

616-006.6:615.7:616-308.65-097:616.31-022.7-06

DUTINA ÚSTNÍ JAKO POTENCIÁLNÍ ZDROJ INFEKČNÍCH KOMPLIKACÍ U IMUNOSUPRIMOVANÝCH NEMOCNÝCH

RNDr. Marie VACKOVÁ, CSc., pplk. doc. MUDr. Ladislav JEBAVÝ, CSc.
plk. prof. MUDr. Miroslav ŠPLIŇO, DrSc.
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové
(rektor: plk. prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.)

Úvod

Sliznice lidského těla mají své přirozené mikrobiální osídlení, které je za normálních okolností významnou součástí protiinfekční ochrany. Při poruše kontinuity sliznic a neschopnosti infekci lokalizovat se tato mikroflóra může naopak stát zdrojem invazivní infekce.

Během léčby nádorových onemocnění, kdy dochází nejen k cílenému působení na maligní buňky, ale také k nežádoucímu poškození zdravých buněk organismu, je zvláště nebezpečné potlačení růstu myeloidních buněk s následnou granulocytopenií, trombocytopenií a anémií. Může dojít také k poškození sliznic a útlumu buněčné a humorální imunity.

Řada závažných infekcí granulocytopenických nemocných vychází z endogenní flóry a velkou část tvoří infekce vycházející právě z dutiny ústní (9).

Jako původci se zde uplatňují nejen mikroorganismy tvořící přirozenou mikrobiální flóru dutiny ústní, ale hlavně dochází k rozvoji infekcí, které jsou způsobeny nozokomiálními podmíněně patogenními mikroorganismy, které během hospitalizace, často za spolupůsobení antibiotik, rychle kolonizují sliznice dýchacího a zažívacího traktu.

Alterace sliznice dutiny ústní

Přímý vliv cytostatik na sliznici dutiny ústní může vést ke vzniku ulcerací, vesikul, erytému, krvácení dásní a může se objevit akutní kandidóza (10, 23, 26). Vznik ulcerací byl popsán např. po aplikaci cyklofosfamidů, methotrexátu, vinkristinu a 5-fluorouracylu (8). Erytém a hyperpigmentace byly pozorovány u pacientů léčených bleomycinem (22).

Toxické působení cytostatik na kostní dřeň se může projevit manifestací granulocytopenie, trombocytopenie i anémie. Zde se může uplatňovat nepřímý vliv cytostatik na sliznici dutiny ústní. Nebezpečí infekce roste s poklesem granulocytů. Vysoké riziko infekce hrozí u pacientů, u nichž hodnoty jejich granulocytů klesnou pod hodnotu $0,1 \cdot 10^9/l$ (5, 8, 15.).

Také používání antibiotik během granulocytopenie má nepříznivý vliv na poměry v dutině ústní tím, že narušuje ochrannou činnost normální mikroflóry. Nenarušená mikroflóra dutiny ústní je tou nejlepší bariérou proti invazi mikroorganismů u imunosuprimovaných nemocných (2, 8). Cytostatika také narušují pravidelnou deskvamaci buněk sliznice dutiny ústní, které s sebou strhávají atakující mikroorganismy.

Nežádoucí důsledky chemoterapie nádorových onemocnění jsou také spojeny s typem nádorového onemocnění, věkem pacienta, s dávkováním cytostatik a celkovým stavem nemocného před zahájením léčby. Maximum stomatotoxicity je však v období těžké granulocytopenie (20).

Změny v sekreci a složení slin

Adekvátní produkce slin je nezbytná pro fyziologickou aktivitu dutiny ústní. Některé práce uvádějí změny ve složení a množství slin po aplikaci cytostatik, jiné tyto změny nepovažují za podstatné. Po cytostatické léčbě bylo popsáno např. snížení tvorby slin a změny v pH, IgA, lysozymu ap.

Mikroflóra dutiny ústní a systémové infekce

Bakteriální infekce

Bergmann (1988) uvádí, že orální fokusy jsou přítomny u 10,5 % septikémií. U 35 % nemocných léče-

ných protinádorovou terapií byla nalezena monomikrobiální nebo polymikrobiální bakteriémie (19). Gramnegativní aerobní bakterie byly nalezeny u 62 % nemocných a anaerobní bakterie byly nalezeny u 39 % nemocných. Normální mikroflóra dutiny ústní je tvořena více než 400 bakteriálními druhy. Asi 30 % tvoří bakterie aerobní a 70 % je zde zastoupeno anaeroby (14).

U zdravých jedinců jsou ojediněle z dutiny ústní izolovány i gramnegativní bakterie (2-18 %) (6,16). Avšak u imunosuprimovaných nemocných gramnegativní bakterie, jako jsou *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* aj. představují vážné nebezpečí rozvoje infekce (4, 6, 7). Z grampozitivní flóry jsou nebezpečné infekce vyvolané hlavně streptokoky a stafylokoky.

