



W numerze m.in.:

PRACE ORYGINALNE

- Propozycja standardu diagnostyczno-terapeutycznego dla dzieci z podejrzeniem pierwotnego lub wtórnego zespołu hemofagocytarnego w oparciu o doświadczenia Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie — *Olga Rutynowska-Pronicka, Dariusz Rokicki i wsp.*
- Stanowisko Komitetu Rozwoju Człowieka Polskiej Akademii Nauk w sprawie opieki nad pacjentami z rzadkimi chorobami w Polsce — *Ewa Pronicka, Danuta Chlebna-Sokół i wsp.*
- Nowy gen związany z astmą oskrzelową u dzieci — *Anna Rybak*
- Rituximab w podtrzymywaniu czynności komórek β trzustki u pacjentów z cukrzycą typu 1 — *Wojciech Jańczyk*
- Leczenie objawowe zakażeń układu oddechowego w świetle medycyny opartej na faktach — *Tomasz Ozorowski, Andrzej Radzikowski i wsp.*
- Bóle brzucha u dzieci – problem nie tylko gastrologiczny — *Wojciech Cichy*
- Farmakologiczne leczenie wspomagające w chorobach wątroby u dzieci — *Dariusz M. Lebensztejn*
- Informacja żywieniowa jako element edukacji konsumentów — *Hanna Kunachowicz, Beata Sińska*
- Leczenie immunomodulacyjne i biologiczne w nieswoistych zapaleniach jelit u dzieci — *Maciej Dądański, Józef Ryżko i wsp.*
- Zastosowanie glikokortykoidów miejscowych w chorobach skóry, przewodu pokarmowego i układu oddechowego — *Wiesław Gliński, Piotr Albrecht i wsp.*
- Stwardnienie rozsiane u dzieci. Część 2: Diagnostyka, różnicowanie, leczenie — *Katarzyna Kotulska-Jóźwiak, Tomasz Kmiec i wsp.*
- Postępowanie z dzieckiem z alergią wziewną — *Joanna Lange, Marek Kulus i wsp.*
- Leczenie alergicznego nieżytu nosa i spojówek — *Piotr Rapiejko*
- Zaburzenia neurotransmisji – podstawowa diagnostyka — *Katarzyna Kuśmierska, Krystyna Szymańska i wsp.*
- Implikacje wybranych chorób ogólnych w jamie ustnej u dzieci i młodzieży. Część 2. Zmiany chorobowe błony śluzowej jamy ustnej i tkanek przyzębia — *Dorota Olczak-Kowalczyk, Barbara Adamowicz-Klepalska*
- Trudności diagnostyczne i terapeutyczne u dzieci z chorobą Wilsona i współistnieniem zespołu Gilberta – opis dwóch przypadków — *Anna Janowska, Maciej Dądański i wsp.*
- Zawroty głowy jako objaw padaczki u dziecka ze współistniejącym niedosłuchem – opis przypadku — *Barbara Maciejewska, Bożena Wiskirska-Woźnica*
- Metody dokarmiania dzieci karmionych piersią — *Anna Oslisło, Magdalena Nehring-Gugulska i wsp.*

Korelacje pomiędzy liczebnością kolonii drożdży z rodzaju *Candida* oraz stężeniem interleukiny-2 w ślinie w odniesieniu do stanu dziąseł u dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną w okresie leczenia przeciwnowotworowego — *Elżbieta Pels, Maria Mielnik-Błaszczak*

■ Ocena wyników Ogólnopolskiego Programu Definiującego i Standaryzującego Istniejące Praktyki Kliniczne w obszarze Neonatologii oraz Intensywnej Terapii Dziecięcej w od. do żywienia drogą przewodu pokarmowego noworodków urodzonych przedwcześnie — *Janusz Świetliński, Grzegorz Brożek i wsp.*

■ Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – obraz kliniczny, przebieg i leczenie — *Anna M. Romicka*

■ Ocena wyników Ogólnopolskiego Programu Definiującego i Standaryzującego Praktyki Kliniczne w obszarze Neonatologii oraz Intensywnej Terapii Dziecięcej w odniesieniu do żywienia drogą przewodu pokarmowego noworodków urodzonych przedwcześnie. — *Janusz Świetliński, Grzegorz Brożek i wsp.*



www.standardy.pl/pediatrics

Korelacje pomiędzy liczebnością kolonii drożdży z rodzaju *Candida* oraz stężeniem interleukiny-2 w ślinie w odniesieniu do stanu dziąseł u dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną w okresie leczenia przeciwnowotworowego

Correlation among the number of yeast colonies of *Candida* species and the concentration of interleukin-2 in saliva to the condition of gums in children suffering from acute lymphoblastic leukemia during antineoplastic treatment

Elżbieta Pels, Maria Mielnik-Błaszczak

Katedra i Zakład Stomatologii Wieku Rozwojowego UM w Lublinie

Streszczenie

Cel. Celem pracy była ocena liczebności kolonii z rodzaju *Candida* w ślinie i w płytce nazębnej, stężenie IL-2 w ślinie w odniesieniu do stanu dziąseł u dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) przed oraz w trakcie leczenia przeciwnowotworowego.

Materiały i metody. Badaniem objęto 78 dzieci w wieku od 2 do 18 lat chorych na ALL. Dzieci były badane w trzech etapach: badanie 1. przed podjęciem chemioterapii, badanie 2. w okresie 1–5 miesięcy leczenia oraz badanie 3. od 0,5 do 1,5 roku leczenia przeciwnowotworowego. Badanie kliniczne służyło ocenie stanu dziąseł. Oznaczono liczebność kolonii *Candida* spp. w ślinie i płytce nazębnej oraz stężenie interleukiny-2 w ślinie badanych pacjentów przy zastosowaniu metody ELISA.

