

Clinical assessment of Citrosept Dental effectiveness in treatment of *Candida*-associated denture stomatitis, in patients using removable acrylic dentures

Kliniczna ocena skuteczności Citroseptu Dental w leczeniu stomatopatii protetycznych powikłanych infekcją grzybiczą u pacjentów użytkujących ruchome protezy akrylowe

Marta Jaworska-Zaremba¹, Elżbieta Mierzwińska-Nastalska¹,
Barbara Burzyńska¹, Ewa Swoboda-Kopec², Magdalena Sikora²

¹ Katedra Protetyki Stomatologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Department of Prosthodontics, Medical University of Warsaw
Head: prof. dr hab. n. med. Elżbieta Mierzwińska-Nastalska

² Zakład Mikrobiologii Lekarskiej Warszawski Uniwersytet Medyczny
Department of Medical Microbiology, Medical University of Warsaw
Head: prof. dr hab. n. med. Grażyna Młynarczyk

KEY WORDS:

denture stomatitis, antifungal therapy, Citrosept Dental

HASŁA INDEKSOWE:

stomatopatia protetyczna, leczenie przeciwgrzybicze, Citrosept Dental

Summary

Introduction. For patients using removable dentures the level of comfort and thus the life quality has substantially increased with the development of prosthetic dentistry. However, denture stomatitis, especially accompanied by fungal infections, remains a problem and affects many patients using prosthetic restorations. It is mainly caused by an increasing resistance of fungi to antifungal medications.

Aim of the study. To assess clinically the effectiveness of a herbal grapefruit seed extract product called Citrosept Dental in treating *Candida*-associated denture stomatitis, in patients using acrylic removable dentures.

Materials and methods. The studied group included 32 patients (18 women and 14 men) of the Department of Prosthetic Dentistry, Medical University of Warsaw, aged 41 to 83 years (average age 62 years), with symptoms of denture stomatitis accompanied by fungal infections,

Streszczenie

Wstęp. Rozwój współczesnej protetyki, w tym metod leczenia implantoprotetycznego, spowodował poprawę komfortu użytkowania ruchomych uzupełnień protetycznych, a w konsekwencji poprawę jakości życia wielu pacjentów. Niemniej jednak problem powszechności, a także leczenia stomatopatii protetycznych, w szczególności powikłanych infekcją grzybiczą pozostaje nadal aktualny, i jest w dużej mierze związany ze wzrastającą opornością grzybów na leki przeciwgrzybicze.

Cel pracy. Celem pracy była kliniczna ocena skuteczności preparatu roślinnego na bazie wyciągu z grejpfruta, o nazwie handlowej Citrosept Dental, w leczeniu stomatopatii protetycznych powikłanych infekcją grzybiczą, u pacjentów użytkujących ruchome protezy akrylowe.

Materiał i metody. Badaniami objętych zostało 32 pacjentów Katedry Protetyki Stomatologicznej WUM (18 kobiet, 14 mężczyzn), w wieku od

which were confirmed by a mycological test (group I). Patients with a positive mycological test result used 1% Citrosept Dental gel on mucosal lesions three times a day after meals, for three weeks.

Results. The lesions disappeared completely in 24 patients (75%) after three weeks of Citrosept Dental application. The mucosa of 13 patients with type 1 stomatitis (81.25%) was pink and healthy; that was also the case of 78.57% patients with diffuse erythema. In the three remaining patients with type 2 stomatitis lesions healed after using Citrosept Dental and only had single pinpoint of hyperaemia. There was no change in the oral mucosa of the patient with type 3 stomatitis.

Conclusions. Citrosept Dental in in vivo studies reduced denture-associated mucosal inflammations in patients with denture stomatitis accompanied by fungal infections, and also produced resolution of subjective symptoms in a significant majority of patients.

41 do 83 lat (średnia wieku 62 lata), z objawami stomatopatii protetycznej powikłanej infekcją grzybiczą, potwierdzonej badaniem mikologicznym (grupa I). W badanej grupie pacjentów, po uzyskaniu dodatniego wyniku badania mikologicznego, wdrożono terapię preparatem Citrosept Dental, która polegała na aplikacji 1% żelu na chorobowo zmienioną błonę śluzową jamy ustnej trzykrotnie w ciągu dnia, po posiłkach, przez okres 3 tygodni.

Wyniki. W grupie badanej po 3 tygodniach stosowania preparatu Citrosept Dental u 24 pacjentów (75%) stwierdzono całkowite cofnięcie się zmian chorobowych. U 13 osób z klasą I stomatopatii (81,25%) obserwowano różową, niezmienioną chorobowo błonę śluzową, w przypadku pacjentów z rozlanym przekrwieniem odsetek ten był niższy (78,57%). U pozostałych 3 osób z II klasą stomatopatii uzyskano poprawę po zastosowaniu Citroseptu Dental i obserwowano jedynie pojedyncze miejsca o charakterze zapalnym.

