

Egyetemi Doktori (Ph. D.) Értekezés

**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

Urunk, ments meg minket attól, hogy képtelenek legyünk a be nem avatkozásra, hogy túlságosan lelkesedjünk az új dolgokért és lebecsüljük azt, ami régi, hogy a betegeket esetként kezeljük, és hogy gyötrelmesebbé tegyük a betegség gyógyítását, mint annak elviselését.

(Sir Johnathan Hutchinson)

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés

2. Célkitűzések

3. Irodalmi áttekintés

- 3. 1. A gyermekkori daganatos betegségek epidemiológiája
- 3. 2. Leukémia gyermekkorban
 - 3. 2. 1. Gyermekkori akut limfoblasztos leukémia
 - 3. 2. 2. Akut mieloid leukémia
 - 3. 2. 3. Krónikus mieloid leukémia
 - 3. 2. 4. Az alapbetegséghez társuló orális elváltozások
- 3. 3. Gyermekkori limfómák
 - 3. 3. 1. Hodgkin limfóma
 - 3. 3. 2. Non-Hodgkin limfóma
 - 3. 3. 3. Az alapbetegséghez társuló szájtünetek
- 3. 4. Rosszindulatú szolid tumorok
 - 3. 4. 1. A központi idegrendszeri daganatok
 - 3. 4. 2. Retinoblasztóma
 - 3. 4. 3. Neuroblasztóma
 - 3. 4. 4. Wilms tumor
 - 3. 4. 5. Lágyrész-sarcomák
 - 3. 4. 6. Csonttumorok
 - 3. 4. 7. Langerhans-sejtes histiocytosis
- 3. 5. A gyermekkori daganatos betegségek terápiája
 - 3. 5. 1. Kemoterápia
 - 3. 5. 2. Sugárterápia
 - 3. 5. 3. Csontvelőtranszplantáció
- 3. 6. A daganatellenes kezelés általános mellékhatásai
- 3. 7. A daganatellenes terápia orális következményei
 - 3. 7. 1. Korai következmények
 - 3. 7. 1. 1. Az opportunist gombákról általában
 - 3. 7. 1. 2. A Candidákról általában
 - 3. 7. 1. 3. A szájüregi Candida fertőzések
 - 3. 7. 1. 4. A Candida fertőzés jelentősége

- 3. 7. 1. 5. A gombafertőzés terápiás lehetősége
- 3. 7. 1. 6. A fertőzés veszélyét fokozó rizikótényezők
- 3. 7. 1. 7. Vérzéses szövődmények
- 3. 7. 1. 8. Hypogeusia
- 3. 7. 1. 9. Hipovaszkularitás,
fibrózis, hypoxia, oszteoradionekrózis
- 3. 7. 1. 10. Trizmus
- 3. 7. 2 Késői következmények
 - 3. 7. 2. 1. Kariesz
 - 3. 7. 2. 2. Mikrodoncia, elhúzódo fogzás, agenezis
 - 3. 7. 2. 3. Zománc hipoplázia és elszíneződés
 - 3. 7. 2. 4. Gyökérmalformáció
- 3. 8. Idiopathiás thrombocytopeniás purpura (ITP) és kezelése
- 3. 9. A „Soft” szteroid készítmények és alkalmazásuk

4. Anyag és módszer

- 4. 1. Újonnan diagnosztizált, rosszindulatú megbetegedés miatt komplex terápiában részesülő gyermekek szájüregi fertőzéseinek vizsgálata
 - 4. 1. 1. Betegcsoport és általános vizsgálatok
 - 4. 1. 2. Mikrobiológiai vizsgálatok
- 4. 2. Rosszindulatú daganatos megbetegedésből gyógyult gyermekek stomatológiai vizsgálata
 - 4. 2. 1. Betegcsoport
 - 4. 2. 2. Stomatológiai, orális és dentális vizsgálmódszerek
 - 4. 1. 3. Statisztikai elemzés
- 4. 3. Trombocitopeniás gyermekek orális státuszának felmérése különös tekintettel egy amegakariocitás trombocitopeniás gyermek követésével szerzett tapasztalatokra
- 4. 4. Lokális „soft” szteroid készítmény tulajdonságainak vizsgálata
 - 4. 4. 1. Oldékonysági vizsgálat
 - 4. 4. 2. A lokális „soft” szteroid készítmény penetrációjának in vitro vizsgálata
 - 4. 4. 2. 1. A biológiai membránként használt szíriai aranyhórcsóg pofazacskó- nyálkahártya preparálás
 - 4. 4. 2. 2. Loteprednol etabonát nyálkahártyán át történő penetrációjának vizsgálata

5. Eredmények

5. 1. Malignus elváltozással kezelt gyermekbetegek lázas neutropéniás állapotának klinikai és mikrobiológai jellemzése
5. 2. Rosszindulatú daganatos betegségből gyógyult gyermekek stomatológiai elváltozásai
5. 3. Trombocitopéniás gyermekek orális státusza különös tekintettel egy amegakariocitás trombocitopéniás purpurás gyermek követésével szerzett tapasztalatokra
5. 4. Loteprednol etabonát oldékonysága és penetrációja biológiai membránon át

6. Megbeszélés

7. Összefoglalás

8. Új megállapítások

9. Az eredmények gyakorlati hasznosítása

10. Irodalomjegyzék

11. Függelék – az értekezés témakörében megjelent közlemények

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 kezelésem.

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 prevenciós eljárásokat bevezetve, a későbbiekben csökkenteni lehet megjelenésüket. Jól szervezett „team”-munkában - a gyermekorvosokkal együttműködve - a gyermekfogorvosok 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 gyulladáscsökkentő, 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 közbeni elvégzett stomatológiai és mikrobiológai vizsgálatokkal, a malignus elváltozásból és egyéb trombocitopéniás állapotokból 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 kezelésé közben bekövetkezett lázas neutropéniás epizódjainak klinikai és mikrobiológiai vizsgálata.
2. A malignus elváltozásból gyógyult, tartós remisszióban lévő és egyéb nem rosszindulatú trombocitopéniás állapotban szenvedő gyermekek orális és dentális státuszának felmérése, elemzése.
3. A prevenció és korai gyógykezelés lehetőségeinek megkeresése.
4. Az orális gyulladáso, ulceratív elváltozások egyik lehetséges gyógyszerének, a „soft” szteroid készítmények nyálkahártyán át történő felszívódásának in vitro vizsgálata.

3. Irodalmi áttekintés

3. 1. A gyermekkori daganatos betegségek epidemiológiája

A fejlett ipari országokban, így hazánkban is, a rosszindulatú betegségek a gyermekkori halálozásban a második helyen állnak a balesetek után. Közülük a leggyakoribb a leukémia, amely az összes gyermekkori malignitás 30-55%-át teszi ki. A leukémia döntő többsége az akut limfoid leukémia (ALL), mintegy 80-85%-os előfordulással, ezt követi az akut mieloid leukémia (AML) 15%-os aránnyal. Krónikus mieloid leukémia alig 1%-ban fordul elő, míg a krónikus limfoid leukémia irodalmi ritkaságnak számít (1).

Tumorfajta	Előfordulási gyakoriság
Leukémiák	35%
Agytumor	16%
Hodgkin/non-Hodgkin limfóma	10%
Neuroblasztóma	8%
Wilms-tumor	6%
Csont tumorok	5%
Csírsejt eredetű tumorok	4%
Rhabdomyosarcoma	4%
Retinoblasztóma	3%
Ritkább daganatok	9%

1. táblázat

A leggyakoribb gyermekkori rosszindulatú daganatok megoszlása az észak-kelet magyarországi régióban (2)

Az észak-kelet magyarországi régióban, Hajdú-Bihar és Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében évente mintegy 30 új daganatos gyermek jelentkezik gyógykezelésre. A 0-14 éves korcsoportban a tumorok incidenciája 120,7/millió, a leukémiáé 37,3/millió, a központi idegrendszeri daganatoké 31,6/millió, a perifériás idegrendszeri daganatoké 12,5/millió, limfómáké 12,2/millió, a vesedaganaté 8,8/millió. A gyermekkori daganatos betegségek incidenciája folyamatos, lassú növekedést mutat, a 70-es évek óta az átlagos évi növekedés 2,6% (2).

3. 2. Leukémia a gyermekkorban

A leukémia a limfo-hemopoetikus rendszer rosszindulatú, klonális megbetegedése. Klonalitáson azt értjük, hogy egyetlen malignusan transzformált

progenitorsejt sorozatos mitotikus osztódása hozza létre a kóros sejtpopulációt. A felszaporodott kóros fehérvérsejtek diffúzan infiltrálják a csontvelőt. Amennyiben a csontvelő teljes cellularitásának 60%-át meghaladja a leukémiás klón, úgy extramedullárisan is megjelennek a kóros sejtek. Leggyakrabban érintett szervek a máj, a lép, a nyirokcsomók. A leukémiás transzformáció többlépcsős folyamat, kialakulásában bizonyos hajlamosító tényezők tehetők felelőssé. Ide sorolják a genetikai hajlamot, bár a különböző transzlokációk, mutációk és az onkogénekben bekövetkező változások létrejötte nem teljesen tisztázott. Vannak örökletes betegségek, amelyekben megnő a leukémia incidenciája, ilyen például a Down-szindróma, Bloom szindróma, Fanconi anémia. Rizikó faktornak tartják az egyes környezeti ártalmakat, kémiai anyagokat, radioaktív sugárzást. Az ok az esetek többségében rejtve marad (3). A leukémiás klón infiltrálja a csontvelőt, visszaszorítja az egészséges vérképzést. A betegekben a vörösvérsejtek, leukociták és trombociták hiánya vérszegénységhez, infekciók, vérzések jelentkezéséhez vezet.

A leukémiák elkülönítése a sejtmorfológián, citokémiai reakciókon, az immunfenotípus és a kariotípus vizsgálatán, egyes esetekben molekuláris markereken alapszik. A leukémiasejtek immunfenotípusát annak a sejtfeleségnek a differenciálódási antigénjei (CD antigének) jellemzik, melynek szintjén a transzformáció bekövetkezett (4, 5). Az akut leukémiákat a francia-amerikai-brit (FAB) munkacsoport kritériumai szerint a következőképpen osztályozzuk:

<p>Akut limfoblasztos leukémia (ALL) L₁: kicsiny, monomorf, keskeny citoplazmájú sejtek, egy sejtmagvacska L₂: pleomorf sejtek, változatos mennyiségű citoplazma, több sejtmagvacska L₃: erősen bazofil, vakuolizált citoplazmájú, Burkitt-típusú limfoblasztok</p>
<p>Akut mieloblasztos leukémia (AML) M₀: akut minimálisan differenciált mieloid leukémia (AML) M₁: mieloblasztos leukémia, érés nélkül (AML) M₂: mieloblasztos leukémia éréssel (AML) M₃: promielocitás leukémia (APL) M₄: mielomonocitás leukémia (AMML) M_{5a}: monoblasztos leukémia (AMoL) M_{5b}: monocitás leukémia (AMoL) M₆: eritroblasztos leukémia (AEL) M₇: megakarioblasztos leukémia (AMegL)</p>

2. táblázat

Az akut leukémiák FAB-klasszifikációja (4, 5)

A citokémiai reakciók közül a mieloid leukémiák azonosításában a peroxidáz, a monociter folyamatok meghatározásához az α -naftil-acetát észteráz enzimreakció nyújthat segítséget. A citológiai jelek és az enzimreakciók alapján 80-90%-ban eldönthető, hogy limfoid vagy mieloid folyamatról van szó, de az alcsoportok meghatározása napjainkban egyre inkább immunológiai módszerekkel és molekuláris genetika segítségével történik. Így a limfoid leukémiák esetében B és T-sejtes csoportot, illetve a sejtek differenciációja alapján további alcsoportokat lehet elkülöníteni. Az akut mieloid leukémiák esetében az immunológiai markerek segítenek behatárolni a FAB-osztályozás altípusait (M0-M7), azonban új, ettől eltérő alcsoportokat nem határoztak meg (6). Az akut leukémiákat genetikai elváltozások jellemzik. Diagnosztikai és prognosztikai értéke a jellegzetes transzlokációknak és számbeli eltéréseknek van. A specifikus kromoszómatranszlokációk kimutatása segítséget nyújthat egy leukémia altípus azonosításában, aminek a prognosztika mellett a terápia megválasztásában is van jelentősége (6).

Leukémia típusa	Kromoszóma rendellenesség	Érintett gén	Aktivációs mechanizmus	Becsült gyakoriság (%)
Limfoid				
Korai-B-ALL	t(12;21)(p12;q22)	TEL-AML1	génfúzió	25
Pre-B-ALL	t(1;19)(q23;p13)	E2A-PBX1	génfúzió	5
	t(4;11)(q21;q23)	MLL-AF4	génfúzió	2
B-ALL/NHL	t(8;14)(q24;q32)	MYC-IgH	génaktiváció	2
Mieloid				
AML M0	t(3;v)(q26;v)	EV11	génaktiváció	3
AML M1, M2	t(8;21)(q22;q22)	AML1-ETO	génfúzió	12
AML M3	t(15;17)(q21;q21)	PML-RAR α	génfúzió	7
AML M4	Inv (16)(p13;q22)	CBFb-MYH11	génfúzió	12
AML M5	t(9;11)(p21;q23)	MLL-AF9	génfúzió	7
CML/ALL				
Ph+CML	t(9;22)(q34;q11)	BCR-ABL	génfúzió	80-90
Ph+ALL	t(9;22)(q34;q11)	BCR-ABL	génfúzió	Gyermekek: 3-5

3. táblázat

Gyakori kromoszóma szerkezeti eltérések gyermekkori leukémiában (9)

3. 2. 1. Gyermekkori akut limfoblasztos leukémia (ALL)

A gyermekkori leukémiák mintegy 80-85%-át teszi ki. A leggyakoribb panaszok, prezentációs tünetek (rossz közérzet, fáradékonyság, sápadtság, anémia, láz, makacs fertőzések, bőr-és nyálkahártyavérzések) a csontvelő infiltrációjából erednek. Gyakori a lép és a nyirokmirigyek megnagyobbodása. A központi idegrendszer érintettsége diffúz és fokális neurológiai tünetekkel járhat. Gyakori a csontfájdalom, az ízületek duzzanata. A perifériás vérben általában normokróm normocitás anémiát, trombocitopéniát találunk. A fehérvérsejtek száma 0,1-100 G/L között változhat. Gyakori a neutropénia. A diagnózis megállapításához elengedhetetlen a csontvelő vizsgálata. Típusosan csaknem homogén (de legalább 25%-os) blasztsejtes infiltrációt észlelünk. Immunfenotipizálással az ALL-sejteket a B- illetve a T-limfoid fejlődési sor jellegzetes érési stádiumai szerint osztályozzuk.

B-sejtvonal	
„konszenzus markerek”	Cy/sm* CD79a, CD19
Pro-B-ALL	„konszenzus markerek”, HLA-DR+, TdT
Common-ALL	Előbbie, CD10+
Pre-B-ALL	Előbbie, cy*, CD10+/-
B-ALL	CD79a, CD19, HLA-DR+, CD10+/-, Sm K* vagy sm λ*
T-sejtvonal	
„konszenzus marker”	Cy/sm CD3
Pro-T-ALL	Cy CD3, CD7+, TdT
Pre-T-ALL	Előbbie, CD2+, CD5
Intermedier-T-ALL	Előbbie, CD1a, CD4+/-, és CD8
Érett-T-sejtes-ALL	CD3, CD4+ vagy CD8 és TCRα δ** vagy CD3, TCRγδ**

4. táblázat

Az ALL immunológiai alcsoportjai (9)

*cy: intracitoplazmatikusan, sm: sejtmembránon kimutatható differenciálódási (CD) antigének vagy immunoglobulin láncok (μ, κ, λ nehéz, illetve könnyű láncok). ** TCR αβ/γδ: αβ vagy γδ szerkezetű T-sejt receptor.

A betegség kimenetele szempontjából a genetikai eltérések mellett más prognosztikai tényezőket is figyelembe kell venni, mint például az életkor, nem, kezdeti fehérvérsejt szám, organomegália, meningeális érintettség, a terápiás válasz. A BFM (Berlin- Frankfurt-Münster) német munkacsoport rizikó csoport beosztása használatos hazánkban is. Ennek alapján megkülönböztetünk kis, közepes és nagy rizikójú csoportokat (7).

SR (kis rizikó)	1-6 éves életkor kezdeti fehérvérsejtszám < 20,0 G/L nem T- sejtes immunologia perifériás blaszt < 1,0 G/L a 8. napon és remisszió a 33. napon
MR (közepes)	6 év feletti és 1 év alatti életkor kezdeti fehérvérsejtszám >20,0 G/L T-sejtes immunológia jó terápiás válasz
HR (nagy rizikó)	kedvezőtlen citogenetika több mint 1,0 G/L perifériás blaszt a 8. napon a 33. napi csontvelőkép nem utal remisszióra

Az esetek több mint 70%-ban várhatunk tartós, recidívamentes túlélést. A halálóki tényezők között a betegség, illetőleg a kezelés kezdetén fellépő szövödmények, az infekciók, valamint a relapszus szerepel (4, 5, 8).

3. 2. 2. Akut mieloid leukémia (AML)

Gyakorisága a gyermekkorban a vérképzőszervi malignitások 15%-ra tehető, csecsemőkorban gyakrabban fordul elő. Tünetei az ALL-éhoz hasonlóak; monociter leukémiában előfordulhat bőrinfiltáció, illetve gingiva hiperplázia (M5). Jellemzője, hogy sok esetben enyhe tünetekkel, fokozatosan kialakuló anémiával és az ezzel összefüggő fáradékonysággal jelentkezik. A lép és a máj megnagyobbodása gyakoribb mint ALL-ben és a csecsemőkorban jelentkező formánál extrém mértéket érhet el. Az AML M1, M2 FAB alcsoportjaiban tumorszerű szövetszaporulatot idézhet elő az infiltrátum (chloroma), típusosan az orbita képleteiben és paraspinálisan. A monocita irányú differenciálódást is mutató FAB típusokban (M4, M5) gyakori a központi idegrendszeri érintettség. Súlyos disszeminált intravaszkuláris koaguláció tünetei észlelhetők a FAB M3, M4, M5 csoportokban (9). Az AML blasztok citoplazma szegélye általában gazdagabb, mint az ALL-blasztoké, színe szürkés-kék, többnyire

granulált. Az AML M2, M3 és M5 blasztok gyakran, az M2, M4 blasztok ritkán a primér granulomokból akkumulálódott Auer-pálcákat tartalmaznak (9). Az immunológiai és genetikai vizsgálatoknak ebben a betegségcsoportban is döntő jelentősége van. A fontosabb immunológiai jellemzők (7):

Mieloid markerek: cyMPO, CD117, CD33, CD13

Monocitamarker (M4, M5): CD14

Trombocitamarker (M7): CD41, CD42, CD61

A legjellemzőbb citogenetikai eltérések AML-ben:

M0, M1: nincs gyakori specifikus eltérés

M2: t(8;21)

M3: t(15;17)

M4eo: inv 16

M5: 11-es kromoszóma eltérései

M6: 5q-v.del5

M7: nincs gyakori specifikus eltérés, t(3;3)

Több csoportban is található del7 valamint 8+

AML esetén is számolni kell az egyéb prognosztikai tényezőkkel, mint életkor, terápiás válasz, morfológia, kezdeti általános állapot, meningeális érintettség, de a rizikócsoportok szerinti besorolás egyszerűbb mint ALL esetén (7).

SR (kis rizikó): M1, M2 és Auer pálcá+, M3, M4eo és 15. napi csontvelő vizsgálatkor 5% alatti blaszt szám

HR (nagy rizikó): minden más (7).

3. 2. 3. Krónikus mieloid leukémia (CML)

Gyermekkorban ritka betegség, adult és juvenilis formáját különböztetik meg.

- Az adult típusú a Philadelphia [t(9;22)] kromoszóma-pozitív CML (más néven krónikus granulocitás leukémia CGL). Jellemző rá a lépmegnagyobbodás, a magas fehérvérsejtszám és a granulociták alkalikus foszfatáz aktivitásának csökkenése.
- Juvenilis (JCML) formája rendszerint csecsemőkben és kisdedekben fordul elő. A klinikai képet láz, perzisztáló infekciók, súlystagnálás, lépmegnagyobbodás, gingiva-hiperplázia, vérzések, ekzéma-szerű bőrkiütések jellemzik.

A leukémiát az egyéb vérképző szervi rosszindulatú betegségtől, disszeminált szolid tumoroktól, idiopáthiás trombocitopéniás purpurától, aplasztikus anémiától, mononucleosis infectiosa szindrómától, bakteriális és vírusfertőzésekhez társuló leukemoid reakcióktól, szeptikus neutropéniától, juvenilis rheumatoid arthritistől kell elkülönítenünk (4, 5, 8).

3. 2. 4. Az alapbetegségekhez társuló orális elváltozások

A leukémiákat gyakran kísérik szájtünetek és sokszor ezek az első tünetek, melyek felhívják a figyelmet a megbetegségekre. A szájtünetek ismerete minden fogorvosnak elengedhetetlen, mert elősegíti a korai diagnózis megállapítását. A klinikai tünetek alapján nem lehet elkülöníteni az egyes leukémia típusokat. Közös jellemzőjük az anémiás nyálkahártya mellett a fekélyek képződése, amely az ulceratív gingivostomatitisz képét mutatja, attól nehéz differenciálni. A leukémiás fekélyek a mélybe hatolva elpusztítják a parodontiumot, s a fogak mobilissá válnak. Az akut leukémiák, különösen a monocitás-monoblasztos formák gyakori manifesztációs szájtünete a leukémiás gingivitis (gingiva hiperplázia). A duzzadt íny lividvörös, lágy tapintású, állománya szakadékony és vérzékeny. Szöveti képe a lamina propriát elárasztó atípusos, éretlen leukémiás sejtek jellemzőek. Súlyos formában az íny csaknem teljesen beborítja a fogak koronáját.

Jellemző lehet a minden kvadránsra kiterjedő ínyvérzés, amely akár spontán is jelentkezhet. Leukémiában a daganatos sejtek infiltrálhatják a különböző szerveket (ajak, nyelv), így azok megnagyobbodnak (11, 12, 13, 14). A megváltozott szájüregi környezet lehetőséget teremt a fertőzések kialakulásának, mely lehet bakteriális, gombás és vírusos. A gyakori fuzospirohéta fertőzés esetén nekrotizáló, bűzös fekélyek jellemzőek. Krónikus leukémiákban a szájtünetek háromszor ritkábban észlelhetők, mint az akut formákban (10).

3. 3. Gyermekori limfómák

A nyirokcsomó daganatos betegségei a gyermekori rosszindulatú daganatok 8-10%-át képviselik. Körülbelül fele-fele arányban fordul elő Hodgkin-betegség és non-Hodgkin limfóma (9).

3. 3. 1. Hodgkin limfóma

Csecsemő és kisgyermekkorban ritkán fordul elő, leggyakoribb serdülőknél és fiatal felnőtteknél. Gyermekkorban valamivel több fiút érint, mint lányt (fiú-lány arány: 1,8:1). A betegségnek 4 fő hisztológiai alcsoportja van (Rey-osztályozás): limfocitapredominancia (10-15%), noduláris szklerózis (25-50%), kevert sejtes (20-40%), limfocitadepléciós forma (5-15%) (15).

A tünetek közül a legjellemzőbb a nyirokcsomó megnagyobbodás. Mellkasi lokalizáció esetén nehézlégzést, nyelési nehezítettséget okoz. Hasi elhelyezkedés esetén máj és lép megnagyobbodást, hasi puffadást vált ki. Ritkán érintett lehet a csontvelő, a bőr és a csontrendszer (16). Az egyes stádiumokon belül a tartós, magyarázatlan 38 °C feletti láz, a 10%-ot meghaladó, felnőttek esetén a 10 kg feletti súlyvesztés és éjszakai izzadás hiánya az „A”, megléte a „B” alcsoportot jelenti (15).

A diagnózis minden esetben a nyirokcsomó szövettani vizsgálatán alapul. Laboratóriumi tünetek közül megemlíthető a magas vérsejt-süllyedés, emelkedett LDH és húgysav szint, anémia, limfocitózis, eozinofília. A csontvelő aspirációja segíthet a csontvelő érintettség diagnózisában. Máj érintettség esetén májbiopszia válik szükségessé. A Hodgkin-kór kiterjedésének megítélésére a mellkasröntgen, a hasi ultrahang nem elegendő, a CT vizsgálat javasolt (16). Fontosabb prognosztikai faktorokat jelentenek az alábbiak:

Jó prognózis: izolált nyirokcsomó-betegség, kedvező szövettan, jó terápiás válasz;

Rossz prognózis: disszeminált betegség, nagy kiterjedés, magas LDH, magas IL-2 receptorszint, magas ferritin, rossz terápiás válasz.

A betegség 5-éves túlélése gyermekkorban igen jó, 90% körüli (16).

3. 3. 2. Non-Hodgkin limfóma (NHL)

Leggyakrabban 7-11 éves korban fordul elő. Több fiút érint, mint lányt (3:1). Gyermekkorban szinte mindig az agresszív, nagy malignitású formák fordulnak elő (9).

Az esetek 50%-ában B-sejtekből, 35-40%-ában T-sejtekből és kb. 10%-ában pontosan nem azonosítható sejtekből indul ki. Viszonylag gyakori a központi idegrendszeri és csontvelő érintettséggel járó forma. Ha a csontvelőben a daganatsejtek aránya a 25%-ot meghaladja, úgy a kórkép ALL-nek felel meg (15). Az NHL lokalizációja 15%-ban nyaki, 25-30%-ban mellkasi, 30-35% hasi elhelyezkedésű. Érintett lehet az orbita, paranazális szinuszok, parotis, gingiva, pajzsmirigy, emlő, tüdő,

lép, vese (9).

