

EGYETEMI DOKTORI (PH.D) ÉRTEKEZÉS

Dr. Tar Ildikó

**SZÁJÜREGI KÓROS ELTÉRÉSEK ENDOGÉN ÉS EXOGÉN RIZIKÓ
FAKTORAI**

Témavezető

Dr.Márton Ildikó

egyetemi tanár

az MTA doktora



DEBRECENI EGYETEM

FOGORVOSTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

DEBRECEN, 2011.

TARTALOMJEGYZÉK

TARTALOMJEGYZÉK	2
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	4
1. BEVEZETÉS - IRODALMI ÖSSZEFOGLALÓ	6
1.1. AZ ORÁLIS ELVÁLTOZÁSOK ÉS AZ IMMUNDEFICIENCIÁK ÖSSZEFÜGGÉSEI	6
1.1.1. A FOGSZUVASODÁS	6
1.1.2. A FOGÁGYBETEGSÉG	7
1.1.3. AZ IMMUNDEFEKTUSOK	8
1.2. A PREKANCERÓZISOK ÉS RIZIKÓFAKTORAIK ÖSSZEFÜGGÉSEI	11
1.2.1. A PREKANCERÓZISOK ÉS A SZÁJÜREGI LAPHÁM KARCINÓMA	11
1.2.2. A DOHÁNYZÁS	16
1.2.3. A TÁPLÁLKOZÁS	17
1.2.4. AZ ONKOGÉN VÍRUSOK ÉS HPV	19
2. CÉLKITŰZÉSEK	25
3. BETEGEK, ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK	26
3.1. A SZELEKTÍV IGA HIÁNY ÉS ORÁLIS ELVÁLTOZÁSOK ÖSSZEFÜGGÉSEI	26
3.1.1. A SZELEKTÍV IGA HIÁNYOS BETEGEK ÉS KONTROLL CSOPORT BEVÁLOGATÁSI KRITÉRIUMAI	26
3.1.2. A CSOPORTOK SZÁJNYÁLKAHÁRTYA, PARODONTOLÓGIAI, KARIOLÓGIAI VIZSGÁLATA	26
3.1.3. AZ ADATOK STATISZTIKAI ELEMZÉSE	27
3.2. A PREKANCERÓZUS ELVÁLTOZÁSOK, AZ OLC ÉS HPV ÖSSZEFÜGGÉSEI	27
3.2.1. A BETEGCSOPORTOK JELLEMZÉSE, A KONTROLLOK, BEVÁLOGATÁSI KRITÉRIUMOK	27
3.2.2. VIZSGÁLATI ANYAG VÉTELE A SZÁJNYÁLKAHÁRTYÁBÓL	28
3.2.3. HAGYOMÁNYOS ÉS REAL TIME PCR A VÍRUS DNS KIMUTATÁSÁRA ÉS TÍPIZÁLÁSÁRA.	28
3.2.4. AZ ADATOK STATISZTIKAI ELEMZÉSE	29
4. EREDMÉNYEK	30
4.1. A SZELEKTÍV IGA HIÁNY ÉS AZ ORÁLIS ELVÁLTOZÁSOK ÖSSZEFÜGGÉSEI	30
4.1.1. A SZÁJNYÁLKAHÁRTYA ELVÁLTOZÁSOK	30
4.1.2. PARODONTÁLIS ELVÁLTOZÁSOK	30
4.1.3. KARIOLÓGIAI ELTÉRÉSEK	30
4.2. A PREKANCERÓZUS ELVÁLTOZÁSOK, AZ OLC ÉS A HPV ÖSSZEFÜGGÉSEI	32

4.2.1. A KÜLÖNBÖZŐ ELVÁLTOZÁSOKBAN ELŐFORDULÓ HPV PREVALENCIA	32
4.2.2. AZ ELŐFORDULÓ HPV GENOTÍPUSOK	33
4.2.3. A HPV DNS ELŐFORDULÁSA A KLINIKAI PARAMÉTEREK ÉS A PATOLÓGIAI JELLEMZŐK FÜGGVÉNYÉBEN	33
5. MEGBESZÉLÉS	35
5.1. A SZELEKTÍV IGA HIÁNY ÉS AZ ORÁLIS ELVÁLTOZÁSOK ÖSSZEFÜGGÉSEI	35
5.1.1. A SZELEKTÍV IGA HIÁNYBAN JELENTKEZŐ SZÁJNYÁLKAHÁRTYA ELVÁLTOZÁSOK	35
5.1.2. A SZELEKTÍV IGA HIÁNYBAN JELENTKEZŐ PARODONTÁLIS ELTÉRÉSEK	36
5.1.3. A SZELEKTÍV IGA HIÁNY ÉS A FOGSZUVASODÁS	36
5.2. A PREKANCERÓZUS ELVÁLTOZÁSOK, AZ OLC ÉS A HPV ÖSSZEFÜGGÉSEI	37
5.2.1. A HPV PREVALENCIA AZ EGYES ELVÁLTOZÁSOKBAN	37
5.2.2. A HPV GENOTÍPUSOK ELŐFORDULÁSA	38
5.2.3. A HPV DNS ELŐFORDULÁSA A KLINIKAI PARAMÉTEREK ÉS A PATOLÓGIAI JELLEMZŐK FÜGGVÉNYÉBEN	38
6. ÖSSZEFOGLALÁS	41
7.ÚJ EREDMÉNYEK	42
8. IRODALOMJEGYZÉK	43
9. KENÉZI KÖNYVTÁR ÁLTAL HITELESÍTETT PUBLIKÁCIÓS LISTA	50
10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	53

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

C. albicans: *Candida albicans*

CI: konfidencia intervallum

CMV: Cytomegalovírus

CVID: változó immundeficiencia

CVID: változó immundeficiencia vagy hipogammaglobulinémia

DMFS: a szuvas, a hiányzó és a tömött maradó fogfelszínek számának összege

dmfs: a szuvas, a hiányzó és a tömött tejfogfelszínek számának összege

DMFT: a szuvas, a hiányzó és a tömött maradófogak számának összege

dmft: a szuvas, a hiányzó és a tömött tejfogak számának összege

DNS: dezoxiribonukleinsav

EA OLP: erozív-atrófiás OLP

EBV: Epstein-Barr vírus

EGF: epidermális növekedési faktor

EU: Európai Unió

GISED: Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia

HBV: Hepatitis B vírus

HCV: hepatitis C vírus

H. pylori: *Helicobacter pylori*

HPV: humán papilloma vírus

IgA: immunglobulin A

IgG: immunglobulin G

IgM: immunglobulin M

LAD: leukocita adhéziós deficiencia

LCR: hosszú szabályozási régió

MHC: major histocompatibility complex

NCR: nem kódoló génszakasz

Nem EA OLP: nem erozív-atrófiás OLP

OL: orális leukoplákia

OLC: orális laphám karcinóma

OLL: orális lichenoid lézió

OLP: orális lichen planus

OR: odds ratio

ORF: nyitott olvasási keret

p21: tumorsupresszor protein

p53: tumorsupresszor protein

PCR: polimerase chain reaction

pRb: retinoblasztoma tumorsupresszor protein

RNS: ribonukleinsav

S. mutans: *Streptococcus mutans*

SCID: súlyos kombinált immundefektus

SD: szórás

URR: felső szabályozási régió

UV: ultraibolya

WHO: Egészségügy Világszervezet

1. BEVEZETÉS - IRODALMI ÖSSZEFOGLALÓ

Hazánkban a szájüregi kórformák, közöttük a fogszuvasodás, a fogágybetegség, a szájüregi prekancerózus elváltozások és a szájüregi daganatok prevalenciája igen magas. Az országon belül a lakosság szájüregi állapota az észak-kelet magyarországi régióban a legelhanyagoltabb (Szőke és Petersen, 2001; Szőke és Petersen, 2004). Az elhanyagolt szájüreg elősegíti a prekancerózus elváltozások, közöttük elsősorban a leukoplakia kialakulását, majd későbbi esetleges malignizációját. A prekancerózus elváltozások és más fogászati kórformák közötti összefüggést ez utóbbiak krónikus fertőzőes eredete és krónikus gyulladásos állapotot fenntartó hatása alapozza meg. A bakteriális fertőzések által létrejövő fog kemény anyagainak destruáló károsodása és a következményként létrejövő fogazati eltérések, köztük az éles fogperemek, vagy a fogkő felrakódása közvetlen mechanikus irritációt jelentenek, illetve további baktériumok megtelepedését és szaporodását segítik elő, amely eltérések még tovább növelik a daganatmegelőző elváltozások és a daganatok kialakulásának kockázatát (Meyer és msai, 2008).

A szájüreget kolonizáló baktériumok, gombák és vírusok mennyiségét és összetételét mind helyi, mind szisztémás körülmények befolyásolják. A fogágybetegség kivételével nem teljesen tisztázott, hogy a szisztémás faktorok közvetlenül játszanak-e szerepet a fogazati állapot és az orális prekancerózus elváltozások, majd a daganatok kialakulásában, avagy hatásuk csak a mikrobiológiai faktorokon át érvényesül.

1.1. AZ ORÁLIS ELVÁLTOZÁSOK ÉS IMMUNDEFICIENCIÁK ÖSSZEFÜGGÉSEI

1.1.1. FOGSZUVASODÁS

A fogszuvasodás az emberiség egyik legszélesebb körben elterjedt fertőzőes alapú betegsége, amelynek a kialakulásában elsődleges szerepet játszik a *Streptococcus mutans* (*S. mutans*). A baktérium kolonizálódása általában már az első életévben, a fogak előtörésekor megtörténik. A kórokozó rendszerint több hullámban, a családtagok közvetítése révén kerül az újszülöttek és a kisgyermek szájüregébe (Antony és Munshi, 1997). A családtagokban való halmozódás nemcsak az örökletes tényezőknek, hanem a külső környezet befolyásoló hatásának az eredménye. A betegség kialakulásában exogén és endogén tényezők játszanak szerepet. Az endogén faktorok közé tartoznak a zománc összetétele, keménysége, illetve a védekezés fizikai, kémiai, immunológiai faktora, míg exogén faktornak tekintjük a fertőző ágensek egymásnak való átadását és bizonyos táplálkozási szokásokat. Számos szerző kimutatta a magas cukortartalmú diéta és a magas *S. mutans* szám közötti összefüggést (Larmas és msai, 1974). A szájba kerülő baktériumok immunválasz elindulását váltják ki,

helyi és szisztémás történésekkel kísérve (Lehner és msai, 1980; Stack és msai, 1990). A kialakult immunválasz hosszútávon képes befolyásolni a baktériumok további kolonizációját és ezzel az orális betegségek kialakulásának prevalenciáját.

A kariesz következményeként kialakuló pulpa és periapikális tér kórformáiból baktériumok vagy azoknak egyes alkotórészei kerülhetnek a vérkeringésbe, amelyek ingerként szerepelhetnek a szervezet védekező rendszere számára. Az immunvédekezés szerepe a fogszuvasodás etiológiájában nem tisztázott. A primer immundeficienciák, mint modell betegségek, alkalmasnak tűnnek annak megértésére, hogy az immunitás alkotórészei szelektíven hogyan érintik a fogszuvasodásban szerepet játszó immun rizikó faktorokat. A fogszuvasodással kapcsolatban a B-sejt defektusok szerepe vetődött fel a korábbi vizsgálatokban (Dahlén és msai, 1993; Legler és msai, 1981; Legott és msai, 1977; Robertson és msai, 1978, 1980).

1.1.2. FOGÁGYBETEGSÉG

A fogágybetegség rendkívül gyakori fogazati elváltozás, amely először a marginális gingivára lokalizálódó gyulladásként indul. Huzamosabb ideig történő fennállás után a gyulladás tovaterjed a fogágy más részeire (alveoláris csont, gyökér cement, ligamentum parodontale). A lobos folyamat előbb a fogágy szöveteinek pusztulásához, majd a fogak elvesztéséhez vezet. A gyulladás fellángolásokban halad előre, panaszokat csak a kifejezett szövetpusztulási stádiumban okoz. A baktériumok az immunrendszer meghatározott defektusaiban planktonikus formában is képesek a fogágyat megbetegíteni. Ilyen immuneltérésként szerepelhetnek a fagocitákat érintő funkciózavarok, melyek lehetnek veleszületettek és szerzetek is. Számos kórforma fennállását, köztük a LAD (leukocita adhéziós deficiencia), lazy leukocita szindróma, a Down szindróma, a nem kiegyensúlyozott diabetes fennállását a fagociták adhéziós és kemotaxis működésének zavara kíséri. Ennek eredményeként súlyos fogágyfolyamat fejlődik ki. Ezzel szemben a fagocita sejtek szuperoxid termelését érintő defektusok, noha ezek a bakteriális ölő mechanizmusokat jelentősen befolyásolják, nem váltanak ki súlyos fogágybetegséget (Bender és Bender, 1996; Fischman és msai, 2003; Grimbacher és msai, 1999). A fogágybetegség kialakulásának prediszponáló faktora lehet az interleukin-1, a tumornekrózisfaktor- α és számos más citokin gén polimorfizmusa, mely hatással van a kialakuló gyulladás jellegére (Salvi és msai, 1998).

1.1.3. IMMUNDEFEKTUSOK

A humorális immunitás zavaraiiban a B-sejtek differenciálódása vagy/és az antitestek termelése részlegesen vagy teljesen zavart szenved. A humorális immundefektusok az összes primér defektus 50 %-át teszik ki (Woroniecka és msai, 2000). Jellegzetes tünetük, mely a születés után 6 hónapon belül megjelenik és az anyai antitestek kiürüléséhez köthető, a rekurrens szinopulmonális fertőzés jelenléte (Björkander és msai, 1985; Oxelius és msai, 1985). A humorális immundefektussal rendelkező betegek celluláris védekezése nem zavart, ezért a vírusos és gombás fertőzések ellen általában képesek védekezni (Hammarström és msai, 2000). Amennyiben ilyen jellegű fertőzések is megjelennek, ez a B-sejt defektushoz társuló T-sejt szabályozás zavarára utal.

A B-sejt defektusokhoz tartozik az X-hez kötött agammaglobulinémia, melynek tünete lehet a magasabb immunglobulin M (IgM) szint (hiper IgM szindróma), a szelektív immunglobulin A (IgA) hiány, melyhez leggyakrabban az immunglobulin G₂ (IgG₂) alosztály hiánya társul és a változó immundeficiencia (common variable immunodeficiency: CVID), vagy más néven hipogammaglobulinémia. A hiper IgM szindróma, a szelektív IgA hiány és a változó immundeficiencia gyakran mutat familiáris halmozódást. A gén penetranciája, feltételezhetően környezeti hatásokra, eltérő is lehet, ami a kórképek egymásba való átalakulását eredményezi (Hammarström és msai, 2000).

A szelektív IgA hiány mind a szérum, mind a szekrétumok IgA szintjét érinti. A szérumban az IgA mennyisége típusos esetben 0,05 mg/dL alatti, míg a nyálban akár mérhetetlenül alacsony is lehet (Conley és msai, 1999). A szelektív IgA hiány genetikai hátterében a különféle MHC (major histocompatibility complex) allélek és citokin gének mutációját, valamint a 18. kromoszóma defektusát is feltételezték, de egyelőre ez még bizonyítást nem nyert (Hammarström és msai, 2000). Biztosnak tűnik azonban, hogy a betegség kialakulását valamilyen fertőző ágens indítja el. A genetikai predispozícióra utal az a tény, hogy amennyiben szelektív IgA hiányos donorból csontvelőt transzplantálnak, a recipiensben is megjelenik az immunhiány, ha pedig egészségesből eredetileg szelektív IgA hiányos betegbe történik az átvitel, a kóros állapot eltűnik. Ez a jelenség valószínűsíti, hogy defektus az őssejtek szintjén már jelen van (Hammarström és msai, 1985). A T-sejtek ezekben a betegekben nem érintettek, amire az a tény utal, hogy *in vitro* kísérletben ezek a sejtek képesek voltak normál donorból vett B-sejteket IgA termelésre serkenteni (Kurobane és msai, 1991).

Az eddigi vizsgálatok nem adnak magyarázatot arra a kérdésre, hogy a szelektív IgA hiányos személyek közel fele tünetmentes marad, míg a másik felében a kórforma fennállását tünetek kísérik. Amennyiben a kórforma tünetekkel kísért, a betegség klinikai képét a baktériumok, vírusok, protozoonok által okozott fertőzések, allergiás és autoimmun kórképek megjelenése jellemzi.

Az egészséges személyekben a naponta termelődő IgA mennyisége az IgG-vel összemérhető, de az IgA katabolizmusa lényegesen gyorsabb. Az IgA feltételezhetően folyamatosan kötődik a mindennapokban a szervezetben termelődő autoantitestekhez, de ez a kötődés nem vált ki komplement és fagocita aktiválást. Az IgA csökkent termelésének esetében a termelődő IgG és IgM kapcsolódni képes az autoantitestekkel, ami a fagociták és a többi immunvédekezésben részt vevő sejt aktiválódásához vezet, amely autoimmun kórképek kifejlődését eredményezheti (Conley és Delacroix, 1987).

A legtöbb eddigi, az immundefektusok és a fogazati eltérések közötti összefüggés jobb megértését szolgáló vizsgálatban az immunrendszer eltérő részeit érintő defektusokkal rendelkező betegeket egységes csoportként kezelték (Brown és msai, 1979, Cole és msai, 1977, Legler és msai, 1981, Robertson és msai, 1978, Robertson és msai, 1980). Amint az egyes immundefektusok klasszifikációja és diagnosztikája a mikrobiológiai és immunológiai módszerek fejlődésével kifinomultabbá vált, egyre világosabbá vált, hogy ezek a betegek nem értékelhetők egységes csoportként.