Wnioski. Citrosept Dental w badaniach in vivo zmniejszał nasilenie stanu zapalnego błony śluzowej podłoża protetycznego u pacjentów ze stomatopatią protetyczną powikłaną infekcją grzybiczą, a także powodował ustąpienie objawów subiektywnych u znacznej większości badanych osób.

Introduction

Denture stomatitis is a pathological oral condition, partly associated with the use of full or partial removable dentures, and less commonly related to fixed prosthetic restorations. For patients using removable dentures the level of comfort and in this way the life quality has substantially increased with the development of prosthetic dentistry, including implantoprosthodontic treatment. However, denture stomatitis, especially accompanied by fungal infections, remains a problem and concerns many patients using dentures. The main causes of stomatitis include trauma, yeast-like fungal infections, and dental plaque. Furthermore, certain factors,

Wstęp

Mianem stomatopatii protetycznych określa się zespół patologicznych objawów w jamie ustnej, przyczynowo związanych z użytkowaniem protez ruchomych, całkowitych bądź częściowych, rzadziej stałych uzupełnień protetycznych. Rozwój współczesnej protetyki, w tym metod leczenia implantoprotetycznego, spowodował poprawę komfortu użytkowania ruchomych uzupełnień protetycznych, a w konsekwencji poprawę jakości życia w tej grupie pacjentów. Niemniej jednak problem stomatopatii protetycznych, w szczególności powikłanych infekcją grzybiczą, nie traci na swojej aktualności i dotyczy nadal szerokiej

including non-physiological denture-related alterations in the oral cavity, systemic diseases weakening the immune system at a systemic or local level, long-term pharmacotherapy (antibioticotherapy, glucocorticoid therapy, and immunosuppressive therapy), and also radio- and chemotherapy¹ promote stomatitis.

Yeast-like fungi most often colonise the oral mucosa in a commensal-mediated way, without causing any symptoms or lesions. Other factors promoting infections, both local and systemic, may lead to fungal-associated denture stomatitis. The infection depends on the host's immune system and strain virulence. In stomatitis the most commonly isolated yeast-like fungi include *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, and *Candida glabrata*, and more rarely *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, and *Candida guilliermondii*.²

Despite its common occurrence, stomatitis is often asymptomatic. Patients most often complain of subjective symptoms, such as pain, tingling or burning sensation, mouth dryness, and hypogeusia. Sometimes denture stomatitis may be accompanied by glossitis, cheilitis, and white patches on the oral mucosa.

Treatment of denture stomatitis consists in identifying and correcting the cause. Good oral hygiene, not using dentures at night and antimycotics are crucial in *Candida*-associated denture stomatitis. Combined prosthetic-pharmacological therapy, i.e. replacing dentures and taking one of the following: polyenes (nystatin and natamycin), azoles (clotrimazole, miconazole, ketoconazole, and fluconazole), pyrimidine derivatives (5-fluorocytosin), is the most effective treatment. However, infections recur with increasing frequency and resist standard treatment, especially in patients with low immune system, after radio- or chemotherapy, antibioticotherapy or in those undergoing immunosuppressive treatment. Therefore, it is essential to look for alternative treatments and new, less toxic, natural antifungal solutions. As the

grupy pacjentów protetycznych. Do głównych przyczyn stomatopatii zalicza się uraz mechaniczny, infekcje grzybami drożdżopodobnymi i płytkę protez. Dodatkowo, istnieje szereg czynników sprzyjających występowaniu tego schorzenia, takich jak niefizjologiczne warunki, jakie stwarza obecność protez w jamie ustnej, choroby ogólnoustrojowe osłabiające zarówno ogólną jak i miejscową odporność organizmu, przewlekła farmakoterapia (antybiotykoterapia, sterydoterapia, terapia lekami immunosupresyjnymi), a także radio- i chemioterapia.¹

Grzyby drożdżopodobne kolonizują błonę śluzową jamy ustnej najczęściej w formie komensalnej, nie wywołując jakichkolwiek dolegliwości i zmian chorobowych. Dopiero współdziałanie czynników sprzyjających, zarówno miejscowych, jak i ogólnych powoduje powstawanie form chorobotwórczych i w konsekwencji może prowadzić do wystąpienia stomatopatii protetycznej powikłanej infekcją grzybiczą. Rozwój i przebieg tego zakażenia zależy również od stanu immunologicznego gospodarza oraz stopnia patogenności szczepu. Do najczęściej izolowanych szczepów grzybów drożdżopodobnych w przebiegu stomatopatii należą: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, rzadziej *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida guilliermondii*.²

Pomimo dużej powszechności stomatopatii protetyczne są często asymptomatyczne. Dolegliwości jakie pacjenci zgłaszają to najczęściej objawy subiektywne w postaci uczucia bólu, pieczenia, palenia, suchości w jamie ustnej lub zaburzenia smaku. Niekiedy zmianom zapalnym podłoża protetycznego może towarzyszyć zapalenie języka, kątów ust oraz występowanie białego nalotu na błonie śluzowej.