A diagnózis itt is minden esetben a patológiás szövet, többnyire a nyirokcsomó szövettani vizsgálatán alapszik. A laboratóriumi tünetek közül megemlíthető a magas vérsajt süllyedés, emelkedett LDH (fontos prognosztikai faktor), emelkedett húgysav szint, anémia, magasabb szérumbilirubin-és CA-125 (tumormarker) szint (16).

I. stádium	Egy extranodális tumor vagy egy nyirokcsomó-régió, kizárva a mediasztinumot és a hasüreget
II. stádium	Egy extranodális tumor, környéki nyirokcsomó érintettséggel Kettő vagy több nyirokcsomó-régió a rekesz azonos oldalán Két extranodális tumor, nyirokcsomó érintettség a rekesz azonos oldalán Eltávolítható primer gyomor-bél rendszeri tumor, a mesenterialis nyirokcsomó érintettségével vagy anélkül
III. stádium	Két extranodális tumor a rekesz felett és alatt Két vagy több nyirokcsomó-régió érintett a rekesz felett vagy alatt Az összes primer intratorakális tumor Az összes inoperábilis intraabdominális tumor Az összes paranazális vagy epidurális tumor
IV. stádium	Bármilyen előbb felsorolt betegségforma, ha az csontvelői (5%<n<25%), disszeminált bőr és/vagy központi idegrendszeri érintettséggel jár.

5. táblázat

A non-Hodgkin-limfóma stádium beosztása (15)

n= a non-eritroid blasztok aránya a csontvelőben

Terápiás besorolás és gyakoriság	I. (20-30%)	II. (50-60%)	III. (10-30%)
Jellemző kórkép	Limfoblasztos limfóma	Érett B-ALL Burkitt limfóma Burkitt-szerű limfóma	Nagysejtes anaplasztikus limfóma
Domináns sejtek: Markerek: FAB osztályozás	T-sejtek, progenitor-B-sejtek FAB L1,2	CD19+, SmIg+ FAB L3	T-,B-,O-sejtek Ki1+
Egyéb kórképek	perifériás T-sejtes limfóma	perifériás B-sejtes limfóma immunoblasztos limfóma, nagy B-sejtes limfóma	Limfohisztocitózis limfóma

6. táblázat

A gyermekkori non-Hodgkin limfómák terápiás beosztása (16)

3. 3. 3. Az alapbetegségekhez társuló szájtünetek

Hodgkin-kórban szájtünetek ritkán észlelhetők, amennyiben vannak, akkor kezdetben a lágyrész duzzanat a vezető tünet. Herpes zoster kísérheti az alapbetegséget. Kezdődhet a betegség nyaki nyirokcsomó duzzanattal, és a daganat destruálhatja a közeli állcsontokat is.

Non-Hodgkin limfómában a szájüregben elsősorban a szájpad, gingiva érintett, de a bukka, nyelv, mandulák is lehetnek a kiindulás helyei. A daganat általában puha tapintatú vagy enyhén indurált, korán kifekélyesedik. Vannak óriásira növekvő daganatok, melyek kitölthetik a szájüreget. A daganat a lágyrészek mellett roncsolhatja a környező csontot is.

Burkitt limfóma a hasüregi szervek mellett elsősorban az állcsontokban jelenik meg. Többnyire a maxillában a gyorsan növekvő daganat ínyduzzanatot, csontpusztulást, a fogak elvándorlását okozhatja. Szájtünete ritkán van. Főleg a nyelven, szájpadon, ajkakon jelennek meg enyhén kiemelkedő, eritémás, helyenként fekélyes plakkok.

Sezary-szindróma, T-sejtes limfóma a mycosis fungoides leukémiás formájának tekinthető. Kóreredete nem tisztázott, de felvetik a humán T-limfotróp vírus kóroki szerepét. A betegségre jellemző az úgynevezett oroszlán-arc (facies leonina) valamint a Sezary sejtek a perifériás vérben. Az arc vörös, viszket, hámló. A szájnyálkahártyán kifekélyesedő eritémás beszűrődések vannak (10, 14, 17, 18, 19).

3. 4. Rosszindulatú szolid tumorok

Neoplasztikusan transzformált primitív sejt utódsejtjeiből létrejövő klonális betegségek csoportja. A tumorsejtek szaporodása, differenciálódása, pusztulása és migrálása rendezetlenné válik. Ennek következménye a károsodott szerv funkciójának kiesése, az anatómiai határokat nem respektáló növekedés következtében a környező szervek működési zavara, valamint a metasztázis képzés (5, 8).

A leggyakoribb gyermekkori szolid tumorok az alábbiak:

3. 4. 1. A központi idegrendszer daganatai

A gyermekkor leggyakoribb, szövetileg heterogén szolid tumor csoportja. Főbb szövettani típusai: medulloblasztoma, primitív neuroektodermális tumor, ependymoma, asztrocitoma, glioma, csírasejtes daganat, craniopharyngeoma (4,

5, 8).

3. 4. 2 Retinoblasztóma

Neuroektodermális eredetű, intraokuláris malignus daganat, amely az 1-3. életévben jellemző. Herediter (40%) és sporadikus (60%) formái ismertek (4, 5, 8).

3. 4. 3. Neuroblasztóma

Velőcső eredetű, a mellékvesevelőből vagy a szimpatikus ganglionokból kiinduló daganat. A betegség az első 4 életévben halmozódik. A primer tumor csontba, csontvelőbe, nyirokcsomókba ad gyakran áttétet (4, 5, 8).

3. 4. 4. Wilms-tumor

Embriónális eredetű, rosszindulatú vesedaganat. Fiúkban és lányokban azonos gyakorisággal fordul elő, 3 éves kor körüli halmozódást mutat (4, 5, 8).

3. 4. 5. Lágyrész-sarcomák

Mezenhimális vagy neuroepiteliális eredetű neopláziák. Változatos szövettani megjelenésű daganatok: leggyakoribb a rhabdomyosarcoma; extraossealis Ewing-sarcoma, malignus neuroepithelioma, fibrosus histiocytoma (komplex terápiát igényelnek), fibrosarcoma, neurofibrosarcoma, chondrosarcoma, synovialis sejtes sarcoma (kezelésük alapvetően sebészi) (4, 5, 8).

3. 4. 6. Csonttumorok

Az iskoláskor és fiatal felnőttkor betegségei. A neuroektodermális eredetű Ewing-sarcoma gyermekkorban lép fel, míg az oszteoid matrixot termelő osteosarcoma serdülőkoron túl is előfordul (4, 5, 8).

3. 4. 7. Langerhans-sejtes histiocytosis (LCH)

Ismeretlen eredetű, a makrofágok szaporulatával és szövetkárosító hatásával jellemzett betegség. Ide tartozik: az eosinofil granuloma, a Hand-Schüller Christian-szindróma és az Abt-Letterer-Siwe kór (4, 5, 8).

A gyermekkori szolid tumorok komplex kezelése a sebészi gyógykezelésből, az irradiációból és a kombinált citosztatikus terápiából áll. A daganatellenes terápia következetes alkalmazása révén a daganatos gyermekek több mint 60%-a válik recidívamentes tartós túlélővé, gyógyulttá (4, 5, 8).

3. 5. A gyermekkori daganatos betegségek terápiája

3. 5. 1. Kemoterápia

Az elmúlt negyedszázadban a műtét-citosztatikum-besurgárzás hármasszögéből a kemoterápia szerepe került előtérbe. Ilyen módon lehetővé vált a csonkoló sebészi eljárások mellőzése, a súlyos mellékhatásokkal terhelt sugárkezelés dózisének és célvolumenének mérséklése (20).

A leukémia *indukciós* kezelésének célja a remisszió létrehozása és fenntartása. Komplet klinikai és hematológiai remisszióban (KKHR) a beteg tünetmentes, perifériás vérében már nem találhatók blasztsejtek, az abszolút granulocita szám $> 0,5$ G/L, a trombocitaszám > 100 G/L. A normocelluláris csontvelőben a non-eritroid blasztsejtek aránya nem haladja meg az 5%-ot (1, 3).

- Időtartama 5 hét;
- az ALL-ben alkalmazott gyógyszerek: Prednison, Vincristin, Daunorubicin és L-Asparaginase.

A következő szakasz az *intenzifikáció*. A primer gyógyszerrezisztens leukémias sejtek elpusztítása érdekében az előzőektől eltérő citosztatikumokat adagolnak.

- Időtartama: 5 hét;
- az alkalmazott gyógyszerek: Cyclophosphamid, Cytosinarabinosid, 6-Mercaptopurin.

A *konzolidációs* kezelés célja a „farmakológiai szentélyekben” megbúvó és ezért a legtöbb citosztatikum számára nem hozzáférhető szakaszában lévő leukémias sejtek elpusztítása. A nagy dózisú, illetőleg közvetlenül a liquor térbe adagolt citosztatikumokkal, ALL-ben Methotrexattal, a központi idegrendszerben, a tesztiszekben és az ováriumokban megbúvó blasztsejtek kiirtása a cél (1, 5, 21). Időtartama: 2x 8 hét;

gyógyszerei: nagy dózisú Methotrexat (HD-MTX) kezelés 4 alkalommal 2 hetente, emellett naponta 6-Mercaptopurin;

Az intrathecális kezelés végigkíséri az indukciót, az intenzifikációt, a konzolidációt és a

posztkonszolidációs kezelés szakaszait. A HD-MTX blokkot az indukció és intenzifikáció módosított, rövidített ismétlése követi (posztkonszolidációs kezelés) - Dexamethason, Adriamycin, Vincristin, L-asparaginase, Cyclophosphamid, 6-Thioguanin alkalmazásával. Ennek a szakasznak a célja a betegség kezdetén a sejtciklus nyugalmi (G₀) fázisában lévő leukémia sejtek elpusztítása.

Az utolsó szakasz a *fenntartó kezelés*, ami a maradék (MRD) leukémia sejtek elpusztítására törekszik.

- Időtartama: mintegy 1,5 év;
- gyógyszerei: 6-Mercaptopurin, Methotrexat.

A hazánkban is alkalmazott "BFM" protokoll standard (SR), közepes (MR) és magas rizikójú (HR) betegeket különböztet meg. A kezelés intenzitása a három rizikó csoportban eltérő (1, 5).

3. 5. 2. Sugárterápia

A gyermekkori ALL gyógyulási esélye látványosan javult a múlt század 60-as éveitől. Az első eredményes kombinált kemoterápiás protokoll mellett gyakori volt az idegrendszeri és a szisztémás recidíva, ezért további terápiás elemként bevezették a meningeális prevenciót. Ennek során a koponya irradiációja és az intrathecalisan adott Methotrexat révén a vér-agy-gáttal védett leukémia sejtek is elpusztíthatókká váltak, így a meningeális visszaesések száma csökkent (1, 20). A kezdeti, viszonylag magas (36 Gy) sugárdózis a HD-MTX blokkok bevezetésével elekrülhetővé, illetőleg mérsékelhetővé vált.

Az ALL-BFM 90-es protokoll esetében a teljes agykoponya besugárzása 12 Gy, időtartama 2 hét volt. Az ALL-BFM-95 és az ALL- BFM IC-2002 protokollok mellőzik a koponyabesugárzást, kivéve a T-ALL-es, a magas rizikójú csoportba tartozó és az iniciális központi idegrendszer érintettségű betegeket. A sugárzás okozta mellékhatások gyakorisága egyenes arányban áll a sugárdózissal. Jellemző a fejfájás, álmoság, hányinger, hányás kialakulása (1, 22).

Szolid tumorok esetén a sugárkezelés a primér tumorra, sebészi eltávolítás esetén a tumorágyra, egyes daganatfélésegek esetén (medulloblasztoma, recidiváló Hodgkin-kór) a terjedés miatt veszélyeztetett szövetek felé irányul. A legmagasabb és egyúttal az orális mellékhatások vonatkozásában is leginkább figyelmet érdemlő sugárdózist a központi idegrendszer daganatos beteganyagban szolgáltatják ki (20).

3. 5. 3. Csontvelőtranszplantáció

A csontvelőben képződő sejtek funkciójuk révén minden szövetben, szervben megjelennek. Allogén csontvelőátültetésnél a lehető legmagasabb hisztokompatibilitási egyezés kívánatos. Eredményes megtapadásának feltétele, hogy a donor és a recipiens HLA I-és és II-es osztályú antigénekben lehetőleg teljes egyezést mutasson. (HLA-I: HLA A, B, C antigének, HLA-II: HLA DR, DQ, DP antigének). A csontvelőátültetés célja a csontvelőben jelenlévő CD 34⁺ vérképző őssejtek átültetése. „Mobilizálással” jelentős számban jelennek meg CD 34⁺ sejtek a perifériás vérben is, amelyeket napjainkban egyre gyakrabban használnak őssejtforrásként. Az őssejtek egy része differenciálódik, és létrehozza a vérben keringő sejteket, másik része a csontvelői megújulás állandóságát biztosítja (4, 5).

A csontvelőátültetés allogén vagy autológ lehet. Az allogén csontvelőátültetés lényege a rokon vagy idegen donortól származó vérképző őssejtek beültetése a kóros saját csontvelő elpusztítása után. Ez hatásos módszer a leukémiák eredményes gyógyításában. A magas malignitású ALL egyes alcsoportjainak első remissziójában végzett csontvelőátültetés után a gyógyulás esélye elérheti az 50%-ot. Az autolog csontvelő átültetést egyes szolid tumoros betegségek kezelésében alkalmazzák. Allogén átültetés esetén - az egypetűjű ikreket kivéve- a szöveti egyezés sohasem tökéletes. A graft-versus-host betegség (GVHD) megelőzése, kivédése érdekében a transzplantált egyének tartós, immunszuppresszív kezelést igényelnek. Autolog átültetés esetén elmarad a graft-versus-leukémia/tumor hatás. A tökéletes egyezés ellenére a teljes hematológiai és immunológiai rekonstrukcióig a beteg immunszupprimált állapotban van (4, 5).

3. 6. A daganatellenes kezelés mellékhatásai

A kemoterápia nem tesz különbséget a tumoros és egészséges szövetek között, így nem csak a kóros sejtek növekedését és funkcióját befolyásolja, de az egész szervezetet, a dózistól és az alkalmazás idejétől függően. Az akut toxicitás az egyes sejtpopulációk proliferációs kinetikájával hozható összefüggésbe. A legérzékenyebbek a magas sejt turnovervel rendelkező szövetek, szervek, mint például az orális-, intesztinális mukóza, csontvelő, haj follikulusok, tesztisz, máj. Kevésbé fogékonyak azok a sejtek, melyek lassabban osztódnak, úgymint az ideg-, izom-, kötőszövet és a csont. Ez alól kivételt képez a Methotrexat, Vinca alkaloidok, Cisplatin és a magas dózisú Cytosin Arabinosid idegszövetre és az Anthracyclinek szívizomra kifejtett korai

hatása. A lassú gyógyulási készséggel rendelkező szervekben, szövetekben a késői mellékhatások dominálnak. A gyermekek az akut toxicitást jobban tolerálják mint a felnőttek, de esetükben sokkal súlyosabbak a késői elváltozások (23).

Korai általános mellékhatások

- Hányinger, hányás
- Láz
- Kiütések
- Anafilaxiás reakciók
- Phlebitis

Késleltetett általános mellékhatások

Alopecia	Paralitikus ileusz
Hipoproteinémia	Elektrolit zavarok
Koagulopátiás vérzés	Hipertónia
Diabétesz mellitusz	Ritmuszavarok
Akut hemorrhágiás pankreatitisz	Extravazációs nekrozis
Ikterusz	Szekunder csontvelő-elégtelenség
Hiperaciditás, fekélybetegség	Mukozitisz
Tudatzavar, hangulati-és viselkedészavar	Obstipáció
Görcsök	Perifériás neuropátia

Késői általános mellékhatások

Növekedés visszamaradás	Pubertas praecox, pubertas tarda
Hipotireózis	Fertilitási és potencia zavar
Oszteoporózis	A kognitív funkciók zavara
Neurológiai maradványtünetek	Kardiomiopátia
Restriktív tüdőbetegség	Második malignitás

6. táblázat

A kemoterápia korai és késői általános mellékhatásai

3. 7. A daganatellenes terápia orális következményei

A gyermekkori daganatos megbetegedések kezelésének korai és késő orális mellékhatásai és szövődményei lehetnek.

Korai	Késői
Mukozitisz Nyáleválasztás csökkenése Szájflóra változás Fertőzések Fekélyképződés Gingiva hiperplázia Vérzéses szövődmények Hipovaszkularitás Ízérzési zavarok Trizmus	Fogszuvasodás Fogszerkezeti rendellenességek Mikrodoncia Csírahiány Elhúzófogzás Gyökérmalformációk

7. táblázat

A gyermekkori daganatos megbetegedések korai és késői orális mellékhatásai

3. 7. 1. Korai következmények

A malignus betegségek, és az ezek gyógyítására alkalmazott kemoterápiás szerek okozta immunszuppresszió egyik legjelentősebb mellékhatása a lokális fertőzések kialakulása, melyek súlyos esetben disszeminálttá válhatnak. A bakteriális és vírusos fertőzések spektruma az utóbbi évtizedekben megváltozott. Új opportunisták kórokozók jelentek meg és okoznak megbetegedéseket (24). Súlyosbítja a helyzetet, hogy a már ismert kórokozók is, mint a Staphylococcus és Streptococcus törzsek, Enterobactériumok, Pseudomonas aeruginosa is egyre gyakrabban mutatnak rezisztenciát a korábban sikerrel alkalmazott gyógyszerekkel szemben (25). Vírusos, gombás és bakterális fertőzések, amelyeket a gyulladásos reakciók elmaradása miatt nehéz korán felismerni, s terápia rezisztensek, egyre gyakrabban okoznak fatális kimenetelű fertőzéseket a sérült immunitású betegcsoportban (26, 27). Közülük is különös jelentőséggel bírnak az opportunita gombafertőzések.

3. 7. 1. 1. Az opportunisták gombákról általában

A gombák olyan eukaryota szervezetek, melyek sejtfallal rendelkeznek, klorofilt viszont nem tartalmaznak. A sejtfal anyaga – ellentétben a növényvilágban megszokott cellulózzal – többnyire kitin, N-acetil glükózamin csoportot tartalmazó hexóz-polimer

(28). Az acetilált hexózaminok béta -1,4 glikozidos kötéssel kapcsolódnak egymáshoz. A gombák mindegyike heterotróf. Jellemző a gombákra, hogy exoenzimjeikkel kezdik meg a tápanyag molekula lebontását, s gyakorlatilag minden szerves anyag lebontására képesek. A legtöbb gomba obligát aerob, de vannak fakultatív aerobok is. A gombák növekedése szempontjából az enyhén savas, nagy nedvességtartalmú környezet kedvez. A hőmérsékletigény egyes fajok esetében nagy változatosságot mutat (ez a földrajzi megoszlás miatt fontos).

Tenyésztestük telep (tallus) jelegű, melyet többnyire fonalak (hifák) szövevénye (micélium) alkot, vagy a telepalkotásban a 2-10 µm nagyságú, gömbölyded-tojásdad sejtek (sarjadzósejtek) illetve ezek álfonalakká (pszeudohifák) megnyúlt alakjai vesznek részt. A gombasejtek magállományának DNS-tartalma az osztódás során kromoszómába szerveződik (29).

3. 7. 1. 2. A Candidákról általában

A gombák közül a Candida nemzetség bír a legnagyobb jelentőséggel a felületi és disszeminált fertőzésekben. A sarjadzógombákhoz tartoznak, fakultatív paraziták, oppurtunista kórokozók. Megtalálhatók a normál orális mikroflóra tagjaként anélkül, hogy megbetegedést okoznának. Az oppurtunista kórokozók, ha a környezetükben lévő egyensúly megbomlik, patogénné válnak (28). Kezdetben csak lokálisan kontrollálhatatlan szaporodásba kezdenek, de ha a nyálkahártya barrier funkcióját elvesztette, a véráramba kerülhetnek, elérnek más szöveteket, szerveket, és ott megtapadva, az elsődleges fertőzéstől távol is megbetegedést okoznak (29). A patogenitást elősegítő tényezők lehetnek lokálisak (például a nem illeszkedő fogsor, fogszabályozó készülék, rossz szájhigiéné, csökkent nyálmennyiség) vagy szisztémásak. Ilyen hajlamosító tényezők az immunitás zavara, immundeficiens állapotok, hematológiai megbetegedések, malignus tumorok, transzplantációk, immunosuppresszív-, citosztatikus-, hosszantartó antibiotikum és kortikoszteroid terápia, illetve más általános megbetegedések, mint például diabétesz mellitusz, felszívódási zavarok. A fertőzés kialakulását elősegítik vénás kanülök, katéterek, tápláló szondák, intrauterin fogamzásgátló eszközök használata. Több hajlamosító tényező egyidejű fennállása fokozza a szisztémás fertőzés kialakulásának veszélyét (30).

A kórfolyamatokból izolált sarjadzógombák túlnyomó többsége a Candida genuszba tartozik. A nemzetséghez tartozó speciesek számáról a vélemények eltérők. Egyesek szerint 81, mások szerint 150 -200 faj létezik. Ezek közül, a C.albicans mellett,

csak 8-10 nem-albicans fajt tekintenek humánpatogénnek. Ezek a *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae*, *C. rugosa*, *C. pseudotropicalis*, *C. steloidea* (31, 32).

A *Candida* nemzetség leggyakoribb képviselője egyben a legvirulensebb is, a *Candida albicans* (33). A *C. albicans* exotoxint termel. Virulencia faktorként szerepelnek a sejtfelszíni mannoproteinek, melyek a megtapadásban vesznek részt, valamint a különböző keratolitikus és proteolitikus enzimek (foszfolipáz, proteáz), mely a szöveti penetrációért, invazivitásért felelősek. A gombafertőzés elleni küzdelemben mind a celluláris, mind a komplement rendszer aktiválódása részt vesz. Az aspecifikus védelemi mechanizmus közül legfontosabb a fagocitózis. A neutrofil granulocitákon kívül fontos szerepet kapnak a monociták és eozinofilek. A fagocita sejtekben nélkülözhetetlen a mieloperoxidáz, hidrogénperoxidáz és szuperoxid-anion rendszer épsége. Az opportunistá fertőzések kórokozóival szemben nem alakul ki rezisztencia, immunitás a gyógyulás után sem (34).

A *Candida* speciesek között egyre gyakoribb a rezisztencia az alkalmazott antifungális szerekkel szemben, ez részben a természetes rezisztenciával rendelkező gombák elterjedésének, másrészt a szerzett rezisztencia kialakulásának tulajdonítható (34).

3. 7. 1. 3. Szájüregi Candida fertőzések

A szájüregben a gombafertőzések klinikai megjelenési formái igen változatos képet mutatnak, a kiváltó okokra jellemzően. A gyermekkori malignus betegségekkel és kezelésükkel összefüggésbe hozható gombás fertőzések klinikailag jellegzetes formái az alábbiak:

1. Akut álhártyás Candidosis (soor)

A leggyakoribb szájüregi candidosis típus. Az ajkakon, bukkán, áthajlásokban jelenik meg az orális nyálkahártya felszínén a fehéres, sárgás plakk, mely sugarasan helyezkedik el, és idővel álhártyát képez. A plakkokat leválasztva az alatta fekvő gyulladt, erodált nyálkahártyán apró, tűszúrásnyi vérzések láthatók. A megbetegedés égő fájdalommal, nyelési nehezítettséggel jár együtt. Újszülöttekben gyakori. Későbbi életkorban, a megjelenés hátterében legtöbbször valamilyen szisztémás megbetegedés, vagy gyógyszerhatás állhat (10).

2. Eritematózus vagy atrófiás candidosis

A nem kezelt álhártyás candidosis következményeként krónikusan fennálló, később atrófiához vezető forma alakulhat ki, ami azonban önálló kórképként is jelentkezhet. Leggyakrabban a száypad, nyelvhát, ritkábban a bukka érintett. Jellegzetes a mukóza gyulladása. Általában kortikoszteroidok, széles spektrumú antibiotikumok, citosztatikus és kemoterápiás szerek adásakor észlelhető. Megjelenhet xerosztómiában is (10).

3. Krónikus hiperplastikus candidosis

Megjelenésében hasonlatosságot mutat a leukoplákiához, ezért candida-leukoplákiának is nevezik. Hosszú ideig fennálló candidosis az epitél parakeratózist mutatja, mely a bejutott hifáknak köszönhető. Az epitélben lévő polimorfonuklális leukociták jelenléte miatt gyakran mikroabszcesszusok láthatók a stratum corneumban. A gyulladást sejtek gyakran infiltrálják a lamina propriát. A krónikus Candida fertőzés a malignizálódás veszélyét rejti magában. Leggyakoribb a nyelvháton, száypadon és bukkán. Megjelenési formáját tekintve fehéresszürke, alapjáról le nem választható, tömött tapintatú kis ovális nodulus, mely környezetéből szemölcyszerűen 2-3 mm-nyire emelkedik ki (35).

4. Cheilitis angularis

A szájugok területén, a mély hajlatokban nyál akkumulálódhat, ami elősegíti a baktériumok, gombák és más organizmusok megtelepedését. Ezek a területek kezdetben berepedeznek, eróziók keletkeznek, melyek fájdalmassá válhatnak. A berepedezett, eritemás periorális régió néha barnásan pigmentálttá válhat. Valószínű a kórokozó kézzel történő átvitele a szájug területére (36, 37).

