

Egyetemi doktori (Ph.D) értekezés tézisei

SZÁJÜREGI KÓROS ELTÉRÉSEK ENDOGÉN ÉS EXOGÉN RIZIKÓ FAKTORAI

Dr. Tar Ildikó

Témavezető: Dr. Márton Ildikó, MTA doktora



DEBRECENI EGYETEM
FOGORVOSTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA
DEBRECEN, 2011

Impresszum

SZÁJÜREGI KÓROS ELTÉRÉSEK ENDOGÉN ÉS EXOGÉN RIZIKÓ FAKTORAI

Értekezés a doktori (Ph.D.) fokozat megszerzése érdekében a klinikai
orvostudományok tudományágban

Témavezető: Dr. Márton Ildikó, az MTA doktora
Írta: Dr. Tar Ildikó

A doktori szigorlati bizottság tagjai:

Elnök: Dr. Berta András, az MTA doktora
Tagok: Dr. Minárovits János, az MTA doktora
Dr. Sipka Sándor, az MTA doktora

A doktori szigorlat időpontja: 2011. szeptember 29. 11 óra.

Az értekezés bírálói:

Dr. Rajnavölgyi Éva, az MTA doktora
Dr. Gorzó István, kandidátus

A bírálóbizottság:

Elnök: Dr. Berta András, az MTA doktora
Tagok: Dr. Minárovits János, az MTA doktora
Dr. Sipka Sándor, az MTA doktora
Dr. Rajnavölgyi Éva, az MTA doktora
Dr. Gorzó István, kandidátus

Az értekezés védésének időpontja: 2011. szeptember 29. 13 óra.

BEVEZETÉS

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

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

2. CÉLKITŰZÉSEK

2.1. SZELEKTÍV IGA HIÁNY ÉS AZ ORÁLIS ELTÉRÉSEK ÖSSZEFÜGGÉSE.

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

Vizsgálat típus: eset-kontroll vizsgálat.

2.2. PREKANCERÓZISOK ÉS AZ OLC, VALAMINT A HPV

ELŐFORDULÁSÁNAK ÖSSZEFÜGGÉSEI

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

Vizsgálat típus: eset-kontroll vizsgálat.

3. BETEGEK, ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1. SZELEKTÍV IGA HIÁNY ÉS ORÁLIS ELVÁLTOZÁSOK ÖSSZEFÜGGÉSEI

3.1.1. SZELEKTÍV IGA HIÁNYOS BETEGEK ÉS KONTROLL CSOPORT

BEVÁLOGATÁSI KRITÉRIUMAI

A vizsgálatokat 2004. február 1-je és április 30-a közötti időszakban végeztük. Harmincnégy (átlagéletkor \pm SD: 11,7 \pm 0,6 év) szelektív IgA hiányos gyermeket vizsgáltunk meg. A betegcsoport vizsgálatának lezajlása után a kontroll csoport kiválasztása a DEOEC

Fogorvostudományi Kar Gyermekfogászati és Fogszabályozás Tanszékén a szokásos szűrővizsgálatra megjelenő gyermekek közül történt, 113 gyermek (átlagéletkor \pm SD: 9,5 \pm 0,3 év) vizsgálatát végeztük el. Ezeket a gyermekeket is szűrtük a tünetmentes szelektív IgA hiány tekintetében.

3.1.2. A CSOPORTOK SZÁJNYÁLKAHÁRTYA, PARODONTOLÓGIAI, KARIOLÓGIAI VIZSGÁLATA

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

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

A kariológiai vizsgálatot látható karieszes lézió hiányában röntgen vizsgálattal egészítettük ki. Az adatokat a dmf (tejfogazat) /DMF (maradó fogazat) rendszernek megfelelően vettük fel. A betegek közül 7 tej-, 20 vegyes- és 7 maradó fogazattal rendelkezett. A kontrollcsoportban 2 tünetmentes szelektív IgA hiányos kizárása után a 111 gyermekből 11 tej- 67 vegyes- és 33 maradó fogazattal bírt.