Leczenie stomatopatii protetycznych jest bezpośrednio uzależnione od stwierdzonej przyczyny. W przypadku stomatopatii powikłanej infekcją grzybiczą w postępowaniu terapeutycznym uwzględnia się wzmoczoną higienę protez i jamy ustnej, stosowanie przerwy nocnej w

society is getting older and the number of elder patients using dentures increases, denture stomatitis, especially accompanied by fungal infections, is more and more common.³

Aim

The study attempted to clinically assess the effectiveness of a herbal grapefruit seed extract product called Citrosept Dental in treating *Candida*-associated denture stomatitis, in patients using acrylic removable dentures.

Materials and methods

The studied group comprised 32 patients (18 women and 14 men) of the Department of Prosthetic Dentistry, Medical University of Warsaw, aged 41 to 83 years (average age 62 years), with symptoms of denture stomatitis accompanied by fungal infections, which were confirmed by a mycological test (group 1). These patients used full or partial acrylic removable dentures with an acrylic palatal plate.

The control group (group 2) included 15 patients (9 women and 6 men), aged 43-76 years (average age of 59.5 years), diagnosed with denture stomatitis accompanied by fungal infections. These patients used full or partial acrylic removable dentures with an acrylic palatal plate.

Patients with a negative mycological test, who underwent alveolar process surgeries six months prior to the beginning of the study, and patients undergoing antifungal treatments or antibiotic therapy two months prior to the study were excluded from either group.

Mycological tests were performed by culturing direct oral mucosa swab samples on Sabouraud medium supplemented with the addition of chloramphenicol and gentamicin (bioMérieux, France) to prevent contamination by bacterial growth. All isolates were incubated at 37°C temperature for 48 h. The strains were

użytkowaniu protez oraz antybiotyki przeciwgrzybicze. Najlepsze efekty przynosi leczenie skojarzone, protetyczno-farmakologiczne, polegające na wymianie dotychczas użytkowanych uzupełnień protetycznych przy zastosowaniu preparatów z grupy polienów (nystatyna, natamycyna), azoli (klotrimazol, mikonazol, ketokonazol, flukonazol), pochodnych pirymidyny (5-fluorocytozyna). Coraz częściej jednak występują przypadki infekcji nawracających i niepoddających się standardowej terapii. W szczególności dotyczy to pacjentów z osłabioną odpornością, po przebytej chemio- i radioterapii, a także poddanych leczeniu immunosupresyjnemu lub antybiotykoterapii. Z tego powodu istnieje potrzeba poszukiwania alternatywnych metod terapeutycznych oraz nowych, mniej toksycznych leków naturalnych o działaniu przeciwgrzybiczym. Wraz z nasilającym się procesem starzenia społeczeństwa i ze wzrastającą liczbą pacjentów w podeszłym wieku, użytkujących uzupełnienia protetyczne, problem stomatopatii protetycznych, zwłaszcza powikłanych infekcją grzybiczą, stanowi narastający problem.³

Cel

Celem pracy była kliniczna ocena skuteczności preparatu roślinnego na bazie wyciągu z grejpfruta, o nazwie handlowej Citrosept Dental, w leczeniu stomatopatii protetycznych powikłanych infekcją grzybiczą u pacjentów użytkujących ruchome protezy akrylowe.

Material i metody

Badaniami objętych zostało 32 pacjentów Katedry Protetyki Stomatologicznej WUM (18 kobiet, 14 mężczyzn), w wieku od 41 do 83 lat (średnia wieku 62 lata), z objawami stomatopatii protetycznej powikłanej infekcją grzybiczą, potwierdzonej badaniem mikologicznym (grupa I). Grupę tę stanowiły osoby użytkujące

identified on CHROMA[®] Agar Candida Medium plates and with the use of ID 32 C test.

Patients with a positive mycological test result used 1% Citrosept Dental gel on mucosal lesions three times a day, after meals, for three weeks. Patients were instructed not to eat or drink for one hour after Citrosept Dental application and to intensify oral hygiene measures. Patients used their own dentures during treatment.

Controls with a positive mycological test result applied a PVP gel (placebo) on mucosal lesions three times a day, after meals, for three weeks. Patients complied with the same guidelines as those from the treatment group. At the end of the study, all control and treatment patients who did not manifest healing received medication (based on their mycogram) and had their dentures replaced.

