

Pristup bolesniku s leukemijom u ordinaciji dentalne medicine

Bukša, Iva

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Dental Medicine and Health Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:243:663091>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-19**

Repository / Repozitorij:

[Faculty of Dental Medicine and Health Osijek
Repository](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
FAKULTET ZA DENTALNU MEDICINU I ZDRAVSTVO
OSIJEK

Preddiplomski sveučilišni studij Dentalna higijena

Iva Bukša

PRISTUP BOLESNIKU S LEUKEMIJOM
U ORDINACIJI DENTALNE MEDICINE

Završni rad

Osijek, 2021.

Rad je ostvaren na Fakultetu za dentalnu medicinu i zdravstvo Sveučilišta Josip Juraj Strossmayer u Osijeku.

Mentor rada: doc. dr. sc. Darko Katalinić, dr. med.

Lektor hrvatskog jezika: dr. sc. Ivana Petešić Šušak

Lektor engleskog jezika: prof. Ivan Jurjević

Rad sadrži 38 stranice, 0 tablica i 12 slika.

Znanstveno područje: Biomedicina i zdravstvo

Znanstveno polje: Kliničke medicinske znanosti

Znanstvena grana: Interna medicina

ZAHVALA

Zahvaljujem svome mentoru doc. dr. sc. Darku Kataliniću, dr. med., na strpljenju i pomoći pri izradi ovog završnog rada. Njegovo iskustvo te podrška u procesu pisanja rada uvelike je obogatila moje znanje, kao i konačan rezultat.

Također ovim putem zahvaljujem mojoj obitelji koja mi je bila velika potpora tijekom cjelokupnog obrazovanja i svake teške odluke.

Iva Bukša

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. POSTUPCI	3
3. LEUKEMIJE	4
3.1. Definicija	4
3.2. Epidemiologija	4
3.3. Klasifikacija	4
3.4. Etiologija i patogenezna	5
3.5. Klinička prezentacija s posebnim osvrtom na usnu šupljinu	6
3.6. Dijagnostika	10
3.6.2. Klinička i instrumentalna dijagnostika	12
3.7. Specifično hematološko liječenje	13
3.7.1. Kemoterapija i ciljana terapija	13
3.7.2. Radioterapija	14
3.7.3. Transplantacija matičnih krvotvornih stanica koštane srži	14
3.7.4. Bolest presatka protiv primatelja (GVHD)	15
3.8. Praćenje i kliničke kontrole	16
4. BOLESNIK S LEUKEMIJOM U ORDINACIJI DENTALNE MEDICINE	17
4.1. Prikupljanje podataka o bolesniku (anamneza i heteroanamneza)	17
4.2. Dentalni pregled bolesnika s leukemijom	17
4.3. Konzultacija s hematologom prije provođena dentalnih zahvata	18
4.4. Odabir primjerenih protokola dentalnih tretmana i zahvata u različitim stadijima leukemije	18
4.4.1. Dentalno liječenje prije početka specifičnog hematološkog liječenja	18
4.4.2. Dentalno liječenje za vrijeme specifičnog hematološkog liječenja	19
4.4.3. Dentalno liječenje nakon završenog specifičnog hematološkog liječenja	20
4.5. Oralne komplikacije specifičnog hematološkog liječenja	20
4.5.1. Akutne i kronične infekcije	21
4.5.2. Krvarenja	22
4.5.3. Radijacijski stomatitis	22
4.5.4. Oralni pokazatelji GVHD-a	23
4.6. Praćenje i dentalne kontrole bolesnika s leukemijom	23

5. SPECIFIČNA ULOGA DENTALNOG HIGIJENIČARA U DENTALNOM LIJEČENJU BOLESNIKA S LEUKEMIJOM	24
5.1. Edukacija.....	24
5.2. Preventivna oralna njega i higijena.....	24
6. ZAKLJUČAK	26
7. SAŽETAK	27
8. SUMMARY	28
9. LITERATURA.....	29
10. ŽIVOTOPIS	32

POPIS KRATICA

ALL – akutna limfocitna leukemija

AML – akutna mijelocitna leukemija

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

FAB – francusko-američko-britanska klasifikacija AML (engl. French-American-British classification of AML)

GBD – globalno opterećenje bolešću (engl. Global Burden of Disease)

GLOBOCAN – globalna incidencija, smrtnost i rasprostranjenost raka (engl. Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence)

GVDH – bolest presatka protiv primatelja (engl. Graft-versus-host disease)

KLL – kronična limfocitna leukemija

KML – kronična mijelocitna leukemija

ppm. – nenormirani znak za milijuntinku, milijunti dio cijeloga (engl. parts per milion)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organisation*)

1. UVOD

Zloćudne hematološke bolesti imaju veliki značaj u kliničkoj stomatologiji jer povećavaju rizik od infekcija i umanjuju funkciju obrambenih sustava organizma (1). Također, široki spektar hematoonkoloških poremećaja manifestira se u oralnoj šupljini i ostalim područjima glave i vrata. Većina tih manifestacija nije nužno specifična, ali može služiti kao upozorenje hematologu i doktoru dentalne medicine na postojanje hematološkog poremećaja, makar kao latentnog stanja koje se tek kasnije može klinički manifestirati u punom opsegu (2). Nužnost pravilnog raspoznavanja orofacijalnih manifestacija hematoloških bolesti leži u činjenici da oralni znakovi i simptomi mogu biti prvi klinički znak njihove pojave. Stoga pregled oralne šupljine predstavlja sastavni dio dijagnostičkog protokola postupanja kod većine hematoonkoloških bolesnika kako bi se u konačnici postavila odgovarajuća dijagnoza i primijenilo adekvatno liječenje (3). Hematoonkološke bolesti koje se manifestiraju u oralnoj šupljini dijelimo u nekoliko skupina: a) poremećaji bijelih krvnih stanica (leukocita); b) poremećaj crvenih krvnih stanica (eritrocita); c) histiocitni poremećaji i d) poremećaji krvnih pločica (trombocita), s kojima su često povezani i poremećaji zgrušavanja krvi. Oralne manifestacije najzastupljenije su kod poremećaja leukocita čiji je glavni predstavnik leukemija, što je ujedno i glavna tema ovog preglednog rada (4). Leukemija je bolest matične krvotvorne stanice koštane srži pri čemu se javlja njezina zloćudna preobrazba i nekontrolirano umnažanje nezrelih krvnih stanica koje nastaju njezinom diobom. Tako nastale zloćudne stanice kćeri (tzv. zloćudni klon) ne mogu vršiti svoju normalnu funkciju i natječu se sa zdravim stanicama unutar koštane srži, što postupno dovodi do iscrpljenja i zatajenja njezine funkcije (5). S obzirom na podrijetlo, leukemije mogu biti limfoidnog ili mijeloidnog oblika dok njihov klinički tijek može biti akutan ili kroničan. U kliničkoj praksi najčešće susrećemo četiri osnovne vrste: akutnu i kroničnu limfocitnu leukemiju (ALL i KLL) te akutnu i kroničnu mijelocitnu leukemiju (AML i KML), kao i njihove brojne podvrste. Najčešće opće kliničke manifestacije nastaju zbog gubitka imunološke funkcije leukocita u obrani organizma, potiskivanja rasta zdravih stanica koštane srži iz kojih nastaju zrele krvne stanice, infiltracije udaljenih tkiva i organa leukemičnim stanicama i poremećaja zgrušavanja krvi. Razlikujemo više vrsta simptoma i znakova od kojih su najčešći umor, slabokrvnost (anemija), bolovi u trbuhu i kostima, purpura, povećanja limfnih čvorova (limfadenopatija), slezene (splenomegalija) i jetre (hepatomegalija), ponavljajuće infekcije, pojava krvarenja ili pojačanog zgrušavanja krvi (u obliku tromboza i embolija). Kao i druge hematoonkološke bolesti, kod leukemija se javlja različit spektar lokalnih kliničkih manifestacija koje zahvaćaju područje glave s posebnim naglaskom na oralnu šupljinu. Stoga je uloga doktora dentalne

medicine i cjelokupnog dentalnog tima izrazito bitna jer se pravodobnim prepoznavanjem simptoma i znakova leukemije može uvelike utjecati na njezin klinički tijek i pozitivno doprinijeti dijagnostičkom algoritmu. Oralne manifestacije leukemije češće se susreću kod akutnog oblika bolesti, kao i kod leukemija mijeloidnog karaktera. Najčešći simptomi i znakovi obuhvaćaju bljedoću sluznice usne šupljine, gingivalne infiltrate leukemijskih stanica (kloromi), infekcije, točkasta krvarenja (petehije) i krvne podljeve (hematome, ekhimoze) gingiva, jezika, nepca i usnica (4). Kako se velik broj bolesnika s leukemijom liječi transplantacijom matičnih krvotvornih stanica od stranog donora (alogeni transplantacija), uloga dentalnog tima iznimno je bitna u pre-, peri- i posttransplantacijskom periodu, čime se mogu prevenirati i zaustaviti neželjene komplikacije unutar oralne šupljine. Liječenje bolesnika s leukemijom u ordinaciji dentalne medicine predstavlja složen zadatak zbog kompleksnosti same dijagnoze. Potreban je tim specijalista koji inicijalno čine doktor dentalne medicine i internist-hematolog, a ponekad je potrebna i suradnja drugih specijalista poput oralnog patologa, paradontologa, otorinolaringologa, oralnog i maksilofacijalnog kirurga i radioterapeuta. U donošenju odluka skupa s doktorom dentalne medicine trebale bi sudjelovati i medicinske sestre, dentalni higijeničari, nutricionisti i prema potrebi drugi zdravstveni i nezdravstveni djelatnici koji uvelike mogu pridonijeti prevenciji i liječenju oralnih komplikacija kod ovih bolesnika (5).

