

**Sérült immunitású gyermekek orális és dentális elváltozásai
A megelőzés és a kezelés lehetősége**

Dr. Alberth Márta

Témavezető:

Dr. Márton Ildikó
egyetemi tanár
Dr. Kiss Csongor
egyetemi tanár

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum
Fogovostudományi kar
Debrecen, 2006

1. Bevezetés

A gyermekkori halálozások jelentős részéért a rosszindulatú daganatos elváltozások tehetők felelőssé. Ebben az életkorban a malignus elváltozások leggyakrabban a hemopoetikus rendszert érintik. Ezen kórképek között vezető helyen a leukémiák állnak..

A daganatos megbetegedések terápiája komplex. Kombinált citosztatikus kezelés, kortikoszteroidok, kiegészítő radioterápia, illetve némely esetben csontvelőtranszplantáció eredményezhet gyógyulást. Szolid tumorok esetében a műtéti beavatkozás a komplex terápia szerves egészében alapvető kezelési elem.

A korszerű terápiás eljárások, illetőleg ezek keretében alkalmazott erőteljes szupportáló kezelés következtében a halálozási arány nagymértékben csökkent, de az életminőséget rontó korai és késői szövődeményekkel továbbra is számolnunk kell. A komplex kezelés minden eleme önmagában is számos nem kívánt hatással rendelkezik, együttesen ezek a hatások összeadódnak, sőt szinergista módon fokozódhatnak. A mellékhatások egy része nem védhető ki a kuratív hatás veszélyeztetése nélkül, azonban bizonyos mellékhatások rendszeres ellenőrzéssel, prevencióval, korai ellátással lényegesen csökkenthetőek. Ide tartoznak az orális mellékhatások is.

Ezért tartom jelentősnek ezeknek a hatásoknak a feltérképezését, a gyermekek szűrését. Megismerve ezeket a mellékhatásokat, hathatósabb prevenciók eljárásokat bevezetve, a későbbiekben csökkenteni lehet megjelenésüket. Jól szervezett „team”- munkában - a gyermekorvosokkal együttműködve - a gyermekfogyorvosok sokat tehetnek egy minőségileg is jobb élet megteremtésében.

Az idiopátiás trombocitopéniás purpura nem malignus, az életet általában nem veszélyeztető betegség, de a trombocita típusú vérzékenység, az alkalmazott kezelés okozta immunszuppresszió, a fertőzésre való fokozott fogékonyság miatt

olyan orális elváltozásokkal kell számolni, amelyek hasonlóságot mutatnak a malignus elváltozásban szenvedő gyermekek szájüregi tüneteivel.

A lokális kortikoszteroid készítmények gyulladásszerű, ulceratív elváltozásokban kifejtett jótékony hatása jól ismert. A gyulladt nyálkahártyán a szer felszívódása azonban fokozott, így többször kell számolni nem kívánt mellékhatásával. Erre nyújtana megoldást a „soft” szteroid készítmények alkalmazása. „Soft” vagy „novel” gyógyszerek azok a szerek melyek előre megtervezett módon, a célszerven fejtik ki hatásukat, majd inaktív metabolitokra bomlanak, így nem, vagy csak nagyon kis mértékben okoznak mellékhatást, nem terhelik a szervezetet. A malignus betegségek komplex terápiájában alkalmazott szteroidok jól beállított mennyiségét és hatását a „soft” szteroid készítmények nem változtatnák meg, így utóbbiakat fel lehetne használni a szájnyálkahártya gyulladások kezelésében.

Munkámban összefoglalom azokat a kutatási eredményeket, amelyeket a rosszindulatú daganatos betegségek kezelése közben elvégzett stomatológiai és mikrobiológiai vizsgálatokkal, a malignus elváltozásból és egyéb trombocitopéniás állapotból gyógyult, tartós remisszióban lévő gyermekek orális vizsgálata során, valamint „soft” szteroid készítmények nyálkahártyán át történő felszívódásának tanulmányozása során értem el.

2. Célkitűzések:

1. Újonnan diagnosztizált, malignus elváltozásban szenvedő gyermekbetegek tumorelles kezelése közben bekövetkezett lázas neutropéniás epizódjainak klinikai és mikrobiológiai vizsgálata.
2. A malignus elváltozásból gyógyult, tartós remisszióban lévő és egyéb trombocitopéniás állapotokban szenvedő gyermekek orális és dentális státuszának felmérése, elemzése.

3. A prevenció és korai gyógykezelés lehetőségeinek megkeresése.
4. Az orális gyulladáscsökkentő, ulceratív elváltozások egyik lehetséges gyógyszereinek, a „soft” szteroid készítmények nyálkahártyán át történő felszívódásának in vitro vizsgálata.

3. Anyag és módszer

3. 1. Újonnan diagnosztizált, rosszindulatú elváltozás miatt komplex terápiában részesülő gyermekek szájjüregi fertőzéseinek vizsgálata

3. 1. 1 Betegcsoport és általános vizsgálatok

Harminc újonnan diagnosztizált, korábban kezelésben nem részesült beteget vizsgáltam. A tizenöt fiú és 15 lány átlag életkora 8,9 év volt (tartam: 2 – 24 év). Az alapbetegséget tekintve 16 akut limfoid leukémia és 14 szolid tumoros elváltozás volt. A kezelés a Magyar Gyermekonkológiai Munkacsoport által elfogadott protokollok szerint történt. Lázás állapotban a betegek azonnal empirikus antibiotikum terápiában részesültek (ceftazidime ± amikacin), amely a beteg általános állapota, kórlefolyása és a mikrobiológiai leletei szerint módosult. Amennyiben a klinikai tünet vagy a mikrobiológiai vizsgálat gombafertőzésre utalt, úgy antimikotikum terápia bevezetésére került sor (fluconazole 6 mg/ttkg/nap). Fluconazol rezisztencia esetén Amphotericin-B volt a választandó szer (kezdő adag 0,5 mg/ttkg/nap emelve 1,0 mg/ttkg/nap 5-7 napon át).

A tumorelles terápia során a betegek rendszeres (napi két alkalommal) gyermekorvosi ellenőrzés alatt álltak. A vizsgált időszakban 30 betegnek volt lázas neutropeniás epizódja. Három csoportot különböztettem meg – enyhe, közepesen súlyos és súlyos - a neutropenia mértéke alapján. Hőmérsékletmérés naponta legalább háromszor, s legalább egy alkalommal teljes vércép vizsgálat történt. A részletes vizsgálatokat egészítette ki szükség esetén a mellkas röntgen, elektrolit- és vérértékek analízis, a májenzimek és a vesefunkció értékelése. A

gyermekgyógyászati vizsgálat mellett napi egy alkalommal fogorvosi ellenőrzésben is részesültek a betegek. A betegágy melletti, napi szájüregi vizsgálatokat egy orvos, a dolgozat szerzője végezte. A pácienseket napi rendszerességgel kérdeztem ki szubjektív tüneteikről, fájdalomról, annak intenzitásáról, a szájüregben észlelt égő érzésről, szájszárazságról, nyelési nehezítettségéről. Tájékoztattam az ízérzés zavaráról, a táplálkozási nehézségről. A szájvizsgálat során vizsgáltam a mukozitiszre, gombás fertőzésre utaló klinikai jeleket. A mukozitisz súlyosságát az amerikai „National Cancer Institute Common Toxicity Criteria v. 2,0” alapján állapítottam meg

A gombafertőzésnél nem tettem különbséget az egyes megjelenési típusok között. Súlyos orális tünetek esetén a betegek célzott vizsgálata és kezelése a DEOEC FOK Gyermekfogászati Osztályán történt.

3. 1. 2. Mikrobiológiai vizsgálatok

Mikrobiológiai vizsgálatokhoz orális mintát a kezelés megkezdése előtt (az egyénre jellemző mikroflóra megítélése céljából), a neutropénia állapotában (a patogén kórokozó megjelenésének vagy hiányának megítélése céljából) és annak lezajlása után (az alkalmazott terápia eredményességének megítélésére) vettem. Elhúzódó, súlyos neutropéniában a mintavételt hetenként ismételttem. Középsúlyos és súlyos neutropéniában az orális mintákkal egyidejűleg a torokból, középsugár vizeletből és vérből is történt mikrobiológiai mintavétel.

A torok és szájüregi mintavétel és feldolgozás azonos módon történt. A minta vételéhez a Copan cég Transystem standard egységcsomagját használtam (Transystem Standard Tube, Copan Italia, Brescia, Italy), mely egy 15 cm hosszú steril mintavételező pálcából és egy agar-agar táptalajt tartalmazó zárható csőből állt. A mintát a torokból, és a szájüregben a molárisok területén az áthajlás, illetve a palátum egyszerű törlésével nyertem. A minták leoltása azonnal megtörtént.