The patients were informed about the objective of the study and signed a written consent for participation. The Bioethics Committee of the Medical University of Warsaw issued an authorisation for the study (KB/63/2014).

Case history included patient's subjective assessment of oral mucosa, i.e. any symptoms of tingling, burning, reduced ability to taste, dryness, or pain, denture use including whether they were taken out at night or not, general health condition, medications used, and concurrent diseases.

The physical examination included an assessment of the oral mucosa covered by the denture, following a modified Newton classification. Type 0 included patients without any visible inflammation, however reporting subjective discomforts. Type 1 included single localised pinpoint. Type 2 included more diffuse inflammation of a part or of all of the mucosa covered by the denture. Type 3 included inflammatory papillary hyperplasia usually on the central hard palate. Assessment of subjective symptoms change and condition of mucosal lesions was performed after three weeks of

protezy akrylowe, całkowite bądź częściowe z akrylową płytą podniebienną.

Grupę kontrolną (II) stanowiło 15 pacjentów (9 kobiet, 6 mężczyzn), w wieku 43-76 lat (średnia wieku 59,5 lat), ze stwierdzoną stomatopatią protetyczną powikłaną infekcją grzybiczą. Do grupy kontrolnej kwalifikowano osoby użytkujące całkowite bądź częściowe protezy akrylowe z płytą podniebienną.

Zarówno z grupy I i II wyłączono osoby z ujemnym wynikiem badania mikologicznego, poddane zabiegom chirurgicznym na wyrostku zębodołowym w okresie 6 miesięcy przed badaniem oraz pacjentów poddanych farmakoterapii lekami przeciwgrzybiczymi lub antybiotykoterapii w ciągu ostatnich 2 miesięcy.

Laboratoryjne badania mikologiczne przeprowadzono metodą wymazów bezpośrednich z błony śluzowej jamy ustnej, pozostającej w kontakcie z dośluzówkową powierzchnią uzupełnienia protetycznego. Wymazy były dostarczane do Zakładu Mikrobiologii Lekarskiej WUM, gdzie dokonywano posiewów na stałe podłoże Sabourauda. Płytki inkubowano w temp. 37 C przez 48 godzin, a następnie dokonywano identyfikacji szczepów grzybów drożdżopodobnych przy użyciu podłoża Chromagar Candida oraz identyfikacyjnego testu ID 32C.

W badanej grupie pacjentów, po uzyskaniu dodatniego wyniku badania mikologicznego, wdrożono terapię preparatem Citrosept Dental, która polegała na aplikacji 1% żelu na chorobowo zmienioną błonę śluzową jamy ustnej trzykrotnie w ciągu dnia, po posiłkach, przez okres 3 tygodni. Pacjentom zalecono godzinną przerwę w spożywaniu posiłków i napojów bezpośrednio po aplikacji oraz wzmożenie reżimu higienicznego protez i jamy ustnej. Pacjenci w trakcie leczenia użytkowali dotychczasowe uzupełnienia protetyczne.

W grupie kontrolnej, po uzyskaniu dodatniego wyniku badania mikologicznego, zastosowano żel PVP (placebo) na chorobowo zmienioną błonę śluzową jamy ustnej trzykrotnie w

Citrosept Dental application or placebo.

Control checkups in both groups were carried out upon the completion of the study and one and two months later.

Results

Type 1 stomatitis was the most common finding in both treatment and control groups. Sixteen patients in group 1 (50%) and 12 patients in group 2 (80%) had pinpoint hyperemia of the mucosa covered by the denture. Fourteen patients (43.75%) in group 1 had type 2 stomatitis, diffuse erythema of the oral mucosa. One patient (6%) had type 3 stomatitis and another one type 0. Three controls had type 2 stomatitis (Tab.1).

The lesions disappeared completely in 24 patients (75%) after three weeks of using Citrosept Dental. The mucosa of 13 patients with type 2 stomatitis (81.25%) was pink and healthy; that was also the case of 78.57% of patients with diffuse erythema. The lesions in the three remaining patients with type 2 stomatitis improved after using Citrosept Dental and manifested only single pinpoint hyperemia. There was no change in the oral mucosa of the patient with type 3 stomatitis (Fig. 1). Furthermore, angular cheilitis was resolved in six patients.

The inflammation in two control patients with type 1 stomatitis (16.66%) became more severe and diffuse. The condition of the oral mucosa remained the same in all the other patients.

