

## Patients with nephropathy in the dental office\*

### Pacjenci z nefropatiami w gabinecie stomatologicznym\*

Agnieszka Kaja<sup>1</sup>, Marcin Adamiecki<sup>2</sup>, Anna Dudko<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Koło Naukowe, Zakład Patomorfologii Stomatologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska  
Students' Research Group, Department of Dental Pathomorphology, Medical University of Lodz, Poland  
Head: dr hab. S. Kłosek, prof. UM – supervisor Student Scientific

<sup>2</sup> Zakład Patomorfologii Stomatologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska  
Department of Dental Pathomorphology, Medical University of Lodz, Poland  
Head: dr hab. S. Kłosek, prof. UM

<sup>3</sup> Zakład Patologii Jamy Ustnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska  
Department of Oral Pathology, Medical University of Lodz, Poland  
Head: prof. T. Konopka

#### Abstract

*Organ transplantation is often the only effective treatment for end-stage renal failure. The role of the dentist is to carry out comprehensive sanitation of the oral cavity prior to transplantation surgery, as well as to provide patient education of oral hygiene. Particular attention should be paid to the occurrence of periodontitis, xerostomia and lesions of the oral mucosa. All surgical procedures, subgingival scaling, curettage and administration of drugs to the periodontal pockets require prophylaxis of infective endocarditis. During pharmacotherapy it is necessary to know the interaction between medicines and their possible nephrotoxicity. Immunosuppressive therapy in patients after transplantation often leads to side effects in the oral cavity, for example: gingival overgrowth, opportunistic infections (bacterial, viral and fungal), xerostomia or precancerous conditions. In the initial period after the transplant dental treatment should be limited to first aid in emergencies due to the intake of medicines that reduce blood clotting and their associated increased risk of bleeding. The first dental checkup and necessary treatment should be performed in 3-6 months after transplantation. Detailed interview and thorough physical examination should be extended to additional tests (mycological,*

#### Streszczenie

*Transplantacja narządu często jest jedyną skuteczną metodą leczenia schyłkowej niewydolności nerek. Rolą lekarza dentystry jest przeprowadzenie kompleksowej sanacji jamy ustnej przed zabiegiem transplantacji, a także edukacja pacjenta w zakresie higieny jamy ustnej. Szczególną uwagę należy zwrócić na występowanie przewlekłego zapalenia przyzębia, kserostomii i zmian na błonie śluzowej jamy ustnej. Wszelkie zabiegi chirurgiczne, skaling poddziąsłowy, kiretaż oraz dokieszonkowe podawanie leków wymaga zastosowania profilaktyki infekcyjnego zapalenia wsierdza. Podczas stosowania farmakoterapii konieczna jest znajomość interakcji pomiędzy lekami oraz ich ewentualnej nefrotoksyczności. Leczenie immunosupresyjne u pacjentów po przeszczepieniu często prowadzi do wystąpienia skutków ubocznych w jamie ustnej, np. rozrostów dziąseł, infekcji oportunistycznych (bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych), kserostomii czy stanów przedrakowych. W początkowym okresie po transplantacji leczenie stomatologiczne należy ograniczyć do doraźnej pomocy w stanach nagłych, ze względu na przyjmowanie przez pacjenta leków obniżających krzepliwość krwi i związane z tym zwiększone ryzyko krwawień. Pierwszą kontrolę stomatologiczną i wdrożenie ewentualnego*

#### KEYWORDS:

chronic kidney failure, kidney transplantation, immunosuppression, side effects, oral cavity

#### HASŁA INDEKSOWE:

przewlekła choroba nerek, transplantacja nerek, immunosupresja, skutki uboczne, jama ustna

\* The study was financed by the MU of Lodz grant no 502-03/2-038-01/502-24-053.

\* Praca finansowana z grantu UM w Łodzi nr 502-03/2-038-01/502-24-053.

*bacteriological, virological, serological, molecular PCR, and histopathology).*

## Introduction

In Poland, the first successful kidney transplant was performed in 1966.<sup>1</sup> Since then, Polish transplantology is constantly evolving, and so on 31 March 2012 the number of living patients with active kidney transplant has come to 9273, and on 23 June 2015 the first Polish chain kidney transplant from living donors was performed.<sup>2</sup> Organ transplantation is often the only effective treatment for end-stage renal failure. But this method is not without side effects and requires the cooperation of many specialists – including a dentist – both in the preparatory phase of the transplant, and postsurgically. Health problems which can affect the patient after the transplantation are mainly related to the necessity of taking immunosuppression to reduce the risk of acute or chronic rejection. According to recommendation of the Polish Transplantation Society of December 2014 the standard regimen of immunosuppression after kidney transplantation includes: a calcineurin inhibitor (tacrolimus/MR tacrolimus/cyclosporine A) + anti-proliferative drug (MPA – mycophenolate mofetil/mycophenolate sodium) + glucocorticoid.<sup>3</sup> The choice of a specific pattern is associated with many factors dependent on the recipient and the organ's donor, such as the age, condition of other organs, the primary disease, comorbidities, ischemic time of the organ before transplantation.<sup>3</sup> This therapy can cause a number of side effects in the mouth. Immunosuppression results in the appearance of opportunistic infections (bacterial, viral and fungal), and increased susceptibility to oncogenic factors. In addition, nutrient insufficiency, metabolic disorders, stress, frequent antibiotic therapy and poor hygiene contribute to developing oral lesions in patients after renal transplantation. Among the disorders occurring in these patients are: gingival overgrowth,

*leczenia powinny przeprowadzić się w 3-6 miesiącu po przeszczepieniu. Dokładne badanie podmiotowe i przedmiotowe należy poszerzyć o badania dodatkowe (mikologiczne, bakteriologiczne, wirusologiczne, serologiczne, molekularne metodą PCR, histopatologiczne).*

## Wstęp

Pierwszy w Polsce udany przeszczep nerki przeprowadzono w 1966 roku.<sup>1</sup> Od tego czasu polska transplantologia nieustannie się rozwija i tak z dniem 31.03.2012 liczba żyjących pacjentów z czynną przeszczepioną nerką doszła do 9273, a 23.06.2015 dokonano pierwszego w Polsce łańcuchowego przeszczepienia nerek od żywych dawców.<sup>2</sup> Często transplantacja narządu jest jedyną skuteczną metodą leczenia schyłkowej niewydolności nerek. Nie jest to jednak metoda pozbawiona objawów ubocznych i wymaga współpracy wielu lekarzy specjalistów – w tym lekarza dentystry – zarówno w fazie przygotowawczej do przeszczepienia, jak i po zabiegu. Problemy zdrowotne, z jakimi może spotkać się pacjent po transplantacji, w głównej mierze związane są z koniecznością stosowania immunosupresji w celu zmniejszenia ryzyka ostrego i przewlekłego odrzucania. Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego z grudnia 2014 r. standardowy schemat immunosupresji po przeszczepieniu nerki obejmuje: inhibitor kalcyneuryny (takrolimus/takrolimus MR/cyklosporyna A) + lek antyproliferacyjny (MPA – mykofenolan mofetylu/mykofenolan sodu) + glikokortykosteroid.<sup>3</sup> Wybór określonego schematu związany jest z wieloma czynnikami zależnymi od biorcy i dawcy narządu, m.in. od wieku, stanu innych narządów, choroby podstawowej, chorób współistniejących, czasu niedokrwienia narządu przed przeszczepieniem.<sup>3</sup> Terapia ta może powodować szereg działań niepożądanych w jamie ustnej. Immunosupresja prowadzi do wystąpienia infekcji oportunistycznych (bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych), a także do wzrostu podatności na czynniki onkogenne. Dodatkowo zmianom chorobowym w jamie ustnej u pacjentów po przeszczepieniu nerek sprzyjają niedobry pokarmowe, zaburzenia metaboliczne

xerostomia, hypertrophy of the salivary glands, impaired taste, mycosis, geographic tongue, ridged tongue, necrotizing ulcerative gingivitis, periodontitis, herpes simplex virus (HSV) and cytomegalovirus (CMV) infections, leukoedema, hairy leukoplakia, Kaposi's sarcoma, lip cancer and others.<sup>4-7</sup>

The aim of the study is to discuss the procedure in the dental office with the patients before and after kidney transplantation surgery with focus on the most common postoperative complications.

### **Patient preparation for surgery**

Patients referred for kidney transplantation are at an advanced stage of chronic renal failure, after undergoing multiple dialyses. Many authors noted the presence of numerous comorbidities in this group of patients, such as diabetes, hypertension, vascular disease, anemia, all predisposing to changes in the oral cavity.<sup>8-17</sup> Impaired renal function leads to accumulation of uremic toxins in the body, overproduction of inflammatory cytokines, increased oxidative stress and metabolic disorders.<sup>8,17</sup> This causes a change in the hard and soft tissues of the oral cavity in about 90% of patients,<sup>10,14</sup> wherein, according to some studies,<sup>8,9</sup> more than half of them suffer from periodontitis, and approximately 30% from gingivitis. Elevated levels of serum antibodies against *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and *Treponema denticola* characteristic of chronic periodontitis have been observed,<sup>11</sup> as well as higher indicators of: dental plaque accumulation, clinical attachment loss, gingival inflammation and bleeding from gingival pockets.<sup>17</sup> Many patients complain of dry mouth. Xerostomia, which may be caused by restrictions on fluids consumption, use of antihypertensive drugs, disappearance of minor salivary glands and breathing through the mouth, predisposes to gingivitis.<sup>9-11,14</sup> High concentrations of urea in saliva and its further decomposition can lead to taste disturbances, characteristic urea mouth odour, ulcers and hemorrhages within the mucous membrane, enamel hypoplasia or increased tartar deposition.<sup>9,10,14</sup> In patients with chronic kidney

ne, stres, częsta antybiotykoterapia i zła higiena. Wśród zmian występujących u tych pacjentów wymienia się: rozrosty dziąseł, kserostomię, przerost gruczołów ślinowych, upośledzenie smaku, grzybicę, język geograficzny, język pofałdowany, martwiczo-wrzodziejące zapalenie dziąseł, zapalenie przyzębia, infekcje wirusem opryszczki zwykłej (HSV) i wirusem cytomegalii (CMV), leukoedemę, leukoplakię włochatą, mięsaka Kaposiego, raka warg i inne.<sup>4-7</sup>

Celem pracy jest omówienie postępowania w gabinecie stomatologicznym z pacjentami przygotowanymi do zabiegu przeszczepienia nerki, jak i z chorymi po transplantacji nerki wraz ze zwróceniem uwagi na najczęstsze powikłania pozabiegowe.