3.1.3. AZ ADATOK STATISZTIKAI ELEMZÉSE

A vizsgált változók egyike sem volt normál eloszlású, ezért a Mann-Whitney tesztet alkalmaztunk. Ha a $p < 0,05$ volt, akkor az értékeket különbözőnek tekintettük. A várható értékeket átlag \pm SD formájában fejeztük ki.

3.2. PREKANCERÓZUS ELVÁLTOZÁSOK, AZ OLC ÉS A HPV

3.2.1. BETEGCSOPORTOK JELLEMZÉSE, KONTROLLOK, BEVÁLOGATÁSI KRITÉRIUMOK

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

A tanulmány befejezésekor összesen 119 OLP-s (31 férfi, 88 nő; átlagéletkor, min-max: 55,0, 23-79 év), 44 OL-s (14 férfi, 30 nő; átlagéletkor, min-max: 56,3, 29-91év) és 65 OLC-s (51 férfi, 14 nő; átlagéletkor, min-max: 54,4, 25-80 év) beteg adatait, hisztológiai, citológiai mintáit gyűjtöttük össze. A 119 OLP-s esetet nem erózió/atrófiás és erózió/atrófiás csoportra osztottuk. Ily módon a 119 betegből 58 nem erózió/atrófiás OLP (16 férfi, 42 nő: átlagéletkor, min-max: 52,5, 23-75 év), míg 61 (15 férfi, 46 nő: átlagéletkor, min-max:

57,4, 23-79 év) erozív/atrófiás OLP volt. Az OL esetében az alacsony esetszám miatt hasonló felosztást nem végeztünk.

A kontroll csoportot életkor alapján választottuk ki a fogászati ambulancián megjelenő betegek közül. Feltétel volt, hogy semmilyen szájnyálkahártya elváltozás ne legyen sem a vizsgálat idején, sem előtte. A 72 kontroll személy (19 férfi, 53 nő: átlagéletkor, min-max: 52,0, 22-77 év) ugyanarról a földrajzi területről érkezett.

3.2.2. VIZSGÁLATI ANYAG VÉTELE A SZÁJNYÁLKAHÁRTYÁBÓL

Az OLP és az OL esetében exfoliált sejteket gyűjtöttünk a léziók felszínéről, valamint a léziótól távolabb eső normál mukózából is. Az OLC esetében a mintavétel a sebészeti tumor eltávolítás közben történt. Így az OLC-s esetekben tumor szövetet használtunk, és hasonlóan az OLP-s és OL-s betegekhez, a műtét előtt az ép szájnyálkahártya felszínekről is gyűjtöttünk exfoliált sejteket.

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

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

A HPV DNS kimutatását és tipizálását a MY09/MY11-GP5+/GP6+ nested PCR-ral és az amplimerek restrikciós emésztésén alapuló módszert

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

A vírus kópiaszámot csak azokban a mintákban határoztuk meg, ahonnan korábban a HPV 6, 11, 16, 18, 33-at már kimutattuk. Az alkalmazott módszer a SYBR Green real-time PCR volt, mely típus-specifikus primereket használ e célra. A vírus kópiaszámokat standard plazmid hígítási sor (10^{10} - 10^0 kópia/ μ l) segítségével számoltuk ki. A hígítási sor a megfelelő HPV DNS-t tartalmazta. A legkisebb mennyiség, ami meghatározható volt az 10 kópia volt reakciónként (a teljes DNS 100 ng-ja). A végleges kópiaszámot a 2x2 mérés átlaga adta meg, amit a teljes DNS 1 μ g-jára vonatkoztatva számítottuk ki. Azoknál a mintáknál, amelyek esetében a real time PCR nem tudott semmit kimutatni (a vírus kópiaszáma a PCR detektálási küszöbe alatt volt, viszont az MY/GP nested PCR alapján a minta pozitívnak bizonyult) a statisztikai elemzéshez a HPV DNS kópiaszámát 10-nek vettük.