Brown és msai (1979) vizsgálatukban 22 főből álló, nem homogén betegcsoportot vizsgáltak (5 agammaglobulinémiás, 10 szelektív IgA hiányos és 7 CVID-s beteg). A betegcsoportok más jellemzőit, úgy mint életkori összetétel és nemek aránya, nem írták le tanulmányukban. A vizsgálat eredményeképpen azt állapították meg, hogy az immundeficienciában szenvedő betegek kariológiai állapota jobb volt, mint az egészséges kontrolloké. Robertson és msai (1978) 23, 3-43 éves kor közötti beteget vizsgáltak meg kariológiai és parodontológiai szempontból (9 szelektív IgA, 5 agammaglobulinémiás, 3 variábilis immundeficienciában (CVID), 4 pontosabban nem definiált leukocita defektus- és 2 súlyos kombinált immunhiány (severe combined immunodeficiency: SCID) -ban szenvedőt. A keresztmetszeti vizsgálatnak a következtetése az volt, hogy az immundefektusok nincsenek hatással a vizsgált fogászati megbetegedésekre. Robertson és msai (1980) egy későbbi longitudinális vizsgálatuk alapján ugyannerre a végkövetkeztetésre jutottak 8 szelektív IgA hiányos, 1 hipogammaglobulinémiás és 5 agammaglobulinémiás beteg követése során. A vizsgált személyek életkora 3 és 43 éves kor közötti volt, átlagéletkoruk 11,2 év és a kontroll csoportot 1:1 arányban illesztették a vizsgált csoporthoz életkor és nem alapján. Legler és

msai (1981) tanulmányukban 45 beteg esetében (22 szelektív IgA hiányos, 19 SCID, 2 agammaglobulinémiás, 2 hipergammaglobulinémiás) arra a következtetésre jutottak, hogy az immundefektus valószínűleg hajlamosít a fogszuvasodás előfordulására. Ebben a betegcsoportban viszonylag nagyobb volt a szelektív IgA hiányosok aránya.

Cole és msai elsőként (1977) végezték el 22, csak humorális defektusokban szenvedő beteg fogászati vizsgálatát (2 agammaglobulinémiás, 4 hipogammaglobulinémás, 12 szelektív IgA hiányos, 4 hyper IgA-nak diagnosztizált beteg) és ismertették az eredményeket. A betegek átlagéletkora 12,8 év volt. A vizsgálatban a szerzők nem említik a nemek arányát, illetve a kontroll csoportról is csak annyit közölnek, hogy 11 főből álló 5-36 éves kor közötti személyekről van szó (átlag életkor: 19,7 év). Végkövetkeztetésként ezeknek az immundefektusban szenvedő betegek rosszabb kariológiai állapotát írták le a kontrollokkal összehasonlítva.

Cole és msai (1977) és Legler és msainak (1981) vizsgálati eredményei szerint a fogazati elváltozások tekintetében a szelektív IgA hiányosok magasabb kariesz prevalenciával bírnak az egészségesekhez viszonyítva. Parodontális állapotuk az egészséges átlagnak felel meg. A tanulmányok közül mindössze Dahlén és msai (1993) tanulmányozták a betegség diagnosztikus kritériumainak (szérum IgA szint $\leq 0,05$ g/L, a nyálban nincsen mérhető IgA) megfelelő beteg csoport szájüregi és fogazati állapotát (n=5), de az átlag populációtól eltérő fogazati elváltozásokat nem észleltek.

A szájnyálkahártya defektusok jelenlétét két tanulmány vizsgálta. Porter és Scully (1993) szelektív IgA hiányos gyermekeket vizsgálva aftás eróziókat, pszeudomembránózus kandidiázist, rekurrens herpeszes fertőzéseket és zománc hipopláziát talált. A másik vizsgálatban svéd, felnőtt, szelektív IgA hiányos betegek (n=23) 39%-ban lichenes jellegű elváltozásokat találtak, melyek diagnózisát szövettani vizsgálattal nem erősítették meg (Norhagen-Engström és msai, 1992).

Az eddigi tanulmányokban homogén, a betegség jelenlegi kritériumainak szigorúan megfelelő, szelektív IgA deficienciában szenvedő betegcsoportot nem vizsgáltak, vagy pedig csak kisszámú részpulációt képeztek egy-egy vizsgálati csoportban. A szelektív IgA hiányhoz az IgG₂ alosztály csökkent termelése is társulhat. A betegség tünetei hasonlítanak a többi humorális immundeficiencia tüneteihez, amelyek közül a legtipusosabb a recidíváló szinopulmonális fertőzés jelenléte. Az IgG₂ csökkent termelése a poliszacharid típusú antigénnel rendelkező baktériumok opszonizációjának csökkenéséhez vezet.

Saját korábbi tanulmányunkban kimutattuk, hogy még az egyes humorális defektusok is eltérő hatással lehetnek a különböző fogazati megbetegedések előidézésére (Tar és msai,

1999). Vizsgálatunkban, melyben 20 hipogammaglobulinémiás, 23 szelektív IgA hiányos gyermekkorú beteg adatait hasonlítottuk össze 120 egészséges kontroll adataival, szignifikáns különbséget találtunk a három csoport között a dmft és a dmf index approximális karieszekre vonatkozó értékei tekintetében. A legalacsonyabb kariesz prevalenciát az egészségesekben, a legmagasabbat pedig a szelektív IgA hiányosokban találtuk. Ebben a tanulmányban a szájnyálkahártya elváltozásait nem vizsgáltuk.

1.2. PREKANCERÓZISOK ÉS RIZIKÓ FAKTORAIK ÖSSZEFÜGGÉSEI

1.2.1. PREKANCERÓZISOK ÉS SZÁJÜREGI LAPHÁM KARCINÓMA

A közvetlen mechanikai irritáció mind a prekancerózisok, mind a daganatok jól ismert és bizonyított etiológiai faktora. Az ismételt fertőzések jelentősége viszont csak egyes tumorfajták esetében igazolt. Ilyen a *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) szerepe a gyomor karcinóma és a HPV szerepe a cervix tumorok esetében. A szájüregi daganatok esetében a fertőzés közvetlen szerepe a tumorigenezisben nem ismert (Grandics, 2003; McLaughlin-Drubin és Munger, 2008).

A prekancerózis lézió a definíció szerint olyan patológiásan megváltozott állapotú szövet, melyből nagyobb valószínűséggel alakul ki rosszindulatú elváltozás, mint az ép szövetből. Ilyen elváltozások a leukoplakia, leukokeratosis nikotina palati és az erythroplakia Queyrati is. Ezeken kívül olyan prekancerózis állapotok is ismertek, melyek definíció szerint a szervezet megváltozott állapotait jelentik, amelyek esetében megnő a valószínűsége annak, hogy a szervezet bármely részén rosszindulatú daganat alakul ki. Ilyen állapot lehet a vashiányos állapot, a folsav hiány és a porphyria cutanea tarda. Az orális lichen planus (OLP) esetében eddig még nem született álláspont arra vonatkozóan, hogy prekancerózis léziónak vagy állapotnak minősül-e. A WHO (Egészségügyi Világszervezet) jelenleg ezt a kórformát prekancerózis állapotként tartja számon.

A lichen planus krónikus lefolyású, nem fertőző mukokután betegség, amely elsősorban a középkorú nők megbetegedése. Előfordulásának gyakorisága a különböző populációkban 0,3-2 %-ra tehető (Boquet és Gorlin, 1986; Axell és Rundqvist, 1987). Az OLP, a lichen szájnyálkahártyán megjelenő formája, mely betegség diagnosztizálása nem könnyű feladat. A kórismézés nehézségét az okozza, hogy az OLP-nak ezideig sem klinikai, sem szövettani szinten nincsenek egységesen elfogadott diagnosztikai kritériumai (Krutchkoff és msai, 1978). Az OLP azonban nem diagnosztizálható csak a klinikai képe alapján, a szövettani vizsgálat alapvető részét képezi az elváltozás klinikai diagnosztikájának. A típusos szövettani megjelenés jellemzői: a hám hiperorto-, vagy hiperparakeratózisa, az akantózis,

avagy a hám-kötőszöveti határfelület megnövekedése, exocitózis, avagy a hám bazális sejtjeinek elfolyósodása, illetve szalagszerű limfocitás infiltráció a szubepiteliális kötőszövetben. A lichen szövettani jellemzője lehet még az exocitózis következményeként létrejött eozinofil festődésű Civatte testek megjelenése, továbbá az epitelium részleges leválása a lamina propriáról (Tar és Márton, 2009). A szövettani jellemzők és az irritációs faktorok ilyen pontos feltérképezése azért is rendkívüli jelentőségű, mivel a pontos diagnózis megállapítása mellett a patogenezis jobb megítéléséhez is elvezethet. A klinikai diagnosztika terén további nehézséget okoz az orális lichenoid lézió (OLL) megkülönböztetése az OLP-tól (Lovas és msai, 1989), amely kórforma klinikai megjelenésében alig mutat eltérést az OLL-tól, valamint az OLL szövettani jellemzői részlegesen teljesítik az OLP esetében megfogalmazott kritériumokat (Krutchkoff és Eisenberg, 1985). A klinikai megjelenés tekintetében a lézió lehet szimmetrikus vagy asszimmetrikus elhelyezkedésű. A szövettani diagnózis megállapításának tekintetében az elváltozást felépítő elemek az egyes léziókban való eltérő előfordulása nehezíti meg a diagnosztikai kritériumok egységessé tételét. Számos szerző vizsgálta a diszplázia jelenlétét az első szövettani vizsgálati anyagokban. Urbizo-Vélez és msai 100 klinikailag OLP-nek imponáló elváltozásból vett szövettani minta 11%-ban talált epiteliális diszpláziát. Az erózív-atrófiás esetek 25% mutatott hasonló elváltozásokat (Urbizo-Vélez és msai, 1990). Krutchkoff ezeket az eseteket kizárta a továbbra is OLP-ként kezelendő elváltozások közül.

Az OLP etiopatogenezise nem tisztázott. Számos szerző abból a tényből kiindulva, hogy a kórforma gyakrabban fordul elő a szisztémás autoimmun megbetegedésekkel, autoimmun eredetű elváltozásnak tartja (Ng és msai, 1998; Tremaine és msai, 1990). Ennek a feltételezésnek azonban ellentmond az a tény, hogy eddig még nem sikerült az OLP szövettani mintáiban következetesen jelen lévő autoantitestet kimutatni. Egyes szerzők még azt is lehetségesnek tartják, hogy az egyes OLP altípusok nem egységes etiológiai hátterűek, így patogenezisükben hasonló és eltérő faktorok is szerepet játszhatnak (Lukac és msai, 2006). A betegség predisponáló faktorai esetében, a kontaktallergiás reakció kivételével, ok-okozati összefüggés keresése helyett, csak az együttes jelenlétet, vagy ennek hiányát próbálták igazolni. Az eddigi kutatások esetében nagyon jelentős hiányként említhető, hogy a szóba jöhető rizikó faktorok eliminálásával egybekötött prospektív vizsgálatok elvégzésére még egyetlen szerző sem vállalkozott. Az eddigi vizsgálatok elsősorban a betegség lokális faktorokkal, köztük a rossz szájhigiénével, a rossz fogazati állapottal, a dohányzással való összefüggés hiányára sikerült rávilágítaniuk (Ramón-Fluixá és msai, 1999, Laeijendecker és msai, 2004). A lokális faktorokkal történő összefüggés vizsgálatán kívül a szisztémás,

krónikus betegségek, köztük a diabétesz és a hepatitis C vírus (HCV) eredetű májbetegség és az OLP együttes fennállásának eltérő populációkban történő vizsgálata, ellentétes következtetések levonásához vezettek (GISED, 1990, Friedrich és msai, 2003).

A patológiai besorolás nehézségét az általánosan elfogadott diagnosztikus (klinikai, hisztológiai) kritériumok hiánya magyarázza. Hasonlóan számos ellentmondással terhelt az etiológiai faktorok vizsgálatának kérdése, mivel a lichent kiváltó, illetve azt súlyosbító, valamint a malignizációt kiváltó faktorok nagy valószínűséggel nem azonosak. Irodalmi adatok szerint az esetek negyedében, míg mások szerint a felében, az OLP nem társul egyéb a bőrön, vagy más nyálkahártyán megjelenő lichenes elváltozásokkal (Bouquot és Gorlin, 1986). A szájüregi megjelenés leggyakrabban a bőr elváltozásával együtt fordul elő. Ismertek még a hajasfejbőrön (lichen planopilaris: nem papulózus megjelenésű), a konjunktiván (conjunctivitis), a nyelőcső nyálkahártyáján (az OLP-vel hasonló megjelenésű) és a genitálékon (lichen sclerosus: többnyire erozív megjelenésű) látható formák is (Petruzzi és msai, 2005). Míg a bőrelváltozás papulái viszketőek, addig a szájnyálkahártya léziók, típustól függően, vagy panaszmentesek, vagy ellenkezőleg csípő, égő érzéssel, bizonyos esetekben fájdalommal kísérték. Az OLP leggyakoribb szájüregi előfordulási helye (típustól függetlenül) a pofanyálkahártya hátsó része és a nyelvszél, szimmetrikus elhelyezkedéssel. Leggyakrabban a fehér, hálószerű, le nem törölhető szájnyálkahártya elváltozást, a retikuláris formát észleljük. Ritkábban fordul elő a papuláris, anuláris változat. Az előbbieket mellett, egyes szerzők megemlítik még a plakk típust is, amelyek különféle méretű és formájú fehér foltokként tűnnek elő a nyálkahártyán. A többi OLP típusok elsősorban vörös, atrofiás, erozív és bullózus részeket tartalmaznak, amelyek mindig együtt fordulnak elő a retikuláris elemekkel (Andreasen, 1968; Bánóczy és msai, 1972) (1a/b.ábra. Saját archívum).



1a. Lichen reticularis a nyelv felszínén.



1b. ábra. Lichen bullosus et atrophicus a nyelven

A leukoplakiát a WHO a következőképpen definiálja: 0,5 cm-nél nagyobb átmérőjű fehér, le nem törölhető foltként tűnik elő a szájnyálkahártyán, mely más betegségnek nem tulajdonítható (Pindborg, 1982). Mint ahogy az a definícióból kitűnik a típusos lézió homogén, fehér folt: a plakk forma, mely vörös komponenseket nem tartalmaz (2. ábra. Saját archívum).



2.ábra. Homogén leukoplakia a nyelven.

További formái a nem-homogén csoportba tartozó verrukózus és erozív formák. A verrukózus változat fehér, keratotikus, a felszínből kicsit előemelkedő részeket tartalmaz, melyet vörös atrófiás területek vesznek körül. Fontos megjegyezni, hogy mind az OLP, mind az orális leukoplakia (OL) formái egymásba átmehetnek (Bánóczy, 1982).

Az OL bizonyítottan prekancerózus lézió. Legkevésbé a homogén, plakk forma (1-5%), míg leggyakrabban az erozív változat (30-35%) hajlamos malignizálódásra rövidebb-hosszabb idejű fennállás után. Az OL szövettani jellemzői a következők: a hám hiperkeratózisa (pszeudoepiteliomatózus hámhiperplázia), melyhez időnként a hám akantózisa is társulhat, és a szubepiteliális kötőszövet gócos limfocitás infiltrációja. Emellett számos esetben hámdiszplázia is jelen van. Waldron (1970) a leukoplakiákat aszerint osztotta két csoportra, hogy van-e bennük diszplázia avagy nincsen. Bánóczy és Csiba (1976) tanulmányukban azt találták, hogy az általuk vizsgált léziók 24%-a mutatott diszpláziát.

A lokális rizikó faktorok közül bizonyított a rossz szájhygiéne, rossz dentális állapot (mind fogszuvasodás, mind fogágybetegség), a *Candida albicans* (*C. albicans*) fertőzés, a dohányzás, a forró, fűszeres ételek, az alkohol, kiemelten a tömény alkoholok és a bétel dió rágás szerepe a leukoplakia kialakulásában. Több irritatív tényező együttes jelenléte esetén megsokszorozódik a lézió kialakulásának rizikója (Chen és msai, 2006; Petti és Scully, 2006).

Feltételezhező, hogy még számos más etiológiai faktora is van a leukoplákia kialakulásának, mivel a már ismert faktorok eliminálása nem elegendő a lézió meggyógyulásához. Pindborg és msai 1968-as tanulmányukban leírták, hogy az ismert rizikófaktorok elhagyása, illetve a fogazat szanálása az összes lézió 38%-nak regressziójához vezetett, míg a kórforma hatvankét százaléka gyógyulási tendenciát nem mutatott. Ez a tény még sok, eddig nem ismert prediszponáló faktort feltételez.

A 70-es években a Magyarországon végzett mintegy 9 évig tartó követéses vizsgálatban megállapították, hogy a középkorú, nem dohányzó nők esetében a legalább néhány éve fennálló, a szájfenéken, vagy a nyelvszélen elhelyezkedő leukoplákia erózióvá válása biztos malignizálódáshoz vezet (Bánóczy és Sugár, 1972). A leukoplakiáról, amelyet eddig a középkorú férfiak betegségeként tartottak számon, az utóbbi időben kimutatottan egyre gyakrabban fordul elő nőkben is, amely annak tudható be, hogy a nők között is egyre gyakoribb a dohányzás és a rendszeres alkohol fogyasztás (WHO, 2002).

A *Candida* fertőzés jelentőségét mutatja, hogy gyakran társul a leukoplákia vörös komponenseket tartalmazó változataival. Az antifungális terápia hatására a vörös területek eltűnnek és a lézió a kevésbé malignizálódó változatokba alakul át (Bánóczy és Sugár, 1972). A *Candida* fertőzésen kívül a vírusfertőzések szerepe sem tisztázott a leukoplákia patogenezisében. Eddig a humán papilloma vírus (HPV), Epstein-Barr vírus (EBV), Citomegalovírus (CMV) és más herpeszvírusok szerepét próbálták bizonyítani (Campisi és msai, 2004; Cox és msai, 1993; Kis és msai, 2009; Ostwald és msai, 1994; Yldirim és msai, 2011). A lehetséges szisztémás prediszponáló faktorok között pedig felvetődött a magasvérnyomás, a B12 vitaminhiány és a májfunkciózavar (GISED, 1990; Singh és Gaby, 1991) szerepe. Az összefüggés vizsgálatának nehézségét képezi a leukoplákiával való közös etiológiai faktorok jelenléte (dohányzás, alkohol). Az összefüggés megelégsére csak a rizikó faktorok eliminálásával összekötött vizsgálat adhatna választ.

