

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Az autológ hemopoetikus őssejt-transzplantáció kapcsán
kialakuló orális mucositis etiológiai faktorai,
megelőzésének és kezelésének lehetséges alternatívái**

Dr. Gebri Enikő Zsuzsa

Témavezetők: Prof. Dr. Kiss Attila

Prof. Dr. Hortobágyi Tibor



**DEBRECENI EGYETEM
Laki Kálmán Doktori Iskola**

Debrecen, 2021

Tartalom

1	Rövidítések jegyzéke	5
2	Bevezetések és célkitűzések	16
3	Elméleti háttér	17
3.1	A hemopoetikus őssejt-transzplantáció (HSCT).....	17
3.1.1	A HSCT általános jellemzői. Lépések	19
3.1.2	A HSCT főbb fogászati-szájsebészeti vonatkozásai. Általános megfontolások.	23
3.2	A HSCT során kialakuló mucosa barrier sérülés (MBI), az oralis mucositis (OM) ..	26
3.2.1	Az OM pathobiológiája	26
3.2.2	Az OM klasszifikációja	33
3.2.3	Az OM rizikótényezői	38
3.2.4	Az OM megelőzési és kezelési alternatívái	45
3.2.5	Az OM biomarkerei.....	66
3.3	Az oralis immunitás főbb pillérei.....	70
3.4	Nemi hormonok hatása a szájüreg fiziológiájára	76
3.5	A nyál szekretoros immunglobulin A (sIgA) és a szérum immunglobulin A (IgA) szerepe a mucosalis védekezésben	79
3.5.1	Az sIgA és IgA szerkezeti felépítése.....	79
3.5.2	Szintézis és transzport	82
3.5.3	Funkció	85
3.5.4	Immunglobulinok glikozilációjának jelentősége	88
3.6	Osteopontin (OPN).....	90
3.6.1	Az OPN szerepe a tumorgenezisben, progresszióban, metasztázisképzésben és az őssejt-homeosztázis szabályozásában	92
3.6.2	Az OPN jelentősége a gyulladásos folyamatokban és a mucosalis védekezésben	96
3.7	Az oralis és perifériás vér engraftment fogalma és jelentősége.....	101
4	Anyagok és módszerek	104
4.1	Retrospektív analízisben résztvevő betegek, a vizsgálat tervezése.....	104
4.2	Prospektív vizsgálatainkban résztvevő betegek, a vizsgálat tervezése	109
4.3	Perifériás vér és nyugalmi kevert nyál gyűjtése.....	114
4.4	Nyugalmi kevert nyál és szérum 17- β -ösztadiol (E2) és progeszteron (P4) szintjének meghatározása	116
4.5	Szérum IgA és nyugalmi kevert nyál sIgA vizsgálata.....	116
4.5.1	Szérum IgA mennyiségének meghatározása	116
4.5.2	Nyugalmi kevert nyál sIgA mennyiségének meghatározása	116
4.5.3	Z(IgA1) affibody előállítás	117

4.5.4	IgA kifogás	117
4.5.5	N-glikán felszabadítás és flouorofór jelölés	117
4.5.6	Exoglikozidáz alapú N-glikán szekvenálás	118
4.5.7	Kapilláris elektroforézis	118
4.6	Nyugalmi kevert nyál és szérumban OPN szint meghatározása	118
4.7	Szérumban CRP és LDH meghatározása	119
4.8	Az orális mucosális és perifériás vér abszolút neutrophil granulocyták mennyiségének meghatározása. Orális és perifériás vér engraftment vizsgálata	119
4.9	Statisztikai analízis	120
5	Eredmények	122
5.1	Retrospektív adatelemzés	122
5.1.1	Elsődleges eredmények	122
5.1.2	APSCT-n áteső 85 beteg adatainak másodlagos eredményei	126
5.1.3	Átlagos túlélés és az ulceratív mucositis kapcsolata	127
5.2	Az OM megoszlása a prospektív vizsgálatban résztvevő betegek körében	128
5.3	Szérumban és nyugalmi kevert nyál E2 és P4 szintjének változása a vizsgált kontroll csoportokban és APSCT alatt.....	129
5.4	Szérumban IgA és nyugalmi kevert nyál sIgA vizsgálata.....	131
5.4.1	Szérumban IgA és nyugalmi kevert nyál sIgA mennyiségének változása APSCT alatt	131
5.4.2	Az OM súlyosságának összefüggése a szérumban IgA és a nyál sIgA mennyiségével	131
5.4.3	Kontroll és APSCT-n áteső betegek szérumban IgA totál N-glikán profiljának összehasonlítása.....	133
5.4.4	Kontroll és APSCT-n áteső betegek nyál sIgA totál N-glikán profiljának összehasonlítása.....	137
5.4.5	A sziálsavas és neutrális glikánok arányának vizsgálata szérumban és nyálban	140
5.5	Osteopontin vizsgálata.....	143
5.5.1	Szérumban osteopontin szint alakulása a vizsgált kontroll csoportban és APSCT-n áteső betegek körében	143
5.5.2	Nyál osteopontin szint alakulása a vizsgált kontroll csoportban és APSCT-n áteső betegek körében.....	144
5.5.3	CRP szint változása az APSCT alatt	147
5.5.4	További korreláció analízisek eredményei	147
5.6	Nyugalmi kevert nyál mennyiségének változása az APSCT során	148
5.7	Orális és perifériás vér engraftment viszonyának vizsgálata.....	150
6	Megbeszélés	156

6.1	A női nem független prognosztikus szerepe az APSCT során kialakuló orális mucositisben.....	156
6.1.1	A szérum LDH prognosztikus értéke ulceratív mucositisben	156
6.1.2	A neutrophil engraftment és az orális mucositis kapcsolata.....	157
6.1.3	A női nem prediktív szerepe	158
6.1.4	Nemi hormonok hatása az orális epitheliumra.....	159
6.1.5	Nemi hormonok hatása a parodontiumra és az orális mikrobiomra	160
6.1.6	Nemi hormonok hatása a nyálmirigyekre és a termelt nyálra	161
6.1.7	Nemi hormonok hatása az orális immunitásra	161
6.1.8	Konklúzió	162
6.2	A szérum és nyál IgA N-glikozilációs változása, mint lehetséges biomarker orális mucositisben.....	162
6.2.1	Szérum IgA csökkenése APSCT során	162
6.2.2	Nyál szekretoros IgA szekréciós rátájának csökkenése APSCT alatt.....	163
6.2.3	Szérum IgA totál N-glikán profil változása.....	163
6.2.4	Nyál IgA totál N-glikán profil változása	164
6.2.5	Sziálsavas és neutrális struktúrák arányának változása szérumban és nyálban	165
6.2.6	Konklúzió	166
6.3	Nyál osteopontin, mint potenciális biomarker orális mucositisben	166
6.3.1	Szérum osteopontin változása a kontrollcsoportban és az APSCT során	167
6.3.2	Nyál osteopontin alakulása a kontroll csoportban és APSCT során	168
6.3.3	Korrelációk	170
6.3.4	Konklúzió	170
6.4	A nyugalmi kevert nyál változása a kontroll csoportban és az APSCT alatt	170
6.5	Orális és perifériás vér engraftment	171
7	Összefoglalás	173
8	Summary	175
9	Új tudományos eredmények	176
10	Tárgyszavak	177
11	Irodalomjegyzék	178
12	Köszönetnyilvánítás	216
13	Támogatások	218
14	Publikációs lista	219
15	Az értekezés tárgykörében elhangzott előadások és poszterek	221
16	Függelék	227

1 Rövidítések jegyzéke

5-FU 5-fluorouracil

ABI anaerob véráram fertőzés (**anaerob blood stream infection**)

AID autoimmun betegség

ALL akut limfoid leukémia

AML akut mieloid leukémia

AMP antrum mucosal protein-18

ANC abszolút neutrophil granulocyta szám (**absolute neutrophil count**)

ANOVA varianciaanalízis (**analysis of variance**)

AP1 aktivátor protein 1

APC antigén prezentáló sejtek (**antigene presenting cell**)

APD autoimmun progeszteron dermatitis

APSCT autológ perifériás őssejt-transzplantáció

APTS 8-amino-pirin-1,3-triszulfonsav

ATG anti-thymocyta globulin

Ba basophil granulocyta

BAX Bcl-2-asszociált X protein

BCA assay **B**icinchoninic acid *assay*

BCL2 **B**-cell lymphoma 2

BE perifériás vér neutrophil engraftment (**blood engraftment**)

BEAM bischloronitrosourea, etopozid, cytosin arabinozid, melphalan

β2-mikroglobulin béta-2-mikroglobulin

BMD ásványi csontsűrűség (**b**one **m**ineral **d**ensity)

BMF csontvelő-elégtelenség (**b**one **m**arrow **f**ailure)

BMI testtömeg index (**b**ody **m**ass **i**ndex)

BPIFA-1 **BPI** Fold Containing Family **A** Member **1**

BSA testfelszín (**b**ody **s**urface **a**rea)

BSP-1 csont szialoprotein 1 (**b**one **s**ialoprotein-1)

BTC betacellulin

CAFs tumor-asszociált fibroblasztok (**c**ancer-**a**ssociated **f**ibroblasts)

CALGB Cancer and Leukaemia Group B

CE-LIF lézer-indukált detektorral ellátott kapilláris elektroforézis (**c**apillary **e**lectrophoresis with **l**aser-**i**nduced **f**luorescence)

CI konfidencia intervallum (**c**onfidence **i**nterval)

CHX klórhexidin-diglükonát (**chl**or**h**exidine gluconate)

CLL krónikus limfoid leukémia

CML krónikus mieloid leukémia

CONS koaguláz-negatív staphylococcus

COPD krónikus obstruktív tüdőbetegség (**c**hronic **o**bstructive **p**ulmonary **d**isease)

COX-2 ciklooxygenáz-2

CR komplett remisszió (**c**omplete **r**emission)

CRP c-reaktív protein

CSF kolónia stimuláló faktor (**colony stimulating factor**)

DAMP endogén veszély-asszociált molekuláris mintázat (**damage-associated molecular patterns**)

DCs dendritikus sejtek (**dendritic cells**)

DDR DNS károsodásra adott válasz (**DNS damage response**)

DE KK Debreceni Egyetem Klinikai Központ

Dg diagnózis

DHAP dexamethason, nagy dózisú cytosin arabinosid, platidium

DLBCL diffúz nagy B-sejtes limfóma

DMS napi mucositis score (**daily mucositis score**)

E2 17- β -ösztadiol

EBMT Európai Csontvelő Transzplantációs Bizottság (The **E**uropean Society for **B**lood and **M**arrow **T**ransplantation)

ECLIA assay elektrokémiai lumineszcencia (**electrochemiluminescence immunoassay**)

ECM extracelluláris mátrix

EGF epidermális növekedési faktor

EKG elektrokardiográfia

ELISA enzimhez kötött immunszorbens próba (**enzyme-linked immunosorbent assay**)

EM enterális mucositis

Eo eosinophil granulocytá

EPO eritropoetin

ER- α ösztrogén receptor- α

ER- β ösztrogén receptor- β

ESR eritrocita szedimentációs ráta

ETA-1 early T lymphocyte activation 1

FA2BG2S2 core fukozilált, szialilált biantennáris glikán

Fab antigen kötő fragment (**antigen-binding fragment**)

Fc crystalizable fragment

FDA Food and Drug Administration

FGF fibroblaszt növekedési faktor

FGF-20 velsifermin

GCF gingivais sulcus folyadék (**gingival crevicular fluid**)

G-CSF granulocita kolónia stimuláló faktor (**granulocyte colony stimulating factor**)

GI gastrointestinalis

GM-CSF granulocita–makrofág kolónia stimuláló faktor (**granulocyte macrophage colony stimulating factor**)

GU glikóz egység (**glucose unit**)

GVHD graft-versus-host betegség (**graft-versus host disease**)

HA hialuronsav (**hyaluronic acid**)

HC nehéz lánc (**heavy chain**)

HG thalassemia és 'sickle cell' betegség

hKGF-1 humán rekombináns keratinocita növekedési faktor-1 (**human recombinant keratinocyte growth factor**)

HL Hodgkin limfóma

HLA humán leukocita antigén

HMGB1 high-mobility group box 1

HPIC Halt Protease Inhibitor Coctail

HPLC nagy teljesítményű folyadékkromatográfia (**high performance liquid chromatography**)

HRT hormonpótló terápia (**hormon replacement therapy**)

HSCT hemopoetikus őssejt-transzplantáció (**hematopoietic stem cell transplantation**)

HSV1 herpes simplex vírus 1

ICA-1 islet cell autoantigen 1

IDM veleszületett anyagcsere betegségek

IDRs Innate Defense Regulators

IECs intestinalis epithel sejtek (**intestinal epithel cells**)

Ig immunglobulin A, D, E, G, M

IGF-I inzulinszerű növekedési faktor-I (**insulin-like growth factor I**)

IGF-II inzulinszerű növekedési faktor-II (**insulin-like growth factor II**)

IL-1 β interleukin 1-béta

IL interleukin 1, 2, 6, 8, 10, 11, 12, 17, 18, 21, 22, 23, 25

ILC veleszületett limfoid sejtek (**innate lymphoid cell**)

IMWG Nemzetközi Myeloma Munkacsoport (**International Myeloma Working Group**)

iOPN intracellularis OPN

ISOO International Society of Oral Oncology

JACIE The Joint Accrediation Committee ISCT-Europe

JNKs c-JUN N-terminális kinázok

KGF keratinocita növekedési faktor (**k**eratinocyte **g**rowth **f**actors)

KGF-2 repifermin keratinocita növekedési faktor-2 (**k**eratinocyte **g**rowth **f**actor-2)

LC könnyű lánc (**l**ight **c**hain)

LDH laktát-dehidrogenáz

LED fénykibocsátó dióda (**l**ight-**e**mitting **d**iodes)

LFA-1 (**l**ymphocyte **f**unction-**a**ssociated **a**ntigen 1)

Lgr5 Leucine-rich repeat-containing G-protein coupled receptor 5

LLLT Lágylézer terápia (**l**ow **l**evel **l**aser **t**herapy)

Ly limfocita

Mac-1 makrofág -1 antigén (**m**acrophage-**1** antigen)

MAPK mitogén-aktivált protein kináz

MASCC Multinational Association of Supportive Care in Cancer

MBI mucosa barrier sérülése (**m**ucosal **b**arrier **i**njury)

MDS myelodysplastycus szindróma

MDSC mieloid eredetű szupresszor sejt (**m**yeloid **d**erived **s**upressor **c**ell)

MSC mezenchiális őssejt (**m**esenchymal **s**tem **c**ell)

MET mezenchimális-epitheliális tranzíció

MG1 nagy molekulásúlyú erősen glikozilált mucin

MG2 alacsony molekulásúlyú egyszeresen glikozilált polipeptid láncú mucin

MMP mátrix metalloproteinázok

MNC mononuklearis sejt (**mononuclear cell**)

Mo monocyta

MPN myeloproliferatív neoplasia

MM myeloma multiplex

MSC mezenchimális őssejt (*mesenchymal stem cell*)

MTHFR metilén-tetrahidrofolát reduktáz

mTOR mammalian target of rapamycin

MTX metotrexát

Muc1, Muc3, Muc4 transzmembrán mucinok

Muc2, Muc5AC szekretált mucinok

N numero

NAC N-acetil-L-cisztein

NaCNBH₃ nátrium-ciano-borohibrid

NCCTG North Central Cancer Treatment Group

NCHO N-kötött szénhidrát (**N-linked *carbohydrate***)

NCI-CTC National Cancer Institute Common Toxicity Criteria

NF-κB nukleáris faktor kappa-B

NGF idegi eredetű növekedési faktor (**nerve growth factor**)

NLR NOD-szerű receptorok (**nucleotide-binding oligomerization domain like receptors**)

NNMSS Nijmegen Nursing Mucositis Scoring System

NRF2 eritroid 2-es nukleáris faktorra összefüggő 2-es faktor (**nuclear factor erythroid 2-related factor 2**)

OAC oralis anticoncipiens

OAG Oral Assessment Guide

OE oralis engaftment

OM oralis mucositis

OM0-1 nem-ulceratív mucositis

OM2-4 ulceratív mucositis

OMAS Oral Mucositis Assessment Scale

OMI Oral Mucositis Index

OMNC oralis mucosalis neutrophil mennyiség (**oral mucosal neutrophil count**)

OPC oropharyngealis carcinoma

OPN osteopontin

OPLT oralis thrombocyt

OWBC oralis összefehérvérsejt szám

OR esélyhányados (**odds ratio**)

OSCC szekunder szájüregi daganatok (*oral squamous cell carcinoma*)

OVS oralis streptococcus viridans

P4 progeszteron

PAF vérlemezke aktiváló faktor (*platelet-activating factor*)

PAMP patogén-asszociált molekuláris mintázatok (**pathogen-associated molecular patterns**)

PBM fotobiomoduláció (**photobiomodulation**)

PCNSL primer központi idegrendszeri limfómában (**primary central nervous system lymphoma**)

PCs plazmasejtek (**plasma cells**)

PDGF vérlemezke eredetű növekedési faktor (**platelet-derived growth factor**)

PGE1 prosztaglandin 1

PGE2 prosztaglandin E2

PI povidon-jodid

PID primer immunhiány (**primary immune deficiency disease**)

pIgR polimer immunglogulin receptor

PLT thrombocyta

PMN polimorfonukleáris leukocyták

PNH paroxysmalis nocturnalis hemoglobinuria

PR parciális remisszió

PRRs mintázat felismerő receptorok (**pattern-recognition receptors**)

PTA polymixin, tobramycin és amphotericin B

PTX pentoxifillin

PUMA p53-upregulated modulator of apoptosis

PV701 'milk-derived protein extract-growth factors'

R-BEAM Rituximab-BCNU-etopozid, cytosin arabinozid, melphalan

RCT Randomizált kontrollált vizsgálat

RM3/1 CD163 elleni antitest (CD163 antibody)

ROS reaktív oxigén species

RPM percenkénti fordulatszám (**revolutions per minute**)

RSpo1 R-spondin 1

RT radioterápia

RTOG Radiation Therapy Oncology Group Acute Toxicity Scoring

SAA súlyos aplasztikus anaemia

SC szekretoros komponens (**secretory component**)

SCPR kalcium-foszfát túltelített oldat

SD standard deviáció (**standard deviation**)

SF/NF ratio szialsavas és neutrális glikánok aránya

SIBLING Small Integrin-Binding Ligand N-linked Glycoprotein

sIgA szekretoros immunoglobulin A

SNP egy pontos nukleotid polimorfizmus

sOPN szolubilis OPN

SPP1 szekretált foszfoprotein 1

SS zubogtatva és lenyelve (**swish & swallow**)

STROBE Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology

TBI teljestest besugárzás (**total body irradiation**)

TCDO tetraklór-dekaoxid

TFF trefoil faktor

TGF- β transzformáló növekedési faktor béta (**t**ransforming **g**rowth **f**actor **b**eta)

THF terta-hidrofurán

TLR toll-szerű receptorok (**T**oll-**l**ike **r**eceptor)

TNF- α tumor nekrozis faktor alfa

TPN teljes parenterális táplálás (**t**otal **p**arenteral **n**utrition)

TSLP tímikus stromális limfopoietin (**t**hymic **s**tromal **l**ymphop**o**ietin)

Tx transzplantáció

UPN Unit Personal Number

URM utolsó rendes menzesz

VAS Visual Analogue Scale

VEGF vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (**v**ascular **e**ndothelial **g**rowth **f**actor)

VGPR nagyon jó parciális remisszió (**v**ery **g**ood **p**artial **r**emission)

WCCNR Western Consortium for Cancer Nursing Research

WHO Egészségügyi Világszervezet (**W**orld **H**ealth **O**rganization)

Z-BEAM Zevalin-BCNU-etopozid, cytosin arabinozid, melphalan

ZNF24 zink finger protein 24

2 Bevezetések és célkitűzések

A malignus hematológiai megbetegedések incidenciája évről évre nő és sajnálatos módon egyre fiatalabb életkorban jelentkeznek. Terápiájukban egyre szélesebb körben és eredményesebben alkalmazzák az autológ-, illetve allogén hemopoetikus őssejt-transzplantációt (HSCT) (1). Az ekkor alkalmazásra kerülő nagy dózisú, intenzív citosztatikus kezelés (myeloablatív kondicionáló terápia) és megfelelő indikáció alapján teljestest besugárzás (TBI) egyik leggyakoribb és legsúlyosabb komplikációja, toxicitási tünete a mucosa barrier sérülése (MBI), az orális (OM) és enterális mucositis (EM) (2). A kialakuló OM nemcsak az életminőség jelentős romlásával jár (súlyos fájdalom, szájszárazság, ízérzés megváltozása, nem ritkán a parenterális táplálást szükségessé tevő kiterjedt fekélyképződés, stb.), de a protektív mucosa barrier sérülése révén az orális kórokozók disszeminálódása egy elhúzódó neutropeniás periódusban az életet veszélyeztető, fatális kimenetelű szepszis kialakulását is eredményezheti, fokozva az adott kórkép mortalitását. Súlyos fokú mucositis kialakulása esetén elhúzódó hospitalizációval, a nosocomialis infekciók rizikójának növekedésével kell számolnunk, mely további terheket ró az egészségügyi ellátórendszerre (3). A terápiás haszon mellett hosszútávú mellékhatásként számolnunk kell az alkalmazott elő-illetve kondicionáló kezelések hatására a másodlagos, elsősorban szájüregi daganatok kialakulásának fokozódó rizikójával is (4).

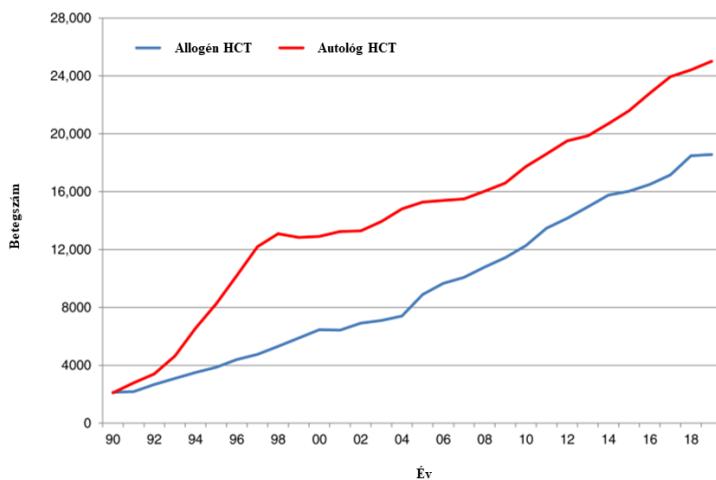
Az orális mucositis multifaktoriális etiopatogenezisű kórkép. Kialakulásában számos rizikó-tényezőnek van szerepe részben a beteg oldaláról, részben az alkalmazott daganatellenes terápia vonatkozásában (5). Számos kiterjedt kutatás és fáradtságos munka ellenére terápiája jelenleg is döntően szupportív és palliatív (6), melyben a „basic oral care” fenntartása, a fájdalomcsillapítás, a megfelelő táplálás biztosítása és az infekciók megelőzése és kezelése jelenti a hétköznapi rutint (7). Továbbá validált biomarkere sincs (8).

Mindezek figyelembevételével célul tűztük ki az orális mucositis rizikó-tényezőinek feltérképezését, biomarkerek azonosítását, az autológ perifériás őssejt-transzplantáció (APSCT) lokális immunitásra kifejtett hatásának vizsgálatát és új kutatási irányvonalak kijelölését.

3 Elméleti háttér

3.1 A hemopoetikus őssejt-transzplantáció (HSCT)

A hemopoietikus őssejt-transzplantációk száma évről évre nő (1). Nemcsak vérképző rendszeri rosszindulatú megbetegedésekben, hanem számos más vérképzőszervi, autoimmun megbetegedésben illetve öröklött immunhiányos állapotban valamint anyagcserebetegségben jelenti az egyetlen hatékony terápiás alternatívát (9,10). Az 1979-ben megalakult Európai Csontvelő Transzplantációs Bizottság (The European Society for Blood and Marrow Transplantation-EBMT) tavaly év végén elkészített értékelése tükrözi az elmúlt harminc év aktivitását. 1990-ben 20 ország 143 központjában 4234, míg 2019-ben 51 európai ország 700 transzplantációs központjában 48 512 HSCT történt (1.ábra), mely az előző (1), 2018-as évhez képest a transzplantációk számának 2,2%-os éves növekedését jelenti (1). Európai viszonylatban az autológ HSCT fő indikációját a lymphoid daganatok jelentették (90%), melynek több mint a felét (55%) a plazmasejtes diszkráziák képezték (2.ábra) (11). Magyarországi viszonylatban hasonló növekedési tendencia észlelhető. 2019-ben 240 autológ és 106 allogén transzplantációra került sor országosan. A Debreceni Egyetem Klinikai Központ (DE KK) Belgyógyászati Intézet Hemopoetikus Transzplantációs Központja a 648-as központ (CIC:648), mely 2003 óta JACIE (The Joint Accreditation Committee ISCT-Europe & EBMT) akkreditációval rendelkezik. 2020 augusztusában az 1000. sikeres transzplantáció is megtörtént egyetemünkön. 2019-ben 96 autológ és 16 allogén transzplantációra került sor (3.ábra). A pandémia mintegy 34%-os csökkenést eredményezett a HSCT-k számában klinikánkon 2020-ban.

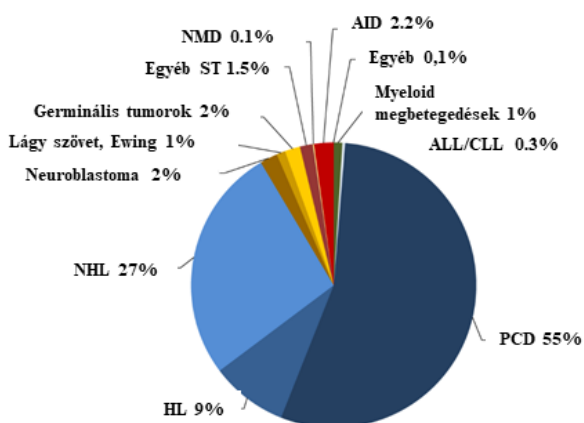


1. ábra: A transzplantációk számának alakulása

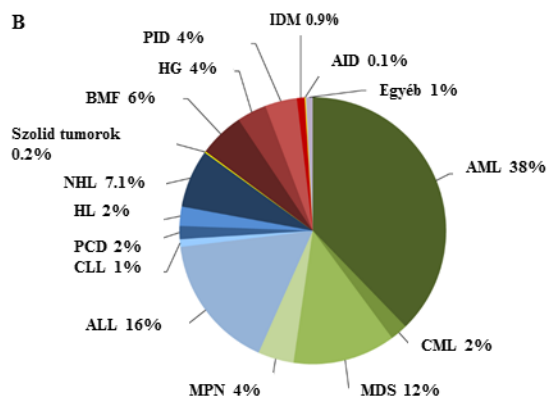
Európában 1990 óta (1)

HCT hemopoietikus őssejt transzplantáció

A

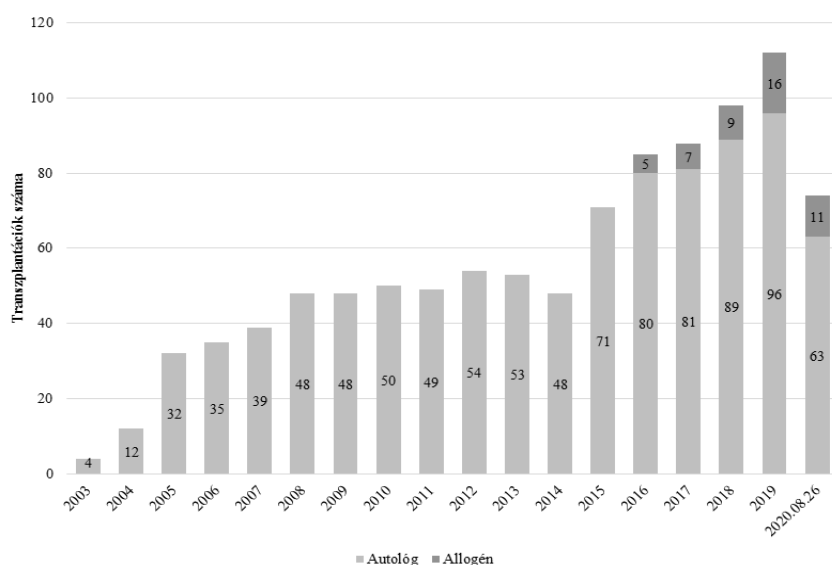


B



2. ábra: Autológ (A) és allogén (B) transzplantációk indikációinak megoszlása 2019-ben, Európában (1)

ALL akut limfoid leukémia, AML akut mieloid leukémia, AID autoimmun betegség, BMF csontvelő-elégtelenség, CLL krónikus limfoid leukémia, CML krónikus mieloid leukémia, HG thalassemia és 'sickle cell' betegség, HL Hodgkin limfóma, IDM veleszületett anyagcsere betegségek, MDS mielodiszplázia, MDS/MPN myelodysplasticus/myeloproliferatív neoplasia, MM myeloma multiplex, NHL non-Hodgkin limfóma, PCD plazmasejtes diszkráziák, PID primer immunhiány, SAA súlyos aplasztikus anaemia



3. ábra: A hemopoetikus őssejt-transzplantációk alakulása a DE KK Belgyógyászati Intézet Hemopoetikus Transzplantációs Központjában - saját ábra

3.1.1 A HSCT általános jellemzői. Lépések

A hemopoetikus őssejt-transzplantáció lényege, hogy a beteg saját csontvelői vérsejtképzését illetve immunrendszerét a megfelelő myeloablatív kondicionáló és immunszuppresszív kezelésekkel (intenzív, citosztatikus kezelés és/vagy radioterápia) elpusztítjuk, majd ezt követően egészséges mononuclearis sejtek, közöttük CD34+ multipotens hemopoetikus őssejtek beadására kerül sor, melyek képesek a myelo-és lymphopoetikus rendszer újraképzésére. Az őssejtek megtapadását és szaporodását, azaz az őssejt engraftment kialakulását követően egy új vérképző-és immunrendszer alakul ki (9,10).

A HSCT indikációs köre szerteágazó és egyre bővül (1. táblázat) (12).

Allogén vagy syngen transzplantáció

SSA (súlyos aplasticus anaemia)
AML (akut mieloid leukémia) általában
1. remisszióban
ALL (akut limfoid leukémia) általában
2. remisszióban
CML (krónikus mieloid leukémia) főleg a
krónikus, nyugodt fázisban
MDS (*mielodiszpláziás szindróma*)
PNH (paroxysmalis nocturnalis
hemoglobinuria)
Benignus öröklött betegségek (thalassaemia
major, sarlósejtes anaemia, „pure red cell”
anaemia, súlyos kombinált
immundeficiencia)

Autológ transzplantáció

Malignus limfóma (HL, NHL) főleg a 2.
remisszióban
AL (főleg az 1. remisszióban)
MM
Szolid tumorok (emlő, Ewig, neuroblastoma
stb.)
Génterápia céljára (jórészt kutatási fázisban)

1. táblázat: Az autológ-és allogén hemopoetikus őssejt-transzplantáció javallatai (12)

Az őssejt-transzplantáció egyes kórképekben betöltött szerepe összetett. Az autológ transzplantáció megfelelő biológiai állapot esetén 70 éves korig, de szelektált esetekben akár e felett is elvégezhető. Az allogén transzplantáció megfelelő biológiai állapot esetén 55 éves kor felett is elvégezhető. Redukált dóziszú kondicionálást alkalmazva allogén transzplantáció akár 65 éves kor felett is lehetséges (9).

A lehetséges donorokat alapul véve háromféle hemopoetikus őssejt-transzplantációról beszélhetünk: i) allogén, ii) autológ, iii) syngen. Allogén HSCT esetén a donor HLA-kompatibilis testvér, rokon illetve nem rokon lehet. Syngen transzplantáció esetén a donáció egypetéjű ikrek között történik. Autológ transzplantáció esetén pedig a donor és a recipiens megegyezik (9,10,13).

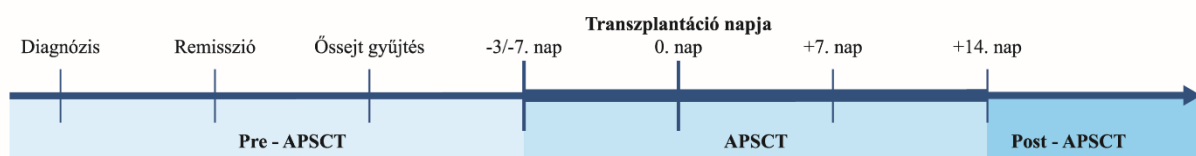
A napjainkban használt lehetséges őssejt-források a csontvelő, a perifériás vér és a köldökzsinór vér.

A csontvelői gyűjtés általános vagy spinális anesztéziában, steril, műtéti körülmények között történik. A hátsó csípőcsontból (crista iliaca posterior) speciális biopsziás (csontvelő punkciós) tű segítségével 20ml/tskg (átlagosan összesen 1200-1500 ml) csontvelőt nyernek ki egy speciális heparinnal alvadásgátolt műanyag zsákba. Invazivitása miatt indikációs köre mára jelentősen szűkült (9).

A köldökzsinórvérben található őssejtek a lehető legfrissebbek és legfiatalabbak, egyben naiv, nem elkötelezett immunsejtek, így nem agresszívak, esetükben nem alakul ki graft-versus-host betegség (GVHD). Az immunrekonstrukció és az őssejtek megtapadása azonban akár 30-40 napot is igénybe vehet, így lényegesen hosszabb a hospitalizációs szak. A hétköznapi gyakorlatban nem terjedt el rutinszerűen (9).

Tekintettel arra, hogy vizsgálatainkat APSCT-n átesett betegek körében végeztük, a továbbiakban ennek az ismertetésére szeretnék fókuszálni.

Az APSCT-nek három fő lépése van: az őssejtek gyűjtése ('harvesting'), a kondicionálás és az őssejtek visszaadása (9,10), mely része annak a peritranszplantációs esemény sorozatnak, amely optimálisan a diagnózis felállításától a poszttranszplantációs gondozásig terjed (4. ábra). A diagnózis felállítását követően, amennyiben az APSCT szükségessége felmerül, az alkalmazott előkezelések célja a remisszió elérése.

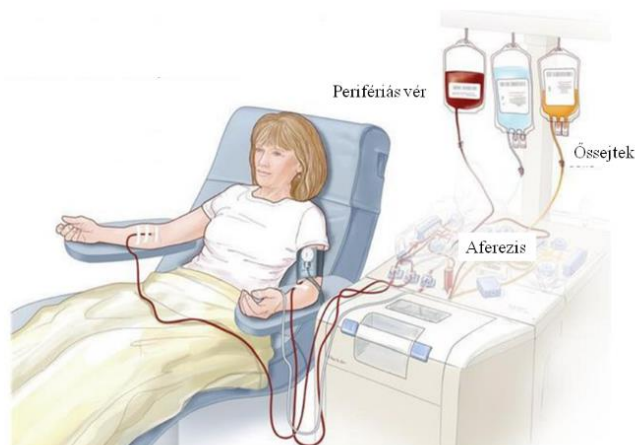


4. ábra: Az autológ perifériás őssejt-transzplantáció (APSCT) idővonala

Vizsgálatainkat a transzplantáció négy meghatározott időpontjában végeztük (-3/-7. nap, 0. nap, +7. nap, +14. nap). A skála beosztása nem időarányosan történt. -3/-7. nap: a befekvés és a kondicionáló kezelés megkezdése. 0. nap: a transzplantáció, azaz a leggyűjtött CD+34 pozitív

őssejtek visszaadása őssejt infúzióban. +7. nap: általában a cytopenia legmélyebb pontja, amikor az orális mucositis is a legsúlyosabb. +14. nap: az őssejtek optimális megtapadása és szaporodása esetén az engraftment kialakulása és a hazabocsátás napja (14)

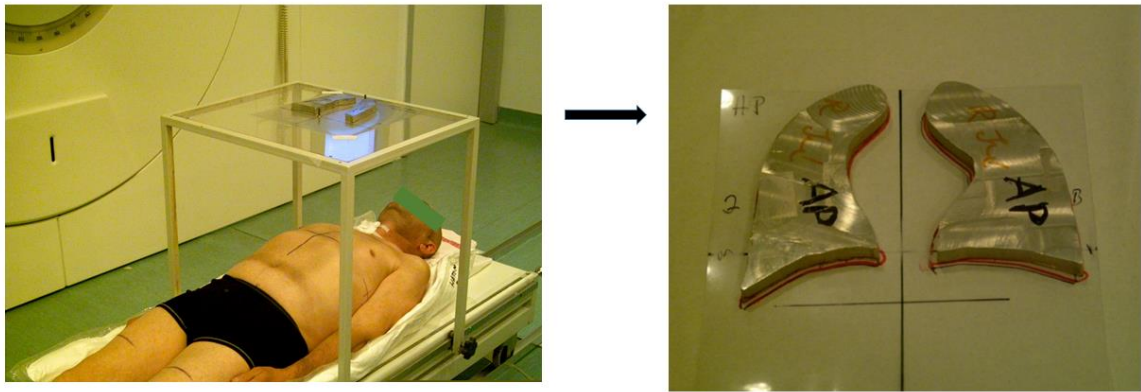
A perifériás vérben relatíve kevés őssejt van, ezért a gyűjtéshez megfelelő mértékű őssejtszám-emelkedést kell elérni. Az ezt célzó mobilizációs terápia nagy dózisú cytoxan, etoposid vagy DHAP (dexamethason, nagy dózisú cytosin arabinosid, platidium) - kezelést jelent. Az alkalmazott citosztatikus kezelés hatására kialakuló pancytopeniában kolónia stimuláló faktorok (granulocita colony stimulating factor-G-CSF) alkalmazásával segítik elő az őssejtek kiáramlását, így minimálisan mintegy 2×10^6 /tskg CD34+ őssejt gyűjthető (optimálisan $5-8 \times 10^6$ /tskg) (5.ábra). A leggyűjtött őssejteket a Sejterápia Laboratóriumban dimetil szulfoxiddal kezelve -196 celsius-fokra hűtik le, és folyékony nitrogénben tárolják a visszaadás időpontjáig. A kezelések megkezdése előtt sperma, illetve petesejt krioprezerválás történik (9).



5. ábra: Az őssejt-gyűjtés (apheresis) sematikus ábrája

<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/stem-cell-transplant>

A kondicionálás célja a még esetlegesen jelenlévő tumorsejtek elpusztítása, immunszuppresszió és a megfelelő hely előkészítése az újonnan képződő sejteknek. Ennek során nagy dózisú, intenzív citosztatikus kezelés történik, melyet allogén HSCT esetén gyakrabban, mint autológ HSCT esetén megfelelő indikáció alapján teljes test besugárzással (TBI) egészítenek ki. A TBI során 3-4 nap alatt 10-15 Gy dózis kerül leadásra 18 MV lineáris gyorsító segítségével (6.ábra). Limfómás betegeknél többnyire BEAM-protokoll (bischloronitrosoúra, etopozid, cytosin arabinosid, melphalan) szerinti kondicionálás kerül alkalmazásra a transzplantációt megelőző - 7. naptól, míg myeloma multiplex esetén nagy dózisú (HDM; 200 mg/m²), szükség esetén redukált dózisú (140 mg/m²) melphalan a -3. napon. Megfelelő indikáció alapján immunoterápiával (anti-thymocita globulin – ATG) történik a kondicionálás (9).



6. ábra: Teljestest besugárzás. Jobb oldali kép: a bal oldali képen lévő individuálisan tervezett ólom darabok kinagyított képe a tüdő kitakarására – saját ábra



7. ábra: A transzplantáció napja. Az őssejtek visszaadása orvosi, szakdolgozói felügyelet és monitorozás mellett – saját ábra

Az őssejtek visszaadása (7. ábra) intravénás infúzió formájában történik az előre elkészített centralis vénás kanülön keresztül a 0. napon, minimum 12 óra elteltével a kondicionáló kezelést követően, EKG monitorozás mellett, 37°C-os vízfürdőben való felolvasztás után, 0 °C-on. Ezt követően 7-25 napig tartó myeloszuppresszió (apláziás periódus) alakul ki, majd az őssejtek megtapadása és szaporodása révén kialakul az engraftment (9).

A HSCT-t követően kialakuló szövődmények három csoportba oszthatóak (2. táblázat):

1. a pre-engraftment fázisban kialakuló szövődmények (a kondicionáló kezelés megkezdésétől az engraftment kialakulásáig terjedő időszak),
2. a korai poszt-engraftment fázisban kialakuló szövődmények (az engraftment kialakulásától a transzplantációt követő 100. napig terjedő időszak) és a

3. késői poszt-engraftment fázisban kialakuló komplikációk (transzplantációt követő 100. napon túli szövődmények) (15). Az értekezés alapjául szolgáló orális mucositist, mint a pre-engraftment fázisban egyik leggyakrabban kialakuló komplikációt, önálló fejezetben részletezem.

Pre-engraftment	Korai poszt-engraftment	Késői poszt-engraftment
pancytopenia	akut GVHD	cGVHD
GI toxicitás (MBI - OM/EM)	infekciók	poikiloderma
infekciók	P. jirovecii	myositis
G+ baktériumok	CMV	fasciitis
G- baktériumok	RSV	sicca sy.
HSV	influenza	lichenoid elváltozások
candidiasis	adenovírus	COPD
aspergillosis		opportunisták infekciók
szervi elégtelenség		

2. táblázat: A HSCT-t követően kialakuló főbb szövődmények (15)

COPD krónikus obstruktív tüdőbetegség, *EM* enterális mucositis, *GI* gasztorintestinalis, *GVHD* graft-versus host betegség, *MBI* mucosa barrier sérülés, *OM* orális mucositis

3.1.2 A HSCT főbb fogászati-szájsebészeti vonatkozásai. Általános megfontolások

2013-ban világszerte az 1 000 000-dik sikeresen végrehajtott transzplantációt ünnepelték (12). A transzplantáció incidenciájának növekedésével a rutin fogászati praxisban is megnövekedett esetszámmal kell számolnunk, amely feltételezi és egyben megkívánja minden fogorvos kolléga részéről ezen betegcsoport speciális ellátási igényeinek ismeretét, függetlenül attól, hogy az alapbetegség természetéből adódóan ez döntően centralizált központokban történhet interdiszciplináris együttműködés keretein belül. A HSCT folyamatának alapvető ismerete döntő jelentőségű a hosszútávú, hatékony és szövődménymentes ellátás érdekében. Irodalmi adatok egyöntetűen szólnak amellest, hogy a fogászati góccok és az elhanyagolt szájhigiéne fokozzák a súlyos OM rizikóját (16,17). Bár az alapbetegség stádiuma a diagnózis

felállításakor sok esetben nem teszi lehetővé a góctalanítást, mely gyakorta invazív beavatkozást jelent, egy körültekintő állapotfelmérés, egyénre szabott kezelési terv készítése mindenképp indokolt a gondozásba vételkor. Legkésőbb pedig a transzplantációt megelőzően, remisszióban indokolt a góctalanítás elvégzése sürgősségi jelleggel. Mindezzel célunk többek között a cytopeniás periódusokban a meglévő krónikus gyulladások akut exacerbációjának kivédése, az OM rizikójának csökkentése, támogatva ezzel az alkalmazott kezelés hatékonyságát és a terápia sikerességét. Az elő-és kondicionáló kezelések hatására létrejövő immunszupresszió fokozza a szekunder szájüregi daganatok (OSCC) kialakulását is, hangsúlyozva a poszttranszplantációs stomato-onkológiai gondozás jelentőségét a HSCT-n áteső betegek körében (4).

HSCT-n áteső betegek fogászati-szájsebészeti ellátásának legfontosabb célkitűzéseit, általános megfontolásait a 3. táblázatban összegezzük (18–20):

Fogászati góckutatás	Teljes körű góckutatás egyénre szabott kezelési terv készítésével az alappbetegség diagnosztizálásakor.
Góctalanítás	Amennyiben az alappbetegség előrehaladott stádiuma miatt nem nyílt lehetőség rá az onkoterápia megkezdése előtt, akkor remisszióban, sürgősségi jelleggel annak mihamarabbi elvégzése tömbösítve, atraumatikusan, a társszakmákkal szoros
Optimális sebgyógyulás feltejeleimék ellenőrzése, biztosítása	Vérkép kontroll, megfelelő thrombocyta (≥ 50 G/L) és fehérvérsejt szám ($\geq 2,5$ G/L), sz. e. thrombocyta szuszpenzió adása ill. G-CSF alkalmazása. Állcsont necrosisra
Perioperatív antibiotikumos védelem	Invazív beavatkozások során minden esetben.
Cytopenia alatt	Akut exacerbációk kivédése. Mind az előkezelések, mind az összejt-gyűjtés ill. a HSCT során kialakul
Poszt-transzplantációs általános fogászati és stomato-onkológiai gondozás	A transzplantációs kontrollokkal parallel
Poszt-transzplantációs proteitikai rehabilitáció	EÜ 80%-os támogatással rögzített és kivethető pótlás is készíthető
Társszakmákkal való szoros kollaboráció	

3. táblázat: HSCT-n áteső betegek fogászati-szájsebészeti ellátásának legfontosabb célkitűzései, általános megfontolásai (18–20)

3.2 A HSCT során kialakuló mucosa barrier sérülés (MBI), az oralis mucositis (OM)

A HSCT egyik leggyakoribb és sok esetben súlyos toxicitási tünete a mucosa barrier sérülése (2). Az Egyesült Államokban évi átlagosan 1 millió esetet regisztrálnak (21). Elsősorban a szájüreget (oralis mucositis) és a vékonybelet érinti (enteralis mucositis), alkiláló szerek használatakor azonban a húgyhólyag nyálkahártyája, nagy dózisu cytarabine alkalmazása esetén pedig a conjunctiva is sérül (2). Az oralis mucositis a HSCT-n áteső betegek 60-100%-nál alakul valamilyen mértékben (22). Az OM-szel együtt járó fájdalom, szájszárazság, ízérvészavar, stb. jelentősen rontja az életminőséget (2,22). A protektív mucosa barrier sérülése a patogén kórokozók disszeminálódása révén fatális kimenetelű szepszis kialakulását is eredményezheti egy prolongált neutropeniás periódusban (3). Az oralis mucositis terápiája jelenleg is döntően szupportív és palliatív (6). A kezelési költségek pedig (átlagosan 6000 dollár/év/beteg) jelentős terheket rónak az egészségügyi ellátó rendszerre (21,23).

3.2.1 Az OM pathobiológiája

Korábban úgy vélték, hogy a mucositis kizárólag epithel károsodás következménye, melynek során az alkalmazott sugárkezelés és/vagy kemoterápia közvetlen károsítja a bazális epithélium gyorsan proliferáló sejtjeit. Mára bizonyítottá vált, hogy a mucosa barrier sérülése egy komplex és dinamikus biológiai folyamat eredménye, melyben számos molekuláris és celluláris esemény játszik szerepet és a mucosa minden elemét érinti ('panmucosalis') (24).

A submucosalis endothel ill. kötőszöveti károsodás, mint nem epitheliális faktorok, megelőzik az epithélium károsodását (25). Jó néhány antineoplasztikus készítménynek ismert az endothel károsító hatása, melyek közül az 5-fluorouracil, a cisplatin és a melphalan kifejezett stomatotoxikus potenciállal is bír (26). Az endothel károsodás szerepét erősíti meg pl. az irradiáció okozta mucosa sérülés kialakulásában az a két megfigyelés is, melynek során a nyálban a vérlemezke aktiváló faktor (PAF) emelkedett szintjét illetve a clopidogrel, mint thrombocytá-aggregáció gátló pozitív hatását írták le sugárkezelés indukálta mucositisben (27,28).

Egyéb stomatotoxikus antineoplasztikumoknak (etoposide, ara-C, melphalan) nemcsak endothel károsító, hanem fibroblaszt apoptózist indukáló hatása is ismert, melyek közül az ara-C alkalmazása esetén további p53 és kaszpáz 3 aktiváció is megfigyelhető (29).

A mucosa sérülés kialakulásában további mechanizmusokat is azonosítottak. A szfingomielin szignalizációs útvonalnak többek között az endothel sejtek apoptózisában is szerepe van. A folyamat során történő ceramid szintézis gátlása glutation, dezipramin illetve fuminizin által

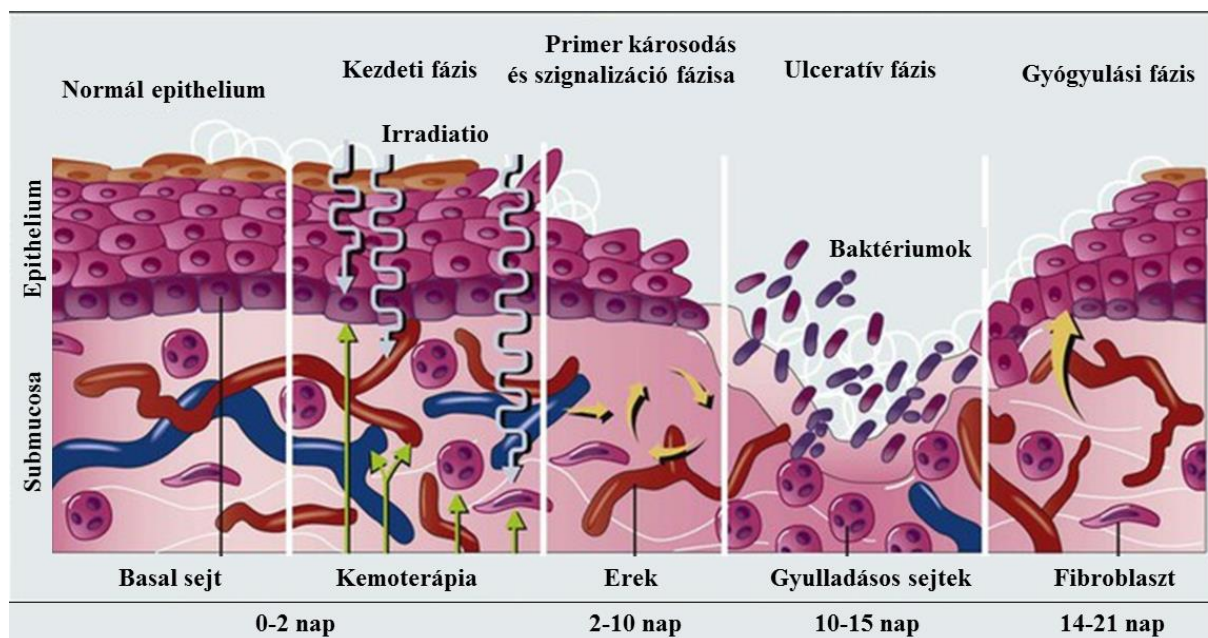
jelentős csökkenést eredményezett az ulceratív mucositis fennállásában állatkísérletekben (24). Az aktivátor protein 1 (AP1) családkhoz tartozó c-FOS és c-JUN transzkripció faktorok aktivációját pedig nemcsak epitél sejtekben, hanem fibroblasztokon, endothel sejteken és makrofágokon is megfigyelték mucosa sérülés során (24).

Míg a radioterápiakor leadott fracionált dózis napról napra akkumulálódik, addig a nagy dózisu, intenzív citosztatikumok alkalmazása során egy rövid, de intenzív behatással kell számolnunk. A létrejövő orális mucositis kialakulásának öt fázisa van (8. ábra):

- 1. Kezdeti fázis:** az alkalmazott kemo- és/vagy radioterápia hatására mind a bazális epitéliumban, mind a submucosa sejtjeiben direkt DNS károsodás jön létre. A további biológiai folyamatok generálásában központi szerepet játszó molekula a reaktív oxigén species (ROS). Bár az epitél károsodást eredményező kaszkád a submucosában intenzíven zajlik, a nyálkahártya ebben a fázisban klinikailag még ép.
- 2. Primer károsodás fázisa:** ebben a fázisban számos transzkripció faktor aktiválódása jön létre, melyek közül a legjelentősebb a nukleáris faktor kappa-B (NF- κ B). Hatására több mint 200 gén upregulációja következik be, fokozva jó néhány pro-inflammatorikus citokin (pl. interleukin 1-béta (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), tumor nekrozis faktor alfa (TNF- α)) termelődését. Ezen citokinek hozzájárulnak az epitél sejtek oxigenizáltságának csökkenéséhez és a következményes sejtelhaláshoz. Az NF- κ B aktivitásának pro-és antiapoptotikus hatása is van. B-cell lymphoma 2 (BCL2) upreguláció mellett Bcl-2-asszociált X (BAX) protein overexpresszió figyelhető meg, eltolva a pro-és antiapoptotikus egyensúlyt a mucosa toxicitás irányába. További transzkripció faktorok, mint a c-JUN és az eritroid 2-es nukleáris faktoral összefüggő 2-es faktor (NRF2) is upregulálódnak. Az irradiáció és egyes kemoterapeutikumok hatására fokozódik a szfingomielináz és ceramidáz aktivitás, a sejtmembránban lévő szfingomielin hidrolízisét eredményezve, mely a ceramid szint emelkedésén keresztül az apoptózis további fokozódásához vezet. Végül, de nem utolsó sorban a fibroblasztok is az onkoterápia célpontjait jelentik. Direkt károsodás mellett AP1 aktiváció hatása is valószínűsíthető, mely fokozza a mátrix metalloproteinázok (MMPs) szekrécióját, a subepitheliális kollagén mátrix (MMP1) és az epitheliális bazál membrán (MMP3) degradációját eredményezve.
- 3. Szignalizációs fázis:** a jelerősítés fázisában számos pozitív visszacsatolás hatására a szöveti destrukció kiterjedtebbé válik annak már klinikailag is látható jeleivel. A szöveti integritás még megőrzött, mucosalis erythema mellett a betegeknek enyhe tüneteik vannak. Központi szerepe itt a TNF- α -nak van, mely hatékony NF- κ B aktivátor, fokozza a szfingomielináz aktivitását, valamint az IL-1 β -val együtt MMP1 és MMP3 aktivációt is

indukál. Mitogén-aktivált protein kináz (MAPK), c-JUN N-terminális kinázok (JNKs), AP1 és kaszpáz 3 aktiváció vezet további következményes sejtelhaláshoz.

4. **Fekélyképződés:** klinikai szempontból a legmeghatározóbb fázis. A mucosalis integritás elvesztése kiterjedt, fájdalmas fekélyképződéshez vezet, a lamina propriában az idegvégződések szabaddá válnak. A mucosa barrier sérülése mikrobiális inváziót eredményezhet, a kialakuló szepszis fatális kimenetelű lehet. A kolonizáló baktériumok sejtfalának produktumai a submucosába penetrálnak, mononuclearis sejteket aktiválnak, mely további pro-inflammatorikus citokinek felszabadulását eredményezi. A folyamat hatására további pro-apoptotikus gének expresszálódnak fokozva az extracelluláris mátrix (ECM) degradációját és a szöveti károsodást. A gyulladással sejtek infiltrációja jelentős, a csontvelő állapotától függően neutrophilek is jelen lehetnek.
5. **Gyógyulási fázis:** a központi molekula a fibroblasztok és a vaszkuláris endothél sejtek által expresszált *ciklooxygenáz-2* (COX-2), mely segíti az angiogenezist hozzájárulva a submucosalis kötőszövet újjáépüléséhez. A mesenchymális sejtekből és az ECM-ből eredő szignál hatására megindul a sebszélekről az epithel sejtek proliferációja, migrációja és differenciációja (24,30).



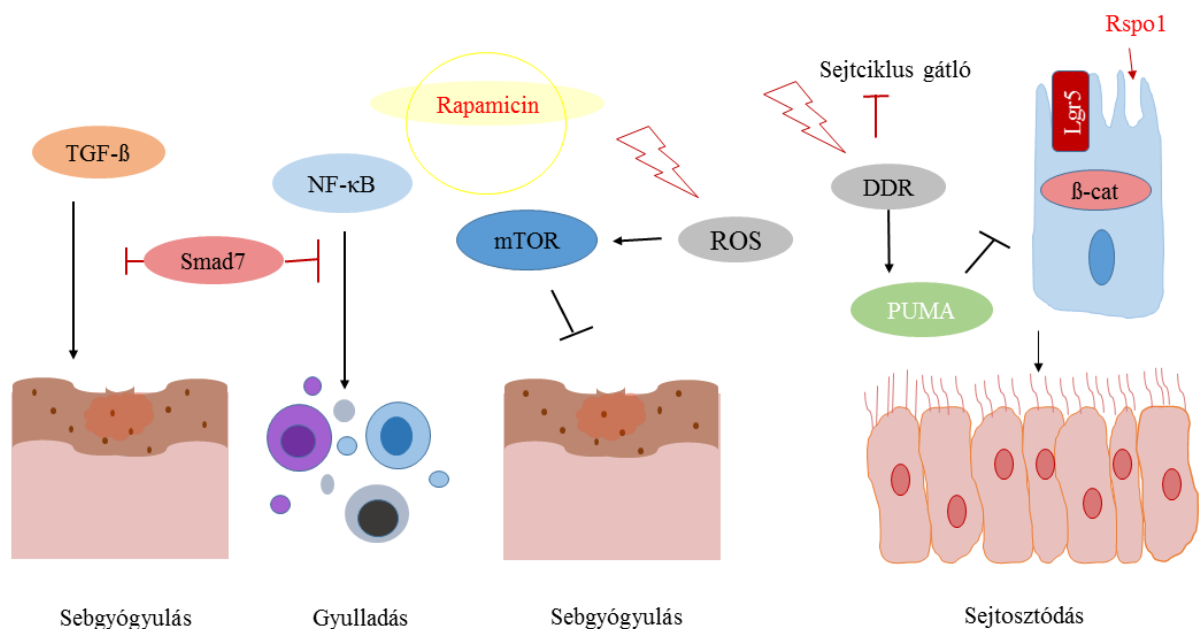
8. ábra: Az oralis mucositis pathobiológiája (31)

Az iniciációs fázis a citosztatikus ágens be-illetve leadását követően azonnal kezdetét veszi. Az intracelluláris ROS szint emelkedés hatására megindul a primer szöveti destrukció. NF-κB

aktiváció után a gyulladáscsökkentő citokinek (IL-1 β , TNF- α), stressz válasz gének (COX-2), NO-szintáz, szuperoxid dizmutáz upregulálódnak, melyek hozzájárulnak a mucosa sérülés állandósulásához. A TNF- α pozitív visszacsatolás útján fokozza az NF- κ B aktivációt, további proinflammatorikus citokinek termelődése és immun sejtek toborzása által circulus vitiosusként fokozódik a jelerősítés az epitélium következményes ulcerációját eredményezve. Az ulceratív fázisban az orális kórokozók kolonizálják a fekély felszínét, további gyulladáscsökkentő sejtek verbuválódnak (neutrophilek, makrofágok), súlyosbítva a szöveti destrukciót. Az extracelluláris mátrix és a submucosalis mesenchyma sejtek interakciója az immun sejtekkel iniciálja a repairt, megindul az epitel sejtek proliferációja, differenciációja és az orális mikroflóra újrendeződése. A veleszületett immunválasz és a mikrobiom közti komplex interakció alapvető fontosságú az OM etiopatogenezisében.

Az OM pathobiológiájában több, mint 14 gyulladáscsökkentő és sejtapoptotikus útvonalat azonosítottak ezidáig (32). Ezen szignalizációs útvonalak ismerete különösen fontos az új megelőzési és terápiás alternatívák feltérképezésében. A 2004-ben Sonis és mtsai. által publikált pathomechanizmust alapul véve, az azóta újonnan feltárt jelátviteli útvonalakat és mechanizmusokat folyamatosan követik, és meghatározott rendszerességgel összegzik a fejlődés egyes állomásait (4. táblázat) (33). A belső sejtkárosodásból eredő és az exogén mikrobiális impulzusok aktiválják az orális keratinocytákon a mintázat felismerő receptorokat (pattern-recognition receptors-PRRs), a Toll-szerű receptorokat (Toll-like receptor-TLR), a NOD-szerű receptorokat (nucleotide-binding oligomerization domain-NLR) számos, az OM kialakulásában kulcsfontosságú szignalizációs útvonalat aktiválva. A mitokondriális ROS termelődés pl. aktiválja a NLR3-at inflammaszoma képződést eredményezve, mely pl. további aktív citokin (pl. IL-18, IL-1 β) termelődéshez vezet (32). Az OM kialakulásában az egyik kulcsfontosságú útvonal az NF- κ B útvonal, melynek a többi szignalizációs útvonallal való kapcsolata még több ponton feltáratlan. Jelentős szerepe van a transzformáló növekedés faktor béta (TGF- β) szignalizációnak is, mely hozzájárul a keratinocyták és a bazális epithél sejtek apoptózisához és a proliferáció gátlásához, késleltve az epitheliális szöveti regenerációt és a sebgyógyulást (34). A Smad-7, a TGF- β szupercsalád egyik negatív regulátora, az NF- κ B aktivációt is szupresszálja, így a Smad-7 hatékony gyulladáscsökkentő, védi a keratinocytákat az apoptózistól, fokozza azok migrációját és proliferációját, így is támogatva az epitheliális regenerációt, újabb biztató terápiás targetként szolgálva (34). Az mTOR (mammalian target of rapamycin) szignalizációs útvonalnak a sejtek növekedésében és a szervek fejlődésében is szerepe van. Kiterjedt aktivációja – pl. az oxidatív stressz illetve a ROS által - abnormalis sejt differenciációhoz, öregedéshez és apoptózishoz vezet, ami elhúzódó fekélyképződést és

sebgyógyulást eredményez. Az mTOR inhibitorok állatkísérletekben hatékonyan csökkentették az orális epitheliális őssejtek irradiáció-indukálta apoptózist és a proliferációs kapacitás elvesztését, így potenciális terápiás targetként szerepelhetnek (35). A kemoradioterápia az epitheliális őssejtek PUMA-dependens (p53-upregulated modulator of apoptosis) apoptózist indukálja. A PUMA gátlása a Wnt/ β -katenin aktivációját eredményezi, mely fokozza a sejtek proliferációját és a szöveti regenerációt a mucosalis sérülést követően lehetséges terápiás alternatívaként szolgálva (36). Az Lgr5-öt (Leucine-rich repeat-containing G-protein coupled receptor 5), mint funkcionális epitheliális őssejt markert azonosították (37), melynek a Rspo/Wnt szignalizációs kaszkád effektoraként, fontos szerepe van az őssejtek önmegújításában, proliferációjában és homeosztázisában (38). A sejtciklus szabályozása tehát újabb terápiás potenciál lehet (9.ábra). Az ECM-ban az alkalmazott citosztikus kezelés hatására létrejövő változások befolyásolják a sejtek kinetikáját. A kialakuló citosztázis és apoptózis hozzájárul a mucosa barrier integritásának gyengüléséhez. Megfigyelték továbbá, hogy a mucositis akut fázisában csökken a tight junction proteinek (claudin-1, occludin, zonula occludin) expressziója, hozzájárulva a fokozott permeabilitáshoz. Így mind egyes anti-apoptotikus, mind a tight junctionok védelmét szolgáló proteinek (pl. antrum mucosal protein-AMP-18), csökkenthetik a mucositis súlyosságát (39).



9. ábra: Az orális mucositis kialakulásában és gyógyulásában szerepet játszó újonnan azonosított útvonalak

(A) A Smad7 gátolja a TGF- β -t és az NF- κ B-t, így támogatja a sebgyógyulást és a gyulladás szanálódását. (B) Rapamycin, mint specifikus mTOR inhibitor, segíti a sebgyógyulást és az

epithelialis sejtek megújulását. (C) A sejtciklus inhibitorok vagy a Wnt-aktivátor R-spondin 1 (RSpo1) segíti az epithél sejtek túlélését és a szöveti regenerációt (40)

DDR DNS károsodásra adott válasz (DNA damage response), *mTOR* mammalian target of rapamycin, *NF- κ B* nukleáris faktor kappa-B, *RSpo1* R-spondin 1, *ROS* reaktív oxigén speciesz, *TGF- β* transzformáló növekedési faktor béta (transforming growth factor beta)

Szövettanilag a retepeg oedémája és vaszkuláris elváltozások dominálnak. A tunica intima megvastagszik, a lumen beszűkül, az érfalban lévő izom-és elasztikus rostok degradálódnak. Az epithelium károsodásával az alatta lévő submucosa exponálódik gyulladós sejtek infiltrációja mellett (6).

	2004 Sonis	2013 MSG Update	2018 MSG Update
Mucosa-asszociált mechanizmusok	Direkt citotoxicitás (irreverzibilis DNS károsodás a basal sejtekben, mely apoptózist eredményez) az iniciációs fázisban; mucosalis atrófia a szájüregben; kripta abláció és boholy degeneráció a GIT-ban; ROS indukált nem-DNS károsodás	Tight junction-k defektusa és az epithelialis barrier diszfunkciója fontos tényező az exacerbáló sérülésekben; hangsúlyozzák az ECM sejtek kinetikájának jelentőségét (citosztatizis); ↓ fibronectin/ ↑ kollagén depozitumok a primer károsodás fázisa; AMP18 megkülönböztetett figyelmet kap az epithelialis regenerációban	Az iniciációs károsodás kialakulásában kulcsfontosságú mechanizmusokat 2004-ben és 2013-ban körvonalazzák. Az endotoxin és bakterialis transzlokáció a tight junction-k permeabilitás fokozódása révén a veleszületett immunitás következményes aktivációjával fokozza a mucositis súlyosságát
Gyulladásos mechanizmusok	NF- κ B- and NRF2-dependens károsodás fokozza a pro-inflammatórikus citokinek termelődését és az MMP szignalizációt. A COX2, MAPK és tirozin-kináz termelődés fokozza a szöveti károsodást. A szignál amplifikáció súlyosítja a sérülést.	IL-6, IL-1 β and TNF α a kulcsfontosságú gyulladásos mediátorok; az anti-inflammatórikus citokinek szerepe valószínűsített, de még nem bizonyított	A gyulladásos szignalizáció még komplexebb megismerése. A proinflammatórikus citokinek (CXCLs, IL-1RA, IL-4) szerepének további megerősítése. A szabadgyökfogók szerepe fokozódik az OM prevenciójában
Veleszületett immunválasz	-	-	TLR-k és a veleszületett lymphoid sejtek szerepének jelentősége hangsúlyos a mucosa károsodásban;
Mikrobiom-mediált mechanizmusok és a gazdaszervezet-mikrobiom interakciója	Kolonizáció az ulceratív fázisban; a transzlokáció infekciós szövődményekre hajlamosít	Oralis és GI dysbiosis a daganat ellenes terápiát követően;	A kezelés hatékonyságában és a toxicitásában kulcsfontosságú a gazdaszervezet és a mikrobiom közti interakció; dinamikus változás a rezidens mikrobiomban
Neuroimmun szignalizáció	-	-	Az enterális glia és más specifikus neuron sejtek valószínűsített szerepe; a krónikus vékonybél dysfunctio tekintetében mélyreható kutatások szükségesek. A GI motilitás változása a daganat ellenes terápiát követően még kevésbé tanulmányozott
Más	Nem-epithelialis faktorok jelentősége; endothel dysfunctio és apoptózis; thrombocytá aggregáció; submucosalis kötőszöveti változások; fibroblast apoptózis; ECM remodelling és MMP szignalizáció jelentősége a gyógyulási fázisban	A mucosalis gyulladás jelentősége fokozódik	Mesenchymalis őssejtek szerepe az OM megelőzésében és kezelésben

4. táblázat: Az OM patogenezisének megismerésének főbb fázisai (33)

AMP 18 antrum mucosal protein, *COX2* ciklooxygenáz-2, *CXCL C-X-C* motif ligand 1, *DNS* deoxiribonukleinsav, *ECM* extracelluláris mátrix, *GI* gastrointestinalis, *GIT* gastrintestinalis traktus, *IL* interleukin, *MAPK* mitogén-aktivált protein kináz, *MMP* mátrix metalloproteináz, *MSG* Mucositis Study Group, *NF- κ B* nukleáris faktor kappá-B, *NRF2* eritroid 2-es nukleáris

faktorral összefüggő 2-es faktor (nuclear factor erythroid 2-related factor 2), *ROS* reaktív oxigén speciesz, *TLR* toll-szerű receptor (toll-like receptor), *TNF- α* tumor nekrozis faktor- α

3.2.2 Az OM klasszifikációja

Az oralis mucositis tehát egy komplex, több lépcsős biológiai folyamat eredménye (24,30). Klinikailag az egészen enyhe tünetektől (erythema, oedema, érzékenység) a parenterális táplálást is gyakran szükségessé tevő kiterjedt fájdalmas fekélyképződés jellemzi (41). Tekintettel arra, hogy a súlyos OM gyakorta rövidebb átlagos túlélési idővel függ össze, a pontos klasszifikáció kruciális többek között az időben megkezdett, hatékony szupportív terápia megválasztásában is (41). Az OM pontos klasszifikációja lehetővé teszi továbbá a beteg állapotának optimális követését és a transzplantáció sikerességének megítélését is. Egyben a hatékony kutatás egyik alappillére (42). Jelenleg számos alternatív pontozásos skála ismert (5. táblázat), melyek közül leggyakrabban az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization (WHO)) klasszifikációja (10. ábra) és az Oral Assessment Guide (OAG) (6. táblázat) terjedt el a klinikai gyakorlatban (41). Az egyszerűbb skálák kevésbé specifikusak. Jóval szenzitívebb képet kapunk, ha pl. az Oral Mucositis Index (OMI), Oral Mucositis Assessment Scale (OMAS) (7. táblázat) vagy Nijmegen Nursing Mucositis Scoring System (NNMSS) skálákat is bevonjuk a vizsgálatba (41). Mind az irodalmi adatok (41,43,44), mind a saját klinikai tapasztalok alapján elmondható, hogy a klasszifikáció tekintetében a következő főbb szempontok követése megfontolandó és ajánlott:

- a klasszifikációt szakképzett személy/zet végezze (optimálisan a beteggel napi kapcsolatban lévő ápolószemélyzet, kezelőorvos, kutatásban résztvevő orvostan-/fogorvostan-hallgató, fogorvos) célzott oktatást követően,
- napi rendszerességgel, fotódokumentációval, figyelembe véve a predilekciós helyeket (11. ábra),
- az értékelést a kezelés megkezdésétől a mucositis teljes szanálódásáig ajánlott végezni,
- az értékelésbe megfelelő kooperáció esetén a betegek aktív bevonása célravezető,
- az OM objektív (pl. fekély), szubjektív (pl. érzékenység, fájdalom) tüneteit és a funkcionális zavarokat (pl. nyelési-táplálási nehezítettség) is összegző skálák alkalmazása vagy azok kombinálása ajánlott,
- fájdalom, ízérzés, szájszárazság, nyelési képesség osztályozása, dokumentálása,
- az egyes skálás hatékonyságának időszakos összevetése.

Szállék eredeti vagy módosított (tanulmányok száma)	WHO	OAG	NCI-CTC	OMI	MacDibbs	OMAS	Nebraska	RTOG	WCCNR	CALGB	DMS	Kolihinson	NCCTG	Seio	Walsh
Fizikai változások:															
Erythema	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓
Ulceratio	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓
Oedema		✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓
Nyal változásai	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓
Nyelés		✓			✓		✓		✓		✓				✓
Funkcionális változások:															
hang	✓	✓	✓		✓		✓		✓	✓	✓		✓		✓
Szilárd étel fogyasztása	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓
Fájdalom		✓	✓		✓		✓	✓		✓	✓		✓		✓
Ajkak		✓			✓		✓								✓
Nyelv															✓
Területek:															
Nyalkahatya		✓					✓		✓			✓			✓
Gingiva		✓					✓								✓
Fogak															
Egyéb:															
Atrophia				✓											
Pseudomembrán				✓											
Lichenoid				✓											
Hyperkeratosis				✓											
VAS					✓										
Szárazság					✓										
Ízérzés					✓										
Köpet kenetben gomba					✓										
Herpes simplex					✓										
Tenyészítés					✓										
Vérzés						✓		✓	✓						✓

5. táblázat: A leggyakrabban használt pontozásos skálák és az értékelés alapjai (41)

WHO World Health Organisation, *OAG* Oral Assessment Guide, *NCI-CTC* National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, *OMI* Oral Mucositis Index, *VAS* Visual Analogue Scale, *OMAS* Oral Mucositis Assessment Scale, *Nebraska* Nebraska Oral Assessment Score, *RTOG* Radiation Therapy Oncology Group Acute Toxicity Scoring, *WCCNR* Western Consortium for Cancer Nursing Research, *CALGB* Cancer and Leukaemia Group B, *DMS* Daily Mucositis Score, *NCCTG* North Central Cancer Treatment Group, *NNMSS* Nijmegen Nursing Mucositis Scoring System



10. ábra: Az oralis mucositis WHO stádiumai (grade 1-4)

(A) **Grade I.** Enyhe oedema és anaemia. A fogak benyomata mindkét oldali laterális nyelvszélen látható. Tünet: enyhe érzékenység. (B) **Grade II.** A fogak benyomata a ventrális nyelvfelületen kifejezett, szolid nyálkahártya erózió és erythema látható a frenulumnál. A beteg csak pépes ételt tud fogyasztani. (C) **Grade III.** Kiterjedt fekélyképződés és erythema a dorsális nyelvfelületen. Szolid pörkösödés az alsó ajakpíron. Csak folyadék fogyasztását tolerálja a beteg. (D) **Grade IV.** Kiterjedt, konfluáló fekélyek a teljes szájüregben. Totalis parenterális táplálás (TPN) szükséges (45).