3.2.4. AZ ADATOK STATISZTIKAI ELEMZÉSE

A statisztikai vizsgálatban a prevalencia adatokat χ^2 és Fisher-féle exakt teszttel elemeztük. A vírus kópiaszámok összehasonlítását független minták összehasonlítására szolgáló t-teszttel végeztük el. A betegek háttérváltozói (nem, életkor), a HPV hordozás és a klinikai megjelenés közötti összefüggéseket logisztikus regresszióval vizsgáltuk.

4. EREDMÉNYEK

4.1. A SZELEKTÍV IGA HIÁNY ÉS ORÁLIS ELVÁLTOZÁSOK ÖSSZEFÜGGÉSEI

4.1.1. SZÁJNYÁLKAHÁRTYA ELVÁLTOZÁSOK

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

4.1.2. PARODONTÁLIS ELVÁLTOZÁSOK

A 32 szelektív IgA hiányos beteg plakk indexe ($0,87 \pm 0,46$) valamint a gingivális indexe ($0,53 \pm 0,34$) nem különbözött szignifikánsan a kontrollok plakk indexétől ($0,75 \pm 0,35$) és gingivális indexétől ($0,63 \pm 0,25$). Az indexek arányossága független volt attól, hogy a proband szelektív IgA hiányos-e vagy sem. A betegek és a kontrollok között nem volt olyan személy, akinek a klinikai szondázási mélysége bárhol meghaladta volna a 3 mm-t. Gingiva recessziót sem észleltünk. Senkinél nem fordult elő súlyos fogáypbetegség.

4.1.3. KARIOLÓGIAI ELTÉRÉSEK

A kariológiai indexek összehasonlítása szignifikáns különbséget mutatott a tejfogazat esetén a dmft, dmfs, dt és ds indexek esetében. A

DMFT/DMFS indexek esetében szignifikáns különbség nem volt kimutatható a két csoport között. A maradó fogazatra vonatkozó indexekben nem volt szignifikáns különbség a csoportok között.

4.2. PREKANCERÓZUS ELVÁLTOZÁSOK ÉS A HPV ÖSSZEFÜGGÉSEI

4.2.1. A KÜLÖNBÖZŐ ELVÁLTOZÁSOKBAN ELŐFORDULÓ HPV PREVALENCIA

A HPV mentes elváltozásokkal rendelkezők ép szájnyálkahártyájának HPV fertőzöttsége (3,6%) azonos volt az egészséges kontrollokéval (4,2%). A különböző típusú léziók mellett az egészséges szájnyálkahártyán jelenlévő HPV prevalencia arányos volt az egyes léziókban megtalálható HPV előfordulással. Szignifikáns különbség volt az egészséges kontrollok és a lézióval rendelkezők egészséges szájnyálkahártyájáról vett minták között ($p < 0,01$). Az egyes léziók mellett lévő ép szájnyálkahártya HPV prevalenciái statisztikailag nem különböztek. A HPV előfordulása az egészséges kontrollokban alacsony volt: két fő esetében HPV 16-ot, míg egy személyből HPV11-et izoláltunk.

Az elváltozásokban előforduló HPV gyakoriságok az elváltozások malignus potenciáljával párhuzamosan nőttek. A HPV prevalenciája a léziókban a léziók súlyosságával párhuzamosan – nem EA OLP: 22,4%, EA OLP: 42,6%, OL 40,9%, OLC: 47,7% – fokozatosan emelkedett. Mindegyik elváltozásból szignifikánsan több esetben lehetett vírust kimutatni, mint az egészséges kontroll mintákból ($p < 0,001$). Ez mind a lézióval rendelkezők egészséges szájnyálkahártyájából, mind az egészségesekből vett mintákra igaznak bizonyult. A csoportokat

egymással összehasonlítva csak az OLP két alcsoportja között ($p < 0,026$), és az OLP és az OLC betegcsoportok között találtunk szignifikáns különbségeket ($p < 0,047$).