A szájüregi daganatok 90-95 %-át kitevő laphám karcinómák, 30-40 %-a igazolt prekancerózus elváltozásból indul ki. Magyarországon, az észak-magyarországi régióban a szájüregi rosszindulatú daganatok incidenciája a legmagasabbak között szerepel, egy 27 európai ország adatait összefoglaló felmérés szerint. A 90-es évek kezdetétől a szájüregi daganatok incidenciája fokozatosan nőtt. 2000-ben a növekedés megtorpant, de csökkenő tendenciát a későbbiekben sem mutatott. Egy-két évtizeddel korábban az orális laphám karcinómák (OLC) előfordulása a 60-70 évesek között volt a leggyakoribb. Ugyanebben az időszakban a leukoplákia pedig az 50-60 évesek között fordul elő a leggyakrabban. Az utóbbi időben a szájüregi laphám karcinómák és a leukoplákia előfordulása átlagosan mintegy tíz

évvel fiatalabb populációt érint (WHO, 2002). Ezek kórjósolata azonban lényegesen rosszabb mint a későbbi életkorban előfordulóké. Bizonyított etiológiai faktorok a dohányzás, az alkohol fogyasztás, a rossz dentális státusz, a hiányos egyoldalú táplálkozás és bizonyos genetikai és környezeti faktorok, mint a p53 és más sejtfehérjék gén polimorfizmusa és a napsugárzás (Chen és msai, 2006; Miller és Johnston, 2001; Misra és msai, 2009; Petti és Scully, 2006).

1.2.2 . DOHÁNYZÁS

Magyarországon a dohányzók aránya (26%) 3 %-kal nagyobb az Európai Unió (EU) átlagnál (23%). Amíg a magyar nők aránya megfelel az EU átlagának, a dohányzó magyar férfiak aránya 6%-kal haladja meg az EU átlagát (29%). Az EU-ban a görög lakosság körében találták a legmagasabbnak a dohányosok arányát (45%), ennek ellenére a magyar férfiak össztumoros halálozási rátája bizonyult a legmagasabbnak. A görögök alacsonyabb tumor mortalitási rátáját a dohányzást ellensúlyozó hatások, mint a táplálkozás jellege (mediterrán diéta) kompenzálhatja (WHO, 2002).

Mind a szájüregi, mind az egyéb helyen kialakuló tumorok korábbi megjelenését segíti elő az a tény, hogy egyre fiatalabb életkorokban szoknak rá a dohányosok a cigarettázásra. 2001-2002-ben a 13 évesek 8%-a, a 15 évesek 27%-a dohányzott rendszeresen Magyarországon. Ez utóbbi átlag már eléri a magyar összpopuláció átlagértékét. A dohányzás közvetlen hatása mellett számolni kell a dohányzás passzív ártalmaival, amely a teljes magyar populáció 65%-t érinti. A rosszabb szociális helyzetben lévők között magasabb a dohányzók aránya (WHO, 2002).

A WHO adatai alapján a dohányzással összefüggően kifejlődő egyéb szervi megbetegedések, köztük a krónikus érrendszeri betegségek, az asthma, a krónikus obstruktív tüdő betegségek, és a koraszülés az összes halálokok közel 50 %-ért tehetők felelőssé. Az összes tumoros halálozás 30%-a pedig kimutathatóan e rossz szokás következménye (WHO, 2002). A dohányzás lokális, vagy szisztémás hatásai révén nemcsak a szájüregi daganatos, hanem egyéb más fogászati megbetegedések, köztük a fogágybetegség és a fogszuvasodás etiológiájában is szerepet játszik.

A dohányzás, a dohányfüst alkotóelemei számos módon képesek befolyásolni a szervezet állapotát. A különféle élettani működések megváltoztatására jelenleg közel 4000 molekula képes a dohányfüst alkotórészei közül. A dohányfüstben szénmonoxid, hidrogénianid, reaktív oxigén gyökök és egyéb más karcinogén molekulák találhatók. A fő

pszichoaktív és addikciót kiváltó molekula a nikotin (Benovitz, 1996). A dohányfüst inhalálása a nikotin rendkívül gyors vérbe való felszívódásához vezet. Mivel a cigarettafüst savas pH-jú, ezért a nikotin ionizált formában található meg benne. Ebben az állapotban nem szívódik fel túl jól a szájnyálkahártyán át, ilyenkor elsődleges felszívódási helye a tüdő. Ezzel ellentétben a szivar- és a pipafüst lúgos pH-jú, és belőle a nikotin rendkívül jó hatékonysággal szívódik fel a szájnyálkahártyán is (Benovitz, 1988).

A dohányfüst alkotórészei a felszívódás után szisztémásan vazokonstriktort váltanak ki. Ennek a jelenségnek többek között csökkent nyáltermelés lehet a következménye. A csökkent nyál-elválasztás a plakk képződés egyik legfontosabb etiológiai faktora, így fontos szerepe van mind a fogszuvasodás, mind a fogágybetegség kialakulásában. A dohányfüst összetevői a szájnyálkahártya védekezőképességét direkt módon képesek befolyásolni, csökkent fagocita, T és B-sejt aktiválást okoznak. A dohányzás hatására csökken az immunműködés, amely az antigének fokozott penetrációját segíti elő a szájnyálkahártyán át. Ez a folyamat a fogágybetegség aktivitásának fokozódásához, és gyakoribb szájnyálkahártya fertőzések kialakulásához vezethet. A marginális gingiva és a szájnyálkahártya vérrellátásának vazokonstriktió okozta csökkenése a regenerációs készség csökkenéséhez vezet, ami a gyulladások kevésbé hatékony eliminálását eredményezi (McFarlane és msai, 1992), melynek a következménye a szájnyálkahártya atrófia és a gyulladások mélybe terjedése. A fenti kedvezőtlen folyamat a fogágybetegség progressziójának fokozódását és tasakképződést válthat ki (Kenney és msai, 1977; Loos és msai, 2004).

A dohányzás hatással van a szájflóra összetételére és a kórokozók számára is. Több klinikai tanulmányban kimutatták, hogy a dohányosok szájában többféle és nagyobb létszámú baktérium van jelen. Ez feltételezhetően a dohányzás másodlagos hatása lehet, a pontos magyarázat azonban nem ismert (Bergström és Preber, 1986; Haffajee és Socransky, 2001). A dohányfüst alkotóinak szervezetbe való felszívódását elősegítheti az alkoholfogyasztás és a bételdiórágás. Az alkohol fokozza a káros molekulák zsírolékonyságát és ezzel a szájnyálkahártyán át való bejutást is (Squier és msai, 1986).

1.2.3. TÁPLÁLKOZÁS

Bár a táplálkozás összetétele a prekancerózisok és karcinómák kialakulására hatást gyakorolhat, és egyre több tudományos közlemény tárgyát képezi, mégis a helyes táplálkozás nem jelenik meg gyakran a mindennapok menetében. Noha a daganatképződés elsődleges okai között nem szerepel a táplálkozás, mégis egyes szerzők szerint szignifikáns hatással bír a daganat kialakulására (Rodler és Zajkás, 2002; King és msai, 2007). A folsav hiánya, amely

igazolt rizikófaktor a szájüregi és vastagbél karcinómáknak, gyakran társul keringési, neurális és kognitív problémákhoz is (Singh és Gaby, 1991). A jelenség alapját az a tény képezi, hogy a folsav a B12 vitaminnal együttműködve a purin és pirimidin szintézisben is részt vesz. A B vitaminoknak fontos szerepük van a dezoxiribonukleinsav (DNS) felépüléséhez szükséges metilációs lépésekben (Scott és Weir, 1998). A felépülési folyamat károsodása a sejtosztódás zavaraihoz vezet. Mind az *in vivo*, és mind az *in vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy a folsav hiánya prekancerózus állapotnak tekinthető (Almadori és msai, 2002). A DNS integritására bizonyos mikroelemek hiánya is hatással bír, köztük a vas, a cink, a szelén, a réz és a jód. Hiányukban a kémiai ártalom és az irradiáció hatásához hasonló defektusok alakulnak ki (Grandics, 2003).

Az alkohol önmagában kevésbé jelentős rizikó faktor a szájüregi prekancerózisok és daganatok esetében. Hatása általában más kémiai karcinogének jelenlétéhez kötött (Blot és msai, 1988). Ugyanakkor tartós fogyasztása jellegzetes szervkárosodásokat vált ki, legjellegzetesebbek a májcirrhosis, a perifériás és központi idegrendszer károsodás, a szívkárosodás, a gyomornyálkahártya gyulladása, és a hasnyálmirigygyulladás létrejötte. A károsodások hatását tovább súlyosbítja, hogy a fokozott alkoholbevitel mellett az egyes tápanyagok bevétele elhanyagolt. Egyes szerzők az alkohol jelentőségét nem csak a krónikus alkoholizmussal kapcsolatban vetették fel. A 70-80-as években számos, a szájhygiéne javítására szolgáló szájöblítő 25 % alkoholt tartalmazott, amelynek az elhagyása a fennálló leukoplakiás elváltozások eltűnését eredményezte (Bernstein, 1978).

A bétel levél és a bétel dió rágása főleg Ázsiában szerepel független rizikó faktorként az OL és az OLC kialakulásában (Chen és msai, 2006). A szájban az alsó áthajlásban a premolárisok tájékán órákig szopogatják a bételt. Aktív hatóanyaga az arekolin, melynek felépítése és hatása is hasonlít némileg a nikotinéra. Felszívódása a szájnyálkahártyáján át történik idő és koncentráció függően. Koncentrációja az eltelt időtől függően a vérben 140 µg/mL körüli koncentrációt érhet el (Chiang és msai, 2007). Felszívódását követően stimulálja a központi idegrendszert, serkenti a vérkeringést és csökkenti a szív munkaterhét.

A bétel által kiváltott OL megjelenési képe jellemző a létrehozó ágensre. Ellentétben a más ingerek által kiváltott OL-lel, a bételrágás okozta elváltozás felszíne nem sima, hanem a kelkáposzta küllemére hasonlít. Elsősorban a rágás helyén, az alsó áthajlásban a premolaris tájon szokott kialakulni. Kezdetben a szokás elhagyását követően néhány hét múlva az elváltozás magától visszaalakul. Hosszas fennállás után is csak kevésbé malignus laphám karcinómák alakulnak ki a talaján (Roed-Petersen és Pindborg, 1973).

1.2.4. AZ ONKOGÉN VÍRUSOK ÉS HPV

A daganatok 15-20 %-nak kialakulásáért a különféle vírusfertőzések tehetők felelőssé (Parkin és msai, 2002). A vírusok a sejtproliferációt, differenciációt, az apoptózis menetét, a genom integritását és a sejt immunogenitását is megváltoztatják. A vírusok inaktíválják a fertőzött sejteket felismerő és őket eltávolító mechanizmusokat, valamint sérülnek a sejt integritását karbantartó mechanizmusok is. Ez utóbbi nemcsak a vírusfertőzés eredményeként károsodhat, hanem más krónikus mechanikus és lobos irritáció következtében is (Grandics, 2006).

Onkogén vírusok számos víruscsaládban találhatók: az ribonukleinsav (RNS) vírusok közül a *Retroviridae* és a *Flaviviridae*, a DNS vírusok közül *Hepadnaviridae*, *Herpesviridae* és *Papillomaviridae* családban lelhetők fel. A DNS tumorvírusokhoz tartoznak a HPV, EBV és a hepatitis B vírus (HBV).

A HPV kis méretű kettős DNS-t tartalmazó burok nélküli vírus, amely a *Papillomaviridae* családba tartozik. Több mint 200 genotípusát ismerjük, amelyek a többrétegű laphámot fertőzik meg, és elszarusodással járó kórképeket hoznak létre (1. táblázat).

HPV típus	A fej-nyaki régió asszociált tumorai
13, 32	Fokális epiteliális hiperplázia (szájüreg)
6, 11,16	Genitális HPV által okozott infekció (szájüreg)
2	Ajak lézió
16	Oropharynx, szájüregi és gége karcinóma
6, 11	Recidív respiratórikus papillomatózis
6, 11	Konjunktivális papillóma

1.táblázat. A fej-nyaki régió nyálkahártyáinak legfontosabb HPV-asszociált betegségei (Hoory és msai, 2008)

Egyik fő csoportjuk a bőrt, míg másik csoportjuk a nyálkahártyákat fertőzi meg. Aszerint, hogy milyen mértékben társíthatók rosszindulatú daganatok kialakulásával (nőgyógyászati kórképek alapján) alacsony- vagy magasrizikójú HPV-nak nevezzük őket (2.táblázat). A kután HPV-k közül az 5 és 8-as magas onkogenitású vírusok, és kimondottan az epidermoplasia verruciformis nevű ritka betegséghez társulnak. Ha ezt a léziót napfénynek tesszük ki akkor rosszindulatú bőrtumorrá alakul (Pass és msai, 1977). Ez a képesség az immunvédekezésükben meggyengült betegekben kifejezettebb (Shamanin és msai, 1996). A HPV a bőr és a nyálkahártya normál flórájának a részét is képezheti.

Onkogén kockázat	HPV típusok
Magas	16, 18, 31,33, 35, 39,45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 83
Valószínűleg magas	26, 53, 66
Alacsony	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89

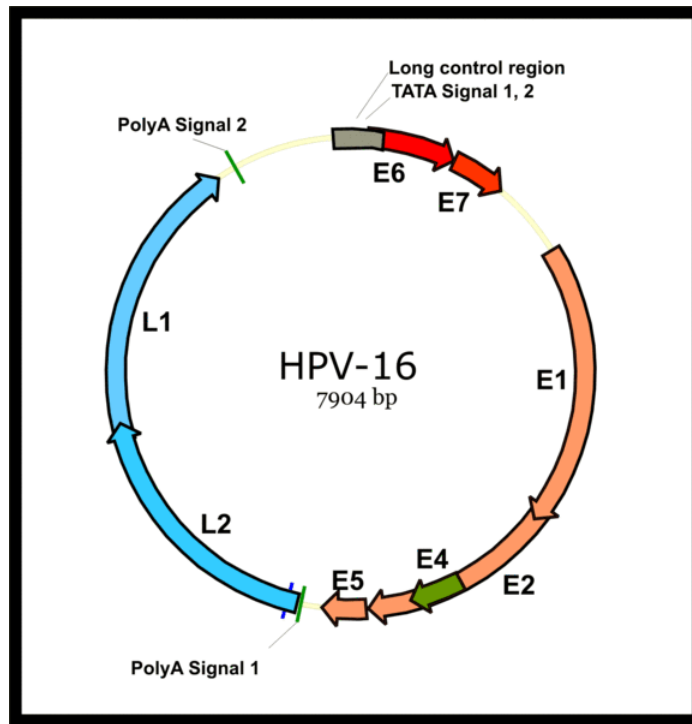
2.táblázat. HPV típusok epidemiológiai klasszifikációja (Hoory és msai, 2008)

Ismert tény, hogy a kután HPV-vel fertőzött sejtek UV (ultraibolya) sugárzás hatására már kevésbé képesek apoptotikus sejtelhalásra (Jackson és msai, 2000). Ezért vezetnek a további sejtosztódások a sérült DNS-sel rendelkező sejtek felszaporodásához. A folyamat elindításához szükség van a vírusokra, a fenntartásához már nem.

A mukózális HPV-eket a nőgyógyászati kórképek alapján alacsony- és magasrizikójú csoportba osztották be. Az alacsony rizikójúak (így a 6 és 11) hiperkeratózissal járó elváltozásokat hoznak létre, köztük a genitális szemölcsöt (condyloma acuminatum). A magas rizikójúak (16, 18) okozta nyálkahártya elváltozások a hiperkeratózis kiváltása után invazív laphám karcinómába alakulhatnak át. Jelen tudásunk szerint az anogenitális régió rosszindulatú daganatai igazolt összefüggést mutatnak ezekkel a vírusokkal. Ezek közül a legerősebb asszociáció a cervix daganataival (99%) összefüggésben észlelhető (Ault, 2006).

A papillomavírusokra jellemző, hogy kifejezett fajspecifitást mutatnak. A vírus genomját nagyrészt fehérjéket kódoló génszakaszok alkotják. Ezeket nyitott olvasási kereteknek, vagy ORF-nek (open reading frame) nevezzük. Klasszifikációjuk a genom legkonzervatívabb régiójában (L1 ORF) a nukleotid szekvencia alapján történik. Két típus esetén az L1 ORF nukleotid szekvenciája legalább 10 %-ban különbözik (Turek és msai, 1994).

A géneket két csoportra osztjuk aszerint, hogy a vírus életciklusának mely szakaszában exprimálódnak. A korai szakaszban kifejeződő régió 4000 bp, míg a késői szakaszban exprimálódó 3000 bp hosszú. A vírusgenomnak vannak olyan szakaszai is, ez mintegy 1000 bp hosszúságú, mely fehérjét közvetlenül nem kódol, de részt vesz a gének átíródásának szabályozásában. Ezt felső szabályozási régiónak (URR: upstream regulatory region), vagy hosszú szabályozási régiónak (LCR: long control region) nevezzük, de szokták NCR-nek, vagyis nem kódoló génszakasznak (non-coding region) is hívni. Ez egyben a vírusreplikáció kiindulási helye, ahol a vírusgenom átíródásában kulcsszerepet játszó E2 virális fehérje és más celluláris transzkripciós faktorok kötőhelyei is megtalálhatóak (Berg és Stenlund, 1997) (3. ábra).