Leoltást végeztünk eozin-metilén kék-, csokoládé-, véres-, valamint Sabouraud-dextróz agaron (SD, Scharlau Chemie, S.A, Barcelona, Spain). A Sabouraud agaron tenyésztő gombák további identifikálása a CHROMagar Candida (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ. USA) és API ID32C panel (BioMerieux, Hazelwood, MO, USA) segítségével történt. CHROMagaron a Candida fajok elkülönítésének alapja, hogy a Candida speciestek más-más színnel inkorporálják a táptalajban lévő kromogén szubsztátumokat. A Candida albicans kékeszöld, a C. kruzei rózsaszín, a C. glabrata ciklámen és a C. tropicalis szürkés-kék színt ölt. Az API ID32 C panelen, a 24-48 órát tartó, 30 °C történő inkubáció után a különböző gombafajok eltérő denzitást mutatnak. A gombaellenes szerekkel szemben mutatott érzékenység meghatározására Etest-et (AB Biodisk, Solna, Sweden) alkalmaztunk.

A vérmintákat a BACT/Alert (Organon Teknika, Cambridge, UK) automata analizáló, a vizelet mintákat az Uricult Plus (Orion Diagnostica, Espoo, Finland) lemez segítségével értékeltük.

3. 2. Rosszindulatú daganatos megbetegedésből gyógyult gyermekek stomatológiai vizsgálata

3. 2. 1. Betegcsoport

Negyvenöt tartós remisszióban lévő, korábban a DEOEC Gyermekklinika Hematológiai Osztályán malignus elváltozással kezelt gyermek stomatológiai vizsgálatát végeztem el. A 45 beteg, 25 fiú és 20 lány, életkora 4 és 25 év között volt (átlagos életkor 12,9 év). A diagnózis megállapításának idejében az életkor 1 és 22 év között volt (átlagos életkor 6,9 év). A túlélés ideje 1-től 14 évig (átlagban 5,9 év) változott a felmérés idejében. Alapbetegségük szerinti megoszlásban: 23/45 akut limfoid leukémia, 5/45 akut mieloid leukémia, 17/45 szolid tumoros elváltozás. A gyermekek kivizsgálása, kezelése és utánkövetése a Magyar

Gyermekonkológiai Munkacsoport által elfogadott standardok szerint történt. A 28 akut limfoid és mieloid leukémiás gyermek közül a citosztatikus kezelés mellett 13 részesült koponya irradiációban (12-18 Gy), míg a 17 szolid tumoros gyermek közül 11 kapott kiegészítő sugárterápiát (18-40 Gy). Minden beteghez egy korban és nemben megfelelő kontrollt választottam azonos földrajzi területről, hasonló szociális helyzetben lévő családból.

3. 2. 2. Stomatológiai, orális és dentális vizsgálmódszerek

A fogorvosi vizsgálatot egy orvos, (az értekezés szerzője) azonos szempontok alapján, azonos körülmények között, azonos megvilágításban, parodontológiai szonda, fogászati tükör és szonda segítségével végezte. Az adatokat egy, az erre a célra tervezett kartonon rögzítette. A rejtett karieszek megítélésére ráharapásos, a fogazati anomáliák diagnosztizálásához panoráma röntgenfelvételek készültek.

A stomatológiai diagnosztikában általánosan elfogadott és alkalmazott DMF/dmf-S/s és DMF/dmf-T/t, gingivális (GI) és parodontális (PII) indexek mellett, az át nem tört fogak, gyökéri malformációk, agenezis, szerkezeti rendellenességek, elszenvedett traumák, gyökérkezelések és tasakmélység is feljegyzésre került (130, 131, 132). A DMF/dmf vizsgálatok az alapbetegség ismerete nélkül történtek.

Az adatfeldolgozás során elemeztem a DM/dm, azaz a megbetegedett („decay”) és a betegség miatt húzásra került („missing”) fogak számát. Az összesített „DM/dm index” a fogazat (nagybetűkkel jelölve a maradó, kisbetűkkel a tejfogazat) elhanyagoltságát mutatta. Ezzel szemben az „F/f-index” értéke a tömött („filled”) fogak, fogfelszínek számával állt arányban, így az ellátásra, a fogorvosi kezelésekre jellemző adatokat szolgáltatott.

3. 2. 3. Statisztikai elemzés

A DMF/dmf –ST/st indexek normális eloszlását a Kolmogorov-Szmirnov - teszt segítségével vizsgáltam. Mivel ezek a mutatók nem követték a normális eloszlást, ezért a további statisztikai analízisre a következő módszereket használtam: két összetartozó minta kapcsolatának vizsgálatára a Spearman korrelációt, eltérésének analízisére a „Wilcoxon signed rank” tesztet, a független minták eltérésének megítélésére a Mann-Whitney tesztet alkalmaztam. A $p < 0,05$ eltérést tartottam szignifikánsnak.

Az észlelt dentális anomáliák előfordulását a betegek és kontroll gyermekek között a Fisher-féle „exact test” segítségével hasonlítottam össze, míg az egyes kezelések kóroki szerepét logisztikai regressziós módszerrel elemeztem.

3. 3. Trombocitopéniás gyermekek orális felmérése különös tekintettel egy amegakariocitás trombocitopéniás purpurás gyermek követésével szerzett tapasztalatokra.

Hat idiopathiás thrombocytopeniás purpurában szenvedő fiúgyermek orális elváltozásait, akiknek életkora 5-12 év volt (átlagos életkor: 8,7 év), külön elemeztem a 3. 2. 1. pontban ismertetett vizsgálómódszerekkel. Az adatok statisztikai feldolgozása a 3. 2. 2. pontban leírt módszerekkel történt.

Közülük egy amegakariocitás trombocitopéniás purpurában szenvedő gyermek kapcsán esetismertetéssel kívántam bemutatni a korai ellátás és prevenció létjogosultságát a hematológiai megbetegedésben szenvedő gyermekek fogászati ellátásában.

3. 4. Lokális „soft szteroid” készítmény tulajdonságainak vizsgálata

A hagyományos és „soft szteroid” tulajdonságainak és penetrációs képességének vizsgálatához, nagy nyomású folyadék kromatográfiás (HPLC)

eljárást választottam.

Az SP 4290 integrátorral és SP 8450 UV/VIS változtatható hullámhosszon működő detektorral felszerelt nagy nyomású folyadék kromatográfhoz (Spectra Physics, Palo Alto, USA) a Waters NOVA PAK fenil reverz fázisú (4 μ m, 7,5 cm hosszú, 3, 9 mm belső átmérőjű) oszlopát használtam. A mobil fázis eluációs oldata acetonitril-ecetsav-víz (45:1:45 arányú) elegye volt, míg az áramlási sebességet 1,5 mL/perc –re állítottam be.

Egy vizsgált anyagot az általa előidézett görbe csúcsának megjelenési ideje (retenciós idő) jellemez, míg a görbe alatti terület nagysága arányos az anyag mennyiségével. Az alkalmazott 1,5 mL/perc áramlási sebesség mellett a „soft” szteroid (loteprednol etabonat) retenciós ideje 4,2 perc, a hagyományos hydrocortison-17-valeráté 2,0 perc volt.

A vizsgált „soft szteroid” szagtalan fehér por, vízben nehezen oldható. Kémiai neve: klórmetyl-17-etoxil-karoniloxi-11-hidroxiandroat-1,4-dién-3-egy-17 karboxilát, molekulatömege 446,96 Dalton. Mivel a „soft” szteroid oldékonysága vízben igen rossz, így tulajdonságait és penetrációs képességét az oldékonyságot elősegítő vivőanyag, 20%-os propilénlikol (PG), 50%-os PG és 50%-os 2-hidroxi-propil- β -cyclodextrin (HPBCD) hozzáadása után vizsgáltam.

3. 4. 1. Oldékonysági vizsgálat

A víz és a különböző oldékonyságot elősegítő anyagok keverékében a vizsgált szteroidból túltelített oldatot hoztam létre, melyet 25 C°-on, egy órán át, az egyensúly beálltáig, ultrahangos készülékben rázattam. A stabil elegyet, a nem oldott szteroid elválasztása céljából centrifugáltam, majd a felülúszót filteren szűrtem a még megmaradt nem oldódott partikulák eliminálása végett (pórusnagyság 0,45 μ m, Nihon Millipore Kigyo, K.K. Yonesawa, Japan). Az így nyert filtrátumot használtam a nagy nyomású folyadék kromatográfiai vizsgálatához. A telítési koncentráció kromatogáffal meghatározható. Az oldószer

mennyisége és az adott koncentráció alapján megadható az oldékonyság.

