dr hab. n. med. Czesław Marcisz, dr n. med. Urszula Polanowicz,
lek. med. Jarosław Ślifirski
Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych Wydziału
Opieki i Oświaty Zdrowotnej ŚAM w Katowicach
Kierownik: dr hab. n. med. Czesław Marcisz
dr n. biol. Barbara Kłaptocz, dr n. med. Szczepan Bołdys
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 1 w Tychach
Dyrektor: dr n. med. Szczepan Bołdys

Wpływ płukanki Baktericin na występowanie *Candida albicans* na śluzówkach jamy ustnej i gardła u chorych na astmę oskrzelową leczonych glikokortykosteroidami wziewnymi.

Effects of Baktericin gargles on oral colonization of *Candida albicans* in asthmatic pat- ients on steroid inhalation terapy.

Słowa kluczowe
płukanka, kolonizacja *Candida albicans*, astma oskrzelowa, glikokortykosteroidy wziewne

Streszczenie:

Celem pracy było ustalenie wpływu płukania jamy ustnej preparatem Baktericin na występowanie *Candida albicans* na śluzówkach jamy ustnej i gardła u chorych na astmę oskrzelową leczonych glikokortykosteroidami (Gk) wziewnymi. Badano również tolerancję płukanki pod względem alergicznym.

Badaniami objęto 62 chorych na astmę oskrzelową stosujących Gk wziewne. U 32 z nich w wymazach pobranych z tylnej ściany gardła, nasady języka i okolicy podniebienia miękkiego wykazano *Candida albicans*. Chorzy ci zostali podzieleni na dwie grupy: jedna otrzymywała do płukania Baktericin, druga - placebo. Zastosowanie płukanki Baktericin spowodowało istotne zmniejszenie ilości kolonii tego drożdżaka u badanych chorych. U żadnej osoby nie obserwowano objawów alergicznych po zastosowanej płukance.

Key words
mouthrinse, *Candida albicans* colonization, bronchial astma, inhaled corticosterids

Summary

A clinical examination was carried out to evaluate the influence of rinsing an oral cavity with Baktericin formula on the presence of *Candida albicans* on mucous membranes in the oral cavity and throat, in patients suffering from bronchial asthma, cured with inhalatory glycocorticosteroids. Also the tolerance of the above mentioned formula was tested by people suffering from allergies.

The examination involved 62 patients, in 32 individuals the presence of *Candida albicans* was identified in the smear tests taken from the back of the throat, tongue`s base and from the area of velum. The patients were divided into two groups: one was administered Baktericin for rinsing, the other one placebo. The application of Baktericin mouthwash resulted in statisticaly significant reduction of the number yeasts colonies in the above mentioned patients. Allergy symptoms were not observed in any patients after application of the mouthwash.

Wstęp

Glikokortykosteroidy (Gk) wziewne są powszechnie stosowane w leczeniu astmy oskrzelowej. Do objawów ubocznych ich stosowania należy m. in. kandydoza jamy ustnej i gardła [4]. Choroba ta u większości osób przebiega bezobjawowo, u niewielu zaś pojawia się dyskomfort w obrębie jamy ustnej i gardła, ból, pleśniawki i odczyn zapalny. *C. albicans* jako saprofityczny drożdżak może występować u 6 – 62% osób zdrowych w jamie ustnej i gardle i nie przyczynia się do wywołania jakichkolwiek dolegliwości i zmian chorobowych. Jednakże w przebiegu chorób powodujących obniżenie odporności oraz w trakcie leczenia sterydami, antybiotykami lub cytostatykami, *C. albicans* może masywnie namnażać się na śluzówkach [7, 8].

