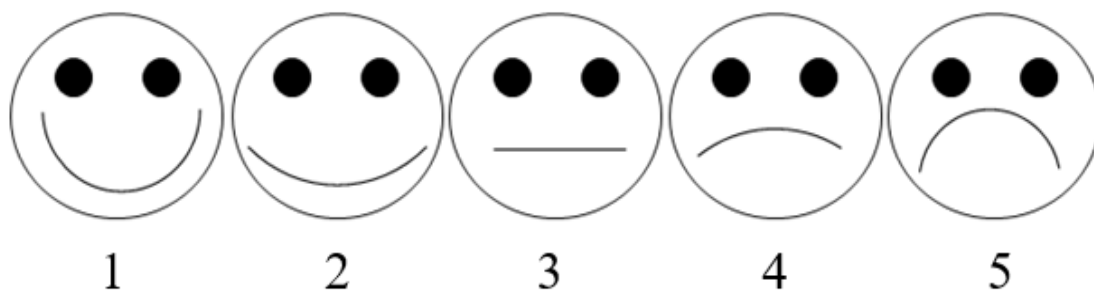
.....

Płytki krwi:

CRP:

Neutrofile:

Poziom bólu przed wizytą wg VAS:.....



Opis obrazu klinicznego:

.....

Zastosowane leczenie:

Czas.....Dawka.....

Rodzaj		Lokalizacja
Wybroczyny	tak/nie	
Nadżerka	tak/nie	
Owrzodzenie	tak/nie	
Rozrost	tak/nie	
Zmętnienie białe	tak/nie	
Rumień	tak/nie	
Bładość	tak/nie	
Białe naloty	tak/nie	

Badanie śliny niestymulowanej (pobrana metodą odpluwania przez 5 min.)

1. data pobrania materiału.....
2. ilość pobranej śliny.....
3. czas pobierania śliny.....

Stężenie wybranych metaloproteinaz:

MMP-1:

MMP-2:

MMP-3:

MMP-7:

MMP-8:

MMP-9:

Zgoda Komisji Bioetycznej

KOMISJA BIOETYCZNA
UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO w BIAŁYMSTOKU
ul. Jana Kilińskiego 1
15-089 Białystok
tel. (085) 748 54 07, (085) 686 52 20, fax. (085) 748 55 08
prorektorkl@umb.edu.pl

Białystok, 30-05-2019

R-I-002/306/2019

Sz.P.
dr hab. Grażyna Marczuk-Kolada

Komisja Bioetyczna UMB na posiedzeniu w dniu 30.05.2019 r. zapoznała się z wnioskiem o temacie badawczym: „Skuteczność działania lasera o niskiej mocy w leczeniu zapalenia błony śluzowej jamy ustnej indukowanego chemioterapią u onkologicznych pacjentów w wieku rozwojowym” i podniosła następującą uwagę: Komisja wyraża zgodę na pobranie śliny tylko bez stymulacji. W związku z tym należy odpowiednio skorygować złożone dokumenty.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej UMB
prof. dr hab. Otylia Kowal-Bielecka

KOMISJA BIOETYCZNA
UNIwersytetu Medycznego w Białymstoku
ul. Jana Kilińskiego 1
15-089 Białystok
tel. (085) 748 54 07, (085) 686 52 20, fax. (085) 748 55 08
prorektorkl@umb.edu.pl

Białystok, 27-06-2019

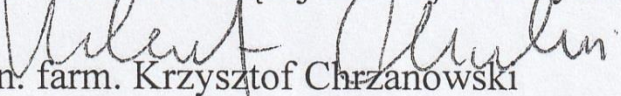
R-I-002/306/2019

Sz.P.

dr hab. Grażyna Marczuk-Kolada

Komisja Bioetyczna UMB na posiedzeniu w dniu 27.06.2019 r. zapoznała się z wyjaśnieniami złożonymi do wniosku o temacie badawczym: „Skuteczność działania lasera o niskiej mocy w leczeniu zapalenia błony śluzowej jamy ustnej indukowanego chemioterapią u onkologicznych pacjentów w wieku rozwojowym” i podniosła następującą uwagę: Wniosek spełnia warunki do realizacji z wyjątkiem pobierania śliny stymulowanej. Badanie, mające na celu złagodzenie dolegliwości bólowych, spowodowanych zapaleniem jamy ustnej przy użyciu laseroterapii zostanie przeprowadzone u pacjentów onkologicznych w wieku 6-16 lat w trakcie chemioterapii, u których jak piszą Wnioskodawcy: „...zapalenie błony śluzowej jamy ustnej wiąże się z silnym bólem i utrudnionym przyjmowaniem pokarmów...” Dlatego też, 4-krotne pobieranie śliny stymulowanej również przy użyciu Salivette (wacików bawełnianych z kwasem cytrynowym, których producent zaleca żucie przez 60sek) w czasie chemioterapii spowoduje narażenie pacjenta na dodatkowe cierpienie.

Z-ca Przewodniczącej Komisji Bioetycznej UMB


dr n. farm. Krzysztof Chrzanowski