

Bąk Tomasz, Schab Katarzyna, Topyla Weronika, Ziomek Jaromir, Wojciechowicz Jolanta, Tomaszewski Tomasz. Impact of laser therapy on the condition of oral cavity mucosa in chemotherapy treated patients who underwent bone marrow transplantation. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(8):318-325. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.848194>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4736>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 1223 (26.01.2017).
1223 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Authors 2017;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 01.08.2017. Revised: 02.08.2017. Accepted: 23.08.2017.

Wpływ fototerapii laserowej na stan błony śluzowej jamy ustnej pacjentów poddanych chemioterapii w procedurze przeszczepiania komórek krwiotwórczych

Impact of laser therapy on the condition of oral cavity mucosa in chemotherapy treated patients who underwent bone marrow transplantation

**Tomasz Bąk¹, Katarzyna Schab², Weronika Topyla³, Jaromir Ziomek³,
Jolanta Wojciechowicz¹, Tomasz Tomaszewski¹**

1 Katedra i Klinika Chirurgii Szcękowo-Twarzowej UM Lublin

2 Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej UM Lublin

3 Studenckie Koło Naukowe Katedra i Klinika Chirurgii Szcękowo-Twarzowej UM Lublin

Streszczenie

Patologiczne zmiany w obrębie błony śluzowej jamy ustnej typu mucositis stanowią najczęściej obserwowane powikłanie stomatologiczne chemioterapii mającej na celu przygotowanie chorych na białaczkę do przeszczepu komórek krwiotwórczych. Bardzo ważne pozostaje wczesne leczenie zmian chorobowych pogarszających komfort i jakość życia, ale również stanowiących przyczynę groźnych powikłań ogólnoustrojowych. Aktualnie największą rolę w profilaktyce i leczeniu mucositis odgrywa odpowiednia pielęgnacja jamy ustnej. Jednak głównym jej celem jest ograniczenie dolegliwości bólowych oraz zapobieganie wtórnym zakażeniom. Stąd uzasadnionym wydaje się poszukiwanie nowych metod terapeutycznych, które mogłyby umożliwić ich bezinwazyjne leczenie. Wśród szczególnie obiecujących metod leczniczych upatruje się techniki oparte na terapii laserowej (fototerapia). Duże nadzieje wiąże się obecnie z wykorzystaniem lasera biostymulującego, który umożliwia regresję zmian oraz poprawę jakości życia pacjenta. Biostymulujące zastosowanie lasera wykazuje działanie przeciwbólowe, wspomagające gojenie ran oraz stymulujące naprawę uszkodzonych komórek. W najnowszych badaniach przeprowadzonych na grupach chorych ze zmianami typu mucositis, zaobserwowano znaczne przyspieszenie regresji wspomnianych zmian oraz zmniejszenie dolegliwości bólowych po zastosowaniu sekwencyjnej wiązki biostymulującej lasera. Omawiana w niniejszej pracy terapia laserowa wydaje się być metodą łatwą do zastosowania w każdych warunkach klinicznych, dlatego uzasadnionym wydaje się rutynowe wykorzystanie tej techniki w nieinwazyjnym leczeniu ciężkich zapaleń jamy ustnej.

Abstract

Patological disorders within oral mucosa (so called mucositis) are the most common stomatological complications among chemotherapy treated leukemic patients scheduled for bone marrow transplantation. Early diagnosis of such oral disorders leads to numerous side effects, decreasing quality of life and systemic complications is required. Furthermore, most patients require analgesic treatment, very often using narcotic pain medications. Presently the largest role of prevention and treatment of mucositis is preventative dentistry along with maintaining strict oral hygiene. This course of action aims to reduce pain and prevention of infections. Investigation of novel non-invasive therapeutic methods that could improve treatment outcomes seems justified. Among the most promising methods, the Low-level Laser Therapy (LLLT) treatment demonstrates many beneficial effects for patients suffering from chemotherapy complications. It promotes mucosal healing and helps improve patients' quality of life. These advantages may be a result of a LLLT anti-inflammatory and analgesic effect. LLLT also promotes tissue regeneration through chemical changes in cells (cell repair). In recent clinical studies conducted on a group of patients with oral mucositis, the significant acceleration of mentioned disorders regression was noted. Moreover, reduction of pain after application of LLLT was recorded. Discussed in the article LLLT is easily accessible for clinical practice. Mentioned arguments justify a wider use of such a tool in non-invasive treatment of acute oral cavity inflammation.