Zsíroidékonysági vizsgálat

A zsíroidékonyság számszerű kifejezésére a zsíroidékonysági indexet használják. HPLC-vel meghatározható a vizsgált anyagok relatív retenciós ideje, melyeket megállapodás szerint a formaldehid retenciós idejéhez hasonlítjuk. Ezt kísérletesen a következőképpen határoztam meg: HPLC-vel mértem a vizsgált anyagok retenciós idejét különböző arányban (20-60%) acetonitrilt tartalmazó acetonitril-víz mobilfázist alkalmazva. Az így nyert retenciós időkből számoltam a $\log K'$ származtatott értékeket a $\log K' = \log [(t_r - t_0)/t_0]$ képlet alapján. A különböző arányban acetonitrilt tartalmazó oldószerben meghatározott $\log K'$ értékekre egyenest illesztve, ennek az egyenesnek metszéspontja az y tengelyen adja a $\log K$ értéket, mely a vizsgált anyagra jellemző konstans érték. Ezt az értéket használjuk a zsíroidékonyság számszerű kifejezésére. Más szavakkal a zsíroidékonysági index, a $(\log K)$, a különböző acetonitril/víz aránynál meghatározható $\log K' = \log [(t_r - t_0)/t_0]$ összefüggésből nyert értékek segítségével a nulla acetonitril koncentrációra extrapolált értékeként számítható. A t_r és t_0 retenciós idők kromatográfiai módszerrel határozhatók meg. A t_r a vizsgált hagyományos és „soft” szteroid retenciós ideje, míg a t_0 a késleltetés nélkül áthaladó formaldehid átjutásának ideje.

3. 4. 2. A lokális „soft szteroid” készítmény penetrációjának in vitro vizsgálata.

3. 4. 2. 1. A biológiai membránként használt szíriai aranyhörcsög pofazacskónyálkahártya preparálása

Kísérleteinkhez 6-8 hetes hím szíriai aranyhörcsögöt (*Mesocricetus auratus*) használtam. A kísérleti állatok tömege 50-88 gramm között volt. A pofazacskókat kivétel előtt fiziológiás konyhasóoldattal többször átöblítettem az esetleges ételmaradékok eltávolítása céljából. Az állatokat túldozírozott intravénás nátrium fenobarbitallal altattam el. Mindkétoldali pofazacskó kivételre került úgy, hogy

metszést ejtve a nyálkahártya és bőr között, a bőrt tompán felpreparáltam a vállizomzat alsó részéig. Azt felvágva láthatóvá vált a pofazacskó teljes hosszúságában. Alsó pólusát megemelve visszafelé preparáltam, megszabadítva minden egyéb hártától, zsírszövetől, nagyon vigyázva, hogy sérülést ne ejtsek a nyálkahártyán.

Az egyben eltávolított zacskót hossz tengelyében felvágtam, és többször átmostam szobahőmérsékletű PBS-sel (foszfát pufferált fiziológiás sóoldat, pH 7,4) az esetlegesen még ott lévő ételmaradékok eltávolítása miatt. Az így nyert nyálkahártyát késedelem nélkül a használt diffúziós cellára helyeztem úgy, hogy feltétkor és a szorítókapcsok felhelyezésekor is feszülés-mentes maradjon. A pofazacskó belső felszíne került minden esetben a donor fázis (alkalmazott gyógyszer) felé, ügyelve arra, hogy lehetőleg morfológiailag mindig azonos területet használjak.

3. 4. 2. 2. A Ioteprednol etabonát nyálkahártyán át történő penetrációjának vizsgálata

A nyálkahártya in vitro vizsgálatához a bőr penetrációs vizsgálatainál már évek óta jól bevált modellt, az un. diffúziós cellát választottam.

A diffúziós cella (KRESCO Engineering Consultants, Palo Alto, Ca) egy alsó, 4,5 mL receptor folyadékot befogadó tartályból és az arra pontosan illeszkedő 1 mL donor fázist tartalmazó üvegedényből áll. A közöttük elhelyezkedő nyálkahártyát és a két részt erős fémkapocs fogta össze. A nyálkahártya oldott hatóanyaggal és a receptor folyadékkal érintkező része 0,701 cm² területű volt.

Receptor folyadékként 4,5 mL foszfát puffert (PBS; pH 7,4) használtam, mely 0,3% Brij 58 detergenst is tartalmazott (Sigma Chemical Co. St Louis, MO). Az 1 mL donorfázis a vizsgált anyag 0,1% oldatát tartalmazta (víz, különböző oldékonyságot elősegítő anyag és 2%-os myristoyl-kolin-bromid penetrációt serkentő anyag keverékében). Az így elkészült modellt állandó hőmérséklet (36,8

± 0.2 °C) és keverést (400 rpm) biztosító készülékbe helyeztem (PIERCE Reacti-therm, Pierce Chemical Co, Rockford, NM). Meghatározott időnként 0,2 mL receptor folyadékot vettem a HPLC mérésekhez, amit friss receptor folyadékkal pótoltam. Az aranyhőrcsög pofazacskóján átjutott anyag áramlását („flux”/fluxus) a standard görbe és a gyógyszer által leírt görbe alatti területek aránya adta meg. A nyálkahártyán átjutott anyagmennyiség az egyes időintervallumokban vett minta koncentrációja osztva a receptor fázis koncentrációjának értékével.

A nyálkahártyán átjutott anyag mennyisége az idő függvényében jellegzetes görbét ír le. Az idő és az átjutott anyag mennyiségének kapcsolata három fázissal jellemezhető. A késleltetési fázist jellemzi a membránba történt bejutás. Ebben a fázisban a molekulák még nem jelennek meg a receptor folyadéokban. Az ezt követő nem-lineáris fázis alatt a receptor folyadéokban a koncentráció emelkedik, először lassú ütemben, majd fokozatosan növekedve. Ezt követően „áll be” a lineáris fázis, amikor a koncentráció emelkedése a receptor folyadéokban állandó. A „steady state flux” (állandósult, konstans átráramlás, fluxus) ebben az állandósult, lineáris szakaszban jellemző a szerre és a szövetre, és a görbe meredekségéből számolható.

A „steady state flux” esetén az egyedi kumulatív mennyiség nem más mint a görbe lineáris fázisának meredeksége osztva az idővel és a membrán területével ($0,701 \text{ cm}^2$). A permeabilitási koefficiens kiszámolható a fluxust elosztva a kezdeti donor fázis koncentrációjával. A módszerrel vizsgáltam a loteprednos etabonát és a hydrocortison-17-valerát fluxusát 20% és 50% propilén-glikol valamint 50% ciklodextrin jelenlétében. Szignifikanciát az ANOVA próbával számoltam ki. Szignifikánsnak tartottam, ha $p < 0,05$.

4. Eredmények

4. 1. Malignus elváltozással kezelt gyermekbetegek lázas neutropeniás állapotának klinikai és mikrobiológia jellemzése

A klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy az orális és fertőzésre utaló tünetek megjelenése elsősorban a neutropénia mértékével és időtartamával voltak összefüggésbe hozhatók, ezért külön elemeztem az enyhe, közepesen súlyos és súlyos neutropéniás epizódok kórlefolyását, az észlelt orális elváltozásokkal és mikrobiológiai eredményekkel együtt.

Enyhe neutropénia 7 beteg esetében volt észlelhető.

Az abszolút neutrofil szám (ANC): 1,1 - 1,9 G/L (átlag 1,5 G/L) között váltakozott. A neutropénia 5-7 napig állt fent (átlag 6 nap).

Lázás állapot egyetlen betegnél sem volt észlelhető. Nem jelentkezett orális lézó. A páciensek minimális szájszárazságról és fűszeres, sós étel fogyasztásakor érzékenységről számoltak be. Fájdalom, nyelési nehezítettség nem volt. Mikrobiológiai vizsgálattal nem lehetett a kezdeti orális mikroflórához képest változást kimutatni, patogén kórokozó szignifikáns mennyiségben nem tenyészt ki a kezelés során.

Közepesen súlyos neutropénia 12 beteg esetében jelentkezett.

Az abszolút neutrofil szám (ANC): 0,6 - 1,0 G/L (átlagban 0,8 G/L) volt. A neutropénia 5-26 napig tartott (átlag 16 nap).

Lázás állapot mind a 12 betegnél észlelhető volt (hőmérséklet $\geq 38,5$ °C). Szájszárazságról, égő, érzékeny nyálkahártya elváltozásról mind a 12 beteg beszámolt, 3 esetben (25%) volt észleltem mukozitist (2 és 3 súlyossági fok). Orális gombafertőzésre utaló klinikai jel 7 beteg esetében (58,3%) volt fellelhető. Mikrobiológiai elemzés: a 12 szájüregből származó pozitív mintában 10/12 esetben gomba és 2/12 esetben baktérium volt a domináns kórokozó. Egy esetben sikerült candida kolonizációt kimutatni torokból. Baktérium, mint domináns kórokozó, 2/12 a torokból származó, 1/12 a vizelet és 5/12 vérmintában volt azonosítható.

Súlyos neutropénia 11 beteg esetében volt megállapítható. Az abszolút neutrofil

szám 0,2- 0,5 G/L volt (átlag 0,4 G/L). A neutropénás napok száma 19-40 nap között változott (átlagban 29 nap). Minden gyermek lázas volt (hőmérséklet $\geq 38,5$ °C). Nyolc betegnél (72,7%) volt észlelhető súlyos mukozitisz (3 súlyossági fokú). Kilenc esetben (81,8%) lehetett gombafertőzésre utaló klinikai tünetet észlelni a szájüregben. A szájüregből származó 26 pozitív minta megoszlása: 23/26 gomba, 4/26 baktérium. Gomba kolonizációt lehetett tapasztalni 8/11 torok, 6/11 vizelet és 1/11 vérmintában. Baktérium volt a domináns kórokozó 3/11 torok, 5/11 vizelet és 8/11 vértényészetben.