2. POSTUPCI

Pri izradi ovog preglednog rada pretraživana je stručna i znanstvena literatura putem online baza PubMed i Hrčak te knjižnice Fakulteta za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek. Za pretraživanje su korištene ključne riječi na hrvatskom i engleskom jeziku. Ključne riječi na hrvatskom jeziku su: bolesnici s leukemijom, dentalna medicina, dentalna praksa, hematoonkološke bolesti, a na engleskom jeziku: *leukemia patients, dental medicine, dental practice, dental care, hemato-oncological diseases*. Naglasak u ovom radu je stavljen na zbrinjavanje bolesnika s leukemijom u ordinaciji dentalne medicine kao i individualni pristup pri odabiru načina liječenja. U svrhu izrade ovog preglednog rada korišteno je 35 publikacija. Uključeni kriteriji za izradu preglednog rada bile su publikacije koje govore o bolesnicima s leukemijom, oralne komplikacije karakteristične za bolesnike i ulogu dentalnog tima pri provođenju terapije. Isključni kriteriji za ovaj rad su: nepotpuna literatura, literatura koja sadržajem ne ispunjava uključene kriterije te vrlo stara literatura.

3. LEUKEMIJE

3.1. Definicija

Pojam leukemija znači „bijela“ krv te je grčkog podrijetla. Dolazi od riječi *leukos*, što znači bijelo, i riječi *haima*, što znači krv. Bijele krvne stanice, odnosno leukociti, nastaju u koštanoj srži iz zajedničke krvne stanice, tzv. matične krvotvorne stanice, u procesu stvaranja krvnih stanica (hematopoeze). Zdrave leukocite ljudski organizam u najvećoj mjeri koristi za borbu protiv infekcija. Zbog različitih genskih poremećaja unutar matične krvotvorne stanice dolazi do njezine zloćudne preobrazbe, a njezinim daljnjim dijeljenjem nastaju zloćudne stanice kćeri, odn. zloćudni tumorski klon, koji se ubrzano dijeli i širi unutar koštane srži te putem krvi prožima udaljena tkiva i organe (6, 7, 8).

3.2. Epidemiologija

Međunarodna agencija za istraživanje raka u sklopu Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organisation*, WHO) izrađuje globalne procjene za sve vrste zloćudnih tumora sadržane u bazi podataka GLOBOCAN koristeći se podacima iz nacionalnih registara za rak diljem svijeta. Prema GLOBOCAN-u, leukemija je bila 15. najčešće dijagnosticirani oblik raka i 11. vodeći uzrok smrtnosti od raka u svijetu u 2018. godini, što čini 437 033 novootkrivenih slučajeva i 309 006 smrtnih slučajeva. Gledajući ukupno, pojavnost leukemije učestalija je kod muškaraca. U 2018. godini dobno je standardizirana stopa incidencije za muškarce bila 6.1 na 100 000 godišnje, u usporedbi s 4.3 na 100 000 za žene. Smrtnost je također bila veća kod muškaraca (4.2 na 100 000), dok je kod žena iznosila 2.8 na 100 000. Što se tiče starosne raspodjele kroničnog oblika leukemije, ona je unimodalna s time da se stopa incidencije obično povećava s godinama. Za razliku od navedenog, akutna limfatična leukemija (ALL) i akutna mijeloična leukemija (AML) imaju bimodalnu dobnu raspodjelu. Prema procjenama agencije Global Burden of Disease (GBD), ukupan broj slučajeva leukemije u periodu od 2005. do 2015. godine globalno je porastao za 26 %. Također, smrtnost je veća u razvijenim zemljama (9).

3.3. Klasifikacija

Trenutna klasifikacija leukemija temelji se na sustavu Svjetske zdravstvene organizacije iz 2016. godine, odnosno na takozvanoj klasifikaciji hematopoetskih novotvorina. Ona

kombinira kliničke, morfološke, imunofenotipske i genetske značajke. Osim toga, postoji i danas nešto rjeđe korišten francusko-američko-britanski sustav (FAB) koji se temelji na citološkoj morfologiji zloćudno promijenjenih leukocita. Primarna podjela leukemija je na akutne i kronične, dok se ovisno o vrsti stanica koje su zahvaćene zloćudnom pretvorbom dijele na limfocitne i mijeloidne. Akutne leukemije sastoje se od pretežito izrazito nezrelih, slabo diferenciranih, leukocitnih predkursorskih stanica (tzv. blasta) te se dijele na akutnu limfocitnu leukemiju (ALL) i akutnu mijeloidnu leukemiju (AML). Naspram njih, kronične leukemije poput kronične limfocitne leukemije (KLL) i kronične mijeloidne leukemije (KML) karakterizirane su pojavom zrelijih predkursorskih stanica, a laboratorijski se nalazi i način liječenja uvelike razlikuju u odnosu na akutne leukemije. Ono što specifično karakterizira limfocitnu leukemiju jest nalaz povećanja slezene, krajnika (tonzila) i limfnih čvorova, odnosno onih organa koji sudjeluju u imunološkim procesima čija su glavna komponenta limfociti. Nasuprot tomu, kod leukemija mijeloidnog karaktera zahvaćene su stanice koje u konačnici stvaraju granulocite čija je funkcija zaštita organizma od bakterijskih i gljivičnih infekcija. Kod takvih bolesnika najčešće dolazi do povećanja slezene i jetre (10, 11).

3.4. Etiologija i patogeneza

Akutne leukemije nastaju nakon genetskog oštećenja matične krvotvorne stanice na različitim razinama njezina sazrijevanja (diferencijacije). Zbog nastalog poremećaja kromosoma dolazi do patološke ekspresije staničnih onkogenih molekula DNK koji su odgovorni za kontrolu staničnog rasta i diobu. Potom slijedi rast leukemijskog kлона s brzim umnažanjem zloćudnih stanica kćeri i njihovim širenjem unutar koštane srži (što sputava normalno stvaranje drugih krvnih stanica), a kasnije i izvan nje u drugim tkivima i organima. Smatra se da neke kromosomske promjene (npr. trisomija 21. kromosoma kod Downovog sindroma), virusi, izlaganje ionizacijskom zračenju (npr. rendgenski aparati) i kemijskim spojevima (npr. organska otapala) te primjena citostatika povećavaju rizik od nastanka akutnih leukemija. Kada se govori o kroničnim leukemijama, osobito o KLL-u, uzrok bolesti još je uvijek djelomično nepoznat, odnosno bolest nastaje djelovanjem nekih od predisponirajućih čimbenika koji mogu biti genetski ili nastaju tijekom života, osobito u starijoj životnoj dobi. Vezano za etiologiju KML-a, zanimljivo je istaknuti da je njezina incidencija nastanka bila povećana nakon eksplozija atomskih bombi u Japanu (12). Kod najvećeg broja osoba KML nastaje izmjenom genetskog materijala između 9. i 22. kromosoma što dovodi do formiranja

novog tzv. Philadelphia kromosoma pri čemu se stvara fuzijski gen koji kodira enzimsku aktivnost čija je zadaća poticanje nekontrolirane diobe zloćudnih stanica (13).

3.5. Klinička prezentacija s posebnim osvrtom na usnu šupljinu

Kliničke manifestacije leukemije nastaju kao posljedica dvaju zbivanja koja su već ranije spomenuta: supresije stvaranja zdravih stanica unutar koštane srži i/ili izravne infiltracije leukemijskih stanica u udaljena tkiva i organe. Zloćudni leukociti gube svoje normalne funkcije u obrani organizma što se očituje povećanom sklonošću razvoja različitih oblika infekcija. Infiltracija leukemičnih stanica u tkiva i organe dovodi do niza simptoma i znakova poput hepatomegalije, splenomegalije, limfadenopatije, bolova u trbuhu i kostima, krvarenja, tromboza i embolija (4). Klinički znakovi pri dijagnosticiranju ALL-a su povišena tjelesna temperatura, splenomegalija, hepatomegalija, limfadenopatija, bolnost prsne kosti (sternuma) te znakovi infekcije i krvarenja. Kod bolesnika s KML-om povećana slezena palpabilna je u 90 % slučajeva pri postavljanju dijagnoze, dok se kod KLL-a pregledom najčešće nađu bezbolni, povećani limfni čvorovi (Slika 1), splenomegalija te nešto rjeđe hepatomegalija (12).



Slika 1. Prikaz masivne limfadenopatije kod bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom. Zamjetno je povećanje limfnih čvorova na vratu i u pazušnim jamama (preuzeto s: Wikimedia Commons).