Oral Assessment Guide (OAG)			
Kategória	Vizsgálat módja	Pontszám	Leírás
hang	Beszélgessünk a pácienssel és figyeljük meg.	1	normál
		2	mély
		3	nehézkés vagy fájdalmas beszéd
nyelés	Megfigyelés. Kérjük meg a beteget, hogy nyeljen. Ahhoz, hogy teszteljük a garatreflexet, óvatosan nyomjunk egy spatulát a nyelv hátsó részére.	1	normál nyelés
		2	enyhe fájdalom nyelés közben
		3	nehézkés vagy fájdalmas beszéd
ajkak	Megtekintés/tapintás. Figyeljük meg a szövet megjelenését.	1	sima, rózsaszín, nedves
		2	száraz vagy repedezett
		3	fekélyes vagy vérzik
nyelv	Megtekintés/tapintás. Figyeljük meg a szövet megjelenését.	1	rózsaszín, nedves, vannak papillák
		2	bevont, papillavesztés van csillogó megjelenéssel, pirossággal vagy anélkül
		3	hólyagos vagy repedezett
nyál	Helyezzünk spatulát a szájüregbe. Érintsük meg a nyelv hát közepét és a szájfeneket.	1	nedves
		2	sűrű
		3	nincs
nyálkahártya	Nyálkahártya vizsgálat	1	rózsaszín és nedves
		2	kivörösödött vagy bevont (fehér), fekély nincs
		3	fekély vérzéssel vagy vérzés nélkül
gingiva	Megtekintés, majd a spatula végével enyhén nyomjuk meg a szövetet.	1	rózsaszín, "narancshéj rajzolat", kemény
		2	ödéma pirossággal vagy anélkül
		3	spontán vagy nyomásra vérzés
fogak, vagy fogpótlás	Figyeljük a fogak megjelenését vagy a pótlást viselő területeket.	1	tiszta, nincs debris
		2	plakk néhány helyen; lokalizált (fogak között például)
		3	generalizált plakk, debris az íny vonalában vagy a pótlást viselő területeken

6. táblázat: OAG klasszifikáló kérdőív (41)

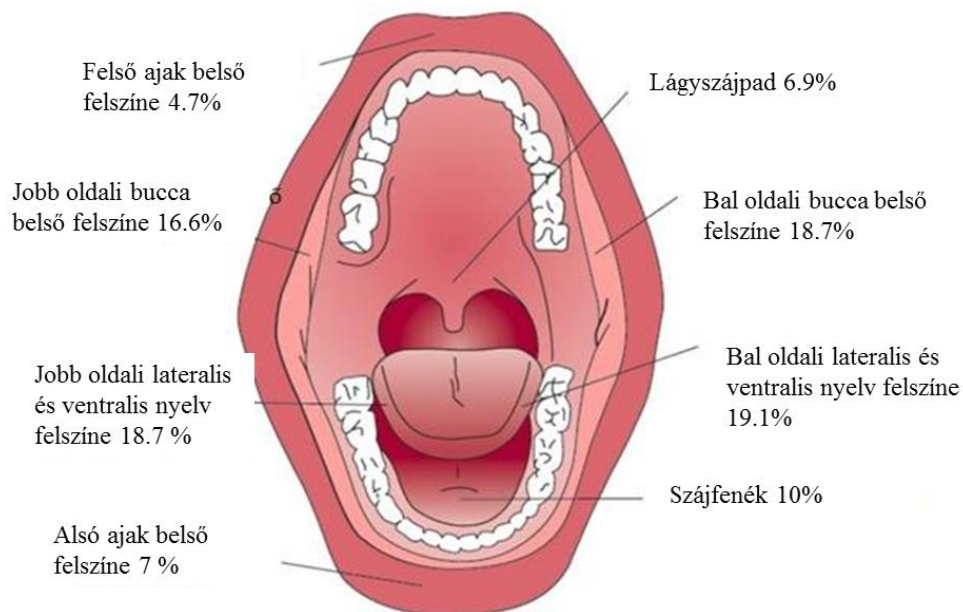
Oral Mucositis Assessment Scale (OMAS)

Elhelyezkedés	Fekély ^a	Erythema ^b
Ajak (felső/alsó)	0, 1, 2, 3	0, 1, 2
Nyálkahártya (jobb/bal oldal)	0, 1, 2, 3	0, 1, 2
Nyelv (jobb/bal oldal)	0, 1, 2, 3	0, 1, 2
Nyelv alatti terület	0, 1, 2, 3	0, 1, 2
Szájpad (kemény/lágy)	0, 1, 2, 3	0, 1, 2

a: **0**=nincs; **1**=<1cm²; **2**=1-3cm²; **3**=3 cm²

b: **0**=nincs; **1**=enyhe; **2**=súlyos

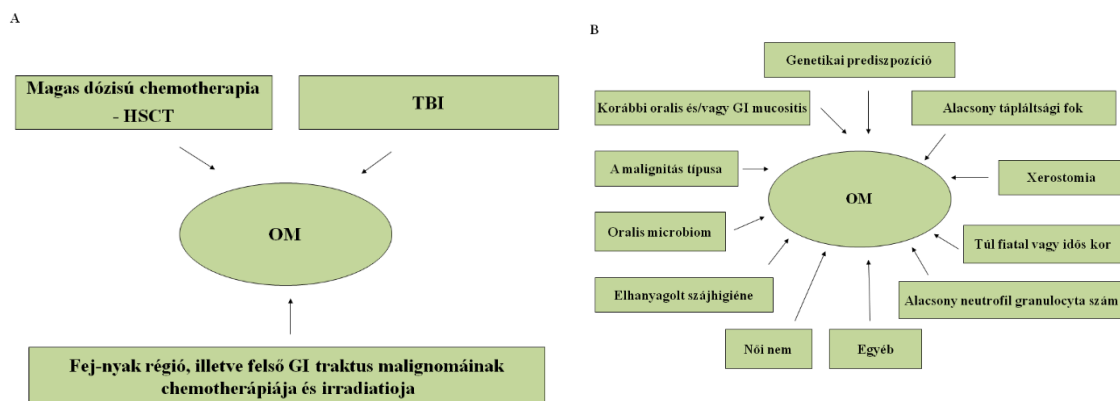
7. táblázat: OMAS klasszifikáló kérdőív (41)



11. ábra: Az oralis mucositis predilekciós helyei és az előfordulás %-os gyakorisága (41)

3.2.3 Az OM rizikótenyezői

Az orális mucositis multifaktoriális etiopatogenezisű kórkép (46). Kialakulásában számos rizikótenyezőnek van szerepe, mind az alkalmazott kezelés, mind a beteg oldaláról (12. ábra) (2,47).



12. ábra: Az orális mucositis terápia- (A) és beteg (B) függő rizikótenyezői – saját ábra
HSCT hemopoetikus őssejt-transzplantáció OM orális mucositis TBI teljes test besugárzás

Terápiadependens rizikótenyezők: A citotoxikus szerek nemcsak a daganatos sejteket, hanem a gyorsan proliferáló egészséges sejtpopulációkat is célba veszik, különös tekintettel a magas mitotikus rátát mutató orális epithel sejtekre (47). A toxicitást jelentősen befolyásolja az alkalmazott készítmény típusa, dózisa és a kezelési idő (2,48).

A leginkább mucosa toxikus ágensek között tartják számon a timidin-szintetáz gátlókat mint pl. a methotrexát, topoizomeráz II gátlókat (etopozid, irinotecan); a pyrimidin analógokat (cytarabin); a purin analógokat (6-mercaptopurine és 6-thioguanina); a nagy dózisú alkiláló szereket (busulphan, melphalan, cyclophosphamid); és az interkaláló szereket (idarubicin, doxorubicin, daunorubicin) (2). A legtöbb daganatellenes készítmény a véráram útján éri el a nyálkahártyát, néhány közülük, mint pl. a methotrexat vagy az etopozid azonban a nyálba is kiválasztódik, fokozva a direkt cytotoxicus hatást (2). Multicentrikus tanulmányok alapján lymphomás betegek autológ HSCT-je során alkalmazott BEAM (BCNU, etopozid, cytosin arabinozid, melphalan) kondicionálás az esetek mintegy 75 %-ban bizonyult felelősnek a súlyos orális mucositis kialakulásáért (49), míg akut mieloid leukémiás betegeknél az idarubicin-busulphan kombináció a betegek 82%-ban okozott jelentős mucosa károsodást (50). Nagy dózisú melphalan kezelés esetén a myelomás betegek mintegy 35 %-ban volt megfigyelhető mucosa sérülés. A dózis redukció minden esetben szignifikánsan csökkentette a mucositis incidenciáját (51). A HSCT során megfelelő indikáció alapján a kondicionálás részeként alkalmazott teljes-

test besugárzás tovább fokozza a mucosa károsodás rizikóját (52). Irodalmi adatok szerint a TBI elhagyása a kondicionálás során 90-ről 40%-ra csökkentette a súlyos OM incidenciáját (48,53). Számolnunk kell továbbá még az előkezelések során alkalmazott citosztatikumok mucosa toxikus hatásával is (2). Az anamnézisben szereplő korábbi fej-nyak régió illetve felső gastrointestinalis traktus malignomái valamint azok kezelésében alkalmazott kemo-és/vagy radioterápia szintén további rizikótényezőkként szerepelnek (48).

Beteg-függő rizikótényezők: A transzplantáció során kialakuló orális mucositis rizikóját az alkalmazott kondicionálás és egyéb, előzőekben említett terápia függő tényezők mellett számos további faktor befolyásolja a beteg részéről is.

Életkor: A betegek életkorával kapcsolatos adatok nem egységesek (47). Ugyanakkor elmondható, hogy az epithél sejtek gyors proliferációja és megújulási képessége fiatal korban, míg a mucosa atrófiája idős korban a nyálkahártya sérülékenységét fokozza (54).

Nem: Több irodalmi adat is egybehangzóan megerősítette a női nem független prediktív szerepét az ulceratív mucositis kialakulásában (47,48,55). Míg egyes szerzők ennek hátterében a nőknél nagyobb testfelszín mellett testtömeg-kilogrammonként alkalmazott nagyobb dózisú kemoterápia (55) hatását valószínűsítették, mások úgy feltételezték, hogy a fenotípusban rejlő nemi különbségek felelősek pl. a poszttranszlációs modifikációban észlelt (hormon-related) különbségekéért, ez alapján a női nem citotoxicitással és az orális mucositis kialakulásával szembeni fokozott érzékenységeért (56).

Tápláltsági állapot: A nutrícionális státusz szerepe nem vitatott (47). Alacsony testtömeg index (BMI) mellett a gyenge nutrícionális státusz hátrányosan befolyásolja az immunválaszt, a sejtek migrációját és önmegújuló képességét (55,57), fokozva a mucositis kialakulásának rizikóját (5,58).

Szájhigiéne: Fokozott az OM rizikója elhanyagolt szájhigiéne esetén is (59). Coracin és mtsai. pozitív korrelációt írtak le az OM incidenciája és súlyossága, valamint a plakk és más parodontális indexek között (60). Kashiwazaki tanulmányában az OM és a lázas neutropénia incidenciája szignifikánsan kisebb volt a professzionális szájhigiénés kezelésen átesett allogén transzplantáltak között, mint a kezelésben nem részesülők esetében (61). Megfigyelték, hogy HSCT-n áteső betegek körében krónikus gingivitis ill. parodontitis mellett magasabb a koaguláz-negatív staphylococcus (CONS) és/vagy streptococcus viridans (OVS) bakterémia és ulceratív mucositis incidenciája (16).

Orális mikrobiom: Az orális mikrobiom és annak változása fontos rizikótényező és egyre inkább a jelenlegi kutatások fókuszába kerül (62–68). Az alkalmazott antineoplasztikus kezelések hatására létrejövő baktérium profil változás szoros összefüggést mutat a kialakuló

oralis mucositis súlyosságával (62,65). A mucositis-asszociált baktérium profil eltolódása egyszerre jelenti a kommenzális homeostasis fenntartásában szerepet játszó mikrobák (pl. *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Gemella*, *Granulicatella*, *Veillonella speciesek*) mennyiségének csökkenését és a Gram-negatív kórokozók (pl. *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella oris*) számának növekedését (64).

Újabb vizsgálatok *Enterococcus* és *Candida* speciesek szerepét is megerősítették az ulceratív mucositis etiopatogenezisében, míg más tanulmányok eltérő baktérium profilt detektáltak a transzplantációt megelőzően a két csoport között (nem-ulceratív mucositis vs. ulceratív mucositis) (62). Az orális mikrobiom és annak változása potenciális biomarkernek bizonyul és további lehetséges terápia alternatívaként is szerepel (62).

Több irodalmi adat is megerősítette a herpes simplex vírus (HSV-1) szerepét a kemoterápia indukált OM kialakulásában, súlyosbítva a citosztatikus kezelést kísérő mucosális bakteriális diverzitás csökkenését (69,70).

Xerostomia: A kis- és nagy nyálmirigyekben az alkalmazott citosztatikus kezelés hatására kimutatható hisztológiai elváltozások jönnek létre (pl. acinus degeneráció, intersticiális fibrózis, stb.) (71). Mind a radio-, mind a kemoterápia hatására megváltozik a termelt nyál összetétele és mennyisége (72). A HSCT alatt a nyugalmi kevert nyál és a stimulált nyál szekréción rátája is szignifikánsan csökken (73). A termelt nyálban így bekövetkező kvalitatív és kvantitatív változások az OM rizikóját fokozzák.

Alacsony neutrophil granulocyták szám: A neutrophil granulocytáknak alapvető szerepe van az infekciókkal szembeni védekezésben és a sebgyógyulásban (74). Az őssejtek időbeni megtapadása és szaporodása, azaz az engraftment kialakulása szoros, pozitív korrelációt mutat az OM rizikójával és súlyosságával (75,76).

A malignitás típusa: Szolid tumorokkal összevetve hematológiai malignitás esetén, míg malignus hematológiai megbetegedések esetén NHL-ban magasabb az OM kialakulásának rizikója (2).

Genetikai predispozíció:

Ugyanazon citosztatikum alkalmazása mellett egyénenként eltérő súlyosságú OM kialakulása még további faktorok szerepét feltételezi és hangsúlyozza, melyek közül az egyik legmeghatározóbb a kemoterápiás ágensek farmakogenetikája (2). Érintettek lehetnek még a sejtek növekedésében és a repairben, az inflammatórikus szignalizációban szerepet játszó és egyéb, más gének is (77) (8. táblázat). A metilén-tetrahidrofolát reduktáz (MTHFR) polimorfizmusa pl. jelentős összefüggést mutatott a methotrexát indukálta OM súlyosságával allogén HSCT-n áteső betegekben. MTHFR 677 TT genotípus mellett csökkent MTHFR

aktivitás hatására súlyosabb mucositis kialakulásával lehet számolni alacsonyabb folát szint mellett (78). A mucositis etiopatogenezisében szerepet játszó szignalizációs útvonalakhoz kapcsoló gének polimorfizmusa szintén gyakori. Nasopharyngeális karcinóma miatt irradiációban részesülő betegek körében végzett vizsgálatok során igazolták, hogy a fokozott zink finger protein (ZNF24) mRNA expresszió mellett súlyos OM kialakulása várható. A ZNF24 downregulációja az NF- κ B aktiváció szuppresszióján keresztül csökkentheti az OM kialakulását, terápiás potenciálként szolgálva (79). APSCT-n áteső myelomás betegek körében az orális mucosán bekövetkező molekuláris változások prospektív vizsgálata során a génexpressziós profil analízisekor az apoptózisban, a gyulladásos és immunológiai folyamatokban, a transzkripcióban és metabolizmusban, valamint a hiszton cluster családdhoz tartozó génekben írtak le jelentős változásokat (9. táblázat). Azon betegek körében, akiknél nem alakult ki ulceratív mucositis, a HLA-DRB1 és HLA-DRB5 fokozott expresszióját találták a biopsziás mintákban, a HLA-DRB1 egy további specifikus izoformája mellett, amely potenciális biomarkerként szolgálhat (80). Coleman 972 MM miatt APSCT-n áteső beteg körében végzett átfogó retrospektív tanulmányában 11 egy pontos nukleotid polimorfizmust (SNP) azonosított a szérumban, mely összefüggést mutatott a 2-4-es stádiumú ulceratív mucositis kialakulásával. Ezen SNP-k elsősorban a gyulladásos folyamatokban, az epitheliális gyógyulásban és a kemoterapeutikumok detoxifikációjában játszanak szerepet (10. táblázat) (81). Sonis és mtsai. 82, az OM fokozott rizikójával összefüggő SNP-t azonosítottak nyálból (53).

Gén	Mucositis típusa	Bizonyító erő
Gyógyszermetabolizmus		
MTHFR	OM	+++
DPYD	OM	+++
TYMS	OM*	++
DPYS	OM	+
CYP2B6	OM	+
ABCC1	OM	+
Sejt növekedés és repair		
NBN	OM	+
RPM1	OM	+
MDM2	OM	+
CCND	OM	+
XRCC1	OM*	++
RB1	OM	+
Gyulladásos és immunológia útvonalak		
PTSG	OM (oesophagitis)	+
IL4	OM (oesophagitis)	+
IL10/IL10RA	OM (oesophagitis)	+
TNF	OM	++
GHLR	OM	+
Egyéb		
EDN1	OM	+
ZNF24	OM	+
APEH	OM	+
miR-1206	OM	+

8. táblázat: Az orális mucositis fokozott rizikójával összefüggő genetikai faktorok (77)

Gén	Qualified GO term	Funkció
Upreguláció		
MDM2	MDM2 onkogén, E3 ubiquitin protein ligáz	Apoptózis
EDA2R	Ectodysplasin A2 receptor	Apoptózis
CUL9	Cullin-9	Apoptózis
INPPD5	<i>Inozitol-polifoszfát-5-foszfátáz</i>	Apoptózis
TIGAR	Chromosome 1 open reading frame 5	Apoptózis
E2F7	E2F transzkripció faktor 7	Apoptózis
NCR3LG1	Natural killer cell cytotoxicity receptor 3 ligand 1	Immun válasz
LAMP3	Lizoszóma asszociált membrán protein 3	Immun válasz
TREM2	Myeloid sejteken expresszáldó trigger receptorok	Immun válasz
FKBP5	FK506 kötő fehérje 5	Immun válasz
POLH	Polimeráz; DNS	Transzkripció
ARNTL	Aromás szénhidrogén receptor; nuklearis transzlokátor szerű protein	Transzkripció
NFIL3	Nukleáris faktor; interleukin 3 által regulált	Transzkripció
ABCA12	ATP-kötő kazetta szubcsalád A, 12-es tag	Metabolizmus
CEL	Karboxil-észter lipáz	Metabolizmus
CA2	Karbon-anhidráz II	Metabolizmus
SLC39A6	Solute carrier family 39	Metabolizmus
SPATA18	Spermatogenezis asszociált 18	Metabolizmus
P3H2	Prolyl 3-Hydroxyláz 2	Metabolizmus
F3	III-as faktor	Metabolizmus
GLS2	Glutamináz 2	Metabolizmus
WDR63	WD Ismétlő Domain 63	Nem ismert
RN7SL519P	Pseudogén	Nem ismert
Downreguláció		
SERPINB10	Serpin peptidáz inhibitor, clade B (ovalbumin) 10	Apoptózis
NR1D2	Nuklearis receptor alcsalád 1, D csoport, 2-es tag	Transzkripció

NR1D1	Nuklearis receptor alcsalád 1, D csoport, 1-es tag	Transzkripció
CIART	A transzkripció cirkadián asszociált represszora	Transzkripció
HIST1H1A	Hiszton kluszter 1, H1a	Transzkripció
HIST1H1B	Hiszton kluszter 1, H1b	Transzkripció
HIST1H3J	Hiszton kluszter 1, H3j	Transzkripció
OXGR1	Oxoglutarát (α -ketoglutarát) receptor	Sejt szignalizáció
PER3	Periódusos <i>cirkadián fehérje homológ 3</i>	Metabolizmus
CYSLTR1	<i>Ciszteinil-leukotrién receptor 3</i>	Sejt struktúra
KIF20A	Kinezin-20A család	Sejt struktúra
PIK3C2G	Foszfadili-inozitol-4-foszfát-3 kináz C2 domén gamma polipeptiddel	Sejt növekedés

9. táblázat: A buccalis mucosán kimutatott genetikai változások myeloma multiplexben (80)

Gének	SNP	Genotípus
CPEB1/LINC00692 (3p24.2)	rs1426765	AA
		AG
		GG
	rs6804277	AA
		AG
		GG
FBN2 (5q23-q31)	rs10072361	AA
		AG
		GG
ALDH1A1 (9q21.13)	rs1469167	AA
		AG
		GG
DMRTA1/FLJ35282 (9p21.3)	rs62572481	CC
		TC
		TT
	rs62572531	CC
		TC
		TT
MMP13 (11q22.3)	rs1940228	AA
		AG
		GG
rs948695	AA	
	AG	
	GG	
JPH3 (16q24.3)	rs4843257	AA
		AG
		GG
DHRS7C (17p13.1)	rs11078818	AA
		AG
		GG
CEP192 (18p11.21)	rs12606033	AA
		AG
		GG

10. táblázat: 2-4-es stádiumú mucositisszel összefüggő egy pontos nukleotid-polimorfizmusok (SNP) (81)

Egyéb: Számos egyéb rizikótényező ismert még, amely fokozza az OM rizikóját. A teljesség igénye nélkül említhetők a következők: i) korábbi orális vagy gastrointestinalis mucositis ii) társbetegségek (pl. B12 vitamin-, folsav hiány, aneamia perniciosa, autoimmun betegségek, diabetes, stb.) iii) infekciók iv) dohányzás és/vagy alkohol fogyasztás (2).

3.2.4 Az OM megelőzési és kezelési alternatívái

Az orális mucositis az alkalmazott onkoterápiák (kemoterápia, sugárterápia, kemo-radioterápia, őssejt-ill. csontvelő-transzplantáció) egyik gyakori szövődménye, mely számos rizikótényező együttes hatása mellett elsősorban dózisdependens toxicitás következménye. Kialakulása a kezelés megszakítását, dózis redukciót, terápiamódosítás szükségességét eredményezheti, hátrányosan befolyásolva így az onkológiai kezelés sikerességét és a további prognózist. Jelentősen rontja a betegek életminőségét, növeli a hospitalizációs időt, a szekunder infekciók kialakulásának valószínűségét, melyek a kezelési költségek növekedését eredményezik (82,83). Mindezek figyelembevételével elsődleges cél a kialakuló mellékhatások tolerálhatóságának fokozása és a daganatellenes terápiák biztonságos és hatékony alkalmazásában az optimális egyensúly megteremtése (84). Az onkoterápiák okozta mucositis megelőzési és kezelési alternatíváit felölelő irodalom igen tekintélyes. Jelen értekezés keretein belül célunk célzottan az őssejt-transzplantáció során kialakuló orális mucosa barrier sérülés részletes áttekintése, így mind a meglévő ajánlások, mind a lehetséges profilaktikus és terápiás alternatívák ismertetésének vonatkozásában az e tekintetben releváns információkat hangsúlyozzuk és összegezzük.

A Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) egy jól működő kollaborációs szervezet, mely hatékonyan fogja össze és szervezi a daganatok és a daganatellenes terápia hatására kialakuló orális komplikációkkal kapcsolatos kutatásokat, oktatásokat. Alegysége, a Mucositis Study Group (MSG), orvosokból, fogorvosokból, ápolókból, pszichológusokból, fizioterapeutákból, logopédusokból és gyógyszerészekből álló multidiszciplináris kutatócsoport (84). Az első irányelveket a mucositis megelőzésének és kezelésének vonatkozásában 2004-ben fektették le (84,85), majd 2007-ben, 2014-ben és 2019-ben aktualizálták (84,86,87) (11. táblázat).

Ajánlott



Az OM megelőzésére **rhKGF-1 (palifermin)** ajánlott autológ HSCT során.

Lágylézer terápia (650nm, 40mV, 2J/cm²) ajánlott az OM megelőzésére HSCT során.

OM okozta fájdalom kezelésére intravénás **morphin** infúzió alkalmazása javasolt.

Javasolt



OM okozta fáj Bármely daganatos betegnek minden korosztályban, bármely onkoterápia alkalmazása mellett a **gondos szájhigiéne** fenntartása az OM megelőzése céljából.

- fokozott, napi rendszeres, gondos szájápolás
- normál, enyhén sós vagy szódabikarbónás szájöblögetés (negyed-negyed teáskanálnyi egy pohár vízbe)
- kiegészítő CHX szájöblítés, különösen azon betegeknél, akinél limitált a mechanikus plakk kontroll
- gyermekek esetén speciális kiegészítésre lehet szükség (ízesítés)
- sugárkezelés előtt, alatt, után fogászati vizsgálat, sz.sz. ellátás

Cryoterápia javasolt az OM megelőzésére nagy dózisú melphalan kezelés során.

Fentanyl tapasz javasolt a HSCT során kialakuló OM okozta fájdalom enyhítésére

0.5 %-os doxepin tartalmú szájöblögető javasolt az OM okozta fájdalom kontrollálására.

Nem ajánlott



Iseganan (antimikrobiális) tartalmú szájöblítő nem ajánlott az OM megelőzésére.

Intravénás glutamin, mint táplálék kiegészítő nem ajánlott az OM megelőzésére.

Nem javasolt



GM-CSF szájöblítő nem javasolt az OM megelőzésére.

Per os pentoxifyllin nem javasolt az OM megelőzésére.

Szisztémás pilocarpin nem javasolt az OM megelőzésére.

11. táblázat: MASCC/ISOO állásfoglalása HSCT-n áteső betegek OM prevenciójára és kezelésére (87)

Ezen ajánlások külön-külön kitértek a következőkre: 1) 'basic oral care', 2) növekedési faktorok és citokinek, 3) antiinflammatorikus ágensek, 4) antimikrobás készítmények, nyálkahártya bevonók, fájdalomcsillapítók, 5) lágy lézer terápia, 6) cryotherápia, 7) természetes és egyéb, más készítmények (84). Míg a klinikai vizsgálatok jelentősége kiemelten fontos az egyes készítmények hatékonyságának bizonyításában, addig a patogenezis mind mélyebb megismerése elengedhetetlen az újabb és újabb megelőzési és kezelési alternatívák kifejlesztéséhez (84,88). A MASCC/ISOO mucositis guideline-ok aktualizálásai jól tükrözik az e téren folyó intenzív kutatásokat. Számos intervenció kapott további megerősítést, ugyanakkor sok nyitott kérdés megválaszolása teszi még indokoltabbá a megkezdett kutatások folytatását (88).

1. 'Basic oral care': az orális mikroflóra szerepe az OM kialakulásában régóta a kutatások középpontjában áll. Ahogy korábban is említettük, az elhanyagolt szájhigiéne fokozza az OM rizikóját (59). A terápiás törekvések jelenleg sokkal inkább a kialakult diszbiózis normalizálására, a normál flóra helyreállítására és az optimális szimbiózis kialakítására törekuszenek a korábbi szemléttel szemben (89). Bár vannak irodalmi adatok, amelyek az OM és a lázas neutropénia incidenciájának csökkenése mellett szólnak professzionális szájhigiénés kezelést követően (90), elegendő randomizált kontrollált vizsgálat hiányában és a nem randomizált kontrollált vizsgálatok ellentmondásos eredményei alapján, nincs jelenleg érvényben lévő ajánlás erre vonatkozólag (89). Sem a betegek oktatására, sem a fiziológiás sóoldattal, szódabikarbónával történő öblögetésre nincs érvényben lévő ajánlás a kevés és ellentmondásos adat miatt (91,92). A legfrissebb ajánlás egyedül a megfelelő szájhigiéne megteremtését és annak a különböző kemomechanikai módszerek kombinálásával való fenntartását javasolja (93). Ahogy későbbiekben pedig részletesebben is említjük, nem javasolja a klórhexidin-diglükonát (CHX) tartalmú szájbölgőtetők használatát sem önmagában preventív céllal az OM megelőzésében HSCT alatt (89).

2. Növekedési faktorok és citokinek: a növekedési faktorok stimulálják a sejtek növekedését, proliferációját és differenciációját. míg a citokinek modulálják a gyulladási folyamatokat és az immunválaszt (82).

Keratinocita növekedési faktor (KGF): A 2013-as MASCC/ISOO guideline a humán rekombináns keratinocita növekedési faktor (hKGF-1) intravénás alkalmazását megelőzőként ajánlja az autológ HSCT során alkalmazott nagy dózisú citosztatikus kezelés és/vagy teljes test besugárzás hatására kialakuló orális mucositisben (94). A 2019-es aktualizált ajánlás fenntartja javaslatát, ugyanakkor kevés, de biztató adat szól a készítmény hatásossága mellett az előkezelések során kialakuló mucosa barrier sérülés súlyosságának és fennállásának

csökkentésében is (95,96). A palifermin az egyetlen, a Food and Drug Administration (FDA) által is elfogadott és jóváhagyott megelőzési alternatíva (97). Nagy számú klinikai tanulmány igazolta a hatásosságát mind az autológ, mind az allogén HSCT során kialakuló OM incidenciájának, súlyosságának (97,98), és fennállási idejének redukálásában (97) az engraftment kialakulására gyakorolt negatív hatás nélkül (97). Egér kísérletekben az akut graft-versus host disease (GVHD) incidenciájának csökkentésében is hatékonynak bizonyult (99).

A KGF-k a fibroblaszt növekedési faktor (FGF) szupercsalád tagjaihoz tartoznak. A KGF-1 FGF-7-ként is ismeretes, mely a humán KGF receptorhoz kötődve epithél sejtek, hepatocyták, II-es típusú pneumocyták és urothél sejtek proliferációját és differenciációját indukálja. Epithél és endothél sejtekre, fibroblasztokra és keratinocytákra gyakorolt mitogén és pleiotróp hatása segíti a mucosalis barrier integritásának fenntartását, valamint fokozza a mucosalis epithelium vastagságát. Számos, a sejtek túlélésért felelős folyamatban vesz részt. Így pl. a redox-szenzitív transzkripciós faktor és az idegi eredetű növekedési faktor (NGF) aktivációjában, melyek a keratinocytákban, fibroblasztokban, és endothel sejtekben fokozzák a citoprotektív gének expresszióját. Ismert az antiapoptotikus és angiogenezist csökkentő hatása. Upregulálja az interleukin 13-at, mely gyengíti a TNF- α hatását. További citoprotektív, citokin profilt moduláló és regeneratív hatását 12. táblázatban foglaltuk össze (82,99).

<p>Citoprotektáns hatások</p> <p>Citokin profil modulációja</p> <p>Trofikus/ regeneratív hatás</p>	<p>1) detoxifikáló enzimek (pl.nem-szelen glutation peroxidáz és glutation-S-transferáz) up-regulációja.</p> <p>2) DNS kettős lánc védelme feltehetően a DNS polimeráz, protein kináz C és tirozin kináz aktivációján keresztül</p> <p>3) epithél sejtek apoptózisának gátlása, apoptotikus és antiapoptotikus (BCL-2, Bax, Bcl-x, p53, Akt p21-aktívált protein kináz 4) faktorok modulációján keresztül</p> <p>1) Th1 proinflammatorikus citokinek down-regulációja (TNF-α, IFN-γ)</p> <p>2) Th2 citokinek up-regulációja (IL-4, IL-13)</p> <p>1) csökkentti az atrófiát és a fekélyképződést; segíti és gyorsítja az orális epithelium felépülését sugárkezelés illetve kemoterápia okozta sérülést követően</p> <p>2) hatékony a villus atrófia megelőzésében, fokozza a crypta és globet sejtek túlélését és proliferációját a vékonybél lbansugár-és kemoterápiát követően</p> <p>3) fokozza az epithél sejtek migrációját, proliferációját, differenciációját, növeli az összesített számát és az S fázisban lévő összejelek mennyiségét a sejtciklusban valamint erősíti az epithél sejtek közti kapcsolatot a tigh junction-k fokozott expressziója által</p> <p>4) a protektív intestinális trefoil faktorok (TFF2 és TFF3) upregulációját fokozza</p> <p>5) fokozza a sejt-sejt adhéziót</p> <p>6) fokozza a keratohyalin granulomok számát és méretét a suprabasalis sejtrétegben</p> <p>7) stimulálja az EGF receptort</p> <p>8) up-regulálja a szöveti remodelingben aktív proteázokat</p>
--	--

12. táblázat: KGF-ek hatásai (80,97)

Az OM prevenciójában ajánlott dózisa 60µg/kg/nap parenterálisan három nappal a kondicionáló kezelés megkezdése előtt és három napig a transzplantációt követően (100). Költséghatékonysága még nem egyértelmű. Mellékhatásainak skálája széles (13. táblázat), bár ezek többnyire jól tolerálhatóak és irodalmi adatok szerint csak hat vagy annál több dózist kapott betegeknél várható a kezelés megszakítását indokló hatás (100).

Mellékhatások	Palifermin
Testszerte	
Oedema	28%
Fájdalom	16%
Láz	39%
Gastrointestinális	
Nyelv/nyálkahártya megvastagodás, diszkoloráció	17%
Musculoskeletalis	
Arthralgia	10%
Bőr és függelékek	
Kiütés	62%
Viszketés	35%
Erythema	32%
Érzékelés	
Megváltozott ízézés	16%
CNS/PNS	
Dysesthesia Hyperesthesia/hypoesthesia/paresthesia	12%
Metabolizmus	
Emelkedett szérum lipáz	28%
Emelkedett szérum amiláz	62%

13. táblázat: A palifermin mellékhatásai (100)

CNS központi idegrendszer (central nervous system) PNS perifériás idegrendszer (peripheral nervous system)

A KGF család másik két tagja az FGF-20 (velafermin) és a humán rekombináns KGF-2 (repifermin) más néven FGF-10, melyeknek a KGF-1-gyel többnyire hasonló hatásai vannak (82). Az FGF-20 sejt proliferációt, túlélést, migrációt, differenciációt támogató hatása mellett (101), a KGF-2 humán epidermális keratinocytákra gyakorolt stimuláló hatása emelhető ki, mellyel hozzájárulnak az optimális sebgyógyuláshoz (102). Kis számú klinikai tanulmány biztonságos és tolerálható alkalmazás mellett szól intravénás formában az OM incidenciájának csökkentése mellett HSCT-n áteső betegek körében (94,103,104).

Kolónia stimuláló faktorok (CSF): a kolónia stimuláló faktorok specifikus hemopoetikus növekedési faktorok, melyeknek alapvető szerepe van a csontvelői progenitor sejtek érett sejtekké történő differenciálódásában. A granulocytá kolónia stimuláló faktor (G-CSF) stimulálja a neutrophilek, eosinophilek és basophilek fejlődését; fokozza a neutrophilek termelődését és funkcióját a myeloid prekursorok proliferációjának stimulációján keresztül, míg a granulocytá–makrofág kolónia stimuláló faktor (GM-CSF) szerepet játszik a neutrophilek és más fehérvérsejtek (monocyták, limfociták) toborzásában; fokozza a dendritikus sejtek érését és elősegíti a keratinocyták proliferációját (82,94,105). A G-CSF OM prevenciójában betöltött szerepére vonatkozólag mind lokális, mind szisztémás formában történő alkalmazás esetén viszonylag kevés, bár biztató adat áll rendelkezésre, aktuális ajánlás nélkül (82). Ugyanakkor a GM-CSF szisztémás (subcutan) alkalmazása továbbra is elfogadott az OM prevenciójában HSCT során, míg lokális alkalmazását szájöblögető formában sem prevenciós, sem terápiás cézzal nem javasolják. Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy sem az OM gyakoriságát, sem annak fennállási idejét, sem pedig az OM asszociált fájdalmat és következményes opioid felhasználást nem csökkentette szignifikáns mértékben a HSCT során lokális alkalmazási formában (82,106)

Epidermális növekedési faktor (EGF): Az EGF alapvető szerepet játszik a szöveti homeosztázis fenntartásában regulálva az epithél sejtek proliferációját, növekedését és migrációját (107). Randomizált kontrollált vizsgálat (RCT) során kimutatták, hogy a humán rekombináns EGF orális spray formában alkalmazva hatékony az OM fennállási idejének csökkentésében HSTC (108). A rendelkezésre álló kevés adat miatt jelenleg nincs érvényben lévő ajánlás (82).

Eritropoietin (EPO): Az EPO a vesében termelődő hematopoietikus faktor, mely fokozza a vörösvérsejt termelődést. Emelett antioxidáns és antiinflammatorikus hatása is ismert az NF- κ B gátlása révén (82). A kevés rendelkezésre álló klinikai adat miatt nincs érvényben lévő ajánlás, de RCT-ben kimutatták az EPO tartalmú szájöblögetők profilaktikus hatását. Ezen

vizsgálatokban jelentősen csökkentette mind az OM incidenciáját, mind a fennállási idejét HSCT során (109).

Interleukin 11 (IL-11): Az IL-11 a csontvelői stróma sejtek által termelt pleiotróp citokin. A hematopoézis számos folyamatában van kulcsfontosságú szerepe, többek között stimulálja a megakaryocyták érését. Állatkísérletes modellekben csökkentette a bél permeabilitását, indukálta és hozzájárult a mucosalis felépüléshez. A proinflammatorikus citokinek gyengítése által kedvező hatást gyakorolt a radioterápia indukálta mucositisre (110,111). Allogén HSCT-n átesett betegek körében végzett vizsgálatok során a szisztémás (subcutan) formában alkalmazott IL-11 kezdeti, kedvező, profilaktikus hatásának vizsgálatát a fellépő súlyos mellékhatások miatt (pl. arthymia), melyek a vizsgálat megszakítását indokolták, tovább folytatni nem tudták. Így jelenleg érvényben lévő ajánlás és további releváns klinikai adat sem áll rendelkezésünkre (94,112).

ATL-104: Az ATL-104 a veteménybabból (*Phaseolus vulgaris*) előállított növényi lektin, mely az epithél sejtekre potens mitogén hatást gyakorol (82,94). Autológ HSCT során a kondicionáló kezelés megkezdése előtt három nappal és a transzplantációt követően három nappal (50,100,150 mg dózisban) alkalmazott szájbölgető szignifikánsan csökkentette a súlyos OM fennállási idejét (113). A kevés klinikai adat miatt azonban ez esetben sincs jelenleg érvényben lévő ajánlás.

Transzformáló növekedési faktor (TGF): A TGF- β antiproliferatív hatással rendelkezik, gátolja az epithél és endothél sejtek mitózisát, a sejteket a G1 fázisban tartja és így potenciálisan csökkenti a mucositis incidenciáját (114). TGF- β 3 öblögető 1 nappal a kemoterápia előtt megkezdve, 4 napig, napi 4 alkalommal alkalmazva jól tolerálhatónak bizonyult emlő tumoros betegekben (115). Hasonlóképpen biztonságosnak és jól tolerálhatónak bizonyult malignus hematológiai kórképekben szenvedő gyermekek kezelése során alkalmazott TGF- β 2 tartalmú tápszer adása is 62-186 μ g/nap dózisban (116). Elegendő klinikai adat a mucositis súlyosságának ill. mértékének csökkentésére azonban nem áll rendelkezésünkre (94).

PV701 ('MILK-DERIVED PROTEIN EXTRACT-GROWTH FACTORS'): Közismert, hogy az anyatej számos értékes összetevőt tartalmaz. Ezt a pl. növekedési faktorokban gazdag forrást a kutatások mindinkább igyekeznek kiaknázni terápiás célzattal. A tehéntejben és colostrumban leggyakrabban előforduló növekedési faktorok, melyek az anyatejben éppúgy megtalálhatóak kisebb koncentrációban, a következők: epidermális növekedési faktor (EGF), betacellulin (BTC), inzulinszerű növekedési faktor I-II (IGF I-II), transzformáló növekedési faktor béta 1,2 (TGF- β 1,2), fibroblaszt növekedési faktor 1,2 (FGF1,2) és vérlemezke eredetű növekedési faktor (PDGF) (117). Sebgyógyulást támogató és cytoprotektív hatásukat

figyelembe véve vizsgálták a PV701 szájöblögető hatását BEAM és melphalan kondicionálásban részesülő betegek körében. A kondicionáló kezelés megkezdésétől a +5. napig, napi hat alkalommal, 30 másodpercig tartó öblögetés után megállapították, hogy a PV701 jól tolerálható. Csökkentette az OM incidenciáját, súlyosságát, valamint a parenterális táplálás szükségességét, alkalmazási idejét és az intravénás opioid használat idejét is (118). Bár a kezdeti vizsgálatok biztatóak, a kevés rendelkezésre álló adat miatt jelenleg nincs érvényes ajánlás (82).

Összességében megállapítható, hogy a növekedési faktorok és citokinek szerepe döntő az OM komplex gyógyulási folyamatában, de további kiterjedt és mélyreható vizsgálatok indokoltak. Jelenleg a palifermin intravénás alkalmazása tekinthető az egyetlen elfogadott hatékony alternatívának a HSCT során kialakuló OM megelőzésében, míg a GM-CSF tartalmú szájöblögetők használata nem javasolt már (82).

3. Antiinflammatorikus ágensek: A gyulladás egy fontos komponense az OM szöveti reakciójának. A proinflammatorikus citokinek, mint pl. a TNF- α és az interleukin 1 beta (IL-1 β) jelentős szerepet játszanak az OM patogenezisében (119). A COX-2 és NF κ B szintje szignifikánsan megemelkedik citotoxikus kezelést követően az orális mucosában (120). Ezeknek az ismerete és gátlása fontos terápiás célpont lehet.

Benzidamin-hidroklorid: A benzidamin gátolja a TNF- α és az IL-1 β termelődését (121). Gyulladáscsökkentő hatása mellett fájdalomcsillapító, lázcsillapító és antimikrobiális hatása is ismert (119). Szájöblögető formájában alkalmazva terápiásnak bizonyult hematológiai betegekben kemoterápiát követően kialakult OM kezelésében, továbbá hatékonyan és gyorsan csökkentette a következményes fájdalmat is (119,122). Érvényben lévő ajánlás azonban nincs.

Misoprostol: A Misoprostol szintetikus prosztaglandin 1 (PGE1) analóg. Sem lokálisan szájöblögető, sem szisztémásan, per os adagolva nem bizonyult hatékonynak az OM rizikójának csökkentésében (119).

Prosztaglandin E2 (PGE2): Kis számú klinikai vizsgálat alapján a PGE2 lokálisan, pasztilla formában alkalmazva hatékonyan tekinthető az OM kialakulása során mind a gyulladás, mind a fájdalom csökkentésében (123).

Immunglobulinok: Immunglobulinok egyszeri, intravénás alkalmazása hatékonyan csökkentette a mucositis súlyosságát a HSCT alatt az előkezelések során súlyos mucositist mutató gyermekek körében végzett vizsgálatok alapján (124).

Mesalazin: Az 5-aminoszalicilsav napi, lokális alkalmazása gél formájában hatékonyan csökkentette a mucositis tüneteit nagy dózisu citosztatikus kezelés során. (125).

Kortikoszteroidok: Az orális krónikus GVHD kezelésében sikeresen alkalmazott betametazon szájöblögető ill. prednizon per os alkalmazásának a HSCT során kialakuló OM kezelésének ill. megelőzésének vonatkozásában nem található releváns klinikai adat (119).

Difenhidramin: A difenhidramine szájöblögető terápiás hatékonyságúnak bizonyult HSCT során kialakuló OM vonatkozásában (123).

Szelén: A szelén a glutation peroxidáz fontos kofaktora, így hatékony szabadgyökfogó, antioxidáns, és gyulladáscsökkentő. Hatékonyságát egy RCT-ben vizsgálták, melyben mind az OM súlyosságának, mind fennállási idejének csökkentésében hatásosnak bizonyult HSCT során (126).

D vitamin: A calcitriol csökkenti a TNF- α felszabadulást és fokozza az IL-10 szintézist, így kifejezett antiinflammatorikus hatása van. Fanconi anaemia miatt HSCT-n átesett betegek körében végzett vizsgálatokban azonban nem találták hatékonynak a per os adagolt D-vitamint az OM incidenciájának és súlyosságának csökkentésében (127).

Hisztamin: A hisztamin csökkenti a ROS képződést. A hisztamin-dihidrokloridot tartalmazó gél alkalmazása nem volt egyértelműen hatékony az OM megelőzésében HSCT során. A kapott eredmények alapján azonban különböző dózisosokban további klinikai vizsgálatokat javasolnak (128).

Összességében megállapítható, hogy a korábbi ajánlásokhoz hasonlóan a benzidamine szájöblögető használata javasolt az egyes célcsoportokban, számos további antiinflammatorikus hatású készítmény esetében pedig további klinikai vizsgálatok szükségesek, így érvényben lévő ajánlás sincs rájuk nézve (119).

4. Antimikrobás készítmények, nyálkahártya bevonók, fájdalomcsillapítók

Aciklovir: Köztudott, hogy a HSV fokozza az OM rizikóját (69). Indukciós kezelésen áteső, HSV pozitív, aciklovir profilaxisban részesülő AML-s betegekben szignifikánsan ritkább volt az orális ulcerációk incidenciája, mint a profilaxisban nem részesülők körében. A kis számú klinikai vizsgálat valamint a klinikailag nehéz differenciálhatóság a virális léziók és a kemoterápia okozta toxicitás között azonban hozzájárult, hogy aktuális ajánlás az antivirális szerek vonatkozásában sincs (129).

Klaritromicin: A klaritromicin szignifikánsan csökkentette állatkísérletekben a cyclophosphamide indukálta vékonybél károsodást (130). Csontvelő-transzplantáción áteső betegekben szintén jelentősen csökkentette az OM súlyosságát a profilaxisban nem részesülő kontroll csoporthoz képest. Feltételezhető, hogy az antimikrobás hatás mellett a makrofágok fagocita funkciójára gyakorolt hatása révén van további sebgyógyulást támogató hatása is (131). Kevés klinikai vizsgálat hiányában nincs elérhető ajánlás.

Nystatin: A polién antifungális szerek, mint pl. a nystatin és az amphotericin B, a gombák sejtfalában lévő szterolokhoz kötődnek fokozva a permeabilitást és megszakítva a sejtfal folytonosságát. Csontvelő-transzplantáción áteső leukémiás betegek körében végzett vizsgálatok során sem önmagában, sem klórhexidinnel kombinálva nem csökkentette az OM súlyosságát (132).

Mikonazol: mukoadhezív tablettá formájában lokális és szisztémás hatása is van. Jelenlegi irodalmi adatok alapján alkalmazása mellett a hospitalizációs idő rövidült, a morfin felhasználás pedig csökkent, melyek az OM indirekt indikátorának tekinthetők (133).

Iseganan: Az iseganan protegrin-1 analóg, széles spektrumú mikrobicid aktivitással. Hatékony azon baktériumokkal és gombákkal szemben is, amelyek a konvencionális antimikrobás készítményekkel szemben rezisztensek. HSCT-n áteső betegek körében végzett több tanulmány alapján azonban sem az OM incidenciáját, sem a súlyosságát, a fájdalom mértékét vagy a nyelési nehezítettséget nem csökkentette szignifikáns mértékben. Használatára korábban nem volt érvényben lévő ajánlás. A legfrissebb állásfoglalás nem javasolja a használatát (134).

Povidon-jodid (PI): A povidon-jodid széles spektrumú antimikrobás szer, elsősorban sebfertőtlenítésre alkalmazzák. Egy 132 HSCT-n átesett beteget bevonó multicentrikus RCT-ben a PI nem bizonyult hatékonynak az OM incidenciájának, a lázas állapot illetve az infekciós szövődmények redukálásában. A kevés és ellentmondásos adatok miatt nincs érvényben lévő ajánlás (135).

Klórhexidin-diglukonát (CHX): a legszélesebb körben ismert és használt antiszeptikus szájöblögetővel végzett tanulmányok is ellentmondásosak a HSCT során kialakuló OM prevenciójában. Emiatt jelenleg nincs rá érvényben lévő ajánlás (89).

PTA: a PTA polymixin, tobramycin és amphotericin B kombinációját tartalmazó szopogató pasztilla. A polymyxineket a gram-pozitív *Bacillus polymyxa* baktérium termeli és szelektíven toxikus a gram-negatív baktériumokra. A tobramycin aminoglikozid típusú antibiotikum, elsősorban gram-negatív baktériumokkal szemben hatékony. Az amphotericin B polién típusú antifungális szer. HSCT során kialakuló OM megelőzésében nem bizonyult hatékonynak az alkalmazása (136).

Sucralfate: A sucralfate stimulálja a prosztaglandin felszabadulást, fokozza a nyákképződést és a viszkozitást, aktiválja a mucosalis macrofágokat, fokozza a prosztaglandin-dependens sejtproliferációt és angiogenezist, valamint a granulációs szövet képződést. Számos esetben igazolt mucosa protektív hatása ellenére HSCT-n áteső betegek OM prevenciójában nem bizonyult hatékonynak (137,138).

Caphosol: A Caphosol kalcium-foszfát túltelített oldata (SCPR). Az epitheliumba intercellularisan penetráló kalcium és foszfát ionoknak fontos szerepe van a gyulladásos folyamatokban és a szöveti regenerációban. Több klinikai tanulmány szól az SCRP profilaktikus hatása mellett HSCT során kialakuló OM megelőzésében (139,140). Bizonyos tanulmányok gyorsabb engraftment képződést és rövidebb hospitalizációs időt is leírtak az alkalmazása mellett (141). Bár a meglévő irodalmi adatok erősen megalapozottak, a viszonylag kevés klinikai vizsgálat miatt nincs érvényben lévő ajánlás (142). Magyarországon a Caphosol terjedt el és ez az egységesen elfogadott lokális készítmény a transzplantációs osztályok hétköznapi rutinjában.

Morfine: A morfin lokális alkalmazása a perifériás nociceptív receptorok érzékenységének csökkentésén keresztül csökkenti a szisztémásan alkalmazandó dózis szükségességét, így redukálva a központi mellékhatásokat. A 0.2 %-os morfin öblögető hatékonyan csökkentette az OM asszociált fájdalmat (143), de HSCT-n áteső betegek körében a klinikai vizsgálatok biztatóbb eredményekről számoltak be transzdermalis fenthanyl tapasz alkalmazása esetén (144,145). Érvényben lévő ajánlás nincs.

Doxepin: A doxepin triciklusos antidepresszáns, amely blokkolja a neuronok szerotonin és norepinefrin visszavételét. Blokkolja az alfa-adrenerg receptorokat és a nátrium csatornákat is (146). 0.5 %-os szájöblögető használata hatásosnak bizonyult az OM asszociált fájdalom kezelésében HSCT alatt (147).

MGI-209 benzokainnal: Az MGI-209 hidroxipropil cellulóz orális gél, mely 15%-os benzokain-hidrokloridot tartalmaz. 3 órán keresztül hatékonyan csökkenti az OM-asszociált fájdalmat (148).

Metadon: a metadon szintetikus opioid, mely mind a központi idegrendszeri, mind a perifériás neuronokkal interakcióba lép. Sublingualis formában alkalmazva szintén hatékonyan bizonyult az OM asszociált fájdalom redukálásában (149).

Ketamine: intravénás formában alkalmazva hatékony OM asszociált fájdalomcsillapító (150).

Betegek által kontrollált fájdalomcsillapítás: A betegek által kontrollált fájdalomcsillapítás olyan intravénás opioid morfin vagy hidromorfin adását jelenti, amelyben az adagolást a beteg saját maga végzi meghatározott bólusokban a fájdalomnak megfelelő szükség esetén. A módszer kifejezetten hatékonyan bizonyult HSCT során, így jelenleg az ajánlások között található (151).

5. Lágylézer terápia (low level laser therapy-LLLT): A lágylézer feltalálója Mester Endre volt, aki az 1970-es évek elejétől eredményesen kezelte alacsony intenzitású lézerrel páciensei nehezen gyógyuló lábszárfekélyeit (152). A fényterápia képes módosítani a gyulladás és a

fájdalom kialakulásáért felelős folyamatokat. A jelenleg elfogadott terminus a fotobiomoduláció (PBM), ide sorolhatóak a lézerek és a fénykibocsátó dióda (light-emitting diodes-LED) is. A PMB stimulálja és támogatja a sebgyógyulást, a szöveti regenerációt, az immunválaszokat és szerepet játszik a gyulladásos folyamatok, a fájdalomérzet és az aberráns immunológiai reakciók módosításában 14. (táblázat). Így hatékony terápiás alternatívaként szerepel (153–155). A legutóbbi MASCC/ISOO ajánlás számos klinikai tanulmány biztató eredménye alapján a 650 nm hullámhosszú, 40 mW erősségű LLLT-t 2 J/m² dózisban intraorálisan alkalmazva javasolja a HSCT során kialakuló OM megelőzésére (152). Bár számos klinikai tanulmány szól mind az extra-(156), mind az intraoralis (157–159) PMB hatékonysága mellett az OM prevenciójában HSCT alatt, a jelenleg érvényben lévő ajánlás mégis egyöntetűen az intraoralis forma alkalmazása mellett foglalt állást (152). Az extraoralis fényterápiára nincs érvényben lévő ajánlás (152). HSCT során az optimálisan alkalmazható hullámhossz 630-660 nm között van és lehetőség szerint a kondicionáló kezelés első napjától az engraftment kialakulásáig javasolt alkalmazni leggyakrabban a He-Ne lézert, a dióda LLLT-t illetve bizonyos esetekben a LED-et (152,160).

- 1) Mitokondriális aktivitás fokozása által növeli a sejtek metabolizmusát
- 2) Fokozza az epithel sejtek és a fibroblasztok proliferációját, maturációját
- 3) Serkenti a fibroblasztok myofibroblasztokká történő transzformációját
- 4) Fokozza a kollagén, elasztin és proteoglikán szintézist
- 5) Javítja a revaszkularizációt
- 6) Fokozza a makrofágok fagocitózisát
- 7) Serkenti a lymphocyták proliferációját és aktivációját
- 8) Gyulladáscsökkentő hatás
- 9) Fájdalomcsillapító hatás
- 10) Reparatív hatás

14. táblázat: Az alacsony intenzitású, „lágylézer” terápia főbb sebgyógyulást támogató hatásai (154,155)

6. Cryoterápia:

A cryoterápia viszonylagos egyszerűsége ellenére egy meglehetősen hatékony megelőzési alternatíva. Elve a lokális vazokonstrikcio, mely eredményesen csökkenti a mucosa toxikus citosztatikumok kiválasztódását a nyálba, így redukálva azok direkt citotoxikus hatását. Számos tanulmány megerősítette hatékonyságát a nagy dózisú melphalan indukálta OM kialakulásának megelőzésében HSCT során. Egyértelműen csökkentette az OM incidenciáját, súlyosságát, fennállási idejét valamint a fájdalomcsillapító használat, a TPN alkalmazás szükségességét és lerövidítette a hospitalizációs időt (161–164). Egyes irodalmi adatok alapján jelentősen csökkentette a lázas epizódok gyakoriságát is (164). Az MASCC/ISOO mindezek alapján javasolja a lokális cryoterápia alkalmazását az autológ HSCT során alkalmazott kondicionáló kezelések hatására kialakuló OM megelőzésében (165). Melphalan adásakor általában a kezelést megelőzően 30 perccel, az infúzió beadásának ideje alatt (kb. 30 perc) és azt követően 1.5 vagy 6.5 órán keresztül javasolt az alkalmazása a kezeléstől függően (166).

7. Természetes és egyéb, más készítmények

Zink: Bár a zink számos növekedési, sebgyógyulási és immunológiai reakcióban vesz részt, kevés tanulmány szól eredményessége mellett az OM prevenciójában HSCT alatt (167). Emiatt nincs jelenleg érvényben lévő ajánlás sem (142).

Glutamin: A glutamin a plazmában legbőségesebben előforduló szabad aminosav, mely fokozza a sejtproliferációt. A gyorsan osztódó sejtek elsődleges energia forrása. Daganatos megbetegedésekben így gyakorta glutamin hiány alakul ki. Parenteralis és per os alkalmazása mellett HSCT során ellentmondásos adatok születtek az OM prevenciójának vonatkozásában (168–171), így jelenleg nem ajánlják a parenteralis használatát. Per os alkalmazás esetén nincs egységes ajánlás (142).

E-vitamin: Az E-vitamin hatékony gyulladáscsökkentő és citoprotektáns. Mind tablettá formájában per os alkalmazva, mind 'swish & swallow' (SS) formában - zubogtatva, majd lenyelve - hatékonynak bizonyult az OM prevenciójában és terápiájában, magasabb effektivitást mutatva SS alkalmazási forma esetén (172–174). Érvényben lévő ajánlás azonban még nincs.

A-vitamin: Az A-vitamin segíti a mucosalis sejtek turnoverét, így véd a mucositis kialakulásával szemben. 11 csontvelő transzplantáción átesett beteg körében végzett vizsgálat során 0.1%-os tretionin krém napi intraoralis alkalmazása a kondicionáló kezelés kezdetétől az engraftment kialakulásáig hatékonyan csökkentette az OM súlyosságát és fennállási idejét

(175). A kevés klinikai vizsgálat és rendelkezésre álló adat miatt azonban érvényben lévő ajánlás nincs.

Folsav: Sugita és mtsai. által végzett klinikai vizsgálatban a szisztémás folsav kezelés hatékonynak bizonyult a MTX-idukálta OM megelőzésében HSCT alatt (176), de a kevés rendelkezésre álló adat hiányában jelenleg nincs érvényben lévő ajánlás (142).

N-acetil-L-cisztein (NAC): Kevés, de biztató klinikai adat szól az NAC, mint hatékony antioxidáns szisztémás alkalmazása mellett a súlyos OM incidenciájának és fennállási idejének csökkentésében HSCT során (177). Aktuális ajánlás azonban nem elérhető (142).

Kurkuma: a kurkuma fontos antioxidáns, szabadgyökfogó és gyulladáscsökkentő. Állakísérletes modellekben különböző lokális alkalmazási formában gyorsítja a sebgyógyulást (178). HSCT során lokálisan alkalmazva profilaktikusnak bizonyult az OM megelőzésében (142).

Allopurinol: Az allopurinol xantin-oxidáz gátló, melyet köszvény kezelésére alkalmaznak. Irodalmi adatok alapján az allopurinol szájöblögető hatékonyan redukálta az 5-fluorouracil (5-FU) indukálta mucositis súlyosságát (179).

Amifostin: Az amifostin intravénásan alkalmazva csontvelő-transzplantáción áteső betegek körében jelentősen csökkentette az OM súlyosságát (180). A kevés klinikai adat miatt azonban érvényben lévő ajánlás nincs (181).

Pentoxifillin: A pentoxifillint (PTX) elsősorban perifériás érbetegségekből a keringés javítása és a viszkozitás csökkentése céljából alkalmazzák. Ismert gyulladáscsökkentő hatása is. Több klinikai vizsgálatban sem bizonyult hatékonynak a HSCT asszociált toxicitás és a következményes OM megelőzésében, így a jelenleg érvényben lévő ajánlások nem javasolják a per os használatát (182,183)

Pilokarpin: A pilokarpin kolinerg agonista, döntően nem-szelektív muszkarin és enyhe-közepes béta adrenerg aktivitással fokozza a nyálszekréciót. HSCT-n áteső betegek körében végzett vizsgálatokban nem bizonyult profilaktikusnak az OM megelőzésében (182,184), míg más tanulmányokban malignus hematológiai betegek előkezelése során biztató eredmények születtek (185). A pilocarpin szisztémás alkalmazását az OM prevenciójában a jelenleg érvényben lévő ajánlás nem javasolja HSCT során (182).

Propantelin: A propantelin muszkarin antagonist, mely gátolja a nyálszekréciót. Feltételezhető, hogy hatását azáltal fejt ki, hogy csökkenti a mucosa toxicus citosztatikumok kiválasztódását a nyálba, így redukálja azok direkt citotoxikus hatását. A kevés és ellentmondásos adat (186,187) miatt nincs érvényben lévő ajánlás (182).

Tetraklór-deksoxid: A tetraklór-deksoxid (TCDO) immunmoduláló hatása gyorsítja a sebgyógyulást. Klinikai vizsgálatokban azonban nem bizonyult hatékonynak az OM súlyosságának, fennállási idejének és az OM-asszociált fájdalomnak a csökkentésében (188).

Méz: a méznek hatékony antimikrobiális hatása mellett kifejezett sebgyógyulást támogató hatása is ismert. Mind profilaktikusan, mind terápiásan hatékonyak bizonyult lokális és szisztémás alkalmazás esetén is kemoterápiában részesülő hematológiai betegek OM-nek megelőzésében és kezelésében (189). Érvényben lévő ajánlás azonban nincs (190).

Propolisz: A propolisznak antibakteriális, antifungális, antiszeptikus, gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító hatása ismert. Hematológiai betegek körében vizsgálva nem bizonyult hatékonynak az OM kezelésében (191). A kevés klinikai adat miatt érvényben lévő ajánlás sincs (190).

Rágógumi: A rágógumi használatával történő nyálsekréció fokozás kis hatásfokú, így az OM megelőzésében sem bizonyult kellően hatékonyak (192). A jelenleg érvényben lévő ajánlás nem javasolja a használatát a HSCT során kialakuló OM megelőzésében (190).

Számos növényi eredetű hatóanyag bizonyult még hatásosnak a klinikai vizsgálatok során. Az erős antioxidáns hatású Pinus maritime fenyő kérgéből készült pycnogenol, az olajfalevél kivonat, a tealevél, a kamilla, a fekete áfonya-magas mákkóró-ecchinacea kombinációja lokális és szisztémás formában is jelentősen csökkentette az OM incidenciáját és súlyosságát (190). A kevés rendelkezésre álló klinikai adat miatt azonban érvényben lévő ajánlás ezekre vonatkozólag sincs. A 15. táblázatban összefoglaltuk mindazon készítményeket, amelyeket mind a kemoterápia, mind a radioterápia, mind pedig a HSCT során alkalmazott intenzív citosztatikus kezelés és/vagy TBI hatására kialakuló OM vonatkozásában ezidáig az MASCC/ISOO nagyszámú irodalmi adat áttekintése alapján vizsgált és értékelt, és amelyekre ez alapján állásfoglalást fogalmazott meg. Az összefoglalásban csak a malignus hematológiai megbetegedés miatt alkalmazott kemoterápia és/vagy HSCT során végzett vizsgálatok eredményeit összegeztük a korábban említetteknek megfelelően, célzottan (89,94,110,119,146,152,193). Láthatjuk, hogy a paletta így is rendkívül széles. A teljesség igénye nélkül megemlítünk még néhány további, potenciális terápiás és megelőzési alternatívát, amelyek vagy már a klinikai vizsgálatok fázisában vannak és ezidáig eredményesnek bizonyultak kemo- és/vagy radioterápia okozta mucositis prevenciójában és kezelésében, vagy újabb targetként szerepelhetnek a legfrissebb kutatási eredmények alapján (16. táblázat Dental Research). Ezekről úgy véljük, későbbiekben HSCT-n áteső betegek körében is potenciális megelőzési és kezelési alternatívaként szerepelhetnek, melyekre a klinikai vizsgálatok kiterjesztése megfontolandó. A melatonin a tobozmirigy által termelt hormon, ami hatékony

szabadgyökfogyó, kiváló antioxidáns és gyulladáscsökkentő. A 3%-os melatonin gél hatékonynak bizonyult fej-nyak régió irradiációja során kialakuló OM prevenciójában (194). Az Avasopasem manganezise az FDA engedélyezési fázisában tart, ún. 'breakthrough' stádiumban. 90 mg dózisban iv. alkalmazva hatékonyan redukálta a radioterápia hatására kialakuló OM incidenciáját, súlyosságát és fennállási idejét (195). A Dusquetide (SGX94) egy teljesen szintetikus, vízoldékony peptid, az Innate Defense Regulators (IDRs) tagja, mely modulálja a veleszületett immunitást, upregulálja a citokin és kemokin választ, segíti az infekciók szanálódást és gyorsítja a szöveti felépülést. Fej-nyak daganatos betegek kemoradioterápiáját követően hatékonyan redukálta a súlyos OM fennállását és az infekciós szövődmények incidenciáját (196). Az OM patogenezisében számos szignalizációs útvonalnak van meghatározó szerepe (197). Az NF- κ B mellett a TGF- β is kritikus az OM kialakulása szempontjából. A Smad7 gátolja az NF- κ B és a TGF- β aktivációját, így az OM megelőzésében és kezelésében jelentős szerepet játszhat hozzájárulva a gyulladás szanálódásához és a hám regenerációjához (32,197). A mintázat felismerő receptorok szintén terápiás targetként szerepelhetnek (33). Miután a TLR receptorok nemcsak a mikrobiális, hanem a non-patogén sejtkárosodásból eredő szignálokat is közvetítik, a TLR deléciók protektív hatása receptor specifikus is. Így pl. míg a TLR2 deléció és a TLR9 antagonizmus protektívnek bizonyult a doxorubicin indukálta intestinális mucositisben (198), addig a CBLB502 TLR5 agonista csökkentette a sugárkezelés okozta OM súlyosságát (199). Egy másik ígéretes terület lehet a mezenchimális őssejt-terápia (33). Állatkísérletekben hatékonyan találták a mezenchimális őssejteket (MSC) patkányok esetében irradiáció-indukálta proctitis kezelésében (200) valamint humán köldökzsínór eredetű MSC sejteknek egerekbe történő transzplantációját intestinalis mucositisben (201). Tengerimalacok körében végzett vizsgálatok a sugárkezelés okozta oralis mucositis kezelésében hoztak biztató eredményeket (202). In vitro kísérletek igazolták, hogy az idegei eredetű növekedési faktor (NGF), mely a nyálba is kiválasztódik, fontos szerepet játszik a sebgyógyulás egyes fázisaiban: befolyásolja a sejtek túlélését, apoptózist, proliferációját, szabályozza a gyulladást, az angiogenezist és a szöveti remodellinget. Mind állatkísérletek, mind klinikai vizsgálatok lokális applikációját potenciális terápiás alternatívaként említik krónikus szájüregi fekélyek illetve sebek kezelésében (203).

HATÓANYAG	HSC T	HC-CT	FORMA	INDIKÁCIÓ	QUIDELINE	E/NE
1. IMMUNMODULÁNSOK, CITOKINEK ÉS NÖVEKEDÉSI FAKTOROK						
HUMAN REKOMBINÁNS KERATINOCITA NÖVEKEDÉSI FAKTOR 1 (KGF-1->FGF-7)	X	X	IV	P	R/NO Q,P	
HUMAN REKOMBINÁNS KERATINOCITA NÖVEKEDÉSI FAKTOR 2 (KGF-2->FGF-10)	X		IV	P	NG	
FIBROBLASZT NÖVEKEDÉSI FAKTOR-VELAFERMIN (FGF-20)	X		IV	P	NG	
GRANULOCITA-KOLÓNIA STIMULÁLÓ FAKTOR (G-CSF)		X	T/SYS	P	NG	
GRANULOCITA-MAKROFÁG KOLÓNIA STIMULÁLÓ FAKTOR (GM-CSF)	X		SC/T-MW	P/T	EJ az öblögetőre	
REKOMBINÁNS HUMAN ERITROPETIN (EPO)	X		T	P	NG	
EPIDERMALIS NÖVEKEDÉSI FAKTOR (EGF)	X		T	P	NG	
REKOMBINÁNS HUMAN INTERLEUKIN-11 (rhIL-11)	X		SC	P	NG	
ATL 104	X		T(MW)	P	NG	
Transzformáló növekedési faktor (TGF-β3)		X	PO	P	NG	K
PV701 (MLK-DERIVED PROTEIN EXTRACT-GROWTH FACTORS)	X		T(MW)	P	NG	
2. GYULLADÁSCSÖKKENTŐK						
Benzidamin-hidroklorid		X	MW	T	NG	
Misoproszol	X		SYS/PO/MW	P	NG	NE
Prostaglandin E2		X	LOZENGES	P&T	NG	
Immunoglobulinok	X	X	IV	P	NG	
Mesalazin gél	X	X	GEL	T	NG	
Difenhidramin	X	X	MW	T	NG	
Szelen	X		PO	P	NG	
D-Vitamin	X		PO	P	NG	NE
Hisztamin	X	X	T-GEL	P	NG	NE

15. táblázat: MASCC/ISOO állásfoglalás a HSC T és hematológiai malignitás kezelése során kialakuló OM potenciális megelőzési és terápia alternatíváira (89,94,119,146,193)

E effektív, *EJ* ellenjavallt, *HSC T* hematopoetikus őssejt-transzplantáció, *IV* intravénás, *K* kétes, *MW* szájjöblögető (mouth wash), *NE* nem effektív, *NG* nincs érvényben lévő ajánlás, *P* megelőzés, *PO* per os, *Sys* szisztémás, *T* lokális/kezelés,

3.1. ANTIMITROBÁS SZEREK ÉS ANTISZEPTIKUMOK							
Klaritromicin	X		PO	P	NG		
Aciklovir		X	PO	P	NG		
Mikonazol	X		T&SYS	P	NG		
Iseganan	X		T&SYS	P	EJ	NE	
Povidin-jodid	X		MW	P	NG	NE	
Klor-hexidin	X	X	MW	P	NG	K	
Polymixin	X		T&SYS	P	NG		
Tobramycin	X		T&SYS	P	NG		
Amphotericin B	X		T&SYS	P	NG		
Nystatin	X	X	MW	P	NG-N	NE	
3.2. NYALKAHÁRTYA BEVONÓK							
Sucralphate	X	X	T&SYS	P	NG	NE	
Caphosol	X		T(ÖBLÖGETŐ)	P	NG		
3.3. FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK							
Morfin		X	T				
Fentanyl	X		TRANSDERMALIS	T			
Doxepin	X	X	MW	T	JAVASOLT!!!		
MGI-209 benzokainnal		X	T	T	NG		
Metadon	X		T&SYST	T	NG		
Ketamin		X	SYS-IV	T	NG		
PCA	X		SYS-IV	T	JAVASOLT!!!		

