

# Mikrobiális eredetű szájüregi nyálkahártya elváltozások sztomato-onkológiai jelentősége és megelőzésük szempontjai

Doktori értekezés

**Dr. Mensch Károly Frigyes**

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezetők: Dr. Dobó Nagy Csaba, Ph.D., egyetemi tanár,  
Dr. Nagy Gábor†, Ph.D., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Károlyházy Katalin, Ph.D., egyetemi adjunktus,  
Dr. Kiss István, DSc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Rozgonyi Ferenc, DSc., egyetemi tanár  
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Kispélyi Barbara, Ph.D., egyetemi docens  
Dr. Varga István, Ph.D., egyetemi docens

Budapest

2019

**Tartalom**

1. Rövidítések jegyzéke .....	3
2. Bevezetés, irodalmi áttekintés .....	5
2.1. A szájüregi daganatok epidemiológiája .....	6
2.2. Mikrobiális ágensek szerepe a szájüregi karcinogenezisben .....	10
2.2.1. Vírusok szerepe a szájüregi karcinogenezisben: .....	10
2.2.2. Baktériumok szerepe a szájüregi karcinogenezisben.....	11
2.2.3. Candida szerepe a szájüregi karcinogenesisben .....	13
2.2.3.1. Szájüregi candidiasis .....	14
2.2.3.2. A fogsor-stomatitis patomechanizmusa, kezelésének szempontjai, stomatoonkológiai jelentősége.....	16
2.3. Humán papillomavírus (HPV) jellemzése, vírusgenom felépítése, patogenitása	20
2.3.1. A HPV fertőzés klinikai jelentősége.....	26
2.3.2. HPV fertőzés szájüregi manifesztációi .....	27
2.3.2.1. Szájüregi szubklinikus infekció .....	27
2.3.2.2. Benignus elváltozások.....	28
2.3.2.3. Potenciálisan malignus orális rendellenességek .....	29
2.3.2.4. HPV és rosszindulatú szájüregi daganatok.....	30
2.3.3. Szájüregi HPV diagnosztikája, prevenciója, terápiás lehetőségei.....	32
2.3.4. Fogművek, mint a szájüregi HPV státuszt befolyásoló lokális tényezők .	36
3. Célkitűzések .....	38
4. Anyag, módszer .....	39
4.1. Genitális és orális HPV fertőzöttség közötti összefüggések vizsgálata- beteganyag, betegvizsgálat .....	39

4.1.1. Genitális és orális HPV fertőzöttség közötti összefüggések vizsgálata – szájüregi vizsgálat, szájüregi HPV szűrés .....	39
4.1.2. Genitális és orális HPV fertőzöttség közötti összefüggések vizsgálata - HPV DNS kimutatása és a genotípusok azonosítás .....	41
4.2. Klórhexidin+timol-hatóanyagú lakk különböző <i>Candida</i> biofilmekre gyakorolt hatásának vizsgálata .....	42
4.2.1. Klórhexidin+timol-hatóanyagú lakk különböző <i>Candida</i> biofilmekre gyakorolt hatásának vizsgálata (terápiás hatásosság vizsgálata).....	42
4.2.2. Klórhexidin+timol hatóanyagú lakk különböző <i>Candida</i> biofilmek kialakulására gyakorolt hatásának vizsgálata (prevenciós hatásosság vizsgálata) ..	43
4.3. Statisztikai analízis .....	43
5. Eredmények.....	45
5.1. A genitális és orális HPV fertőzöttség közötti összefüggések vizsgálatának eredményei.....	45
5.2. A klórhexidin+timol tartalmú lakk in vitro terápiás és preventív hatásosság vizsgálatának eredményei:.....	50
6. Megbeszélés .....	53
6.1. A genitális és orális HPV fertőzöttség közötti összefüggések vizsgálata.....	53
6.2. Klórhexidin+timol hatóanyagú lakk különböző <i>Candida</i> biofilmek kialakulására és a kialakult biofilmre gyakorolt hatásának vizsgálata.....	59
7. Következtetések.....	63
8. Összefoglalás.....	65
9. Summary .....	66
10. Irodalomjegyzék .....	67
11. Saját publikációk jegyzéke.....	82
12. Köszönetnyilvánítás.....	83

## 1. Rövidítések jegyzéke

$\gamma$ IFN	gamma interferon
AIDS	szerzett immunhiányos tünetegyüttes (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
AP-1	aktivátor protein-1
ASR	korstandardizált érték 100.000 főre vonatkoztatva, mindkét nem és mindegyik korosztály figyelembevételével (age standardized rates)
DNS	dezoxiribonukleinsav
E	korai (early)
EBV	Epstein-Barr-vírus
HCV	hepatitis C-vírus
HHV	humán herpes vírus
HIV	humán immundeficiencia vírus (human immunodeficiency virus)
HPV	humán papillomavírus
HR	magas kockázatú (high risk)
HSV	herpes simplex vírus
IgA	immunglobulin A
IgG	immunglobulin G
IgM	immunglobulin M
L	késői (late)
LCR	hosszú szabályozó régió (long control region)
LR	alacsony kockázatú (low risk)
NA	nem azonosítható
OD	optikai denzitás
PBS	foszfáttal pufferolt sóoldat (phosphate-buffered saline)
PCR	polimeráz láncreakció (polymerase chain reaction)
pRb	retinoblasztóma fehérje

RFLP restrikciós fragmenthossz polimorfizmus (restriction fragment length polymorphism)

RNáz ribonukleáz

RNS ribonukleinsav

SRV lassú hatóanyag leadású lakk (sustained-release varnish)

WHO Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization)

## 2. Bevezetés, irodalmi áttekintés

Az emberi szájüregben vírusok, baktériumok, archeák, gombák és protozoonok milliárdjai élnek együtt, ezt a társulást orális mikrobiomnak nevezzük. A szájüregen belül, az egyes lokalizációknak megfelelően más-más összetételű ökoszisztémák jellemzők. Ezen sajátos mikrobiális szerveződés az ember „ujjlenyomatának” is tekinthető. Az egyes társulások alkalmazkodtak funkciójukhoz, elhelyezkedésükhöz. Alapvetően elkülönítendő a nyálkahártya folyamatosan, gyorsan megújuló hámrétege, és a fogak, restaurátumok, fogművek, mint megújulásra nem képes felszínek a mikrobiális összetétel tekintetében. Ezeken a felszíneken lehetőség van jól szervezett, tartós mikrobiális kolonizációra, mely eredményeként kialakulhat a fogak és restaurátumok, valamint fogművek felszínét borító dentális biofilm. Ebben az egyedi ökoszisztémában előforduló mikroorganizmusok túlnyomó részt ártalmatlanok, némelyik kifejezetten hasznos és fontos az emberi szervezet szempontjából. Ugyanakkor bizonyos kórokozók a szájüregi kemény és lágyszövetek megbetegedését okozhatják, esetenként – jellemzően immunszuppresszált állapotokban- szisztémás, akár életet veszélyeztető betegségeket okozhatnak (Li és mtsai 2000). A leggyakoribb szájüregi mikrobiális eredetű megbetegedés a fogszuvasodás, illetve a fogágybetegség, melyek népbetegségnek tekinthetők. Ezen kívül előfordulhatnak lágyrész fertőzések, gyulladások, bizonyos kórokozók pedig szájüregi benignus vagy malignus daganatok kialakulásában is szerepet játszanak. Ezen kórokozók tanulmányozása, az általuk okozott megbetegedések megelőzése és kezelése kiemelkedően fontos, hiszen a szájüregi daganatok száma világszerte és Magyarországon is emelkedő tendenciát mutat (Nemeth és mtsai 2004). Világviszonylatban ez az ajak és szájüregi daganatok esetén átlagosan 350.000 új esetet és mintegy 175.000 halálesetet jelent évente. (WHO, 2008-2018). Magyarország sajnálatos módon drámai epidemiológiai adatokkal rendelkezik a szájüregi daganatokat tekintve, elkeserítő, hogy évek óta Európában incidencia és mortalitás tekintetében első helyen állunk, a világstatisztika alapján incidencia tekintetében hazánk a harmadik, mortalitás tekintetében pedig a negyedik helyen állt 2018-ban (GLOBOCAN, 2018).

A szájüregi daganatok etiológiájukat tekintve multikauzálisak, vannak klasszikus, primer etiológiai tényezők, úgy, mint a dohányzás, a mértéktelen alkoholfogyasztás,

rossz szájhigiéncia, mechanikai irritáció (Szabo és mtsai 1999), illetve kokarcinogén tényezők, melyek fokozott kockázatot jelentenek szájüregi daganatok kialakulására (Dalla Torre és mtsai 2015, Termine és mtsai 2009, Ujpal és mtsai 2007). A különböző kampányoknak köszönhetően a dohányosok száma világszerte csökkenő tendenciát mutat, a szájüregi daganatok száma viszont stagnál, vagy kismértékben emelkedik. Ennek a diszkrepanciának a hátterében egyéb etiológiai faktorok játszhatnak szerepet, mint például a mikrobiológiai ágensek karcinogén hatása. A humán papillomavírus (HPV) fertőzés a világon a leggyakoribb szexuális úton terjedő infekció, évente mintegy hatmillió új esetet regisztrálnak világszerte (Suarez és mtsai 2001). A HPV onkogén genotípusai, mint például HPV16, 18 a méhnyakrákos esetek 99%-ért felelősek, ezért a felfedezésért 2008-ban Harald zur Hausen professzor és munkatársai Fiziológiai és Orvosi Nobel-díjat kaptak. A megváltozott szexuális szokások következtében a HPV a szájüregbe is képes bejutni, ott transziens vagy perzisztens fertőzést okozva. A HPV16 genotípus szájüregi daganatok tekintetében tizenháromszoros rizikótényezőnek tekintendő (Candotto és mtsai 2017).

Egyéb vírusok és baktériumok karcinogenezisben játszott szerepét is vizsgálták; a HPV-t követően a legtöbb vizsgálat a *Candida* törzsek karcinogén szerepét kutatta, kutatja (Alnuaimi és mtsai 2015, Bastiaan és Reade 1982, Beggs és mtsai 2004, Roed-Petersen és mtsai 1970). A szájüregi daganatok multikauzális mivolta, elkeserítő hazai és nemzetközi epidemiológiai adatai megkövetelik minden lehetséges etiológiai faktor feltárását, megelőzését, eliminálását, mely alappillért képezi a szájüregi daganatok primer prevenciójának.

### **2.1. A szájüregi daganatok epidemiológiája**

A szájüregi daganatok, más néven oropharyngealis daganatok a „fej-nyaki daganatok” közé tartoznak. A Betegségek Nemzetközi Osztályozása szerint ide sorolandó az ajak (C00), a nyelvgyök (C01), a nyelv egyéb és nem meghatározott részeinek (C02), a fogíny (C03), a szájfenék (C04), a szájpad (C05), a száj egyéb és nem meghatározott részei (C06), a parotis (C07), a nagy nyálmirigyek (C08), a mandula (C09), a szájgarat (C10), az orrgarat (C11), a sinus piriformis (C12), a hypopharynx (C13) és az ajak, a szájüreg, a garat egyéb és rosszul meghatározott részei (C14), továbbá a paranasalis üregek (C31) és gége (C32) rosszindulatú daganatai. Epidemiológiai áttekintés során

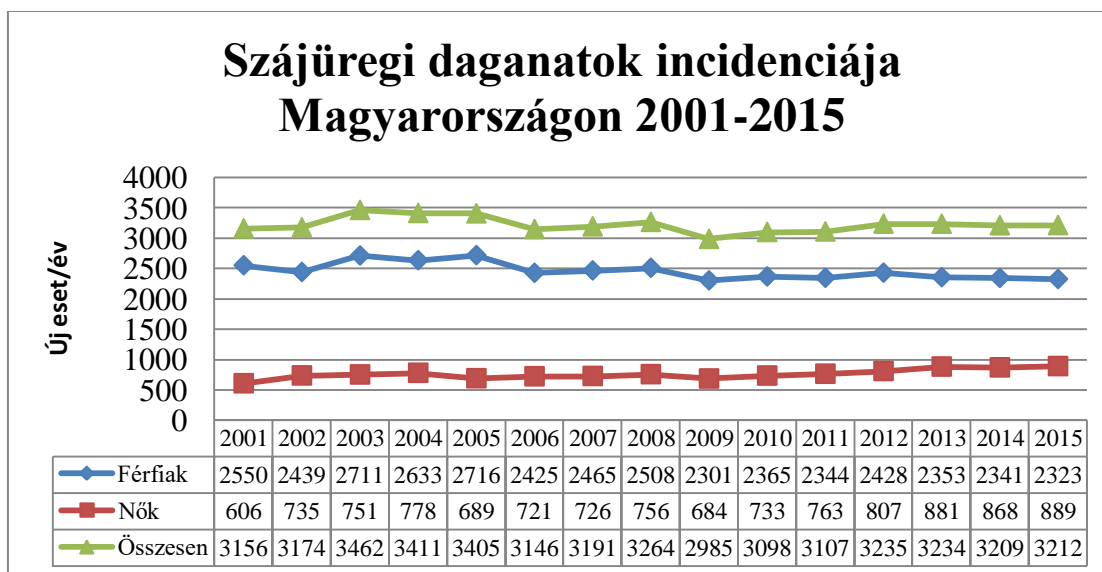
fontos tisztázni, hogy pontosan mely területek malignus elváltozásait vizsgáljuk. A szájüregi daganatok gyűjtőnév magában foglalja a fent leírtakat, kivéve a parotist, a nagy nyálmirigyeket, a mandulákat, a géget és a paranasalis üregeket érintő daganatokat is (Döbrössy és Budai 2018). Az alábbi epidemiológiai adatok ennek megfelelően kerülnek bemutatásra.

A világon 2018-ban az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, WHO) adatai alapján az incidenciát tekintve a tizenhetedik helyen állnak az ajak és szájüreg szöveteiből kiinduló malignus daganatok, ez 354.864 új esetet jelent, (C00-C06). Amennyiben hozzáadjuk a nasopharynx (129.079 új eset), az oropharynx (92.887 új eset) valamint a hypopharynx (80.608 új eset) daganatait, úgy 657.438 (GLOBOCAN, 2018) új esetet jelent, mely a kilencedik helyre helyezi a magyar nevezéktan szerinti szájüregi daganatokat (WHO, 2018). A mortalitást tekintve 2018-ban a világon 177.884 ember halt meg ajkat és szájüreget érintő (C00-C006) rosszindulatú daganatban, mely az összes daganatos betegség között a tizennegyedik helyre helyezi ezen betegségeket; amennyiben hozzáadjuk a nasopharynx (72.987 haláleset), az oropharynx (51.005 haláleset) valamint a hypopharynx (80.608 haláleset) rosszindulatú daganatában meghalt pácienseket, a tizenegyedik helyezést jelenti (336.360 haláleset 2018-ban, a kor szerint standardizált halálozási arányszám 3,8/100.000).

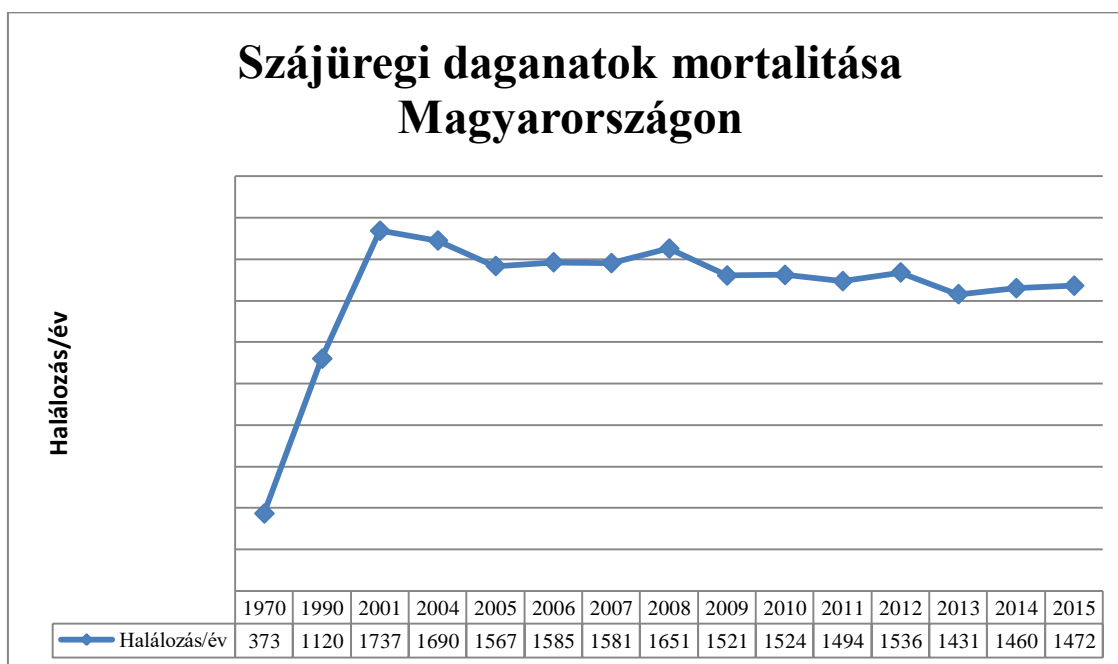
A magyarországi epidemiológiai adatok, sajnálatos módon több évtizedre visszatekintve az európai és az egész világ epidemiológiai adatait figyelembe véve „előkelő” helyen állnak. Európában több éve az elsők vagyunk incidenciacsúcsban és mortalitáscsúcsban, mely ténytet Pedro Diz és munkatársai 2017-es epidemiológiai közleményében is hangsúlyozzák, a következtetéseikben kiemelik és az okát nem tisztázzottnak írják le (Diz és mtsai 2017). Magyarország incidenciacsúcsban és mortalitáscsúcsban világszinten is az élmezőnyben szerepelt 2018-ban, az előző évekhez, évtizedekhez hasonlóan. Incidenciát tekintve Pápua Új-Guineát (ASR 23) és Bangladeszt (ASR 17,8) követően a harmadik helyen állunk, (ASR 16,2), mindkét nem és minden korosztály figyelembe vételével, a mortalitást tekintve pedig a negyedik vagyunk (ASR 8,2) Bangladeszt (ASR 10,5), Pakisztánt (ASR 10,4) és Pápua Új-Guineát (ASR 10,1) követve.



A szájüregi daganatok hazai incidenciája (2001-2015) és mortalitása (1970, 1990, 2001, 2004-2015) adatait az 1. és 2. ábra szemlélteti.



1. ábra Szájüregi daganatok (C00-C06, C10-C14) incidenciája Magyarországon 2001-2015 (Nemzeti Rákregiszter alapján)



2. ábra Szájüregi daganatok (C00-C06, C10-C14) mortalitása Magyarországon 1970, 1990, 2001 éa 2004-2015 (KSH Demográfiai Évkönyv alapján)

Az incidenciát megvizsgálva 2003-ban diagnosztizálták a legtöbb szájüregi daganatos páciens (3462 esetben), 2009-ig enyhe csökkenés látszik (2985 eset); sajnálatosan azonban 2009-től lassan, de stabilan emelkedik az évenként újonnan diagnosztizált szájüregi daganatos betegek száma (2015-ben 3212 eset). A fenti diagramon 1970-től 2001-ig drámai emelkedés figyelhető meg a mortalitási adatok esetében, mely 373-ról 1737 halálra emelkedett, ez majdnem 4,7-szeres emelkedés. 2001-ben haltak meg legtöbben szájüregi rákban, ez 2013-ra valamelyest csökkenő tendenciát mutatott (1434 haláleset), azonban 2013-tól ismét enyhe emelkedés figyelhető meg a mortalitást tekintve. Az 1970-től 2001-ig bekövetkezett drasztikus mértékű emelkedés világviszonylatban is egyedülálló, jóllehet világszerte a fej-nyaki daganatok, köztük a szájüregi daganatok incidenciája és mortalitása kisebb mértékben, de emelkedő tendenciát mutat. Az Egyesült Királyságban a szájüregi daganatok incidenciája az 1970-es évektől 2016-ig 83%-os, az utolsó 10 évet vizsgálva pedig 34%-os emelkedést mutatott (Cancer Research UK, 2015). Dániában Karov és munkatársai 2017-ben vizsgálták a szájüregi daganatok epidemiológiai adatait, ők is incidenciában növekedést írtak le Dániában, 1980-ban 1,9/100.000 fő érték 2014-re 3,5/100.000 főre emelkedett (Karnov és mtsai 2017). A hazai közel ötszörös emelkedés azonban unikálisnak számít. Magyarországon a szájüregi daganatok az összes daganatos betegség mintegy 5%-át teszik ki, ez az érték világviszonylatban 2% körül van (Kasler és mtsai 2017).

A szájüregi daganatok epidemiológiáját vizsgálva a 2000-es évektől változó tendencia figyelhető meg. Nevezetesen, ha az életkor és nem szerinti eloszlást vizsgáljuk, korábban a férfi:női arány mintegy 2:1 volt és jellemzően a 60 év feletti korosztály volt érintett (Gupta és mtsai 2016). Újabban azonban egyre több nő és fiatal páciens lesz a szájüregi daganatok áldozata (Turi és mtsai 2013). Az egyes etiológiai faktorok dominanciája között is változás figyelhető meg. Az irodalom klasszikus etiológiai faktorokat említ, melyek közül a dohányzás és alkoholfogyasztás elsődleges rizikótényezőnek számít. A dohányzás elleni kampányok következtében azonban a dohányosok száma világszerte csökkenő tendenciát mutat (WHO, 2018), a szájüregi daganatok incidenciája viszont ezt nem követi, a diszkrépancia hátterében állhat a megváltozott szexuális szokások következtében a szájüregben is megjelenő HPV fertőzés (Chaturvedi és mtsai 2008, D'souza és Dempsey 2011, Dalla Torre és mtsai 2015). Az elmúlt 30 évben a HPV pozitív szájüregi daganatok száma folyamatos

emelkedést mutat (Chaturvedi és mtsai 2008, Morbini és mtsai 2013), különösen igaz ez a tonsilla tumorokra, melyek 70%-ában az onkogén HPV-ok kimutathatók (D'souza és mtsai 2007, Ernster és mtsai 2007).

## **2.2. Mikrobiális ágensek szerepe a szájüregi karcinogenezisben**

A szájüregi daganatok multikauzálisak, a dohányzás és alkoholfogyasztás klasszikus, major etiológiai faktornak tekinthető (Morse és mtsai 2007). Az előző részben kifejtett ellentmondás a dohányosok száma és a szájüregi daganatok epidemiológiai adatai között, valamint az a tény, hogy vannak olyan szájüregi daganatos páciensek, akik sosem dohányoztak és nem fogyasztottak túlzott mennyiségű alkoholt, mégis kialakult a betegség, felvetik egyéb etiológiai faktorok szerepét, mint genetikai tényezők, illetve bizonyos kórokozók jelentőségét (Metgud és mtsai 2012). A szájüregi daganatok kialakulásáért az irodalomban leírják vírusok, gombák és baktériumok szerepét is, mint primer etiológiai faktor vagy ko-faktor.