Słowa kluczowe

białaczka, chemioterapia, stan zapalny błony śluzowej, fototerapia, terapia laserowa, biostymulacja

Key words

leukemia, chemotherapy, mucositis, phototherapy, laser therapy, biostimulation

Wprowadzenie

Białaczki należą do najczęstszych i jednych z najgorzej rokujących nowotworów hematologicznych, prowadząc do nieprawidłowego i niekontrolowanego rozrostu komórek układu krwiotwórczego o różnym stopniu dojrzałości w szpiku kostnym. Pomimo znacznego postępu w leczeniu nowotworów hematologicznych, wciąż podstawową metodę leczenia z wyboru stanowi chemioterapia oparta zazwyczaj na skojarzonym zastosowaniu kilku cytostatyków [1,2]. Zastosowanie chemioterapii może być wykorzystane dwufazowo, w celu zniszczenia komórek nowotworowych lub w celu przygotowania chorego do procedury przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Wykorzystywane w terapii białaczek cytostatyki działają przede wszystkim na komórki, które ulegają szybkim i niekontrolowanym podziałom - komórki nowotworowe. Niestety leki te nie działają selektywnie, przez co uszkodzeniu ulegają również komórki prawidłowe, charakteryzujące się wysokim potencjałem proliferacyjnym, tj. komórki szpiku kostnego, komórki nabłonka układu pokarmowego, ale również komórki nabłonka wyściełającego jamę ustną. Duża agresywność i toksyczność chemioterapii prowadzi w konsekwencji do uszkodzenia narządów kluczowych dla funkcjonowania organizmu (wątroba, nerki, szpik kostny) oraz pogorszenia stanu sprawności i jakości

życia chorego. Co ciekawe, jako powikłanie terapii cytostaticznej u chorych, szczególnie często obserwuje się powstawanie patologicznych i niekiedy rozległych zmian morfologicznych i czynnościowych w obrębie układu stomatologicznego istotnie pogarszając jakość życia chorego, odczuwającego dyskomfort i ból przy próbach rozmowy czy przyjmowaniu posiłków. W konsekwencji powyższego, zmiany stomatologiczne mogą przyczyniać się do pogorszenia stanu odżywienia chorego, co dodatkowo nasilone jest przez toczący się ogólnoustrojowy proces nowotworowy [3,4]. Mimo, że chemioterapia wykazuje wiele działań niepożądanych, to wciąż stanowi główną metodę poprzedzającą proces przeszczepiania komórek krwiotwórczych w procedurze przeszczepienia autologicznego (przeszczep własnych komórek macierzystych z krwi obwodowej lub szpiku), bądź przeszczepienia allogenicznego (przeszczepienie komórek macierzystych szpiku od osoby nie będącej bliźniakiem homozygotycznym w stosunku do biorcy) [5]. Komórki krwi pobrane od dawcy pomagają w regeneracji szpiku kostnego po zastosowaniu chemioterapii oraz wzmacniają działanie układu odpornościowego.