3. 7. 1. 3. A Candida fertőzés jelentősége

Az utóbbi évtizedekben a gombás fertőzések elterjedése növekszik, s kiemelkedő jelentőségűvé vált a hematológiai malignitásban megbetegedett és az ezzel kezelt betegcsoportokban (38). Az immunrendszer egyéb tényezőinek normális működése esetén súlyos neutropeniás állapotban sem fordulnak elő masszív fertőzések, ellenben a citosztatikus kezeléshez társuló neutropeniában, ahol az antigén-specifikus működés is károsodik, igen súlyos fertőzések alakulhatnak ki (1). Különösen jelentős ez a folyamat, ha a kemoterápiát hosszantartó antibiotikumok, kortikoszteroidok adása

és irradiáció egészíti ki. A klinikai megbetegedést a gomba szöveti inváziója és az ellene indult immunválasz okozza. A diagnózist a klinikai kép, a tenyésztés, és újabban a gombaszpecifikus antitesteket kimutató immunofluoreszcens mikroszkópia nyújtja (39).

A felső légúti és nyelőcsőben jelentkező fertőzések mögött a szájüregben patogénné vált gombák állnak. A fertőzés a szájban, az áthajlásokban, a bukkán és a nyelven kezdődik, majd tovaterjed a palátumra, tonzillákra, garatra és a nyelőcsőre. A fertőzés a mandulák nyirokszövetét érinti, de a hám körülírt elszarusodása is látható. Fehér vagy sárgás kiemelkedő csapok képződnek, melyek nemcsak a mandulán, de az oldalsó garatkötegekben és nyelvgyökön is észlelhetők. A nyelőcső fertőződése esetén a páciensek nyelési fájdalomról, refluxos tünetekről, és hányingerről panaszkodnak (39).

A gombák a bélben a nyálkahártya falára tapadva kolonizálódnak, a gyomorban és a bélben a gyulladás fenntartásával fokozott működésre kényszerítik a nyáktermelő (Goblet) sejteket. Az így termelt sűrű nyákba ágyazódnak, mely védelmet jelent az emésztőnedvekkel, fagocitákkal és gyógyszer-hatóanyagokkal szemben (40).

A gombák várarámba jutását, a szervezetbe szóródását a nyálkahártyák degenerációja fokozza. Súlyos formájában candida szepszist, krónikus disszeminált candidiasist okoz, mely halálhoz vezethet (41).

3. 7. 1. 5. A gombafertőzés terápiás lehetősége

Az antifungális szerek kifejlesztésének nehézségét az jelentette, hogy egy eukarióta szervezetben kell, szelektíven, egy másik eukarióta szervezetet előltni. Az antimikotikumokat a lehetséges támadáspont szerint osztályozzák:

1. **Membránkárosítók**, amelyek hatása két módon jöhet létre. Egyrészt kötődhetnek a sejtfal szteroljához (sok esetben ez az alkotóelem a koleszterol helyett), ezek a polién antimikotikumok. A másik lehetőség, hogy az ergoszterol bioszintézisét gátolják. Ily módon hatnak az azol mikotikumok és allylaminok.
polién antimikotikumok: Nystatin, Pimaricin, Amphotericin-B
azol antimikotikumok: Ketokonazol, Itrakonazol, Flukonazol, Clotrimazol, Vorikonazol
2. **A gombasejt organelum kialakulásának gátlása** révén ható Grizeofulvin elsősorban a dermatomikózisban szerepet játszó gombák ellen használatos.

3. **A gomba RNS szintézisének gátlása** révén ható antimikotikumok a szisztémás fertőzésekben alkalmazhatóak. Az uracil vagy a timidilát szintézisét gátolja az 5-fluorocytosin (34).
4. **A gomba sejtfalát alkotó $\alpha(1,3)$ -D-glucan szintézisét gátló** anyagok az echinocandinok, melyek szemiszintetikus lipopeptidet tartalmaznak, amelyek a *Glarea lozoiensis* fermentációjából származnak. Képviselőjük a Cancidas felnőtt korban az Amphoterin-B rezisztens gombás fertőzések kezelésére alkalmas.

3. 7. 1. 6. A fertőzés veszélyét fokozó rizikó tényezők

1. Neutropénia

A neutrofilek fagocita tulajdonsággal rendelkező fehérvérsejtek, melyek szerepet játszanak a bakteriális és gombás fertőzések kivédésében (42). Neutropéniának nevezik azt az állapotot, amikor a neutrofil szám 1000 sejt/ μ L (1,0 G/L) alatt marad; súlyos a neutropénia, ha a sejszám 500/ μ L (0,5 G/L). 100 sejt/ μ L (0,1 G/L) alatt biztosan megjelenik olyan fertőzés, ami fatális kimenetelű lehet. A fertőzés rizikója, kimenetele szoros összefüggést mutat a neutropénia súlyosságával mellett a fennállás időtartamával is (43).

A neutropéiás állapotban a gyulladásra jellemző klinikai tünetek elmaradnak (44), de a láz jelentkezése diagnosztikus értékű lehet, s minden esetben valamilyen fertőzés megjelenésére utalhat (45). Súlyos neutropénia esetén felületes és mély abszcesszusok, pneumónia, húgyuti fertőzések, szepszis alakulhat ki (22). Hemokultúra segítséget nyújthat tisztázni, hogy mely mikroorganizmus/ok áll/nak a fertőzés hátterében, s az antibiotikum, antimikotikum érzékenységre is útmutatást adnak (46).

2. Mukozitisz

A kemoterápia és irradiáció mellékhatásként az orális és gasztrointesztinális mukóza gyulladása léphet fel. A trombocitopéniás beteg esetében gyakori ezeknek a képleteknek a vérzése is. A tünetek mindaddig fennállnak, amíg a vérképzés és az immunrendszer működése nem normalizálódik (47, 48, 49, 50).

Az irodalomban közölt adatok nem egységesek a stomatológiai szövődmények incidenciájának vonatkozásában. William és Martin adatai szerint 100%-ban, Fayle és Curson 93%-ban, Scully és McFarlane szerint 27%-ban kíséri a tumorelles kezelést szájüregi szövődmény (17, 51, 18). Scully és munkatársai szerint az orális

szövödmények leukémia és limfómák eseteiben jóval gyakrabban alakulnak ki, mint egyéb malignus kórképekben (17).

Az orális mukozitisz patogenezise bár nem teljesen tisztázott, feltételezik, hogy közvetlen és közvetett károsító hatások játszanak szerepet benne. A direkt mukóza degradációt a kemoterápiás szerek és irradiáció közvetlenül az epiteliális sejtekre illetőleg őssejtekre gyakorolt hatása okozza. Az indirekt mechanizmusban a gyulladáshoz vezető mediátorok megjelenése mellett (48) fő szerepet az előzőekben vázolt neutropénia és a nyál mennyiségének csökkenése játszik (52). A kevesebb nyál mennyiség miatt nem érvényesül kellően annak védőhatása, és patogén mikroorganizmusok szaporodnak fel, melyek a további degradációs mechanizmusok elindításához vezetnek (52, 53).

Az orális mukozitisznek bevezető gyulladáshoz vezető/vaszkuláris, epiteliális ulcerációs (pszeudomembránosus)/ bakteriológiai fázisa és gyógyulási fázisa van.

A gyulladáshoz vezető fázisban az epiteliális, endoteliális és kötőszöveti sejtek gyulladása proinflammatorikus citokinek (például interleukin -1β), prosztaglandinok és a tumor nekrosis faktor- α kiáramlását idézi elő. A gyulladáshoz vezető mediátorok további szöveti degradációt okoznak. Növelik az erek permeabilitását, s ezzel növelik az adott területre a citotoxikus anyagok eljutását és felhalmozódását (54).

Az epiteliális fázis a kezelés megkezdése utáni 4-5. napon lép fel. A károsodás súlyossága összefüggést mutat az orális epitélium proliferációs mértékével. Minél gyorsabb az osztódási hajlam, annál nagyobb a károsodás, de annál jobb a regenerációs készség is (55). Kísérleti adatok arra utalnak, hogy az orális epitélium gyulladáshoz vezető válaszát az epiteliális növekedési faktor, a keratinocita növekedési faktor és a transzformátor növekedési faktor- β_3 befolyásolja (56). Típusosan – a tünetek első megjelenése utáni héten – az epitélium elvesztése fibrines exszudációhoz vezet és pszeudomembrán alakul ki. Ezt követi a súlyos fekélyképződés. Ebben a fázisban mikroorganizmusok kolonizálódnak a sérült nyálkahártya területén, elsősorban gram negatív baktériumok és gombák. Az általuk termelt endotoxin újabb, gyulladáshoz vezető összefüggő mediátorok kiválasztódását idézi elő, mint például az interleukin-1, nitrit oxid, TNF- α . (54).

A gyógyulási szakasz 12-16 napig tart, s megint csak szoros összefüggést mutat az epitélium proliferációs rátájával, a vérkép rendeződésével, a lokális mikrobiális flórával (57).

Minden kemoterápiás szer okozhat nyálkahártya gyulladást és degradációt, de ez

gyakrabban lép fel Methotrexat, Doxorubicin, Bleomycin, Cyclophosphamid, Fluorouracil hatására (54).

A mukozitisz kialakulásának előfordulása függ az alkalmazott kemoterápiás szertől, de az alkalmazás időtartamától és a korábbi ulcerációk meglététől is. A DNS szintézisre ható szerek (mint pl. 5-fluorouracil, Methotrexat, Cytarabin) jobban károsítják a nyálkahártyát, mint más citosztatikumok, és ezt az együttesen alkalmazott irradiáció még súlyosbítja (58). A korai klinikai jelek, az eritéma, ödéma, égő érzés, szájszárazság és nyelési nehezítettség háromszor gyakrabban alakulnak ki gyermekek esetében, mint a hasonló kezelésben részesülő felnőtteknél (59). Woo és munkatársai vizsgálatai szerint a mellékhatások 95,7 %-ban a nem keratinizált nyálkahártyát érintik. Atrófia és generalizált eritéma kialakulása jellemző a bukkális, labiális mukóza, a szájfenek, a nyelv hát, a lágyszájpad és a garat területén (60). Míg az elmozduló, nem keratinizált nyálkahártya minden területe érzékeny, addig a keratinizált nyálkahártya, valószínűsíthetően a kisebb turnover miatt, nem érintett.

Ismétlődő ulcerációk ugyanazon a helyen jelentkeznek. A sejtosztódás gátlása és a citolízis, a mukóza degradációja különösen ezeken a területeken kedvez a patogén baktériumok, gombák megtelepedése mellett a herpes simplex virus reaktiválódásának is (61, 62, 63, 11).

A károsodott nyálkahártyán a lokálisan megtelepedett mikroorganizmusok tovább növelik a gyulladást és a degradáció mértékét, fokozzák a mukozitisz súlyosságát (64). A nyálkahártya nem tudja betölteni barrier funkcióját, utat enged a felületes fertőzésben résztvevő kórokozók számára, s a betegség disszeminálttá válhat (65).

A fekélyes gyulladást fájdalomcsillapítás nehezíti a beteg étkezését, a fogápolást és a beszédet. A mélyebb fekélyek csak renyhén és hegesedéssel gyógyulnak. Szöveti vizsgálatkor ilyenkor a bazális réteg sejtjei vizenyősen duzzadtak, a sejtmagok piknotikusak, az erek tágultak, az endotél duzzadt. A kötőszövetben gyulladást okozó infiltrátum található (19, 12).



1. ábra

Labiális ulceráció leukémiás gyermek alsó ajkán.

3. Xerostomia (szájszárazság)

A sugárterápia következményeként átmeneti vagy maradandó nyálmirigy destrukció jöhet létre, amit fájdalom, gyulladás és xerostomia kísérhet. A szövődmények összefüggésben állnak az alkalmazott dózissal és az exponált nyáltermelő szövetek mennyiségével. A kemoterápia – a sugárterápiával ellentétben - kevésbé károsítja a nyálmirigyeket, de a kemoterápiában részesülő betegek átmeneti változást tapasztalhatnak a nyál mennyiségében és minőségében. A nyál sűrűvé, viszkózussá válik. A szájnyálkahártya fénytelen, néha égőpiros, egyes helyeken sűrű, tapadós váladékkal fedett. A nyelv berepedezett, papillái sorvadtak lehetnek (50, 13). Csökken a nyál pufferkapacitása, növekszik a nyál savi hatása (66).

Bizonyos kemoterápiás szerek, mint például 5-FU, Etoposid, Melphalan, Carboplatin, Taxol drasztikusabban csökkentik a nyál mennyiségét (67). A csökkent mennyiségű nyál, a mukozitisz és fertőzések kialakulása között összefüggés áll fent. A mennyiség csökkenésével csökken a nyál mikroorganizmusok ellen ható összetevőinek – mint például a laktoferrinnek, a lizozimnak, a laktoperoxidáznak – a mennyisége. Kevesebb a mukóza védelmére szolgáló összetevők, így a glikoproteinek, sIgA, IgG, epidermális növekedési faktor mennyisége is (68, 69).

A megváltozott szájmilióban a mikroorganizmusok harmonikus egyensúlya megbomlik, a korábban tünetet nem okozó mikroorganizmusok patogénné válnak. A leggyakoribb kórokozók a Candida (albicans és nem-albicansok), a herpes simplex vírus, gram-negatív és -pozitív baktériumok. Ezek a mikroorganizmusok a nyálkahártya sérülésein tovaterjedhetnek, az életet veszélyeztető disszeminált fertőzést okoznak (70).

3. 7. 1. 7. Vérzéses szövődmények

Leggyakoribb az íny vérzése, de a nyálkahártya egyéb területein trombocitopéniás petechiák, ecchymosisok is kialakulhatnak. A vérzés súlyossága igen jól tükrözi a trombocitopénia fokát. Az egyidejű neutropénia, immunoszuppresszió súlyosbítja a vérzéses manifesztációt. Ezért súlyos trombocitopénia, neutropénia esetén a fogkefével végzett fogmosás chlorhexidines öblögetéssel helyettesíthető. Súlyosabb esetekben helyi trombin, aminokaproiksav, tranexám sav, mikrofibrilláris kollagén kezelés válhat szükségessé. Amikor a vérlemezkék száma 20 G/L vagy kevesebb, spontán ínyvérzés jelentkezik. Ilyen esetben gyors beavatkozás szükséges, mert ez bevezető tünete lehet a légző- és emésztő traktusban bekövetkező potenciálisan fatális hemorrhágiának (49, 19).



2. ábra

Leukémiás gyermek típusos vérzése az ajkakon

3. 7. 1. 8. Hypogeusia (csökkent ízérzés)

Csökkent ízérzés tapasztalható a sugárkezelés utáni 2. héten. Az ízérzés csökkenésének mértékét a sugárzásnak kitett területen lévő ízérző receptorok száma befolyásolja. Valamennyi (tehát a savanyú, keserű, édes és sós) íz érzése károsodik. Kutatások azt mutatják, hogy a 60 Gy-t meghaladó sugárdózis maradandó károsodást okoz, míg ennél kisebb sugárterhelés esetén az ízérzés a kezelés befejezése után 2-4 hónappal teljesen helyreáll. A nyál az ízlelőbimbók átmosása révén segíti az ízérzést. Ebből következik, hogy a hypogeusia nemcsak közvetlen sugárhatásra, hanem a csökkent nyáltermelés hatására is kialakulhat. A megromlott ízérzés étvágytalanságot okoz, ami a beteg gyermek állapotát tovább ronthatja (63, 13, 71).

3. 7. 1. 9. Hipovaszkularitás, fibrózis, hypoxia, oszteoradionekrózis

A sugárterápia következményeként hipovaszkularitás, fibrózis és hypoxia alakul ki az irradiált szövetekben. Ezek a területek csökkent gyógyulási potenciállal rendelkeznek. Jelentőségük azért nagy, mert felvetik az oszteoradionekrózis, a csontszövet pusztulásának lehetőségét az állcsontokban. Az életképtelenné vált szövetben fertőzés jön létre, ami miatt a betegek tűrhetetlen fájdalomról panaszkodnak. Röntgenképére az oszteoszklerotikus szegély nélküli sequesterképződés jellemző. A fentiek miatt a kezelés megkezdése előtt tanácsos a fertőzött, göcként szerepelhető fogak eltávolítása (11, 71, 72).

3. 7. 1. 10. Trizmus

Szájzár alakulhat ki a sugárterápia hatására, ha a rágóizmokban, a temporo-mandibuláris (TM) ízület tokjában fibrótikus elváltozások jönnek létre. Korlátozóttá válik a szájnyitás, ami nehezíti a beszédet, a táplálkozást és a fogak ápolását (71).

3. 7. 2. Késői következmények

3. 7. 2. 1. Káriesz

A daganatellenes kezelés mellékhatásaként fellépő káriesz kialakulásában számos kóroki tényező játszik szerepet.

- 1 A megnehezített táplálkozás miatti folyékony-pépes étrend és a fájdalom miatti csökkent szájhygiéna kedvez a kárieszek kialakulásának (59).
- 2 A fogszuvasodás gyakori következménye a kemoterápia és sugárzás-indukálta xerostomiának is. A csökkent nyáltermelés következtében nem érvényesül a nyál pufferoló, mosó, illetve védő funkciója. A pufferkapacitás csökkenése savi környezet kialakulásához vezet, a csökkent tisztító-, bevonóhatás fokozott plakk akkumulációt eredményez. A fentiek következtében gyakrabban alakul ki simafelszíni káriesz, mint az approximális és a rágófelszíni területek szuvasága. A gyakori, cervikálisan elhelyezkedő káriesz az ínyszél mentén alakul ki és laterálisan terjed, rendszerint félhold alakú (73, 74, 75).
- 3 A beteg gyermekek a kialakult szájszárazság miatt gyakran fogyasztanak cukros italokat. A szénhidrátok a savas közeg kialakítása révén szintén elősegítik a káriesz kialakulását (47, 14, 76).
- 4 A kemoterápiás gyógyszerek szövödményeként hányinger, hányás is jellemző

lehet, melyek következménye - a gyomorsav regurgitációja révén - a fogak dekalifikációja, ennek talaján könnyebben jön létre szuvasodás (11, 77).

- 5 A nyálkahártya ulceratív elváltozása, fájdalmasága, a gyakorta megjelenő vérzése miatt a szájhigiéne elmarad vagy nem kielégítő.



3. ábra

Súlyos karieszes elváltozás leukémiás gyermekben

3. 7. 2. 2. Mikrodoncia, elhúzódo fogzás, agenezis

A koponya besugárzása csökkenti a hipofízis-hipotalamusz rendszer működését, aminek következtében csökkent növekedési hormontermelés alakul ki. A csökkent hormonális szint kedvezőtlenül befolyásolja a craniofaciális fejlődést és az odontogenezist. Leginkább a fogak fejlődésében, áttörésében okoz zavart. A fogáttörés elhúzódik. A gyökerek rövidebbek, a korona mérete is kisebb. A dentin vastagsága csökken, a pulpakamra - arányaiban - nagyobb. A szekunder dentin képződési "hajlam" csökken. Az ameloblastok hipopláziásak, a cement vékonyabb. A gyökérhártya rostok száma kevesebb, az ínygyulladásra hajlamosabbak. A fejlődő fogcsírák rendkívül érzékenyen reagálnak a sugárártalomra. Amennyiben a besugárzás a fogak fejlődési időszakában történik, szerzett foghiány alakulhat ki. A maradó fogazatban leggyakoribb a bölcsességfog, a felső kismetsző és a 2. kisórló hiánya (73, 78, 79, 80).

3. 7. 2. 3. Zománc hipoplázia és elszíneződés

A tumorellenes szerek, illetve a besugárzás hatására zavart szenved az ameloblastok működése. Az erupció előtti behatás esetén zavart a zománc matrixképződése és kalcifikációja. A zománc hipoplázia egyaránt érintheti a tej- és a maradó fogazatot. Enyhe esetben apró barázdák, gödröcskék, súlyosabb esetben mély

gödrök, haránt barázdák teszik szabálytalanná a zománc felszínét. A fogak fehérek, opálosak, a fogzás befejeződése után sárgásan, barnásan elszíneződtek, könnyen kopnak (5, 73, 78, 81, 82).

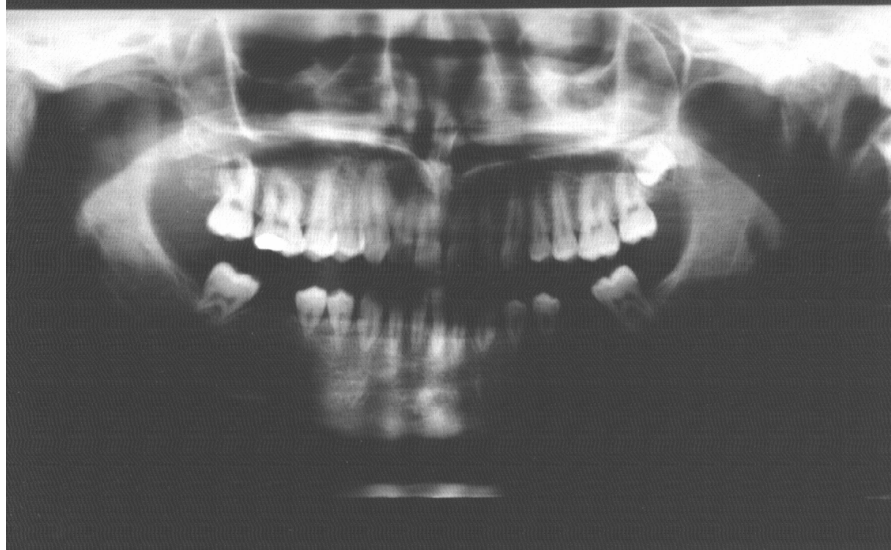


4. ábra

**Zománc hipoplázia és elszíneződés leukémiás, tartós remisszióban lévő
gyermekben**

3. 7. 2. 4. Gyökérmalformáció

Kialakulhat mind a kemo-, mind a sugárterápiás beavatkozások késői szövődményeként. Például a Vincristin, mint antimikrotubuláris szer csökkenti az odontoblasztok dentin matrixtermelését, gátolva ezzel a normális gyökérfejlődést. A Hertwig féle hámhüvely sejtjei különösen érzékenyek. A zavarok súlyossága összefüggésben áll a betegek kezelési életkorával. A legtöbb rendellenesség a 3-5 éves korokban kezelt gyerekeknél jelentkezik, mert ebben az időszakban kezdődik a maradó fogak gyökereinek fejlődése. A röntgenfelvételeken jól látható a gyökérfejlődési rendellenesség, a korai apexifikáció eredményeként kialakuló, jellegzetes rövid V-alakú gyökér (73, 78).



5. ábra

Típusos V alakú gyökerek komplex terápiában részesült gyermek esetén

3. 8. Idiopátiás trombocitopéniás purpura (ITP)

A trombocita betegségek tökéletlen véralvadást illetve vérzést okozhatnak, a csökkent vérlemezke (trombocitopénia) vagy a megfelelő trombocitaszám ellenére fennálló csökkent működés (trombocitadiszfunkció) következtében. A trombocitopénia oka képződési elégtelenség, fokozott szekvesztráció, destrukció, felhasználás illetve a keringő vér trombocitaszámának hígulása és csökkenése lehet. Függetlenül az októl, a súlyos trombocitopénia típusos vérzésformákban nyilvánul meg. Gyakoriak a purpurák a bőrön, a nyálkahártyán petechiák és vérzések jelenhetnek meg. Enyhe trauma hatására is testszerte diffúz, felszínes bőrvérzések jelentkeznek. A trombocitopénia általában nem okoz nagy szöveti bevérzéseket és hemartroszt, mint amelyek alvadási faktorhiányokban fordulnak elő (pl. hemofília), de súlyos trombocitopénia esetén fatális kimenetelű vérzések is adódhatnak (központi idegrendszer, vese, stb.).

Az immun-patomechanizmusú ITP a gyermekekben általában vírusfertőzést követő, spontán gyógyuló betegség. A felnőttek többségében idült körlefolyású betegség, amely látszólag minden hajlamosító ok nélkül lép fel. Úgy gondolják, hogy gyermekkori ITP-ben a vírus antigén (Ag) antitest (At) szintézist vált ki, mely reagálhat a trombocita felszínre tapadt virális Ag-nel, vagy mint vírus Ag-immunkomplex rátapadhat a trombocitára. Ezzel ellentétben, a felnőttkori ITP oka rendszerint trombocita strukturális Ag elleni At (autoAt) képződés. A fizikális vizsgálat mindkét

formában negatív, kivéve a petechiákat, purpurákat és a nyálkahártyavérzéseket. A perifériás vérkép normális, kivéve a csökkent trombocitaszámot, a nagy trombociták relatív megszorodását. A csontvelővizsgálat rendszerint emelkedett megakariocita számot mutat az egyébként normális csontvelőben. Spontán, jelentős vérzésekkel kell számolni, ha a trombocita szám nem éri el a 20 G/L-t. A spontán vérzés gyakran első tünetként jelentkezhet a gingiva területéből. A palátumon petechiak és ecchymosis látható. Az összezsapzódott véralvadék a fogakra rakódik, vagy meggyűlik a szájüregben. Ez ismétlődő hányingerhez vezet. A páciensnek erős szájszaga van, ami a “friss vér illatára” emlékeztet.