Také z našeho sledování imunosuprimovaných nemocných (74 pacientů převážně s diagnózou akutní leukémie) vyplývá, že fyziologická mikroflóra v dutině ústní se vyskytovala pouze u 42 % nemocných. Gramnegativní střevní tyčinky jsme prokázali u 47,3 % nemocných.

Nález této mikroflóry byl často provázen výskytem kvasinek. Z nežádoucí grampozitivní flóry jsme prokázali u 2,7 % nemocných *Staphylococcus aureus* a u 6,8 % nemocných beta-hemolytický streptokok skupiny A (25).

Zajímavé výsledky přineslo i mikrobiologické sledování některých pomůcek používaných pacienty v imunosupresi. Zvláštní význam mělo vyšetření zubního kartáčku pacienta, které odráželo mikroflóru dutiny ústní. Např. *Klebsiella pneumoniae* byla prokázána v 17,6 %. *Pseudomonas aeruginosa* ve 2,5 % a *Staphylococcus aureus* v 1,7 % vzorků odebraných ze zubních kartáčků (24).

Mykotické infekce

Candida albicans je přítomna v dutině ústní u 50-60 % zdravé populace (1). Široké používání antibiotik během protinádorové terapie však narušuje fyziologickou mikroflóru dutiny ústní, a navozuje tak příznivé podmínky pro růst kandid. U těchto nemocných byly popsány i infekce vyvolané *C. parapsilosis* a *C. tropicalis* (13, 18).

Virové infekce

Během protinádorové terapie se mohou vyskytovat primární virové infekce, může docházet k reaktivaci endogenních virů nebo k reinfekci (3).

Herpes simplex virus (HSV), varicella zoster virus, cytomegalovirus (CMV) a virus Epstein-Barrové (EBV) jsou častými původci virových infekcí jak u zdravých jedinců, tak u imunosuprimovaných.

Výskyt orální formy herpes simplex během imunosuprese je udáván od 11-15 % (11, 12), ale Montgomery (1986) udává výskyt až u 48 % nemocných.

Role CMV při výskytu orálních lézí je nejasná (17). Také infekce vyvolané EBV nebyvají častější u imunosuprimovaných oproti zdravým jedincům.

Péče o hygienu dutiny ústní

Umístění nemocného v chráněném prostředí jej může chránit před rozvojem exogenních infekcí, ale nechrání jej před rozvojem endogenních infekcí vznikajících z vlastní mikroflóry pacienta. Před zahájením cytostatické léčby je třeba motivovat pacienta a důsledně jej vést k hygieně dutiny ústní.

Je třeba provádět neustálý lékařský dohled stavu dutiny ústní a klást důraz na stomatologické kontroly, protože onemocnění v orofaciální oblasti může vážně zkomplikovat, nebo dokonce ohrozit pacientův život po dlouhodobé úspěšné medikamentózní léčbě.

V neposlední řadě je třeba provádět pravidelné mikrobiologické kontroly dutiny ústní. Sledováním stavu mikroflóry dutiny ústní (a jiné) musí být prováděno nejen před zahájením chemoterapie, ale mělo by pokračovat i v jejím průběhu. Je třeba věnovat pozornost i potenciálně patogenním mikroorganismům, které u těchto nemocných představují vážné riziko infekce. Přestože v prevenci infekčních komplikací těchto nemocných byla rozpracována celá řada metod, jako je totální dekontaminace GIT, selektivní dekontaminace GIT, reverzní izolace nemocného, antibiotická profylaxe aj., hledají se stále nové přístupy k účinné ochraně nemocného před rozvojem infekce a pátrá se po zdroji možných infekčních komplikací.

Závěry

1. Řada závažných infekčních komplikací granulocytopenických nemocných je endogenního původu a značnou část tvoří infekce vycházející z dutiny ústní.
2. Byl popsán nežádoucí přímý i nepřímý vliv cytostatik na sliznici dutiny ústní.
3. U granulocytopenických nemocných je třeba provádět pravidelné mikrobiologické vyšetření dutiny ústní a klást důraz na stomatologické kontroly.

Souhrn

I když bylo dosaženo řady úspěchů v chemoterapii nádorových onemocnění, tak i nadále trvá nebezpečí vzniku život ohrožujících infekčních komplikací u těchto nemocných. Intenzivní chemoterapie má přímý i nepřímý vliv na změny v dutině ústní, dochází také ke změně ve složení mikroflóry dutiny ústní, která se tak může stát zdrojem infekce.