Középsúlyos és súlyos neutropénás betegek esetében hat páciensnél (26%, 1 középsúlyos, 5 súlyos neutropénia) jelentkezett a nyelőcső gombás elváltozása, de egyéb szervet nem betegített meg. Gomba (*C. albicans*) egy (4,3%), baktérium 13 vérmintában (57%) volt kimutatható. Nyolc beteg (35%, 2 középsúlyos és 6 súlyos neutropéniás állapotban) mutatta a szeptikémia klinikai jeleit, melyet a mikrobiológiai vizsgálat alátámasztott. Minden páciens gyógyult a fertőzések komplikáció után, haláleset nem következett be.

A szájüregből származó 38 mintából 33 (87%) mutatott gomba kolonizációt, a kórokozó kezdetben *C. albicans* volt. Öt súlyos neutropéniás betegben a lázas neutropénia 4-6. napján a *C. albicans*-t egy-egy non-*albicans* faj váltotta fel: két esetben *C. kefyr*, 1 esetben *lusitaniae*, 1 esetben *sake* és 1 esetben *tropicalis*. A kezdeti *C. albicans* izolátumok az Amphotericin-B mellett flukonazolra, itraconazolra érzékenyek voltak. A megjelenő non-*albicans* fajok érzékenysége megváltozott, egy esetben flukonazol, 3 esetben itraconazol rezisztencia lépett fel (MIC érték 64 és 1 mg/L, rendre). A non-*albicans* fajok minden esetben érzékenyek voltak Amphotericin-B-re.

A vizsgálati periódus során a szájüregből származó mintából 33 (87%) mutatott gomba kolonizációt és 6 (16%) esetben bakteriális fertőzést, azaz a gombás elváltozás a vizsgálati mintában mintegy ötször olyan gyakori, mint a

bakteriális. Nem sikerült összefüggést találni a nem, a kor, az alapbetegség és a fertőzések között.

4. 2. Rosszindulatú daganatos betegségből gyógyult gyermekek stomatológiai elváltozásai

A stomatológiai vizsgálatok során feltűnő volt, hogy a korábban daganatos betegséggel kezelt gyermekcsoport orális státusza rosszabb volt, mint a kontrollként szolgáló, azonos korú egészséges csoporté. Szembeszökő volt a kariszes fogak túlsúlya, s míg a kontroll csoportban a felületes, iniciális kariesz dominált, addig a vizsgált betegcsoportban 15 gyermek esetén 24 elhalt, gangrénás fog volt található. Erős szignifikáns kapcsolat mutatkozott az életkor és DM index alakulása között mindkét vizsgált populációban, ugyanakkor ennek a korrelációnak a mértéke a beteg és a kontroll csoportban eltérő volt. A DM értékek eltérése korfüggő, ezért a DM értékek vizsgálatára három életkori csoportot hoztunk létre, 4-11, 12-15 és 16-25 korhatárokat megállapítva. Így vizsgáltuk továbbiakban a DM és F indexek alakulását, s hasonlítottuk össze azokat a beteg és kontrollcsoport között, Wilcoxon próbával. A beteg csoporton belül vizsgáltuk az egyes alapbetegségek között észlelhető D, M, F szám alakulást, illetve a beteg és kontrollcsoportban a nemek között az orális státusz eltéréseit is. A nemek között nem találtunk jelentős különbséget sem az ellátott, sem a megbetegedett fogak számában. Ugyanez volt tapasztalható, ha a beteg csoporton belül a korábban különböző alapbetegségek miatt kezelt gyermekek DM és F indexeit hasonlítottuk össze.

Ezzel ellentétben markáns volt az eltérés a DM indexben, ha a betegcsoportét vetettük össze a kontrollcsoportéval ($p < 0,001$). Az egyes időintervallumokat figyelembe véve ez a szignifikáns eltérés módosult. Korai életkorban (4-11 évig), bár volt eltérés, de ez az eltérés nem volt jelentős, addig a másik két korosztályban szignifikáns eltérés mutatkozott, mely az idő teltével, az

életkorral egyre inkább szembetűnővé vált. Ez az eredmény utalhat arra, hogy a fogak a korábban kombinált kemoterápiában részesült gyermekek csoportjában gyorsabban romlottak, mint az egészséges gyermekek között, míg az ellátott, tömött fogak és fogfelszínek nem mutattak eltérést. Az orális higiénében, a nyálkahártya állapotában is jelentős különbség mutatkozott a beteg és egészséges csoport között. Mind a gingivális (GI), mind a parodontális (PII) indexek szignifikánsan nagyobbak voltak a betegek csoportjában ($p < 0,001$).

A két vizsgált csoport, azaz a beteg és egészséges gyermekek eredményeinek eltérése valószínűsíthetően több okra vezethető vissza. Logisztikus regressziós módszerrel nyert eredményeink nem mutattak szignifikáns eltérést a különféle kezelési módokban részesülőknél, mint ahogyan az alapbetegség szerinti vizsgálatban sem volt eltérés a megbetegedett és a hiányzó fogak számában. Összevetve a csak kemoterápiában részesült csoport eredményeit a kemoterápiát és irradiácót kaptak csoportjával, nem találtam szignifikáns eltérést egyik vizsgált indexben sem.

A választott korcsoportok megfeleltek a vegyes, korai maradó illetve maradó fogazati állapotnak. A vegyes fogazati csoportban a maradó fogazati eltérések mellett vizsgáltam a tejfogazati eltéréseket is. A karieszes tejfogfelszínnek száma a betegcsoportban 10,93 volt az egészségesek 5,57 értékével szemben ($p < 0,021$). A hiányzó tejfogfelszínek nézve az eredmény megfordult. A beteg csoportban nem találtam kariesz miatt eltávolításra került tejfogfelszín, míg az egészséges csoportban azok átlagos száma 1,58 volt ($p < 0,02$). A tömött tejfogfelszínnek számát összehasonlítva a kontrollcsoportban nagyobb volt az érték, 0,44 míg a betegcsoportban 0,05 ($p < 0,04$). Így a dm-s indexben nem volt szignifikáns különbség ($p < 0,1$) a betegcsoport (10,38) és kontrollcsoport (7,06) eredményei között.

A malformációkat tekintve a következő eredményeket észleltem: a 45

betegből 17-nél (36%) találtam. V-alakú gyökereket, 12/45 gyermek 48 foga estében zománc hipopláziát. Ugyanakkor a kontrollcsoportban csak egy gyermek két fogán észleltem rendellenes zománcot. A mikrodoncia elsősorban a front- és premoláris régiót érintette, egy beteg gyermek esetében találkozhattam ezzel az elváltozással halmozottan. Továbbiakban egy betegnél tapasztaltam számfeletti fog megjelenését, mind a négy régióban. Agenezis három esetben volt látható. Ez a felső laterális metszőt és premolárisokat érintette, összesen hat fog hiányzott. A kontrollcsoportban csupán egy gyermek esetében jelentkezett csíráhiány, a két alsó második kisörlőknél. A megjelenő malformációk tekintetében szignifikáns volt ($p < 0,001$) a két csoport közötti eltérés.

4. 3. Trombocitopéniás gyermekek orális státusza különös tekintettel egy amegakariocitás trombocitopéniás purpurás gyermek követésével szerzett tapasztalatokra

A rosszindulatú vérképzőrendszeri és szolid tumoros betegségből gyógyult gyermekek vizsgálatával egyidőben vizsgáltam hat nem malignus hematológiai betegségben szenvedett gyermek stomatológiai elváltozásait is. Klinikai vizsgálattal az ITP-ben szenvedő gyermekek orális állapota sokkal rosszabbnak mutatkozott, mint egészséges kontroll társaiké. Amint az valószínűsíthető volt, a hat ITP-ben szenvedő gyermek és kontrollcsoportja között nem lehetett szignifikáns különbséget észlelni a fogzatban a minta kicsinsége miatt. A hat gyermek közül kettő nem rendelkezett még maradó fogazattal. Az elkészített rtg felvételek tanúsága szerint nem is volt várható a fogak rövides megjelenése (késői fogzás), míg idősebb kortásaik már nem rendelkeztek tejfogazattal. Az észlelt különbség ugyan statisztikailag nem volt szignifikáns (mind maradó- mind tejfogazat esetén $p < 0,2$), a tendenciák alapján érzékelhető azonban, hogy több beteg vizsgálata esetén a rosszindulatú daganatos betegségből gyógyult gyermekeknel megfigyelt különbségek a ITP-ek között is

megjelenhetnek. A malformációk megjelenését vizsgálva szignifikáns ($p < 0,001$) volt az eltérés a kontrollokhhoz képest. A hat megvizsgált ITP-ben szenvedő gyermek közül egynél észleltünk enyhe zománcszerkezeti rendellenességet, míg egy esetben súlyos zománc elváltozást diagnosztizáltunk. Szignifikáns különbségek tapasztaltunk a GI és PII értékek vonatkozásában is ($p < 0,03$).

