

SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2790.

BRÓDY ANDREA

Fogorvostudományi kutatások
című program

Programvezető: Dr. Varga Gábor, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Dobó Nagy Csaba, egyetemi tanár

A gyógyszer okozta állcsont elhalás és a cemento-osseous diszplázia vizsgálata új szempontok alapján

Doktori értekezés

dr. Bródy Andrea

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Dobó Nagy Csaba, Ph.D, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Mészner Zsófia, Ph.D, egyetemi tanár
Dr. Huszár Tamás, Ph.D, egyetemi adjunktus

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Barabás József PhD., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Gerber Gábor, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Rakonczay Zoltán, PhD, DSc, egyetemi tanár

Budapest

2022

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke.....	2
1. Bevezetés.....	3
1.1. Témaválasztás indoklása	3
1.2. Irodalmi háttér	4
1.2.1. Oszteoporózis.....	4
1.2.2. Csont újraépülést gátló terápiák.....	5
1.2.3. Állcsontnekrózissal gyakrabban szövődő terápiák	7
1.2.3.1. Biszfoszfonátok.....	7
1.2.3.2. RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) inhibitorok... 8	
1.2.3.2.1. Denosumab.....	8
1.2.3.2.2. Romosozumab.....	9
1.2.3.3. Tirozin kináz gátlók	10
1.2.4. Gyógyszer okozta állcsont elhalás (MRONJ).....	10
1.2.4.1. A MRONJ leírása	10
1.2.4.2. A MRONJ meghatározása.....	11
1.2.4.3. A MRONJ kialakulási rizikójának elemzése	15
1.2.4.4. Megelőzés.....	17
1.2.4.5. Terápia.....	18
1.2.5. Aktinomikózis.....	19
1.2.6. Az állcsontok oszteoradonekrózisa (Osteoradionecrosis of the Jaws, ORNJ) 22	
1.2.7. Krónikus diffúz szklerotizáló oszteomyelitisz (CDSO)	22
1.2.8. Cemento-osseous diszplázia (COD)	23
2. Célkitűzések:	25
3. Módszerek	26
3.1. MRONJ miatt műtött betegek mintáinak vizsgálata.....	26
3.1.1. Beteganyag.....	26
3.1.2. A MRONJ stádiumai	27
3.1.3. Mikrobiológiai eredmények elemzése	28
3.1.4. Szövetteni vizsgálat	28
3.1.5. Statisztikai analízis módszere	29
3.1.6. Etikai engedély	30
3.2. COD esetleírás:.....	30
4. Eredmények.....	31
4.1. Actinomyces telepek vizsgálata a MRONJ-os szövetteni mintákban	31
4.2. Élő és nekrotikus területek összehasonlítása a MRONJ-os mintákon.....	33

4.3.	A MRONJ-os vizsgálat pozitív és negatív mintáinak aránya.....	34
4.4.	Visszatérő MRONJ-os betegek aránya.....	36
4.5.	Mikrobiológiai eredmények	37
4.6.	COD eset eredményei	39
5.	Megbeszélés	43
5.1.	Az állcsontok gyógyszer okozta nekrozisának (MRONJ) vizsgálata.....	43
5.1.1.	A MRONJ kialakulásának okai	43
5.1.2.	A bakteriális biofilm kialakulása és szerepe.....	44
5.1.3.	Az Actinomycesek szerepének értékelése a MRONJ klinikai képében	46
5.1.4.	Az Actinomyces telepek előfordulása a betegek mintáiban	47
5.1.5.	A patológusok fókuszának befolyása az eredményre	47
5.1.6.	A MRONJ és az aktinomikózis kapcsolatának elemzése	49
5.1.7.	Mikrobiológiai eredmények értékelése.....	53
5.1.8.	Megelőzés	54
5.1.9.	Terápia	55
5.1.10.	Esetbemutató:	58
5.2.	A cemento-osseous diszplázia családi előfordulása	60
5.2.1.	A COD klinikai, szövettani és radiológiai jellemzői	60
5.2.2.	Differenciál diagnosztika	61
5.2.3.	A COD nevezéktana	62
5.2.4.	A COD megjelenési formái	62
5.2.5.	Családi halmozódás	66
5.2.6.	Klasszifikáció.....	67
5.2.7.	A COD eredetű nekrozis.....	69
6.	Következtetések	73
7.	Összefoglalás.....	75
8.	Summary	76
9.	Irodalomjegyzék.....	77
10.	Saját publikációk jegyzéke	91
11.	Köszönetnyilvánítás	93