3.ábra. A HPV vírusgenom felépítése (Wikipedia)

A vírus nyolcféle korai (E1-E8) és kétféle késői (L1-L2) fehérjét képes exprimálni (3. ábra). Az E1 fehérje 600 aminosavból áll és szerepe a vírus DNS replikációjának iniciációjában és az elongációban van és DNS-kötő doménje révén kapcsolódik a replikációs origóhoz. Az E2 protein stabilizálja ezt a kapcsolatot. A celluláris DNS-polimeráz az α -primázzal kapcsolódva képes a gazdasejt DNS replikációs eszközeit a vírus replikáció céljára igénybe venni. A vírus nem képes önálló szaporodásra ezért az E1 protein a sejtekben az osztódás S fázisában a ciklin E-ciklin dependens kináz 2 komplexhez kötődik és így megindul a HPV replikációja. Ennek következménye az sejtosztódási ráta fokozódása és ennek eredményeként a gyorsabb és még nagyobb volumenű vírusreplikáció létrejötte (Cucille és msai, 1998).

Az E2 fehérje több mint 400 aminosavból áll, amely egy DNS-kötő doménből és az N-terminális részen egy transzaktivátor és egy E1 –kötő funkcióval rendelkező doménből áll. Aszerint, hogy a vírus a genomban mely kötőhelyhez kötődik, aktivátorként vagy a vírus átíródását gátló tényezőként is viselkedhet. Egyrészt az E1 proteinnel kapcsolódva a vírusreplikáció elindításában játszik szerepet, másrészt a mitózis telofázisában részt vesz a vírusplazmidnak a sejtchromoszómához való kötődésében. Ezzel segít elő a vírusgenom hatékony fenntartását és továbbadását (Cripe és msai, 1987). Az E3 fehérje funkciója jelenleg ismeretlen. A vírusinfekció aktív szakának késői fázisában, amikor a fertőzés már elérte az epitélium felső rétegeit, akkor indul meg az E4 fehérje termelése. Feltételezések szerint a

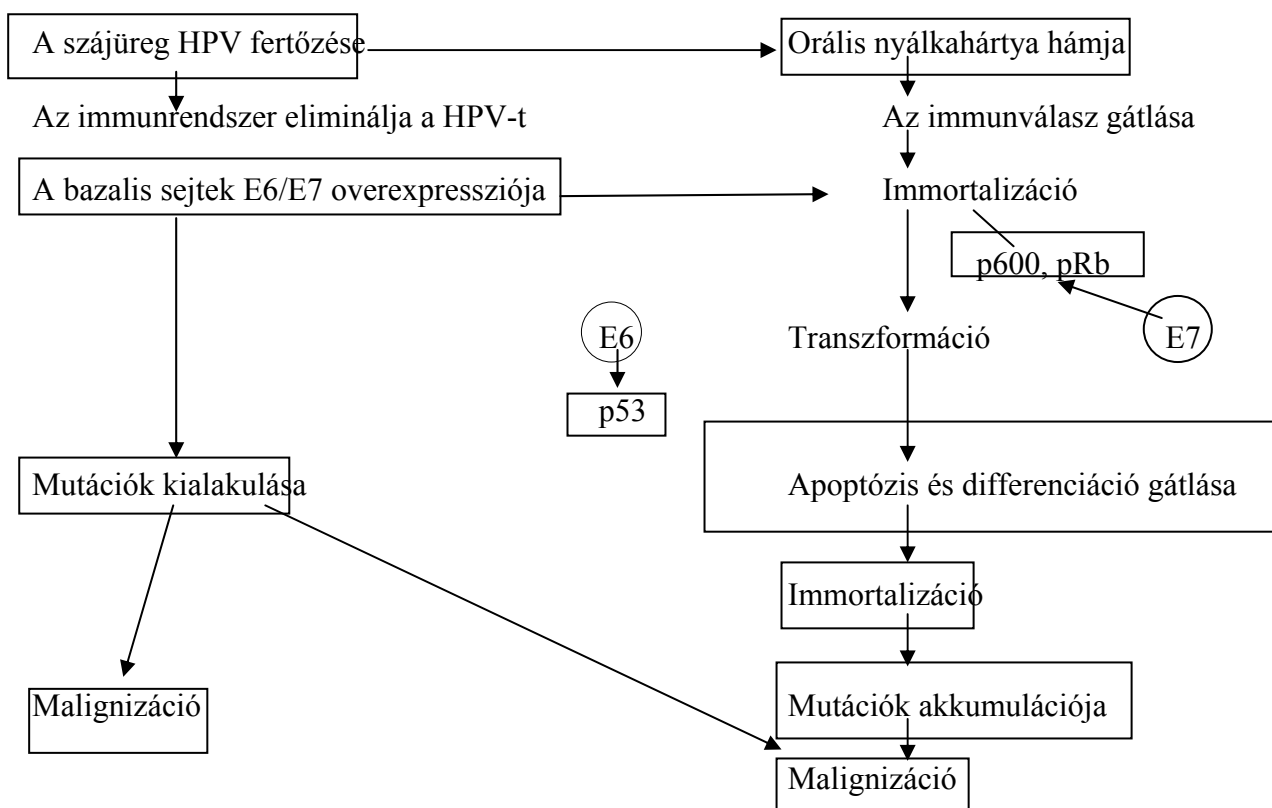
virion sejtől való kijutásához van rá szükség (Doorbar és msai, 1991). Az E5 protein a magas onkogenitású HPV-ok esetében az EGF (epidermal growth factor) receptorát aktiválja, és késlelteti ennek degradációját. Az E6 onkoprotein, amely transzkripció aktiváló hatással bír, mintegy 150 aminosavból áll. E hatást ez a fehérje a p53 tumorsuppresszor protein gátlása révén fejt ki. A p53 a toxikus ingerekre adott sejtválasz szabályozásában játszik fontos szerepet. A sejtciklusban a G1/S fázis átmenetet a p21 ciklin-dependens kináz inhibitor transzkripciójának fokozása révén képes gátolni. A sejtciklus gátlása segíti elő a DNS javító mechanizmusok hatékony működését. A p53 fontos feladata még az apoptózisban szerepet játszó gének transzkripciójának fokozása (Straight és msai, 1993). Ilyen módon a sejtkárosodást kiváltó hatásokra két válasz létezik: a sejtciklus gátlása, vagy az apoptózis (4.ábra). A magas onkogén kockázatú HPV-k E6 fehérjéje ubiquitin-függő proteolízis révén a p53 szintjének csökkenését eredményezi. Az alacsony onkogén kockázatú HPV-k E6 fehérjéje nem fokozza a p53 degradációját (Vogelstein és msai, 2000).

A magas onkogén kockázatú HPV-k E7 onkoproteinje a pRb (retinoblasztoma tumorsuppresszor protein) hipofoszforilált formájával képez komplexet, elősegítve annak lebontását. Az alacsony onkogenitású HPV-k E7 proteinje, mivel egy aminosavban eltér a magas onkogenitású HPV-k E7 fehérjéjétől, gyengébben kötődik a pRb-hez. Az E7 protein a p21 ciklin-dependens kináz inhibitorát gátolja (Funk és msai, 1997). Ezáltal aktiválva a sejtciklust. Az E8 protein funkciója eleddig ismeretlen maradt. A késői fehérjék (L1-L2) a vírusgenom végső elrendeződésében, enkapszidációjában játszanak szerepet (zur Hausen, 1996). A vírus csak a mikrosérülések segítségével képes a hám bazális rétegét megfertőzni, és bejutását követően is csak alacsony kópiaszámban képes szaporodni. A HPV életciklusa szorosan kötődik a többrétegű laphám sejtek differenciálódási folyamatához. A vírusreplikáció a sejtciklussal szinkron történik, hiszen az egyes vírus fehérjék expressziója a hám differenciációjának egyes szakaszaihoz kötött. A kópiaszám általában jó ideig állandó marad, majd valószínűleg bizonyos környezeti tényezők, amelyeket eddig nem sikerült feltérképezni, a kópiaszám emelkedését idézik elő (Schneider, 1994). Látens infekcióban a HPV DNS-t normál szövettani struktúrájú hámsejtekből is ki lehet mutatni alacsony kópiaszámban. Szubklinikus fertőzés esetén már a HPV DNS pozitivitáshoz a fertőzés enyhe hisztopatológiai jelei is társulhatnak (Constandinou-Williams és msai, 2010).

A vírus genom fizikai állapota is eltérő lehet a megfertőzött szövetek sejtjeiben. Az episzómális, tehát intakt, cirkuláris, extrakromoszómális, vírusgenom a HPV asszociált jóindulatú és az enyhe cervikális diszpláziák jellegzetessége. A súlyos diszplázia és a karcinómák esetében a HPV genom már a sejt DNS-be integrálódva is megtalálható. A genom

integrációja a vírus DNS felhasadásával lehetséges, aminek a következménye az E6/E7 vírusgének transzkripciók kontrolljának megszűnése lesz, illetve a vírus DNS-e a gazdasejt genom több helyére is beépülhet, amelytől függően eltérő protoonkogének íródhatnak át. A vírus integrálódása azonban nem alapfeltétele a tumorigenezisnek. A vírus akár episzómálisan, akár integrálódva jelen lehet a különféle típusú fej-nyak tájékra lokalizálódó karcinómákban. A cervix karcinómákhoz és a tonsilla tumoraihoz viszonyítva a fej-nyaki régió többi daganatában általában alacsony a kópiaszám (Cullen és msai, 1991).

A karcinogenezis folyamatára jellemző, hogy a HPV genomja integrálódik a gazdasejt genomjába. Ezt az E6/E7 fehérjék expressziójának szabályozási zavara kíséri (Jeon és msai, 1995). A magasrizikójú HPV-k E6/E7 fehérjeinek megjelenése a gazdasejt apoptózis képtelenségét okozza, aminek következménye lesz a humán keratinociták szövettani megjelenésének megváltozása: a magas rizikójú prekancerózus léziók képére jellemző tulajdonságokat veszik fel. Általában a folyamat nem progrediál egészen addig, míg más tumorkeltő faktorok meg nem jelennek és a hatásukat ki nem fejtik ezekre a sejtekre. A cervikális prekancerózisok esetében kimutatták, hogy kisdózisú ösztrogén hatására karcinóma alakul ki bennük (Arbeit és msai, 1996).



4. ábra. A HPV-hez köthető karcinogenezis lehetséges mechanizmusai (Chaudhary et al, 2009)

A HPV daganatkeltő hatása tehát az E6/E7 onkoproteineknek azzal a képességével magyarázható, hogy képesek beavatkozni a sejt regulációs mechanizmusait szabályzó fehérjék működésébe. A p53 és a pRb tumorszuppresszor fehérjék, melyek a normális sejtműködés részeként szabályozzák a sejtproliferációt, differenciációt és az apoptózist. Az E6 a p53, az E7 a pRb működését gátolja és így okozza a sejtek korlátlan növekedését (4.ábra). Emellett a sejt DNS stabilitása is csökkent. Az E7 onkoprotein a mitózis mechanizmusainak zavarát idézi elő (Sang és Barbarosa, 1992). Anafázisban a megkettőződött kromoszómák nem válnak szét, illetve időnként akár multipoláris mitózis is előfordulhat, ami a magas rizikójú laphámrákok egyik specifikus jellemzője.

2. CÉLKITŰZÉSEK

2.1. SZELEKTÍV IGA HIÁNY ÉS AZ ORÁLIS ELTÉRÉSEK ÖSSZEFÜGGÉSE.

1. Milyen szájnyálkahártya elváltozások fordulnak elő a szelektív IgA-s betegekben?
2. Ezek között szerepel-e az OLP?
3. Milyen dentális elváltozásokkal (fogágybetegség, fogszuvasodás) mutat összefüggést a szelektív IgA hiány?

Vizsgálat típus: eset-kontroll vizsgálat.

2.2. PREKANCERÓZISOK ÉS AZ OLC ,VALAMINT A HPV ELŐFORDULÁSÁNAK ÖSSZEFÜGGÉSEI

1. Az OLP, az OL és az OLC hány százalékából mutatható ki a HPV DNS?
2. Milyen HPV típusok detektálhatók a léziókban, és milyen a kópiaszámuk?
3. Van-e összefüggés az egyes betegcsoportok HPV DNS státusza, klinikai jellemzői és patológiai paraméterei között?

Vizsgálat típus: eset-kontroll vizsgálat.

3. BETEGEK, ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1. SZELEKTÍV IGA HIÁNY ÉS ORÁLIS ELVÁLTOZÁSOK ÖSSZEFÜGGÉSEI

3.1.1. SZELEKTÍV IGA HIÁNYOS BETEGEK ÉS KONTROLL CSOPORT BEVÁLOGATÁSI KRITÉRIUMAI

A vizsgálatokat 2004. február 1-je és április 30-a közötti időszakban végeztük el. Harmincnégy (átlagéletkor $\pm$ SD: 11,7 $\pm$ 0,6 év) szelektív IgA hiányos gyermeket vizsgáltam meg a Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum (DEOEC), Fogorvostudományi Karának Parodontológia Tanszékén. A gyermekek alapbetegségének diagnosztizálását a DEOEC Infektológia és Gyermekimmunológiai Tanszéke végezte. A szelektív IgA hiány diagnózisát az Európai Immundeficiencia Társaság előírása szerint definiáltuk ($\geq 0,05$ g/L IgA a szérumban, míg a nyál szekretoros IgA szintje nem detektálható) (Hammarström és msai, 2000). Az így diagnosztizált, a regionális centrumban nyilvántartott 41 IgA hiányos beteg közül 34 (83%) jelent meg a fogászati vizsgálaton. A betegek nem kaptak intravénás immunglobulint.

A betegcsoport vizsgálatának lezajlása után a kontroll csoport kiválasztása a DEOEC Fogorvostudományi Kar Gyermekfogászati és Fogszabályozás Tanszékén a szokásos szűrővizsgálatra megjelenő gyermekek közül történt, 113 gyermek (átlagéletkor $\pm$ SD: 9,5 $\pm$ 0,3 év) vizsgálatát végeztük el. A gyermekek kiválasztása a szűrést végző gyermekfogorvos feladata volt. Olyan gyermekeket választott ki, akik általános betegségben nem szenvednek. Ezeket a gyermekeket is szűrtem a tünetmentes szelektív IgA hiány tekintetében. Nyálmintáikat standard körülmények között 8-12 óra között standard módszerrel vettem (Norhagen- Engström és msai, 1992). A vizsgálatból való kizárást eredményezte, ha a levett nyálmintában nem volt mérhető mennyiségű szekretoros IgA. Mind a betegek, mind a kontrollok olyan helyen laktak, ahol a víz fluorid tartalma 0,3 g/L alatt volt.

3.1.2. A CSOPORTOK SZÁJNYÁLKAHÁRTYA, PARODONTOLÓGIAI, KARIOLOGIAI VIZSGÁLATA

Az orális vizsgálat folyamán rögzítettük a szájnálkahártya elváltozásokat, a parodontális és a kariológiai státuszt. A betegek esetében azokat a szájnálkahártya eltéréseket is figyelembe vettük, melyeket a betegek kartonjában, kórlapjában korábbi történésként feljegyeztek. A kontrollok esetében korábbi eltéréseket nem vehettük számításba, mivel hiteles feljegyzés nem áll minden esetben rendelkezésre.

A fogágy vizsgálatánál, amit parodontális szonda segítségével végeztük, rögzítettük a Silness-Löe plakk indexet, a Löe-Silness gingivalis indexet, a gingiva recessziójának mértékét milliméterekben, és feljegyeztük parodontális tasak jelenlétét is (Glavind és Löe, 1967, Löe-

Silness, 1963, Silness és Loe, 1964). A szelektív IgA-hiányos betegek közül kettő nem vett részt a vizsgálat ezen részében.

A kariologiai vizsgálatot látható karieszes lézió hiányában röntgen vizsgálattal egészítettük ki. Az adatokat a dmf (tejfogazat) /DMF (maradófogazat) rendszernek megfelelően vettük fel (Baume, 1961). A dmf/DMF a szuvas (d/D), a hiányzó (m/M) és a tömött (f/F) fogak értékeinek összegéből számoltuk ki. A dmf-t/ DMF-T értéket az egyes fogak értékeinek összegéből, míg a dmf-s/DMF-S értéket a fogak egyes felszíneinek összegéből fejeztük ki. A betegek közül 7 tej-, 20 vegyes- és 7 maradó fogazattal rendelkezett. A kontrollcsoportban 2 tünetmentes szelektív IgA hiányos kizárása után a 111 főből 11 gyermek tej-, 67 vegyes- és 33 maradófogazattal bírt.

3.1.3. AZ ADATOK STATISZTIKAI ELEMZÉSE

A statisztikai analízist a változók összehasonlítását az eloszlásuknak megfelelően választott teszttel végeztük el. Mivel a változók egyike sem volt normál eloszlású, ezért a Mann-Whitney tesztet alkalmaztunk. Ha a $p < 0,05$ volt, akkor az értékeket különbözőnek tekintettük. A várható értékeket átlag $\pm$ szórás (SD) formájában fejeztük ki. A statisztikai számításokat SPSS 13.0 for Windows segítségével végeztük.

3.2. PREKANCERÓZUS ELVÁLTOZÁSOK, AZ OLC ÉS A HPV

3.2.1. BETEGCSOPORTOK JELLEMZÉSE, KONTROLLOK, BEVÁLOGATÁSI KRITÉRIUMOK

A betegek vizsgálata, a szövettani mintavétel és a diagnózis felállítása a DEOEC Fogorvostudományi Kar Parodontológiai Tanszékén és a Szájsebészeti Tanszékén történt. A betegek a 2003 és 2007 közötti időszakban kerültek diagnosztizálásra. A fizikális és a szövettani vizsgálat után került sor a citológiai minták levételére. Az OLC-s betegek esetében a vizsgálatba való felvétel feltételei a következők voltak: i) újonnan diagnosztizált eset legyen, ii) semmilyen terápiában (radio- és kemoterápia) nem részesültek a mintavétel előtt. Akik a feltételeket teljesítették és beleegyeztek a vizsgálatba azokat bevettük a résztvevők közé.