### **2.2.1. Vírusok szerepe a szájüregi karcinogenezisben:**

A vírusok daganatképződésben játszott szerepének vizsgálata több mint száz éves múltra tekint vissza. Először Peyton Rous írta le, hogy a csirkék sarcomás megbetegedéseiben egy vírusnak van szerepe, ezt Rous tiszteletére Rous Sarcoma Vírusnak nevezték el (Metgud és mtsai 2012). 1933-ban Richard Shope írta le, hogy nyulak fej-nyaki területén megjelenő szarvszerű, metasztatizáló daganatok vírussal átadhatóak, ez a Shope Papillomavírus, más néven Kappa papillomavírus 2. A szájüregi daganatok kialakulásában szerepet játszik a herpes simplex vírus 1 és 2 (HSV1, 2), az Epstein-Barr vírus (EBV), a humán herpesvírus 8 (HHV8), a hepatitis C vírus (HCV), és a humán papillomavírus (HPV). A szájüregi daganatok kialakulásában egyre nagyobb szerepe van a HPV magas rizikójú genotípusainak, például a HPV16-nak, melynek jelenléte tizenháromszoros rizikót jelent szájüregi daganatok kialakulását tekintve (Candotto és mtsai 2017, Syrjanen és mtsai 1983). Prevalenciája szájüregi daganatokban 20-55%. A HPV karcinogenezisben játszott igen jelentős szerepe, magas prevalenciája, folyamatosan bővülő irodalma miatt részletes leírására külön fejezetben kerül sor. Az egyéb említett vírusok onkogén hatását, szájüregi daganatok kialakulásában betöltött szerepét az 1. táblázat foglalja össze (Goncalves és mtsai 2017, Metgud és mtsai 2012, Raghupathy és mtsai 2014). Továbbá itt említendő a humán

immunodeficiencia vírus (HIV), mely közvetett rizikótényezőnek tekinthető a szájüregi daganatok kialakulására. Nevezetesen AIDS-es betegek esetén fokozott a kockázata az előbb említett vírus-asszociált daganatok kialakulására, így szájüregi daganatokra is (Deeken és mtsai 2012, Grulich és mtsai 2007, Mclemore és mtsai 2010, Patel és mtsai 2008, Purgina és mtsai 2011)

### 1. táblázat: Szájüregi daganatok kialakulásában szerepet játszó vírusok

Vírus	Vírus család	Patomechanizmus	Onkológiai szerep Kórkép
HSV 1,2	Herpesviridae	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Bizonyos karcinogének jelenlétében a fertőzött sejt halála nem következik be</li> <li>– Túlélte sejtek malignizációja, inváziója</li> </ul>	Ko-karcinogén hatás, laphámrák
EBV	Herpesviridae	<ul style="list-style-type: none"> <li>– B-sejt fertőzés</li> <li>– B-sejt transzformáció</li> <li>– poliklonális B-sejt proliferáció</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Burkitt-lymphoma (paranasalis üregekben is)</li> <li>– Hodgkin-kór</li> <li>– lymphoproliferatív betegségek</li> </ul>
HHV-8	Herpesviridae	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Endothel sejtek burjánzása</li> <li>– T-sejt lízis</li> </ul>	Kaposi sarcoma
HCV	Flaviviridae	Szájnyálkahártya hámsejtek genetikai instabilitásának esélyét növeli	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hepatocellularis carcinoma</li> <li>– Oralis lichen planus</li> <li>– szájüregi laphámrák</li> </ul>

#### 2.2.2. Baktériumok szerepe a szájüregi karcinogenezisben

A baktériumok etiológiai szerepe az orális karcinogenesisben kevésbé ismert, külföldi és hazai irodalma is kis számú közleményt ölel fel. (Mager és mtsai 2005, Nagy és mtsai 1998, Rajeev és mtsai 2012). Jóllehet, a *Treponema pallidum* okozta syphilis

(lues, vérbaj) harmadik stádiumában megjelenő jellegzetes szájtünet, a glossitis vagy leukoplakia syphilitica, a nyelv atrophijával és az izomzatának nagy kiterjedésű hegesedével járó daganatmegelőző állapot (napjainkban igen ritkán fordul elő) kutatásai több évtizedes múltra tekintenek vissza (Trieiger és mtsai 1958), mégis a baktériumok karcinogenitásáról a mai napig keveset tudunk. Néhány baktérium daganatképzésben játszott szerepe tisztázott, ilyen például a *Helicobacter pylori*, (gyomor rosszindulatú daganata) (Ishaq és Nunn 2015), a *Chlamydia trachomatis*, mely a méhnyakrák kialakulásának potenciális rizikótényezője (Zhu és mtsai 2016), a *Chlamydia pneumoniae* pedig egyes tüdőrákok patogenezisében juthat szerephez (Littman és mtsai 2004). A *Salmonella Typhi* az epehólyagrak egyik lehetséges kóroki tényezője (Dutta és mtsai 2000, Lax és Thomas 2002, Shukla és mtsai 2000), illetve a bélrendszert érintő rákok esetében a *Streptococcus bovis* (Ellmerich és mtsai 2000, Gold és mtsai 2004) is lehetséges rizikófaktornak tekintendő. Kórokozó és a gazdasejt regulációs rendszere közti interakciók kialakulása már nagyrészt bizonyított (Perera és mtsai 2016, Shah és mtsai 2012). Több kutatócsoport tanulmányozta szájüregi daganatos betegek szájflóráját (Shiga és mtsai 2001); a daganatos betegek nyálából *Capnocytophaga gingivalis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus anginosus*, *Prevotella melaninogenica* törzsek szignifikánsan magasabb koncentrációban voltak kimutathatóak, mint a tumormenteseknél (Mager és mtsai 2005). Chocolatewala és munkatársai *Veillonella parvula*, *Prevotella melaninogenica*, *Staphylococcus aureus* és *Exiguobacterium oxidotolerans* jelenlétét emelkedett arányban mutatták ki daganatos szövetmintából (Chocolatewala és mtsai 2010). Mivelhogy egységes álláspont nincs egy meghatározott baktérium kóroki szerepéről, biztos kóroki szerep nem mondható ki, inkább kofaktornak tekinthetők, illetve, ahogy azt a fenti vizsgálatok szerzői is hangsúlyozzák, inkább indikátorként helyes a kimutatott baktériumokra tekinteni. További nehézséget jelent a baktériumok és szájüregi daganatok összefüggésének vizsgálata során, hogy a szájüregi, igen nagyszámú baktérium törzs mintegy 40%-a tenyésztethető, a teljes bakteriális státusz vizsgálatához manapság még igen drága metagenomikai módszerek szükségesek (Aas és mtsai 2005).

Érdekes lehet a dohányzás és alkoholfogyasztás, mint primer etiológiai tényezők hatása a szájüreg mikroflórájára. Kimutatott, hogy egyes *Neisseria* fajok erősen karcinogén acetaldehid szintézisre képesek etanolból, tehát a baktérium fokozott alkoholbevétel

esetén fokozza a karcinogén ágensek mennyiségét, potenciózza az alkohol negatív hatását a szájüregi daganatok kialakulása kapcsán (Fan és mtsai 2018). Ehhez hasonló vizsgálatok és jövőbeli kutatások rávilágíthatnak a szájüregi bakteriális flóra szerepére a szájüregi karcinogenesisben.

### 2.2.3. *Candida* szerepe a szájüregi karcinogenesisben

Különböző *Candida* fajok az élesztőgombák családjába tartozó opportunistá patogén kórokozók, leggyakoribb képviselőjük a *Candida albicans*. A további, úgynevezett non-*albicans* fajok a következők: *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. inconspicua*, *C. kefyr*, *C. orthopsilosis*, *C. metapsilosis*, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. dubliniensis*, *C. rugosa*. A különböző fajok eloszlása függ az adott betegcsoporttól. Terjedését tekintve lehet endogén fertőzés (mivel a humán normál flóra tagja), szexuális kontaktussal terjedő fertőzés, nozokomiális infekció, valamint madárürülékkel is terjedhet. A patogenezisét meghatározza a fertőzés módja és helye egyaránt. A különböző fajok patogenitásáért jellegzetes virulenciafaktorok a felelősek, úgymint adhezinek (laminin, fibronektin, mannoproteinek), foszfolipáz termelés, pseudohyphaképzés (invazív forma), fenotípusváltás. A *Candida* fajok közül a *C. albicans* képes úgynevezett csíratömlő képzésre (Calderone és Fonzi 2001). A *C. albicans* esetében megfigyelhető a dimorfizmus, ami a környezeti feltételeknek megfelelő sarjadzó vagy fonalas formára történő reverzibilis átalakulást jelenti. Gyakoribb a sarjadzó forma, ilyenkor gömb alakúak a sejtek, míg fonalas formában a sejtek megnyúlnak, azokat pórusokkal rendelkező szeptumok tagolják (Sellam és Whiteway 2016). Az immunrendszer bőr és nyálkahártya fertőzés esetén Th1 típusú immunválasszal reagál, invazív fertőzés esetén fagocitózissal. A *Candida* fertőzés következtében kialakult betegségek érinthetik a bőrt (onychomycosis, interdigitális mikózis), a nyálkahártyát (oralis candidiasis, pelenka dermatitis, krónikus mucocutan candidiasis, vulvovaginitis, nyelőcső candidiasis, gastrointestinalis candidiasis) illetve immunszupresszált pácienseknél akár életet veszélyeztető szisztémás megbetegedés is kialakulhat, úgy mint *Candida* szepszis vagy krónikus disszeminált candidiasis (Kabir és Ahmad 2012).

Diagnosztikáját tekintve alkalmazható antigénkimutatás, szövettani festést követően direkt módon is kimutatható, ahogy tenyésztéssel is és adott esetben hasi CT is

szükséges lehet. Az azonosítás *C. albicans* esetében csíratömlő képzés, chlamydospóra képzés alapján történik (Safavieh és mtsai 2017). Terápiát tekintve választhatók poliének (pl. amfotericin B), melyek célpontja a sejtmembrán (ergoszterolhoz kötődik), pórusképzés révén hatnak. Rezisztencia alakulhat ki, ha a sejtmembrán ergoszterol tartalma csökken. Sejtmembránt célzó csoport továbbá a különböző azolok (pl. fluconazol). Ezek az ergoszterol szintézist gátolják. Fungisztatikus és fungicid hatásuk is lehet. Az 5-fluorocitozin célpontja a nukleinsav anyagcsere. Szűk hatásspektruma van, manapság ritkán használjuk. Széles spektrumú fungicid és fungisztatikus szerek az echinocandinok, melyek célpontja a sejtfaleszintézisben szerepet játszó  $\beta$ -glukán szintetáz (Spampinato és Leonardi 2013, Varga és mtsai 2008).

Gyakori előfordulása miatt külön fejezetben foglalkozunk a *Candida* fertőzés szájüregi manifesztációival, karcinogenesisben játszott nem teljesen egyértelmű szerepével.

### **2.2.3.1. Szájüregi candidiasis**

A szájüregi candidiasis a szájnyálkahártya gyakori oportunistá fertőzése, amit számos *Candida* faj túlnövése okoz (Rao 2012), a leggyakoribb a *C. albicans* (Abu-Elteen és Abu-Elteen 1998, Guida 1988). Az emberi szájüregben előforduló *Candida* törzsek az alábbiak (Rao 2012): *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* (főleg gyermekkorban gyakori), *C. guilliermondi* (jellemzően HIV fertőzötteknél fordul elő). A dentális plakk több fajból álló biofilm, mely különböző mikroorganizmusokat tartalmaz, baktériumokat és élesztőgombákat egyaránt, és mint különálló ökoszisztéma növekszik különböző lágy- és keményszövetek felszínén a szájüregben, beleértve a fogakat, töméseket, fogpótlásokat is. A *C. albicans* az egészséges felnőttek 30-45 százalékának szájában lehet jelen, mint kommenzalista (Fau és Walker 1980, Lucas 1993), újszülötteknél, gyerekeknél, fogsort viselőknél, bizonyos betegségek esetén ennél nagyobb arányban is előfordulhat (2. táblázat) .

**2. táblázat *Candida albicans* százalékos előfordulása különböző vizsgált csoportok szájüregében (Patil és mtsai 2015)**

Vizsgált csoportok	<i>C. albicans</i> százalékos előfordulása
Újszülöttek	45%
Egészséges gyermekek	45-65%
Egészséges felnőttek	30-45%
Kivehető fogpótlást viselők	50-65%
Rövid/hosszú távú ápolásra szorult betegek	65-88%
Akut leukémiás páciensek kemoterápiás kezelés alatt	90%
HIV-fertőzött páciensek	90%

Opportunista kórokozó, az emésztőtraktus - így a szájüreg - és a genitáliák, normál flórájának tagja, ezáltal jelenléte a szájüregben nem jelent fertőzést; ilyenkor a spórás, vagy nyugalmi formáról beszélhetünk, a candidiasis kialakulása az úgynevezett pseudohyphák (felszíni, nem elágazó fonalak) vagy hyphák (elágazó, mélyre törő fonalak) megjelenésekor mondható ki (Tati és mtsai 2016). Microaerophil szervezet, energiáját glikolízissal szerzi (Mayer és mtsai 2013). Akkor alakul ki fertőzés, ha jelen vannak a megfelelő predisponáló tényezők (pl. a szájnyálkahártya változásai vagy a szervezet immunállapotának változásai) (3. táblázat).

Ép lokális és szisztémás védekező mechanizmusok esetén nem alakul ki candidiasis. A lokális védekezésben alapvető szerepet játszik az ép nyálkahártya, mely fizikai barrierként működik. Meghatározó szerepe van továbbá a szájüregi normál flórának, mely egyrészt a bakteriális interakciókon keresztül, másrészt kompetitív gátlás révén vesz részt a védekezésben. A nyál egyrészt aspecifikus hatással bír, megfelelő mennyiség és minőség esetén mosó funkcióval rendelkezik, illetve a benne lévő lizozim (fagocitózist stimulál), laktoferrin (vaskötő hatás, mely fokozza a gombafonalak permeabilitását), illetve bizonyos hisztidin gazdag polipeptidek és glikoproteinek (gátolják az adherenciát) is jelentős lokális védekező feladatot látnak el. Az immunrendszer elsősorban a T-sejtek és makrofágok fagocitózisa révén, illetve



különböző citokinek termelésével vesz részt a védekezésben (Dineshshankar és mtsai 2014).

### 3. táblázat Orális candidiasisra prediszponáló lokális és szisztémás tényezők (Patil és mtsai 2015)

Lokális	Szisztémás
- Rossz szájhigiénia	- Immunszuppresszív kezelések
- Dohányzás	- Immunszuppresszív betegségek
- Lokális szteroid használata	- Csecsemő kor és idős kor
- Éretlen vagy megváltozott szájlóra	- Daganatos betegségek
- Atrophiás nyálkahártya	- Endokrin betegségek- Diabetes
- Nyál mennyiség és/vagy minőség csökkenése/romlása	- Malnutritio
- Kivehető fogpótlás	- Széles spektrumú antibiotikus kezelés
- Szájüregi léziók, pl. leukoplakia	- Anaemiák

#### 2.2.3.2. A fogsor-stomatitis patomechanizmusa, kezelésének szempontjai, stomatoonkológiai jelentősége

A candidával összefüggő fogsor-stomatitis az orális candidiasis leggyakoribb előfordulási formája (Cumming és mtsai 1990, Odds 1988). Ez a forma krónikus, atrófiás jellegű, gyulladás, erythema, ödéma jellemzi. A fogsorviselők 65%-nál előfordul, a középkorúaknál és az idősebb korosztályban gyakoribb, valamivel több nőpáciens érintett, mint férfi (Gendreau és Loewy 2011). A fogsor (részleges vagy teljes lemezes fogpótlás) nyálkahártya-csont alapzat felé tekintő, protetikai szempontból előnyös, polírozatlan felszíne megfelelő felületet biztosít a jól szervezett biofilm kialakulásának. Kezdetben *Streptococcus*, *Staphylococcus* a jellemző, később megjelennek Gram-negatív anaerobok, *Candida* törzsek. Leggyakoribb kórokozó a *Candida albicans* (Altarawneh és mtsai 2013). Az elváltozás kialakulásához szükséges kulcstényezők a következők: nem megfelelően illeszkedő lemezes fogpótlás, elégtelen szájhigiénia és fogsor tisztítás, *Candida albicans* kolonizáció (Gendreau és Loewy 2011). A fogsorviselés önmagában hajlamosít *Candida* fertőzésre, nevezetesen a mikrotraumák következtében fogékonyabb a nyálkahártya a fertőzésekre, a fogsor alatt

csökkent nyál-áramlás figyelhető meg, mely egyrészt a mosó funkció csökkent hatékonyságához vezet, illetve a nyálban lévő IgA, lizozim, laktoferrin hatása sem érvényesül kellőképpen. Ennek bizonyítéka, hogy a fogsor okozta stomatitis jellemzően a felső állcsontot borító nyálkahártyát érinti, az alsó állcsont esetében jobban érvényesül a nyál mosó-védekező szerepe (kifejezettebb nyál-áramlás miatt) (Gendreau és Loewy 2011). A fogsor alatti területen a savas pH is kedvező a *Candida* kolonizáció szempontjából. Több közlemény szerint a fogsor éjszakai viselése is rizikótényezőnek tekinthető a *Candida* fertőzés kialakulására (Gendreau és Loewy 2011). További prediszponáló tényezőnek tekinthető még a xerostomia, a diabetes mellitus, immunhiányos állapotok (AIDS, szervtranszplantáció), dohányzás. A kivehető fogpótlás anyaga is befolyásolja a fertőzés kialakulását, nevezetesen az akrilát alaplemezes fogsorok ötszörös rizikótényezőnek tekintendők fogsor-stomatitis kialakulását illetően (Gendreau és Loewy 2011). A klinikai kép jellemzően erythema, gyakran megfigyelhető a fogsor alaplemezének „lenyomata” a nyálkahártyán. A Newton-féle osztályozás a fogsor-stomatitist a betegség súlyossága szerint tipizálja (Gauch és mtsai 2017):

- Newton I. típus: lokális, enyhe gyulladás, apró hyperaemiás foltok
- Newton II. típus: diffúz hyperaemia a fogsor alaplemezének kiterjedésében
- Newton III. típus: granuláris típus, mely jellemzően a palatum közepén manifesztálódik

Az elváltozás gyakran tünetmentes, fogászati szűrővizsgálaton kerül felismerésre, ritkábban azonban jelentős fájdalommal, égő érzéssel jár, mely megnehezíti az étkezést, a nyelést, jelentős életminőség romlást idézve elő.

A fogsor-stomatitis terápiáját tekintve kiemelkedő jelentőségű a megfelelő szájhigiéniá, a fogak és/vagy fogsor mechanikai tisztítása. A páciensek erőfeszítéseit hátráltathatja csökkent manualitásuk (például súlyos műtétek, stroke után vagy arthritis következtében), így indokoltá válik antiszeptikumok és/vagy más kémiai ágensek kiegészítő használata. Máiig a klórhexidin diglukonátot (CHX) tartják az orális biofilm elleni küzdelemben a legfontosabb antiszeptikumnak (Matthijs és Adriaens 2002).

A közelmúltban jelentek meg lokálisan alkalmazható lassú hatóanyag leadású lakkok (sustained-release varnish, SRV) és gélek, amelyek segítségével eliminálhatók a kariogén és parodontopatogén baktériumok. A lokális SRV alkalmazás megnyújtja a hatóanyagok jelenlétét a szájüregben, így javítva terápiás hatékonyságukat. Ezen lakkok és gélek elsősorban a kariogén flóra elpusztítását célozzák és antibakteriális hatásukat széleskörűen vizsgálták (Fernandez és mtsai 2016, Matthijs és Adriaens 2002), azonban antifungális hatásukat nem elemezték részletesen, kivéve a CHX oldatokét, de ezeket is többnyire oldatban levő sejteken (Ellepola és Samaranayake 1998, Fernandez és mtsai 2016, Machado és mtsai 2010, Pusateri és mtsai 2009). A Cervitec Plus® (Ivoclar Vivadent AG, Schaan, Liechtenstein) lakk a gyári kiserelés szerint 1% CHX és 1% timol hatóanyagot tartalmaz. Az oldószer ethanol vizes oldata (90%) és 8%-ban tartalmaz vinil-acetát és akrilát ko-polimert, mint kötőanyagot. Az alkalmazást követően száraz formában az összetétel 80% kötőanyag, 10% CHX és 10% timol arányban változik. A vizsgált lakk az alkalmazott kötőanyagoknak köszönhetően CHX és timol depozitumot hoz létre, mely eredményeképpen a gyártó leírása szerint három hónapon keresztül fejt ki antimikróbás hatását. Jelenleg a preventív fogászatban alkalmazzák a szert, a szabaddá vált gyökérfelszínek kezelésére, incipiens caries visszafordítására, orthodontiai kezelés során cariesprotektív céllal. A gyártói leírás szerint frontterületen is alkalmazható, depóképző hatása miatt nem okoz elszíneződést a nyálkahártyán és a fogfelszínen.

Klórhexidin tartalmú szájöblítők hatékonyságának legfrissebb klinikai vizsgálatát Dehghani és munkatársai publikálták 2016-ban. Májtranszplantált páciensek körében különböző CHX tartalmú szájöblítők hatékonyságát vizsgálták szájüregi *Candida* kolonizáció esetén, nystatinnal összehasonlítva. Eredményeik szerint 60 másodperces behatás esetén hatékony *Candida* ellenes szernek tekinthetők a CHX tartalmú szájöblítők (Dehghani Nazhvani és mtsai 2016). Mivel a *Candida* az akrilát felszínéhez nem csupán hozzátapad, hanem képes annak anyagába penetrálni, idült candidiasis esetén a különböző antifungális és fertőtlenítő szerek használata mellett szükség van a fogsor professzionális tisztítására, mely fogtechnikai polírozást, ultrahangos tisztítást jelent. A gyógyszeres kezelést tekintve alkalmas a nystatin, az amphotericin B, miconazole és fluconazole egyaránt (Salerno és mtsai 2011). A szisztémás gyógyszeres kezelés potenciális mellékhatásai miatt lokális fertőtlenítők használata

előnyösebbnek ígérkezik. Az orális biofilmek eltérő érzékenységet mutatnak a különböző antifungális szerekkel szemben, ezért a már ismert antifungális szerek (pl. CHX, timol tartalmú szájvizek (Shrestha és mtsai 2011) és lassú hatóanyag leadású CHX tartalmazó lakkok *Candida* biofilm elleni hatásosságának vizsgálata adekvát mikrobiológiai eszközökkel segítheti a megfelelő lokális prevenció és terápiás szer megválasztását.

A *Candida* karcinogenezisben játszott szerepe nem teljesen tisztázott. Bizonyított azonban, hogy *in vitro* körülmények között a *Candida albicans* karcinogén nitrozamin és N-nitrozo-benzil-metilamin szintézisére képes (Hooper és mtsai 2009) , illetve katalizálja az alkohol acetaldehiddé átalakulását (Mohd Bakri és mtsai 2010). Fokozott alkoholbevitel esetén tehát a *C. albicans* fertőzés potenciózza az alkohol karcinogenezisben betöltött szerepét a toxikus, mutagén acetaldehid felhalmozódása révén. További kóroki tényező lehet, hogy a krónikus *Candida* fertőzés krónikus gyulladósos reakciókat indít be, mely szintén közrejátszik a karcinogenezisben (Mohd Bakri és mtsai 2010). Zomorodian és munkatársai 114 teljes lemezes fogpótlást viselő páciens szájüregi *Candida* fertőzöttségét vizsgálták, 87,7%-ukban volt kimutatható *Candida* kolonizáció. Klinikailag 53 páciensnél találtak erythemát (46,5%) és 31,6%-ban leukoplakiát (Zomorodian és mtsai 2011). Petti és munkatársai 1,7-2,7%-os leukoplakia prevalencia értéket közöltek az átlag populációban (Petti 2003), mely arra enged következtetni, hogy fogsor viselés és *Candida* fertőzöttség prediszponáló tényezőnek tekinthető az orális leukoplakia kialakulását illetően. Hooper és munkatársai vizsgálataik alapján arra a következtetésre jutottak, hogy amennyiben *Candida* etiológiájú a leukoplakia, annak malignizációs hajlama fokozott a nem *Candida* etiológiájú leukoplakiához képest (Hooper és mtsai 2009). Ezek tudatában elméletileg feltételezhető, hogy a *Candida* fertőzöttség és fogsor viselés együttes eredményeként fokozott a kockázata a nagyobb malignizációs hajlamú leukoplakia kialakulásának. A szájüregi *Candida* fertőzöttség további kokarcinogén hatásának tekinthető, hogy több szerző vizsgálata szerint a fogsor felszínén kialakult *Candida* biofilm rezervoár a szájüregi HPV számára és a mikrotraumák, gyulladás következtében a szájüregi HPV etiológiájú elváltozások kialakulásának fokozott a kockázata (Nishimura és mtsai 2004, Saini és mtsai 2011). Látható tehát, hogy a fogsor viselés és a *Candida* fertőzés több ponton szerepet játszhat a szájüregi daganatok kialakulásában (3. ábra), ennek pontos

megértéséhez további *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokra van szükség. Egy lényeges, klinikai szempontból fontos tényező, hogy a teljes lemezes fogpótlást viselő páciensek gyakran nincsenek tudatában a fogorvosi szűrővizsgálat jelentőségével, éveken keresztül nem jelennek meg stomatoonkológiai szűrésen, ez alatt az idő alatt a fentiekben ismertetett tényezők az egyéb etiológiai faktorokkal karöltve szájüregi daganatok kialakulásához vezethetnek, ezért kiemelkedő fontosságú a páciensek nyomatékos tájékoztatása a fogpótlás átadásakor a rendszeres, évenkénti fogászati szűrővizsgálat jelentőségéről.



**3. ábra: Alsó teljes lemezes fogpótlást viselő páciens fogatlan gerincen és szájfenéken kialakult rosszindulatú daganata** A daganat felszínéről vett tenyésztésből *Candida albicans* kimutatható volt (saját beteganyagból).

### **2.3. Humán papillomavírus (HPV) jellemzése, vírusgenom felépítése, patogenitása**

Humán papillomavírus (HPV) a *Papillomaviridae* család tagja. Örökítőanyaga kétszálú cirkuláris zárt DNS, mely megközelítőleg 7900 bázispárból áll. Kisméretű (55 nm átmérőjű), burok nélküli vírus, ez az egyik oka, hogy könnyen képes fertőzni. Kapszidja kubikális szerkezetű, 72 kapszomer építi fel. Osztályozása a gazdaspecificitás és sorszámozott genotípus alapján történik (Pl. humán papillomavírus 18). Jelenleg több mint 200 genotípusa ismert, a humán papillomavírusok (HPV) jóindulatú és rosszindulatú elváltozásokat egyaránt okozhatnak (Doorbar 2006).

Összesen 16 papillomavírus nemzetség létezik, ezek közül a humán vírusok az alfa, béta, gamma, mu és nu nemzetséghez tartoznak. Az alfa csoportba tartoznak a

nyálkahártyát fertőző genotípusok (mucosotrop), melyek közül elkülöníthetünk az onkogén potenciál alapján magas rizikójú (high-risk, HR) és alacsony rizikójú genotípusokat (low risk, LR), illetve néhány bőrt fertőző genotípus is (cutan). A béta és gamma csoportokba bőrt fertőző genotípusok tartoznak. Az alacsony rizikójú genotípusok esetén malignus elváltozás nem várható, gyakori elváltozások a papilloma, condyloma acuminatum, verruca vulgaris. Magas rizikójú genotípusok esetén a malignizációs elfajulás előfordulhat, ehhez az esetek nagyrésztében szükséges a vírusgenom integrációja a gazdasejtbe. A malignizációs elfajulás a fertőzött sejtek igen kis részében, véletlenszerűen következik be, a fertőzést követően a daganatképződés többlépcsős volta miatt évek múlva alakul ki rosszindulatú elváltozás, tehát lehetőség van korai stádiumban (enyhe-közepes-súlyos dysplasia, carcinoma *in situ*) diagnosztizálni a folyamatot (Kim 2016). A szájüregben leggyakoribb magas kockázatú genotípusok a 16, 18, 31, 33, 35, 45, 56, 58, 68. A leggyakoribb a fej-nyaki daganatok esetében a HR HPV16, mely 13-szoros rizikótényezőnek tekinthető (Candotto és mtsai 2017). A szájüregi leggyakoribb alacsony kockázatú genotípusok pedig a 6, 11 genotípusok (Kim 2016).