The tingling of the oral mucosa was the most common symptom reported by patients in both groups, more frequently, however, in group 1 (25 vs. 20%). Seven out of eight patients (87.5%) reported that their lesions healed after three weeks of using Citrosept Dental. However, the control patients reported the same symptoms after three weeks of using a placebo. Four treatment patients (12.5%) and one control patient (6.66%) reported subjective

ciągu dnia, po posiłkach, przez okres 3 tygodni. Pacjenci otrzymali te same zalecenia, jak osoby w grupie badanej. Po zakończeniu badania u wszystkich pacjentów w tej grupie, a także u osób w grupie badanej, u których nie uzyskano wyleczenia, zastosowano farmakoterapię ustaloną na podstawie mykogramu, połączoną z wymianą protez na nowe.

Pacjentów poinformowano o celu badania i uzyskano od nich pisemną zgodę na udział w badaniu. Projekt badawczy uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (KB/63/2014).

Badanie podmiotowe ukierunkowane było na zebranie wywiadu dotyczącego objawów subiektywnych w obrębie błony śluzowej jamy ustnej, takich jak: pieczenie, palenie, zaburzenia smaku, suchość, dolegliwości bólowe. Zbierano także informacje dotyczące sposobu użytkowania protez, z uwzględnieniem przerwy nocnej lub całodobowej ich obecności w jamie ustnej. W badaniu brano pod uwagę ogólny stan zdrowia pacjentów, przyjmowane leki, obecność chorób współtowarzyszących.

Badanie przedmiotowe obejmowało ocenę stanu błony śluzowej jamy ustnej podłoża protetycznego wg. zmodyfikowanej klasyfikacji Newtona. Do klasy 0 zakwalifikowano pacjentów bez stwierdzonych zmian zapalnych błony śluzowej, ale zgłaszających dolegliwości subiektywne. Klasa I obejmowała przypadki, w których występowały pojedyncze, ograniczone pola przekrwienia, najczęściej wokół ujść przewodów śluzowych. W klasie II obserwowano rozlany stan zapalny pod płytą protezy, natomiast w klasie III były obecne brodawkowate przerosty błony śluzowej, usytuowane w środkowej części podniebienia. Oceny zmian objawów subiektywnych i zmian na błonie śluzowej dokonywano po 3 tygodniach stosowania preparatu Citrosept Dental oraz placebo.

Kontrolne badania mikologiczne w obu grupach wykonywano bezpośrednio po zakończeniu badania, po 1 i 2 miesiącach od jego zakończenia.

Table 1. Patients division in studied and control group depended on the type of denture stomatitis

	0	I	II	III
Studied group (I)	1 (6%)	16 (50%)	14 (43,75%)	1 (6%)
Control group (II)	–	12 (80%)	3 (20%)	–

Table 2. The influence of Citrosept Dental using on subjective symptoms presented by the patients

	The number of patients with burning of oral mucosa		The number of patients with subjective dryness of oral mucosa		
	Before Citrosept Dental using	After Citrosept Dental using	Before Citrosept Dental using	After Citrosept Dental using	Improving
Studied group	8 (25%)	1 (%)	4 (12,5%)	–	1 (6,66%)
Control group	3 (20%)	3 (20%)	1 (6,66%)	1 (6,66%)	–

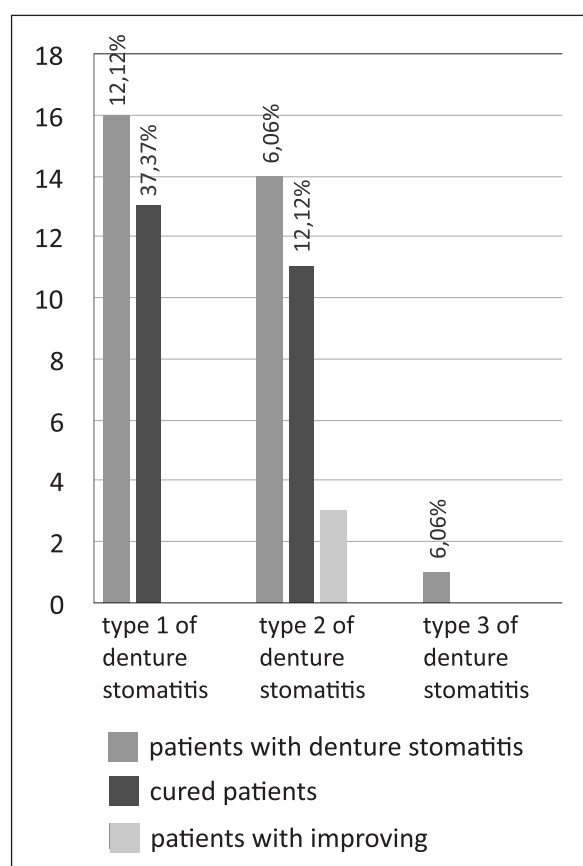


Fig. 1. The influence of Citrosept Dental using on the oral mucosa clinical condition.

Ryc. 1. Wpływ zastosowania Citroseptu Dental na stan kliniczny błony śluzowej jamy ustnej.