4. 4. Loteprednol etabonát oldékonysága és penetrációja biológiai membránon át

A zsíroldékonyság az egyik legfontosabb faktor, mely meghatározza a gyógyszer penetrációját a biológiai membránon keresztül. Munkám során a loteprednol etabonát és más szteroidok relatív zsíroldékonyságát vizsgáltam.

A loteprednol etabonát log K értéke magasabb volt, mint a többi vizsgált szteroid, a hydrocortison, dexamethason és hydrocortison-17-valerát értékei. A magasabb zsíroldékonysági érték jobb penetrációs képességet jelez a biológiai membránon keresztül.

Ha csak 20% illetőleg 50%- propilénglikol, vagy 50% hidroxipropil- β -ciklodextrin vivőanyagot alkalmaztunk, akkor a szer nem jutott át a membránon. Ezért minden esetben 2%-os myristoyl kolin bromid - penetrációfokozó („gyorsító”) anyagot adtunk hozzá. A használt vivőanyag rendszerben a vizsgált szerek döntő többsége átjutott a membránon.

Hydrocortison-17-valerát estében a propilénglikol koncentráció emelése lassította a szer diffúzióját. Ennek oka nem ismeretes.

Az eredmények arra is rámutattak, hogy a tizenkét órás periódusban a penetrált mennyiség mind két szer esetén szignifikánsan több, ha propilénglikol helyett ciklodextrin-t alkalmaztunk vivőanyagként ($p < 0,01$). A 2%-os myristoyl kolin bromid jelenlétében a gyógyszerek állandósult átáramlása (steady state flux) 20% propilénglikolt használva 6 és 12 óra között, míg 50% propilénglikolt alkalmazva 4-12 óra között volt várható.

A retenciós idők a loteprednol etabonate és hydrocortison-17-valerát esetében 4,83 és 3,13 óra, rendre (20%) illetve 1,32 és 2,3 óra, rendre (50%) voltak. Az 50%-os ciklodextrin használatakor a standardhoz képest a diffúziós görbe megváltozott mind két szer esetében. A kezdeti átáramlás relatíve gyors lett, a retenciós idő viszonylag kicsi volt.

A loteprednol etabonát átjutási rátája in vitro kísérleteink során mind két vivőanyagot figyelembe véve a legmagasabb ciklodextrin használatakor volt, kétszerese a bármely koncentrációban alkalmazott propilén-glikol rendszernek. A loteprednol etabonát a hydrocortison-17-valeráthoz hasonlított átáramlása a vivőanyagtól jelentősen függött, például 20%-os propilén-glikol estében a hydrocortison-17-valerát átjutása megközelítőleg kétszerese volt a loteprednol etabonatéénak, míg 50%-os ciklodextrint használva a két szeré körülbelül megegyezett.

Az eredmények azt mutatják, hogy egyik szer sem oldódott jól vízben (telítési koncentrációjuk 0,5 µg/mL [loteprednol etabonát] és 39 µg/mL és [hydrocortison-17-valerát] estében). A loteprednol etabonát telítési koncentrációja bármely vivőanyag rendszerben, jóval kisebb volt, mint a hydrocortison-17-valerát telítési koncentrációja.

A propilén-glikol rendszerben az oldékonyság mindkét szer esetében megduplázható, ha a 20% -ról 50% -ra emeltük a propilén-glikol koncentrációját, s még jelentősebben fokozható volt, ha a propilén-glikolt 50 %-os 2-hidroxi-propil-β-ciklodextrinnel cseréltük fel. Így az oldékonyság loteprednol etabonát estében 33-szorosára, míg hydrocortison-17-valerát esetében 25-szörösére növekedett. A penetráció gyorsító myristoyl kolin bromid mindkét hatóanyagnál növelte az oldhatóságot. Ciklodextrinben ezzel ellentétben kissé csökkentette, ami annak tulajdonítható, hogy a myristoyl kolin bromid kismértékben ugyan, de kötődött a ciklodextrinhez a szteroid helyett.

A kísérletek szerint a myristoyl kolin bromid jelenlétében a loteprednol etabonát permeabilitási koefficiense minden kipróbált vivőanyag rendszerben tízszer nagyobb volt, mint a hydrocortison-17-valerát-é. Ez az eredmény összefüggésben van az anyag zsíroidékonyságával, s bár a loteprednol etabonát kevésbé oldékony az alkalmazott vivőanyagokban mint a hydrocortison-17-valerát, a permeabilitási aktivitása mégis szignifikánsan nagyobb a loteprednol etabonát-nak, amint azt a penetrálódott teljes mennyiség és „steady state flux” mutatta.

5. Megbeszélés

Napjainkban az alkalmazott komplex tumorelles kezelés eredményeként egyre nagyobb a malignus folyamatból gyógyult, vagy tartós remisszióba került gyermekek száma. A gyógyításban alkalmazott terápia következtében fellépő neutropénia és ennek talaján kialakuló fertőzések azonban továbbra is jelentős problémát képviselnek, melyek ronthatják a betegek életminőségét, életkilátásait. Eredményeink is azt mutatják, hogy a szájüreg szerepe, mint potenciális fertőző forrás, nem lebecsülendő.

A szájüregi megbetegedések, az infekciók, a mukozitis, a xerosztómia és a vérzések háromszor olyan gyakoriak gyermekkorban, mint felnőttek esetén. Nehezíti az ellátást, hogy a korai orális infekció klinikai diagnózisa gyakorta nehéz a csökkent immunitás miatt elmaradó gyulladáshoz való válaszok miatt, így az észrevétlen szájüregi lokális fertőzések hamar szisztémássá válhatnak.

Tanulmányom során a vizsgált 30 betegből 23 esetében (76,6%) tapasztaltam neutropéniát, s a fertőzésre utaló klinikai és mikrobiológiai leletek is ezen betegcsoportból származtak. A mérésenként súlyos neutropéniás betegek lázas időszakából származó 38 orális minta mindegyike mutatott valamilyen elváltozást az eredeti flórához képest. Domináns patogénként (86,8%) gomba, kisebb hányadban (15,8%) baktérium volt kimutatható, ami arra enged következtetni,

hogy a vizsgált betegcsoportban a gombás fertőzöttség ötször olyan gyakori volt mint a bakteriális.

Nemcsak a citosztatikumok, de a fertőzések kivédésére és kontrollálására profilaktikusan alkalmazott széles spektrumú antibiotikumok is kedvez a szájüregi gombák elszaporodásának. A helyi gombás fertőzések kialakulására és később szisztémássá válására a hosszantartó antibiotikum terápia mellett a kortikoszteroidok adása is lehetőséget teremt.

Az általunk vizsgált betegcsoportban a gombás elváltozást mutató betegek többsége – az ALL-es és AML-es betegek - az empirikus antibiotikum terápia mellett az indukciós és posztkonszolidációs kezelés protokolla szerint kortikoszteroidot is kapott. Ez magyarázhatja, hogy ilyen nagy százalékban találtunk gombás fertőzésre utaló klinikai tünet mellett (16/33) mikrobiológiailag is kimutatható gombakolonizálódást (33/38).

A disszeminált fertőzések kialakulásának kedvez az agresszív kezelés által előidézett nyálkahártya lézió, mely behatolási kaput teremt a patogén kórokozó számára. A mukozitisz kialakulása nemcsak az alkalmazott terápiával, de a neutropéniával is összefüggésben lehet. Vizsgálataink során a súlyos neutropéniás betegcsoport 72,7%-ánál, míg a középsúlyos neutropéniások esetén 25%-ban jelentkezett a nyálkahártya megbetegedése.

A tumorelles kezelés közben kialakuló szájszárazság is jelentős tényező a mukozitisz és a fertőzések kialakulásában. A nyálmennyiség csökkénéésének hatására a mukóza kiszárad, sebezhetőbbé válik. A nyálmennyiség megkevesbedése miatt elmarad a nyál mosó hatása, ami kedvez a mikroorganizmusok felszaporodásának.

Felmérésünk során a középsúlyos és súlyos neutropéniás betegek mindegyike a kezelés megkezdését követő második naptól erős szájszárazságról számolt be, ami hozzájárulhatott az észlelt mukozitisz kialakulása mellett a

szájüregi fertőzések megjelenéséhez (86,8% gomba, 15,8% bakteriális fertőzöttség).

Vizsgálataink során elhúzódó, súlyos neutropénia esetén a korábbi *C. albicans* dominanciát a 4-6. napon 5 esetben (15,2%) egy-egy non-*albicans* faj váltotta fel. Két esetben tenyésztett ki *C. kefyr*, 1 esetben *C. lusitaniae*, 1 esetben *C. sake* és 1 esetben *C. tropicalis*. A kezdetben kimutatható *C. albicans* az Amphotericin-B mellett fluconazolra, itraconazolra is érzékeny volt. A megjelenő non-*albicans* fajok érzékenysége megváltozott, egy esetben flukonazol, 3 esetben itraconazol rezisztencia lépett fel (MIC érték 64 és 1 mg/L). A non-*albicans* fajok megjelenésének valószínűsíthető oka, hogy a pozitív mikrobiológia lelet és a gombás fertőzés klinikai jelére a betegek fluconazol terápiában részesültek. A *C. albicans* erre érzékeny volt, de eltűnésével helyet adott a szerre rezisztens non-*albicans* fajoknak.