Chemioterapia a stan błony śluzowej jamy ustnej

Najczęściej spotykanymi „stomatologicznymi” powikłaniami chemioterapii, u chorych białaczkowych są zmiany zapalne błony śluzowej jamy ustnej, określane ogólnie jako mucositis. Ponadto leczenie onkologiczne może być przyczyną zaburzeń związanych z wydzielaniem śliny i jego następstwami: suchością w jamie ustnej, zaburzeniami smaku, uszkodzeniem tkanek zmineralizowanych zębów, osteoradionekrozy, zwłóknienia mięśni twarzy, zaburzeń odontogenezy i rozwoju twarzoczaszki, opóźnionego wyrzynania zębów, hipoplazji szkliwa i zębiny, mikrodoncji, zaburzeń morfologicznych korzeni zębów (V-kształt) oraz wtórnych infekcji wirusowych, bakteryjnych i grzybiczych [3,6,7]. Zmiany zapalne błony śluzowej jako powikłanie chemioterapii pojawiają się u ponad 60% pacjentów, a u długo leczonych chorych nawet w 90% odnotowywanych przypadków [4]. Przyczyną dużej wrażliwości komórek nabłonkowych błony śluzowej na cytotoksyczne działanie chemioterapii jest ich względnie szybkie tempo namnażania się i podziałów w porównaniu z komórkami innych narządów (ok. 14 dni). Również cytostatyki stosowane w chemioterapii innych nowotworów złośliwych mogą niekiedy wywołać zmiany typu mucositis. Pojawiają się najczęściej po podaniu fluorouracylu, metotreksatu, aktynomycyny D, melfalanu, cytarabiny, bisulfanu i winblastyny [5]. Uważa się, że obraz kliniczny stanu jamy ustnej pacjenta jest wykładnikiem jego stanu ogólnego i nasilenia nieprawidłowości morfologii krwi. Przed rozpoczęciem terapii przeciwnowotworowej i po jej zakończeniu niezbędnym wydaje się objęcie pacjenta opieką stomatologiczną, gdyż stan błony śluzowej jamy ustnej jest wypadkową nie tylko współistniejących schorzeń, zastosowanych leków, rodzaju drobnoustrojów patogennych, ale też działania szkodliwych czynników miejscowych (płytki nazębna, nieprawidłowe wypełnienia, uzupełnienia protetyczne). Podstawowa profilaktyka mucositis obejmuje wskazówki higieniczne i dietetyczne, a dokładny instruktaż higieny jamy ustnej powinien dotyczyć doboru odpowiedniej metody szczotkowania zębów oraz właściwych środków higienicznych (miękką szczoteczką, nici i taśmy dentystyczne, płukanki) [3]. W trakcie stosowanej terapii przeciwnowotworowej postępowanie stomatologiczne powinno być ograniczone do mucositis, celem zmniejszenia lub/i zniesienia dolegliwości bólowych, zapobieganie wtórnym zakażeniom oraz optymalizację gojenia. Należy zwrócić szczególną uwagę na utrzymanie reżimu higienicznego jamy ustnej ponieważ osłabienie funkcji układu immunologicznego, towarzyszące chemioterapii, sprzyja powikłaniom infekcyjnym jamy ustnej. Zmniejszenie dolegliwości bólowych pozwoli na odżywianie doustne, istotne ze względu na lepszą motorykę przewodu pokarmowego, pobudzanego przez pokarm, jego ukrwienia w obrębie błony śluzowej, co przeciwdziała jej zanikowi [8]. Niektórzy klinicyści zalecają podawanie amifostyny, działającej

osłaniająco na komórki nabłonkowe, zwłaszcza poddane działaniu napromienienia, leków alkilujących i cisplatyny [9]. Silne dolegliwości bólowe w szczególności jamy ustnej oraz przewodu pokarmowego, mogą wymagać podania narkotycznych leków przeciwbólowych. Najnowszymi osiągnięciami i najbardziej obiecującymi w zapobieganiu mucositis są czynniki wzrostowe: czynnik wzrostowy granulocytów oraz makrofagów przyspieszające odnowę układu granulocytarnego [3,10,11]. Zastosowanie czynników wzrostowych miejscowo, w postaci płukanek jamy ustnej poprawia stan błony śluzowej, ale w nie do końca wyjaśnionym mechanizmie. Choroba próchnicowa występująca lub nasilająca się zarówno podczas, jak i po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego wymaga wdrożenia szczególnego postępowania terapeutycznego. Pacjenci z chorobami onkologicznymi wymagają wielospecjalistycznej opieki stomatologicznej przez cały okres trwania terapii przeciwnowotworowej. W tej grupie chorych, szczególnie ważna jest profilaktyka i jak najszybsze leczenie zmian chorobowych w obrębie jamy ustnej, które nie tylko pogarszają jakość życia pacjenta ale mogą także stanowić przyczynę groźnych powikłań ogólnoustrojowych. Omówione metody profilaktyki i leczenia mucositis, niestety w większości przypadków są niewystarczające a ich działanie wykazuje tylko doraźny charakter. Stąd uzasadnionym wydaje się być poszukiwanie nowych i skutecznych metod prowadzących do wyleczenia patologicznych zmian w obrębie nabłonka jamy ustnej.