4.2.2. AZ ELŐFORDULÓ HPV GENOTÍPUSOK

Alacsony (6,11, 32, 55, 57) és magas (16, 18, 31, 33, 39, 51) rizikójú HPV genotípusok is előfordultak mind az elváltozásokban, mind a kontrollokban. Az ép részeken kizárólag alacsony rizikójú HPV típusok fordultak elő (1 laphám karcinómás esetben HPV6, 1 OL esetén HPV11, három egyébként HPV negatív lézióval rendelkező OLP betegben pedig HPV11). Az összes HPV pozitív lézió esetében azonos típusú HPV volt az egészséges nyálkahártyán is, egy eset kivételével, amely egy HPV16 pozitív laphám karcinómás eset volt. Esetében az ép szájnyálkahártyán HPV11 volt kimutatható.

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

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

A HPV jelenléte erősen függött a léziók típusától [odds ratio (OR) (konfidencia intervallum (CI) 95%)=6,64 (1,79-24,63) a nem eróziv/atrófiás OLP, 17,09 (4,84-60,38) az eróziv/atrófiás OLP, 15,92

(4,33-59,59) az OL és 20,97 (5,98-73,05) az OLC esetén]. A kimutatott HPV-k többnyire a magas rizikójú (HPV16 és HPV18) vírus genotípusok közül került ki.

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

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

esetében nem különböztek. A többi összehasonlításban sem tudtam szignifikáns különbségeket kimutatni.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. SZELEKTÍV IGA HIÁNY ÉS AZ ORÁLIS ELVÁLTOZÁSOK ÖSSZEFÜGGÉSE

5.1.1. SZELEKTÍV IGA HIÁNYBAN JELENTKEZŐ SZÁJNYÁLKAHÁRTYA ELVÁLTOZÁSOK

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

A jelen tanulmányban a 34 gyermek szájüregének vizsgálatakor 29%-os gyakorisággal fordultak elő szájnyálkahártyát érintő elváltozások: leukoödema, primer gingivostomatitisz, recidív herpesz, aftás elváltozás, cheilitis angularis és térképnyelv (lingua geographica). Más szerzők pszeudomembranozus kandidiázist, recidív aftákat, herpeszes léziókat és OLP-t írtak le a szelektív IgA hiányos betegekben. Jelen tanulmányban a herpeszes léziókon kívül más eltérést a felsoroltakból nem tapasztaltunk. Mindkét vizsgálatban az előforduló szájnyálkahártya betegségek megjelenése, illetve gyakoribb előfordulása, a T-sejt populáció érintettségére utal.

5.1.2. SZELEKTÍV IGA HIÁNYBAN JELENTKEZŐ PARODONTÁLIS ELTÉRÉSEK

Tanulmányunkban a betegek parodontális eltérései semmiben sem különböztek az egészséges kontrollokétól. Ez azt jelenti, hogy a szelektív IgA hiány önmagában nem változtatja meg sem a parodontális gyulladás képét, sem a fogágybetegség lefolyását.

5.1.3. SZELEKTÍV IGA HIÁNY ÉS A FOGSZUVASODÁS

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

A DMFT/DMFS indexek esetében szignifikáns különbség nem volt kimutatható. Korábbi tanulmányok nem fordítottak figyelmet a tejfogazati eltérésekre, csak a felnőttkori eltéréseket értékelték. A DMFT/DMFS esetében ebben a tanulmányban sem találtunk különbséget.

Jelen tanulmány kimutatta, hogy a szelektív IgA hiány, amely a B sejt defektusokhoz tartozik, nem növeli a fogágybetegség és a súlyos szájnyalkahártya eltérések kialakulásának kockázatát. A szelektív IgA hiány viszont kisgyermekes esetében növeli a fogszuvasodás valószínűségét. A fokozott káriesz hajlam, ha ez nem jár folyamatos fogászati ellátással, növeli a plakk retenciós területek létrejöttét, ami további baktérium felszaporodáshoz és biofilm (plakk) képződéshez vezet. Az fogszuvasodásnak az üregképződés lényegi eleme. Hagyományos szájhigiénés eszközökkel, mint a fogkefe és a fogselyem, a

baktériumok nem távolíthatók el ezekből az üregekből, a folyamat fogorvosi kezelés nélkül általában progrediál. További szövődmény kialakulásának lehetőségét képezheti, hogy ezek a plakk retenció területen kolonizációs helyet biztosítanak a légutak és a gasztrointesztinális rendszer patogénjeinek, és így rezervoárként működhetnek az ismételt fertőzésekhez .