Hughes 109 elhunyt gyermek boncolása után vett tenyészeteket vizsgált. Huszonhat százalékban tudott kimutatni gombát a szájüregből nyert mintából, 69%-ban a torokból és 23%-ban a nasopharingeális területről. Kisebb beteganyagon végzett tanulmányok, amelyekben a vizsgált betegcsoport rendre 42, 26, illetve 26 leukémiás és limfomás betegből állt, az általunk is tapasztalt eredményre jutottak.

Hoppe 64 csontvelő transzplantált gyermek esetében vizsgálta a gomba kolonizáció és infekció megjelenését, melyet 35%-nak, illetve 69%-nak talált, ami ugyancsak hasonlóságot mutat saját eredményeinkkel. Mikrobiológiai analízis során Gondasoglu és munkatársai csak *C. albicans* infekciót, míg Stinnet a 37/40 *C. albicans* fertőzés mellett 2/40 esetben *C. tropicalis* és 1/40 esetben *Rhodotorula rubra* pozitivitást is talált. Vizsgálataink során 16 (53,5%) esetben észleltünk klinikailag diagnosztizálható gombás szájelváltozást, míg a szájüregből származó minták mikrobiológiai vizsgálata 86,8%-ban mutatott gombafertőzöttséget. Stinnet

az általa vizsgált betegcsoport 15%-ánál talált klinikailag diagnosztizálható gombafertőzést, míg ugyanennél a csoportnál a mikrobiológiai vizsgálat 46%-ban mutatta a gomba kolonizációját a szájüregben. Ehhez hasonlóan egy korábbi tanulmány 21%-ban talált leukémiás gyermekek esetében gombafertőzöttségre utaló klinikai jeleket, magasabb számú pozitív tenyésztési eredmény mellett. Ez utalhat arra, hogy a csökkent védekezőképesség miatt a fertőzésre utaló klinikai tünetek nem, vagy alig jelennek meg a szájüregben, míg a fertőzöttség már kimutatható mikrobiológiai vizsgálatokkal.

A neutropénia foka és időtartama nagymértékben meghatározhatja a szisztémás fertőzés kialakulásának veszélyét. Vizsgálataink során egy közepesen súlyos és 5 súlyos neutropéniás gyermek (20,2%) az orális candida kolonizáció mellett a torok gombás elváltozásának klinikai jeleit is mutatta. Egy esetben (3,3%) ezt fungémia követte, a szepszis klinikai jeleivel.

Eredményeink szerint gomba (*C. albicans*) egy (3,3%), baktérium 13 vérmintában (56,5%) volt kimutatható. Nyolc beteg (34,7%) (2 középsúlyos és 6 súlyos neutropéniás állapotban) mutatta a septicémia klinikai jeleit, melyet a mikrobiológiai vizsgálat alátámasztott. Hughes szerint fungémia 0-6%-ban jelentkezik gyermekonkológiai beteganyagban.

Mindezek arra utalnak, hogy az infekció komoly veszélyt jelenthet a komplex tumorellenes terápiában részesülő gyermekek esetén. A szájüregnek, mint fertőző forrásának kiemelkedő szerepe lehet. Éppen ezért szükséges a tumorellenes kezelés megkezdése előtt a helyi fertőzéseket eliminálni, a bakteriális reservoirként működő fertőzött inyasakokat és pulpális betegségeket megszüntetni. A profilaxisként alkalmazott antimikotikumok használatának veszélye az, hogy ugyan az arra érzékenyebb *C. albicans* által okozott fertőzés megjelenése csökken, de a rezisztensebb non-*albicans* fajok elszaporodva egy nehezebben kezelhető és kontrollálható fertőzést okoznak. Mindezekből fakadóan

tanácsosabb a gyermekeket folyamatosan monitorozni, értékelni a szájtüneteket és mikrobiológiai leleteket, s az adott eredménynek megfelelően a leghatásosabb antimikotikumot alkalmazni helyileg és szisztémásan.

Számos szerző vizsgálta a kemoterápia és irradiáció hatását az orális képletekre. Zománc hipoplázia, mikrodoncia, agenezia és V-alakú gyökerek a leggyakoribb kórképek, melyeket összefüggésbe hoznak a komplex terápiával. Eredményeiket vizsgálva megállapíthatjuk, hogy betegeink között is ezek az elváltozások szerepelnek a legnagyobb gyakorisággal, szignifikánsan nagyobb előfordulással, mint a kontrollcsoportban. Az, hogy nem találtunk az egyes terápia modalitások között szignifikáns eltérést, jelzi, hogy a szerzett dentális anomáliák nem egy okra vezethetők vissza, inkább az alkalmazott szerek és eljárások összeadódott hatásáról lehet szó. Mindezek alapján a zavart ameló- és dentinogenezist a beteg gyermekek esetében a besugárzás, a szteroid és kemoterápia együttes hatásának tudhatjuk be. Zománc hipoplázia és elszíneződés gyakorta észlelhető daganatok kezelése során. A tartós remisszióban lévő, kemoterápiával kezelt gyermekek 80%-ában található zománcszerkezeti rendellenesség .

A kemotrapiában alkalmazott szerek megzavarják az odontogenezist, amelyeknek következtében a gyökerek hosszfejlődése megakad, az apexek korán záródnak. Mindemellett az amelogenezis is zavarttá válik, s ez hipomineralizált zománc kialakulását eredményezi. A kemoterápia mellett alkalmazott sugárkezelés tovább növeli a fogfejlődési rendellenességek kialakulásának rizikóját. Leggyakrabban a zománcon fehér/krémszínű opacitás jelentkezik, melyet gyakoriságban a sárga/barna elszíneződés követ. A dentális ívekre irányítva már csekély dózisu besugárzás is (0,72 - 1,22 Gy) enyhe zománc-és gyökéri elváltozást okoz. A legsúlyosabb és legkiterjedtebb károsodásokat a hatéves, illetve hat év alatti gyermekek kezelése során tapasztalták, de hipoplázia, elszíneződés

megjelenhet későbbi életkorokban is.

Nem szükségszerű, de a szerkezetében meggyengült zománc esendőbbé válhat káriesszel szemben. Különösen igaz ez, ha figyelembe vesszük, hogy a komplex terápiában részesülő gyermekek esetében számos egyéb, a káriesz incidenciáját növelő tényező lehet jelen, s hatásuk összegződhet. A kariológiai státusz elemzésével több szerző foglalkozott. Míg egyesek, mint Prudell-Lewis és munkatársai, Pajari és munkatársai, szignifikánsan magasabb DMF-S és dmf-s értékekről számoltak be tumor ellenes terápiában részesült gyermekek esetén, addig más, elsősorban angol és skandináv szerzők nem tudtak jelentős különbséget kimutatni a kontroll és kezelt csoportok között. Az ellentmondás valószínűleg annak köszönhető, hogy utóbbi szerzők folyamatosan ellenőrizték, és fluor terápiában részesítették a gyermekeket.

Felmérésünk során azt tapasztaltuk, hogy mind a fogazat állapotának, mind a nyálkahártya állapotának mutatói jelentősen rosszabbak a daganatos betegségből gyógyult gyermekek között, mint ahogyan az a kontrollcsoportban található. Szignifikáns különbség mutatkozik mind a kárieszes, mind az emiatt extrakcióra kerülő, hiányzó maradófogak és fogfelszínek számában. Ez két dologra utalhat. Egyrészt, hogy fokozottabb a szuvasodásra való hajlam, másrészt, hogy a félévente kötelező fogorvosi szűrés és ellátás ezeknél a gyermekeknél nem elegendő, vagy elmaradt. Azt, hogy a gyermekek nem veszik többször igénybe a fogorvosi kezeléseket, a közel azonos tömött maradófogak száma is jelzi. Így, akár két visszahívás között is rapidan romlik a fog, s többször kerül olyan stádiumba, amiben konzervatív úton már nem menthető, extractióra kerül.

A rossz orális higiéné, a kezelések alatt fogyasztott kariogén diéta, a citosztatikum és irradiáció indukálta akut nyálkahártya elváltozások, a csökkent nyálfolys együtt a szerkezetében zavart fogakon több és rapidabb kárieszt hoznak létre, különösen az idősebb korosztályban. A terápia alatti csökkent nyáltermelés

miatt gyakran kényszerülnek a száj nedvesítésére, amely során a gyermekek előszeretettel üdítőitalokat választanak. Az orális ulcerációk, mukozitisz, xerostomia miatt fájdalmassá válhat a szilárd ételek fogyasztása, s így inkább a lepedéket képező puha, pépes táplálékot fogadják el. Ezek a rossz szokások rögzülnek, s a későbbi életkorban is megmaradhatnak. A csökkent nyálfolyás miatt megváltozhat az orális mikroflóra, felszaporodhatnak a kárieszt előidéző baktériumok, esetenként gombák. A létrejövő gyulladások, vérzések miatt a szájápolás sem kielégítő, mely tovább ronthatja a helyzetet. Nem érvényesül a nyál mosó-, bevonó-, pufferoló hatása mellett annak mineralizációs és remineralizációs szerepe sem.