Abstract

Objectives: The aim of this study was to assess the number of *Candida* spp. yeast in saliva and dental plaque, the interleukin-2 concentration in saliva to the condition of gums in patients with ALL before chemotherapy had been started and during antineoplastic treatment.

Materials and methods: The clinical examination included 78 children aged 2–18 suffering from ALL. Children were examined in three stages: the first examination took place before antineoplastic treatment, the second examination within the period of one to five months of antineoplastic treatment, the third examination from half to one and a half year after chemotherapy was started. The clinical examinations were assessed the condition of gums with GI index. The number of *Can-*

Wyniki badań. Średnia wartość wskaźnika GI (ang. *Gingival Index*) w badaniu 1., 2. i 3. wyniosła odpowiednio: $0,08 \pm 0,34$; $0,007 \pm 0,04$; $0,02 \pm 0,13$. W badaniu 1. liczebność kolonii *Candida* spp. w ślinie odpowiadającą 10^4 CFU/ml obserwowano u 32,07% dzieci natomiast liczbę kolonii *Candida* spp. w płycie nazębnej odpowiadającą 10^5 CFU/ml odnotowano u 33,96% dzieci z ALL. Średnie stężenie IL-2 w ślinie w badaniu 1., 2. i 3. odpowiednio wyniosło: $2,4 \pm 1,0$; $2,5 \pm 1,84$; $3,1 \pm 1,78$ U/ml.

Wnioski. Obserwowano wysokie wartości wskaźnika GI świadczącego o występowaniu stanów zapalnych dziąseł oraz wysokie miana kolonii z rodzaju *Candida* u dzieci z ALL. Stwierdzono istotną korelację pomiędzy liczebnością kolonii z rodzaju *Candida* w jamie ustnej i stężeniem interleukiny-2 w ślinie pacjentów chorych na ALL. Wzrost stężenia interleukiny-2 w ślinie i często występujące wysokie miana kolonii *Candida* spp. w jamie ustnej w trakcie chemioterapii mogą wpływać na powstawanie stanów zapalnych błony śluzowej, w tym kandydozy, jamy ustnej u dzieci z ALL.

Candida spp. yeast was determined in saliva and in dental plaque and IL-2 concentration in the saliva was determined by ELISA.

Results: The average value of GI index in examination 1, 2 and 3 were as follows: $0,08 \pm 0,34$, $0,007 \pm 0,04$, $0,02 \pm 0,13$. In examination 1 number of *Candida* spp. colonies in saliva corresponding to 104CFU/ml was observed in 32,07% of children however number of *Candida* spp. colonies in dental plaque corresponding to 105CFU/ml was observed in 33,96% of children with ALL. The average IL-2 concentration in saliva in examination 1, 2 and 3 were: $2,4 \pm 1,0$, $2,5 \pm 1,84$, $3,1 \pm 1,78$ U/ml.

Conclusions: The high values of the average GI index were observed, typical for inflammatory conditions of gums and high number of *Candida* species colonies was observed in children with ALL. It was demonstrated that there is a significant correlation between the number of yeast colonies of *Candida* species in oral cavity and the interleukin-2 concentration in saliva in children suffering from ALL. Increase in IL-2 concentration in saliva and often appearing high titer of *Candida* spp. colony in the oral cavity during chemotherapy can cause a number of mucosal infections, including oral candidiasis in children with ALL.

SŁOWA KLUCZOWE:

■ DZIECI ■ OSTRĄ BIAŁACZKĄ LIMFOLASTYCZNĄ ■ STAN DZIAŁEŁ ■ *CANDIDA* SPP. ■ IL-2

KEY WORDS:

■ CHILDREN ■ ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA ■ CONDITIONS OF GUMS ■ *CANDIDA* SPP. ■ IL-2

Wśród pacjentów chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) niebezpiecznym powikłaniem może być rozwój zakażeń grzybiczych. Kolonizacja grzybów na błonie śluzowej jamy ustnej może stanowić pierwszy etap kandydozy innych narządów chorych pacjentów. Zakażenia grzybicze pojawiające się w ostrej białaczce limfoblastycznej stanowią poważny czynnik wpływający na proces leczenia choroby, często uniemożliwiają uzyskanie remisji. Układowe zakażenia grzybicze należą do powikłań zagrażających życiu dzieci z chorobami nowotworowymi w trakcie intensywnej terapii. Najczęściej stwierdzane zakażenia grzybicze to kandydozy, które wywoływane są przez drobnoustroje wchodzące w skład fizjologicznej flory jamy ustnej zdrowych osób, a w przypadku pacjentów osłabionych immunologicznie mogą one wywoływać

infekcje oportunistyczne. Zakażenie drożdżakami *Candida albicans* i innymi z rodzaju *Candida* może nastąpić drogą bezpośredniego kontaktu ze śliną i wydzielinami jamy ustnej^{1,2,3,4}.

Obserwacje wydzielania cytokin u dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną w momencie rozpoznania choroby, w trakcie terapii indukcyjnej, po uzyskaniu remisji oraz w czasie dołączających się infekcji wykazały wzrost odsetka limfocytów Th1 produkujących między innymi interleukinę-2 (IL-2). IL-2 jest wytwarzana przez subpopulację aktywowanych, pomocniczych limfocytów T. Stymuluje także proliferację naturalnych komórek cytotoksycznych (NK – *natural killer*) i pobudza je do wydzielania innych cytokin, m.in. czynnika martwicy nowotworów (TNF- α), interferon γ (IFN- γ), czynnika pobudzające-

TABELA 1. Stan dziąseł (GI) dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną.