Vrlo su uobičajene manifestacije u području glave, vrata i usne šupljine, i to češće u akutnoj i mijeloidnoj leukemiji (4). Najlakše ih je podijeliti na manifestacije koje primarno zahvaćaju meka i manifestacije koje primarno zahvaćaju tvrda tkiva. Neke od glavnih oralnih

manifestacija na mekim tkivima su spontana krvarenja sluznice gingiva, nepca, jezika ili usnica (Slika 2). Tipično se javljaju u obliku točkastih (petehijalnih) krvarenja ili hematoma, a nastaju kao rezultat sniženog broja trombocita (trombocitopenije). Krvarenje gingiva najčešće nastaje kao početni oralni znak u slučaju akutne i kronične leukemije (14), a susrećemo ih kada se broj trombocita u perifernoj krvi smanji na $< 20 \times 10^9/L$.



Slika 2. Prikaz petehijalnih krvarenja kod bolesnika s leukemijom (preuzeto s: Creative Commons).

Također se javlja karakteristična bljedoća sluznice usne šupljine uzrokovana manjkom eritrocita ili hemoglobina, kao i gingivalna hiperplazija uzrokovana leukemijskim infiltratima. Zbog izravne infiltracije gingive sa zloćudnim stanicama javlja se edem i eritem gingiva uz prekrivanje dijela ili cijele zubne krune hipertrofičnim gingivalnim tkivom (Slika 3).



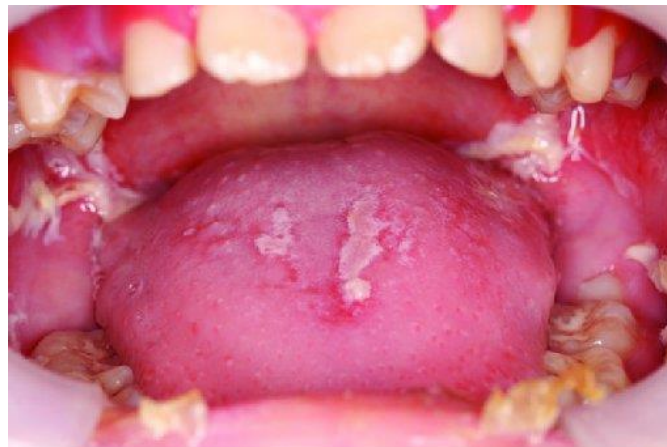
Slika 3. Prikaz bolesnika s akutnom mijeloidnom leukemijom uz izrazitu hipertrofiju gingiva nastalu kao posljedica infiltracije leukemijskim stanicama (preuzeto s: Wikimedia Commons).

Oralne ulceracije mogu biti rezultat neposredne infiltracije zloćudnih stanica, odn. sekundarno posljedica trombocitopenije, sniženog broja neutrofilnih leukocita (neutropenije) te narušene

funkcije granulocita (15). Zbog neutropenije se razvijaju bakterijske i gljivične infekcije oralnog područja (osobito s gljivicama poput *Candida albicans*). Poremećena funkcija leukocita također pridonosi i razvoju virusnih infekcija oralne sluznice (osobito s virusima poput citomegalovirusa i herpes-simpleks virusa). Do pojave oralnih lezija može doći u svim tipovima leukemije, ali su one svakako češće u akutnim oblicima. Mogu biti solitarne ili generalizirane i tipično ih nalazimo na jeziku i gingivama, ali i drugim mekotkivnim dijelovima (Slike 4, 5 i 6).



Slika 4. Lezije sluznice jezika (prikaz lijevo) i gingive (prikaz desno) kod bolesnika s akutnom mijeloidnom leukemijom (preuzeto s: Creative Commons).



Slika 5. Generalizirani mukozitis u bolesnika s akutnom mijeloidnom leukemijom. Zamijetne su upalne naslage bijele boje (preuzeto s: Creative Commons).



Slika 6. Ulcerativna lezija sluznice jezika kod bolesnika s leukemijom (preuzeto s: Creative Commons).

Povećanje limfnih čvorova, tonzila i žlijezda slinovnica nastaje kao posljedica infiltracije zloćudnim leukemijskim stanicama. Također, moguće je naći i leukemijske infiltrate u vezivnom i mišićnom tkivu usne šupljine, na jeziku i mekom nepcu te metastatsko zahvaćanje trigeminalnog živaca, odn. njegovih maksilarnih i mandibularnih grana (16). Manifestacije na tvrdim tkivima prvenstveno se očituju kao zubne i koštane promjene. Zubne manifestacije karakterizirane su povećanjem razine cervikalnog karijesa i bolova u zubima te pomicanjem i klimanjem zuba s popuštanjem zubne usidrenosti u alveolu uslijed uništavanja alveolarne kosti. Povećana učestalost zubnog karijesa posljedica je smanjene oralne higijene i salivacije, a pomaci i bolovi u zubima posljedica su invazije zloćudnih stanica u kost i leukemične infiltracije pulpe. Koštane manifestacije karakterizirane su promjenama strukture kosti i vide se kao koštane mase. Infiltracija zloćudnih mijeloidnih stanica u kosti čeljusti (tzv. granulocitni sarkom) zabilježena je ne samo kod AML-a već i kod KML-a. Tipično se vide kao lokalizirane naslage bjelkaste ili zelenkaste strukture koje razaraju kost stvarajući osteolize, nekada i uz prijelome. Zglobne manifestacije obuhvaćaju poremećaje funkcije temporomandibularnog zgloba kao posljedicu infiltracije zloćudnim stanicama što se prezentira otežanim žvakanjem i upalom (artritisom) zglobove čahure (17).

3.6. Dijagnostika

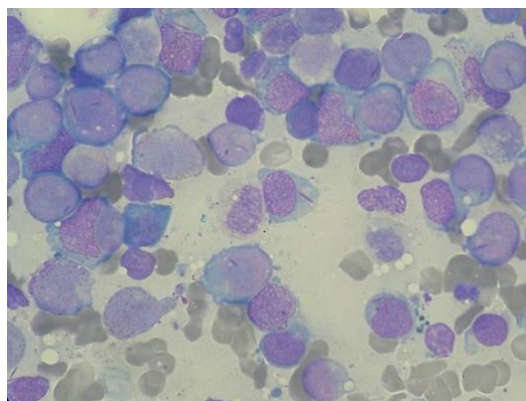
3.6.1. Laboratorijska, citološka i histološka dijagnostika

Za postavljanje točne dijagnoze potrebno je prikupiti detaljne anamnestičke podatke, napraviti fizikalni pregled i provesti laboratorijske hematološke, biokemijske, koagulacijske, imunološke i molekularne pretrage. Također je neophodno uzeti uzorak koštane srži putem citološke punkcije i/ili biopsije (Slika 7).



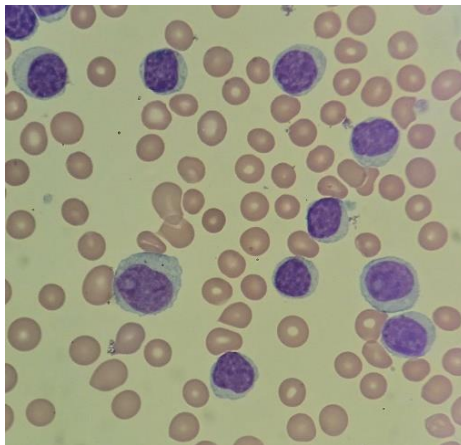
Slika 7. Postupak uzimanja uzorka koštane srži pri biopsiji kosti (preuzeto s: Creative Commons).

Kod akutnih se leukemija hematološkim pretragama utvrđuje prisutnost leukemijskih stanica kao što su limfoblasti ili mijeloblasti u koštanoj srži i/ili perifernoj krvi (Slika 8).



Slika 8. Histološki preparat koštane srži kod bolesnika s akutnom mijeloidnom leukemijom. Najveći broj stanica čine zloćudni mijeloblasti (stanice s velikim ljubičastim jezgrama i svijetloplavom citoplazmom) (preuzeto s: Wikimedia Commons).

Često se otkriva prisutnost anemije zbog nastalih krvarenja i potiskivanja normalnog stvaranja eritrocita (eritropoeze) leukemijskim blastima. U oko 20 % bolesnika ekstremno je povećan ukupni broj leukocita (apsolutna leukocitoza), ali se to ne smatra dijagnostičkim pravilom jer broj leukocita može biti i u granicama normale ili čak snižen, dok je trombocitopenija prisutna u oko 75 % oboljelih (12). Kod KML-a se u perifernoj krvi tipično nalazi ekstremno povišeni broj leukocita (nekada i do $300 \times 10^9/L$) uz prisustvo različitih oblika nezrelih stanica granulocitne loze, dok je broj mijeloblasta obično manji od 5 %. Broj trombocita često je povišen (trombocitoza), a povišena je i koncentracija urične kiseline i aktivnost enzima laktat dehidrogenaze (LDH). U koštanoj srži i perifernoj krvi kod KLL-a nalazi se povećan broj limfocita, odn. apsolutna limfocitoza (Slika 9).