A tanulmány befejezésekor összesen 119 OLP-s (31 férfi, 88 nő; átlagéletkor, min-max: 55,0, 23-79 év), 44 OL-s (14 férfi, 30 nő; átlagéletkor, min-max: 56,3, 29-91 év) és 65 OLC-s (51 férfi, 14 nő; átlagéletkor, min-max: 54,4, 25-80 év) beteg adatait, hisztológiai, citológiai mintáit gyűjtöttük össze. A 119 OLP-s esetet nem erózió/atrófiás és erózió/atrófiás csoportra osztottuk. A nem erózió/atrófiás OLP-hez a retikuláris, anuláris és plakk típusú OLP-k, míg az erózió/atrófiás OLP-hez az erózió, atrófiás és bullózus formák tartoznak. Így módon a 119

betegből 58 nem erózív/atrófiás OLP (16 férfi, 42 nő: átlagéletkor, min-max: 52,5, 23-75 év), míg 61 (15 férfi, 46 nő: átlagéletkor, min-max: 57,4, 23-79 év) erózív/atrófiás OLP volt. Az OL esetében az alacsony esetszám miatt hasonló felosztást nem végeztünk.

A kontroll csoportot életkor alapján választottuk ki a fogászati ambulancián megjelenő betegek közül. Feltétel volt, hogy semmilyen szájnyálkahártya elváltozás ne legyen sem a vizsgálat idején, sem előtte. A 72 kontroll személy (19 férfi, 53 nő: átlagéletkor, min-max: 52,0, 22-77 év) ugyanarról a földrajzi területről (Északkelet-Magyarország) érkezett mint a beteg személyek. A betegeket a területen működő házi orvosok és alapellátó fogorvosok utalták be. Egyes esetekben a betegek panaszaik miatt jelentek meg a Fogorvostudományi Kar Ambulanciáján, és innen kerültek a megfelelő szakellátásra.

3.2.2. VIZSGÁLATI ANYAG VÉTELE A SZÁJNYÁLKAHÁRTYÁBÓL

Az OLP és az OL betegek és a kontrollok a mintavétel előtt fiziológiás sóoldattal szájöblítést végeztek. Ez a minták kontaminációjának csökkentése céljából nagy jelentőségű. Az OLP és az OL esetében exfoliált sejteket gyűjtöttünk a léziók felszínéről, valamint a léziótól távolabb eső normál mukózából is. Az OLC esetében a mintavétel a sebészeti tumoreltávolítás közben történt. Így az OLC-s esetekben tumorszövetet használtunk, és hasonlóan az OLP-s és OL-s betegekhez, a műtét előtt az ép szájnyálkahártya felszínekről is gyűjtöttünk exfoliált sejteket.

3.2.3. HAGYOMÁNYOS ÉS REAL TIME PCR A VÍRUS DNS KIMUTATÁSÁRA ÉS TÍPIZÁLÁSÁRA

A DNS izolálása TRI reagenssel (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) történt a gyártó előírásainak megfelelően. A léziók és az egészséges kontroll nyálkahártya exfoliált sejtjeit proteináz K-val emésztettük. Az emésztés után 5M-os NaCl oldattal kezeltük, majd 96% etanollal kicsaptuk a sejtek DNS tartalmát.

A HPV DNS kimutatását és tipizálását a MY09/MY11-GP5+/GP6+ nested PCR-ral és az amplimerek restrikciós emésztésén alapuló módszert használtunk (Borbély és msai, 2007). A HPV DNS detektálására alkalmazott konszenzus PCR technika specificitását a 450 bp hosszabb amplimer, szenzitivitását a második körben amplifikált kb. 145 bp rövidebb szekvencia biztosította. Az igen konzervatív L1 régióra specifikus nested PCR számos nyálkahártya asszociált HPV kimutatására alkalmas. A konszenzus PCR által nem amplifikált nyálkahártya típusok száma elhanyagolhatóan alacsony. A fej-nyak régióban az ebből adódó fals negativitás rendkívül kismértékű.

A PCR vizsgálatokat kétszer végeztük el két független DNS extrakciót követően. A HPV 6, 11, 16, 18 és 33 azonosítására a HPV E7 ORF-re specifikus PCR tesztet is alkalmaztunk.

A vírus kópiaszámot csak azokban a mintákban határoztuk meg, ahonnan korábban a HPV 6, 11, 16, 18, 33-at már kimutattuk. Az alkalmazott módszer a SYBR Green real-time PCR volt, mely típus-specifikus primérekkel használ e célra. A többi vírusgenotípus esetében a valós kópiaszámot nem lehetett meghatározni, mivel a MY PCR alacsony szenzitivitása miatt erre önmagában nem alkalmas, az MY/GP nested rendszer alkalmazása pedig technikai okok miatt nem lehetséges. Az vizsgálatokat ABI Prism 7500-as gép segítségével végeztük el.

A vírus kópiaszámokat standard plazmid hígítási sor (10^{10} - 10^0 kópia/ μ l) segítségével számoltuk ki. A hígítási sor a megfelelő HPV DNS-t tartalmazta. A legkisebb mennyiség, ami meghatározható volt az 10 kópia volt reakciónként (a teljes DNS 100 ng-ja). Minden esetben párhuzamosan két mintát vizsgáltunk ugyanabból a DNS-ből, és a reakciót kétszer ismételtük meg. A végleges kópiaszámot a 2x2 mérés átlaga adta meg, amit a teljes DNS 1 μ g-jára vonatkoztatva számítottuk ki. Azoknál a mintáknál, amelyek esetében a real time PCR nem tudott semmit kimutatni (a vírus kópiaszáma a PCR detektálási küszöbe alatt volt, viszont az MY/GP nested PCR alapján a minta pozitívnak bizonyult) a statisztikai elemzéshez a HPV DNS kópiaszámát 10-nek vettük.

3.2.4. AZ ADATOK STATISZTIKAI ELEMZÉSE

A statisztikai vizsgálatban a prevalencia adatokat χ^2 és Fisher-féle exakt tesztel elemeztük. A vírus kópiaszámok összehasonlítását független minták összehasonlítására szolgáló t-tesztel végeztük el. A betegek háttérváltozói (nem, életkor), a HPV hordozás és a klinikai megjelenés közötti összefüggéseket logisztikus regresszióval vizsgáltuk. A statisztikai értékelést 95 % konfidencia intervallum betartásával SPSS 15.0 for Windows programmal végeztük.

4. EREDMÉNYEK

4.1. A SZELEKTÍV IgA HIÁNY ÉS ORÁLIS ELVÁLTOZÁSOK ÖSSZEFÜGGÉSEI

4.1.1. SZÁJNYÁLKAHÁRTYAELVÁLTOZÁSOK

Az értekezés alapját képező tanulmányomban a szájüreg vizsgálatokor 10 szelektív IgA hiányos gyermek szájnyálkahártyáján találtunk elváltozásokat. Ez a 34 gyermek 29%-át jelentette. Egy gyermek esetében leukoödémát, két esetben cheilitis angularist észleltünk, míg három gyermek térképnyelv (lingua geographica) elváltozást mutatott. A kórlap alapján két aftás elváltozásra, egy gyermek esetében primer herpeszes gingivostomatitisre, és még további egy esetben labiális herpesz meglétére derült fény. A kontroll csoport korábbi adatainak hiányában nem történt összehasonlítás a csoportok között.

4.1.2. PARODONTÁLIS ELVÁLTOZÁSOK

A 32 szelektív IgA hiányos beteg plakk indexe ($0,87 \pm 0,46$) valamint a gingivális indexe ($0,53 \pm 0,34$) nem különbözött szignifikánsan a kontrollok plakk indexétől ($0,75 \pm 0,35$) és gingivális indexétől ($0,63 \pm 0,25$). Az egyes személyek gingivális indexének értéke arányos volt az adott személy plakk indexének értékével, az indexek minimumai és maximumai között is arányosság állt fenn (plakk index minimuma: 0,08, gingivális index minimuma: 0,0, plakk index maximuma: 2,13, gingivális index maximuma: 1,55). Az indexek arányossága független volt attól, hogy a proband szelektív IgA hiányos-e vagy sem. A betegek és a kontrollok között nem volt olyan személy, akinek a klinikai szondázási mélysége bárhol meghaladta volna a 3 mm-t. Gingiva recessziót sem észleltünk. Senkinél nem fordult elő súlyos fogágybetegség.

4.1.3. KARIOLÓGIAI ELTÉRÉSEK

A kariológiai indexek összehasonlítása szignifikáns különbséget mutatott a tejfogazat esetén a dmft, dmfs, dt és ds indexek esetében (3.táblázat). Azon szelektív IgA hiányos betegek aránya, akiknek a dmft=0, mindössze négy volt a 27 (14,8%) tejfogazattal rendelkező betegcsoportból. A kontrollok esetében a dmft=0 -val 38 személy rendelkezett a 70-ből (38,5%).

A DMFT/DMFS indexek esetében szignifikáns különbség nem volt kimutatható a két csoport között (4.táblázat). A szelektív IgA hiányosok esetében DMFT=0-val 10 beteg rendelkezett a 27-ből (30,3%). A 101 kontrollból 41-nek volt a DMFT indexe 0 (40,6%). A maradó fogazatra vonatkozó indexekben nem volt szignifikáns különbség a csoportok között.

3.táblázat A dmft és dmfs indexek és alkotórészeik értékei az egyes csoportokban (átlag±sd)

Változók	Kontrollok (N=78)	Szelektív IgA hiányosok (N=27)	Mann-Whitney teszt
dmft	2,82 ± 3,54	4,89± 4,07	P<0,05
dmfs	4,38± 6,07	9,48 ± 10,35	P<0,05
dt	2,65 ± 3,36	4,59± 3,84	P<0,05
mt	0,00± 0,00	0,26± 1,34	N.S.
ft	0,17± 0,56	0,04± 0,19	N.S.
ds	4,17± 5,96	8,19± 8,51	P<0,05
ms	0,00± 0,00	1,26± 6,54	N.S.
fs	0,22 ± 0,73	0,04± 0,19	N.S.
Életkor	7,55 ± 2,06	8,35± 2,87	N.S.
Tejfogak számának átlaga	12,54± 4,66	13,00± 6,53	N.S.

d= szuvas, m= hiányzó f=tömött, t= fog, s= felszín

4.táblázat A DMFT, DMFS indexek és alkotó részeik értékei az egyes csoportokban (átlag±sd)

Változók	Kontrollok (N=100)	Szelektív IgA hiányos (N=27)	Mann-Whitney teszt
DMFT	2,74 ± 4,30	3,78 ± 7,11	N.S.
DMFS	2,81± 3,62	3,74 ± 5,08	N.S.
DT	1,26 ± 2,60	2,00 ± 2,76	N.S.
MT	0,17± 1,17	0,19 ± 0,68	N.S.
FT	1,31± 2,63	0,63 ± 1,62	N.S.
DS	1,55 ± 3,69	2,15 ± 3,02	N.S.
MS	0,29 ± 1,92	0,85 ± 3,09	N.S.
FS	1,94 ± 4,24	0,74 ± 1,99	N.S.
Életkor	9,48 ± 2,73	10,52 ± 2,84	N.S.
Maradó fogak száma	15,92 ± 8,45	15,44 ± 9,15	N.S.

D=szuvas, M=hiányzó, F=tömött, T=fog, S= felszín

4.2. PREKANCERÓZUS ELVÁLTOZÁSOK ÉS A HPV ÖSSZEFÜGGÉSEI

4.2.1. A KÜLÖNBÖZŐ ELVÁLTOZÁSOKBAN ELŐFORDULÓ HPV PREVALENCIA

A HPV prevalencia értékeket táblázatban foglaltuk össze a tanulmányozott csoportok szerint (5.táblázat). A vizsgált betegek közül 4 OLP-s beteg HCV-re, míg egy OL-s beteg HBV-re bizonyult szeropozitívnak. A kis esetszám miatt ezeket az eltéréseket nem elemeztük statisztikai szempontból. A HPV mentes elváltozásokkal rendelkezők épen maradt szájnyálkahártyájának HPV fertőzöttsége (3,6%) közel azonos volt az egészséges kontrollokéval (4,2 %). Az elváltozásokban előforduló HPV gyakoriságok az elváltozások malignus potenciáljával párhuzamosan nőttek.

5.táblázat HPV DNS prevalencia az egyes csoportokban, illetve a lézionális és az ép szájnyálkahártyán

	A léziók HPV pozitivitása	Az ép szájnyálkahártyán előforduló HPV pozitív esetek		
		Össz	HPV pozitív lézió esetén	HPV negatív lézió esetén
Kontroll (n=72)	3/72 (4,2%)			
OLP (n=119)	39/119 (32,8%)	17/119 (14,3%)	14/39 (35,9%)	3/80 (3,8%)
Nem-EA-OLP (n=58)	13/58 (22,4%)	3/58 (5,2%)	2/13 (15,4%)	1/45 (2,2%)
EA-OLP (n=61)	26/61 (42,6%)	14/61 (23,0%)	12/26 (46,2%)	2/35 (5,7%)
OL (n=44)	18/44 (40,9%)	9/44 (20,5%)	8/18 (44,4%)	1/26 (3,8%)
OLC (n=65)	31/65 (47,7%)	15/65 (23,1%)	14/31 (45,2%)	1/34 (2,9%)

HPV humán papillomavírus, OLP orális lichen planus, nem-EA-OLP nem erózív/nem atrófiás orális lichen planus; EA-OLP erózív és/vagy atrófiás orális lichen planus; OL orális leukoplákia; OLC orális laphám karcinóma.

A HPV előfordulása az egészséges kontrollokban alacsony volt: két fő esetében HPV 16-ot, míg egy személyből HPV11-et izoláltunk. A HPV prevalenciája a léziókban a léziók súlyosságával párhuzamosan - OLP, OL és OLC – fokozatosan emelkedett. Mindegyik elváltozásból szignifikánsan több esetben lehetett vírust kimutatni, mint az egészséges kontroll mintákból ($p<0,001$). Ez mind a lézióval rendelkezők egészséges szájnyálkahártyájából, mind az egészségesekből vett mintákra igaznak bizonyult. A csoportokat egymással összehasonlítva

csak az OLP és az OLC betegcsoportok esetében találtunk szignifikáns különbségeket ($p<0,047$).

4.2.2. AZ ELŐFORDULÓ HPV GENOTÍPUSOK

Alacsony és magas rizikójú HPV genotípusok is előfordultak mind az elváltozásokban, mind a kontrollokban (6.táblázat). Az ép részeken kizárólag alacsony rizikójú HPV típusok fordultak elő (1 laphám karcinóma esetében HPV6, 1 OL esetén HPV11, három egyébként HPV negatív lézióval rendelkező OLP betegben pedig HPV11). Az összes HPV pozitív lézió esetében azonos típusú HPV volt az egészséges nyálkahártyán is, egy eset kivételével, amely egy HPV16 pozitív laphám karcinóma eset volt. Esetében az ép szájnyálkahártyán HPV11 volt kimutatható.

6.táblázat. HPV genotípusok megoszlása az egyes beteg csoportokban

	Alacsony rizikójú HPV genotípusok						Magas rizikójú HPV genotípusok								HPV
	HPV6	HPV11	HPV32	HPV55	HPV57	össz	HPV16	HPV18	HPV31	HPV33	HPV39	HPV51	total	total	
Kontrol (n=72)		1				1	2						2	3	
OLP (n=119)	2	4	1	1		8	23	5		2	1		31	39	
Nem-EA- OLP (n=58)	1	1				2	7	3		1			11	13	
EA-OLP (n=61)	1	3	1	1		6	16	2		1	1		20	26	
OL (n=44)	1		1		1	3	12	2		1			15	18	
OLC (n=65)		4				4	18	4	1	2	1	1	27	31	
össz	3	9	2	1	1	16	55	11	1	5	2	1	75	91	

HPV humán papilloma vírus, OLP orális lichen planus, nem-EA-OLP nem erózió/atrófiás orális lichen planus; EA-OLP erózió és/vagy atrófiás orális lichen planus; OL orális leukoplákia; OLC orális laphám karcinóma

4.2.3. A HPV DNS ELŐFORDULÁSA A KLINIKAI PARAMÉTEREK ÉS A PATOLÓGIAI JELLEMZŐK FÜGGVÉNYÉBEN

A továbbiakban az OLP exogén eredetű rizikófaktorait vizsgáltuk meg. A jobb összehasonlíthatóság és a lehetséges tendenciák megbecsléséhez más egyértelműen prekancerózus elváltozást, az OL-t és sokszor az ennek a talaján létrejövő daganatos elváltozást, az OLC-t vizsgáltuk. A vizsgált rizikófaktorok a HPV, az életkor, a nem és a dohányzás volt.

A HPV jelenléte erősen függött a léziók típusától [odds ratio (OR) (konfidencia intervallum (CI) 95%)=6,64 (1,79-24,63) a nem erozív/atrófiás OLP, 17,09 (4,84-60,38) az erozív/atrófiás OLP, 15,92 (4,33-59,59) az OL és 20,97 (5,98-73,05) az OLC esetén]. A kimutatott HPV-k többnyire a magas rizikójú (HPV16 és HPV18) vírus genotípusok közül került ki. Az OLP nem erozív/atrófiás és az erozív/atrófiás csoportjai között szignifikáns különbséget találtunk a HPV prevalencia vonatkozásában ($p<0,026$). Mindkét típusú elváltozásban szignifikánsan több HPV volt megfigyelhető az egészségesek mintáival összehasonlítva ($p<0,001$). A nem erozív/atrófiás OLP léziókban szignifikánsan kevesebb HPV volt jelen mint az erozív/atrófiás OLP-k és az OL elváltozások esetében (6. táblázat).

A különböző típusú léziók mellett az egészséges szájnyálkahártyán jelenlévő HPV-k prevalenciája arányos volt az egyes léziókban megtalálható HPV-k előfordulásával. Szignifikáns különbség az egészséges kontrollok és a lézióval rendelkezők egészséges szájnyálkahártyájáról vett minták között volt ($p<0,01$). Az egyes léziók mellett lévő ép szájnyálkahártya HPV prevalenciái statisztikailag nem különböztek.