BADANA GRUPA DZIECI Z ALL	WSKAŹNIK	N	ŚREDNIA WARTOŚĆ X	SD
badanie 1	GI	62	0,084	0,34
badanie 2		54	0,007	0,04
badanie 3		63	0,02	0,13

go kolonie granulocytów i makrofagów (GM-CSF), przez co wpływa na odczyny zapalne w tkankach⁵.

Cel pracy

Celem pracy była ocena liczebności kolonii z rodzaju *Candida*, stężenia interleukiny-2 w ślinie oraz stan dziąseł u dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną przed rozpoczęciem chemioterapii oraz w trakcie leczenia przeciwnowotworowego.

Materiał i metody

Badaniem objęto 78 dzieci w wieku od 2 do 18 lat chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną. Dzieci z ALL były badane w trzech etapach: badanie 1. – przed podjęciem chemioterapii; badanie 2. – w okresie od 1 do 5 miesięcy leczenia choroby nowotworowej; badanie 3. – w okresie od 0,5 do 1,5 roku terapii przeciwnowotworowej. Dzieci były leczone wg programu ALLIC BFM 2002.

Stan dziąseł oceniono w badaniu klinicznym, posługując się wskaźnikiem GI (ang. *Gingival Index*)

TABELA 2. Liczba kolonii z rodzaju *Candida* (CA) w ślinie dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną.

DZIECI Z ALL	LICZBA KOLONII CA	ŚLINA		
		BADANIE 1	BADANIE 2	BADANIE 3
Liczba badanych	brak wzrostu	23	32	30
%		43,4	49,23	46,87
Liczba badanych	10 ³ CFU/ml	6	17	14
%		11,32	26,15	21,88
Liczba badanych	10 ⁴ CFU/ml	17	9	12
%		32,07	13,85	18,75
Liczba badanych	10 ⁵ CFU/ml	7	7	8
%		13,2	10,77	12,5

wg Loe i Silness. W badanej grupie dzieci pobierano ślinę mieszaną, niestymulowaną w godzinach rannych. Pobraną ślinę i materiał zebrany z płytki nazębnej nanoszono na podłoże agarowe testów, za pomocą których oznaczono liczebność kolonii drożdży *Candida* spp. Stosowano test Dentocult®CA firmy Orion Diagnostica. Odczytu liczby kolonii drobnoustrojów dokonywano wg wzorów załączonych do testów mikrobiologicznych.

Pozostałą ślinę wirowano przez 15 min przy obrotach 5 tys./min. Odwirowaną ślinę zamrażano do temp. -80°C, do czasu wykonania oznaczeń immunologicznych. W odwirowanej ślinie badanych pacjentów określono stężenie interleukiny-2 (IL-2), wykorzystując metodę ELISA z zastosowaniem testu Human Interleukin-2 EIA o zakresie czułości 0,9–30 U/ml, firmy DRG Diagnostics. Jest to test służący do ilościowych oznaczeń w płynach biologicznych.

Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej opracowanej na PC za pomocą programu Statistica 8.0. Do analizy wykorzystano test korelacji rang Spearmana oraz test kolejności par Wilcoxona. Różnice istotne statystycznie stwierdzono przy poziomie istotności $p < 0,05$.

Wyniki badań

Stan dziąseł oceniano, posługując się wskaźnikiem GI, którego wartość w badaniu 1. średnio wyniosła $0,08 \pm 0,34$, w badaniu 2. wyniosła $0,007 \pm 0,04$ oraz w badaniu 3. średnia wartość to $0,02 \pm 0,13$ (Tabela 1).

W badaniu 1. u największego odsetka dzieci, wynoszącego 43,40%, odnotowano brak wzrostu kolonii *Candida* spp. w ślinie. U licznej grupy dzieci, bo wynoszącej 32,07%, odnotowano liczebność kolonii *Candida* spp. w ślinie na poziomie 10^4 CFU/ml. W badaniu 2. najwyższy odsetek (49,23%) stanowiły dzieci, u których zanotowano brak wzrostu kolonii *Candida* spp. w ślinie, u 17 (26,15%) dzieci odnotowano liczebność bakterii na poziomie 10^3 CFU/ml. W badaniu 3. u 30 (46,87%) dzieci zanotowano brak wzrostu kolonii *Candida* spp. w ślinie. U 8 (12,50%) dzieci z ALL odnotowano liczebność kolonii *Candida* spp. w ślinie na poziomie 10^5 CFU/ml (Tabela 2.).

W płytce nazębnej największy odsetek wynoszący 33,96% dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną przed leczeniem wykazywał liczebność kolonii *Candida* spp. na poziomie 10^5 CFU/ml. U dwojga dzieci z ALL odnotowano najwyższe miano (10^6 CFU/ml) kolonii *Candida* spp., u których

w momencie badania stwierdzono aplazję szpiku. W badaniu 2. największy odsetek wynoszący 36,92% dzieci z ALL wykazywał brak wzrostu kolonii *Candida* spp. w płytce nazębnej. Duży odsetek wynoszący 29,23% dzieci miał liczebności kolonii *Candida* spp. w płytce nazębnej na poziomie 10^4 CFU/ml. W badaniu 3. największy odsetek wynoszący 45,31% dzieci z ALL wykazywał brak wzrostu kolonii *Candida* spp. w płytce nazębnej. U dużego odsetka dzieci z ALL, wynoszącego 20,31%, obserwowano liczebność kolonii *Candida* spp. w płytce nazębnej na poziomie 10^5 CFU/ml. Dwóch pacjentów będących w aplazji w momencie badania wykazało miano 10^6 CFU/ml kolonii *Candida* spp. w płytce nazębnej (Tabela 3.).