Slika 9. Citološki razmaz periferne krvi kod bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom. Zamjetan je povećan broj zloćudnih limfocita (stanice s tamnoljubičasto obojenim jezgrama i svijetloplavom citoplazmom) (preuzeto s: Wikimedia Commons).

Ostale laboratorijske metode temelje se na dokazu specifičnih staničnih antigena koji se nalaze na površini leukemičnih stanica (tehnika imunofenotipizacije), dokazu kromosomskih poremećaja (tehnika *in situ* hibridizacije) i genetskih mutacija (tehnika polimeraze lančanom reakcijom). Citološkom i histološkom analizom uzorka koštane srži analizira se morfologija zloćudnih leukemičnih stanica te se na osnovi strogo definiranih kriterija zaključuje o kojem se obliku leukemije radi (12).

3.6.2. Klinička i instrumentalna dijagnostika

Pri fizikalnom pregledu od kliničkih znakova akutnih leukemija najčešće su prisutni splenomegalija, hepatomegalija, limfadenopatija, bol u kostima, znakovi infekcija i krvarenja. Povišena temperatura u trenutku postavljanja dijagnoze prisutna je tek u 10 % pacijenata i najčešće je znak infekcije. Kod bolesnika s KML-om opaža se bljedilo kože zbog anemije, kao i česta pojavnost hematoma i krvarenja po sluznicama čiji je najčešći uzrok sniženi broj trombocita. Povećana slezena može se naći čak u 90 % bolesnika, dok je osjetljivost prsne kosti na palpaciju nešto rjeđa. U početnoj fazi KLL-a bolesnici često nemaju simptome, ali kako bolest napreduje, s vremenom dolazi do akumulacije zrelih limfocita u koštanoj srži, limfnim čvorovima, slezeni i drugim organima. Kada su organi već zahvaćeni, tada se kod bolesnika zamjećuje bljedilo, žale se na umor te je pri fizikalnom pregledu moguće naći povećane limfne čvorove, kao i nadutost trbuha zbog povećane slezene (12). Od instrumentalnih metoda primjenjuju se sve tehnike koje uključuju radiološku (ultrazvuk, kompjuterizirana tomografija, magnetna rezonancija), nuklearno-medicinsku (scintigrafija, pozitronska emisiona tomografija) i endoskopsku dijagnostiku (bronhoskopija, gastroskopija, kolonoskopija), najčešće pri ocijeni proširenosti, odnosno zahvaćanju udaljenih tkiva i organa ili dijagnosticiranju različitih komplikacija (npr. plućna embolija, tromboze i krvarenja) (Slika 10).



Slika 10. Snimka kompjuterskom tomografijom kod bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom. Zamjetno je izrazito povećanje slezene (povećana slezena označena je žutim strelicama) (preuzeto s: Wikimedia Commons).

3.7. Specifično hematoonkološko liječenje

3.7.1. Kemoterapija i ciljana terapija

Liječenje leukemije ovisi o nizu čimbenika poput vrste i podtipa bolesti, dobi bolesnika, njegova općeg stanja ili pridruženih oboljenja. Princip djelovanja kemoterapije temelji se na izravnom oštećenju staničnih organela tumorskih stanica različitim mehanizmima. Kod akutnih leukemija preporučuje se intravensko liječenje putem citostatske kemoterapije koje može biti s ili bez pomoćnih tretmana. Cilj ovakvog liječenja je djelomično ili u potpunosti uništiti tumorski klon unutar koštane srži. Kod AML-a i ALL-a liječenje se provodi citostaticima, i to u dvije faze. Tijekom prve faze bolesnika se uvodi u remisiju tako što se primjenjuje indukcijska kemoterapija. Ako se postigne djelomična remisija (smanjenje broja zloćudnih stanica u koštanoj srži), primjenjuje se još jedan ciklus iste kemoterapije. Nakon toga slijedi druga faza liječenja citostaticima ili drugim vrstama lijekova kojoj je cilj održati remisiju ili čak u nekim slučajevima postići izlječenje. Kako citostatska kemoterapija ne uništava samo zloćudne nego u velikoj mjeri i zdrave stanice koštane srži, neminovno nastaju neželjene nuspojave poput neutropenije, trombocitopenije i anemije. Neki od pomoćnih tretmana koji se mogu poduzeti sadrže mjere kojima se bolesnicima zapravo pomaže da lakše podnesu navedene komplikacije, a koji mogu trajati i do nekoliko tjedana. Najčešće se radi o transfuzijama trombocita, eritrocita i krvne plazme. Također se provode mjere poput primjene antibiotika, antimikotika i antivirusika koje smanjuju učestalost nastanka infekcija, a prije samog početka indukcijske kemoterapije pacijenta se obilno hidrira infuzijama kako bi se održala bubrežna funkcija i ubrzalo izlučivanje citostatika iz organizma. Kod KML-a s dokazanim kromosomskim promjenama (tzv. Philadelphia kromosom) primjenjuje se ciljano liječenje, tj. oralna primjena lijekova koji specifično blokiraju enzime koji sudjeluju u procesu umnožavanja tumorskih stanica. Kod KLL-a u najvećem se broju slučajeva liječenje provodi oralnom primjenom enzimskih blokatora ili pak citostatskom kemoterapijom ako bolesnik ima autoimune hematološke manifestacije (5, 12). Osim navedenih oblika liječenja, također se primjenjuje i imunoterapija, odn. ciljano liječenje u vidu intravenske primjene specifičnih proteina tzv. monoklonalnih protutijela. Odabirom optimalnog oblika liječenja za pojedinu

vrstu i podvrstu leukemije može se značajno povećati broj izliječenih bolesnika i bitno smanjiti smrtnost zbog bolesti, ali i različitih komplikacija (18).

3.7.2. Radioterapija

Radioterapija ili liječenje ionizacijskim zračenjem koristi se u liječenju nekih tipova leukemije kao dodatak kemoterapijskom i ciljanom liječenju. Primjenjuje se putem posebnih uređaja, tzv. linearnih akceleratora. Ionizacijsko zračenje oštećuje molekulu DNK i time obustavlja staničnu diobu. Kako se zloćudne stanice i stanice koštane srži ubrzano dijele, to ih čini izrazito osjetljivim (radiosenzitivnim) na utjecaj zračenja. Na taj se način može postići smanjenje povećanih limfnih čvorova ili slezene, odn. uništenje infiltrata leukemijskih stanica u središnjem živčanom sustavu. Radioterapija može se primjenjivati na dva načina. Prvi način karakteriziran je zračenjem samo određenog dijela organizma za koji postoji dokaz da sadrži tumorske stanice (npr. slezena, mozak), dok je drugi način primjena zračenja na cijelo tijelo. Takav princip radioterapije često se koristi kao svojevrsna priprema prije liječenja transplantacijom matičnih krvotvornih stanica koštane srži (19).

3.7.3. Transplantacija matičnih krvotvornih stanica koštane srži

Cilj transplantacije matičnih krvotvornih stanica jest ponovno naseliti koštanu srž zdravim matičnim krvotvornim stanicama nakon što je bolesna koštana srž prethodno uništena visokim dozama citostatske kemoterapije s ili bez zračenja. Razlikuju se dvije vrste transplantacije: autologna i alogena. Kod autologne transplantacije primjenjuju se vlastite hematopoetske matične stanice koje su prethodno prikupljene nekim od mobilizacijskih postupaka, dok se kod alogene transplantacije matične krvotvorne stanice dobivaju od srodnog (npr. brat, sestra) ili nesrodnog davatelja (putem nacionalnih registara dobrovoljnih davaoca matičnih krvotvornih stanica). Dvije glavne komplikacije alogene transplantacije krvotvornih matičnih stanica su odbacivanje transplantata i bolest presatka protiv primatelja (engl. *Graft-versus-host disease*, GVHD) (5).

3.7.4. Bolest presatka protiv primatelja (GVHD)

GVHD nastaje u 30 – 70 % osoba kod kojih se provodi alogena transplantacija matičnih krvotvornih stanica. Osim matičnih krvotvornih stanica, presadak se sastoji i od imunološki kompetentnih stanica (T-limfocita) koje djeluju na timus primatelja u kojem se potom stvaraju autoreaktivni limfociti koji napadaju vlastita tkiva i organe (20, 21). U kliničkoj slici razlikujemo akutni i kronični oblik GVHD-a. Akutni oblik javlja se ubrzo nakon transplantacijskog postupka, dok kronični oblik nastaje mjesecima kasnije. Za akutni oblik karakteristično je pojavljivanje makulopapuloznog osipa na koži, gastrointestinalnih simptoma (mučnina, povraćanje, proljev i ileus) ili holestatskog hepatitisa, dok kronični oblik imitira nekoliko autoimunih i imunoloških poremećaja, uključujući sklerodermiju, Sjögrenov sindrom, primarnu bilijarnu cirozu, obliterativni bronhiolitis, imunološke citopenije i kroničnu imunodeficijenciju (22). Na oralnoj sluznici se javljaju afte, ulceracije i nekrotična područja (Slike 11 i 12).