A súlyos ITP gyógyításában a leggyakrabban kortikoszteroidokat alkalmaznak. A kortikoszteroidok (mint pl. Prednisolon) összetett módon csökkentik a vérzékenységet, ugyanakkor fokozzák a fertőzésekre való fogékonyságot. Gombák telepedhetnek meg a szájüregben. A fertőzések miatt ulcerációk alakulhatnak ki. A páciens a vérzékenység és fájdalom miatt elhanyagolja a szájhygiénét. Megváltozik az orális milió, patogén mikroorganizmusok szaporodnak fel. A kortikoszteroidok odontogenezist befolyásoló szerepe jól ismert. Alternatív terápiás módszerként jön szóba a nagy dózisú intravénás immunglobulin adása. Krónikus ITP-ben a két előbbi terápiás eljárás eredménytelensége esetén lépeltávolítás végezhető, vagy más immunoszuppresszív gyógyszerek, anabolikus szteroidok adhatók (5, 83, 84).

3. 9. A „Soft”szteroid készítmények és alkalmazásuk

A mellékvesekéregben számos szteroid képződik és szabadul fel. A legjelentősebb mineralokortikoid aktivitású (sóháztartást befolyásoló hormon) az aldoszteron, a legjelentősebb glükokortikoid aktivitású (anyagcserét befolyásoló, gyulladáscsökkentő) hormon a kortizol. A szteroid hormonok a szükségletnek megfelelően szintetizálódnak. A glükokortikoidok termelődését elsősorban az ACTH, a mineralokortikoidok szintézisét a renin-angiotenzin rendszer serkenti. A mellékvese szteroidok hiánya vagy túlsúlya egyaránt kóros állapotot hoz létre, amely gyakran az étellel összeegyeztethetetlen. Jelentőségüket Addison (1855) felfedezése óta ismerjük, s a hiányukkal járó betegséget Addison kórként tartjuk számon. A túlsúlyuk által létrehozott tünetegyüttes Cushing szindróma (1932) néven vált közismertté.

1930-ban, egyidőben két kutatócsoportnak sikerült hatásos mellékvese kéreg kivonatot előállítani, mellyel mellékvese-irtott állatokat tudtak életben tartani (85, 86). Ez a bejelentés serkentett másokat is és a kutatások huszonnyolc kristályos szteroid izolálásához vezettek, amelyből hat hatásos volt. 1936-ban Kendall és munkatársai előállították a kortizont, mely E komponensként vagy 11-dehidroxi-17-hidrokkortikoszteroidként vált ismertté (87). Ezek az első nagyobb mennyiségben előállított szteroidok utat nyitottak a klinikai kipróbálásokhoz (88).

Hamarosan bebizonyosodott, hogy a szervezetben oly összetett hatással rendelkező szerek nem csak szubsztitúció céljára használhatók, hanem számos más terápiás hatásuk is van. Így a glükokortikoidokat legelterjedtebben gyulladáscsökkentő hatásukért alkalmazzák. Ez a fogalom széleskörű és összetett hatásmechanizmust takar, mint ahogy a gyulladás is számtalan ok következtében lép fel (így egyebek mellett sérülés, bakteriális fertőzés, kémiai ártalom következtében). A glükokortikoidok, függetlenül a gyulladás kiváltó okától, mérséklék, vagy megszüntetik a gyulladás korai (ödéma, kapilláris dilatáció, leukocita migráció) illetve késői (kapilláris- és fibroblasztproliferáció, kollegenózis, fibrózis) tüneteit. A kéreghormonok hatásukat a géntranszkripció befolyásolása útján fejtik ki (89). Hatásukra a keringő limfociták, T- és B-sejtek, valamint monociták, eozinofilek és bazofilek száma jelentősen csökken, a neutrofil granulocitáké pedig emelkedik. A glükokortikoidok megváltoztatják a gazdaszervezet immunválaszát. Ebben szerepet játszik, hogy gátolják a különböző citokinek (interleukinok: IL-1, -2, -3, -6), tumornekrózis faktor (TNF- α), granulocita/monocita kolóniastimuláló faktor (GM-CSF) termelődését és felszabadulását. Csökken a T-helper sejtek aktivitása, a T-sejtek klonális proliferációja.

Csökkentik továbbá az arachidonsavnak és metabolitjainak, az endotél leukocitákból felszabaduló és az intracelluláris endotél adhézios molekuláknak (ELAM-1 és ICAM-1), valamint a trombocitaaktiváló faktornak (PLA) a termelődését és felszabadulását. A IV-es típusú allergiás reakcióban gátolják a limfokinek hatását a célsejtekre (89, 90).

A kortikoszteroidok emellett számos más sejttípusban befolyásolják a DNS szintézist, mely igen előnyös a proliferatív gyulladós betegségek terápiájában, mint például a psoriasisban, ahol az epidermis bazál sejteinek turnover emelkedett. A kötőszövetben a keloid képződés gátlásában van ennek jelentősége.

Alkalmazásukkor, éppen összetett hatásuk miatt, jelentős mellékhatásokkal is számolni kell. A szteroidok emelik a vérnyomást, gyomorfekélyt, miopátiát, oszteonekrózist, oszteoporózist, glaukómát okozhatnak. Pszichózist, depressziót válthatnak ki, a fokozott görcskézség miatt epilepsziás rohamot produkálhatnak (90). A glükokortikoidok közvetlenül gátolják az oszteoblaszt tevékenységet, hatásukra az oszteoklaszt tevékenység fokozódik. Gyermekkorban a tartós alkalmazás, még kis dózisok esetén is, a növekedés visszamaradását eredményezi. Glükokortikoid kezelés alatt gyakran lép fel atípusos fertőzés, elősegíti a candidózis kialakulását. Lokális alkalmazásukkor atrófia alakulhat ki (91).

A szteroidoknak - mellékhatásaik ellenére - igen széleskörű általános alkalmazási területük van, az orvostudomány szinte minden ágában, így a fogorvoslásban is (92, 93, 94, 95). Orális ulceratív állapotokban a szteroidokat sikerrel alkalmazzák szisztémásan, helyileg vagy kombinálva a két módszert (96, 97). Helyi alkalmazásnál olyan készítményt kell választani mely hosszú ideig képes a célterületen maradni, s így hatása maximálisan érvényesül (96, 97).

A pemphigoid terápiájában a kortikoszteroidok lokális alkalmazása, mint Fluocionid vagy Betamethason, gézlapon vagy vivőanyagban (Orabase) a szájnyalvakahártyára helyezve jó hatású lehet (98), bár Silverman szerint a Prednisolon szisztémás adagolásával is jó eredmény érhető el (99). A lokális kezeléssel a szimptomák jelentős része visszaszorítható, de a beteget a jelentős mellékhatások miatt folyamatosan figyelni kell (100). A gyulladt nyálkahártyán a gyógyszer könnyebben szívódik fel, hamarabb jelentkezhetnek mellékhatások (101).

Lichen planus esetében kombináltan alkalmazhatják a kortikoszteroid kezelést. A szisztémás adagolást jól kiegészíti a helyi kezelés. Leggyakrabban alkalmazott formája a Triamcinolon vagy Fluocionid Orabase adhezívben. A páciensek tűrőképessége gyakran csökkent az ulcerált területen történő alkalmazás esetén, a

nyálkahártya adhezív képessége rossz, a kezelés nem mindig eredményes (102). Ezért jó hatású lehet még a Betamethason valerat aerosolos formája is (103). A lézióba adott injekció gyors és még drámaibb eredményre vezet (104). A diffúz, nagyon fájdalmas elváltozásokat a szisztémásan adott kortikoszteroid csökkentheti (105). A panaszokat a fent említett kezeléssel szüntetni lehet, de gyógyítani az alapbetegséget nem tudják. Ugyanakkor megnő a veszélye a másodlagos fertőzéseknek, főképp gombával szemben csökken az ellenállóképeség, s különösen a *Candida albicans* képes veszélyesen elterjedni (106). A Griseofulvin szteroiddal együtt hatásos ilyen esetekben (107).

A discoid lupus erythematosus terápiájában is elsődleges a lokális szteroid kezelés, de kifejezett hatás csak az aktív szakban észlelhető. A szisztémás kezelés nem javasolt vagy csak abban az esetben, ha systemas lupus erythematosussal együtt jelentkezik (108).

A recurráló ulceratív elváltozásokban a lokális kezelés az elsődleges, csak súlyosabb, nehezen gyógyuló esetekben ajánlatos szisztémás adása (109).

A kortikoszteroidok az eddig említetteken kívül alkalmazhatók még a temporomandibuláris ízület reumás tüneteinek visszaszorítására akut fázisban, valamint sebészi beavatkozásokat követő ödéma, trizmus és fájdalom csökkentésére is (110, 111, 112). Az intra-artikuláris szteroid terápiát a temporomandibuláris ízület oszteoartrózisos tüneteinek visszaszorításában alkalmazzák, különösen akkor, ha egyéb konzervatív kezelés nem jár sikerrel (113). Ismételt intra-artikuláris szteroid adás következményeként hisztológiai elváltozások jelentkeznek a temporomandibuláris ízület fejecében (114), ezért az egyszeri nagyobb dózis adását javasolják, vagy két kezelés között legalább tíz napos szünet tartását (113).

A kortikoszteroidok fogászatban észlelt mellékhatásai változatosak, az alkalmazás helyétől, dózisától és időtartamától is függenek. Az alveoláris csont oszteoporózisát, a periodontális ligamentum rostjainak degenerációját, gyulladásra való hajlamának növekedését állatkísérletek igazolják (115, 116). Az oszteoporózis kialakulásának pontos mechanizmusa nem teljesen tisztázott. A kortikoszteroidok gátolják a csont turnover-t és negatív kalcium egyensúlyt hoznak létre azáltal, hogy mind a bélből, mind a renális tubulusokból csökkentik a kalcium felszívódását (116).

Kevésbé ismert a szteroidok odontogén szövetekre kifejtett hatása, de valószínű, hogy szerkezeti eltéréseket okoznak és zavarják az erupciós folyamatot (117). Klinikai megfigyelések szerint a hosszantartó szteroidkezelés fogzási zavart és periodontális megbetegedést vált ki (118). Számos kísérleti munka hívja fel a figyelmet arra, hogy a

kortikoszteroidok befolyásolják a szájpad kialakulását, fejlődését is. Terhes egereknek adott gyógyszer szignifikánsan emeli a szájpadhasadékos utódok számát (119). Az összefüggés a terhesség alatt kapott szteroid kezelés és a szájpad hasadékos újszülöttek között emberben is kimutatható (120).

Nyálkahártyán át történő alkalmazásakor, annak bőséges vérellátása és a gyógyszer jó felszívódása miatt a hosszantartó, nagyobb dózisú kezeléskor számítani lehet az általános mellékhatások megjelenésére is. A kortikoszteroidok használata mind szisztémásan, mind helyileg, a gyógyhatás mellett magában hordozza a mellékhatások kialakulásának veszélyét is. Ez a tény felveti annak a kérdését, hogy az elért eredmények összhangban állnak-e az okozott káros következményekkel. Mindenképpen jogos az igény olyan új készítmények kifejlesztésére, amelyek ideálisan az összes terápia előnyével rendelkeznek káros mellékhatások nélkül.

A gyógyszertervezés során az egyik cél a gyógyszer terápiás hatásának megnövelése, hogy azt minél kisebb dózisok alkalmazása mellett érje el. Sajnálatos módon a gyógyszer hatékonyságának emelése többnyire annak toxicitását is fokozza. Ez különösen érvényes olyan szerekre, amelyeknek összetett biológiai hatásuk van, mint például a kortikoszteroidoknak. A biológiai hatás szétválasztásának szükségességét korán felismerték. Gyakorlatilag minden funkcionális csoportot módosítottak már ennek elérése érdekében. Hamarosan világossá vált, hogy bizonyos csoportok felelősek egyik vagy másik speciális hatásért. Ezáltal elméletileg olyan gyógyszer molekulákat lehet szintetizálni, amelyek csak a kívánt biológiai hatás kiváltását előidéző csoportokat tartalmazzák, a nem kívánt hatásokért felelősek elhagyásával (121).

A terápiás index növelésére más próbálkozások is történtek, de ez a feladat igen nehéz. Az egyik ilyen törekvés a szelektív receptor kötő képesség elérése, amely gyakran lehetetlen. Ez esetben ideálisan a gyógyszer csak az elsődleges kötődési helyhez kapcsolódnék, ahol a terápiás hatását kifejti, s nem kötődhetne másodlagos vagy csendes kötődési helyekhez, amelyek a nem kívánt mellékhatásokért felelősek (121, 122). A másik lehetőség olyan anyag előállítás, amelynél előre látható a várható metabolitok megjelenése. Úgy tűnik, a gyógyszermetabolizmust figyelembe vevő módszer a kortikoszteroidok esetében könnyebben elvezet a terápiás index javításához (121, 122).

A legtöbb gyógyszer összetett, enzim-dependens úton metabolizálódik a szervezetben (121). A képződött metabolitok többsége inaktív, míg mások nem, és felelősek valamilyen hatásért, túlnyomó részben a nem kívánt mellékhatásokért. A

metabolizmus, vagy biotranszformáció helye leggyakrabban a máj, néhány esetben egyéb szerv, szövet is lehet. A képződött termékek többnyire polárosak, kevésbé lipid oldékonyak, a renális tubulusokban nem szívódnak vissza (122).

Az Ariens által javasolt "nulla szerekezet-metabolizmus" a nem metabolizálódó "hard-drug"-nak nevezett gyógyszerek előállítását tűzte ki célul. A „kemény” gyógyszerek kifejlesztése sem oldja meg a problémát. A zárt, stabil molekula nem kötődik a kívánt helyhez, nem metabolizálódik, nem megy át a szükséges farmakokinetikai változásokon, terápiásan nem hatásos (123, 124, 125).

A „hard-drug”-okkal szemben a „soft” gyógyszerek az előre megtervezett, kontrollált metabolizmuson alapulnak. A „soft” gyógyszer elnevezése és az elmélet megteremtése Bodor nevéhez fűződik. A „soft” anyagok aktívak, metabolizmusuk in vivo előre megtervezhető. A „soft-drug”-ok terápiás hatásukat kifejtve a biotranszformáció során egyetlen, egyszerű lépésben nem toxikus bomlástermékekre válnak szét, így eliminálható a nem kívánt hatások nagy része (125). A helyileg alkalmazott készítményeknél különös jelentőséggel bír, hogy a célszervben kifejtett terápiás hatás után a gyógyszer gyorsan inaktiválódjék mielőtt a vérkeringésbe jutva általános hatást okozna (126).

A „soft” gyógyszerek előállításának öt módja létezik: (a) „soft” analóg, (b) aktivált „soft” alkotórészek, (c) természetes „soft” gyógyszerek, (d) aktív metaboliton alapuló „soft” gyógyszerek, (e) inaktív metaboliton nyugvó „soft” gyógyszerek képzése. A kortikoszteroid készítmények esetében az utolsó eljárás látszik a legcélszerűbbnek. Az így elkészített gyógyszerek helyileg aktívak, de nincs szisztémás hatásuk. Ennek előfeltétele azonban a kiinduló szteroid-készítmény aktív és inaktív matabolitjainak pontos ismerete (124, 125, 126, 127, 128).

Az előállítási eljárás többféle lehet

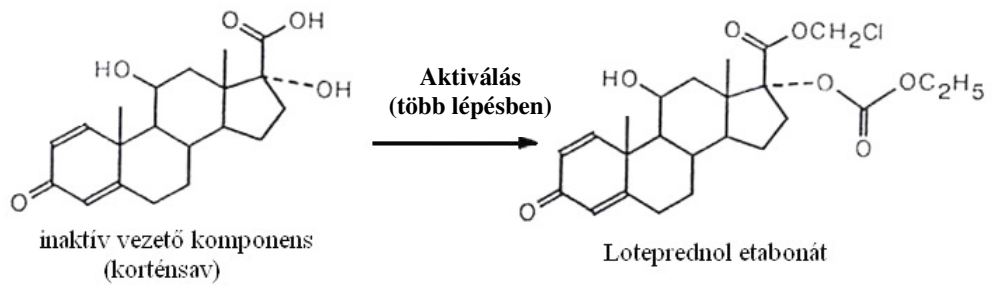
- biztosan inaktív metabolitból kiindulva a gyógyszermolekula felépítése;
- egy inaktív metabolit struktúrájával megegyező szerkezet létrehozása;
- olyan gyógyszer struktúra létrehozása, mely egy metabolikus lépésben az inaktív terméké bomlik, lehetőleg észterázok révén, hidrolízissel. A cél mindenképpen az oxidatív metabolizáció elkerülése, mert főleg ez az átalakulás felelős a toxikus intermedierek képződéséért;
- kontrollálható transzport és kötődés elérése.

A lokálisan alkalmazható kortikoszteroidok esetében a hármas pontban említett,

inaktív metaboliton alapuló elmélet látszik a legcélszerűbbnek, ahol a kiinduló anyag a hidrokortizon. Az inaktivitáshoz vezető egyik út a redukció a dihidroxi-aceton láncon, mely kortén savhoz vezet. Ez már olyan inaktív metabolit, amely alapként szolgálhat, nincs meg az α -hidroxi-karbonil aktív funkciója, de még nagyban hasonlít az aktív kortikoszteroid szerkezetéhez és hatásossá tehető különböző észtercsoportokkal a 17- α -hidroxil csoporton. Számos előnnyel jár ez, például elkerülhető az α -hidroxikarbonil képződés, mely felelőssé tehető a karcinogén és mutagén hatásért. Célszerű a C20 pozícióban olyan szubsztituens beépítése, amely aktív molekulát eredményez, de hidrolízis útján egy lépésben átalakul, inaktiválódik. A kortén sav C20-as helyén már korábban alkalmaztak változtatásokat, mint metiltiometil észter, aciloximetil észter - melyet például a cefalosporinok előállításánál használnak - de próbálkozás történt a klórmetil észterrel is. Ezekről a csoportokról már bebizonyosodott jó metabolizálódó képességük. A cél aktív kortikoszteroid létrehozása, mely gyors hidrolitikus átalakuláson megy keresztül és kortén sav derivátumot eredményez (127).

A „soft” szteroidok hatékonyságát állat- és humán kísérletekben egyaránt bizonyították. Az elért eredmények arra utalnak, hogy néhány „soft” szteroid jótékony hatása a Betamethason valeráthoz hasonló, de nem okoz mellékhatásokat, mint a testsúlynövekedés, zsírtrendeződés vagy thymus károsodását, amelyek a Hydrocortison 17a butirát vagy Betamethason adása után megfigyelhetők. A „soft” szteroidok vazokonstriktív hatása a Clobetasol propionátéhoz és Betamethason valeráthoz hasonló. In vitro transzport metabolitikus vizsgálatokat végezve csupasz egér bőrén, az eredmények azt mutatták, hogy a bőrön ezek az anyagok szerkezeti elváltozás nélkül haladtak át. Humán és patkány szérumban a hidrolízisük lassú. A „soft” szteroidok metabolizmusa valószínűleg kizárólag a májban történik meg (128).

A „University of Florida Drug Design and Delivery” részlegén évek óta folynak tudományos kísérletek „soft” gyógyszerekkel, többek között a helyileg alkalmazható „soft” szteroidok előállításával. A Loteprednol etabonát a „soft” szteroidok egyik változata. Előállításához a kortén sav inaktív analógját használják elsődleges, kiindulási vegyületként, amelyet szerkezeti módosításokkal aktiválnak. A Loteprednol potencións előnye abban rejlik, hogy mind a bőrgyógyászat mind a fogászat egy olyan biztonságos gyógyszert kapna kézhez, mely lokálisan igen jól hat, ugyanakkor nem okoz szisztémás mellékhatást.



6. ábra
Loteprednol etabonát tervezése

4. Anyag és módszer

4. 1. Újonnan diagnosztizált, rosszzindulatú elváltozás miatt komplex terápiában részesülő gyermekek szájüregi fertőzéseinek vizsgálata

4. 1. 1. Betegcsoport és általános vizsgálatok

A vizsgálatokat a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Fogorvostudományi Kar (FOK) Gyermekfogászati Osztály munkatársainak, a DEOEC Gyermekhematológiai Osztályának, és Mikrobiológiai Diagnosztikai Laboratóriumának együttműködésével végeztem.

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 vérkép vizsgálat történt. A részletes vizsgálatokat egészítette ki szükség esetén a mellkas röntgen, elektrolit- és vérértékelés, 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 nehezítettségről. Tájékoztam 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, az alábbiak szerint (129):

1. fájdalom, ami nem olyan mértékű, hogy ellátást igényel;
2. fájdalom vagy ulceráció vagy mindkettő megléte, de nem igényel fájdalomcsillapítást;
3. súlyos ulceráció mely fájdalomcsillapítást igényel;
4. preventív intubáció szükséges, vagy dokumentálható aspirációs pneumónia jelentkezett.

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.

4. 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 specierek más-más színnel inkorporálják a táptalajban lévő kromogén szubsztrátumokat. 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.

4. 2. Rosszindulatú daganatos megbetegedésből gyógyult gyermekek stomatológiai vizsgálata

4. 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.

4. 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 hűzésre 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.

4. 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.

4. 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 4. 2. 1. pontban ismertetett vizsgálómódszerekkel. Az adatok statisztikai feldolgoása a 4. 2. 2. pontban leírt módszerekkel történt.

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

4. 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 abszorpciós 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: klórmetil-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 készségét az oldékonyságot elősegítő vivőanyag, 20%-os propilénglikol (PG), 50%-os PG és 50%-os 2-hidroxi-propil- β -cyclodextrin (HPBCD) hozzáadása után vizsgáltuk.

4. 4. 1. Oldékonysági vizsgálat

A víz és a különböző oldékonyságot elősegítő anyagok keverékében a vizsgált szteroidból túltelített oldatot hoztam létre, melyet 25 C^o-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 kromatográfiás vizsgálatához. A telítési koncentráció kromatográfiaval meghatározható. Az oldószer mennyisége és az adott koncentráció alapján megadható az oldékonyság.

Zsíroldékonysági vizsgálat

A zsíroldékonyság számszerű kifejezésére a zsíroldékonysági 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 zsírolékonyság szászerű kifejezésére. Más szavakkal a zsírolékonysági 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.

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

4. 4. 2. 1. A biológiai membránként használt szíriai aranyhörcsög pofazacsckó-nyálkahártya preparálása

Kísérleteinkhez 6-8 hetes hím szíriai aranyhörcsögöt (*Mesocricetus auratus*) használtam. A kísérleti állatok tömege 50-88 gramm között volt. A pofazacsckókat kivétel előtt fiziológiás konyhasóoldattal többször átöblítettem az esetleges ételmaradékok eltávolítása céljából. Az állatokat túldozírozott intravénás nátrium fenobarbitallal altattam el. Mindkétoldali pofazacsckó kivételre került úgy, hogy metszést ejtve a nyálkahártya és bőr között, a bőrt tompán felpreparáltam a vállizomzat alsó részéig. Azt felvágva láthatóvá vált a pofazacsckó teljes hosszúságában. Alsó pólusát megemelve visszafelé preparáltam, megszabadítva minden egyéb hátyától, zsírszövetből, nagyon vigyázva, hogy sérülést ne ejtsek a nyálkahártyán.



5. ábra

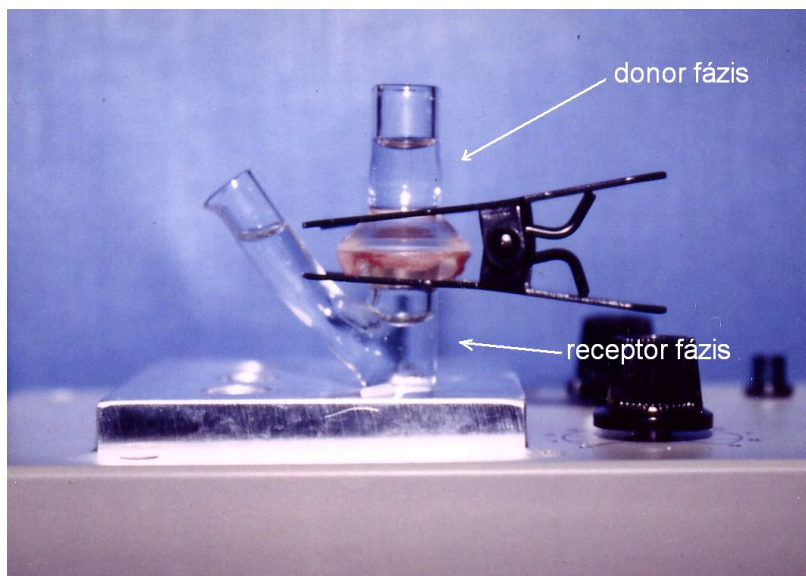
A szíriai aranyhörcsög jobboldali pofazacszkója

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 pofazacszkó belső felszíne került minden esetben a donor fázis (alkalmazott gyógyszer) felé, ügyelve arra, hogy lehetőleg morfológiailag mindig azonos területet használjak.

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

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

A diffúziós cella (KRESKO 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 $0,71 \text{ cm}^2$ területű volt.



8. ábra

Mérésre előkészített diffúziós cella

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 aranyhüvely pofazacsíkján át az anyag áramlását („flux”/fluxus) a standard görbe és a gyógyszer által leírt görbe alatti területek aránya adta meg. A nyálkahártyán átjutott anyag mennyisége 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 folyadékban. Az ezt követő nem-lineáris fázis alatt a receptor folyadékban a koncentráció emelkedik, először lassú ütemben, majd fokozatosan növekedve. Ezt követően „áll be” a lineáris fázis, amikor a koncentráció emelkedése a receptor folyadékban állandó. A „steady state flux”

(állandósult, konstans átáramlás, 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 ($0,71 \text{ cm}^2$). A permeabilitási koefficiens kiszámolható a fluxust elosztva a kezdeti donor fázis koncentrációjával. A módszerrel vizsgáltam a loteprednol etabonát és a hydrocortison-17-valerát fluxusát 20% és 50% propilénglikol valamint 50% ciklodextrin jelenlétében.