Chorzy na astmę oskrzelową są narażeni na pojawienie się kandydozy ze względu na współistniejący defekt odporności oraz leczenie Gk wziewnymi, a w zaostrzeniach choroby – dodatkowo stosowanymi ogólnoustrojowo. Na występowanie kandydozy u tych chorych ma wpływ wielkość dawki i częstość stosowania Gk wziewnego oraz typ inhalatora. Używanie przystawki do inhalatora ciśnieniowego zmniejsza ryzyko kandydozy [1, 4, 5, 9, 11]. Jednakże są rozbieżności w ocenie wpływu płukania jamy ustnej po zastosowanym Gk wziewnym na zmniejszenie ryzyka rozwoju drożdżycy. Według jednych autorów [4] płukanie jamy ustnej wodą zaraz po inhalacji nie ma większego wpływu na rozwój kandydozy, inni twierdzą, że czynność ta usuwa 60 % zdeponowanej na śluzówkach jamy ustnej i gardła dawki Gk (podanej z inhalatora ciśnieniowego), co przyczynia się do zmniejszenia ryzyka drożdżycy [9]. Zwykle zmiany na śluzówkach dotyczą powierzchownych warstw nabłonka, w ciężkich zakażeniach drożdże mogą wnikać do warstwy podśluzówkowej. Zakażenie grzybicze rozwija się w trzech etapach. Najpierw dochodzi do adherencji i kolonizacji powierzchni tkanki przez *C. albicans*, następnie zachodzi penetracja komórek nabłonka a końcowy etap polega na wywołaniu odpowiedzi w postaci stanu zapalnego ze strony przylegających tkanek. *C. albicans* produkuje liczne toksyny i enzymy, które z jednej strony wywołują reakcję zapalną z nadwrażliwości, a z drugiej - toksyczne i enzymatyczne uszkodzenie nabłonka, co ułatwia penetrację grzyba w głąb tkanki [7].

Z przeprowadzonych wcześniej badań wynika, że płukanka Baktericin firmy KLN Primer Laboratories okazała się skutecznym preparatem w profilaktyce stomatologicznej. Wykazano korzystny jej wpływ na zmniejszenie ilości gromadzącej się płytki nazębnej oraz łagodzenie stanu zapalnego dziąseł [6]. Substancjami aktywnymi w płukance Baktericin są: chlorek cetylopirydynowy i jony cynku. Chlorek cetylopirydynowy jest czwartorzędową zasadą amoniową o właściwościach przeciwbakteryjnych i przeciwgrzybiczych . W skład płukanki wchodzą ponadto związki fenolowe (salicylan metylu), mentol, substancje buforowe, poloxamer 407, polysorbate 20, glicerol, glikol polietylenowy, kwas benzoesowy, cytrynian sodu, naturalne związki smakowe i zapachowe. Płukanka nie zawiera alkoholu i cukru [3, 6].