Slika 11. Klinički prikaz ulceracijskih lezija sluznice usne šupljine pri razvoju kronične reakcije presatka protiv primatelja (preuzeto s: Creative Commons).



Slika 12. Klinički prikaz aftoznih promjena sluznice tvrdog nepca kod bolesnika s kroničnim oblikom reakcije presatka protiv primatelja (preuzeto s: Creative Commons).

Liječenje GVHD-a temelji se na primjeni immunosupresivnih lijekova s time da tako izazvanom immunosupresijom bolesnik postaje pojačano osjetljiv na infekcije bakterijskim, gljivičnim i virusnim uzročnicima, a učestalija je i pojava sekundarnih zloćudnih tumora (5, 23).

3.8. Praćenje i kliničke kontrole

Kod bolesnika koji boluju od leukemije nužno je provođenje redovitih hematoonkoloških kontrola. One omogućavaju rano otkrivanje novonastalih komplikacija, povrata bolesti i različitih patoloških promjena te njihovo liječenje. Čak kada se čini da je došlo do potpune remisije, u svakom trenutku može doći po ponovnog javljanja (relapsa) osnovne bolesti. Isto tako, redoviti pregledi služe za otkrivanje zdravstvenih problema koji nastaju kao posljedica specifičnog hematoonkološkog liječenja. Takvi pregledi mogu uključivati fizikalne preglede, hematološke, biokemijske, mikrobiološke, koagulacijske, imunološke i molekularne pretrage, dijagnostičko-instrumentalne pretrage poput radioloških i endoskopskih pretraga te citološku i histološku analizu koštane srži (19).

4. BOLESNIK S LEUKEMIJOM U ORDINACIJI DENTALNE MEDICINE

4.1. Prikupljanje podataka o bolesniku (anamneza i heteroanamneza)

Kako bi se osiguralo provođenje sigurnih zahvata u ordinaciji dentalne medicine, dentalnom timu potrebni su detaljni anamnestički podaci te opći i oralni status. Potrebno je razviti povjerljiv odnos s bolesnikom kako bi se dobili što točniji podaci koji se iznova provjeravaju prije svakog zahvata. Medicinska anamneza popunjava se s detaljnim podacima o općim bolestima i njihovu liječenju, a važno je usredotočiti se i na pitanja koja se tiču vitalnih funkcija (srčana, plućna, bubrežna i jetrena funkcija). Samim promatranjem pacijenta može se dobiti uvid u njegovo opće stanje, a ako se radi o starijim pacijentima, poželjno je izmjeriti arterijski krvni tlak i puls. Ako je indicirano, klinički status može se upotpuniti i ciljanim laboratorijskim nalazima. Od bolesnika se također mogu tražiti i podaci o obiteljskoj anamnezi kako bi se utvrdilo postojanje nasljednih bolesti ili anomalija. U daljnjem razgovoru saznaju se detalji bolesnikove socijalne pozadine, ali i životne navike koje mogu bitno utjecati na tijek liječenja (24).

4.2. Dentalni pregled bolesnika s leukemijom

Dentalni pregled bolesnika s leukemijom sastoji se od ekstraoralnog i intraoralnog pregleda. Kod ekstraoralnog pregleda promatra se lice pacijenta te specifična područja glave i vrata. Ono što je bitno zamijetiti su bilo kakve kožne promjene u koje spadaju promjene boje, osip, otekline ili ulceracije. Provodi se palpacija limfnih čvorova, i to prema sljedećem redoslijedu: periaurikularni; submandibularni; prednje područje vrata; postaurikularni te limfni čvorovi na stražnjoj strani vrata. Nakon toga se vrši intraoralni pregled koji uključuje: morfološki pregled okluzije; funkcijski pregled žvačnog sustava; pregled zubi i parodonta te uzimanje parodontnog i dentalnog statusa (24). Ono na što doktor dentalne medicine treba obratiti veću pozornost su mogući znakovi poremećaja zgrušavanja krvi ili hemoragične diateze: petehije; ekhimoze; hematomi; gingivalna krvarenja; klimanje zubi; produljeno cijeljenje rana; nekroze i vrijedovi prisutni na sluznici usne šupljine te povećanje limfnih čvorova. Vrijedovi najčešće nastaju kao posljedica malih ozljeda, liječenja citostaticima i tromboze krvnih žila koje su prožete leukemijskim stanicama (25). Pristup bolesniku s leukemijom također podrazumijeva obavezan dentalni pregled prije samog početka specifičnog hematoonkološkog pregleda. Provodi se procjena i liječenje zubi, antimikrobna profilaksa prije elektivnih zahvata te se

bolesniku daju detaljne upute o održavanju oralne higijene za vrijeme liječenja citostatskom kemoterapijom (4).

4.3. Konzultacija s hematologom prije provedena dentalnih zahvata

Stomatološko liječenje bolesnika s leukemijom predstavlja izazov u određivanju prioriteta pri liječenju i vremena potrebnog za zahvate u ordinaciji dentalne medicine. Ono zahtjeva multidisciplinarni pristup u timu i konzultacije s hematološkim stručnjakom odgovornim za plan liječenja svakog pojedinog bolesnika. Konzultacije sa specijalistom hematologije uvelike mogu doprinijeti stomatološkoj brizi pacijenta koja je prvenstveno usredotočena na prevenciju i liječenje oralnih komplikacija osnovne hematološke bolesti (5). Poželjno je da se zahtjevniji dentalni zahvati obavljaju u suradnji s klinikom za oralne i dentalne bolesti u bolnici zbog povećane mogućnosti pojave krvarenja i infekcija. Također, potrebna je konzultacija oko usklađivanja primjene lijekova s obzirom na činjenicu da većina citostatika može uzrokovati značajne oralne komplikacije (1).

4.4. Odabir primjerenih protokola dentalnih tretmana i zahvata u različitim stadijima leukemije

Dentalni tretman bolesnika s leukemijom treba planirati ovisno o tome radi li se o liječenju citostatskom kemoterapijom s ili bez radioterapije odnosno s ili bez transplantacije matičnih krvotvornih stanica. Bez obzira na modalitet primijenjenog hematološkog liječenja, često se javljaju oralne manifestacije koje mogu nastati od same bolesti, ali i kao nuspojave navedenih terapijskih postupanja. Svi bolesnici koji boluju od leukemije prolaze kroz različite faze hematološkog liječenja koje svaka za sebe zahtijevaju individualnu prilagodbu pri izvođenju dentalnih zahvata. Savjetuje se slijedenje točno definiranih protokola usmjerenih ponajviše na održavanje zdravlja, koji pridonose učinkovitosti te konačnom rezultatu liječenja (5).

4.4.1. Dentalno liječenje prije početka specifičnog hematološkog liječenja

Oralni pregled u ordinaciji dentalne medicine preporuča se odmah nakon postavljanja dijagnoze zloćudne hematološke bolesti i, ako je moguće, prije započinjanja liječenja kemoterapijom. U ovoj se fazi dentalni tretman treba temeljiti na postojanju prioriteta, odn. na

akutnim stanjima kako bi se na vrijeme uklonile infekcije dentalnog porijekla. Osnovni ciljevi dentalnog liječenja prije početka specifičnog hematoonkološkog liječenja su:

- identificiranje i eliminiranje izvora postojećih ili potencijalnih infekcija bez odgađanja liječenja zloćudne bolesti;
- educiranje bolesnika ili njegove obitelji o važnosti održavanja oralne higijene prije, tijekom i nakon završetka specifičnog hematoonkološkog liječenja kako bi se izbjegla ili smanjila učestalost nastanka oralnih komplikacija;
- detaljno informiranje bolesnika u smislu nastanka različitih oblika oralnih komplikacija hematoonkološkog liječenja kao što je mokožitis (5).

Doktor dentalne medicine trebao bi uzeti u obzir niz aspekata koji će mu pomoći u organizaciji i provođenju prikladnog i uspješnog plana liječenja. Iako odontogene infekcije nisu tako česte, mogu dovesti do bakterijemije u imunosupresivnih bolesnika. Iz tog razloga preporučuje se provjera svih mogućih izvora dentalne upale te provedba zahvata kao što su uklanjanje kamenca, fluoridacija i uporaba klorheksidina čime se smanjuje akumulacija bakterijskog plaka na zubima. Endodontski zahvati obavljaju se po definiranim smjernicama. Npr. ako se radi o reverzibilnom pulpitisu, preporuča se samo kontrola karijesa, no ako se radi o ireverzibilnom pulpitisu potrebna je biokemijska priprema korijenskog kanala. Oni zubi kod kojih je prisutan kroničan periapikalni proces zahtijevaju izvođenje endodontskih zahvata, s time da sam zahvat treba biti završen najmanje 7 dana prije početka liječenja citostatskom kemoterapijom. Ekstrakcija zubi obavlja se samo kod onih slučajeva kada je prognoza njihova izlječenja neizvjesna, i to čak 2 – 3 tri tjedna prije primjene citostatske kemoterapije (19).