Stężenie interleukiny-2 (IL-2) w ślinie u dzieci z ALL w badaniu 1. obejmowało zakres 1,01–4,57 U/l, natomiast średnia wartość wyniosła $2,4 \pm 1,0$ U/ml. W badaniu 2. poziom IL-2 w ślinie kształtował się między 0,39 a 8,86 U/l. Średnie stężenie IL-2 w ślinie dzieci w badaniu 2. wyniosło $2,5 \pm 1,84$ U/ml. W badaniu 3. poziom IL-2 w ślinie znalazł się w zakresie 0,17–8,86 U/l, a średnie stężenie wyniosło $3,1 \pm 1,78$ U/ml (Tabela 4.).

Porównanie wyników, średniego stężenia IL-2 w ślinie, uzyskanych u danego pacjenta w okresie podjętej terapii przeciwnowotworowej, wykazało istotne różnice między wynikami badania 2. i wynikami uzyskanymi w badaniu 3. (test kolejności par Wilcoxon: $Z = 2,173354$; $p = 0,029754$). Uzyskane wyniki badań wskazują, że u danego pacjenta w okresie chemioterapii istotnie statystycznie zwiększyła się średnia wartość IL-2 w ślinie (Rycina 1.).

W badaniu 1. odnotowano istotną statystycznie korelację pomiędzy liczebnością kolonii *Candida* spp. w ślinie a stężeniem IL-2 w ślinie dzieci chorych (współczynnik korelacji rang Spearmana: $R = 0,326657$; $t = 2,130524$; $p = 0,039661$) oraz istotną statystycznie korelację pomiędzy liczebnością kolonii *Candida* spp. w płytce nazębnej a stężeniem IL-2 w ślinie dzieci chorych ($R = 0,349668$; $t = 2,300738$; $p = 0,026987$) (Rycina 2.). W badaniu 3. odnotowano bliską istotności statystycznej korelację pomiędzy stanem dziąseł – wartość wskaźnika GI – a stężeniem IL-2 w ślinie dzieci chorych ($R = 0,225138$; $t = 1,744542$; $p = 0,086455$) (Rycina 3.).

Dyskusja

Rozwój kolonii *Candida* spp. w płytce nazębnej powyżej 10^3 CFU/ml w różnym nasileniu obserwowano

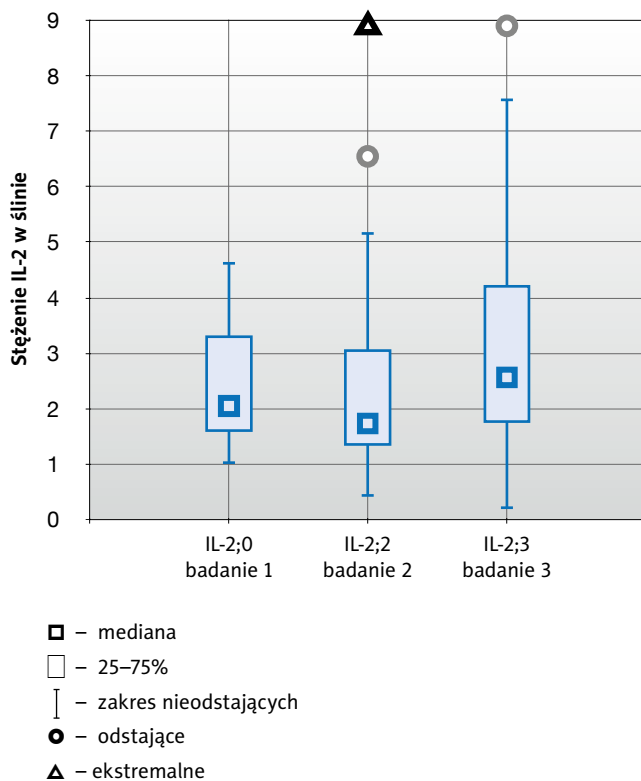
TABELA 3. Liczba kolonii z rodzaju *Candida* (CA) w płytce nazębnej u dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną.

DZIECI Z ALL	LICZBA KOLONII CA	PŁYTKA NAZĘBNA		
		BADANIE 1	BADANIE 2	BADANIE 3
Liczba badanych	brak wzrostu	23	24	29
%		43,4	36,92	45,31
Liczba badanych	10^3 CFU/ml	6	9	10
%		11,32	13,85	15,63
Liczba badanych	10^4 CFU/ml	17	19	10
%		32,07	29,23	15,63
Liczba badanych	10^5 CFU/ml	7	13	13
%		13,2	20	20,31
Liczba badanych	10^6 CFU/ml	0	0	2
%		0	0	3,13

u 73,58% dzieci z ALL przed rozpoczęciem chemioterapii oraz u 63,08% dzieci w badaniu 2. i u 54,69% dzieci w badaniu 3. Odsetek dzieci w grupie chorych, u których obserwowano brak wzrostu kolonii *Candida* spp. zwiększał się w czasie chemioterapii, ale pozostawała nieliczna grupa dzieci, u których miana kolonii z rodzaju *Candida* pozostawały wysokie. Wysokie miano kolonii drożdży *Candida* spp. obserwowano już we wcześniejszych badaniach⁶. W trakcie chemioterapii dzieci standardowo otrzymywały mieszankę do pędzlowania jamy ustnej, która zawierała między innymi nystatynę. Działanie takie jest konieczne, ponieważ opisywane patogeny mają wpływ na zmiany występujące w jamie ustnej w okresie chemio- lub radioterapii⁷. Karolewska i wsp. obserwowali zmiany na błonach śluzowych o charakterze kandydozy u 30% dzieci z białaczkami, a w okresie chemioterapii odsetek dzieci z zakażeniami grzy-

TABELA 4. Poziom interleukiny-2 w ślinie dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (w U/ml).