Wykonane przez nas badania „in vitro" (dane nie opublikowane) wykazały, że płukanka Baktericin działała grzybobójczo na 16 badanych szczepów *C. albicans.* Ta obserwacja skłoniła nas do pogłębienia badań, których celem było ustalenie wpływu płukania jamy ustnej i gardła płukanką Baktericin na występowanie tego drożdżaka u chorych na astmę oskrzelową leczonych Gk wziewnymi.
Badano również tolerancję tej płukanki pod względem alergicznym.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono u 62 chorych na astmę oskrzelową, w tym u 33 kobiet i 29 mężczyzn w wieku od 18 do 71 ($x \pm SD = 45,6 \pm 15,3$) lat, leczonych w Poradniach Alergologicznych w Tychach i Woli. Do badań zakwalifikowano chorych stosujących Gk wziewne od co najmniej 12 miesięcy. Niektórzy z nich celem opanowania zaostrzenia astmy oskrzelowej byli dodatkowo leczeni Gk ogólnoustrojowo. Z badań wyłączono osoby chorujące na inne choroby upośledzające odporność (cukrzyca, choroby nowotworowe, niewydolność nerek, wątroby, kolagenozy, itp.) oraz stosujące miejscowo lub ogólnie leki przeciwgrzybicze. Chorzy stosowali Gk wziewne dwa razy dziennie z inhalatora ciśnieniowego MDI (Metered Dose Inhaler) z przystawką („spejser") lub inhalatora proszkowego DPI (Dry Powder Inhaler), w dawkach zaleconych przez lekarza. W trakcie badania nie zmieniano typu inhalatora. Celem sprawdzenia występowania *C. albicans* wszystkim chorym wykonywano wymaz z tylnej ściany gardła, okolicy podniebienia miękkiego i z nasady języka. Wymazy pobierano sterylną wymazówką, którą następnie wprowadzano do podłoża transportowego (zestaw Cultiplast-Lp Italiana SPA, Włochy) i posiewano na podłoże selektywne dla drożdżaków Candida ID firmy BioMerieux (Francja). Płytki inkubowano w temperaturze 35 ^{0} C przez 48-72 h. Po tym czasie liczono ilość wyrosłych kolonii *C. albicans*, klasyfikując wzrost w skali 0-4 plusy. Przyjęto następujące kryteria oceny ilościowej: 0 - brak wzrostu, + - <10 kolonii, ++ - 10-50 kolonii, +++ - 50-100 kolonii, ++++ - >100 kolonii na płytce [2]. U każdego chorego pobierano materiał na posiew trzykrotnie, w miesięcznych odstępach. Badania przeprowadzono w Zakładzie Mikrobiologii Klinicznej (kierownik: dr n. biol. B. Kłaptocz) Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego Nr 1 w Tychach.

Występowanie *C. albicans* wykazano u 32 chorych, których podzielono na dwie grupy; w jednej grupie (17 osób) stosowano płukanie jamy ustnej płukanką Baktericin, w drugiej (15 osób) - płukanie placebo (woda z dodatkiem mentolu smakowo odpowiadającym płukance). Charakterystykę badanych grup przedstawiono w tabeli 1. Wszystkim chorym zalecono po zastosowaniu Gk wziewnego płukanie jamy ustnej wodą, a następnie nie rozcieńczonym preparatem Baktericin w ilości 10 ml (jedna miarka) przez 1 minutę. Badanie zostało przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.

U pozostałych 30 osób, u których nie wyhodowano *C. albicans*, również stosowano płukankę Baktericin przez dwa miesiące celem oceny tolerancji preparatu pod względem alergicznym przez osoby chore na astmę oskrzelową.

Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej z użyciem testu Chi^2, t-Studenta, kolejności par Wilcoxona oraz testu korelacji rang Spearmana.

Wyniki

Spośród 62 chorych na astmę oskrzelową stosujących Gk wziewne, u 32 chorych stwierdzono występowanie *C. albicans* na śluzówkach jamy ustnej i gardła. Z przeprowadzonej analizy statystycznej wynika, że obydwie grupy chorych, czyli grupa stosująca Baktericin i grupa stosująca placebo, były jednorodne pod względem struktury wieku i płci, czasu trwania choroby i rodzaju astmy (tab. 1) oraz pod względem występowania ilościowego wzrostu *C. albicans* (tab. 2 i 3). W grupie stosującej Baktericin obserwowano statystycznie istotne zmniejszenie ilości kolonii *C. albicans* zarówno po pierwszym ($p < 0,02$), jak i po drugim ($p < 0,01$) miesiącu płukania jamy ustnej (tab. 2, ryc.1). Odpowiednio w grupie otrzymującej placebo nie wykazano znamiennych różnic w ilości kolonii badanego drożdżaka w posiewach ($p > 0,05$) (tab. 3, ryc. 2) W następstwie stosowania płukanki Baktericin u żadnego chorego nie obserwowano reakcji alergicznej; 2 chorych podawało uczucie suchości w jamie ustnej.