5.2. PREKANCERÓZUS ELVÁLTOZÁSOK ÉS A HPV ÖSSZEFÜGGÉSEI

5.2.1. HPV PREVALENCIA AZ EGYES ELVÁLTOZÁSOKBAN

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

Eltérés tapasztalható azonban a premalignus léziók tekintetében. Saját vizsgálati anyagomban jóval magasabb arányban mutattam ki az egyes léziókból (OLP: 32% és OL: 40,9%) HPV DNS-t , mint Campisi és msai (2004) (OLP:19,7%, OL: 17,6%) és mint Ostwald és msai (2003) (OLP:15,4%, OL: 22,2%) tanulmányukban, noha mind a mintavétel, mind a DNS kimutatás módja hasonló volt. Azonban a vírus kimutatás esetében a Campisi és msai (2004) által használt GP5 és GP6 primerek

helyett a módosított kimutatási módszert alkalmaztam (GP5+ és GP6+), ami érzékenyebb az előző módszerrel összehasonlítva, hiszen alacsonyabb kópiaszámokat is képes detektálni. Ezen ok mellett még szóba jöhet az eltérő életstílus és genetikai háttér hatása a HPV megtelepedésére. Ezeknek a körülményeknek a tisztázása azonban nem volt célja munkámnak.

5.2.2. A HPV GENOTIPUSOK ELŐFORDULÁSA

Mind alacsony, mind magas rizikójú HPV típusok előfordultak az egyes léziókban. Jellemző módon, a léziók malignus potenciáljának emelkedésével a fellelhető HPV típusok egyre inkább a magas onkogenitású genotípusokból kerültek ki.

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

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

dohányzással találtak összefüggést, a többi paraméterrel nem. A kópiaszámok tekintetében más tanulmányokkal összehasonlítást végezni nem tudtam az ilyen jellegű tanulmányok hiánya miatt. Csak a cervix és a tonsilla tumorainak esetében vannak hozzáférhető eredmények a HPV kópiaszámok tekintetében. Számos korábbi vizsgálat eredményeképpen ezekben a tumorokban a HPV kópiaszám tízszerese, százszorosa is lehet az orális elváltozásokban tapasztaltak. Egyes szerzők vizsgálták a kópiaszám emelkedésének hatását a citológiai abnormalitások megjelenésére. Már a kópiaszámok tízszeres emelkedése lényeges különbségeket eredményezhet a citológiai képben. A cervix és a tonsilla tumorok esetén bizonyított a belőlük kialakuló karcinómák fertőzéses eredete. Ezek kópiaszámait összehasonlítva nagyságrendi különbséget találunk. Az orális léziókban kimutatott vírusszám ezeknek legfeljebb az egytizedét éri el. Ez a tény, bár rámutat a vírusfertőzés fontosságára, de arra is, hogy ez nem kizárólagos oka a szájüregi tumorok kialakulásának. Tehát a HPV előfordulásának progresszív emelkedése az egyre malignusabb léziókban, valamint a fokozatosan emelkedő malignizációs potenciál arra enged következtetni, hogy a HPV kiegészítő szerepet játszhat az orális elváltozások malignizációjának folyamatában. Másik elképzelhető magyarázat az lehet, hogy a léziók a malignizáció előrehaladtával egyre kedvezőbb környezetet teremtenek a HPV megtelepedésének. Bármelyik magyarázat igaz, a HPV jelenléte akkor is prognosztikus jelentőséggel bír a malignizáció szempontjából. Az elsőként említett lehetőség tűnik valószínűbbnek, mivel a magas rizikójú HPV gyakoribb előfordulású, mint az alacsony rizikójú HPV-é. Ezt a megfigyelést, ezt a következtetést támasztják alá a korábbi tanulmányok