BADANA GRUPA DZIECI Z ALL	ŚREDNIA WARTOŚĆ X	ME	MIN.	MAKS.	SD
Badanie 1	2,4	2	1,01	4,57	1
Badanie 2	2,5	1,6	0,39	8,86	1,84
Badanie 3	3,1	2,7	0,17	8,86	1,78



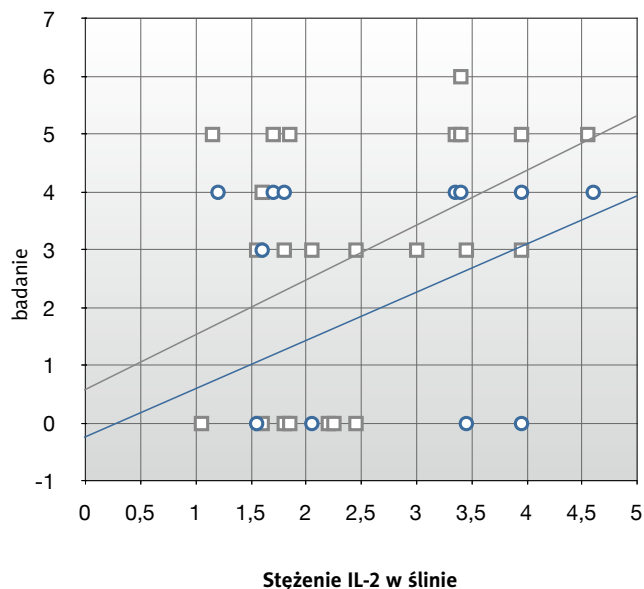
RYC. 1. Stężenie IL-2 w ślinie.

biczymi nieznacznie się zmniejszył i wyniósł 26%⁸. Karolewska i Konopka pacjentom poddanym chemioterapii profilaktycznie zalecają płukanki do miejscowego stosowania zawierające amfoterycynę B. Autorzy ci uważają, że nystatyna jest mniej skuteczna w profilaktyce zakażeń grzybiczych jamy ustnej wśród dzieci poddanych chemioterapii⁹. Pajari i wsp. pozytywne testy dla *Candida* obserwowali u 38,9% dzieci leczonych z powodu białaczki i guzów litych¹⁰. Na zakażenia grzybicze szczególnie narażeni są pacjenci po hematologicznej transplantacji, u których należy prowadzić ogólnoustrojową terapię przeciwgrzybiczą (nystatyna, amfoterycyna B, flukonazol) w połączeniu z miejscową aplikacją preparatów przeciwgrzybiczych (zawiesina nystatyny, 1% roztwór betainy, 0,2% chlorheksydyny)^{11,12,13,14}. Orbak i wsp. kandydozę jamy ustnej obserwował u 23,4% dzieci z ALL, a wzrost *Candida albicans* obserwowali jedynie u 16% pacjentów zazwyczaj między 2. a 4. stopniem rozwoju. Kolonizacja drożdży w jamie ustnej może być czynnikiem ryzyka dla infekcji ogólnoustrojowej, której należy zapobiegać poprzez miejscowe leczenie nystatyną albo amfoterycyną B¹⁵.

Dzieci leczone z powodu choroby nowotworowej są narażone na wysokie ryzyko powstawania grzybic w jamie ustnej z powodu stosowania antybiotyków o szerokim spektrum działania i steroidów oraz często niedostatecznej higieny jamy ustnej i odżywiania. *Candida albicans* jest pierwotną przyczyną oportunistycznych zakażeń grzybiczych u pacjentów, którzy są poddani immunosupresji. W czasie neutropenii i/lub w czasie stosowania steroidów może wystąpić nadmierny wzrost kolonii drożdży w jamie ustnej, co sprzyja powstawaniu stanów zapalnych błony śluzowej¹⁶. Podczas porównywania pacjentów, którzy mieli infekcję z powodu *C. albicans*, z pacjentami z kandydemią *C. glabrata* u większości częściej u podłoża leżały nowotwory hematologiczne¹⁷. Autorzy badający dzieci z ALL, podczas chemioterapii protokołem MCP-841, w celu określenia etiologii *mucositis* jamy ustnej i rozwoju potencjalnych powikłań ogólnoustrojowych nie stwierdzili istotnych czynników predysponujących do kolonizacji grzybów w jamie ustnej, jednakże stwierdzili związek z wysokimi dawkami steroidów i obecnością w moczu grzybów *Candida tropicalis* i *Aspergillus Niger*¹⁸. Alberth i wsp., badając zależność wystąpienia infekcji w jamie ustnej i nasileniem neutropenii u dzieci z ALL i u dzieci z guzami litymi, stwierdzili u 84,4% badanych pozytywny odczyn patogenów w jamie ustnej. Przy czym nie stwierdzili oni patologicznych zmian u pacjentów z łagodną neutropenią, natomiast wszystkie patogeny chorobotwórcze obserwowali u pacjentów ze średnio ciężką postacią neutropenii. Najczęściej izolowanymi patogenami były kolonie grzybów (86,8%), rzadziej bakterie (15,8%). Początkowo wśród patogenów grzybów był wyłącznie *Candida albicans*. W stanach rozwiniętej ciężkiej neutropenii *C. albicans* był zastąpiony przez gatunki non-albicans (*C. kefyr*, *C. lusitaniae*, *C. sake*, *C. tropicalis*)¹⁹. Podobne gatunki *Candida* obserwował Aquino i wsp. u 19,8% pacjentów z nowotworami hematologicznymi i u 5,5% po transplantacji szpiku kostnego. Jako główny czynnik ryzyka rozwoju kandydemii autorzy ci podają stosowane antybiotyki²⁰. Epstien i wsp. zaobserwowali, że kolonizacja *Candida* spp. w jamie ustnej i gardle może zwiększyć ryzyko infekcji ogólnoustrojowych. Szczególnie w sytuacji, gdy wrzodzące zapalenie jamy ustnej rozwinię się podczas neutropenii. Dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną w protokołach leczniczych w trakcie indukcji i po konsolidacji przyjmują anty-

biotyki o szerokim spektrum oraz kortykosteroidy, co może również wpływać na powstawanie zakażeń grzybiczych²¹.