Dyskusja

Z przeprowadzonych badań wynika, że *C. albicans* występuje u 51,6% badanych przez nas chorych na astmę oskrzelową leczonych wziewnymi Gk. Podobne wyniki uzyskali również inni autorzy [1, 10]. Były to przypadki kandydozy bezobjawowej. Niektórzy badacze są zdania, że kolonizacja *C. albicans*, związana z dodatnimi posiewami przy braku objawów klinicznych ze strony jamy ustnej i gardła, stanowi istotne ryzyko wystąpienia objawowej kandydozy. Osoby szczególnie zagrożone tym powikłaniem powinny stosować prewencję w postaci płukania gardła roztworem preparatu przeciwgrzybiczego [1]. Z naszych badań wynika, iż płukanka Baktericin wykazuje korzystne działanie w profilaktyce kandydozy jamy ustnej i gardła u chorych z astmą oskrzelową stosujących wziewne Gk. Znaczne zmniejszenie ilości kolonii *C. albicans* pod wpływem stosowanej płukanki czyni ją wartościowym preparatem do codziennej higieny jamy ustnej zwłaszcza u tych chorych. Należy jednak zauważyć, że Baktericin jest preparatem do stosowania profilaktycznego i prawdopodobnie nie nadaje się do leczenia nasilonej kandydozy objawowej jamy ustnej i gardła. Płukanie jamy ustnej wodą (placebo) po stosowanym Gk wziewnym u niektórych osób zmniejszało ilość wyhodowanych kolonii drożdżaka, jednak statystycznie nieznamiennie. Ważnym spostrzeżeniem było również to, iż żaden chory nie zgłaszał objawów alergicznych po stosowanej płukance. Podobne obserwacje były poczynione w populacji ludzi zdrowych [6]. Nieliczne osoby zgłaszały jedynie uczucie suchości w jamie ustnej.

Wnioski

1. Płukanie jamy ustnej i gardła płukanką Baktericin powoduje istotne zmniejszenie namnażania *Candida albicans* i jest skuteczną metodą w profilaktyce kandydozy śluzówek jamy ustnej i gardła u chorych na astmę oskrzelową leczonych wziewnymi glikokortykosteroidami,
2. Płukanka Baktericin nie wywołuje objawów alergicznych u chorych na astmę oskrzelową.

Piśmiennictwo

1. Fukushima C. et al.: Effects of Amphotericin B gargles on oral colonization of *Candida albicans* in asthmatic patients on steroid inhalation therapy. Respiration, 2001; 68, 465 - 470.
2. Laboratory Manual. Grüenthal GmbH,: Microbiological procedures. Grüenthal GmbH, 2001, 4 -6.
3. Państwowy Zakład Higieny: Preparaty dezynfekcyjne przeznaczone do stosowania w Zakładach Opieki Zdrowotnej. Wydawnictwo Metodyczne PZH. 1996
4. Raport NHLBI/WHO. Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy. Med. Prakt. 2002; 6 (wyd. specjalne), 114 – 146.
5. Salzman G.A., Pyszczyński D.R: Oropharyngeal candidiasis in patients treated with beclomethasone dipropionate delivered by metered-dose inhaler alone and with aerochamber. J. Allergy Clin. Immunol., 1988; 81, 424 - 428.
6. Skucha-Nowak M. i wsp.: Ocena płukanki Baktericin i Fluoricin w codziennej higienie jamy ustnej. Magazyn Stomatol., 2002; 2, 24 – 26.
7. Spiechowicz E., Mierzwińska-Nastalska E.: Grzybice jamy ustnej. Med Tour Press International, Wyd. Med., Warszawa, 1998, 29 - 53.
8. Stenderup A.: Ecology of yeast and epidemiology of yeast infection. Acta Derm. Venerol., Suppl. 1986; 121, 27 - 37.
9. Toogood J.H. et al.: Candidiasis and dysphonia complicating beclomethasone treatment of asthma. J Allergy Clin Immunol., 1980; 65, 145 - 153.