További kariogén tényező a nagy dózisú kemoterápiás szerek emetogén hatása, amely savas regurgitáció következtében a fogak erózóját eredményezi. Az erodált felszíneken szabaddá váló dentinfelület, a gyermekek nyálában tapasztalt változások, mint a *S. mutans* számbeli emelkedése, a puffer-kapacitás csökkenése, esendőbbé tehetik a fogakat káriesszel szemben (200, 201).

A kezelt gyermekek esetében egyáltalán nem elhanyagolható a fogászati ellenőrzések és kezelések iránt tanúsított attitűd. Súlyos alapbetegségük tudatában a betegek és szüleik gyakran lebecsülik az orális komplikációk veszélyeit. Annak ellátása esetenként az utolsó helyre kerül. A más, sürgősebben megoldandó szisztémás betegségek kezelése miatt a megbeszélte időpontokban a páciensek nem mindig tudnak, vagy nem akarnak megjelenni. Egészséges gyermekek esetében is nagy jelentőséggel bír a legalább félévenkénti rendszeres ellenőrzés és ellátás, mert ennek elmulasztása szignifikáns különbséget idéz elő a rendszeres ellátásban részesülő és a nem részesülő gyermekek orális, dentális státuszában is. Még inkább igaz ez a komplex terápiában részesülő gyermekek esetén.

Underso (205) csontvelő transzplantáltaknál igen magas DMF-T-szám mellett 59,2%-ban gingivitist, 3,7%-ban parodontális érintettséget és 77,7%-ban

jelentős plakk-képződést talált. Az általunk vizsgált betegcsoportban hasonló parodontális elváltozások észlelhetők. Az általunk fellelt 77,7%-os kariesz frekvencia elmarad a Gábris és munkatársai által észleltektől, de így is igen jelentős különbséget mutat az egészségesekéhez viszonyítva (206). Különösen igaz ez, ha figyelembe vesszük, hogy a karieszes folyamatok nemcsak számukban, de kiterjedésükben, mélységükben is más jellegűek, súlyosabbak, a betegek esetén. Míg a kontrollcsoportban a kezdeti vagy felületes (iniciális, szuperficiális) kariesz a leggyakoribb, s elhalt (gangrénás) fogat egyáltalán nem lehetett találni, addig a betegcsoportban 15 gyermeknél 24 gangrénás moláris volt fellelhető. A kontrollcsoportnál egyre inkább az egészséges fogazat iránti vágy kerül előtérbe, s ez összhangban van Brown és mts-i észlelésével, akik a hat-tizennyolc évesek kezeletlen fogfelszíneit vizsgálva arra a megállapításra jutottak, hogy ezek rövid időn belül 2,34-ről 0,49-re azaz 76,9%-al csökkentek, ugyanakkor azonban ez a tendencia a beteg gyermekek esetében nem érvényesült.

Hasonló kariológiai és parodontális eltérések, illetőleg azonos jellegű szerzett rendellenességek manifesztációja található trombocitopéniás gyermekek esetében is. Az eredmények arra utalnak, hogy a szájüregi vérzés, a rossz szájhygiéné, a stomatológiai gondozás hiánya, valamint a nagy dózisú tartós kortikoszteroid kezelés a citosztatikus gyógyszerek és irradiáció nélkül is jelentős orális és dentális mellékhatásokat idéz elő.

A zsíroldékonyság az egyik legfontosabb faktor, mely meghatározza a gyógyszer penetrációját a biológiai membránon keresztül. Az orális mukózán történő felszívódás és átjutás mind in vivo mind in vitro kapcsolatban áll a zsíroldékonysággal. Eredményeink azt mutatják, hogy loteprednol etabonát zsíroldékonyságot jellemző log K értéke volt a legmagasabb. Jelentősen meghaladta a többi vizsgált szteroidét (hydrocortison, dexametason, hydrocortison-17- valerát). Ez a magasabb zsíroldékonysági érték jobb penetrációs

képességet jelez a biológiai membránon keresztül.

Az elért eredmények arra engednek következtetni, hogy megfelelő vívőanyag választással a bőrgyógyászat és fogászat egy jól felhasználható lokális szteroid készítmény birtokába juthat, melynek helyi hatásai igen kedvezőek, míg az előre megtervezett inaktív metabolit hatás miatt szisztémás mellékhatásokkal nem rendelkezik. Ez előrevetíti annak a lehetőségét is, hogy gombaellenes szerekkel együtt jó terápiás hatást érhetünk el a komplex terápia miatt kialakuló gyulladással, ulceratív elváltozások korai kezelésében is.

Az Amerikai Egyesült Államokban ösztöndíjként töltött esztendő sajnos rövid volt a fogászatban alkalmazható gyógyszer kifejlesztésére. Munkatársaim azonban eredményeimet felhasználva a szert tovább fejlesztették, s 1999 óta a Merck indexben jegyzett hivatalos szemészeti készítmény lett.

6. Összefoglalás

A tumor ellenes terápia hatására bekövetkező orális mikrobiológiai elváltozásokat, elsősorban a gombás és a bakteriális fertőzöttséget tanulmányoztam, harminc újonnan diagnosztizált malignus elváltozással kezelt gyermekbeteg esetében. Tenyésztéshez mintát a lázas neutropéniát megelőző, a lázas neutropéniás epizód alatt és annak lezajlása után vettem. A közepesen súlyos és súlyos neutropéniás gyermekbetegek körében szignifikánsan nagyobb számban jelent meg orális ulceráció és Candidosis. Ehhez járult még a gyakoribb fungémia és bakterémia szeptikus tünetekkel. A leggyakrabban izolálható patogén a *Candida albicans* volt. Súlyos neutropéniában ezt felváltotta a non-*albicans* fajok megjelenése. Rizkó faktornak a neutropénia mélysége, időtartama, a steroid és a profilaktikusan alkalmazott antibiotikumok bizonyultak.

Negyvenöt, korábban tumorelles terápiaiban részesült, tartós remisszióban lévő gyermek szájüregi és fogazati állapotát vettem össze egészséges kontrolkéval. Az eredmények azt mutatták, hogy a kemo-irradiációval kezelt

gyermekek orális állapota szignifikánsan rosszabb volt mint egészséges társaiké, fokozott a kariesz hajlam és a szuvaság miatt kihúzásra került fogak száma, csak úgy mint a szerkezeti rendelleneségek és gyökéri fejlődésében zavart fogaké.

A loteprednol etabonate terápiás hatása megegyezik a konvencionális szteroidokéval, de kevesebb mellékhatással rendelkezik. Zsírdékonysága a vizsgált anyagnak jobb mint más hagyományos szteroidoké. Vízoldékonysága nem kielégítő, de ez, az alkalmazott propilénglikol és 2-hidroxipropil- β -ciklodextrin vivőanyag és myristoil kolin bromid penetrációt fokozó szer együttes alkalmazásával nagymértékben javítható. Penetrációs képességét in vitro vizsgáltam, modellként hörcsög pofazacskó-nyálkahártyát és diffúziós cellát használva. A loteprednol etabonate „steady state flux”-át (konstans átáramlás/fluxus) és permeabilitási koefficiensét vettem össze hydrocortison-17-valerátéval. Az eredménynek azt mutatták, hogy a loteprednol etabonát a legnagyobb a penetrációs aktivitását akkor éri el, ha 50% propilénglikolt vagy 50% ciklodextrin használtam együtt a myristol kolin bromiddal, s ez a penetrációs aktivitás meghaladta a hydrocortison-17-valerátét.

7. Új megállapítások

1. Az észak-kelet magyarországi régióban elsőként vizsgáltam meg a gyermekkori rosszindulatú betegségek gyógyításában alkalmazott komplex terápia hatását a szájüregi fertőzések megjelenésben. Elsőként mértem fel a komplex terápiával kezelt gyermekek dentális és orális státuszát, és hasonlítottam össze egészséges gyermekcsoportéval valamint az irodalmi adatokkal.

- Megállapítottam, hogy a komplex terápia hatására fertőzések indulhatnak el, melynek potenciális kiindulóhelye a szájüreg lehet.
- A gombás elváltozások kétszer olyan gyakran jelentkeznek, mint a bakteriális elváltozások.
- Elhúzódó, súlyos neutropeniában a kezdeti *C. albicans* fertőzést non-*albicans*

faj válthatja fel, melynek antimikotikumokkal szembeni érzékenysége/rezisztenciája eltérő.

- Megállapítottam, hogy a korábban különféle malignus alapbetegséggel kezelt gyermekek dentális és orális státusza szignifikánsan rosszabb, mint egészséges társaiké.
- Ez elsősorban a maradófogazatot érinti, de jelentős az eltérés a megbetegedett tejfogszövetek számában is.
- Szignifikánsan több a fogfejlődési és szerkezeti rendellenesség a kezelt csoportban.
- Az eltérő orális és dentális státuszt a kezelésben alkalmazott citoreduktív szerek és eljárások együttes hatásának tulajdonítom.