4.4.2. Dentalno liječenje za vrijeme specifičnog hematoonkološkog liječenja

Kemoterapija se, široko gledajući, ubraja u imunosupresivne oblike liječenja prilikom kojeg bolesnici postaju osjetljivi na pojavu lokalnih i sustavnih infekcija, odnosno karakterizira ih se kao visoko rizične bolesnike. Neke od glavnih oralnih komplikacija citostatske kemoterapije su mukozitis, krvarenja, povećana stopa karijesa, gingivalni apcesi, herpetični stomatitis, kandidijaza, disfunkcija žlijezda slinovnica i kserostomija. Važno je napomenuti da infekcije čije je porijeklo u oralnoj šupljini lako mogu prijeći u sistavne infekcije ili čak septička zbijanja koja mogu ozbiljno ugroziti zdravlje bolesnika, a nerijetko završiti i smrtnim ishodom.

Osnovni ciljevi dentalnog liječenja za vrijeme specifičnog hematoonkološkog liječenja su:

- održavanje optimalnog oralnog zdravlja;
- tretiranje i liječenje nastalih oralnih nuspojava specifičnog hematoonkološkog liječenja;
- važnost provedbe redovite i pravilne oralne higijene (5).

Dentalni zahvati tijekom primjene citostatske kemoterapije trebali bi se izvoditi jedino ako se radi o hitnim zbivanjima. Ako je izvedivo, preporuča se odgađanje ekstrakcija zubi i drugih invazivnih zahvata. Kako bi se zadržala zadovoljavajuća oralna higijena, bolesnici mogu četkati zube pastom koja sadrži 1.45 ppm natrijeva fluorida ako ne osjećaju bolne senzacije tijekom četkanja. Ostale oralne komplikacije kemoterapije kao što su kserostomija i mukozitis trebaju se liječiti odmah po njihovoj pojavi. Također, zahvati poput skidanja zubnog kamenca trebaju se izbjegavati zbog visokog rizika od razvitka infekcije. Ako dođe do traume uzrokovane nošenjem nekog protetskog rada kao što su zubne proteze, one se skidaju i bolesnika se iznova kontrolira nakon 7 – 10 dana. Za svaki dentalni zahvat koji se obavlja po hitnom postupku nužna je periproceduralna antibiotska profilaksa (26).

4.4.3. Dentalno liječenje nakon završenog specifičnog hematoonkološkog liječenja

Nakon završetka specifičnog onkološkog liječenja primjenom citostatske kemoterapije ili ciljane terapije, a prije započinjanja svakog dentalnog tretmana, doktor dentalne medicine trebao bi se konzultirati s hematoonkologom. Plan daljnjih dentalnih postupaka i liječenja treba biti usredotočen na uklanjanje preostale infekcije ako ona postoji te poboljšanje estetike i ponovno uspostavljanje funkcionalnosti zuba ako je oštećena. Preporučuju se redovite posjete dentalnom timu, pogotovo u prvih nekoliko mjeseci. Invazivni zahvati još se uvijek odgađaju, no u slučaju da odgoda nije moguća, kod bolesnika se obavezno profilaktički primjenjuju antibiotici 48 sati prije dentalnog zahvata, a potreban je nastavak njihove primjene u periodu od 7 do 15 dana nakon zahvata (26).

4.5. Oralne komplikacije specifičnog hematoonkološkog liječenja

Bolesnici koji boluju od zloćudnih hematoloških bolesti imaju 2 – 3 puta veće izgleda da razviju oralne komplikacije tijekom liječenja u odnosu na zdrave osobe. Leukemija i citotoksična kemoterapija čine oralnu šupljinu izrazito osjetljivom, podložnijom nastanku infekcija i pojavi krvarenja. Doktori dentalne medicine zajedno s cijelim dentalnim timom

imaju odgovornost educirati bolesnike kako pravilno održavati oralnu higijenu te spriječiti nastanak mogućih komplikacija (19).

4.5.1. Akutne i kronične infekcije

Neutrofilni leukociti predstavljaju oko 50 – 70 % bijelih krvnih stanica u cirkulaciji te su odgovorni za identifikaciju i uništavanje stranih stanica (najčešće bakterija i gljiva). Tijekom liječenja citotoksičnom kemoterapijom dolazi do drastičnog smanjenja njihova broja u krvnom optoku (neutropenija) što pogoduje nastanku infekcija bakterijskog i gljivičnog podrijetla. Bakterije su odgovorne za nastanak odontogenih infekcija koje su praćene simptomima kao što su eritem, edem i gnojni sadržaj. Za vrijeme trajanja neutropenije moguće je da ranije endodontski liječen asimptomatski zub počne pokazivati simptome infekcije. Periapikalne infekcije najčešće zahvaćaju maksilarne lateralne zube, a ako se ne liječe, mogu izazvati i sinusitis. Periodontalne bolesti kao što je perikoronitis nalazimo kod bolesnika kod kojih se primjenjuje citotoksična kemoterapija, i to ponajviše u području trećih molara, što može biti praćeno komplikacijama poput pojave jakih bolova, ulceracija i nekroze tkiva. Kao uzročnik bakterijemije najčešće se javlja bakterija *Streptococcus viridans*, dok bakterija *Streptococcus mitis* uzrokuje toksičnost koja se manifestira osipom, hipotenzijom, deskvamacijom kože dlanova i akutnim respiratornim sindromom. Za liječenje odontogenih bakterijskih infekcija koriste se antibiotici širokog spektra djelovanja, najčešće penicilinski preparati. Nakon bakterijskih, najzastupljenije infekcije oralne šupljine su infekcije gljivičnog porijekla, i to uzročnikom *Candidom albicans*. Ona uzrokuje poremećaj okusa (disgeuziju), suhoću sluznice usne šupljine (kserostomiju), sindrom pečenja usta i općenito osjećaj nelagode u oralnoj šupljini. Važan čimbenik koji pogoduje nastanku infekcije *Candidom albicans* jest oštećenje žlijezda slinovnica pri primjeni citotoksične kemoterapije ili zračenja što dovodi do smanjene sekrecije sline. Izbor liječenja su antimikotici poput klotrimazola. Dodatno, bolesnici koji se liječe kemoterapijom i ciljanom terapijom uvijek su sekundarno imunokompromitirani što dodatno pogoduje pojavi virusnih infekcija. Infekcije herpes virusima su najuobičajenije, a stupanj zahvaćenosti infekcijom ovisi o razini imunosupresije organizma. Nastale lezije oralne sluznice difuznijeg su karaktera u odnosu na one nastale pri primjeni radioterapije te su uglavnom lokalizirane na područjima keratinizirane sluznice poput tvrdog nepca, gingive i jezika. Ako se ne liječe, virusne lezije mogu se zadržati na sluznici u trajanju i do par mjeseci. Prvi lijek izbora iz skupine antivirusika je aciklovir, a zatim valaciklovir (26).

4.5.2. Krvarenja

Kao što je već rečeno, citotoksična kemoterapija osim na zloćudne stanice negativno utječe i na zdrave stanice koštane srži što uz neutropeniju rezultira i razvitkom trombocitopenije. Taj je poremećaj najčešće odgovoran za nastanak krvarenja koja se klinički očituju kao petehije, hematomi i ehimoze. Ono što je bitno pri provedbi određenog dentalnog zahvata u ovakvim situacijama jest analiza parametara kompletne krvne slike koja uključuje i provjeru broja trombocita. Ako se pokaže da je broj trombocita $< 50 \times 10^9/L$, ekstrakcija zuba i drugi invazivni zahvati su kontraindicirani. Ako se broj trombocita smanji na $< 20 \times 10^9/L$, povećava se rizik od prekomjernog krvarenja, pogotovo ako su prisutni i znakovi gingivitisa. Područja poput mekog nepca, dna oralne šupljine, donje usnice i vestibularne sluznice osobito su rizična za nastanak krvarenja. Dentalni zahvati kod ovih bolesnika podrazumijevaju primjenu lijekova za zaustavljanje krvarenja (tzv. vazokonstriktora), od kojih se najčešće primjenjuje epinefrin (26).

4.5.3. Radijacijski stomatitis

Stomatitis je općeniti pojam koji se odnosi na upalu područja oralne šupljine. Ovaj upalni proces uključuje upalu oralne sluznice (oralni mukozitis) i/ili periodonta (periodontitis) (27). Oralni radijacijski mukozitis javlja se unutar ili nakon 2 tjedna od početka primjene radioterapije (28). Primjena ionizacijskog zračenja u području glave i vrata (a time i oralne šupljine) rezultira znatnim oštećenjem sluznice u akutnim i kasnijim fazama. Radijacijski induciran stomatitis karakteriziran je pojavom kserostomije, difuznih eritema, ulceracija, promjenama u osjetu okusa, oralne boli, otežanim gutanjem (disfagijom), neugodnim zadahom (halitozom), kao i poteškoćama pri govoru. Dva najčešća simptoma, oralna bol i disfagija, prisutni su kod 69 %, odn. u 56 % bolesnika. Liječenje stomatitisa uglavnom podrazumijeva korištenje otopina za ispiranje oralne šupljine čiji sastojci imaju protuupalno djelovanje. Kod bolesnika koji osjećaju bol visokog intenziteta primjenjuju se opioidni analgetici kako bi se smanjio osjećaj nelagode i potaknulo pacijenta na aktivno konzumiranje hrane (29). Iako stanja poput kserostomije i promjena u osjetu okusa mogu potrajati nekoliko mjeseci, simptomi i znakovi mukozitisa povlače se otprilike 3 tjedna nakon završetka radioterapijskog liječenja (30).