Wyniki

Najczęściej obserwowaną klasą stomatopatii protetycznej zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej była klasa I. Punktowy stan zapalny błony śluzowej podłoża protetycznego obserwowano w grupie I u 16 pacjentów (50%), w grupie II u 12 osób (80%). U 14 pacjentów (43,75%) w grupie badanej stwierdzono II klasę stomatopatii – rozlane przekrwienie błony śluzowej. III klasę obserwowano u jednej osoby (6%), podobnie jak klasę 0. W grupie kontrolnej II klasę stomatopatii obserwowano u 3 osób (Tab. 1).

W grupie badanej po 3 tygodniach stosowania preparatu Citrosept Dental u 24 pacjentów (75%) stwierdzono całkowite cofnięcie się zmian chorobowych. U 13 osób z klasą I stomatopatii (81,25%) obserwowano różową, niezmienną chorobowo błonę śluzową, w przypadku pacjentów z rozlanym przekrwieniem odsetek ten był niższy (78,57%). U pozostałych 3 osób z II klasą stomatopatii uzyskano poprawę po zastosowaniu Citroseptu Dental i obserwowano jedynie pojedyncze miejsca o

dryness. After three weeks of Citrosept Dental treatment three patients reported that the symptoms had resolved and one patient felt considerably better. The control patient continued complaining of mouth dryness (Tab. 2).

Discussion

Treatment of denture stomatitis accompanied by fungal infections has become more and more challenging, as stated in numerous studies, because of the resistance of yeast-like fungi.^{4,5} Fungi evolve similarly to most human pathogens, and their capacity to adapt leads to their drug resistance. The increased use of antifungal medication as treatment and preventive measure leads to secondary resistance, which is a response of the fungal cells to the drug exposure.⁶ Treatments of fungal infections, including denture stomatitis accompanied by fungal infections, fail because of that process, especially in patients undergoing immunosuppressive treatment or following chemo/radiation therapy, who are looking for new efficient antifungals.

Herbal products have become more and more popular as their toxicity is low, they have few side effects, and they are relatively inexpensive. Grapefruit seed extract is part of that group. It has antimicrobial, antiviral, and antifungal properties. With its ability to uptake free radicals, it has antioxidizing potential, regulates metabolic processes, stimulates production of antibodies and seals blood vessels. The extract most likely perturbs intracellular breathing, damages cell membrane and walls, and inhibits amino acid synthesis. At the same time, the intracellular metabolism is impaired and eventually the microorganism dies.^{7,8}

Kedzia^{9,10} assessed the impact of Citrosept on yeast-like fungi isolated in the respiratory tract and mouth infections, and established it was highly active towards the studied strains. *Krajewska-Kulak et al.*,¹¹ when assessing the activity of Citrosept towards fifty *C. albicans*

charakterze zapalnym. W przypadku pacjenta ze stomatopatią III klasy obraz błony śluzowej nie uległ zmianie (Ryc. 1). Dodatkowo, u 6 osób z zapaleniem kątów ust obserwowano cofnięcie się zmian zapalnych.

W grupie kontrolnej u 2 pacjentów (16,66%) z obrazem stomatopatii klasy I zaobserwowano pogorszenie obrazu klinicznego i przejście procesu w rozlane przekrwienie. U pozostałych osób obraz błony śluzowej nie uległ zmianie.

Najczęściej zgłaszanym objawem podmiotowym u chorych w obu badanych grupach było pieczenie błony śluzowej jamy ustnej, przy czym objaw ten występował częściej w I grupie (25% vs 20%). Po 3 tygodniach stosowania Citroseptu Dental 7 z 8 pacjentów (87,5%) zgłosiło ustąpienie dolegliwości. W grupie kontrolnej, w której zastosowano placebo, dolegliwości utrzymywały się. Objaw subiektywny pod postacią suchości obserwowano u 4 osób w grupie badanej (12,5%) i 1 (6,66%) w grupie kontrolnej. Po zastosowaniu aplikacji z Citroseptu Dental 3 osoby zgłosiły ustąpienie dolegliwości, a jedna znaczną poprawę. U pacjenta w grupie kontrolnej objaw suchości utrzymywał się (Tab. 2).

Dyskusja

Leczenie stomatopatii protetycznych powikłanych infekcją grzybiczą z powodu narastającej oporności szczepów grzybów drożdżopodobnych, co podkreślane jest w wielu pracach naukowych, stwarza coraz więcej trudności.^{4,5} Grzyby, podobnie jak większość patogenów człowieka, podlegają zmianom ewolucyjnym, a ich zdolności adaptacyjne prowadzą między innymi do rozwoju lekooporności. Stałe wzrastające stosowanie antymikotyków w terapii i profilaktyce grzybic prowadzi do rozwoju oporności wtórnej, czyli nabytej, która jest odpowiedzią komórek grzybów na ekspozycję na lek.⁶ Obecność tego procesu przyczynia się

strains, also concluded that it was highly active upon assessing yeasts' minimum inhibitory concentrations (MIC).