Rövidítések jegyzéke

AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons - Amerikai Maxillofacialis és Szájsebész Társaság
BMU	Bone multicellular unit - csont metabolikus egység
BRONJ	Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws - biszfoszfonát okozta állcsontelhalás
CBCT	Cone Beam computer tomography - cone beam számítógépes tomográf
CDSO	Chronic diffuse sclerosing osteomyelitis - krónikus diffúz szklerotizáló oszteomyelitisz
COD	Cemento-osseous dysplasia - cemento-osseous diszplázia
CODRONJ	Cemento-osseous dysplasia related osteonecrosis of the jaws - cemento-osseous diszpláziához társuló állcsontelhalás
FCOD	Florid cemento-osseous dysplasia - florid cemento-osseous diszplázia
FGC	Familiaris gigantiform cementoma, öröklődő óriás cementoma
FOD	Focal cemento-osseous dysplasia - fokális cemento-osseous diszplázia
EOD	Expansive cemento-osseous dysplasia - expanzív cemento- osseous diszplázia
HE	Hematoxillin-eosin - hematoxillin eozin
MRONJ	Medication Related Osteonecrosis of the Jaws - az állcsontok gyógyszer okozta elhalása
OP	Ortopantomogram - panoráma RTG felvétel
ORNJ	Osteoradionecrosis - sugárzás okozta csontelhalás
PAS	Periodic Acid Schiff reaction - perjódsav Schiff reakció
QS	Quorum-sensing - lokális sejtsűrűség érzékelés
PCD	Periapicalis cemento-osseous dysplasia - gyökércsúcs körüli cemento-osseous diszplázia
PCR	Polimerase chain reaction - polimeráz lánreakció
RANKL	Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand - nukleáris kappa-B faktor receptor aktivátorának ligandja

1. Bevezetés

1.1. Témaválasztás indoklása

A biszfoszfonátok régóta ismert vegyületek, de az utóbbi évtizedekben megnőtt jelentőségük a csontreszorpcióval járó kórképek esetében. Részei annak a gyógyszercsoportnak, amelyet oszteoklaszt inhibitoroknak vagy anti-reszorptív szereknek hívunk. Mivel gátolják a csontfelszívódást és így a csontok remodellingjét, ezért jól használhatók az oszteoporózis kezelésére. Hatékonyan csökkenthető segítségükkel a lítikus csontáttéteket adó malignus daganatok áttéteinek száma, illetve lassítható azok növekedése.

Az oszteoporózis világszerte több, mint 200 millió embert érintő progresszív betegség, és az általa okozott csonttörések révén nagy szerepet tölt be az idősebb korosztály halálozásában. 2000-ben az oszteoporózis eredetű törések becsült száma 9 millió volt, ebből 1,4 millió csigolyatörés. Az időskorban elszenvedett ilyen törések következménye nagyon súlyos, a betegség sokszor vezethet halálhoz, az életben maradt betegeknek is csak kisebbik hányada rehabilitálható teljesen. A költségkhatások is jelentősek, az Európai Unióban egy év alatt ez 37 milliárd euróra tehető. A biszfoszfonát kezelés nagy mértékben csökkenti az oszteoporózisból eredő csonttörések veszélyét (1-4).

A csontok újraépülését gátló terápiák másik fontos alkalmazási területe bizonyos fajta – leggyakrabban a mell, vese és a prosztatata malignus daganatai által adott - csontáttéteknek, valamint a myeloma multiplexnek a kezelése. Az alkalmazott anti-reszorptív gyógyszereknek köszönhetően az áttétek következményeként kialakult, csonttal kapcsolatos események száma csökken, azok megjelenésének ideje későbbre tolódik, és enyhül a fájdalom.

Ugyanakkor 2003-ban vált először világossá (5), hogy egy, a fogorvosi szakterületet érintő komoly szövődménnyel is járhatnak ezek a terápiák, nevezetesen az állcsontok nekrozisával, mely az életet ugyan nem veszélyezteti, de az életminőséget jelentősen rontja.