4.5.4. Oralni pokazatelji GVHD-a

Prevalencija oralnih pokazatelja kroničnog oblika GVHD-a kreće se u rasponu od 45 do 83 % i veća joj je učestalost kod odraslih u nego kod djece. Kliničke manifestacije GVHD-a u oralnoj šupljini uključuju lihenoidne lezije, hiperkeratotične plakove i ograničeno otvaranje usta zbog razvoja skleroze (31). Oni mogu dovesti do znatno smanjenog unosa hrane, razvoja oralnih infekcija, mahom bakterijskog i gljivičnog porijekla, što u konačnici može utjecati na cjelokupno zdravlje bolesnika i njegovo preživljenje. Oralna sluznica postaje vrlo osjetljiva na ljute, slane i kisele namjernice, alkoholna pića i otopine za ispiranje usta koje u sebi sadrže alkohol. Među ostalim simptomima ističu se kserostomija (zbog neadekvatnog rada žlijezda slinovnica), poteškoće u govoru, gutanju, žvakanju te promjene u osjetu okusa. Pri liječenju GVHD-a oralne šupljine primjenjuju se lokalni i sustavni kortikosteroidi, kao i imunosupresivi (npr. inhibitori kalcineurina poput ciklosporina) (32).

4.6. Praćenje i dentalne kontrole bolesnika s leukemijom

Prioritet doktora dentalne medicine i cijelog dentalnog tima jest pomoći bolesniku da se specifično hematološko liječenje završi sa što je moguće manje posljedica i komplikacija u usnoj šupljini. Iako se neke nuspojave liječenja ne mogu u potpunosti izbjeći, velik dio njih zasigurno se može umanjiti pravilnim i pravovremenim pristupom bolesniku. U obzir se svakako moraju uzeti individualnost reakcija svakog pojedinog bolesnika, kao i plan liječenja. Isto tako, nakon završetka liječenja, bolesnika treba poticati na redovito održavanje oralne higijene i redovite posjete ordinaciji dentalne medicine. Redovitim pregledima osigurava se prevencija nastanka infekcija i karijesa, osobito karijesa korijena zuba, što je od velike važnosti (33). Preporučuje se uporaba pasta za zube s visokim koncentracijama fluorida zajedno s ispiranjem oralne šupljine otopinom koja u sebi sadrži klorheksidin svake večeri u trajanju od najmanje 3 tjedna. Provođenje svih invazivnih dentalnih postupaka treba se izbjegavati, a ako to nije moguće, obvezatno je provođenje preproceduralne profilakse antibioticima (26).

5. SPECIFIČNA ULOGA DENTALNOG HIGIJENIČARA U DENTALNOM LIJEČENJU BOLESNIKA S LEUKEMIJOM

5.1. Edukacija

Bitan član dentalnog tima je dentalni higijeničar koji svoje znanje o učincima specifičnog hematoonkološkog liječenja i njegova djelovanja na usnu šupljinu treba primijeniti u praksi i posljedično tomu educirati pacijenta o važnosti održavanja oralnog zdravlja, kao i sudjelovati u provođenju istog. Dentalni higijeničar sudjeluje u dentalnoj obradi bolesnika prije, tijekom i nakon specifičnog hematoonkološkog liječenja i to čini u suglasnosti i koordinaciji s doktorom dentalne medicine. Dentalni higijeničar je osim toga dužan bolesnika motivirati za optimalan režim provedbe oralne higijene, uputiti bolesnika o korištenju pasta za zube koje sadrže fluor zajedno s otopinama za ispiranje usta na bazi klorheksidina kako bi se potaknula remineralizacija cakline te educirati pacijenta o promjeni prehrane koja se treba temeljiti na nekarijesogenim namirnicama i konzumaciji slastica na bazi umjetnih sladila poput ksilitola, sorbitola, aspartana ili saharina (34).

5.2. Preventivna oralna njega i higijena

Dentalni higijeničari članovi su dentalnog tima čija je uloga i promocija i zaštita oralnog zdravlja. Sa završenim studijem dentalni higijeničar stječe stručno znanje o oralnoj zdravstvenoj zaštiti u kombinaciji sa znanjem o povezanosti između oralnog i sustavnog zdravlja. U opseg njegova djelovanja ulazi i identifikacija rizika od nastanka bolesti. On je uključen u postupak nadgledanja intervencija i njihovih ishoda kako bi se bolesniku osigurala najbolja moguća njega (35). Bolesnici koji boluju od leukemije podvrgnuti su liječenju citotoksičnom kemoterapijom i radioterapijom, tj. postupcima koji mogu izazvati niz već navedenih lokalnih i sustavnih reakcija i komplikacija. Razvitak navedenih tegoba uvjetuje nastanak određenih funkcionalnih smetnji kao što su smetnje žvakanja, gutanja ili poteškoća pri govoru s izravnim negativnim utjecajem na kvalitetu života bolesnika. Zbog prevencije istih, svaki hematoonkološki bolesnik trebao bi redovito posjećivati ordinaciju dentalne medicine. Dentalni higijeničar pod nadzorom doktora dentalne medicine vrši pripremu oralne šupljine, čisti oralnu šupljinu postupcima kao što je čišćenje kamenca i provodi fluoridaciju zubi kako bi se kasnije uspješno mogli provoditi invazivniji oralni zahvati. Kako jedna od posljedica radioterapije može biti i nastanak grča žvačnog mišića (trismus), što

SPECIFIČNA ULOGA DENTALNOG HIGIJENIČARA U DENTALNOM LIJEČENJU BOLESNIKA S LEUKEMIJOM

onemogućava adekvatno otvaranje usne šupljine, dentalni higijeničar educira bolesnika o načinu maksilarnog otvaranja usta kako bi došlo do reaktivacije žvačnih mišića. U konačnici, zadatak dentalnog higijeničara kao člana dentalnog tima jest preventivnim postupcima i tretmanima osigurati provođenje preventivnih i kurativnih dentalnih postupaka čiji će rezultat biti poboljšanje kvalitete života bolesnika oboljelih od leukemije, ali i drugih zloćudnih hematoloških bolesti s prezentacijom unutar usne šupljine (34).

6. ZAKLJUČAK

Leukemija je zloćudna bolest karakterizirana poremećajem matične krvotvorne stanice koštane srži pri čemu dolazi do nekontroliranog umnažanja zloćudnih stanica kćeri koje postepeno zamjenjuju zdrave krvne stanice u koštanoj srži i šireći se krvnom cirkulacijom infiltriraju udaljena tkiva i organe poput slezene, jetre i limfnih čvorova. Razlikujemo nekoliko pristupa u specifičnom hematoonkološkom liječenju leukemije, a najčešće se sastoji od primjene citotoksične kemoterapije, radioterapije, ciljane terapije i transplantacije matičnih stanica koštane srži. Nažalost, liječenje leukemije povezano je s pojavom niza sustavnih nuspojava i komplikacija od kojih su najvažnije anemija, neutropenija i trombocitopenija. Bolesnik postaje imunosuprimiran, što označava njegovu povećanu podložnost razvoju lokalnih i sustavnih infekcija, a povećava se i sklonost nastanku krvarenja. Oralna šupljina predstavlja jedno od najvažnijih lokalnih područja koja su vrlo često zahvaćena komplikacijama (19). Sve vrste leukemije u svom se tijeku mogu očitovati simptomima i znakovima u oralnoj šupljini, no najčešće ih nalazimo u akutnim oblicima bolesti. Neki od glavnih kliničkih simptoma i znakova su mukozitis, lezije oralne sluznice, petehije, ekhimoze, gingivalna krvarenja, nekroze mekog tkiva, klimanje zubi, produljeno cijeljenje rana, povećanje gingive, kao i povećanje limfnih čvorova (25). Uspješno svladavanje oralnih komplikacija podrazumijeva blisku suradnju cjelokupnog dentalnog tima s hematoonkologom zaduženim za provođenje plana hematoonkološkog liječenja bolesnika. Cjelovita stomatološka skrb, u kojoj značajnu ulogu ima i rad dentalnog higijeničara, ne može spriječiti nastanak oralnih komplikacija specifičnog hematoonkološkog liječenja, ali uvelike može pridonijeti njihovom umanjenju kako bi se poboljšalo sveukupno zdravstveno stanje bolesnika i povećala kvaliteta života nakon provedenog liječenja (34).

7. SAŽETAK

CILJ: Proširiti znanje o dentalnoj problematici bolesnika koji boluju od leukemije, što uključuje i pronalaženje optimalnog načina dentalnog zbrinjavanja kako bi se izbjegle ili umanjile neželjene komplikacije te osigurala maksimalna kvaliteta života ovakvih bolesnika.