Zastosowanie fototerapii laserowej w leczeniu zmian w obrębie błony śluzowej jamy ustnej

Obecnie medycyna coraz większą uwagę poświęca metodom nefarmakologicznym, które mogłyby znaleźć zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej. Istotne nadzieje terapeutyczne wiąże się m.in. z zastosowaniem terapii opartej na wykorzystaniu wiązki laserowej, co znalazło już miejsce w fizjoterapii, dermatologii czy chirurgii. Dlatego rozważa się również możliwość szerszego wykorzystania laserów w praktyce stomatologicznej. Biostymulujące wykorzystanie lasera działa przeciwbólowo oraz wspomaga prawidłowe gojenie ran, owrzodzeń i stymuluje naprawę uszkodzonych komórek. Światło lasera o małej mocy pobudza system układu odpornościowego, stymuluje wiele zmian zachodzących w komórkach, które mają wpływ na regenerację i odnowę [4]. Dzięki specyficznym właściwościom wiązki światła, którą emituje laser, znalazły one zastosowanie w niektórych działach stomatologii m.in. w leczeniu takich patologii jak: zapalenia miazgi, zębodołu, okostnej, choroby dziąseł, zatok, przyzębia. Właściwości lasera mają również wpływ na przyspieszenie produkcji przeciwciał, regenerację komórek, gojenie zębodołu po ekstrakcjach, leczeniu endodontycznym, zapaleniu ślinianek, przyspieszenie procesów gojenia przy tradycyjnych zabiegach chirurgicznych, bólu przy złamaniu szczęki, przeszczepach jak również implantach [4,12]. Dzięki laserom możliwe jest precyzyjne i szybkie przeprowadzenie wielu zabiegów oraz zmniejszenie odczuwania bólu lub jego likwidacja. Korzyści takie jak, krótki czas trwania zabiegu, szeroki zakres zastosowań, łatwa metoda leczenia, łagodzenie schorzeń, których klasycznie nie można leczyć, bezpieczeństwo terapii, brak powikłań, bezbolesność zabiegów, przyjaznych dla pacjenta. Możliwość wykonania ambulatoryjnego oraz brak ryzyka infekcji. Przy zabiegach chirurgicznych oraz przeszczepach, zauważalne przyspieszenie gojenia[13].

Ponieważ u chorych na białaczki poddanych chemioterapii, szczególnie często, w porównaniu do chorych na inne nowotwory złośliwe dochodzi do powstania zmian typu mucositis, uzasadnionym wydaje się być prowadzenie badań mających na celu ocenę skuteczności fototerapii laserowej w leczeniu takich zmian. Do badań najczęściej kwalifikowani są chorzy z powikłaniami chemioterapii, przejawiającymi się ciężkimi zapaleniami błony śluzowej nabłonka jamy ustnej (WHO - stopień 3 i

4). Dodatkowo, od każdego chorego uzyskuje się szczegółowe dane kliniczne, takie jak stopień zaawansowania choroby, typ białaczki, stopień sprawności chorego oraz obecność współistniejących chorób jamy ustnej. U każdego chorego po zakończeniu cykli chemioterapii i poddaniu procedurze przeszczepienia komórek krwiotwórczych, jest przeprowadzone dokładane badanie mające na celu określenie ogólnego stanu błony śluzowej jamy ustnej, obecności i stopnia jej uszkodzenia (obecność nadżerek, owrzodzeń), ze szczególnym uwzględnieniem obecności i wielkości zmian zapalnych nabłonka wyściełającego jamę ustną. Ocena jest przeprowadzana wzrokowo, a stopień uszkodzenia śluzówki określony wg skali WHO:

Skala zmian wg WHO zawiera 4 stopnie nasilenia objawów: 1 – rumień, 2 – rumień z powierzchownymi nadżerkami, 3 – rumień ze zlewnymi nadżerkami, 4 – rozległe owrzodzenia. Do oceny wzrokowej dołączona zostanie również dokumentacja fotograficzna oceniająca stadium zaawansowania procesu chorobowego na poszczególnych etapach leczenia [3].