Szignifikanciát az ANOVA próbával számoltam ki. Szignifikánsnak tartottam, ha $p < 0,05$.

5. Eredmények

5. 1. Malignus elváltozással kezelt gyermekbetegek lázas neutropéniás állapotának klinikai és mikrobiológiai jellemzése (135)

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 kórlefolását, 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). Lázas állapot egyetlen betegnél sem volt észlelhető. Nem jelentkezett orális lézió. 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 tenyésztett 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). Lázas állapot mind a 12 betegnél észlelhető volt (hőmérséklet $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$). Szájszárazságról, égő, érzékeny nyálkahártya elváltozásról mind a 12 beteg beszámolt, 3 esetben (25%) 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 vértenyésztésben.

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 septicémia klinikai jeleit, melyet a mikrobiológiai vizsgálat alátámasztott (8. táblázat). Minden páciens gyógyult a fertőzéses 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*st egy-egy non-*albicans* faj váltotta fel: két esetben *C. kefyr*, 1 esetben *lusitaniae*, 1 esetben *C. sake* és 1 esetben *C. 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.

A minta nyerés területe	A neutropénia mértéke	Kórokozó	
		Gomba	Baktérium
szájüreg (105)	középsúlyos (12)	<i>C. albicans</i> (10)	<i>Staphylococcus aureus</i> (1) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (1)
	súlyos (11)	<i>C. albicans</i> (23) <i>C. kefyr</i> (2) <i>C. lusitaniae</i> (1) <i>C. sake</i> (1) <i>C. tropicalis</i> (1)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (4)
torok (23)	középsúlyos (12)	<i>C. albicans</i> (1)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (2)
	súlyos (11)	<i>C. albicans</i> (8)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (2)
vizelet (23)	középsúlyos (12)	nincs	<i>Escherichia coli</i> (1)
	súlyos (11)	<i>C. albicans</i> (6)	<i>Escherichia coli</i> (2) <i>Enterococcus faecalis</i> (3)
vér (23)	középsúlyos (12)	nincs	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (2) <i>Staphylococcus haemolyticus</i> (1)* <i>Staphylococcus coag. neg.</i> (1) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (1) *
	súlyos (11)	<i>C. albicans</i> (1) *	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (2) * <i>Staphylococcus haemolyticus</i> (3) <i>Staphylococcus coag. neg.</i> (2) * <i>Klebsiella pneumoniae</i> (1) *

8. táblázat

A zárójelbe tett számok az 1 oszlopban a vett minák számát, 2. oszlopban a neutropénás betegek számát, a 3-4. oszlopokban a pozitív minták számát jelentik. Csillag (*) jelöli azokat az eseteket, ahol a fungémia, a bakterémia és a szepszémia klinikai jelei voltak észlelhetők

5. 2. Rosszindulatú daganatos betegségből gyógyult gyermekek stomatológiai elváltozásai (136)

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 ($p < 0,001$) (9. táblázat).

	DM -S nagyobb a beteg esetén	DM -S nagyobb a kontroll esetén		DM -T nagyobb a beteg esetén	DM -T nagyobb a kontroll esetén	
	DM-S> DM-S-K	DM-S <DM-S- K	=	DM-T> DM-T-K	DM-T <DM-T-K	=
Esetszám	29	4	5	26	5	7
Átlag	17, 98	9, 88		17, 37	8, 90	
Szignifikan- cia (p)	< 0, 001			< 0, 001		

D-karieszes, M-hiányzó, S-felszín, T-fog, K-kontroll

9. táblázat

A beteg és kontrollcsoport DM-S és DM-T értékeinek összevetése

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 (10. táblázat).

		DM -S nagyobb a beteg esetén	DM -S nagyobb a kontroll esetén		DM -T nagyobb a beteg esetén	DM -T nagyobb a kontroll esetén	
		DM-S> DM-S-K	DM-S <DM-S- K	=	DM-T> DM-T-K	DM-T <DM-T-K	=
KOR: 5-11	Esetszám	5	2	3	5	2	3
	Átlag	4, 30	3, 25		4, 10	3, 75	
	Szignifi- kancia (p)	= 0, 203			= 0, 268		
KOR: 12-15	Esetszám	11	1	2	10	1	3
	Átlag	6, 59	5, 50		6, 00	6, 00	
	Szignifi- kancia (p)	= 0, 008			= 0, 016		
KOR: 16-25	Esetszám	13	1	0	11	2	1
	Átlag	7, 88	2, 50		8, 00	1, 50	
	Szignifi- kancia (p)	= 0, 002			= 0, 003		

D-karieszes, M-hiányzó, S-felszín, T-fog, K-kontroll

10. táblázat

A DM-S és DM-T indexek alakulása a különböző életkori csoportokban

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 (11. táblázat).

	Beteg csoport				Kontroll csoport			
	Felszín		Fog		Felszín		Fog	
	DM-S	F-S	DM-T	F-T	DM-S-K	F-S-K	DM-T-K	F-T-K
Korre láció.	0, 566	0, 75	0, 569	0, 74	0, 08	0, 562	0, 052	0, 649
Szign ifikan cia (p)	< 0, 001	< 0, 001	< 0, 001	< 0, 001	= 0, 621	< 0, 001	= 0, 746	< 0, 001

11. táblázat

Spearman korreláció a kor és a DM, F számok között

Az orális higiéneben, 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 ($p < 0,001$) (12.táblázat).

	Esetszám	Átlag	Összes
GI-Kontroll-GI			
Negatív változó	31	26, 74	829, 00
Pozitív változó	14	17, 71	206, 00
Egyenlő	0		
Összes	45		
PI-Kontroll-PI			
Negatív változó	30	26, 03	781, 00
Pozitív változó	14	14, 93	209, 00
Egyenlő	1		
Összes	45		

	GI-Kontroll-GI	PI-Kontroll-PI
Z	-3, 516	-3, 338
Szignifikancia (kétoldali)	< 0, 001	< 0, 001

12. táblázat

A GI és PII indexek eltérései a beteg és kontrollcsoport között (Wilcoxon teszt)

(A Wilcoxon teszt a párok [beteg gyermek és kontroll párja] értékeinek azonos eloszlását vizsgálja. A párok eltérésének előjelét nézzük, mely lehet pozitív, egyenlő vagy negatív. A szignifikáns eltérést a pozitív és negatív értékek közötti különbség mutatja)

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 kárieszes tejfogfelszínek száma a betegcsoportban 10,93 volt az egészségesek 5,57 értékével szemben ($p < 0,021$). A hiányzó tejfogfelszíneket nézve az eredmény megfordult. A beteg csoportban nem találtam káriesz miatt eltávolításra került tejfogfelszínt, míg az egészséges csoportban azok átlagos száma 1,58 volt ($p < 0,02$). A tömött tejfogfelszínek 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 csírahiány, a két alsó második kisörlőknél.

A megjelenő malformációk tekintetében szignifikáns volt ($p < 0,001$) a két csoport közötti eltérés (13., 14. táblázat).

		CSOPORT		Összes
		beteg	kontroll	
v-alakú gyökér	nincs anomália	28	45	73
	v-alakú gyökér	17	0	17
Összes		45	45	90

	Érték	változó	p (2-oldalú)	Exakt p (2-oldalú)	Exakt p (1-oldalú)
Pearson chi-négyzet	20,959	1	< 0,001		
Valószínűségi arány	27,562	1	< 0,001		
FISHER EXAKT TESZT				< 0,001	< 0,001
Lineáris összefüggés	20,726		< 0,001		
Értékelhető esetszám	90				

13. táblázat
A V alakú gyökerek előfordulása és statisztikai elemzése a beteg és kontrollcsoportban

		CSOPORT		Összesen
		beteg	kontroll	
ZOMÁNC HIPOPLÁ- ZIA	nincs	33	44	77
	van	12	1	13
Összesen		45	45	90

	érték	Változó(df)	p (2-oldalú)	Exakt p (2- oldalú)	Exakt p (1- oldalú)
Pearson chi- négyzet	10,879	1	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Valószínűségi arány	12,548	1	< 0,001		
FISHER EXAKT TESZT					
Lineáris összefüggés	10,758	1	< 0,001		
Értékelhető esetszám	90				

14. táblázat
Zománc hipoplázia előfordulása és statisztikai elemzése a beteg és kontrollcsoportban

5. 3. Trombocitopéniás gyermekek orális státusza különös tekintettel egy amegakariocitás trombocitopéniás purpurás gyermek követésével szerzett tapasztalatokra (138)

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 szenvedett gyermekek orális állapota sokkal rosszabbnak mutatkozott, mint egészséges kontroll társaiké. Amint az valószínűsíthető volt, a hat ITP-ban szenvedő gyermek és kontrollcsoportja között nem lehetett szignifikáns különbséget észlelni a fogazatban 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 kortársaik 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

gyermeknél megfigyelt különbségek az ITP-sek között is megjelenhetnek. A malformációk megjelenését vizsgálva szignifikáns ($p < 0,001$) volt az eltérés a kontrollokhoz képest. A hat megvizsgált ITP-ban 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 ($p < 0,03$) (15. táblázat).

	Esetszám	Átlag	Összes
GI-Kontroll-GI			
Negatív változó	6	3,50	21,00
Pozitív változó	0	0,00	0,00
Egyenlő	0		
Összes	6		
PI-Kontroll-PI			
Negatív változó	6	3,50	21,00
Pozitív változó	0	0,00	0,00
Egyenlő	0		
Összes	6		

	GI-Kontroll-GI	PI-Kontroll-PI
Z	-2,201	-2,201
Szignifikancia (p) (kétoldali)	= 0,028	= 0,028

15. táblázat
A GI és PII index eltérései ITP-s betegek és a kontrollcsoport között (Wilcoxon teszt)

Egy amegakariocitás trombocitopéniás purpurás beteg esetében a kórlefolyást éveig nyomon követtem. Ezen idő alatt a gyermek rendszeres stomatológiai gondozásom alatt állt. Általános anamnéziséből kiemelem: 36. gesztációs hétre, komplikációk nélkül született kisfiú fejlődése 3 éves koráig zavartalan volt. Öt éves korában perforált appendicitis, egy évvel később hasúri tályog, majd strangulációs ileus miatt operáltak. A gyermek három éves korában észlelte édesanyja, hogy a gyermek szomatikus fejlődése elmaradt kortársaiétól. Emiatt öt éves korában jelentkeztek endokrin szakrendelésen, ahol megállapították nanoszómiáját: mind testsúlya mind testhossza következetesen kisebb volt a 3 percentilis értéknél. Endokrinológiai kivizsgálása során a gyermek növekedési hormon (HGH) elválasztási kapacitása normális mértékűnek bizonyult, csontkora viszont konzekvensen elmaradt biológiai

korától, növekedési rátája kilenc éves koráig cca. 5 cm/év. Endokrinológiai kivizsgálása során észlelt enyhe trombocitopéniája miatt a hematológiai szakrendelés gondozásába került.

A gyermek trombocitopéniája fokozatosan progrediált, trombocitaszáma a fogászaton történő jelentkezésekor 2 és 12 G/L között ingadozott. Kifejezett trombocitopéniája ellenére csupán enyhe haemorrhágiás manifesztációi jelentkeztek, felszínes szuffúziók, kisebb purpurák, lokális kezelésre szűnő orr-, illetve gingiva vérzések formájában. A kültakaró részéről a hemorrhágiás jelenségek mellett említést érdemelt a gyermek főként arcra, a vállövre és a felkar feszítő oldalára lokalizálódó szeplőssége. A trombocitopéniához hat éves korában egyre súlyosbodó normokrómi anémia is társult. Laboratóriumi vizsgálati leletei normális szérumbilirubin szintet, enyhén emelkedett reticulocita számot (7-8%) mutattak. Szérumbilirubin szintje, teljes vaskötő kapacitása kezdetben normálisnak bizonyult, majd az egyre gyakrabban alkalmazott transzfúziók következtében mérsékelt vastúlterhelés jelei mutatkoztak. Immunológiai vizsgálata során szérumbilirubin, összkomplement és C3 szintjei a normál tartományban voltak, trombocitaellenes antitestet nem lehetett észlelni.

A trombocitopénia és a társuló anémia hátterének tisztázása céljából több ízben történt csontvelővizsgálat. A csontvelői kép valamennyi alkalommal a megakariociták és előalakjaik számának súlyos csökkenését mutatta. Az eritropoetikus elemek száma fokozott volt a mieloid sor elemeihez képest és mérsékelt dizeitropoetikus jegeket mutatott. Citogenetikai vizsgálat során sem spontán, sem mitomicinnel indukált fokozott kromoszóma törékenységet, klonális aberrációt nem lehetett kimutatni, a kariotípus következetesen 46XY volt.

A klinikailag vérzékenységgel járó trombocitopénia miatt a gyermek gyógyszeres kezelésével próbálkoztak. Kórképe ennek ellenére refrakternek bizonyult kortikoszteroid készítményekre és eritropoetinre. Csupán átmeneti és mérsékelt terápiás effektus volt tapasztalható danazol, illetőleg alacsony dózissal GM-CSF kezelést követően. Szupportív terápiaként hemoszubsztitúciós kezelést (vörösvérsejt-, illetőleg trombocita szuszpenzió), a vasterhelés mértékének csökkentése céljából deferoxamint alkalmaztak. A vaszkuláris integritás fokozása céljából rendszeresen kapott C-vitamint és rutascorbint. A szülők a megajánlott splenektómia elvégzésébe nem egyeztek bele.

Első jeletkezésekor a szájüregi vizsgálat során a szájnyálkahártyák enyhén anémiásnak mutatkoztak, a gingiva vérzésre volt hajlamos. A frontfogak területén krónikus gingivitis volt észlelhető. A szájhygiéné közepes, a moláris régióban jelentős

mennyiségű lepedék volt látható. A Löe-Silness-index értéke 2,3 volt.

Fogászati státusát tekintve a korai vegyes fogazatban kárieszes tejfogakat (55,65,75) és radixokat (54,74,84,85) találtam, a 64 fog hiányzott. Az előtört alsó és felső hatásokon illetve metszőkön a zománcboríték hiányos és rendellenes szerkezetű volt. Az 16 és 26 fogakon a zománcborítás minimális, csupán a nyaki harmadra korlátozódott, az okklúzális felszínen incipiens káriesz volt észlelhető. Az 11, 21 és 22 fogakon palatinálisan a zománc félig, az 12 fogon teljesen hiányzott. Incizálisan a fogak pengeélek, törékenyek voltak. A 36 és 46 fogak okklúzális zománcborítéka hiányzott, a gingivaszélnél sárgásan elszíneződött. A 32, 31, 41 és 42 fogakon a zománc az incizális éleken késpengeszerűen elvékonyodott.



9. ábra

Amegakariocitás trombocitopéniás purpurában szenvedő gyermek zománc elváltozása

Az okklúzió Angle I. osztályba volt sorolható, a vertikális túlharapás (overbite) 3 mm, a szagittális túlharapás (overjet) jelentős, 15 mm volt. Sem a szülő, sem a gyermek nem számolt be bruxizmusról, cumizásról, ujjszopásról.

Az elkészített OPT, illetve periapikális felvételek alapján csíra hiány vagy számfeletti fog nem volt diagnosztizálható. Az rtg-felvételek is igazolták a maradó fogak kemény szöveteinek rendellenes szerkezetét. A pulpaüregek extrém módon kiszélesedtek, a zománc és a dentin minimális rétegvastagságú volt.

A szülők elmondása szerint a családban több generációra visszamenőleg nem fordult elő hasonló fogazati elváltozás. Nem sikerült a zománc hipoplázia hátterében traumás vagy más szerkezeti rendellenességet okozó tényezőt felderíteni (137).

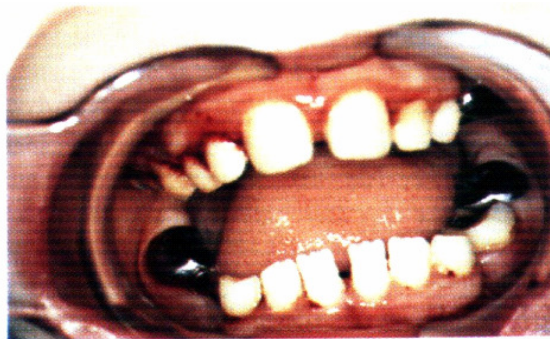
A gyermek hematológiai rendellenességét négy és fél - öt éves korában diagnosztizálták, de a trombocitopénia, valószínűsíthetően - bár csak enyhe formában - ekkorra már hosszabb ideje fennállt. A gyermek fogorvosi vizsgálatára kilenc éves

korában került sor.

A fogászati kezelés első szakaszában a gangrénás radixokat (54, 75, 84, 85) távolítottam el felületi érzéstelenítésben. Az extrakció után az alveolust steril zselatinszivaccsal (Spongostan, Ferrosan Danmark) tamponáltam. A vérzés minden esetben kb. 15 perc után szűnt meg. Az extrakciós sebektől utóvérzést nem tapasztaltam egy esetben sem. A gyermeket szájhigiénés instrukciókkal láttam el, mely hatására a szájhigiénéjének javulása már a következő kezeléseken szembeötlő volt.

A kezelés második fázisában a maradó fogak védelméről gondoskodtam. A frontfogakat üvegeionomer- (Vitremmer, 3M) és kompozíciós tömőanyaggal (Valux Plus, 3M) építettem fel. Ideiglenesen az első nagyőrlőket gyári nikkkel-króm koronákkal (Ion Crown, 3M) védtem.

A fogak professzionális tisztítását minden esetben lokális fluor (Duraphat, Colgate) alkalmazásával egészítettem ki .



10. ábra

A gyermek fogazata ellátás után

5. 4. Loteprednol etabonát oldékonysága és penetrációja biológiai membránon át (139)

A zsiroldékonyság az egyik legfontosabb faktor, mely meghatározza a gyógyszer penetrációját a biológiai membránon keresztül. Munkám során a loteprednol etabonát és más szteroidok relatív zsiroldékonyságát vizsgáltam. Az eredményeket az 16. táblázat tartalmazza.

	egyenlet ¹	log K
LE	$\log K' = -0,046 X + 3,04$ (r=0.996)	3,04
HC17	$\log K' = -0,040 X + 2,34$ (r=0.996)	2,34
DEX	$\log K' = -0,050 X + 2,19$ (r=0.992)	2,19
HC	$\log K' = -0,055 X + 1,95$ (r=0.994)	1,95

$$^1 \log K' = \log[(t_1 - t_0)/t_0]$$

LE: loteprednol etabonát; **HC17:** hydrocortison-17-valerát; **DEX:** dexamethason; **HC:** hydrocortison

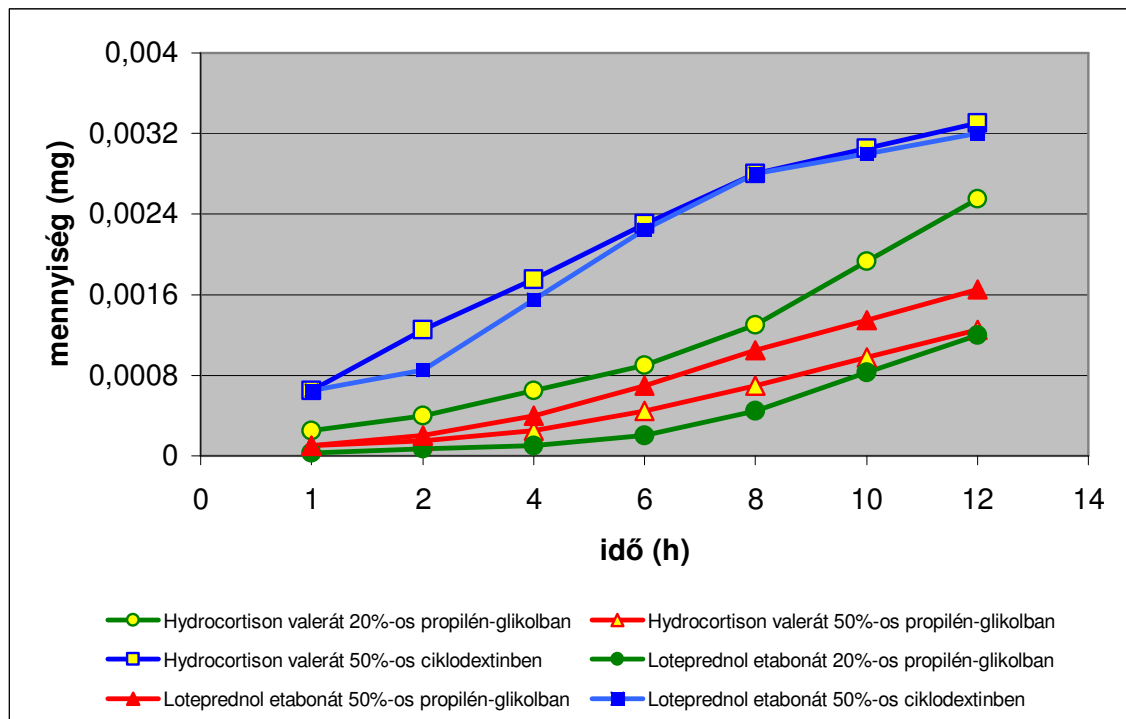
X: acetonitril százaléka (20%-60%), **r:** a korrelációs koeficiens az illesztett egyenes esetén (r > 0.9 esetében az illeszkedés nagyon jó, a logK meghatározott konstans pontos).

16. táblázat

A loteprednol etabonát és egyéb szteroidok zsíroldékonysága

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 vizsgát szerek döntő többsége átjutott a membránon. Ennek időfüggését a 11. ábra mutatja.



11. ábra
A penetráció mennyisége az idő függvényében a különféle vivőanyagokban

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 (11. ábra).

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 17. táblázat mutatja a vivőanyagok hatását a loteprednol etabonate és hydrocortison-17-valerát átáramlására a hörcsög pofazacskóján keresztül.

Vivőanyag (%)	Áramlás± S.D. x 10 ⁻⁴ (mg/h/cm ²)	
	Loteprednol etabonát	Hydrocortison-17-valerát
20% PG /víz/ 2% MCB	2,28 ± 0,11	4,02 ± 0,11
50% PG /víz/ 2% MCB	2,22 ± 0,13	1,80 ± 0,08
50%HPBCD /víz/ 2% MCB	4,32 ± 0,11	4,10 ± 0,12

PG: propilén-glikol; **MCB:** myristoyl kolin bromid; **HPBCD:** 2-hidroxipropil-β-ciklodextrin

17. táblázat

A különböző vivőanyagok hatása a loteprednol etabonát és hydrocortison-17-valerát konstans átáramlására a hörcsög pofazacskóján

A loteprednol etabonát átjutási rátája in vitro kísérleteink során mind két vivőanyagot figyelembe véve a legmagasabb ciklodextrin használatkor 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 etabonáténak, míg 50%-os ciklodextrint használva a két szeré körülbelül megegyezett (17. ábra).

A vivőanyagoknak az oldékonyságra gyakorolt hatását a 18. táblázat tartalmazza.

Vivőanyag (%)	Oldékonyság (mg/mL)	
	Loteprednol etabonát	Hydrocortisone-17-valerát
Víz	0,0005	0,039
2% MCB /víz/	0,180	4,606
20% PG /víz/	0,002	0,067
20% PG /víz/ 2% MCB	0,186	4,587
50% PG /víz/	0,037	0,876
50% PG /víz/ 2% MCB	0,187	5,130
50% HPBCD /víz/	1,227	22,491
50% HPBCD /víz/ 2% MCB	1,034	13,895

PG: propilénglikol; MCB: myristoyl kolin bromid; HPBCD: 2-hidroxipropil- β -ciklodextrin

18. táblázat

A különféle vivőanyagok hatása a loteprednol etabonát és hydrocortison-17-valerát oldékonyságára

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

A propilénglikol rendszerben az oldékonyság mindkét szer esetében megduplázható, ha a 20% -ról 50% -ra emeltük a propilénglikol koncentrációját, s még jelentősebben fokozható volt, ha a propilénglikolt 50 %-os 2 hidroxipropil- β -ciklodextrinnel cseréltük fel. Így az oldékonyság loteprednol etabonát estében 33-szorosára, míg hydrocortison-17-valerát estében 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 (19. táblázat).

Vivőanyag (%)	Permeabilitási koeficiens \pm S.D. $\times 10^{-4}$ (cm/h)	
	Loteprednol etabonát	Hydrocortisone-17-valerate
20% PG /víz/ 2% MCB	12.09 \pm 0.59	0.88 \pm 0.02
50% PG /víz/ 2% MCB	11.89 \pm 0.70	0.35 \pm 0.02
50% HPBCD /víz/ 2% MCB	4.18 \pm 0.11	0.30 \pm 0.01

PG: propilénglikol; **MCB:** myristoyl kolin Bromid; **HPBCD:** 2-hidroxi-propil- β -ciklodextrin

19. táblázat

A loteprednol etabonát és hydrocortison-17-valerát permeabilitási aktivitása hörsög pofazacskó membránján

Ez az eredmény összefüggésben van az anyag zsíroldekonyásával, 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.

6. Megbeszélés

Napjainkban az alkalmazott komplex tumorellenes 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 szájüregben több mint ötszáz féle baktérium él harmónikus egyensúlyban gombákkal, vírusokkal. A komplex tumorellenes kezelés ezt a kialakult, kiegyensúlyozott egységet bonthatja meg, és vezethet ahhoz, hogy egyes mikroorganizmusok szaporodásba kezdenek, s előbb lokálisan jelentkező, majd ezt követően disszeminált fertőzést hoznak létre. A csökkent védekező képesség miatt a szervezet egésze fogékonyabbá válik mind a bakteriális, mind a gombás vagy a vírusos fertőzésekkel szemben (140).