Porównanie wyników dotyczących stężenia IL-2 w ślinie u danego pacjenta w okresie podjętej terapii przeciwnowotworowej wykazało istotne różnice między wynikami badania 2. a wynikami uzyskanymi w badaniu 3. Interleukina-2 wykazuje aktywność przeciwnowotworową pośrednio, poprzez aktywację komórek NK. Fundamentalną właściwością IL-2 jest aktywowanie komórek efektorowych do wybiórczej lizy świeżo izolowanych komórek nowotworowych^{22,23,24}. Oprócz tego działania, pewną rolę mogą odgrywać wtórnie wydzielane cytokiny: IL-1, IL-4, IL-6. Końcowy rezultat tego pobudzenia wzmacnia ekspresję receptora na błonie komórkowej limfocytów T pomocniczych, które wytwarzają IL-2. Subpopulacja CD4+ limfocytów T pomocniczych może produkować IL-2 i autokrynnie na nią odpowiadać za pomocą powierzchniowego receptora. Uważa się, że IL-2 może być wydzielana z dwóch lokalnych źródeł, tj. z uszkodzonego nabłonka i z limfocytów z chorobowo zmienionych tkanek z objawami przewlekłego zapalenia^{25,26}. Ekspresja IL-2 jest indukowana przez zakażenie grzybicze w warunkach fizjologicznej odpowiedzi immunologicznej. Związek pomiędzy przewlekłym zapaleniem i kancerogenezą jest znany i dlatego uważa się, że cytokiny i inne mediatory zapalenia odgrywają ważną rolę w patogenezie przemiany nowotworowej. Wzrost IL-2, infekcja grzybicza oraz intensyfikacja odpowiedzi prozapalnej wskazuje na niemożność eliminacji zakażenia nawet przy zdolności limfocytów do syntezy IL-2. Prawdopodobnie jest to związane ze słabą reaktywnością efektorowych limfocytów T oraz NK aktywowanych interleukiną-2, stąd skłonność do stanów zapalnych, również kandydozy w obrębie jamy ustnej^{27,28}. Inni autorzy, oceniając stężenie cytokin TNF- α , IL-1 α , IL-6, i IL-8 w ślinie pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej w porównaniu do pacjentów ze stanami przednowotworowymi jamy ustnej i do pacjentów ogólnie zdrowych, wykazali podwyższone stężenie tych cytokin w ślinie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym^{29,30}. Natomiast John i wsp. w grupie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej obserwował istotnie podwyższony poziom IL-8 w ślinie (720 pg/ml) niż w ślinie pacjentów z grupy kontrolnej (250 pg/ml), przy równoczesnym braku różnicy poziomu IL-6



- – liczba kolonii CA w ślinie
- – liczba kolonii CA w płytce nazębnej

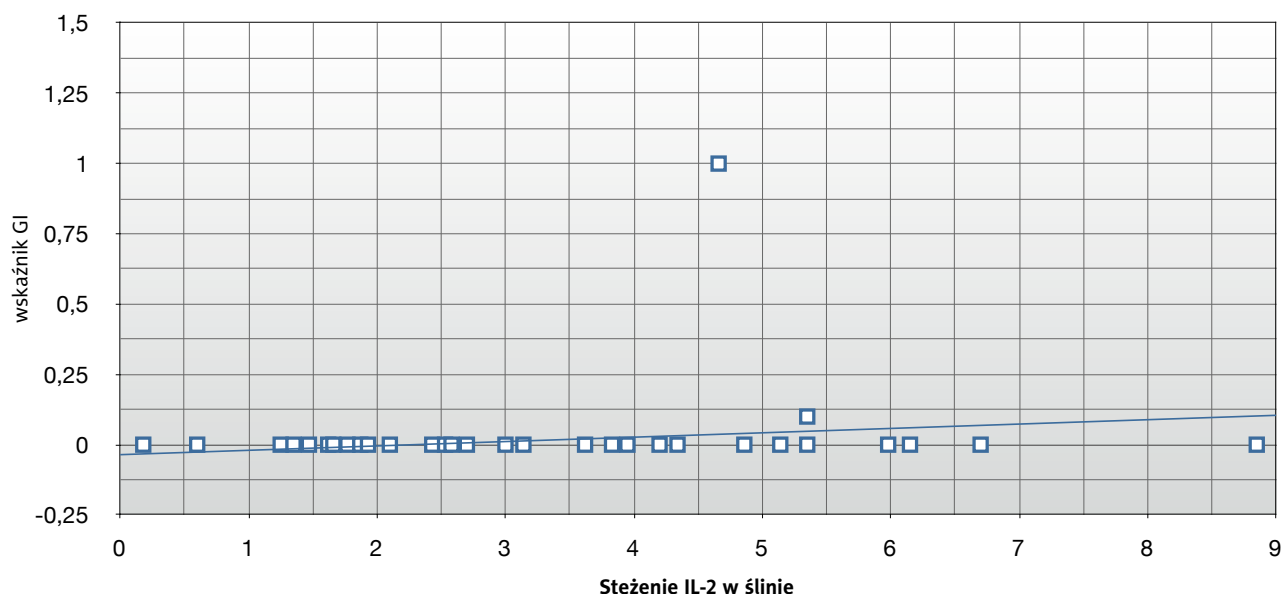
RYC. 2. Korelacja pomiędzy liczebnością kolonii *Candida* spp. w płytce nazębnej a stężeniem IL-2 w ślinie dzieci chorych ($R = 0,349668$; $t = 2,300738$; $p = 0,026987$).