A HPV  $3,5 \times 10^6$  kDa tömegű DNS-ének három szakaszát különböztethetjük meg (4. ábra), melyek összesen nyolc fehérjét kódolnak: korai régió, mely úgynevezett korai fehérjéket kódolja (early; E1, E2, E4, E5, E6 és E7 proteinek), késői régió, mely a késői expressziójú struktúrfehérjéket kódolja (late; L1, L2 proteinek), a harmadik szakasz egy szabályzó szakasz, az úgynevezett hosszú szabályozó egység (long control region, LCR). A genetikai információt a DNS negatív szála kódolja. A virális genom három onkoproteint (E5, E6, E7) kódol, melyek a transzkripció folyamatokat befolyásolják, az E1 és E2 proteinek a replikáció és transzkripció szabályozásában játszanak szerepet. Az L1 és L2 kései fehérjék a kapszidot alkotják. Az LCR az L1 és E6 régió közt helyezkedik el. A különböző fehérjék funkciói a következők (Doorbar 2006):

E1 protein. ATP-dependens DNS helikáz, mely a fertőzött sejtben szükséges a vírusgenom replikációjához és amplifikációjához. Ez az egyedüli replikációs enzim, ami nem a gazdasejté (Bergvall és mtsai 2013).

E2 protein. Szabályozó fehérje, a virális DNS replikáció iniciátora az E1 fehérjével közösen, illetve transzkripció regulátor. A vírus életciklusának elején és közepén is

fontos szerepet tölt be, szerepe van a vírusgenom szegregációjában és a virion kialakításában is (Mcbride 2013).

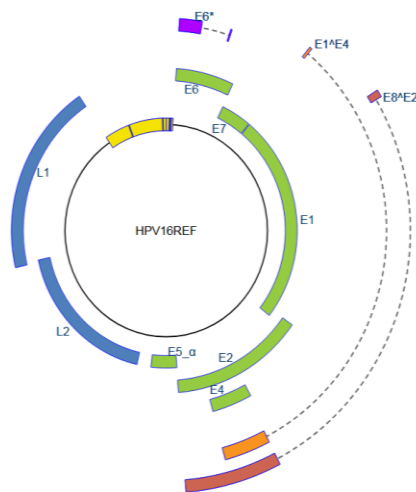
E4 protein. Fertőzés kezdeti szakaszának végén magas az expressziója. A vírusgenom amplifikációja során akkumulálódik. Szerepet játszik a vírus kiszabadulásában is (Doorbar 2013).

E5 protein. Vakuoláris protein ATP-áz enzim, mely az endoplazmatikus retikulum –ban helyezkedik el, transzmembrán protein. Humán papillomavírusok esetében a magas kockázatú genotípusok egy E5 fehérjét kódoló gént tartalmaznak, míg az alacsony kockázatú genotípusok esetében E5A és E5B proteinek fordulnak elő. Az E5A protein a magas rizikójú genotípusokra jellemző transzformáló aktivitást eredményez. Onkogén hatása az EGF-mediált (epidermális növekedési faktor, epidermal growth factor) replikáció stimulálásán keresztül valósul meg (Dimairo és Petti 2013).

E6 protein. A gazdasejt malignus transzformációjáért felelős onkoprotein. Jellemzője, hogy több a fertőzött sejt apoptotikus szabályozásában szerepet játszó, valamint transzkripciót és differenciálódást befolyásoló fehérjével képes komplexet alkotni. Ezek közül a legjelentősebb a p53 tumorszupresszor, melynek a degradációja következik be a kötődést követően, ami annak funkcióvesztését eredményezi (Doorbar és mtsai 2012).

E7 protein. Onkogén protein, mely nem mindegyik HPV genotípusnál található meg. (HPV 1, 4, 5, 6, 8, 11, 16, 18, 20, 31, 38, 40, 108 esetén van jelen). Képes bizonyos Rb (retinoblasztóma) fehérjékhez kötődni és azokat bontani. Magas rizikójú genotípusok esetén a p105 és p107 fehérjékhez kötődve a bazális sejtek sejtciklusba történő belépését szabályozzák, a p130 fehérje befolyásolásával pedig a terminálisan differenciálódott hámsejtek sejtciklusba történő visszajuttatásában van szerepe. Alacsony rizikójú genotípusok esetén a p130 fehérjével történő kötődés és degradáció a jellemző (Roman és Munger 2013).

L1 és L2 proteinek. Kései, a kapszid kialakításában szerepet játszó struktúrfehérjék (L1 fő kapszidprotein, L2 minor kapszidprotein). Az L1-et kódoló szekvencia a legkonzervatívabb a HPV-k esetében, ezért ez az alapja a HPV genotípus besorolásnak, illetve a forgalmazott vakcinák alapját is az L1 fehérjékből álló vírus-szerű partikulumok képezik (Buck és mtsai 2013, Wang és Roden 2013).

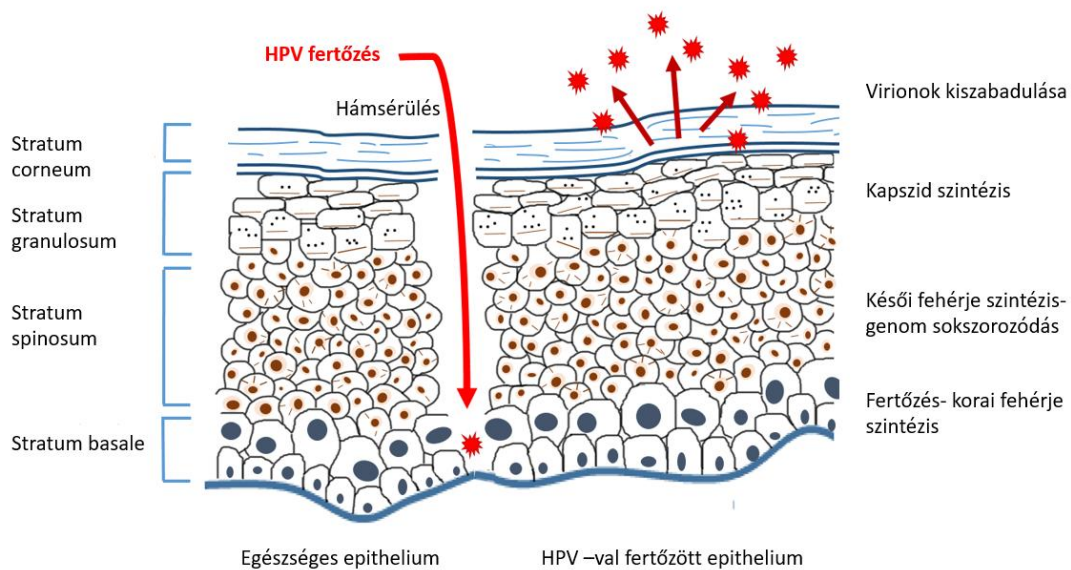


#### 4. ábra HPV16 genom felépítése

([https://pave.niaid.nih.gov/#explore/reference\\_genomes/human\\_genomes/locus\\_view/fetch?id=HPV16REF&format=Locus%20view&hasStructure=none](https://pave.niaid.nih.gov/#explore/reference_genomes/human_genomes/locus_view/fetch?id=HPV16REF&format=Locus%20view&hasStructure=none))

A vírus transzmissziójához szükséges mechanikai kontaktus, következményesen mikrosérülés. A leggyakoribb forma a szexuális átvitel, mely következtében a fertőzés érintheti a genitáliák, az anusz és szájüreg, nyálkahártyáját, illetve környező bőrfelületet, ujjak bőrét. Egyes vizsgálatok szerint tárgyakról (törülköző, szexuális segédeszközök) is átvihető a HPV (Lee és mtsai 2013, Sabeena és mtsai 2017). A HPV vertikális transzmissziója is bizonyított, két lehetséges módon történhet. Gyakoribb a genitálisan HPV 6, 11 fertőzött anyák esetében a szülőcsatornán történő áthaladás esetén az újszülött recurrens légúti papillomatosisa, de a fertőzés bekövetkezhet prenatálisan is, ugyanis HPV-t már mutattak ki magzatvízből is (Zgura és mtsai 2015).





**5. ábra A HPV fertőzés folyamata, a virionok kialakulása. (Doorbar után saját ábra) (Doorbar 2006)**

A HPV-k epiteliotrop vírusok, a fertőzés a hámszövetet érinti, jellemzően a természetes testnyílások körüli bőr és nyálkahártya predilekciós helynek tekinthetők. A fertőzés a többrétegű hám bazális keratinocytáit célozza, ennek előfeltétele a hám sérülése. A produktív vírusciklus a hám differenciálódásával függ össze. A genom replikáció javarészt a *stratum granulosum*-hoz kötött. A fertőzés lehet látens, produktív vagy abortív. Látens fertőzés esetén a HPV DNS a bazális sejtekben inaktív, ilyenkor az E1 és E2 proteinek expressziója dominál. A HPV genom ilyenkor szaporodik. Amennyiben E6 és E7 fehérje expressziója fokozódik, úgy a hám teljes vastagságában végbemenő vírus szintézis következik be. Ilyenkor az E2 fehérje szabályozza E6 és E7 proteineket, de az emelkedett E6, E7 koncentráció fokozott genom replikációt és sejtproliferációt eredményez. A felsőbb rétegekben a vírus replikációs fehérjék expressziója emelkedik (E1, E2, E4, E5), következményesen a vírusgenom amplifikációja is fokozódik. A legfelsőbb rétegben az L1, L2 fehérjék expresszálódnak, elkészül a kapszid, a virion a környezetbe kerül. A differenciálódott hámsejtek egy része pedig visszakerül a szaporodási ciklusba. Ezt nevezzük produktív infekciónak. Ezen folyamat alacsony kockázatú genotípusok esetén szabályozottan működik, illetve magas kockázatú genotípus esetén is, mindaddig, amíg E6 vagy E7 protein expressziójában valamilyen

zavar be nem következik (pl. gazdasejt genomjába történő integráció). Ilyenkor a hám teljes vastagságában fokozódik a sejtosztódás, virion termelés alig figyelhető meg. Ilyen esetben beszélünk abortív fertőzésről, ami a kontrollálatlan sejtosztódáshoz, malignizációhoz vezethet. A HPV fertőzés folyamatát az 5. ábra szemlélteti.

Az intakt hám fertőzés nem következik be. A mikrosérülések következtében fertőzött bazális keratinocyták az immunrendszerben őrszem szerepet töltenek be, következetesen a celluláris immunválasz lassan (több hónap) eliminálhatja a vírust, ilyenkor tranziens fertőzésről beszélünk (Hildesheim és mtsai 1994). Ez az időszak az esetek 70%-ban 1 éven belül bekövetkezik, de 2 éven belül az esetek 90%-ában a szervezet eliminálja a HPV fertőzést. Az immunrendszer a fertőzés lokalizációja miatt korlátozott védekezést tud csak biztosítani, virémia nem alakul ki, következményesen adaptív immunitás sem jön létre. A proinflammatorikus citokinek nem aktiválják eléggé az antigén prezentáló sejteket, a specifikus antitesttiter alacsony lesz, kevés memóriasejt jelenik meg. Ezen tényezők eredményezik, hogy lezajlott HPV fertőzés után nem lesz tartós védetség a későbbi HPV fertőzés ellen (Frazer 2007). Az intakt hám és celluláris immunválasz tehát az egyedüli védekezési lehetőségei a szervezetnek. Az immunszuprimált állapot tehát fokozza a HPV fertőzés kialakulásának esélyét (Clifford és mtsai 2017), ezért AIDS-es betegeknél lényegesen magasabb a HPV prevalencia, mint a nem HIV fertőzött populációban. A HPV fertőzés rizikótényezői közé tartozik még a hatnál több szexuális partner, korán elkezdett szexuális élet, az orális szexuális együttlét, francia típusú csók (szájüregi HPV fertőzés tekintetében), a stresszes életmód, diabetes, dohányzás (Golusinski 2017). A HPV fertőzésre való fogékonyságnak genetikai tényezői is vannak, ennek bizonyítéka az *epidermodysplasia verruciformis* (Lewandowsky-Lutz dysplasia), egy autoszomális recesszív hereditér bőrbetegség, melyben a celluláris immunválasz csökkent működése figyelhető meg HPV-vel szemben.

Amennyiben a HPV eliminációja nem következik be, tünetmentes fertőzésről beszélünk, mely akár több éven át fennállhat. Ilyenkor még nincsenek klinikai tünetek, de a páciens fertőz, HPV kimutatható, azonban citológiai eltérés nincs. Onkológiai szempontból tehát a pozitív HPV szűrés eredménye nem jelent eltérést, de felhívja a figyelmet a szoros kontroll jelentőségére. Amennyiben bekövetkezik malignus irányba

történő elfajulás, akkor már citológiai, hisztológiai eltérés észlelhető, illetve később megjelenhetnek a rosszindulatú elváltozásra jellemző klinikai tünetek is (Kim 2016).

A malignus elfajuláshoz szükséges az E6, E7 onkoproteinek szabályozásában valamilyen zavar (pl a HR HPV genotípus genomja integrálódjon a gazdasejt genomjába). (Alacsony rizikójú genotípusok esetében a vírus DNS episzómális jelenléte figyelhető meg, nincs integráció). Az onkogén hatás kialakulásában az E6, E7 virális onkogéneknek van kiemelkedő szerepük. Az integráció során a cirkuláris DNS felnyílik, az E1, E2 gének károsodnak, az E6, E7 gének és az LCR beépülnek a gazdasejt genomjába. Az E2 által kódolt protein az E6, E7 onkoproteinek expresszióját szabályozza, így az integráció során kieső E2 ORF és ennek következtében az E2 fehérje hiánya miatt az E6 és E7 onkogének expressziójának gátlása megszűnik. Az E6 és E7 proteinek expressziója fokozódik (differenciáltabb sejtrétegekben). Az E6 onkoprotein a p53 tumorszupresszort destabilizálja, a Bax proapoptotikus fehérje degradálódását fokozza, ahogyan a telomeráz enzim működését is. Következésképpen az apoptózis csökken. Az E7 onkoprotein interakcióba lép AP-1 transzkripciós faktoral, így gátolva bizonyos sejtciklust gátló fehérjék működését (p21, p27), illetve Rb (retinoblasztóma) fehérjét köt, ezáltal csökkentve a Rb+E2F komplex kialakulását, így a szabad E2F felhalmozódik, következetesen a sejtciklus felgyorsulva, a mitotikus ellenőrző pontok kikerülésével működik. Az Rb fehérje az E2F-el együtt csökkenti a p16 tumorszupresszor fehérje mennyiségét, mely ez esetben szintén nagyobb mennyiségben fordul elő, hozzájárulva a sejtciklus fokozott, kontrollálatlan működéséhez.

### **2.3.1. A HPV fertőzés klinikai jelentősége**

A HPV fertőzés a világon a leggyakoribb szexuális úton terjedő betegség (Suarez és mtsai 2001). Évente mintegy 6 millió embernél diagnosztizálnak HPV fertőzést és a világ lakosságának 9,0-13,0 %-a HPV fertőzött. A HPV etiológiájú rosszindulatú daganatok legnagyobb arányban a méhnyakon alakulnak ki, az itt előforduló malignus léziók 99,7%-ának háttérében onkogén HPV fertőzés áll (Galamb és mtsai 2011). Az onkogén genotípusok kimutathatók továbbá vulva-, vagina-, penis- és anális rákokban, továbbá oropharyngealis és nyelöcső daganatokban. A nyálkahártyák el nem szarusodó

laphámját érintő benignus elváltozásaiból leggyakrabban az alacsony kockázatú HPV6 és HPV11 genotípusok mutathatók ki, melyek leginkább papillómát, condyloma acuminatumot okoznak (Bharti és mtsai 2013).

A HPV fertőzés érdekes kor szerinti megoszlása figyelhető meg nemenként eltérően. A genitális HPV infekció leggyakrabban fiatal felnőtt nőkben és postmenopausalis hölgyeknél fordul elő. Ennek oka a fiatalkorban magasabb szexuális aktivitás, postmenopausalis korban pedig a méhszáj fogékonysága a különböző fertőzések iránt, így a HPV iránt is, mivel a hormonális instabilitás fokozza a nyálkahártya fogékonyságát, a lokális immunfunkciók is gyengébbek (De Sanjose és mtsai 2007). Ez a tendencia megfigyelhető a szájüregben is. Férfiak esetében a HPV fertőzés rizikója egész életen át konstans (Bharti és mtsai 2013). Ezt több vizsgálat is alátámasztja, például amerikai férfiakat vizsgálva megállapították, hogy 18-44 év között a HPV incidenciája konstans (Giuliano és mtsai 2008). Hasonló eredményeket hozott Giuliano és munkatársainak másik vizsgálata (Giuliano és mtsai 2011), mely amerikai, brazil, mexikói férfiak esetén 18-70 év korosztályban mutatott ki állandó HPV incidenciát. Markowitz és munkatársai a kor előre haladtával férfiak esetében gyorsabb onkogén HPV eliminálódást figyeltek meg (Markowitz és mtsai 2009), és idősebb férfiak esetén magasabb antitest titert is mutattak ki. Nők esetében a HPV16 medián eliminációs ideje hozzávetőlegesen kétszer hosszabb (körülbelül 12 hónap) volt, mint más onkogén típusok esetében (pl. HPV18 esetén 6 hónap). Férfiak esetében egy indiai vizsgálat szerint a HPV medián eliminációs ideje 18-30 éves korban szignifikánsan magasabb volt, mint más életkorban (Giuliano és mtsai 2008).

### **2.3.2. HPV fertőzés szájüregi manifesztációi**

#### **2.3.2.1. Szájüregi szubklinikus infekció**

Ebben az állapotban kimutatható HPV DNS, de citológiai, hisztológiai eltérés még nem. Megfelelő immunitás esetén a fertőzés 2 éven belül az esetek 90%-ában eliminálódik. A vírus orális szex útján kerül leggyakrabban a szájüregbe, de autoinokuláció is lehetséges, illetve HPV fertőzött anya szülés során fertőzheti a magzatot, rekurrens légúti papillomatózist okozva (Candotto és mtsai 2017). Sanders és munkatársai vizsgálatai szerint akinek több, mint húsz szexuális partnere volt, az tízszeres rizikót jelent szájüregi HPV fertőzésre azokhoz képest, akiknek három, vagy kevesebb

szexuális partnere volt (Sanders és mtsai 2012). Egészséges nyálkahártyával rendelkező páciensek esetén a legfrissebb metaanalitikus vizsgálatok alapján a szájüregi HPV prevalenciája 3,5%, a HPV16 genotípus esetében pedig 2,1% (D'souza és mtsai 2017), illetve egy 2018-as vizsgálat szerint az össz HPV prevalencia 7,7%, HPV16 esetében pedig 1,4 % (Tam és mtsai 2018). Egészséges hordozók esetében a prevalencia nem tűnik magasnak, azonban egységes, standardizált mintavételi eljárás még nem áll rendelkezésre az egészséges egyének HPV hordozásának felmérésére. A páciensek azonban genitális infekció esetén gyakran igényelnének szájüregi HPV szűrést is, tartva a szájüregi daganatok kialakulásától. Annak ellenére, hogy a prevalencia viszonylag alacsony, a szájüregi daganatok száma világszerte emelkedik és a vizsgálatok alapján a HPV-vel összefüggésbe hozható daganatok számában nagyobb mértékű az emelkedés (Tam és mtsai 2018). Ezen megfontolásból szükséges megfelelő, standardizált módszer kidolgozása, és a HPV fertőzés dinamikájának tanulmányozására nagy esetszámú, követéses vizsgálatok elvégzése.

#### **2.3.2.2. Benignus elváltozások**

*Laphám papilloma.* Jóindulatú daganat, mely minden korosztályt érinthet, a leggyakoribb a 30-50 éves korosztályban. Kisgyermekeknél is gyakori. Előfordulhat a szájpadon, nyelven, frenulumokon, ajkakon, uvulán. Megfigyelhető a proliferáló sejtek kesztyűujjszerű nyúlványai, melyek tengelyében erek, kötőszövet helyezkedik el. A sejtek morfológiája megegyezik a normál sejtekével, de jellemző az akantózis (*stratum spinosum* sejtei több rétegben helyezkednek el, mint az ép nyálkahártya esetében) illetve a hiperkeratózis. A HPV6 (33,5%) és HPV11 genotípusok (66,5%) kóroki szerepe bizonyított (Bharti és mtsai 2013). Szentirmay és munkatársai vizsgálata alapján a szájüregi papillomák 46,2%-ban volt kimutatható HPV (Szentirmay és mtsai 2002). Terápiáját tekintve a sebészi eltávolítás az elsődleges, emellett szóba jöhet elektrokauterizáció és kriosebészeti eltávolítás is.

*Condyloma acuminatum.* Exophitikus, karfiolszerű kerek elváltozás. Szesszilis és pedunkuláris formában is előfordul. Leggyakoribb a szexuális transzmisszió (50%), de autoinokulációval is átvihető a HPV. Előfordul nyelven, ajkakon, szájpadon, szájfenéken, Inkubációs idő: 2-8 hét. HPV6, 11 az esetek 75-85%-ban kimutatható. Javasolt sebészi eltávolítása (Bharti és mtsai 2013).

*Verruca vulgaris*. Leggyakoribb HPV okozta jóindulatú elváltozás, a gyermekeknél is gyakori. Előfordulhat az ajkakon, kemény szájpadon, gingiván, nyelvhatán. Leggyakoribb genotípusok: HPV6 és 11 mukozális, illetve a HPV1, 2, 4 és 7 kután típusok. Javasolt sebészi eltávolítása. Recidívahajlama relatíve magas (Bharti és mtsai 2013).

*Focalis epithelialis hyperplasia (Heck betegség)*. Ritka elváltozás, 1965-ben írták le először. Gyakori Alaszkában, Dél-Afrikában, Izraelben. Minden korosztályt érinthet, de leggyakoribb a 3-18 éves betegek körében. Megjelenhet buccán, ajkakon, nyelven, ritkábban a szájpadon, szájfenéken, mesopharynxban. Leggyakoribb HPV genotípusok a HPV13 és 32, melyek az esetek 90%-ban kimutathatók. Gyakori a spontán regresszió; amennyiben esztétikai zavart okoz, illetve a ráharapás veszélye fennáll, javasolt sebészi eltávolítása (Bharti és mtsai 2013).

### **2.3.2.3. Potenciálisan malignus orális rendellenességek**

*Orális leukoplakia*. Leggyakoribb potenciálisan malignus szájüregi rendellenesség (Dombi és mtsai 1999). A legújabb javasolt definíció szerint (Shanbhag 2017) a leukoplakia túlnyomóan fehér, irreverzibilis, nem letörölhető szájüregi nyálkahártya lézió, ami nem jellemezhető egyéb, klinikailag vagy szövettanilag más lézióknak/rendellenességnek és emelkedett malignizációs hajlam jellemzi. Megjelenése általában dohányzással (Banoczy és mtsai 2001b), bétel dió használatával, alkoholfogyasztással függ össze, de idiopathiás formában is előfordulhat (Banoczy 1997). Háttérben emelkedett arányban (20%) HPV6, 11 és 16 fertőzés áll (Candotto és mtsai 2017).

*Proliferatív verrucosus leukoplakia*. Fehér és vörös komponenseket is tartalmazó, szabálytalan felszínű, verrucosus lézió. Magas a recidíva és a malignizációs hajlama. Gyakran nemdohányzó betegeknél jelenik meg. Szarka és mtsai 40,9%-ban mutattak ki HPV fertőzést az ilyen típusú nyálkahártya léziókból (Candotto és mtsai 2017), leggyakoribb a HPV16 genotípus.

*Orális erythroplakia*. Ritka potenciálisan malignus szájüregi elváltozás, mely a nyálkahártya vöröses, le nem törölhető bársonyszerű foltja. Nagyon magas a malignizációs hajlam, klinikailag *in situ* cacinomaként kell kezelni. Gyakori a HPV16

jelenléte, Syrjanen és munkatársai 11 vizsgált erythroplakia esetében 54,5%-ban mutattak ki HPV16-ot (Candotto és mtsai 2017).

*Orális lichen planus.* Krónikus immunmediált elváltozás, mely etiológiája ismeretlen. Elsősorban a 30-60 éves korosztályban előforduló, főleg nőket érintő betegség. Bilaterális, szimmetrikus megjelenése gyakori. Jellemzően buccán, nyelven, gingiván fordul elő, tipikus klinikai kép a retikuláris fehéres rajzolat. Több formája ismert, az erózív forma esetén kifejezetten magas a HPV prevalencia (27-65%) (Candotto és mtsai 2017).