is. A magas rizikójú HPV-k etiológiai szerepére utal az a tény is, hogy azokban a betegekben, akiknek a léziójában magas rizikójú HPV van jelen, ott az egészséges nyálkahártyáján is magas rizikójú HPV észlelhető. Ennek alapján úgy tűnik, hogy az egészséges nyálkahártya fertőzöttsége a lézió fertőzöttségétől függ.

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

6. ÖSSZEFOGLALÁS

A szelektív IgA hiányos gyermekek orális elváltozásait külön tanulmányban nem vizsgálták. Ezért tanulmányom célja az volt, hogy jellemezzem a szelektív IgA hiányos gyermekek szájnyálkahártya és fogazati állapotát. Szignifikáns különbséget találtam, a szelektív IgA hiányosok tejfogazatban jelentkező fogszuvasodásának mértékében az egészséges kontrollok fogszuvasodásának mértékével összehasonlítva. A szelektív IgA hiányosok esetében a fogszuvasodást jellemző dmft, dmfs

indexek szignifikánsan magasabbak voltak. A maradó fogazat esetében ez az összefüggés nem volt kimutatható.

A másik tanulmányban a HPV lehetséges szerepét vizsgáltam OLP, OL, és OLC- ből vett minták segítségével. Hatvanöt OLC, 44 OL és 119 OLP lézióból és 72 egészséges kontrolból vettem exfoliált sejteket. Az OLP-s elváltozásokat klinikai megjelenésük alapján-a nagy esetszámra való tekintettel - további alcsoportokra osztottam. Ötvennyolc nem erózív/atrófiás (nem EA) léziót és 61 erózív/atrófiás (EA) léziót tudtam különböztetni meg az OLP csoporton belül. Az erózív/atrófiás típus az irodalmi adatok alapján magasabb malignizációs rizikóval bír.

A HPV előfordulási gyakorisága a léziók súlyosságával párhuzamosan nőtt (OLP: 32,8, OL: 40,9 és OLC: 47,7%).A kópiaszámok nagysága egyértelműen az elváltozások súlyosságától függött. Az OLP és OL esetén a különbség nem volt szignifikáns. A HPV prevalencia a nem erózív/atrófiás és erózív/atrófiás OLP-s elváltozások esetén szignifikánsan eltért (22,4 és 42,6%). Az erózív/atrófiás OLP-ben és az OL-ben azonos a HPV előfordulásának gyakorisága és a kópiaszám is. Következésképpen levonhatjuk, hogy a HPV lehetséges szereppel bír a daganat megelőző léziók kialakulásában.

7. ÚJ EREDMÉNYEK

7.1. SZELEKTÍV IGA HIÁNY ÉS AZ ORÁLIS ELTÉRÉSEK ÖSSZEFÜGGÉSE.

1. Kimutattuk, hogy a szelektív IgA hiány nem jár kizárólag a kórfomára jellemző orális elváltozással.

2. Az OLP megjelenése és a szelektív IgA hiány között nincsen közvetlen összefüggés
3. A szelektív IgA hiányos betegekben a fogszuvasodás fokozott rizikója a tejfogazattal rendelkező páciensek esetében jelenik meg.

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

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

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

Jelölt: Tar Ildikó
Neptun kód: BNNQ4J
Doktori Iskola: Fogorvostudományi Doktori Iskola

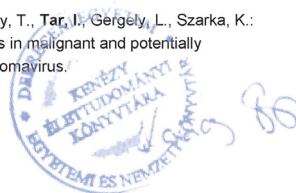
A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

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



További Közlemények

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



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

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

Debrecen, 2011.06.01



Az értekezés alapjául szolgáló közlemények összesített
impakt faktora: 5,059.

In extenso közlemények kumulatív impakt faktora: 17,381.