### **Przygotowanie pacjenta do przeszczepienia**

Pacjenci kwalifikowani do przeszczepienia nerki mają zaawansowane stadium przewlekłej niewydolności nerek, wielokrotnie poddawani są dializom. Wielu autorów zauważa występowanie licznych chorób współtowarzyszących u tej grupy pacjentów, takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, choroby naczyń krwionośnych, anemia, predysponujących do zmian w jamie ustnej.<sup>8-17</sup> Upośledzenie funkcji nerek prowadzi do gromadzenia się w organizmie toksyn mocznicowych, nadprodukcji cytokin prozapalnych, zwiększonego stresu oksydacyjnego i zaburzeń metabolicznych.<sup>8,17</sup> Powoduje to zmiany w kości i tkankach miękkich jamy ustnej u około 90% chorych,<sup>10,14</sup> przy czym, według niektórych badań,<sup>8,9</sup> ponad połowa cierpi na zapalenie przyzębia, a około 30% na zapalenie dziąseł. Zaobserwowano podwyższony poziom surowiczych przeciwciał dla *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* i *Treponema denticola*, charakterystycznych dla przewlekłego zapalenia przyzębia<sup>11</sup>, a także większą akumulację płytki, większą utratę przyczepu łącznotkankowego, wyższe wartości wskaźników stanu zapalnego dziąseł oraz wskaźników krwawienia z kieszonek dziąsłowych.<sup>17</sup> Wielu pacjentów uskarża się na suchość jamy ustnej. Kserostomia, która może być u nich spowodowana dużymi restrykcjami w spożywaniu płynów, stosowaniem leków hipotensyjnych,

disease other oral lesions can also occur, like pseudomembranous, ulcerative, hemorrhagic or hyperkeratotic lesions. The hyperkeratotic ones are characterized by painful laminae on the buccal mucosa, ventral or dorsal surface of the tongue, alveolar gingiva, lips or floor of the mouth. The changes are caused by elevated blood urea levels and subject only to causal treatment.<sup>17</sup> Some patients with chronic renal failure suffer from renal osteodystrophy associated with altered metabolism of calcium, phosphorus and vitamin D, including osteomalacia, thinning of cortical bone, metastatic calcification of soft tissues, bone fractures, impaired healing after extraction and tooth mobility.<sup>10</sup> The reduction in the synthesis of erythropoietin results in anemia which, in the oral cavity, manifests itself by gingival and mucosal paleness.<sup>10,11,14,17</sup> Decreased aggregation of platelets and renal anemia result in an increased predisposition to bleeding and formation of petechiae.<sup>10,11</sup> In patients with chronic renal failure lichenoid changes caused by the intake of diuretics are observed.<sup>10,14</sup>

Understanding by the dentist of coexistence of many determinants affecting health of the patient's mouth before kidney transplantation is necessary for the proper conduct of comprehensive sanitation of the oral cavity prior to transplantation surgery. Unfortunately, dental treatment in such cases is often limited to the extraction of teeth that have been recognized as a potential source of infection.<sup>15,18</sup>

*Rosamma et al.*<sup>11</sup> indicate a large impact of periodontal treatment on reducing systemic inflammation (significant decrease in CRP and other acute-phase inflammatory proteins). It should be remembered to implement prophylaxis of infective endocarditis in patients with chronic renal failure. Treatments such as subgingival scaling, curettage, administration of drugs to the periodontal pockets and all surgical procedures should be shielded with antibiotics.<sup>6,9,15</sup> Nephrotoxic antibiotics: aminoglycosides, tetracyclines and polypeptides should not be used or at least taken in a possibly reduced dose.<sup>10,15</sup> The antibiotic of choice is a single dose of amoxicillin 2.0 g (children: 50 mg/kg of body weight) administered one hour

zanikiem małych gruczołów ślinowych czy oddychaniem przez usta, predysponuje do zapaleń dziąseł.<sup>9,10,11,14</sup> Duże stężenie mocznika w ślinie i jego dalszy rozkład może prowadzić do zaburzeń smaku, charakterystycznego mocznikowego zapachu z ust, owrzodzeń i wybroczyn na błonie śluzowej, hipoplazji szkliwa czy wzmożonego odkładania się kamienia nazębnego.<sup>9,10,14</sup> U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek mogą także wystąpić rzekomobłoniaste, wrzodziejące, krwotoczne lub hiperkeratotyczne zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej. Dla postaci hiperkeratotycznej charakterystyczne są bolesne płytki na błonie śluzowej policzków, powierzchni brzusznej lub grzbietowej języka, dziąsła zębodołowym, wargach lub dnie jamy ustnej. Zmiany spowodowane są przez podwyższone stężenie mocznika we krwi i podlegają jedynie leczeniu przyczynowemu.<sup>17</sup> Niektórzy pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek cierpią na osteodystrofię nerkową związaną ze zmienionym metabolizmem wapnia, fosforu i witaminy D, obejmującą demineralizację kości, ścieńczenie kości korowej, przerzutowe wapnienia tkanek miękkich, złamania kości, utrudnione gojenie po ekstrakcji oraz ruchomość zębów.<sup>10</sup> Spadek syntezy erytropoetyny skutkuje anemią, która w obrębie jamy ustnej objawia się bledością dziąseł i błony śluzowej.<sup>10,11,14,17</sup> Zmniejszona agregacja płytek krwi i anemia nerkowa powodują zwiększoną predyspozycję do krwawień, tworzenia się wybroczyn.<sup>10,11</sup> U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek występują również zmiany liszajopodobne spowodowane stosowaniem diuretyków.<sup>10,14</sup>

Zrozumienie przez lekarza stomatologa współistnienia wielu czynników warunkujących stan jamy ustnej pacjenta przed przeszczepieniem nerki jest niezbędne do prawidłowego przeprowadzenia kompleksowej sanacji jamy ustnej przed zabiegiem transplantacji. Niestety leczenie stomatologiczne w takich przypadkach ogranicza się często jedynie do ekstrakcji zębów, które zostały uznane za potencjalne ognisko zakażenia.<sup>15,18</sup>

*Rosamma* i wsp.<sup>11</sup> zaznaczają duży wpływ leczenia periodontologicznego na zmniejszenie zapalenia ogólnoustrojowego (istotny spadek poziomu CRP i innych białek ostrej fazy zapale-

before surgery. In the case of hypersensitivity to penicillin a single dose of clindamycin 600 mg (children: 20 mg/kg of body weight) should be given.<sup>15</sup> Before the procedure, disinfection of the mouth with 0.2% chlorhexidine solution is recommended.<sup>6,15</sup> As chronic renal failure often accompanies hypertension and diabetes, such patients are administered anesthetics without vasoconstrictors.<sup>9,15</sup> Blood pressure should be continuously monitored.<sup>10</sup> It is necessary to be aware of the possibility of excessive bleeding; hemostatic agents should be prepared,<sup>6,10</sup> and NSAIDs avoided in analgesic therapy.<sup>15</sup> They can be replaced with paracetamol, pentazocine, codeine and propoxyphene.<sup>6</sup> No dental procedure can be performed on the same day as dialysis due to heparin taken by the patient, which can cause increased bleeding.<sup>10,15</sup> Before any dental procedures it is crucial to interview the patient accurately, and their panoramic radiographs must be thoroughly analysed.<sup>6</sup>

Poor oral hygiene reported by many authors makes it difficult to maintain oral health, both before and after transplantation. This is due to lack of knowledge, skills as well as psychiatric conditions (depression, lack of motivation). That is why education on pro-health activities in the patient's mouth is extremely important (making the patient aware of the impact of oral health on the systemic health and the success of organ transplantation), and conducting instructions in oral hygiene practices.<sup>6,8,9,11,18,19</sup> Recommendations for the patient prior to transplant kidneys should also include the need to stop smoking actively and avoidance of passive smoking, caffeine, alcohol and alcohol-containing rinses, necessity to chew gum to stimulate saliva secretion or the use of pharmacological saliva substitutes.<sup>9</sup> Recommendation of an electric toothbrush and an irrigator can also be considered.<sup>6</sup> Tyrzyk et al.<sup>18</sup> propose assessment of indicators of oral hygiene, such as API (Approximal Plaque Index), OHI (Oral Hygiene Index) and SBI (Sulcus Bleeding Index) as the indicator of the periodontal condition before and after transplantation in order to control plaque and improve the patient's hygienisation.