A fogorvosi kezeléseknél szerzett tapasztalatok azt mutatják, hogy amint egyre több beteg részesül anti-reszorptív terápiában, úgy nő az állcsontok gyógyszer okozta nekrozisának (MRONJ) gyakorisága is. Az oszteoporózisban és a daganatos csontáttétek kezelésében mutatott hatékonyságuk alapján nem várható a használat visszaszorulása,

ezzel szemben gyakoribb lett a kombinációs terápiák – ezeknél a MRONJ gyakrabban fordul elő - alkalmazása (6-9). Ezért kiemelten fontos megismerni ennek a ma még nem teljesen tisztázott etiológiájú és nehezen kezelhető betegségnek a kiváltó és fenntartó okait, és az ehhez kapcsolódó terápiás lehetőségeket. A MRONJ kialakulásának egyik legfontosabb oka az állcsontok bakteriális fertőzése és az általa kiváltott gyulladás. Az irodalomban nem egyértelmű az Actinomycesek jelentőségének megítélése ebben a folyamatban, előfordulásuknak az egyes szerzők általi alábecsülése feltehetően az alkalmazott, kimutatásukra nem megfelelő, vagy nem jól használt vizsgáló módszereknek köszönhető. Mikrobiológiai tenyésztéssel csak az esetek kis részében igazolható a kórokozó. A megfelelően végzett szövettani vizsgálat jó eredményt ad, PCR és más molekuláris biológiai módszerek alkalmazásával pedig a jó találati pontosság mellett az egyes törzseket is meg lehet határozni (10, 11).

Felvetődik annak lehetősége, hogy az Actinomyces fertőzés befolyásolhatja a MRONJ klinikai lefolyását és prognózisát, ezért megfontolandó lenne olyan terápiás eljárások alkalmazása, melyek képesek az Actinomyces fertőzés eliminálására is.

A cemento-osseous diszplázia a hazai betegek között ritkán előforduló és a fogorvosok által kevésbé ismert, az állcsontokat érintő fibro-osseous elváltozás, amelynek jelentőségét elsősorban a differenciáldiagnosztikai tévedés lehetősége adja. Saját esetünk, mely a jelenlegi nomenklatúrába nem volt beilleszthető, hívta fel a figyelmünket arra, hogy szükség lenne egy áttekinthető, klinikai szemléletű, a különböző megjelenési formákat rendszerező összefoglalásra, amely segíti a megfelelő terápiás eljárások kiválasztását és a fertőzések kezelését.

1.2. Irodalmi háttér

1.2.1. Oszteoporózis

A csontok a növekedés befejezte után is folyamatosan átépülnek, egészséges ember esetében ez a csontrendszer 10-18%-át jelenti egy adott időszakban. Az átépülés különálló csontátépülési egységekben zajlik (BMU basic multicell unit), és a lebomlás és felépülés egyensúlya esetén a csont jól tud alkalmazkodni alakjában és tömegének eloszlásában a környezeti terheléshez (12). Ha ez az egyensúly megbomlik a felszívódás javára, mint például nőknél a menopauza idején, és ez csontvesztéshez, valamint a csont

mikroszerkezetének megváltozásához vezet, akkor oszteoporózis alakul ki. A hajlamosító tényezők között szerepel a női nem, az idősebb életkor, a nem megfelelő mennyiségű ásványi anyag bevitelét biztosító táplálkozás és az ezek csontba történő beépülését gátló káros szokások, gyógyszeres terápiák, melyek akadályozzák a bevitt ásványi anyagok felszívódását, a mozgásszegény életmód, a valamilyen okból felgyorsult csont turnover, az alacsony testsúly és vékony testalkat. A csontok mikroszkópos képén látható, hogy a pórusok megnagyobbodnak, a gerendák pedig elvékonyodnak, számuk csökken, és könnyen sérülnek. Ez a betegség az időskorúak, ezen belül kiemelten a nők romló életminőségének és esetleges halálának egyik jelentős oka (2).

1.2.2. Csont újraépülést gátló terápiák

Általánosságban elmondható, hogy a csontok újraépülését gátló terápiák azokban a kórképekben terjedtek el széleskörűen, amelyekben megnövekedett az oszteoklasztok aktivitása. Így jó hatásfokkal alkalmazzák őket oszteoporózisban, patológiás csonttöréseknél, hiperkalcémiával járó rosszindulatú daganatok, mell és prosztata rák csontáttétei, myeloma multiplex esetében (13-15).