PRIKAZ TEME: Osobe koje boluju od leukemije, ali i drugih zloćudnih hematoonkoloških bolesti, zahtijevaju poseban oblik skrbi u ordinacijama dentalne medicine. Njihova klinička prezentacija uvijek je rezultat osnovne bolesti, ali i velikim dijelom posljedica primijenjenog liječenja koje se sa svojim nuspojavama i komplikacijama manifestira i unutar oralne šupljine. Stoga se naglašava nužnost kvalitetne edukacije dentalnog tima u smislu njihova pravovremenog prepoznavanja i liječenja. Osim ekstraoralnog i intraoralnog pregleda, pridaje se važnost pravilnom i detaljnom uzimanju anamneze i redovitim konzultacijama s hematoonkologom.

ZAKLJUČAK: Navedeni postupci omogućit će bolju prilagodbu i individualizirani pristup svakom bolesniku pri odabiru vrste i opsega zahvata provedenih u ordinaciji dentalne medicine.

Ključne riječi: bolesnici s leukemijom, dentalna medicina, dentalna praksa, hematoonkološke bolesti

8. SUMMARY

OBJECTIVE: To expand knowledge about dental issues in patients suffering from leukemia, which includes finding the optimal way of dental care to avoid or reduce unwanted complications, and ensure maximum quality of life for such patients.

TOPIC REVIEW: Patients suffering from leukemia, as well as other malignant hematooncological disorders, require a special form of care in dental practice. Their clinical presentation is always result of the underlying disease, but also largely due to the applied treatment, which side effects and complications manifests within the oral cavity. Therefore, the necessity of quality education of the dental team in terms of timely recognition and treatment of oral complications is emphasized. In addition to extraoral and intraoral examination, importance is given to the correct and detailed history taking and regular consultations with a hematooncologist.

CONCLUSION: These procedures will enable better adaptation and individualized approach to each patient when choosing the type and scope of procedures performed in the dental practice.

Key words: leukemia patients, dental medicine, dental practice, hemato-oncological diseases

9. LITERATURA

1. Meurman JH, Murtomaa H, Le Bell Y, Scully C, Autti H. Dentalni mamut. Osnove kliničke dentalne medicine. Medicinski problemi u stomatologiji. Posebno izdanje. Zagreb: Dental Mammoth Ltd, EU; 2018;1062-1065.
2. Adeyemo TA, Adeyemo WL, Adediran A, Akinbami AJ, Akanmu AS. Orofacial manifestations of hematological disorders: anemia and hemostatic disorders. *Indian J Dent Res.* 2011;22(3):454-61.
3. Mravak Stipetić M, Radman M, Pulanić, D. Oralne manifestacije nemalignih hematoloških bolesti. *Bilten KroHema.* 2020;12(1):38-41.
4. Tomić, M, Glavina, A. Hematološke bolesti i promjene u usnoj šupljini (1. dio). *Dentist - časopis studenata dentalne medicine u Splitu,* 2020;9:67-75.
5. Zimmermann C, Meurer MI, Grando LJ, Gonzaga Del Moral JÂ , da Silva Rath IB, Schaefer Tavares S. Dental treatment in patients with leukemia. *Journal of oncology.* 2015;2015:1-14.
6. Bennett Chloe. Acute Myeloid Leukemia History. News-Medical. Studeni 2019. Dostupno na adresi: <https://www.news-medical.net/health/Acute-Myeloid-Leukemia-History.aspx>. Datum pristupa: 31. 5. 2021.
7. Niederhuber J, Armitage J, Doroshow J, Kastan M, Tepper J. *Abeloff's Clinical Oncology.* 6.izd. Philadelphia: Elsevier; 2020;1783-1797.
8. Ivančević Ž, Rumboldt Z, Bergovec M, Silobrčić V. *MSD—priručnik dijagnostike i terapije.* 2.izd. Split: Placebo; 2000.
9. Bispo JAB, Pinheiro PS, Kobetz EK. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. *Cold Spring Harb Perspect.* 2020;1;10(6):a034819.
10. MSD Manual Professional Version. Overview of leukemia by Ashkan Emadi MD, PhD, University of Maryland and Jennie York Law , MD, University of Maryland. Dostupno na adresi: <https://www.msdmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/leukemias/overview-of-leukemia#v48477269>. Datum pristupa: 22. 4. 2021.
11. Zaklada Ana Rukavina. Leukemija. Dostupno na adresi: <https://zaklada-ana-rukavina.hr/leukemija/>. Datum pristupa: 22. 4. 2021.
12. Planinić-Peraica A. Leukemije. *Medicinar.* 2009;45(1):20-27.

13. Kang ZJ, Liu YF, Xu LZ, Long ZJ, Huang D, Yang Y, Liu B, Feng JX, Pan YJ, Yan JS, Liu Q. The Philadelphia chromosome in leukemogenesis. *Chin J Cancer*. 2016 May 27;35:48.
14. Piscinato Piedade RB, Ito FB, Trigo FC, Mizuno LT, Takahama Junior A. Oralne manifestacije kao glavni znak uznapredovale akutne promijelocitne leukemije. *Acta stomatologica Croatica*. 2018; 52(4): 358-362.
15. Francisconi CF, Caldas RJ, Oliveira Martins LJ, Fischer Rubira CM, da Silva Santos PS. Leukemic Oral Manifestations and their Management. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016; 17(3): 911-915.
16. Babikir MM, Mohamed SF, Nashwan AJ, Mudawi DS, Purayil SC, Abdelrazek MT, Ahmed KE, Yassin MA. Acute Myeloid Leukemia Presenting with Numb Chin Syndrome: A Case Report and Review of Literature. *Am J Case Rep*. 2020 Mar 3;21:e920117.
17. Prasad SR, Anitha, Jayaram R, et al. Oral manifestations of myeloid neoplasms and acute leukemia- a diagnostic perspective. *Hematol Transfus Int J*. 2018;6(5):177-180. Datum pristupa: 15. 6. 2021.
18. Labar B. Leukemije i limfomi–terapijski izazov 21. stoljeća. *Medicina Fluminensis: Medicina Fluminensis*, 2011;47(4): 332-334.
19. Elsayed R, Fawzy H, Aboushady R. Evolution of self-care in Leukemia patient and implications for nurse. 1.izd. Cairo; LAP LAMBERT Academic Publishing: 2019.
20. Macdonald KPA, Hill GR, Blazar BR. Chronic graft-versus-host disease: biological insights from preclinical and clinical studies. *Blood*. 2017;129(1):13–22
21. Nishimori H, Maeda Y, Tanimoto M. Chronic Graft-versus-Host Disease: Disease Biology and Novel Therapeutic Strategies. *Acta Med Okayama*. 2013;67(1):1–8.
22. Maedler-Kron C, Marcus VA, Michel RP. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Pathology of Transplantation*. 2016; 16: 401–49.
23. Martelin E, Volin L, Itälä-Remes M, Niittyvuopio R, Lindström V, Heiskanen J, Ruutu T, Nihtinen A. Incidence and risk factors of secondary cancers after allogeneic stem cell transplantation: analysis of a single centre cohort with a long follow-up. *Bone Marrow Transplant*, 2019;54(2):334-337.

24. Meurman JH, Murto H, Le Bell Y, Scully C, Autti H. Dentalni mamut. Osnove kliničke dentalne medicine. Anamneza pacijenta i klinički pregled. Posebno izdanje. Zagreb: Dental Mammoth Ltd, EU;2018;80-86.
25. Laskaris G. Atlas oralnih bolesti. 1. hrvatsko izdanje. Zagreb: Naknada Slap; 2005;352-354.
26. Pouloupoulos A, Papadopoulos P, Andreadis D. Chemotherapy: oral side effects and dental interventions - review of the literature. Stomatological Dis Sci. 2017;1: 35-49.
27. Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. Lancet Oncol. 2006;7(2):175-83.
28. Maria OM, Eliopoulos N, Muanza T. Radiation-Induced Oral Mucositis. Front Oncol. 2017;7:89.
29. O'Brien CP. Management of stomatitis. Can Fam Physician. 2009;55(9):891-2.
30. Mosel DD, Bauer RL, Lynch DP, Hwang ST. Oral complications in the treatment of cancer patients. Oral Dis. Med. 2011;17(6):550-9.
31. Margaix-Muñoz M, Bagán JV, Jiménez Y, Sarrión MG, Poveda-Roda R. Graft-versus-host disease affecting oral cavity. A review. J Clin Exp Dent. Med. 2015;7(1):138-45.
32. Fall-Dickson JM, Pavletic SZ, Mays JW, Schubert MM. Oral Complications of Chronic Graft-Versus-Host Disease. J Natl Cancer Inst Monogr. Med. 2019;2019(53):lgz007.
33. Harding, J. Dental care of cancer patients before, during and after treatment. BDJ Team 4, 17008 (2017).
34. Topić B. International Symposium Interdisciplinary Diagnosis and Treatment of Premalignant and Malignant Lesions of Oral Mucosa. Department of Medical Sciences. 47.izd. Sarajevo; Akademija Nauka i Umjetnosti Bosne i Hercegovine;2015.
35. Theile CW, Strauss SM, Northridge ME, Birenz S. The Oral Health Care Manager in a Patient-Centered Health Facility. J Evid Based Dent Pract. Med. 2016;16(Suppl):34-42.