Az egyes léziókban a víruskópiaszám a következő volt: a nem erozív/atrófiás OLP-ben $5,2 \times 10^2$ (min-max: 10-840), az erozív/atrófiás OLP-ben $6,8 \times 10^3$ (min-max: 10-51000), az OL-ben $7,2 \times 10^3$ (10-27000) és az orális laphám karcinómában $2,4 \times 10^5$ (min-max: 90-130000) volt a kópiaszám a teljes DNS 1 μ g-jára számolva. Az átlagos kópiaszám minden lézióban szignifikánsan magasabb volt a kontrollhoz viszonyítva. A vírus kópiaszámában nem találtunk szignifikáns különbséget az OLP és az OL csoport között. A kópiaszámok tekintetében azonban mindkét premalignus elváltozás szignifikánsan különbözött a (OLP: $p<0,016$ és OL: $p<0,019$) a laphám karcinómás csoporttól. Az OLP alcsoportjai esetében a kópiaszámok átlagai a nem erozív/atrófiás ($7,4 \times 10^3$, min-max: 10-51000) és erozív/atrófiás ($6,5 \times 10^3$, min-max: 10-24000) csoportok esetében nem különböztek. A többi összehasonlításban sem tudtunk szignifikáns különbségeket kimutatni.

A malignizáció rizikója bizonyos rizikó faktorok jelenléte esetén fokozott. Az erozív/atrófiás OLP (66,7%) gyakoribb HPV prevalenciával jár a nem erozív/atrófiás (43,8%) OLP-vel összehasonlítva (OR=2,57, CI=1,16-5,72, $p=0,021$). Az életkor, a nem és a dohányzás tekintetében nem volt különbség az OLP léziók között. Az OL esetében a HPV státusz a nemmel nem mutatott összefüggést. Az életkort figyelembe véve azonban különbség mutatkozik az 50 év fölött és alatt előforduló OL léziók között. Az 50 év alattiakban gyakoribbnak tűnik a magas rizikójú OL előfordulása. 50 év alatt 50,0%-knál, míg 50 és fölött 21,4%-uknál fordult elő magas rizikójú elváltozás (OR=3,67, CI=0,97-13,9), de végsősoron ez statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. SZELEKTÍV IGA HIÁNY ÉS AZ ORÁLIS ELVÁLTOZÁSOK ÖSSZEFÜGGÉSE

5.1.1. SZELEKTÍV IGA HIÁNYBAN JELENTKEZŐ SZÁJNYÁLKAHÁRTYA ELVÁLTOZÁSOK

Számos tanulmány foglalkozott az egyes immundefektusokhoz társuló orális eltérésekkel. A vizsgálatoknak az volt a célja, hogy választ keressen arra a kérdésre, hogy melyek azok a szájüregi eltérések közül, mint fogszuvasodás, fogágybetegség és különféle szájnyálkahártya betegségek, melyek esetében az immundefektus rizikófaktoroként vagy kóroki tényzőként szerepelhet.

A szelektív IgA hiány és az orális elváltozások közötti lehetséges összefüggéseket feltáró tanulmányok száma meglehetősen kevés és nem terjed ki az orális elváltozások teljes spektrumára. A primér humorális immundefektus ezen formája a többi immundeficienciához viszonyítva relatíve gyakori. A vizsgált populációktól függően gyakorisága 1:223-tól 1:3000-ig terjed (Cunningham-Rundles, 2001). Az érintettek felében a szelektív IgA hiány látens marad, nem jár klinikai tünetekkel.

A jelen tanulmányban a 34 gyermek szájüregének vizsgálatakor 29%-os gyakorisággal fordultak elő szájnyálkahártyát érintő elváltozások: leukoödema, primer gingivostomatitisz, recidív herpesz, cheilitis angularis és térképnyelv (lingua geographica). Más szerzők pszeudomembranozus kandidiázist, recidív aftákat, herpeszes léziókat és OLP-t írtak le a szelektív IgA hiányos betegekben (Norhagen-Engström és msai, 1992, Porter és Scully, 1993). Jelen tanulmányban a herpeszes léziókon kívül más eltérést a felsoroltakból nem tapasztaltunk. Bár herpeszes léziók a saját tanulmányozott eseteim között is előfordultak, de közel sem olyan magas százalékban mint amennyit Porter és Scully (1993) tanulmányában (25%) leír. Mindkét vizsgálatban az előforduló szájnyálkahártya betegségek megjelenése, illetve gyakoribb előfordulása a T-sejt populáció érintettségére utal. A T-sejtek érintettségének eredményeként gyakran alakulnak ki a bőr és a nyálkahártyák gombás fertőzései és gyakrabban betegítik meg a szervezetet olyan intracelluláris patogének, mint a vírusok. Az OLP a T-citotoxikus sejtek defektusán alapul és valószínűsíthetően az afták kialakulásában is hasonló mechanizmusok játszhatnak szerepet. A B-sejtes defektusok igen gyakran szövődnek T-sejt defektusokkal, mivel ez a két sejt igen szoros szabályozási kapcsolatban áll egymással. Ennek alapján valószínűsíthető, hogy a többi tanulmányban kimutatott elváltozások előfordulása nem a szelektív IgA hiány közvetlen következménye volt.

5.1.2. SZELEKTÍV IGA HIÁNYBAN JELENTKEZŐ PARODONTÁLIS ELTÉRÉSEK

Saját tanulmányunkban a betegek parodontális eltérései semmiben sem különböztek az egészséges kontrollokétól. A 32 szelektív IgA hiányos beteg plakk indexe, gingivális indexe nem különbözött szignifikánsan a kontrollok plakk indexétől és gingivális indexétől. Egyetlen beteg esetében sem fordult elő súlyos fogágybetegség. Ez a megfigyelés egybe esik korábbi saját (Tar és msai, 1999) és más szerzők eredményeivel (Dahlén és msai, 1992; Norhagen-Engström és msai, 1992), amely azt jelenti, hogy a szelektív IgA hiány önmagában nem változtatja meg sem a parodontális gyulladás képét, sem a fogágybetegség lefolyását.

5.1.3. SZELEKTÍV IGA HIÁNY ÉS A FOGSZUVASODÁS

Jelen vizsgálatban a betegek dmft, dmfs, dt és ds indexei szignifikánsan különböztek a kontrollok azonos indexeitől. Az index különböző részeit (dt/ds, mt/ms, ft/fs) összehasonlítva azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a szuvas fogak/felszínek számának szignifikánsan magasabb volta miatt alakult ki szignifikáns különbség a két csoport között.

A DMFT/DMFS indexek esetében szignifikáns különbség nem volt kimutatható. Korábbi tanulmányok, kivéve saját munkánkat, nem fordítottak figyelmet a tejfogazati eltérésekre, csak a felnőttkori eltéréseket értékelték (Dahlén és msai, 1992). A DMFT/DMFS esetében ebben a tanulmányban sem találtunk különbséget, hasonlóan más szerzők eredményeihez (Dahlén és msai, 1993, Tar és msai, 1998). A tejfogazatban kimutatott eltérések esetében kapott eredmény magyarázata lehet, hogy a kisgyermekre nem jellemző a szájhigiéne magas foka, így a többi rizikó faktor arányaiban nagyobb jelentőséggel bír. Korábbi laboratóriumi vizsgálatok rámutattak arra, hogy az intakt immunválasz védelmet nyújt a fogszuvasodás kialakulásával szemben (Lehner és msai, 1980; Stack és msai, 1990). Ezek közé tartozik az a tanulmány, melyben az emlősök aktív és passzív immunizációjának eredményeképpen csökkent a kariogén baktériumok kolonizációja a fogak felszínén (Lehner és msai, 1980). A másik érdekes tanulmányban kongenitálisan atímiás patkányokat vizsgálva arra a következtetésre jutottak, hogy mivel ezek az állatok nem képesek a normálisnak megfelelő szekretoros immunválasz létrehozására, ennek következményeként megnő esetükben a fogszuvasodás incidenciája (Stack és msai, 1990).

Jelen tanulmány kimutatta, hogy a szelektív IgA hiány, amely a B sejt defektusokhoz tartozik, nem növeli a fogágybetegség és a súlyos szájnyalkahártya eltérések kialakulásának kockázatát. A szelektív IgA hiány viszont kisgyermekes esetében növeli a fogszuvasodás valószínűségét. A fokozott kariesz hajlam, ha ez nem jár folyamatos fogászati ellátással, növeli a plakk retenciók területek létrejöttét, ami további baktérium felszaporodáshoz és

biofilm (plakk) képződéshez vezet. Az fogszuvasodásnak az üregképződés lényegi eleme. Hagyományos szájhigiénés eszközökkel, mint a fogkefe és a fogselyem, a baktériumok nem távolíthatók el ezekből az üregekből, a folyamat fogorvosi kezelés nélkül progrediál. További szövődmény kialakulásának lehetőségét képezheti, hogy ezek a plakkretenciós területek kolonizációs helyet biztosítanak a légutak és a gasztrointesztinális rendszer patogénjeinek, és így rezervoárként működhetnek az ismételt fertőzésekhez (El-Sohl és msai, 2004). Jorgenssen és msai (2010) által 34 felnőtt szelektív IgA hiányos vizsgálata alapján azt találták, hogy ezen betegek urea tesztjének (*H. pylori* klinikai diagnosztikájában használt teszt) eredménye a fogágy állapotával arányos. Annál valószínűbb, hogy pozitív ez a teszt, minél súlyosabb a fogágy állapota. Ez nem lehet véletlen, hiszen tudjuk korábbi tanulmányok alapján, hogy a gasztrointesztinális flóra tagjai szintén kolonizálni képesek a fogak felszínét a dentális plakk tagjaként. Szinergizmus áll fenn a periodontopatogének és a gasztrointesztinális flora tagjai között, amennyiben ez utóbbiak valamilyen módon előnyt biztosítanak a periodontopatogének számára (Slots és msai, 1990; Zijnga és msai, 2010). A súlyosabb parodontális státusz feltételezi a nagyobb számú periodontopatogén jelenlétét és ebből következően a nagyobb számú szinergista baktérium jelenlétét is.

5.2. PREKANCERÓZUS ELVÁLTOZÁSOK ÉS A HPV ÖSSZEFÜGGÉSEI

5.2.1. HPV PREVALENCIA AZ EGYES ELVÁLTOZÁSOKBAN

Saját vizsgálatunkban a HPV prevalenciája a léziók és az altípusok (nem erózió/atrófiás és erózió/atrófiás) malignizációs potenciáljával párhuzamosan emelkedett. Mindegyik elváltozásból szignifikánsan több esetben lehetett vírust kimutatni, mint az egészséges kontroll mintákból. Hasonló eredményre vezetett Campisi és msainak (2004) és Ostwald és msainak (2003) tanulmánya, amennyiben a HPV prevalencia értékek a léziók malignus potenciáljával párhuzamosan növekedtek. Az egészséges szájnyálkahártya HPV hordozását illetően a feltalálási arányunk (4,2%) hasonlóan mondható Campisi és msai (2004) által leírt aránynak (5,6%).

Eltérés tapasztalható azonban a premalignus léziók tekintetében. Saját vizsgálati anyagunkban jóval magasabb arányban mutattunk ki az egyes léziókból (OLP: 32% és OL: 40,9%) HPV DNS-t, mint Campisi és msai (2004) (OLP:19,7%, OL: 17,6%) és mint Ostwald és msai (2003) (OLP:15,4%, OL: 22,2%) tanulmányukban, noha mind a mintavétel, mind a DNS kimutatás módja hasonló volt. Azonban a vírus kimutatás esetében a Campisi és msai (2004) által használt GP5 és GP6 primérek helyett a módosított kimutatási módszert alkalmaztuk (GP5+ és GP6+), ami érzékenyebb az előző módszerrel összehasonlítva, hiszen

alacsonyabb kópiaszámokat is képes detektálni. Ezen ok mellett még szóba jöhet az eltérő életstílus és genetikai háttér hatása a HPV megtelepedésére. Ezeknek a körülményeknek a tisztázása azonban nem volt célja munkánknak.

5.2.2. A HPV GENOTIPUSOK ELŐFORDULÁSA

Mind alacsony, mind magas rizikójú HPV típusok előfordultak az egyes léziókban. Jellemző módon a léziók malignus potenciáljának emelkedésével arányosan a fellelhető HPV típusok egyre inkább a magas onkogenitású genotípusokból kerültek ki. Jelen vizsgálatunkban a leggyakrabban a HPV 16 fordult elő, majd csökkenő mennyiségben a HPV 18, 11 és a 33. Ostwald és msai (2003) hasonló következtetésre jutottak, amennyiben a HPV 16 volt a leggyakoribb izolátum. Az ő esetükben a HPV 6/11 és a HPV 18 volt detektálható csökkenő frekvenciával. Azonban Campisi és msai (2004) esetében a leggyakrabban kimutatott típus a 18-as volt. Ez utóbbi tanulmány a HPV 18 előfordulásának dominanciájára azt a választ adta, hogy az eltérő földrajzi specificitás eltérő genetikai fogékonyságot tükröz. Korábban már görög populációban végzett felmérés hasonló eredményre jutott (Aggelopolou és msai, 1999). Ennek ellentmond viszont az a tény, hogy az utóbbi időben szicíliai populációban (1006 nő) végzett felmérésben szintén a HPV 16-ot találták a leggyakoribb előfordulásúnak (Ammatuna és msai, 2008). Így a lehetséges genetikai azonosság alapján történő megközelítés megkérdőjelezhető. Ennek tényleges tisztázására nagy populációt magába foglaló multicentrikus vizsgálatot kellene elvégezni.

5.2.3. A HPV DNS ELŐFORDULÁSA A KLINIKAI PARAMÉTEREK ÉS A PATOLÓGIAI JELLEMZŐK FÜGGVÉNYÉBEN

Jelen tanulmányunkban a HPV előfordulását a léziók klinikai megjelenése, a nem, a dohányzás és az életkor függvényében vizsgáltuk. Az erozív/atrófiás OLP magasabb HPV prevalenciával társult, mint a nem erozív/atrófiás, viszont más klinikai paraméterekkel nem mutatott semmilyen összefüggést. Az OL esetében a magas rizikójú OL (nem-homogén) előfordulása gyakoribbnak tűnt a fiatalabb páciensekben, azonban a HPV-vel semmilyen összefüggést nem lehetett kimutatni. Korábbi tanulmányok (Campisi és msai, 2004, és Ostwald és msainak 2003) semmilyen összefüggést nem tudtak feltárni az egyes léziók klinikai megjelenése és a HPV előfordulása között. Bár Campisi és msai (2004) vizsgálták a nem, az életkor, az alkohol fogyasztás és a dohányzás hatását a HPV jelenlétére, de csak a dohányzással találtak összefüggést, a többi paraméterrel nem.

A kópiaszámok tekintetében más tanulmányokkal összehasonlítást végezni nem tudtunk az ilyen jellegű tanulmányok hiánya miatt. Csak a cervix és a tonsilla tumorainak esetében vannak hozzáférhető eredmények a HPV kópiaszámok tekintetében. Számos korábbi vizsgálat eredményeképpen ezen tumorokban a HPV kópiaszám tízszerese, százszorosa is lehet az orális elváltozásokban tapasztaltak. Egyes szerzők vizsgálták a kópiaszám emelkedésének hatását a citológiai abnormalitások megjelenésére. Már a kópiaszámok tízszeres emelkedése lényeges különbségeket eredményezhet a citológiai képben (Constandinou-Williams et al, 2010). A cervix és a tonsilla tumorok esetén bizonyított a belőlük kialakuló karcinómák fertőzőes eredete (Grandics, 2006). Ezek kópiaszámait összehasonlítva nagyságrendi különbséget találunk. Az orális léziókban kimutatott vírusszám ezeknek legfeljebb az egytizedét éri el. Külön kiemelendő azonban, hogy az OLC HPV kópiaszáma kb. 100x-sa az OLP-ben és OL-ben kimutatott kópiaszámnak. Összegezve az előzőeket, bár az adatok rámutatnak a vírusfertőzés fontosságára, de arra is, hogy ez nem kizárólagos oka a szájüregi tumorok kialakulásának. Tehát a HPV előfordulásának progresszív emelkedése az egyre malignusabb léziókban, valamint a fokozatosan emelkedő malignizációs potenciál arra enged következtetni, hogy a HPV kiegészítő szerepet játszhat az orális elváltozások malignizációjának folyamatában. Másik elképzelhető magyarázat az lehet, hogy a léziók a malignizáció előrehaladtával egyre kedvezőbb környezetet teremtenek a HPV megtelepedésének (Hansson és msai, 2005; Herrero és msai, 2003; Kreimer és msai, 2005). Bármelyik magyarázat igaz, a HPV jelenléte akkor is prognosztikus jelentőséggel bír a malignizáció szempontjából. Az elsőként említett lehetőség tűnik valószínűbbnek, mivel a magas rizikójú HPV gyakoribb előfordulása, mint az alacsony rizikójú HPV-é. Ezt a megfigyelést és ezt a következtetést támasztják alá a korábbi tanulmányok is. A magas rizikójú HPV-k etiológiai szerepére utal az a tény is, hogy azokban a betegekben, akiknek a léziójában magas rizikójú HPV van jelen, ott az egészséges nyálkahártyáján is magas rizikójú HPV észlelhető. Ennek alapján úgy tűnik, hogy az egészséges nyálkahártya fertőzöttsége a lézió fertőzöttségétől függ. Az EBV esetében a léziók (OLC, OL és OLP) fertőzöttsége közel azonos mértékű volt a szomszédos ép szájnyálkahártyán talált vírus prevalenciával. Ez azt valószínűsíti, hogy a vírus előfordulása a szájnyálkahártyán független a léziók jelenlététől (Kis és msai, 2009).