2. Elsőként végeztem el a nem rosszindulatú alapbetegség következtében trombocitopéniás gyermekek dentális és orális vizsgálatát és arra a következtetésre jutottam, hogy a szteroid terápia, a citosztatikumok és irradiáció nélkül is hasonló orális és dentális elváltozásokat okozhat, mint ami a malignus megbetegedéssel kezelt gyermekek esetében tapasztalható.

3. Elsőként végeztem el a lokálisan alkalmazható „soft” szteroid nyálkahártyán át történő felszívódásának vizsgálatát, fizikai tulajdonságainak elemzését.

Megállapítottam:

- A vizsgált „soft” szteroid (loteprednol etabonát), mind ciklodextrin, mind propilén-glikol vivőanyagot (myristol kolin bromid jelenlétében) alkalmazva kedvező felszívódási tulajdonságokkal rendelkezik.
- A vizsgált „soft” szteroid (loteprednol etabonát) zsírolékonysága jó, így a biológiai membránokon átjutása kedvező.
- A loteprednol etabonát jól alkalmazható szer a fogászati nyálkahártya betegségekben, különös tekintettel a komplex terápia eredményeként kialakuló mukozitisz ellátásában.

8. Az eredmények gyakorlati hasznosítása

- A gyermekkori daganatos megbetegedésekben alkalmazott komplex terápia esetén hangsúlyozni kell a fogászati utókezelések fontosságát a kezelések megkezdése előtti és alatti folyamatos követés és stomatológiai szakellátás mellett.
- Nem elegendő a kezelés megkezdése előtt gócként szereplő vagy várhatóan problémát okozó fogak extrakciója, a száj teljes szanálását el kell végezni, kiegészítve professzionális száj higiéniével, lokális fluor profilaxissal.
- Mind a szülőt, mind a gyermeket fel kell világosítani a várható korai és késői orális mellékhatásokról, s azok kivédésének lehetőségeiről, módjairól.
- Nem elegendő a félévenkénti kontroll, azt a betegek számára rendszeresebbé kell tenni. Fontos a korai ellátás, az állandó motiváció, prevenció, professzionális száj higiéne.
- Az ITP-s betegek részére, a hasonló orális szövődmények miatt, ugyanazt az ellátást ugyanolyan rendszerességgel kell biztosítani, mint a daganatos betegségből gyógyult gyermek számára.
- A megfelelő ellátás csak jól megszervezett team-munkában lehetséges, ahol a fogorvosok rutinszerűen együttműködnek a gyermekgyógyászokkal a mindennapi ellátásban, gyógyításban.
- A lokálisan alkalmazható „soft” szteroiddal nyert eredményeink arra engednek következtetni, hogy a szer a fogászatban is jól alkalmazhatóvá tehető, különösen az ulceratív szájnyálkahártya elváltozások gyógyításában és a gyermek védelmében komplex terápia esetén.

A tézisek alapjául szolgáló közlemények:

1. Alberth M, Whei-Mei Wu, Winwood D, Bodor N. Lipophilicity, solubility and permeability of Loteprednol Etabonate: a novel, soft-inflammatory corticosteroid. *Journal of Biopharmaceutical Sciences* 1991; 2: 115-125.

2. Alberth M, Nemes J, Szabó Cs, Keszthelyi G. Iskola fogászati kezelést kérő és nem kérő gyermekek fogazati állapota. *Fogorv Szle* 1996; 90: 315-324.

3. Alberth M, Dicsőffi Zs, Keszthelyi G. A zománchypoplasiáról egy eset kapcsán. *Fogorv Szle* 1996; 89: 85-88.

4. Alberth M, Nemes J, Radics T, Kiss C. Egy amegakaryocytás thrombocytás purpurához társult zománcfejlődési rendellenesség esete. *Fogorv Szle* 1997, 90: 131-135.

5. Alberth M, Török J, Nemes J, Kiss C, Márton I. Antineoplastikus terápia okozta zománcszerkezeti rendellenesség – esetismertetés -. *Fogorv Szle* 2002; 95: 189-193.

6. Alberth M, Kovalecz G, Nemes J, Máth J, Kiss C, Márton IJ. Oral health of long-term childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 88-90. **IF: 1,512**

7. Alberth M, Majoros L, Kovalecz G, Borbás E, Szegedi I, Márton IJ, Kiss C. Significance of oral Candida infections in children with cancer. *Pathol Oncol Res* (in press) **IF:1,162**

Idézhető absztraktok:

1. **Alberth M**, Nemes J. The effect of dental fear and anxiety on the dental status of children aged 12-14 years Int J Paed Dent 2003; 13 (Suppl.1): 45
2. Nemes J, **Alberth M**. The Ekman-Westborg-Julín Syndrome Int J Paed Dent 2003; 13(Suppl.1): 45
3. **Alberth M**, Majoros L, Márton I, Kiss C. Orális és szisztémás Candida-fertőzések daganatos gyermekekben Gyermekgyógyászat 2004; 55 (Suppl.1):2
4. **Alberth M**, Nemes J, Kovalecz G, Máth J. Protective glasses and dental fear Int J Paed Dent 2005; 15(Suppl.2): 50
5. Nemes J, **Alberth M**, Kovalecz G, Máth J. Reliability and clinical usefulness of sudometry in measuring dental fear of children Int J Paed Dent 2005; 15 (Suppl. 2): 50

Egyéb közlemények:

1. **Alberth M**. Mikor és miért kellett új protézist újra készíteni? Fogorv Szle 1980; 3: 52-54.
2. Süveges I, **Alberth M**. Hisztopatológiai vizsgálatok humán korneákon mélysérülés után. Szemészet 1980; 117: 71-76.
3. **Alberth M**, Mauks Gy, Flóra Nagy L. A személyiség figyelembevétele a teljes fogpótlás esztétikájában Fogorv Szle 1983; 78: 97-101.
4. Mauks Gy, **Alberth M**. Tömések elhorgonyzásának javítása parapulvális csapokkal Fogorv Szle 1985; 78: 265-267.
5. Lőcsey L, **Alberth M**, Mauks Gy. Dental management of chronic haemodialysed patients. Internat Urology Nephrology 1986; 18 : 211-213.

6. **Alberth M**, Mauks Gy, A sztomatitisz protetika gyakorisága és súlyossága a teljes felső fogsort viselőkn. Fogorv Szle 1988; 81: 333-337.
7. Hedegűs Cs, Ölveti É, Keszthelyi G, **Alberth M**. Mikrotechnikával és szabad szemmel végzett retrográd amalgam gyökértömések zárásának összehasonlító vizsgálata. Fogorv Szle 1989; 82: 81-85.
8. Madléna M, Keszthelyi G, **Alberth M**. Nagy A. A tejfog attríciója Fogorv Szle 1989; 82: 273-276.
9. Madléna M, Keszthelyi G, **Alberth M**. A df-s vizsgálata extrahált tejfogakon Fogorv Szle 1989; 82: 305-309.
10. Madléna M, Kincses S, **Alberth M**, Keszthelyi G. Barázdazárás hatékonyságának rövidtávú vizsgálata Fogorv Szle 1993; 86: 15-21.
11. **Alberth M**, Dicsőffi Zs, Keszthelyi G. A szerkezeti rendellenességről egy eset kapcsán Fogorv Szle 1996; 89: 85-88.
12. **Alberth M**, Szilágyi Z, Póti S, Redl P. Csecsemőkorú gyermek állkapocstörése Fogorv Szle 1997; 90: 49-53.
13. Tar I, Nemes É, Nemes J, **Alberth M**, Keszthelyi G. A nyálimmunglobulinok (szekretoros IgA, IgM, IgG) mennyiségének és a cariesprevalencia közötti összefüggés vizsgálata deficienciákban (primer B-sejt) Fogorv Szle 1999; 92: 331-338.
14. **Alberth M**, Török J, Nemes J. A Goltz-szindrómáról egy eset kapcsán. Fogorv Szle 2001; 94: 59-62.
15. **Alberth M**, Nemes J, Török J, Nemes Z. Az ADH-szindróma (hiperaktivitással járó figyelemzavar kórkép (Irodalmi összefoglaló gyermekfogorvosok számára). Fogorv Szle 2001; 94: 145-150.
16. **Alberth M**, Nemes J, Török J, Makay Á, Máth J. A szülői félelem hatása a gyermek fogazati állapotára. Fogorv Szle 2001; 94: 205-207.
17. **Alberth M**, Gaál N, Nemes J, Töviskes M, Máth J. 12-14 éves gyermekek „fogászati félelmének és szorongásának” hatása a fogazati állapotának alakulására. Fogorv Szle 2002; 95: 113-117.

18. Kovalecz G, **Alberth M**, Nemes J. Luxálódott fiatal maradófogak ellátása két eset kapcsán. Fogorv Szle 2005; 98: 31-36.

19. Nemes J, **Alberth M**. „The Ekman-Westborg and Julin trait”. Report of case. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral radiol Endod (közlés alatt) **IF: 1,193**