w ślinie³¹. Nowak i wsp. wykazała, że stężenie IL-2 we krwi obwodowej było wyższe niż w ślinie u chorych z aftami nawracającymi, przy jednoczesnym niższym stężeniu w ślinie stymulowanej w porównaniu do grupy kontrolnej³². Beherka i wsp. wskazali na związaną z wiekiem redukcję stężenia IL-2. Autorzy ci stężenie IL-2 oznaczyli w ślinie, krwi i w pobranym materiale podczas biopsji jelit u ogólnie zdrowych młodych i starszych pacjentów. Niska produkcja IL-2 w jelitach może sprzyjać w starszej populacji chorobom zakaźnym i nowotworowym³³.

Wnioski

Na podstawie uzyskanych wyników badań sformułowano następujące wnioski:

- obserwowano wysokie wartości wskaźnika GI świadczącego o występowaniu stanów zapalnych dziąseł oraz wysokie miana kolonii z rodzaju *Candida* u dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną;
- stwierdzono istotną korelację pomiędzy liczebnością kolonii z rodzaju *Candida* w jamie ustnej i stężeniem interleukiny-2 w ślinie pacjentów chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną;
- wzrost stężenia interleukiny-2 w ślinie i często występujące wysokie miana kolonii *Candida* spp. w ja-



RYC. 3. Korelacja pomiędzy stanem dziąseł – wartość wskaźnika GI – a stężeniem IL-2 w ślinie dzieci chorych ($R = 0,225138$; $t = 1,744542$; $p = 0,086455$).

mie ustnej w trakcie chemioterapii mogą wpływać na powstawanie stanów zapalnych błony śluzowej, w tym kandydozy, jamy ustnej u dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną. ■

dr hab. n. med. Elżbieta Pels

Katedra i Zakład Stomatologii Wieku Rozwojowego UM
20-081 Lublin, ul. Staszica 11

✉ elpe@op.pl

Piśmiennictwo

- Belfield PM, Dwyer AA. Oral complications of childhood cancer and its treatment: current best practice. *Eur J Cancer* 2004;40:1035–1041.
- Mirowski GW, Bettencourt JD, Hood AF. Oral Infections in the Immunocompromised Host. *Semin Cutan Med Surg* 1997;16:249–256.
- Boktour MR, Kontoyiannis DP, Hanna HA i wsp. Multiple-species candidemia in patients with cancer. *Cancer* 2004;101:1860–1865.
- Mielnik-Błaszczak M. Evaluation of dentition status and oral hygiene in Polish children and adolescents with congenital haemorrhagic diatheses. *Int J Paediatr Dent* 1999;9:99–103.
- Łuczyński W, Stasiak-Barmuta A, Krawczuk-Rybak M i wsp. Równowaga limfocytów Th1/Th2 w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci. *Prz Lek* 2004;61:919–923.
- Pels E, Krawczyk D, Mielnik-Błaszczak M. Dental caries and oral hygiene status vs number of bacterial colonies evaluated in patients' saliva. *Polish J Environ Stud* 2006;5:589–592.
- Olczak-Kowalczyk D, Daszkiewicz M, Daszkiewicz P i wsp. Wybrane problemy stomatologiczne pacjentów poddanych terapii przeciwnowotworowej na podstawie klasyfikacji CTCAE v3.0. *Stomatol Współcz* 2007;14(suppl. 1): 20–27.
- Karolewska E, Kozłowski Z, Konopka T i wsp. Zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej w przebiegu białaczek u dzieci – obraz kliniczny. *Dent Med Probl* 2004;41:675–681.
- Karolewska E, Konopka T. Algorytm stomatologicznego postępowania profilaktyczno-leczniczego u dzieci z białaczkami. *Czas Stomatol* 2006;59: 245–252.
- Pajari U, Yliniemi R, Mottonen M. The risk of dental caries in childhood cancer is not high if the teeth are caries-free at diagnosis. *Pediatr Hematol Oncol* 2001;18:181–185.
- Bogusławska-Kapata A, Balon J, Cackowska-Lass A i wsp. Opieka stomatologiczna nad pacjentem poddanym transplantacji szpiku kostnego. *Czas Stomatol* 2005;58:18–26.
- Kozak I, Dwilewicz-Trojaczek J, Karakulska-Prystupik E i wsp. Ostro i przewlekła choroba GVHD (Graft-Versus-Host Disease) – przegląd piśmiennictwa. *Czas Stomatol* 2004;57:784–789.
- Mielnik-Błaszczak M, Stanios-Śnieżyńska J. Zastosowanie 0,2% glukonianu chlorheksydyny w profilaktyce próchnicy u dzieci. *Mag Stomatol* 2001;11: 26–29.
- Mielnik-Błaszczak M, Krawczyk D, Kuc D i wsp. Hygienic habits and the dental condition in 12-year-old children. *Adv Med Sci* 2006;51:142–144.
- Orbak R, Orbak Z. Oral condition of patients with leukemia and lymphoma. *J Nihon Univ Sch Dent* 1997;39:67–70.
- Epstein JB, Hancock PJ, Nantel S. Oral candidiasis in hematopoietic cell transplantation patients: an outcome-based analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;96:154–163.
- Bodey GP, Mardani M, Hanna HA i wsp. The epidemiology of *Candida glabrata* and *Candida albicans* fungemia in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med* 2002;112:380–385.
- Richet HM, Andreumont A, Tancrede C i wsp. Risk factors for candidemia in patients with acute lymphocytic leukemia. *Rev Infect Dis* 1991;13:211–215.
- Alberth M, Majoros L, Kovalecz G i wsp. Significance of Oral *Candida* Infections in Children with Cancer. *Pathol Oncol Res* 2006;12:237–241.
- Aquino VR, Lunardi LW, Goldani LZ i wsp. Prevalence, susceptibility profile for fluconazole and risk factors for candidemia in a tertiary care hospital in southern Brazil. *Braz J Infect Dis* 2005;9:411–418. Epub 2006 Jan 6.