#### **2.3.2.4. HPV és rosszindulatú szájüregi daganatok**

A szájüregi daganatok incidenciája világviszonylatban és hazánkban is emelkedő tendenciát mutat, az epidemiológiai részben leírtak szerint. Alapvető változás látszik azonban az etiológiai faktorok tekintetében. Az irodalom ma már HPV pozitív és HPV negatív daganatokat említ (klasszikus etiológiájú daganatok), a HPV pozitív daganatok incidenciája világszerte és hazánkban is emelkedik. A szájüregi daganatok egyharmada az irodalmi adatok alapján HPV etiológiájú (Gupta és mtsai 2016). Magyarországon Szenirmay és munkatársai vizsgálataiban ez az arány a szájüregben 50%, a gégében 36%, a nyelöcsőben pedig 39%-ot mutatott (Szentirmay és mtsai 2002). Hettmann és munkatársai egy frissebb magyarországi vizsgálatukban 60 fej-nyaki daganatos páciens közül 18%-ban mutattak ki HPV DNS-t. Vizsgálatukban a 14 oropharynxból kiinduló daganat 50%-ában volt kimutatható HPV pozitívitás (Hettmann és mtsai 2018).

A HPV-vel összefüggésbe hozható daganatokra jellemző, hogy elsősorban a szájüreg hátsó traktusát érinti (nyelvgyök, lágyszájpad, tonsilla, mesopharynx), a fiatalabb korosztályban gyakoribbak (Nemeth és mtsai 2013), ritkán előzi meg azokat precancerosis, a dohányzás és alkoholfogyasztás ritkábban szerepel az anamnézisben, jelentős rizikó tényező a nagyszámú szexuális partner, az orális szex és francia típusú csók gyakorlása (Bharti és mtsai 2013). A HPV pozitív szájüregi tumorokra jellemző a nyelési zavar, vér felköhögése, hosszasan fennálló rekedtség, fájdalomtalan, nem múló fehéres és vagy vöröses foltok a nyelvgyökén vagy tonsillán. A férfi nem dominanciája Szentirmay és munkatársai által végzett vizsgálat alapján nem figyelhető meg, nevezetesen a vizsgált 213 páciens esetében a szájüreg, garat és tonsilla rosszindulatú

daganatok a férfiak 42%-ban, míg a nők 55%-ban volt HPV pozitív (Szentirmay és mtsai 2002). A nemzetközi irodalom szerint azonban a férfi dominancia jellemző HPV pozitív daganatok esetében is (Elrefaey és mtsai 2014). A HPV pozitív daganatok ugyanakkor jobb prognózisúak, ritkább a recidíva, érzékenyebbek sugárkezelésre (Candotto és mtsai 2017, Yang és mtsai 2009). A HPV pozitív és negatív szájüregi daganatok közti különbségeket a 4. táblázat foglalja össze (Bharti és mtsai 2013).

**4.táblázat HPV pozitív és negatív szájüregi daganatok közti különbségek (Bharti és mtsai 2013)**

	HPV pozitív daganatok	HPV negatív daganatok
Érintett korosztály	Fiatalabb korosztály (30-50 évesek)	Idősebb korosztály (50-70 évesek)
Rizikó tényezők	Orális szex Francia típusú csók Promiszkuitás	Dohányzás és/vagy alkoholfogyasztás
Incidencia	Emelkedő	Csökkenő
Lokalizáció	Nyelvgyök Nyelvmandulák Lágyszájpad Tonsillák Mesopharynx	Orális mucosa
Prekancerózis megelőzi	Ritkán	Gyakran
Szövetana	Kevésbé differenciált - basaloid	Jól differenciált
Stageing	T3-4, N2-3	Változó
Biomarkerek	p16 overexpresszió p16, pRb inaktiváció ciklin D1 csökkenés EGFR csökkenés	p16 csökkenés p53, p16 mutáció p53 szint növekedés ciklin D1, EGFR, survivin overexpresszió
Kromoszóma mutáció	Ritkábban	Gyakrabban
Prognózis	Jó, sugár- és kemoterápia iránt fokozottan érzékeny	Roszbabb
Távoli metasztázis	Ritka	Gyakori
Recidíva	Ritka	Gyakori
5 éves túlélési arány	60-90%	20-70%.



A szájüregi daganatok (6. ábra) esetében a HPV16 onkogén genotípus etiológiai szerepe bizonyított, a hátsó traktusból kimutatott HPV16 genotípus 13-szoros rizikótényezőnek tekinthető (Candotto és mtsai 2017).



**6. ábra: Nyelvoldali HPV pozitív rosszindulatú daganat (saját beteganyagból)**

Szövettanilag onkogén HPV okozhat elszarusodó laphámrákot, verrucosus carcinomát (klinikai és szövettani kép megtévesztő, benignusnak imponál, valójában rosszindulatú folyamat, mely lassú növekedésű, kevésbé invazív és későn ad áttétet), basaloid laphámrákot (különösen rosszindulatú daganat, gyorsan növekszik, korán ad áttétet). Szentirmay és munkatársai 150 páciens esetében a fej-nyaki és nyelőcső különböző típusú laphámrákjai és a HPV fertőzés közötti összefüggéseket vizsgálták. A szájüregi mintákban, illetve a gége és nyelőcső daganatok esetén egyaránt a HR HPV16 genotípus volt a leggyakoribb, szájüregben ezt különböző magas és alacsony kockázatú törzsek követték, a gége és nyelőcső daganatok esetében a HR HPV73 genotípus volt a leggyakoribb. Szövettanilag a különböző elváltozások HPV érintettsége a következők szerint alakult: elszarusodó laphámrákok 18,4%-ban (14/76 eset), hyperplasia, dysplasia 30,8%-ban (4/13 eset), papilloma 56%-ban (12/26 eset), basaloid laphámrák 81,8%-ban (18/22 eset), verrucosus carcinoma 100%-ban (13 eset) mutatott HPV pozitivitást (Szentirmay és mtsai 2002).

### **2.3.3. Szájüregi HPV diagnosztikája, prevenciója, terápiás lehetőségei**

A HPV fertőzés során a virális genom integrációt követően intracelluláris replikáció zajlik, sejtlízis nem következik be, illetve nem alakul ki virémia. Ezek következménye a késleltetett, behatárolt immunválasz és az adaptív immunitás hiánya, valamint, hogy az antitesttiter meghatározás nem mérvadó HPV fertőzöttség esetén. A HPV infekció további jellemzője, hogy amennyiben perzisztens fertőzés alakul ki (> 12 hónapon

keresztül kimutatható HPV DNS) az évekig fennállhat klinikai elváltozás nélkül. Ezért az objektív diagnosztikánál nagyobb jelentőséggel bír a HPV DNS és termelt fehérjék kimutatása. Hisztológiai vizsgálatra is csak klinikailag megjelenő fertőzés esetén (jóindulatú elváltozások, premalignus léziók, dysplastikus/neoplastikus állapotok) van lehetőség. Előfordul, hogy egy HPV etiológiájú lézió felszínéről vett mintában HPV DNS nem mutatható ki, vagy akár a szövetmintából sem, azonban a szövettani kép megerősítheti a HPV etiológiát, melynek az utókövetésben van jelentősége. Ezen jellemzők a dyskeratosis, a basalis hyperplasia, koilocyták jelenléte (vakuolizált cytoplasma, zsugorodott sötét sejtmaggal rendelkező sejtek) (Candotto és mtsai 2017). Ehhez azonban tapasztalt hisztológus szükséges és a vizsgálat igen alacsony szenzitivitású. Klinikailag nem észlelhető elváltozások esetén a diagnosztika a HPV DNS és bizonyos proteinek kimutatásán alapszik. Ahogy azt említettük az antitesttiter kimutatás nem megbízható (Smith és mtsai 2004), alkalmazott módszerek a p16<sup>INK4A</sup> protein immunhisztokémiai módszerrel történő kimutatása (Vankos és mtsai 2015): cervicalis és orális dysplasia vagy neolasia esetén amennyiben magas rizikójú HPV fertőzés van a háttérben, a fehérje szintje emelkedett. Hibája, hogy specificitása alacsony, mivel emelkedett éréket mutathat alacsony kockázatú HPV fertőzés esetén is, továbbá előfordulhat magas rizikójú HPV fertőzés kimutatható p16<sup>INK4A</sup> szint emelkedés nélkül is (Thompson és mtsai 2001). Ennek továbbfejlesztett változata a p16<sup>INK4</sup> és Ki67 (egy sejtproliferációt indikáló antigén) együttes kimutatását szolgáló módszer, mely jelentősen fokozza a módszer szenzitivitását, specificitását. A HPV DNS kimutatására több módszer használható (Dixit és mtsai 2011). Kezdetben alkalmaztak direkt próba hibridizációs eljárásokat (dot blot, Southern blot), de ezek kivitelezése komplikált, alacsony szenzitivitás jellemző rájuk. Egy könnyebben kivitelezhető virális nukleinsav hibridizációs eljárás a Hybrid Capture 2 kemilumineszcens teszt, mely a magas és alacsony kockázatú (HR HPV vagy LR HPV) csoportok kimutatására alkalmas. Jelenleg a legszélesebb körben alkalmazott molekuláris biológiai eljárás a polimeráz láncreakció (polimerase chain reaction, PCR), mely a legmagasabb szenzitivitású eljárás. Néhány virális DNS harminc ciklus alatt milliárdos nagyságrendre amplifikálható (Candotto és mtsai 2017). A tranziens és perzisztens fertőzés elkülönítésére a legfrissebb kutatási eredmények szerint a kvantitatív valós idejű PCR technika alkalmazásával (quantitativ real time PCR) történő E6 és E7 mRNS

meghatározás tűnik a leghatékonyabbnak, amely megmutatja a dysplasia/neoplasia súlyosságát is (Wu és mtsai 2018). További nehézséget jelent, hogy a kereskedelemben forgalmazott PCR kitek nőgyógyászati HPV szűrésre lettek kifejlesztve. A méhnyak sajátságos anatómájának következtében itt magasabb kópiaszámban mutatható ki HPV DNS, mint a férfi genitális traktusból, illetve szájüregből (Tatar és mtsai 2015), ezért ezek alkalmazása fals negatív eredményt hozhat.

A gynecológiában kialakult mintavételi protokoll a stomatológiában még nem fejlődött ki, egységes álláspont nincs sem a minta típusát tekintve (szöveti minta vs. exfoliált sejt), sem a citológiai mintavételi eljárást illetően (spatula vagy citológiai kefe használata vs. öblítéses mintavétel cetilpyridinium klorid vagy steril fiziológiás sóoldat alkalmazásával) sem pedig a minta prezervációját illetően (fagyasztásos vs. formalinos/paraffinos fixálás). A kutatások ez irányban rendkívül dinamikusak. Candotto és munkatársai 2017-ben publikált HPV és szájüregi daganatok összefüggéseit taglaló közleményükben arra a következtetésre jutottak, hogy a fogászati szakma képviselőinek felkészültnnek, képzettnek kell lenni a szájüregi HPV fertőzés jelentőségét, menedzsmentjét illetően, és egy egységes standardizált szűrési protokoll jelentős prevencióes eszköze lehet a szájüregi HPV fertőzések, ezáltal a HPV-etiológiájú szájüregi rosszindulatú daganatok prevenciójának (Candotto és mtsai 2017).

A HPV fertőzés esetén ajánlott a szoros kontroll, a DNS kimutatást követő 12 hónap múlva fennálló fertőzés esetén beszélünk perzisztens fertőzésről, ez esetben az évenkénti szűrés és klinikai vizsgálat szükséges (Candotto és mtsai 2017). A HPV fertőzés kezelésére igazán jól bevált gyógyszer nem ismert. Genitális szemölcsök kezelésére használatos a podophyllin, egyes szerzők említik az imiquimodot (Gross 1997), cidofovirt (Bharti és mtsai 2013), mint HPV fertőzés terápiájának lehetősége, de hatásuk nem specifikus, bizonytalan, nem terjedtek el. Egy aspecifikus immunerősítő gyógyszer, az Inosine Pranobex (Isoprinosine 500mg) HPV ellenes hatását viszont többen vizsgálták és hatékonynak bizonyult vulva szubklinikus HPV fertőzése esetén (Tay 1996), valamint szájüregi proliferatív verrucosus leukoplakia sebészi eltávolítását követően a recidíva megelőzésében (Femiano és mtsai 2001). Hatásmechanizmusa a következő: fokozza a T- és B-sejtek differenciálódását, fokozza a limfokinek termelését, stimulálja az NK-sejteket, növeli az IgG termelést, csökkenti a virális RNS szintézist és

serkenti a neutrofilek, monociták, makrofágok kemotaxisát, fagocitózist (Nakamura és mtsai 1983). Igéretes lehetőségnek tűnik az úgynevezett „terápiás vakcinák” alkalmazása, mely során bizonyos vektorok bejuttatásával a cél vírus onkogén hatása kikapcsolható. Ezen terápiás eljárások még kutatási fázisban vannak, jelenleg nem elérhetők (Candotto és mtsai 2017).

A HPV fertőzés terápiás lehetőségei korlátozottak, a vírus kifejezetten magas onkogén potenciálja miatt a fertőzés megelőzésére kell hangsúlyt fektetni. A HPV elleni védőoltások kimagaslóan ígéretesnek látszanak a HPV eredetű malignus és esetenként benignus elváltozások megelőzésében. Eddig négy fajta védőoltás jelent meg: monovalens (HR HPV16 ellenes), mely a kvadrivalens típus elődje, kereskedelmi forgalomba nem került, bivalens (HR HPV16, 18 ellenes), kvadrivalens (LR HPV6, 11, HR HPV16, 18 ellenes) és nonavalens (LR HPV6, 11, HR HPV16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 ellenes) vakcinák. Mindegyik rekombináns technológiával előállított, tisztított, genotípus specifikus L1 struktúrproteinek felhasználásával készül. Virális DNS-t, onkogén proteint egyik sem tartalmaz, ezért nem hozhatnak létre fertőzést. A kvadrivalens típus került először jóváhagyásra az FDA (Élelmiszerbiztonsági és Gyógyszerészeti Hivatal, Food and Drug Administration) által 2006-ban, mint a méhnyak-vagina és vulva rosszindulatú daganatainak megelőzési eszköze a 9-26 éves korosztályban, majd később a fiúkra is kiterjesztették ugyanezen korosztály számára a penis és anális malignomák megelőzésének céljából. Mindegyik típus esetén három egymást követő oltás szükséges a megfelelő hatás eléréséhez. A védettség időtartama még nem tisztázott, eddigi vizsgálatok alapján 5-8,4 év minimum, booster vakcináció nem szükséges, hosszú távú vizsgálati eredmények fogják pontosan meghatározni a vakcinák hosszú távú hatékonyságát (Candotto és mtsai 2017). A WHO ajánlása alapján a 9-13 éves lányok vakcinációja javasolt, az oltás Magyarországon 12 éves korban érhető el ingyenesen a lányok részére, szülői beleegyezéssel, az iskolai oltási program keretein belül. Hazánkban a nonavalens védőoltás érhető el díjmentesen a nevezett korosztály számára. Legfrissebb információk szerint a vakcináció fiúkra történő kiterjesztése is várható a közeljövőben. Jelenleg 70 országban elérhető 9-17 éves lányok részére ingyenesen a HPV ellenes védőoltások valamely típusa, némely országokban fiúkra is kiterjesztették a támogatást, és bizonyos országokban 26 éves korra tolták ki a támogatás legfelső határát. Jelenleg ez 50%-os lefedettséget jelent a 9-17 éves

korosztályban. Az úgynevezett „flock-immunitás” eléréséhez szükséges (80%-os lefedettség) a védőoltás támogatásának fiúkra történő kiterjesztése, illetve gazdaságilag fejlődő és fejletlen országokban is segíteni kell a vakcináció elterjedését, hogy a vakcináció elegendő mértékű legyen ahhoz, hogy a vírus cirkuláció csökkenés következtében a nem oltott populációban is jelentős csökkenés következzen be a HPV eredetű betegségek incidenciájában (Candotto és mtsai 2017). Az eddigi vizsgálatok, melyek a vakcinák preventív hatékonyságát vizsgálják (eddig csak cervix daganatok esetében) ígéretesnek bizonyultak: HPV elleni oltás esetén több mint 98%-os hatékonyság mutatható ki az első szexuális együttlét előtti vakcinázás esetén, és 50-78%-os hatékonyság a szexuálisan aktív, 26 év alatt vakcinált páciensek körében (Candotto és mtsai 2017). Fontos hangsúlyozni, hogy a védőoltásnak terápiás hatása nincs, megelőzésre alkalmas. A szexuálisan aktív korosztályban oltottak esetén megfigyelhető alacsonyabb hatékonyság vélhetően a már meglévő fertőzés mellett történt vakcinálás eredménye. Ezen esetek elkerülése érdekében megfontolandó a genitális és orális HPV szűrés panasz és tünetmentes páciensek esetén is, bár a meglévő HPV fertőzés nem kontraindikációja az oltásnak. A védőoltások súlyos mellékhatásait eddig nem írták le, az esetleges inkább lokális, enyhe mellékhatások ritkák, valószínűleg az adjuvánsként alkalmazott alumínium-hidroxid következményei (Candotto és mtsai 2017). Ezen megfontolásokból következik, hogy a védőoltás minél nagyobb mértékű elterjedése hatékony eszköze lehet a HPV etiológiájú szájüregi daganatok megelőzésének.

#### **2.3.4. Fogművek, mint a szájüregi HPV státuszt befolyásoló lokális tényezők**

A fogművek jelenléte a szájüregben befolyásolhatja az orális egészségi állapotot. A legalaposabban Saini és munkatársai vizsgálták a kivehető fogpótlást viselő páciensek esetében a szájüregi HPV fertőzöttséget (Saini és mtsai 2011). Hetvenkét fogsort viselő páciens szájüregi HPV szűrésének eredményét hasonlították össze 72 fogsort nem viselő páciens orális HPV státuszával. Eredményeik szerint a HPV prevalencia fogsort viselő páciensek esetében szignifikánsan magasabb, mint fogsor nélküli páciensek esetén (52,8% vs. 23,6%,  $p < 0,001$ ). Nem mutatkozott különbség azonban a fogsor típusa, anyaga, fogsortisztítási szokások közt. Azonosítottak alacsony és magas kockázatú HPV genotípusokat egyaránt, azonban jellemzően alacsony kockázatú

típusok fordultak elő, a leggyakoribb a LR HPV6 volt, mely eredmény összhangban van Nishimura és munkatársainak vizsgálatával (Nishimura és mtsai 2004). Ez lehet a magyarázata annak, hogy a fogsort viselő páciensek esetén a HPV fertőzöttség leginkább jóindulatú elváltozásokat okoz. Az emelkedett HPV prevalenciának hátterében a következő tényezők állhatnak: a protézis nyálkahártya-csont alapzat felé tekintő felszínén a biofilm réteg ideális rezervoár a HPV számára. A biofilm érése során a *Candida* kolonizáció kiemelt szerepet tölt be a leggyakoribb fogsorviseléshez társuló szájnálkahártya lézió, a fogsor okozta stomatitis (fogsor-stomatitis, stomatitis protetika) kialakulásában (Radford és mtsai 1999). Ebben az állapotban, a nyálkahártya gyulladt állapotban van, megkönnyítve a HPV hozzáférését a bazális sejtekhez. Hasonló a helyzet a granuloma fissuratum esetében is. Ezen kívül a fogsor által borított területeken a mikromozgások következtében kialakult mikrosérülések is ugyanezt eredményezik. További befolyásoló tényező, hogy a fogsor borította nyálkahártya kisebb mértékben érintkezik a nyállal, így annak mosó funkciója és antimikrobiális hatása sem érvényesül kellő határfokkal. Saini és munkatársai vizsgálati eredményeik alapján arra a megállapításra jutottak, hogy a leggyakoribb fogsor viseléshez társuló nyálkahártya elváltozás, a fogsor-stomatitis prevenciója és terápiája a fogsort viselő páciensek esetében a szájüregi HPV fertőzés prevenciójában szerepet játszik (Saini és mtsai 2011).

### 3. Célkitűzések

A bevezetőben ismertett drámai sztomato-onkológiai epidemiológiai helyzet, illetve a klasszikustól eltérő etiológiai tényezők előtérbe kerülése inspirált kutatómunkám célkitűzései során. Nevezetesen a stomato-onkológiai szempontból leggyakoribb és legjelentősebb mikrobiológiai ágensek (HPV és *Candida*), mint potenciális etiológiai tényezők prevenciójának vizsgálata volt a fő csapásirány. Ezen megfontolásból célkitűzéseim a következők voltak:

1. A szájüreg reprezentatív területeiről vett kefebiopsziás mintavételi eljárás alkalmasságának vizsgálata szájüregi HPV szűrésre
2. A szájüreg reprezentatív területeiről HPV szűrés céljára alkalmazott kefebiopsziás módszer hatékonyságának a vizsgálata a legfrissebb meta-analitikus adatok függvényében
3. Genitálisan tumormentes HPV fertőzött nő páciensek és partnereik szájüregi HPV fertőzöttségének vizsgálata
4. Genitális HPV keresztfertőzés nemi függőségének vizsgálata
5. A klórhexidin+timol tartalmú lakk hatásának vizsgálata *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* és *Candida glabrata* biofilmek változására
6. A klórhexidin+timol tartalmú lakk hatásának vizsgálata *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* és *Candida glabrata* biofilm kialakulására.

#### **4. Anyag, módszer**

##### **4.1. Genitális és orális HPV fertőzöttség közötti összefüggések vizsgálata-beteganyag, betegvizsgálat**

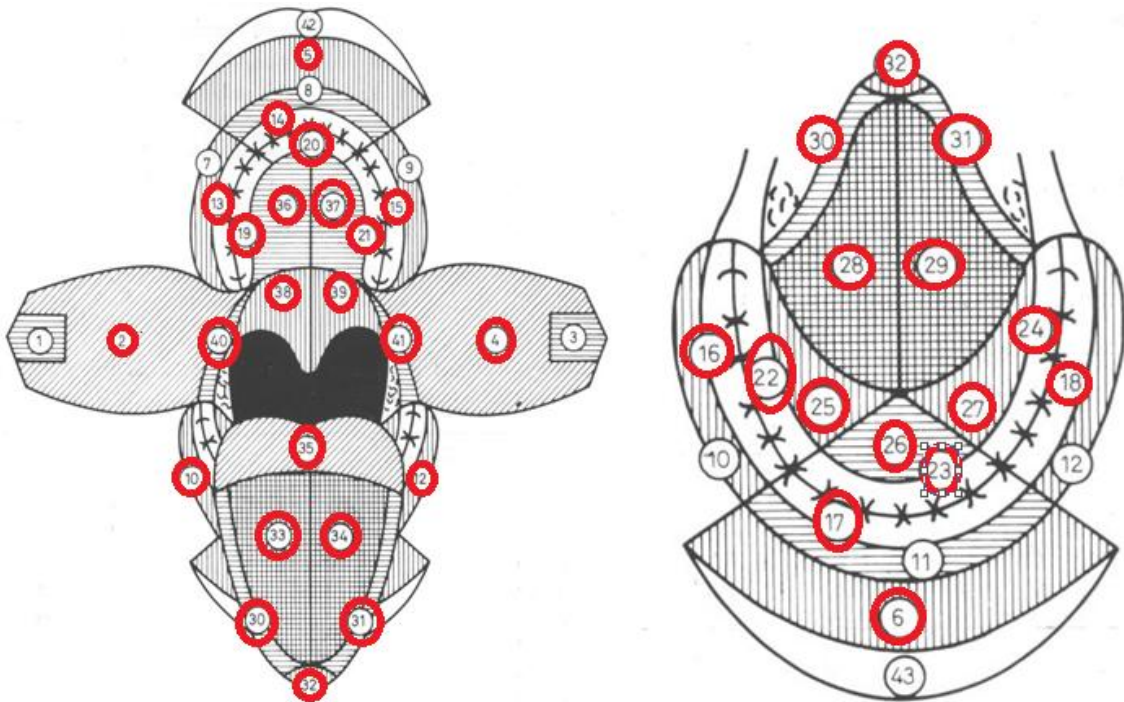
A feldolgozott beteganyag egy budapesti magánpraxisban 2012-2015 között megjelent páciensekből került kiválogatásra. A rutin nőgyógyászati méhnyakrák-szűrésre jelentkezett pácienseknél klinikai és cytológiai vizsgálat és HPV szűrés történt. A páciensek ezt követően igényelték a szájüregi rák- és HPV szűrést, illetve amennyiben volt aktuális partnerük, azok genitális (glans penis, corona glandis, külső urethralis meatus) és orális rák- és HPV szűrését. Nők esetében a klinikai és hisztológiai vizsgálat során nőgyógyászati rosszindulatú daganattal rendelkező páciensek, a korábban kemo- vagy sugárkezelésben részesültek, az immunszupprimált betegek, az aspecifikus immunerősítő kezelésben részesültek (Inosine Pranobex) vagy HPV vakcinázottak vizsgálati eredményei nem kerültek feldolgozásra. Hasonlóan, férfiak esetében genitális rosszindulatú daganat, korábbi kemo- és sugárterápia, immunszupprimált állapot, aspecifikus immunerősítő kezelés (Inosine Pranobex), illetve HPV vakcináció esetén a vizsgálati eredményeket nem analizáltuk. Összesen 34 pár és 14 nem párkapcsolatban élő nőbeteg vizsgálati eredményét dolgoztuk fel. Párok esetében a nők átlagéletkora 30,3 év (19-60 év), a férfiak átlagéletkora 35,7 év (21-66 év), a nem párkapcsolatban élő hölgyek esetében az átlag életkor 28,9 év (22-40 év) volt. A páciensek a HPV oro-genitalis transzmisszió lehetőségéről, valamint a vizsgálat menetéről tájékoztatásban részesültek és a tájékoztatás után beleegyező nyilatkozatot írtak alá (Etikai engedély: SE RKEB: 131/2018). A genitális vizsgálatot és mintavételt minden esetben ugyanazon vizsgáló orvos végezte, ahogy a szájüregi rákszűrést és HPV mintavételt is.