15. táblázat: MASCC/ISOO állásfoglalás a HSCT és hematológiai malignitás kezelése során kialakuló OM potenciális megelőzési és terápiás alternatíváira (89,94,119,146,193)

E effektív, *EJ* ellenjavallt, *HSCCT* hematopoetikus őssejt-transzplantáció, *IV* intravenás, *K* kétes, *MW* szájbülgéztető (mouth wash), *NE* nem effektív, *NG* nincs érvényben lévő ajánlás, *P* megelőzés, *PO* per os, *Sys* szisztémás, *T* lokális/kezelés,

4. EGYÉB							
Cink	X	X		SYS/SYS	P/P	NG/NG	
Glutamin (safforís)	X	X		PO/IV	P/P	NG/EJ	
E-vitamin		X		PO/SS	T	NG	
A-vitamin (Tretinoin)	X			T	P	NG	
Folsav	X			PO/T	P	NG	
N-acetil-L-cisztein (NAC)	X			SYS	P	NG	
Kurkuma	X			T	P	NG	
Allopurinol		X		T	P	NG	
Amifostin	X			IV	P	NG	
Pentoxifilin/Oxpentoxifilin	X			PO	P	EJ	
Piokarpin	X			PO	P	EJ	
Propranolin	X			PO	P	NG	
Tetraklor-dekaoxid		X		PO	P	NG	
Méz		X		T	P+T	NG	
Propolis		X		T	T	NG	
Rágógumi		X			P	EJ	
Piknogenol		X		T&SYS	T	NG	
Ollajfa level		X		T	P	NG	
Zöld tea level kivonat	X			T	P	NG	
VACCINIUM MYRTILLUS, MACLEAYA CORDATA, ECHINACEA ANGSTIFOLIA KOMBINÁCIÓ		X		T&SYS	P	NG	
Ankaferd hamosat		X		T&SYS	T	NG	
Kamilla	X			T	P	NG	

15. táblázat: MASCC/ISOO állásfoglalás a HSCT és hematológiai malignitás kezelése során kialakuló OM potenciális megelőzési és terápiás alternatíváira (89,94,119,146,193)

E effektív, *EJ* ellenjavallt, *HSCT* hematopoetikus őssejt-tranzplantáció, *IV* intravénás, *K* kétes, *MW* szájöblögető (mouth wash), *NE* nem effektív, *NG* nincs érvényben lévő ajánlás, *P* megelőzés, *PO* per os, *Sys* szisztémás, *T* lokális/kezelés,

Készítmény	Fázis	Cél	Alkalmazás	Hatás
Benzidamin	III	Kezelés	Szájöblítő	Gyulladásos citokinek termelődésének gátlása
ChiNing főzet	III	Megelőzés	Szájöblítő	Proinflammatorikus citokinek (IL-6 és TNF- α gátlása)
Dusquetide	III	Kezelés	IV infúzió	Innate defense regulator
GC4419	III	Kezelés	IV infúzió	Szuperoxid dizmutáz mimetikus hatás
Dexamethasone	III	Kezelés	Szájöblítő	T-sejt szupresszió
Enbrel	II	Kezelés	Szájöblítő	Anti-TNF- α aktivitás
β -Glucan	II	Kezelés	Per os	Immunomoduláló hatás
Celecoxib	II	Megelőzés	Per os	Anti-COX-2 hatás
Amlexanox	II	Kezelés	Szájöblítő	Gyulladásos mediátorok szintézisének gátlása
Klonidin	II	Kezelés	Per os	NF-kB és más proinflammatorikus citokinek gátlása
Golotimod	II	Megelőzés	SC	Széles hatás a TLR útvonalon
IZN-6N4	II	Megelőzés	Szájöblítő	Antiinflammatorikus hatás
Clazakizumab	II	Kezelés	IV infúzió	humán anti-L-6 antitest
Lactobacillus CD2	II	Megelőzés	Per os	Antiinflammatorikus hatás
Kvercetin	II	Kezelés	Per os	TNF- α expresszió gátlás
Pentoxifylline	II	Megelőzés	Per os	Anti-TNF- α aktivitás
Brilacidin	II	Megelőzés	Szájöblítő	'Host defense' fehérjéket utánzó hatás
Melatonin	II	Megelőzés	Per os	NF-kB és inflammaszóma gátlás
Mosedipimod	II	Kezelés	Per os	NK sejteket erősít és a TLR4 útvonalat gyengíti
Trefoil faktor I	II	Megelőzés	Szájöblítő	Csökkenti a nitrógén monoxidot és egyéb gyulladásos citokineket
EC-18	II	Kezelés	Per os	Gyengíti a veleszületett immunválaszt
RRx-001	II	Kezelés	IV infúzió	Tumor asszociált makrofágok polarizációja
Klór-dioxid	II	Kezelés	Szájöblítő	Baktericid, virucid és fungicid
Canakinumab	I	Kezelés	SC	IL-1 β receptor kötést gátol
Ectoin	NA	Kezelés	Szájöblítő	Antioxidáns hatás
CareMin650	NA	Kezelés		Fotobiomoduláció

16. táblázat: A mucositis kezelésében alkalmazandó új, a klinikai vizsgálatok különböző fázisában (I-III) lévő antiinflammatorikus készítmények (32)

COX-2 ciklooxygenáz-2, *IL* interleukin, *IV* intravénás, *NF-KB* nukleáris faktor kapp-B, *SC* subcutan, *TNF- α* tumor nekrosis faktor- α , *TLR* toll-szerű receptor (toll-like receptor)

Összességében megállapítható, hogy a terápiás potenciálok rendkívül széles palettája ellenére jelenleg elfogadott, klinikailag igazolt, hatékony terápiás alternatíva a HSCT során kialakuló OM vonatkozásában a Paliferminen kívül nincs. A járulékos mellékhatások, költségek, azonban hatékonysága ellenére limitálják rutinszerű alkalmazását. Az etiopatogenezis mélyebb megismerése, új tudományterületek bevonása, jól felépített, átgondolt, komplex klinikai kutatások szervezése fontos jövőbeni feladatnak és célnak tekinthető az optimális terápiás és megelőzési alternatíva megtalálásához.

3.2.5 Az OM biomarkerei

Az OM kialakulásának megbecslése különösen fontos az onkoterápia hatékony és egyénre szabott megtervezésében. Ismeretében redukálható a toxicitásból eredő terápiamódosítás, dózis redukció vagy az esetleges hospitalizációs idő, jelentősen javítva a terápiás haszont. HSCT során alkalmazott kondicionáló rezsim hatására kialakuló OM vonatkozásában etekintetben elenyésző számú, releváns klinikai vizsgálat van. Radioterápia (RT) okozta mucositis tekintetében is az első átfogó, szisztematikus beszámoló 2017-ben került publikálásra (204). Tekintettel a közös etiopatogenezisre, az ekkor összegzett potenciális, nem validált biomarkereket ismertetjük és foglaljuk össze (204).

A lehetséges biomarkereknek nyolc csoportját különítették el és vizsgálták: 1. növekedési faktorok 2. citokinek 3. akut fázis reakció markerei 4. genetikai faktorok 5. általános fehérjék 6. plazma antioxidánsok 7. apoptotikus fehérjék 8. sejtek.

1.Növekedési faktorok: a növekedési faktorok stimulálják a sejtek növekedését, proliferációját, differenciációját. Több tanulmány az EGF szintjének csökkenését írta le RT során, és a csökkent EGF szint mellett egyben súlyosabb OM kialakulása volt megfigyelhető (205,206). Az EGF alacsonyabb szintje tehát az onkoterápia előtt a mucosa károsodás fokozott rizikóját valószínűsíti RT alatt.

A TGF- β szabályozza a celluláris homeosztázist, proliferációt, sebgyógyulást, immunszuppressziót és angiogenezist (207). Szintje szignifikánsan emelkedettnek bizonyult az irradiáció okozta súlyos mucosa toxicitás vizsgált eseteiben. A TGF- β 1 gén egy pontos nukleotid polimorfizmusa mellett a TGF- β 1 magasabb koncentrációja figyelhető meg a

szérumban. Ugyanakkor Lundberg és mtsai. nem találtak szignifikáns összefüggést a mucositis súlyossága és a TGF- β 1 variáns között, így jelenleg nem tekinthető hatékony biomarkernek.

2. Citokinek: A citokineknek alapvető szerepe van a gyulladásosejtek toborzásában és a toxicitás kialakulásában. Számos tanulmány vizsgálta a citokin koncentrációk alakulását kemoradioterápiában (CRT) részesülő fej-nyak tumoros betegekben (208–210). A leadott sugárdózis növekedésével az IL-6 és IL-8 szintjének szimultán emelkedése figyelhető meg a szérumban, de csak az IL-6 mutatott összefüggést a súlyos OM kialakulásával (208,209). Míg egyes tanulmányok az IL-10 emelkedett szintjét írták le nyálban a súlyos OM-t mutató betegekben (208), addig más vizsgálatok nem találtak szignifikáns változást és összefüggést az IL-10 szintje és az OM kialakulása között (209).

TNF- α tekintetében szintén ellentmondásosak a kapott eredmények. Egyes vizsgálatokban a TNF- α emelkedett, míg másokban csökkent szintjét észlelték RT során. Mindösszesen egy vizsgálat talált szignifikáns összefüggést az OM súlyossága és a TNF- α mennyisége között (211). Az eltérések eredhetnek a vizsgált minták különbözőségéből is (nyál, szérum, stb). Diesch és mtsai. 2021-ben publikált reviewban összegezték a nyálban található citokinek potenciális biomarker szerepét orális és szisztémás onkológiai valamint fertőző megbetegedésekben. Az összefoglaló 4 ALL-s kemoterápiában részesülő és 1 HSCT-n áteső betegek körében végzett vizsgálat eredményeit is tartalmazta (17. táblázat) (212–215). Ezek közül több vizsgálat is egybecsengően igazolta a TNF- α emelkedett szintjét OM kialakulása esetén (212).

Akut fázis reakció markerei: A c-reaktív protein (CRP) a gyulladásose aktivitás egyik hatékony, kvantitatív markere. Szintje a mucositis progressziójával parallel változik (216). Az eritrocita szedimentációs ráta (ESR) egy másik marker, melyre vonatkozólag némileg ellentmondásosak a meglévő adatok. Bizonyos vizsgálatokban az ESR szintje a CRP-hez hasonlóan szimultán változott az OM súlyosságával (216,217), míg más tanulmányokban nem találtak tekintetben szignifikáns összefüggést (218).

Genetikai faktorok, általános fehérjék, plazma antioxidánsok, apoptotikus fehérjék és bizonyos sejtek biomarker szerepének vizsgálata vonatkozásában is viszonylag kisszámú tanulmány történt ezidáig, a kapott eredmények azonban kellően relevánsnak tekinthetőek (204). Ezek alapján pozitív korrelációt igazoltak az OM súlyossága és a 'BPI fold containing family A member A' (BPIFA-1) (219), 'islet cell autoantigen 1' (ICA-1), E-szelektin, 'lymphocyte function-associated antigen 1' (LFA-1), makrofág-1 antigén (Mac-1), p53 (211) szintje és RM3/1 (CD 163 elleni antitest) pozitív sejtek mennyisége között (204). Az

antiapoptotikus fehérjék esetében azok csökkent expressziója és a súlyosabb OM kialakulása között volt szignifikáns összefüggés igazolható (211).

A kemoradioterápia okozta mucosa károsodás elsődleges oka a direkt DNS károsodás. A DNS repair folyamatokban résztvevő fehérjék aktivitása összefüggésben áll a kialakuló OM incidenciájával és súlyosságával (8). A hiszton protein γ -H2AX szintjének változása pozitív korrelációt mutat a radioterápia indukálta toxicitás mértékével (220,221). Bizonyos, a fenti folyamatban résztvevő gének egy pontos nukleotid polimorfizmusa, mint pl. az XRCC1, XRCC3 és a RAD51 jelenléte a radioterápia indukálta toxicitás fokozott rizikójával függ össze (222–224). A Normando és mtsai. által összegzett tanulmányban az OM kialakulásával illetve súlyosságával összefüggést mutató potenciális biomarkereket a 18. táblázatban foglaltuk össze. Az orális mikrobiom és annak változása szintén potenciális biomarkerként szerepelhet (62). Laheij és mtsai. megfigyelték, hogy nemcsak a HSCT alatt van különbség a mikrobiom változásban az ulceratív mucositiszt mutató és nem mutató páciensek között, hanem már a HSCT-t megelőzően is eltérő baktérium profil volt azonosítható a két csoport között (62). A mikrobiom változással kapcsolatos további kutatások ígéretesek lehetnek ebben a betegpopulációban is (225).

Vizsgált betegek (n)	Korhatár (évek)	Minta	Assay	Citokinek	Eredmény
21 ALL-es beteg fenntartó kezelés alatt (A) 23 ALL-es beteg kezelését követő 1 éven belül (B) 40 egészséges gyermek	A) 4–18 B) 5–17 4–15	Stimulált nyál, perifériás vér	Elisa	IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ	TNF- α emelkedett a betegcsoportban, míg az IL-10 a kontroll csoportban
78 ALL-es gyermek 78 egészséges gyermek	2-18	Nem stimulált nyál	Elisa	IL-2	IL-2 megemelkedett kemoterápiát követően
21 gyermek magas rizikójú ALL-lel 21 egészséges gyermek	4-19	Nem stimulált nyál	Elisa	IL-1, IL-6, TNF- α	IL-6 és TNF- α szintje megemelkedett a mucositisben. A növekedés a kemoterápia indítását követő 96 h múlva volt detektálható
25 felnőtt HSCT után	32–68	Nem stimulált nyál, perifériás vér, buccalis 'brush' biopszia	Elisa	TNF- α	Buccalis TNF- α szintje a kemoterápiát követő 9. napon megemelkedett mucositisben

17. táblázat: Malignus hematológiai betegség miatt kemoterápiában részesülő illetve HSCT-n áteső betegek körében vizsgált cikonikék nyálban, perifériás vérben illetve buccalis mucosán (212–215)

ALL akut limfoid leukémia, *IFN- γ* interferon- γ , *IL* interleukin, *TNF- α* tumor nekrozis faktor- α

Biomarker	Kezelés	Alapbetegség	Eredet	Szintje a kezelés alatt	Szignifikáns összefüggés az OM kialakulásával/súlyosságával
TNF-α	RT	HNC	citológiai kenet	magas	kialakulással
IL-1β	RT	HNC	citológiai kenet	magas	kialakulással
IL-6	RT	HNC	nyál	magas	súlyossággal
	RT, RT + CT	HNC	szérum	magas	súlyossággal
IL-10	RT	HNC	nyál	magas	súlyossággal
IL-10	RT + CT	HNC	plazma	magas	súlyossággal
EGF	RT	HNC	nyál	alacsony	kialakulással
	RT	HNC	nyál	alacsony	súlyossággal
CRP	RT	HNC	perifériás vér	magas	súlyossággal
	RT + CT	HNC	perifériás vér	magas	súlyossággal
GSH	RT	Szájüregi daganat	plazma	RT előtt mérve	kialakulással
DNS DSB (γ-H2AX)	RT	HNC	perifériás vér limfocyták	HT	súlyossággal

18. táblázat: A mucositis kialakulásában illetve súlyosságában szerepet játszó potenciális biomarkerek (205,206,208,209,211,216,218,220,226–228)

CRP c-reaktív protein *DNS DSB* DNS kettős száltörés *EGF* epidermális növekedési faktor *GSH* glutation *IL* interleukin *TNF- α* tumor nekrozis faktor alfa

További kutatások validált biomarker azonosítására nemcsak HSCT során kialakuló OM vonatkozásában szükségesek, hanem a fej-nyak régió daganatainak illetve szolid tumorainak kemo-és/vagy radioterápiája során kialakuló OM tekintetében is. A megfelelően hatékony,

kellően specifikus biomarker azonosításához azonban számos tényezőt figyelembe kell venni. Bár közös az etiopatogenezis, az alkalmazott onkoterápia típusa (kemoterápia, radioterápia, kemoradioterápia, HSCT) az alkalmazott készítmény típusától, frakcionálásától, stb. függően különböző mértékű toxicitást indukálhat, amelyben az egyes markerek hatékonysága is változhat. Szintén más-más információt szolgálhat a vizsgált minta típusa (nyál, orális mucosa, szérum, stb.). Befolyásoló tényező az alapbetegség típusa, stádiuma, a hozzá tartozó társbetegségekkel együtt. Figyelembe kell venni az egyéb esetlegesen fennálló akut vagy krónikus gyulladások módosító szerepét is. A hosszabbtávú, követéses vizsgálatok jelentősége így etekintetben is felértékelődik. Kellően kivizsgált, nagyszámú, homogén betegcsoport, jól felépített, longitudinális vizsgálata beállított metodikákkal és jól megalapozott markerek vizsgálatával sikeres kimenetelt eredményezhet.

3.3 Az orális immunitás főbb pillérei

Az orális immunitás fő pillérei az orális epithelium, a leukocyták, a nyál és a parodontium (229). **Az orális epithelium** a lamina propriával együtt a mélyebben fekvő szövetek számára hatékony fizikai barriert képez. A protektív mucosa barriert az immunrendszer katonáinak működése (makrofágok, dentritikus sejtek, természetes ölüsejtek, polimorfonukleáris leukocyták, stb) részben az általuk termelt gyulladásos mediátorok, citokinek, kemokinek révén tovább erősítik. A nyál és a gingivális crevicularis folyadék számos defenzív összetevője (pl. szekretoros immunoglobulin A-sIgA) és funkciója nélkülözhetetlen az orális immunitás komplex, optimális működéséhez.

Az orális mucosális immunitás neutralizálja a szájüreget ért károsító ágenseket, limitálja a patogén mikrobák kolonizációját és biztosítja a kommenzális homeosztázis fenntartását. Diszregulációja esetén különböző patológiás elváltozások, leggyakrabban infekciók, akut-és krónikus gyulladások, tartós perzisztálás esetén malignus elfajulás kialakulása várható (229).

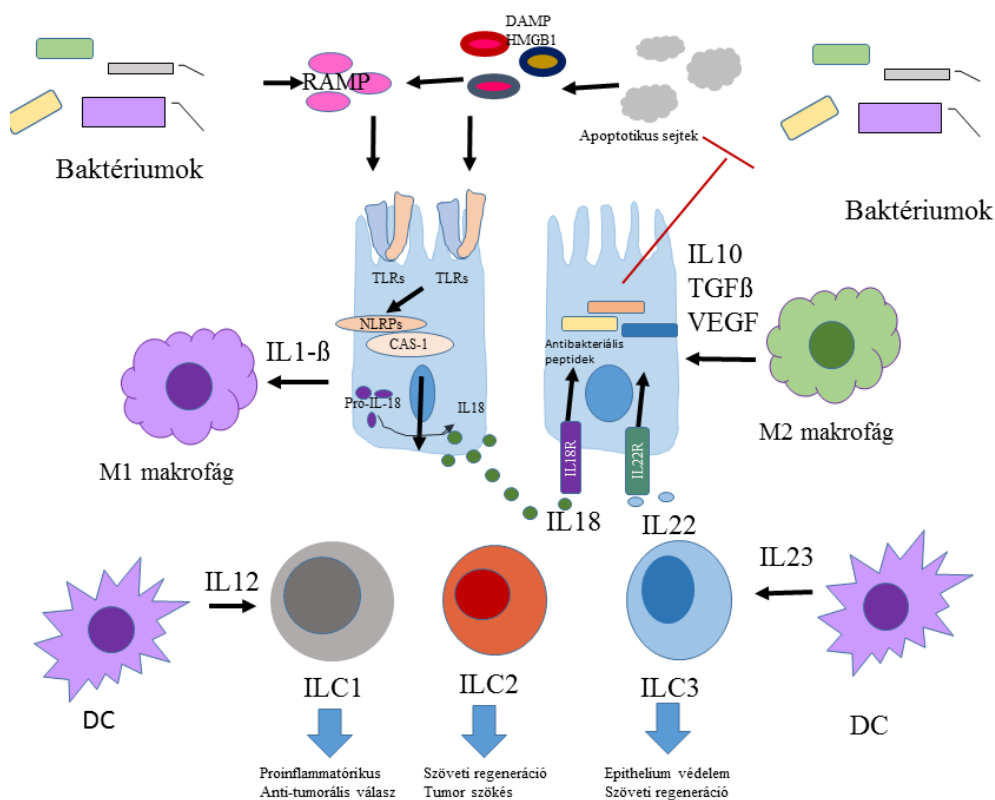
A diszregulált epithél sejtek funkciójának helyreállítása fontos a CRT indukálta OM rizikójának csökkentésében és egyben mint potenciális terápiás alternatíva szerepel.

Az epithél sejtek mellett, hogy hatékony fizikai barrierként szolgálnak, funkcionálisan is aktívak. Széles körben expresszálják mind az egyes exogén noxák felismerését (*patogén-asszociált molekuláris mintázatok* -PAMP), mind a belső károsodás észlelését (*endogén veszély-asszociált molekuláris mintázat* (DAMP) lehetővé tevő mintázat felismerő receptorokat. A Toll-szerű receptorok (TRL-1 – TLR-10), a C-típusú lektin receptorok (dektin-1, dektin-2), a NOD-szerű receptor család (NOD1, NOD2, NLRP3) tagjai felismerik a

különböző baktériumok, vírusok, gombák és protozoák molekuláris mintázatát, melynek hatására az epithél sejtek aktiválódnak és citokin, valamint kemokin termelés révén iniciálják a gyulladásos kaskád kialakulását. A mintázat felismerő receptorok szerepe nemcsak a kezdeti immunválasz elindításában és a további adaptív immunválasz kialakításában van, hanem meghatározza a létrejövő gyulladásos válasz fennállását és kiterjedését is (32,229).

A neutrophil granulocyták az összes fehérvérsejt mintegy 95 %-át képezik és az oralis mucosa épségének első és legfontosabb őrei a sejtés elemek közül (230). A neutropénia és az OM kialakulása közti szoros összefüggés igazolt. A **makrofágok** a veleszületett immunitás másik kulcsfontosságú szereplői. Részt vesznek az immunválasz és a gyulladás kialakulásában, valamint a szöveti remodellingben. Az OM kialakulása során, mint M1 makrofágok proinflammatorikus citokinek termelése révén a gyulladás iniciálásában és a folyamat progressiójában játszanak szerepet, majd az M1-M2 polarizációt követően a repair fázisában a sebgyógyulást támogatják. Az M1-M2 polarizáció M2 irányba történő eltolódásának promótálása mérsékli az OM kialakulását és súlyosságát (231).

A veleszületett limfoid sejtek (ILC) fontos szerepet játszanak a limfoid organogenezisében, a patogénekkal szembeni védekezésben és az epitheliális gát fenntartásában. A makrofágok és a dentritikus sejtek IL-12-t és IL-18-t szekretálva aktiválják az I-es típusú limfoid sejtek intracelluláris kórokozók elleni védekezését. Az extracelluláris baktériumok és gombák hatására a leukocyták IL-23-at és IL-1 β -t termelnek, mely az ILC3 aktiválódását eredményezi. Az epithél sejtek által szekretált PGE₂, IL-23 és IL-25 hatására megindul az ILC2 aktiváció is, mely a paraziták kirekesztését segíti. Mind a 2-es, mind a 3-as típusú veleszületett limfoid sejtek szerepet játszanak a szöveti regenerációban (13. ábra).

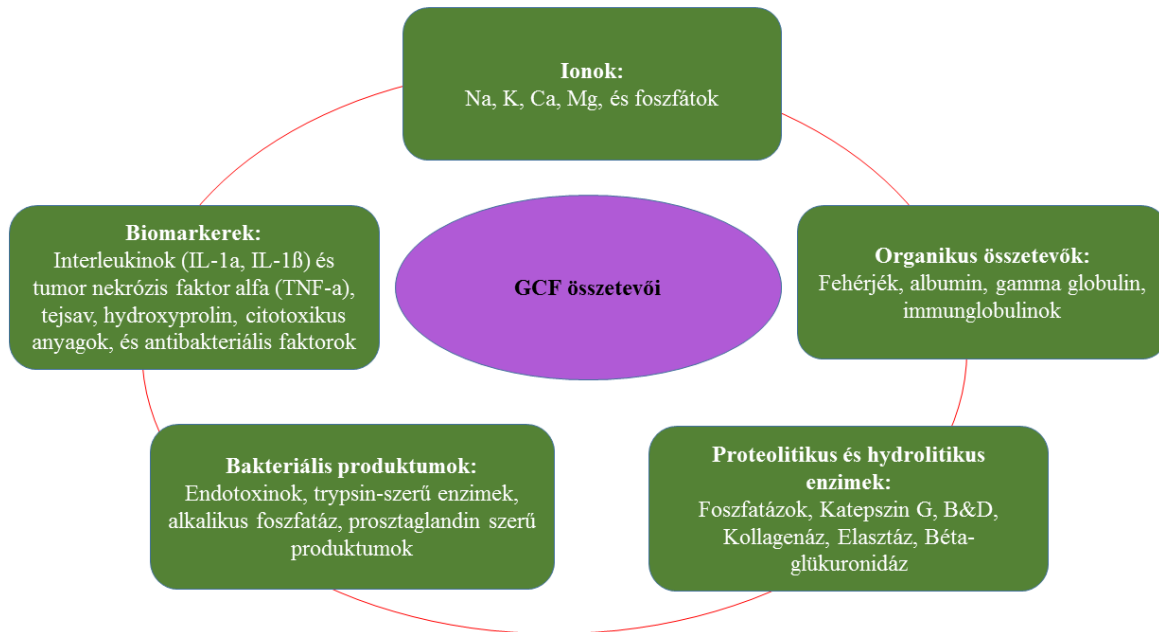


13. ábra: „Jelátviteli csomópont” a veleszületett immunitás és a mikrobiom között (32)

DAMPs károsodás asszociált molekuláris mintázat (damage-associated molecular patterns), *DCs* dendritikus sejtek, *HMGB1* high-mobility group box 1, *IL* interleukin, *NLRPs* nukleotid kötő oligomerizációs domén-szerű receptor (nucleotide-binding oligomerization domain like receptors), *PAMPs* patogén asszociált molekuláris mintázat (pathogen-associated molecular patterns), *TGFβ* transzformáló növekedési faktor-béta (transforming growth factor-β), *TLR* tollszerű receptor (Toll-like receptor), *VEGF* vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (vascular endothelial growth factor)

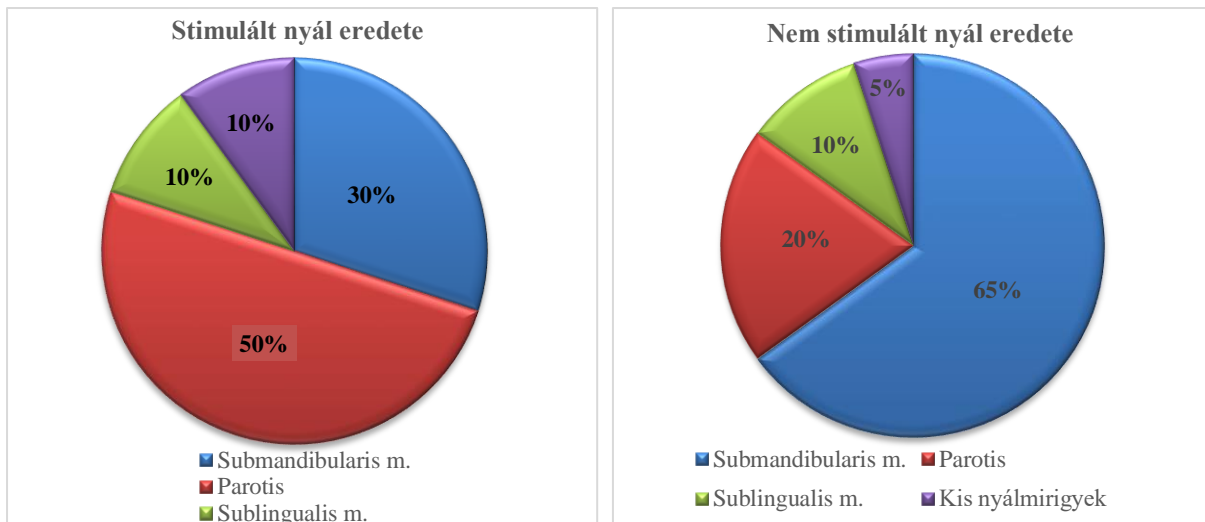
Az adaptív immunválasz részeként a naív T-sejtek aktiválódnak és differenciálódnak az antigén prezentáció hatására. Helper T sejtek (Th1, Th2, Th17), regulatórikus T-sejtek, folliculáris T sejtek valamint Th9 és Th22 sejtek képződnek. A Th17 sejtek IL-17A, IL-17F, IL-21 és IL-22 szekréciója révén toborozzák a neutrophil granulocytákat és stimulálják az extracelluláris kórokozók és gombák elleni védekezésben résztvevő sejteket. Ezzel szemben a regulatórikus T-sejtek antiinflammatorikus cikoneket (IL-10, TGF-β) termelve gátolják a Th1 és a Th17 mediált immunválaszt. A Th1/Th17/Treg balance megváltozása szerepet játszik a CRT indukálta OM kialakulásában, csakúgy, mint az orális mikrobiom és a veleszületett valamint adaptív immunitás közti interakció, mely kruciális az epitheliális homeosztázis fenntartásában (32,232).

Normál körülmények között a gingivális sulcus kevés *sulcusfolyadékot* (GCF) tartalmaz, mely ilyenkor döntően szérum transzszudátumnak felel meg. Inflammáció során ez megváltozik, és a gyulladással exszudátum dominál (233). A GCF összetétele (14. ábra) jól tükrözi az adaptív immunrendszer választását az aktuális lokális bakteriális stimulusra valamint szérum transzszudátumként a szervezet egészét érintő változásokat is (234).



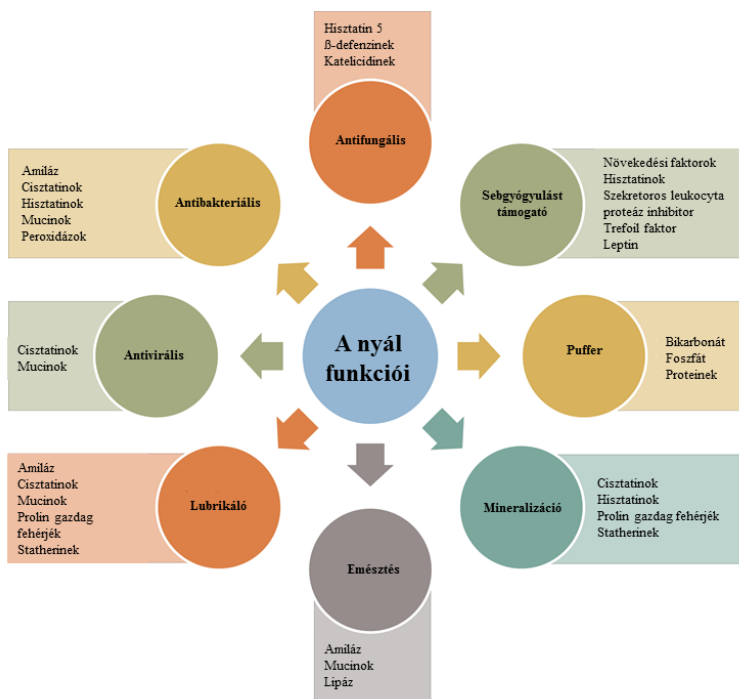
14. ábra: A GCF összetevői (233)

A **nyál**, mint az orális immunitás egyik fő pillére, alapvető szerepet játszik a mucosa lubrikálásában és integritásának megőrzésében. Az oxidatív stressz elleni védekezés első eleme. Ugyanakkor jól tükrözi a szervezetben zajló folyamatokat, egyes összetevőinek változása a biomarker kutatás alapja ('liquid biopsy'). Vizsgálata egyszerű, költséghatékony és non-invazív, mely széleskörű felhasználást tesz lehetővé (235). A három pár nagy nyálmirigy (gl. parotis, gl. submandibularis és gl. sublingualis) a kis nyálmirigyekkel (gl. minores) együtt átlagosan napi 0.75-1.5 l nyálat szekretál, melynek mind a mennyisége, mind az összetétele nagyfokú egyéni variabilitást mutat és azt számos tényező (szimpatikus-paraszimpatikus stimulus, cirkadián-cirkannuális ritmus, étkezési szokások, hormonális változások, stb.) befolyásolja. A stimulált és nem-stimulált nyál termeléséhez az egyes nyálmirigyek különböző mértékben járulnak hozzá (15. ábra). A nyálmirigyek különböző arányban és összetételben termelik a nyálfehérjéket, így ennek megfelelően a stimulált és nem stimulált nyál összetétele eltérő lesz (236), melyet a kutatások és klinikai vizsgálatok során figyelembe kell venni.



15. ábra: A nyálmirigyek részvétele a stimulált –és nem stimulált nyál termelésében (236)

A nyál egy tiszta, enyhén savas (pH 6-7) mucoserous exocrin szekrérum, melynek 99%-a víz. Emellett nagy számban tartalmaz különböző elektrolitokat (Ca^{2+} , Cl^- , H_2PO_4^- , HCO_3^- , I^- , K^+ , Mg^{2+} , Na^+), fehérjéket (pl. mucinokat, enzimeket, immunglobulinokat), lipideket és más molekulákat. Antioxidáns kapacitását döntően a különböző enzimösszetevők biztosítják (peroxidáz, szuperoxid-dizmutáz, kataláz, glutation-peroxidáz, myeloperoxidáz) (235). A nyál funkciója 5 nagy kategóriába sorolható: 1. lubrikálás és védelem, 2. puffer aktivitás és clearance, 3. a fogak integritásának fenntartása, 4. antibakteriális hatás, 5. ízlelés és emésztés (236)(16. ábra).



16. ábra: A nyál funkciói (237)

Az OM kialakulásával szemben a nyál nedvesítő, antibakteriális és antioxidáns hatásának van meghatározó szerepe. A legjobb nedvesítő komponensek a mucinok, melyek komplex glikozilált fehérjék. Szelektíven modulálják a különböző mikroorganizmusok szájüregi felszínekhez való adhéziónak, lehetővé téve a bakteriális és fungális kolonizáció kontrollját. A sublingualis és submandibularis szekréciók egy nagy molekulású erősen glikozilált (MG1) és egy alacsony molekulású egyszeresen glikozilált polipeptid láncú mucint (MG2) tartalmaznak. Az MG1 segíti a benignus kommenzális orális flóra növekedését. Az MG2 elősegíti a szájüregi baktériumok aggregációját és clearancét. A mucinok fontos funkciója még a mucosa integritásának megőrzésében az intracelluláris kalcium homeosztázis szabályozása (236). Strukturálisan és funkcionálisan további két csoportjuk különíthető el: a szekretált mucinok (Muc2, Muc5AC) és transzmembrán mucinok (Muc1, Muc3, Muc4). Kimutatták, hogy mind a Muc2 szekréció, mind a Muc4 expresszió összefüggést mutat a mucositis kialakulásával. Megfigyelték, hogy a membránkötött Muc4 hiányában az ErB2/ErB3 komplex szignalizációja fokozza az epithél sejtek proliferációját, motilitását és apoptózisát (238).

A nyál antibakteriális hatásáért felelős összetevők két nagy csoportra oszthatóak. Immunológiai hatással bíró összetevői a plazmasejtekből származó immunglobulinok (IgA, IgG, IgM), míg az immunológiai hatással nem bíró komponensek a különböző proteinek, peptidek, mucinok, enzimek. Az MG2 és az IgA által alkotott komplex nagyobb affinitással köt meg patogéneket, mint a kettő külön-külön. A laktoferrin, a nyálban lévő vas iont megkötve elérhetetlenné teszi azt a baktériumok számára. A lizozim hasítja a bakteriális sejtfalat, hozzájárulva a destrukcióhoz és a növekedés gátlásához. A peroxidáz, szialoperoxidáz vagy laktoperoxidáz katalizálja a bakteriális metabolizmus melléktermékeit tiocianáttal, és védi a mucosát a baktériumok által termelt hidrogén-peroxid erős oxidáló hatásától (236). A nyál egy három ponton történő védelmi vonalat képez az oxidatív stresszel szemben. Antioxidáns hatású összetevőit a következő csoportokra lehet osztani: „preventív antioxidánsok”, melyek megakadályozzák a szabadgyökök képződését (szuperoxid-dizmutáz, kataláz), „sweeping antioxidánsok”, melyek eliminálják a szabadgyököket, és ezzel megakadályozzák a sejtkárosodás kialakulását és terjedését, valamint az enzimek, amelyek a repair mechanizmusokban játszanak fontos szerepet (proteázok, transzferázok). A proteinek széles skálája (glikoproteinek, statherinek, agglutininek, hisztidin- és prolin gazdag proteinek) a baktériumok aggregációját idézik elő, csökkentve a baktériumok adhéziónak képességét a kemény és lágy szövetekhez szabályozva a mikrobák kolonizációját (236).

Stephanie J.M. van Leeuwen és munkacsoportja bőséges és mélyreható vizsgálatokat folytatott a HSCT alatt a nyugalmi és a stimulált nyálban bekövetkező mennyiségi és minőségi változások

vonatkozásában. Megfigyelték, hogy a transzplantáció után 7 nappal az albumin és a proinflammatorikus citokinek mennyisége emelkedett, míg az sIgA és az antioxidáns rendszer komponensei csökkentek a nyálban. A laktoferrin, a szekretoros leukocita proteáz inhibitor és a β 2-mikroglobulin szintje 6 hónappal a HSCT-t követően is emelkedett maradt (239). A transzplantáció során mind a stimulált, mind a nem stimulált nyál mennyisége csökkent, valamint pozitív korreláció volt megfigyelhető az OMNI score, az albumin és a laktoferrin szintek között a stimulált nyálban (73). Szignifikáns különbséget találtak továbbá az ulceratív mucosist mutató és nem-mutató betegek proteomja között is (240,241). Vizsgálataik során tehát igazolták, hogy a HSCT során a termelt nyál mennyiségében és összetételében bekövetkező változások kiemelt szerepet játszanak a mucosalis integritás megváltozásában és az OM kialakulásában.

3.4 Nemi hormonok hatása a szájüreg fiziológiájára

A nemi hormonok alapvető szerepet játszanak a szájüregi homeosztázis fenntartásában, szabályozásában. Számos tanulmány igazolta, hogy az orális lágyszövetek szenzitíven reagálnak a női nemi hormonok változásaira. Minden egyes életciklusban (menarche, pubertás, terhesség, fogamzásgátló vagy egyéb hormonkezelés, peri-és postmenopauza, stb.) kimutathatóak azok a változások, amelyek egyértelműen az aktuális hormonális balance megváltozásából eredeztethetőek (242). A hormonális hatások a nemi hormon receptorok szövetspecifikus lokalizációja miatt direkt és indirekt úton a teljes szájüregi milieu-t érintik, hatásuk mind az orális epitheliumon, parodontiumon, mikrobiomon, a termelt nyál mennyiségi és minőségi összetételén, valamint az immunrendszer működésén kimutatható (242,243).

A nemi hormonok döntő része protein kötött formában van jelen a keringő vérben. A 17- β -ösztadiol (E2) esetében például kb. 2%-ot képező szabad hormonok a sejtmembránon diffúzióval jutnak a sejt belsejébe és ott a citoplazmában lévő vagy a nukleárisan expresszáldó receptorhoz kötődnek. A létrejött aktivált receptor-hormon komplex nagy affinitással kötődik bizonyos specifikus nukleáris kötőhelyekhez, így szabályozva pl. egyes gének aktivációját illetve a messenger RNS transzkripcióját. A nukleáris aktiváció után ez a komplex szétválk, a hormon metabolizálódik és a sejtől eliminálódik, míg a receptor inaktív konfigurációt vesz fel. A hormon-receptor komplex a gén transzkripció szabályozásán túl szerepet játszik a neurális transzmisszió, a sejtek Ca^{2+} transzportjának és a poliaminok intracelluláris koncentrációjának szabályozásában is (242).

Csak a közelmúltban sikerült a nemi hormon receptorok lokalizációjának pontos beazonosítása az orális lágyszöveteken. Valimaa és mtsai. 2004-ben igazolták, hogy a reproduktív szerveken előforduló ösztrogén receptor- α (ER- α) helyett az epitheliumon, a gingiván és a nyálmirigyeken a predomináns receptor az ösztrogén receptor- β (ER- β). Immunhisztokémiai vizsgálatokkal igazolták, hogy a buccalis és gingivalis epitheliumon az ER- β pozitivitást mutató sejtek (keratinocyták) a hám minden rétegében jelen vannak a basalis sejteket is beleértve, kivéve a felszíni réteg lapos sejtjeit. Vizsgálatukban az immunreaktivitást magcentrikusnak találták, a festődési intenzitás pedig közepesen-erős mértékű volt. Az ER- β expresszió a gingivalis epithéliumban intenzívebbnek bizonyult, mint a mucosalisban, a festődési mintázatban és intenzitásban pedig nem találtak különbséget a nemek között. ER- α expresszió nem volt megfigyelhető a vizsgálati anyagban (243). Az androgén receptorok döntően a basalis sejteken expresszálódnak (244), míg a progeszteron (P4) receptorok pontos lokalizációja továbbra sem ismert (243,245). A nyálmirigyeken végzett vizsgálatok kimutatták, hogy ER- β expresszió mind az acinus (mucinózus és szerózus), mind a ductalis sejteken (intercalaris, striált, excretoros) megfigyelhető. Az immunreaktivitás itt is közepesen erős és döntően magcentrikus volt, de itt a citoplazma kismértékű expressziója is megfigyelhető volt már. A kisnyálmirigyek ER- β immunreaktivitása intenzívebbnek bizonyult a nagy nyálmirigyekhez képest, ugyanakkor a festődési mintázatban és intenzitásban minimális nemi különbség volt észlelhető (243). A receptorok azonosítása és a lokalizáció meghatározása segített közelebb jutni az egyes lágyszövetek képletek hormonális érzékenységének jobb megismeréséhez.

Az ösztrogén elsősorban immunmoduláns, szabályozza a limfocita növekedést, differenciációt, proliferációt, a PMN leukocyták kemotaxisát, az antigén prezentációt, a citokin és antitest termelődést, továbbá a sejt-túlélést (246). Fokozza a vérkeringést és növeli a kapilláris permeabilitást (242). Stimulálja az epithél sejtek proliferációját és keratinizációját. E2 adminisztráció hatására a buccalis epithéliumban hosszabb rete peg, a basal membránban több basalis sejt és magasabb labeling index észlelhető (247). Szabályozza az extracelluláris mátrix szintézist, fokozza a gingivalis fibroblasztok proliferációját, hatására nőstény patkányokban mintegy 40%-kal magasabb N-acetil-neuraminsav arány detektálható a kötőszövetben, mint a hím egyedekben (242). Befolyásolja a sebgyógyulást, szerepe van a dentoalveolaris infekciók disszeminációjának lokalizálásában az IL-1 termelés modulálásán keresztül (248). A progeszteron és az androgén ezzel szemben immunszuppresszánsok (246). A progeszteron többek között stimulálja a gyulladáshoz vezető mediátorok, mint pl. a prosztaglandin E2 termelődését. Fokozza a gingivalis struktúrákban a vaszkuláris permeabilitást (242). Emelkedett szintje mellett csökken a keratinizált sejtek száma (242). Szintetikus progesztin napi rendszeres

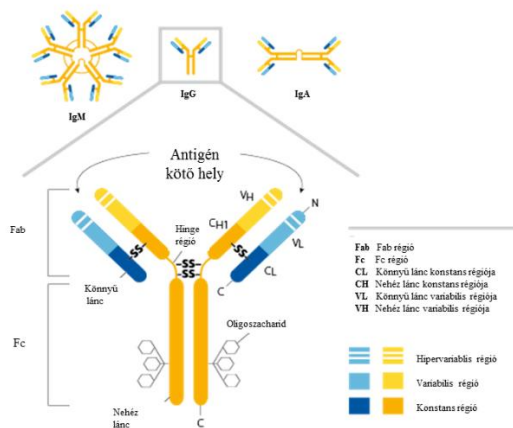
adminisztrációjának hatására a keratinizációs és karyopiknotikus index szignifikánsan csökken (242). Az E2-höz hasonlóan szabályozza az ECM szintézisét, ugyanakkor az E2-vel ellentétben gátolja a gingivalis fibroblasztok proliferációját (242). Míg az alacsony dózisú E2 stimulálja, addig a magas dózisú E2 már szuprimálja a mucosalis immunválaszt, csakúgy mint a P4, ami csak gátolja az IgA-asszociált immunválaszt (249). Nagy dózisú P4 alkalmazása mellett a neutrophil granulocyták antibakteriális aktivitása csökken (250). Mindkét fő női nemi hormon számos ponton befolyásolja az orális immunitást, homeosztázist és alapvető szerepet játszik a mucosa integritásának, védekezőképességének szabályozásában. Bár az etiológiája és a pontos patomechanizmusa még nem tisztázott, de mindenképp érdemes megemlíteni egy ritka, hormon-related kórképet, mely tovább erősíti a nemi hormonok hatását a mucosalis barrier integritásának szabályozásában. Az 'autoimmun progeszteron dermatitis' (APD) mucosalis manifesztációja különösen immunkompromittáltakban jellemző (251,252). Ez a P4-ral szembeni hyperszenzitivitási reakció az endogén progeszteron szintjének fiziológias emelkedését követően jelentkezik, és a menstruációs ciklus végén spontán szanálódik. Az egyik feltételezett patomechanizmus az anamnézisben korábban szereplő szintetikus progesztin alkalmazása, mely az endogén P4 ellen antitest termelődést indukál és akár fiziológiásan, akár újabb exogén bevitel hatására nő a P4 szint, kiváltja a hyperszenzitivitási reakciót (251,252). A P4 egyes hatásairól szóló irodalmak sok esetben ellentmondásosak, míg más hatásai még nem teljesen tisztázottak. Gravidák között végzett vizsgálatokban igazolták, hogy a progeszteron csökkenti az enterális mucosa permeabilitását, így a szisztémás mikrobiális transzlokációt és a következményes gyulladást a terhesség alatt részben az NF- κ B gátlásán, részben pedig a tight junction-t alkotó occludin expressziójának upregulációján keresztül (253). A megfigyelés újabb megvilágításba helyezheti a P4 szerepét az orális mucosa integritásának szabályozásában is, figyelembe véve, hogy bár más mind az anatómiája, mind a funkciója a két mucosa barriernek, jelen vizsgálat eredményei alapján a P4 pótlás potenciális terápiás alternatívaként szerepelhet enterális mucositisben. Mindezek alapján retrospektív adatelemzésünk eredményeit figyelembe véve, célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk a két fő nemi hormon (E2, P4) változását a transzplantáció alatt, értékeljük összefüggését az OM kialakulásával, valamint releváns kontroll csoportokkal vessük össze.

3.5 A nyál szekretoros immunglobulin A (sIgA) és a szérum immunglobulin A (IgA) szerepe a mucosalis védekezésben

Az immunglobulinok (Ig), az adaptív immunrendszer fő szekretoros termékei, széles funkcionális diverzitást mutató glikoproteinek (254). Az 1950-es évek végén elsőként felismert, erősen glikozilált immunglobulin az IgA volt, mely egyben a második leggyakoribb Ig alosztály az IgG után a humán szérumban (IgA cc: 2.2 mg/ml vs. IgG cc: 12.5 mg/ml) (234,255), ugyanakkor a legnagyobb mennyiségben előforduló Ig izotípus a mucosalis felszíneken és a szekrétumokban (256). A szekretoros IgA a nyálban előforduló egyik legprevalensebb fehérje és így a lokális (pl.oralis) immunitás egyik meghatározó eleme (257). A nyálban lévő immunglobulinok szerepe a szájüregi patológiás folyamatok kialakulásában meghatározó (258). Az immunglobulinok glikozilációja és az oralis dysfunkciók közötti kapcsolat vizsgálata régóta az érdeklődés tárgyát képezi (259). A szérum és a szekretoros IgA szerkezeti felépítése, szintézise és funkciója azonban több ponton jelentősen eltér egymástól (260–262).

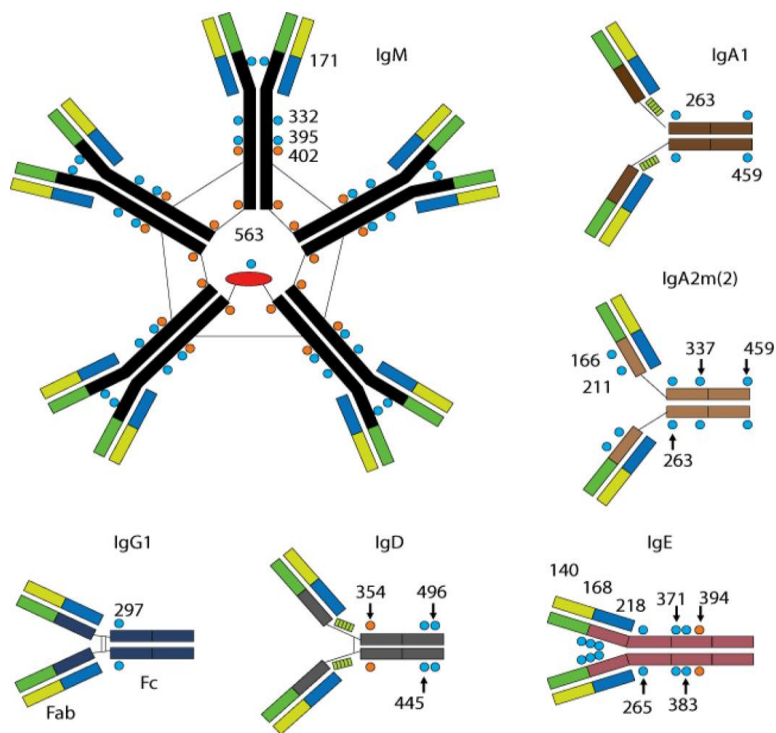
3.5.1 Az sIgA és IgA szerkezeti felépítése

Az Ig-ok 4 polipeptid láncot tartalmaznak: két nehéz láncot (HC/heavy chain) és két könnyű láncot (LC/light chain), melyek diszulfid-hidakkal kapcsolódnak egymáshoz. Ezek funkcionálisan egy variabilis régió (V) és egy konstans régió (C) különíthető el. Az előző az antigén kötődésért, míg az utóbbi az effector funkciókért, mint pl. a komplement aktivációért vagy a receptorokkal való interakciókért felelősek. Az immunoglobulinok jelentős diverzitást mutatnak az *N*-glikozilációs helyek számát és lokalizációját illetően mind az Fc (crystalizable fragment), mind a Fab (antigen-binding fragment) régióban. Az IgG, IgA és IgD Fc és Fab régióját egy a flexibilis 'hinge' régió köti össze, míg az IgM és IgE esetében ehelyett egy rigidebb Ig domain található (263). Az immunglobulinok általános szerkezete és a glikozilációs helyek megoszlása a 17. és 18. ábrákon láthatóak.



17. ábra: Az immunglobulinok általános szerkezete

<https://www.thermofisher.com/hu/en/home/life-science/antibodies/antibodies-learning-center/antibodies-resource-library/antibody-methods/immunoglobulin-structure-classes.html>



18. ábra: Az immunglobulinok (IgM, IgA1, IgA2m(2), IgG1, IgD és IgE) szerkezete a glikozilációs helyek megjelölésével. *Kék*: N-glikozilációs helyek; *narancs*: oligomannóz struktúrák; *zöld*: O-glikozilációs helyek (263)

Fab antigén kötő fragment (*antigen-binding fragment*) *Fc* fragment crystallizable region

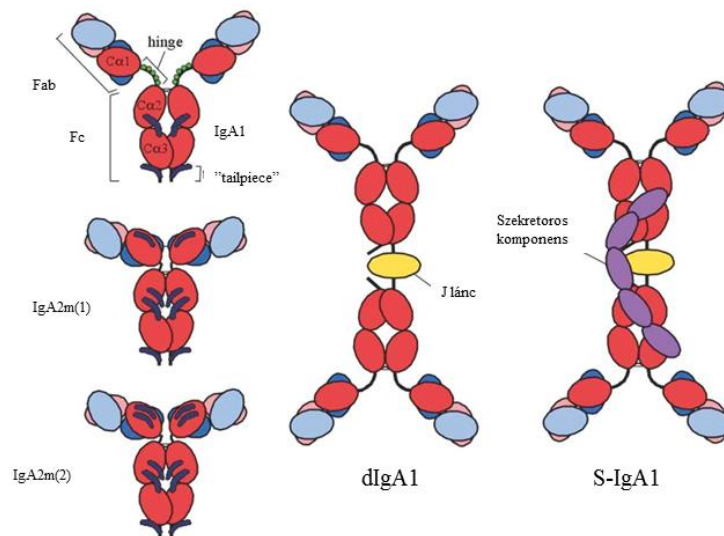
A humán IgA nehéz vagy α láncai (60kDa) erősen glikoziláltak és egy variábilis és három konstans doménből (C_{H1} , C_{H2} és C_{H3}) állnak (262). Az IgA-nak két alosztálya különböztethető meg: az IgA1 és IgA2, melyeket külön-külön gén kódol. Az IgA2-nek három további allotípusa van: az IgA2m(1), az IgA2m(2) és az IgA2n (255). Az IgA1 és az IgA2 nehéz láncai 22 aminosavban különböznek egymástól. Amíg az IgA1 kiterjedt és flexibilis 'hinge' régióval rendelkezik, addig ennek a régiónak a hiányában (13 aminosav deléciója) az IgA2 számos bakteriális proteázzal szemben stabilabbá válik, a legfőbb különbséget eredményezve a két alosztály között (262). Az IgA2 alcsoportok közti fő különbség, hogy míg az IgA2m(2) alosztályban a többi immunglobulinhoz hasonlóan diszulfid-hidak kötik össze a könnyű és nehéz láncokat, addig az IgA2m(1) alosztály esetében ezek nem kovalens kötéssel kapcsolódnak (255). Az IgA1 és az IgA2 2-5 N-glikozilációs helyet, az IgA1 pedig 6 O-glikozilációs helyet hordoz a 'hinge' régióban. Ennek megfelelően mindkét alosztály számos N-kötött szénhidrátot tartalmaz, az IgA1 6-7%-ban, az IgA2 8-10%-ban, valamint az IgA1 5-10%-ban O-kötött cukrokat is (255). Az IgA1 kiterjedt Fab régiója további, akár két antigén szimultán megkötésére is ad lehetőséget, ez az IgA2-nél egy jóval limitáltabb képességet jelent (255).

A human szérumban az IgA döntően monomer (IgA1) formában fordul elő (160kDa). Igen kis mennyiségben polimerként is megtalálható, ilyenkor leginkább dimer formában. A monomer IgA a legtöbb szekrétumban is előfordul, de azokban már a dimer forma a predomináns, melyet főként IgA2 alkot. Bizonyos szekrétumokban tetramer is található. A polimer sIgA-ban az IgA-k az Fc részükön keresztül vég-a-véghez kapcsolódnak egymáshoz diszulfid-hidakkal és a ciszteinben gazdag polipeptid, a J-lánc, valamint a szekretoros komponens (SC) segítségével. Az SC és a J-lánc az IgA-hoz szintén diszulfid-hidakkal kapcsolódik (19.ábra) (255).

Az SC egy kb. 100 kDa-os, szénhidrátban gazdag, erősen glikozilált glikoprotein, a polimer immunglobulin receptor (pIgR) extracelluláris proteolitikus fragmentje. 5 Ig-szerű domain-t tartalmaz, 7(!) N-glikozilációs hellyel. IgA-hoz kötötteen elsősorban annak stabilizálásáért valamint a proteolízissel szembeni ellenállóképességének növeléséért felelős. Főleg a C_{H2} - C_{H3} domáinek között biztosít védelmet a proteázok által történő hasítással szemben, akár 24 órával is késleltetve az enzimátikus bontást. Ugyanakkor szabad formában is megtalálható (262).

A J-lánc egy 16 kDa-os polipeptid, mely a polimer IgM-ben is jelen van. A legtöbb szekretoros dimer IgA egy J-láncot tartalmaz, ugyanakkor nem tisztázott, hogy a szérumban dimer IgA tartalmaz-e. Néhány tanulmány arról számolt be, hogy bizonyos IgA típusú myelomás betegeknél átlagosan 2 J-lánc található dimerenként (262). A J-lánc az IgA Fc régiójához, a nehéz lánc „toldalékához” (tailpiece), valamint a C_{H2} domain cystein kötő helyeihez diszulfid-

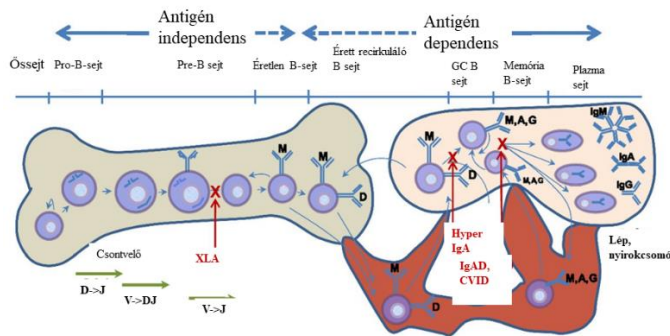
hidakkal kapcsolódik. A J-lánc és az általa stabilizált dimer IgA ill. pentamer IgM a szelektív epitheliális transzport során „zár-kulcs” mechanizmus alapján illeszkedik a polimer immunglogulin receptor (pIgR)-SC komplexhez (264).



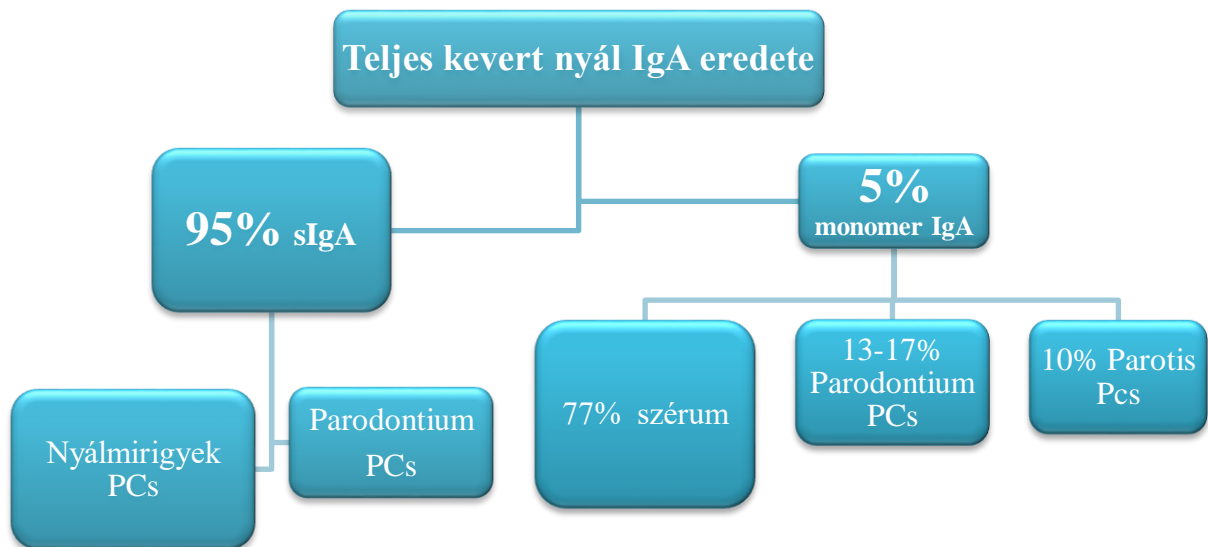
19. ábra Az IgA1 és az IgA2 izotípusok szerkezete, kapcsolódásuk a J-lánc és a szekretoros komponens segítségével (255)

3.5.2 Szintézis és transzport

A szérumban IgA-t, mely predominantán monomér IgA1, kisebb részben, kb. 20 %-ban IgA2, a csontvelői plazmasejtek, a marginális zóna B sejtei és a B1 sejtek termelik (261), majd közvetlenül a véráramba jut és többnyire nem éri el a mucosális felszínt (262) (20. ábra). Az externalis szekrétumokban (pl. könny, nyál, colostrum, stb) lévő IgA-t, mely döntően dimer IgA2, a lamina propriában lévő lokális plazmasejtek (PCs) termelik (261). Az IgA1-et és IgA2-t termelő limfociták jellegzetes megoszlást mutatnak a különböző limfoid és nem-limfoid szövetekben. A termelő monomér és polimer IgA molekulák egyes sejtekkel való eltérő interakciója eredményezheti ezen molekulák szelektív disztribúcióját a különböző testfolyadékokban, és feltehetőleg ez magyarázza az effektor funkcióikban rejlő különbségeket is (262)



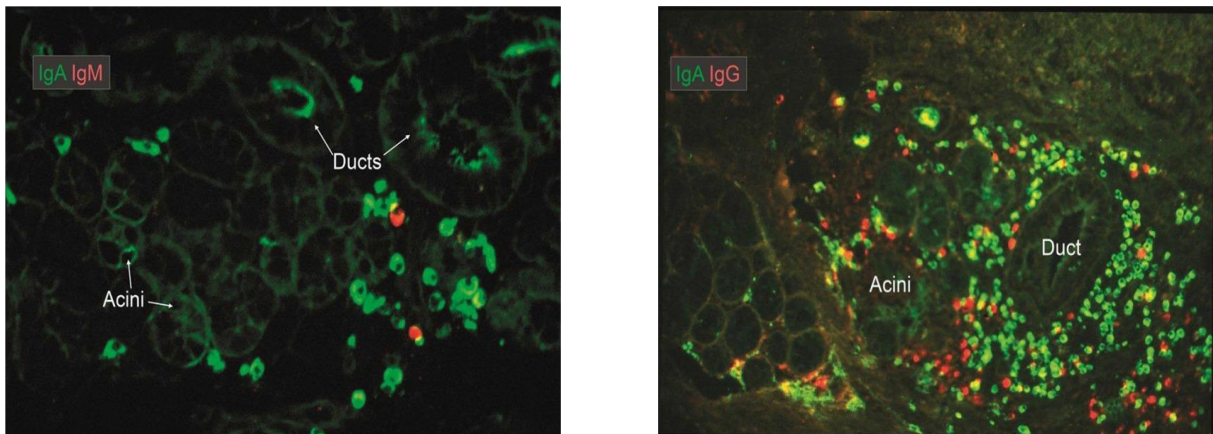
20. ábra: Az IgA szintézise (265)



21. ábra: A nyál IgA összetétele. A nyálban lévő IgA-nak mintegy 95%-a sIgA, melyet nagyobb részt a nyálmirigyek, kisebb részt a parodontium lokális plazmasejtjei (PCs) termelnek, döntően dimer, minimális mennyiségben polimer formában. A maradék 5% monomer IgA, melynek 77%-a a szérumból a gingivalis sulcus epitheliumon keresztül paracellulárisan kerül a nyálba, 10%-át a parotis, 13-17%-át pedig a parodontium PCs-ei termelik – saját ábra Brendtzaeg alapján.

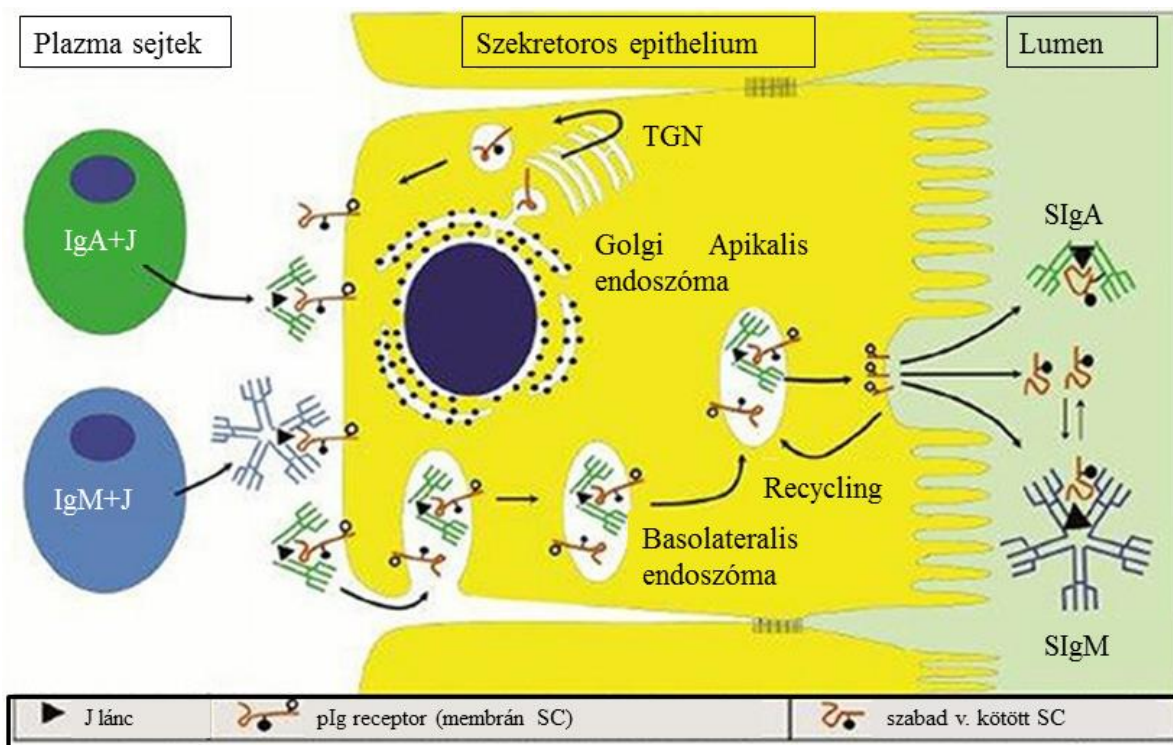
A nyál IgA összetételét a (21. ábra) mutatja. Az IgA termelő PCs a nyálmirigyekben az acinusok között szétszórtan, míg a ductusok körül csoportosan helyezkednek el. A submandibularis nyálmirigy megközelítőleg kétszer, míg a kis nyálmirigyek mintegy háromszor annyi IgA termelő PC-et tartalmaznak, mint a parotis (22. ábra). A kis nyálmirigyek a nyálkahártya felszínhez közel helyezkednek el, így bőségesen ki vannak téve az exogén antigének hatásának. Relatív magas sIgA termelésükkel fontos védőszerepet töltenek be az oropharynxban. Mivel a nyálmirigyek ductusai MHC II molekulákat expresszálnak, feltételezhető, hogy a ductusok

epitheliuma részt vesz az antigén prezentációban és hozzájárul a lokális plazmasejtek terminális differenciálódásához is (264).



22. ábra: A submandibularis (bal oldali kép) és a kis nyálmirigyek (jobb oldali kép) immunhisztokémiai képe. Jól látható az IgA+ plazmasejtek számában és lokalizációjában észlelhető különbség (264)

A PCs-ek által termelt IgA a lamina propriából az epithel sejteken keresztül transzcitózissal kerül a lumenbe és a mucosalis felszínre (23. ábra).



23. ábra Az immunglobulinok (Ig) polimer Ig receptor-mediált epitheliális exportja (264)

A polimer IgR, melynek extracelluláris része az SC, a (serózus) szekretoros epithél sejtek durva endoplazmatikus retikulumában termelődik és érésük a Golgi komplexben történik terminális glikozilációval. A pIgR a trans-Golgi hálózatban kiválasztódik és a basolaterális plazmamembránhoz transzportálódik. A receptor citoplazmatikus része itt a szerin kötőhelyeken foszforilálódik. Az endocitózis után a szabad pIgR illetve a ligand-komplex az apikális sejtfelszínhez kerül transzcitózis útján, ahol az exocitózis során a pIgR elhasad, sIgA, sIgM és szabad SC szekretálódik a lumenbe. Receptor újrahasonosítás történik. A J-láncot a mucosális plazmasejtek termelik (264).

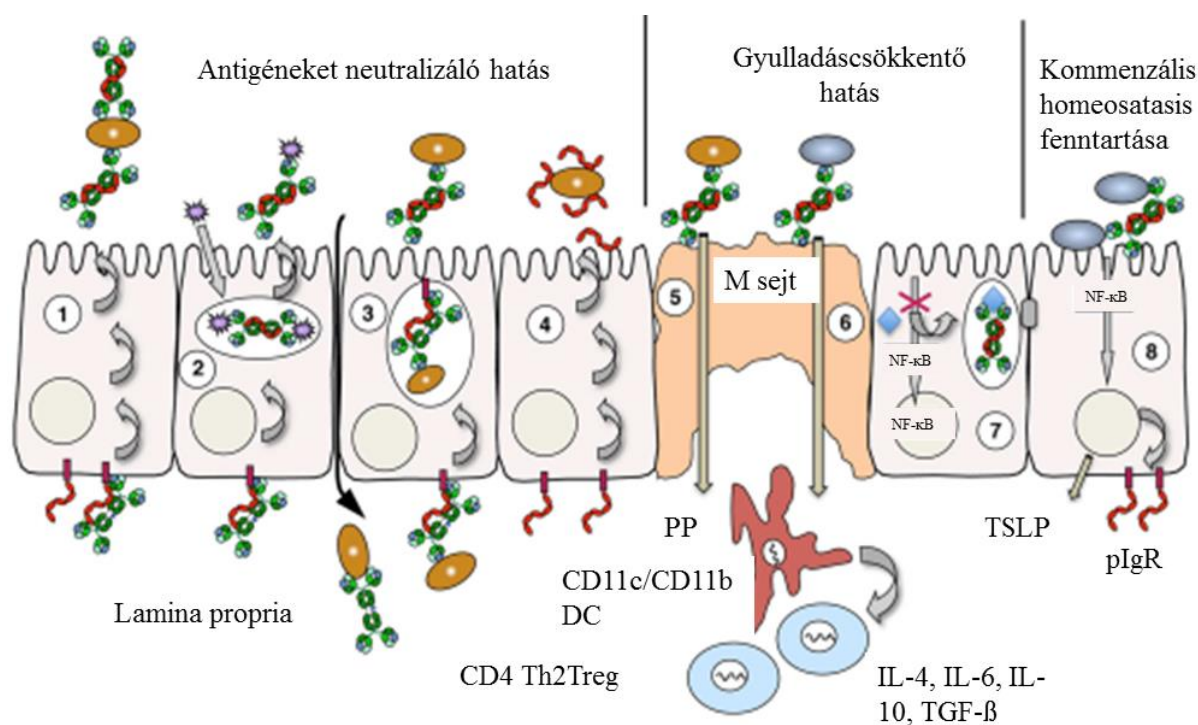
A lokális immunválaszt számos tényező befolyásolja, részben a pIgR/SC expressziójának, részben az epithelialis transzcitózis szabályozásán keresztül. Az IFN- γ , egyes proinflammatorikus citokinek (pl. IL-17), illetve a szteroid hormonok upregulálják a pIgR/SC expresszióját. Hasonló hatást vált ki az epithelialis sejtek felszínén expresszálandó TLRs-hoz történő mikrobiális komponensek kötődése is (264).

3.5.3 Funkció

A szérum és szekretoros IgA mind biokémiai, mind immunkémiai tulajdonságaikban különböznek (262). A szérum IgA legfőbb funkciói közé tartozik, hogy véd a komplement rendszer túlaktiválódásával szemben, gátolja a fagocitózist, a kemotaxist és az antitest-függő cellularis citotoxicitást. Alapvető szerepe van a kórokozók neutralizálásban és eliminálásában kiterjedtebb gyulladáshoz való válasz generálása nélkül (262). Down-regulálja a PMN leukocyták fagocitózist, egyes proinflammatorikus citokinek termelődését és upregulálja jó néhány anti-inflammatorikus citokin felszabadulását a mononukleáris sejtekből (261,266). Az IgA ugyanakkor aktivációs szignált is kiválthat egyes patogénekhez illetve immunkomplexekhez kötődve, de fiziológiás állapotban, alacsony IgA titer mellett az inhibitorikus szignál érvényesül (261). Szerepe van az immunkomplex-képződésben és glikán láncain keresztül interakcióba lép különböző szérumfehérjékkel (pl. albumin, α 1-antitripszin, HC-protein, fibronectin) és sejtfelszíni receptorokkal (pl. monociták, makrofágok, neutrophilek, epithel sejtek, eozinofilek, dendritikus sejtek), gátolva többek között a leukocyta elasztázokat (IgA- α 1-antitripszin komplex) illetve a neutrophilek kemotaxisát (IgA-HC komplex) (262). Míg az IgG kötődését a PMN leukocyták Fc receptoraihoz részletesen tanulmányozták, az IgA receptorok kevés figyelmet kaptak ezidáig. Megfigyelték, hogy megfelelő stimulus hatására az orális neutrophil granulocyták jóval több IgA receptort expresszálnak, mint a perifériás vér neutrophil

granulocytái. Más tanulmányok azt is igazolták, hogy olyan külső faktorkok, mint pl. a GM-CSF ill. a G-CSF alkalmazása szintén befolyásolja a receptorok expresszióját és hatásukra kb. 30 perc alatt jelentősen megnő a nagy affinitású IgA receptorok expressziója a neutrophil granulocyták sejtfelszínén, hangsúlyozva szerepüket az IgA mediált fagocitózisban (262). Ez a megfigyelés az OM vonatkozásában is kiemelendő, hisz így az IgA-nak indirekt úton is szerepet tulajdoníthatunk az engraftment képződésben és az OM kialakulásában, újabb további kutatási irányt kijelölve. Az IgA csekély opsonizációs képessége mellett a komplement rendszernek is gyenge aktivátora. A klasszikus útvonalat nem aktiválja és az alternatív útvonal aktiválásában betöltött szerepe is ellentmondásos. A komplement rendszerre gyakorolt hatása döntően az adott antigén természetétől és az IgG komplexben való jelenlététől függ (262). Összességében megállapíthatjuk, hogy az IgA döntően antiinflammatorikus hatást fejt ki és fontos szerepe van a fiziológiás homeosztázis fenntartásában. Egy infektív-gyulladásos folyamatban erősíti az immunválaszt és segíti az infekcióból való felépülést. Bár számos funkciója még feltáratlan, valamint a szisztémás és mucosális immunitás közötti kapcsolat komplexitásának megértése is további kutatásokat kíván meg, jelen ismereteink alapján az IgA nem tekinthető többnek, mint egy „csendes házőrzőnek”, ugyanakkor mégis egy esszenciális fogaskeréknek az immunrendszer óraszerkezetében (261).