Furthermore, own additional tests on grapefruit extract in aqueous glycerine (Citrosept Dental) established that it was active *in vitro* towards yeast-like fungi, which was assessed based on minimal inhibitory concentrations (MIC, MIC₅₀, MIC₉₀, MIC range). *C. glabrata* and *C. albicans* had the lowest MIC. The product was also highly active against *C. tropicalis*, *C. krusei*, and *C. parapsilosis*.¹²

The present study established that the denture-associated inflammation resolved in 75% of patients after a three-week oral mucosa application of Citrosept Dental. Most of the patients had type 1 stomatitis, however the condition of all patients with type 1 or 2 stomatitis improved considerably or was completely cured, which was most probably related to the reduction of yeast-like fungi colonisation of the oral mucosa covered by the denture and to Citrosept Dental antifungal properties. The patient with type 3 stomatitis was neither cured nor got better, which could have been caused by the severe inflammatory hyperplasia and the necessity of undergoing a surgical procedure and a replacement of dentures. Citrosept Dental was very effective in patients with subjective symptoms. In most cases, mouth burning (87.5%) and dryness (75%) ceased after three weeks of treatment. In the controls, the clinical picture failed to improve; the subjective symptoms did not subside, either.

These results seem very encouraging and indicate the necessity to pursue researching the properties of the grapefruit seed extract as it may offer alternative treatments of denture stomatitis accompanied by fungal infections.

Conclusions

Citrosept Dental in *in vivo* studies revealed the reduction of denture-related mucosal inflammations in patients with *Candida*-associated

do zwiększenia liczby niepowodzeń w leczeniu zakażeń grzybiczych, w tym stomatopatii protetycznych powikłanych infekcją grzybiczą, szczególnie w grupie pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu, lub po zastosowaniu chemio- i radioterapii skłaniają do poszukiwania nowych, skutecznych leków przeciwgrzybiczych.

W ostatnim czasie zyskały na znaczeniu preparaty roślinne, charakteryzujące się niską toksycznością, małą ilością działań niepożądanych i stosunkowo niewysokimi kosztami terapii. Do tej grupy należą preparaty o działaniu przeciwgrzybiczym, zawierające w swoim składzie ekstrakt z grejpfruta. Ekstrakt z nasion grejpfruta działa przeciwbakteryjnie, przeciwwirusowo i przeciwgrzybiczo. Dzięki zdolności do wychwytywania wolnych rodników nadtlenkowych wykazuje właściwości przeciwutleniające, reguluje procesy metaboliczne, pobudza produkcję przeciwciał oraz posiada właściwości uszczelniające naczynia krwionośne. Mechanizm działania ekstraktu na mikroorganizmy polega najprawdopodobniej na zaburzeniu procesów oddychania wewnątrzkomórkowego, uszkodzeniu struktur błony i ściany komórkowej oraz zahamowaniu syntezy aminokwasów. Jednocześnie następuje upośledzenie metabolizmu wewnątrzkomórkowego i w efekcie finalnym śmierć mikroorganizmu.^{7,8}

W swoich badaniach Kędzia^{9,10} oceniała wpływ Citroseptu na grzyby drożdżopodobne, wyizolowane z zakażeń dróg oddechowych oraz jamy ustnej i wykazała jego dużą aktywność wobec badanych szczepów. Podobnie Krajewska-Kulak i wsp.¹¹, analizując aktywność Citroseptu w stosunku do 50 szczepów *C. albicans* uzyskali wysoką aktywność preparatu, oceniając wartości minimalnych stężeń hamujących wzrost drożdżaków (MIC).

Dodatkowo, prowadzone badania własne z użyciem ekstraktu z grejpfruta w wodnym roztworze gliceryny roślinnej (Citrosept Dental)

denture stomatitis and also caused the subjective symptoms to resolve in most patients.