Az oszteoporózis szempontjából az 50 év fölötti népesség körében a nők 40%-a, míg a férfiak 20%-a érintett. Az időskorban elszenvedett csípőtáji törések halálozása magas, és hasonlóan súlyos probléma, hogy az életben maradt betegeknek is csak kis hányada rehabilitálható megfelelően. Több, mint 70%-uk tartós egészségromlást és mozgás korlátozottságot szenved el, ami jelentős életminőség romlást okoz, és nagy terhet jelent a beteg környezetére, valamint a társadalombiztosításra. Az előrejelzések szerint 2050-ig legalább megduplázódik az oszteoporózisban szenvedő betegek száma, ami azt jelenti, hogy 6,3 millió csonttritkulással összefüggő csípőtörésre kell számítani, illetve, az 50 év feletti nőknél a fennmaradó években a törés kockázata eléri a 40%-ot (16-18).

A fentiek alapján egyre nagyobb hangsúlyt kapnak az oszteoporózis kezelésében az antireszorptív hatású terápiák, melyekben a csont átépülést különböző támadásponton gátló gyógyszereket alkalmaznak. Ezek a hatóanyagok csökkentik a csontátépülési egységekben az oszteoklasztok számát, azok aktivitását és ennek révén a reszorpciós üregek mélységét, segítenek megőrizni a csont mikroszerkezetét. A lassabb turnover

révén növelik a csontok ásványi anyag tartalmát a BMU-kban, vagyis összességében jobb minőségű csont jön létre.

Ugyanezen hatások miatt alkalmazzák a daganatterápiában - kiemelten a mell és a prosztata daganatainak, valamint a myeloma multiplex csontszövődményeinek kivédésére - kiegészítő kezelésként a biszfoszfonátokat és néhány újabb vegyületet. Ezek az oszteolitikus csontdaganatok megzavarják a csont homeosztázisát, fokozzák és kiegyenlítetlenné teszik a metabolizmust és csontvesztéshez vezetnek, alapvetően a megnövekedett oszteoklaszt aktivitás révén. Annak ellenére, hogy az előrehaladott rosszindulatú daganatok terápiája nagyon sokat fejlődött az elmúlt időszakban, még mindig az egyik legnagyobb problémát a csontáttétek következtében létrejött törések okozzák, melyek évente 20-40% gyakorisággal fordulnak elő, akár félévente újabb törés megtörténtével. A folyamattal járó, esetenként súlyos fájdalom és mozgáskorlátozottság tovább rontja a betegek életminőségét (19). Az alkalmazott biszfoszfonát kezelés az áttétek következményeként kialakult, csonttal kapcsolatos események számát csökkenti, azok megjelenésének idejét későbbre tolja, és jelentősen mérsékli a fájdalmat.

Elsősorban a biszfoszfonátokat, és az utóbbi időben egyre többször a denosumabot használják jó eredménnyel a csontok más anyagcsere zavarainak kezelésére, mint a fibrózis diszplázia, Paget kór, oszteogenezis imperfekta, reumatoid arthritisz, illetve különböző gyógyszeres terápiák - szteroidok, kemoterápia, hormonkezelések - mellékhatásainak kivédésére. (20).

A fibrózis diszplázia a COD-hoz hasonlóan a csontok nem daganatos, genetikai eredetű betegsége, ami a csont progenitor sejtek fokozott proliferációjával, és ennek eredményeképpen magasan vaszkularizált fibrodiszpláziás elváltozásokkal kialakulásával jár, és a csont expanziójához, deformitásához, töréséhez és fájdalomhoz vezet. A csontszövet diszpláziás átalakulása miatt csökken a fertőzésekkel szembeni ellenálló képessége, aminek eredményeképpen szövődményként a biszfoszfonát kezelés kapcsán állcsont nekrosis alakulhat ki (21, 22).

Az oszteogenezis imperfekta nagyon ritka, genetikai, gyermekkorban kezdődő súlyos betegség, melynek oka a kollagén metabolizmusának sérülése, eredményeképpen pedig a csontok már egészen kis erőhatásra is eltörnek. Intravénás biszfoszfonát kezeléssel gátolható az oszteoklasztok aktivitása, így növelhető a csontsűrűség, a betegek mobilitása nő, csökken a fájdalom és a csonttörések száma (23).