A patogének többnyire endogén forrásból származnak, ami a sérült immunitású betegek esetében gyakran a szájüreg (141). A szájüregi megbetegedések, az infekciók, a mukozitis, a xerosztómia és a vérzések háromszor olyan gyakoriak gyermekkorban, mint felnőttek esetén (50). Nehezíti az ellátást, hogy a korai orális infekció klinikai diagnózisa gyakorta nehéz a csökkent immunitás miatt elmaradó gyulladáshoz hasonló válaszok miatt (142), így az észrevétlen szájüregi lokális fertőzések hamar szisztémássá válhatnak.

Az immunosuppresszióban észlelt szeptikémiák 25-50%-ban orális eredetűek, melyeknek csaknem fele gomba infekció, de a fertőzés tényét, s a szervezet érintettségét gyakran csak a boncolások utáni vizsgálatok tisztázzák (143). Klinikai szempontból a neutropénia mértéke, tartama alapvetően meghatározza a patogén fertőzések valószínűségét és súlyosságát (144).

Tanulmányom során a vizsgált 30 betegből 23 esetében (76,6%) tapasztaltam neutropéniát, s a fertőzésre utaló klinikai és mikrobiológiai leletek is ezen betegcsoportból származtak. Míg a 7 enyhe neutropéniás lázas epizóddal nem rendelkező beteg esetében infekcióra utaló tünetet, mikrobiológiai változást az eredeti orális mikroflórában kimutatni nem lehetett, 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 ösztör olyan gyakori volt mint a bakteriális.

A gombák az egészséges szájüregben is megtalálhatók a populáció mintegy 30 - 40%-ában, de ezek intakt mukóza és immunitás esetén megbetegedést nem okoznak (145). Maga a szájüregi vegyes baktérium flóra is gátolja a gombák elszaporodást (146). A gombafertőzés veszélyét növeli azonban, hogy a citosztatikus terápia szelektív változást idéz elő a normál szájflóra összetételében, a baktériumok számának csökkenésével nőhet a különböző gombafajok aránya (147). Az egyes tumor ellen alkalmazott szerek baktericid hatása jól ismert, mint például a daunorubicin esetében, ami hat a *S. mutans* szaporodására, s drasztikusan gátolja azt (48).

Nemcsak a citosztatikumok, de a fertőzések kivédésére és kontrollálására profilaktikusan alkalmazott széles spektrumú antibiotikumok is visszaszorítják a gram negatív baktériumokat, s ezzel utat nyitnak a szájüregi gombák elszaporodásának (149). A helyi gombás fertőzések kialakulására és később szisztémássá válására a hosszantartó antibiotikum terápia mellett a kortikoszteroidok adása is lehetőséget teremt (150, 151).

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 posztkonsolidációs 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 (48). Az orális mukozitisz a kemoterápia jelentős mellékhatása. Számos tényező határozhatja meg a szájüregi problémák kialakulásának frekvenciáját és súlyosságát. A vérképző rendszeri malignitás (leukémia, limfóma) nagyobb rizikótényező, mint a szolid tumorok (kivéve a fej-nyaki daganatokat) (152). Sonis szerint a leukémiás betegek több mint kétharmadában, a non-Hodgkin limfómás betegek egyharmadában jelentkezik orális szövődmény, ami az antileukémiás, antilimfómás kezelésnek tudható be (153). Vizsgálataink során nem tudtunk az alapbetegség, a mukozitisz megjelenése és a fertőzés kialakulása között szignifikáns összefüggést felfedezni. Valószínűsíthetően azért, mert az indukciós fázisban alkalmazott citosztatikumok a gyermekek esetében egyaránt hatással voltak a nyálkahártyára, függetlenül attól, hogy milyen alapbetegség kezelésére indították azt.

A mukozitisz kialakulása nemcsak az alkalmazott terápiával, de a neutropéniával is összefüggésben lehet. Waterfield szerint, ha a kiindulási neutrofil szám $4\,000/\mu\text{L}$ alatti, nagyobb százalékban alakul ki nyálkahártya elváltozás (154) s ez az eredmény részben magyarázza azt a megfigyelést is, hogy malignus hematológiai megbetegedésekben miért gyakoribb a mukozitisz.

Vizsgálataink során a súlyos neutropéniás betegcsoport 72,7%-ánál, míg a közép-súlyos neutropéniások esetén 25%-ban jelentkezett a nyálkahártya megbetegedése.

Jelentős különbség van az egyes kemoterápiás szerek esetében a mukozitisz megjelenése között. A Methotrexat és Adriamycin sokkal stomatotoxikusabb mint például a Cyclophosphamid. Kombinációban alkalmazva a szereket megnövekszik a mukozitisz kialakulásának veszélye (155). Az irradációval együttesen alkalmazott tumorelles szerek még jobban növelik a nyálkahártya degradációjának esélyét. A vizsgált betegcsoport komplex terápiában részesült, így érthető, hogy viszonylag nagy százalékban észlelhattük a mukozitisz kialakulását.

A kemoterápiás szerek hatására kialakuló mukozitisz jellemzően nem tapasztalható a keményszájpadon, csak a mozgatható nyálkahártyán jelenik meg, szemben a csak irradáció által kiváltott nyálkahártya lézióval. A keményszájpadon megjelenő nyálkahártya degradáció valószínűsíthetően nem a kemoterápiának, hanem már a megjelenő fertőzéseknek tulajdonítható (156, 157). Az esetünkben észlelt mukozitisz végső soron az alkalmazott szerek szöveti toxicitásának, a myeloszuppresszió mértékének és a fertőzött orális környezetnek a komplex egymásrahatására alakult ki (54). Sonis szerint a kötőszöveti gyulladás stimulálja a proinflammatorikus citokineket és ezek szöveti szétesést okoznak. A citokint expresszáló gyulladásos sejtek mennyiségének csúcspontja a mukozitisz legsúlyosabb stádiumának kialakulás előtti napján mérhető. (A tumornekrozis faktor-alfa és interleukin (IL)-1 szintje korrelál a mukozitisz súlyosságával) (158). Ezidáig az elfogadott nézet az volt, hogy mukozitisz során csak az epitélium érintett, de úgy tűnik, hogy a lobos folyamat a szubmukóza sejtjeit is károsítja (159). Az, hogy azonos behatásra más-más súlyosságú mukozitisz alakul ki, felveti annak a lehetőségét, hogy az egyénre jellemző genetikai faktorok is meghatározóak lehetnek (160), mint ahogyan azonos terápia mellett hét esetben nem találtunk sem neutropéniát, sem nyálkahártya érintettséget a kezelésekk alatt.

Carl szerint kemoterápiát követően a betegek 40%-ában, irradáció hatására a

páciensek 80%-ában biztosan jelentkezik orális mukozitisz (161). A mukozitisz az alkalmazott szerek direkt toxikus hatása a magas turnovervel rendelkező nyálkahártya sejteire, ugyanis ezek a szerek gátolják a bazális sejtek regenerációs képességét, így az elvékonyodik, és fogékonyá válik a fertőzéssel szemben (161). Nem minden tumorelles kezelésben részesült beteg esetében azonos az orális komplikációk kialakulásának veszélye, az életkornak ebben szerepe lehet, mert fiatal páciensek esetében gyakrabban figyelhető meg. Gyermekkorban az orális komplikációk megjelenésének gyakorisága növekszik (162). Guggenheimer szerint ez valószínűsíti azt a megfigyelést, hogy minél gyorsabb a sejtek osztódási képessége, annál súlyosabb a kemoterápia bazális epitéliumra kifejtett hatása (55). Ez is magyarázata lehet annak, hogy fiatal betegcsoportokban nagy százalékban jelentkezett nyálkahártya elváltozás, különösen a súlyos neutropéniás állapotban lévőknél (8/11 azaz 72,7%). Bár az életkor és a mukozitisz megjelenése között nem találtunk szignifikáns összefüggést, a tendencia erre utalt.

A tumorelles kezelés közben kialakuló szájszárazság is jelentős tényező a mukozitisz és a fertőzések kialakulásában (68). A nyálmenyiség csökkenésének hatására a mukóza kiszárad, sebezhetőbbé válik. A nyálmenyiség megkevesedése miatt elmarad a nyál mosó hatása, ami kedvez a mikroorganizmusok felszaporodásának.

Felmérésünk során a közép súlyos 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 mikrobiológai 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.

Míg az 1980-as években a gombafertőzések 70-78%-áért a *C. albicans* volt felelős (163), addig az 1990-es években már csak azok 56-57%-áért (164). Az utóbbi

évtizedben a *C. albicans* mellett a non-*albicans*ok, úgymint a *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae* megjelenése okozza a legtöbb szövődményt (165). Néhány leukémia centrumban a *C. albicans* helyett a *C. tropicalis* megjelenése a felelős a disszeminált fertőzések jelentős részéért. A *C. tropicalis* az anitimidikumokkal szemben kevésbé érzékeny (166). Megfigyelések szerint a *C. tropicalis* gyakrabban jelenik meg akut leukémiában, súlyos neutropéniában és csontvelő transzplantáltak esetében (167). A *C. krusei* és *C. glabrata* kolonizációért és fertőzésért is valószínűsíthetően a flukonazol profilaxis okolható (168, 169, 170). A *C. glabrata* úgy tűnik, inkább az idősebb korúak megbetegedése (171).

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 (172). Kisebb beteganyagon végzett tanulmányok, amelyekben a vizsgált betegcsoport rendre 42, 26, illetve 26 leukémiás és limfomás betegből állt, az általunk is tapasztalt eredményre jutottak. (173, 174, 175).

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 (176). 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 (174 és 175). Az irodalomban nem talákoztunk olyan közleménnyel, mely a *C. sake* kolonizációját írta volna le, valószínűsíthetően ez nozokomiális eredetű fertőzés lehetett.

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 (175). Ehhez hasonlóan egy korábbi tanulmány 21%-ban talált leukémiás gyermekek esetében gombafertőzöttségre utaló klinikai jeleket, magasabb számú pozitív tenyésztési eredmény mellett (177). 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.

Kumar (178) 91 malignus elváltozásban szenvedő gyermeket vizsgált. A vizsgált

betegcsoport 71,4%-ában akut limfoblasztos leukémia volt az alapbetegség, és az átlagos neutrofil szám 1000 sejt/mm^3 alatt maradt. A *C. albicans*-t találta a domináns patogénnek (58,6%), melyet 34,5%-ban a *C. tropicalis* és 6,8%-ban a *C. krusei* követett. A betegek 42,3%-ának volt pszeudomembránózus candidózisa, s egy esetben, egyidejűleg a szájüregi gombás fertőzéssel, candiduriát is talált. A baktériumok közül *Staphylococcus aureus*, *Escherichia Coli*-t mutatott ki a véráramban. Észlelései eltérnek saját eredményinkhez képest, amennyiben az általunk tapasztalt *C. albicans* megjelenés (86,8%) meghaladja, a non-*albicans* arány (15,5%) elmarad az általa közöltekéhez képest.

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.

Hughes szerint fungémia 0-6% ban jelentkezik gyermekonkológiai beteganyagban (179). A hosszantartó neutropénia (több mint hét nap $0,5 \times 10^9/L$ alatti neutrofil számmal), a hosszantartó antibiotikus kezelés hatására egyre nagyobb teret nyernek a *Candida* és *Aspergillus* fertőzések, de nem lebecsülendő a non-*albicansok* szerepe sem, különösen azért, mert ezek az azol típusú antimikotikumokkal szemben rezisztensek (180, 181).

Az elmúlt évtizedekben a gram pozitív baktériumok száma emelkedést mutat, míg a gram negatívok kissé csökkenő számban vesznek részt a fertőzés kialakulásában. Feltételezhetően számos faktor befolyásolja ezt a tendenciát, de a valódi ok nem ismert. A profilaktikusan/empirikusan alkalmazott antibiotikumok használata elsősorban a gram negatív baktériumok számát redukálja, főképp a streptococcusok száma növekszik. Az enterobaktériumok, mint gram negatív baktériumok jelentősége azonban megmaradt. Egy tanulmány szerint gyermekek esetében szignifikánsan több a streptococcus bakterémia mint felnőttek esetében, míg a gram negatív fertőzések azonos gyakoriságot mutatnak (182).

Eredményeink szerint gomba (*C. albicans*) egy (3,3%), baktérium 13 vérmintában (56,5%) volt kimutatható. Nyolc beteg (34,7%) (2 közepsúlyos és 6 súlyos neutropéniás állapotban) mutatta a septicémia klinikai jeleit, melyet a mikrobiológiai vizsgálat alátámasztott.

Mindezek arra utalnak, hogy az infekció komoly veszélyt jelenthet a komplex

tumorelles terápiaiban részesülő gyermekek esetén. A szájüregnek, mint fertőző forrásának kiemelkedő szerepe lehet. Éppen ezért szükséges a tumorelles kezelés megkezdése előtt a helyi fertőzéseket eliminálni, a bakteriális reservoirként működő fertőzött inyasakokat és pulpális betegségeket megszüntetni. Kezelés közben, amikor a szájszárazság, fájdalom, vérzés miatt csökken a szájhygiéné, ugyanakkor kifejezettebb a fertőző mikroorganizmusokat tartalmazó plakk felhamozódás, a professzionális szájhygiéné mellett öblögetők használatával lehet védekezni.

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.

A helyi szájüregi fertőzések csökkentésére a chlorhexidines öblögetőket jónak találták. Anil szerint a chlorhexidin szignifikánsan redukálja a *Candida* számot azáltal, hogy csökkenti a bukkális sejtekhez való tapadását (183). A *Candida* felületi, illetve sejtekhez való tapadása komplex folyamat, melyben jelentős szerepet játszik a kórokozó sejteinek hidrofób volta. A hidrofób gombák virulensebbek, mint a hidrofilek (184).

A mucositis gyógyítása elengedhetetlen a beteg életminőségének javítása és a fertőzések kivédése érdekében, azonban az alkalmazandó kezelésben, vagy a tünetek csökkentésben nincs egységes szemlélet. Sokféle terápiás lehetőséget javasoltak, mint öblögetők, antibiotikumok adása, jegelés, prednizolon vagy prosztoglandin adása (185). Úgy tűnik azonban, hogy a garnulocita macrofág kolonizáció stimuláló faktor, valamint a keratinocita növekedési faktor (palifermin, Amgen) kecsegtet a legjobb terápiás eredménnyel (186).

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 (1, 187, 188). Eredményeiket vizsgálva megállapíthatjuk, hogy betegek 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 amelo- 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 (189).

Állatkísérletek már korábban is igazolták, hogy a kemoterápiában használt szerek kvantitatív és kvalitatív elváltozásokat okoznak a dentális szövetekben (190). A Vincristin, az Actinomycin, a Cyclophosphamid megzavarja az odontogenezist, amelyeknek következtében a gyökerek hosszfejlődése megakad, az apexek korán záródnak. Mindemellett az amelogenezis is zavarttá válik, s ez hipomineralizált zománc kialakulását eredményezi (191, 192). A kemoterápia mellett alkalmazott sugárkezelés tovább növeli a fogfejlődési rendellenességek kialakulásának rizikóját. Leggyakrabban a zománcan fehér/krémszínű opacitás jelentkezik, melyet gyakoriságban a sárga/barna elszíneződés követ (33, 39). A dentális ívekre irányítva már csekély dózisu besugárzás is (0,72 - 1,22 Gy) enyhe zománc-és gyökéri elváltozást okoz (192, 193, 194). A legsúlyosabb és legkiterjedtebb károsodásokat a hatéves, illetve hat év alatti gyermekek kezelése során tapasztalták (187), de hipoplázia, elszíneződés megjelenhet későbbi életkorokban is (73, 78).

Dentális és maxillofaciális elváltozások kialakulása az irradiált betegek 82%-ban kimutatható. A leggyakoribb eltérések az inkomplett kalcifikáció, kariesz, amelogenesis imperfecta, a megnagyobbodott pulpakamra. Bár a kemoterápia e kórformák kialakulását önmagában is okozhatja, számos szerző szerint az irradiáció a kemoterápiával együtt emeli a gyakoriságot (188).

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 kariesz 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 (59, 189, 195), 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 (49, 78, 196, 197). 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 extrakciókra 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 kezeléseket alatt fogyasztott kariogén diéta, a citosztatikum és irradiáció indukálta akut nyálkahártya elváltozások, a csökkent nyálfolyás 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 (198). 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 (76, 199). 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 erózióját eredményezi. Az erodált felszíneken szabaddá váló dentin felület, 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 további problémát jelenthet a megzavart kalcium-anyagcsere és ennek talaján kialakuló osteoporózis. A daganatellenes kezeléseket során használatos szerek, így a kortikoszteroidok, a Methotrexat, az Ifosfamid alkalmazása is

csonttritkulás kialakulásához vezethet. Maga a tumor is zavarhatja a csont mineralizációját. A zavart kalcium-anyagcsere a fogak, állcsontok esetében hipokalcifikáció, hipomineralizáció megjelenését eredményezheti (202, 203).

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 (204). 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 plakkképződést 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 fogazati iránti vágy kerül előtérbe, s ez összhangban van Brown és mts-i észlelésével, akik a hat-tízennyolc 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.

A tejfogazatban talált ellentmondásos eredmény, az, hogy a kontrollcsoportban a hiányzó fogfelszínnek száma meghaladja a beteg gyermekekénél tapasztaltakat, azzal magyarázható, hogy a fogváltás időszakában, gyakran egyszerűbb a kiterjedt, mély szuvaszággal rendelkező fogat eltávolítani, mint azt tömésel ellátni. A beteg gyermekek esetében sok kolléga tart a várható vérzékenységtől, így nem extrahálja ezeket a fogat, mondván, hogy előbb-utóbb úgyis váltásra kerül, ugyanakkor

tömést, a fog állapota miatt, nem tud behelyezni. Ezt jelzi a szignifikánsan kevesebb ellátott tejfogfelszín száma is. A szignifikánsan több karieszes fog a betegcsoportban pedig mutatja a rendszeres ellátás feltétlen szükségességét.

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

A rendszeres ellenőrzésünk alatt állt, krónikus lefolyású amegakariocitás trombocitopéniás gyermek kórlefolását éveken át módunkban volt nyomonkövetni. A gyermek konstitucionális törpenövése, zománcképzési és fejlődési zavara, enyhén pigmentált bőrelváltozása, terápia rezisztens amegakariocitás trombocitás purpurás tünetei felvetették a Fanconi anaemia lehetőségét, noha csontváz szerkezeti eltérést nem észleltünk. Citogenetikai vizsgálat során sem spontán, sem mitomicinnel indukált fokozott kromoszóma törékenységet, klonális aberrációt nem észleltünk, kariotipusa következetesen 46 XY-nak bizonyult. HLA-identikus csontvelő hiányában az átültetés nem jöhetett szóba. A gyermek hematológiai állapotának romlása, terápia rezisztens betegsége végül exitusba torkollott.

Fogászati szempontból a páciens fél évente ellenőriztük, különös tekintettel az előtörő maradó fogakra. Amennyiben arra szükség volt azt hasonló módon láttuk el. A végleges protetikai ellátás csak a maradó fogazat orthodontiai kezelése és a pulpakamrák beszűkülése után vált lehetségessé. A félévenkénti ellenőrzéssel, professzionális lokális fluor terápiával elértük, hogy újabb karieszes léziók megjelenését több év elteltével sem észleltünk. A beteg fogászati szempontból haláláig panaszmentessé vált, rágóképessége tökéletes volt.

Az alapbetegség és a gyulladással járó orális léziók szempontjából egyaránt kedvező, számos esetben mellőzhetetlen, kortikoszteroid készítmények nemkívánatos általános mellékhatásait bizonyos esetekben csökkenteni lokális alkalmazásuk.

A szájnyálkahártyán alkalmazható gyógyszerek felhasználása egyre szélesebb körű az orális medicinában. Nemcsak az orális, de az általános medicinában is, megnőtt a figyelem a szájnyálkahártya, mint potenciális alkalmazási (beviteli) terület iránt. Ez az út igen sok előnyt biztosít, különösen olyan anyagok esetében, ahol az elsődleges

metabolizációs helyet (máj) igyekeznek kikerülni, vagy olyan szereknél, amelyeknél a gastrointesztinális traktusban gyorsan bekövetkezik a bomlás. Az elgondolás nem új, a kardiovaszkuláris szerek közül a nitroglicerint volt az első, amelyet sublingualisan alkalmaztak 1877-ben, de 1944-ben már több gyógyszer hasonló adagolásáról számoltak be (207, 208). A szteroid vegyületek nyálkahártyán történő alkalmazása is régi múltra tekinthet vissza. A deoxikortikoszteroidokat propilénlikolban oldva, csepp formájában, 1946-ban már alkalmazták Addison kórban (209). Ez az alkalmazási mód sok előnnyel jár, így gyors a felszívódás, de tagadhatatlan hátrányai is vannak. Nem minden gyógyszer szívódik fel a kívánt mértékben, s egyes esetekben kifejezett irritációt okoz az alkalmazás helyén (210, 211).

A valóban hatékony adagolás és terápiás hatás elérése céljából pontosan ismerni kell azokat a tényezőket, melyek szerepet játszanak a felszívódásban. A szájnálkahártya olyan funkcionális egység, amely alapvetően barrier funkciót lát el, ami azonban nem kizárólagos, hiszen rendelkezik bizonyos –specifikus– áteresztő képességgel. A barrier integritása elsősorban a mukóza epiteliális komponenseinek érintetlenségén alapszik. Amennyiben az epitélium károsodott, nem tudja betölteni védő szerepét, és a lamina propria lép be, mint másodlagos védelmi rendszer. A nyálkahártya vérellátása igen gazdag. Gyors sejtosztódást, fehérje szintézist és katabolikus aktivitást mutat. A gyors sejtosztódás kapcsolatban van a fokozott nukleinsav és membrán lipid szintézissel. A bazál sejtek 3-4 nap alatt érik el a granuláris réteget, amely idő alatt a szárazanyag tartalmukat huszonkilencszeresére növelik. Ez olyan gyors fehérje szintézisre utal, mint ami például a pankreáznál tapasztalható. A kötőszövet sejtjeinek túrovere ezzel szemben lassú, a fehérje szintézise limitált (212).

A bukkális membrán, barrier funkcióját tekintve, bimolekuláris lipidréteggel modellezhető. A zsirtartalom 40%, a fehérje 50-60%. A membrán lipidek részben a foszfolipidek csoportjába tartoznak, s jelenlétük teszi a membránt relatíve impermeábilissá az ionok és poláros molekulák számára. A membrán fehérjék, amellet, hogy annak építőkövei, résztvesznek a transzport folyamatokban is. A szénhidrátok oligoszaharidok, amelyek kovalens kötéssel fehérjékhez kapcsolódva glikoproteineket, míg zsírokkal kötődve glikolipideket hoznak létre.

A régebbi nézet, miszerint a lipidek bimolekuláris réteget képeznek, melyet minden oldalról egyrétegű fehérje borít, ma már nem állja meg a helyét (213). Mai felfogás szerint a biológiai membrán dinamikus - foszfolipid, fehérje, glikoprotein és glikolipid - mozaiknak tekinthető (214). A proteinek, a glikoproteinek és glikolipidek

ebben a matrixban foglalnak helyet, a hidrophil csoportok fordulnak a membrán felszín felé, a hidrofób csoportok a membrán belsejének irányába rendeződnek.

Kísérleteinkhez hörcsög pofazacskót választottunk. Ezek az állatok könnyen beszerezhetők, tartásuk viszonylag egyszerű és olcsó, a pofazacskó sérülésmentes kivétele nem okoz gondot, s relatíve nagy nyálkahártya felszint biztosít a diffúziós cella számára. Az egyik elsődleges probléma ezeknél a kísérleteknél a megfelelő eszköz megválasztása, melyet nagymértékben meghatároz a rendelkezésre álló membrán nagysága. A nagyobb diffúziós területű cellák elkészítése és beszerezhetősége jobb, de az eltávolítható és vizsgálatokra felhasznált nyálkahártya nagysága limitált, így kisebb területű cellára van szükség. A cellák terület csökkentésének az analitikai kimutathatóság szab határt. Az eredmények értékelhetősége alapján úgy véljük, hogy az általunk használt eszköz optimálisnak bizonyult a viszonylag nagy felszint biztosító hörcsög pofazacskójához. Előnyként számít még, hogy a pofazacskó szoros hasonlóságot mutat a humán nyálkahártya szerkezetével.

A membrán tulajdonságain kívül az átjutást a gyógyszer lipid oldékonysága, a molekula töltése, a molekula nagysága és formája határozza meg. Az átjutás, amelynek főbb lépései az abszorpció, a diffúzió és a deszorpció, az a folyamat, melyben a gyógyszer molekula az adagolás helyétől a szöveteken keresztül a véráramba érkezik. Ez a folyamat biológiai membránokon és/vagy összetett sejtrétegeken történő áthaladást feltételez, amelyhez elengedhetetlen valamilyen fokú lipid oldékonyság. A keratinizált epitéliumon az anyagok lassabban szívódnak fel mint az egyszerű laphámon és a kis molekulák könnyebben, mint a nagyok (215). Kísérleti eredmények ugyanakkor arra is rámutatnak, hogy ezek az általános szabályok nem minden esetben érvényesülnek. Például a dextrans, melynek molekulásúlya nagy, minden nehézség nélkül átjut a nyúl nem keratinizált mukózáján, a torna peroxidáz, melynek molekulásúlya kisebb, nem tud áthatolni (216, 217). Ugyanez vonatkozik az albuminra, a transferrinre (218, 219) és az endoxinra (220), amelyeknek nagy molekulásúlyából következően az volna várható, hogy nem jutnak át a membránon. Ehelyett igen könnyedén áthaladnak a membránokon. Az viszont egyértelmű és érthető, a membrán szerkezetéből következően, hogy azok az anyagok melyek lipid oldékonyak különösebb nehézség nélkül fel tudnak szívódni (221).