Należy pamiętać o wdrożeniu u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek profilaktyki infekcyjnego zapalenia wsierdza. Zabiegi takie jak skaling poddziąsłowy, kiretaż, podanie leków do kieszonek dziąsłowych oraz wszelkie zabiegi chirurgiczne powinny odbywać się w osłonie antybiotykowej.<sup>6,9,15</sup> Nie należy przy tym stosować antybiotyków nefrotoksycznych: aminoglikozydów, tetracyklin i polipeptydów lub ewentualnie zmniejszyć ich dawkę.<sup>10,15</sup> Antybiotykiem z wyboru jest amoksycyklina w dawce jednorazowej 2,0g (u dzieci 50mg/kg masy ciała) podawana na godzinę przed zabiegiem. W razie nadwrażliwości na penicyliny należy podać klindamycynę w jednorazowej dawce 600mg (u dzieci 20 mg/kg masy ciała).<sup>15</sup> Przed samym zabiegiem zaleca się odkażenie jamy ustnej 0,2% roztworem chlorheksydyny.<sup>6,15</sup> Ponieważ przewlekłej niewydolności nerek często towarzyszy nadciśnienie tętnicze i cukrzyca, u takich pacjentów podawane są środki znieczulające bez dodatków obkurczających naczynia krwionośne.<sup>9,15</sup> Ciśnienie tętnicze krwi powinno być stale monitorowane.<sup>10</sup> Należy mieć również świadomość możliwości wystąpienia nadmiernego krwawienia i mieć przygotowane środki hemostatyczne,<sup>6,10</sup> a w terapii przeciwbólowej unikać niesteroidowych leków przeciwzapalnych.<sup>15</sup> Można je zastąpić paracetamolem, pentazocyną, kodeiną czy propoksyfenem.<sup>6</sup> Nigdy też nie powinno się przeprowadzać zabiegów stomatologicznych w dniu dializy pacjenta ze względu na przyjmowane przez chorego heparyny, mogące powodować wzmożone krwawienia.<sup>10,15</sup> Przed przystąpieniem do jakichkolwiek procedur stomatologicznych kluczowe jest skrupulatne zebranie wywiadu, a także dokładna analiza zdjęcia pantomograficznego pacjenta.<sup>6</sup>

Zauważana przez wielu autorów zła higiena jamy ustnej utrudnia utrzymanie zdrowia jamy ustnej, zarówno przed, jak i po przeszczepieniu. Wynika to z braku wiedzy, umiejętności, a także uwarunkowań psychicznych (objawy depresji, brak motywacji). Dlatego niezwykle ważna jest edukacja pacjenta dotycząca zachowań prozdrowotnych w jamie ustnej (uświadomienie chorego o wpływie zdrowia jamy ustnej na zdrowie ogólnoustrojowe i powodzenie transplantacji narządu,

### Patients after kidney transplantation

Kidney transplant surgery carries the risk of many complications: early (e.g. bleeding or postoperative hemorrhage, infections transferred from the organ's donor) and late (mainly related to immunosuppressive therapy).

Immediately after transplantation there is an increased risk of bleeding because the patient takes medication that reduces blood clotting and there may appear transplanted kidney dysfunction and related anemia. Therefore, during this period, the dentist should provide only first aid in emergencies. *Olczak-Kowalczyk*<sup>15</sup> recommends the use of prophylactic antibiotics (identical with those recommended in the prevention of infective endocarditis) with any surgery involving tissue discontinuity in patients after transplantation. However, it is important to pay attention to possible interactions between medicines and to their potential nephrotoxicity.

*Tyrzyk et al.*<sup>18</sup> propose the first dental check-up in 3-6 months after transplantation. This is the time when first symptoms associated with immunosuppressive therapy usually appear, and the immune system of the recipient should have stabilized. The most frequent late complications in oral cavity following the kidney transplant operation are gingival overgrowth, fungal and viral infections, and dry mouth (Fig. 1).

### Gingival overgrowth

The most frequently reported complication of immunosuppressive therapy is gingival overgrowth caused by administration of cyclosporin A (CsA).<sup>4,6,7,13-15,18,20-43</sup> *Wentz et al.*<sup>20</sup> observed a reduced incidence of this complication following new treatment protocols with CsA, but still among their examined patients as many as 40% suffered from gingival overgrowth, including 6.79% with an advanced condition.

There are no completely understood mechanisms of gingival overgrowth after cyclosporine A intake. It is known, however, that CsA stimulates fibroblast proliferation, protein synthesis and collagen production. This is due to the increased concentration of IL-6, TGF- $\beta$  and keratinocyte growth factor. Risk factors of gingival overgrowth

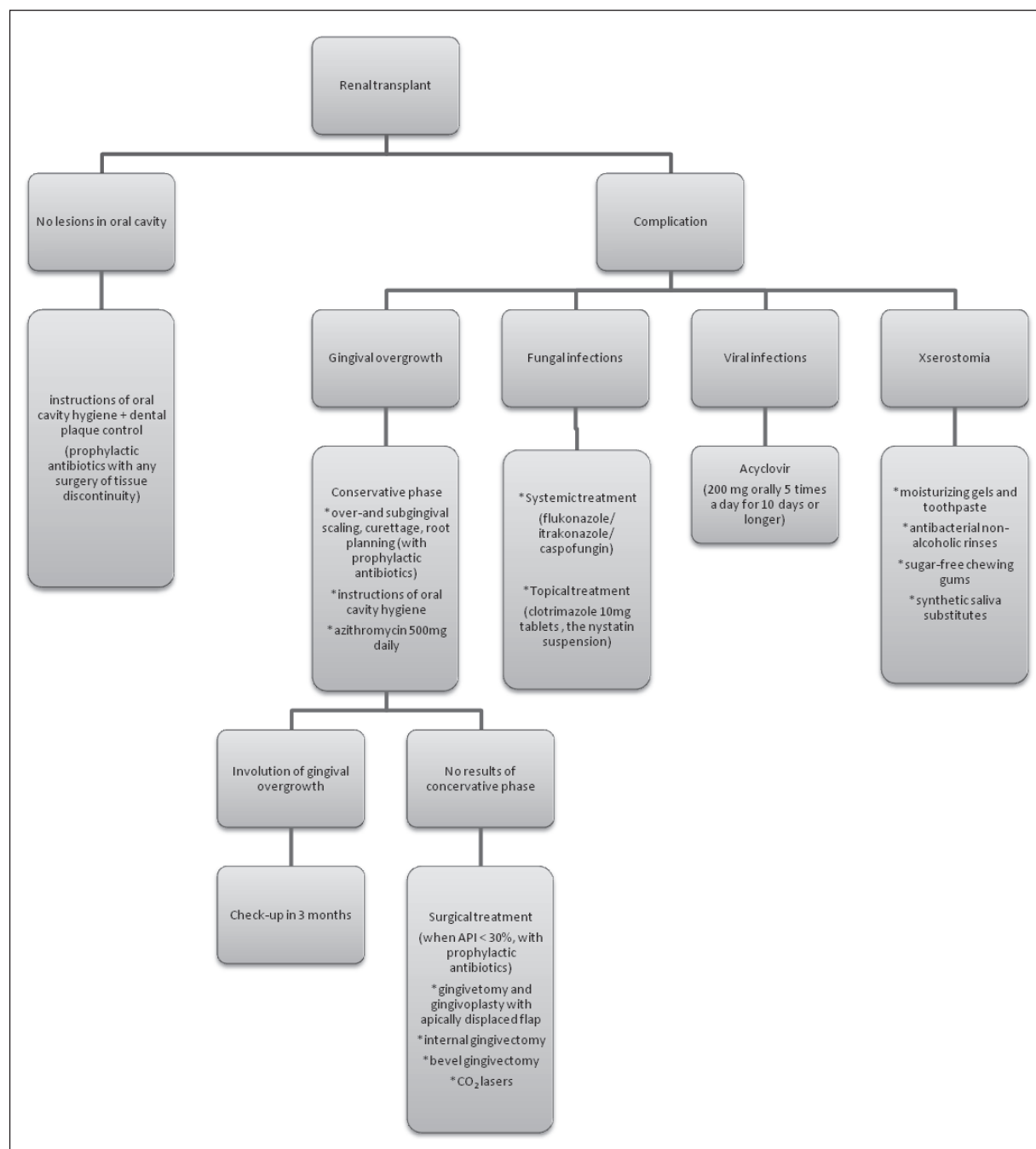
and także przeprowadzenie instruktażu higieny jam ustnej).<sup>6,8,9,11,18,19</sup> Wśród wskazań dla pacjenta przed przeszczepieniem nerki powinna również znaleźć się konieczność zaprzestania palenia czynnego, unikanie palenia biernego, kofeiny, alkoholu, płukanek z alkoholem, stosowania gumy do żucia w celu pobudzenia wydzielania śliny lub farmakologicznych substytutów śliny.<sup>9</sup> Można także rozważyć zalecenie używania przez pacjenta szczoteczki elektrycznej i irygatora.<sup>6</sup> *Tyrzyk i wsp.*<sup>18</sup> proponują ocenę wskaźników higieny jamy ustnej, takich jak API (ang. Approximal Plaque Index), OHI (ang. Oral Hygiene Index) oraz wskaźnika stanu przyzębia SBI (ang. Sulcus Bleeding Index), przed i po przeszczepieniu w celu kontroli płytki nazębnej i poprawy higienizacji u pacjenta.

### Pacjenci po transplantacji nerki

Zabieg transplantacji nerki niesie ze sobą ryzyko licznych powikłań: wczesnych (np. krwawienie lub krwotok pooperacyjny, infekcje przeniesione od dawcy narządu) oraz późnych (głównie związanych z terapią immunosupresyjną).

Bezpośrednio po przeszczepieniu zwiększa się ryzyko krwawień, ponieważ pacjent przyjmuje leki obniżające krzepliwość krwi i mogą pojawić się zaburzenia czynności przeszczepionej nerki oraz związana z tym niedokrwistość. Dlatego w okresie tym lekarz stomatolog powinien udzielać jedynie doraźnej pomocy w stanach nagłych. *Olczak-Kowalczyk*<sup>15</sup> przy wszelkich zabiegach z przerwaniem ciągłości tkanek u pacjentów po transplantacji poleca stosowanie profilaktyki antybiotykowej identycznej z zalecaną w zapobieganiu infekcyjnego zapalenia wsierdza. Ważne jest jednak, aby zwrócić uwagę na ewentualne interakcje międzylekowe i ich potencjalną nefrotoksyczność.