Po szczegółowej ocenie obecności i stopnia zaawansowania zmian zapalnych chory może zostać zakwalifikowany do zabiegu fototerapii laserowej mającej na celu łagodzenie bólu zapalnego oraz indukcję komórek układu odpornościowego w celu naprawy uszkodzeń śluzówki. Każdy zabieg naświetlań poprzedza stosowanie standardowych procedur mających na celu zapewnienie higieny jamy ustnej oraz dodatkowo po każdym szczotkowaniu zębów, stosowane jest płukanie jamy ustnej 0,2% roztworem chlorhexydryny, mającym na celu zapobiegnięcie zakażeniom bakteryjnym, grzybiczym i wirusowym. Naświetlania powinny być prowadzone codziennie, w cyklu porannym i wieczornym po zabiegach higienicznych jamy ustnej. Fototerapia laserowa jest zakończana w dniu, kiedy u chorych zostaną wyrównane parametry układu białokrwinkowego ($\text{neutrofile} > 500/\text{mm}^3$), przez odnawiające się po przeszczepie komórki krwiotwórcze. Ponieważ po przeszczepie komórek szpiku, parametry układu czerwono i białokrwinkowego monitorowane są na bieżąco, możliwe jest "uchwycenie" dnia w którym dochodzi do normalizacji parametrów hematologicznych [14]. Ocena jest dokonywana wizualnie, a stopień zmian zapalnych oceniany zgodnie z prezentowaną powyżej skalą WHO, z uwzględnieniem dynamiki i wielkości zmian zapalnych nabłonka (zmniejszenie, stabilizacja, bądź powiększenie zmian zapalnych). Następnie jest porównany i oceniony stan jamy ustnej, przed i po zabiegu fototerapii laserowej, co umożliwia ocenę przydatności tego typu leczenia w zaawansowanych stanach zapalnych śluzówki jamy ustnej. Dodatkowo zastosowanie różnych dawek promieniowania w odpowiednio dobranych grupach chorych, pozwala na porównanie i określenie skutecznego schematu leczenia chorych z ciężkimi zapaleniami nabłonka jamy ustnej. Może przyczynić się do ustalenia optymalnych dawek terapeutycznego naświetlania u osób z zaawansowanymi stanami zapalnymi nabłonka jamy ustnej [15].

W badaniu przeprowadzonym przez Cauwels i Martens z Ghent University w Belgii obejmującym grupę 16 dzieci z oddziału pediatrii onkologicznej cierpiących na zmiany zapalne typu mucositis, zaobserwowali znaczne przyspieszenie regresji wspomnianych zmian oraz zmniejszenie dolegliwości bólowych, po zastosowaniu sekwencyjnej fototerapii laserowej [16]. W innym badaniu Khouri i Stracieri z Uniwersytetu w Sao Paulo przeprowadzili badanie na 22 pacjentach w dwóch randomizowanych grupach z użyciem różnej mocy oraz natężenia światła laserowego, również odnotowali znaczną poprawę ukrwienia oraz przyspieszenie gojenia stanów zapalnych jamy ustnej [9]. Natomiast Bezinelli z Uniwersytetu w Sao Paulo przeprowadził badanie na 167 pacjentach, podzielonych na dwie podgrupy: pacjentów nie poddanych naświetlaniom oraz poddanych naświetlaniom laserowym. W badaniu stwierdzono znacznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia zmian typu mucositis u pacjentów nie poddanych zabiegowi naświetlań, w porównaniu do osób otrzymujących takie leczenie. W kolejnym badaniu Fernanda de Paula Eduardo dowiodła na grupie 54 badanych skuteczności stosowania lasera biostymulującego połączonego z krioterapią [17]. Autorka udowodniła również znaczną redukcję bólu w zwalczaniu zmian typu oral mucositis [17].

Dowodzono również, że stosując naświetlania laserowe koszt hospitalizacji pacjentów związany z następstwami zmian o typie mucositis może spaść nawet o 30% [18].

Podsumowanie

Zmiany patologiczne typu mucositis w obrębie nabłonka jamy ustnej, będące następstwem chemioterapii występują szczególnie często u chorych na białaczki, stąd uzasadnionym jest poszukiwanie nowych i skutecznych metod terapeutycznych, mających na celu łagodzenie uciążliwego dla chorego bólu oraz przyspieszenie gojenia się i regeneracji uszkodzonego nabłonka jamy ustnej. W chwili obecnej, w danych literaturowych brak jest jednoznacznych informacji dotyczących mechanizmu naświetlań, a natężenie i częstotliwość dawek pozostają wciąż w sferze badań. Dlatego celem przyszłych badań, powinno być porównanie efektywności aktualnie stosowanych metod leczenia oraz nowej techniki terapeutycznej z wykorzystaniem fototerapii laserowej, w grupie chorych w trakcie przeszczepu szpiku. Ponadto porównana i oceniona powinna zostać przydatność stosowania różnych schematów terapeutycznych, uwzględniających różnice w dawce promieniowania laserowego (moc, energia) w odpowiednio dobranych grupach chorych. Takie wyniki mogą w przyszłości przyczynić się do stworzenia kompleksowego schematu leczenia ciężkich zapaleń błony śluzowej jamy ustnej u pacjentów poddanych wysokodawkowej chemioterapii w procedurze autologicznego i allogenicznego przeszczepiania komórek krwiotwórczych, a także chorych na inne nowotwory złośliwe. Ponieważ terapia laserowa wydaje się być metodą łatwą do zastosowania w każdych warunkach klinicznych, zarówno przez lekarzy jak i przeszkolony personel pielęgniarski, może zaowocować to rutynowym wykorzystaniem tej techniki w nieinwazyjnym leczeniu ciężkich zapaleń jamy ustnej.