A lipid oldékonyságra a víz és szerves oldószer közötti megoszlási koefficiens jellemző. Egyes anyagok a pH függvényében disszociált vagy disszociálatlan állapotban vannak jelen. Az ionizáltság mértéke befolyásolja a lipid oldékonyságot (222). Az is

ismert tény, hogy még könnyebben jutnak át azok az anyagok, amelyeknek mind a víz mind a lipid oldékonysága jó (223). A zsíroidékony molekulák egyszerű diffúzióval is képesek áthaladni a membránon (224). Az alkalmazott oldószer vagy vivőanyag a – fentiek alapján - befolyásolja a hatóanyag penetrációját. Teljesen más, ha csupán víz az oldószer és hidratálja a nyálkahártya felszínét, vagy olyan anyagot alkalmazunk, amely esetleg irritálja vagy roncsolja azt (225).

A természetes szteroidok membránon való átjutása jó. Ugyanez tapasztalható bizonyos, de nem minden, szintetikus szteroidnál (226). A stratum corneumon történő szteroid átjutást többen tanulmányozták, s bár tudott, hogy a bőr és a keratinizált orális nyálkahártya sok esetben hasonlóságot mutat, kérdéses, hogy nem keratinizált membrán esetén hogyan viselkedik és milyen szöveti eloszlást mutat a szteroid (227). Addy vizsgálati mutattak rá arra, hogy az idő függvényében szignifikánsan nő a szövetben a szteroid tartalom. Autoradiográfiai vizsgálatok szerint a felszívódott gyógyszer az epitélium és a kötőszöveti határon halmozódik fel. A bejutott mennyiséget az alkalmazott koncentráció befolyásolja (228).

Az eddig említett jó felszívódó képesség, a lokális alkalmazás, mely elkerüli a máj bontó enzimeinek korai érvényesülését, magyarázzák, hogy a kortikoszteroidoknak igen széles felhasználási területe van a szájnálkahártyabetegségek gyógyításában.

A szteroidok jó felszívódó képességért a C17 helyen az eszterifikálás is felelőssé tehető, tovább javítja ezt a tulajdonságot, ha a C20 vagy C21-es pozícióban klór helyettesíti a hidroxil csoportot. A „University of Florida Drug Design and Delivery” részlegén kifejlesztett loteprednol etabonate molekula szintén tartalmaz klórt. Ugyanakkor a C1-2 szénatomok között kettős kötéssel rendelkezik, mely csökkenti a mineralokortikoid hatást.

Egyik vivőanyagként a bőrgyógyászatban igen régóta elterjedt és számos kozmetikum alapjául szolgáló propilénglikolt választottuk, bár tudott, hogy ebben az anyagban a gyógyszer penetrációja meglehetősen lassú a stratum cornumon keresztül (229). Másik anyagként a ciklodextrint használtuk kedvező tulajdonságai miatt. Nagyon sok anyag igen nehezen oldódik vízben, különösen az organikus anyagokról, peptidekről és proteinekről tudott, hogy gyakran oldhatatlanok, vagy vizes közegben gyorsan bomlanak. Az oldékonyságot a ciklodextrin nagymértékben növeli (230), ugyanakkor emeli a kémiai stabilitást és biofelhasználhatóságot is (231, 232, 233). A ciklodextrin ciklikus, nem redukálódó glukóz oligomer, melyet a molekulában lévő 1,4-kötésű cukor egységek száma szerint osztályozunk. Hat, hét, és nyolc (α , β , γ) egység

alkothat kúp alakú szerkezetet, melynél a hidroxil csoportok kifelé orientálódnak (234). A szűkebb vég az elsődleges hidroxil csoportokat, míg a szélesebb rész a másodlagosakat tartalmazza. Ez az elrendeződés teszi a ciklodextrint hidrofíllé. A másodlagos hidroxil csoportok hidrogénkötéssel stabilizáló erőt fejtenek ki (235). Igen fontos, hogy a ciklodextrin kúp belseje hidrofób a vázon lévő szénatomoknak és oxigénnek köszönhetően, melyek a kúp belsejét végig borítják. Ez a felépítés lipoidális, mely oldhatóvá teszi a nem poláros anyagokat. Az egész tekintve a ciklodextrin vízoldékony óriás molekula, mely reverzibilis komplexet képes alkotni egy rossz vízoldékonyságú molekulával. Az is bizonyított, hogy képes szteroidokkal is gyorsan oldódó formát képezni (236, 237).

In vitro eredményeink azt támasztják alá, hogy a vivőanyagként alkalmazott szerekben a szteroid képes áthaladni a membránon. A propilén-glikol rendszerben ez az átjutás lassúbb, mint a ciklodextrint alkalmazva, ami elsősorban annak köszönhető, hogy hidroxil csoportjai miatt ez a vivőanyag eléggé poláros. Az abszorpció ráta in vitro kísérleteink során - mindkét rendszert figyelembe véve - a legmagasabb ciklodextrin esetén, ezt követi a 20%-os propilén-glikol, majd az 50%-os propilén-glikol. Ugyanez vonatkozik a vizsgált membránra vonatkoztatott permeabilitási koefficiensre is. A két vizsgált hatóanyag között (loteprednol etabonát, hydrocortison-17-valerát) jelentős eltérés nincs. A különböző koncentrációjú propilén-glikolban oldott hydrocortison-17-valerát értékei, ha nem is egyezést, de hasonló tendenciát mutatnak az irodalmi adatokkal (238). A „soft” szteroidot újdonsága miatt irodalmi adatokkal nem tudjuk összevetni.

A zsíroldékonyság az egyik legfontosabb faktor, mely meghatározza a gyógyszer penetrációját a biológiai membránon keresztül. Az orális mukózan történő felszívódás és átjutás mind in vivo (239, 240) mind in vitro (241), 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 vivőanyag 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 gyulladós, ulceratív elváltozások korai kezelésében is.

Az Amerikai Egyesült Államokban ösztöndíjasként töltött esztendő sajnos rövid volt a fogászatban alkalmazható gyógyszer kifejlesztésére. Munkatársaim azonban eredményeimet felhasználva a szert tovább fejlesztették, s 1999 óta a Merk indexben jegyzett hivatalos szemészeti készítmény lett (242).

7. 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 kontrolokéval. 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 rendellenességes és gyökéri fejlődésében zavart fogaké.

A loteprednol etabonate terápia 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 propilénlikol és 2-hidroxiropil- β -ciklodextrin vivőanyag és myristoil kolin bromid penetrációt fokozó szer együttes alkalmazásával nagymértékben javítható. Penetrációs képességét in vitro vizsgáltam, modellként hörcsög pofzacskó-nyálkahártyát és diffúziós cellát használva. A loteprednol etabonate „steady state flux”-át (konstans áramlás/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% propilénlikolt vagy 50% ciklodextrin használtam együtt a myristol kolin bromiddal, s ez a penetrációs aktivitás meghaladta a hydrocortison-17-valerátét.

8. Új megállapítások

1. Az észak-kelet magyarországi régióban elsőként vizsgáltam meg a gyermekkori rosszindulatú betegségek gyógyításában alkalmazott komplex terápia hatását a 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 kiindulópontja 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 alapterbetegséggel kezelt gyermekek dentális és orális státusza szignifikánsan rosszabb, mint egészséges társaiké.
 - Ez elsősorban a maradófogazatot érinti, de jelentős az eltérés a megbetegedett tejfogfelszínnek 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 az ITP-s 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 propilénglikol vivőanyagot (myristoyl kolin bromid jelenlétében) alkalmazva kedvező felszívódási tulajdonságokkal rendelkezik.
- A vizsgált „soft” szteroid (loteprednol etabonát) zsiroldékonysága 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.

9. 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.

Oral and dental health of immunocompromised children

Prevention and treatment options

Changes in oral health and microbiological conditions were investigated in children during anticancer treatment. The study consisted of thirty consecutive patients with malignant disease who were assessed for infections, especially *Candida* and bacteria during myeloimmunosuppressive therapy. Cultures were taken at baseline, at hematological nadir and at hematological recovery. Patients with moderate to severe neutropenic episodes had a greater frequency of oral ulcerations, as well as occurrence of Candidosis. In addition, there was an increased incidence of fungemia and bacteremia with septic signs and symptoms. *Candida albicans* was by far the predominant yeast isolated. Non *albicans* species developed in only the severely neutropenic patients. Neutropenia, the use of broad-spectrum antimicrobial agents and steroids were implicated as risk factors in the development of infections.

Oral health and disturbances in dental development were studied in 45 long-term survivors after antineoplastic therapy compared that to healthy individuals. The results showed that children with malignant diseases previously treated with chemoradiation exhibited a wider range of disorders in the oral cavity, an increased caries experience, and a significantly higher number of extracted teeth. Teeth affected by disturbances in enamel mineralization and root development could be found in a significant amount of cases of children cured from cancer as compared to the healthy controls.

Loteprednol etabonate is an active “soft” steroid preparation with an anti-inflammatory potency similar to that of other conventional steroids, but associated with fewer side effects. The investigated compound proved more lipophilic than other steroids examined. The solubility of loteprednol etabonate in aqueous solution was low, but could be increased by the addition of solubilizing agents such as propylene glycol and 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin together with myristoyl cholin bromide. The permeability studies were carried out in vitro using hamster cheek pouch and diffusion cells as a model to compare the total diffusion. The steady state flux and the permeability coefficient of loteprednol etabonate and hydrocortisone-17-valerate were determined in various vehicle systems mentioned above. The results indicated that in the presence of 2% myristoyl cholin bromide, as a permeation enhancer, when 50% propylene glycol or 50% 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin were used as vehicles, loteprednol etabonate exhibited a higher penetration activity through hamster cheek pouch than hydrocortisone-17-valerate.

10. Irodalomjegyzék

1. Magyarosy E. A gyermekkori akut limfoblasztos leukaemia kezelésében elért hazai eredmények. Magyar Onkológia 2000; 44: 255-259.
2. Jakab Z, Balogh E, Kiss C, et al. Epidemiologic studies in a population-based childhood cancer registry in North-East Hungary. Med Pediatr Oncol 2002; 38: 338-44.
3. Hoffbrandt AV, Pettit JE (eds). A klinikai hematológia alapjai. Springer Hungarica Kiadó, Budapest 1997.
4. Dunn NL, Russell EC, Maurer HM. An update in pediatric oncology. Pediatric Dent 1990; 12: 10-19.
5. Kiss C. Vértképzőszervi és rosszindulatú daganatos betegségek. In: Boda Z, Bakó Gy: Klinikai Alapismeretek Medicina Kiadó, Budapest, 2001; pp: 511- 544.
6. Kopper L, Jeney A. Onkológia a géntől a betegágyig. Medicina Könyvkiadó RT, Budapest, 2002; pp: 223-225.
7. Jeney A, Kralovánszky J. Onkofarmakológia, Medicina Könyvkiadó Rt, Budapest, 2005; p: 606
8. Mc Kenna SJ. Leukemia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 2000; 89: 137-139.
9. Kiss C, Kovács G, Garami M, Szegedi I et al. Gyermekkori rosszindulatú daganatos megbetegedések in: Szántó J (ed). Klinikai Onkológia a gyakorlatban. Medicina Könyvkiadó Rt, Budapest, 2005; pp: 421-448.
10. Sonkodi I. Orális Medicina, Semmelweis Kiadó, Budapest, 1993; pp: 179-182.
11. Rees TD. Periodontal Considerations in the management of the Cancer Patient. J Periodontol 1997; 68: 791-801.
12. Sonkodi I. Leukémiák. In: Sonkodi I (ed): Orális Medicina. Semmelweis Kiadó, Budapest, 1996; pp: 187-189.
13. Ternér K. A leukaemia szájtünetei. In: Ternér K.(ed): Stomatológia. Springer Hungarica Kiadó, Budapest, 1993; pp: 74-75.
14. Suba Zs. A vérképző rendszer betegségeinek szájüregi leletei. In: Suba Zs.(ed): A szájüreg klinikai pathológiája. Medicina Kiadó, Budapest, 1999; pp: 188-200.
15. Rényi I. A gyermekkori daganatok kezelése. In: Kopper L, Jeney A.(eds): Onkológia a géntől a betegágyig. Medicina Kiadó RT, Budapest, 2002, pp: 319-328.
16. Kovács G. Gyermekkori leukémiák, lymphomák. In: Jeney A, Kralovánszky

- J.(eds): Onkofarmakológiai, Medicina Könyvkiadó Rt, Budapest 2005, pp: 611-613.
17. Scully C, Mac Farlene TW. Orofacial manifestation of childhood malignancy: clinical and microbiological findings during remission. *J Dent Child* 1983; 180: 121-125.
 18. Fayle SA, Curzon MEJ. Oral complications in pediatric oncology patients. *Pediatric Dent* 1991; 13: 289-294.
 19. Sallay K. A vérképzőszervek betegségeinek szájtünetei. In: Sallay K.(ed): Szájbetegségek, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1984, pp: 217-221.
 20. Decsi T. Daganatos betegségek gyermekkorban. In: Decsi T (ed). Fejezetek a gyermekgyógyászatból fogorvostanhallgatók számára. Gyermekgyógyászati Klinika Kiadó, POTE, 1996; pp: 121-130.
 21. Babosa M, Somogyi Gy, Horváth P, et al. A gyermekkori akut lymphoid leukaemiák konszolidációs és fenntartó terápiájának követése. *Gyermekgyógyászat* 1990; 41: 237-249.
 22. Kocsis B, Horváth Á, Kálmánchey R, et al. Korai sugárhatás vizsgálata koponyabesugárzásban részesült akut lymphoid leukaemiás gyermekeknél. *Gyermekgyógyászat* 1990; 41: 477-479.
 23. Ried H, Zietz H, Jaffe N. Late effects of cancer treatment in children. *Pediatric Dent* 1995; 17: 273-283.
 24. Koll BS, Brown AE. The changing epidemiology of infections at cancer hospitals. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (suppl): S322-328.
 25. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococci *Am J Med* 1997; 102: 284-293.
 26. Bodey G, Buelmann B, Duguid W et al. Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 99-109.
 27. Whimbey E, Englung JA, Couch RB. Community respiratory virus infections in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med* 1997; 102: 10-18.
 28. Simon Gy, Török I. Gombás betegségek laboratóriumi diagnosztikája és terápiája. Dermato-és nyálkahártya mikózisok klinikuma. Kornétás Kiadó, Budapest, 1998; pp: 15-19.
 29. Brooks GF, Buttell JS, Onston LN (eds.). *Medical microbiology*, Prentice-Hall International, London, 1995; pp: 342-445.
 30. Fotos PG, Hellenstein JW. Candida and candidosis epidemiology, diagnosis, and therapeutic management. *Dent Clin North Am* 1992; 36: 857-878.

31. Bán É (ed.) *Infectológiai. Fertőzések kórképek a klinikai gyakorlatban.* Springer Hungarica Kiadó, Budapest, 1992.
32. James J, Corrigan J. A vér betegségei. In: Behrman RE, Kliegmen RM, Nelson WE, Vaughan III.VC.(eds): *Gyermekgyógyászat tankönyve* Melania Kiadó, Budapest, 1995; pp: 1262-1272.
33. de Pauw BE, Meunier F. The challenge of invasive fungal infection *Chemotherapy* 1996; 45: 1-14.
34. Gergely L. Általános-Részletes mikológia. In: Gergely L.(ed): *Orvosi Mikrobiológia*, Semelweis Kiadó, Budapest, 1999; pp: 471-510.
35. Williamson DW, Potts AJC, Wilson MJ, et al. Characterisation of the inflammatory cell infiltrate in chronic hyperplastic candidosis of the oral mucosa *J Oral Pathol* 1977; 26: 83-89.
36. Holmstrup P, Axell T. Classification and clinical manifestations of oral yeast infections *Acta Odontol Scand* 1990; 48: 57-59.
37. Flaitz MC, Hicks JM Oral candidiasis in children with immune suppression: Clinical appearance and therapeutic considerations *J Dent Child* 1999; 15: 161-166.
38. Rosen GP, Nielsen K, Glenn S, et al. Invasive fungal infection in pediatric oncology patients: 11-year experience at single institution *Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 135-140.
39. Roseff SA, Sugar AM. Oral and esophageal candidiasis. In: Bodey GP.(ed): *Candidiasis: pathogenesis, diagnosis and treatment* 2nd ed. New York: Raven 1993; pp: 185-203.
40. Bodey GP, Sobel JD. Lower gastrointestinal candidiasis in: Bodey GP.(ed) *Candidiasis: pathogenesis, diagnosis and treatment* 2nd edn. New York: Raven, 1993; pp: 205-223.
41. Sobel J, Vazques J. Candidemia and systemic candidiasis. *Semin Respir Infect* 1990; 5: 123-137.
42. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328-340.
43. Rubin M, Hathorn JW, Pizzo PA. Controversies in the management of febrile neutropenic cancer patients. *Cancer Invest* 1988; 6: 167-184.
44. Sicles EA, Green WH, Iernic PH. Clinical presentation of infection in

- granulocytopenic patients. *Arch Intern Med* 1995; 135: 715-719.
45. Husni R, Raad II. Emergent and serious infection in cancer patients In: Yeung SC, Escalante CP.(eds): *Oncologic emergencies*. Hamilton (ON): BC decker 2002; pp: 145-160.
 46. Donowitz GR. Fever in the compromised host. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 129-148.
 47. Atkinson JC, O'Connell A, Aframian D. Oral manifestations of primary immunological diseases. *JADA* 2000; 131: 345-355.
 48. Epstein JB, Schubert MM. Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pahtol* 1999; 88: 273-276.
 49. Da Fonseca MA. Pediatric bone marrow transplantation: oral complications and recommendations for care. *Pediatric Dent* 1998; 20: 386-394.
 50. Simon AR, Roberts MW. Management of oral complications associated with cancer therapy in pediatric patients. *J Dent Child* 1991; 58: 384-389.
 51. Williams MC, Martin MV. A longitudinal study of the effects on the oral mucosa of treatment for acut childhood leukaemia. *Inter J Paed Dent* 1992; 2: 73-79.
 52. DeschnerE, Lipkin M. Proliferation and differentiation of gastrointestinal cells in relation to therapy. *Med Clin North Am* 1971; 55: 601-612.
 53. Ferretti GA, Raybould TP, Brown AT et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy and radiotherapy- induced stomatitis: a randomised double-blind trial. *Oral Surg Oral Pathol* 1990; 69: 331-338.
 54. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy- induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998; 34: 39-43.
 55. Guggenheimer J, Verbin RS, Appel BN, Schutz J. Clinicopathologic effects of cancer chemotherapeutic agents on human buccal mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 44: 58-63.
 56. Sonis ST, Lindquist L, Van Vugt A, et al. Prevention of chemotherapy –induced ulcerative mucositis by transforming growth factor beta 3. *Cancer Res* 1994; 54: 1135-1138.
 57. Plevova P. Mucositis as a biological process. A new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity *Oral Oncol* 1999; 35: 225-226.
 58. Peterson DE. Research advances in oral mucositis. *Curr Opin Oncol* 1999; 11:

- 261-266.
59. Pajari U, Ollila P, Lanning M. Incidence of dental caries in children with acute lymphoblastic leukaemia is related to the therapy used. *J Dent Child* 1995; 62: 349-352.
 60. Woo SB, Sonis ST, Monopoli M, et al. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer* 1993; 72: 1612-1617.
 61. Dahllöf G, Modéer T, Bolme P, et al. Oral health in children treated with bone marrow transplantation: a one-year follow-up. *J Dent Child* 1988; 55: 196-200.
 62. Sonkodi I: Ionizáló sugárzás okozta ártalmak. In: Sonkodi I.(ed): *Orális Medicina*, Semmelweis Kiadó, Budapest, 1996; pp: 35-47.
 63. Ribári O: Nyálmirigyek. In: Ribári O.(ed): *Fül-orr-gégészet, Fej-nyak sebészet*. Medicina Kiadó, Budapest, 1999; pp: 253-262.
 64. de Koning BA, van Dieren JM, Linderbergh-Kortleve DJ, et al. Contributions of mucosal immune cells to methotrexate-induced mucositis *Int imunol* 2006, 24: 124-128.
 65. Eltings LS, Bodey GP, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case study of predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 1201-1207.
 66. Brown LR, Drizen S, Rider LJ, Johnston DA. Effect of radiation- induced xerostomia on human microflora. *J Dent Res* 1975; 54: 740-750.
 67. Slavic M, Wu J, Riley C. Salivary excretion of anticancer drugs. *Ann NY Acad Sci* 1993; 694: 919-219.
 68. Mc Carthy GM, Awde JD, Ghandi H, et al. Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluorouracil. *Oral Oncol* 1998; 34: 484-490.
 69. Jankovic L, Jelic S, Filipovic-Ljeskovic I, Ristic Z. Salivary immunoglobulins in cancer patients with chemotherapy-related oral mucosa damage. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995; 31: 160-165.
 70. Epstein JB, Andrew HF, Tsang DMD, et al. The role of salivary function in modulating chemotherapy induced oropharyngeal mucositis: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94: 39-44.
 71. Meraw SJ, Reeve CM. Dental considerations and treatment of the oncology patient receiving radiation therapy. *JADA* 1998; 129: 201-205.
 72. Szabó Gy. Nyálmirigybetegségek. In: Szabó Gy.(ed): *Szájsebészet, maxillofacialis sebészet*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 1999; pp: 127-142.

73. Alpaslan G, Alpaslan C, Gogen H, et al. Disturbances in oral and dental structures in patients with pediatric lymphoma after chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1999; 87: 317-321.
74. Bánóczy J. A kariesz etiológiája és patogenezise. In: Bánóczy J, Esztári I, Fazekas A, Herczegh B, Szabó J.(eds): *Cariológia*. Medicina Kiadó. Budapest, 1990; pp: 31-45.
75. Suba Zs. Fogszuvasodás. In: Suba Zs.(ed): *A szájüreg klinikai patológiája*. Medicina Kiadó. Budapest, 1990; pp: 36-47.
76. Keene H J, Fleming T J. Prevalence of caries-associated microflora after radiotherapy in patients with cancer of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64: 421-426.
77. Pajari U, Larmas M, Launing M. Caries Incidence and Prevalence in Children Receiving Antineoplastic Therapy. *Caries Research* 1988; 22: 318-320.
78. Näsman M, Björk O, Söderhäll S, et al. Disturbances in the oral cavity in pediatric long-term survivors after different forms of antineoplastic therapy. *Pediatric Dent* 1994; 16: 217-223.
79. Orosz M: A hormonok hatása a szájképletekre. In: Zelles T.(ed): *Orálbiológiai előadások*. Semmelweis Kiadó. Budapest, 1999; pp: 160-165.
80. Suba Zs. A szájüreg és környékének patológiája. In: Szende B.(ed): *Patológia*. Medicina Kiadó. Budapest, 1999; pp: 309-322.
81. Dahllöf G, Rozell B, Forsberg C M, Borgström B. Histologic changes in dental morphology induced by high dose chemotherapy and total body irradiation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77: 56-60.
82. Alberth M, Török J, Nemes J, at al. Antineoplastikus terápia okozta zománcszerkezeti rendellenesség – esetismertetés-. *Fogorvosi Szle* 2002; 95: 189-193.
83. Benson P, Macpherson DW. Idiopathic thrombocytopenic purpura presenting with infraorbital nerve paraesthesia. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1990; 19: 263-269.
84. Yeager DA. Idiopathic thrombocytopenic purpura; report of a case. *J Am Dent Assoc* 1975; 90: 640-645.
85. Swingle WW, Pfiffner II. The revival of comatose adrenalectomized cats with an extract of the suprarenal cortex. *Science* 1930; 72: 75-79.
86. Hartman FA, Brownell KA. The hormone of the adrenal cortex. *Science* 1930; 72: 76-81.

87. Manson HL, Myers CS, Kendall EC. Chemical studies of the suprarenal cortex II. The identification of a substance which possesses the qualitative action of cortin; its conversion into diketone closely related to androstenedione. *J Biol Chem* 1936; 116: 267-271.
88. Sarett LH. Synthesis of the monoacetate from desoxykolin acid. *J Biol Chem* 1946; 162: 601-611.
89. Fürst Zs (ed). *Gyógyszertan. Medicina Könyvkiadó Rt. Budapest, 1998.*
90. Snell ES. In: Wilson L, Marks R.(eds): *Mechanism of topical corticosteroid activity.* 1976; pp: 136-145.
91. Sneddon IB. Adverse effects of topical fluorinated corticosteroids in rosacea. *Br Med J* 1969; 1: 671-673.
92. American Dental Association Council on Dental Therapeutics. *Accepted Dental Therapeutics.* 39th edn., Am. Dent. Ass. Chicago, IL. 1982.
93. Bahl SL. Glucocorticoids in Dentistry. *JADA* 1982; 105: 476-481.
94. *Clinical pharmacology for dental professionals.* Giancio SG, Bomgault PC: PSG. Publishing Co. Inc., MA, 1984.
95. Pedersen A, Klausen J: Glucocorticosteroids and oral medicine. *J Oral Pathol* 1984; 13: 1-15.
96. American Dental Association Council on Dental Therapeutics. *Accepted Dental Therapeutics.* 37th ed., Chicago, IL, ADA 1977; pp: 227-232.
97. Eggleston DJ, Nally F: Hazards of systemic corticosteroid therapy. *Oral Surg* 1971; 31: 590-594.
98. Aufdemorte TB, de Villez RL, Parel SM. Modified topical steroid therapy for the treatment of oral mucous membrane pemphigoid. *Oral Surg* 1985; 59: 256-260.
99. Silverman S, Jr. Lozada-Nut F, Migliorati C. Clinical efficacy of prednisolone in the treatment of patients with oral inflammatory ulcerative disease, a study of 55 patients. *Oral Surg* 1985; 59: 360-363.
100. Mantich NM, Craig RM, Glass B J. Red, blistering and erosive lesions of the oral mucosa. *JADA* 1987; 115: 457-458.
101. Little JW: Modified topical steroid therapy for the treatment of oral mucous membrane pemphigoid. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 59: 256-260.
102. Zagarelli EV, Kutsher AH, Mehrhof A. Long-lasting lozenges with triamcinolone acetonide. Treatment of erosive lichen planus of oral mucosa. *NY State J Med* 1986; 102: 2463-2464.