A HPV kóroki szerepével kapcsolatban a módosított Koch posztulátumok alapján a következőket jelenthetjük ki: i) a vírus fertőzés kiválthatja a karcinóma kifejlődését. Jelenleg ezt a lehetőséget csak eset-kontroll tanulmányok próbálják valószínűsíteni, ii) a vírus genom kimutatható a tumoros sejtekből és a léziókból, iii) epidemiológiai összefüggés mutatható ki a

vírus jelenléte és a tumorok kifejlődése között, ix) kísérletesen kimutatható, hogy a vírus vagy a vírus fehérjéi képesek a sejt működést megváltoztatni *in vitro*, v) a vírus és a vírus proteinjei képesek tumor képződést indukálni kísérletes állatokban, vi) végső érvként kimutatható, hogy a profilaktikusan végzett HPV vakcináció képes a OLC prevalenciáját hosszútávon csökkenteni (Chaudhary és msai, 2009; Haverkos, 2004; Gorsky és msai, 2011; Syrjanen és msai, 2011). Az első pont bizonyításához longitudinális kohort vizsgálatot kellene elvégezni, az utolsó pont bizonyításához pedig viszonylag hosszú időtartamú követés szükséges (kb. 20 év vagy több).

A negyedik (ix)) ponthoz tartozik, hogy számos cito- és epigenetikai eltérés kóroki szerepét bizonyították be a premalignus léziók malignizációjának kialakulásában. Köztük szerepel a p53, a pRb funkciójának elvesztése, az apoptózis készség megszűnése és a telomeráz aktivitás csökkenése (Mithani és msai, 2007). Ezeket a sejtműködéseket a HPV az E6, E7 fehérjéi segítségével képes módosítani (Borbély és msai, 2006; Borbély és msai, 2007; Boulet és msai, 2007). Ennek alapján tehát feltételezhetjük, hogy a HPV-nek lehet kóroki szerepe az OLC kialakulásában. Kétséget kizáróan a vírus önmagában nem képes a tumorigenezis elindítására. Az egyéb rizikó faktorok jelenléte idézi elő a diszplázia kialakulását, ami pedig fokozhatja a HPV onkogenitását. Ennek a lehetőségét elsősorban a premalignus elváltozások segítségével lehetett tanulmányozni.

A HPV kóroki szerepének bizonyítása kiemelt fontossággal bír, amennyiben preventív stratégiák kidolgozását teszi lehetővé. A HPV elleni vakcináció alkalmazható lehet a HPV pozitív OLC tumorok kialakulásának megelőzésére. Ennek egyre nagyobb a jelentősége, mivel epidemiológiai vizsgálatok alapján állítható, hogy a HPV pozitív orális tumorok prevalenciája emelkedik (Ramquist és Dalianis, 2010). Másrészt a HPV pozitív orális tumorok jobb prognózissal bírnak a HPV negatívakkal összehasonlítva (Attner és msai, 2011).

A vakcináció hatásának fokozására az IgA termelés lehetséges útjait figyelembe kell venni. Az a tény, hogy a szelektív IgA-s betegek fele semmilyen, a megbetegedésre típusos tünetet nem mutat, rámutat arra tényre, hogy a védekezés nem kizárólag az IgA segítségével történik. Ezeknek az alternatív utaknak a feltárása a vakcináció hatásfokának fokozásához vezethet. Az eddig alkalmazott vakcinák hátránya az, hogy a mukózális védekezést nem fokozzák, vagyis a kórokozók kolonizációját nem képesek befolyásolni. Mint több más kórokozó esetében, a HPV esetében is a kolonizáció gátlása lenne a legfontosabb!

6. ÖSSZEFOGLALÁS

A szelektív IgA hiányos gyermekek orális elváltozásait külön tanulmányban nem vizsgálták. Ezért tanulmányunk célja az volt, hogy jellemezzük a szelektív IgA hiányos gyermekek szájnyálkahártya és fogazati állapotát. Vizsgálatunkban 34 IgA hiányos gyermek orális státuszát hasonlítottuk össze 111 életkorban és nemből is megfelelő egészséges gyermek szájüregi állapotával. Az összes gyermek az észak-kelet magyarországi régióból származott.

Szájnyálkahártya elváltozásokat csak a szelektív IgA hiányos csoportban vizsgáltuk. Érintettséget 10 (29%) esetben találtunk. A fogágy állapotát, a plakk és gingivális index-szel, illetve a klinikai szondázási mélységgel és a recesszió mértékével jellemeztük. Ezek összehasonlítása alapján nem találtuk szignifikánsan eltérőnek a csoportokat.

Szignifikáns különbséget találtunk azonban, a szelektív IgA hiányosok tejfogazatban jelentkező fogszuvasodásának mértékében az egészséges kontrolok fogszuvasodásának mértékével összehasonlítva. A szelektív IgA hiányosok esetében a fogszuvasodást jellemző dmft, dmfs indexek szignifikánsan magasabbak voltak. A maradó fogazat esetében ez az összefüggés nem volt kimutatható. Következtetésként azt mondhatjuk, hogy a szelektív IgA hiány, bár nem okoz az egészségesekétől eltérő típusú szájnyálkahártya elváltozásokat és fogágybetegséget, viszont növeli a tejfogazatban a fogszuvasodás rizikóját.

A másik tanulmányban a HPV lehetséges szerepét vizsgáltuk OLP, OL, és OLC- ből vett minták segítségével. Hatvanöt OLC, 44 OL és 119 OLP lézióból és 72 egészséges kontrolból vettem exfoliált sejteket. Az OLP-s elváltozásokat klinikai megjelenésük alapján a nagy esetszámra való tekintettel - további alcsoportokra osztottuk. Ötvennyolc nem erózió/atrófiás (nem EA) léziót és 61 erózió/atrófiás (EA) léziót tudtam különböztetni meg az OLP csoporton belül. Az erózió/atrófiás típus az irodalmi adatok alapján magasabb malignációs rizikóval bír. A lézióval rendelkező betegek egészséges szájnyálkahártyájáról is gyűjtöttünk exfoliált sejteket. A HPV DNS-t MY/GP polimeráz láncreakció (PCR) segítségével mutattuk ki. A vírusgenotípusokat restrikciós analízis segítségével azonosítottuk. A vírus kópiaszámát real time PCR segítségével határoztuk meg. A vírus prevalenciáját, kópiaszámát, ezek eloszlását az egyes elváltozásokban, illetve a lehetséges társuló rizikófaktorokat χ^2 teszt, t teszt és logisztikus regressziós analízis segítségével elemeztük. A HPV szignifikánsan gyakrabban fordult elő az egyes elváltozásokban, mint az egészséges

kontroll mintákban ($p < \text{vagy} = 0,001$ minden egyes összehasonlításban). A HPV előfordulási gyakorisága a léziók súlyosságával párhuzamosan nőtt (OLP: 32,8, OL: 40,9 és OLC: 47,7%).

A kópiaszámok nagysága egyértelműen az elváltozások súlyosságától függött. Az OLP és OL esetén a különbség nem volt szignifikáns. A HPV prevalencia a nem erózió/atrófiás és erózió/atrófiás OLP-s elváltozások esetén szignifikánsan eltért (22,4 és 42,6%). Az erózió/atrófiás OLP-ben és az OL-ben azonos a HPV előfordulásának gyakorisága és a kópiaszám is. Következtetesként levonhatjuk, hogy a HPV lehetséges szereppel bír a daganat megelőző léziók kialakulásában.

7. ÚJ EREDMÉNYEK

7.1. SZELEKTÍV IGA HIÁNY ÉS AZ ORÁLIS ELTÉRÉSEK ÖSSZEFÜGGÉSE.

1. Kimutattuk, hogy a szelektív IgA hiány nem jár kizárólag a kórformára jellemző orális elváltozással.
2. Az OLP megjelenése és a szelektív IgA hiány között nincsen közvetlen összefüggés
3. A szelektív IgA hiányos betegekben a fogszuvasodás fokozott rizikója a tejfogazattal rendelkező páciensek esetében jelenik meg.

7.2. PREKANCERÓZISOK ÉS AZ OLC, VALAMINT A HPV ELŐFORDULÁSÁNAK ÖSSZEFÜGGÉSEI

1. Vizsgálataink során munkacsoportunk találta a legmagasabbnak a HPV feltalálási arányt a vizsgált léziókban. A HPV prevalencia a léziók malignus potenciáljával emelkedett.
2. Eredményeink rámutatnak az ép szájnyálkahártya vírushordozásának jelentőségére. Az ép szájnyálkahártyán a vírus előfordulása nem tekinthető véletlenszerűnek, hanem minden esetben a lézió fertőzöttségének a következménye. Ez a tény felveti a vírus lehetséges szerepét a prekancerózisok kialakulásában.
3. Elsőként közöltünk az OLP, OL és OLC esetében a HPV kópiaszámokat.
4. Kimutattuk, hogy az OLP, OL és OLC vírushordozása az érintettek dohányzási szokásaival nem függ össze.

8. IRODALOMJEGYZÉK

1. Aggelopoulou EP, Skarlos D, Papadimitriou C, Kittas C, Troungos C: Human papilloma virus DNA detection in oral lesions in the Greek population. *Anticancer Res.* 1999; 19: 1391-1395.
2. Almadori G, Bussu F, Galli J és msai: Serum folate and homocystein levels in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 1006-1011.
3. Ammatuna P, Giovanelli L, Matranga D és msai: Prevalence of Genital Human Papilloma Virus Infection and genotypes among Young Women in Sicily, South Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 2002-2006.
4. Andreasen JO: Oral lichen planus. 1. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1968; 25: 31-42.
5. Anthony U, Munshi AK: Sibling versus maternal S. mutans levels as related to dental caries. *J Clin Pediatr Dent* 1997; 21: 145-150.
6. Arbeit JM, Howley PM, Hanahan D: Chronic estrogen-induced cervical and vaginal squamous carcinogenesis in human papillomavirus type 16 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 2930-2935.
7. Attner P, Du J, Näsman A és msai: Human papilloma virus and survival in patients with base of tongue cancer. *Int J Cancer* 2011; 128: 2892-2897.
8. Ault KA: Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. Clinical study. *Inf Dis Obs Gynec* 2006; Article ID 40470.
9. Axell T, Rundquist L: Oral lichen planus – a demographic study. *Community Dent Oral Epidemiol* 1987; 15: 52-56.
10. Bánóczy J, Csiba A: Occurrence of the epithelial dysplasia in oral leukoplakia. 1976; 42:766-774.
11. Bánóczy J, Sugár L: Longitudinal studies in oral leukoplakia. *J Oral Pathol* 1972; 1: 265-272.
12. Bánóczy J: Oral leukoplakia. Martinus Nijhoff Publishers. The Hague, 1982.
13. Baume LJ: ORCA team I on caries statistics. Directions for collecting and recording data on dental caries increments by means of serial examination. *Arch Oral Biol* 1961. 4: 217-223.
14. Bender IB, Bender AL: Dental observations in Gaucher disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 82: 650-659.
15. Benovitz NL: Pharmacological aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl J Med* 1988; 319: 1308-1330.
16. Benovitz NL: Pharmacology of nicotine: addiction and therapeutics. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 36: 597-613.
17. Berg M, Stenlund A: functional interactions between papillomavirus E1 and E2 proteins. *J Virol* 1997; 71: 3853-3863.
18. Bergström J, Preber H: The influence of tobacco smoking on the development of experimental gingivitis. *J Periodont Res* 1986; 21: 668-676.
19. Bernstein ML: Oral mucosal white lesions associated with excessive use of Listerine mouthwash. *Oral Surg* 1978; 46: 781-785.

20. Björkander J, Bake B, Oxelius VA, Hansson LA: Impaired lung function in patients with IgA deficiency and low levels of IgG2 or IgG3. *N Engl J Med* 1985; 313: 720-724.
21. Borbély AA, Murvai M, Kónya J és msai: Effects of human papillomavirus type 16 oncoproteins on surviving gene expression. *J Gen Virol* 2006; 87: 287-294.
22. Borbély AA, Murvai M, Szarka K és msai: Survivin promoter polymorphism and cervical carcinogenesis. *J Clin Pathol* 2007; 60: 303-306.
23. Boulet G, Horvath C, Vanden Broeck D és msai: Human papillomavirus: E6 and E7 oncogenes. *Int J Biochem Cell B* 2007; 39: 2006-2011.
24. Bouquot JE, Gorlin E: Leukoplakia, lichen planus, and other keratoses in 23,616 white americans over the age of 35 years. *Oral Surg* 1986; 61: 373-381.
25. Brown LR, Machler BF, Levy BM és msai: Comparison of the plaque microflora in immunodeficient and immunocompetent dental patients. *J Dent Res* 1979; 58: 2344-2352.
26. Campisi G, Giovanelli L, Aricò P és msai: HPV DNA in clinically different variants of oral leukoplakia and lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98: 705-711.
27. Chaudhary AK, Singh M, Sundaram S, Mehrotra R: Role of papillomavirus and its detection in potentially malignant and malignant head and neck lesions: updated review. *Head and Neck Oncology* 2009; 1: 22 doi: 10.1186/1758-3284-1-22.
28. Chen CP, Pan C, Kuo C és msai: Risk of oral non-malignant lesions associated with human papillomavirus infection, betel quid chewing, and cigarette smoking in Taiwan. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 57-61.
29. Chiang SL, Jiang SS, Wang YJ és msai: Characterization of arecoline-induced effects on cytotoxicity in normal human gingival fibroblasts by global gene expression profiling. *Toxicol Sci* 2007; 100: 66-74.
30. Cole MF, Arnold RR, Rhodes MJ, McGhee JR: Immune dysfunction and dental caries: a preliminary report. *J Dent Res* 1977; 56: 198-204.
31. Conley ME, Delacroix DL: Intravascular and mucosal immunoglobulin A: Two separate but related systems of the immune defence? *Ann Intern Med* 1987; 106: 892-899.
32. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A: Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group of Immunodeficiencies) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999; 93: 190-197.
33. Constandinou-Williams C, Collins SI, Roberts S, Young LS, Woodman CBJ, Murray PG: Is human papillomavirus viral load a clinically useful predictive marker: a longitudinal study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 832-837.
34. Cox M, Maitland N, Scully C: Human herpes simplex-1 and papillomavirus type 16 homologous DNA sequences in normal potentially malignant and malignant oral mucosa. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1993; 29B: 215-219.
35. Cripe T, Haugen T, Turk J és msai: Transcriptional regulation of the human papillomavirus 16 E6-E7 promoter by a keratinocyte-dependent enhancer, and viral E2 trans-activator and regressor gene products: Implications for cervical carcinogenesis. *EMBO J* 1987; 6: 3745-3753.
36. Cucille N, Nougarede R, Mechali F és msai: Functional interaction between the bovine papillomavirus type I. replicative helicase E1 and cyclin E-Cdk2. *J Virol* 1998; 72: 7255-7262.

37. Cullen AP, Reid R, Campion M, Lőrincz AT: Analysis of physical state of different human papillomavirus DNA's in intraepithelial and invasive cervical neoplasm. *J Virol* 1991; 65: 606-612.
38. Cunningham-Rundles C: Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2001; 21: 303-309.
39. Dahlén, G., Björkander, J., Gahnberg, L., Slots, J., Hanson LA: Periodontal disease and dental caries in relation to primary IgG subclass and other humoral immunodeficiencies. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 7-13.
40. Doorbar J, Ely S, Sterling J, McLean C, Crawford L: Specific integration between HPV-16 E1-E4 and cytokeratins results in collapse of the epithelial cell intermediate filament network. *Nature* 1991; 352: 824-827.
41. El-Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A és msai: Colonization of dental plaques. *Chest* 2004; 126: 1575-1582.
42. Fischman SL, Elstein D, Sgan-Cohen H, Mann J, Zimran A: Dental profile of patients with Gaucher disease. *BMC Oral Health* 2003; 3:4. <http://www.biomedcentral.com/1472-6831/3/4>.
43. Friedrich RE, Heiland M, El-Moawen T, Dogan A, Von Schrenk T, Löning T: Oral lichen planus in patients with chronic liver diseases. *Infection* 2003; 6: 383-386.
44. Funk J, Waga S, Harry J és msai: Inhibition of CDK activity and PCNA dependent DNA replication by p21 is blocked by interaction with the HPV 16 E7 onkoprotein. *Genes Dev* 1997; 11:2090-2100.
45. GISED (Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia): Lichen planus and liver diseases: a multicentre case-control study. *BMJ* 1990; 300: 227-230.
46. Glavind L, Loe H: Errors in the clinical assessment of periodontal destruction. *J Periodontol Res* 1967; 2: 180-184.
47. Gorsky M, Epstein JB: Oral lichen planus : malignant transformation and human papilloma virus: a review of potential clinical implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 111: 461-464.
48. Grandics P: Cancer: a single disease with a multitude of manifestations? *J Carcinog* 2003; 2: 9. <http://www.carcinogenesis.com/content/2/1/9>
49. Grandics P: The cancer stem cell: evidence for its origin as an injured autoreactive T cell. *Mol Cancer* 2006; 14: 5:6.
50. Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI és msai: Hyper IgE syndrome with recurrent infections- an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* 1999; 340: 692-702.
51. Haffajee AD, Socransky SS: Relationship of cigarette smoking to the subgingival microbiota. *J Clin periodontol* 2001; 33: 241-253.
52. Hammarström L, Lönnquist B, Ringdén O, Smith CIE, Wiebe T: Transfer of IgA deficiency to a bone marrow grafted to a patient with aplastic anaemia. *Lancet* 1985; 1:778-781.
53. Hammarström I, Vorechovsky I, Webster D: Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* 2000; 120: 225-231.
54. Hansson BG, Rosenquist K, Antonsson A és msai: Strong association between infection with human papillomavirus and oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: A population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Oto-Laryngol* 2005; 125: 1337-1344.
55. Haverkos HW: Viruses, chemicals and co-carcinogenesis. *Oncogene* 2004; 23: 6492-6499.