A szekretoros IgA a legbőségesebb Ig a mucosalis felszíneken, mely a szérum IgA-tól eltérően egy antigén stimulusban gazdag, folyamatosan változó, nyitott közegben fejt ki védekező funkcióját. Fő feladatai közé tartozik a kommenzális homeosztázis fenntartása és a normál mikrobiom hatékony elkülönítése a patogén kórokozóktól (260). Nyolc fő funkcióját az alábbi 24. ábrán összegezzük.



24. ábra: Az sIgA funkciói, szerepe a mucosalis védekezésben (260)

(1) A lamina propriában lévő, plazmasejtek által termelt polymer IgA a pIgR-hoz kapcsolódva az epithél sejteken keresztül (tanszcitózis) sIgA formában a lumenbe szekretálódik és **eliminálja** az ott lévő antigéneket (baktériumok, vírusok, gombák). (2) A polimer IgA a pIgR-hez kapcsolódva **intracellulárisan** (endoszómában) megköti a **vírusokat** majd non-virulens immunkomplekként a lumenbe excretálódik. (3) A polimer IgA a **lamina propriában** is képes megkötni a gyulladt epitheliumon keresztül (paracellulárisan) betörő infekatív ágenseket, majd ezzel együtt ismét csak a pIgR-hez kötődve immunkomplekként ürül a lumenbe. (4) A szekrétaumokban bőségesen található a patogén ágenseket **neutralizáló szabad SC**, mely így tovább védi az epitheliális felszínt (ezt a képességét kötött formában is megőrzi). (5) A Peyer plakkokban lévő M-sejtek által „kifogott” sIgA specifikus targetet jelent a subepithelialis 'dome' régióban lévő dendritikus sejteknek. A kártékony ágenseket is tartalmazó immunkomplex bemutatásra kerül a naív T sejteknek, a mezenteriális nyirokcsomók által elvezetődik és Th2 alapú mucosalis immunválaszt eredményez, a vele együttjáró gyulladásos kör kioltásával. (6) Figyelemre méltóan ugyanaz az sIgA mediált retrotranszport valósul meg a kommenzális baktériumokkal szemben, ami ahhoz vezet, hogy a mucosalis immunrendszer egy nem inflammatorikus, toleráns mintára változik, ami regulatorikus T sejtek belépésével történik. (7) A **Gram negatív baktériumok lipopoliszacharidjának neutralizációja** a transzcitózis során az apikálisan elhelyezkedő endoszómában történik, ezáltal a polimer IgA

érvényteleníti az NF κ B mediált útvonalat, megőrizve az epitheliális barrier integritását. (8)

Kommenzális homeosztázis fenntartása

IL interleukin, *NF- κ B* nukleáris faktor kappa-B, *pIgR* polimer immunglobulin receptor, *TGF- β* transzformáló növekedési faktor- β , *TSLP* tímikus stromális limfopoietin (thymic stromal lymphopoietin)

Az sIgA szerepe esszenciális a mikrobiom, a GIT-t bélelő intestinalis epithel sejtek (IECs) és az alatta fekvő mucosalis immunrendszer közti törekeny egyensúly fenntartásában. Az sIgA mintegy „öbölben” tartja a bélőra tagjait részben a FAB dependens adaptív, részben a glikán-mediált veleszületett immunitás interakciói által. Az sIgA által kötött baktériumok fokozzák az IECs monolayer érzékenységét. Az sIgA megköti a kommenzális baktériumokat, az így létrejövő komplex kitapad az IECs apikális felszínéhez. Ennek hatására fokozódik a tigh junction-k foszforilációja, erősödik a sejt-sejt adhézió, csökken az IECs proinflammatorikus citokin/kemokin kibocsátása és tovább fokozódik a pIgR-ok expressziója, további aktív sIgA megkötését lehetővé téve. Így erősíti az sIgA a mucosalis barrieret, segítve, hogy az IECs különbséget tudjanak tenni a kommenzális és patogén mikróbák között. Az IECs apikális felszínén lévő transferrin receptor (CD71) segíti az sIga-kommenzális baktérium komplex megkötését. Hasonlóan alapvető szerepe van az sIgA-nak az újszülöttek primer mikrobiális flórájának kolonizációjában és az esetlegesen fellépő gyulladásos reakció limitálásában is, továbbá hozzájárul az epithel sejtek optimális maturációjához (260).

3.5.4 Immunglobulinok glikozilációjának jelentősége

A glikomika a szervezetben található valamennyi cukor összességének (glikom) vizsgálatával (genetikai, fiziológiai, patológikus, stb.) foglalkozó tudomány (267,268). A 'glikán' ebben a kontextusban általános értelemben használt kifejezés, közéjük sorolhatóak a monoszacharidok, oligoszacharidok, poliszacharidok és ezek származékai (269). A glikánok a négy fő sejtalkotó közül a legbőségesebben előforduló és egyben legdiverzebb biopolimerek. A glikobiológia a glikánok és azok derivátumainak struktúráját, kémiáját, bioszintézisét és funkcióit vizsgáló tudományág. Az elmúlt évek kutatásai megerősítették, hogy a glikoziláció, mint prevalens poszttranszlációs modifikáció és az azért felelős két fő enzim típus (glikozil-transzferázok, glikozidázok) esszenciális az élő szervezet fejlődésében és fiziológiás folyamataiban. Szerepet játszik többek között a sejtadhézióban, a molekuláris traffickingben és clearance-ben, a receptor aktivációban, szignál transzdukcióban,

endocitózisban (270). A glikoproteinek megváltozott glikozilációja hatékony indikátora a szervezetben zajló számos gyulladási folyamatnak. Szoros összefüggést mutatnak mind a tumorgenezissel, mind a metasztázisképzéssel, így hatékony biomarkerként funkcionálhatnak. Az Ig-ok glikozilációját sok más tényező befolyásolhatja, úgymint pl. az életkor, hormonális változások, szisztémás és/vagy lokális infekciók, társbetegségek (pl. diabetes mellitus) (269). Míg az IgG glikozilációja mind a szérumban, mind az egyes testfolyadékokban (cerebrospinalis folyadék, synovialis folyadék, gingivalis sulcusváladék) széles körben vizsgált, mind diagnosztikus, mind terápiás vonatkozásban, addig az IgA és az sIgA glikozilációjával kapcsolatos ismereteink már szegényesebbek (234,259).

Megfigyelték, hogy a plazma IgG alacsony galaktoszializációja ill. szializációja különböző gyulladásokkal és autoimmun betegségekkel hozható összefüggésbe. Parodontitisben mind a nyálban, mind a GCF-ben a szérumban észlelt gyulladási folyamatokhoz hasonlóan alacsonyabb az IgG galaktoszializációjának mértéke, mint az egészségesekben (234).

Az IgA glikán láncainak megfelelő struktúrája befolyásolja az IgA optimális interakcióját más fehérjékkel (pl. IgA-H-ficolin komplex), sejtekkel, patogénekkel, alapvető szerepet játszva a fiziológiai immunfunkciók fenntartásában (260,261). A szénhidrát láncok hossza meghatározza a kialakuló kötések erősségét (261). A bekövetkező aberráns glikozilációs módosítások hátrányosan hatnak az említett interakciókra, így pl. az immunkomplex képződésre, melynek eredményeképpen különböző kórállapotok alakulnak ki (Schönlein-Henoch purpura, IgA nephropathia) (261). Míg az IgG Fc részének glikozilációja befolyásolja az Fc γ receptorhoz és a komplementekhez való kötődést és ezáltal az effektor funkciót, addig az IgA1 Fc részének *N*-glikozilációja jelen ismereteink szerint nincs hatással az Fc α receptorhoz való kötődésre. Az IgA1 *N*-és *O*-glikozilációs változásait kimutatták terhesség alatt és rheumatoid arthritisben is (234). Megfigyelték továbbá, hogy az anyatejben lévő sIgA glikozilációs mintázatát maga a szülés módja (per vias naturales vs. sectio caesarea) is befolyásolja (271).

A glikoziláció esszenciális a pIgR végső szerkezetének kialakulásában, az Ig-ok dimerizációjában, a polimer Ig receptor-mediált transzcitózisban valamint a patogén kórokozók mucosális felszínen történő adhéziójában (234). Megfigyelték, hogy az IgA megfelelő szializáltsága szükséges az optimális dectin-1-mediált intestinalis epithelialis transzportozhoz (272). Az sIgA fukozilációja és szializációja meghatározza a FAB részhez való kötődést és ezáltal megakadályozza a kórokozók mucosális felszínhez történő kitapadását (256,273–275). A C-terminalisan elhelyezkedő *N*-glikánok szialinsavas struktúrái pedig közvetlenül gátolják a szialinsavat kötő vírusokat, mint pl. az influenzát (275).

A szekretoros komponens az sIgA egyik funkcionálisan legaktívabb alkotó eleme. A kötött forma stabilizálja és a proteolízissel szemben ellenállóvá teszi az sIgA-t. A 7 N-kötött oligoszacharid által hidrofil tulajdonsággal ruházta fel az antitest Fc fragmentumát, mely kiemelt jelentőségű az sIgA nyákhoz való kötődésében és az antitestnek a mucosalis felszíneken való megfelelő elhelyezkedésében, optimális lokalizációjában. Megfigyelték, hogy amennyiben eltávolítják az sIgA SC részének szénhidrátláncait, ezzel megszűnik a nyákhoz való kötődés és a protektív funkció. A szabad formának a veleszületett immunitásban is jelentősége van (az exocrin szekréciókban megközelítőleg 50%-ban(!) fordul elő) (262). Gátolja a Gram negatív baktériumok epitheliális adhézióját (pl. az *E. coli* kötődését a felszínén lévő 1-es típusú fimbria lektin és a szialooligoszacharidok közti interakció által) és résztvesz különböző bakteriális toxinok neutralizációjában is (pl. *Clostridium difficile* toxin A), melyben elsősorban az SC szializált és galaktozilált kötőhelyeinek van meghatározó szerepe. Humán colostrumból izolált SC-ről igazolták, hogy fukóz-dependens módon gátolja a *H. pylori* kitapadását a gyomor felszíni mucinózus sejtjeihez (260).

Bár az IgG a szérumban, az sIgA pedig a mucosalis felszíneken előforduló legbőségesebb Ig, nyálban mért relatíve kis koncentrációjuk miatt (sIgA cc: 0.19 mg/ml vs. IgG:0.014 mg/ml) csak kezdetleges glikozilációs vizsgálatok történtek ezidáig. Plomp és mtsai. voltak az elsők, akik 2018-ban a nyálban lévő IgG és IgA helyspecifikus glikán analízisét elvégezték és a szérumban lévővel összevetették. Vizsgálataik során megállapították, hogy míg a szérum és nyál IgG glikozilációs mintázata jól korrelált egymással, addig a szérum IgA és az sIgA jelentősebb különbségeket mutattak. Megállapították, hogy az sIgA glikozilációs vizsgálata alkalmas eszköz lehet a nyálkahártya betegségek monitorozásában (234).

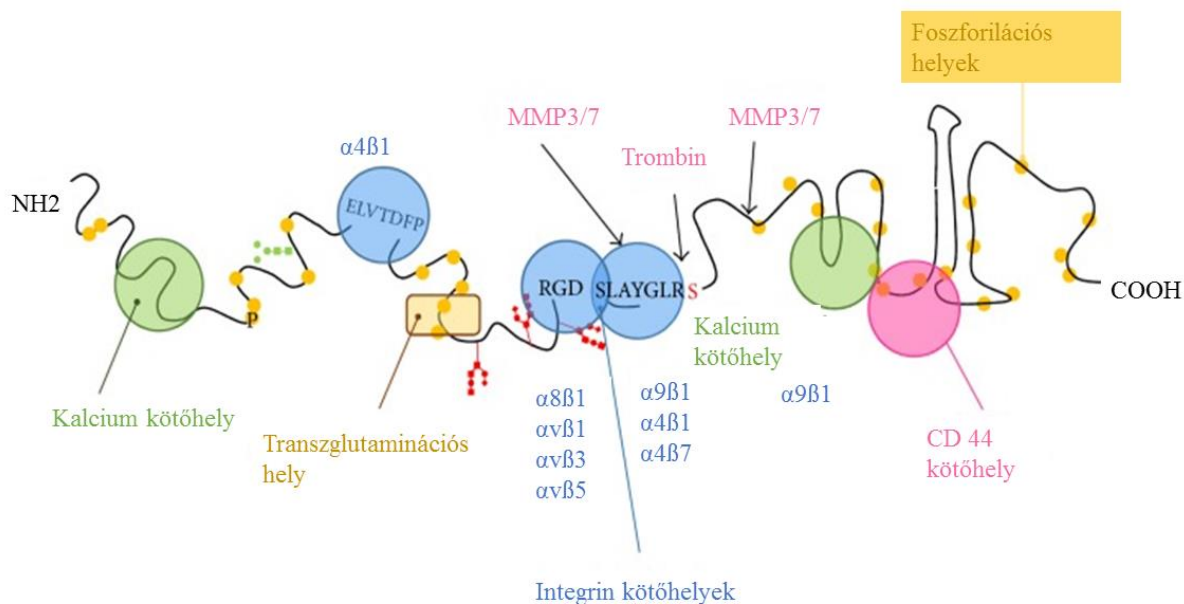
A mucosalis immunitásban betöltött szerepük alapján célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk a szérum IgA és nyál sIgA glikozilációs változását és potenciális biomarker szerepét az APSCT alatt orális mucositisben.

3.6 Osteopontin (OPN)

Az OPN szialosavakban gazdag, kemokin-szerű, multifunkcionális foszfoglikoprotein (25. ábra), mely a tumorigenezisben, progresszióban, gyulladásban és mucosalis védekezésben egyaránt kruciális szerepet játszik (276). 1985-ben Franzen és Heinegard azonosította először (277). A SIBLING (Small Integrin-Binding Ligand N-linked Glycoprotein) család tagja (278). Használatos még a 'csont szialoprotein 1' (BSP-1), 'szekretált foszfoprotein 1' (SPP1) és az 'early T lymphocyte activation 1' (ETA-1) elnevezése is. Az OPN-t számos sejt expresszálja,

mint például a különböző immunsejtek, ideg-, epithelialis-, endothél és fibroblaszt sejtek, továbbá a legtöbb testfolyadékba kiválasztódik és ott detektálható mennyiségben jelen van (perifériás vér, cerebrospinális folyadék, nyál, gingivalis sulcus folyadék). Az OPN-t a 4-es kromoszóma hosszú karján lévő SPP1 gén kódolja. Polimorfizmusa különböző autoimmun betegségek illetve szolid tumorok (glioma, pajzsmirigy daganat, emlő tumor, nasopharyngealis carcinoma, hepatocellularis carcinoma) fokozott rizikójával függ össze (276). Az OPN génexpresszióját több faktor modulálhatja, mint pl. citokinek (IL-1 β , IL-6), hormonok (E2, P4) és növekedési faktorok (276). Overexpressziója a különböző szolid tumorokban (pl. emlő carcinoma, szájüregi daganat) (279,280), illetve malignus hematológiai kórképekben (akut leukémia, limfóma, myeloma multiplex) kedvezőtlen prognózisa utal (276). Az OPN az őssejt homeosztázis és a neutrophil migráció szabályozásában is részt vesz (277), továbbá jó néhány nem neoplasztikus folyamatban is szerepet játszik, mint pl. az allogén HSCT-t követő graft-versus-host betegségben (GVHD) (281). Az OPN gátlása csökkenti a donor T-sejtek akkumulációját a recipiens szervezetében, így GVHD esetén is hatékony terápiás alternatíva lehet. Szerepe a mucosalis védekezésben, különös tekintettel a virális kórokozók szemben (282) és a szöveti destrukciót kísérő következményes repair folyamatában, szintén esszenciális (283).

Az OPN-nek a poszttranszlációs modifikációknak köszönhetően (szerin/treonin foszforiláció, glikoziláció, tirozin-szulfatáció, proteolitikus hasítás) különböző izoformái vannak, melyek különböző biológiai aktivitással rendelkeznek. A szolubilis OPN (sOPN) izoformái az OPN-a, OPN-b, OPN-c, valamint a trombin által hasított OPN-R, melyek extracellulárisak. Az intracelluláris OPN (iOPN) a teljes hosszúságú fehérje csonkolt verziója, amelynél hiányzik a szignál szekvencia. Elsősorban a citoskeletonhoz asszociált folyamatok és a szignál transzdukciós kaszkádok szabályozásában vesz részt. A csontvelőben a trombin által hasított N-terminalis fragment a pedomináns OPN-típus, mely a transzplantációt követően kemotaktikus faktorként hat a hemopoietikus őssejtekre (276).



25. ábra: Az OPN szerkezete. Az OPN interakcióba lép a kalciummal, valamint további két receptor típushoz képes kötődni: az integrinekhez és a CD44 sejt felszíni receptorokhoz. Funkcionális aktivitását elsősorban e két receptor szabályozza (276).

MMP mátrix metalloproteináz, *RGD* Arg-Gly-Asp

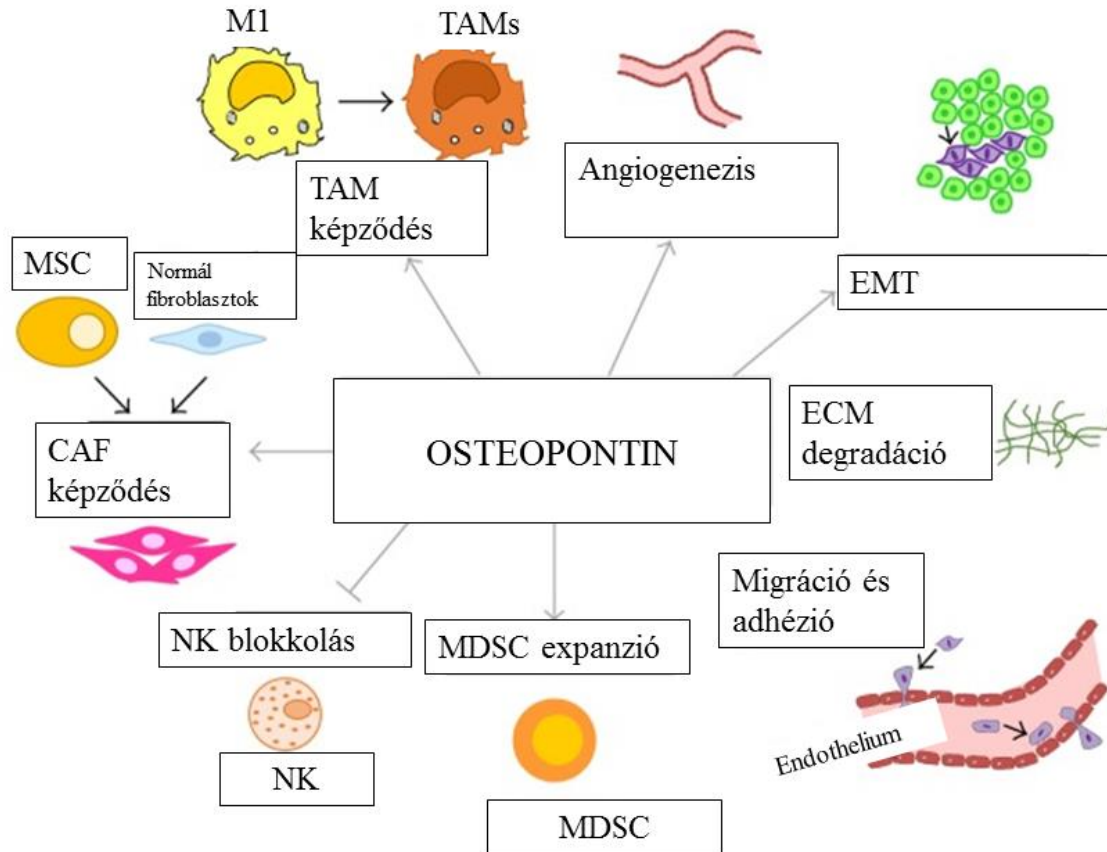
3.6.1 Az OPN szerepe a tumorigenezisben, progresszióban, metasztázisképzésben és az össejt-homeosztázis szabályozásában

Az OPN alapvető szerepet játszik a tumorigenezisben, progresszióban és metasztázisképzésben. Fokozza a tumoros sejtek proliferációját, túlélését, motilitását és invázióját. Overexpressziója a tumorban éppúgy, mint a szérumban jól korrelál az adott daganat stádiumával és agresszivitásával, így számos malignus folyamatban hatékony diagnosztikus és prognosztikus marker. Az OPN alkalmas különböző malignus elváltozások esetén az onkoterápia hatékonyságának és az esetleges relapszusok monitorozására. Az OPN alapú célzott terápia a kezelések hatékonyságának javítását is szolgálhatja (276).

A tumorok kialakulásához és progressziójához egy speciális mikro környezet szükséges, melyben a daganatos sejtek és a strómasejtek kölcsönösen hatnak egymásra (284). Az ECM, melynek szintéziséhez a tumoros és a strómális sejtek egyaránt hozzájárulnak, olyan strukturálisan és funkcionálisan jelentős un. matricelluláris proteinek komplexe, amelyek számos celluláris folyamat szabályozásában részt vesznek (sejt adhézió, migráció, ECM depozíció, sejtek túlélése, proliferációja). Ezen proteinek, mint pl. az OPN fokozott, nem ritkán aberráns expressziója összefügg a primer tumor növekedésével és a metasztázisképzéssel (285).

Malignus elfajulás esetén a strómában megindul a fehérvérsejtek, endothél sejtek és a mesenchymális őssejtek toborzása valamint a lokális fibroblasztok újraprogramozása tumor-asszociált fibroblasztokká (cancer-associated fibroblasts-CAFs). Ezek a sejtek különböző növekedési és mátrix remodelling faktorokat termelnek, melyek hozzájárulnak az angiogenezishez és limfangiogenezishez támogatva a tumorok növekedését és a metasztázisképzést (286). Az OPN-t a tumoros sejtek és a strómális sejtek egyaránt szekretálják, ugyanakkor mindkét sejtípus expresszál a szolubilis OPN megkötésére alkalmas receptorokat is. Így megkülönböztetünk tumor-eredetű és stróma-eredetű OPN-t. Az ismeretek arra vonatkozólag, hogy strukturálisan és funkcionálisan mennyiben tér el egymástól a kétféle forma, még szegényesek.

A tumor eredetű OPN a daganat képződéshez a következő folyamatok útján járul hozzá: i) részben a leukocyták toborzása és funkciójának regulálása által fokozza a tumoros sejtek túlélését, ii) serkenti az angiogenezist, iii) a szöveti fibroblasztok tumor-asszociált fibroblasztokká történő újraprogramozása révén hozzájárul az epitheliális-mezenchimális tranzícióhoz, mely által megindul a tumoros sejtek leválása a primer tumorról és az ún. premetasztatikus fészek irányába disszeminálódnak, (287) v) iniciálja a mezenchimális-epitheliális tranzíciót (MET) (26. ábra).



26. ábra: Az OPN funkciója a tumor mikro környezetében. Részt vesz a leukocyták, az endothél sejtek, a mesenchimális őssejtek toborzásában, a lokális fibroblasztok tumor-asszociált fibroblasztokká történő újraprogramozásában. Regulálja az M1-M2 transzformációt. Ezek eredményeképpen létrejövő angiogenezis, ECM degradáció, EMT kedvez a daganatok progressziójának és a metasztatikus sejtek migrációjának (276). *TAM* tumor-asszociált makrofágok, *EMT* epitheliális-mezenchimális tranzíció, *MDSC* mieloid eredetű szupresszor sejtek (myeloid derived supressor cells), *CAF* tumor asszociált fibroblasztok (cancer-associated fibroblasts), *MSC* mezenchimális őssejtek, *NK* natural killer sejtek

A tumor eredetű OPN hatása a tumor mikro környezetében:

Tumor-asszociált makrofágok (TAM): A tumor mikro környezetében predomináns szerepe a TAM-nak van. Emelkedett szintje korrelál a tumor stádiumával és kedvezőtlen prognózisra utal (288). Az OPN regulálja ezen makrofágok aktivációját, kemotaxisát, p38 és ERK szignalizáción keresztül a COX-2 expresszióját és a következményes PGE2 és MMP-9

termelődést. Egyes funkciók gátlása (pl. NO szintézis downregulációja) segíti a tumoros sejtek túlélését (289). Az OPN-nak ugyanakkor bizonyos mértékű antitumorális hatása is van. Aktiválja az I-es típusú NK T sejteket és gátolja azok apoptózisát. Az OPN leukocita funkciók szabályozásában betöltött kettős szerepe, valamint a makrofágok és az NK sejtek regulálása közti balance szenzitíven befolyásolja az OPN aktuális tumor promotáló ill. gátló hatását (290). **Mieloid eredetű szupresszor sejtek (MDSCs):** Az OPN fokozza az extramedullaris hemopoézist és a mieloid eredetű szupresszor sejtek akkumulációját, melynek fontos szerepe van a metasztatikus fészkek ('niche') kialakításában. A tumoros sejtek által termelt sOPN és a mieloid sejtek által expresszált iOPN közösen járulnak hozzá a tumor progresszióját támogató immunszupresszív környezet kialakításához a tumoros mikrokörnyezetben és a metasztatikus fészkekben (291).

Csontvelői eredetű sejtek: A tumor eredetű szolubilis OPN újonnan leírt szerepe, hogy aktiválja és mobilizálja a csontvelői eredetű sejteket a disszeminálódó tumorsejtek környezetébe, mely elsősorban az indolens tumorok esetében segíti a távoli metasztázisképzést, és támogatja a tumor növekedését (292).

Angiogenezis: Az OPN fokozza az endothél sejtek VEGF- α expresszióját. A VEGF az endothél sejteken pozitív visszacsatolás útján további OPN és $\alpha\beta 3$ expressziót indukál, valamint fokozza az OPN trombin által történő hasadását. A létrejövő OPN fragment (OPN-C és OPN-N izotípus), mely erősebb angiogén potenciállal rendelkezik, mint a teljes hosszúságú forma, az endothél sejtekre erős kemotaktikus hatást fejt ki. Az endothél sejtek által termelt FGF az OPN upregulációját serkenti, melynek hatására megindul a proangiogén monocyták toborzása a tumor mikrokörnyezetébe (288,293).

Epiteliális-mezenchimális átalakulás (EMT): A kötőszöveti stróma predomináns sejtjei a fibroblasztok. Ezek a fibroblasztok a csontvelői eredetű mezenchimális őssejtekkel (MSCs) együtt tumor-asszociált fibroblasztokká transzformálódnak, melynek során a daganatos sejtek elnyerik invazivitásukat és disszeminálódó képességüket. A folyamatot a tumor eredetű sOPN mediálja, a sejtfelszíni integrin receptorokhoz kötődve MFZ1-és TGF- β termelődésén keresztül. Az útvonal gátlása terápiás alternatíva lehet (294).

Mezenchimális-epiteliális átalakulás (MET): A MET az EMT reverz megfelelője. Ennek részeként a mozgékony, multipotens mezenchimális sejtek epithél sejtekké polarizálódnak. A jelenségnek az áttétképzésben van szerepe, melynek során a daganatos sejtek elnyerik a távoli szervekbe történő integrációhoz szükséges képességet. A sOPN az EMT támogatásával a korai, az iOPN a MET regulálása által pedig a késői áttétképzésben játszik szerepet (295).

A stróma eredetű OPN hatása a tumorra:

A TAM-ok is szekretálnak OPN-t, mely a daganatos sejtek funkcióit regulálja (296). Az OPN szabályozza a fibroblasztok Tiam1 expresszióját. A CAFs megváltozott Tiam1 expressziója további tumor promóter hatásokat eredményez (297).

Az OPN jelentősége az őssejt-homeosztázis szabályozásában:

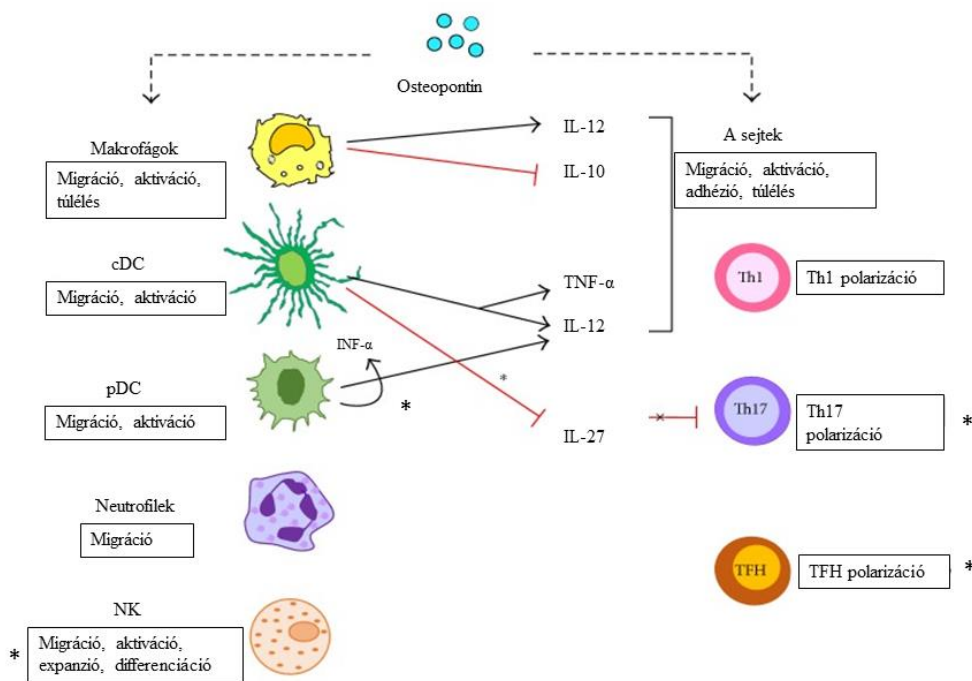
Az OPN-t a csontvelőben döntően az oszteoblasztok termelik, de hozzájárulnak a szintézishez a preoszteoblastok, az oszteociták és a hemopoietikus őssejtek is (277). Az OPN-nek kulcsfontosságú szerepe van az őssejt fészekben a HSC-k mobilizálásában, retenciójában és regulálásában. Az OPN az őssejt proliferáció potens negatív regulátora. Fő funkciója az őssejtek nyugalmi fázisban tartása, megakadályozva a sejtciklusba való belépésüket. Így az őssejt pool méretét is hatékonyan regulálja. Szabályozza az őssejtek 'trans-marrow' migrációját a sejt felszíni $\beta 1$ -integrin receptorokon keresztül a transzplantációt követően (277). Az OPN az ECM proteinekhez, mint pl. a fibronectinhez és a kollagénhez is képes kötődni (298). Az őssejt fészkek másik fontos összetevője a hialuronsav (HA). Bár az interakció még nem teljesen tisztázott, de a HA a foszfatidilinozitol 3-kináz/Akt útvonalon keresztül regulálja az OPN termelődését (299). Az aberráns hemopoézis eredményeképpen az OPN az egyes malignus hematológiai kórképekben overexpresszálódik. Az OPN gén upregulációját figyelték meg primer központi idegrendszeri limfómában (PCNSL), ahol az OPN cerebrospinalis folyadékban mért szintje független prognosztikus faktornak bizonyult a progressziómentes túlélés tekintetében (300). Diffúz nagy B- sejt limfómában (DLBCL) az OPN szérumban detektált változását alkalmasnak találták a terápiás válasz hatékonyságának monitorozására (301), csakúgy, mint ALL-ban. AML-ban az OPN emelkedett mRNS expressziója független prediktív faktornak bizonyult az átlagos túlélés tekintetében. Az OPN hozzájárul a limfómák központi idegrendszeri disszeminációjához. Az iOPN downregulálja az NF- κ B inhibitorokat, míg a sOPN receptor-mediált útvonalon aktiválja az NF- κ B-t (302). Megfigyelték, hogy az OPN gén polimorfizmusa befolyásolja AML-s betegek Ara-C érzékenységet.

3.6.2 Az OPN jelentősége a gyulladós folyamatokban és a mucosalis védekezésben

Az OPN a különböző gyulladós folyamatokban upregulálódik. Alapvető szerepe van a cellularis immunitásban és a sebgyógyulásban (283,303,304). Fokozott expressziója hozzájárul a sejtek fokozott mobilizációjához, túléléséhez, aktivitásához (27. ábra) (276). Emelkedett koncentrációja a különböző testfolyadékokban és a szérumban számos gyulladós kórkép progressziójában (pl. ízületi, központi idegrendszeri, gasztrointesztinális) bizonyult hatékony

diagnosztikus és prognosztikus markernek (305). Gyulladásos bélbetegségekben észlelt overexpressziója a mucosalis védekezésben betöltött szerepe mellett szól (306). Jelenleg csekély számú klinikai vizsgálat irányult eddig az OPN tanulmányozására normál illetve kóros nyálkahártya elváltozásokban (283).

Az OPN fokozott expressziója gyulladás során mind az epitheliális, mind a stromális (endothél sejtek, fibroblasztok, miofibroblasztok, stb.), mind az immun sejteken (27. ábra) megfigyelhető (283). Az OPN-nek a gyulladás minden fázisában meghatározott szerepe van. Részt vesz az immunválaszban, a szöveti destrukcióban és a következményes repairben egyaránt.

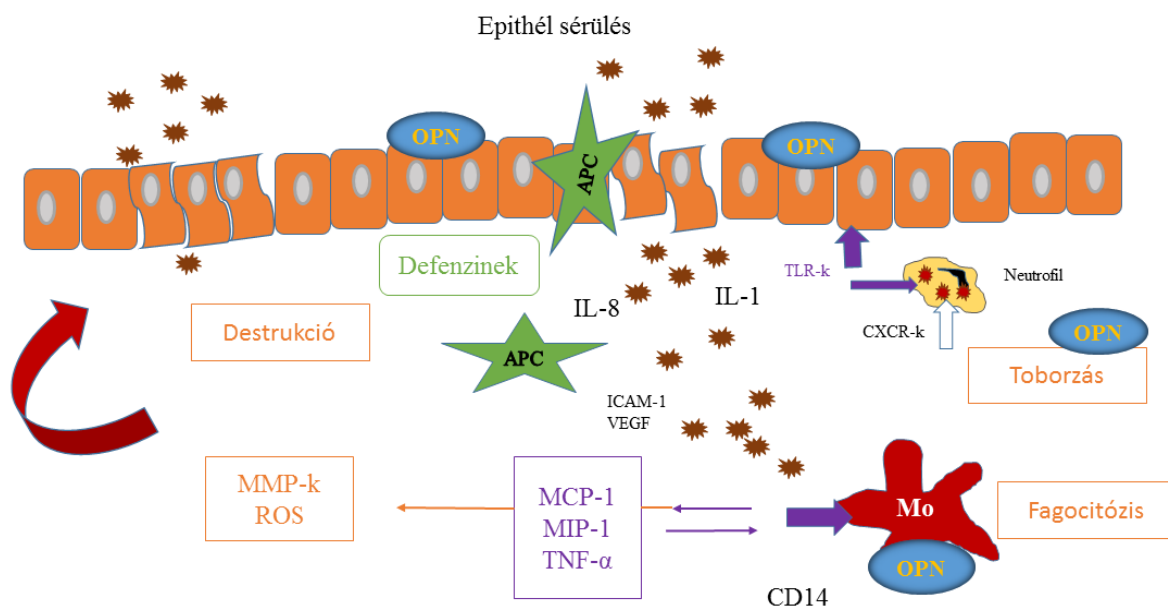


27. ábra: Az OPN hatása a leukocytákra. A szolubilis OPN triggereli a myeloid és a lymphoid sejteket, fokozva azok funkcionális aktivitását és citokin szekrécióját. A csillagok az intracelluláris OPN által mediált folyamatokat jelöli (276).

cDC konvencionális (conventional dendritic cell), *IL* interleukin, *pDC* plazmacitoid dendritikus sejt (*plasmacytoid dendritic cell*), *NK* natural killer sejt, *TNF- α* tumor nekrozis faktor- α

Az OPN szerepe az epithelialis barrier integritásának fenntartásában meghatározó, többek között befolyásolja az epithél sejtek szekrécióját is (307). A szájüreget, a bélrendszert, a légzőrendszert valamint az urogenitális traktust bélelő speciális epithél réteg a mucosalis védekezés elsődleges eleme. A tight junction-k által biztosított szoros kapcsolat, valamint a szekretoros sejtek által termelt nyák a benne lévő számos glikoproteinnel, IgA-val, citokinnel

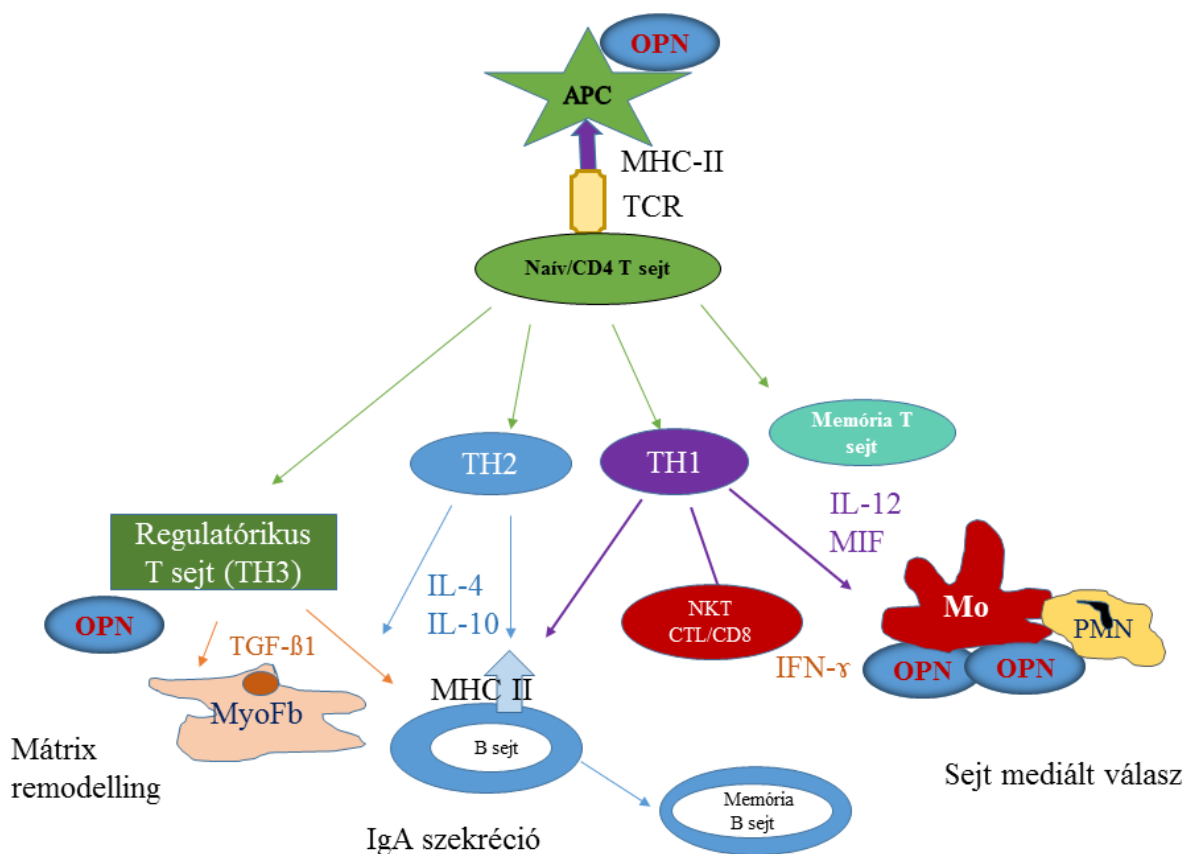
és kemokinnel együtt hatékony védelmet nyújt a patogének inváziójával szemben és hozzájárul a mucosális barrier integritásának fenntartásához (308,309). A barrier funkció károsodása rekuráló infekciók kialakulását eredményezi. A sérült epithéliumon keresztül történő mikrobiális penetráció először a professzionális fagocitákat, a rezidens neutrophil granulocytaikat majd a makrofágokat aktiválja, mellyel az azonnal kialakuló veleszületett immunválasz eliminálja a károsító noxát. A sérült epitheliumból felszabaduló citokinek (IL-1,8) és kemokinek tovább fokozzák a leukocyta infiltrációt, a neutrophilek és a makrofágok kemotaxisát, fagocita aktivitását és citokin felszabadítását, melynek egyik iniciátora az epithél sejtek és immunsejtek által expresszált OPN. Az elnyújtott immunválasz további epithél sérülést eredményez. A subepithelialis szövetben elhelyezkedő antigén prezentáló sejtek (APC) és dendritikus sejtek iniciálják az adaptív immunválaszt, melynek során az APC-k prezentálják az adott patogént a naiv T-sejtek számára, így sor kerül a limfociták (memória, helper, regulatórikus és citotoxikus T sejtek) differenciációjára is. Az OPN fokozza az epithél sejtek MHC-II és Toll-szerű receptorainak expresszióját, segíti az antigén prezentációt és az adaptív immunválasz kialakulását (28-29. ábra). Az OPN elsődleges feladata a veleszületett és adaptív immunitás közti optimális tranzíció megteremtése és a repair fázisának iniciálása (283).



28. ábra: AZ OPN szerepe a veleszületett immunitásban

Az epitheliális barrier sérülésekor az epithél sejtekből felszabaduló IL-1 és IL-8 hatására megindul a neutrophil granulocyta és a makrofágok toborzása. A fagocitózis során felszabaduló hidrogén-

peroxid és nitrogén-monoxid főleg a makrofágokból felszabaduló egyéb gyulladási mediátorokkal együtt (TNF- α , IL-1, MCP-1, TGF- β , MMP) hozzájárulnak a kötőszöveti destrukcióhoz. Eközben fokozódik a vérkeringés, az endothél sejteken az adhéziónak expressziója (VCAM-1), a vaszkuláris permeabilitás és ezzel együtt a leukocyták extravazációja is (283).

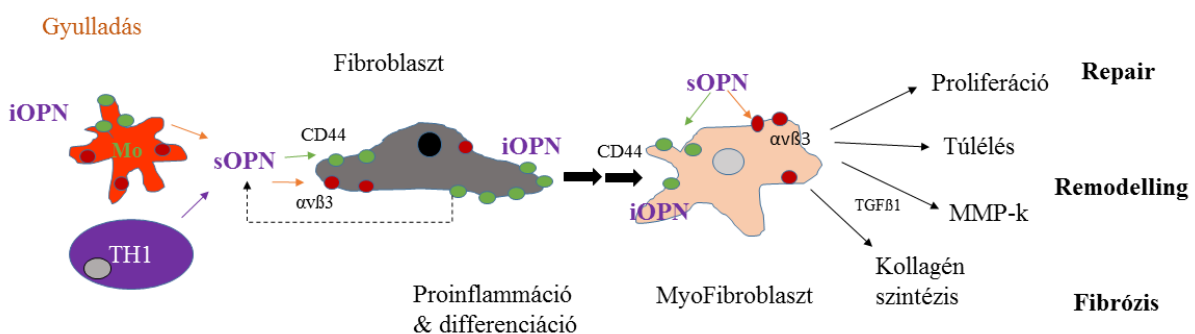


29. ábra: Az OPN szerepe az adaptív immunitásban

Az antigén prezentáció hatására bekövetkezik a T sejtek differenciációja és proliferációja. Th1 sejtekből IL-12, IFN- γ , MIF, OPN, TNF- α szabadul fel, további makrofágok, neutrophilek és NKT sejtek verbuválódnak. A Th2 sejtekből felszabaduló IL-4 és IL-10 hatására fokozódik a B-sejtek differenciációja. Majd lassan gyengül a makrofágok aktivációja és a regulatórikus T sejteknek köszönhetően elindul a felépülés folyamata (283).

Az OPN szabályozza a neutrophil granulocyták toborzását, az ERK és p38 MAP kináz útvonalakon keresztül fokozva a migrációt. Nincs hatással ugyanakkor a fagocita aktivitásukra és nem befolyásolja a szuperoxidáz, citokin és MMP-9 termelődésüket sem. Megfigyelték, hogy G-CSF hatására fokozódik a polimorfonukleáris (PMN) leukocyták OPN mRNS expressziója (276,283), melynek az engraftment és az OM kialakulásának, fennállásának és súlyosságának vonatkozásában is fontos szerepe lehet.

A reparatív fázisban a kötőszöveti remodelling az ulcerált epithelium széléről indul granulációs szövet képződésével. Központi szerepe a makrofágoknak van, amelyek IL-10 termelődésén keresztül upregulálják a fibroblasztok proliferációját és miofibroblasztokká történő differenciálódását. TGF- β 1 hatására fokozódik az ECM, döntően a kollagén szintézis, a MMP-ok szelektív szuppressziója mellett (283). A TGF- β 1 fokozza még az OPN, az integrinek és az α -aktinin expresszióját, támogatva az integrin-mediált kollagén formációt (310). Mind a TGF- β 1, mind OPN down-regulálja a fibroblasztok apoptózist (311). A reparatív fázisban az OPN szignál a $\alpha\beta$ 3 és a CD44 receptorokon keresztül stimulálja a fibroblasztok differenciációját és proliferációját, a programozott sejthalál regulálásával védi őket az apoptózistól, támogatja a mátrix depozíciót és a következményes mucosalis repair (30. ábra) (283).



30. ábra: Az OPN szerepe a submucosális kötőszöveti regenerációban. A Th1 sejtek és a makrofágok által termelt sOPN a fibroblasztok sejtfelszínén expresszálódó CD44 és integrin receptorokhoz kötődve indukálja azok miofibroblasztta történő differenciációját. Az iOPN citoskeleton asszociált folyamatokat modulál, többek között a makrofágok és a fibroblasztok migrációját. A reparatív fázisban az sOPN az $\alpha\beta$ 3 és CD44 receptorokon keresztül stimulálja a fibroblasztok proliferációját, differenciációját és védi őket az apoptózistól (283).

Figyelembe véve az OPN mucosalis immunitásban, az epitheliális barrier integritásának fenntartásában betöltött szerepét, valamint a malignus és a gyulladásos folyamatokban észlelt overexpresszióját, célul tűztük ki az OPN és az OM közti összefüggés valamint potenciális biomarker szerepének vizsgálatát szérumban és nyálban APSCT alatt.

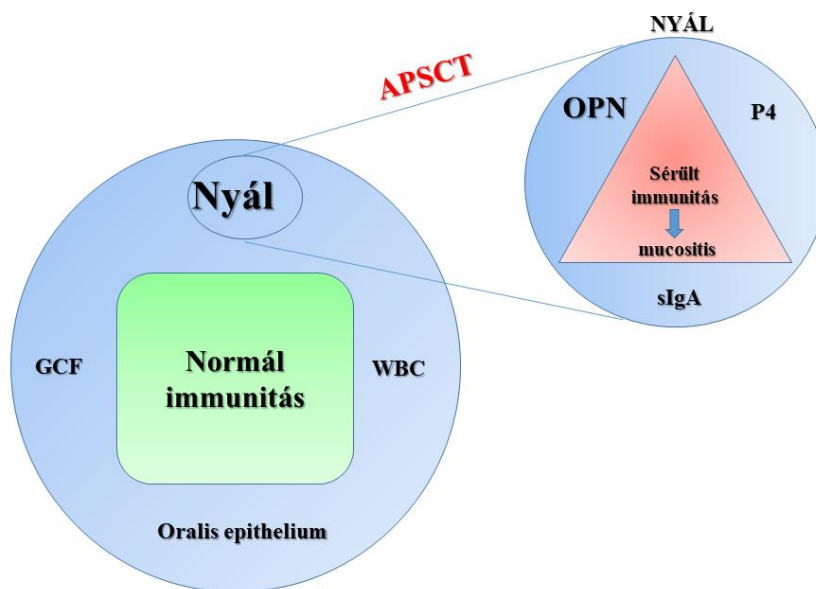
3.7 Az orális és perifériás vér engraftment fogalma és jelentősége

Már a korai civilizációk óta ismert, hogy a szájüreg különféle elváltozásai különböző szisztémás betegségekre utalhatnak (312). Az orvostudomány fejlődésével mind nyilvánvalóbbá vált, hogy a szájüreg, mint 'oral window', jól tükrözi a szervezet egészének állapotát, és vizsgálatával gyors és non-invazív módon nyílnak lehetőségek például a veleszületett immunrendszer funkciójának és a betegek fertőzési fogékonyságának monitorozására is, melynek többek között a különböző neutrophil dysfunkciókkal illetve a veleszületett vagy szerzett (pl. iatrogén) neutropéniával járó kórállapotokban különösen hangsúlyos szerepe van (312). A veleszületett immunrendszer monitorozásának egyik lehetséges módszere a perifériás vér fehérvérsejtek, elsősorban a neutrophil granulocyták számának meghatározása, mely a funkcióról azonban nem ad információt. Mivel a neutrophil granulocyták elsődleges feladata a különböző mikrobiális veszélyek elhárítása a perifériás szövetekben, így a neutrophilek fertőzött szövetek közé történő penetrációjának vizsgálata lehet a veleszületett immunrendszer funkciójának hatékony indikátora. Ehhez legtöbb esetben a fertőzött szövetekből történő mintavétel szükséges (312), ami invazív beavatkozást jelent, tovább fokozva a fertőzés kialakulásának rizikóját a csökkent védekezőképességű szervezetben. A neutrophil granulocyták azonban jelen vannak a mucosalis felszíneken, a nyálban és a könnyben egyaránt (76). A szájüregben fennálló folyamatos bakteriális jelenlét miatt egy egyszerű öblögetéssel, non-invazív úton lehetőségünk nyílik a nyálban lévő neutrophilek toborzásának, kemotaxisának, penetrációjának vizsgálatára, képet kapva a szervezet egészében zajló folyamatokról, az infekciókkal szembeni védekezés hatékonyságáról (75,76,312). A kondicionáló kezeléseket követően kialakult citopéniában, amikor fokozott az infekciók kialakulásának rizikója, a perifériás vérben a neutrophil granulocyták monitorozásának segítségével meghatározható a iatrogén neutropénia kezdete, súlyossága és időtartama. Legújabb vizsgálatok igazolták, hogy a szájüreg mucosalis felszínéről öblögetéssel nyert neutrophilek vizsgálatával a fehérvérsejtek turnover eredményesen monitorozható. Megfigyelték, hogy az alkalmazott citosztaticus kezelések hatására létrejövő és az orális mucosalis neutrophil mennyiség (OMNC) által meghatározott neutropénia a szájüregben később alakul ki, ugyanakkor hamarabb is ér véget, azaz rövidebb ideig áll fenn, mint a perifériás vérben. Így elmondható, hogy az OMNC korábbi indikátora a szervezetben zajló folyamatoknak, a fertőzési fogékonyságnak és a neutropéniával együtt járó szövődményeknek (mint pl. neutropéniás láz, OM, stb.), mint az abszolút neutrophil granulocyták szám (ANC) (76). A transzplantációt követően az őssejtek csontvelőbe történő migrációjával, megtapadásával és szaporodásával (engraftment) egy új fehérvérsejt állomány és egy új immunrendszer alakul ki.

Definíció szerint perifériás vér neutrophil engraftmentről (BE) abban az esetben beszélhetünk, ha a transzplantációt követő citopénias periódus után három egymást követő napon az ANC ≥ 0.5 G/L; thrombocyta engraftmentről, ha a thrombocyta szám ≥ 20 G/L; míg oralis engraftmentről (OE), ha az öblögetéssel nyert nyálmintában az OMNC szintén három egymást követő napon $\geq 0.25 \times 10^4$ /ml (75,313). HSCT-n áteső gyerekek körében végzett vizsgálatok során megfigyelték, hogy az OE mintegy 6.3 ± 3.9 nappal hamarabb alakult ki, mint a BE. A transzplantáció típusa (autológ vagy allogén), az őssejt forrás (csontvelői vagy perifériás vér), valamint a HSCT indikációját képező alapbetegség mind szerepet játszottak úgy az OE, mint a BE eltérő kialakulási idejében, hozzájárulva a relatíve nagyobb szóráshoz (75). Felnőttek körében végzett hasonló vizsgálatok során ez a különbség csupán 1-2 napnak adódott (314). Több tanulmány igazolta ezzel egybecsengően, hogy az OE hatékonyabb indikátora az OM javulásának, mint a BE. Bár az OM a BE kialakulását követően gyors javulást mutat, a neutrophilek penetrációja és a szájüregben való megjelenése, azaz az OE kialakulása hamarabb járul hozzá az OM szanálódásához, valamint előbb jelzi a csontvelői regeneráció kezdeti fázisát is (75). Megállapították továbbá, hogy a BE-OE kialakulása közötti idő hatékony indikátora a posttranszplantációs fertőzési fogékonyságnak is (75). Ez a megfigyelés számos kérdést vet fel az előbbieken említetteken felül arra vonatkozólag, hogy mik határozhatják meg az OE-BE intervallumot. Egyik oldalról feltételezhető, hogy a neutrophilek sejtfelszíni adhéziós molekuláinak polimorfizmusa felelős azért, hogy egyes betegeknél eltérő lehet a neutrophilek szövetek közé történő penetrációjának mértéke és sebessége HSCT-t követően (75). Másik lehetséges magyarázat szerint a szöveti neutrophil poolok mérete nagyfokú egyéni variabilitást mutat. Azaz bizonyos betegeknél a szöveti kompartmentek több neutrophilt képesek tárolni, míg másoknál kevesebbet. Azok esetében, akik nagyobb szöveti neutrophil poolal rendelkeznek, a neutropénia értelmesszerűen később alakul ki a szövetek közötti térben, így a neutrophil tartalékok még akkor is képesek betölteni a védekező funkcióikat, amikor a perifériás vérben már lecsökkent a neutrophilek szintje. Ezen betegeknél értelemszerűen az OE is hamarabb alakul ki, és ez alapján feltételezhető, hogy csökken az OM kialakulásának és súlyosságának a rizikója is esetükben. Azoknál a betegeknél tehát, akiknek nagyobb a szöveti neutrophil tartalékkapacitásuk, rövidebb a mély neutropénia a periférián, így a nyálkahártyafelületeken is, ennek köszönhetően sokkal kevésbé fogékonyak a különböző infekciókra (75). Klinikai vizsgálatok igazolták továbbá, hogy neutropénia esetén bár csökken a keringő neutrophilek mennyisége is, így is megtörténik azok redisztribúciója, és a keringő neutrophilek egy része az ún. marginál poolokba kerül, ahonnan azonban az extravaszkuláris

szövetek közé történő vándorlásuk már rövidebb idő alatt következik be (76). Mindezek megerősítik azt a tényt, hogy az orális neutrophil pool az orális immunitás egyik alappillére. A kevés, de ígéretes irodalmi adatot figyelembe véve célul tűztük ki, hogy minden nap meghatározzuk az OMNC és az ANC értékét, ezek ismeretében pedig az orális és a perifériás vér engraftment kialakulási idejét, valamint vizsgáljuk a kettő viszonyát. Célunk volt továbbá, hogy meggyőződjünk a publikált metodikák alkalmazhatóságáról a gyakorlatban, és ennek esetleges korlátai esetén egy a hétköznapi rutinba beilleszthető és a klinikumban jól használható módszert állítsunk be.

Kutatásunk során az orális immunitás főbb pillérei közül kiemelten a nyálát és az sIgA, OPN illetve a nemi hormonok változását, potenciális biomarker szerepét vizsgáltuk APSCT során (31.ábra).



31. ábra Az orális immunitás pillérei (bal oldal) és az autológ perifériás őssejt-transzplantáció során kialakuló orális mucositis potenciális biomarkerei nyálban (jobb oldal). A nyál, az orális epithelium, a gingivalis crevicularis folyadék és a fehérvérsejtek az orális immunitás kulcsfontosságú komponensei. A nyál egyes összetevőinek (pl. glikoproteinek-immunglobulin A, hormonok-P4, proteinek-osteopontin) változása számos orális és szisztémás megbetegedés hatékony markere lehet (315).

GCF gingivális sulcus folyadék (gingival crevicular fluid), *OPN* osteopontin, *P4* progeszteron, *sIgA* szekretoros immunglobulin A, *WBC* fehérvérsejt (white blood cell)

4 Anyagok és módszerek

4.1 Retrospektív analízisben résztvevő betegek, a vizsgálat tervezése

A rizikótényezők feltérképezéséhez 192 malignus hematológiai betegség miatt 4 év alatt (2011. augusztus 08. - 2015. július 17. között) a DE KK Belgyógyászati Klinika Haemopoetikus Transzplantációs Részlegén APSCT-n áteső beteg adatait dolgoztuk fel. A vizsgálatot a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottság engedélyével, a Helsinki Nyilatkozattal összhangban végeztük (etikai engedély szám: DE RKEB/IKEB 4948-2018). Az adatokat a klinikai elektronikus (eMedSolution-T-Systems Inc. Budapest, Magyarország) és az ebből létrehozott UPN (Unit Personal Number) adatbázisból nyertük. Nyolc beteget hiányos vagy a statisztikai elemzés eredményét nem relevánsan befolyásoló (többnyire 'outlier') adatok miatt kizártunk a vizsgálatból.

Az adatelemzés során a szövettani diagnózis alapján, figyelembe véve a Hodgkin limfómás betegek kis esetszámát (n=25), a HL-s és NHL-s eseteket összevonva, az összbetegcsoporton belül két nagy csoportot különítettünk el: a limfómás (n=85) és a myelomás (n=107) betegek csoportját. A két csoport között korban és nemben nem volt szignifikáns különbség. Az alapbetegség diagnóziskor megállapított stádiumánál mindhárom betegcsoport esetében korai és előrehaladott, míg a transzplantációt megelőző stádiumnál szintén két csoportot különítettünk el, melyben a komplett remissziót (CR) a nagyon jó parciális remisszióval (VGPR) vontuk össze és önállóan szerepelt a parciális remisszió (PR). A nagyon jó parciális remissziót az International Myeloma Working group (IMWG) kritériuma szerint definiáltuk (316). A transzplantáció során alkalmazott kondicionáló kezeléseket az alábbiak szerint osztályoztuk: Hodgkin-limfóma esetén 4 csoportba osztottuk (1. BEAM, 2. R-BEAM, 3. R-BEAM-Adcetris, 4. egyéb). NHL-ban R-BEAM (1.) illetve Z-BEAM (2.) kondicionálást különítettünk el, a 3. csoportba pedig az ettől eltérő, egyéb terápiákat soroltuk. MM-ben 12 beteg esetében 140 mg/m², míg a többi betegnél 200 mg/m² melphalan adásával végezték a kondicionálást, ennek megfelelően két csoportot hoztunk létre. Az alkalmazott kondicionáló rezsimeket az EBMT ajánlásának megfelelően a 19. A-D táblázatban foglaltuk össze (317,318). Az OM-et a WHO javaslata alapján klasszifikáltuk (Gr 0-4) és minden betegnél a transzplantációs periódus alatt észlelt legsúlyosabb fokozatot vettük figyelembe. A statisztikai analízishez két nagy csoportot különítettünk el, a nem-ulceratív (OM0-1) és ulceratív (OM2-4) mucositisek csoportját (319). Az adatok elemzése során a transzplantáció során kialakult oralis mucositisnek a folytonos változók közül a transzplantációkori életkorral (év); a diagnózis (Dg) felállítása és a transzplantáció (Tx) között eltelt idővel, mint előkezelési idővel (Dg-Tx idő/hó);

a beadott őssejtek mennyiségével (10^6 /tskg); az őssejtek életképességével (%); a viabilis sejtek (10^6 /tskg) és a mononuklearis sejtek (MNC) számával (10^8 /tskg); a neutrophil és thrombocytá engraftment idővel (ANC, THR) és a laktát-dehidrogenáz (LDH) (U/L) értékkel való összefüggését vizsgáltuk. Kategorikus változók közül a nemmel, az alapbetegség diagnóziskor felállított (korai vs. előrehaladott) illetve a transzplantációt megelőző stádiumával (PR, VGPR, CR), az alkalmazott kondicionálással, a last statusszal, a korai poszttranszplantációs szakban fellépő infekciós szövődményekkel (pozitív hemokultúra), MM esetén pedig az altípussal való összefüggését elemeztük. A neutrophil ill. thrombocytá engraftment kialakulási idejét vizsgálatunkban a <0.5 G/L ANC (abszolút neutrophil granulocytá szám-absolute neutrophil count) napok és a <20 G/L THR (thrombocytá) számú napok számával jellemeztük.

A vizsgálatban résztvevő 85 nőbeteget feltételezett hormonális státuszuk alapján az irodalmi adatoknak megfelelően 2 csoportra osztottuk. Az 50 éves vagy az alatti pácienseket a premenopauzába, az 51 év vagy afeletti nőket pedig postmenopauzába soroltuk (320). Az adatok elemzése során figyelembe vettük, hogy a transzplantáción áteső fertilis nők (n=19) noretiszteron-acetát hormonpótlásban részesültek (szokványosan 5-10 mg per os napi dózisban a ciklus 3-27. napjáig, a transzplantációt megelőzően illetve azt követően, a citopénia fennállásáig a súlyos vérzéses komplikációk redukálása érdekében).

A fenti adatokból a statisztikai analízishez szükséges kódtáblázatot készítettem.

BEAM		BEAM I.			BEAM II.		
Nap	Hatóanyag	Dózis	Infúzió	Beadási időtartam	Dózis	Infúzió	Beadási időtartam
-7.	Carmustine (BCNU)	300 mg/m ²	500 ml 0,9% NaCl	1 h	300 mg/m ²	500 ml 0,9% NaCl	1 h
-6.	Etioposide	200 mg/m ²	500 ml 0,9% NaCl	1 h	2x100 mg/m ²	2 x 500 ml 0,9% NaCl	2 x 60 min
	Cytarabine	2x200 mg/m ²	2x100 ml 0,9% NaCl	2x3 h	2x200 mg/m ²	2x100 ml 0,9% NaCl	2 x 3 h
-5.	Etioposide	200 mg/m ²	500 ml 0,9% NaCl	1 h	2x100 mg/m ²	2 x 500 ml 0,9% NaCl	2 x 60 min
	Cytarabine	2x200 mg/m ²	2x100 ml 0,9% NaCl	2x3 h	2x200 mg/m ²	2x100 ml 0,9% NaCl	2 x 3 h
-4.	Etioposide	200 mg/m ²	500 ml 0,9% NaCl	1 h	2x100 mg/m ²	2x500 ml 0,9% NaCl	2 x 60 min
	Cytarabine	2x200 mg/m ²	2x100 ml 0,9% NaCl	2x3 h	2x200 mg/m ²	2x100 ml 0,9% NaCl	2 x 3 h
-3.	Etioposide	200 mg/m ²	500 ml 0,9% NaCl	1 h	2x100 mg/m ²	2x500 ml 0,9% NaCl	2 x 60
	Cytarabine	2x200 mg/m ²	2x100 ml 0,9% NaCl	2x3 h	2x200 mg/m ²	2x100 ml 0,9% NaCl	2 x 3 h
-2.	Melphalan	140 mg/m ²	100 ml 0,9% NaCl	0,5-1 h	140 mg/m ²	100 ml 0,9% NaCl	30-60 min

19. A táblázat: BEAM I-II. kondicionáló protokoll (318)

BCNU bischloronitrosourea

BEAM		BEAM III.			BEAM IV.		
Nap	Hatóanyag	Dózis	Infúzió	Beadási időtartam	Dózis	Infúzió	Beadási időtartam
-7.	Carmustine (BCNU)	300 mg/m ²	500 ml 0,9% NaCl	1 h	300 mg/m ²	500 ml 0,9% NaCl	1 h
-6.	Etoposide	200 mg/m ²	500 ml 0,9% NaCl	1 h	200 mg/m ²	500 ml 0,9% NaCl	1 h
	Cytarabine	2×200 mg/m ²	2×100 ml 0,9% NaCl	2×3 h	200 mg/m ²	100 ml 0,9% NaCl	3 h
-5.	Etoposide	200 mg/m ²	500 ml 0,9% NaCl	1 h	200 mg/m ²	500 ml 0,9% NaCl	1 h
	Cytarabine	2×200 mg/m ²	2×100 ml 0,9% NaCl	2×3 h	200 mg/m ²	100 ml 0,9% NaCl	3 h
-4.	Etoposide	200 mg/m ²	500 ml 0,9% NaCl	1 h	200 mg/m ²	500 ml 0,9% NaCl	1 h
	Cytarabine	2×200 mg/m ²	2×100 ml 0,9% NaCl	2×3 h	200 mg/m ²	100 ml 0,9% NaCl	3 h
-5.	Etoposide	200 mg/m ²	500 ml 0,9% NaCl	1 h	200 mg/m ²	500 ml 0,9% NaCl	1 h
	Cytarabine	2×200 mg/m ²	2×100 ml 0,9% NaCl	2×3 h	200 mg/m ²	100 ml 0,9% NaCl	3 h
-2.	Melphalan	140 mg/m ²	100 ml 0,9% NaCl	0,5-1 h	140 mg/m ²	100 ml 0,9% NaCl	0,5-1 h

19.B táblázat: BEAM III - IV. kondicionáló protokoll (318)

BCNU bischloronitrosourea

R-BEAM					Z-BEAM				
Nap	Hatóanyag	Dózis	Infúzió	Beadási időtartam	Nap	Hatóanyag	Dózis	Infúzió	Beadási időtartam
-8.	Rituximab (or day -7)	375 mg/m ²	500 ml 0,9% NaCl	3 h	-21.	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml 0,9% NaCl	3 h
-7.	Carmustine (BCNU)	300 mg/m ²	500 ml 0,9% NaCl	1 h	-14.	Zevalin	3,8 MBq/m ²	-	bolus
	Rituximab (or day -8)	375 mg/m ²	500 ml 0,9% NaCl	3 h	-7.	Carmustine (BCNU)	300 mg/m ²	500 ml 0,9% NaCl	1 h
-6.	Etioposide	200 mg/m ²	500 ml 0,9% NaCl	1h	-6.	Etioposide	200 mg/m ²	500 ml 0,9% NaCl	1 h
	Cytarabine	2×200 mg/m ²	2×100 ml 0,9% NaCl	2×3 h		Cytarabine	2×200 mg/m ²	2×100 ml 0,9% NaCl	2×3 h
-5.	Etioposide	200 mg/m ²	500 ml 0,9% NaCl	1 h	-5.	Etioposide	200 mg/m ²	500 ml 0,9% NaCl	1 h
	Cytarabine	2×200 mg/m ²	2×100 ml 0,9% NaCl	2×3 h		Cytarabine	2×200 mg/m ²	2×100 ml 0,9% NaCl	2×3 h
-4.	Etioposide	200 mg/m ²	500 ml 0,9% NaCl	1 h	-4.	Etioposide	200 mg/m ²	500 ml 0,9% NaCl	1 h
	Cytarabine	2×200 mg/m ²	2×100 ml 0,9% NaCl	2×3 h		Cytarabine	2×200 mg/m ²	2×100 ml 0,9% NaCl	2×3 h
-3.	Etioposide	200 mg/m ²	500 ml 0,9% NaCl	1 h	-3.	Etioposide	200 mg/m ²	500 ml 0,9% NaCl	1 h
	Cytarabine	2×200 mg/m ²	2×100 ml 0,9% NaCl	2×3 h		Cytarabine	2×200 mg/m ²	2×100 ml 0,9% NaCl	2×3 h
-2.	Melphalan	140 mg/m ²	100 ml 0,9% NaCl	0,5-1 h	-2.	Melphalan	140 mg/m ²	100 ml 0,9% NaCl	0,5-1 h

19. C táblázat: R-BEAM, Z-BEAM kondicionáló protokoll (318)

BCNU bischloronitrosourea R-BEAM Rituximab-BCNU-etopozid, cytosin arabinozid, melphalan

Z-BEAM Zevalin-BCNU-etopozid, cytosin arabinozid, melphalan

MELPHALAN				
Nap	Hatóanyag	Dózis	Infúzió	Beadási időtartam
-2.	melphalan	200 mg/m ²	500 ml 0.9% NaCl	max. 1h
-2.	melphalan	140 mg/m ²	500 ml 0.9% NaCl	max. 1h

19. D táblázat: Az autológ HSCT során alkalmazott melphalan kondicionálások (317,318)

4.2 Prospektív vizsgálatainkban résztvevő betegek, a vizsgálat tervezése

Prospektív vizsgálatainkat a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottság és a Tudományos és Kutatásetikai Bizottság engedélyével (etikai engedély számok: DE RKEB/IKEB 4948-2018; 5570-1/2018/EKU) végeztük, a Helsinki Nyilatkozattal összhangban. Elsődleges célunk egy kellően robosztus, stabil, önmagában is összevethető kontroll csoport létrehozása volt. Kutatásunkba így a DE FOK Dentoalveolaris Sebészeti nem önálló Tanszék Fogászati Ambulanciájára általános fogászati szűrés ill. góckutatás céljából érkező páciensekből korcsoportonként (25–34 év; 35–59 év; 60 év≤) (318) 10-10, összesen 30 beteget válogattunk be. A mintavételekre szükség esetén a szájhigiéne optimalizálása és/vagy góctalanítást követően került sor. A betegcsoportot a DE KK Belgyógyászati Klinika Haemopoetikus Transzplantációs Részlegén malignus hematológiai betegség miatt APSCT-n áteső 10 beteg képezte. Mind a kontroll, mind a betegcsoportban kizárási kritériumnak számítottak egyéb olyan társbetegségek, mint pl. a cukorbetegség, autoimmun betegség, akut vagy krónikus gyulladással megbetegedés illetve korábbi daganatos betegség. Minden a kutatásban részt vevő személy részletes szóbeli és írásbeli betegtájékoztatóban részesült és írásos beleegyező nyilatkozatot töltött ki. Továbbá a mintavételeket megelőzően az egyéni betegadatokat, szájpolási, dohányzási- és alkoholfogyasztási szokásokat, hormonális státuszt és APSCT esetén az előkezelések során észlelt szájüregi elváltozásokat felmérő kérdőívet töltötték ki (20. táblázat). A mintavételek a transzplantációs részlegén 2018. október 23-tól 54 napig, valamint 2019. május 14 - június 11-ig, két lépésben történtek (8+2 APSCT), a kontrollok esetében ezt megelőzően illetve a köztes időben. A mintavételek során az APSCT-n áteső betegektől a transzplantáció minden egyes

napján (a befekvéstől a hazabocsájtásig) perifériás vér- és öblögetéssel nyert nyálmintát vettünk. A transzplantáció négy meghatározott időpontjában (-3./-7. nap; 0. nap; +7. nap; +14. nap) (73) emellett nyugalmi kevert nyálmintát és mindkét oldali buccáról exfoliatív citológiával nyert szájnyalkahártya kenetet is nyertünk. Az OM fokát minden nap a WHO, az OMAS és OAG szerint klasszifikáltuk, továbbá fotódokumentációval is rögzítettük a predilekciós helyeknek megfelelően. Az öblögetéssel nyert nyál-, majd nyugalmi kevert nyálmintát, a perifériás vért és a szájnyalkahártya keneteket a kontroll csoportot képező minden betegől meghatározott időpontban, egy ülésben vettük. Az egyes prospektív vizsgálatok során (hormonszintek, IgA, OPN szintek, engraftment vizsgálata nyálban és perifériás vérben) mind a betegcsoportból, mind a kontroll csoportból a tervezett vizsgálatokhoz igazítottuk a beválasztott pácienseket. Ügyeltünk arra, hogy a kontroll és a betegcsoport egymásnak minden esetben korban és nemben megfelelően, továbbá arra, hogy a STROBE (**ST**rengthening the **R**eporting of **OB**servational studies in **E**pidemiology) ajánlását figyelembe véve (321), Sampsiz kalkulátor (epiGenesys, Sheffield, Nagy-Britannia) használatával ellenőrzött, statisztikailag releváns eredményeket biztosító, legalább előzetes tanulmányhoz ('pilot study') elegendő és megfelelő esetszámokkal dolgozzunk (322).