##### **4.1.1. Genitális és orális HPV fertőzöttség közötti összefüggések vizsgálata – szájüregi vizsgálat, szájüregi HPV szűrés**

A szájüregi vizsgálat során szabad szemmel történő stomato-onkológiai szűrés történt. Ezután került sor a szájüregi HPV szűrésre, melyet úgynevezett kefebiopsziás eljárással végeztünk. A használt steril, egyszer használatos citológiai kefe (Cervical Rambrush Type 1, Jiangsu Yada Technology Group Co., Ltd. Yangzhou Jiangsu, China) 190 mm hosszúságú, mely részei a 188 mm hosszú, perforált műanyag nyél, és a 20 mm hosszúságú kefe. A kefe tengelye egy 0,6mm átmérőjű rozsdamentes acél kettős



sodrony, melyből egymást keresztezve derékszögben 2x12 csomóban helyezkednek el a lekerekített végű nylon sörték (összesen 4x12 csomóban). A kefe distalis átmérője 45 mm, a proximális átmérője 65 mm. Az exfoliatív mintavétel a szájüreg reprezentatív területeiről történt, a következő sorrendben: jobb oldali orca, felső ajak, felső buccalis íny, bal orca, alsó ajak, alsó buccalis íny, kemény szájpád, nyelvhat, nyelvoldalak, nyelvcsúcs, nyelv alsó felszíne, szájfénék, alsó linguális íny, nyelvgyök dorsalis és oldalsó részei, lágyszájpád, garatívek (7.ábra); a citológiai kefével gyűjtött exfoliált sejteket 1 mL PBS (phosphate buffered saline) transzport közegbe helyeztük (8.ábra), majd a mintavételt követően a mintákat a feldolgozásig -20°C-on tároltuk. A genitális és orális minták gyűjtése, éppúgy, mint a partnerek esetében a mintavétel lehetőség szerint azonos időpontban, de maximum 1 hét különbséggel történt.



**7. ábra A szájüreg reprezentatív területei, ahonnan a kefebiopsziás mintavétel történt** orca (2, 4), alsó-felső ajkak (5, 6), íny (13-24), nyelvhat (33,34), nyelvcsúcs (30,31), nyelvcsúcs (32), nyelv alsó felszíne (28,29), szájfénék (25-27), kemény- és lágyszájpád (36-39), garatívek (40, 41), nyelvgyök (35), nyelvgyök oldalsó felszínei (10,12)



**8. ábra Mintavételre használt citológiai kefe és transzportmédium**

#### **4.1.2. Genitális és orális HPV fertőzöttség közötti összefüggések vizsgálata - HPV DNS kimutatása és a genotípusok azonosítás**

A klinikai mintákban a HPV-specifikus szekvenciák kimutatása a Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Mikrobiológiai Intézetében történt. Az exfoliált sejtek előkészítése a nukleinsav izoláláshoz a következőképpen zajlott: az 1 mL sejtszuszpenziót 500 g-n, 5 percig szobahőmérsékleten centrifugáltuk, majd a sejtledeket 200 µL PBS oldatban szuszpendáltuk. A DNS izolálása innuPrep Viral RNA/DNA kit (Analytik Jena, Jéna, Németország) segítségével történt, a gyártó ajánlása alapján. Röviden, a 200 µL-nyi sejtszuszpenzióhoz 200 µL Carrier mix-et tartalmazó CBV lízis puffert és 20 µL proteináz K-t adtunk, majd az elegyet 70°C-on 10 percig inkubáltuk. Inkubálást követően a mintákhoz 400 µL SBS binding puffert adtunk, majd az elegyet vortexeltük, a Spin Filter oszlopra mértük és 10000 g-n 1 percig centrifugáltuk. Ezután 500 µL HS, majd két alkalommal 650-650 µL LS mosó pufferrel mostuk az oszlopokat, a lépések között a mintákat 10000 g-n 1 percig centrifugáltuk. Ezután a maradék mosó puffer eltávolítására az oszlopokat további 5 percig centrifugáltuk 10000 g-n. A nukleinsav elúcióját az oszlopról 60 µL 70°C-ra előmelegített RNáz-mentes vízzel végeztük; az oszlopokat 2 percig szobahőmérsékleten inkubáltuk, majd 8000 g-n 1 percig centrifugáltuk. A DNS-t a további feldolgozásig -20°C-on tároltuk.

Az izolált DNS minőségét a humán  $\beta$ -globin génre specifikus polimeráz láncreakció (polymerase chain reaction, PCR) segítségével ellenőriztük. A HPV-specifikus szekvenciákat a nyálkahártyákat fertőző HPV genotípusok kimutatására alkalmas, azok

konzervatív L1 génjére specifikus MY/GP konszenzus nested PCR segítségével detektáltuk (Szarka és mtsai 2009). A HPV genotípusok meghatározása a MY PCR termékek restikciós fragmenthossz polimorfizmus (restriction fragment length polymorphism, RFLP) analizisével (Konya és mtsai 2000) vagy a GP amplimerek szekvenálásával (Macrogen, Amsterdam, Hollandia) történt. Kevert fertőzés gyanúja esetén, amennyiben a minta az MY PCR során pozitívnak bizonyult, a genotípusok azonosítását a GenoFlow HPV array test kit (DiagCor, Kowloon Bay, Hong Kong) segítségével a gyártó ajánlást követve végeztük. A HPV6, HPV11, HPV16, HPV18, HPV31 és HPV33 genotípusok esetében genotípus meghatározás eredményét típus-specifikus PCR-ekkel is megerősítettük (Evander és mtsai 1991). Néhány esetben – a vírus alacsony kópiaszáma miatt – a HPV genotípus meghatározása nem járt sikerrel, ekkor a mintákat HPV gyengén pozitív, genotípus nem meghatározható (NA) kategóriába soroltuk.

#### **4.2. Klórhexidin+timol-hatóanyagú lakk különböző *Candida* biofilmekre gyakorolt hatásának vizsgálata**

A Cervitec Plus<sup>®</sup>, a Corsodyl<sup>®</sup> (GlaxoSmithKline PLC, Brentford, London, United Kingdom) és a Nystatin különböző *Candida* biofilmek kialakulására és a kialakult biofilmre gyakorolt hatásának laboratóriumi vizsgálatát a Semmelweis Egyetem Klinikai Mikrobiológiai Laboratóriumában végeztük

##### **4.2.1. Klórhexidin+timol-hatóanyagú lakk különböző *Candida* biofilmekre**

gyakorolt hatásának vizsgálata (terápiás hatásosság vizsgálata)

A Cervitec Plus<sup>®</sup> lakk terápiás hatásosságának vizsgálatához *Candida* fajokat tenyésztettünk 48 órán át egy 24 lyukú tenyésztedényben. Mindegyik lyukban egy 6 mm átmérőjű, 1 mm vastag akrilát korong volt 0,5 mL Sabouraud médiumban 8% glükóz jelenléte mellett. A *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* és *C. glabrata* fajok egy-egy izolátumát vizsgáltuk. Az izolátumok a Semmelweis Egyetem Klinikai Mikrobiológiai Laboratóriumának mintáiból származtak és korábbi vizsgálatokban biofilmképzőnek bizonyultak. A 48 órányi inkubációt követően 37°C-on az akrilát korongokat steril fiziológiás sóoldattal lemostuk és Corsodyl<sup>®</sup> (0,2 % klórhexidin) oldatot valamint Cervitec Plus<sup>®</sup> (1% klórhexidin + 1% timol) lakkot vittük fel a biofilmmel borított korongokra (egyenként 5 percig). Nystatint (3%-os szuszpenzió)

használtunk pozitív kontrollként és steril fiziológias sóoldatot negatív kontrollként. A kezelést követően mértük a biofilmek metabolikus aktivitását a 2,3-bis (2-methoxy-4-nitro-5-sulphophenyl)-5-[(phenylamino) carbonyl]-2H-tetrazolium hydroxide (XTT) próbával (Ramage és mtsai 2001). Az XTT teszt a sejtek életképességét vizsgálja tetrazolium kolorimetriás eljárással. A sejt metabolikus működése során az XTT-t vízdékony színes formazánra bontja, ami könnyen mérhető a celluláris felülúszóban, így a gyógyszerre való érzékenység mérhető a biofilm elpusztítása nélkül. Másrészt ez a módszer lehetővé teszi az ép biofilm vizsgálatát is. Vizsgálatunkban 100 µL 0,5 mg/mL XTT-t adtunk minden a korongot tartalmazó lyukhoz és mértük az optikai denzitást (OD) 450 nm-en 3 órányi 37°C-os inkubációt követően. Minden mérést háromszor végeztünk el.

#### **4.2.2. Klórhexidin+timol hatóanyagú lakk különböző *Candida* biofilmek kialakulására gyakorolt hatásának vizsgálata (prevenációs hatásosság vizsgálata)**

Az antifungális szerek preventív hatásának értékelésére az akrilát korongokat először a termékekkel kezeltük, majd inkubáltuk *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* és *C. glabrata* oldatokban 1 órán át 37°C-on. Egy óra elteltével a korongokat fiziológias sóoldattal lemostuk, hogy eltávolítsuk a nem letapadt gombasejteket. Ezt követően 8% glükózt tartalmazó 0,5 mL Sabouraud médiumban inkubáltuk a korongokat. 48 óra után a korongokat lemostuk és a biofilm metabolikus aktivitását mértük az XTT módszerrel, az optikai denzitást (OD) 450 nm-en regisztráltuk.

Minden egyes minta OD értékét összevetettük a negatív kontroll OD értékével (fiziológias sóoldat), hogy meghatározzuk az élő sejtek számának százalékos csökkenését a terápiás és preventív mintákban.

Az XTT próba kalibrálására bizonyos *Candida* fajok (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* és *C. glabrata*) azonos egyedszámának metabolikus aktivitását mértük Kuhn szerint: vizsgálatunkban a különböző *Candida* fajok esetében nem találtunk jelentős eltérést (Kuhn és mtsai 2003).

#### **4.3. Statisztikai analízis**

A statisztikai kiértékelésre az IBM SPSS 23 szoftvert (IBM Corporation, Chicago, IL, Egyesült Államok) használtuk. A genitális és orális HPV fertőzöttség összefüggéseinek

vizsgálatakor a statisztikai számítások során gyakoriságtáblázatokkal szemléltettük a genitális és orális HPV érintettséget mind a nőknél, mind a férfiaknál, valamint a párok esetében elemeztük a partnerek HPV infekciójának előfordulását is. Az egyes csoportok arányait khi négyzet, illetve Fischer egzakt teszttel hasonlítottuk össze. A táblázatokban a 95%-os szignifikancia szint mellett kapott szignifikáns eltéréseket \* jelzi. A HPV fertőzöttség nem és lokalizáció szerinti csoportosítása során a genotípus megoszlás és eloszlások összehasonlításához Bonferroni korrekciót alkalmaztunk. Az *in vitro* vizsgálat során a *Candida* fajok metabolikus aktivitását az optikai denzitás százalékos csökkenésének átlaga és standard deviatioja (SD) jellemezte. A különböző oldatok hatásossága közötti különbségek meghatározására Kruskal-Wallis és Tukey post hoc tesztek alkalmaztunk minden egyes *Candida* fajra, melyek esetében 95%-os szignifikancia szintet alkalmaztunk.

## 5. Eredmények

### 5.1. A genitális és orális HPV fertőzöttség közötti összefüggések vizsgálatának eredményei

A 82 páciens sztomato-onkológiai szűrése során egy esetben sem volt precancerosisnak, malignus lézióknak imponáló elváltozás.

Összesen 34 pár genitális és orális HPV szűrése történt, ez 136 mintát jelent. Ezen kívül 14 nem párkapcsolatban élő nő páciens orális és genitális HPV szűrésére került sor. Ez további 28 mintát jelent, tehát összesen 164 minta került tipizálásra. Ezek közül 76 esetben mutattunk ki HPV DNS-t (46,30%). A párral vizsgálatra jelentkező hölgyek közül a genitális mintákból 28 esetben volt HPV DNS kimutatható (82,40%), a nem párkapcsolatban élő hölgyek közül a genitális minták tipizálásakor 10 esetben volt HPV DNS pozitívitás (71,40%), így az összes női genitális minták közül tehát 79,20%-ban volt HPV DNS kimutatható. A vizsgált 34 férfi páciens genitális szűrése során 50%-ban (17/34) volt kimutatható HPV DNS. A genitális HPV fertőzöttség nemek szerinti megoszlása (5. táblázat) szignifikánsan különbözik (79,2% vs 50%,  $p=0,006$ ) egymástól.

**5. táblázat Genitális és orális HPV fertőzöttség nemek közti összehasonlítása** A 95%-os szignifikancia szint mellett kapott szignifikáns eltéréseket \* jelzi.

	Férfi (n=34)		Nő (n=48)		p érték
Átlagéletkor	35,74		29,9		
HPV gen +	17	50%	38	79,20%	0,006 *
HPV oral +	10	29,40%	11	22,90%	0,507

Az orális minták tekintetében összesen 21 esetben volt kimutatható HPV DNS (25,60%), a párral vizsgált hölgyek közül 9 esetben (26,50%), az egyedülálló hölgyek körében 2 esetben (14,30%), így az összes nőpáciens esetében 11 esetben (22,90%), illetve a férfi páciensek közül 10 esetben (29,40%). A genitális HPV fertőzöttség nők és férfiak esetében is magasabb arányban volt kimutatható, mint az orális fertőzöttség (6. táblázat), mely különbség nők esetében statisztikailag szignifikáns (79,2% vs 22,9%,  $p<0,001$ ), férfiak esetében azonban nem (50% vs 29,4%,  $p=0,08$ ).

**6. táblázat HPV fertőzöttség lokalizáció szerinti összehasonlítása nők és férfiak esetében** A 95%-os szignifikancia szint mellett kapott szignifikáns eltéréseket \* jelzi

	HPV GENITAL POZITÍV		HPV ORAL POZITÍV		P ÉRTÉK
<b>NŐ</b>	38	79,2%	11	22,9%	<0,001 *
<b>FÉRFI</b>	17	50%	10	29,40%	0,08

Megfigyelhető, hogy a vizsgáltban szereplő genitálisan HPV fertőzött nők és férfiak esetében gyakoribb ugyanazon személy szájüregi HPV fertőzése, mint genitális HPV negativitás esetén. Ez férfiak tekintetében 35,50% vs. 23,50% ( $p=0,567$ ), nők vonatkozásában pedig 32,14% vs 0% ( $p=0,162$ ) (7. és 8. táblázat).

Az orogenitális transzmissziót vizsgálva (7. és 8. táblázat) megfigyelhetjük, hogy a genitálisan HPV fertőzött férfiak partnerei magasabb arányban HPV fertőzöttek orálisan, mint a genitálisan HPV negatív férfiak partnerei (35,30% vs 17,60%,  $p=0,438$ ). Nők esetében azonban – meglepő módon- a genitálisan HPV negatív nő páciensek partnerei magasabb arányban voltak orálisan HPV fertőzöttek, mint a genitálisan HPV pozitív nőbetegek partnerei (50% vs 25%,  $p= 0,328$ ). Jóllehet, ezen különbségek férfiak és nők esetében sem szignifikánsak.

A genitális transzmisszió vizsgálatokor azonban sem a HPV pozitív vs negatív nők (50% vs 50%) sem a HPV pozitív vs negatív férfiak (82,40% vs 82,40%) esetén nem volt eltérés a partner genitális HPV fertőzésének tekintetében.

**7.táblázat HPV transzmissziós vizsgálatok férfiak esetében.**

	Férfi HPV gen - (n=17)		Férfi HPV gen+ (n=17)		p érték
HPV oral +	4	23,50%	6	35,30%	0,567
Partner HPV oral+	3	17,60%	6	35,30%	0,438
Partner HPV genit. +	14	82,40%	14	82,40%	1

**8.táblázat HPV transzmissziós vizsgálatok nők esetében.**

	Nő HPV gen - (n=10, párban n=6)		Nő HPV gen+ (n=38), (Nő HPV gen párban n=28)		p érték
HPV oral +	0	0%	11 (9)	28,90% (32,14%)	0,089 (0,162)
Partner HPV oral+	3	50%	7	25%	0,328
Partner HPV genit. +	3	50%	14	50%	1

Különbség mutatkozik azonban a genitálisan HPV fertőzött férfi és nőbetegek között a partner HPV fertőzöttségét tekintve (9. táblázat): a partner genitális fertőzöttsége férfiaknál 82,4% (nőpartnereik genitális HPV fertőzöttsége), nőknél ez 50% (férfipartnerek genitális HPV fertőzöttsége), mely különbség statisztikailag szignifikáns ( $p=0,023$ ). Az orális minták esetében ugyanígy megállapítható, hogy a genitálisan HPV fertőzött férfiak nő partnerei magasabb arányban HPV fertőzöttek a szájüregben, mint a genitálisan fertőzött nőbetegek férfi partnerei, a különbség azonban nem volt szignifikáns (35,30% vs 25%,  $p=0,461$ ).

**9.táblázat Genitálisan HPV fertőzött nők és férfiak partnereinek HPV fertőzöttségének összehasonlítása** A 95%-os szignifikancia szint mellett kapott szignifikáns eltéréseket \* jelzi

	HPV GENITAL POZITÍV PÁCIENSEK				p érték
	férfi (n=17)		nő (n=28)		
<b>HPV GEN + PARTNER</b>	14	82,4%	14	50%	0,023 *
<b>HPV ORAL + PARTNER</b>	6	35,30%	7	25%	0,461



A 76 HPV DNS pozitív minta a következő megoszlást mutatja (10. táblázat): 5 minta esetében LR HPV-t azonosítottunk (HPV11, 53, 57, 61, 81 genotípusok), összesen 27 esetben találtunk HPV HR monoinfekciót, mely közül 15 esetben HPV16 genotípust azonosítottuk, három esetben HPV56-t, szintén három esetben volt HPV66 azonosítható, a többi hat HR törzs a HPV18, 31, 33, 45, 51, 58 volt. Négy esetben volt kimutatható koinfekció, nevezetesen HPV16/6, 45/68, 16/51, 31/39/45, melyek mindegyike tartalmaz HR genotípust. Negyven minta HPV nem azonosítható (HPV NA) eredményt mutatott (11.táblázat).

**10. táblázat Kimutatott HPV genotípusok mennyisége nemenkénti és lokalizáció szerinti csoportosításban** \*: 16+6 koinfekció ; \*\*: 16+51 koinfekció; \*\*\*45+68 koinfekció; \*\*\*\*31+39+45 koinfekció

Nem/ pár?/ lokal.	LR HPV					HR HPV									N.A. (n)	Össz (n)
	11	53	57	61	81	16	18	31	33	45	51	56	58	66		
Nő/ pár/ gen		1			1	6 <sup>*</sup> **	1	1	1	2 <sup>***</sup>	1	2	1	2	8	27
Nő/ pár/oral						1									8	9
Nő/ egy./gen	1		1			4		1 <sup>****</sup>						1	3	11
Nő/ egy./oral						1									1	2
Nő/ össz/ gen	1	1	1		1	10	1	2	1	2	1	2	1	3	11	38
Nő/ össz/ oral						2									9	11
Ffi-genit.				1		3							1		12	17
Ffi-oral						2									8	10

**11. táblázat A HPV fertőzöttség nem és lokalizáció szerinti csoportosítása** Az egyes csoportokon belül megfigyelhető genotípus megoszlások, valamint az eloszlások összehasonlítása Bonferroni korrekció segítségével történt. Szignifikancia szint:  $p < 0,05$ . A táblázatban „a” jelenti a szignifikáns eltérést az LR HPV és HR HPV csoportok közt, „b” jelenti a szignifikáns eltérést a HR HPV és NA HPV csoportok közt, „c” jelenti a szignifikáns eltérést az LR HPV és NA HPV csoportok közt. Az „1” kategória nem került összehasonlításra, mivel az oszlopban szereplő hányados 0 vagy 1 értékű volt.

	LR HPV		HR HPV (HPV16)		HPV NA		Csoportok közti szignifikáns eltérés
	Szám n db	Arány N %	Szám n db	Arány N %	Szám n db	Arány N %	
<b>Nő-pár-Genit, (n=28)</b>	3	10,7%	17 (6)	60,7% (21,4%)	8	28,6%	a
<b>Nő-pár-Oral, (n=9)</b>	0 <sup>1</sup>	0,0%	1 (1)	11,1% (11,1%)	8	88,9%	b
<b>Nő-egyedül-Genit, (n=10)</b>	1	10,0%	6 (4)	60,0% (40,0%)	3	30,0%	-
<b>Nő-egyedül-Oral, (n=2)</b>	0 <sup>1</sup>	0,0%	1 (1)	50,0% (50,0%)	1	50,0%	-
<b>Nő-összesen-Genit (n=38)</b>	4	10,5%	23 (10)	60,5% (26,3%)	11	28,9%	a, b
<b>Nő-összesen-Oral (n=11)</b>	0 <sup>1</sup>	0,0%	2 (2)	18,2% (18,2%)	9	81,8%	b
<b>Férfi-Genit, (n=17)</b>	1 <sub>a</sub>	5,9%	4 (3)	23,5% (17,6%)	12	70,6%	b, c
<b>Férfi-Oral, (n=10)</b>	0 <sup>1</sup>	0,0%	2 (2)	20,0% (20,0%)	8	80,0%	b

A genotípusok vizsgálatát tekintve a 38 genitálisan HPV fertőzött nőbeteg közül 23 esetben volt HR HPV kimutatható (60,50%), ebből 10 esetben volt azonosítható HPV16 DNS (44%), az azonosított genotípusok közül ez volt a leggyakoribb. A genitálisan

HPV DNS pozitív férfiak esetében a genitális minták közül négy esetben volt kimutatható HR HPV DNS, (23%), ezek közül három esetben volt HPV16. A 21 orális HPV pozitív minták közül összesen négy (5,25%) esetben volt kimutatható HR HPV, ezek mindegyike HPV16, nem szerinti megoszlásban két esetben nőknél és két esetben férfiaknál. LR HPV DNS csak a genitális mintákból volt kimutatható, összesen öt esetben, négy nőnél (10,5%) és egy férfinél (5,9%). A 76 HPV DNS pozitív minta közül 40 esetben (52%) a genotípus nem volt azonosítható (HPV NA), legkisebb arányban (29%) a női genitális minták közül (n=11), a legnagyobb arányban (81,8%) a női orális minták esetében (n=9).

### **5.3. A klórhexidin+tímol tartalmú lakk in vitro terápiás és preventív hatásosság vizsgálatának eredményei:**

A 12.táblázat mutatja az egyes *Candida* fajok optikai denzitásának százalékos csökkenését a biofilmben a terápiás hatás vizsgálatokor. Az oldatok hatásossága 49% fölötti volt, kivéve Cervitec Plus<sup>®</sup> és *C. glabrata* esetét ahol az OD csökkenése csak 13% volt. Az összes vizsgált *Candida* faj esetében a Corsodyl<sup>®</sup> érte el a legnagyobb mértékű OD csökkenést, ami 95,24% és 97,54% között volt.

A *C. albicans* és *C. parapsilosis* esetében a Corsodyl<sup>®</sup> után következett a Cervitec Plus<sup>®</sup> és a Nystatin. Ezen fajok esetében szignifikáns különbséget találtunk (12. táblázat) a Corsodyl<sup>®</sup> és a Nystatin hatásossága között ( $p \leq 0,01$ ). A Cervitec Plus<sup>®</sup> hatása kissé jobb volt, mint a Nystatiné *C. albicans* és *C. parapsilosis* (ez esetben kifejezettebb hatásosság látszott) esetében egyaránt, de a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns, ahogy a hatásosabb Corsodyl<sup>®</sup>-al történt összehasonlítás esetében sem. A *C. tropicalis* és *C. glabrata* tekintetében a Corsodyl<sup>®</sup> hatásossága szignifikánsan magasabb volt, mint a Cervitec Plus<sup>®</sup>-é, de a különbség nem volt szignifikáns a Nystatin és Cervitec Plus<sup>®</sup> között.

A *C. tropicalis* és *C. glabrata* esetében a Corsodyl<sup>®</sup>-t követte a Nystatin és a Cervitec Plus<sup>®</sup>; a Corsodyl<sup>®</sup> és a Cervitec Plus<sup>®</sup> között statisztikailag szignifikáns volt a különbség ( $p \leq 0,05$ ).

**12. táblázat: Az egyes *Candida* fajok átlagos százalékos optikai denzitáscsökkenése a terápiás hatás vizsgálata során (átlag±S.D)** Az „A (Corsodyl<sup>®</sup>), B (Cervitec Plus<sup>®</sup>), C (Nystatin)“ jelölések jelölik a szignifikáns különbséget a többi vizsgált oldat hatásosságához képest az egyes *Candida* fajok esetében ( $p \leq 0,05$ ).