Cílem sdělení bylo zhodnotit možné změny v dutině ústní a upozornit na vznik některých infekcí při chemoterapii nádorových onemocnění.

Literatura

1. BARKVOLL, P. - ATTRAMADAL, A.: Effect of nystatin and chlorhexidine gluconate on *Candida albicans*. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 67, 1989, s. 279-281.

2. BARRETT, A. P.: Clinical characteristics and mechanisms involved in chemotherapy-induced oral ulceration. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 63, 1987, s. 424-428.
3. BARSON, W. J. - BRADY, M. T.: Management of infections in children with cancer. *Hematology/Oncology Clin. North Am.*, 1, 1987, s. 801-838.
4. BERGMANN, O. J.: Oral infections and septicemia in immunocompromised patients with hematologic malignancies. *J. Clin. Microbiol.*, 26, 1988, s. 2105-2109.
5. BERGMANN, O. J.: Oral infections and fever in immunocompromised patients with hematologic malignancies. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 8, 1989, s. 207-213.
6. BODEY, G. P. - RODRIGUEZ, V.: Infections in cancer patients on a protected environment-prophylactic antibiotic program. *Am. J. Med.*, 59, 1975, s. 497-504.
7. BODEY, G. P. et al.: Fever and infection in leukemic patients. *Cancer*, 41, 1978, s. 1610-1622.
8. BODEY, G. P. - DREIZEN, S.: Oral complications in cancer patients. *Chemotherapy*, 6, 1987, s. 731-733.
9. BLÁHA, M. et al.: Podpůrná léčba útluhů krevetvorby. Praha, Naše vojsko 1986. 392 s.
10. CARL, W. - HIGBY, D. J.: Oral manifestations of bone marrow transplantation. *Am. J. Clin. Oncol.*, 8, 1985, s. 81-87.
11. DREIZEN, S. et al.: Chemotherapy-induced oral mucositis in adult leukemia. *Postgrad. Med.*, 62, 1981, s. 103-112.
12. DREIZEN, S. et al.: Chemotherapy-associated oral infections in adults with solid tumors. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 55, 1983, s. 113-120.
13. EPSTEIN, J. B. et al.: Oral candidiasis: Effects of antifungal therapy upon clinical signs and symptoms, salivary antibody and mucosal adherence of *Candida albicans*. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 51, 1981, s. 32-36.
14. EVALDSON, G. et al.: The normal human microflora. *Scand. J. Infect. Dis.*, 35, 1982, s. 9-15.
15. FELD, R. - BODEY, G. P.: Infections in patients with malignant lymphoma treated with combination chemotherapy. *Cancer*, 39, 1977, s. 1018-1025.
16. HEIMDAHL, A. - NORD, C.: Colonization of the oropharynx with pathogenic microorganisms. *Chemotherapy*, 4, 1985, s. 186-191.
17. JONES, A. C. et al.: The simultaneous occurrence of oral herpes simplex virus, cytomegalovirus and histoplasmosis in an HIV infected patient. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 74, 1992, s. 334-339.
18. KARABINIS, A. et al.: Risk factors for candidemia in cancer patients. *J. Clin. Microbiol.*, 26, 1988, s. 429-432.
19. KIANI, M. et al.: The increasing importance of polymicrobial bacteremia. *JAMA*, 242, 1979, s. 1044-1047.
20. LOCKHART, P. B. - SONIS, S. T.: Relationship of oral complications to peripheral blood leukocyte and platelet counts in patients receiving cancer chemotherapy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 48, 1979, s. 21-28.
21. MONTGOMERY, M. T. et al.: The incidence of oral herpes simplex virus infection in patients undergoing cancer chemotherapy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 61, 1986, s. 238-242.
22. SIKIC, B. I.: Biochemical and cellular determinants of bleomycin cytotoxicity. *Cancer Surv.*, 5, 1986, s. 81-91.
23. TOTH, B. B. et al.: Oral complications associated with cancer chemotherapy. *J. Clin. Periodontol.*, 17, 1990, s. 508-515.
24. ŠPLIŇO, M. et al.: Mikrobiologická problematika léčby dřeňových hypoplazií v chráněném prostředí. [Závěrečná zpráva]. Hradec Králové, VLA JEP 1985. 147 s.
25. VACKOVÁ, M.: Mikrobiologické sledování selektivní dekontaminace GIT u imunosuprimovaných nemocných. [Kandidátská disertace]. Hradec Králové 1992. 153 s. VLA JEP.
26. WAHLIN, Y. B. - MATSSON, L.: Oral mucosal lesions in patients with acute leukemia and related disorders during cytotoxic therapy. *Scand. J. Dent. Res.*, 96, 1988, s. 128-136.

Klíčová slova: Dutina ústní; Imunosuprese; Infekce.

Do redakce došlo 1. 11. 1994