10. Willey R.F. et al.: Beclomethasone dipropionate aerosol and oropharyngeal candidiasis. Br. Dis. Chest., 1976; 70, 32 - 38.
11. Williamson I.J. et al.: Frequency of voise problems and cough in patients using pressurized aerosol inhaled steroid preparations. Eur. Respir. J., 1995; 8, 590 - 592.

Spis rycin:

Ryc. 1. Wpływ płukanki Baktericin na występowanie Candida albicans na śluzówkach jamy ustnej i gardła u chorych na astmę oskrzelową leczonych glikokortykosteroidami wziewnymi.

Ryc. 2. Wpływ płukanki placebo na występowanie Candida albicans na śluzówkach jamy ustnej i gardła u chorych na astmę oskrzelową leczonych glikokortykosteroidami wziewnymi.

Tabela 1. Charakterystyka badanych grup

Badana grupa	Liczebność grupy	Wiek w latach (x ± SD)	Czas trwania astmy w latach (x ± SD)	Rodzaj astmy	Stopień ciężkości astmy	Dawka zastosowanego glikokortykosteroidu wziewnego* w µg/dobę		
						< 400	400 - 1000	> 1000
Baktericin	17 K – 9 M – 8	45,2 ± 16,1	15,3 ± 11,7	atopowa – 12 nieatopowa - 5	lekka – 6 średnia – 5 ciężka – 6	6	5	6
Placebo	15 K – 8 M – 7	46,1 ± 19,5	15,9 ± 13,2	atopowa – 10 nieatopowa - 5	lekka – 3 średnia – 10 ciężka – 2	3	10	2

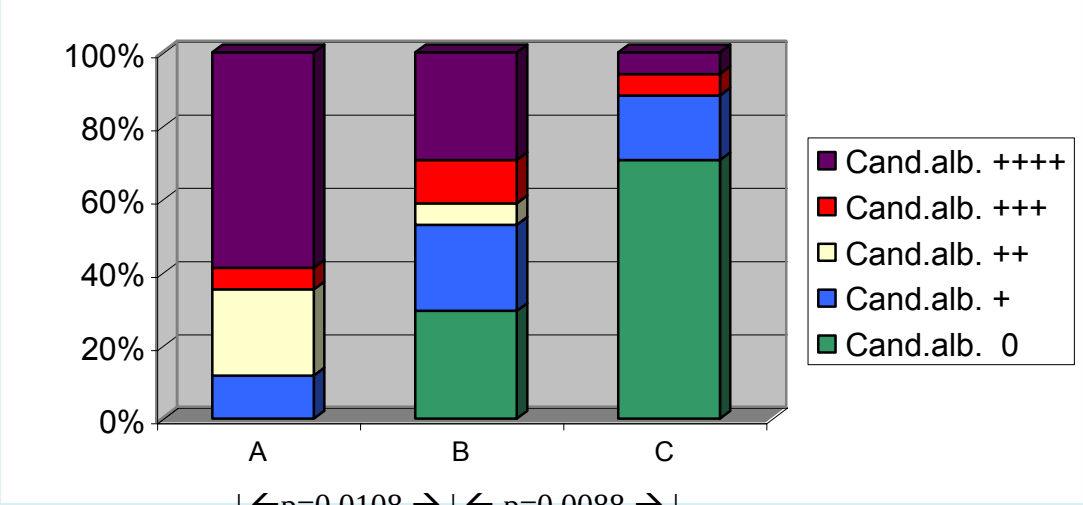
* - Dawka glikokortykosteroidu wziewnego w przeliczeniu na budesonid.
K = kobiety, M = mężczyźni

Tabela 2. Wpływ płukanki Baktericin na występowanie Candida albicans na śluzówkach jamy ustnej i gardła u chorych na astmę oskrzelową leczonych glikokortykosteroidami wziewnymi.