A hormon szintek (17- β -ösztadiol és progeszteron) változását a szérumban és a nyugalmi kevert nyálban 7 pre- és 7 postmenopauzális kontroll valamint 7 APSCT-n áteső postmenopauzális nőbetegben vizsgáltuk. Az átlagéletkor a premenopauzális (C) csoportban 25.43 ± 1.62 év, a postmenopauzálisban (A) 66.71 ± 5.85 év volt, míg a transzplantált csoportban 54.42 ± 12.29 év.

A nyál sIgA és a szérum IgA kvantitatív és kvalitatív analízisét együttesen 8 APSCT-n áteső és 10 kontroll páciens esetében végeztük el. Ezen betegek esetében vizsgáltuk a perifériás vér és orális engraftment viszonyát is. A nemek aránya (férfi:nő) a kontroll csoportban ennek megfelelően 1:9, míg a transzplantált csoportban 3:5 volt. Az átlagéletkor az APSCT csoportban 49.5 ± 14.19 évnek, a kontroll csoportban 41.9 ± 18.35 évnek adódott. A transzplantációt megelőzően végzett csontvelő-, perifériás vér (mennyiségi és minőségi) és szérum IgA vizsgálat alapján ($0.85 \text{ g/L} - 3.2 \text{ g/L}$; referencia tartomány: $0.7 - 4.00 \text{ g/L}$) a plazmasejtes repertoír nem volt érintett.

Az OPN szintek vizsgálatába mind a 10 APSCT-n áteső beteget bevontuk. Ennek megfelelően a kontroll csoport esetszámát is növeltük. 7 beteget hiányzó, kilógó ('outlier') adatok, vagy nem elegendő illetve megfelelő mintamennyiség miatt kizártunk a vizsgálatból. A kontroll páciensek száma így jelen esetben 23 volt. Az átlagéletkor a kontroll csoportban 52.2 év, míg a transzplantált csoportban 52.2 ± 13.78 év volt. A férfi:nő arány a betegcsoportban 3:7, míg a

kontroll csoportban 3:20 volt. 1 beteg esetében HL, 6 beteg esetében NHL, 3 beteg esetében MM képezte az APSCT indikációját. A transzplantációt megelőzően 7 beteg komplett morfológiai, 3 beteg parciális remisszióban volt. 5 esetben R-BEAM, valamint további 1-1 esetben BEAM, Adcetris-BEAM, R-Bendamustin-Melphalan és melphalan (140 mg/m² és \geq 200 mg/m²) kondicionálást alkalmaztak.

A transzplantációt megelőzően minden beteg részt vett fogászati góckutatáson és góctalanításon. A citopéniás periódusban a betegek kombinált antimikrobiális profilaxisban részesültek és G-CSF-et is kaptak.

Beteg neve:		
TAJ szám:		
Születési idő:		
Befekvés napja:		
Transzplantáció napja:		
Hazabocsájtás napja:		
Teljesen benntöltött idő (napok száma):		
1.) Milyen gyakran jár fogorvoshoz?		
1. hat havonta egyszer vagy gyakrabban		
2. évente		
3. kevesebbszer		
4. csak panasz esetén		
2.) Dohányzik?		
1. nem		
2. alkalmanként		
3. rendszeresen, keveset		
4. rendszeresen sokat		
5. korábban igen, már nem		
3.) Fogyaszt-e alkoholt?		
1. nem		
2. alkalmanként		
3. rendszeresen, keveset		
4. rendszeresen sokat		
5. korábban igen, már nem		
4.) Megelőző kezelések alatt volt-e szájnyalvákahártya elváltozás (fekély, seb, szájszárazság stb) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ha igen:	Igen	Nem
5.) Szájhygiénés státusz fizikális vizsgálat alapján:		
1. elhanyagolt		
2. kielégítő (átlagos)		
3. kiváló		
6.) Sialometria:		
-3/-7. nap:		
0. nap:		
+7. nap:		
+14. nap:		
7.) pH érték		
-3/-7. nap:		
0. nap:		

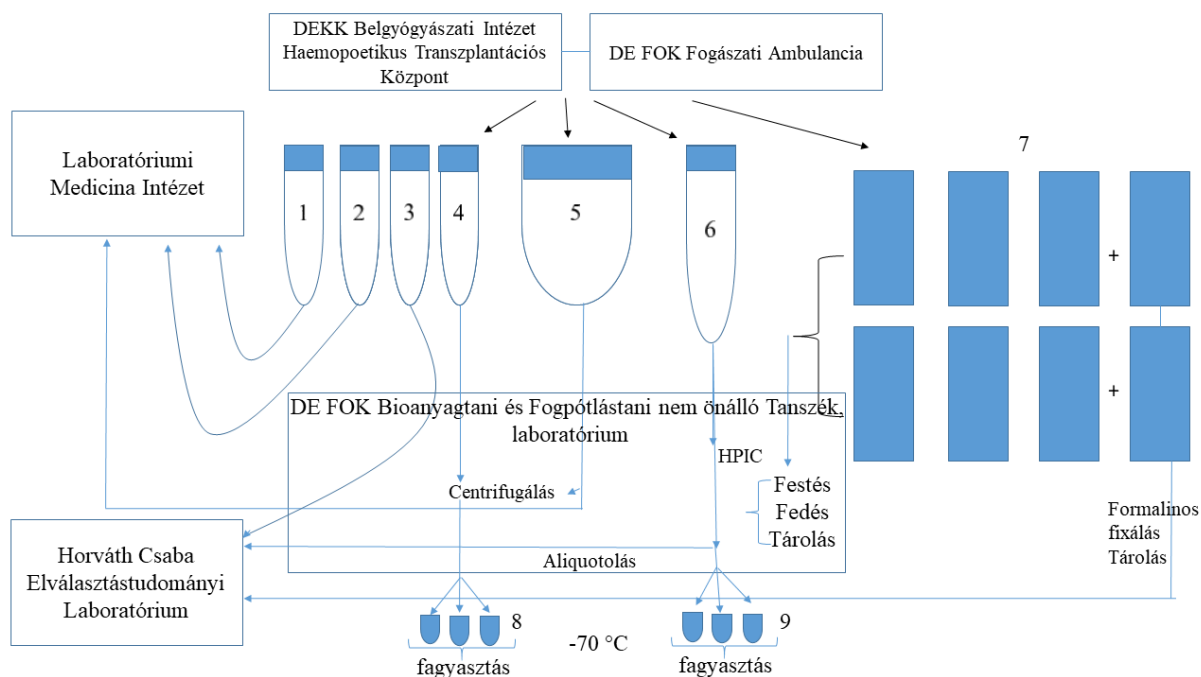
+7. nap:		
+14. nap:		
Hormonális státusz nőknél		
Menstruáció van-e?	<input type="checkbox"/> Igen	<input type="checkbox"/> Nem
Ha igen, szedett-e /szed-e fogamzásgátlót (OAC)?	<input type="checkbox"/> Igen	<input type="checkbox"/> Nem
Ha nem, mikor volt az utolsó rendes menstruáció (URM)?		
URM – TX között eltelt idő:		
Volt-e már terhes?	<input type="checkbox"/> Igen	<input type="checkbox"/> Nem
Ha igen, hány terhessége volt?		
Terhesség/havi ciklus alatt voltak-e íny v. egyéb problémák?	<input type="checkbox"/> Igen	<input type="checkbox"/> Nem
Ha igen, milyenek?		
Menopauza esetén a peri-ill.postmenopauzális szakban az alapbetegségtől függetlenül voltak-e íny vagy egyéb szájüregi problémák?	<input type="checkbox"/> Igen	<input type="checkbox"/> Nem
Ha igen, milyen?		
1. xerostomia (szájszárazság) 2. szájégés 3. szájüregi fájdalom 4. ínyvérzés 5. fogak megmozdulása 6. arc fájdalom		
Tud-e nőgyógyászati megbetegedésről?	<input type="checkbox"/> Igen	<input type="checkbox"/> Nem
Ha igen, miről?		
Milyen hormonális készítményt kap jelenleg? Mióta?		

20. táblázat: A kutatás során minden kontroll páciens és transzplantáción áteső beteg által kitöltött kérdőív

OAC orális anticoncipiens *URM* utolsó rendszeres menzesz *TX* transzplantáció

4.3 Perifériás vér és nyugalmi kevert nyál gyűjtése

A mintavételek során irányadó volt, hogy figyelembe vegyük a nyálösszetevők napi diurnális ingadozását. Ezért a mintavételek összehangoltan, egységes időben, minden reggel 7 és 8 óra között történtek éhgyomorral, étkezés és fogmosás után legalább egy órával. Ezt követően a levett mintákat 1 órán belül feldolgoztuk (32. ábra). A perifériás vérminták vizsgálatához többféle mintavételi eszközt használtunk (BD Vacutainer K3-EDTA véralvadástgátlót tartalmazó steril, műanyag csövet (BD, Franklin Lakes, NJ, USA) és BD Vacutainer Natív steril vérvételi csövet, szeparáló géllal, alvadás gyorsító adalékkal (BD, Franklin Lakes, NJ, USA)). A glikomikai vizsgálatokhoz a vérmintákat 7500 x g 10 percig centrifugáltuk, míg a többi vizsgálatához 1200 rpm-en 10 percig centrifugáltuk és a felülúszót 1,5 ml-es Eppendorf csövekbe aliquotoltuk 0.5 ml-enként a további feldolgozáshoz. A nyugalmi kevert nyál gyűjtése előtt a betegek kb. 5 percig adaptálódtak a vizsgálati körülményekhez, majd először 25 ml fiziológiás sóoldattal (B. Braun, Mesulgen AG, Németország) 30 másodpercig szájöblítést végeztek. Az így nyert mintát 50 ml-es zárható Falcon csőbe (Sigma-Aldrich, St.Luis, MO, USA) ürítették, majd 1 órán belül feldolgoztuk (32. ábra). Ezt követően ülő helyzetben, enyhén előreahajtott fejtartással, nyitott szemmel a szájfénéken összegyűlő nyálat egy külsőleg előzetesen újra dezinficiált 15 ml-es zárható kupakos kalibrált Falcon-csőbe (Sigma-Aldrich, St.Luis, MO, USA) ürítették 5 percen keresztül. A nyálmintákhoz a gyűjtést követően 100x-os hígítású proteáz gátlót (Halt Protease Inhibitor Cocktail – HPIC (Sigma-Aldrich, St.Luis, MO, USA)) adtunk, és rövid homogenizálást követően a szérum mintákhoz hasonlóan 0.5 ml-enként aliquotoltuk, majd azokkal együtt a további feldolgozásig -70°C tároltuk.



32. ábra: A mintagyűjtés folyamatának sematikus ábrája

A mintagyűjtések minden reggel 7-8 óra között történtek. A levett vérmintákból a vérkép (1) és az IgA (2) (valamint egyéb klinikai kémiai vizsgálatok) meghatározásához szükséges minták közvetlenül a Laboratóriumi Medicina Intézetbe kerültek feldolgozásra. A glikomikai (3) és a későbbi ELISA illetve ECLIA (4) vizsgálatokhoz szükséges szérum minták az öblögetéssel nyert nyálmintákkal (5), a nyugalmi kevert nyálmintákkal (6) és a szájnyálkahártya kenetekkel együtt a mintavételt követően a DE FOK Bioanyagtan és Fogpótlástani nem önálló Tanszék laboratóriumában kerültek elosztásra és későbbi feldolgozáshoz alkalmas formában való előkészítésre, tárolásra. A nyugalmi kevert nyálmintákhoz (6) 100x-os hígítású proteáz gátlót adtunk, majd homogenizálást követően 0.5 ml-enként 1.5 ml-es Eppendorf csövekbe aliquotoltuk (8) és -70°C -on tároltuk. Az öblögetéssel nyert nyálmintát (5) $200 \times \text{g}$ -n 15 percig centrifugáltuk. A felülúszó leöntését követően a pelletet felfuszpendáltuk 1 ml 3,6 %-os formaldehyd oldattal. A felfuszpendált pelletet 10 percig $70 \mu\text{m}$ -es szűrőn átszűrtük, majd az így kapott fixált mintát 1,5 ml-es Eppendorf csőben 4°C -on tároltuk a minta elemzéséig (DE KK Laboratóriumi Medicina, Debrecen). A szérum mintákat (4) 1200 rpm-en 10 percig centrifugáltuk és a felülúszót 1,5 ml-es Eppendorf csövekbe aliquotoltuk 0.5 ml-enként (9), majd a nyálmintákkal együtt -70°C -on tároltuk a további feldolgozásig. A szájnyálkahártya kenetek (7) közül a glikomikai feldolgozásra szánt mintákat 3.6%-os formalinnal fixáltuk, a többi kenetet citológiai festékekkel festettük, fedtük és rendszerezve tároltuk.

4.4 Nyugalmi kevert nyál és szérum 17- β -ösztadiol (E2) és progeszteron (P4) szintjének meghatározása

A szérum és nyálmintákat szobahőmérsékleten kiolvasztottuk és 4°C-on 10 percig 3000 rpm-en centrifugáltuk. A felülúszóból a szérum minták esetén 500 μ l-t, a nyálmintákból 150 μ l-t 450 μ l Hanks' Balanced Salt solution-nal (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) hígítva 70 μ m-es szűrőn (EASY strainer cell sieve (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Németország) átszűrtünk. A hormonszintek meghatározásához az így előkészített mintákat ECLIA assay (electrochemiluminescence immunoassay-elektrokémiai lumineszcencia)(Roche, Basel, Svájc) segítségével mértük (DE KK Laboratóriumi Medicina, Debrecen).

4.5 Szérum IgA és nyugalmi kevert nyál sIgA vizsgálata

Vizsgálatunk során először meghatároztuk az IgA mennyiségét a szérumban és nyálban.

4.5.1 Szérum IgA mennyiségének meghatározása

A szérum IgA mennyiségét a perifériás vér levételét követően a Sysmex XN-2000 Hematology Analyzer (Sysmex Hungary, Budapest, Magyarország) segítségével határoztuk meg (DE KK Laboratóriumi Medicina, Debrecen).

4.5.2 Nyugalmi kevert nyál sIgA mennyiségének meghatározása

A gyűjtött és -70°C-on tárolt nyálmintákat egy órával a feldolgozás előtt szobahőmérsékleten kiolvasztottuk, majd 10 percig 3000 rpm-en centrifugáltuk. Az sIgA mennyiségének meghatározásához 10-10 μ l mintát használtunk 'wash pufferrel' 1:2000 arányban hígítva, majd a mérést IDK sIgA ELISA kit (Imundiagnostik, Bensheim, Németország) segítségével a gyártó utasításai szerint végeztük. Meghatároztuk a nyugalmi kevert nyál IgA szekrécións rátáját (μ g/min) is, tekintettel arra, hogy stabilabb értéknek tekinthető, mint az IgA koncentráció (264). A mennyiségi meghatározást követően a kapott IgA koncentrációk illetve szekrécións ráták összefüggése az OM súlyosságával (ld. 4.4.2. fejezet) tovább erősítette a tervezett kvalitatív analízis (glikoanalitika) szükségességét.

4.5.3 Z(IgA1) affibody előállítása

A tervezett glikomikai vizsgálatokhoz olyan módszer kidolgozására volt szükség, melynek segítségével mind a szérumból, mind a nyálból jelentősebb veszteség és sérülés nélkül, szelektíven kinyerhető az analízishez szükséges IgA. Ehhez először egy, az IgA-t specifikusan és erősen kötő fehérje került megtervezésre, hogy a munkánk során szilárd hordozóra rögzítve is használható legyen. Ehhez el kellett készíteni a megfelelő génkonstrukciót, optimalizálni a fehérje termeltetési protokollt, valamint kidolgozni egy hatékony fehérjetisztítási módszert, aminek segítségével nagy mennyiségben nyílt lehetőség a munkához szükséges megfelelő tisztaságú és mennyiségű Z(IgA1) előállítására (323). A munkafolyamat megvalósítását Prof. Dr. Guttman András kérésére Prof. Dr. Vonderviszt Ferencnek és Dr. Jankovics Hajnalkának köszönhetjük (Pannon Egyetem, Mérnöki Kar, Veszprém).

4.5.4 IgA kifogás

A szérum és nyálmintákból az IgA kifogásához 80 μ l térfogatú Ni—IMAC affinitás mikrooszlopot (PhyNexus, San Jose, CA, USA) használtunk, melyre az oszlop előzetes kondicionálását követően felkötöttük a 10His-ZigA affibody-t. Minden esetben 200-200 μ l szérum illetve nyálminta került feldolgozásra. Az affibody által kifogott IgA-t 200 μ l 0.02 M NaH_2PO_4 , 0.5 M NaCl, 0.5 M imidazol pH 7.4 oldat alkalmazásával eluáltuk az oszlopról, majd a leoldott ZigA-IgA komplexet 10 KDa-os szűrőre (VWR, Radnor, PA) felvittük és 100 μ l HPLC nagytisztaságú vízzel 11270 x g 10 percig történő centrifugálással mostuk.

4.5.5 N-glikán felszabadítás és flouorofór jelölés

A fehérjekomplex szűrőn történő denaturálását követően az aszparagin kötött N-glikánokat 29 μ l 20 mM NaHCO_3 puffer és 1 μ l PNGaseF (200 mU) alkalmazásával 37 °C-on overnight szabadítottuk fel. A felszabadított glikánokat vízzel történő mosással (7500 x g 10 perc) jutattuk át a szűrőn. Az N-kötött glikánokat tartalmazó átfolyó frakciót vákuum centrifuga segítségével beszárítottuk, majd megjelöltük 6 μ l 15 %-os ecetsavban oldott 20mM 8-amino-pirin-1,3-triszulfonsav (APTS) és 2 μ l NaCNBH_3 (1M THF-ban oldott) oldatával. A jelölést 37 °C-on overnight végeztük. A feleslegben alkalmazott festéktől a mintát mágneses gyöngyök (Fast Glycan kit, SCIEX, BREA, CA, USA) segítségével szabadítottuk meg Váradí és mtsai. által publikáltak szerint (324).

4.5.6 Exoglikozidáz alapú N-glikán szekvenálás

Az előzőekben felszabadított és megjelölt *N*-glikánokhoz 4 µl HPLC tisztaságú vizet és 1 µl ammónium-acetátot adtunk, majd a minta exoglikozidáz enzimekkel történő emésztése Szigeti és Guttman által publikált (325) 'rapid sequencing' protokoll szerint történt. Az alkalmazott enzimek a következők voltak: alfa-(2-3,6,8,9) szialidáz A; β-(1-4,6) galaktozidáz, β-(1-2,3,4,6)-*N*-acetil-hexózaminidáz. Ezt követően lézer-indukált detektorral ellátott kapilláris elektroforézis készülék (CE-LIF) segítségével analizáltuk az enzimkezelt mintát. A minta egyes csúcsaihoz tartozó GU (glikóz egység) értékek kiszámítását, valamint a csúcsokhoz tartozó glikán struktúrák hozzárendelését GUcal software (326) beépített adatbázisának (www.GUcal.hu) segítségével végeztük.

4.5.7 Kapilláris elektroforézis

Minden kapilláris elektroforetikus analízist lézer indukált fluoreszcens detektorral ellátott P/ACE MDQ System (SCIEX, Brea, CA, USA) segítségével végeztünk (488 nm Ar-ion lézer, 520 nm emissziós filter).

Az elválasztások kivitelezése során 50 cm effektív hosszúságú (60 cm teljes hossz) és 50 µm belső átmérőjű NCHO kapillárist alkalmaztunk, melyet NCHO elválasztó gél pufferrel töltöttünk fel (SCIEX, BREA, CA, USA). Az elválasztást reverz polaritás módban (katód az injektálási oldalon) 30 kV-on 30 °C végeztük. A minták injektálása 1 psi nyomással 5 másodpercig történt. Minden elválasztást háromszor végeztünk el. A mérés során az adatgyűjtés és a kapott eredmények értékelése 32 Karat software (SCIEX, Brea, CA, USA) segítségével történt.

4.6 Nyugalmi kevert nyál és szérum OPN szint meghatározása

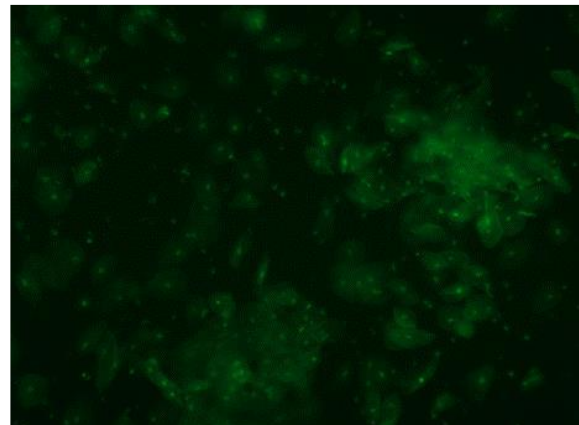
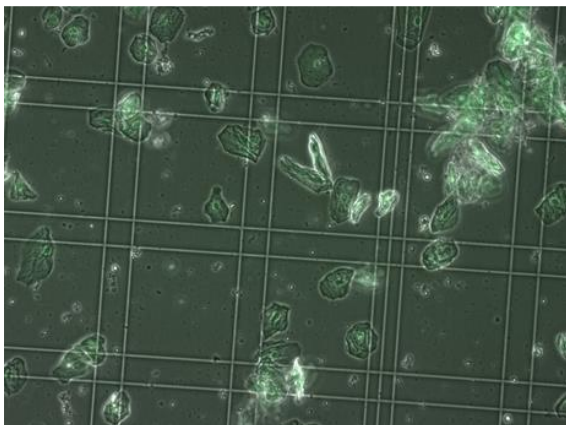
A -70°C-on tárolt szérum és nyálmintákat szobahőmérsékleten a korábbiakhoz hasonlóan kiolvasztottuk. A szérum mintákat 4°C-on 30 percig 1200 rpm-en, míg a nyálmintákat 4°C-on 10 percig 3000 rpm-en centrifugáltuk. A mérésekhez 4x-es illetve 2x-es hígítású szérum és nyálmintát használtunk, és a gyártó utasítása szerint Human Osteopontin ELISA Kit RAB0436-KT (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) segítségével végeztük. A totál protein koncentrációt BCA protein assay kit (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA) segítségével határoztuk meg, szintén a gyártó előírása szerint.

4.7 Szérum CRP és LDH meghatározása

A CRP szinteket ECLIA immunoassay (Roche, Basel, Svájc), míg az LDH aktivitást a mintavételt követően fotometriás módszerrel határoztuk meg (DE KK Laboratóriumi Medicina, Debrecen).

4.8 Az orális mucosális és perifériás vér abszolút neutrophil granulocytá mennyiségének meghatározása. Oralis és perifériás vér engraftment vizsgálata

Az öblögetéssel nyert nyálmintát 15 percig 2500 rpm-en centrifugáltuk 21 °C-on. Ezután a felülúszót leöntöttük, majd a pelletet Hank's Balance Salt Solution (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) oldattal felfuszpendáltuk. Ezt követően 2 µg/ml acridine orange-t (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) adtunk hozzá. A szuszpenziót 15 percig 37°C-on fénytől elzárva pihentettük. Reszuszpendáltuk az oldatot, majd 10 µl-t hemocitóméterbe helyeztünk. A Bürker kamrában fluoreszcens mikroszkóp segítségével számoltuk a sejteket (33. ábra) (75).



33. ábra: Neutrophil granulocyták vizsgálata Bürker kamrában (bal oldali fotó) fluoreszcens mikroszkóppal (jobb oldali fotó) - saját ábra

A nagy esetszám miatt ez a módszer reprezentatív jellege ellenére túlságosan időigényesnek bizonyult, így végül a Sysmex XN-2000 rendszer (Sysmex Hungary, Budapest, Magyarország) segítségével automatizálva határoztuk meg a sejtszámokat. A módszer további előnyének bizonyult, hogy mivel nemcsak a neutrophil granulocytá szám volt így meghatározható, hanem megkaptuk az összfehérvérsejt számot és az egyes fehérvérsejt alosztályok százalékos megoszlását és abszolút értékét is a nyálban, a módszer egyben metodikai fejlesztésnek is

tekinthető. A gépi analízishez a következő minta előkészítési eljárást dolgoztuk ki a nyálminták vonatkozásában.

Az 50 ml-es Falcon csőben (Sigma-Aldrich, St.Luis, MO, USA) található mintát 200 x g-n 15 percig centrifugáltuk. A felülúszó leöntését követően a pelletet felszuszpendáltuk 1 ml 3.6 %-os formaldehid oldattal. A felszuszpendált pelletet 10 percig 70 µm-es szűrőn (EASY strainer cell sieve (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Németország) átszűrtük, majd az így kapott fixált mintát 1.5 ml-es Eppendorf csőben 4 °C-on tároltuk a minta elemzéséig, melyet Sysmex XN-2000 Hematology Analyzer (Sysmex Hungary, Budapest, Magyarország) segítségével végeztünk (DE KK Laboratóriumi Medicina Intézet).

A perifériás vér vérkép vizsgálata a levételt követően közvetlenül szintén a Sysmex XN-2000 Hematology Analyzer (Sysmex Hungary, Budapest, Magyarország) segítségével történt (DE KK Laboratóriumi Medicina Intézet).

4.9 Statisztikai analízis

A statisztikai analízisekhez IBM SPSS22 software-t (IBM, Armonk, NY, USA) használtunk.

A retrospektív adatelemzés során az eloszlás vizsgálathoz Kolmogorov-Smirnov tesztet alkalmaztunk. Folytonos változók vizsgálatakor normál eloszlás esetén két csoport összehasonlítását független mintás T próbával, ellenkező esetben Mann-Whitney tesztel végeztük. Kategorikus változók esetén *Khi*-négyzet próbát, kis esetszám mellett Fischer-féle egzakt tesztet alkalmaztunk. A túlélés analízishez Kaplan-Meier módszert használtunk log-rank tesztel. Az esélyhányadost (Odds Ratio-OR) bináris logisztikai regresszióanalízissel nyertük. A hormon szintek meghatározásakor (E2, P4) a pre- és postmenopauzális csoportoknak egymással illetve azoknak a transzplantáció egyes vizsgált időpontjaival (transzplantáció -3./-7., 0., +7. és +14. napja) való összehasonlításához Mann-Whitney tesztet, míg a transzplantáció egyes időpontjainak egymással való összehasonlításához Wilcoxon tesztet alkalmaztunk.

Az IgA vizsgálatok kapott adatok analízise során a normalitás vizsgálatot Shapiro-Wilk tesztel végeztük. Az egyes csoportok (kontroll vs. a transzplantáció -3./-7., 0., +7. és +14. napja) elkülönülésének vizsgálatához főkomponens-analízist alkalmaztunk.

Normális eloszlás esetén a vizsgált csoportokban az azonosított glikán struktúrákhoz tartozó átlagos %-os csúcsterületeket (PeakArea%) egyszempontos varianciaanalízist (ANOVA) követően Tukey *post hoc* tesztel hasonlítottuk össze (26., 27. táblázat), egyebekben Kruskal-Wallis-próba után Dunn-tesztel alkalmaztunk. A szérum IgA koncentráció, az sIgA szekréción ráta, a nyugalmi kevert nyál szekréción ráta és a szialinsavas valamint neutrális struktúrák

arányának (SF/NF arány) a vizsgált csoportok közötti összehasonlításakor Mann-Whitney és Wilcoxon tesztekkel használtunk. A szérumban IgA koncentráció, a nyál sIgA szekréciós ráta és a nyugalmi kevert nyál szekréciós rátája valamint az orális mucositis súlyossága közti kapcsolatot Spearman-féle rangkorrelációval vizsgáltuk.

A szérumban és nyálban osteopontin szinteknek a három vizsgált korcsoportban való összehasonlításához ANOVA tesztet használtunk. Folytonos változók vizsgálatoknál normál eloszlás esetén két csoport összehasonlítását független mintás T próbával végeztük (a transzplantáció négy meghatározott időpontjában mért szérumban és nyálban osteopontin szinteket a kontroll csoporttal, a pre-és postmenopauzális csoportban kapott értékeket egymással), ellenkező esetben Wilcoxon tesztet használtunk (a transzplantáció 4 vizsgált időpontjában kapott értékek egymással való összehasonlítása). A szérumban és nyálban OPN mennyiségének az OM súlyosságával, a CRP szinttel és LDH aktivitás értékkel, a visszaadott őssejtek mennyiségével, azok életképességével, a viabilis és mononukleáris sejtek mennyiségével való összefüggését Pearson-féle korrelációval, míg a P4 mennyiségével való összefüggését Spearman-féle rangkorrelációval vizsgáltuk.

A sejtes elemek vizsgálatoknál a transzplantáció négy meghatározott időpontjában kapott értékeket a kontroll csoporttal Mann-Whitney teszt, míg az APSCT egyes vizsgált időpontjait egymással Wilcoxon teszt segítségével vetettük össze.

A power analízishez G-power 3.1.9.2. software-t (Informer Technologies Inc., Düsseldorf, Németország) használtunk. A kapott power értékek 59–99% között voltak, 94%-os mediánnal. A különbséget minden vizsgált esetben szignifikánsnak tekintettük, amennyiben a p érték 0.05 vagy annál kisebb volt.

5 Eredmények

5.1 Retrospektív adatelemzés

5.1.1 Elsődleges eredmények

A kialakult OM a következő megoszlást mutatta. A 192 betegből 10 beteg esetben nem alakult ki OM (grade 0) az APSCT alatt. 53 betegnél 1-es, 65 beteg esetében 2-es, 45-nél 3-as és 19-nél 4-es stádiumú mucositis jött létre. A limfóma csoportban (NHL-HL) a következő megoszlás volt észlelhető: 18 betegnél 1-es, 28-nál 2-es, 25 beteg esetében 3-as, míg 11-nél 4-es stádiumú OM. HL-ok között 4 esetben 1-es, 9 esetben 2-es, 7 esetben 3-as, 4 esetben 4-es stádiumú mucositis volt megfigyelhető. MM-ben 35 betegnél 1-es, 37 betegnél 2-es, 20-nál 3-as, 8-nál 4-es. NHL-ok között 14 esetben 1-es, 19 esetben 2-es, 18 esetben 3-as, 7 esetben 4-es fokozatú OM alakult ki (21. táblázat).

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
HL	4	9	7	4
NHL	14	19	18	7
HL-NHL	18	28	25	11
MM	35	37	20	8
Összes beteg	53	65	45	19

21. táblázat: Az OM WHO klasszifikáció szerinti megoszlása a retrospektív adatelemzés során vizsgált csoportokban

Az összbetegcsoportban a folytonos változók közül az előkezelési idő (DG-TX idő) ($p=0.022$), a neutrophil engraftment ($p<0.001$), a thrombocytá engraftment ($p<0.001$), a kategórikus változók közül pedig a női nem ($p=0.033$) mutatott szignifikáns összefüggést az OM súlyosabb fokozatával. Pozitív, nem szignifikáns korreláció volt megfigyelhető a magasabb LDH értékek (aktivitás vonatkozásában) ($p=0.07$) valamint a hemokultúra pozitív esetek ($p=0.092$) és az OM2-4 kialakulása között.

A limfóma csoportban a folytonos változók közül csak a neutrophil ($p=0.005$) és thrombocytá engraftment ($p=0.005$), míg a kategórikus változók közül a női nem ($p=0.008$) mutatott szignifikáns összefüggést OM2-4-gyel.

A myelomás csoportban a neutrophil engraftment ($p=0.011$) és az IgG ($p=0.049$) alcsoportú myeloma multiplex mutatott szignifikáns összefüggést OM2-4-gyel.

A többi vizsgált változó esetében nem találtunk összefüggést az APSCT során fellépő orális mucositis kialakulásával (22. táblázat).

	Összes beteg (n=192)			Limfóma (n=85)			Myeloma multiplex (n=107)		
	OM 2-4 (n=129)	OM 0-1 (n=63)	p	OM 2-4 (n=64)	OM 0-1 (n=21)	p	OM 2-4 (n=65)	OM 0-1 (n=42)	p
	átlag±SD			átlag±SD			átlag±SD		
Életkor Tx- kor (év)	54.91±12.10	56.39±10.267	0.590	49.58±14.17	51.90±12.88	0.517	59.67±6.745	58.68±7.869	0.589
Dg-Tx idő (hónap)	19.42±25.25	16.68±28.055	0.022	28.42±31.77	29.52±40.83	0.393	9.75±8.701	10.10±15.360	0.351
Össejt mennyiség (10 ⁶ /ttkg)	6.43±1.99	6.561±2.066	0.617	6.58±2.15	6.49±2.30	0.829	6.263±1.819	6.599±1.963	0.331
Életképesség (%)	91.54±4.91	91.028±4.609	0.222	90.67±5.16	90.21±6.23	0.578	92.455±4.51	91.408±3.663	0.110
Viabilis sejtek (10 ⁶ /ttkg)	5.85±1.79	5.965±1.871	0.606	5.94±1.97	5.84±2.04	0.931	5.755±1.588	6.020±1.813	0.403
MNC (10 ³ /ttkg)	4.29±3.54	3.964±2.592	0.826	4.86±4.30	4.40±2.43	0.828	3.671±2.375	3.759±2.671	0.978
ANC < 0,5 G/L (napok)	7.17±2.38	5.62±1.679	<0.001	8.11±2.16	6.62±1.46	0.005	6.25±2.236	5.12±1.565	0.011
THR < 20 G/L (napok)	8.33±5.01	5.07±3.104	<0.001	10.16±4.70	7.62±2.76	0.005	6.52±4.667	4.74±2.829	0.132
LDH (U/L)	248.45±107.77	218.607±68.5	0.070	273.37±130.71	230.05±58.36	0.305	221.709±67.44	212.25±73.654	0.279
	n (%)		p	n (%)		p	n (%)		p
férfi	65 (50%)	42 (67%)	0.033	34 (53%)	18 (86%)	0.008	31 (48%)	24 (57%)	0.340
nő	64 (50%)	21 (33%)		30 (47%)	3 (14%)		34 (52%)	18 (43%)	
Stádium diagnóziskor korai előrehaladott	19 (46%) 22 (54%)	15 (56%) 12 (44%)	0.457	4 (20%) 16 (80%)	1 7	1.000	15 (71%) 6 (29%)	14 (74%) 5 (26%)	0.873
Stádium Tx előtt korai előrehaladott	70 (59%) 48 (41%)	35 (62%) 21 (38%)	0.689	38 (64%) 21 (36%)	9 (50%) 9 (50%)	0.273	32 (54%) 27 (46%)	26 (68%) 12 (32%)	0.164
Last status 1 0	35 (27%) 94 (73%)	10 (16%) 53 (84%)	0.084	18 (28%) 46 (72%)	4 (19%) 17 (81%)	0.410	17 (26%) 48 (74%)	6 (14%) 36 (86%)	0.144
Infekció 1 0	37 (29%) 92 (71%)	11 (17%) 52 (83%)	0.092	23 (36%) 41 (64%)	7 (33%) 14 (67%)	0.828	14 (22%) 51 (78%)	4 (10%) 38 (90%)	0.105
IgA / IgG 1 2	- -	- -	-	- -	- -	-	9 (17%) 43 (83)	11 (37%) 19 (63%)	0.049

22. táblázat: Folytonos és kategórikus változók összefüggése az OM-szel

A félkövér p értékek szignifikánsak, a dőlttel írottak nem, de azt megközelítő értékek. ($p < 0.05$)

ANC abszolút neutrophil granulocita szám (absolute neutrophil count). Itt a <0.5 G/L neutrophil granulocita számú napok száma; Dg diagnózis, IgA immunglobulin A, IgG immunglobulin G, LDH laktát-dehidrogenáz, n numero, OM orális mucositis, THR trombocita szám. Itt a <20 G/L trombocita számú napok száma; Tx transzplantáció

Egyváltozós analízis alapján az összbetegcsoportban OM2-4 vonatkozásában prognosztikus faktoroknak bizonyultak a neutrophil engraftment (OR 1.461, 95% CI 1.225-1.744, $p < 0.001$), a thrombocyta engraftment (OR 1.178, 95 % CI 1.078-1.288, $p < 0.001$), a női nem (OR 1.969, 95 % CI 1.052-3.687, $p = 0.034$) és a három nagy betegcsoport közül a limfóma csoport (OR 1.969, 95 % CI 1.052-3.687, $p = 0.034$). Az emelkedett LDH értékek (aktivitás vonatkozásában) (OR 1.004, 95 % CI 1-1.009, $p = 0.067$) és a hemokultúra pozitív esetek (OR 1.901, 95 % CI 0.894-1.041, $p = 0.095$) magasabb rizikót jelentenek a súlyosabb fokozatú OM kialakulásában. A limfóma alcsoportban a neutrophil engraftment (OR 1.584, 95 % CI 1.134-2.214, $p = 0.007$), a thrombocyta engraftment (OR 1.279, 95% CI 1.043-1.57, $p = 0.018$) és női nem mellett (OR 5.294, 95% CI 1.418-19.762, $p = 0.013$) a B tünetek hiánya (OR 7.000, 95% CI 1.085-45.16, $p = 0.041$) bizonyult prognosztikus faktornak OM2-4 vonatkozásában. A kis ($n = 25$) esetszám miatt a korábban említetteknek megfelelően a Hodgkin és a Non-Hodgkin limfóma alcsoportot összevontuk, ezen adatok tehát a Hodgkin limfómások körében nem értelmezhetőek relevánsan, a B tünetek hiánya pedig önmagában a Non-Hodgkin lymphómások körében nem szerepelt prognosztikus faktorként.

A myelomás csoportban a neutrophil (OR 1.39, 95 % CI 1.09-1.773, $p = 0.008$) és a thrombocyta engraftment (OR 1.128, 95% CI 1.009-1.262, $p = 0.034$) bizonyult prognosztikus faktornak, míg az IgG alcsoport (OR 2.766, 95 % CI 0.984-7.773, $p = 0.054$) itt is magasabb rizikót feltételez a súlyosabb fokozatú OM kialakulásának vonatkozásában.

Többváltozós analízis alapján az összbetegcsoportban és a limfómás csoportban a neutrophil engraftment (OR 1.492, 95% CI 1.228-1.813, $p < 0.001$; OR 1.476, 95 % CI 1.061-2.052, $p = 0.021$) és a női nem (OR 2.301, 95% CI 1.124-4.714, $p = 0.023$; OR 4.190, 95 % CI 1.081-16.240; $p = 0.038$) tekinthető független prediktív faktornak ('Classification ratio': 67.7%, Nagelkerke együttható: 0.172); ('Classification ratio': 78.8% Nagelkerke együttható: 0.236) OM2-4 kialakulásában, míg a myelomás csoportban csak a neutrophil engraftment (OR 1.39 95% CI 1.09-1.773, $p = 0.008$); ('Classification ratio': 62.6%, Nagelkerke együttható: 0.105) (23. táblázat).

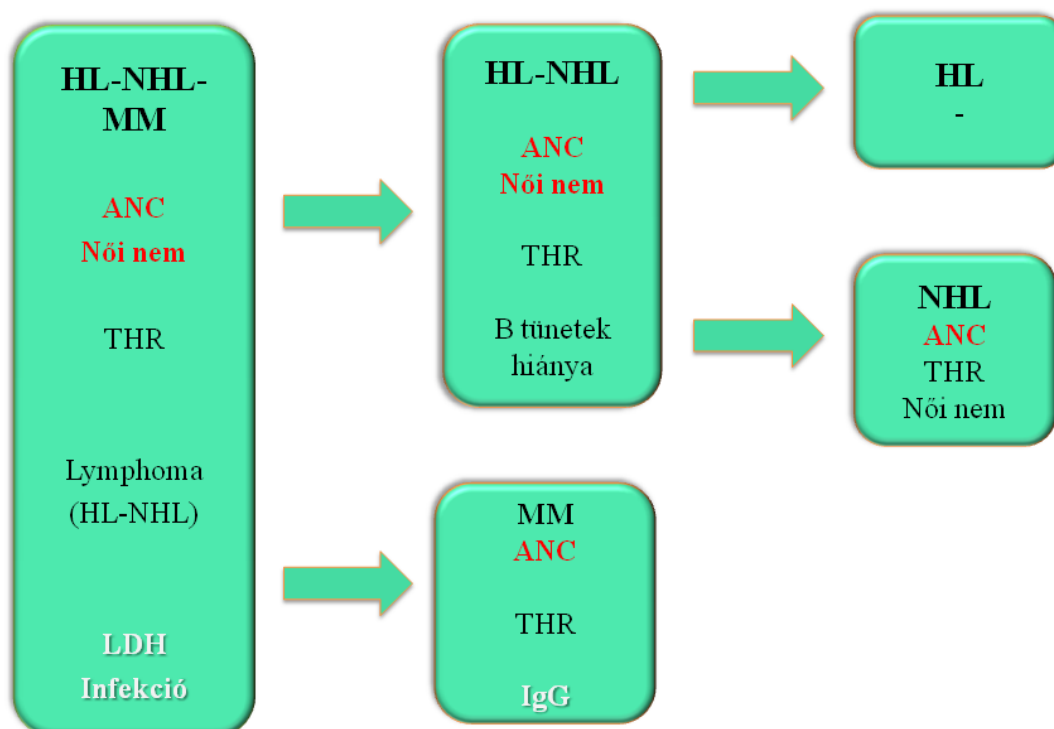
Egyváltozós variancia-analízis						
	Összes beteg		Lymphoma		Myeloma multiplex	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Életkor Tx-kor (év)	0.988 (0.964-1.015)	0.371	0.988 (0.952-1.025)	0.526	1.024 (0.970-1.082)	0.384
Dg-Tx idő (hónap)	1.004 (0.991-1.016)	0.542	0.999 (0.985-1.013)	0.897	0.999 (0.970-1.029)	0.950
Össejtmennyiség (10 ⁶ /ttkg)	0.967 (0.830-1.127)	0.668	1.021 (0.81-1.285)	0.863	0.908 (0.731-1.127)	0.382
Életképesség (%)	1.022 (0.959-1.090)	0.503	1.016 (0.925-1.116)	0.744	1.062 (0.963-1.172)	0.226
Viabilis sejtek (10 ⁶ /ttkg)	0.965 (0.813-1.146)	0.688	1.025 (0.787-1.335)	0.853	0.909 (0.715-1.157)	0.439
MNC (10 ⁸ /ttkg)	1.033 (0.930-1.147)	0.547	1.034 (0.89-1.2)	0.664	0.989 (0.833-1.166)	0.868
ANC < 0,5 G/L (napok)	1.461 (1.225-1.744)	<0.001	1.584 (1.134-2.214)	0.007	1.39 (1.09-1.773)	0.008
THR < 20 G/L (napok)	1.178 (1.078-1.288)	<0.001	1.279 (1.043-1.57)	0.018	1.128 (1.009-1.262)	0.034
LDH (U/L)	1.004 (1-1.009)	0.067	1.005 (0.998-1.012)	0.168	1.002 (0.996-1.008)	0.526
Nő vs. férfi	1.969 (1.052-3.687)	0.034	5.294 (1.418-19.762)	0.013	1.462 (0.67-3.194)	0.340
Előrehaladott stádium diagnóziskor	1.447 (0.545-3.842)	0.458	0.571 (0.054-6.079)	0.643	1.120 (0.278-4.508)	0.873
Előrehaladott stádium Tx előtt	1.143 (0.594-2.198)	0.689	0.553 (0.19-1.606)	0.276	1.828 (0.778-4.297)	0.166
Infekció	1.901 (0.894-1.041)	0.095	1.122 (0.396-3.178)	0.828	2.608 (0.795-8.554)	0.114
HL-NHL	1.455 (0.468-4.524)	0.518	1.455 (0.468-4.524)	0.518	-	-
MM-NHL	0.563 (0.282-1.124)	0.103	-	-	-	-
L-MM	1.969 (1.052-3.687)	0.034	-	-	-	-
Stádium B tünetek hiánya	-	-	7.000 (1.085-45.16)	0.041	-	-
IgA vs. IgG	-	-	-	-	2.766 (0.984-7.773)	0.054
Kappa vs. lambda	-	-	-	-	0.644 (0.291-1.425)	0.277
Melphalan dózis (≥ 200 mg/m ²)	-	-	-	-	1.046 (0.301-3.629)	0.944
MM előkezelés	-	-	-	-	1.559 (0.464-5.231)	0.472
Többváltozós variancia-analízis						
ANC < 0,5 G/L (napok)	1.492 (1.228-1.813)	<0.001	1.476 (1.061-2.052)	0.021	1.39 (1.09-1.773)	0.008
Nem	2.301 (1.124-4.714)	0.023	4.190 (1.081-16.240)	0.038	-	-

23. táblázat: AZ OM rizikó tényezői. A félkövér *p* értékek szignifikánsak, a dőlttel írottak nem, de azt megközelítő értékek. ($p < 0.05$)

ANC abszolút neutrophil granulocytá szám (absolute neutrophil count). Itt a <0.5 G/L neutrophil granulocytá számú napok száma; Dg diagnózis, HL Hodgkin limfóma, IgA immunglobulin A, IgG immunoglobulin G, L limfóma, LDH laktát-dehidrogenáz, MM Myeloma multiplex, MNC mononukleáris sejtek, OM orális mucositis, OR Odds ratio, THR thrombocytá szám. Itt a <20 G/L thrombocytá számú napok száma; Tx transzplantáció

A limfómás csoportban a neutrophil engraftment kialakulási ideje (L-HL:7.774±2.10) szignifikánsan ($p < 0.001$) hosszabb volt, mint a myelomás csoportban (MM:5.80±2.07).

Többváltozós analízissel az NHL csoportban legerősebb prediktív faktornak a neutrophil engraftment (OR 1.598, 95 % CI 1.101-2.321, $p=0.014$) bizonyult (thrombocytá engraftment: OR 1.239, 95 % CI 1.004-1.529, $p=0.046$; női nem OR 5.320, 95 % CI 1.077-26.276, $p=0.040$) (34. ábra).



34. ábra: Az OM rizikótényezői és független prediktív faktorai. A folyamatábra a statisztikai analízis eredményeit összegzi.

ANC abszolút neutrophil granulocita szám (absolute neutrophil count). Itt a <0.5 G/L neutrophil granulocita számú napok száma, HL Hodgkin lymphoma, IgG immunoglobulin G, L lymphoma, LDH laktát-dehidrogenáz, MM Myeloma multiplex, THR trombocita szám. Itt a <20 G/L trombocita számú napok száma.

Színkódok: **Piros:** többváltozós analízis alapján független prognosztikus faktor **Fekete:** többváltozós analízis alapján prognosztikus faktor **Szürke:** egyváltozós analízis alapján fokozott rizikó ulceratív mucositis vonatkozásában

5.1.2 APSCT-n áteső 85 nőbeteg adatainak másodlagos eredményei

Tekintettel arra, hogy a statisztikai analízis eddigi eredményei alapján úgy találtuk, hogy az OM2-4 kialakulásában jelentős szerepe van a női nemnek, a további analízist végeztük.

A 85 nőbeteget a korábban említetteknek megfelelően tehát 2 csoportra osztottuk hormonális státuszuk alapján (320). Az 50 év vagy az alatti pácienseket a premenopauzába, az 51 év vagy afeletti nőket pedig postmenopauzába soroltuk. Ez alapján 19 nő volt pre- és 66

postmenopauzális státuszú. A 19-ből 15-nek (78.95%), míg a 66-ből 49 betegnek (74.24 %) alakult ki ulceratív mucositis (OM2-4). A két csoport között nem volt szignifikáns különbség ($p=0.771$).

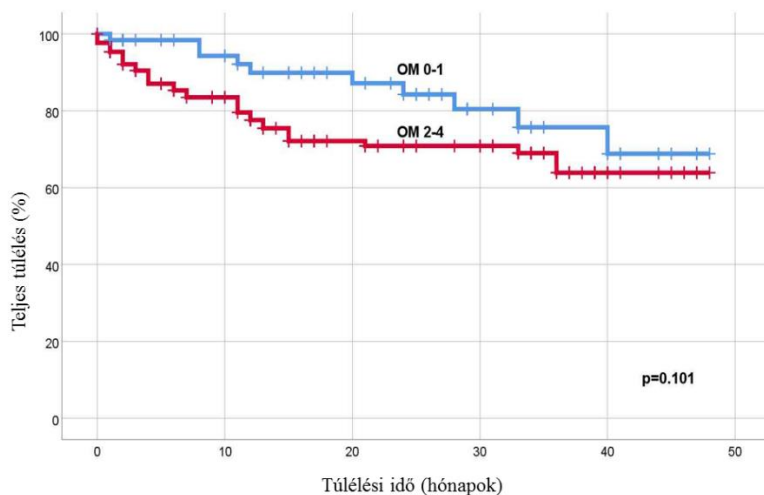
Hasonló eredményeket kaptunk, ha nem az összbetegcsoportra, hanem külön-külön betegcsoportonként végeztük a számításokat. A limfóma alcsoportban 18 postmenopauzában lévő nőbetegből 16-nál (88.89%), míg a 15 premenopauzában lévő női páciensből 14-nél (93.33 %) alakult ki súlyos fokozatú OM. A különbség itt sem volt szignifikáns ($p=1$).

A myelomás csoportból a 49 postmenopauzában lévő nőbetegből 33-nál alakult ki ulceratív OM (67.37 %), míg a 3 premenopauzában lévő női páciensből 1-nél (33.33%). Szignifikáns különbséget itt sem találtunk ($p=0.114$).

Az ulceratív mucositis ugyanakkor szignifikánsan gyakoribb volt a limfómás, mint a myelomás nők között (a 33 limfómás nőből 30-nál – 90.9 %; míg az 53 myelomás nőből 34-nél-65.38 % alakult ki OM2-4; $p=0.009$).

5.1.3 Átlagos túlélés és az ulceratív mucositis kapcsolata

Az átlagos túlélés és az ulceratív mucositis kapcsolatának vizsgálata során az összbetegcsoportban 5.17 hónappal rövidebb átlagos túlélési idő igazolódott OM2-4 kialakulása esetén (OM 2-4: 35.34 hó (31.83-38.85) OM 0-1: 40.51 hó (26.42-44.61) $p=0.10$). Ugyanakkor a poszttranszplantációs átlagos túlélési idő és az ulceratív mucositis között nem szignifikáns korreláció volt megfigyelhető (35. ábra).



35. ábra: Kaplan-Meier túlélési görbe a betegcsoportban. Az átlagos túlélés összefüggése az ulceratív (OM2-4) és nem ulceratív (OM0-1) mucositisszel.

5.2 Az OM megoszlása a prospektív vizsgálatban résztvevő betegek körében

A prospektív vizsgálatban résztvevő, 10 APSCT-n áteső beteg esetében a kialakult OM megoszlását, fennállási idejét és a teljes valamint átlagos hospitalizációs időt az alábbi táblázatban összegeztük (24. táblázat).

	Teljes hospitalizációs idő (napok)	OM teljes fennállási idő (napok)	Grade 0 (napok)	Grade 1 (napok)	Grade 2 (napok)	Grade 3 (napok)	Grade 4 (napok)
1.beteg	37	34	1	27	3	4	0
2.beteg	22	18	4	8	10	0	0
3.beteg	18	15	3	12	3	0	0
4.beteg	29	28	1	13	4	6	5
5.beteg	34	12	16	12	0	0	0
6.beteg	22	21	0	10	4	7	0
7.beteg	16	10	6	10	0	0	0
8.beteg	21	10	11	10	0	0	0
9.beteg	21	-	-	-	-	-	-
10.beteg	21	-	-	-	-	-	-
Átlag	24.1	18.5	5.25	12.75	3	2.125	5
SD	6.90	8.75	5.60	5.97	3.34	3.04	0
N	10	8	8	8	8	8	8

24. táblázat: A prospektív vizsgálatban résztvevő betegek körében kialakult OM megoszlása, fennállási ideje, a teljes valamint átlagos hospitalizációs idő

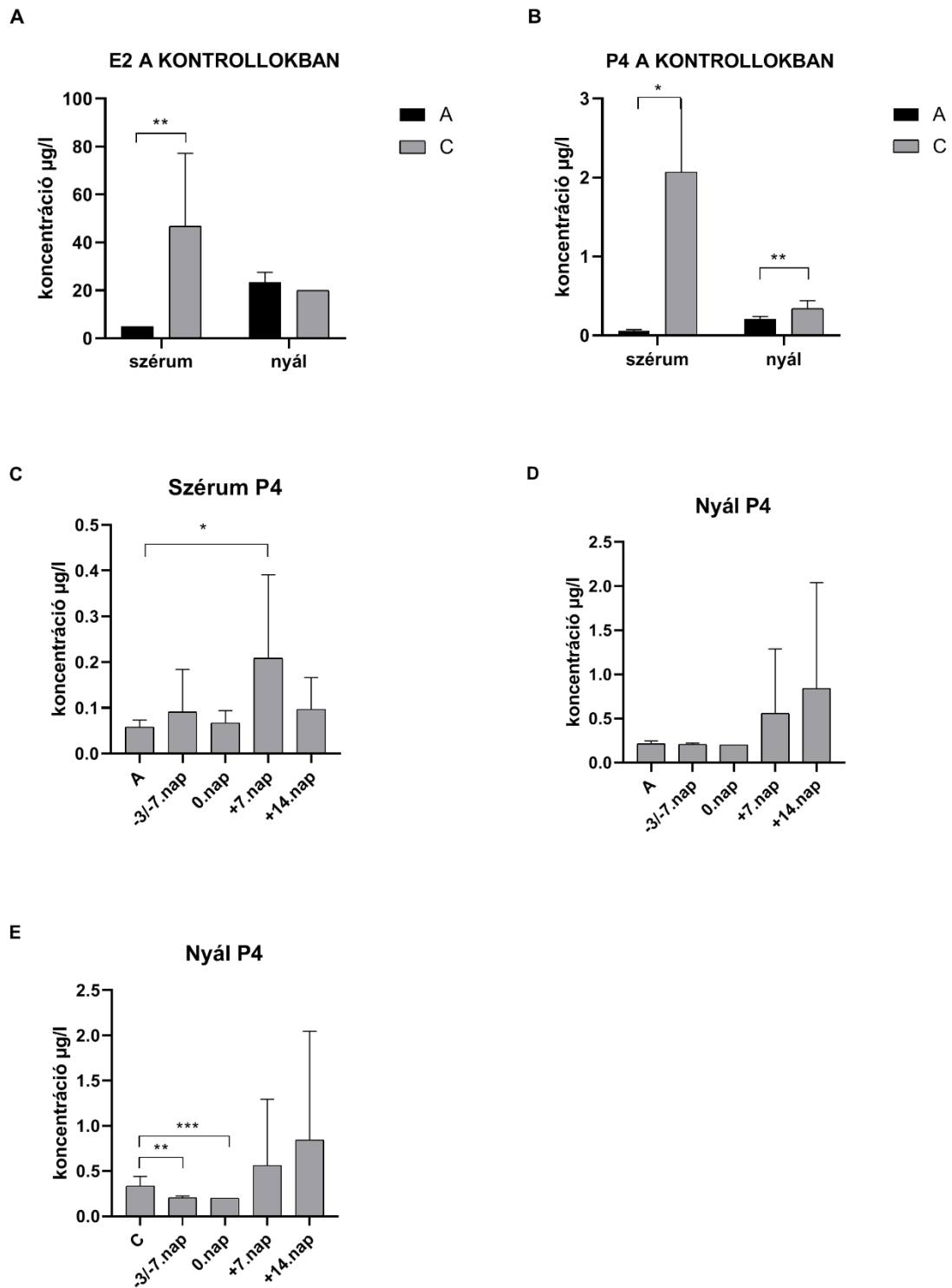
SD standard deviáció – 'standard deviation' N numero

5.3 Szérum és nyugalmi kevert nyál E2 és P4 szintjének változása a vizsgált kontroll csoportokban és APSCT alatt

A szérum E2 szint szignifikánsan csökkent postmenopauzában (A) a premenopauzális kontroll csoporthoz (C) képest ($p=0.004$), míg a nyál E2 szintjében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. Mind a szérumban, mind a nyálban a P4 csökkenése szignifikáns volt postmenopauzában a premenopauzális kontroll csoporttal összevetve ($p=0.017$, $p=0.004$).

A szérum P4 a transzplantáció mind a négy vizsgált időpontjában emelkedett volt a postmenopauzális kontrollhoz képest, a +7. napon szignifikánsan ($p=0.026$). A nyál P4 szintje a +7. és +14. napon nem szignifikánsan magasabb volt, mint a transzplantáció két másik meghatározott időpontjában illetve a kontroll csoportban (≥ 51). Bár a P4 csökkenése a nyálban szignifikáns volt a postmenopauzális kontroll csoportban a premenopauzálishoz képest, a transzplantáció +7. és +14. napján észlelt emelkedett tendencia nemcsak a postmenopauzális, hanem a premenopauzális kontroll csoporthoz képest is kifejezett volt. A szérum E2 szint szignifikánsan csökkent a transzplantált csoportban a premenopauzális kontrollal összevetve, míg sem a szérum, sem a nyál E2 szintjében nem volt szignifikáns különbség az APSCT-n áteső postmenopauzális nőbetegek és a postmenopauzális kontroll között.

Összességében elmondható, hogy E2 tekintetében nem találtunk az alapbetegséggel és/vagy az APSCT-vel összefüggő szignifikáns változást a transzplantált csoportban 36. ábra.



36. ábra: Szérum és nyál 17- β -ösztradiol (E2) és progeszteron (P4) változása a pre-és postmenopauzális kontroll csoportban és az APSCT alatt (autológ perifériás őssejt transzplantáció)

(A) Szérum és nyál E2 szintek a kontroll csoportokban. A szérum E2 szignifikánsan ($p=0.004$) csökkent a postmenopauzális csoportban a premenopauzális csoporthoz képest. A nyál E2 mennyiségében nem volt szignifikáns különbség ($p=0.069$). (B) Szérum és nyál P4 szintek a kontroll csoportokban. Mind a szérum, mind a nyál P4 szintje szignifikánsan csökkent postmenopauzában a premenopauzális kontrollhoz képest ($p=0.017$, $p=0.004$). (C) Szérum P4 szintek a postmenopauzális kontroll- és a transzplantált csoportban. A +7. napon szignifikáns különbség észlelhető (0.026). (D) Nyál P4 szintek a postmenopauzális kontroll csoportban és a transzplantált csoportban. A +7. és a +14. napon emelkedő tendencia volt észlelhető. (E) Nyál P4 szintek változása a premenopauzális kontroll és a transzplantált betegek körében. Remisszióban (-3/-7. nap) és a transzplantáció napján (0. nap) a fiziológiásnak megfelelő szignifikáns csökkenés volt észlelhető a premenopauzális kontroll csoporthoz képest, míg a +7. és +14. napon emelkedő tendencia volt észlelhető. Az X tengelyen a C a premenopauzális, az A pedig a postmenopauzális kontroll csoportot jelöli. (* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$). Statisztikai analízis: Kolmogorov-Smirnov teszt, Mann-Whitney teszt, Wilcoxon teszt

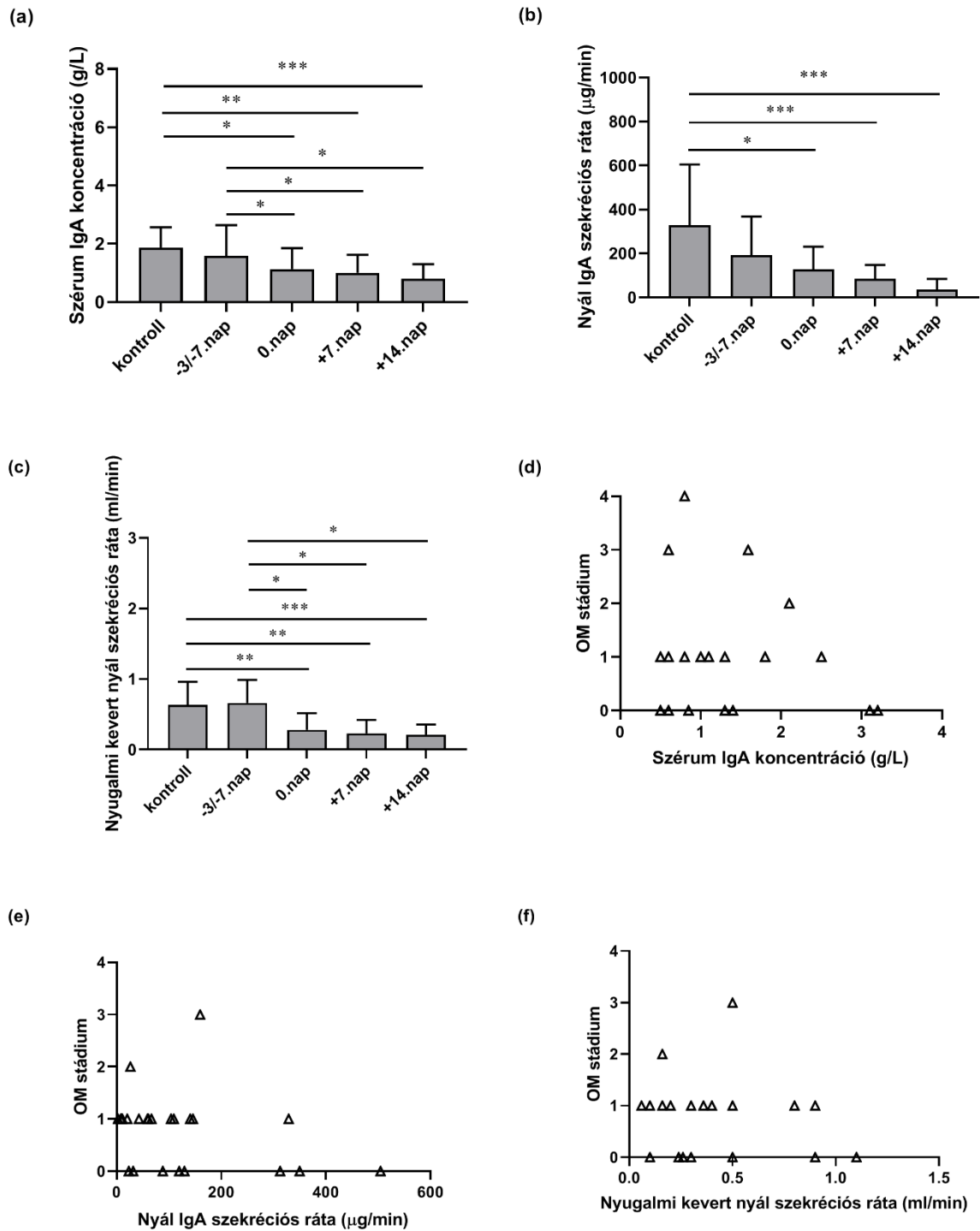
5.4 Szérum IgA és nyugalmi kevert nyál sIgA vizsgálata

5.4.1 Szérum IgA és nyugalmi kevert nyál sIgA mennyiségének változása APSCT alatt

A szérum IgA mind a kontroll csoporthoz ($p=0.024$; $p=0.005$; $p=0.004$), mind a befekvés napjához ($p=0.027$; $p=0.028$; $p=0.028$) képest folyamatos, szignifikáns csökkenést mutatott az APSCT alatt (0. nap, +7. nap, +14. nap) (37.a ábra). Az IgA szekréciós ráta a -3/-7. napon alacsonyabb volt, mint a kontroll csoportban, az APSCT többi vizsgált időpontjában (0. nap, +7. nap, +14. nap) pedig szignifikánsan csökkent tovább ($p=0.015$; $p=0.001$; $p<0.001$) (37.b ábra).

5.4.2 Az OM súlyosságának összefüggése a szérum IgA és a nyál sIgA mennyiségével

Egy beteg esetében 4-es, 2 betegnél 3-as, másik 2 esetben 2-es és 3 esetben 1-es stádiumú orális mucositis alakult ki a vizsgálatban résztvevő APSCT-n áteső betegek között. Sem a szérum IgA mennyisége (g/L), sem a nyál sIgA szekréciós rátája ($\mu\text{g}/\text{min}$) és az OM foka között nem igazolódott szignifikáns összefüggés ($p=0.685$; $p=0.1729$) (37. d,e ábra).



37. ábra: Szérum IgA koncentráció (a), nyál IgA szekréciós ráta (b), nyugalmi kevert nyál szekréciós rátája (c) a kontroll csoportban és az APSCT négy vizsgált időpontjában és ezek összefüggése (d-f) az orális mucositis (OM) súlyosságával. (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$).

5.4.3 Kontroll és APSCT-n áteső betegek szérum IgA totál N-glikán profiljának összehasonlítása

A szérum és nyál IgA totál *N*-glikán profil analízise során összesen 44 struktúrát azonosítottunk, 31-et a szérumban és 38-at a nyálban. A nyálban található 38 struktúrából 13 volt nyál-specifikus, 25 pedig a szérumban is kimutatható. A 25 átfedő/közös struktúrából 8 volt szialilált; 15 neutrális és 2 magas mannóz típusú struktúra. A nyálra specifikus struktúrák a következő megoszlást mutatták: egy szialilált, a négy neutrálisból három volt afukozilált, öt oligoszacharid magas mannóz típusú és három struktúra ismeretlen. Az azonosított *N*-glikán struktúrákat a 25. táblázatban foglaljuk össze.

GU	Struktúra	Előfordulás	GU	Struktúra	Előfordulás
4.54	A3G3S3	szérum	8.37	FA1[3]G1	szérum és nyál
4.65	A2G2S2	szérum és nyál	8.67	FA2[6]G1	szérum és nyál
4.81	A2B2G2S2	szérum	8.85	A4	szérum
4.93	FA2G2S2	szérum és nyál	9.17	FA2[3]G1	szérum és nyál
5.02	FA2BG2S2	szérum és nyál	9.23	A2G2	szérum és nyál
5.33	FA3G[3]S3	szérum és nyál	9.66	FA2B[3]G1+M8c	szérum és nyál
5.38	A2[6]G1S1	szérum és nyál	9.73	A2BG2	szérum
5.50	A2[3]G1S1	szérum és nyál	10.22	FA2G2	szérum és nyál
5.77	A3G3[6]S2	szérum és nyál	10.57	FA2BG2	szérum és nyál
6.07	A1[6]	szérum és nyál	5.93	FA2[3]G1S1	nyál
6.22	A1[3]	szérum és nyál	7.40	M6	nyál
6.41	FA1[6]	szérum	7.57	M7a	nyál
6.49	A2BG2S1	szérum és nyál	7.93	A3	nyál
6.74	A2	szérum és nyál	8.80	M8a	nyál
6.83	M5	szérum és nyál	9.02	M8b	nyál
6.90	A1G1[6]	szérum és nyál	9.88	A2F1G2	nyál
7.00	A1G1[3]	szérum és nyál	9.94	M9	nyál
7.13	A2B	szérum és nyál	10.94	A3[6]G3	nyál
7.29	FA2	szérum és nyál	11.41	F[6]A3F(3)1G(4)3	nyál
7.31	A2[3]G1	szérum	11.70	ismeretlen	nyál
7.73	M7B	szérum és nyál	12.13	ismeretlen	nyál
8.29	FA2B	szérum és nyál	12.50	ismeretlen	nyál

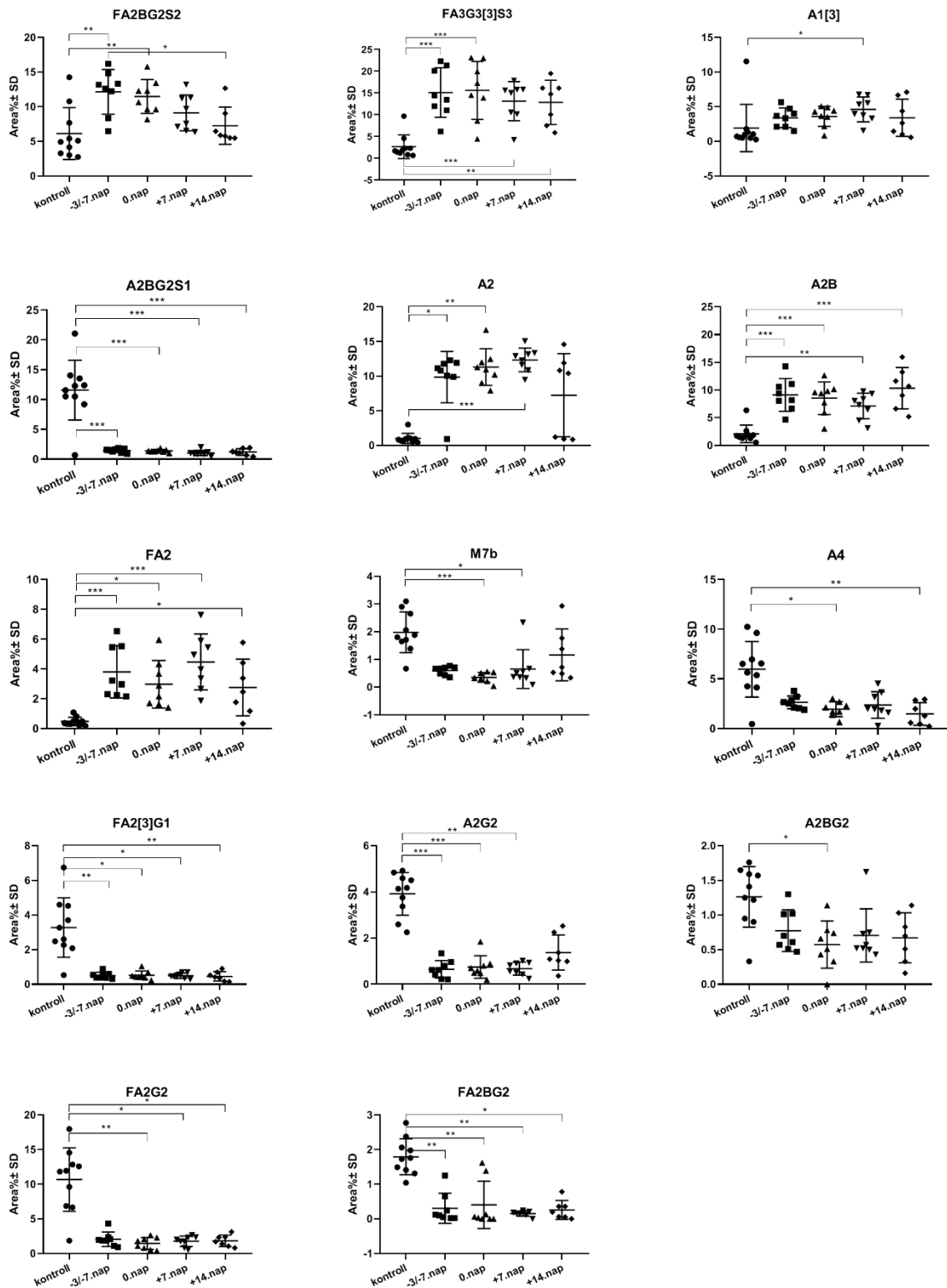
25. táblázat: Az azonosított IgA N-glikán struktúrák a hozzájuk tartozó GU értékekkel, valamint előfordulásuk szérumban és nyálban.

A glikán struktúrák elnevezése Harvey és mtsai. (327) által ajánlott nomenklatúra alapján történt.

GU glikóz egység (glucose unit)

A szérumban szignifikánsan változó IgA N-glikán struktúrákat a kontroll csoportban és a betegcsoportban a transzplantáció négy meghatározott időpontjában a 38. ábra mutatja. A core fukozilált, szialilált biantennáris glikán (FA2BG2S2) volt az egyetlen olyan struktúra, mely szignifikánsan változott a transzplantáció két meghatározott időpontja között (-3/-7. és +14. nap között; $p=0.0279$). Ezzel együtt összesen 14 N-glikán struktúra mutatott szignifikáns különbséget a kontroll csoport és a transzplantáció valamely vizsgált, meghatározott időpontja között. Az A1[3] csak a kontroll és a +7.nap között (26. táblázat).

A főkomponens-analízis során a szérum minták esetében a két főkomponens tengely 11.47 % és 53.45 %-nak adódott, mely a teljes adathalmaz 64.92 %-át lefedte és így az adatokat két, egymástól jól elkülöníthető csoportra (kontroll- és betegcsoportra) tudtuk osztani (40.a ábra), melyben a kontroll csoport élesen körülhatárolható volt, ugyanakkor a betegcsoportban a transzplantáció 4 vizsgált időpontja nem különült el egymástól.



38. ábra: Az autológ perifériás őssejt-transzplantáció (APSCT) alatt a szérumban szignifikáns változást mutató 14 IgA N-glikán struktúra.