103. Tyldesley WR, Harding SM. Betamethasone valerate aerosol in the treatment of oral lichen planus. *Br J Dermatol* 1977; 96: 659-662.
104. Zegarely DJ. Topical and intralesional steroid therapy of oral lichen planus. *NY State Dent J* 1980; 46: 432-436.
105. Green JG, Cohen DM: Management of a common oral lesion of the elderly. *Geriatrics* 1987; 42: 53-64.
106. Lundstrom IMC, Anneroth GB, Holmberg K: Candida in patients with oral lichen planus. *Int J Oral Surg* 1984; 13: 226-238.
107. Massa MC, Rogers RS. III. Griseofulvin therapy of lichen planus. *Acta Derm Venerol* 1981; 61: 547-550.
108. Schiodt M. Oral manifestation of lupus erythematosus. *Int J Oral Surg* 1984; 13: 101-107.
109. Antoon JW, Miller RL. Aphthous ulcers. A review of the literature an etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *JADA* 1980; 101: 803.
110. Beirme OR, Hollander B. The effect of methylprednisolone on pain, trismus and swelling after removal of third molars *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986; 61: 134-138.
111. Elttag M, Coghlan K, Christmas P, et al. The anti-inflammatory effects of Dexamethasone and therapeutic ultrasound in oral surgery *Br J Oral and Maxillofacial Surg* 1985; 23:17-23.
112. Siok AL, Bonnington GJ. Evaluation of methylprednisolone and fluroiprofen for inhibition of the postoperative inflammatory responses. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 137-145.
113. Toller PA. Osteoarthritis of the mandibular condyle. *Br Dent J* 1973; 134: 223-228.
114. Poswillo D. Experimental investigation of the effect of intra-articular hydrocortison and high condylectomy on the mandibular condyle. *Oral Surg* 1970; 30: 161- 165.
115. Messer EJ, Keller JJ. The use of intraoral dexamethasone after extraction of mandibular third molar. *Oral Surg* 1975; 40: 594-598.
116. Glikman I, Stone IC, Chawla TN. The effects of the systemic administration of cortisone upon the periodontium of white mice. *J Periodontol* 1953; 24: 161-166.
117. Van Story-Lewis PE, Tenenbaum HC. Glucocorticoid inhibition of fibroblast contraction of collagen gel. *Biochem Pharmacol* 1986; 35: 1283-1286.

118. Van Story-Lewish PE, Roberts MW, Klippel JH. Oral effects of steroid therapy in a patient with systemic lupus erythematosus, report of case. *JADA* 1987; 115: 49-51.
119. Spain KM, Kisielski W, Wood NK. Cleft palate induction: quantitative studies of ³H-corticoid in A /Jax mouse tissue after maternal infection of ³H-cortisol. *J Dent Res* 1975; 54: 1069.
120. Karnofsky DA. Drugs as teratogens in animals and man. *Ann Rev Pharmacol* 1965; 5: 447-449.
121. Bevan JA, Thompson JH. *Essentials of Pharmacology*. 3rd edn. Harper and Row, Philadelphia, PA, 1983; p: 471.
122. Knoll J. *Gyógyszertan. Hatodik kiadás. Medicina Könyvkiadó. Budapest, 1987; pp: 35-44.*
123. Ariens EJ. Drug design. In: Keveling Busiman JA. (ed). *Biological activity and chemical structure*. Elsevier, Amsterdam 1977; pp: 1 -35.
124. Ariens EJ, Simons AM. Drug design. In: Bundgaard H., Juul P, Koford H. (eds). *Drug Design and adverse reactions*. Munksgaard, Copenhagen, 1977; pp: 317 – 330.
125. Ariens EJ, Simons AM. Drug design. In: Keverling Busiman JA. (ed). *Strategy in Drug Research*. Elsevier, Amsterdam, 1982; pp: 155-178.
126. Bodor N: *The application of soft drug approaches to the design of safer corticosteroids. Topical corticosteroid therapy: A novel approach to safer drug therapy*. Raven Press. New York, 1988.
127. Bodor N: *Soft drugs: strategies for design of safer drugs*. In: Keverling Buisman JA. (ed): *Proceedings of the 2nd IUPA-IUPHAR Symposium on strategy in drug research*, Noordwijkerhout, Elsevier, Amsterdam, 1982 pp: 472: 498.
128. Bodor N, Little RJ. *Doctoral thesis of RJ Little University of Florida, 1983.*
129. Epstein JB, Hancock PJ, Nantel S. Oral candidiasis in hemopoetic cell transplantion patient: An outcome-based analysis *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2003; 96: 154-163.
130. *Oral Health Survey Basis Methods (WHO publication) 4th edn. Geneva, World Health Organisation, 1977.*
131. Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy (I). Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand* 1963; 21: 532-551.
132. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy (II). Correlation between oral

- hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 1964; 22: 121-135.
133. Yamana T, Tsuji A, Miyamoto E, Kubo O. Novel method for pressure liquid chromatography. *J Pharm Sci* 1977; 66: 747-749.
 134. Tsuji A, Kubo O, Miyamoto E, Yamana T. Physicochemical properties of lactam antibiotics: oil water distribution. *J Pharm Sci* 1977; 66: 1675-1679.
 135. Alberth M, Majoros L, Kovalecz G, et al. Significance of oral *Candida* infections in children with cancer. *Pathol Oncol Res* (in press)
 136. Alberth M, Kovalecz G, Török J, et al. Oral health of long-term childhood cancer survivors *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 88-90
 137. Alberth M, Dicsöffy Zs, Keszthelyi G. A zománchypoplasiáról egy eset kapcsán. *Fogorvosi Szle* 1996; 89: 85-88.
 138. Alberth M, Nemes J, Radics T, Kiss Cs. Egy amegakaryocytás thrombocytás purpurához társult zománctfejlődési rendellenesség esete. *Fogorvosi Szle* 1997; 90: 131-135.
 139. Alberth M, Wu WM, Winwood D, Bodor N. Lipophilicity, solubility and permeability of Loteprednol etabonate: A novel, soft anti-inflammatory corticosteroid. *J Biopharm Sciences* 1991; 2: 115-125.
 140. Lex C, Korholtz D, Kuhlmueller B, et al. Infectious complication in children with acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoma – a rationale for tailored supportive care. *Support Care Cancer* 2001; 9: 514-521.
 141. Finlay I. Oral fungal infections. *Eur J Palliat Care* 1995; 2(suppl.): 4-7.
 142. Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulopenic patients. *Arch Intern Med* 1975; 135: 715-719.
 143. Scully C, El-Cabir M, Samaranayake ZP. *Candida* and candidosis: a review. *Crit Rev Oral Biol Med* 1986; 5: 2-18.
 144. Bodey GP. Hamatogenous and major organ candidiasis. In: Bodey GP (ed). *Candiasis: pathogenesis, diagnosis and treatment*. 2nd edn. New York, Raven 1993; pp: 279-329.
 145. Arendorf TM, Walker DM. The prevalence and intra-oral distribution of *Candida albicans*. *Arch Oral Biol* 1980; 25: 1-10.
 146. Basson NJ, van Wyk CW. The establishment of community of oral bacteria that controls the growth of *Candida albicans* in a chemostat. *Oral Microbiol Immunol* 1996; 11: 199-202.
 147. Bodet CA, Jorgensen JH, Drutz DJ. Antibacterial activities of neoplastic agents.

- Antimikrob Agents Chemother 1985; 28: 437-439.
148. O'Sullivan EA, Duggal MS, Bailey CC, et al. Changes in the oral microflora during cytotoxic chemotherapy in children being treated for acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76: 161-168.
 149. Lanzkowsky P. Supportive care and management of oncologic emergencies. In: Lanzkowsky P (ed). *Manual of pediatric hematology and oncology*. 3rd edn. San Diego, CA, Academic Press, 2000; pp: 669-717.
 150. Lai HP, Chen YC, Chang LY, et al. Invasive fungal infection in children with persistent febrile neutropenia. *J Formos Med Assoc* 2005; 104: 174-179.
 151. Krupova Y, Sejnova D, Dzatikova J. Prospective study on fungemia in children with cancer: analysis of 35 cases and comparison with 130 fungemias in adults. *Support Care Cancer* 2000; 8: 427-430.
 152. Sonis ST, Sonis AI, Liberman A. Oral complication in patients receiving treatment for non-head and neck malignancy. *J Am Dent Assoc* 1978; 97: 468-471.
 153. Sonis ST, Koplowsky A, Mitus J. Relationship of chemotherapy – induced mucositis and myelosuppression in hamster. *Eur J Cancer Oral Oncol* 1992; 28B: 43.
 154. Waterfield MD. Epidermal growth factor and related molecules. *Lancet* 1989; 1: 1243-1249.
 155. Sonis ST, Costello K. A database for mucositis induced by cancer chemotherapy. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995; 31B: 258-260.
 156. Gomes MF, Kohlemann KR, Plens G et al. Oral manifestation during chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia: a report of case. *Quintessence Int* 2005; 36: 307-313.
 157. Sepulveda E, Brethauer U, Rojas J, et al. Oral ulcers in children under chemotherapy: clinical characteristics and their relationship with Herpes Simplex Virus type 1 and *Candida albicans*. *Med Oral Patol Cir Bucal* 2005; 1: E1-8.
 158. Sonis S, Edward L, Lucey C. The biological basis for attenuation of mucositis: the example of interleukin-1. *Leukemia* 1999; 13: 831-840.
 159. Redding SW. Cancer therapy-related mucositis. *J Dent Educ*. 2005; 69: 919-929.
 160. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004; 1: 1995-2025.

161. Carl W, Havens J. The cancer patient with severe mucositis. *Curr Rev Pain* 2000; 4: 197 -202.
162. Sonis AL, Sonis ST. Oral complication of cancer therapy in pediatric patients. *J Pedodontics* 1979; 3: 122 -132.
163. Clarke JMG, Wilson JA, von Haacke NP, Milne LJR. Oral candidiasis in terminal illness. *Health Bull* 1987; 45: 268-271.
164. Sweeney MP, Bagg J, Baxter WP, Aitchison TC. Oral disease in terminally ill cancer patients with xerostomia. *Oral Oncol* 1998; 34: 123-126.
165. El-Mahallawy HA, Attia I, Ali-El-Din NH, et al. A prospective study on fungal infection in children with cancer. *J Med Microbiol* 2002; 51: 601-605.
166. Winegard JR, Merz WG, Saral R. *Candida tropicalis*: a major pathogen in immunocompromised patients. *Ann Intern Med* 1979; 91: 539-543.
167. Abdi-Said D, Anaissie E, Uzum O, et al. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1122-1128.
168. Davies AN, Brailsford S, Broadley K, Beighton D. Oral yeasts carriage in patients with advanced cancer. *Oral Microbiol Immunol* 2002; 17: 79-84.
169. Wingard JD, Merz WG, Rinaldi MG, et al. Increase in *Candida krusei* infection among with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Eng J Med* 1991, 325: 1274-1277.
170. Nguyen MH, Peacock JE Jr, Morris AJ, et al. The changing face of candidemia: emergence of non-*albicans* species and antifungal resistance. *Am J Med* 1996; 100: 617-623.
171. Bodey GP, Mardani M, Hanna HA, et al. The epidemiology of *Candida glabrata* and *Candida albicans* fungemia in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med* 2002; 112: 380-385.
172. Hughes WT. Systemic candidiasis a study of 109 fatal cases. *Pediatr Infect Disease J* 1982; 1: 11-18.
173. Genz A, Atalay T, Gedikoglu G, et al. Leukemic children: clinical and histopathological gingival lesions. *J Clin Pediatr Dent* 1998; 22: 253-256.
174. Gozdasoglu S, Ertem M, Buyukkececi Z, et al. Fungal colonization and infection in children with acute leukemia and lymphoma during induction therapy. *Med Pediatr Oncol* 2000; 32: 76-77.
175. Stinnet EA, Childers NK, Wright JT, et al. The detection of oral *Candida* in

- pediatric leukemia patients. *Pediatr Dent* 1992, 14: 236-239.
176. Hoppe JE, Klausner M, Klingebiel T, Niethammer D. Retrospective analysis of yeast colonization and infection in pediatric bone marrow transplant recipients. *Mycoses* 1997; 40: 47-54.
 177. Michaud M, Baehner RL, Bixler D, Kafrawy AH. Oral manifestation of acute leukemia in children *J Am Dent Assoc* 1977; 95: 1145-1150.
 178. Kumar CPG, Sundararajan T, Menon T, Venkatesikal M. Candidosis in children with onco-hematological diseases in Chennai, South India. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58: 218-221.
 179. Hughes WT, Gozda TJ, Hoppe JE, et al. Candida infection in children with conventional chemotherapy for solid tumors (transplant recipients excluded): the Institute Gustave Roussy Pediatric Department experience. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 332-337.
 180. Redding SW, Kirkpatrick WR, Dib O, et al. The role of yeasts other than *Candida albicans* in oropharyngeal candidiasis. *Curr Opin Inf Dis* 2001; 14: 673-677.
 181. Zupanic-Kremek D, Nemet D. Systemic fungal infection in immunocompromised patients *Acta Med Croatica* 2004; 58: 251-261.
 182. Hann I, Viscoli C, Paesmans M, et al. Comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: results from four EORTC studies. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) *Br J Haematol* 1997; 99: 580-588.
 183. Anil S, Ellepola ANB, Samaranayake LP. The impact of chlorhexidine gluconate on the relative cell surface hydrophobicity of oral *Candida albicans*. *Oral Diseases* 2001; 7: 119-122.
 184. Hazen KC, Hazen BW. Surface hydrophobic and hydrophilic protein alterations in *Candida albicans*. *FEMS Microbiol Lett* 1993; 107: 83-87.
 185. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Intervention for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD000978.
 186. Epstein JB, Klaser GD. Emerging approaches for prophylaxis and management of oropharyngeal mucositis in cancer therapy. *Expert Opin Emerg Drugs* 2006; 11: 353-373.
 187. Dhallöf G, Barr M, Bolme P, et al. Disturbances in dental development after total

- body irradiation in bone marrow transplant recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 65: 41-44.
188. Sonis AL, Tarbell N, Valachovich RW, et al. Dentofacial development in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1990; 66: 2645-52.
 189. Purdell-Lewis DJ, Stalman MS, Lecuw JA, et al. Long-term results of chemotherapy on developing dentition: caries risk and developmental aspects. *Community Dent Oral Epidemiol* 1988; 16: 68-71.
 190. Stene T. Vincristin's effect on dentinogenesis in rat incisors. *J Dent Res* 1979; 87: 34-39.
 191. Rosenberg S, Kolodney H, Wong G, Murphy M. Altered dental development in long-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1987; 59: 1640-1648.
 192. Koppang H. Histomorphologic investigations on the effect of cyclophosphamide on dentinogenesis of the rat incisor. *Scand J Dent Res* 1973; 81: 383-396.
 193. Ainamo J, Cutress TW: An epidemiological index of developmental defects of dental enamel (DDE Index). *Int Dent J* 1982; 32: 159-67.
 194. Goho C: Chemoradiation therapy effect on dental development *Pediatric Dent* 1993; 15: 6-12.
 195. Pajari U, Lanning M, Larmas J. Prevalence and location of enamel opacities in children after antineoplastic therapy. *Community Dent Oral Epidemiol* 1988; 16: 222- 261.
 196. Nunn JH, Welbury RR, Gordon PH, et al. Dental Caries and dental anomalies in children treated by chemotherapy for malignant disease: a study in the North of England. *Int J Pediatric Dent* 1991; 1: 131-35.
 197. Maquire A, Craft AW, Evans RGB. The long-term effects of treatment on the dental condition of children surviving malignant disease. *Cancer* 1987; 60: 2570-2575.
 198. Koporal E, Eronat C, Eronat N: In vivo assessment of dental plaque pH changes in children after ingestion of snack food. *J Dent Child* 1998; 65: 478-83.
 199. Dens F, Boogaerts M, Boute P, et al. Caries related salivary microorganisms and salivary flow rate in bone marrow recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81: 38-43.
 200. Buchali A. Feyer P, Groll J, et al. Immediate toxicity during fractionated total body irradiation as conditioning for bone marrow transplantation. *Radiother*

- Oncol 2000; 54: 157-62.
201. O'Sullivan EA, Curzon ME. Salivary factors affecting dental erosion in children. *Caries Res* 2000; 34: 827.
 202. Pfeilschifter J, Diel IJ. Osteoporosis due to the cancer treatment: pathogenesis and management. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1570-1593.
 203. Kirchgatterer A, Adochl G, Knoflach P. Steroid-induced osteoporosis: pathogenesis and therapeutic consequences. *Acta Med Austriaca* 2000; 23: 6.
 204. Alberth M, Nemes J, Szabó Cs, et al. Iskolafogászati kezelést kérő és nem kérő gyermekek fogazati állapota. *Fogorvosi Szle* 1996; 89: 315-324.
 205. Underso C, Fraschini D, Balduzzi A, et al. Long-term effects of bone-marrow transplantation on dental status in children with leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 865-869.
 206. Gábris K, Koós R, Bodoki I. Leukémiás gyermekek fogászati gondozása. *Fogorvosi Szle* 1980; 73: 257-260.
 207. Burton RL. *The Ganestonian Lectures Delivered before the Royal Collage of Surgeons, London, Macmillan and Co. 1877.*
 208. Walton R P. Sublingual administration of drugs. *JAMA* 1944; 124: 138-143.
 209. Anderson E, Haymaker W, Henderson E. Successful sublingual therapy in Addison's disease. *JAMA* 1940; 115: 2167-2168.
 210. Gibaldi M, Kanig JL. Absorption of drugs through the oral mucosa. *J Oral Therapeutics and Pharmacology* 1965; 1: 440-450.
 211. Place V, Darley P, Bariavic K, et al. Human buccal assay for evaluation of the mucosal irritation potential of drugs. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43: 233-241.
 212. Lavelle C L, Proctor DB.(eds): *Clinical Pathology of the Oral mucosa.* Harper and Row Publishers, NY, 1978; pp: 15-16.
 213. Robertson J D. The ultra structure of cell membrane and their derivatives. *Biochem Soc Symp* 1959; 16: 3-43.
 214. Singer S J, Nicolson G L. A fluid mosaic model of cell membranes. *Science* 1972; 175: 720-731.
 215. Holroyd S, Wynn RL: *Clinical pharmacology in dental practice. The V.* Mosby Co. NY. 1983 p: 13.
 216. Tolo K, Jonsen J. In vitro penetration of tritiated dextrans through rabbit oral mucosa. *Arch Oral Biol* 1975; 20: 419-422.
 217. Saquier CA. The permeability of keratinised and non-keratinised oral epithelium

- to horseradish peroxidase. *J Ultrastructure Research* 1973; 43: 160-177.
218. Tolo KJ. A study of permeability of gingival pocket epithelium to albumin in guinea pigs and Norwegian pigs. *Arch Oral Biol* 1971; 16: 881-888.
 219. Brandzeag P, Tolo KJ. Mucosal penetrability enhanced by serum-derived antibodies. *Nature* 1977; 266: 262-263.
 220. Alfano MC, Drummon JF, Müller SA: Localization of rate limiting barrier to penetration of endotoxin through non-keratinised oral mucosa in vitro *J Dent Res* 1975; 54: 1143-1148.
 221. Barsuhn CL, Olanoff LS, Gleason DD, et al. Human buccal absorption of flurbiprofen. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 225-231.
 222. Becker D. Scientific principles of drug use in dental practice part I. Clinical pharmacokinetics. *Compend Contin Educ Dent* 1988; IX: 47-51.
 223. Bickel MH, Weder HJ. Buccal absorption and other properties of pharmacokinetic importance of imipramine. *J Pharm Pharmacol* 1969; 21: 160-168.
 224. Siegel IA, Izutsu KT. Permeability of oral mucosa to organic compounds. *J Dent Res* 1980; 59: 1604-1605.
 225. Squier CA, Cox P, Hall BK. Enhanced penetration nitrososnormicotine across oral mucosa in the presence of ethanol. *J Oral Pathol* 1986; 15: 276-279.
 226. Schlagel CA. Comparative efficiency of topical anti-inflammatory cortico-steroids. *J Oral Therap and Pharmacol* 1967; 3: 83.
 227. Feldmann RJ, Maibach HI. Percutan penetration of steroids in man. *J Invest Dermatol* 1969; 52: 89-94.
 228. Addy M. The oral-mucosal absorption and tissue distribution of triamcinolone acetonide in the dog studied by autoradiography. *Arch Oral Biol* 1980; 25: 809-817.
 229. Bronaugh RL, Longdon ER, Ichenplein RJ. The effect of cosmetic vehicles on the penetration of N-Nitrosodiethanol amine through excised human skin. *J Invest Dermatol* 1981; 76: 94-96.
 230. Lach JL, Pauli WA. Interaction of pharmaceuticals with Schardinger dextrans VI. *J Pharm Sci* 1966; 55: 32-38.
 231. Saenger W. Stereochemistry of circularly closed oligosaccharides: cyclodextrin structure and function. *Biochem Soc Trans* 1983; 11 : 136-139.
 232. Pitha J, Szente J, Szejtli I. Molecular encapsulation of drugs by cyclodextrins and congeners. In Bruch SD (ed).: *Controlled Drug Delivery* C.R.C. Press, Boca

- Raton. FL. 1983; pp: 125-148.
233. Jones SP, Grant DJW, Hadgraft J, Parr G. Cyclodextrins in the pharmaceutical sciences part II. *Acta Pharm* 1984; 30: 263-277.
 234. Szejtli I. Cyclodextrin and their inclusion complexes. Akadémia Kiadó, Budapest, 1982.
 235. Mekama K, Otagiri M. Cyclodextrins in drug carrier system C. R. C. *Crit Rev Therap Drug Carrier System* 1987; 3: 1-10.
 236. Mekama K, Fujinaga T, Hirayama F, et al. Inclusion complexations of steroid hormones with ciklodextrins in water and solid phase. *J Pharmaceutics* 1982; 10: 1-15.
 237. Frijlink HW, Schoonen AJM, Lerk CF. The effects of ciklodextrins on drug absorption I. In vitro observations. *Int J Pharmaceutics* 1989; 49: 91-102.
 238. Shati V, Zatz JL. Effect formulation factors on penetration of hydrocortison through mouse skin. *J Pharm Sci* 1978; 67: 789-792.
 239. Bickel MH, Weder HJ. Buccal absorption and other properties of pharmacokinetic importance of imipramine and its metabolities. *J Pharm Pharmacol* 1969; 21: 160-168.
 240. Beckett AH, Moffat AC. Kinetics of buccal absorption of some carboxylic acids and the correlation of the rate constants and N-heptane: aqueous phase partition coefficients. *J Pharm Pharmacol* 1970; 22: 15-19.
 241. Kurosaki Y, Aya N, Okada Y, et al. Studies on drug absorption from oral cavity: physicochemical factors affecting absorption from hamster cheek pouch. *J Pharmacobiodyn* 1986; 9: 287-296.
 242. Budavari S.(ed): *The Merck Index*, 12th edn. Merck Co, Whitehouse Station, NJ, 1996; p: 954

11. Függelék

A szerző közleményeinek listája:

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. Iskolafogászati 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-Julin 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 mézsérülés 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 parapulpális csapokkal Fogorv Szle 1985; 78: 265-267.
5. Lócsey 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. Madlén M, Keszthelyi G, **Alberth M.** Nagy A. A tejfog attríciója Fogorv Szle 1989; 82: 273-276.
9. Madlén M, Keszthelyi G, **Alberth M.** A df-s vizsgálata extrahált tejfogakon Fogorv Szle 1989; 82: 305-309.
10. Madlén 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 fogazat 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 (in press) **IF: 1,193**

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm szüleimenk megértő türelmüket.

Köszönettel tartozom témavezetőimnek, Prof. Dr. Márton Ildikónak és Prof. Dr. Kiss Csongornak munkámhoz nyújtott hathatós támogatásukért és áldozatos segítségükért.

Hálás köszönettel tartozom Prof. Dr. Oláh Éva (DEOEC Gyermekklinika) és Prof. Dr. Nicholas Bodor (University of Florida, Drug Design and Delivery) egyetemi tanároknak, hogy lehetővé tették számomra, hogy intézetükben dolgozhassak.

Köszönettel tartozom Dr. Máth Jánosnak a sztatistikai elemzésekben nyújtott felülmúlhatatlan segítségéért.

Köszönöm szerzőtársaimnak, munkatársaimnak és asszisztensnőinknek együttműködését.

Köszönöm Dr. Polgár Péternek az Amerikai Egyesült Államokban nyújtott hatékony támogatását, segítségét.