Czas badania	Candida albicans									
	0		+		++		+++		++++	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
A	0	0	2	11,76	4	23,53	1	5,88	10	58,82
B	5	29,41	4	23,53	1	5,88	2	11,76	5	29,41
C	12	70,59	3	17,65	0	0	1	5,88	1	5,88
	Test niezależności chi-kwadrat: p=0,00076 Test korelacji rang Spearmana: p=0,00000									

n - liczebność
A – przed zastosowaniem płukanki
B – po miesiącu stosowania płukanki
C – po dwóch miesiącach stosowania płukanki

Anova Friedmana: p=0,00000



| ← p=0,0108 → | ← p=0,0088 → |
| ← p=0,0004 →|

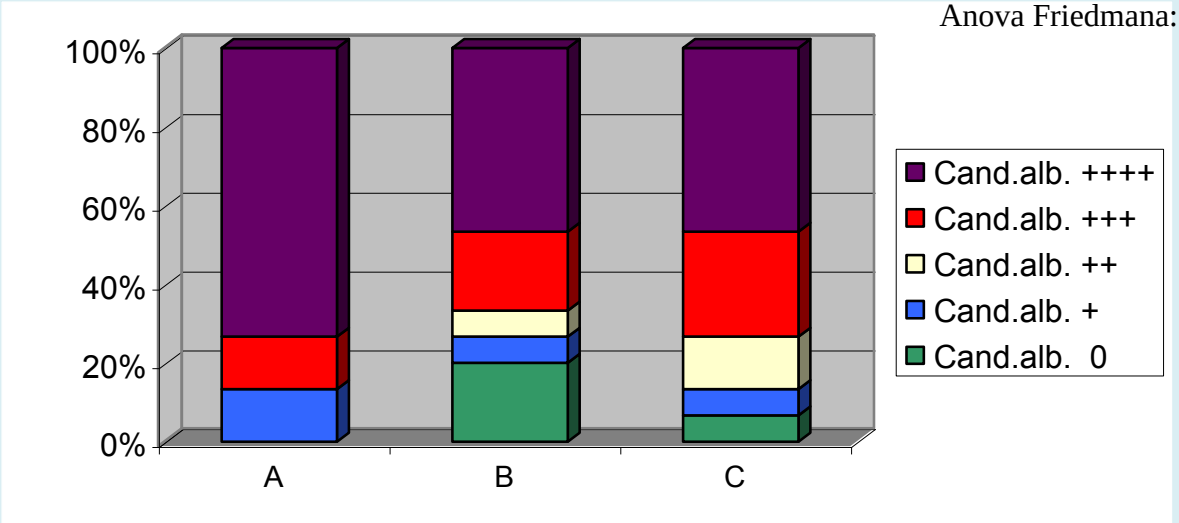
A – przed zastosowaniem płukanki
B – po miesiącu stosowania płukanki
C – po dwóch miesiącach stosowania płukanki

Tabela 3. Wpływ preparatu placebo w płukance na występowanie Candida albicans na śluzówkach jamy ustnej i gardła u chorych na astmę oskrzelową leczonych glikokortykosteroidami wziewnymi.

Czas badania	Candida albicans									
	0		+		++		+++		++++	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
A	0	0	2	13,33	0	0	2	13,33	11	74,44
B	3	20	1	6,67	1	6,67	3	20,00	7	46,67
C	1	6,67	1	6,67	2	13,33	4	26,67	7	46,67
	Test niezależności chi-kwadrat: p=0,43870 Test korelacji rang Spearmana: p=0,20047									

n - liczebność
A – przed zastosowaniem płukanki
B – po miesiącu stosowania płukanki
C – po dwóch miesiącach stosowania płukanki

Anova Friedmana: p=0,30289



| ← p=0,1614 →| ← p=0,4008 → |
| ← p=0,2836 → |

A – przed zastosowaniem płukanki
B – po miesiącu stosowania płukanki
C – po dwóch miesiącach stosowania płukanki