*Tyrzyk i wsp.*<sup>18</sup> proponują pierwszą kontrolę stomatologiczną w 3-6 miesiącu po przeszczepieniu. Jest to czas, kiedy najczęściej pojawiają się pierwsze objawy chorobowe związane z terapią immunosupresyjną, a jednocześnie system immunologiczny biorcy powinien być ustabilizowany. Wśród późnych powikłań zabiegu transplantacji nerki w jamie ustnej najczęściej obserwuje się: rozrosty dziąseł, zakażenia grzybicze i wirusowe oraz suchość jamy ustnej (ryc. 1).

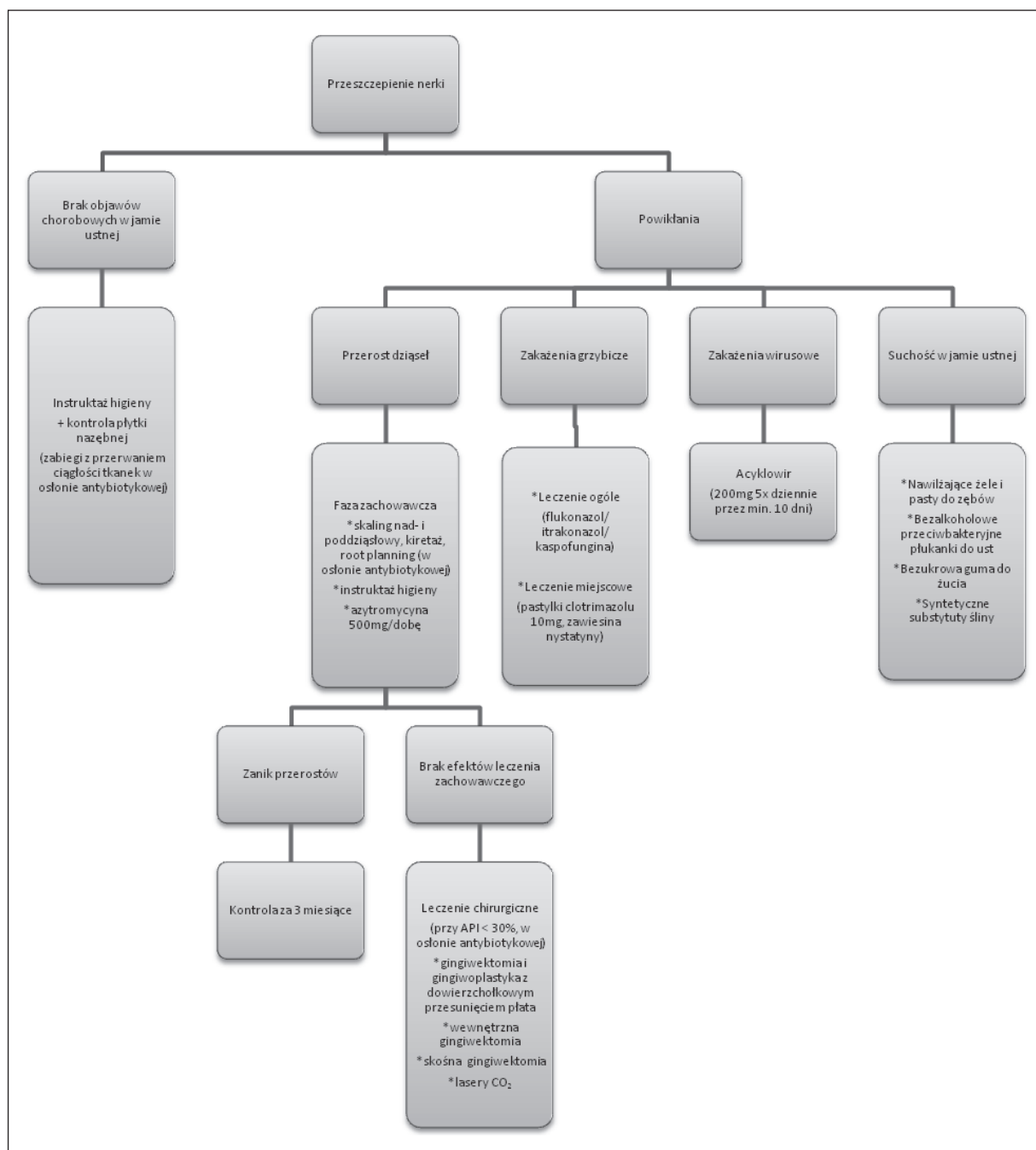


**Fig. 1.** Protocol of managing the patient in the dental office after renal transplantation.

are young age, male gender, long duration of treatment, high dose of CsA, low levels of serum creatinine, genetic predisposition (phenotype HLA-DR2 and HLA-B37), the use of calcium channel blockers, malocclusion.<sup>4,6,7,14,24,27-32,34,36,37,39-41</sup> But the most important risk factor is bacterial plaque and a high concentration of CsA in blood

### **Rozrosty dziąseł**

Najczęściej opisywanym powikłaniem terapii immunosupresyjnej są rozrosty dziąseł wywołane przyjmowaniem cyklosporyny A (CsA).<sup>4,6,7,13-15,18,20-43</sup> Wentz i wsp.<sup>20</sup> zauważyli zmniejszone występowanie tego powikłania na skutek nowych protokołów leczenia CsA, jednak



Ryc. 1. Schemat postępowania z pacjentem w gabinecie stomatologicznym po przeszczepieniu nerek.

serum, as demonstrated in cohort studies of Thompson et al.<sup>25</sup>

Clinically, hyperplasia begins around interdental papilla, more from the vestibular side of the mouth, usually approx. 3 months after the beginning of the immunosuppressive therapy. It is limited to the attached gingiva, but

nadal wśród zbadanych przez nich pacjentów aż 40% cierpiało z powodu rozrostów dziąseł, w tym u 6,79% stan ten był zaawansowany.

Nie poznano dokładnie mechanizmów pocyklosporynowych rozrostów dziąseł. Wiadomo jednak, że CsA pobudza proliferację fibroblastów, syntezę protein i produkcję kolagenu. Jest to związane ze



can extend to marginal gingiva, which leads to the formation of periodontal pockets, mostly on the labial surfaces of front teeth. Originally, it is a fibrous overgrowth. It can cause problems with chewing and speaking, aesthetic problems, and also hinder hygiene, which in turn results in the escalation of overgrowth. The gingivae are then secondarily red, soft and heavily bleeding. Untreated gingival overgrowth evolves to chronic periodontitis.<sup>6,13,27,29,31,32,34,37,39,40,42,43</sup>

In patients with gingival overgrowth it is necessary to reduce the dose of CsA, preferably change of medication from CsA to tacrolimus whose action did not show such side effects. However, it is not always possible due to the individual therapeutic profile of the patient as well as economic reasons.<sup>4,6,14,25,31,34,36</sup> Furthermore, there are documented cases that tacrolimus therapy in combination with calcium channel blockers also caused gingival hyperplasia.<sup>26</sup> Rostami et al. recommended the replacement of calcium channel blockers with aldosterone receptors blockers.<sup>35</sup>

Extremely important is the patient education of oral hygiene.<sup>6,22,27</sup> In gingival overgrowth it is advisable to brush teeth with a soft brush with Bass method. An electric toothbrush can also be recommended since it is somewhat more effective in cleaning the interdental spaces.<sup>22</sup> The patient should also be taught proper flossing techniques, as there is a high probability of damage to overgrown interdental papilla if they do it improperly. If the patient does not have good dexterity, the use of an irrigator can be suggested.<sup>22</sup>

Treatment of gingival overgrowth always starts with the conservative phase. The gold standard is regular teeth cleaning to remove deposits (supra- and subgingival scaling).<sup>4,6,27,30,34,36,37,42</sup> Topical anti-inflammatory agents (e.g. 0.2% solution of chlorhexidine) are also applied.<sup>6,29,34,39</sup>

The literature indicates that oral administration of azithromycin at a dosage of 500 mg daily for 3-5 days is effective, inexpensive and free from significant side effects. It supports the elimination of bacteria, the reduction of local inflammation, bone regeneration in periodontitis and blocks the proliferation of fibroblasts and collagen synthesis.<sup>4,6,21,30,34,36</sup>

zwiększonym stężeniem IL-6, TGF- $\beta$  i czynnika wzrostu keratynocytów. Czynnikiem ryzyka rozrostów dziąseł są: młody wiek, płeć męska, długi czas leczenia, wysoka dawka CsA, niski poziom kreatyniny w surowicy, predyspozycje genetyczne (fenotyp HLA-DR2 i HLA-B37), stosowanie blokerów kanałów wapniowych, wady zgryzu.<sup>4,6,7,14,24,27-32,34,36,37,39-41</sup> Najważniejszym jednak czynnikiem ryzyka jest płytka nazębna i wysokie stężenie CsA w surowicy krwi, co wykazali w badaniach kohortowych Thompson i wsp.<sup>25</sup>

Klinicznie rozrost zaczyna się w obrębie brodawki międzyzębowej, bardziej od strony przedsionkowej jamy ustnej, zwykle ok. 3 miesiące po rozpoczęciu terapii immunosupresyjnej. Ograniczony jest do dziąsła przyczepionego, ale może dochodzić do rozrostu dziąsła brzeźnego, co prowadzi do powstania kieszonek dziąsłowych, najczęściej na powierzchniach wargowych zębów przednich. Pierwotnie rozrost ma charakter włóknisty. Może powodować problemy w żuciu i mowie, stanowić problem estetyczny, a także utrudniać higienę, co w konsekwencji skutkuje nasileniem rozrostu. Dziąsła stają się wtedy wtórnie zaczerwienione, miękkie i silnie krwawiące. Nieleczony rozrost dziąseł przechodzi w przewlekłe zapalenie przyzębia.<sup>6,13,27,29,31,32,34,37,39,40,42,43</sup>