Oldat	Az OD százalékos csökkenése (%), átlag ± S.D.			
	<i>C. albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. glabrata</i>
<b>A. Corsodyl</b>	95,24±0,94 <sup>C</sup> ( $p \leq 0,01$ )	95,82±0,30 <sup>C</sup> ( $p \leq 0,01$ )	97,54±0,21 <sup>B</sup> ( $p \leq 0,05$ )	96,16±0,38 <sup>B</sup> ( $p \leq 0,05$ )
<b>B. Cervitec Plus</b>	60,05±0,92	66,60±0,68	63,36±1,84 <sup>A</sup> ( $p \leq 0,05$ )	13,86±8,11 <sup>A</sup> ( $p \leq 0,05$ )
<b>C. Nystatin</b>	49,61±3,49 <sup>A</sup> ( $p \leq 0,01$ )	60,01±3,39 <sup>A</sup> ( $p \leq 0,01$ )	74,54±2,89	73,52±1,65

A 13. táblázat mutatja az egyes *Candida* fajok sejtszámának csökkenését a biofilmben a preventív hatás vizsgálata során. Mindegyik esetben az OD csökkenése meghaladta az 55%-ot. Minden vizsgált *Candida* faj esetében a Nystatin volt a leghatásosabb preventív szer, amit a Cervitec Plus<sup>®</sup> és a Corsodyl<sup>®</sup> követett. A Nystatin esetében az átlagos OD csökkenés 97,13% és 98,29% között volt, ami hasonló volt a Cervitec Plus<sup>®</sup>-szal elért OD csökkenéshez, ez 89,53 % és 96,01 %-nak adódott. Az összes *Candida* csoportban szignifikánsan magasabb volt az OD csökkenés Nystatin használatakor, mint Corsodyl<sup>®</sup> esetén ( $p \leq 0,05$ ). A Cervitec Plus<sup>®</sup> közel azonos értékeket mutatott, mint a Nystatin, de a különbségek nem voltak statisztikailag szignifikánsak.

**13.táblázat:** Az egyes *Candida* alfajok átlagos százalékos optikai denzitáscsökkenése a preventív hatás vizsgálata során (átlag±S.D) Az „A” (Corsodyl®), és “C” (Nystatin)“ jelölések jelölik a szignifikáns különbséget a többi vizsgált oldat hatásosságához képest az egyes *Candida* fajok esetében (p≤0,05).

Oldat	Az OD százalékos csökkenése (%), átlag ± S.D.			
	<i>C.albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. glabrata</i>
<b>A. Corsodyl</b>	86,13± 1,17 <sup>C</sup> p≤0,05	55,20 ± 2,04 <sup>C</sup>	90,93 ± 0,56 <sup>C</sup>	66,12 ± 4,15 <sup>C</sup> p≤0,05
<b>B. Cervitec Plus</b>	96,01 ±0,21	94,69 ± 0,63	92,87 ± 0,51	89,53 ± 0,38
<b>C. Nystatin</b>	97,98 ± 0,59 <sup>A</sup> p≤0,05	97,13± 0,60 <sup>A</sup>	98,29 ± 0,015 <sup>A</sup>	97,21 ± 0,51 <sup>A</sup> p≤0,05

## 6. Megbeszélés

### 6.1. A genitális és orális HPV fertőzöttség közötti összefüggések vizsgálata

A HPV kóroki szerepe a méhnyakrák kialakulásában 1983 óta ismert, az itt kialakult rosszindulatú daganatok esetében közel 100%-ban kimutatható HPV infekció (Walboomers és mtsai 1999). A megváltozott szexuális szokások következtében orogenitális transzmisszió útján a HPV a szájüregbe kerülhet, itt perzisztálhat, illetve benignus vagy malignus elváltozások kialakulását okozhatja. A szájüregben HPV etiológiájú elváltozások lehetnek jóindulatúak, mint például papilloma, condyloma acuminatum, precancerosis léziók, mint leukoplakia, illetve malignus lézió, laphámrák. A HPV-vel összefüggésbe hozott rosszindulatú daganatok jelentős hányadának kialakulásáért a HPV16 genotípus a felelős. Kreimer és munkatársai egy összefoglaló közleményükben arról számoltak be, hogy HPV DNS az oropharyngealis daganatok 35,6%-ban volt azonosítható, ezek közül 87%-ban HPV16-t detektáltak (Kreimer és mtsai 2010). A HPV16 genotípus jelenléte a szájüregben a dohányzáshoz hasonlóan rizikótényezőnek tekintendő szájüregi daganatok kialakulásával összefüggésben, amely akár tizenháromszorosára is emelheti a malignus szájüregi tumorok kialakulásának esélyét (Candotto és mtsai 2017, Syrjanen és mtsai 1983). Jelen vizsgálatban az azonosított magas kockázatú (HR HPV) genotípusok közül legnagyobb arányban a HPV16 genotípust azonosítottuk, mely a női genitális minták közel feléből volt kimutatható (10 eset), mely eredmény szinkronban van (Tatar és mtsai 2015) eredményével. A HR HPV genotípusok közül a férfi genitális minták háromnegyedéből (3 eset), illetve az orális minták mindegyikében (4 eset, 2 férfi, 2 nő) HPV16-t azonosítottunk.

Jelenleg három módszer használatos a klinikai diagnosztikában a HPV azonosítására, ezek a polimeráz láncreakción (PCR) alapuló módszerek, a fluoreszcens *in situ* hibridizáció (FISH), valamint immunhisztokémiai festés a p16<sup>INK4A</sup> marker azonosítására (Meyer és mtsai 2014). A FISH módszer érzékenysége megfelelő, hátránya, hogy a keresett HPV genotípus DNS fragmentumát ismerni kell. A p16<sup>INK4A</sup> immunhisztokémiai festés a HR HPV pozitív malignus léziók diagnosztikájára alkalmas, a ténylegesen dysplasztikus sejtek kimutatása által. Hátránya, hogy a nem-malignus HPV fertőzött sejtek kimutatására nem alkalmas, illetve a LR HPV

fertőzöttség azonosítására sem. Ezen túlmenően a HPV fertőzöttségre csak indirekt módon következtethetünk a p16<sup>INK4A</sup> fokozott expressziójából. Azonban olyan esetekben, ahol HR HPV fertőzés áll fent, de a p16<sup>INK4A</sup> szintje nem emelkedik szignifikánsan, fals negatív eredményt kapunk. A PCR technika egy magas szenzitivitású eljárás, mely többféle szövetből származó minta vizsgálatára alkalmas, mely kombinálva az orális sejt extractióval (ld: cytobrush), elfogadott a szájüregi HPV szűrésre (Garcia-Closas és mtsai 2001, King és mtsai 2002, Lawton és mtsai 1992). A PCR nagy érzékenységénél fogva lehetővé teszi az alacsony kópiaszámban jelen lévő HPV DNS kimutatását. Szarka és munkatársai a HPV DNS kópiaszámát malignus szájüregi laphámsejtes tumorokból és orális precancerosisokból származó szövetmintákban, ugyanezen betegek klinikailag egészséges orális mucosáról származó exfoliált sejtekben, illetve egészséges egyének szájüregi mintáiban vizsgálva megállapították, hogy a vírus kópiaszáma a szájüregi elváltozások súlyosságával párhuzamosan emelkedik (Szarka és mtsai 2009). Emellett a HPV DNS kópiaszámát genitális és orális mintákban meghatározva megállapították, hogy HSIL-ben szenvedő nőbetegek esetében a genitális traktusban szignifikánsan magasabb a vírus kópiaszáma, mint a partnerek genitális mintáiban, ugyanakkor az orális mucosa vírusterhelése nemek szerint nem tér el jelentősen (Tatar és mtsai 2015). Fontos azonban annak meghatározása, hogy milyen vírusterhelésnek van klinikai relevanciája és prognosztikai értéke a szájüregi elváltozások kialakulásának előrejelzésében és prognózisának megítélésében, ehhez viszont további nagy létszámú populáción végzett követéses vizsgálatokra van szükség.

Jelen vizsgálatban a genitális és orális HPV fertőzöttség közötti összefüggésről vizsgáltuk 34 pár és 14 egyedülálló nőbeteg esetében. Hasonló vizsgálatokat több munkacsoport is végzett (Giraldo és mtsai 2006, Marques és mtsai 2015, Meyer és mtsai 2014, Tatar és mtsai 2015). Ezen kutatásokban a nőbetegek közepes vagy súlyos cervicális dysplasiával rendelkeztek, egészséges páciensek és partnereinek ilyen jellegű vizsgálatai eddig nem ismertek. Jelen vizsgálatban a nőbetegek beválogatásának feltétele cervicális státusz tekintetében a tumormentes állapot volt, így egészséges és különböző fokú dysplasiával rendelkező nőbetegek (n=48) és 34 esetben férfitartnerük genitális és orális HPV szűrésére is sor került. A 48 vizsgált nőbeteg közül 38 esetben (79,20%) volt kimutatható HPV DNS a genitális mintából és összesen 11 esetben

(22,90%) volt orális HPV pozitívitas kimutatható, tehát nők esetében a genitális HPV fertőzöttség statisztikailag szignifikánsan magasabb, mint az orális HPV fertőzés. Ez az eredmény összhangban van Meyer és munkatársai adataival (Meyer és mtsai 2014), akik 129 nőbeteg genitális és orális HPV státuszát hasonlította össze; ebben a vizsgálatban 54,3%-ban volt genitális HPV DNS pozitívitas és 5,4%-ban mutattak ki orális HPV fertőzöttséget. Nőknél az orálisan HPV pozitív (n=11) minták genitálisan HPV fertőzött nőpáciensektől származtak (n=38), genitálisan fertőzésmentes nők szájüregéből HPV DNS-t egy esetben sem mutattunk ki, ez az adat egyezést mutat több, a nemzetközi irodalomban megjelent vizsgálat eredményével (Giraldo és mtsai 2006, Marques és mtsai 2015, Meyer és mtsai 2014, Tatar és mtsai 2015). Meyer és munkatársai 5,7%-ban mutattak ki HPV DNS-t genitálisan HPV fertőzött nőbetegek mintájából, 5,1%-ban pedig genitálisan HPV negatív betegeknek. Giraldo és munkatársai 70 genitálisan HPV pozitív nőbeteg orális HPV státuszát hasonlította össze 70 genitálisan HPV mentes páciensével (Giraldo és mtsai 2006). Az ő eredményeik szerint a genitálisan HPV DNS pozitív esetekben szignifikánsan magasabb az orális HPV fertőzöttség, mint genitálisan HPV DNS negatív betegek esetében, illetve az orálisan HPV fertőzött páciensek 89,7%-a genitálisan is HPV fertőzöttséget mutatott, ami a mi vizsgálatunkban mindegyik nőbeteg esetében megfigyelhető. Jelen vizsgálatban férfiak esetében a genitális HPV fertőzöttség szintén magasabb arányban volt igazolható, mint a szájüregi, (50% vs 29,4%), bár a különbség statisztikailag nem szignifikáns. A vizsgált nők esetében a genitális fertőzöttség szignifikánsan magasabb, mint férfiak esetében. Az orális HPV fertőzöttség viszont férfiak esetében volt magasabb arányban kimutatható, mint nők esetében, mely azonban statisztikailag nem szignifikáns. (29,4% vs 22,90%). Mindkét nem esetében ugyanazon személy genitális HPV fertőzöttség esetén magasabb arányban mutatott orális HPV fertőzöttséget. (7. és 8. táblázat). Ezt mindenképpen szem előtt kell tartani az interdiszciplináris kommunikáció során, nevezetesen, mivel genitális HPV szűrésen magasabb arányban vesznek részt a nőpáciensek, mint orális HPV szűrésen, HPV pozitívitas esetén a beteg tájékoztatásával a szájüregi HPV szűrésről (a páciens és partnere esetében is) egy jelentős rizikócsoporthoz kerülhet stomatoonkológiai szűrésre. A keresztfertőzés vizsgálata során megállapítható, hogy genitálisan HPV fertőzött férfiak partnerei magasabb arányban fertőzöttek orálisan, mint a genitálisan HPV negatív férfiak partnerei (35,3% vs 17,6%). Továbbá, genitálisan HPV fertőzött férfiak partnerei



genitálisan és orálisan is nagyobb arányban voltak HPV fertőzöttek, mint a HPV fertőzött nők partnerei (9. táblázat). Férfiak esetében a HPV etiológiájú genitális léziók előfordulása ritka, ahogy a genitális HPV szűrés is, így a perzisztáló HPV esetek nehezen szűrhetők ki, potenciális veszélyt jelentve a partner genitális és orális HPV fertőzésére. Továbbá, a folyamatos visszafertőződés miatt a nőbetegek genitális HPV eliminációja is sikertelen lehet. Ezen megfontolások alapján a férfiak rutinszerű genitális HPV szűrése és az ezt követő adekvát menedzsment szerepe felértékelődni látszik, ami teoretikusan visszaszoríthatja a HPV etiológiájú szájüregi daganatok számát is. Továbbgondolva, a HPV vakcináció fiúkra történő kiterjesztése is az előzőekhez hasonló preventív jelentőséggel bírhat (Pinto és mtsai 2016).

Tatár és munkatársai vizsgálatában (Tatar és mtsai 2015) férfiak esetében kisebb arányban találtak genitális HPV fertőzöttséget és a genitális fertőzöttség mindkét nem esetében gyakoribb, mint az orális fertőzöttség. Vizsgálatunk eredményei ezen megfigyelésekkel szinkronban vannak. A nemek közti genitális HPV fertőzöttségi eltérés magyarázata lehet, hogy férfiak esetében a HPV számára kedvező transzformációs zóna hiányzik, ahogyan a szájüregben sincs jelen. Ez a terület a méhszájon található laphám és a nyakcsatornában található hengerhám találkozásának az elmozdulásakor jön létre. A transzformációs zóna (junkcionális zóna) a méhszájon található laphám és a nyakcsatornában található hengerhám találkozásának, hivatalos nevén junkcionális zónának az elmozdulásakor keletkezik. Kiterjedése és lokalizációja életkorfüggő. Ezen terület fiziológiásan folyamatos mozgásban van, regenerálódás figyelhető meg. A HPV behatolása mindig ezen terület hámsérülésein keresztül vagy a laphám-mirigyhám határon (squamo-columnaris junctio) történik (McNairn és Guasch 2011). További magyarázat lehet, hogy a férfi genitális traktusban illetve a szájüregben a HPV eliminálódás dinamikája nem teljesen egyértelmű, kevés ilyen adat áll rendelkezésre. Ennek pontos meghatározásához nagy esetszámú követéses vizsgálatokra lenne szükség.

A méhnyakrák megelőzésében a HPV szűrésnek kitüntetett szerepe van, eredményesen csökkenti a betegség incidenciáját és mortalitását (Walboomers és mtsai 1999). A szájüregi rák szűrésére a rendszeres, évenkénti fogorvosi vizsgálaton van lehetőség (Banoczy és mtsai 2001a), ahol alapos extra- és intraorális vizsgálattal identifikálhatók a

gyanús léziók (Dombi és mtsai 2001), melyből szájbézszereti osztályokon próbaexcíziót követően kapunk végleges diagnózist. A szabad szemmel nem felismerhető elváltozások detektálására léteznek a stomatoonkológiai szűrészt segítő eszközök (Mensch és mtsai 2013). Ilyen az autofluoreszcencia elvén működő VELscope, mely segít elkülöníteni a normál nyálkahártyát a hyperkeratoticus és dysplasiás területektől. Azonban ezen eszközök még nem terjedtek el a mindennapi fogorvosi gyakorlatban, hangsúlyozandó azonban, hogy a szabad szemmel történő szájbizsgálat során a szábüregi daganatok mintegy 95%-ban kiszűrhetők. A fent említett egyre magasabb arányú HPV pozitív szábüregi daganatok előfordulása megkívánja - a gynecológiához hasonlóan - a szábüregi HPV szűrészt. Az irodalomban a genitális mintavételhez hasonló, egyszerűen elvégezhető, nem-invazív kefebiopszia, majd az ezt követő DNS polimeráz láncreakció (Polymerase Chain Reaction, PCR) elfogadott a szábüregi HPV tipizálásra (Chaudhary és mtsai 2010, Dalla Torre és mtsai 2012, Jarboe és mtsai 2011). Vizsgálatunkban a 82 páciens közül 21 páciensnél (25,6%) azonosítottunk HPV DNS-t, HR HPV16 genotípust 4 szábüregi mintából mutattunk ki, ez 4,88%-os prevalenciát jelent. Ezen genotípust érdemes külön megvizsgálni, ugyanis a HPV etiológiájú szábüregi daganatok kialakulásáért legnagyobb arányban (>70%) a HR HPV16 a felelős, ezt követi a HR HPV18 genotípus (Grulich és mtsai 2010). Vizsgálatunk eredményeit összehasonlítva a legfrissebb meta-analitikus vizsgálatok eredményeivel, megállapítható, hogy kifejezetten magas prevalencia mutatkozott mind a HPV DNS mind pedig a HR HPV16 szábüregi szűrése során. D'souza és munkatársai össz HPV prevalencia tekintetében 3,5%-os, HR HPV16 esetében 2,1%-os értéket közöltek (D'souza és mtsai 2017), míg Tam és munkatársai 7,7%-os össz szábüregi HPV és 1,4% szábüregi HR HPV prevalencia értékeket publikáltak (Tam és mtsai 2018). A vizsgálatokban szereplő mintavételi eljárás többnyire öblítéses mintavételi módszerrel nyert adatokat mutat be. Tatar és munkatársai (Tatar és mtsai 2015), Marques és munkatársai (Marques és mtsai 2015), Meyer és munkatársai (Meyer és mtsai 2014) kefebiopsziás mintavételi eljárást alkalmaztak, 20%, 6,15%, 5,7%-ban mutattak ki szábüregi HPV DNS-t. Ők azonban csupán a kétoldali buccáról vettek mintát, a HPV fertőzés szempontjából veszélyeztetett hátsó traktus területéről nem. Az öblítéses mintavételi eljárást preferáló szerzők éppen ezért tartják azt a módszert megfelelőbbnek a szábüregi HPV szűrés céljából. Az öblítéses mintavételi eljárásnak azonban hátránya, hogy csak „lesodródnak” a felületi

sejtek, míg kefebiopsziás módszerrel a nyálkahártya mélyebb rétegeiből is nyerhetünk sejteket, illetve esetleges gyanús benignus, premalignus vagy malignus elváltozások esetén lokalizált mintavételre is van mód (Dalla Torre és mtsai 2019). Jelen vizsgálatban kefebiopsziás eljárással történt a mintavétel, mely azonban a szájüreg reprezentatív területeiről történt, így a hátsó traktus nyálkahártyájáról is (7. ábra). Ezen tényezők magyarázhatják a legfrissebb meta-analitikus vizsgálatokban közölt szájüregi HPV prevalencia értékekhez képest jelentősen magasabb értékeket.

Meyer és munkatársai 129 nőpáciens genitális és orális HPV szűrését végezték, hét esetben (5,4%) mutattak ki orális mintából HPV DNS-t, ezek közül magasabb arányban volt a LR HPV (n=4, 51,7%), mint a HR HPV (n=3, 42,9%) (Meyer és mtsai 2014). A mi vizsgálatunkban magasabb arányban, 21 esetben mutattunk ki szájüregből HPV DNS-t (25,60%), ezek közül 4 esetben (19%) HR HPV (HPV16), 17 esetben HPV NA (81%), a szájüregi minták közül alacsony kockázatú HPV törzset (LR HPV) nem mutattunk ki, jóllehet a nem azonosított genotípusok között előfordulhattak alacsony kockázatú genotípusok is. A legnagyobb arányban, a 76 HPV DNS pozitív minta közül 40 esetben (52%) a genotípus nem volt azonosítható (HPV NA), az 55 genitális HPV pozitív minták közül 23 esetben HPV NA (42%), a 21 orális minta közül 17 esetben (81%). Megfigyelhető, hogy a legkisebb arányban a női genitális minták közül volt HPV NA (29%), lényegesen magasabb a férfi genitális minták esetén az arány (71%), még magasabb az orális minták közül, ahol férfiaknál 80%, míg nőknél 82% volt ez az arány. Ez az eredmény szinkronban van Tatar és munkatársai eredményével (Tatar és mtsai 2015), miszerint az átlagos kópiaszám a cervicalis mintákban legalább egy nagyságrenddel magasabb, mint egyéb más lokalizációban, mely alapvetően szerepet játszik a genotípus meghatározásában az alkalmazott tipizáló eljárás érzékenysége miatt, a másik magyarázat az esetleges kevert fertőzés, mely szintén határt szab a genotípusok meghatározásának. Mivel azonban, a HPV NA eredmények potenciálisan tartalmazhatnak HR HPV genotípusokat, klinikailag magas kockázatúnak tekintendők, annak megfelelően kell menedzselni a pácienseket (observatio, kontroll, kezelés).

A párok tekintetében mindössze egy esetben volt mind genitális, mind orális minták közül egyezés a genotípusban, ez a HPV16 volt. Meyer és mtsai egy esetben azonosítottak női genitális és orális mintából azonos HPV genotípust, ez LR HPV54

volt (0,8%). Az említett egy eseten kívül vizsgálatunkban további két esetben volt a női és férfi genitális és orális mintákból HPV DNS kimutatható, azonban mindkét esetben csak női genitális mintából volt meghatározható a genotípus (HR HPV58, és HR HPV16), a többi mintából a genotípus nem volt azonosítható; így összesen a 34 párból három esetben (8,80%) volt mind a négy mintából HPV DNS kimutatható. A partnerek esetében az orális és genitális HPV genotípus igen alacsony arányú egyezésének klinikailag a kommunikációban van jelentősége. Hangsúlyozni kell, hogy a genotípusok különbözősége, illetve esetleges negatív-pozitív eredmények eltérése nem az esetleges hűtlenségből adódik, mivel a HPV fertőzésre való fogékonyság és a fertőzés eliminációjának dinamikája nemenként is és egyénekenként is eltér.

### **6.3. Klórhexidin+timol hatóanyagú lakk különböző *Candida* biofilmek kialakulására és a kialakult biofilmre gyakorolt hatásának vizsgálata**

A *Candida* okozta fogsor-stomatitis a szájüregi gombás fertőzések leggyakoribb formája, ami meglehetősen gyakran fordul elő idős, kivehető fogpótlás viselő páciensek esetén (Odds 1988). Az akrilát kivehető fogpótlások nyálkahártya felőli felszíne jó megtelepedési helye a plakknak (és benne a gombáknak). Igazolt, hogy a *Candida* fajok (különösen a *C. albicans*) tapadása az akrilát felszínhez kiváltó okként szerepel a stomatitis prothetica patogenezisében. Parvinen és munkatársai kimutatták, hogy a kivehető fogpótlást viselők nyálában magasabb a gomba szám, mint a kivehető fogpótlás nem viselőkében (Mccourtie és mtsai 1986, Parvinen 1984). Ezen túl Olsen azt is igazolta, hogy a fogsor-stomatitisben szenvedő teljes kivehető fogpótlást viselő betegek 78-100%-ának van jelen a szájüregében *Candida* faj, míg a kivehető fogpótlást nem viselők körében ez csak 30-60% (Olsen 1974). Számos vizsgálat mutatott pozitív összefüggést az epitheliális dysplasia és szájüregi rák valamint *Candida* fajok fokozott jelenléte között a szájüregben (Alnuaimi és mtsai 2015, Bastiaan és Reade 1982, Beggs és mtsai 2004, Roed-Petersen és mtsai 1970). Az is ismert, hogy a szájüregi *Candida* infekció jelentős szerepet játszhat a malignus transzformációban általánosan is. Másrészt viszont a *Candida* fajok okozta dysplasia és rosszindulatú daganatok kialakulásának patomechanizmusa továbbra is tisztázatlan, bár ennek néhány aspektusára fény derült már. Marttila és mtsai szájüregi laphámrákos betegekből mutatott ki emelkedett karcinogén aldehid szintet, amit a *C. albicans* termel (Marttila és mtsai 2013) és a *C. albicans* képes nitrózamin és N-nitrozo-benzil-metilamin molekulák

előállítására, amik szintén jelentős szerepet játszanak a malignus transzformációban (Hooper és mtsai 2009) .

A CHX antimikrobiális hatásspektruma széles, beleértve a gombákat is. A kationos biguanid klórhexidin molekula képes a hámsejtekhez és más negatív töltésű felületekhez kötődni (Vaahtoniemi 1997). A CHX legfontosabb antifungális hatásmechanizmusa a magfehérjék koagulációja és a sejtmembrán károsítása a sejtfalhoz történő kötődést követően (Ellepola és Samaranayake 2001). Különböző CHX tartalmú készítmények hozzáférhetőek (oldatok, gélek és lakkok), használatuk egyre szélesebb körben terjed el a preventív fogászat területén. A timol a természetben legnagyobb mennyiségben a kakukkfű illóolajában, de más növényben is előforduló fenolszármazék (monoterpén), a karvakrol izomere. Antiszeptikus hatása jól ismert. Hatását a fehérje denaturálás és sejtmembrán károsítása által fejt ki (Shrestha és mtsai 2011).