A rövidítéseket az oxfordi nómenklatúra szerint alkalmaztuk (323). (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$) *SD* standard deviáció (standard deviation)

	FA2BG2S2	FA3G3[3]S3	A1[3]	A2BG2S1	A2
kontroll vs. -3/-7. nap	0.0016	<0.0001	0.6844	<0.0001	0.0464
kontroll vs. 0. nap	0.0058	<0.0001	0.5642	<0.0001	0.0069
kontroll vs. +7. nap	0.2518	0.0008	0.01354	<0.0001	0.0002
kontroll vs. +14. nap	0.9424	0.0017	0.708	<0.0001	0.2887
-3/-7. nap vs. 0. nap	0.9919	0.9997	0.9997	>0.9999	>0.9999
-3/-7. nap vs. +7. nap	0.2894	0.9314	0.8346	0.9974	>0.9999
-3/-7. nap vs. +14. nap	0.0279	0.9047	>0.9999	0.9996	>0.9999
0. nap vs. +7. nap	0.5354	0.8589	0.9104	0.9989	>0.9999
0. nap vs. +14. nap	0.0755	0.8238	0.9998	>0.9999	>0.9999
+7. nap vs. +14. nap	0.7583	>0.9999	0.8552	>0.9999	0.594

	A2B	FA2	M7b	A4	FA2[3]G1
kontroll vs. -3/-7. nap	<0.0001	0.0006	0.1235	0.4163	0.0099
kontroll vs. 0. nap	0.0001	0.0137	0.0001	0.0158	0.0111
kontroll vs. +7. nap	0.0034	<0.0001	0.0125	0.0699	0.0135
kontroll vs. +14. nap	<0.0001	0.0382	0.8881	0.0024	0.0038
-3/-7. nap vs. 0. nap	0.9928	0.8194	0.7773	>0.9999	>0.9999
-3/-7. nap vs. +7. nap	0.5898	0.9109	>0.9999	>0.9999	>0.9999
-3/-7. nap vs. +14. nap	0.906	0.6907	>0.9999	>0.9999	>0.9999
0. nap vs. +7. nap	0.8348	0.3215	>0.9999	>0.9999	>0.9999
0. nap vs. +14. nap	0.7037	0.9988	0.1746	>0.9999	>0.9999
+7. nap vs. +14. nap	0.1725	0.2297	>0.9999	>0.9999	>0.9999

	A2G2	A2BG2	FA2G2	FA2BG2
kontroll vs. -3/-7. nap	0.0004	0.4809	0.0513	0.0062
kontroll vs. 0. nap	0.0007	0.0301	0.0012	0.0012
kontroll vs. +7. nap	0.0011	0.1386	0.0176	0.0096
kontroll vs. +14. nap	0.3979	0.1742	0.0233	0.0216
-3/-7. nap vs. 0. nap	>0.9999	>0.9999	>0.9999	>0.9999
-3/-7. nap vs. +7. nap	>0.9999	>0.9999	>0.9999	>0.9999
-3/-7. nap vs. +14. nap	0.6738	>0.9999	>0.9999	>0.9999
0. nap vs. +7. nap	>0.9999	>0.9999	>0.9999	>0.9999
0. nap vs. +14. nap	0.9141	>0.9999	>0.9999	>0.9999
+7. nap vs. +14. nap	>0.9999	>0.9999	>0.9999	>0.9999

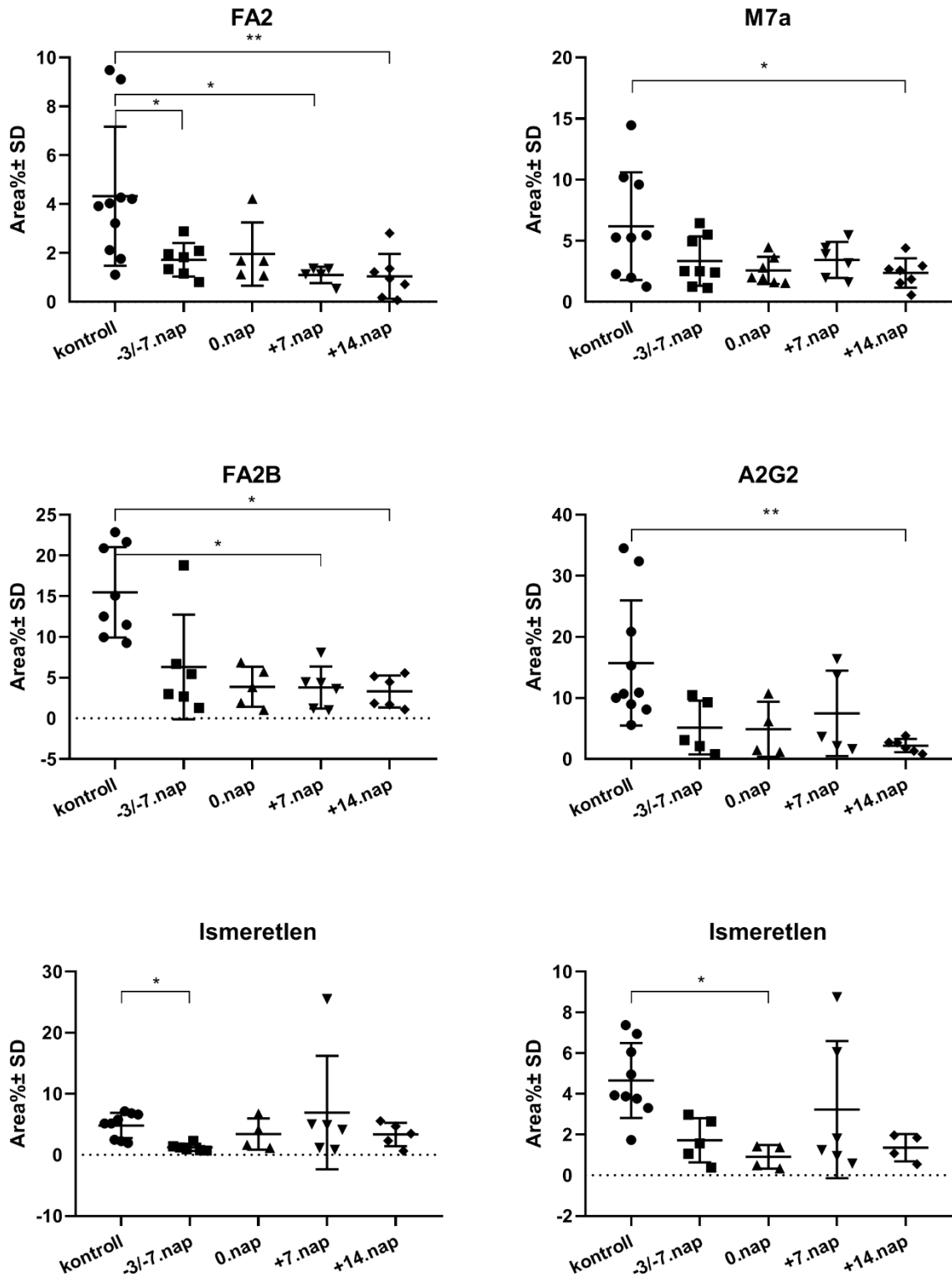
26. táblázat: IgA N-glikán struktúrák összehasonlítása a szérumban a kontroll csoport és az APSCT négy meghatározott időpontja között Tukey-teszttel

A különbséget szignifikánsnak tekintettük, amennyiben a $p \leq 0.05$ volt.

5.4.4 Kontroll és APSCT-n áteső betegek nyál IgA totál N-glikán profiljának összehasonlítása

A nyálban 6 olyan N-glikán struktúrát azonosítottunk, amelyek szignifikáns változást mutattak a kontroll csoport és a transzplantáció valamely vizsgált időpontja között (27. táblázat). Egy struktúra sem mutatott változást a peritranszplantációs periódusban az APSCT két meghatározott időpontja között (39. ábra). A nyálminták esetében a főkomponens-analízis során a két főkomponens tengely 21.14%-nak illetve 35.55%-nak adódott, mely a teljes adathalmaz 56.56 %-át fedte le, és így nem élesen elhatároltan, de még jól láthatóan elkülöníthető egymástól a kontroll-és a betegcsoport; a kontrollcsoport 1.000 határérték fölé esik. A transzplantáció 4 meghatározott időpontja a nyálminták esetében sem volt elkülöníthető (40.b ábra).

A szérumban és a nyálban lévő N-glikán struktúrák összehasonlításakor a nyálban a neutrális és mannozilált struktúrák aránya magasabb volt, mint a szérumban.



39. ábra: Az autológ perifériás őssejt-transzplantáció (APSCT) alatt a nyálban szignifikáns változást mutató 6 IgA N-glikán struktúra. A rövidítéseket az oxfordi nomenklatura szerint alkalmaztuk (323). (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$)

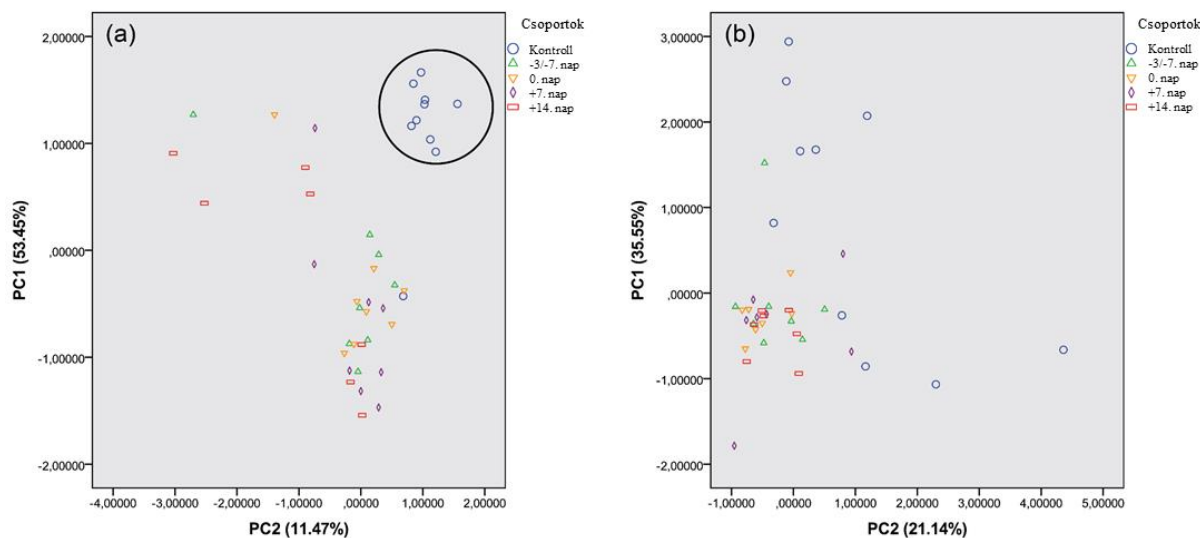
SD standard deviáció (standard deviation)

	FA2	M7a	FA2B	A2G2	Ismeretlen
kontroll vs. -3/-7. nap	0.0377	0.1754	0.1419	0.0836	0.017
kontroll vs. 0. nap	0.1232	0.0613	0.0523	0.1095	>0.9999
kontroll vs. +7. nap	0.0165	0.2695	0.0109	0.2522	>0.9999
kontroll vs. +14. nap	0.0054	0.0428	0.0109	0.0096	>0.9999
-3/-7. nap vs. 0. nap	0.9993	0.9773	>0.9999	>0.9999	>0.9999
-3/-7. nap vs. +7. nap	0.9723	>0.9999	>0.9999	0.985	0.5102
-3/-7. nap vs. +14. nap	0.9476	0.9473	>0.9999	0.9587	>0.9999
0. nap vs. +7. nap	0.9346	0.974	>0.9999	0.9818	>0.9999
0. nap vs. +14. nap	0.8952	0.9999	>0.9999	0.9769	>0.9999
+7. nap vs. +14. nap	>0.9999	0.9446	>0.9999	0.7404	>0.9999

	Ismeretlen
kontroll vs. -3/-7. nap	0.0939
kontroll vs. 0. nap	0.0336
kontroll vs. +7. nap	0.6541
kontroll vs. +14. nap	0.0747
-3/-7. nap vs. 0. nap	0.9721
-3/-7. nap vs. +7. nap	0.7224
-3/-7. nap vs. +14. nap	0.9987
0. nap vs. +7. nap	0.3935
0. nap vs. +14. nap	0.9976
+7. nap vs. +14. nap	0.5993

27. táblázat: IgA N-glikán struktúrák összehasonlítása nyálban a kontroll csoport és az APSCT négy meghatározott időpontja között Tukey-tesztel.

A különbséget szignifikánsnak tekintettük, amennyiben a $p \leq 0.05$ volt.



40. ábra: A szérumban (a) és nyálban (b) IgA totál N-glikán profil változásához tartozó értékek főkomponens-analízise (PC-principal component analysis) a kontroll csoportban és a betegcsoportban a transzplantáció 4 meghatározott időpontjában.

A szimbólumok jelentései a jobb felső sarokban találhatóak.

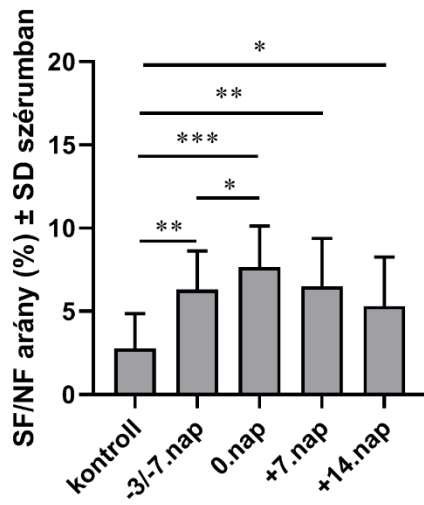
5.4.5 A szialsavas és neutrális glikánok arányának vizsgálata szérumban és nyálban

A szialsavas és neutrális glikánok arányát (SF/NF ratio) három lehetséges forgatókönyv szerint vizsgáltuk (a szérumban, a nyálban és mindkettőben megjelenő közös, ún. 'overlapping' struktúrák szerint) mind a kontroll csoportban, mind pedig a transzplantáció négy meghatározott időpontjában. Ez az arány a szérumban az APSCT minden vizsgált időpontjában szignifikánsan magasabb volt, mint a kontroll csoportban ($p=0.002$; $p=0.001$; $p=0.002$; $p=0.043$). A transzplantáció -3/-7. napja és a 0. nap között szintén szignifikáns változást mutatott ($p=0.05$). Az SF/NF ratio a nyálban az APSCT során a befejezés napján és a transzplantáció napján volt szignifikánsan magasabb a kontroll csoporthoz viszonyítva ($p=0.021$; $p=0.009$). Átfedők struktúrák esetében az arány a szérumban a transzplantáció mind a 4 időpontjában szignifikánsan magasabb volt ($p<0.001$; $p<0.001$; $p<0.001$; $p=0.006$), míg a transzplantáció napjához képest a +14. napra szignifikáns csökkenés volt észlelhető ($p=0.036$) (41. ábra, 28. táblázat).

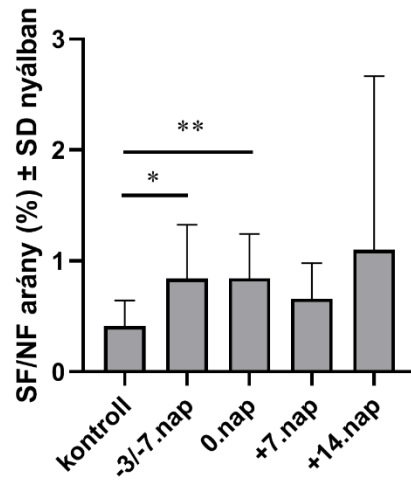
Nyál minták					
Csoport	Kontroll	-3/-7. nap	0. nap	+7. nap	+14. nap
SF/NF arány	0.38	0.74	0.70	0.57	0.64
átlag % / %	27.63/72.37	42.54/57.46	41.12/58.88	36.16/63.84	39.12/60.88
Szérum minták					
SF/NF arány	2.24	5.68	7.12	5.56	3.96
átlag % / %	69.12/30.88	85.03/14.97	87.68/12.32	84.75/15.25	79.82/20.18
Átfedő struktúrák					
Nyál minták					
Csoport	Kontroll	-3/-7. nap	0. nap	+7. nap	+14. nap
SF/NF arány	0.61	0.59	0.79	0.72	0.80
átlag % / %	38.03/61.97	37.11/62.89	44.01/55.99	41.93/58.07	44.57/55.43
Szérum minták					
SF/NF arány	2.15	11.27	13.85	12.27	5.30
átlag % / %	68.25/31.75	91.85/8.15	93.26/6.74	92.46/7.54	84.13/15.87

28. táblázat: A szialsavas és neutrális IgA totál N-glikán struktúrák (SF/NF) arányának változása a kontroll csoportban és az APSC T négy vizsgált időpontjában nyálban, szérumban és átfedő struktúrák esetén.

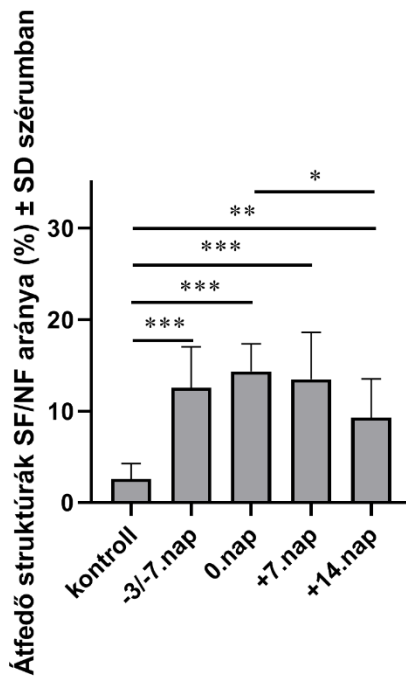
(a)



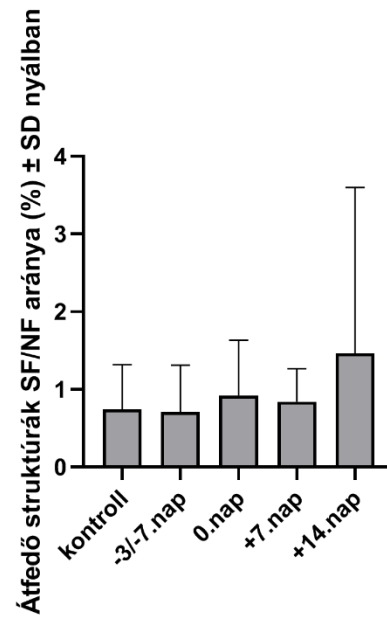
(b)



(c)



(d)

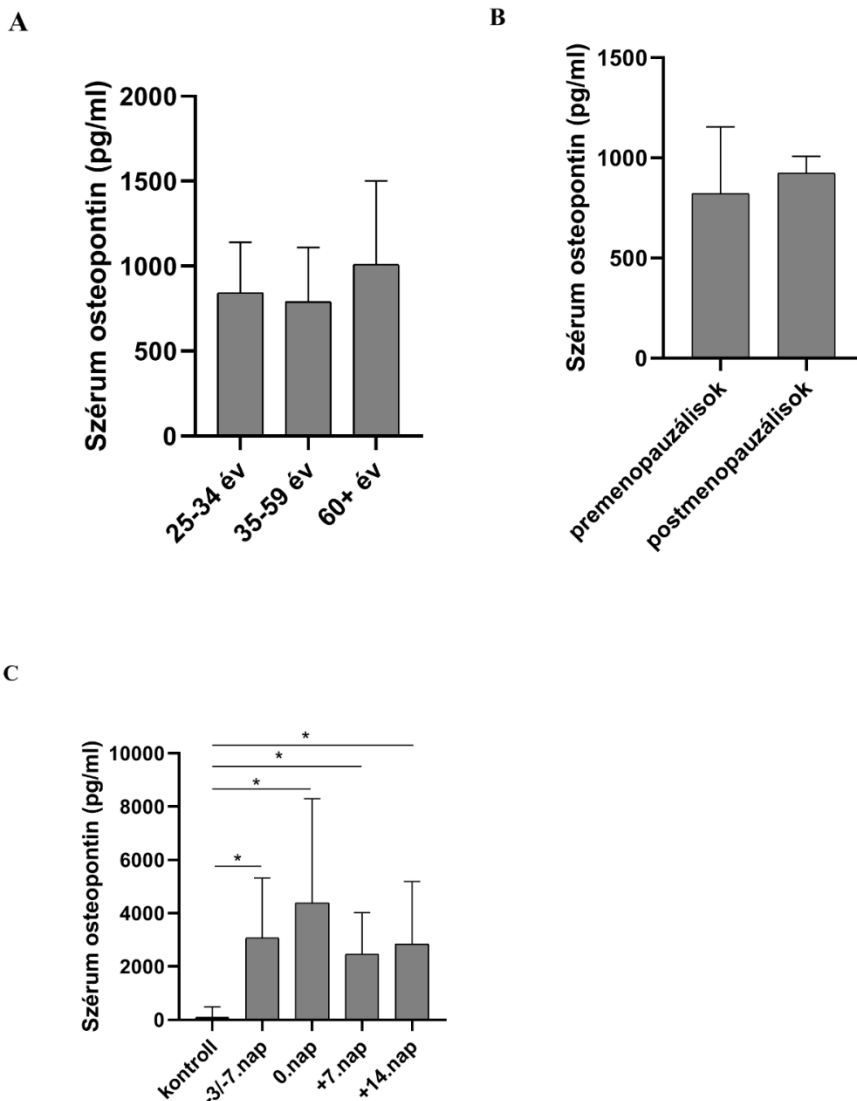


41. ábra: A szialosav és neutrális IgA totál N-glikán struktúrák (SF/NF) arányának változása a kontroll csoportban és az APSCT négy vizsgált időpontjában szérumban (a), nyálban (b) és átfedő struktúrák esetén (c,d). (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$)
SD standard deviáció (standard deviation)

5.5 Osteopontin vizsgálata

5.5.1 Szérum osteopontin szint alakulása a vizsgált kontroll csoportban és APSCT-n áteső betegek körében

A kontroll csoportokban a szérum OPN szintekben sem az egyes korcsoportok, sem a hormonális státusz alapján a pre- és postmenopauzális csoportok között nem találtunk szignifikáns különbséget. Ugyanakkor az APSCT során mind a 4 vizsgált időpontban jelentős overexpresszió volt megfigyelhető a kontroll csoporthoz képest ($p=0.013$, $p=0.02$, $p=0.011$, $p=0.028$) (42. ábra).



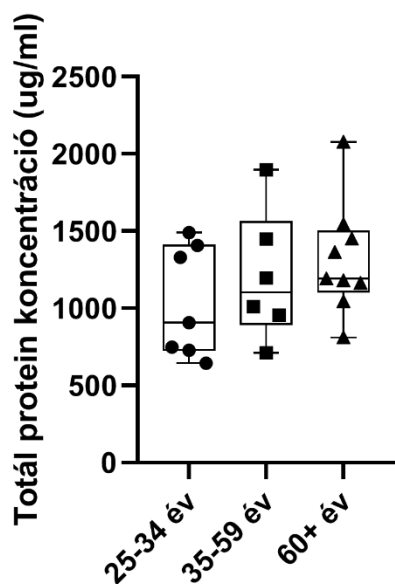
42. ábra: Szérum osteopontin koncentrációk a kontroll csoportban átlagéletkor (A) és hormonális (B) státusz alapján, valamint a transzplantáció négy vizsgált időpontjában (C). A mintavételek első napja a kondicionáló kezelések megkezdésének

napja (myeloma multiplex esetén melphalan adása a -3. napon, limfómában BEAM kondicionálás a -7. naptól). (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$)

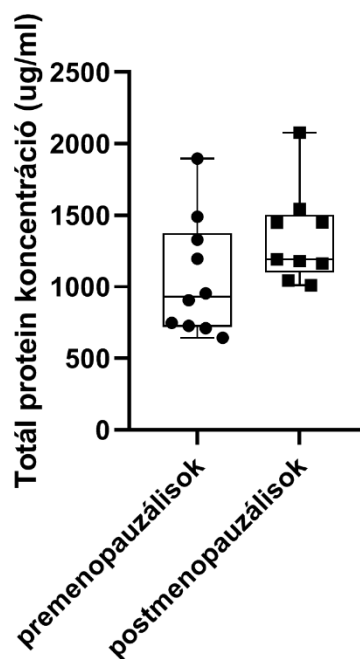
5.5.2 Nyál osteopontin szint alakulása a vizsgált kontroll csoportban és APSCT-n áteső betegek körében

A nyál OPN szintje szignifikánsan alacsonyabb volt az idősödő (60+ év) korcsoportban, mint a középkorú (35-59 év) illetve a fiatal felnőtt (25-34 év) korcsoportban ($p=0.001$, $p=0.01$), míg nem igazolódott számottevő különbség a fiatal felnőtt és középkorú csoport között ($p=0.305$). A premenopauzális csoportban a postmenopauzális kontrollhoz képest a nyál OPN szintje szignifikánsan magasabb volt ($p=0.001$). A nyálban mért totál protein koncentráció sem életkor, sem hormonális státusz alapján nem mutatott különbséget a kontroll csoportok között. (43. ábra). Az OPN-totál protein koncentráció arány (normalizált OPN koncentráció) az idősödő korcsoportban mind a középkorú, mind a fiatal felnőtt csoporthoz képest jelentősen alacsonyabb volt ($p=0.003$, $p=0.012$). Nem volt szignifikáns különbség a középkorú és a fiatal felnőtt csoport között ($p=0.945$), ugyanakkor a postmenopauzális csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a premenopauzálishoz képest ($p < 0.001$), összhangban az abszolút, nem normalizált OPN szintek változásával (44. ábra). Ez arra enged következtetni, hogy a detektált OPN szint csökkenés nem a totál protein koncentráció csökkenésének következménye. Az APSCT alatt a +7. napon a kontrollhoz ($p=0.011$), míg a +14. napon a kontrollhoz ($p=0.034$) valamint a befekvés és a transzplantáció napjához ($p=0.039$, $p=0.011$) képest volt szignifikáns mértékű emelkedés megfigyelhető az OPN mennyiségében (45. ábra).

A

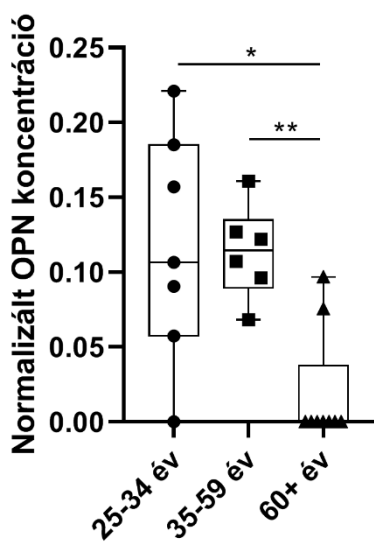


B

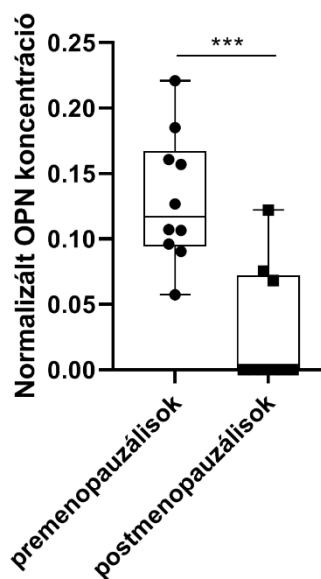


43. ábra: A nyálban mért totál protein koncentrációk a kontroll csoportban átlagéletkor (A) és hormonális státusz (B) alapján. A kis fekete konfigurációk (pontok, négyzetek, háromszögek) az egyéni betegadatokat jelölik, a box plotok pedig az átlagértékeket.

A



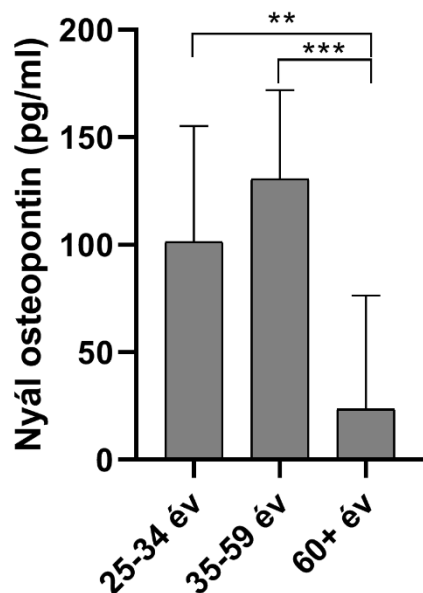
B



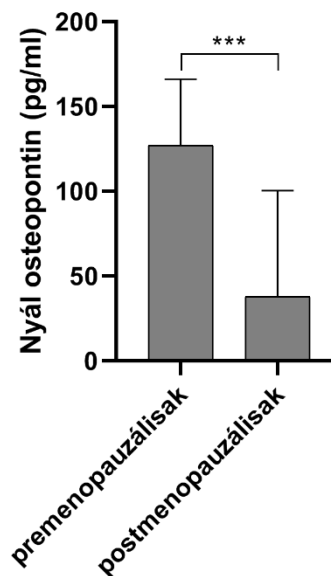
44. ábra: Normalizált osteopontin koncentrációk nyálban a kontroll csoportban átlagéletkor (A) és hormonális státusz (B) alapján. A kis fekete konfigurációk (pontok,

négyzetek, háromszögek) az egyéni betegadatokat jelölik, a box plotok pedig az átlagértékeket. (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$).

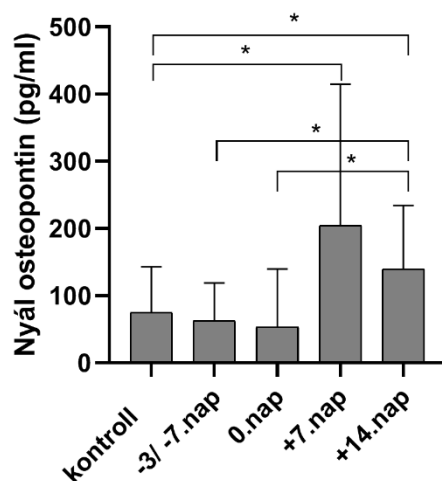
A



B



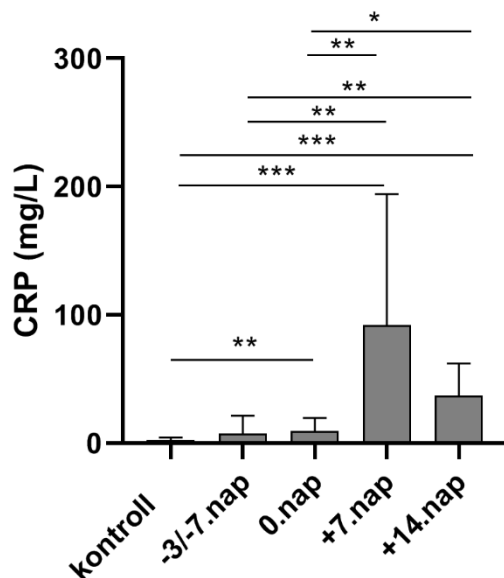
C



45. ábra: Nyál osteopontin koncentrációk a kontroll csoportban átlagéletkor (A) és hormonális (B) státusz alapján, valamint a transzplantáció négy vizsgált időpontjában (C). A mintavételek első napja a kondicionáló kezelések megkezdésének napja (myeloma multiplex esetén melphalan adása a -3. napon, lymphómában BEAM kondicionálás a -7. naptól). (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$)

5.5.3 CRP szint változása az APSCT alatt

A +7. és +14. napon a szérumban a CRP szint szignifikánsan magasabb volt mind a kontrollhoz, mind a befekvés és a transzplantáció napjához viszonyítva ($p=0.0002$, $p=0.0001$, $p=0.005$, $p=0.008$, $p=0.005$, $p=0.011$). További szignifikáns különbség volt a kontroll csoport és a transzplantáció napja között ($p=0.0026$) (46. ábra).



46. ábra: CRP szint változása az APSCT alatt

5.5.4 További korreláció analízisek eredményei

Szignifikáns negatív korreláció igazolódott mind a nyál, mind a szérumban az OPN szintek és az OM súlyossága között APSCT alatt ($r=-0.791$, $p=0.019$; $r=-0.973$, $p=0.001$). A nyál P4 szint szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a nyálban mért OPN szinttel a postmenopauzális kontroll csoportban (45) ($r=0.944$, $p=0.001$). Sem a transzplantációt megelőző LDH értékek, sem az előkezelési idő nem mutatott szignifikáns összefüggést a szérumban az OPN mennyiségével a befekvés napján. Nem találtunk szignifikáns összefüggést az OPN szintek és a beadott őssejtek mennyisége, az őssejtek életképessége és a viabilis sejtek valamint a mononuklearis sejtek mennyisége között a transzplantáció napján. A CRP szint szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a szérumban az OPN szinttel a +14. napon ($r=0.700$, $p=0.036$).

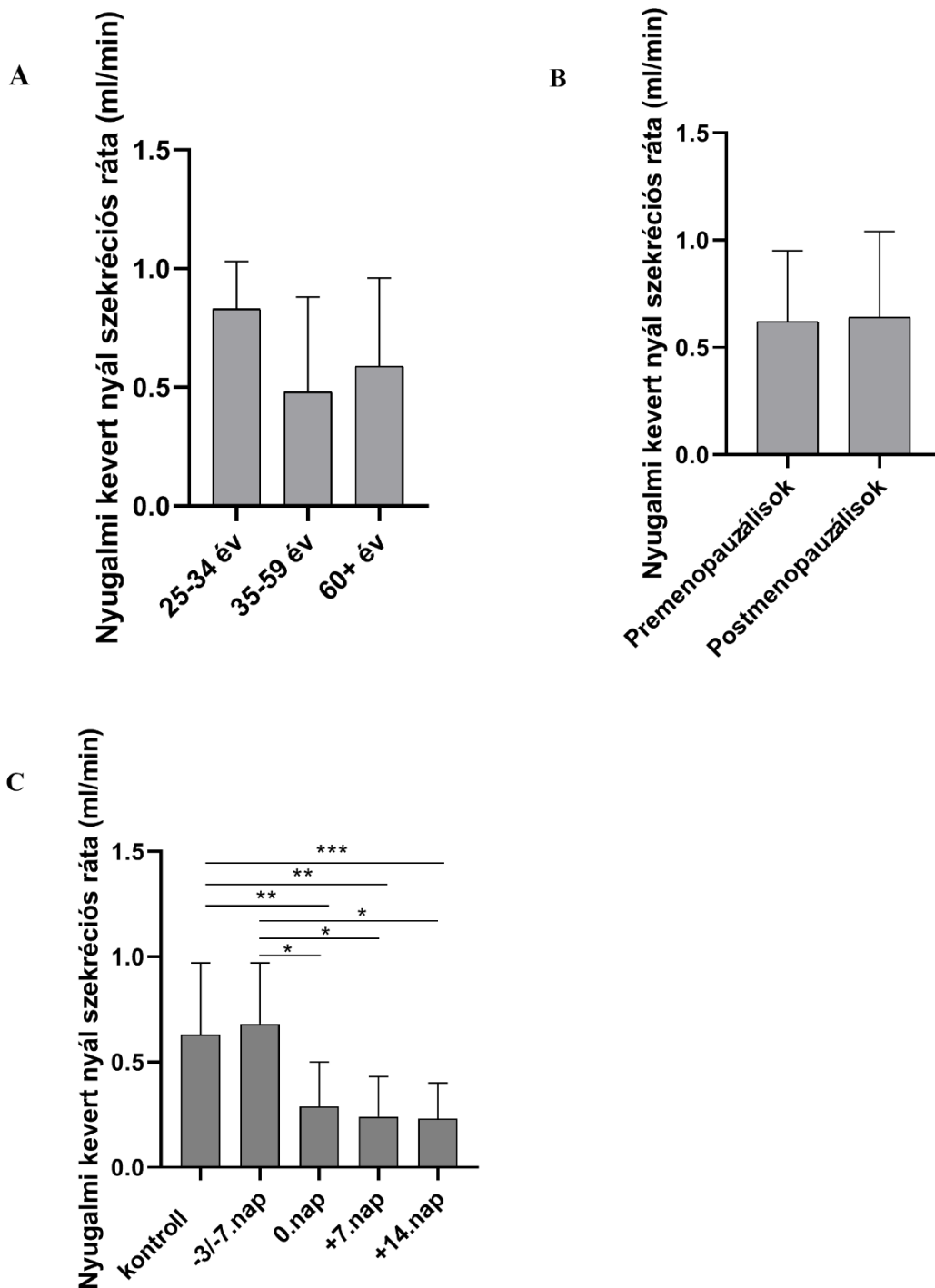
5.6 Nyugalmi kevert nyál mennyiségének változása az APSCT során

A prospektív vizsgálatunk mindhárom részében a változó esetszámokkal, mind a kontroll, mind a transzplantált csoportban meghatároztuk a nyugalmi kevert nyál mennyiségét, valamint vizsgáltuk a változását az APSCT 4 meghatározott időpontjában, és összefüggését az OM-szel és további más, vizsgált paraméterekkel.

A hormonális vizsgálatok során nem találtunk szignifikáns különbséget a 7 pre- és 7 postmenopauzális kontroll páciens között ($p=0.628$). Az APSCT alatt a transzplantáció napján, a +7. és +14. napon mind a befekvés napjához képest ($p=0.043$, $p=0.043$, $p=0.043$), mind pedig a pre-és postmenopauzális csoporthoz ($p=0.004$, $p=0.004$, $p=0.004$); ($p=0.048$, $p=0.030$, $p=0.018$) képest szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető. Szignifikáns pozitív korreláció ($p=0.008$, $r=0.928$) igazolódott továbbá a szérum E2 szint és a nyugalmi kevert nyál mennyisége között a premenopauzális csoportban.

Az előzőekhez hasonlóan az IgA vizsgálatok során is úgy találtuk, hogy remisszióban nem volt szignifikáns a nyugalmi kevert nyál csökkenése a kontrollhoz képest. Ugyanakkor APSCT alatt a 0., +7. és +14. napon mind a kontrollhoz ($p=0.008$; $p=0.004$; $p=0.001$), mind a befekvés napjához ($p=0.012$; $p=0.012$; $p=0.012$) viszonyítva szignifikánssá vált a csökkenés mértéke. (37.c ábra). Továbbá szignifikáns negatív korreláció igazolódott a nyugalmi kevert nyál szekréciós rátája és a kialakult OM súlyossága között ($r=-0.3622$; $p=0.0416$) (37.f ábra).

Az OPN vizsgálatok során a kizárásra került 7 páciensen kívül a teljes kontroll csoportot vizsgáltuk korcsoportonként és hormonális státusz alapján is. A kontroll csoporton belül ezek alapján szignifikáns különbséget az egyes csoportok között a nyugalmi kevert nyál mennyiségének vonatkozásában nem találtunk. A korábbi eredményekkel összehangban a transzplantáció napjától a hazabocsájtásig a nyugalmi kevert nyál mennyisége szignifikánsan csökkent a befekvés napjához és a kontrollhoz viszonyítva is ($p=0.008$, $p=0.004$, $p=0.001$; $p=0.012$, $p=0.012$, $p=0.012$) (47. ábra). Továbbá szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a nyál OPN és P4 szint között a postmenopauzális kontroll csoportban.



47. ábra: Nyugalmi kevert nyál szekréciós rátája a kontroll csoportban átlagéletkor (A) és hormonális (B) státusz alapján, valamint a transzplantáció négy vizsgált időpontjában (C). A mintavételek első napja a kondicionáló kezelések megkezdésének napja (myeloma multiplex esetén melphalan adása a -3. napon, limfómában BEAM kondicionálás a -7. naptól). (*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001)

5.7 Orális és perifériás vér engraftment viszonyának vizsgálata

Vizsgálatunk során 8 APSCT-n áteső betegünkönél minden nap meghatároztuk mind a perifériás vérben, mind pedig a nyálban az összfehérvérsejt számot és a fehérvérsejt alosztályok abszolút értékét és százalékos megoszlását, így az oral mucosal neutrophil count (OMNC) és az abszolút neutrophil granulocytá (ANC) értékeket is. Ezeket összehasonlítottuk az APSCT négy meghatározott időpontjában. Míg a vizsgált perifériás vér elemei a transzplantáció mind a 4 meghatározott időpontjában (-3/-7. nap; 0.nap; +7.nap; +14.nap) szignifikáns változást mutattak a kontrollhoz képest, a nyálban lévő fehérvérsejtek, illetve thrombocyták csak a +7. napon ($p=0.005$; $p=0.034$) (29. táblázat).

	-3/-7. nap	0. nap	+7. nap	+14. nap
Nyál			OWBC ($p=0.005$) OPLT ($p=0.034$)	
Perifériás vér	WBC ($p=0.003$) PLT ($p=0.023$) ANC % ($p=0.010$) Ly % ($p=0.001$) Ly A ($p=0.004$)	WBC* PLT* ANC %* Mo %* MoA ($p=0.048$) Ly A*, Ly %* Ba% ($p=0.012$) Eo %*, EoA ($p=0.038$)	WBC* PLT* ANC A*, ANC %* Mo A*, Mo %* Ly A*, Ly %* Eo A*, Eo %* Ba A*, Ba %*	PLT* Mo A ($p=0.11$) Ly %* Ly A ($p=0.022$) Eo A*, Eo %*

29. táblázat: Az APSCT négy meghatározott időpontjában a perifériás vérben és a nyálban szignifikánsan változó fehérvérsejtek és vérlemezők (%-os megoszlás és abszolút érték) (* $p<0.0001$)

ANC abszolút neutrophil granulocyták száma (abszolút neutrophil count) Ba basophil granulocyták Eo eosinophil granulocyták Ly lymphocyták Mo monocyták OPLT orális thrombocyták száma OWBC orális összfehérvérsejt szám PLT thrombocyták %: százalékos megoszlás A: abszolútérték

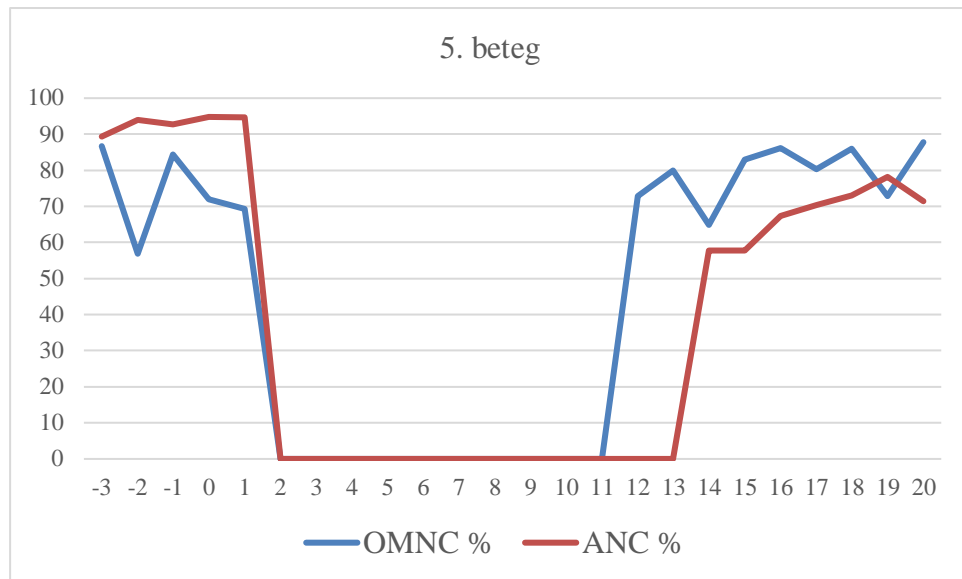
Ezek ismeretében meghatároztuk az engraftmentek kialakulási idejét. Az oralis engraftment (OE) átlagos kialakulási ideje 14.14 ± 5.815 , a perifériás vér engraftmenté (BE) 12.13 ± 2.532 nap volt. Az OE, illetve a BE közti időbeli különbség 3 esetben alakult az irodalmi adatoknak megfelelően az általunk vizsgált betegcsoportban: az 5., a 7., valamint a 8. APSCT-n áteső beteg esetében (30. táblázat).

TX	OE	BE
1.BETEG	25	12
2.BETEG	-	11
3.BETEG	12	11
4.BETEG	19	17
5.BETEG	12	14
6.BETEG	12	10
7.BETEG	8	9
8.BETEG	11	13

30. táblázat: Az oralis és perifériás vér engraftment idők a vizsgált betegcsoportban

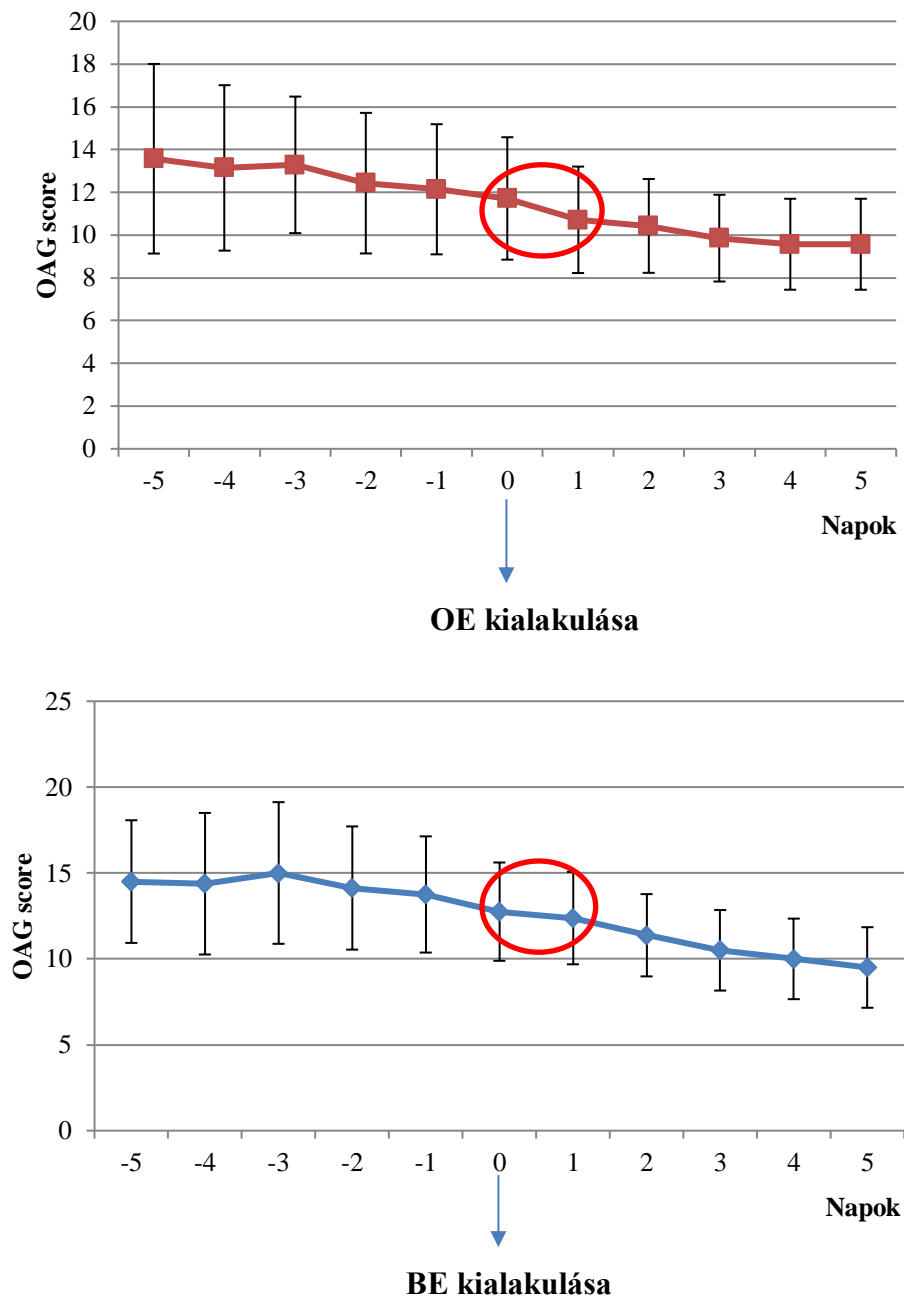
A zölddel jelölt betegek esetében az OE kialakulási ideje a vártnak megfelelően rövidebb volt, mint a BE

BE perifériás vér engraftment (blood engraftment) *OE* oral engraftment



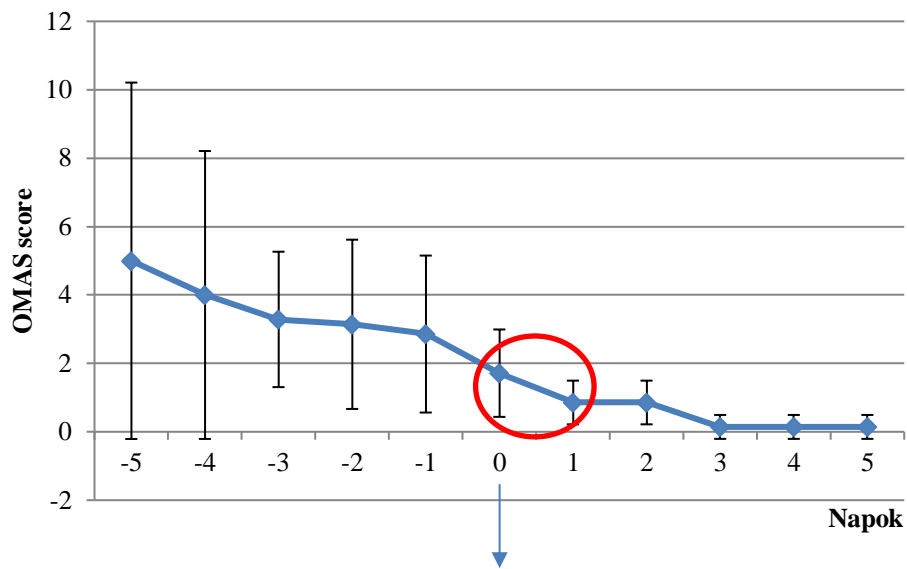
48. ábra: Az OMNC és ANC százalékos arányának alakulása az APSCT alatt az 5. beteg esetében. Az OE a +11. napon, míg a BE a +13. napon alakult ki. A citopénia hatására kialakuló orális neutropénia fennállása rövidebb, mint a perifériás vérben
 ANC abszolút neutrophil granulocytá szám (absolute neutrophil count)
 OMNC orális mucosális neutrophil szám (oral mucosal neutrophil count)

Következő lépésben figyelembe véve, hogy az egyes score-ok szenzitivitása különböző, az OM kétféle alternatív pontozásos skála (OAG, OMAS) valamint a WHO javaslata alapján klasszifikált fokát összevetettük az OE és BE kialakulásával. Megfigyeltük, hogy az OE illetve BE kialakulása után, az OM súlyossága gyors javulási tendenciát mutat, mely az OE esetében hamarabb megtörténik és nagyobb mértékű. Az egyes görbék adta különbségek hangsúlyozzák az egyes skálák szenzitivitása közti különbséget is.

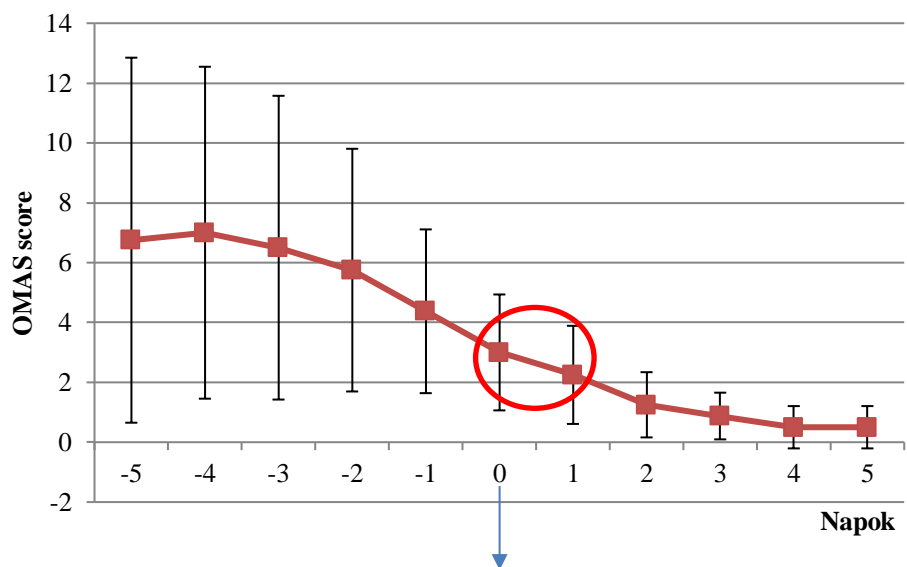


49. ábra: Az OE és BE kialakulása az OAG függvényében. Az engraftment kialakulásával (itt 0. napként jelölve), a mucositis súlyosságát jelölő score-ok csökkenést mutatnak. A görbék meredekségéből látható az OE és a BE kialakulásának hatása az OM fokát jelölő score-ra.

BE perifériás vér engraftment (blood engraftment), *OAG* oral assessment guide, *OE* oral engraftment, *OM* oralis mucositis



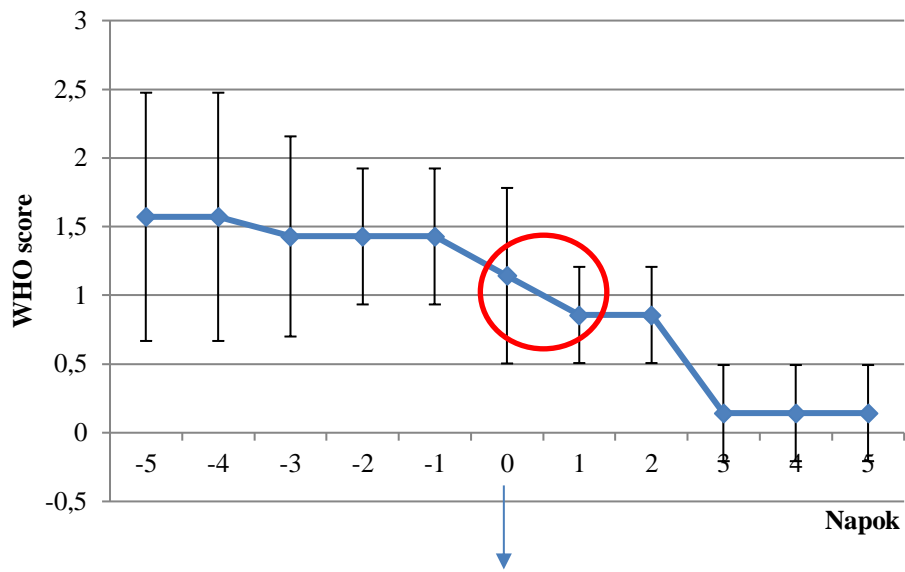
OE kialakulása



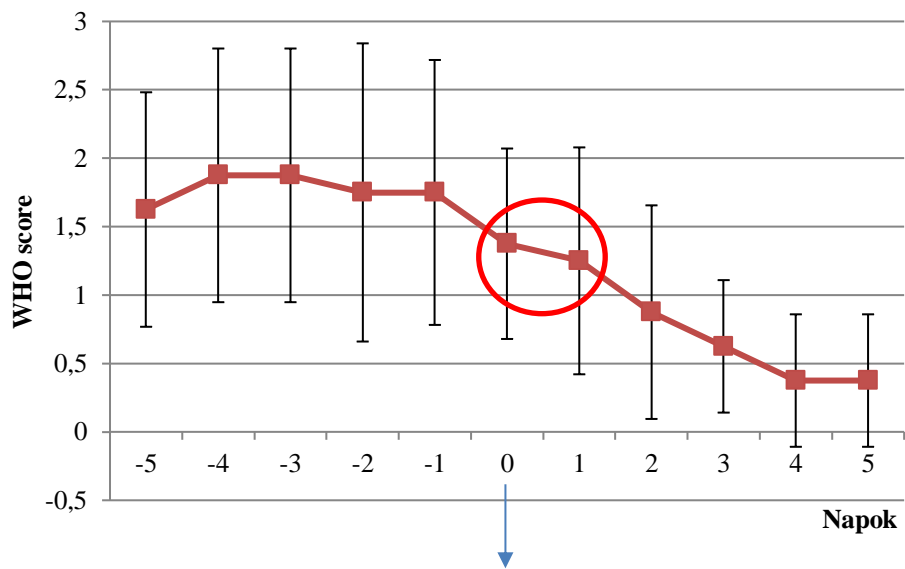
BE kialakulása

50. ábra: AZ OE és BE kialakulása az OMAS függvényében

BE perifériás vér engraftment (blood engraftment), *OE* oral engraftment, *OM* orális mucositis, *OMAS* Oral Mucositis Assessment Scale



OE kialakulása



BE kialakulása

51. ábra: AZ OE és BE kialakulása a WHO score függvényében

BE perifériás vér engraftment (blood engraftment), *OE* oral engraftment

6 Megbeszélés

Jelen értekezésnek két nagyobb egységét különíthetjük el. Az elsőben 4 év alatt autológ HSCT-n áteső 192 beteg adatainak retrospektív analízisét végeztük el. Az így kapott elsődleges és másodlagos eredmények alapján terveztük meg a másik nagyobb egységet képező prospektív vizsgálat hormonális analízist célzó részét. A prospektív vizsgálat további részeiben többek között vizsgáltuk a szérum és nyál szekretoros IgA valamint az osteopontin jelentőségét az OM kialakulásának vonatkozásában mucosalis immunitásban betöltött szerepük alapján. Figyelembe véve az e tekintetben még kevés, de ígéretes irodalmi adatot, vizsgáltuk az orális és perifériás vér engraftment viszonyát is (31. ábra). Fenti vizsgálatok eredményeit az alábbiakban magyarázzuk.

6.1 A női nem független prognosztikus szerepe az APSCT során kialakuló orális mucositisben

Az orális mucositis multifaktoriális etiopatogenezisű kórkép (12. ábra). Számos klinikai tanulmány, kutatás történt ezidáig a hatékony megelőzés, kialakulása esetén pedig a súlyosságának redukálása érdekében, korlátozott eredményekkel. Az elmúlt években a kutatások részben új irányt vettek, és az orális mucositis nagyobb hangsúllyal újra a fókuszba került (7). Ennek az új tendenciának a részeként az OM rizikótényezőinek behatóbb vizsgálata számos más kórképhez (mint pl. a szájüregi daganatokhoz) hasonlóan, ismét célzott lett. A rizikótényezők feltérképezése céljából végzett retrospektív analízisünk során a neutrophil engraftment mind a limfómás, mind a myelomás csoportban több korábbi tanulmánnyal egybecsengően független prognosztikus faktornak bizonyult az ulceratív mucositis kialakulásának vonatkozásában, míg a női nem csak a limfómások körében. A retrospektív adatelemzés során kapott legfontosabb eredményeinket az alábbiakban értelmezzük, hangsúlyozva, hogy a női nem prediktív szerepét többek között azért is emeltük ki, mert annak magyarázatára ezidáig nem számottevő törekvések voltak csupán.

6.1.1 A szérum LDH prognosztikus értéke ulceratív mucositisben

A transzplantáció előtti szérum LDH érték jól tükrözi a még meglévő tumortömeget, így prognosztikai szerepe jelentős. Huang 2016-ban nem-metasztatikus oropharyngealis carcinómában (OPC) szenvedő betegek körében vizsgálta a szérum LDH sugárkezelés előtti prognosztikai értékét (328). Eredményei alapján a HPV+ OPC betegek körében az emelkedett

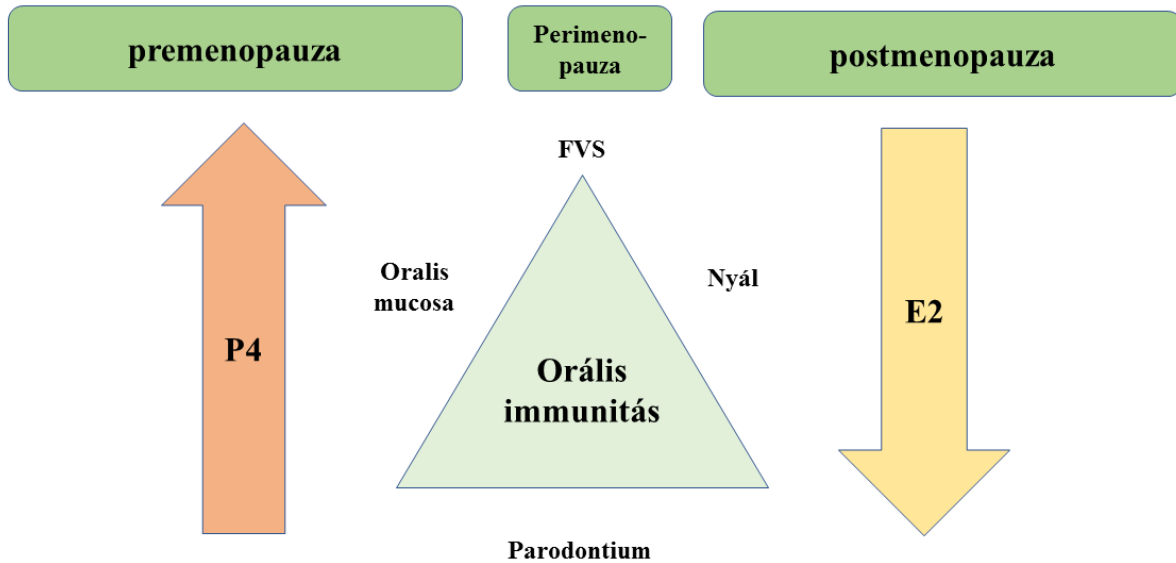
szérum LDH túlélés vonatkozásában független prognosztikai faktornak bizonyult (328). Saját vizsgálati eredményeink azt mutatták, hogy bár nem szignifikáns mértékben, de a transzplantáció előtti emelkedett LDH értékek mellett az ulceratív mucositis nagyobb valószínűséggel fordul elő ($p=0.067$), mely így negatív prognosztikai szerepe mellett szól.

6.1.2 A neutrophil engraftment és az oralis mucositis kapcsolata

A neutrophil granulocytáknak alapvető szerepe van a fertőzésekkel szembeni védekezésben és a sebgyógyulás támogatásában (74), míg a thrombocyták hozzájárulnak a sérüléseket illetve a gyulladást követő szöveti remodellinghez (329). Az őssejtek optimális időben történő megtapadása és szaporodása azaz a neutrophil és a trombocytá engraftment kialakulása esszenciális az OM rizikójának és súlyosságának csökkentésében. Korábbi tanulmányok részletesen szóltak az OM és a neutrophil engraftment kapcsolatáról megerősítve az általunk is kapott eredményeket, miszerint a mucositis fennállási ideje és a neutrophil engraftment kialakulása között pozitív korreláció van (330). Megfigyelték például, hogy redukált dózisu metotrexát (MTX) alkalmazása mellett allogén HSCT-n áteső betegek körében a neutrophil engraftment idő csökkent és a mucositis ezzel párhuzamosan gyorsabban gyógyult, mint a korábbi, standard dózisu MTX adása mellett (330). Figyelembe véve az eritropoetin (EPO) antiinflammatorikus, antioxidáns és sebgyógyulást segítő hatását vizsgálták az EPO tartalmú szájbölgögetők hatását autológ HSCT-n átesett betegek körében. Mind az OM incidenciája, fennállási ideje, mind pedig a maximális és átlagos OM score szignifikánsan rövidebb volt az alkalmazása mellett, mint az öblögetőt nem használók körében, ugyanakkor sem a perifériás vér neutrophil, sem a trombocytá engraftmentre nem volt szignifikáns hatással (109). Ez a tanulmány megerősíti a lokális tényezők szerepét az OM etiológiájában és sugallja a helyi, oralis immunitás behatóbb vizsgálatának szükségességét. Emellett szólnak azok a korábban már említett és a későbbiekben még általunk is behatóbban részletezett értekezések is, melyek az oralis és perifériás vér neutrophil engraftment viszonyát vizsgálják. Több tanulmány is egybecsengően igazolta, hogy az oral engraftment korábban jelzi az őssejtek megtapadását és felépülését, mint a perifériás vér engraftment ugyanakkor az oralis mucositisnek is érzékenyebb indikátora valamint jobban tükrözi a helyi, szöveti védekezőképességet is (75,76,314). Hangsúlyozzák továbbá az individuális lokális neutrophil pool jelentőségét és további vizsgálatának szükségességét az OM kialakulásában és súlyosságának csökkentésében a perifériás vér engraftmenttől bizonyos mértékig függetlenül (76).

6.1.3 A női nem prediktív szerepe

A női nem prediktív szerepét korábban szintén több tanulmány igazolta (331,332), de annak behatóbb magyarázatára, átgondolására ezidáig nem került sor. Egyes értelmezések magyarázatként a nőknél nagyobb testfelszín (BSA – body surface area) mellett testtömeg-kilogrammonként alkalmazott nagyobb dózisú kemoterápia hatását feltételezik (55). Más vizsgálatok a női nem citotoxicitással és az orális mucositis kialakulásával szembeni fokozott érzékenységét a poszttranszlációs modifikációkban észlelt hormon-related különbözőségekkel magyarázzák (56). Saját retrospektív vizsgálatunkban a súlyos, ulceratív mucositis szignifikánsan gyakrabban alakult ki a limfómás nők körében, mint a myelomások között, feltehetőleg részben a hosszabb előkezelési időnek köszönhetően. Ugyanakkor nem találtunk szignifikáns különbséget OM2-4 kialakulásának vonatkozásában a pre-és postmenopauzális csoport között. A női nem etiológiai szerepének háttérében így a hormonális egyensúly olyan irányú megváltozását feltételeztük, melyet jelen esetben postmenopauzában az E2 szintjének fiziológiás csökkenése, míg premenopauzában a transzplantáció előtti és az alatti noretiszteron-acetáttal történő exogén progesztin bevitel jelentett (52. ábra). Ennek további vizsgálata céljából terveztük meg a hormonális analízist célzó prospektív vizsgálatunkat, melynek során mind a kontroll csoportban, mind a betegcsoportban igazoltuk a szérumban E2 szintjének szignifikáns csökkenését postmenopauzában (36.a ábra), ugyanakkor az APSCT +7. napján a postmenopauzális nőbetegek körében a szérumban P4 szintjének szignifikáns emelkedését észleltük (36.c ábra). Figyelembe véve, hogy a nemi hormon receptorok szövetspecifikus lokalizációja miatt ezen hormonok direkt ill. indirekt módon kifejtik hatásukat az orális epitheliumon, a parodontiumon, az orális mikrobiomon, továbbá befolyásolják a termelt nyál mennyiségét és összetételét, valamint az immunrendszer működését, úgy véljük, hogy az észlelt hormonális változások erősen befolyásolják az OM kialakulását. Az alábbiakban ezt részleteiben is áttekintjük, retro-és prospektív vizsgálati eredményeink tükrében.



52. ábra: A hormonális balance megváltozása az APSCT alatt retrospektív adatelemzésünk alapján és annak hatása az orális immunitás főbb pilléreire. Az E2 csökkenése és P4 növekedése hátrányosan befolyásolja az orális homeosztázist. Prospektív vizsgálatunk eredményei alapján nemcsak az E2 fiziológiás csökkenését igazoltuk a szérumban az APSCT alatt postmenopauzában, hanem mind a szérumban, mind a nyálban emelkedett P4 szintet találtunk.

E2 17- β -ösztradiol FVS fehérvérsejt P4 progeszteron

6.1.4 Nemi hormonok hatása az orális epitheliumra

A csökkent ösztrogén szint nyálkahártyára gyakorolt negatív hatása jól ismert. Hiányában az orális epithelium elvékonyodik, atrófizál, a mucosalis integritás és immunitás romlik (333). Ugyanakkor az ösztrogén pótlás és a hormonpótló terápia (hormon replacement therapy-HRT) javítja a mucosalis integritást (247,334,335). Bár a progeszteron receptorok exakt lokalizációja nem ismert, köztudott, hogy a humán orális mucosa megköti a P4-et (243). Emelkedett szintje a mucosalis védekezést hátrányosan befolyásolja, különösen kifejezett ez a hatás immun-kompromittáltakban (251,252,336). Vizsgálatunkban mind a kontroll, mind a betegcsoportban csökkent szérum E2 szint volt detektálható postmenopauzában, míg az APSCT során mind a nyálban, mind a szérumban emelkedett P4 szintet igazoltunk.

6.1.5 Nemi hormonok hatása a parodontiumra és az oralis mikrobiomra

A parodontális szövetek nemi hormonokkal szembeni fokozott érzékenysége szintén ismert és széles körben vizsgált (243). A parodontium a nemi hormonok ingadozásának talán klinikailag legaktívabb színtere. Az ösztrogén fokozza az epitheliális keratinizációt, stimulálja a fibroblasztok és az epitheliális basal sejtek proliferációját a gingivalis szövetekben (242,333). A vaginális flóra hormonális hatásokra (E2 csökkenés) bekövetkező változása a menopauza alatt és összefüggése pl. a vulvovaginalis atrophiával jól ismert, ugyanakkor az oralis mikrobiom hasonló hatásokra bekövetkező változásaira irányuló vizsgálatok még szegényesek (337). Megfigyelték, hogy a postmenopauzában lévő nők esetében a parodontitis prevalenciája szignifikánsan nagyobb a premenopauzában lévő nőkéhez képest (338). A postmenopauzális parodontitis kialakulásában illetve progressziójában elsősorban a *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* és *Prevotella intermedia* etiológiai szerepét hangsúlyozzák, míg HRT alkalmazása mellett ezen parodontopatogének mennyiségének egyértelmű csökkenését figyelték meg a subgingivális plakokban (339,340). Retrospektív vizsgálatunkban résztvevő fertilis nőbetegek a citopénia alatti menstruáció felfüggesztése érdekében noretiszteron-acetát hormonpótlásban részesültek. Ez a szintetikus progesztin csökkenti az epitheliális, gingivális keratinizációt, és kedvez olyan Gram-negatív kórokozók kolonizációjának, mint pl. a *Bacteroides* illetve *Prevotella* specieszek (242). A P4 továbbá fokozza a lokális irritációs tényezőkkel szembeni gyulladással választ, így növeli az OM rizikóját és kialakulása esetén a súlyosságát (242). Klinikai vizsgálatok igazolták továbbá, hogy azon HSCT-n áteső betegek körében, akiknek krónikus gingivitisük és/vagy parodontitiszük van, jelentősen magasabb a bakterémia és az ulceratív mucositis incidenciája (16). Megfigyelték, hogy a preengraftment fázisban kialakuló anaerob véráram fertőzésekért (anaerob blood stream infection-ABI) elsősorban felső gastrointestinális traktus eredetű (*Fusobacterium* és *Porphyromonas* specieszek), míg a postengraftment fázisban kialakuló ABI-ért alsó GI traktus eredetű kórokozók a felelősek (*Bacteroides* és *Clostridium* specieszek) (341). Retrospektív vizsgálatunkban ugyan nem találtunk szignifikáns összefüggést a hemokultúra pozitív esetek és az ulceratív mucositis kialakulása között, további mikrobiológiai vizsgálatokat a megfelelő metodikák megválasztásával mindenképp indokoltnak tartunk. Összességében megállapíthatjuk, hogy a hormonális balance megváltozása (E2 csökkenése és P4 emelkedése) negatív hatással van a fogágyra, kedvez a parodontopatogének elszaporodásának, mely fokozott szerepet játszik a bakterémia és az ulceratív mucositis kialakulásában HSCT alatt.