U pacjentów z rozrostem dziąseł konieczne jest zmniejszenie dawki CsA, a najlepiej zamiana leku z CsA na takrolimus, którego działanie nie wykazało takich skutków ubocznych. Nie zawsze jednak jest to możliwe ze względu na indywidualny profil leczniczy pacjenta, a także ze względów ekonomicznych.<sup>4,6,14,25,31,34,36</sup> Ponadto opisano przypadki, w których terapia takrolimusem w połączeniu z blokerami kanałów wapniowych również powodowała rozrosty dziąseł.<sup>26</sup> Rostami i wsp. polecają wówczas zamianę blokerów kanałów wapniowych na blokery receptorów aldosteronowych.<sup>35</sup>

Niezwykle ważna jest edukacja pacjenta w zakresie higieny jamy ustnej.<sup>6,22,27</sup> Przy rozrostach dziąseł wskazane jest mycie zębów miękką szczoteczką metodą Bassa. Polecana może być również szczoteczka elektryczna, która nieco skuteczniej oczyszcza przestrzenie międzyzębowe.<sup>22</sup> Należy także nauczyć pacjenta poprawnej techniki nitko-

If conservative treatment with good oral hygiene from the patient does not produce expected effects, surgical treatment should be considered.<sup>27,32,33,41,42</sup> Tyrzyk et al.<sup>18</sup> recommend to perform surgery only when API <30% and SBI <40%. It is also recommended to implement antibiotic prophylaxis: amoxicillin 500 mg with clavulanic acid 125 mg 24 hours before the procedure and daily for 7-10 days after. The treatment can be planned after consultation with the general practitioner and after controlling blood clotting factors. It should be performed separately in each quadrant with a monthly interval.

Gingivoplasty with an apically displaced flap seems to be the recommended surgical solution which, despite initially worse aesthetic effect, gives better long-term results and delays relapse.<sup>18,41,43</sup> Total or partial internal gingivectomy is another treatment option. This method is challenging for the operator, but significantly reduces the extent of denuded connective tissue and thereby reduces postoperative inflammation, pain and bleeding.<sup>27</sup> Another method of reducing postoperative complications surgically is bevel gingivectomy. CO<sub>2</sub> lasers are superb in surgical removal of gingival enlargement in that immediate haemostasis can be achieved, which increases the effectiveness of this method.<sup>27,31,38</sup> The advantage of using a laser to surgically remove overgrown gingivae is easier and more precise cutting, reduction of bleeding, no need to apply a periodontal dressing, less discomfort for the patient after surgery.<sup>6,22,38</sup>

It is necessary to submit the excised tissue for histopathological examination because of the high risk of cancer dysplasia in transplant patients.<sup>6</sup> After surgery, the patient should use anti-inflammatory chlorhexidine rinse or herbal one (e.g. containing sage and camomile).<sup>18,32,33,36,39,43</sup>

### **Fungal infections**

In patients after transplantation fungal infections are frequently observed. *Olczak-Kowalczyk* et al.<sup>44</sup> demonstrated the existence of candidiasis in 28.34% of 127 adolescent patients with vascularized organ transplants, *Lewinska-Chelstowska* et al.<sup>45</sup> in 20.4% of 54 adult transplant patients. The most common species is *Candida*

wania, gdyż istnieje duże prawdopodobieństwo uszkodzenia przerośniętych brodawek podczas nieprawidłowego wykonywania tej czynności. Jeżeli pacjent nie wykazuje zdolności manualnych, można zaproponować stosowanie irygatora.<sup>22</sup>

Leczenie rozrostów dziąseł zawsze zaczyna się od fazy zachowawczej. Złotym standardem jest regularne oczyszczanie zębów ze złogów (skaling nad- i poddziąsłowy).<sup>4,6,27,30,34,36,37,42</sup> Stosuje się również miejscowe leki przeciwzapalne (np. 0,2% roztwór chlorheksydyny).<sup>6,29,34,39</sup>

W piśmiennictwie podaje się, że skutecznym, niedrogim i wolnym od znaczących efektów ubocznych jest doustne leczenie azytromycyną w dawce dobowej 500 mg przez 3-5 dni. Wspomaga ona eliminację bakterii, redukcję miejscowego zapalenia, regenerację kości przy zapaleniu przyzębia, blokuje proliferację fibroblastów i syntezę kolagenu.<sup>4,6,21,30,34,36</sup>

Jeżeli leczenie zachowawcze nie przynosi oczekiwanych wyników przy dobrej higienie jamy ustnej pacjenta, można rozważyć wprowadzenie leczenia chirurgicznego.<sup>27,32,33,41,42</sup> Tyrzyk i wsp.<sup>18</sup> zalecają, aby leczenie chirurgiczne wykonywać tylko przy API < 30% i SBI < 40%. Zalecane jest również wdrożenie profilaktyki antybiotykowej: 500 mg amoksycyliny z 125 mg kwasu klawulonowego 24h przez zabiegiem i codziennie przez 7-10 dni po. Zabieg można zaplanować po konsultacji z lekarzem ogólnym i po skontrolowaniu czynników krzepnięcia krwi. Wykonujemy go kwadrantami w odstępach miesięcznych.

Polecany rozwiązaniem chirurgicznym wydaje się gingiwoplastyka z ewentualnym dowierzchołkowym przesunięciem płata, która mimo początkowo gorszego efektu estetycznego, daje lepsze wyniki odległe i opóźnia nawroty.<sup>18,41,43</sup> Stosuje się również całkowitą lub częściową wewnętrzną gingiwektomię. Jest to metoda trudna dla operatora, ale znacząco ogranicza ranę obnażonej tkanki łącznej i dzięki temu zmniejsza pooperacyjne zapalenie, ból i krwawienie.<sup>27</sup> Kolejną metodą chirurgiczną redukującą powikłania pozabiegowe jest gingiwektomia skośna. Duże zastosowanie w chirurgicznym usuwaniu rozrostów dziąseł mają lasery CO<sub>2</sub>, dzięki którym uzyskuje się natychmiastową hemostazę, co zwiększa sku-

*albicans*,<sup>6,10,23,45-47</sup> but other species can also be present, namely *Aspergillus fumigatus*, *Candida parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. stellatoidea*, *Torulopsis glabrata*, *C. krusei*.<sup>47</sup> Occurrence of invasive form of *Candida albicans* in patients after transplant operation is mainly due to the disruption of systemic immunity of the organism. Predisposing factors for candidiasis may include: corticosteroids, prolonged antibiotic therapy, advanced age, diabetes, hypothyroidism, iron and vitamin deficiencies, malnutrition, cholestasis, metabolic disorders, stress and xerostomia.<sup>7,44,47,48</sup> The most common form of candidiasis in transplant patients is the pseudomembranous one, characterized by thick, yellow or creamy coating in the form of pseudomembranes, most often on the palatal mucosa, cheeks, throat, back of the tongue. Additionally, burning, dry mouth and sensitivity to foods may be present.<sup>45,46</sup> Chronic atrophic or erythematous inflammation and angular cheilitis may also occur.<sup>10,23</sup>

There is a need to perform mycological tests due to the fact that many species of *Candida* are resistant to treatment with conventional antimycotics.<sup>18,48</sup> Sometimes it is necessary to perform additional determination of DNA in the PCR test because the results of culture are often false negative.<sup>47</sup> In invasive oral candidiasis in transplant patients systemic treatment is recommended due to the risk of candidemia.<sup>48</sup> In superinfection of *Candida albicans* the treatment of choice is fluconazole. In the case of acute infection resistant to fluconazole, itraconazole exhibits greater efficacy. Amphotericin B gives good results in the treatment of *Candida* infections, but due to its nephrotoxicity it should be avoided in kidney transplant recipients. Caspofungin – a relatively new drug – seems to be a good alternative.<sup>15,47</sup> Furthermore, topical treatment should be initiated: clotrimazole 10 mg tablets (1 tablet dissolved in the mouth five times a day for 14 days), nystatin suspension at a concentration of 100 000 IU (1 teaspoonful kept in the mouth for 2 minutes and swallowed four times a day) and miconazole gel (four times a day half of scoop swallowed when dissolved in the mouth). In the case of angular cheilitis the patient should be advised to lubricate

teczność tej metody.<sup>27,31,38</sup> Zaletą użycia lasera przy chirurgicznym usuwaniu rozrostów dziąseł są: łatwiejsze i bardziej precyzyjne cięcia, redukcja krwawienia, brak konieczności zakładania opatrunku periodontologicznego, mniejszy dyskomfort dla pacjenta po zabiegu.<sup>6,22,38</sup>

Konieczne jest wysłanie wyciętych tkanek do badania histopatologicznego, ze względu na duże ryzyko dysplazji nowotworowych u pacjentów transplantologicznych.<sup>6</sup>

Po zabiegu pacjent powinien stosować preparaty chlorheksydyny lub płukanki ziołowe działające przeciwzapalnie (np. płukanki zawierające szalwię i rumianek).<sup>18,32,33,36,39,43</sup>