Egy korábbi vizsgálat szerint a Fluor Protector<sup>®</sup> és Cervitec Plus<sup>®</sup> lakk együttes használata kiváló antibakteriális hatással rendelkezett a *Streptococcus mutans* és *S. sobrinus* biofilmekre a kontrollal összehasonlítva (Erdem és mtsai 2012). Jelen vizsgálatban a Cervitec Plus<sup>®</sup> lakk preventív és terápiás hatását vizsgáltuk a Corsodyl öblítőszerrel összehasonlítva *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* és *C. glabrata* mesterséges biofilmen. Hasonló lakkok antifungális hatásának vizsgálata szegényes irodalommal rendelkezik (Petersson és mtsai 1992), a potenciális preventív hatás vizsgálatát eddig nem publikálták. A vizsgált termékek hatásának kvantifikációját XTT teszttel végeztük. A módszertani részben leírt előnyök miatt az XTT módszert gyakran alkalmazzák a gombák növekedésének, illetve a gyógyszerek hatásosságának vizsgálatára. Mérhető csökkenést találtunk a *Candida* biofilmekben Nystatin és CHX használat előtt és után, ami ellentmond Chandra és munkatársainak eredményeivel, akik arra a következtetésre jutottak, hogy *in vitro* a *Candida* biofilm igen ellenálló az antifungális szerekkel szemben (Chandra és mtsai 2001). Machado és mtsai hét különböző CHX tartalmú szájjöblítőt vizsgáltak különböző koncentrációkban (0,06%-1%) mesterséges *Candida* spp. biofilmekben (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. glabrata* és *C. tropicalis*). Vizsgálataik eredményeképpen a kérdéses CHX oldatok mind alkalmasnak bizonyultak a *Candida* spp. biofilm életképes sejtszámának csökkentésére. Azt a következtetést vonták le, hogy a CHX megfelelő a szájüregi

candidosis kezelésére (Machado és mtsai 2010). Ez a publikáció megerősíti vizsgálatunk eredményeit a CHX tartalmú termékek terápiás hatására vonatkozóan. CHX tartalmú SRV antifungális hatását kevéssé vizsgálták korábban. Jelen vizsgálatban azt találtuk, hogy a Cervitec Plus<sup>®</sup> képes a *Candida* biofilm csökkentésére mint terápiás és mint preventív szer egyaránt, kivéve a *C. glabrata* elleni terápiás felhasználást. A preventív hatás vizsgálatakor nagyobb mértékű *Candida* biofilm csökkenést találtunk, mint a terápiás vizsgálatban.

Pusateri és mtsai a humán nyálfehérjék (Hst 5 hisztatin és hBD-3 defenzin) preventív hatását vizsgálta 0,12%-os CHX oldathoz viszonyítva *C. albicans* biofilm esetén akrilát felszínen. A *C. albicans* biofilm csökkenését mérték 1, 24, 48 és 72 óra után. Abban a vizsgálatban azt találták, hogy a Hst 5 hisztatin és a CHX oldat hatásosan gátolja a *C. albicans* biofilm növekedését és ezek lehetséges szerek az orális candidosis megelőzésében (Pusateri és mtsai 2009). Mivel a Cervitec Plus<sup>®</sup> tapad az akrilát felszínhez ezért ez a vizsgálat arra indított minket, hogy a *in vitro* vizsgáljuk a Cervitec Plus<sup>®</sup> preventív hatását *Candida* biofilmen.

Magyarországon a mikrobiota és a szájüregi laphámrák közti összefüggéseket legátfogóbban Nagy Katalin és munkatársai tanulmányozták. Megállapították, hogy a szájüregi laphámrákos páciensek szájüregének mikroflórája magasabb számban tartalmaz aerob és anaerob baktériumokat valamint *Candida* törzseket a tumor mentes páciensekhez képest (Nagy és mtsai 1998). 2016-os vizsgálataikban ezt megerősítették, *Candida* szignifikánsan magasabb számban és szélesebb spektrumban volt kimutatható tumoros páciensek tumor felszínéről vett mintájában a kontrollhoz képest, illetve a kolóniaképző egységek is szignifikánsan magasabb számban voltak kimutathatók a daganatos csoportban (Berkovits és mtsai 2016). Ezen munka keretében vizsgálták bizonyos *Candida* fajok lipáz- és proteáz aktivitás és a daganatfelszíni invázió közti esetleges összefüggést, amit azonban nem tudtak megerősíteni (Berkovits és mtsai 2016). Érdekes megállapítást tettek továbbá 2000-es közleményükben, mely szerint az amin-fluorid hatóanyagú, alkoholmentes szájvíz használata pozitív irányban befolyásolja a szájüregi mikroflórát, nevezetesen az ulcerált tumor felszínen csökkenti a Gram-pozitív baktériumok és *Candida albicans* kolonizációját, ezáltal javítva az életminőséget és a betegség morbiditásának csökkenését okozza (Nagy és mtsai 2000).

Javaslatot tettek továbbá szájüregi laphámrák diagnosztizálását követő azonnali lokális antimikrobiális kezelés megkezdésére az előbb említettek miatt. Ezen elgondolás alapján megfontolandó a Cervitec Plus<sup>®</sup> ilyen céllal történő alkalmazása a hosszan tartó, elnyújtott hatóanyag leadású antibakteriális, antifungális hatású CHX miatt.

## 7. Következtetések

Eredményeink alapján megállapítható, hogy a rutinszerűen végzendő stomatoonkológiai szűrés a kefebiopsziás mintavételi eljárással kiegészítve, a PCR technika alkalmazásával egy non-invazív, fájdalommentes eljárás, mely alkalmas a szájüregi HPV DNS kimutatására, illetve azonosítására. Ennek klinikai haszna egyrészt a genitálisan HPV fertőzött páciensek és partnereik, mint rizikópáciensek szájüregi HPV szűrése, továbbá a már szexuálisan aktív páciensek HPV prevenciójának szempontjából is kiemelkedő jelentőségű HPV vakcinációt megelőző HPV szűrése.

A szájüreg reprezentatív területeiről vett kefebiopsziás módszer, melyet vizsgálatunkban alkalmaztunk, kimagasló szájüregi HPV prevalencia és HPV16 prevalencia értéket eredményezett a 2017-es és 2018-as meta-analitikus vizsgálatokhoz képest. A saját vizsgálatunkban kapott magasabb orális HPV prevalencia megerősíti a szájüregi HPV szűrés létjogosultságát, az alkalmazott technika előrelépést jelenthet a szájüregi HPV szűrés standardizálásában.

A HPV genitális és orális fertőzöttség összefüggéseinek vizsgálata során azt találtuk, hogy tumormentes genitális HPV fertőzöttség mindkét nem esetében emelkedett kockázatot jelent ugyanazon személy szájüregi HPV fertőzöttségére. A klinikumban ennek megfelelően a rutinszerű nőgyógyászati vizsgálaton HPV pozitív nőbetegek szájüregi HPV szűrése is javallott, különös tekintettel HPV16 és HPV18 fertőzöttség esetén.

Továbbá vizsgálataink rámutattak, hogy a genitálisan HPV pozitív férfiak partnerei nagyobb valószínűséggel fertőzöttek genitálisan és orálisan is, mint a HPV genitálisan pozitív nők partnerei. Ennek klinikai jelentősége, hogy a férfiak esetében a genitális HPV fertőzöttség nagyon ritkán okoz elváltozást, úgynevezett néma hordozók. A férfiak rutinszerű genitális HPV szűrése ennél fogva potenciálisan a nők genitális és orális HPV fertőzés prevenciójának jelentős eszközének tekinthető. Ennek az eredménynek az interdiszciplináris kommunikációban is jelentős szerepe van.

Kutatásunk másik irányvonalának eredményeként megállapítottuk, hogy a CHX+timol tartalmú lakk, a Cervitec Plus<sup>®</sup> standardizált akrilát felszínen létrehozott *Candida albicans*, *C. tropicalis* és *C. parapsilosis* biofilm csökkenést eredményezett *in vitro*.



Klinikailag ez az eredmény a Cervitec Plus<sup>®</sup> az igen gyakori *Candida* okozta fogsor-stomatitis terápiás alkalmazásának lehetőségét vetíti előre.

Ugyanezen készítmény standardizált akrilát felszínen alkalmazva a kezelt felszíneken létrehozott *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* biofilmek csökkenését eredményezte 48 óra elteltével, *in vitro*. Ennek klinikai jelentősége a fogsor-stomatitis prevenciójában rejlik, nevezetesen a Cervitec Plus<sup>®</sup> lakk megakadályozhatja a mechanikailag megtisztított fogsor, vagy új fogsor *Candida* fertőzését. A Nystatin kellemetlen mellékhatásai miatt (pl. szájüregi irritáció, hasmenés, hányinger, hányás, bőrjelenségek, allergia), a Cervitec Plus<sup>®</sup> alternatív preventív szernek tekinthető a vizsgált *Candida* fajokkal szemben és áttételesen szerepe lehet a szájüregi laphámrák megelőzésében az akrilát fogpótlást viselő betegek körében.

Kutatómunkám alapján az alábbi új tudományos megállapítások tehetők:

1. A szájüreg reprezentatív területeiről vett kefebiopsziás mintavételi eljárás és az alkalmazott PCR technika használata alkalmas a szájüregi HPV szűrésre
2. A szájüreg reprezentatív területeiről vett kefebiopsziás mintavételi eljárás az alkalmazott PCR technika használatával a legfrissebb metaanalitikus vizsgálatokban közölt össz HPV és HPV 16 prevalencia értékeknél is magasabb arányban mutattunk ki szájüregi HPV DNS-t.
3. Genitálisan tumormentes páciensek esetén a genitális HPV fertőzöttség fokozott kockázatot jelent szájüregi HPV fertőzésre.
4. A genitálisan HPV fertőzött férfiak partnerei nagyobb kockázatnak vannak kitéve genitális és orális HPV fertőződésnek, mint a genitálisan HPV pozitív nők partnerei.
5. Az elnyújtott CHX+timol hatóanyag leadású Cervitec Plus<sup>®</sup> lakk *in vitro* alkalmas az akrilát felszínen kialakuló *Candida* biofilm megelőzésére így javasolható a fogsor-stomatitis megelőzésére.
6. Az elnyújtott CHX+timol hatóanyag leadású Cervitec Plus<sup>®</sup> lakk *in vitro* alkalmas az akrilát felszínen kialakuló *Candida* biofilm eliminálására, így javasolható a fogsor-stomatitis kezelésére.

## 8. Összefoglalás

A szájüregi daganatok incidenciája és mortalitása Magyarországon és világszerte egyaránt emelkedő tendenciát mutat, mely háttérében a klasszikus etiológiai tényezők mellett megjelenő egyéb kóroki tényezők lehetnek felelősek, mint például bizonyos mikroorganizmusok karcinogén hatásai. A HPV egyes onkogén genotípusainak etiológiai szerepe a szájüregi daganatok kialakulásában már bizonyított. Egyes *Candida* fajok karcinogén, kokarcinogén hatásának vizsgálata több évtizedes múltra tekint vissza. Munkánk során a szájüregi HPV és *Candida* fertőzés prevenciójának lehetőségét vizsgáltuk, melyek közreműködhetnek a szájüregi daganatok primer prevenciójában. Vizsgálatunk egyik részében ugyanazon páciens genitális és orális HPV fertőzöttség közötti összefüggéseit, valamint heteroszexuális párok esetében a HPV keresztfertőzöttséget vizsgáltuk. Kutatásunk során a kefebiopsziás mintavételi eljárást használtuk, a HPV DNS kimutatása PCR technika segítségével történt. Az alkalmazott eljárás a legfrissebb metaanalitikus vizsgálatok adatainál magasabb arányban mutattunk ki HPV DNS-t és a HPV16 genotípust (D'souza és mtsai 2017, Tam és mtsai 2018).. Eredményeink alapján elmondható, hogy ugyanazon páciens genitális HPV fertőzöttség esetén a szájüregi HPV fertőzöttségnek fokozott a kockázata. A páros vizsgálatok során megfigyelhető volt, hogy a genitálisan fertőzött férfiak partnereinek genitális és orális HPV fertőzöttségének egyaránt nagyobb a kockázata, mint genitálisan fertőzött nőbetegek partnereinél. A HPV transzmissziójának pontosabb megértéséhez további, nagy esetszámú, követéses vizsgálatokat tervezünk. Munkánk másik vonalát egy 1% CHX+timol hatóanyagú lassú hatóanyag leadású lakk *in vitro* standardizált akrilát korongokon létrehozott *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* és *C. glabrata* biofilm kialakulására és a már létrehozott biofilmekre gyakorolt hatásának vizsgálata képezte. Ezzel a szer esetleges *Candida* okozta fogsor-stomatitis preventív és terápiás alkalmazhatóságát vizsgáltuk. Az antifungális szer hatásosságát a biofilm metabolikus aktivitásának mérésével határoztuk meg, az XTT-módszer alkalmazásával. Kutatásunkban a vizsgált CHX+timol hatóanyagú lakk *in vitro* körülmények között hatásosnak bizonyult a *Candida* biofilm prevencióját és terápiáját illetően. A vizsgált lakk *Candida* ellenes és áttételesen stomatoonkológiai szempontból preventív hatásának pontosabb meghatározásához további *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokat tervezünk.

## 9. Summary

Incidence and mortality rate of oral tumors is rising both in Hungary and worldwide, not only because of the classic etiological factors, but also the carcinogenic effects of certain microorganisms may be responsible for this phenomenon. The etiological role of some oncogenic genotypes of HPV in the development of oral neoplasms has been proven. The examination of carcinogen and cocarcinogen effects of some *Candida* strains having been performed for decades. During our work, we examined the possibilities which could take part in the primer prevention of HPV and *Candida* infections in the oral cavity. In one part of our study, we examined the relationship between the genital and oral HPV infection in the same patient. In case of heterosexual partners, the HPV cross -infection was investigated. In our research we gained the samples with brush-biopsy and the HPV DNA was detected with PCR technique. With this method, we detected HPV DNA and the HPV16 genotype in a higher ratio than others in the latest meta-analytical examinations (D'souza és mtsai 2017, Tam és mtsai 2018). Based on our results, we can state that the risk of manifestation of oral HPV infection is higher in a patient who has genital HPV infection too. During the tests with couples, it was observed that the genitally affected males' partner has a higher risk to evolve both genital and oral HPV infection than the partner of female patients with genital HPV. For a better understanding of HPV transmission, we are planning large number of follow-up investigations. Another line of our work was the examination of the 1% CHX + thymol agent-containing, slow-release lacquer's impact on *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, and *C. glabrata* biofilm formation on in vitro standardized acrylate discs, and also the effect on already existing biofilms. With this, we examined the chemical's preventive and therapeutic applicability for a possible *Candida*-induced dental stomatitis. The antifungal agent's effectiveness was defined by the metabolic activity of the biofilm. In our study, the examined CHX + thymol active agent lacquer has been proven to be effective in the prevention and therapy of *Candida* biofilm in vitro. In order to determine the tested lacquer's anti-*Candida* and indirectly stomatooncological preventive effect more accurately, we are planning to have more in vitro and in vivo examinations.

**10. Irodalomjegyzék**

Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. (2005) Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol*, 43: 5721-5732.

Abu-Elteen KH, Abu-Alteen RM. (1998) The prevalence of *Candida albicans* populations in the mouths of complete denture wearers. *New Microbiol*, 21: 41-48.

Alnuaimi AD, Wiesenfeld D, O'Brien-Simpson NM, Reynolds EC, McCullough MJ. (2015) Oral *Candida* colonization in oral cancer patients and its relationship with traditional risk factors of oral cancer: a matched case-control study. *Oral Oncol*, 51: 139-145.

Altarawneh S, Bencharit S, Mendoza L, Curran A, Barrow D, Barros S, Preisser J, Loewy ZG, Gendreau L, Offenbacher S. (2013) Clinical and histological findings of denture stomatitis as related to intraoral colonization patterns of *Candida albicans*, salivary flow, and dry mouth. *J Prosthodont*, 22: 13-22.

Banoczy J. (1997) Oral cancer and precancerous lesions. *Fogorv Sz*, 90 Spec No: 27.

Banoczy J, Bako A, Dombi C, Ember I, Kosa Z, Sandor J, Szabo G. (2001a) [Stomato-oncological screening examinations: possibilities for early diagnosis]. *Magy Onkol*, 45: 143-148.

Banoczy J, Gintner Z, Dombi C. (2001b) [Effect of smoking on the development of oral leukoplakia]. *Fogorv Sz*, 94: 91-96.

Bastiaan RJ, Reade PC. (1982) The prevalence of *Candida albicans* in the mouths of tobacco smokers with and without oral mucous membrane keratoses. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 53: 148-151.

Beggs KT, Holmes AR, Cannon RD, Rich AM. (2004) Detection of *Candida albicans* mRNA in archival histopathology samples by reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol*, 42: 2275-2278.

Bergvall M, Melendy T, Archambault J. (2013) The E1 proteins. *Virology*, 445: 35-56.

Berkovits C, Toth A, Szenzenstein J, Deak T, Urban E, Gacser A, Nagy K. (2016) Analysis of oral yeast microflora in patients with oral squamous cell carcinoma. *Springerplus*, 5: 1257.

Bharti AH, Chotaliya K, Marfatia YS. (2013) An update on oral human papillomavirus infection. *Indian J Sex Transm Dis*, 34: 77-82.

- Buck CB, Day PM, Trus BL. (2013) The papillomavirus major capsid protein L1. *Virology*, 445: 169-174.
- Calderone RA, Fonzi WA. (2001) Virulence factors of *Candida albicans*. *Trends Microbiol*, 9: 327-335.
- Candotto V, Lauritano D, Nardone M, Baggi L, Arcuri C, Gatto R, Gaudio RM, Spadari F, Carinci F. (2017) HPV infection in the oral cavity: epidemiology, clinical manifestations and relationship with oral cancer. *Oral Implantol (Rome)*, 10: 209-220.
- Chandra J, Kuhn DM, Mukherjee PK, Hoyer LL, McCormick T, Ghannoum MA. (2001) Biofilm formation by the fungal pathogen *Candida albicans*: development, architecture, and drug resistance. *J Bacteriol*, 183: 5385-5394.
- Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. (2008) Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol*, 26: 612-619.
- Chaudhary AK, Pandya S, Mehrotra R, Bharti AC, Singh M, Singh M. (2010) Comparative study between the Hybrid Capture II test and PCR based assay for the detection of human papillomavirus DNA in oral submucous fibrosis and oral squamous cell carcinoma. *Virol J*, 7: 253.
- Chocolatewala N, Chaturvedi P, Desale R. (2010) The role of bacteria in oral cancer. *Indian J Med Paediatr Oncol*, 31: 126-131.
- Clifford GM, Tully S, Franceschi S. (2017) Carcinogenicity of Human Papillomavirus (HPV) Types in HIV-Positive Women: A Meta-Analysis From HPV Infection to Cervical Cancer. *Clin Infect Dis*, 64: 1228-1235.
- Cumming CG, Wight C, Blackwell CL, Wray D. (1990) Denture stomatitis in the elderly. *Oral Microbiol Immunol*, 5: 82-85.
- D'Souza G, Dempsey A. (2011) The role of HPV in head and neck cancer and review of the HPV vaccine. *Prev Med*, 53: S5-s11.
- D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, Westra WH, Gillison ML. (2007) Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*, 356: 1944-1956.
- D'Souza G, McNeel TS, Fakhry C. (2017) Understanding personal risk of oropharyngeal cancer: risk-groups for oncogenic oral HPV infection and oropharyngeal cancer. *Ann Oncol*, 28: 3065-3069.

- Dalla Torre D, Burtscher D, Edlinger M, Solder E, Widschwendter A, Rasse M, Puelacher W. (2015) Comparison of the prevalence of human papilloma virus infection in histopathologically confirmed premalignant oral lesions and healthy oral mucosa by brush smear detection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 119: 333-339.
- Dalla Torre D, Burtscher D, Solder E, Rasse M, Puelacher W. (2019) The correlation between the quality of oral hygiene and oral HPV infection in adults: a prospective cross-sectional study. *Clin Oral Investig*, 23: 179-185.
- Dalla Torre D, Sölder E, Burtscher D, Widschwendter A, Steger C, Puelacher W. (2012) Die orale Bürstenabstrichmethode zur Bestimmung von humanen Papillomavirus (HPV)-Infektionen. *Stomatologie*, 109: 35-39.
- de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Munoz N, Bosch FX. (2007) Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 7: 453-459.
- Deeken JF, Tjen ALA, Rudek MA, Okuliar C, Young M, Little RF, Dezube BJ. (2012) The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*, 55: 1228-1235.
- Dehghani Nazhvani A, Haddadi P, Badiie P, Malekhoseini SA, Jafarian H. (2016) Antifungal Effects of Common Mouthwashes on Candida Strains Colonized in the Oral Cavities of Liver Transplant Recipients in South Iran in 2014. *Hepat Mon*, 16: e31245-e31245.
- DiMaio D, Petti LM. (2013) The E5 proteins. *Virology*, 445: 99-114.
- Dineshshankar J, Sivakumar M, Karthikeyan M, Udayakumar P, Shanmugam KT, Kesavan G. (2014) Immunology of oral candidiasis. *J Pharm Bioallied Sci*, 6: S9-S12.
- Dixit R, Bhavsar C, Marfatia YS. (2011) Laboratory diagnosis of human papillomavirus virus infection in female genital tract. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*, 32: 50-52.
- Diz P, Meleti M, Diniz-Freitas M, Vescovi P, Warnakulasuriya S, Johnson NW, Kerr AR. (2017) Oral and pharyngeal cancer in Europe: Incidence, mortality and trends as presented to the Global Oral Cancer Forum. *Trans Res Oral Oncol*, 2: 2057178X17701517.
- Dombi C, Banoczy J, Kramer M, Wertz WP, Squier AC. (1999) [Study of the permeability of oral leukoplakia]. *Fogorv Sz*, 92: 137-142.

- Dombi C, Voros-Balog T, Czegledy A, Hermann P, Vincze N, Banoczy J. (2001) Risk group assessment of oral precancer attached to X-ray lung-screening examinations. *Community Dent Oral Epidemiol*, 29: 9-13.
- Doorbar J. (2006) Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*, 110: 525-541.
- Doorbar J. (2013) The E4 protein; structure, function and patterns of expression. *Virology*, 445: 80-98.
- Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, Stanley MA. (2012) The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*, 30 Suppl 5: F55-70.
- Döbrössy L, Budai A. (2018) Szájüregi szűrés 2018. *Fogorv Sz*, 1: 16-23.
- Dutta U, Garg PK, Kumar R, Tandon RK. (2000) Typhoid carriers among patients with gallstones are at increased risk for carcinoma of the gallbladder. *Am J Gastroenterol*, 95: 784-787.
- Ellepola AN, Samaranayake LP. (1998) Adhesion of oral *Candida albicans* isolates to denture acrylic following limited exposure to antifungal agents. *Arch Oral Biol*, 43: 999-1007.
- Ellepola AN, Samaranayake LP. (2001) Adjunctive use of chlorhexidine in oral candidoses: a review. *Oral Dis*, 7: 11-17.
- Ellmerich S, Scholler M, Durantou B, Gosse F, Galluser M, Klein JP, Raul F. (2000) Promotion of intestinal carcinogenesis by *Streptococcus bovis*. *Carcinogenesis*, 21: 753-756.
- Elrefaey S, Massaro MA, Chiocca S, Chiesa F, Ansarin M. (2014) HPV in oropharyngeal cancer: the basics to know in clinical practice. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*, 34: 299-309.
- Erdem AP, Sepet E, Kulekci G, Trosola SC, Guven Y. (2012) Effects of two fluoride varnishes and one fluoride/chlorhexidine varnish on *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* biofilm formation in vitro. *Int J Med Sci*, 9: 129-136.
- Ernster JA, Sciotto CG, O'Brien MM, Finch JL, Robinson LJ, Willson T, Mathews M. (2007) Rising incidence of oropharyngeal cancer and the role of oncogenic human papilloma virus. *Laryngoscope*, 117: 2115-2128.

- Evander M, Boden E, Bjersing L, Rylander E, Wadell G. (1991) Oligonucleotide primers for DNA amplification of the early regions 1, 6, and 7 from human papillomavirus types 6, 11, 16, 18, 31, and 33. *Arch Virol*, 116: 221-233.
- Fan X, Peters BA, Jacobs EJ, Gapstur SM, Purdue MP, Freedman ND, Alekseyenko AV, Wu J, Yang L, Pei Z, Hayes RB, Ahn J. (2018) Drinking alcohol is associated with variation in the human oral microbiome in a large study of American adults. *Microbiome*, 6: 59.
- Fau AT, Walker DM. (1980) The prevalence and intra-oral distribution of *Candida albicans* in man. *Arch Oral Biol*, 25: 1-10.
- Femiano F, Gombos F, Scully C. (2001) Oral proliferative verrucous leukoplakia (PVL); open trial of surgery compared with combined therapy using surgery and methisoprinol in papillomavirus-related PVL. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 30: 318-322.
- Fernandez Y, Mostajo M, Exterkate RA, Buijs MJ, Crielaard W, Zaura E. (2016) Effect of mouthwashes on the composition and metabolic activity of oral biofilms grown in vitro. *Clin Oral Investig*.
- Frazer I. (2007) Correlating immunity with protection for HPV infection. *Int J Infect Dis*, 11 Suppl 2: S10-16.
- Galamb A, Pajor A, Langmar Z, Sobel G. (2011) [Results of the first human papilloma virus center in Hungary (2007-2011)]. *Orv Hetil*, 152: 1804-1807.
- Garcia-Closas M, Egan KM, Abruzzo J, Newcomb PA, Titus-Ernstoff L, Franklin T, Bender PK, Beck JC, Le Marchand L, Lum A, Alavanja M, Hayes RB, Rutter J, Buetow K, Brinton LA, Rothman N. (2001) Collection of genomic DNA from adults in epidemiological studies by buccal cytobrush and mouthwash. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 10: 687-696.
- Gauch LMR, Pedrosa SS, Silveira-Gomes F, Esteves RA, Marques-da-Silva SH. (2017) Isolation of *Candida* spp. from denture-related stomatitis in Pará, Brazil. *Braz J Microbiol.*, 49: 148-151.
- Gendreau L, Loewy ZG. (2011) Epidemiology and etiology of denture stomatitis. *J Prosthodont*, 20: 251-260.
- Giraldo P, Goncalves AK, Pereira SA, Barros-Mazon S, Gondo ML, Witkin SS. (2006) Human papillomavirus in the oral mucosa of women with genital human papillomavirus lesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 126: 104-106.



- Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, Villa LL, Lazcano E, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Salmeron J, Anic GM, Rollison DE, Smith D. (2011) Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet*, 377: 932-940.
- Giuliano AR, Lu B, Nielson CM, Flores R, Papenfuss MR, Lee JH, Abrahamsen M, Harris RB. (2008) Age-specific prevalence, incidence, and duration of human papillomavirus infections in a cohort of 290 US men. *J Infect Dis*, 198: 827-835.
- Gold JS, Bayar S, Salem RR. (2004) Association of *Streptococcus bovis* bacteremia with colonic neoplasia and extracolonic malignancy. *Arch Surg*, 139: 760-765.
- Golusinski P. (2017) Risk Factors for Oral Infection with Human Papillomavirus. *Recent Results Cancer Res*, 206: 73-85.
- Goncalves PH, Ziegelbauer J, Uldrick TS, Yarchoan R. (2017) Kaposi sarcoma herpesvirus-associated cancers and related diseases. *Curr Opin HIV AIDS*, 12: 47-56.
- Gross G. (1997) Therapy of Human Papillomavirus Infection and Associated Epithelial Tumors. *Intervirology*, 40: 368-377.
- Grulich AE, Jin F, Conway EL, Stein AN, Hocking J. (2010) Cancers attributable to human papillomavirus infection. *Sex Health*, 7: 244-252.
- Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. (2007) Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*, 370: 59-67.
- Guida RA. (1988) Candidiasis of the oropharynx and esophagus. *Ear Nose Throat J*, 67: 832-840.
- Gupta N, Gupta R, Acharya AK, Patthi B, Goud V, Reddy S, Garg A, Singla A. (2016) Changing Trends in oral cancer - a global scenario. *Nepal J Epidemiol*, 6: 613-619.
- Hettmann A, Demcsak A, Bach A, Decsi G, Dencs A, Palinko D, Rovo L, Terhes G, Urban E, Buzas K, Nagy K, Takacs M, Minarovits J. (2018) Prevalence and genotypes of human papillomavirus in saliva and tumor samples of head and neck cancer patients in Hungary. *Infect Genet Evol*, 59: 99-106.
- Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE, Glass AG, Greer CE, Zhang T, Scott DR, Rush BB, Lawler P, Sherman ME, et al. (1994) Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J Infect Dis*, 169: 235-240.

- Hooper SJ, Wilson MJ, Crean SJ. (2009) Exploring the link between microorganisms and oral cancer: a systematic review of the literature. *Head Neck*, 31: 1228-1239.
- Ishaq S, Nunn L. (2015) *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a state of the art review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 8: S6-S14.
- Jarboe EA, Willis M, Bentz B, Buchmann L, Hunt J, Ellis G, Layfield L. (2011) Detection of Human Papillomavirus Using Hybrid Capture 2 in Oral Brushings From Patients With Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *American Journal of Clinical Pathology*, 135: 766-769.
- Kabir MA, Ahmad Z. (2012) Candida infections and their prevention. *ISRN Prev Med*, 2013: 763628-763628.
- Karnov KKS, Gronhoj C, Jensen DH, Wessel I, Charabi BW, Specht L, Kjaer A, von Buchwald C. (2017) Increasing incidence and survival in oral cancer: a nationwide Danish study from 1980 to 2014. *Acta Oncol*, 56: 1204-1209.
- Kasler M, Otto S, Kenessey I. (2017) [The current situation of cancer morbidity and mortality in the light of the National Cancer Registry]. *Orv Hetil*, 158: 84-89.
- Kim SM. (2016) Human papilloma virus in oral cancer. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*, 42: 327-336.
- King IB, Satia-Abouta J, Thornquist MD, Bigler J, Patterson RE, Kristal AR, Shattuck AL, Potter JD, White E. (2002) Buccal cell DNA yield, quality, and collection costs: comparison of methods for large-scale studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 11: 1130-1133.
- Konya J, Veress G, Juhasz A, Szarka K, Sapy T, Hernadi Z, Gergely L. (2000) Additional human papillomavirus types detected by the hybrid capture tube test among samples from women with cytological and colposcopic atypia. *J Clin Microbiol*, 38: 408-411.
- Kreimer AR, Bhatia RK, Messegue AL, Gonzalez P, Herrero R, Giuliano AR. (2010) Oral human papillomavirus in healthy individuals: a systematic review of the literature. *Sex Transm Dis*, 37: 386-391.
- Kuhn DM, Balkis M, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. (2003) Uses and limitations of the XTT assay in studies of *Candida* growth and metabolism. *J Clin Microbiol*, 41: 506-508.

- Lawton G, Thomas S, Schonrock J, Monsour F, Frazer I. (1992) Human papillomaviruses in normal oral mucosa: a comparison of methods for sample collection. *J Oral Pathol Med*, 21: 265-269.
- Lax AJ, Thomas W. (2002) How bacteria could cause cancer: one step at a time. *Trends Microbiol*, 10: 293-299.
- Lee SM, Park JS, Norwitz ER, Koo JN, Oh IH, Park JW, Kim SM, Kim YH, Park C-W, Song YS. (2013) Risk of vertical transmission of human papillomavirus throughout pregnancy: a prospective study. *PloS one*, 8: e66368-e66368.
- Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. (2000) Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev*, 13: 547-558.
- Littman AJ, White E, Jackson LA, Thornquist MD, Gaydos CA, Goodman GE, Vaughan TL. (2004) Chlamydia pneumoniae Infection and Risk of Lung Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 13: 1624.
- Lucas VS. (1993) Association of psychotropic drugs, prevalence of denture-related stomatitis and oral candidosis. *Community Dent Oral Epidemiol*, 21: 313-316.
- Machado FC, Portela MB, Cunha AC, Souza IPR, Soares RMA, Castro GFBA. (2010) Antifungal activity of chlorhexidine on *Candida* spp. biofilm. *Rev Odontol UNESP*, 39: 271-275.
- Mager DL, Haffajee AD, Devlin PM, Norris CM, Posner MR, Goodson JM. (2005) The salivary microbiota as a diagnostic indicator of oral cancer: a descriptive, non-randomized study of cancer-free and oral squamous cell carcinoma subjects. *J Transl Med*, 3: 27.
- Markowitz LE, Sternberg M, Dunne EF, McQuillan G, Unger ER. (2009) Seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *J Infect Dis*, 200: 1059-1067.
- Marques AE, Barra GB, de Resende Oyama CN, Guerra EN. (2015) Low rate of oropharyngeal human papillomavirus infection of women with cervical lesions and their partners: new data from Brazilian population. *J Oral Pathol Med*, 44: 453-458.
- Marttila E, P. B, Sanglard D, Uittamo J, Kaihovaara P, Salaspuro M, Richardson M, Rautemaa R. (2013) Fermentative 2-carbon metabolism produces carcinogenic levels of acetaldehyde in *Candida albicans*. *Mol Oral Microbiol*, 28: 281-291.

- Matthijs S, Adriaens PA. (2002) Chlorhexidine varnishes: a review. *J Clin Periodontol*, 29: 1-8.
- Mayer FL, Wilson D, Hube B. (2013) *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence*, 4: 119-128.
- McBride AA. (2013) The papillomavirus E2 proteins. *Virology*, 445: 57-79.
- McCourtie J, MacFarlane TW, Samaranayake LP. (1986) A comparison of the effects of chlorhexidine gluconate, amphotericin B and nystatin on the adherence of *Candida* species to denture acrylic. *J Antimicrob Chemother*, 17: 575-583.
- McLemore MS, Haigentz M, Jr., Smith RV, Nuovo GJ, Alos L, Cardesa A, Brandwein-Gensler M. (2010) Head and neck squamous cell carcinomas in HIV-positive patients: a preliminary investigation of viral associations. *Head Neck Pathol*, 4: 97-105.
- McNairn AJ, Guasch G. (2011) Epithelial transition zones: merging microenvironments, niches, and cellular transformation. *Eur J Dermatol*, 21 21-28.
- Mensch K, Németh Z, Nagy G. (2013) Up-to-date possibilities of stomato-oncological screening: importance of oral cancer and oral premalignant lesions. [A sztomato-onkológiai diagnosztika legújabb lehetőségei : a szájüregi daganatok és a rák megelőző állapotok jelentősége]. *Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle*, 15: 144-150.
- Metgud R, Astekar M, Verma M, Sharma A. (2012) Role of viruses in oral squamous cell carcinoma. *Oncol Rev*, 6: e21-e21.
- Meyer MF, Huebbers CU, Siefer OG, Vent J, Engbert I, Eslick GD, Valter M, Klusmann JP, Preuss SF. (2014) Prevalence and risk factors for oral human papillomavirus infection in 129 women screened for cervical HPV infection. *Oral Oncol*, 50: 27-31.
- Mohd Bakri M, Mohd Hussaini H, Rachel Holmes A, David Cannon R, Mary Rich A. (2010) Revisiting the association between candidal infection and carcinoma, particularly oral squamous cell carcinoma. *J Oral Microbiol*, 2.
- Morbini P, Dal Bello B, Alberizzi P, Mannarini L, Mevio N, Garotta M, Mura F, Tinelli C, Bertino G, Benazzo M. (2013) Oral HPV infection and persistence in patients with head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 116: 474-484.
- Morse DE, Psoter WJ, Cleveland D, Cohen D, Mohit-Tabatabai M, Kosis DL, Eisenberg E. (2007) Smoking and drinking in relation to oral cancer and oral epithelial dysplasia. *Cancer Causes Control*, 18: 919-929.

- Nagy K, Szoke I, Sonkodi I, Nagy E, Mari A, Szolnoky G, Newman HN. (2000) Inhibition of microflora associated with oral malignancy. *Oral Oncol*, 36: 32-36.
- Nagy KN, Sonkodi I, Szoke I, Nagy E, Newman HN. (1998) The microflora associated with human oral carcinomas. *Oral Oncol*, 34: 304-308.
- Nakamura T, Miyasaka N, Pope RM, Talal N, Russell IJ. (1983) Immunomodulation by isoprinosine: effects on in vitro immune functions of lymphocytes from humans with autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*, 52: 67-74.
- Nemeth Z, Turi K, Lehner G, Veres SD, Csurgay K. (2013) [The prognostic role of age in oral cancer. A clinical study]. *Magy Onkol*, 57: 166-172.
- Nemeth Z, Velich N, Szabo G, Suba Z. (2004) [Significance of prognostic factors in oral squamous carcinoma]. *Orv Hetil*, 145: 661-666.
- Nishimura Y, Maeda H, Hattori M, Azumaya F, Muramatsu I, Kameyama Y, Tanaka Y, Kawaguchi T. (2004) [Human papillomavirus infection in the oral cavity of denture wearers]. *Nihon Hotetsu Shika Gakkai Zasshi*, 48: 713-722.
- Olsen I. (1974) Denture stomatitis. Occurrence and distribution of fungi. *Acta Odontol Scand*, 32: 329-333.
- Parvinen T. (1984) Stimulated salivary flow rate, pH and lactobacillus and yeast concentrations in persons with different types of dentition. *Scand J Dent Res*, 92: 412-418.
- Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, Holmberg SD, Brooks JT. (2008) Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med*, 148: 728-736.
- Patil S, Rao RS, Majumdar B, Anil S. (2015) Clinical Appearance of Oral Candida Infection and Therapeutic Strategies. *Front Microbiol*, 6: 1391.
- Perera M, Al-Hebshi NN, Speicher DJ, Perera I, Johnson NW. (2016) Emerging role of bacteria in oral carcinogenesis: a review with special reference to perio-pathogenic bacteria. *Journal of oral microbiology*, 8: 32762-32762.
- Petersson LG, Edwardsson S, Arends J. (1992) Antimicrobial effect of a dental varnish, in vitro. *Swed Dent J*, 16: 183-189.
- Petti S. (2003) Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. *Oral Oncol*, 39: 770-780.

- Pinto LA, Kemp TJ, Torres BN, Isaacs-Soriano K, Ingles D, Abrahamsen M, Pan Y, Lazcano-Ponce E, Salmeron J, Giuliano AR. (2016) Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Induces HPV-Specific Antibodies in the Oral Cavity: Results From the Mid-Adult Male Vaccine Trial. *J Infect Dis*, 214: 1276-1283.
- Purgina B, Pantanowitz L, Seethala RR. (2011) A Review of Carcinomas Arising in the Head and Neck Region in HIV-Positive Patients. *Patholog Res Int*, 2011: 469150.
- Pusateri CR, Monaco EA, Edgerton M. (2009) Sensitivity of *Candida albicans* biofilm cells grown on denture acrylic to antifungal proteins and chlorhexidine. *Arch Oral Biol*, 54: 588-594.
- Radford DR, Challacombe SJ, Walter JD. (1999) Denture plaque and adherence of *Candida albicans* to denture-base materials in vivo and in vitro. *Crit Rev Oral Biol Med*, 10: 99-116.
- Raghupathy R, Hui EP, Chan AT. (2014) Epstein-Barr virus as a paradigm in nasopharyngeal cancer: from lab to clinic. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*: 149-153.
- Rajeev R, Choudhary K, Panda S, Gandhi N. (2012) Role of bacteria in oral carcinogenesis. *South Asian J Cancer*, 1: 78-83.
- Ramage G, Vande Walle K, Wickes BL, Lopez-Ribot JL. (2001) Standardized method for in vitro antifungal susceptibility testing of *Candida albicans* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*, 45: 2475-2479.
- Rao PK. (2012) Oral Candidiasis-A review. *Schol J Med*, 2: 26-30.
- Roed-Petersen B, Renstrup G, Pindborg JJ. (1970) *Candida* in oral leukoplakias. A histologic and exfoliative cytologic study. *Scand J Dent Res*, 78: 323-328.
- Roman A, Munger K. (2013) The papillomavirus E7 proteins. *Virology*, 445: 138-168.
- Sabeena S, Bhat P, Kamath V, Arunkumar G. (2017) Possible non-sexual modes of transmission of human papilloma virus. *J Obstet Gynaecol Res*, 43: 429-435.
- Safavieh M, Coarsey C, Esiobu N, Memic A, Vyas JM, Shafiee H, Asghar W. (2017) Advances in *Candida* detection platforms for clinical and point-of-care applications. *Crit Rev Biotechnol*, 37: 441-458.
- Saini R, Osman NB, Ismail M, Sobri FM, Tang TH, Santhanam J. (2011) Association of human papillomavirus with denture wearing. *J Investig Clin Dent*, 2: 241-247.

- Salerno C, Pascale M, Contaldo M, Esposito V, Busciolano M, Milillo L, Guida A, Petruzzi M, Serpico R. (2011) Candida-associated denture stomatitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 16: e139-143.
- Sanders AE, Slade GD, Patton LL. (2012) National prevalence of oral HPV infection and related risk factors in the U.S. adult population. *Oral Dis*, 18: 430-441.
- Sellam A, Whiteway M. (2016) Recent advances on *Candida albicans* biology and virulence. *F1000Res*, 5: 2582-2582.
- Shah A, Mayank M, Mulla A. (2012) Evolving role of bacteria in oral cancer. *Univ Res J Dent*, 2: 103-106.
- Shanbhag VKL. (2017) New definition proposed for oral leukoplakia. *Dent Res J*, 14: 297-298.
- Shiga K, Tateda M, Saijo S, Hori T, Sato I, Tateno H, Matsuura K, Takasaka T, Miyagi T. (2001) Presence of *Streptococcus* infection in extra-oropharyngeal head and neck squamous cell carcinoma and its implication in carcinogenesis. *Oncol Rep*, 8: 245-248.
- Shrestha A, Rimal J, Rao A, Sequeira PS, Doshi D, Bhat GK. (2011) In vitro antifungal effect of mouth rinses containing chlorhexidine and thymol. *J Dent Sci*, 6: 1-5.
- Shukla VK, Singh H, Pandey M, Upadhyay SK, Nath G. (2000) Carcinoma of the gallbladder--is it a sequel of typhoid? *Dig Dis Sci*, 45: 900-903.
- Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, Wang D, Turek LP, Haugen TH. (2004) HPV prevalence and concordance in the cervix and oral cavity of pregnant women. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 12: 45-56.
- Spampinato C, Leonardi D. (2013) *Candida* infections, causes, targets, and resistance mechanisms: traditional and alternative antifungal agents. *Biomed Res Int*, 2013: 204237-204237.
- Suarez TP, Kelly JA, Pinkerton SD, Stevenson YL, Hayat M, Smith MD, Ertl T. (2001) Influence of a partner's HIV serostatus, use of highly active antiretroviral therapy, and viral load on perceptions of sexual risk behavior in a community sample of men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 28: 471-477.
- Syrjanen K, Syrjanen S, Lamberg M, Pyrhonen S, Nuutinen J. (1983) Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg*, 12: 418-424.

- Szabo G, Klenk G, Veer A, Nemeth Z. (1999) Correlation of the combination of alcoholism and smoking with the occurrence of cancer in the oral cavity. A screening study in an endangered population. *Mund Kiefer Gesichtschir*, 3: 119-122.
- Szarka K, Tar I, Feher E, Gall T, Kis A, Toth ED, Boda R, Marton I, Gergely L. (2009) Progressive increase of human papillomavirus carriage rates in potentially malignant and malignant oral disorders with increasing malignant potential. *Oral Microbiol Immunol*, 24: 314-318.
- Szentirmay Z, Szanto I, Balint I, Polus K, Remenar E, Tamas L, Szentkuti G, Melegh Z, Nagy P, Kasler M. (2002) [Causal association between human papilloma virus infection and head and neck and esophageal squamous cell carcinoma]. *Magy Onkol*, 46: 35-41.
- Tam S, Fu S, Xu L, Krause KJ, Lairson DR, Miao H, Sturgis EM, Dahlstrom KR. (2018) The epidemiology of oral human papillomavirus infection in healthy populations: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*, 82: 91-99.
- Tatar TZ, Kis A, Szabo E, Czompa L, Boda R, Tar I, Szarka K. (2015) Prevalence of human papillomaviruses in the healthy oral mucosa of women with high-grade squamous intra-epithelial lesion and of their partners as compared to healthy controls. *J Oral Pathol Med*, 44: 722-727.
- Tati S, Davidow P, McCall A, Hwang-Wong E, Rojas IG, Cormack B, Edgerton M. (2016) *Candida glabrata* Binding to *Candida albicans* Hyphae Enables Its Development in Oropharyngeal Candidiasis. *PLoS Pathog*, 12: e1005522.
- Tay SK. (1996) Efficacy of inosine pranobex oral therapy in subclinical human papillomavirus infection of the vulva: a randomized double-blinded placebo controlled study. *Int J STD AIDS*, 7: 276-280.
- Termine N, Giovannelli L, Matranga D, Perino A, Panzarella V, Ammatuna P, D'Angelo M, Campisi G. (2009) Low rate of oral human papillomavirus (HPV) infection in women screened for cervical HPV infection in Southern Italy: A cross-sectional study of 140 immunocompetent subjects. *J Med Virol*, 81: 1438-1443.
- Thompson IO, van der Bijl P, van Wyk CW, van Eyk AD. (2001) A comparative light-microscopic, electron-microscopic and chemical study of human vaginal and buccal epithelium. *Arch Oral Biol*, 46: 1091-1098.
- Trieger N, Ship, II, Taylor GW, Weisberger D. (1958) Cirrhosis and other predisposing factors in carcinoma of the tongue. *Cancer*, 11: 357-362.



- Turi K, Barabas P, Csurgay K, Lehner GY, Lorincz A, Nemeth ZS. (2013) An analysis of the epidemiological and etiological factors of oral tumors of young adults in a Central-Eastern European population. *Pathol Oncol Res*, 19: 353-363.
- Ujpal M, Barabas J, Kovalszky I, Szabo G, Nemeth Z, Gabris K, Suba Z. (2007) A preliminary comparative study of the prognostic implications of type 2 diabetes mellitus for patients with primary gingival carcinoma treated with surgery and radiation therapy. *J Oral Maxillofac Surg*, 65: 452-456.
- Vaahtoniemi LH. (1997) Surface ultrastructure of intact and in situ chlorhexidine-treated human buccal cells. A method for scanning electron microscopy. *Acta Odontol Scand*, 55: 277-281.
- Vankos JB, Piurko V, Suba Z, Nemeth Z, Timar J, Kenessey I. (2015) [The prognostic role of expression of p16 tumor suppressor gene in Hungarian patients with oral squamous cell carcinoma]. *Magy Onkol*, 59: 352-359.
- Varga I, Soczo G, Kardos G, Borbely A, Szabo Z, Kemeny-Beke A, Majoros L. (2008) Comparison of killing activity of caspofungin against *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis*. *J Antimicrob Chemother*, 62: 1466-1468.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Munoz N. (1999) Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*, 189: 12-19.
- Wang JW, Roden RB. (2013) L2, the minor capsid protein of papillomavirus. *Virology*, 445: 175-186.
- Wu MZ, Li WN, Cha N, Tian LX, Zhang YI, Wu X, Guo KJ, Wu GP. (2018) Diagnostic Utility of HPV16 E6 mRNA or E7 mRNA Quantitative Expression for Cervical Cells of Patients with Dysplasia and Carcinoma. *Cell Transplant*, 27: 1401-1406.
- Yang SW, Lee YS, Chen TA, Wu CJ, Tsai CN. (2009) Human papillomavirus in oral leukoplakia is no prognostic indicator of malignant transformation. *Cancer Epidemiol*, 33: 118-122.
- Zgura AF, Bratila E, Vladareanu S. (2015) Transplacental Transmission of Human Papillomavirus. *Maedica*, 10: 159-162.
- Zhu H, Shen Z, Luo H, Zhang W, Zhu X. (2016) Chlamydia Trachomatis Infection-Associated Risk of Cervical Cancer: A Meta-Analysis. *Medicine*, 95: 3077.

Zomorodian K, Haghghi NN, Rajaei N, Pakshir K, Tarazooie B, Vojdani M, Sedaghat F, Vosoghi M. (2011) Assessment of Candida species colonization and denture-related stomatitis in complete denture wearers. *Med Mycol*, 49: 208-211.

## 11. Saját publikációk jegyzéke

### *A disszertációhoz kapcsolódó közlemények:*

Mensch K, Pongracz J, Nagy A, Kristof K, Bechir A, Pacurar M, Nagy G. (2017) Preventive and Therapeutic Effects of Chlorhexidine Containing Varnish on Candida Biofilm. *Revista De Chimie*, 68: 2808-2811. **IF: 1,412**

Mensch K, Szarka K, Mensch H, Dobai A, Magyar Z, Pacurar M, Vartolomei AC, Manuc D, Nagy CD. (2018) PCR Technique Assisting the Early Diagnosis of Human Papillomavirus A retrospective clinical study. *Revista De Chimie*, 69: 2781-2787. **IF: 1,412**

### *A disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények*

Mensch K, Simonffy L, Dombi C, Szabo BT, Varga J, Juhasz A, Dobo-Nagy C. (2017) Endodontic and microsurgical treatments of maxillary lateral incisor dens invaginatus in combination with cone-beam-computed tomography fusion imaging. *Oral Radiology*, 33: 147-152. **IF:0,466**

Mensch K, Nagy G, Nagy A, Brody A. (2019) [Characteristics, diagnosis and treatment of the most common bacterial diseases of the oral cavity]. *Orv Hetil*, 160: 739-746.

Mensch K, Németh Z, Nagy G. (2013) Up-to-date possibilities of stomato-oncological screening: importance of oral cancer and oral premalignant lesions. [A sztomato-onkológiai diagnosztika legújabb lehetőségei : a szájüregi daganatok és a rákmegelőző állapotok jelentősége]. *Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle*, 15: 144-150.

## 12. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom Dobó Nagy Csaba egyetemi tanár Úrnak, hogy témavezetőként segítette publikációim megvalósulását, és a dolgozatom megírásához tanácsaival, odafigyelésével hozzájárult.

Köszönöm Dombi Csaba egyetemi docens Úrnak, hogy munkahelyi vezetőmként bizalmat szavazott nekem, és szakmailag támaszkodhattam rá.

Köszönöm Kivovics Péter címzetes egyetemi tanár Úrnak, hogy ösztöndíjas Ph.D. hallgatóként biztosította kutató munkám feltételeit.

Hála illeti Németh Zsolt docens Urat, aki lehetőséget biztosított számomra a sztomato-onkológiai páciensek menedzsmentjének megismeréséhez, betekintést engedett nyerni ezen betegcsoport ellátásába.

Köszönöm Kristóf Katalin egyetemi docens asszonynak, és Pongrácz Júlia doktornőnek, hogy in vitro vizsgálataim során biztosították a laboratóriumi munkákat.

Hálás vagyok Szarka Krisztina egyetemi docens asszonynak, aki a klinikai vizsgálatok során segítette munkámat, és készséggel állt rendelkezésemre szakmai kérdések megbeszélésében.

Köszönettel tartozom a Semmelweis Egyetem Fogorvostudományi Karának Orális Diagnosztika Tanszékének és a Fogászati és Szájsebészeti Oktató Intézet munkatársainak, hogy tudományos munkám során készséggel álltak rendelkezésemre, segítették azt.

Tisztaszívvvel köszönöm édesapámnak, Mensch Henriknek, testvéremnek Ifj. Mensch Henriknek, kedvesemnek Kovács Dórának, valamint barátaimnak, hogy a néha viszontagságos, küzdelmes időszakokban is türelmesen álltak hozzám, támaszkodhattam szeretetükre.

Hálával tartozom, és tisztelettel adózom édesanyám, Sári Gabriella † és témavezetőm Nagy Gábor † egyetemi tanár emlékének, akik a kezdetektől fogva hittek bennem és mindvégig mellettem álltak úgy szakmailag, mint lelkiileg egyaránt.