6.1.6 Nemi hormonok hatása a nyálmirigyekre és a termelt nyálra

A nyál az emberi szervezet egyik legsokoldalúbb biológiai rendszere. Alapvető szerepe van a szájüregi homeosztázis fenntartásában, a nyálkahártya lubrikálásában, a mikroorganizmusokkal szembeni védekezésben. Az oxidatív stressz elleni védekezés elsővonalbeli szereplője. Organikus és anorganikus összetevőinek változása érzékenyen tükrözi a szervezet aktuális állapotát ('mirror of the body'). Diagnosztikus jelentősége kiemelkedő, a szérumhoz képest megkülönböztetett szereppel bír. A szteroid hormonok a nyálból kimutathatóak, szintjük a szérum nem-fehérje kötött, szabad, aktív hormonszintjével korrelál (342,343). Vizsgálatunkban a nyál P4 szintje jól korrelált a szérum P4 szintjével mind az egészséges kontroll, mind a transzplantált csoport esetében (36. ábra). A nyálban az E2 csökkenése ugyanakkor nem érte el a szérumban mért szignifikáns szintet. Az ösztrogén és progeszteron receptorok expressziója a nyálmirigyeken is megfigyelhető. A nyáltermelés és összetevőinek változása így jelentős nemi hormonális szabályozás alatt áll (243,344). Számos tanulmány a nyugalmi kevert nyál szekréciónak csökkenését igazolta postmenopauzában hangsúlyozva egyben a HRT pozitív hatását (345,346), míg más tanulmányok ugyanakkor csak a stimulált nyál csökkenése mellett szóltak (347,348). Jelen vizsgálatunkban nem találtunk szignifikáns különbséget a pre- és postmenopauzális kontroll csoport között a nyugalmi kevert nyál szekréciónak rátájában, de pozitív korrelációt figyeltünk meg a szérum E2 szint és a nyugalmi kevert nyál szekréciónak rátája között premenopauzában. Számos tanulmány igazolta mind a nyugalmi, mind a stimulált nyál szekréciónak csökkenését APSCT alatt a nyál antimikrobiális védekező mechanizmusának károsodásával és a mucosa integritásának csökkenésével egyidejűleg (73,349), jelen vizsgálatunkban kapott eredményekkel egybecsengően.

6.1.7 Nemi hormonok hatása az orális immunitásra

Bár az interakciók még nem teljes mélységükben ismertek, a nemi hormonok termelődése és az immunrendszer működésének egymásra gyakorolt hatása többszörösen bizonyított (242). Ezt támasztja alá pl. számos autoimmun betegség nők körében észlelt fokozott incidenciája (242). Az E2-nek elsősorban az immunrendszert stimuláló hatása van, ezzel ellentétben a P4 és az androgén immunszuppresszánsok (246). Az E2 befolyásolja az IgG glikozilációját, így regulálja immunológiai folyamatokban betöltött szerepét is (350). A nyálban lévő szekretoros IgA szintje a szérum E2 szintjével parallel változik (249). Glikozilációs módosulása potenciális biomarker lehet OM-ben (14). A P4 emelkedett szintje mellett gyengül a neutrophil granulocyták antibakteriális aktivitása (250). A csökkent E2 szint pedig súlyosbítja a dento-

alveolaris infekciókat (248) és csökkenti a PMN leukocyták kemotaxisát (242). A PMN leukocyták kemotaxisának mind a szérumban, mind az orális engraftment kialakulásában alapvető szerepe van. A nemi hormonok PMN kemotaxisát befolyásoló szerepe döntő jelentőségű lehet az ulceratív OM kialakulásában és alátámasztja a neutrophil engraftment független prognosztikus szerepét is.

6.1.8 Konklúzió

Vizsgálataink alapján megállapíthatjuk, hogy az APSCT során kialakuló OM etiopatogenezisében alapvető fontosságú szerepet töltenek be a női nemnél megfigyelhető hormonális változások, melyek hatásukat mind az orális epitheliumra, parodontiumra, mikrobiomra, a termelt nyál mennyiségére és minőségi összetételére valamint az immunrendszer működésére direkt és indirekt módon komplexen kifejtik. A csökkent E2 szint számos ponton hátrányosan befolyásolja az orális homeosztázist, míg az emelkedett progeszteron mind a szérumban, mind a nyálban szerepet játszik a mucosa barrier meggyengülésében nemcsak pre- hanem postmenopauzában is az APSCT során. A szérumban progeszteron változásának monitorozása az APSCT alatt így alkalmas eszköz lehet a mucosális immunitás és funkció értékelésére és az OM súlyosságának megbecslésére.

6.2 A szérumban és nyálban IgA N-glikozilációs változása, mint lehetséges biomarker orális mucositisben

A nyál, mely több, mint 1000 többségében glikozilált fehérjét tartalmaz, jó indikátora a plazma összetevők változásának (342). Az immunglobulinok széles funkcionális aktivitással rendelkező glikoproteinek, melyek közül a mucosális védekezésben az erősen glikozilált IgA-nak van a leginkább prevalens szerepe (254). A nyálban lévő immunglobulinok glikozilációs módosulása és a szájüregegyes gyulladásos megbetegedések közti kapcsolat vizsgálata napjaink nagy léptékben fejlődő kutatási területe (234). Prospektív vizsgálatunk során következő részében a mucosális immunitásban betöltött szerepe alapján vizsgáltuk a szérumban és nyálban IgA jelentőségét és potenciális biomarker szerepét a HSCT során kialakuló OM vonatkozásában.

6.2.1 Szérumban IgA csökkenése APSCT során

A szérumban IgA szintet számos tényező befolyásolja, úgy mint például az átlagéletkor, a nem, általános betegségek, különböző infekciók. Humorális immundeficienciákat eredményező hematológiai kórképek esetén szintje általában alacsonyabb, mint a normál populációban

(351,352). Autológ őssejt-transzplantáció után optimális esetben 6 hónappal a szérum immunglobulinok szintje eléri a normál tartományt. Allogén transzplantáció esetén, amennyiben GVHD nem jelentkezik, 12-24 hónap szükséges az optimalizálódáshoz (353). Saját vizsgálati eredményeink (37.a ábra) az irodalmi adatokkal korrelálnak - a transzplantáció alatt, annak minden vizsgált időpontjában mind a kontrollhoz, mind a befejezés napjához képest a szérum IgA szignifikáns csökkenése volt észlelhető. Az utókövetés hiányában a regenerációs tendenciát azonban sajnos értékelni nem tudtuk.

6.2.2 Nyál szekretoros IgA szekréciónak csökkenése APSCT alatt

APSCT előtt illetve az azt követő 5 évben az immunglobulin alosztályok szignifikánsan csökkent szintje figyelhető meg nyálban, részben az alapbetegségből eredeztethetően, részben az alkalmazott kezeléseknek köszönhetően (73,354), mellyel saját vizsgálati eredményeink jól korrelálnak (37.b ábra). Bár a korábbi irodalmi adatok amellet szólnak, hogy az sIgA szekréciónak csökkenése azon betegek körében, akiknél a kemoterápia során valamilyen fokú mucositis alakult ki azokhoz képest, akiknél nem fejlődött ki mucositis (71), saját vizsgálati eredményeink alapján azonban sem a szérum IgA mennyisége, sem pedig az sIgA szekréciónak rátája és az OM mértéke között nem találtunk szignifikáns összefüggést (37.d,e ábra). Mindez arra enged következtetni, hogy nem elsősorban a nyálban lévő immunglobulinok csökkent mennyisége, hanem azok minősége, pl. a glikozilációs mintázatban bekövetkező változás az egyik lehetséges meghatározó tényező az OM fokozott rizikójának illetve súlyosságának vonatkozásában. Ezt is figyelembe véve végeztük további kvalitatív vizsgálatainkat.

6.2.3 Szérum IgA totál N-glikán profil változása

A szérum IgA totál N-glikán profil analízise során 14 olyan struktúrát azonosítottunk, mely szignifikáns változást mutatott a transzplantáció valamely vizsgált időpontja és a kontroll csoport között. Ezek közül mindösszesen egy olyan struktúra volt detektálható (FA2BG2S2), mely az APSCT két meghatározott időpontja között is szignifikánsan változott. (38.ábra). Ennek további követése mindenképp javasolt. További egy struktúra (A1(3)) csak a kontroll és a +7. nap között mutatott szignifikáns változást. Főkomponens-analízis alapján a kontroll és betegcsoport határozott elkülönülése a szérumban jól ábrázolódik (40.a ábra). Ezek alapján úgy feltételezzük, hogy a szérum IgA totál N-glikán profil változása betegség-specifikus biomarker lehet az APSCT-n áteső betegek körében. Vizsgálati eredményeink értékelését erősíti meg az a nemrégiben megjelent publikáció is, melyben az IgA1 megváltozott

glikozilációját és megnövekedett szialilációját (ld.lentebb) a szérumban potenciális biomarkerként említik az emlő tumor monitorozásában (355).

6.2.4 Nyál IgA totál N-glikán profil változása

A nyál IgA totál N-glikán profil analízise során 6 olyan struktúrát azonosítottunk, melyek szignifikáns különbséget mutattak a kontroll csoport és a betegcsoport között, a transzplantáció valamely vizsgált fázisában. 2 struktúra ún. unknown, azaz ismeretlen (39. ábra). Bár néhány korábbi tanulmány szól az sIgA H lánc, J lánc, SC részletes N-glikán valamint az IgA1 O-glikán analíziséről (256) és 2018-ban a nyál sIgA első helyspecifikus glikán analízise is publikálásra került (234), saját vizsgálatunkhoz hasonló kutatás ezidáig legjobb ismereteink szerint az általunk vizsgált betegcsoportban és séma szerint nem történt. Kapott eredményeink alapján úgy látjuk, hogy a nyál IgA N-glikán profil analízise tükrözi az APSCT lokális immunitásra gyakorolt hatását, és hosszabb távon követéses vizsgálatra alkalmasnak találjuk (6-ból 4 esetben szignifikáns különbség a kontroll csoport és az APSCT +14. napja között adódott).

Míg a főkomponens-analízis során a szérum IgA N-glikán profil változását vizsgálva a kontroll és a betegcsoport egymástól jól elkülönült, addig a nyál IgA esetében ez a különbség kevésbé markáns, valamint egyik csoport sem lett élesen körülhatárolható (40.b ábra). A szérum eredmények jelen esetben stabilabbak, és biztosabban értékelhetőnek tekinthetőek. Ennek magyarázatául az alábbiakat feltételezhetjük:

A nyál egy érzékenyen változó, nyitott rendszer, nagyfokú egyéni variabilitással (260). Közel 10^8 élő mikroorganizmust tartalmaz milliliterenként, melyek közül számos különböző exoglikozidáz (pl. *Streptococcus oralis* szialidáz, stb) termelésére is képes (257), mely módosíthatja a nyál összetevők glikozilációs mintázatát. A periodontitis progressziójakor például mind a nyálban, mind a GCF-ben lévő IgG hipogalaktoszialilációja figyelhető meg a bakteriális enzimek aktivitásának köszönhetően (259). Bár az sIgA döntően a dimer forma és a szekretoros komponens stabilizáló szerepe miatt a szérum IgA-hoz képest jóval ellenállóbb a bakteriális proteázokkal szemben (234), mégis számolnunk kell bizonyos parodontopatogének (pl. *Bacteriodes* és *Capnocytophaga*) immunglobulinokat degradáló hatásával is (262). Az így keletkező fragmentek kis mérete miatt azok az elektroforézissel már gyakran nem detektálhatóak (262). A különböző cariológiai,- illetve parodontális státusz és individuális orális flóra tehát megváltoztathatja a már szekretált sIgA glikozilációját (67,234,356,357).

A nyálban lévő IgA mintegy 95%-a a nyálmirigyek plazmasejtjei által termelődik. A maradék kis mennyiség a parodontium plazmasejtjeiből eredeztethető illetve a szérumból a gingivális

sulcuson keresztül paracellularis passzív transzporttal filtrálódik. Az sIgA-t és IgA-t termelő különböző B-sejtek eltérő glikozilációs mechanizmust mutatnak, és az egyes glikozil-transzferázok expresszióját számos tényező változó mértékben módosíthatja (pl. a GnT-III/MGAT3 up- és a B4GalT ill. St6Gal transzferázok downregulációja figyelhető meg a glandularis stroma B-sejtjeiben), mely szintén magyarázhatja az észlelt különbségeket (234). Számos tanulmány vizsgálta a kemoterápia nyálmirigyekre gyakorolt hatását mind szolid tumorokban mind hematológiai malignitás esetén és írta le a főbb hisztopatológiai változásokat (71). Megfigyelték, hogy az alkalmazott kemoterápia csökkenti az IgA termelő plazmasejtek számát a nyálmirigyekben és gátolja a transzcelluláris Ig transzportot is (71). Így valószínűsíthetjük, hogy az alkalmazott előkezelések és a nagy dózisú kondicionáló kezelés az APSCT alatt különböző mértékben járulhat hozzá a glanduláris stróma sejtek degenerációjához, a termelt sIgA vonatkozásában nemcsak mennyiségi, hanem minőségi különbséget is eredményezve.

Az alkalmazott nagy dózisú, intenzív citosztatikus kezelés szisztémás és lokális citotoxikus hatására sérül a mucosa barrier integritása is, melynek eredményeképpen a szérumból IgA kerülhet a nyálba.

Az észlelt különbségek háttérében hormonális hatások szerepe is feltételezhető. Korábbi irodalmi adatok a nőkben a nyál magasabb sIgA szintjét írták le, mint férfiakban, s ez alapján feltételezték, hogy a parotis sIgA szekréciója és az E2 között kapcsolat van (249). Ma már tudjuk, hogy a B-sejtek E2 receptorokat expresszálnak. Az E2 pedig szerepet játszik az IgG galaktoszialilációjának szabályozásában (350). A szexuális dimorfizmus szialsavak mennyiségére gyakorolt szabályzó szerepét gingivális sulcusfolyadékban szintén megerősítették (358). A könnynek és/vagy a nasalis szekrétumoknak a nyálba való bekerülése szintén módosíthatja a glikozilációs mintázatot (262).

Az előzőekben említett tényezők mellett, számos olyan faktor (pl. fizikai aktivitás, emocionális hatások, dohányzás, felső légúti és GI infekciók, allergiák), jegyezhető még meg, amelyek befolyásolják a termelt sIgA mennyiségét (359), és feltételezhetjük, hogy bár jelenleg nem tudunk erre irányuló vizsgálati adatokról, de a mennyiségi változás mellett módosíthatják a glikán profilt is, így további, ezirányú kutatások szükségességét is hangsúlyozhatjuk.

6.2.5 Szialsavas és neutrális struktúrák arányának változása szérumban és nyálban

Az aszialoglikoprotein receptorok a májban szerepet játszanak a nem szialilált fehérjéknek a szérumból való eltávolításában, mely a vérben a szialilált struktúrák magasabb arányát

eredményezi a nyálhoz képest (234). A hiperszialisáció a tumorgenezissel, stádiummal, progressióval és prognózissal jól korreláló glikozilációs módosulás (360). A szérumban szabad sziálsav koncentrációjának emelkedését szájüregi tumorokban (361) és malignus hematológiai betegségben, limfómában ill. myeloma multiplexben is leírták (362–364). Mind a szabad sziálsav szint, mind az *N*-glikán asszociált szialisált struktúrák változása hatékonyan tükrözi a citosztatikus kezelések hatását (364–366), így a terápiás válasz jó indikátorainak tekinthetők. Mindezek figyelembevételével vizsgáltuk a sziálsavas és neutrális glikánok arányát és azok változását a kontroll csoportban és betegcsoportban egyaránt. A nyálban detektálható átfedő struktúrák kivételével a betegcsoportban a transzplantáció minden vizsgált időpontjában magasabb volt a sziálsavas struktúrák és alacsonyabb a neutrális glikánok aránya, mint a kontroll csoportban. További vizsgálatok ezirányban is szükségesek és informatívak lehetnek.

6.2.6 Konklúzió

Legjobb tudásunk szerint a szérumban IgA és a nyálban IgA totál *N*-glikán profiljának jelen tanulmányunkban közölt analízise a HSCT során kialakuló OM vonatkozásában az első ilyen irányú vizsgálat. Eredményeink alapján a szérumban IgA *N*-glikán profil változása OM specifikus biomarker lehet APSCT-n áteső betegek körében, míg a nyálban IgA változása jól tükrözi az APSCT lokális orális immunitásra gyakorolt hatását is. Eredményeink biztatóak és további kutatások folytatására alkalmasaknak véljük nagyobb esetszámú, homogén betegcsoport bevonásával, követéses jelleggel, melyben a patológiai folyamatok mélyrehatóbb vizsgálata érdekében az egyes Ig alosztályok ill. komponensek (pl. SC) helyspecifikus analízisét is szükségesnek tartjuk. Az IgA glikozilációs mintázatának változása egy nagyon időszerű és sürgető kutatási terület, mely az agresszív kórokozókkal szembeni esendőség és védekezés kulcsa lehet új terápiás potenciált is jelentve egyben.

6.3 Nyál osteopontin, mint potenciális biomarker orális mucositisben

A HSCT során létrejövő protektív mucosa barrier sérülés az egyik legsúlyosabb és gyakran életet veszélyeztető komplikációja az őssejt-transzplantációnak, mely jelentősen fokozza a mortalitást. Kialakulása emellett számos további komplikációra is hajlamosít, mint például disszeminált fertőzésekre, veno-okkluzív betegségekre, vagy GVHD-ra (22). A HSCT során leadásra kerülő nagy dózisú, intenzív citosztatikus kezelés valamint bizonyos esetekben a TBI, mint rövid távú és a transzplantációt megelőző előkezelések, mint hosszabb távú

immunszuppresszív kezelések fokozzák a szekunder daganatok incidenciáját, így a szájüregi daganatokét is (317,367). A rendszeres, szisztematikus poszttranszplantációs fogászati illetve stomatoonkológiai gondozás, valamint a szájüregi daganatok és az esetleges kilökődés (rejectio) megjósolására alkalmas új biomarkerek azonosítása kiemelten fontos. Az OPN, figyelembe véve biológiai aktivitásának széles spektrumát, valamint a nyál, mely a biomarker kutatás gyorsan fejlődő területe, alkalmas eszközök lehetnek (235,368,369).

Prospektív vizsgálatunk során következő részében a szérumban és nyálban OPN változását vizsgáltuk az egészséges kontroll csoportokon belül és a transzplantáció alatt, valamint összefüggését a kialakuló OM súlyosságával.

6.3.1 Szérumban osteopontin változása a kontrollcsoportban és az APSCT során

Az OPN számos szövetben és testfolyadékban expresszálódik, kulcsfontosságú szerepet játszva mind a fiziológiás, mind a patológiás folyamatokban (281). A szérumban OPN szint alakulásáról az egészséges kontroll betegek vonatkozásában kevés releváns adat van. Cristaudo és mtsai. által publikáltakhoz hasonlóan mi sem találtunk szignifikáns különbséget az egyes korcsoportok között a kontroll csoporton belül (368) (42.a ábra). Az OPN gén expresszióját számos tényező módosíthatja, mint pl. a hormonok (276), többek között az ösztrogén is (369). Számos tanulmány igazolta, hogy a postmenopauzális nők szérumban OPN szintje magasabb, mint a premenopauzálisoké (370,371). Más tanulmányokban pedig megfigyelték, hogy a postmenopauzális nők szérumban OPN szintje negatív korrelációt mutat az ásványi csontsűrűséggel, a BMD-vel (bone mineral density) (371). Az OPN upregulálja az oszteoklasztok motilitását és a következményes csontreszorpciót, alapvető szerepet játszva így az osteoporosis kialakulásában (372). Mohammed és mtsai. osteoporosisban szenvedő (komplikációval vagy anélkül) postmenopauzális nőkben magasabb szérumban OPN szintet igazoltak, mint az egészséges postmenopauzális nőkben (373). Ezek alapján feltételezhetjük, hogy postmenopauzában az emelkedett szérumban OPN szint elsősorban az osteoporosisnak tulajdonítható. Jelen vizsgálatunkban nem találtunk szignifikáns különbséget a szérumban OPN koncentrációban a pre-és postmenopauzális kontroll csoport között. A postmenopauzális csoportban észlelt magasabb tendencia azonban részben a korral együtt járó fiziológiás csontreszorpcióval magyarázható, részben pedig azzal, hogy néhány beteg esetében gyógyszeresen jól kontrollált osteoporosis volt igazolható (42.b ábra).

Az OPN kulcsfontosságú szerepet játszik a hematopoetikus őssejtek szabályozásában, a hemopoézisben és az őssejtek 'homingjában' (277,374). Szabályozza a transzplantált őssejtek

'trans-marrow' migrációját, és mint az őssejt proliferáció negatív regulátora, biztosítja az őssejtek nyugalomban maradását és így az őssejt pool optimális méretét. Számos malignus hematológiai kórkép közös vonása, hogy az aberráns hemopoézis során az OPN overexpresszálódik, feltehetően a normál reziduális őssejt proliferáció szupressziójának köszönhetően (277,374–376). Újabb tanulmányok a myelomás betegek körében a betegség progressziójával és a csontdestrukció mértékével pozitívan korreláló szérum OPN szint emelkedést írtak le (377,378). Flamant és mtsai. pedig az OPN expressziójának rapid növekedését figyelték meg CML progressziójában, míg remisszióban kifejezett csökkenés volt észlelhető (379). Agresszív limfóma bizonyos eseteiben szintén fokozott OPN expressziót igazoltak (380). Számos további tanulmány megerősítette az OPN prognosztikus szerepét mind akut mieloid, mind limphoid leukémiában (381–384). Saját vizsgálatunkban az OPN kifejezett overexpressziót mutatott az APSCT mind a négy vizsgált időpontjában a kontrollhoz képest (42.c ábra). Ez alapján az OPN megbízható betegség specifikus markernek tekinthető malignus hematológiai betegségek vonatkozásában APSCT alatt is.

6.3.2 Nyál osteopontin alakulása a kontroll csoportban és APSCT során

Az osteopontin a nyálmirigyekben is termelődik. Expressziója fajspecifikus (385), különbözik pl. az emberben és a rágcsálókban (386). Elsősorban a ductalis epithelium és a mucinózus acinus sejtek vesznek részt a termelésében (387). Idős korban a nyugalmi kevert nyál mennyiségének csökkenése figyelhető meg, az acinus sejtek számának csökkenése miatt, melynek helyét zsírsejtek és fibroblasztok veszik át (346). Jelen vizsgálatunkban a nyál OPN szint szignifikáns csökkenése (45.a ábra) az idősödő korcsoportban ezen kor-dependens fiziológias változások (acinus-degeneráció) következményének tekinthetőek. Eredményeink más korábbi publikációkban közöltekkel is egybecsengenek, amelyekben a nyál OPN csökkenését figyelték meg az idősödő páciensekben (388). Korábbi tanulmányok megerősítették a nyál összetevőinek hormon-dependens változását is, ahogy előzőekben már említettük. Az ER- β mind az acinus, mind pedig a ductalis sejteken expresszálódik a kis-és nagy nyálmirigyekben egyaránt, tükrözve a nemi hormonok szerepét a nyálszekréció szabályozásában (243). Jelen vizsgálatunkban a nyál OPN szint szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a postmenopauzális kontroll csoportban, mint a premenopauzálisban (45.b ábra) (fig 3b). Továbbá szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a nyál OPN és P4 szint között a postmenopauzális kontroll csoportban. A P4 szabályozza az OPN gén expresszióját (389), és upregulálja a termelődését (390). Az OPN a ciklus középső-és késői szekretoros fázisában a

P4-gyel parallel változik. Ez alapján megállapíthatjuk, hogy a nyál OPN szintjének postmenopuzában észlelt csökkenése nem elsősorban kor-, hanem hormon-dependens változásnak tekinthető és valószínűsíthető, hogy a nyál OPN különböző endokrin abnormalitások szűrésének és monitorozásának hatékony eszköze lehet.

Az OPN fontos szerepet játszik a veleszületett –és az adaptív immunválasz, a szöveti destrukció és a következményes repair szabályozásában is (283). Számos immunsejt is expresszálja (mint pl. a neutrophilek, macrofágok/microglia, T-limfociták, dentritikus és natural killer sejtek), és egyben szabályozza ezen sejtek funkcióját, mint pl. a monocyták adhézióját, migrációját, differenciációját, polarizációját és a fagocitózist (276). Az egyes testfolyadékokban detektálható emelkedett szintje számos pl. idegrendszeri, gastrointestinális, szív-érrendszeri gyulladásos folyamat progressziójának jó indikátora (391,392). A gyulladás során a T-limfociták, makrofágok, fibroblasztok, myofibroblasztok OPN-t szekretálnak, mellyel hozzájárulnak a granulációs szövet képződéshez illetve a kötőszöveti remodellinghez (303,393). OPN-t az epithél sejtek is szekretálnak, mely szükséges az epitheliális barrier integritásának megőrzéséhez valamint a veleszületett- és adaptív immunválasz közti optimális tranzícióhoz a repair kezdeti fázisában (283). Jelen vizsgálatunkban mind a nyál, mind a szérumban OPN szint és az OM foka között szignifikáns negatív korreláció igazolódott az APSCT alatt, hangsúlyozva és megerősítve ezzel az OPN szerepét a mucosális védekezésben. Ugyanakkor a +7. napon a nyál OPN szintje szignifikáns emelkedést mutatott a kontrollhoz képest, mely alapján az OPN-t potenciális biomarkernek tekinthetjük OM vonatkozásában APSCT során. Ehhez képest a +14. napon enyhe csökkenés volt megfigyelhető, mely még így is szignifikánsan emelkedettebb OPN szintet jelentett mind a kontrollhoz, mind a befekvés, mind pedig a transzplantáció napjához viszonyítva (45.c ábra). Ezek részben tükrözik az APSCT lokális orális immunitásra gyakorolt hatását és hangsúlyozzák a további követéses vizsgálatok szükségességét és jelentőségét is. Zeiser és mtsai. szignifikáns összefüggést találtak a krónikus GVHD diagnózisa, a kórkép súlyossága és az OPN expressziója között (394–396). Ugyanakkor Blijlevens és mtsai. megfigyelték, hogy allogén HSCT-n áteső betegek körében az OM kialakulása GVHD-ra predisponál (22). Ezek alapján úgy feltételezzük, hogy a nyál OPN optimális prediktora lehet az orális GVHD-nak illetve a szekunder szájüregi daganatoknak is HSCT-t követően.

6.3.3 Korrelációk

Több tanulmány megerősítette az OPN negatív prognosztikus szerepét a tumorok progressziójában és a következményes túlélés vonatkozásában (397,398). Számos patológias folyamatban a szérumban a LDH megemelkedik (397), a meglévő tumor tömeg hatékony indikátoraként pedig fontos prognosztikai szerepe is van (45,328). Ezek figyelembevételével vizsgáltuk az OPN és az LDH összefüggését APSCT alatt, de feltehetőleg a relatíve kis esetszám miatt szignifikáns korrelációt nem találtunk. A szérumban a CRP szint a +7. napon, amikor az OM a legsúlyosabb valamint a +14. napon mutatott szignifikáns emelkedést, és szintje a gyulladás szanálódásával párhuzamosan csökkent (46.ábra). A szérumban a CRP és az OPN mennyisége között a +14. napon szignifikáns, pozitív korreláció igazolódott, feltételezve az OPN akut gyulladás szanálódásában betöltött szerepét (283). Nem találtunk szignifikáns összefüggést sem a beadott őssejtek mennyisége, sem azok viabilitása, sem a viabilis sejtek és az MNC sejtek mennyisége és az OPN koncentrációja között a transzplantáció napján annak ellenére, hogy a szérumban az OPN emelkedése ebben a vizsgálati időpontban volt a legmagasabb. A kondicionáló kezelés hatására létrejövő tumorlízis magyarázhatja a 0. napon észlelt emelkedést.

6.3.4 Konklúzió

Vizsgálataink alapján a nyálban lévő OPN egy még feltáratlan, kiaknázatlan, nagyon ígéretesnek tűnő non-invazív biomarkernek bizonyul a szájüreg jó néhány patológias folyamatában, mint például OM-ben, míg a szérumban az OPN hatékony betegség specifikus markernek tekinthető malignus hematológiai betegségek vonatkozásában APSCT alatt is. Az egyes OPN izoformák posttranszlációs modifikációinak (pl. glikozilációjának) behatóbb vizsgálata az OM etiopatogenezisének és az agresszív kórokozókkal szembeni mucosális védekezés mélyebb megismerése érdekében valamint potenciális terápiás target azonosítása céljából mindenképp indokolt.

6.4 A nyugalmi kevert nyál változása a kontroll csoportban és az APSCT alatt

A korábbiakban említetteknek megfelelően nem találtunk szignifikáns különbséget sem a hormonális vizsgálatokban résztvevő 7 pre- és 7 postmenopauzális kontroll nőbeteg, sem a teljes kontroll csoport hormonális státusz alapján történő vizsgálatoknál a nyugalmi kevert nyál mennyiségében a pre- és postmenopauzális csoport között (47.b ábra). Kapott eredményeink az irodalmi adatokkal korrelálnak. A legtöbb vizsgálat a nyugalmi kevert nyál szekréciónál történik

csökkenése mellett szől postmenopauzában (345), míg más vizsgálatok azonban csak a superstimulált nyál (S3) és a stimulált nyál (S2) mennyiségének szignifikáns csökkenését igazolták a kontroll csoporthoz képest, a nem stimulált nyálét nem (S1) (348). Figyelembe kell venni azonban egyéb sajátosságokat is. Az egyes korcsoportok összehasonlításakor bár mind a középkorú, mind az idősödő csoportban csökkenő tendencia volt megfigyelhető a nyáltermelésben a fiatal felnőttekhez képest, a csökkenés mértéke nem bizonyult szignifikánsnak. Míg Nagler és mtsai. az acinusok számának csökkenését és ezzel párhuzamosan a fibroblaszt- és zsírsejtek mennyiségének növekedését figyelte meg idős korban a nyálmirigyekben a nyugalmi kevert nyál szignifikáns csökkenése mellett (346), addig Palomares és mtsai. vizsgálataik alapján úgy vélik, hogy egészséges idős páciensek nyáltermelése normál mértékű elsősorban a parotis által biztosított funkcionális rezervnek köszönhetően (347). Figyelembe véve, hogy a kontroll csoportban a nyálszekréciót befolyásoló alapbetegség vagy szedett gyógyszer nem volt, kapott eredményeink az irodalmi adatoknak megfelelnek (47.a ábra).

Számos vizsgálat igazolta a nyugalmi kevert és a stimulált nyál mennyiségének csökkenését APSCT alatt (71,239), saját vizsgálati eredményeinkkel egybehangzóan (47.c ábra). Ennek magyarázatául szolgálhatnak azok a több tanulmány által is megerősített hisztopatológiai elváltozások (ductus dilatáció, cysta képződés, acinus degeneráció a kis nyálmirigyekben, intersticiális fibrózis, vakuolizáció, nuklearis degeneráció mind az acinus-, mind a ductalis sejtekben a nagy nyálmirigyekben), melyek az alkalmazott citosztatikus kezelések hatására a nyálmirigyekben létrejönnek (71). Az APSCT 1. vizsgálati időpontjában, azaz remisszióban, nem volt szignifikáns különbség a beteg-és a kontroll csoport között, sőt a betegcsoportban enyhén emelkedő tendencia volt észlelhető. Ennek háttérében feltételezhetjük, hogy a transzplantáció előtt alkalmazott kezelések hatása elmarad az APSCT során alkalmazott nagy dózisú citosztatikus kezeléshez viszonyítva illetve a regenerációs tendencia és/vagy rezerv kapacitás még megfelelő ütemű és mértékű marad ebben a fázisban. Továbbá szignifikáns negatív korreláció igazolódott a nyugalmi kevert nyál szekréciós rátája és a kialakult OM súlyossága között, megerősítve a nyál kiemelt, komplex szerepét a mucosalis integritás megőrzésében.

6.5 Oralis és perifériás vér engraftment

Vizsgálataink során az alkalmazott metodikát alkalmasnak találtuk az öblögetéssel nyert nyálmintában a fehérvérsejt alosztályok vizsgálatára. Alkalmazásával meg tudtuk határozni az

OE és a BE átlagos kialakulási idejét, mely az irodalmi adatokkal korrelált (75). Vizsgálni tudtuk a kettő viszonyát, melyek azonban a 8 APSCT-n áteső beteg esetében csak 3-nál alakultak az irodalmi adatoknak megfelelően (75,76). Ennek háttérében részben a kis esetszámot, részben pedig a haemokultúra pozitív esetek meglétét valószínűsíthetjük, figyelembe véve, hogy a különféle infekciók nagy mértékben befolyásolhatják az engraftmentek kialakulását. Az orális immunitás alappilléreiként számontartott fehérvérsejtek (döntően neutrophil granulocyták) (229) individuális poolja a nyálban ellenállóbbnak bizonyult a cytotoxikus szerekkel szemben, mint a perifériás vérben (30. táblázat). Minden vizsgált esetben megfigyelhető volt, hogy az OE kialakulásával az OM gyors javulást mutatott. A javulás mértéke OE kialakulása esetén kifejezettebb volt, mint BE kialakulása esetén (49-51. ábra), mely az irodalmi adatokkal szintén korrelál (75,76,314). Kapott eredményeink hangsúlyozzák az individuális neutrophil poolok génexpressziós profiljának behatóbb vizsgálatának szükségességét és a lokális orális immunitás jelentőségét.

7 Összefoglalás

A protektív mucosa barrier sérülése a hemopoeticus őssejt-transzplantáció súlyos, esetenként fatális kimenetelű komplikációja, mely növeli a mortalitást. Terápiája jelenleg is döntően szupportív és palliatív, valamint validált biomarkere sincs.

A retrospektív adatelemzés során megállapítottuk, hogy a női nem az ulceratív mucositis független prognosztikus faktora limfómában. Megvizsgáltuk a két fő női nemi hormon (17- β -östradiol, progeszteron) változását szérumban és nyálban a transzplantáció alatt, értékeltük összefüggését az OM kialakulásával és megállapítottuk, hogy az APSCT alatt megemelkedett progeszteron nemcsak pre-, hanem postmenopauzában is hozzájárul a mucosa barrier meggyengüléséhez. Eredményeink alapján a szérum progeszteron változásának monitorozását alkalmasnak találtuk a mucosális immunitás és funkció értékelésére, valamint az OM súlyosságának megbecslésére APSCT során. Kutatásunk következő részében a szérum és nyál IgA *N*-glikozilációs változását vizsgáltuk. Ehhez először egy, az IgA-t specifikusan kötő fehérje került megtervezésre és előállításra, majd igazoltuk, hogy a kifejlesztett Z(IgA1) affibody és a nagy felbontású lézer-indukált detektorral ellátott kapilláris elektroforézissel (CE-LIF) végzett glikoanalízis az IgA kinyerésére (szérumból és nyálból) valamint *N*-glikozilációs változásának monitorozására alkalmas hatékony és szenzitív módszer. Megállapítottuk, hogy a szérum és nyál totál IgA *N*-glikán profil változása APSCT alatt potenciális biomarker lehet orális mucositisben.

Az osteopontin a mucosális immunitásban és az epitheliális barrier integritásának megőrzésében esszenciális szerepet játszik. Vizsgálataink során megerősítettük az OPN jelentőségét a mucosális védekezésben APSCT alatt is. Megállapítottuk, hogy a nyál OPN OM-ben potenciális biomarker lehet, valamint különböző endokrin abnormalitások kiszűrésének és monitorozásának hatékony eszközül is szolgálhat. A szérum OPN a malignus hematológiai betegségek hatékony markerének bizonyult APSCT alatt is.

A nyálban lévő leukocyták meghatározására a hétköznapi klinikai rutinban is könnyen és jól használható módszert állítottunk be. Segítségével megállapítottuk, hogy a nyálban lévő fehérvérsejtek individuális poolja ellenállóbb a cytotoxikus szerekkel szemben, mint a perifériás vérben lévőké.

Elővizsgálataink során – behatóan vizsgálva a nyálat, mint az orális immunitás egyik fő pillérét, - az OM kialakulásában szerepet játszó új etiológiai faktorokat és potenciális biomarkereket azonosítottunk, amelyek terápiás alternatívaként is szerepelhetnek. A glikoanalitika az orális diagnosztikában és patológiában gazdag információtartalommal szolgáló, széles körben,

könnyen és hatékonyan alkalmazható módszerek bizonyult. Előzőek segítségével új kutatási irányvonalakat tudunk kijelölni az orális immunitás és a szájüregi gyulladásos folyamatok patogenezisének mélyebb megismeréséhez.

8 Summary

Injury of the protective mucosal barrier is one of the most severe, sometimes fatal complications of hematopoietic stem cell transplantation. Its management is mostly supportive and palliative care; there are no valid biomarkers for the condition.

Retrospective analysis has revealed that female sex is an independent prognostic factor in the development of oral mucositis in lymphoma. We examined the changes of the two main female sex hormones (estrogen, progesterone) in serum and saliva during transplantation and assessed its correlation with the development of OM. We concluded that elevated progesterone levels may play a role in the weakening of the mucosal barriers not only in pre-, but also in postmenopause. Our results indicate that monitoring serum progesterone levels in women undergoing APSCT may be a suitable tool in the assessment of mucosal immunity, function and risk of severe OM.

The next section of the study we examined the *N*-glycosylation alteration of serum and salivary immunoglobulin A. To do this, first a special IgA binding protein had to be designed and produced. Then we confirmed that the developed Z(IgA1) affibody and the high resolution CE-LIF based glycoanalytical methods provided an efficient and sensitive workflow to detect and monitor IgA glycosylation alterations in serum and saliva. We determined that *N*-glycosylation alteration of serum and salivary immunoglobulin A is a possible biomarker in oral mucositis.

The role of osteopontin in mucosal immunity and preservation of epithelial barrier integrity is essential. In our study we confirmed the importance of osteopontin in mucosal defense during APSCT, too. We concluded that salivary osteopontin could serve as a potential biomarker for oral mucositis and could be a suitable and efficient tool to screen and monitor different endocrine abnormalities. Serum osteopontin has been identified as an efficient marker of malignant hematological diseases during APSCT, too.

We set an easy and well applicable method for the detection of salivary leukocytes in the daily clinical routine. Using this method, we determined that individual pool of salivary leukocytes are more resistant against cytotoxic agents than peripheral blood leukocytes.

In our pilots, during in-depth examination of saliva, one of the main pillars of oral immunity, we identified new aetiological factors that play an important role in the development of oral mucositis and potential biomarkers which could also serve as therapeutic alternatives. Glycoanalytics has been a widely used, easily and efficiently applicable method in oral diagnostics and pathology. We have managed to appoint new research pathways in the recognition of oral immunity and the pathogenesis of oral inflammatory processes with the help of above.

9 Új tudományos eredmények

A vizsgálatok korlátait is figyelembe véve az alábbi megállapításokat tehetjük:

1. A P4 szintje postmenopauzában, APSCT alatt, a szérumban (+7. napon szignifikánsan), és a nyálban (+7. és +14. napon tendenciaszerűen) is megemelkedik mind a post,- mind a premenopauzális kontroll csoporthoz viszonyítva. A szérum progeszteron változásának monitorozása APSCT alatt így alkalmas lehet a mucosális immunitás és funkció értékelésére és az OM súlyosságának megbecslésére.
2. A kifejlesztett, IgA-t specifikusan kötő Z(IgA1) affibody segítségével jelentősebb veszteség és sérülés nélkül, szelektíven kinyerhető a glikomikai analízishez szükséges IgA szérumból és nyálból.
3. A nagy felbontású lézer-indukált detektorral ellátott kapilláris elektroforézissel (CE-LIF) végzett glikoanalízis az IgA *N*-glikozilációs változásának detektálására és monitorozására alkalmas hatékony és szenzitív módszer.
4. A szérum és nyál IgA *N*-glikozilációs változása potenciális biomarker lehet orális mucositisben APSCT alatt.
5. A szérum és nyál osteopontin és az OM foka közti szignifikáns negatív korreláció megerősítette az OPN mucosális védekezésben betöltött szerepét APSCT alatt.
6. A nyál OPN potenciális biomarker lehet orális mucositisben.
7. A nyál OPN vizsgálata különböző endokrin abnormalitások kiszűrésének és monitorozásának hatékony eszközeül szolgálhat.
8. A szérum OPN APSCT alatt is a malignus hematológiai megbetegedés megbízható markere.
9. A nyálban lévő fehérvérsejtek individuális poolja ellenállóbbnak bizonyult a cytotoxikus szerekkel szemben, mint a perifériás vérben lévőké.

10 Tárgyszavak

oralis mucositis

nyál

progeszteron

immunglobulin A

szekretoros IgA

osteopontin

engraftment

glikoanalítika

Z(IgA1)

N-glikán profil

biomarker

hemopoetikus őssejt-transzplantáció

11 Irodalomjegyzék

1. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, de la Cámara R, Corbacioglu S, et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant.* 2021; (56),1651–1664.
2. Niscola P, Romani C, Cupelli L, Scaramucci L, Tendas A, Dentamaro T, et al. Mucositis in patients with hematologic malignancies: An overview. *Haematologica.* 2007;92(2).
3. Blijlevens NMA, Logan RM, Netea MG. Mucositis: from febrile neutropenia to febrile mucositis. *J Antimicrob Chemother.* 2009;(1):i36–40.
4. Abram TJ, Pickering CR, Lang AK, Bass NE, Raja R, Meena C, et al. Risk Stratification of Oral Potentially Malignant Disorders in Fanconi Anemia Patients Using Autofluorescence Imaging and Cytology-On-A Chip Assay. *Transl Oncol.* 2018;11(2):477–486.
5. Shouval R, Kouniavski E, Fein J, Danylesko I, Shem-Tov N, Geva M, et al. Risk factors and implications of oral mucositis in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol.* 2019;103(4):402–409.
6. Satheesh Kumar PS, Balan A, Sankar A, Bose T. Radiation induced oral mucositis. *Indian J Palliat Care.* 2009;15(2):95–102.
7. Jensen SB, Peterson DE. Oral mucosal injury caused by cancer therapies: Current management and new frontiers in research. *J Oral Pathol. Med.* 2014; 81–90.
8. Pulito C, Cristaudo A, Porta C La, Zapperi S, Blandino G, Morrone A, et al. Oral mucositis: The hidden side of cancer therapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020;39(1):210.
9. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. *The EBMT Handbook.* 2019.
10. Ho AD, Haas R, Champlin RE. Hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cell Transplantation.* 2000;1–604.
11. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon CG, Basak W, Corbacioglu S, et al. The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T's come into focus. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55:1604–1613.
12. Logue M, Savani BN. Understanding basic steps to hematopoietic stem cell

- transplantation evaluation. *Am J Blood Res.* 2013;3(2):102–106.
13. Barriga F, Ramírez P, Wietstruck A, Rojas N. Hematopoietic stem cell transplantation: Clinical use and perspectives. *Biol Res.* 2012;45(3):307–316.
 14. Gebri E, Kovács Z, Mészáros B, Tóth F, Simon Á, Jankovics H, et al. N-Glycosylation Alteration of Serum and Salivary Immunoglobulin A Is a Possible Biomarker in Oral Mucositis. *J Clin Med.* 2020;9(6):1747.
 15. Bazinet A, Popradi G. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. *Curr Oncol.* 2019;26(3):187–191.
 16. Raber-Durlacher JE, Laheij AMGA, Epstein JB, Epstein M, Geerligs GM, Wolffe GN, et al. Periodontal status and bacteremia with oral viridans streptococci and coagulase negative staphylococci in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: A prospective observational study. *Support Care Cancer.* 2013;21(6):1621–1627.
 17. Kashiwazaki H, Matsushita T, Sugita J, Shigematsu A, Kasashi K, Yamazaki Y, et al. Professional oral health care reduces oral mucositis and febrile neutropenia in patients treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Support Care Cancer.* 2012; 20(2):367–373.
 18. Zimmermann C, Meurer MI, Grando LJ, Gonzaga JÂ, Moral D, Beatriz Da I, et al. Dental Treatment in Patients with Leukemia. *J Oncol.* 2015; 571739.
 19. Bogusławska-Kapała A, Hałaburda K, Rusyan E, Gołabek H, Strużycka I. Oral health of adult patients undergoing hematopoietic cell transplantation. Pre-transplant assessment and care. *Ann Hematol.* 2017; 96(7):1135–1145.
 20. Yamagata K, Onizawa K, Yanagawa T, Hasegawa Y, Kojima H, Nagasawa T, et al. A prospective study to evaluate a new dental management protocol before hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38(3):237-242.
 21. Bian L, Han G, Zhao CW, Garl PJ, Wang XJ. The role of Smad7 in oral mucositis. *Protein Cell.* 2015;6(3):160–169.
 22. Blijlevens NMA, Donnelly JP, De Pauw BE. Mucosal barrier injury: Biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: An overview. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25(12):1269–1278.
 23. Berger K, Staudenmaier T, Cenzer I, Crispin A, Strobach D, Ostermann H.

- Epidemiology, patient adherence, and costs of oral mucositis in routine care in stem cell transplantation. *Support Care Cancer*. 2020;28(7):3113-3123.
24. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(4):277-284
 25. Paris F, Fuks Z, Kang A, Capodieci P, Juan G, Ehleiter D, et al. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science*. 2001;293(5528):293–297.
 26. Watts ME, Woodcock M, Arnold S, Chaplin DJ. Effects of novel and conventional anti-cancer agents on human endothelial permeability: Influence of tumour secreted factors. *Anticancer Res*. 1997;17(1 A):71–75.
 27. McManus LM, Ostrom KK, Lear C, Luce EB, Gander DL, Pinckard RN, et al. Radiation-induced increased platelet-activating factor activity in mixed saliva. *Lab Investig*. 1993;68(1):118–124.
 28. Wang J, Albertson CM, Zheng H, Fink LM, Herbert JM, Hauer-Jensen M. Short-term inhibition of ADP-induced platelet aggregation by clopidogrel ameliorates radiation-induced toxicity in rat small intestine. *Thromb Haemost*. 2002;87(1):122–128.
 29. Maňáková Š, Puttonen KA, Raasmaja A, Männistö PT. Ara-C induces apoptosis in monkey fibroblast cells. *Toxicol Vitro*. 2003;17(3):367–373.
 30. Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: Novel insights and opportunities. *J Support Oncol*. 2007;5:3–11.
 31. Basile D, Di Nardo P, Corvaja C, Garattini SK, Pelizzari G, Lisanti C, et al. Mucosal injury during anti-cancer treatment: From pathobiology to bedside. *Cancers*. 2019;11(6):857.
 32. Chen C, Zhang Q, Yu W, Chang B, Le AD. Oral Mucositis: An Update on Innate Immunity and New Interventional Targets. *J Dent Res*. 2020;1122–1130.
 33. Bowen J, Al-Dasooqi N, Bossi P, Wardill H, Van Sebille Y, Al-Azri A, et al. The pathogenesis of mucositis: updated perspectives and emerging targets. *Support Care Cancer*. 2019;27(10):4023–4033.
 34. Han G, Bian L, Li F, Cotrim A, Wang D, Lu J, et al. Preventive and therapeutic effects of Smad7 on radiation-induced oral mucositis. *Nat Med*. 2013;19(4):421–428.

35. Iglesias-Bartolome R, Patel V, Cotrim A, Leelahavanichkul K, Molinolo AA, Mitchell JB, et al. MTOR inhibition prevents epithelial stem cell senescence and protects from radiation-induced mucositis. *Cell Stem Cell*. 2012;11(3):401–414.
36. Leibowitz BJ, Yang L, Wei L, Buchanan ME, Rachid M, Parise RA, et al. Targeting p53-dependent stem cell loss for intestinal chemoprotection. *Sci Transl Med*. 2018;10(427).
37. Metcalfe C, Kljavin NM, Ybarra R, De Sauvage FJ. Lgr5+ stem cells are indispensable for radiation-induced intestinal regeneration. *Cell Stem Cell*. 2014;14(2):149–159.
38. Zhao J, Kim K-A, De Vera J, Palencia S, Wagle M, Abo A, et al. R-Spondin1 protects mice from chemotherapy or radiation-induced oral mucositis through the canonical Wnt/-catenin pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(7):2331-2336.
39. Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM, Bateman E, Blijlevens N, Gibson RJ, et al. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. *Support Care Cancer*. 2013;2075–2083.
40. Chen C, Zhang Q, Yu W, Chang B, Le AD. Oral Mucositis: An Update on Innate Immunity and New Interventional Targets. *J Dent Res*. 2020;1122–1130.
41. Quinn B, Potting CMJ, Stone R, Blijlevens NMA, Fliedner M, Margulies A, et al. Guidelines for the assessment of oral mucositis in adult chemotherapy, radiotherapy and haematopoietic stem cell transplant patients. *Eur J Cancer*. 2008;44(1):61–72.
42. Eilers J, Epstein JB. Assessment and measurement of oral mucositis. *Semin Oncol Nurs*. 2004;20(1):22–29.
43. Quinn B, Stone R, Uhlenhopp M, McCann S, Blijlevens N. Ensuring accurate oral mucositis assessment in the European Group for Blood and Marrow Transplantation Prospective Oral Mucositis Audit. *Eur J Oncol Nurs*. 2007;11.
44. Potting CMJ, Blijlevens NAM, Donnelly JP, Feuth T, Van Achterberg T. A scoring system for the assessment of oral mucositis in daily nursing practice. *Eur J Cancer Care*. 2006;228–234.
45. Gebri E, Kiss A, Tóth F, Hortobágyi T. Female sex as an independent prognostic factor in the development of oral mucositis during autologous peripheral stem cell transplantation. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–12.

46. Cinausero M, Aprile G, Ermacora P, Basile D, Vitale MG, Fanotto V, et al. New frontiers in the pathobiology and treatment of cancer regimen-related mucosal injury. *Front Pharmacol*. 2017;(8)8:354.
47. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: Unanswered questions. *Oral Oncol*. 2003;39(2):91–100.
48. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer*. 2004;100:1995–2025.
49. Wang EH, Chen YA, Corringham S, Bashey A, Holman P, Ball ED, et al. High-dose CEB vs BEAM with autologous stem cell transplant in lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2004;34(7):581–597.
50. Ferrara F, Palmieri S, Simone M De, Sagristani M, Viola A, Pocali B, et al. High-dose idarubicin and busulphan as conditioning to autologous stem cell transplantation in adult patients with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2005;128(2):234–241.
51. Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, Musto P, Rossini F, Nunzi M, et al. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: Results of a randomized controlled trial. *Blood*. 2004;104(10):3052–3057.
52. Robien K, Schubert MM, Bruemmer B, Lloid ME, Potter JD, Ulrich CM. Predictors of oral mucositis in patients receiving hematopoietic cell transplants for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol*. 2004;22(7):1268–1275.
53. Sonis S, Antin J, Tedaldi M, Alterovitz G. SNP-based Bayesian networks can predict oral mucositis risk in autologous stem cell transplant recipients. *Oral Dis*. 2013;19(7):721–727.
54. McCarthy GM, Awde JD, Ghandi H, Vincent M, Kocha WI. Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluorouracil. *Oral Oncol*. 1998;34(6):484–490.
55. Blijlevens N, Schwenkglenks M, Bacon P, D’Addio A, Einsele H, Maertens J, et al. Prospective oral mucositis audit: Oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy - European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(9):1519–1525.
56. Huang RS, Kistner EO, Bleibel WK, Shukla SJ, Dolan ME. Effect of population and gender on chemotherapeutic agent-induced cytotoxicity. *Mol Cancer Ther*. 2007 Jan;6(1):31–36.

57. Saito N, Imai Y, Muto T, Sairenchi T. Low body mass index as a risk factor of moderate to severe oral mucositis in oral cancer patients with radiotherapy. *Support Care Cancer*. 2012 Dec;20(12):3373–3377.
58. Vokurka S, Steinerova K, Karas M, Koza V. Characteristics and risk factors of oral mucositis after allogeneic stem cell transplantation with FLU/MEL conditioning regimen in context with BU/CY2. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(9):601–605.
59. Hernández-Fernández A, Oñate-Sánchez RE, Cabrerizo-Merino MC, de-Arriba-de la-Fuente F, Heras-Fernando I, Vicente-García V. Influence of oral health on mucositis in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17(1):e94.
60. Coracin FL, Santos PS da S, Gallottini MHC, Saboya R, Musqueira PT, Barban A, et al. Oral health as a predictive factor for oral mucositis. *Clinics*. 2013;68(6):792–796.
61. Kashiwazaki H, Matsushita T, Sugita J, Shigematsu A, Kasashi K, Yamazaki Y, et al. Professional oral health care reduces oral mucositis and febrile neutropenia in patients treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Support Care Cancer*. 2012;20(2):367-373.
62. Laheij AMGA, Raber-Durlacher JE, Koppelmans RGA, Huysmans MCDNJM, Potting C, van Leeuwen SJM, et al. Microbial changes in relation to oral mucositis in autologous hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–11.
63. Ames NJ, Sulima P, Ngo T, Barb J, Munson PJ, Paster BJ, et al. A Characterization of the Oral Microbiome in Allogeneic Stem Cell Transplant Patients. *PLoS One*. 2012;7(10):e47628.
64. Hong BY, Sobue T, Choquette L, Dupuy AK, Thompson A, Burlison JA, et al. Chemotherapy-induced oral mucositis is associated with detrimental bacterial dysbiosis. *Microbiome*. 2019;7(1):66.
65. Ames NJ, Barb JJ, Ranucci A, Kim H, Mudra SE, Cashion AK, et al. The oral microbiome of patients undergoing treatment for severe aplastic anemia: a pilot study. *Ann Hematol*. 2019;98(6):1351-1365.
66. Osakabe L, Utsumi A, Saito B, Okamatsu Y, Kinouchi H, Nakamaki T, et al. Influence of Oral Anaerobic Bacteria on Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: Oral Mucositis and General Condition. *Transplant Proc*. 2017;49(9):2176–2182.

67. Laheij AMGA, de Soet JJ, von dem Borne PA, Kuijper EJ, Kraneveld EA, van Loveren C, et al. Oral bacteria and yeasts in relationship to oral ulcerations in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Support Care Cancer*. 2012;20(12):3231–3240.
68. Andermann TM, Peled JU, Ho C, Reddy P, Riches M, Storb R, et al. The Microbiome and Hematopoietic Cell Transplantation: Past, Present, and Future. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(7):1322–1340.
69. Lee A, Hong J, Shin D-Y, Koh Y, Yoon S-S, Kim P-J, et al. Association of HSV-1 and Reduced Oral Bacteriota Diversity with Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Clin Med*. 2020;9(4):1090.
70. Hong J, Park HK, Park S, Lee A, Lee YH, Shin DY, et al. Strong association between herpes simplex virus-1 and chemotherapy-induced oral mucositis in patients with hematologic malignancies. *Korean J Intern Med*. 2020;35(5):1188–1198.
71. Rafid M, Saka S, Abdullah HI. Assessment of salivary flow rate and secretory immunoglobulin A and oral mucosal changes in acute myeloid leukemia before and after the induction phase of chemotherapy. *J Baghdad Coll Dent*. 2009;21(3):82–89.
72. Jensen SB, Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer*. 2003;11(4):207–225.
73. van Leeuwen S, Proctor G, Potting C, ten Hoopen S, van Groningen L, Bronkhorst E, et al. Early salivary changes in multiple myeloma patients undergoing autologous HSCT. *Oral Dis*. 2018;24(6):972–982.
74. Wang J. Neutrophils in tissue injury and repair. *Cell Tissue Res*. 2018;371(3):531-539.
75. Cheretakis C, Dror Y, Glogauer M. A noninvasive oral rinse assay to monitor engraftment, neutrophil tissue delivery and susceptibility to infection following HSCT in pediatric patients. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(3):227–232.
76. Akpek G, Knight RD, Wright DG. Use of oral mucosal neutrophil counts to detect the onset and resolution of profound neutropenia following high-dose myelosuppressive chemotherapy. *Am J Hematol*. 2003;72(1):13–19.
77. Wardill HR, Sonis ST, Blijlevens NMA, Van Sebille YZA, Ciorba MA, Loeffen EAH, et al. Prediction of mucositis risk secondary to cancer therapy: a systematic review of current evidence and call to action. *Support Care Cancer*. 2020;5059–5073.

78. Robien K, Schubert MM, Chay T, Bigler J, Storb R, Yasui Y, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase genotypes modify oral mucositis severity following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37:799–800.
79. Le Z, Niu X, Chen Y, Ou X, Zhao G, Liu Q, et al. Predictive single nucleotide polymorphism markers for acute oral mucositis in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy. *Oncotarget.* 2017;8(38):63026–63037.
80. Marcussen M, Bødker JS, Christensen HS, Johansen P, Nielsen S, Christiansen I, et al. Molecular characteristics of high-dose melphalan associated oral mucositis in patients with multiple myeloma: A gene expression study on human mucosa. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169286.
81. Coleman EA, Lee JY, Erickson SW, Goodwin JA, Sanathkumar N, Raj VR, et al. GWAS of 972 autologous stem cell recipients with multiple myeloma identifies 11 genetic variants associated with chemotherapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer.* 2015;23(3):841–849.
82. Logan RM, Al-Azri AR, Bossi P, Stringer AM, Joy JK, Soga Y, et al. Systematic review of growth factors and cytokines for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer.* 2020;28(5):2485–2498.
83. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun R-J, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(6):400–422.
84. Elad S. The MASCC/ISOO Mucositis Guidelines 2019 Update: introduction to the first set of articles. *Support Care Cancer.* 2019;27(10):3929–3931.
85. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Cancer Therapy-Induced Oral and Gastrointestinal Mucositis. *Cancer.* 2004;100:2026–2046.
86. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer.* 2007;109(5):820–831.
87. Lalla R V., Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2014;120(10):1453–1461.

88. Elad S. The MASCC/ISOO mucositis guidelines 2019: the second set of articles and future directions. *Support Care Cancer*. 2020;28:2445–2247.
89. Hong CHL, Luiz &, Gueiros A, Fulton JS, Kin K, Cheng F, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines on behalf of the Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO). *Support Care Cancer*. 2019;27:3949–3967.
90. Kashiwazaki H, Matsushita T, Sugita J, Shigematsu A, Kasashi K, Yamazaki Y, et al. Professional oral health care reduces oral mucositis and febrile neutropenia in patients treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Support Care Cancer*. 2012;20(2):367–373.
91. Leppla L, De Geest S, Fierz K, Deschler-Baier B, Koller A. An oral care self-management support protocol (OrCaSS) to reduce oral mucositis in hospitalized patients with acute myeloid leukemia and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a randomized controlled pilot study. *Support Care Cancer*. 2016;24(2):773–782.
92. Feber T. Management of mucositis in oral irradiation. *Clin Oncol*. 1996;8(2):106–111.
93. Borowski B, Benhamou E, Pico JL, Laplanche A, Margainaud JP, Hayat M. Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: A randomised controlled trial comparing two protocols of dental care. *Eur J Cancer*. 1994;30(2):93–97.
94. Raber-Durlacher JE, Von Bültzingslöwen I, Logan RM, Bowen J, Al-Azri AR, Everaus H, et al. Systematic review of cytokines and growth factors for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21(1):343–355.
95. Bradstock KF, Link E, Collins M, Di Iulio J, Lewis ID, Schwarer A, et al. A randomized trial of prophylactic palifermin on gastrointestinal toxicity after intensive induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2014;167(5):618–625.
96. Schmidt E, Thoennissen NH, Rudat A, Bieker R, Schliemann C, Mesters RM, et al. Use of palifermin for the prevention of high-dose methotrexate-induced oral mucositis. *Ann Oncol*. 2008;19(9):1644–1649.
97. Jilani S, Kanaan Z, Agarwal R. Palifermin for Prevention of Oral Mucositis in Hematological Malignancies: Present Position and Future Perspectives. 2014;1(2):1–6.

98. Czyzewski K, Styczyński J, Debski R, Krenska A, Wysocki M. Keratinocyte growth factor decreases incidence of severe oral mucositis in children undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Polish Ann Med.* 2015;22(1):18–22.
99. Rzepecki P, Oborska S, Wasiko-Grabowska A, Mlot B, Barzal J. Pharmacotherapy of Oral Mucositis with Palifermin. *Clinical Medicine: Therapeutics.* 2009.
100. Harris DJ, Eilers J, Harriman A, Cashavelly BJ, Maxwell C. Putting Evidence Into Practice®: Evidence-Based Interventions for the Management of Oral Mucositis. *Clin J Oncol Nurs.* 2008;12(1):141–152.
101. Yun YR, Won JE, Jeon E, Lee S, Kang W, Jo H, et al. Fibroblast growth factors: Biology, function, and application for tissue regeneration. *J Tissue Eng.* 2010;218142.
102. Jimenez PA, Rampy MA. Keratinocyte growth factor-2 accelerates wound healing in incisional wounds. *J Surg Res.* 1999;81(2):238–242.
103. Freytes CO, Ratanatharathorn V, Taylor C, Abboud C, Chesser N, Restrepo A, et al. Phase I/II randomized trial evaluating the safety and clinical effects of repifermin administered to reduce mucositis in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Cancer Res.* 2004;10(24):8318–8324.
104. Schuster MW, Shore TB, Harpel JG, Greenberg J, Jalilizeinali B, Possley S, et al. Safety and tolerability of velafermin (CG53135-05) in patients receiving high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplant. *Support Care Cancer.* 2008;16(5):477–483.
105. Bianchi L, Ginebri A, Hagman JH, Francesconi F, Carboni I, Chimenti S. Local treatment of chronic cutaneous leg ulcers with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Eur Acad Dermat Venereol.* 2002;16(6):595–598.
106. Dazzi C, Cariello A, Giovanis P, Monti M, Vertogen B, Leoni M, et al. Prophylaxis with GM-CSF mouthwashes does not reduce frequency and duration of severe oral mucositis in patients with solid tumors undergoing high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation rescue: A double blind, randomized, placebo-controlled study. *Ann Oncol.* 2003;14(4):559–563.
107. Noguchi S, Ohba Y, Oka T. Effect of salivary epidermal growth factor on wound healing of tongue in mice. *Am J Physiol.* 1991; 260(4 Pt 1):E620-625.

108. Kim KI, Kim JW, Lee HJ, Kim BS, Bang SM, Kim I, et al. Recombinant human epidermal growth factor on oral mucositis induced by intensive chemotherapy with stem cell transplantation. *Am J Hematol.* 2013;88(2):107–112.
109. Hosseini H, Hadjibabaie M, Gholami K, Javadi M, Radfar M, Jahangard-Rafsanjani Z, et al. The efficacy of erythropoietin mouthwash in prevention of oral mucositis in patients undergoing autologous hematopoietic SCT: A double-blind, randomized, placebocontrolled trial. *Hematol Oncol.* 2017;35(1):106–112.
110. Raber-Durlacher JE, Von Bültzingslöwen I, Logan RM, Bowen J, Al-Azri AR, Everaus H, et al. Systematic review of cytokines and growth factors for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2013;21(1):343–355.
111. Sonis ST, Peterson RL, Edwards LJ, Lucey CA, Wang L, Mason L, et al. Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters. *Oral Oncol.* 2000;36(4):373–381.
112. Antin JH, Lee SJ, Neuberg D, Alyea E, Soiffer RJ, Sonis S, et al. A phase I/II double-blind, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-11 for mucositis and acute GVHD prevention in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29(5):373–377.
113. Hunter A, Mahendra P, Wilson K, Fields P, Cook G, Peniket A, et al. Treatment of oral mucositis after peripheral blood SCT with ATL-104 mouthwash: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(7):563–569.
114. Sonis ST, Van Vugt AG, Brien JPO, Muska AD, Bruskin AM, Rose A, et al. Transforming growth factor- β 3 mediated modulation of cell cycling and attenuation of 5-fluorouracil induced oral mucositis. *Eur J Cancer.* 1997;33(1):47–54.
115. Machteld Wymenga AN, A van der Graaf WT, Hofstra LS, L Spijkervet FK, Timens W, Timmer-Bosscha H, et al. Phase I Study of Transforming Growth Factor-3 Mouthwashes for Prevention of Chemotherapy-induced Mucositis. 1999.
116. De Koning BAE, Philipsen-Geerling B, Hoijer M, Hählen K, Büller HA, Pieters R. Protection against chemotherapy induced mucositis by TGF- β 2 in childhood cancer patients: Results from a randomized cross-over study. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(5):532–539.

117. Gauthier SF, Pouliot Y, Maubois J-L. Growth factors from bovine milk and colostrum: composition, extraction and biological activities. *Le Lait*, INRA Editions. 2006;86(2):99-125.
118. Prince HM, Regester G, Gates P, Jablonskis L, Seymour JF, Lillie K, et al. A phase Ib clinical trial of PV701, a milk-derived protein extract, for the prevention and treatment of oral mucositis in patients undergoing high-dose BEAM chemotherapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(7):512–520.
119. Ariyawardana A, Cheng KKF, Kandwal A, Tilly V, Al-Azri AR, Galiti D, et al. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2019;27(10):3985–3995.
120. Logan RM, Gibson RJ, Sonis ST, Keefe DMK. Nuclear factor- κ B (NF- κ B) and cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in the oral mucosa following cancer chemotherapy. *Oral Oncol*. 2007;43(4):395–401.
121. Epstein JB, Stevenson-Moore P, Jackson S, Mohamed JH, Spinelli JJ. Prevention of oral mucositis in radiation therapy: A controlled study with benzydamine hydrochloride rinse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;16(6):1571–1575.
122. Lever SA, Dupuis LL, Chan HSL. Comparative evaluation of benzydamine oral rinse in children with antineoplastic-induced stomatitis. *Drug Intell Clin Pharm*. 1987;21(4):359–361.
123. Nicolatou-Galitis O, Sarri T, Bowen J, Di Palma M, Kouloulis VE, Niscola P, et al. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Care Cancer*. 2013;21:3179–3189.
124. Plevova P, Blazek B. Intravenous immunoglobulin as prophylaxis of chemotherapy-induced oral mucositis. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(4):326–327.
125. Rymes N, Glick L, Holmes J. Topical mesalazine in the treatment of chemotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis. *Bone Marrow Transplant*. 1996;18(2):484.
126. Jahangard-Rafsanjani Z, Gholami K, Hadjibabaie M, Shamschiri AR, Alimoghadam K, Sarayani A, et al. The efficacy of selenium in prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic SCT: A randomized clinical trial. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(6):832–836.

127. Hamidieh AA, Sherafatmand M, Mansouri A, Hadjibabaie M, Ashouri A, Jahangard-Rafsanjani Z, et al. Calcitriol for oral mucositis prevention in patients with fanconi anemia undergoing hematopoietic sct: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Ther.* 2016;23(6):e1700–1708.
128. Elad S, Ackerstein A, Bitan M, Shapira MY, Resnick I, Gesundheit B, et al. A prospective, double-blind phase II study evaluating the safety and efficacy of a topical histamine gel for the prophylaxis of oral mucositis in patients post hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37(8):757–762.
129. Bergmann OJ, Ellermann-Eriksen S, Mogensen SC, Ellegaard J. Acyclovir given as prophylaxis against oral ulcers in acute myeloid leukaemia: Randomised, Double blind, placebo controlled trial. *BMJ.* 1995;310(6988):1169.
130. Woo PCY, Ng WF, Leung HCH, Tsoi HW, Yuen KY. Clarithromycin attenuates cyclophosphamide-induced mucositis in mice. *Pharmacol Res.* 2000;41(5):527–532.
131. Yuen KY, Woo PCY, Tai JWM, Lie AKW, Luk J, Liang R. Effects of clarithromycin on oral mucositis in bone marrow transplant recipients. *Haematologica.* 2001;86(5):554–555.
132. Epstein JB, Vickars L, Spinelli J, Reece D. Efficacy of chlorhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukemia and bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 1992;73(6):682–689.
133. Orvain C, Moles-Moreau MP, François S, Mercier M, Moal F, Hamel JF, et al. Miconazole mucoadhesive buccal tablet in high-dose therapy with autologous stem cell transplantation (HDT/ASCT)-induced mucositis. *Support Care Cancer.* 2015;23(2):359–364.
134. Giles FJ, Rodriguez R, Weisdorf D, Wingard JR, Martin PJ, Fleming TR, et al. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, study of iseganan for the reduction of stomatitis in patients receiving stomatotoxic chemotherapy. *Leuk Res Treatment.* 2004;28(6):559–565.
135. Vokurka S, Bystrická E, Koza V, Študlová J, Pavlicová V, Valentová D, et al. The comparative effects of povidone-iodine and normal saline mouthwashes on oral mucositis in patients after high-dose chemotherapy and APBSCT - Results of a randomized multicentre study. *Support Care Cancer.* 2005;13(7):554–558.