### Zakażenia grzybicze

U pacjentów poprzyszczepowych bardzo często obserwuje się zakażenia grzybicze. *Olczak-Kowalczyk* i wsp.<sup>44</sup> wykazali występowanie kandydozy u 28,34% spośród 127 młodocianych pacjentów po przeszczepieniu narządów unaczynionych, *Lewińska-Chelstowska* i wsp.<sup>45</sup> u 20,4% z 54 dorosłych pacjentów transplantologicznych. Najczęściej występującym gatunkiem jest *Candida albicans*,<sup>6,10,23,45-47</sup> ale może występować również *Aspergillus fumigatus*, *Candida parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. stellatoidea*, *Torulopsis glabrata*, *C. krusei*.<sup>6,47</sup> Występowanie postaci mycelialnej – inwazyjnej *Candida albicans* u pacjentów poprzyszczepowych jest w głównej mierze spowodowane złamaniem odporności ogólnoustrojowej organizmu. Czynniki predysponującymi do wystąpienia kandydozy mogą być: kortykosteroidy, przedłużająca się antybiotykoterapia, podeszły wiek, cukrzyca, niedoczynność tarczycy, niedobory żelaza i witamin, niedożywienie, cholestaza, zaburzenia metabolizmu, stres, xerostomia.<sup>7,44,47,48</sup> Najczęstszą formą kandydozy u pacjentów transplantacyjnych jest postać rzekomobłoniasta, charakteryzująca się grubym, żółtym lub kremowym nalotem w formie błon rzekomych, najczęściej na błonie śluzowej podniebienia, policzków, gardła, grzbiecie języka, z towarzyszącym uczuciem pieczenia, suchością jamy ustnej i nadwrażliwością na pokarmy.<sup>45,46</sup> Występować może także przewlekłe zapalenie rumieniowe i zanikowe oraz zapalenie kątów ust.<sup>10,23</sup>

mouth angles with clotrimazole cream or creams of the complex composition (antibiotic, antifungal agent and a steroid, e.g. Triderm) several times a day until the symptoms resolve.<sup>6,15,46</sup> In addition, patients should limit their intake of carbohydrates, use probiotics with *Lactobacillus acidophilus*,<sup>15</sup> refrain from smoking and maintain proper oral hygiene.<sup>48</sup>

Many authors propose prophylaxis of *Candida* infections in transplant recipients in the form of nystatin solution to rinse oral cavity,<sup>4,10,49</sup> or an oral prophylactic administration of fluconazole 200-400 mg/day 7-14 days after transplantation.<sup>46</sup>

### **Viral infections**

Another complication after kidney transplantation is viral infections. Extremely dangerous is cytomegalovirus (CMV) infection, which can lead to increased mortality, organ damage and reduced survival of the transplanted organ.<sup>50,51</sup> It is the most common infectious cause of rejection.<sup>6,14</sup> The symptoms in the oral cavity may be the first signs of systemic active CMV infection, which is why it is extremely important that they be recognized by the dentist. It is characterized clinically by atypical painful mucosal ulceration in the form of a single or multiple lesions similar to aphthosis. Changes are frequently located on the sides of the tongue, lips, soft palate or hard palate. They can be covered with a yellowish coating or pseudomembranes.<sup>10,52,53</sup> In order to confirm CMV infection in transplant patients PCR test should be performed, because serological tests for anti-CMV may give false negative results due to immunosuppression.<sup>53</sup> Cytomegalovirus disease usually appears in 1-3 months after transplantation. It can be caused by reactivation of latent CMV or by transferring the virus with the donor organ. The greatest risk of infection occurs when the recipient and the donor are seropositive to the CMV antigen.<sup>6,15,50,52,53</sup> Demopoulos et al.<sup>51</sup> demonstrated a reduced risk of cytomegalovirus infection in patients receiving sirolimus compared to patients receiving alternative therapy. Ganciclovir or valganciclovir are used in prevention of cytomegalovirus in transplant recipients.<sup>50,51,53</sup> The Polish Transplantation

Istnieje konieczność wykonania testów mykologicznych z uwagi na to, że wiele gatunków *Candida* jest opornych na leczenie standardowymi lekami przeciwgrzybiczymi.<sup>18,48</sup> Niekiedy niezbędne jest dodatkowe oznaczanie DNA w badaniu PCR, gdyż wyniki posiewu bywają fałszywie ujemne.<sup>47</sup> W terapii kandydoz inwazyjnych jamy ustnej u pacjentów transplantologicznych zaleca się leczenie ogólne z uwagi na ryzyko wystąpienia kandydemii.<sup>48</sup> Przy nadkażeniach *Candida albicans* z wyboru stosuje się flukonazol. W przypadku ostrego zakażenia, opornego na flukonazol, większą skuteczność wykazuje itraconazol. Dobre wyniki w leczeniu zakażeń *Candida* daje amfoterycyna B, ale z uwagi na jej neurotoksyczność, powinno się unikać podawania tego leku u biorców przeszczepów nerek. Dobrą alternatywą wydaje się być stosunkowo nowy lek – kaspofungina.<sup>15,47</sup> Ponadto stosuje się leczenie miejscowe: pastylki klotrimazolu 10mg (1 pastylka rozpuszczana w ustach 5 razy dziennie przez 14 dni), zawieszinę nystatyny w stężeniu 100 000 j.m. (1 łyżeczkę trzymać w jamie ustnej przez 2 minuty i połknąć 4 razy dziennie) oraz mikonazol w żelu (4 razy dziennie pół miarki żelu połknąć po rozpuszczeniu w jamie ustnej). W przypadku zapalenia kątów ust, należy zalecić pacjentowi ich smarowanie kremem z klotrimazolem lub kremami o składzie złożonym (antybiotyk, lek przeciwgrzybiczy i steroid, np. Triderm) kilka razy dziennie aż do ustąpienia objawów.<sup>6,15,46</sup> Dodatkowo pacjent powinien ograniczyć spożycie węglowodanów, stosować probiotyki z *Lactobacillus acidophilus*,<sup>15</sup> powstrzymać się od palenia tytoniu i utrzymywać prawidłową higienę jamy ustnej.<sup>48</sup>

Wielu autorów proponuje profilaktykę zakażeń *Candida* u biorców przeszczepów w formie roztworu nystatyny do płukania jamy ustnej<sup>4,10,49</sup> lub profilaktycznemu doustnemu podawaniu flukonazolu 200-400mg/dobę 7-14 dni po transplantacji.<sup>46</sup>

### **Zakażenia wirusowe**

Kolejnym powikłaniem po przeszczepieniu nerek są zakażenia wirusowe. Wyjątkowo groźna jest infekcja cytomegalowirusowa (CMV), która może prowadzić do wzrostu umieralności, uszkodzenia narządów wewnętrznych i skróconego cza-

Society recommends the use of these drugs intravenously for 3 to 6 months in a high risk group, and for 3 months in the moderate risk group. Review of the literature shows that prolonged prophylactic administration of valganciclovir for 200 days at a dose of 900 mg/day gives measurable benefits and is safe.<sup>50</sup>

Other viruses that may endanger kidney transplant patients are herpes viruses (HSV – Herpes Simplex Virus). Clinically, these infections manifest themselves as grouped vesicles on erythematous base or single lesions on the lips and intraorally. The vesicles burst quickly transforming to lesions.<sup>10</sup> Viral gingivitis in immunosuppressed patients is often accompanied by fever, malaise and lymphadenopathy.<sup>23</sup> HSVs predispose to other diseases and tumour growth, e.g. EBV (Epstein-Barr Virus) may contribute to the development of lymphoproliferative disorders, hairy leukoplakia, squamous cell carcinoma, while HHV-8 is associated with Kaposi's sarcoma.<sup>10,14,15,24,49</sup> Furthermore, it was observed that EBV and HCMV cause an increased level of pathogens such as *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia* and *Treponema denticola*.<sup>6</sup>

In the systemic treatment of viral infections acyclovir is the first-choice drug,<sup>10,15,52</sup> with 200 mg orally five times a day for 10 days or longer.<sup>10</sup> If necessary, analgesics and antipyretics should be administered.<sup>15</sup> Transplant recipients suffering from periodontal disease are at high risk of viral infections, because a deep periodontal pocket can be a reservoir for virus replication.<sup>6</sup> Because viral infections often coexist with fungal suprainfection and bacterial infections the patient, apart from the general antiviral therapy, should rinse the mouth with chlorhexidine 0.2% twice a day or mouthwash with nystatin six times per day. Oral ulcers can be treated with ointments supporting wound healing (e.g. Solcoseryl); in the case of herpes: acyclovir ointment (e.g. Virolex) can be recommended.<sup>15,52</sup>

### **Xerostomia**

Patients after renal transplantation can complain of dry mouth.<sup>13,54</sup> Jankowska-Antczak et al.<sup>54</sup> found no incidence of true xerostomia in kidney recipients, but their volume of saliva was

su przeżycia przeszczepianego organu.<sup>50,51</sup> Jest to najczęstsza infekcyjna przyczyna odrzutu.<sup>6,14</sup> Objawy w jamie ustnej mogą być pierwszymi objawami aktywnej systemowej infekcji CMV, dlatego niezwykle ważne jest ich rozpoznanie przez lekarza dentystę. Klinicznie charakteryzuje się bolesnymi atypowymi owrzodzeniami błony śluzowej w postaci pojedynczych lub mnogich wykwitów rzekomoaftowych. Zmiany najczęściej znajdują się na bocznych częściach języka, wargach, podniebieniu miękkim lub podniebieniu twardym. Mogą być pokryte żółtawym nalotem lub błonami rzekomymi.<sup>10,52,53</sup> W celu potwierdzenia infekcji CMV u pacjentów po przeszczepieniach, należy wykonać badanie PCR, gdyż z powodu immunosupresji badania serologiczne w kierunku przeciwciał anti-CMV mogą dać wynik fałszywie ujemny.<sup>53</sup> Choroba cytomegalowirusowa ujawnia się najczęściej w 1-3 miesiącu po przeszczepieniu. Do jej wystąpienia może dojść przez reaktywację utajonego CMV albo przez transfer wirusa wraz ze szczepem dawcy. Największe ryzyko rozwoju infekcji występuje, gdy biorca i dawca są seropozytywni w kierunku antygenów CMV.<sup>6,15,50,52,53</sup> Demopoulos i wsp.<sup>51</sup> wykazali zmniejszone ryzyko infekcji cytomegalowirusowej u pacjentów przyjmujących sirolimus w porównaniu do pacjentów otrzymujących terapię alternatywną. W ramach profilaktyki cytomegalii u biorców przeszczepów stosuje się gancyklowir lub walgancyklowir.<sup>50,51,53</sup> Polskie Towarzystwo Transplantologiczne zaleca stosowanie tych leków dożylnie od 3 do 6 miesięcy w grupie wysokiego ryzyka i przez 3 miesiące w grupie umiarkowanego ryzyka. Przegląd piśmiennictwa wykazuje, że przedłużone profilaktyczne podawanie walgancyklowiru do 200 dni w dawce 900mg/dobę daje wymierne korzyści i jest bezpieczne.<sup>50</sup>