Further Citrosept Dental *in vivo* studies on a bigger group of patients are recommended.

wykazały jego aktywność *in vitro* wobec szczepów grzybów drożdżopodobnych, ocenioną na podstawie wartości minimalnych stężeń hamujących (MIC, MIC₅₀, MIC₉₀, MIC range). Najniższe wartości stężeń hamujących otrzymano dla szczepów z gatunku *C.glabrata* i *C.albicans*. Preparat wykazał także wysoką aktywność wobec szczepów *C.tropicalis*, *C.krusei*, *C.parapsilosis*.¹²

Wyniki przeprowadzonego badania wykazały, że Citrosept Dental po 3 tygodniowej aplikacji na błonę śluzową jamy ustnej powodował u 75% pacjentów ustąpienie zmian zapalnych podłoża protetycznego. Dotyczyło to w największym stopniu pacjentów z I klasą stomatopatii, chociaż u wszystkich osób z I i II klasą uzyskano wyleczenie bądź poprawę stanu klinicznego. Uzyskany efekt kliniczny w badanej grupie jest najprawdopodobniej związany z redukcją kolonizacji grzybami drożdżopodobnymi błony śluzowej podłoża protetycznego oraz aktywnością przeciwgrzybiczą Citroseptu Dental. U pacjenta z III klasą stomatopatii nie uzyskano wyleczenia ani poprawy, co może być spowodowane nasilonym stanem zapalnym w postaci stomatopatii przerostowej i konieczności skojarzonego leczenia chirurgiczno-protetycznego. Bardzo obiecującą skuteczność Citroseptu Dental zaobserwowano u pacjentów z objawami subiektywnymi. Po zastosowaniu 3 tygodniowej terapii u znamiennej większości (87,5%) ustąpił objaw pieczenia błony śluzowej oraz objaw suchości (75%). W grupie kontrolnej nie uzyskano poprawy obrazu klinicznego schorzenia ani ustąpienia objawów subiektywnych.

Uzyskane wyniki badań są bardzo zachęcające i wskazują na potrzebę prowadzenia dalszych prac badawczych ekstraktu z grejpfruta. Dają nadzieję na możliwość uzyskania alternatywnych metod leczenia stomatopatii protetycznych powikłanych infekcją grzybiczą, z wykorzystaniem preparatów pochodzenia roślinnego.

Wnioski

Citrosept Dental w badaniach *in vivo* zmniejszył nasilenie stanu zapalnego błony śluzowej podłoża protetycznego u pacjentów ze stomatopatią protetyczną powikłaną infekcją grzybiczą, a także powodował ustąpienie objawów subiektywnych u znamiennej większości badanych osób.

Ze względu na obiecujące wyniki wskazane są dalsze badania *in vivo* Citroseptu Dental na większej grupie pacjentów.

References / Piśmiennictwo

1. Kurnatowska J, Kurnatowski P: Niektóre postaci grzybic jamy ustnej. *Mikol Lek* 2008; 15: 29-32.
2. Mnichowska-Polanowska M, Kaczala M, Giedrys-Kalemba S: Lekooporność oraz zwalczanie biofilmu *Candida*. *Mikol Lek* 2009; 16: 165-169.
3. Spiechowicz E: Protetyka Stomatologiczna, PZWL, wydanie 6.
4. Tay, Yileng L, et al.: Evaluation of different treatment methods against denture stomatitis: a randomized clinical study. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology and Oral Radiology* 2014; 118(1): 72-77.
5. Miśkiewicz A, Szparecki G, Nowak M, Górska R: Epidemiological analysis of *Candida* species colonization and drug resistance in patients with prosthetic stomatopathy. *Nowa Stomatologia* 2013; 18, 3: 141-145.
6. Kontoyiannis DP, Lewis RE: Antifungal drug resistance of pathogenic fungi. *Lancet* 2002; 359: 1135-1144.
7. Sharamon S, Baginski BJ: Lecznicza siła ekstraktu z grejpfruta. Oficyna Wydawnicza „MH”, Warszawa, 1998.
8. En-Qin X, et al.: Biological activities of polyphenols from grapes. *Int J Mol Sci* 2010; 11, 2: 622-646.
9. Kędzia A: Działanie Citroseptu (Cintamarii) na grzyby drożdżopodobne z rodzaju *Candida* wyizolowane z zakażeń dróg oddechowych. *Mikol Lek* 2001; 8, 2: 97-100.
10. Kędzia A: Aktywność Citroseptu (Cintamarii) wobec grzybów drożdżopodobnych wyizolowanych z zakażeń jamy ustnej. *Postępy Fitoterapii* 2005; 1: 2-6.
11. Krajewska-Kulak E, Łukaszuk C, Lewko J, Niczyporuk W, Winter G: Ocena wpływu ekstraktu z grejpfruta na wzrost grzybów drożdżopodobnych z gatunku *Candida albicans*. *Doniesienia wstępne. Mikol Lek* 2001; 8, 2: 91-95.
12. Jaworska-Zaremba M, Bączkowski B, Swoboda-Kopeć E: Laboratoryjna ocena wrażliwości grzybów drożdżopodobnych izolowanych w stomatopatiach protetycznych na Citrosept Dental. *Protet Stomatol* 2012; 5: 390-399.

Zaakceptowano do druku: 26.04.2018 r.

Adres autorów: 92-213 Łódź, ul. Pomorska 251.

© Zarząd Główny PTS 2018.