136. Bondi E, Baroni C, Prete A, Gatti M, Carrassi A, Lodi G, et al. Local antimicrobial therapy of oral mucositis in paediatric patients undergoing bone marrow transplantation. *Oral Oncol.* 1997;33(5):322–326.
137. Shenep JL, Kalwinsky DK, Hutson PR, George SL, Dodge RK, Blankenship KR, et al. Efficacy of oral sucralfate suspension in prevention and treatment of chemotherapy-induced mucositis. *J Pediatr.* 1988;113(4):758–763.
138. Lievens Y, Haustermans K, Van den Weyngaert D, Van den Bogaert W, Scalliet P, Hutsebaut L, et al. Does sucralfate reduce the acute side-effects in head and neck cancer treated with radiotherapy? A double-blind randomized trial. *Radiother Oncol.* 1998;47(2):149–153.
139. Papas AS, Clark RE, Martuscelli G, O’Loughlin KT, Johansen E, Miller KB. A prospective, randomized trial for the prevention of mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31(8):705–712.
140. Markiewicz M, Dzierzak-Mietla M, Frankiewicz A, Zielinska P, Koclega A, Kruszelnicka M, et al. Treating oral mucositis with a supersaturated calcium phosphate rinse: Comparison with control in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer.* 2012;20(9):2223–2229.
141. Oh J, Hong SH, Yablonovich I, Donato ML, Pecora AL, Goldberg SL, et al. Use of a Super-Saturated Calcium Phosphate Mouth Rinse for Prevention and Treatment of Oral Mucositis Results In Faster Engraftment and Hospital Discharge Than Using a Sodium Bicarbonate Rinse Alone After Autologous Transplantation. *Blood.* 2011;118 (21): 4569.
142. Yarom N, Hovan A, Bossi P, Ariyawardana A, Jensen SB, Gobbo M, et al. Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines—part 1: vitamins, minerals, and nutritional supplements. *Support Care Cancer.* 2019;27(10):3997–4010.
143. Vayne-Bossert P, Escher M, de Vautibault CG, Dulguerov P, Allal A, Desmeules J, et al. Effect of Topical Morphine (Mouthwash) on Oral Pain Due to Chemotherapy- and/or Radiotherapy-Induced Mucositis: A Randomized Double-Blinded Study. *J Palliat Med.* 2010;13(2):125–128.
144. Kim JG, Sohn SK, Kim DH, Baek JH, Chae YS, Bae NY, et al. Effectiveness of

- transdermal fentanyl patch for treatment of acute pain due to oral mucositis in patients receiving stem cell transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37(10):4488–4491.
145. Strupp C, Südhoff T, Germing U, Hünerlitürkoglu A, Schneider P, Niederste-Hollenberg A, et al. Transdermal fentanyl during High-Dose Chemotherapy and autologous stem cell support. *Oncol Rep.* 2000;7(3):659–661.
 146. Saunders DP, Rouleau T, Cheng K, Yarom N, Kandwal A, Joy J, et al. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer.* 2020;28(5):2473–2484.
 147. Epstein JB, Epstein JD, Epstein MS, Oien H, Truelove EL. Doxepin rinse for management of mucositis pain in patients with cancer: One week follow-up of topical therapy. *Spec Care Dent.* 2008;28(2):73–77.
 148. LeVeque FG, Parzuchowski JB, Farinacci GC, Redding SW, Rodu B, Johnson JT, et al. Clinical evaluation of MGI 209, an anesthetic, film-forming agent for relief from painful oral ulcers associated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1992;10(12):1963–1968.
 149. Gupta A, Duckles B, Giordano J. Use of sublingual methadone for treating pain of chemotherapy-induced oral mucositis. *J Opioid Manag.* 2010;6(1):67–69.
 150. James PJ, Howard RF, Williams DG. The addition of ketamine to a morphine nurse- or patient-controlled analgesia infusion (PCANCA) increases analgesic efficacy in children with mucositis pain. *Paediatr Anaesth.* 2010;20(9):805–811.
 151. Hill HF, Coda BA, Mackie AM, Iverson K. Patient-controlled analgesic infusions: alfentanil versus morphine. *Pain.* 1992;49(3):301–310.
 152. Zadik Y, Arany PR, Fregnani ER, Bossi P, Antunes HS, Bensadoun RJ, et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer.* 2019;27(10):3969–3983.
 153. Arany PR. Craniofacial Wound Healing with Photobiomodulation Therapy: New Insights and Current Challenges. *J Dent Res.* 2016;95(9):977-984.
 154. De Freitas LF, Hamblin MR. Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy. *IEEE J Sel Top Quantum Electron.* 2016;22(3):348–364.
 155. Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tuner J, Frigo L, Gjerde K, Lopes-Martins RA. A systematic

- review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2011;1069–1077.
156. Hodgson BD, Margolis DM, Salzman DE, Eastwood D, Tarima S, Williams LD, et al. Amelioration of oral mucositis pain by NASA near-infrared light-emitting diodes in bone marrow transplant patients. *Support Care Cancer*. 2012;20(7):1405–1415.
 157. Silva GBL, Mendonça EF, Bariani C, Antunes HS, Silva MAG. The prevention of induced oral mucositis with low-level laser therapy in bone marrow transplantation patients: A randomized clinical trial. *Photomed Laser Surg*. 2011;29(1):27–31.
 158. Silva LC, Sacono NT, Freire MDCM, Costa LR, Batista AC, Silva GBL. The impact of low-level laser therapy on oral mucositis and quality of life in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation using the oral health impact profile and the functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplantation questionnaires. *Photomed Laser Surg* 2015;33(7):357–363.
 159. Ferreira B, da Motta Silveira FM, de Orange FA. Low-level laser therapy prevents severe oral mucositis in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial. *Support Care Cancer*. 2016;24(3):1035–1042.
 160. Antunes HS, De Azevedo AM, Bouzas LFDS, Adão CAE, Pinheiro CT, Mayhe R, et al. Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: A randomized trial. *Blood*. 2007;109(5):2250–2255.
 161. Wang L, Gu Z, Zhai R, Zhao S, Luo L, Li D, et al. Efficacy of oral cryotherapy on oral mucositis prevention in patients with hematological malignancies undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A meta-analysis of Randomized controlled trials. *PLoS One*. 2015;10(5).
 162. de Paula Eduardo F, Bezinelli LM, da Graça Lopes RM, Nascimento Sobrinho JJ, Hamerschlak N, Correa L. Efficacy of cryotherapy associated with laser therapy for decreasing severity of melphalan-induced oral mucositis during hematological stem-cell transplantation: A prospective clinical study. *Hematol Oncol*. 2015;33(3):152–158.
 163. Tayyem AQM. Cryotherapy effect on oral mucositis severity among recipients of bone marrow transplantation: A literature review. *Clin J Oncol Nurs*. 2014;18(4):E84-87.
 164. Marchesi F, Tendas A, Giannarelli D, Viggiani C, Gumenyuk S, Renzi D, et al. Cryotherapy reduces oral mucositis and febrile episodes in myeloma patients treated with

- high-dose melphalan and autologous stem cell transplant: A prospective, randomized study. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(1):154-156.
165. Correa MEP, Cheng KKF, Chiang K, Kandwal A, Loprinzi CL, Mori T, et al. Systematic review of oral cryotherapy for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2020;28(5):2449–2456.
166. Johansson JE, Bratel J, Hardling M, Heikki L, Mellqvist UH, Hasséus B. Cryotherapy as prophylaxis against oral mucositis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation for myeloma: a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(9):1482–1488.
167. Hayashi H, Kobayashi R, Suzzki A, Ishihara M, Nakamura N, Kitagawa J, et al. Polaprezinc Prevents Oral Mucositis in Patients Treated with High-dose Chemotherapy Followed by Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Anticancer Res*. 2014;34(12):7271-7277.
168. van Zaanen HCT, van der Lelie H, Timmer JG, Fürst P, Sauerwein HP. Parenteral glutamine dipeptide supplementation does not ameliorate chemotherapy-induced toxicity. *Cancer*. 1994;74(10):2879–2884.
169. Schloerb PR, Skikne BS. Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation: A randomized, double-blind study. *J Parenter Enter Nutr*. 1999;23(3):117–122.
170. N Piccirillo SDMLL. Glutamine-enriched parenteral nutrition after autologous peripheral blood stem cell transplantation: effects on immune reconstitution and mucositis. *Haematologica*. 2003;88:184–192.
171. Blijlevens NMA, Donnelly JP, Naber AHJ, Schattenberg AVMB, DePauw BE. A randomised, double-blinded, placebo-controlled, pilot study of parenteral glutamine for allogeneic stem cell transplant patients. *Support Care Cancer*. 2005;13(10):790–796.
172. Khurana H, Pandey RK, Saksena AK, Kumar A. An evaluation of vitamin E and pycnogenol in children suffering from oral mucositis during cancer chemotherapy. *Oral Dis*. 2013;19(5):456–464.
173. El-Housseiny AA, Saleh SM, El-Masry AA, Allam AA. The effectiveness of vitamin “E” in the treatment of oral mucositis in children receiving chemotherapy. *J Clin Pediatr Dent*. 2007;31(3):167–170.
174. Galli F, Azzi A, Birringer M, Cook-Mills JM, Eggersdorfer M, Frank J, et al. Vitamin

- E: Emerging aspects and new directions. *Free Radic Biol Med*. 2017;102:16–36.
175. Cohen G, Elad S, Or R, Galili D, Garfunkel AA. The use of tretinoin as oral mucositis prophylaxis in bone marrow transplantation patients: A preliminary study. *Oral Dis*. 1997;3(4):243–246.
 176. Sugita J, Matsushita T, Kashiwazaki H, Kosugi M, Takahashi S, Wakasa K, et al. Efficacy of folinic acid in preventing oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients receiving MTX as prophylaxis for GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(2):258–264.
 177. Moslehi A, Taghizadeh-Ghehi M, Gholami K, Hadjibabaie M, Jahangard-Rafsanjani Z, Sarayani A, et al. N-acetyl cysteine for prevention of oral mucositis in hematopoietic SCT: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(6):818–823.
 178. Mohanty C, Sahoo SK. Curcumin and its topical formulations for wound healing applications. *Drug Discov Today*. 2017;22(10):1582–1592.
 179. Porta C, Moroni M, Nastasi G. Allopurinol mouthwashes in the treatment of 5-fluorouracil-induced stomatitis. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials*. 1994;17(3):246–247.
 180. Spencer A, Horvath N, Gibson J, Prince HM, Herrmann R, Bashford J, et al. Prospective randomised trial of amifostine cytoprotection in myeloma patients undergoing high-dose melphalan conditioned autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(10):971–977.
 181. Jensen SB, Jarvis V, Zadik Y, Barasch A, Ariyawardana A, Hovan A, et al. Systematic review of miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21(11):3223–3232.
 182. Jensen SB, Jarvis V, Zadik Y, Barasch A, Ariyawardana A, Hovan A, et al. Systematic review of miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21(11):3223–3232.
 183. Ferrà C, De Sanjosé S, Lastra CF, Martí F, Mariño EL, Sureda A, et al. Pentoxifylline, ciprofloxacin and prednisone failed to prevent transplant-related toxicities in bone marrow transplant recipients and were associated with an increased incidence of infectious complications. *Bone Marrow Transplant*. 1997;20:1075-1080.

184. Lockhart PB, Brennan MT, Kent ML, Packman CH, Norton HJ, Fox PC, et al. Randomized controlled trial of pilocarpine hydrochloride for the moderation of oral mucositis during autologous blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35(7):713–720.
185. Awidi A, Homsy U, Kakail RI, Mubarak A, Hassan A, Kelta M, et al. Double-blind, placebo-controlled cross-over study of oral pilocarpine for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in adult patients with cancer. *Eur J Cancer.* 2001;37(16):2010–2014.
186. Oblon DJ, Paul SR, Oblon MB, Malik S. Propantheline protects the oral mucosa after high-dose ifosfamide, carboplatin, etoposide and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1997;20(11):961–963.
187. Sato A, Saisho-Hattori T, Koizumi Y, Minegishi M, Inuma K, Imaizumi M. Prophylaxis of mucosal toxicity by oral propantheline and cryotherapy in children with malignancies undergoing myeloablative chemo-radiotherapy. *Tohoku J Exp Med.* 2006;210(4):315–320.
188. Malik IA, Moid I, Haq S, Sabih M. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial to evaluate the role of tetrachlorodecaoxide in the management of chemotherapy-induced oral mucositis. *J Pain Symptom Manage.* 1997;14(2):82–87.
189. Abdulrhman M, Samir El Barbary N, Ahmed Amin D, Saeid Ebrahim R. Honey and a mixture of honey, beeswax, and olive oilpropolis extract in treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: A randomized controlled pilot study. *Pediatr Hematol Oncol.* 2012;29(3):285–292.
190. Yarom N, Hovan A, Bossi P, Ariyawardana A, Jensen SB, Gobbo M, et al. Systematic review of natural and miscellaneous agents, for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines — part 2: honey, herbal compounds, saliva stimulants, probiotics, and miscellaneous agents. *Support Care Cancer.* 2020;28(5):2457–2472.
191. Tomažević T, Jazbec J. A double blind randomised placebo controlled study of propolis (bee glue) effectiveness in the treatment of severe oral mucositis in chemotherapy treated children. *Complement Ther Med.* 2013;21(4):306–312.
192. Eghbali A, Taherkhanchi B, Bagheri B, Sadeghi Sedeh B. Effect of Chewing Gum on

- Oral Mucositis in Children Undergoing Chemotherapy: A Randomized Controlled Study. *Iran J Pediatr Hematol Oncol*. 2016;6(1):9–14.
193. Saunders DP, Epstein JB, Elad S, Allemano J, Bossi P, Van De Wetering MD, et al. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21(11):3191–3207.
194. Abdel Moneim AE, Guerra-Librero A, Florido J, Shen YQ, Fernández-Gil B, Acuña-Castroviejo D, et al. Oral mucositis: Melatonin gel an effective new treatment. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):1003.
195. Anderson CM, Sonis ST, Lee CM, Adkins D, Allen BG, Sun W, et al. Phase 1b/2a Trial of the Superoxide Dismutase Mimetic GC4419 to Reduce Chemoradiotherapy-Induced Oral Mucositis in Patients With Oral Cavity or Oropharyngeal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100(2):427–435.
196. Kudrimoti M, Curtis A, Azawi S, Worden F, Katz S, Adkins D, et al. Dusquetide: A novel innate defense regulator demonstrating a significant and consistent reduction in the duration of oral mucositis in preclinical data and a randomized, placebo-controlled phase 2a clinical study. *J Biotechnol*. 2016;239:115–25.
197. Bian L, Han G, Zhao CW, Garl PJ, Wang XJ. The role of Smad7 in oral mucositis. *Protein Cell*. 2015;6(3):160–169.
198. Kaczmarek A, Brinkman BM, Heyndrickx L, Vandenabeele P, Krysko D V. Severity of doxorubicin-induced small intestinal mucositis is regulated by the TLR-2 and TLR-9 pathways. *J Pathol*. 2012;226(4):598–608.
199. Burdelya LG, Gleiberman AS, Toshkov I, Aygun-Sunar S, Bapardekar M, Manderscheid-Kern P, et al. Toll-like receptor 5 agonist protects mice from dermatitis and oral mucositis caused by local radiation: Implications for head-and-neck cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(1):228–234.
200. Linard C, Busson E, Holler V, Strup-Perrot C, Lacave-Lapalun J-V, Lhomme B, et al. Repeated Autologous Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cell Injections Improve Radiation-Induced Proctitis in Pigs. *Stem Cells Transl Med*. 2013;2(11):916–927.
201. Wang R, Yuan W, Zhao Q, Song P, Yue J, Lin S De, et al. An experimental study of

- preventing and treating acute radioactive enteritis with human umbilical cord mesenchymal stem cells. *Asian Pac J Trop Med.* 2013;6(12):968–971.
202. Duan HG, Ji F, Zheng CQ, Wang CH, Li J. Human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate nasal mucosa radiation damage in a guinea pig model. *J Cell Biochem.* 2015;116(2):331–338.
203. Schenck K, Schreurs O, Hayashi K, Helgeland K. The role of nerve growth factor (NGF) and its precursor forms in oral wound healing. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):386.
204. Normando AGC, Rocha CL, de Toledo IP, de Souza Figueiredo PT, dos Reis PED, De Luca Canto G, et al. Biomarkers in the assessment of oral mucositis in head and neck cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2017; 25(9):2969-2988.
205. Dumbrigue HB, Sandow PL, Nguyen KH, Humphreys-Beher MG. Salivary epidermal growth factor levels decrease in patients receiving radiation therapy to the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;89(6):710–716.
206. Epstein JB, Emerton S, Guglietta A, Le N. Assessment of epidermal growth factor in oral secretions of patients receiving radiation therapy for cancer. *Oral Oncol.* 1997;33(5):359–363.
207. Lundberg M, Saarilahti K, Mäkitie AA, Mattila PS. TGFβ1 genetic polymorphism is associated with survival in head and neck squamous cell carcinoma independent of the severity of chemoradiotherapy induced mucositis. *Oral Oncol.* 2010;46(5):369–372.
208. Citrin DE, Hitchcock YJ, Chung EJ, Frandsen J, Urick ME, Shield W, et al. Determination of cytokine protein levels in oral secretions in patients undergoing radiotherapy for head and neck malignancies. *Radiat Oncol.* 2012;7(1).
209. Meirovitz A, Kuten M, Billan S, Abdah-Bortnyak R, Sharon A, Peretz T, et al. Cytokines levels, Severity of acute mucositis and the need of PEG tube installation during chemoradiation for head and neck cancer - a prospective pilot study. *Radiat Oncol.* 2010;5(1):16.
210. Seyyednejad F, Rezaee A, Haghi S, Goldust M. Survey of pre-inflammation cytokines levels in radiotherapy-induced-mucositis. *Pak J Biol Sci.* 2012;15(22):1098–1101.
211. Xanthinaki A, Nicolatou-Galitis O, Athanassiadou P, Gonidi M, Kouloulis V, Sotiropoulou-Lontou A, et al. Apoptotic and inflammation markers in oral mucositis in

- head and neck cancer patients receiving radiotherapy: Preliminary report. *Support Care Cancer*. 2008;16(9):1025–1033.
212. Diesch T, Filippi C, Fritschi N, Filippi A, Ritz N. Cytokines in saliva as biomarkers of oral and systemic oncological or infectious diseases: A systematic review. *Cytokine*. 2021;143:155506.
213. Krzaczek PM, Mitura-Lesiuk M, Zawitkowska J, Petkowicz B, Wilczyńska B, Drabko K. Salivary and serum concentrations of selected pro- And antiinflammatory cytokines in relation to oral lesions among children undergoing maintenance therapy of acute lymphoblastic leukemia. *Contemp Oncol*. 2019;23(2):81–86.
214. Pels E. Comparison of saliva interleukin-2 concentration to the condition of gums in children with acute lymphoblastic leukaemia during anti-tumour treatment. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;76(1):205–210.
215. Morales-Rojas T, Viera N, Morón-Medina A, Álvarez CJ, Álvarez A. Proinflammatory cytokines during the initial phase of oral mucositis in patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Paediatr Dent*. 2012;22(3):191–196.
216. Chethana, Rao PS, Madathil LP, Rao S, Shetty P, Patidar M. Quantitative analysis of acute phase proteins in post chemo-radiation mucositis. *J Clin Diagnostic Res*. 2015;9(10):ZC28–31.
217. Mohammed FF, Poon I, Zhang L, Elliott L, Hodson ID, Sagar SM, et al. Acute-phase response reactants as objective biomarkers of radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Head Neck*. 2012;34(7):985–993.
218. Ki Y, Kim W, Nam J, Kim D, Park D, Kim D. C-Reactive Protein Levels and Radiation-Induced Mucositis in Patients With Head-and-Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(2):393–398.
219. González-Arriagada WA, Ramos LMA, Silva AA, Vargas PA, Coletta R Della, Bingle L, et al. Salivary BPIFA1 (SPLUNC1) and BPIFA2 (SPLUNC2 A) are modified by head and neck cancer radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015;119(1):48–58.
220. Li P, Du C run, Xu W cai, Shi Z liang, Zhang Q, Li Z bin, et al. Correlation of dynamic changes in γ -H2AX expression in peripheral blood lymphocytes from head and neck cancer patients with radiation-induced oral mucositis. *Radiat Oncol*. 2013;8(1):1–8.

221. Fleckenstein J, Kühne M, Seegmüller K, Derschang S, Melchior P, Gräber S, et al. The impact of individual in vivo repair of DNA double-strand breaks on oral mucositis in adjuvant radiotherapy of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(5):1465–1472.
222. Pratesi N, Mangoni M, Mancini I, Paiar F, Simi L, Livi L, et al. Association between single nucleotide polymorphisms in the XRCC1 and RAD51 genes and clinical radiosensitivity in head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 2011;99(3):356–361.
223. Venkatesh GH, Manjunath VB, Mumbrekar KD, Negi H, Fernandes DJ, Sharan K, et al. Polymorphisms in radio-responsive genes and its association with acute toxicity among head and neck cancer patients. *PLoS One.* 2014;9(3):89079.
224. Werbrouck J, De Ruyck K, Duprez F, Veldeman L, Claes K, Van Eijkeren M, et al. Acute Normal Tissue Reactions in Head-and-Neck Cancer Patients Treated With IMRT: Influence of Dose and Association With Genetic Polymorphisms in DNA DSB Repair Genes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(4):1187–1195.
225. Gibson RJ, Bowen JM. Biomarkers of regimen-related mucosal injury. *Cancer Treat Rev.* 2011;37(6):487-493
226. Bhattathiri VN, Sreelekha TT, Sebastian P, Remani P, Chandini R, Vijayakumar T, et al. Influence of plasma GSH level on acute radiation mucositis of the oral cavity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;29(2):383–386.
227. Chen HW, Chang YC, Lai YL, Chen YJ, Huang MJ, Leu YS, et al. Change of plasma transforming growth factor- β 1 levels in nasopharyngeal carcinoma patients treated with concurrent chemo-radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2005;35(8):427–432.
228. Chen HW, Yang SF, Chang YC, Wang TY, Chen YJ, Hwang JJ. Epstein-Barr virus infection and plasma transforming growth factor- β 1 levels in head and neck cancers. *Acta Otolaryngol.* 2008;128(10):1145–1151.
229. Feller L, Altini M, Khammissa RAG, Chandran R, Bouckaert M, Lemmer J. Oral mucosal immunity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013; 116(5):576–583.
230. Moutsopoulos NM, Konkel JE. Tissue-Specific Immunity at the Oral Mucosal Barrier. *Trends in Immunol.* 2018;39(4)276–287.
231. Oronsky B, Goyal S, Kim MM, Cabrales P, Lybeck M, Caroen S, et al. A Review of Clinical Radioprotection and Chemoprotection for Oral Mucositis. *Transl Oncol.*

- 2018;11(3):771-778.
232. Fernandes C, Wanderley CWS, Silva CMS, Muniz HA, Teixeira MA, Souza NRP, et al. Role of regulatory T cells in irinotecan-induced intestinal mucositis. *Eur J Pharm Sci.* 2018;115:158–166.
233. Bibi T, Khurshid Z, Rehman A, Imran E, Srivastava KC, Shrivastava D. Gingival crevicular fluid (GCF): A diagnostic tool for the detection of periodontal health and diseases. *Molecules.* 2021;26(5):1208.
234. Hovav A-H, Bos NA, Plomp R, De Haan N, Bondt A, Murli J, et al. Comparative Glycomics of Immunoglobulin A and G From Saliva and Plasma Reveals Biomarker Potential. *Front Immunol.* 2018;9:2436.
235. Lorenzo-Pouso AI, Pérez-Sayáns M, Bravo SB, López-Jornet P, García-Vence M, Alonso-Sampedro M, et al. Protein-Based Salivary Profiles as Novel Biomarkers for Oral Diseases. *Disease Markers.* 2018(2):1-22.
236. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent.* 2001;85(2):162–169.
237. Vila T, Rizk AM, Sultan AS, Jabra-Rizk MA. The power of saliva: Antimicrobial and beyond. *PLoS Pathog.* 2019;15(11):e1008058.
238. Thorpe D. The role of mucins in mucositis. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2019;13(2):114–118.
239. van Leeuwen SJM, Potting CMJ, Huysmans MCDNJM, Blijlevens NMA. Salivary Changes before and after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;1055–1061.
240. van Leeuwen SJM, Proctor GB, Laheij AMGA, Potting CMJ, Smits O, Bronkhorst EM, et al. Significant salivary changes in relation to oral mucositis following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(6):1381–1390.
241. van Leeuwen SJM, Proctor GB, Staes A, Laheij AMGA, Potting CMJ, Brennan MT, et al. The salivary proteome in relation to oral mucositis. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(6):1381-1390.
242. Mariotti A. Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Crit Rev Oral*

- Biol Med. 1994;5(1):27–53.
243. Välimaa H, Savolainen S, Soukka T, Silvoniemi P, Mäkelä S, Kujari H, et al. Estrogen receptor- β is the predominant estrogen receptor subtype in human oral epithelium and salivary glands. *J Endocrinol.* 2004;180(1):55–62.
 244. Ojanotko-Harri A, Forssell H, Laine M, Hurttia H, Bläuer M, Tuohimaa P. Immunohistochemical detection of androgen receptors in human oral mucosa. *Arch Oral Biol.* 1992;37(6):511–514.
 245. Vittek J, Gordon GG, Rappaport SC, Munnangi PR, Southren AL. Specific progesterone receptors in rabbit gingiva. *J Periodontal Res.* 1982;17(6):657–661.
 246. McMurray RW. Estrogen, prolactin, and autoimmunity: Actions and interactions. *Int. Immunopharmacol.* 2001;1(6):995–1008.
 247. Litwack D, Kennedy JE, Zander HA. Response of oral epithelia to ovariectomy and estrogen replacement. *J Periodontal Res.* 1970;5(4):263–268.
 248. Youssef H, Stashenko P. Interleukin-1 and estrogen protect against disseminating dentoalveolar infections. *Int J Oral Sci.* 2017 Mar 1;9(1):16–23.
 249. Gómez E, Ortiz V, Saint-Martin B, Boeck L, Díaz-Sánchez V, Bourges H. Hormonal regulation of the secretory IgA (sIgA) system: estradiol- and progesterone-induced changes in sIgA in parotid saliva along the menstrual cycle. *Am J Reprod Immunol.* 1993;29(4):219–223.
 250. Roth JA, Kaeberle ML, Hsu WH. Effect of estradiol and progesterone on lymphocyte and neutrophil functions in steers. *Infect Immun.* 1982;35(3):997–1002.
 251. Solomon M, Itsekson AM, Lev-Sagie A. Autoimmune Progesterone Dermatitis. *Curr Dermatol Rep.* 2013;(2)258–263.
 252. Minicucci EM, Carrenho AB, Weber SAT, Bombini FM, Ribeiro RAMA, Marques MEA, et al. Oral stomatitis induced by endogenous progesterone: Case report. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25(8):543–545.
 253. Zhou Z, Bian C, Luo Z, Guille C, Ogunrinde E, Wu J, et al. Progesterone decreases gut permeability through upregulating occludin expression in primary human gut tissues and Caco-2 cells. *Sci Rep.* 2019;9(1):8367.
 254. Schroeder HW, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin*

- Immunol. 2010;125(2):S41–52.
255. Woof JM, Kerr MA. The function of immunoglobulin A in immunity. *J Pathol.* 2006;208(2):270–282.
256. Royle L, Roos A, Harvey DJ, Wormald MR, Van Gijlswijk-Janssen D, Redwan E-RM, et al. Secretory IgA *N*- and *O*-Glycans Provide a Link between the Innate and Adaptive Immune Systems. *J Biol Chem.* 2003;278(22):20140–20153.
257. Marsh PD, Do T, Beighton D, Devine DA. Influence of saliva on the oral microbiota. *Periodontol 2000.* 2016;70(1):80–92.
258. Pels E. Oral mucositis and saliva IgA, IgG and IgM concentration during anti-tumor treatment in children suffering from acute lymphoblastic leukemia. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(9):1351–1358.
259. Stefanović G, Marković D, Ilić V, Brajović G, Petrović S, Milošević-Jovčić N. Hypogalactosylation of Salivary and Gingival Fluid Immunoglobulin G in Patients With Advanced Periodontitis. *J Periodontol.* 2006;77(11):1887–1893.
260. Corthésy B. Multi-Faceted Functions of Secretory IgA at Mucosal Surfaces. *Front Immunol.* 2013;4:185.
261. Leong KW, Ding JL. The Unexplored Roles of Human Serum IgA. *DNA Cell Biol.* 2014;33(12):823–829.
262. Kerr MA. The structure and function of human IgA. *Biochem J.* 1990;271(2):285–296.
263. Arnold JN, Wormald MR, Sim RB, Rudd PM, Dwek RA. The impact of glycosylation on the biological function and structure of human immunoglobulins. *Annu Rev Immunol;* 2007;25:21–50.
264. Brandtzaeg P. Secretory immunity with special reference to the oral cavity. *J Oral Microbiol.* 2013;5(1):20401.
265. Leong KW, Ding JL. The Unexplored Roles of Human Serum IgA. *DNA Cell Biol.* 2014;33(12):823–829.
266. Olas K, Butterweck H, Teschner W, Schwarz HP, Reipert BM. Immunomodulatory properties of human serum immunoglobulin A: Anti-inflammatory and pro-inflammatory activities in human monocytes and peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Immunol.* 2005;140(3):478–490.

267. Aoki-Kinoshita KF. An introduction to bioinformatics for glycomics research. *PLoS Comput Biol.* 2008; 4(5): e1000075.
268. Srivastava S. Move over proteomics, here comes glycomics. *Journal of Proteome Research. J Proteome Res.* 2008;7(5):1799.
269. Varki A. *Essentials of Glycobiology.* Cold Spring Harb. 2015;823.
270. Ohtsubo K, Marth JD. Glycosylation in Cellular Mechanisms of Health and Disease. *Cell.* 2006;126(5):855–867.
271. Goonatileke E, Smilowitz JT, Mariño K V., German BJ, Lebrilla CB, Barboza M. Immunoglobulin A N-glycosylation presents important body fluid-specific variations in lactating mothers. *Mol Cell Proteomics.* 2019;18(11):2165–2177.
272. Rochereau N, Drocourt D, Perouzel E, Pavot V, Redelinguys P, Brown GD, et al. Dectin-1 Is Essential for Reverse Transcytosis of Glycosylated SIgA-Antigen Complexes by Intestinal M Cells. *PLoS Biol.* 2013;11(9):e1001658.
273. Falk P, Roth KA, Boren T, Westblom TU, Gordon JI, Normark S. An in vitro adherence assay reveals that *Helicobacter pylori* exhibits cell lineage-specific tropism in the human gastric epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(5):2035–2039.
274. Schroten H, Stapper C, Plogmann R, Kohler H, Hacker J, Hanisch FG. Fab-independent antiadhesion effects of secretory immunoglobulin A on S- fimbriated *Escherichia coli* are mediated by sialyloligosaccharides. *Infect Immun.* 1998;66(8):3971–3973.
275. Maurer MA, Meyer L, Bianchi M, Turner HL, Le NPL, Steck M, et al. Glycosylation of Human IgA Directly Inhibits Influenza A and Other Sialic-Acid-Binding Viruses. *Cell Rep.* 2018;23(1):90–99.
276. Castello LM, Raineri D, Salmi L, Clemente N, Vaschetto R, Quaglia M, et al. Osteopontin at the Crossroads of Inflammation and Tumor Progression. *Mediators Inflamm.* 2017;2017: 4049098.
277. Haylock DN, Nilsson SK. Osteopontin: a bridge between bone and blood. *Br J Haematol.* 2006;134(5):467–474.
278. Wei R, Pik J, Wong C, Kwok HF. Osteopontin-a promising biomarker for cancer therapy. *J Cancer.* 2017;8(12):2173–2183.
279. Devoll RE, Li W, Woods K V., Pinero GJ, Butler WT, Farach-Carson MC, et al.

- Osteopontin (OPN) distribution in premalignant and malignant lesions of oral epithelium and expression in cell lines derived from squamous cell carcinoma of the oral cavity. *J Oral Pathol Med.* 2007;28(3):97–101.
280. Aravind T, Janardhanan M, Rakesh S, Savithri V, Unnikrishnan UG. Immunolocalization of osteopontin in dysplasias and squamous cell carcinomas arising from oral epithelium. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2017;21(1):18–23.
281. Shevde LA, Samant RS. Role of osteopontin in the pathophysiology of cancer. *Matrix Biol.* 2014;37:131–141.
282. Sampayo-Escobar V, Green R, Cheung MB, Bedi R, Mohapatra S, Mohapatra SS. Osteopontin plays a pivotal role in increasing severity of respiratory syncytial virus infection. *PLoS One.* 2018;13(4):e0192709.
283. Sodek J, Batista Da Silva AP, Zohar R. Osteopontin and mucosal protection. *J Dent Res.* 2006;85(5):404–415.
284. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the Crime: Functions of Cells Recruited to the Tumor Microenvironment. *Cancer Cell.* 2012;21(3):309–322.
285. Chiodoni C, Colombo MP, Sangaletti S. Matricellular proteins: From homeostasis to inflammation, cancer, and metastasis. *Cancer and Metastasis Rev.* 2010;29:(2)295–307.
286. Polyak K, Haviv I, Campbell IG. Co-evolution of tumor cells and their microenvironment. *Trends Genet.* 2009;30–38.
287. Jia R, Liang Y, Chen R, Liu G, Wang H, Tang M, et al. Osteopontin facilitates tumor metastasis by regulating epithelial–mesenchymal plasticity. *Cell Death Dis.* 2016;7(12):e2564–e2564.
288. Dai J, Peng L, Fan K, Wang H, Wei R, Ji G, et al. Osteopontin induces angiogenesis through activation of PI3K/AKT and ERK1/2 in endothelial cells. *Oncogene.* 2009;28(38):3412–3422.
289. Feng B, Rollo EE, Denhardt DT. Osteopontin (OPN) may facilitate metastasis by protecting cells from macrophage NO-mediated cytotoxicity: evidence from cell lines down-regulated for OPN expression by a targeted ribozyme. *Clin Exp Metastasis.* 1995;13(6):453–462.
290. Terabe M, Berzofsky JA. NKT cells in immunoregulation of tumor immunity: a new

- immunoregulatory axis. *Trends Immunol*; 2007;491–496.
291. Matušan-Ilijaš K, Damante G, Fabbro D, Dordević G, Hadžisejdić I, Grahovac M, et al. Osteopontin expression correlates with nuclear factor- κ B activation and apoptosis downregulation in clear cell renal cell carcinoma. *Pathol Res Pract*. 2011;207(2):104–110.
 292. McAllister SS, Gifford AM, Greiner AL, Kelleher SP, Saelzler MP, Ince TA, et al. Systemic Endocrine Instigation of Indolent Tumor Growth Requires Osteopontin. *Cell*. 2008;133(6):994–1005.
 293. Senger DR, Ledbetter SR, Claffey KP, Papadopoulos-Sergiou A, Perruzzi CA, Detmar M. Stimulation of endothelial cell migration by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor through cooperative mechanisms involving the $\alpha(v)\beta 3$ integrin, osteopontin, and thrombin. *Am J Pathol*. 1996;149(1):293–305.
 294. Weber CE, Kothari AN, Wai PY, Li NY, Driver J, Zapf MAC, et al. Osteopontin mediates an MZF1-TGF- β 1-dependent transformation of mesenchymal stem cells into cancer-associated fibroblasts in breast cancer. *Oncogene*. 2015;34(37):4821–4833.
 295. Their JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumor progression. *Nat Rev Cancer*. 2002;442–454.
 296. Rao G, Wang H, Li B, Huang L, Xue D, Wang X, et al. Reciprocal interactions between tumor-associated macrophages and CD44-positive cancer cells via osteopontin/CD44 promote tumorigenicity in colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19(4):785–797.
 297. Malliri A, Van der Kammen RA, Clark K, Van der Valk M, Michiels F, Collard JG. Mice deficient in the Rac activator Tiam1 are resistant to Ras-induced skin tumours. *Nature*. 2002;417(6891):867–871.
 298. Alford AI, Hankenson KD. Matricellular proteins: Extracellular modulators of bone development, remodeling, and regeneration. *Bone*. 2006;749–757.
 299. Nilsson SK, Haylock DN, Johnston HM, Occhiodoro T, Brown TJ, Simmons PJ. Hyaluronan is synthesized by primitive hemopoietic cells, participates in their lodgment at the endosteum following transplantation, and is involved in the regulation of their proliferation and differentiation in vitro. *Blood*. 2003;101(3):856–862.
 300. Fischer L, Hummel M, Korfel A, Lenze D, Joehrens K, Thiel E. Differential micro-RNA expression in primary CNS and nodal diffuse large B-cell lymphomas. *Neuro Oncol*.

- 2011;13(10):1090–1098.
301. Strehlow F, Bauer S, Martus P, Weller M, Roth P, Schlegel U, et al. Osteopontin in cerebrospinal fluid as diagnostic biomarker for central nervous system lymphoma. *J Neurooncol.* 2016;129(1):165–171.
 302. Yushi Q, Li Z, Von Roemeling CA, Doeppler H, Marlow LA, Kim BYS, et al. Osteopontin is a multi-faceted pro-tumorigenic driver for central nervous system lymphoma. *Oncotarget.* 2016;7(22):32156–32171.
 303. Ashkar S, Weber GF, Panoutsakopoulou V, Sanchirico ME, Jansson M, Zawaideh S, et al. Eta-1 (osteopontin): An early component of type-1 (cell-mediated) immunity. *Science.* 2000;287(5454):860–864.
 304. Liaw L, Birk DE, Ballas CB, Whitsitt JS, Davidson JM, Hogan BL. Altered wound healing in mice lacking a functional osteopontin gene (*spp1*). *J Clin Invest.* 1998;101(7):1468–1478.
 305. Reinholt FP, Hultenby K, Oldberg A, Heinegard D. Osteopontin - A possible anchor of osteoclasts to bone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(12):4473–4475.
 306. Gassler N, Autschbach F, Gauer S, Bohn J, Sido B, Otto HF, et al. Expression of osteopontin (Eta-1) in Crohn disease of the terminal ileum. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37(11):1286–1295.
 307. Brown LF, Berse B, Van de Water L, Papadopoulos-Sergiou A, Perruzzi CA, Manseau EJ, et al. Expression and distribution of osteopontin in human tissues: Widespread association with luminal epithelial surfaces. *Mol Biol Cell.* 1992;3(10):1169–1180.
 308. Mowat AMI, Donachie AM, Parker LA, Robson NC, Beacock-Sharp H, McIntyre LJ, et al. The role of dendritic cells in regulating mucosal immunity and tolerance. *Novartis Found Symp.* 2003;291–305.
 309. Mowat AMI. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol.* 2003;331–341.
 310. Kawano H, Cody RJ, Graf K, Goetze S, Kawano Y, Schnee J, et al. Angiotensin II enhances integrin and α -actinin expression in adult rat cardiac fibroblasts. *Hypertension.* 2000;273–279.
 311. Desmoulière A. Factors influencing myofibroblast differentiation during wound healing

- and fibrosis. *Cell Biol Int*. 1995;19(5):471-476.
312. Forster C, Glogauer M. The oral window into the innate immune system. *Expert Rev Clin Immunol*. 2006;829–831.
313. Pink R, Vondrakova J, Tvrdy P, Michl P, Pazdera J, Faber E, et al. Salivary neutrophils level as an indicator of bone marrow engraftment. *Biomed Pap*. 2009;153(4):263–269.
314. Pink R, Vondrakova J, Tvrdy P, Michl P, Pazdera J, Faber E, et al. Salivary neutrophils level as an indicator of bone marrow engraftment. *Biomed Pap*. 2009;153(4):263–269.
315. Gebri E, Kiss A, Tóth F, Hortobágyi T. Salivary osteopontin as a potential biomarker for oral mucositis. *Metabolites*. 2021;11(4):208.
316. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467–1473.
317. Auner HW, Iacobelli S, Sbianchi G, Knol-Bout C, Blaise D, Russell NH, et al. Melphalan 140 mg/m² or 200 mg/m² for autologous transplantation in myeloma: Results from the collaboration to collect autologous transplant outcomes in Lymphoma and Myeloma (CALM) study. A report by the EBMT chronic malignancies working party. *Haematologica*. 2018;103(3):514–521.
318. Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: One size does not fit all. *Blood*. 2014;344–353.
319. Chaudhry HM, Bruce AJ, Wolf RC, Litzow MR, Hogan WJ, Patnaik MS, et al. The Incidence and Severity of Oral Mucositis among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 605–616.
320. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Am J Hum Biol*. 1992;4(1):37–46.
321. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370(9596):1453–1457.
322. Flight L, Julious SA. Practical guide to sample size calculations: an introduction. *Pharm*

- Stat. 2016;15(1):68–74.
323. Meszaros B, Kovacs Z, Gebri E, Jankovics H, Vonderviszt F, Kiss A, et al. N-glycomic analysis of Z(IgA1) partitioned serum and salivary immunoglobulin A by capillary electrophoresis. *Curr Mol Med.* 2020;20:781-788.
 324. Váradi C, Lew C, Guttman A. Rapid magnetic bead based sample preparation for automated and high throughput N-glycan analysis of therapeutic antibodies. *Anal Chem.* 2014;86(12):5682–5687.
 325. Szigeti M, Guttman A. Automated N-Glycosylation Sequencing of Biopharmaceuticals by Capillary Electrophoresis. *Sci Rep.* 2017;7(1):1–7.
 326. Jarvas G, Szigeti M, Guttman A. GUcal: An integrated application for capillary electrophoresis based glycan analysis. *Electrophoresis.* 2015;36(24):3094–3096.
 327. Harvey DJ, Merry AH, Royle L, Campbell MP, Rudd PM. Symbol nomenclature for representing glycan structures: Extension to cover different carbohydrate types *Proteomics.* 2011;11(22):4291–4295.
 328. Huang SH, Bratman SV, Su J, Tong L, Kim JH, Waldron JN, et al. Independent Adverse Prognosis of Elevated Serum LDH in Human Papillomavirus–Related Oropharyngeal Cancer. *Int J Radiat Oncol.* 2016;96(2):S83.
 329. Kasirer-Friede A, Li W, Angyal A, Langer HF, Eisinger F, Patzelt J. The Platelet Response to Tissue Injury. *Front Med.* 2018;5:317.
 330. Matsukawa T, Hashimoto D, Sugita J, Nakazawa S, Matsushita T, Kashiwazaki H, et al. Reduced-dose methotrexate in combination with tacrolimus was associated with rapid engraftment and recovery from oral mucositis without affecting the incidence of GVHD. *Int J Hematol.* 2016;104(1):117–124.
 331. Vokurka S, Bystrická E, Koza V, Scudlová J, Pavlicová V, Valentová D, et al. Higher incidence of chemotherapy induced oral mucositis in females: A supplement of multivariate analysis to a randomized multicentre study. *Support Care Cancer.* 2006;14(9):974–976.
 332. Valeh M, Kargar M, Mansouri A, Kamranzadeh H, Gholami K, Heidari K, et al. Factors affecting the incidence and severity of oral mucositis following hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol Stem Cell Res.* 2018;12(2):142–153.

333. Alzoubi EE. Oral Manifestations of Menopause. *J Dent Heal Oral Disord Ther.* 2017;7(4).
334. Tarkkila L, Furuholm J, Tiitinen A, Meurman JH. Saliva in perimenopausal and early postmenopausal women. A 2-year follow-up study. *Clin Oral Investig.* 2012;16(3):767–773.
335. Croley TE, Miers C. Epithelial changes in the oral mucosa resulting from a variation in hormone stimulus. *J Oral Med.* 1978;33(3):86–89.
336. Grunnet KM, Powell KS, Miller IA, Davis LS. Autoimmune progesterone dermatitis manifesting as mucosal erythema multiforme in the setting of HIV infection. *JAAD Case Rep.* 2017;3(1):22–24.
337. Vieira AT, Castelo PM, Ribeiro DA, Ferreira CM. Influence of Oral and Gut Microbiota in the Health of Menopausal Women. *Front Microbiol.* 2017;8:1884.
338. Haas AN, Rösing CK, Oppermann R V., Albandar JM, Susin C. Association Among Menopause, Hormone Replacement Therapy, and Periodontal Attachment Loss in Southern Brazilian Women. *J Periodontol.* 2009;80(9):1380–1387.
339. Brennan RM, Genco RJ, Hovey KM, Trevisan M, Wactawski-Wende J. Clinical Attachment Loss, Systemic Bone Density, and Subgingival Calculus in Postmenopausal Women. *J Periodontol.* 2007;78(11):2104–2011.
340. Tarkkila L, Kari K, Furuholm J, Tiitinen A, Meurman JH. Periodontal disease-associated micro-organisms in peri-menopausal and post-menopausal women using or not using hormone replacement therapy. A two-year follow-up study. *BMC Oral Health.* 2010;10(1):10.
341. Okinaka K, Tanaka T, Ito A, Fuji S, Inamoto Y, Kurosawa S, et al. Characteristics of anaerobic bloodstream infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Hematop Cell Transplant.* 2017;6(1):52–59.
342. Greabu M, Battino M, Mohora M, Totan A, Didilescu A, Spinu T, et al. Saliva--a diagnostic window to the body, both in health and in disease. *J Med Life.* 2009; 124–132.
343. Tivis LJ, Richardson MD, Peddi E, Arjmandi B. Saliva versus serum estradiol: Implications for research studies using postmenopausal women. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;29(5):727–732.

344. Shick PC, Riordan GP, Foss RD. Estrogen and progesterone receptors in salivary gland adenoid cystic carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 1995; 80(4):440–444.
345. Mahesh DR, Komali G, Jayanthi K, Dinesh D, Saikavitha T V., Dinesh P. Evaluation of salivary flow rate, PH and buffer in pre, post & post menopausal women on HRT. *J Clin Diagnostic Res.* 2014;8(2):233–236.
346. Nagler RM, Hershkovich O. Relationships between age, drugs, oral sensorial complaints and salivary profile. *Arch Oral Biol.* 2005;50(1):7–16.
347. Fenoll-Palomares C, Muñoz-Montagud J V., Sanchiz V, Herreros B, Hernández V, Mínguez M, et al. Débito basal, pH y capacidad tampón de la secreción salivar en sujetos sanos. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2004;96(11):773–783.
348. Minicucci EM, Pires RBC, Vieira RA, Miot HA, Sposto MR. Assessing the impact of menopause on salivary flow and xerostomia. *Aust Dent J.* 2013;58(2):230–234.
349. Avivi I, Avraham S, Koren-Michowitz M, Zuckerman T, Aviv A, Ofran Y, et al. Oral integrity and salivary profile in myeloma patients undergoing high-dose therapy followed by autologous SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(10):801–806.
350. Ercan A, Kohrt WM, Cui J, Deane KD, Pezer M, Yu EW, et al. Estrogens regulate glycosylation of IgG in women and men. *JCI Insight.* 2017;2(4).
351. Gonzalez-Quintela A, Alende R, Gude F, Campos J, Rey J, Mejjide LM, et al. Serum levels of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) in a general adult population and their relationship with alcohol consumption, smoking and common metabolic abnormalities. *Clin Exp Immunol.* 2007;151(1):42–50.
352. Khanna NN, Das SN, Khanna S. Serum immunoglobulins in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *J Surg Oncol.* 1982;20(1):46–48.
353. Hammarström V, Pauksen K, Svensson H, Lönnqvist B, Simonsson B, Ringdén O, et al. Serum immunoglobulin levels in relation to levels of specific antibodies in allogeneic and autologous bone marrow transplant recipients. *Transplantation.* 2000;69(8):1582–1586.
354. Norhagen G, Engström PE, Björkstrand B, Hammarström L, Smith CI, Ringdén O. Salivary and serum immunoglobulins in recipients of transplanted allogeneic and autologous bone marrow. *Bone Marrow Transplant.* 1994;14(2):229–234.

355. Lomax-Browne HJ, Robertson C, Antonopoulos A, Leathem AJC, Haslam SM, Dell A, et al. Serum IgA1 shows increased levels of α 2,6-linked sialic acid in breast cancer. *Interface Focus*. 2019;9(2):20180079.
356. Marcotte H, Lavoie MC. Oral Microbial Ecology and the Role of Salivary Immunoglobulin A. *Microbiol Mol Biol Rev*. 1998;62(1):71–109.
357. Zaric SS, Lappin MJ, Fulton CR, Lundy FT, Coulter WA, Irwin CR. Sialylation of *Porphyromonas gingivalis* LPS and its effect on bacterial–host interactions. *Innate Immun*. 2017;23(3):319–326.
358. Nicolau J, Paiva YA. Sialic acid concentration in the attached gingival tissue of rats related to age and sex. *J Periodontal Res*. 1979;14(6):503–504.
359. Deinzer R, Kleineidam C, Stiller-Winkler R, Idel H, Bachg D. Prolonged reduction of salivary immunoglobulin A (sIgA) after a major academic exam. *Int J Psychophysiol*. 2000;37(3):219–232.
360. Rodrigues E, Macauley MS. Hypersialylation in Cancer: Modulation of Inflammation and Therapeutic Opportunities. *Cancers*. 2018;10(6).
361. Joshi M, Patil R. Estimation and comparative study of serum total sialic acid levels as tumor markers in oral cancer and precancer. *J Cancer Res Ther*. 2010;6(3):263.
362. Crook MA, Couchman S, Tutt P. Serum sialic acid in patients with multiple myeloma. *Br J Biomed Sci*. 1996;53(3):185–186.
363. Nicol BM, Prasad SB. Sialic acid changes in Dalton’s lymphoma-bearing mice after cyclophosphamide and cisplatin treatment. *Brazilian J Med Biol Res*. 2002;35(5):549–553.
364. Tomaszewska R, Sonta-Jakimczyk D, Dyduch A, Olejnik I, Mazur B. Sialic acid concentration in different stages of malignant lymphoma and leukemia in children. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 1997;39(4):448–450.
365. Dědová T, Braicu EI, Sehoul J, Blanchard V. Sialic acid linkage analysis refines the diagnosis of ovarian cancer. *Front Oncol*. 2019;9:261.
366. Kovacs Z, Simon A, Szabo Z, Nagy Z, Varoczy L, Pal I, et al. Capillary electrophoresis analysis of N-glycosylation changes of serum paraproteins in multiple myeloma. *Electrophoresis*. 2017;38(17):2115–2123.

367. Abram TJ, Pickering CR, Lang AK, Bass NE, Raja R, Meena C, et al. Risk Stratification of Oral Potentially Malignant Disorders in Fanconi Anemia Patients Using Autofluorescence Imaging and Cytology-On-A Chip Assay. *Transl Oncol.* 2018;11(2):477–486.
368. Cristaudo A, Foddìs R, Bonotti A, Simonini S, Vivaldi A, Guglielmi G, et al. Comparison between plasma and serum osteopontin levels: Usefulness in diagnosis of epithelial malignant pleural mesothelioma. *Int J Biol Markers.* 2010;25(3):164–170.
369. Miyajima J, Hayashi T, Saito K, Iida S, Matsuoka K. The Interaction between Female Sex Hormone Receptors and Osteopontin in a Rat Hyperoxaluric Model. *Kurume Med J.* 2010;57(3):73–80.
370. Chang IC, Chiang TI, Yeh KT, Lee H, Cheng YW. Increased serum osteopontin is a risk factor for osteoporosis in menopausal women. *Osteoporos Int.* 2010;21(8):1401–1409.
371. Cho E-H, Cho K-H, Lee HA, Kim S-W. High Serum Osteopontin Levels Are Associated with Low Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *J Korean Med Sci.* 2013;28:1496–1499.
372. Yoshitake H, Rittling SR, Denhardt DT, Noda M. Osteopontin-deficient mice are resistant to ovariectomy-induced bone resorption. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(14):8156–8160.
373. S. Mohammed N, M. Turki K, H. Munshed M. Serum Osteocalcin and Serum Osteopontin Levels in Osteoporotic Postmenopausal Women with and without Vertebral Fractures. *J Fac Med.* 2015;57(3):257–262.
374. Nilsson SK, Johnston HM, Whitty GA, Williams B, Webb RJ, Denhardt DT, et al. Osteopontin, a key component of the hematopoietic stem cell niche and regulator of primitive hematopoietic progenitor cells. *Blood.* 2005;106(4):1232–1239.
375. Ter Huurne M, Figdor CG, Torensma R. Hematopoietic stem cells are coordinated by the molecular cues of the endosteal niche. *Stem Cells Dev.* 2010;1131–1141.
376. Li J, Carrillo García C, Riedt T, Brandes M, Szczepanski S, Brossart P, et al. Murine hematopoietic stem cell reconstitution potential is maintained by osteopontin during aging. *Sci Rep.* 2018;8(1):1–9.
377. Saeki Y, Mima T, Ishii T, Ogata A, Kobayashi H, Ohshima S, et al. Enhanced production of osteopontin in multiple myeloma: Clinical and pathogenic implications. *Br J*

- Haematol. 2003;123(2):263–270.
378. Standal T, Hjorth-Hansen H, Rasmussen T, Dahl IMS, Lenhoff S, Brenne AT, et al. Osteopontin is an adhesive factor for myeloma cells and is found in increased levels in plasma from patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2004;89(2):174–182.
379. Flamant S, Kortulewski T, Dugray A, Bonnet M-L, Guillier M, Guilhot F, et al. Osteopontin is upregulated by BCR-ABL. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;333(4):1378–1384.
380. Barranco G, Fernández E, Rivas S, Quezada R, Nava D, Aguilar J, et al. Osteopontin expression and its relationship with prognostic factors in diffuse large b-cell lymphoma. *Hematol Rep*. 2019;11(3).
381. Chen Y, Ren S, Li S, Du Z. Prognostic significance of osteopontin in acute myeloid leukemia: A meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2017;7(2).
382. Boyerinas B, Zafrir M, Yesilkanal AE, Price TT, Hyjek EM, Sipkins DA. Adhesion to osteopontin in the bone marrow niche regulates lymphoblastic leukemia cell dormancy. *Blood*. 2013;121(24):4821–4831.
383. Al-Asadi MG, Brindle G, Castellanos M, May ST, Mills KI, Russell NH, et al. A molecular signature of dormancy in CD34+CD38- acute myeloid leukaemia cells. *Oncotarget*. 2017;8(67):111405–111418.
384. Lee C-Y, Tien H-F, Hou H-A, Chou W-C, Lin L-I. Marrow osteopontin level as a prognostic factor in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2008;141(5):736–739.
385. Obermüller N, Gassler N, Gretz N, Kränzlin B, Hoffmann S, Geiger H, et al. Distinct immunohistochemical expression of osteopontin in the adult rat major salivary glands. *J Mol Histol*. 2006;37(1–2):53–60.
386. Asaka M, Ohta K, Muramatsu T, Kurokawa M, Kizaki H, Hashimoto S, et al. The expression and localization of osteopontin in the mouse major salivary glands. *Arch Histol Cytol*. 2006;69(3):181–188.
387. Brown LF, Berse B, Van de Water L, Papadopoulos-Sergiou A, Perruzzi CA, Manseau EJ, et al. Expression and distribution of osteopontin in human tissues: Widespread association with luminal epithelial surfaces. *Mol Biol Cell*. 1992;3(10):1169–1180.
388. Gursoy UK, Liukkonen J, Jula A, Huumonen S, Suominen AL, Puukka P, et al.

- Associations Between Salivary Bone Metabolism Markers and Periodontal Breakdown. *J Periodontol.* 2016;87(4):367–375.
389. Johnson GA, Spencer TE, Burghardt RC, Taylor KM, Gray CA, Bazer FW. Progesterone Modulation of Osteopontin Gene Expression in the Ovine Uterus¹. *Biol Reprod.* 2000 M;62(5):1315–1321.
390. Johnson GA, Burghardt RC, Bazer FW, Spencer TE. Osteopontin: Roles in Implantation and Placentation. *Biol Reprod.* 2003;1458–1471.
391. Gao N, Zhang-Brotzge X, Wali B, Sayeed I, Chern JJ, Blackwell LS, et al. Plasma osteopontin may predict neuroinflammation and the severity of pediatric traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2020;40(1):35–43.
392. Reinholt FP, Hultenby K, Oldberg A, Heinegard D. Osteopontin - A possible anchor of osteoclasts to bone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(12):4473–4475.
393. Vaalamo M, Karjalainen-Lindsberg ML, Puolakkainen P, Kere J, Saarialho-Kere U. Distinct expression profiles of stromelysin-2 (MMP-10), collagenase-3 (MMP-13), macrophage metalloelastase (MMP-12), and tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP-3) in intestinal ulcerations. *Am J Pathol.* 1998;152(4):1005–1014.
394. Wolff D, Greinix H, Lee SJ, Gooley T, Paczesny S, Pavletic S, et al. Biomarkers in chronic graft-versus-host disease: quo vadis? *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(7):832–837.
395. Williams KM, Hakim FT, Rosenberg A, Kleiner D, Mitchell CRNP SA, Tamm M, et al. Plasma Osteopontin Is a Biomarker Specifically Associated with Bronchiolitis Obliterans Syndrome after HCT. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(3):417-418.
396. Santos PS érgi. da S, Coracin FL, Barros JC de A, Gallottini MH elen. C. Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease of the oral mucosa according to the National Institutes of Health Consensus. *Einstein (Sao Paulo).* 2014;12(2):204–210.
397. Degirmencioglu S. The Role of Osteopontin Expression in the Prognosis of Malignant Melanoma. *Nov Approaches Cancer Study.* 2018 Mar 6;1(3).
398. Hotte SJ, Winquist EW, Stitt L, Wilson SM, Chambers AF. Plasma osteopontin. *Cancer.* 2002;95(3):506–512.

12 Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt köszönetet szeretnék mondani témavezetőimnek, Prof. Dr. Kiss Attilának és Prof. Dr. Hortobágyi Tibornak éveken át tartó támogatásukért, bizalmukért, türelmükért és fáradhatatlan együttműködésükért. Köszönettel tartozom Kiss Attila professzor úrnak, hogy hallgatói éveimtől kezdve lehetővé tette a Transzplantációs részleg rendszeres látogatását, a kongresszusokon való aktív részvételek támogatásával az egyes szakterületek közötti hatékony, interdiszciplináris együttműködés lehetőségének megteremtését és a transzplantációra készülő hematológiai betegek fogászati gondozásának megvalósítását. Köszönettel tartozom Hortobágyi Tibor professzor úrnak, hogy hozzásegített a kutatásban és a tudományos életben való megerősödésemhez, szaktudásával, rutinjával és építő jellegű észrevételeivel a magas szintű publikációs jártasság elsajátításához és mindvégig támogatott és lelkesített oktató-kutatói és tehetséggondozó céljaim és törekvéseim megvalósításában.

Köszönet illeti a Debreceni Egyetem Fogorvostudományi Kar dékánját Dr. Bágyi Kinga Ágneszt, hogy támogatta kutatási tevékenységemet és a doktori értekezés elkészülését.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Hegedűs Csabának, a DE FOK korábbi dékánjának, a Bioanyagtan és Fogpótlástani nem önálló Tanszék vezetőjének az éveken át tartó támogatásáért, bizalmáért és a kutatáshoz szükséges laboratóriumi háttér biztosításáért.

Kiemelt köszönettel tartozom Prof. Dr. Guttman Andrásnak az MTA-PE Transzlációs Glikomika Kutatócsoport vezetőjének és a Horváth Csaba Elvlasztástudományi Laboratórium igazgatójának támogatásáért, bizalmáért, mindenkor készséges szakmai segítségnyújtásáért, valamint hogy lehetővé tette a transzlációs glikomika világában való kellő jártasság megszerzését. Köszönettel tartozom MTA-PE Transzlációs Glikomika Kutatócsoport és a Horváth Csaba Elvlasztástudományi Laboratórium munkatárasainak, kiemelten Dr. Kovács Zsuzsannának, Dr. Simon Ádámnak, Dr. Mészáros Brigittának, Farkas Annának a glikomikai vizsgálatokban nyújtott segítségéért és Dr. Jankovics Hajnalkának valamint Prof. Dr. Vonderviszt Ferencnek a munkánkhoz elengedhetetlen metodikai fejlesztés kivitelezéséért.

Köszönetemet szeretném kifejezni Dr. Varga Istvánnak a DE FOK általános dékánhelyettesének barátságáért, lelkesítéséért, bizalmáért valamint a hétköznapi rutinban nyújtott hatékony segítségéért, amellyel mindvégig támogatta szakmai fejlődésemet.

Köszönet illeti Hodosi Katalint, a DE KK Belgyógyászati Intézet transzplantációs koordinátorát, a statisztikai elemzésekben nyújtott nélkülözhetetlen segítségéért, bátorításáért. Külön köszönettel tartozom a DE KK Fogászati Ambulancia minden korábbi és jelenlegi dolgozójának, kiemelten Mezei Dorinának és Lábszkiné Bucskó Mártának, hogy biztosították

a hétköznapi feladatok között is a kutatáshoz szükséges nyugodt háttérrel és mindenkor segítettek annak gördülékeny előrehaladását.

Köszönettel tartozom a DE KK Fogorvostudományi Kar, Bioanyag-tani és Fogpótlástani nem önálló Tanszék laboratóriumának dolgozóinak, kiemelten Dr. Tóth Ferencnek a laborvizsgálatok elvégzésében nyújtott nélkülözhetetlen segítségéért és Dr. Szalóki Melindának mindig készséges támogatásáért, barátságukért.

Köszönetemet szeretném kifejezni a DE KK Belgyógyászati Intézet Haemopoietikus Transzplantációs Központ jelenlegi vezetőjének, Prof. Dr. Illés Árpádnak támogatásáért és valamennyi dolgozójának a mintagyűjtésekhez szükséges háttér biztosításáért, segítségükért, támogatásukért.

Köszönettel tartozom a kutatásban résztvevő minden betegnek támogató együttműködésükért.

Kiemelt köszönettel tartozom korábbi TDK hallgatóimnak, Dr. Ágoston Rékának és Dr. Sipos Helgának a kitartó, közös jó munkáért és az elért példamutató eredményekért.

Végül, de nem utolsó sorban köszönettel tartozom Édesanyámnak a doktori értekezés elkészüléséhez szükséges türelméért, lemondásáért és barátaimnak, kiemelten Dr. Bársony Olgának, Ménesné Mirgay Katalinnak, Szabó Erikának és Katona Imrénének, akik mindvégig mellettem álltak.

13 Támogatások

N-glycomic Analysis of Z(IgA1) Partitioned Serum and Salivary Immunoglobulin A by Capillary Electrophoresis

DE FOK Kutatási Támogatás (GINOP-2.3.2.15-2016-0001)

Nemzeti Agykutató Program (2017-1.2.1-NKP-2017-00002)

Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NN127062, 2018-2.1.17-TÉT-KR-2018-00010).

BIONANO_GINOP-2.3.2-15-2016-00017

ÚNKP-19-4

N-Glycosylation Alteration of Serum and Salivary Immunoglobulin A Is a Possible Biomarker in Oral Mucositis

DE FOK Kutatási Támogatás (GINOP-2.3.2.15-2016-0001)

Nemzeti Agykutató Program (2017-1.2.1-NKP-2017-00002)

Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIH-SNN-NN-132999-2019);(NN-127062);(2018-2.1.17-TÉT-KR-2018-00010)

ÚNKP-19-4

BIONANO_GINOP-2.3.2-15-2016-00017

Female sex as an independent prognostic factor in the development of oral mucositis during autologous peripheral stem cell transplantation

DE FOK Kutatási Támogatás GINOP-2.3.2.15-2016-0001

Nemzeti Agykutató Program (2017-1.2.1-NKP-2017-00002), (GINOP-2.3.2-15-2016-00043)

SZTE ÁOK-KKA NO. 5S 567 (A202)

Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (OTKA-NKFIH-SNN-132999)

DE ÁOK Kutatási Keret (TH)

Salivary Osteopontin as a Potential Biomarker for Oral Mucositis

DE FOK Kutatási Támogatás (GINOP-2.3.2.15-2016-0001)

Nemzeti Agykutató Program (2017-1.2.1-NKP-2017-00002)

Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIH-SNN-132999)

SZTE-ÁOK Kutatási Keret (TH)

14 Publikációs lista



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/370/2021.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Gebri Enikő Zsuzsa
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Gebri, E. Z.**, Kiss, A., Tóth, F., Hortobágyi, T.: Salivary Osteopontin as a Potential Biomarker for Oral Mucositis.
Metabolites. 11 (4), 1-16, 2021.
DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo11040208>
IF: 4.932 (2020)
2. **Gebri, E. Z.**, Kiss, A., Tóth, F., Hortobágyi, T.: Female sex as an independent prognostic factor in the development of oral mucositis during autologous peripheral stem cell transplantation.
Sci. Rep. 10 (1), 1-12, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-72592-5>
IF: 4.379
3. Mészáros, B., Kovács, Z., **Gebri, E. Z.**, Jankovics, H., Vonderviszt, F., Kiss, A., Simon, Á., Botka, S., Hortobágyi, T., Guttman, A.: N-glycomic analysis of Z(IgA1) partitioned serum and salivary immunoglobulin A by capillary electrophoresis.
Curr. Mol. Med. 20 (10), 781-788, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1566524020666200413114151>
IF: 2.222
4. **Gebri, E. Z.**, Kovács, Z., Mészáros, B., Tóth, F., Simon, Á., Jankovics, H., Vonderviszt, F., Kiss, A., Guttman, A., Hortobágyi, T.: N-Glycosylation Alteration of Serum and Salivary Immunoglobulin A Is a Possible Biomarker in Oral Mucositis.
J Clin Med. 9 (6), 1-14, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9061747>
IF: 4.241





További közlemények

5. Jakab, Á., Antal, K., Emri, T., Boczonádi, I., Imre, A., **Gebri, E. Z.**, Majoros, L., Pfliegler, V. P., Szarka, M., Balla, G., Balla, J., Pócsi, I.: Effects of hemin, CO₂, and pH on the branching of *Candida albicans* filamentous forms.
Acta Microbiol. Immunol. Hung. 63 (4), 387-403, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/030.63.2016.023>
IF: 0.921
6. **Gebri, E. Z.**, Kiss, A., Hegedűs, C., Baksa, B.: Symptoms of acute leukemias in the oral cavity.
Remedy OA. 1, 1-7, 2016.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 16,695

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre):
15,774**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2021.09.01.



15 Az értekezés tárgykörében elhangzott előadások és poszterek

Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet-Magyarországi Szakcsoportjának Őszi Tudományos Ülése, 2010. november 5-6. Kazincbarcika

Malignus haematológiai betegségek nagy dózisú kemoterápiája során a stomatológiai ellátás szerepének fontossága (előadás)

VIII. Debreceni Belgyógyász Napok, 2011. június 09. Debrecen

Malignus szájüregi daganatok (előadás)

XIII. Debreceni Fogászati Napok, 2012. március 30-31. Debrecen

Malignus haematológiai betegségek nagy dózisú kemoterápiája során a stomatológiai ellátás szerepének fontossága (előadás)

A Bayer Onkológia Bonefos termékéhez kapcsolódó betegedukációs programjának nyíregyházi (Lugas Étterem 2012. április 16.) és **miskolci** (Calimera Konferencia és Wellnes Hotel 2012. május 9.) rendezvénye:

Az ONJ jelentősége. A szájápolás fontossága a daganatos betegek gyógyszeres kezelése során. (előadás)

Megyei Munkaértekezlet a Borsod-Abaúj-Zemplén megyében dolgozó fogorvosi alap- és szakellátás orvosai és szakdolgozói részére. 2012. április 25. (szerda) 9:00-12:00 (3530 Miskolc, Meggyesalja u. 12. ÁNTSZ Nagyterme)

A biszfoszfonát nekrozis fogorvosi vonatkozásairól (előadás)

Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet-Magyarországi Szakcsoportjának Őszi Tudományos Ülése, 2012. november 9-10. Debrecen

A biszfoszfonát nekrozis fogorvosi vonatkozásairól (előadás)

XIV. Debreceni Fogászati Szaknapok, 2013. április 12-13. Debrecen

A fej-nyak régió sugárkezelésének dentális szövődményei (előadás) és

Amit az orális mucositisről tudni érdemes... (előadás)

A Bayer Onkológia Bonefos termékéhez kapcsolódó betegedukációs programjának nyíregyházi rendezvénye (2013. 04. 17. Jósa András Kórház)

Az ONJ jelentősége. A szájjápolás fontossága a daganatos betegek gyógyszeres kezelése során. (előadás)

MHTT – Magyar Haematológiai és Transzfuziológiai Társaság XXIV. Kongresszusa, 2013.05.23-25. Debrecen

Az autológ haemopoeticus őssejt transzplantáció kapcsán kialakuló orális mucositis és fogorvosi vonatkozása (poszter)

LAKIDI PhD konferencia, 2013. június 15. Debrecen

Malignus haematológiai kórképekben szenvedő betegek fogászati ellátásának fontossága (előadás)

10th IADR World Congress on Preventive Dentistry as a joint meeting with the 6th Hungarian Preventive Dental Conference, October 9-12, 2013. Budapest

Importance of Dental Care of Patients With Malignant Hematological Diseases (poszter)

Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet-Magyarországi Szakcsoportjának Kongresszusa 2013. november 15-16. Nyíregyháza

Malignus haematológiai kórképekben szenvedő betegek fogászati ellátásának fontossága (előadás)

XV. Debreceni Fogászati Szaknapok, 2014. április 03. Debrecen

A biszfoszfonát nekrózis fogorvosi vonatkozásai (előadás)

Inhibitoros hemofiliások és súlyos vérzékenyek gyógytorna programja a Hemofília alapítvány és a Novo Nordisk Hungária Kft. szervezésében, 2014.június 26-28. Zamárdi – edukációs előadás

Vérzékeny betegek fogászati ellátásának speciális aspektusai (előadás)

Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet-Magyarországi Szakcsoportjának Kongresszusa 2014. november 21-22. Mátraháza

Myeloma multiplex és fogorvosi vonatkozásai (poszter)

**MHTT – Magyar Haematológiai és Transzfuziológiai Társaság XXV. Kongresszusa
2015. május 14-16. Budapest**

Myeloma multiplex és fogorvosi vonatkozásai (poszter)

**Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet-Magyarországi Szakcsoportjának Kongresszusa
2015. november 6-7. Lillafüred**

Hematológiai betegek fogászati ellátásának speciális aspektusai (poszter)

VI. Myeloma kongresszus, 2016. március 4-5. Lillafüred

Az orális mucositis mértéke és az engraftment kialakulásának viszonya perifériás autolog haemopoetikus őssejt transzplantált betegekben (poszter)

XVII. Debreceni Fogászati Szaknapok, 2016. április 15. Debrecen

Hematológiai betegek fogászati ellátásának speciális aspektusai (előadás)

Árkövy Vándorgyűlés Szeged, 2016. május 5-7.

Az orális mucositis mértéke és az engraftment kialakulásának viszonya perifériás autolog haemopoetikus őssejt transzplantált betegekben (előadás)

**Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet-Magyarországi Szakcsoportjának Kongresszusa és
III. Szakdolgozói Ülése, 2016. november 4-5. Debrecen**

Az orális mucositis mértéke és az engraftment kialakulásának viszonya perifériás autolog haemopoetikus őssejt transzplantált betegekben (poszter)

XVIII. Debreceni Fogászati Szaknapok, 2017. április 01. Debrecen

Fogászati gócok jelentősége (előadás)

Haladás a reumatológia, immunológia és osteológia területén 2014-2016

2017. április 20. Budapest

Fogászati gócok jelentősége (előadás)

Myeloma Betegnap, 2017. október 23. Debrecen, Belgyógyászati Intézet, „B” épület

Myeloma multiplex fogászati vonatkozásai (előadás)

Magyar Belgyógyász Társaság Észak-Kelet Magyarországi Szakcsoportjának őszi Tudományos Ülése, 2017. november 17-18. Nyíregyháza

Fogászati gócok jelentősége hematológiai kórképekben (előadás)

VII. Myeloma Konferencia, 2018.02.23-24. Lillafüred

Myeloma multiplex miatt autológ peripériás őssejt-transzplantáción (APSCT-n) átesett betegek fogazati státuszának összehasonlító vizsgálata (poszter)

19. Debreceni Fogászati Napok, 2018.04.11-13. Debrecen

Myeloma multiplex miatt autológ peripériás őssejt-transzplantáción (APSCT-n) átesett betegek fogazati státuszának összehasonlító vizsgálata (előadás)

IADR World Congress, General Session & Exhibition of the IADR, July 25-28, 2018, London, England

Dental aspects of multiple myeloma (poszter)

MTA Miskolci Területi Bizottsága - Sztomatológiai Munkabizottság munkaértekezlet, Miskolc 2018.09.22.

Fogászati gócok jelentősége (előadás)

Research in oral cavity - from basic science to clinical use, PhD szimpózium, Semmelweis Egyetem, Budapest, 2018.11.22-23.

Dental aspects of multiple myeloma (előadás)

Interdiszciplináris határterületek a fogászatban – Törzsképzés, Semmelweis Egyetem, Budapest, 2019. január 12.

A fogászati gócok jelentősége (előadás)

Magyar Fogpótlástani Társaság XXIII. Konferenciája, Szegedi Fogorvostalálkozó és Tudományos Konferencia, Szeged, 2019. október 3-5.

A női nem, mint független prognosztikus faktor az autológ perifériás haemopoieticus őssejt-transzplantáció során fellépő orális mucositis kialakulásában (előadás)

A nyál és szérum immunglobulin A jelentősége autológ perifériás haemopoieticus őssejt-

transzplantáció kapcsán kialakuló orális mucositisben (témavezetéssel készült, társszerzős előadás/Sipos Helga)

Osteopontin jelentősége a mucosalis védekezésben autológ perifériás haemopoieticus őssejt-transzplantáció kapcsán (témavezetéssel készült, társszerzős előadás/Ágoston Réka)

Immunszuppresszív terápia hatása az orális immunitásra vesetranszplantáltakban (témavezetéssel készült, társszerzős előadás/Kovács Dea)

Magyar Belgyógyász Társaság Észak-Kelet Magyarországi Szakcsoportjának őszi Tudományos Ülése, 2019. november 15-16. Debrecen

A női nem, mint független prognosztikus faktor az autológ perifériás haemopoieticus őssejt-transzplantáció során fellépő orális mucositis kialakulásában (poszter)

A nyál és szérum immunglobulin A jelentősége autológ perifériás haemopoieticus őssejt-transzplantáció kapcsán kialakuló orális mucositisben (témavezetéssel készült, társszerzős poszter/Sipos Helga)

Osteopontin jelentősége a mucosalis védekezésben autológ perifériás haemopoieticus őssejt-transzplantáció kapcsán (témavezetéssel készült, társszerzős poszter/Ágoston Réka)

Immunszuppresszív terápia hatása az orális immunitásra vesetranszplantáltakban (témavezetéssel készült, társszerzős poszter/Kovács Dea)

Interdiszciplináris határterületek a fogászatban – Törzsképzés, Semmelweis Egyetem, Budapest, 2020. január 11.

A fogászati góccok jelentősége (előadás)

Az értekezésben foglaltak munkamegosztása a publikált cikkekben közöltek szerint történt:

N-Glycosylation Alteration of Serum and Salivary Immunoglobulin A Is a Possible Biomarker in Oral Mucositis

'Author Contributions: Conceptualization, E.G., T.H.; Methodology, E.G., Z.K., B.M., H.J., F.V., A.G., T.H.; Validation, E.G., T.H., Z.K., B.M., F.T., Á.S., A.G.; Formal Analysis, E.G., Á.S.; Investigation, E.G., T.H., Z.K., B.M., F.T., Á.S., A.G.; Resources, E.G., T.H., A.K., A.G.; Data Curation, E.G., T.H., A.G.; Writing—original draft preparation, E.G., T.H.; Visualization, E.G., Á.S., T.H., A.G.; Supervision, T.H., A.G.; Project Administration, E.G., T.H., A.G.; Funding Acquisition, E.G., T.H., A.G. All authors critically revised the manuscript for important intellectual content, gave final approval, and agree to be accountable for all aspects of the work. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.'

Female sex as an independent prognostic factor in the development of oral mucositis during autologous peripheral stem cell transplantation

'Conception and design of the study by E.G., T.H. and A.K. Primary draft and revisions by E.G. and T.H. Patient assessment by E.G., A.K. Hormone analysis by E.G., F.T. Statistical tests by E.G. All authors have read and approved the final version.'

Salivary Osteopontin as a Potential Biomarker for Oral Mucositis

'Conceptualization, E.G., T.H.; Methodology, E.G., T.H.; Validation, E.G., T.H., F.T.; Formal Analysis, E.G.; Investigation, E.G., T.H., F.T., Resources, E.G., T.H., A.K.; Data Curation, E.G., T.H.; Writing—original draft preparation, E.G., T.H.; Visualization, E.G., T.H.; Supervision, T.H.; Project Administration, E.G., T.H.; Funding Acquisition, E.G., T.H. All authors critically revised the manuscript for important intellectual content, gave final approval, and agree to be accountable for all aspects of the work. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.'

16 Függlék