56. Herrero R, Castellsague X, Pawlita M és msai: Human papillomavirus and oral cancer: The International Agency for Research on Cancer Multicenter Study. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1772-1783.
57. Hoory T, Monie A, Gravitt P, Wu TC: Molecular epidemiology of Human Papillomavirus. *J Formos Med Assoc* 2008; 107: 198-217.
58. (<http://hu.wikipedia.org/wiki/HPV>)
59. Jackson S, Harwood C, Thomas M, Banks L, Storey A: Role of Bak in UV-induced apoptosis in skin cancer and abrogation by HPV E6 protein. *Genes Dev* 2000; 14: 3065-3073.
60. Jeon S, Allen-Hoffmann BL, Lambert PF: Integration of human papillomavirus type 16 into the human genome correlates with the selective growth advantage of cells. *J Virol* 1995; 69: 2989-2997.
61. Jorgenssen GH, Arnlaugsson S, Theodors A, Ludviksson BR: Immunglobulin A deficiency and oral health status: a case-control study. *J Clin Periodontol* 2010; 37: 1-8.
62. Kenney EB, Kraal JH, Saxe SR, Jones J: The effect of cigarette smoke on human on human oral polymorphonuclear leukocytes. *J Periodontol Res* 1977; 12: 227-234.
63. King M, Chatelain K, Farris D és msai: Oral squamous cell carcinoma proliferative phenotype is modulated by proanthocyanidins: a potential prevention and treatment alternative for oral cancer. *BMC Complementary and alternative medicine* 2007; 7:22. <http://www.biomedcentral.com/1472-6882/7/22>
64. Kis A, Fehér E, Gáll T és msai: Epstein-Barr virus prevalence in oral squamous cell cancer and in potentially malignant oral disorders in an eastern Hungarian population. *Eur J Oarl Sci* 2009; 117: 536-540.
65. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P és msai: Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: A systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 467-475.
66. Krutchkoff DJ, Eisenberg E: Lichenoid dysplasia: a distinct hystopathologic entity. *Oral Surg* 1985; 30: 308-315.
67. Krutchkoff DJ,, Cutler L, Laskowski S: Oral lichen planus: the evidence regarding potential malignant transformation. *J Oral Pathol* 1978; 7:1-7.
68. Kurobane I, Riches PG, Sheldon J, Jones S, Hobbs JR: Incidental correction of severe IgA deficiency by displacement bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7: 494-495.
69. Laeijendecker R, Dekker SK, Burger PM, Mulder PGH, Van Joost T, Neumann MHA: Oral lichen planus and allergy to dental amalgam restorations. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1434-1438.
70. Larmas M, Mäkinen KK, Scheinin A: Turku sugar studies. III. An intermediate report on the effect of sucrose, fructose an d xylitol diets in the numbers of salivary lactobacilli, candida and streptococci. *Acta Odont Scand* 1974; 32: 423-433.
71. Leggott PJ, Buchanan SA, Robertson PR: Oral features of immune disorders. *J Dent Res Spec Issue* 741: 138. Abstr.
72. Legler DW, McGhee RJ, Lynch DP és msai: Immunodeficiency disease and dental caries in man. *Arch Oral Biol* 1981; 26: 905-910.
73. Lehner T, Russel MW, Caldwell J: Immunization with a purified protein from *Streptococcus mutans* against dental caries in Rhesus monkeys. *Lancet* 1980; 3: 995-996.

74. Loos BR, Roos MT, Schellekens PT, van der Velden U, Miedema F: Lymphocyte numbers and function in relation to periodontitis and smoking. *J Periodontol* 2004; 75: 557-564.
75. Lovas JGL, Harsányi BB, El Geneidy AK: Oral lichenoid dysplasia: a clinicopathologic analysis. *Oral Surg* 1989; 63: 57-63.
76. Loe H, Silness J: Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odont Scand* 1963; 21: 533-551.
77. Lukac J, Brozovic S, Vucicevic-Boras V, Mravak-Stipetic M, Malenica B, Kusic Z: Serum autoantibodies to desmoglein 1 and 3 in patients with oral lichen planus. *Croat Med J* 2006; 47: 53-58.
78. MacFarlane GD, Herzberg MC, Wolff LF, Hardie NA: Refractory periodontitis associated with abnormal polymorphonuclear leukocyte phagocytosis and cigarette smoking. *J Periodontol* 1992; 63: 908-913.
79. McLaughlin-Drubin ME, Munger K: Viruses associated with human cancer. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1782: 127-150.
80. Meyer MS, Joshipura K, Giovanucci E, Michaus DS: A review of the relationship between tooth loss, periodontal disease and cancer. *Cancer Causes Controll* 2008; 19: 895-907.
81. Miller CS, Johnston BM: Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinomas: a meta-analysis 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91: 622-635.
82. Misra C, Majumder M, Bajaj S, Ghosh S, Roy B, Roychoudhury S: Polymorphisms at p53, p73, and MDM2 loci modulate the risk of tobacco associated leukoplakia and oral cancer. *Mol Carcinog* 2009; 48: 790-800.
83. Mithani SK, Mydlarz WK, Grumbine FL és msai: Molecular genetics of premalignant oral lesions. *Oral Dis* 2007; 13: 126-133.
84. Ng PP, Ng SK, Chang HH: Pemphigus foliaceus and oral lichen planus in a patient with systemic lupus erythematosus and thymoma. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23:181-184.
85. Norhagen-Engström G, Engström PE, Hammarström L, Smith CTE: Oral conditions in individuals with selective immunoglobulin A deficiency and common variable immunodeficiency. *J Periodontol* 1992; 63: 984-989.
86. Ostwald C, Muller P, Barten M és msai: Human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas and normal mucosa. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 220-225.
87. Ostwald C, Rutsatz K, Schweder J, Schmidt W, Gundlach K, Barten M: Human papillomavirus 6/11, 16 and 18 in oral carcinomas and benign oral lesions. *Med Microbiol Immunol* 2003; 192: 145-148.
88. Oxelius VA, Laurell AB, Linqvist B és msai: IgG subclasses in selective IgA deficiency. *N Engl J Med* 1985; 304: 1476-1477.
89. Parkin DM: The global health burden of infection associated cancer int he year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118: 3030-3044.
90. Pass F, Reissig M, Shah KV, Eisinger M, Orth G: Identification of an immunologically distinct papillomavirus from lesions of epydermodysplasia verruciformis. *J Natl cancer Inst* 1977; 59: 1107-1112.
91. Petruzzi M, De Benedettis M, Carriero C, Giardino C, Parisi G, Serpico R: Oro-vaginal-vulvar lichen planus: report of two new cases. *Maturitas* 2005; 50: 140-150.

92. Petti S, Scully C: Association between different alcoholic beverages and leukoplakia among non- to moderate-drinking adults: a matched case-control study. *Eur J Cancer* 2006; 42:521-527.
93. Pindborg JJ, Jolst O, Renstrup G, Roed-Petersen B: Studies on oral leukoplakia, a preliminary report on the period prevalence of malignant transformation in leukoplakia based on a follow-up study of 248 patients. *J Am Dent Assoc* 1968; 78: 767-771.
94. Porter SR, Scully C: Orofacial manifestations in primary immunodeficiencies involving IgA deficiency. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 117-119.
95. Ramón-Fluixá C, Bagán-Sebastián J, Milián-Masanet M, Scully C: Periodontal status in patients with oral lichen planus: a study of 90 cases. *Oral Dis* 1999; 5:303-306.
96. Ramquist T, Dalianis T: Oropharyngeal cancer epidemic and human papilloma virus. *Emerging Infectious Diseases* 2010; doi: 10.3201/eid1611.100452
97. Robertson PB, Wright TE, Mackler BF, Lenertz DM, Levy BM: Periodontol status of patients with abnormalities of the immune system. *J Periodontol Res* 1978; 13: 37-45.
98. Robertson PB, Mackler BF, Wright TE, Levy BM: Periodontal status of patients with abnormalities of the immune system. II. Observations over a 2-year period. *J Periodontol* 1980; 51: 70-73.
99. Rodler J, Zajkás G: Hungarian cancer mortality data and food availability in the last four decades of the 20th century. *Nutr Metabol* 2002; 46: 49-56.
100. Roed-Petersen B, Pindborg JJ: A study of Danish snuff-induced oral leukoplakia. *J Oral Pathol* 1973; 2: 301-313.
101. Salvi GE, Brown CE, Fujihashi K és msai: Inflammatory mediators of the terminal dentition in adult and early onset periodontitis. *J Periodontal Res* 1998; 33: 212-225.
102. Sang B, Barbarosa M: Single amino acid substituents in „low risk” human papillomavirus (HPV) type 6 E7 protein enhances features characteristics of the „high risk” HPV E7 oncoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 8063-8067.
103. Schneider A: Natural history of genital papillomavirus infections. *Intervirology* 1994; 37: 201-214.
104. Scott JM, Weir DG: Folic acid, homocystein and one-carbon metabolism, a review of essential biochemistry. *J Cardiovasc Risk* 1998; 5: 223-227.
105. Shamanin V, zur Hausen H, Lavergne D és msai: Human papillomavirus infections in nonmelanoma skin cancers from renal transplant recipients and nonimmunocompromised patients. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 802-811.
106. Silness J, Loe H: Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Arch Odont Scand* 1964; 22: 112-135.
107. Singh VN, Gaby SK: Premalignant lesions: role of antioxidant vitamins and β -carotene in risk reduction and prevention of malignant transformation. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 386S-390S.
108. Slots J, Feik D, Rams DE: Prevalence and antimicrobial susceptibility of Enterobacteriaceae, Pseudomonadaceae and Acetivobacter in human periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1990; 5: 149-154.
109. Squier CA, Cox P, Hall BK: Enhanced penetration of nitrosomonicotine across oral mucosa in the presence of ethanol. *J Oral Pathol* 1986; 15: 276-279.

- 110.Szőke J, Petersen PE: Epidemiológiai vizsgálatok a hazai 18 éves populációban. Fogorv Szle 2001; 94: 185-190.
- 111.Szőke J, Petersen PE: A hazai felnőtt és időskorú lakosság orális egészségi állapota az ezredfordulón. Fogorv Szle 2004; 97: 219-226.
- 112.Stack WE, Taubman MA, Tsukuda T, Smith DJ, Ebersole JL, Kent R: Dental caries in congenitally athymic rats. Oral Microbiol Immunol 1990; 5: 309-314.
- 113.Straight S, Hinkle P, Jewers R és msai: The E5 onkoprotein of human papilloma virus type 16 transforms fibroblasts and effects downregulation of the epidermal growth factor receptors in keratinocytes. J Virol 1993; 67: 4521-4532.
- 114.Syrjänen S, Lodi G, von Bültzingslöwen I és msai: Human papillomavirus in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. Oral Dis 2011; 17 (Suppl. I): 58-72.
- 115.Tar I, Nemes É, Nemes J, Alberth M, Keszthelyi G: A nyálimmunoglobulinok (szekretoros IgA, IgM, IgG) mennyiségének és a cariesprevalencia közötti összefüggés vizsgálata deficienciákban (primer B-sejt). Fogorv Szle 1999; 92: 331-338.
- 116.Tremaine R, Adam JE, Orizaga M: Morphea coexisting with lichen sclerosus et atrophicus. Int J Dermatol 1990; 29:486-489.
- 117.Turek LP: The structure, function, and regulation of papillomaviral genes in infection and cervical cancer. Adv Virus Res 1994; 44. 305-356.
- 118.Urbizo-Vélez J, Rodriguez Pérez I, Albrecht M, Bánóczy J: Comparative histological studies in oral lichen planus. Acta Morphol Hung 1990; 38: 71-81.
- 119.Vogelstein B, Lane D, Levine A: Surfing the p53 network. Nature 2000; 408: 307-310.
- 120.Waldron CA: Oral epithelial tumors. In Gorlin RJ and Goldman HM editors: Thoma's oral pathology, ed 6, St. Louis, 1970. The CV Mosby Co. p. 813.
- 121.WHO registry: Health status overview for countries of Central and Eastern Europe that candidates for accession to the European Union. <http://www.euro.who.int/eprise/main>
- 122.Woroniecka M, Ballow M: Office evaluation of children with recurrent infection. Pediatr Clin North Am 2000; 47:1211-1124.
- 123.Yldirim B, Sengüven B, Demir C: Prevalence of herpes simplex, Epstein-Barr and human papilloma viruses in oral lichen planus. Oral Cir Bucal 2011; 16: e170-174.
- 124.Zijng V, van Leeuwen MBM, Degener JE és msai: Oral biofilm architecture on natural teeth. PLoS ONE 2010; 5: e9321. doi: 10.1371/journal.pone.0009321
- 125.zur Hausen H: Papillomavirus infections-major cause of human cancers. Biochim biophys Acta 1996; 1288: 755-778.

Iktatószám: DEENKÉTK /51/2011.
Tételszám:
Tárgy: Ph.D. publikációs lista

Jelölt: Tar Ildikó

Neptun kód: BNNQ4J

Doktori Iskola: Fogorvostudományi Doktori Iskola

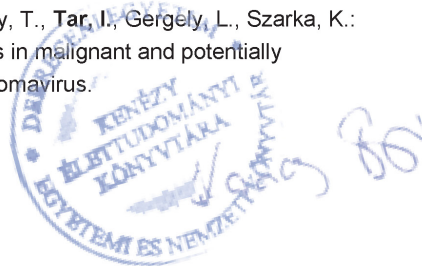
A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Tar I., Nemes É., Nemes J., Alberth M., Keszthelyi G.: A nyálimmunoglobulinok (szekretoros IgA, IgM, IgG) mennyiségének és a cariesprevalencia közötti összefüggés vizsgálata deficienciákban (primer B-sejt).
Fogorv. Szle. 92 (11), 331-338, 1999.
2. Tar, I., Kiss, C., Maródi, L., Márton, I.: Oral and dental conditions of children with selective IgA deficiency.
Pediatr. Allergy Immunol. 19 (1), 33-36, 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00575>
IF:2.723
3. Szarka, K., Tar, I., Fehér, E., Gáll, T., Kis, A., D. Tóth, E., Boda, R., Márton, I., Gergely, L.: Progressive increase of human papillomavirus carriage rates in potentially malignant and malignant oral disorders with increasing malignant potential.
Oral Microbiol. Immunol. 24 (4), 314-318, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-302X.2009.00516.x>
IF:2.336
4. Tar I., Márton I.: Az orális lichen planus: Bizonyosságok és kétségek.
Fogorv. Szle. 102 (3), 103-109, 2009.



További Közlemények

5. Hegedűs C., Kalas A., **Tar I.**: Kombinált elhorgonyzású (adhéziós kar, inlay, onlay, overlay, korona) rögzített fogpótlások alkalmazása és túlélésének vizsgálata.
Fogorv. Szle. 91 (4), 99-105, 1998.
6. **Tar I.**, Bágyi K., Radics T., Márton I.: Odontogén gócszűrésre beutalt betegek vizsgálata.
Fogorv. Szle. 92 (10), 295-300, 1999.
7. Radics T., **Tar I.**, Bágyi K., Márton I.: A periapicalis laesiók típusainak prevalenciája, a szövettani értékelés jelentősége.
Fogorv. Szle. 93 (4), 108-114, 2000.
8. **Tar I.**, Martos R.: A fogágybetegségek és az általános szervi megbetegedések összefüggése: Összefoglaló referátum.
Fogorv. Szle. 95 (2), 73-77, 2002.
9. Radics, T., Kiss, C., **Tar, I.**, Márton, I.: Interleukin-6 and granulocytemacrophage colony-stimulating factor in apical periodontitis: Correlation with clinical and histologic findings of the involved teeth.
Oral Microbiol. Immunol. 18 (1), 9-13, 2003.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-302X.2003.180102.x>
IF:1.242
10. Szladek, G., Juhász, A., Kardos, G., Szőke, K., Major, T., Sziklai, I., **Tar, I.**, Márton, I., Kónya, J., Gergely, L., Szarka, K.: High co-prevalence of genogroup 1 TT virus and human papillomavirus is associated with poor clinical outcome of laryngeal carcinoma.
J. Clin. Pathol. 58 (4), 402-405, 2005.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2004.022103>
IF:2.17
11. Fehér, E., Gáll, T., Murvai, M., Kis, A., Boda, R., Sápy, T., **Tar, I.**, Gergely, L., Szarka, K.: Investigation of the occurrence of torque tenovirus in malignant and potentially malignant disorders associated with human papillomavirus.
J. Med. Virol. 81 (11), 1975-1981, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.21627>
IF:2.47



12. Kis, A., Fehér, E., Gáll, T., **Tar, I.**, Boda, R., D. Tóth, E., Méhes, G., Gergely, L., Szarka, K.: Epstein-Barr virus prevalence in oral squamous cell cancer and in potentially malignant oral disorders in an eastern Hungarian population.
Eur. J. Oral. Sci. 117 (5), 536-540, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0722.2009.00660.x>
IF:1.956
13. Marincsák, R., Tóth, I.B., Czifra, G., Márton, I., Redl, P., **Tar, I.**, Tóth, L., Kovács, L., Bíró, T.: Increased expression of TRPV1 in squamous cell carcinoma of the human tongue.
Oral Dis. 15 (5), 328-335, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1601-0825.2009.01526.x>
IF:1.922
14. Miltényi, Z., Tóth, J., Gonda, A., **Tar, I.**, Remenyik, É., Illés, Á.: Successful immunomodulatory therapy in castleman disease with paraneoplastic pemphigus vulgaris.
Pathol. Oncol. Res. 15 (3), 375-381, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12253-008-9133-x>
IF:1.152
15. Simon, Z., **Tar, I.**, Gáll, K., Ivancsó, B., Szabó, J., Illés, Á.: Late Effect of the Cervical Irradiation on Periodontal Status and Cariogen Flora in Hodgkin Lymphoma Patients.
ISRN Hematology. 2011, 5.p., 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5402/2011/823926>

A DEENK Kenézy Élettudományi Könyvtár a Jelölt által a Publikációs Adatbázisba feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2011.06.01



10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetemet szeretném kifejezni Prof. Dr. Márton Ildikónak és Dr. Szarka Krisztinának és munkatársainak lelkiismeretes segítő munkájukért. Továbbá minden olyan szerzőtársamnak is, akiknek a munkája nélkül ez a dolgozat nem jöhetett volna létre.