Innymi wirusami, których infekcją zagrożeni są pacjenci po przeszczepieniach nerek, to wirusy z rodzaju herpes (HSV, ang. Herpes Simplex Virus). Klinicznie infekcje te objawiają się skupionymi pęcherzykami na podłożu rumieniowym lub pojedynczymi zmianami na wargach oraz wewnątrzustnie. Pęcherzyki szybko pękają przechodząc w nadżerki.<sup>10</sup> Wirusowe zapalenie dziąseł u pacjentów immunosupresyjnych przebiega

significantly lower. The mechanisms that lead to impairment of salivary glands after transplantation are not known clearly, but it is believed that the steroid drugs have influence causing vascular fibrosis of salivary glands, as well as diabetes and hypertension often co-existing in these patients. Shortages of saliva contribute to the accumulation of plaque, and increase the number of microorganisms (particularly the anaerobic bacteria).<sup>54</sup> In order to treat the symptoms of xerostomia it can be advised to use moisturizing gels and specialist toothpaste (e.g. Gum Hydral, Gum BioXtra, Xeros), use antibacterial non-alcoholic rinses (e.g. Xerostom) and synthetic saliva substitutes, and chew sugar-free gums to stimulate salivation.<sup>6</sup>

## Conclusion

Kidney transplant patients require special dental care. Dentists should be aware of their higher susceptibility to develop infections and precancerous or cancerous lesions. In such individuals it is necessary to carry out thorough dental examination as well as supplement diagnosis with additional tests (mycological, bacteriological, virological, serological, molecular PCR, histopathological). It is extremely important to educate the patient in oral hygiene in the context of retaining the transplant. When prescribing or recommending any medication, the doctor should make sure that it does not interact with drugs already being received by the patient and that they are not nephrotoxic. For this purpose, the dentist should be in close contact with the transplantologist.

często z gorączką, złym samopoczuciem i powiększeniem węzłów chłonnych.<sup>23</sup> Wirusy z rodzaju HSV predysponują do wystąpienia innych chorób i rozwoju nowotworów, np. EBV (ang. Epstein-Barr Virus) może przyczynić się do rozwoju zespołu limfoproliferacyjnego, leukoplakii włochatej, raka płaskonabłonkowego, a HHV-8 jest związany z mięsakiem Kaposiego.<sup>10,14,15,24,49</sup> Ponadto zaobserwowano, że wirusy EBV i HCMV powodują wzrost periopatogenów, takich jak: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia* i *Treponema denticola*.<sup>6</sup>

W leczeniu ogólnym infekcji wirusowych lekiem pierwszego wyboru jest acyklowir<sup>10,15,52</sup> w dawce 200 mg doustnie 5 razy dziennie przez 10 dni lub dłużej,<sup>10</sup> a także w razie potrzeby środki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe.<sup>15</sup> Biorcy przeszczepów dotknięci zapaleniem przyzębia znajdują się w grupie wysokiego ryzyka infekcji wirusowych, ponieważ głębokie kieszonki przyzębne mogą stanowić rezerwuar dla replikacji wirusów.<sup>6</sup> Ponieważ infekcje wirusowe współistnieją często z nadkażeniami grzybiczymi i infekcjami bakteryjnymi, oprócz ogólnego leczenia przeciwwirusowego, pacjent powinien płukać jamę ustną roztworem chlorheksydy 0,2% dwa razy dziennie lub płukanką z nystatyną 6 razy dziennie. Owrzodzenia jamy ustnej można smarować maścią wspomagającą gojenie ran (np. Solcoseryl), w przypadku stwierdzonej opryszczki maścią z acyklowirem (np. Virolex).<sup>15,52</sup>

## Suchość jamy ustnej

Pacjenci po przeszczepieniu nerek mogą skarżyć się z powodu suchości w jamie ustnej.<sup>13,54</sup> *Jankowska-Antczak* i wsp.<sup>54</sup> nie stwierdzili występowania u biorców nerek kserostomii prawdziwej, jednak objętość wydzielanej śliny u tych pacjentów była istotnie mniejsza. Nie poznano dokładnie mechanizmów, jakie prowadzą do upośledzenia funkcji gruczołów ślinowych po transplantacji, jednak przypuszcza się, że wpływ na to mają leki steroidowe, powodujące włóknienie naczyń gruczołów ślinowych, a także często współistniejące u tych pacjentów cukrzyca i nadciśnienie tętnicze. Niedobory śliny sprzyjają akumulacji płytki nazębnej i zwiększaniu się liczby

drobnoustrojów (szczególnie bakterii beztlenowych).<sup>54</sup> W celu leczenia objawów kserostomii można zalecić pacjentowi stosowanie nawilżających żeli i past do zębów (np. Gum Hydral, Gum BioXtra, Xeros), przeciwbakteryjnych bezalkoholowych płukanek (np. Xerostom), żucie bezcukrowej gumy do żucia w celu stymulacji wydzielania śliny, a także przyjmowanie syntetycznych substytutów śliny.<sup>6</sup>

## Podsumowanie

Pacjenci po przeszczepieniu nerek to pacjenci wymagający szczególnej opieki stomatologicznej. Lekarze dentyści powinni mieć świadomość większej podatności chorych na rozwój wszelkich

infekcji oraz zmian przednowotworowych i nowotworowych. U takich osób, należy przeprowadzić dokładne badanie stomatologiczne, a także poszerzyć diagnostykę o badania dodatkowe (mikologiczne, bakteriologiczne, wirusologiczne, serologiczne, molekularne metodą PCR, histopatologiczne). Niezmiernie ważna jest edukacja pacjenta w zakresie higieny jamy ustnej w kontekście utrzymania przeszczepu. Przepisując lub zalecając jakiegokolwiek leki, powinno upewnić się, czy nie wchodzi one w interakcję z lekami przyjmowanymi już przez pacjenta oraz czy nie mają działania nefrotoksycznego. W tym celu lekarz stomatolog powinien pozostawać w stałym kontakcie z lekarzem transplantologiem.

## References

1. Polskie Towarzystwo Transplantologiczne: Historia Polskiego Towarzystwa Transplantologicznego. Available at: <http://www.pt.org/index.php/lekarze/towarzystwo/historia>
2. Poltransplant: Statystyka. Available at: [www.poltransplant.org.pl](http://www.poltransplant.org.pl).
3. Durlak M, Rutkowski B: Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych, 2014. Available at: <http://www.p-t-t.org/recommendations/index>
4. Rezvani G, Davarmanesh M, Azar MR, Salehipour M, Sedaghat R, Karimi F, et al.: Oral manifestations of allograft recipients before and after renal transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014; 25: 278-284.
5. Olczak-Kowalczyk D, Bedra B, Śmirska E, Pawłowska J, Grenda R: Zmiany w jamie ustnej u pacjentów po transplantacji narządów unaczynionych w zależności od rodzaju stosowanej immunosupresji – badanie pilotażowe. *Czas Stomatol* 2006; 59: 759-768.
6. Chialastri SM, Suzuki JB: Dental implications for the immunocompromised organ transplant patient. Available at: <http://www.dentistryiq.com/articles/gr/print/volume-2/issue-3/original-article/dental-implications-for-the-immunocompromised-organ-transplant-patient.html>
7. Rojas G, Bravo L, Cordero C, Sepulveda L, Elgueta L, Diaz JC, et al.: Integrity of the oral tissues in patients with solid-organ transplants. *J Transplant* 2012; 2012: 603769. doi: 10.1155/2012/603769.
8. Baltacioglu E, Kehribar MA, Yuva P, Atagun OS, Aydin G, Dannan A: Assessment of clinical and periodontal conditions of patients suffering chronic kidney failure before kidney transplantation. *Internet J Dent Science* 2012; 10: 2. <https://ispub.com/IJDS/10/2/14440>.
9. Akar H, Akar GC, Carrero JJ, Stenvinkel P, Lindholm B: Systemic consequences of poor oral health in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 218-226.
10. Martí-Álamo S, Esteve CG, Perez GS: Dental considerations for the patient with renal disease. *J Clin Exp Dent* 2011; 3: 112-119.
11. Rosamma J, Shanila KA: Significance of oral hygiene in chronic kidney disease patients. *Natl J Med Dent Res* 2014; 2: 58-63.
12. Kshirsagar AV, Craig RG, Moss KL, Beck JD, Offenbacher S, Kotanko P, et al.: Periodontal disease adversely affects the survival of patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2009; 75: 746-751.
13. Mansourian A, Manouchehri A, Shirazian S, Meslemi E, Haghpanah G: Comparison of oral