Piśmiennictwo

1. Borowski B, Benhamou E, Pico JL, Laplanche A, Margainaud JP, Hayat M. Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: a randomised controlled trial comparing two protocols of dental care. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1994;30B(2):93-7.
2. Sidorowicz K, Sokalski J: Ambulatoryjne postępowanie stomatologiczne u pacjentów leczonych chemio- i radioterapią. *Dental Forum* 2007; 1(XXXV): 77-80.
3. Kozarzewska M, Daszkiewicz M, Olczak-Kowalczyk D, Dembowska-Bagińska B. Zmiany patologiczne w jamie ustnej u pacjentów poddanych terapii przeciwnowotworowej. *Nowa Stomatologia* 3/2009, s. 59-63.
4. Eilers J, Million R. Clinical update: prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. *Semin Oncol Nurs.* 2011 ;27(4):e1-16.
5. Nicolatou-Galitis O, Sarri T, Bowen J, Di Palma M, Kouloulis VE, Niscola P i wsp. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2013 Nov;21(11):3179-89.
6. Dolegacz-Bączkowska A, Bączkowski B, Rolski D. Występowanie zmian w jamie ustnej pacjentów po radioterapii. *Nowa Stomatologia* 4/2004, s. 185-188.

7.Olczak-Kowalczyk D. Problemy stomatologiczne u dzieci z chorobami nowotworowymi. Doświadczenia własne. Nowa Stom 2003; 4: 175-179.

8.Sol Silverman,Jr.,MA,DDS. Diagnosis and Management of Oral Mucositis. MJP Online Early http://ibrarian.net/navon/paper/Diagnosis_and_Management_of_Oral_Mucositis.pdf?paperid=19432786. (dostęp: 2017.08.12).

9.Khouri VY, Pereira Lima Striacari AB, Rodriguez MC, Aparecida de Moraes D, Pieroni F, Pinto Simoes P, i wsp. Use of Therapeutic Laser for Prevention and Treatment of Oral Mucositis. Braz Dent J (2009) 20(3): 215-220.

10.Cioch M. Uszkodzenie bariery śluzówkowej w następstwie intensywnego leczenia cytostatyycznego. Onkol Pol 2001; 4(2): 85-88.

11. Milecki P: Wybrane aspekty objawów ubocznych radioterapii nowotworów głowy i szyi. Postępy w chirurgii głowy i szyi 2004; 1: 15–32.

12. Yildirim S, Fu SY, Kim K, Zhou H, Lee CH, Li A, i wsp. Tooth regeneration: a revolution in stomatology and evolution in regenerative medicine. Int J Oral Sci (2011) 3, 107-116.

13. Papas AS, Clark RE, Martuscelli G, i wsp. A prospective, randomized trial for the prevention of mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2003 April;31(8):705-12.

14. Yamazaki R, Kuwana M, Mori T, Okazaki Y, Kawakami Y, Ikeda Y, i wsp. Prolonged thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: associations with impaired platelet production and increased platelet turnover. Bone Marrow Transplantation (2006) 38, 377–384.

15. Fekrazad R, Chiniforush N. Oral Mucositis Prevention and Management by Therapeutic Laser in Head and Neck Cancers. J Lasers Med Sci. 2014 Winter; 5(1): 1–7.

16. Cauwels R, Martens LC. Low level laser therapy in oral mucositis: a pilot study. European Archives of Paediatric Dentistry(April 2011), Volume 12, Issue 2:118–123.

17. Eduarda de Paula F, Bezinelli L, Marques da Graca Lopes R, Nascimento Sobrinho JJ, Hamerschlak N, Correa L. Efficacy of cryotherapy associated with laser therapy for decreasing severity of melphalan-induced oral mucositis during hematological stem-cell transplantation: a prospective clinical study. Hematol Oncol 2015; 33:152–158.

18. Mello Bezinelli L, Paula Eduardo F, Graça Lopes RM, Biazevic MGH, Paula Eduardo C, Correa

L. Cost-effectiveness of introduction of specialized oral care with laser therapy in hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol* (Mar 2014), Vol. 32, No. 1:31-39.