- ²¹ Epstein JB, Ransier A, Lunn R i wsp. Prophylaxis of candidiasis in patients with leukemia and bone marrow transplants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;81:291–296.
- ²² Mandelli F, Capria S, Vignetti M i wsp. Use of interleukin-2 in the management of haematological malignancies: focus on minimal residual disease. *Bio Drugs* 1999;12:43–53.
- ²³ Wolf HM, Fischer MB, Pühringer H i wsp. Human serum IgA downregulates the release of inflammatory cytokines (tumor necrosis factor- α , interleukin-6) in human monocytes. *Blood* 1994;83:1278–1288.
- ²⁴ Wu LJ, Chen KY, Chi KH i wsp. The Significance of Soluble Interleukin-2 Receptor in Monitoring Disease Relapse in Patients with Nasopharyngeal Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1998;28:729–732.
- ²⁵ Mocellin S, Rossi CR, Pilati P i wsp. Tumor necrosis factor, cancer and anti-cancer therapy. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005;16:35–53.
- ²⁶ Brailo V, Vučićević-Boras V, Cekić-Arambašin A i wsp. The significance of salivary interleukin 6 and tumor necrosis factor α in patients with oral leukoplakia. *Oral Oncol* 2006;42:370–373.
- ²⁷ Jablonska E, Piotrowski L, Grabowska Z. Serum Levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α , sTNF-R1 and CRP in Patients with Oral Cavity Cancer. *Pathol Oncol Res* 1997;3:126–129.
- ²⁸ Philip M, Rowley DA, Schreiber H. Inflammation as a tumor promoter in cancer induction. *Semin Cancer Biol* 2004;14:433–439.
- ²⁹ Chen Z, Malhotra PS, Thomas GR i wsp. Expression of proinflammatory and proangiogenic cytokines in patients with head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 1999;5:1369–1379.
- ³⁰ Rhodus NL, Ho V, Miller CS i wsp. NF- κ B dependent cytokine levels in saliva of patients with oral preneoplastic lesions and oral squamous cell carcinoma. *Cancer Detect Prev* 2005;29:42–45.
- ³¹ St John MA, Li Y, Zhou X i wsp. Interleukin 6 and interleukin 8 as potential biomarkers for oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:929–935.
- ³² Nowak M, Górski R. Ocena stężenia interleukiny-2 w surowicy krwi obwodowej i ślinie stymulowanej u chorych z aftami nawracającymi. *Czas Stomatol* 2008;61:387–394.
- ³³ Beharka AA, Paiva S, Leka LS i wsp. Effect of age on the gastrointestinal-associated mucosal immune response of humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:B218–B223.

Działanie potwierdzone w badaniach klinicznych*

Pozytywna Opinia Instytutu Matki i Dziecka

di-erol™

dietetyczny środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego

SbC

...podwójnie w zapobieganiu biegunkom

saccharomyces boulardii

+ standaryzowany wyciąg z rumianku

Wyjątkowo skuteczny w zmniejszaniu ryzyka biegunki poantybiotykowej



Kiedy stosować di-erol™?

- ✓ osłonoowo z antybiotykiem o szerokim spektrum działania
- ✓ podczas długotrwałej kuracji antybiotykowej
- ✓ przy jednoczesnym podawaniu kilku różnych antybiotyków
- ✓ profilaktycznie pacjentom podczas pobytu w szpitalu
- ✓ dorosłym przy przewlekłej biegunce
- ✓ niemowlętom i dzieciom w każdym rodzaju biegunki

**Udowodniono, że zakażeniom
spowodowanym przez *Clostridium difficile*
skutecznie zapobiega *Saccharomyces boulardii***

Przyjmowanie
Saccharomyces boulardii równolegle
z antybiotykiem
u dzieci w wieku
od 6 miesięcy do 14 lat
obniża ryzyko biegunki
poantybiotykowej o **81%**¹⁾

-81%

Przyjmowanie
Saccharomyces boulardii
w skojarzeniu z wankomycyną i metronidazolem
zmniejsza ryzyko nawrotów biegunki
wywołanej przez *Clostridium difficile* o **42%** oraz zmniejsza ryzyko
wystąpienia rzekomoobłoniastego
zapalenia jelita grubego.²⁾

-42%

¹⁾ *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Kotowska i wsp., *Aliment Pharmacol Ther*, 2005; 21: 583–590.

²⁾ A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease; McFarland i wsp., *JAMA* 1994; 271: 1913–1918.

Informacji o produkcie udziela: Sequoia sp. z o.o., ul. Ostródzka 74N, 03-289 Warszawa • biuro@sequoia.pl

*Więcej informacji o produktach na stronie www.sequoia.pl