- lesion prevalence between renal transplant patients and dialysis patients. *J Dent* 2013; 10: 487-493.
14. *Mozaffari PM, Amirchahmaghi M, Mortazavi H*: Oral manifestations of renal patients before and after transplantation: a review of literature. *DJH* 2009; 1: 83-86.
  15. *Olczak-Kowalczyk D*: Opieka stomatologiczna u pacjentów przed i po przeszczepieniu wątroby lub nerki. *J Stoma* 2011; 64: 67-83.
  16. *Ruospo M, Palmer SC, Craig JC, Gentile G, Johnson JW, Ford PJ, et al.*: Prevalence and severity of oral disease in adults with chronic kidney disease: a systematic review of observational studies. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29, 2: 364-375.
  17. *Rastawska J, Dembowska E*: Przewlekła choroba nerek i dializoterapia a stan jamy ustnej. *Dent Med Probl* 2011; 48: 405-411.
  18. *Tyrzyk S, Sadlak-Nowicka J, Kędzia A, Bochniak M, Rutkowski P*: Propozycja schematu periodontologicznego postępowania profilaktyczno-leczniczego u pacjentów przygotowywanych do przeszczepu nerki oraz leczonych cyklosporyną A po wykonanej transplantacji. *Dent Med Probl* 2006; 43: 483-491.
  19. *Bruzda-Zwiech A, Wochna-Sobańska M, Kacprzyk F, Zwiech R*: Nawyki higieniczne, a wskaźniki stanu zdrowia jamy ustnej u pacjentów po przeszczepie nerki. *Nowa Stomatol* 2010; 1: 15-20.
  20. *Wentz LA, Oliveira SC, Moreira CH, Rosing CK*: Low prevalence of gingival overgrowth associated to new immunosuppressive protocols with cyclosporine. *Braz Oral Res* 2012; 26: 64-70.
  21. *Tokgöz B, Sari HJ, Yildiz O, Aslan S, Sipahioğlu M, Okten T, et al.*: Effects of azithromycin on cyclosporine-induced gingival hyperplasia in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2004; 36: 2699-2702.
  22. *Thompson AL, Herman WW, Konzelman J, Collins MA*: Treating patients with drug-induced gingival overgrowth. *J Dent Hyg* 2004; 78: 12.
  23. *Ponticelli C*: Medical Complication of kidney transplantation. *Informa Healthcare UK* 2007: 299-300.
  24. *Olczak-Kowalczyk D*: Choroby dziąseł u osób w wieku rozwojowym po transplantacji narządów unaczynionych (wątroby lub nerki). *Nowa Stomatol* 2010; 1: 21-24.
  25. *Ghafari A, Poorabbas R, Takieh JA, Sephehrvand N, Kargar C, Hatami S*: Gingival enlargement and its risk factors in kidney transplant patients receiving cyclosporine A. *Iran J Kidney Dis* 2010; 4: 66-70.
  26. *Alzahrani AS, Awad NK*: Tacrolimus-induced gingival enlargement: a case report. *J Am Sci* 2013; 9: 271-274.
  27. *Hegde R, Kale R, Jain AS*: Cyclosporine and amlodipine induced severe gingival overgrowth – etiopathogenesis and management of a case with electrocautery and carbon-dioxide (Co2) laser. *J Oral Health Community Dent* 2012; 6: 34-42.
  28. *Bruzda-Zwiech A, Wochna-Sobańska M, Kacprzyk F, Zwiech R*: Stan zdrowia jamy ustnej u pacjentów po przeszczepie nerki. *Czas Stomatol* 2010; 63: 155-165.
  29. *Tyrzyk S, Sadlak-Nowicka J, Bochniak M, Kędzia A, Szumska-Tyrzyk B, Rutkowski P*: Obraz kliniczny, radiologiczny i bakteriologiczny przyzębia u chorych leczonych cyklosporyną A po przeszczepie nerki. *Dent Med Probl* 2002; 39: 55-62.
  30. *Aboelsaad N, El-Shinawi U, Bakr A*: Azithromycin treatment of drug induced gingival hyperplasia in renal transplant patients. *Int Arabic J Antimicrob Agents* 2013; 3: 3.
  31. *Bhardwaj A, Bhardwaj VS*: Gingival enlargement induced by anticonvulsants, calcium channel blockers and immunosuppressants: review. *Int Res J Pharm* 2012; 3: 116-119.
  32. *Bansal C, Bharti V*: Drug-induced gingival overgrowth: The nemesis of gingiva unraveled. *J Indian Soc Periodontol* 2013; 17: 182-187.
  33. *Proctor R, Kumar N, Stein A, Moles D, Porter S*: Oral and dental aspects of chronic renal failure. *J Dent Res* 2005; 84: 199-208.
  34. *Seojin P, Jun-Beom P, Youngkyung K*: Overview of gingival overgrowth in transplant patients. *J Korean Dent Sci* 2012; 5: 1-6.
  35. *Rostami Z, Einollahi B, Lessan S*: The impact of amlodipine on gingival enlargement after kidney transplantation. *Nephro-Urol Mon* 2012; 4: 565-570.
  36. *Seymour RA*: Effects of medications on periodontal tissues in health and disease. *Periodontology* 2000 2006; 40: 120-129.
  37. *Radwan-Oczko M, Boratyńska M*: Stan kliniczny dziąseł u pacjentów po przeszczepieniu nerki leczonych inhibitorami kalcyneuryny i lekami blokującymi kanał wapniowy. *Dent Med Probl* 2005; 42: 233-239.
  38. *Dembowska E, Drózdziak A, Malczyńska-Kocińska M*: Porównanie gingiwektomii wykonanej laserem



- CO<sub>2</sub> i gingiwektomii konwencjonalnej w leczeniu indukowanego cyklosporyną A przerostowego zapalenia dziąseł – opis przypadku. *Czas Stomatol* 2013; 66: 130-136.
39. Pejcic A, Djordjevic V, Kojovic D, Zivkovic V, Minic I, Mirkovic D, et al.: Effect of periodontal treatment in renal transplant recipients. *Med Princ Pract* 2014; 23: 149-153.
40. Olczak-Kowalczyk D, Pawłowska J, Śmirska E, Syczewska M, Grenda R: Ocena stanu dziąseł u pacjentów leczonych cyklosporyną A lub takrolimusem po przeszczepieniu nerki lub wątroby. *Czas Stomatol* 2009; 62: 49-62.
41. Gera I, Keglevich T: A case history of a kidney transplant patient with ciclosporin-induced gingival overgrowth combined with chronic periodontitis. *PERIO* 2007; 4: 287-293.
42. Tyrzyk S, Sadlak-Nowicka J, Kędzia A, Łaska M, Rutkowski P, Bochniak M: Ocena kliniczna i bakteriologiczna przyzębia pacjentów po przeszczepieniu nerki, leczonych cyklosporyną A. *Dent Med Probl* 2006; 43: 492-498.
43. Popova Ch, Mlachkova A: Surgical approach to drug-induced gingival enlargement in renal transplant patients. *J IMAB* 2007; 13: 8-11.
44. Olczak-Kowalczyk D, Garczewska B, Pawłowska J, Śmirska E, Matosek E: Zakażenia jamy ustnej grzybami z rodzaju *Candida* u dzieci leczonych immunosupresyjnie inhibitorami kalcyneryny po przeszczepieniu nerki lub wątroby. *Dent Med Probl* 2008; 45: 121-129.
45. Lewińska-Chelstowska M, Banach J: Kandydoza jamy ustnej u pacjentów po przeszczepieniu nerki leczonych cyklosporyną A i takrolimusem. *Dent Med Probl* 2004; 41: 671-674.
46. Rogalski P: Kandydoza przewodu pokarmowego – fakty i mity. *Gastroenterol Klin* 2010; 2: 87-97.
47. Gontek R, Mierzwińska-Nastalska E: Zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepieniu narządów i tkanek. *Dent Med Probl* 2011; 48: 74-79.
48. Paczkowska I, Wójtowicz A, Malm A: Wybrane aspekty farmakoterapii kandydoz. *Ter Lek* 2010; 66: 539-543.
49. Serwańska-Świątek M, Rydzewski A: Powikłania gastroenterologiczne po transplantacji nerki. *Prz Gastroenterol* 2006; 1: 208-213.
50. Kawalec P, Szkultecka-Dębek M, Maks M, Paszulewicz A, Kawęczyńska-Lasoń A, Pilc A: Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo przedłużonego stosowania walgancyklowiru w leczeniu choroby cytomegalowirusowej u chorych po przeszczepie nerki. *Pol Merk Lek* 2013; 35: 10-13.
51. Demopoulos L, Polinsky M, Steele G, Mines D, Blum M, Caulfield M, et al.: Reduced risk of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients treated with sirolimus: a pooled analysis of clinical trials. *Transplant Proc* 2008; 40: 1407-1410.
52. Lima RB, Santos PS, Malafronte P, Muller H, Caiaffa-Filho HH, Sens YA: Oral manifestation of cytomegalovirus associated with herpes simplex virus in renal transplant recipient. *Transplant Proc* 2008; 40: 1378-1381.
53. Olczak-Kowalczyk D, Pawłowska J, Cukrowska B, Kluge P, Witkowska-Vogtt E, Dzierzanowska-Fangrat K, et al.: Local presence of cytomegalovirus and *Candida* species vs oral lesions in liver and kidney transplant recipients. *Ann Transplant* 2008; 13: 28-33.
54. Jankowska-Antczak E, Wójtowicz A, Wyzgał J, Pączek L: Objawy kserostomii u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi po przeszczepieniach nerki. *Dent Med Probl* 2004; 41: 23-27.

Address: 92-213 Łódź, ul. Pomorska 251

Tel.: +4842 6757516

e-mail: marcin.adamiecki@stud.umed.lodz.pl

Received: 29<sup>th</sup> July 2016

Accepted: 23<sup>rd</sup> October