1.2.3. Állcsontnekrózissal gyakrabban szövődő terápiák

- Nitrogén tartalmú biszfoszfonátok – zoledronsav, alendronsav, ibandronsav, pamidronsav, rizedronsav
- RANKL inhibitorok – denosumab, romosozumab
- Tirozin-kináz gátlók: sunitinib, sorafenib

1.2.3.1. Biszfoszfonátok

Az egyre szélesebb körben használt biszfoszfonátok szintetikus pirofoszfát analógok, vannak közöttük nitrogént tartalmazók (pld.: zoledronsav) és nem tartalmazók (pld.: etidronsav). Szelektíven kötődnek a csontfelszíneken található hidroxiapatit kötőhelyekhez, és hatékonyan gátolják a csont reszorpciót, különösen az oszteolitikus gócokban, denzebb szövetet hozva létre. Erős kötődésük miatt hatásuk elhúzódó, adagolásuk felfüggesztése után koncentrációjuk még évekig magas marad a csontszövetben, különösen az intravénás adagolás esetében (24). Ugyanakkor a vérből néhány óra múlva eltűnnek, részben lekötődnek, részben pedig kiürülnek.

A nitrogén tartalmú biszfoszfonátok, mint a zoledronsav, alendronsav, pamidronsav vagy ibandronsav hatékonyabban csökkentik a csont átépülést, mint az egyszerű biszfoszfonátok, de szövödmények is gyakrabban társulnak alkalmazásukhoz. Fő hatásuk, hogy több ponton is gátolják az oszteoklasztok működését. A csont bontása során a benne lekötődött biszfoszfonát felszabadul, és gátolja az oszteoklasztok kifejlődését, bontó tevékenységét, rontja tapadásukat a csontfelszínhez, és fokozza az apoptózist (25, 26). A hatás nem korlátozódik az oszteoklasztokra, elpusztulnak az oszteoblasztok és az oszteociták is, valamint károsodnak a fibroblasztok, az endotelsejtek és a hámsejtek. Csökken a sejtek differenciálódása, szaporodása, és lassul a migrációjuk. Az eredmény csökkent remodelling, angiogenezis gátlás és romló sebgyógyulás. Ezeknek a hatásoknak a mértéke függ a kapott dózistól.

Egy közleményben 40 vizsgálat eredményét összegezték, melyekbe összesen 11540 beteget vontak be. Megállapították, hogy azok körében, akik biszfoszfonát kezelésben részesültek, a nem kezelt kontroll csoporttal összehasonlítva jelentősen nőtt a csontsűrűség. A leghatékonyabbnak a zoledronsav és az alendronsav bizonyult (16).

Azoknál a daganat fajtáknál, amelyek hajlamosak csontáttéteket képezni, illetve a csontvelő elsődleges rosszindulatú betegségeinél, mint a myeloma multiplex, jelentős csontreszorpció tapasztalható, mely elsősorban az oszteoklasztok megnövekedett számának, illetve a myeloma sejtekkel történő összeolvadásuk révén kialakuló többmagvú, daganatos elfajult sejtek fokozott aktivitásának eredménye. Valamennyi oszteoblasztos és oszteolitikus típusú csontáttét esetén megnő az oszteoklasztok aktivitása és a mátrix lebomlása a csontot elérő daganatos sejtek által kibocsátott stimuláló faktorok révén. A tumorsejtek eközben felveszik a biszfoszfonátot, ami in vitro kísérletek szerint növeli a tumorsejtek apoptózisát, gátolja proliferációjukat, adhéziójukat és migrációjukat más szervek felé, valamint az éréződést is a tumorban. Ezek az egyelőre in vitro eredmények nem értelmezhetők egy az egyben az emberi szervezetre, mert nagy dózisokat használtak a vizsgálatokban és hosszú inkubációs időket (19, 27).

Hasonló eredményt adtak emlőcarcinomából származó sejtekkel végzett állatkísérletek is, a zoledronsav ismételt adagolása kapcsán nőtt a tumorsejt halál, és csökkent az eredeti szervek felől más szervek felé tartó migráció, beleértve ebbe a csontokon kívüli szerveket is. Így a biszfoszfonátoknak védő szerepe lehet a távoli, nem csontba adott áttétek kialakulása ellen mell-daganatok esetében, bár ahhoz, hogy ez a hatás létrejöjjön, az eddig alkalmazottnál magasabb dózisokra is szükség lehet.

Mivel a biszfoszfonátok felszívódása nem túl jó, valamint elkerülendő az esetleges rossz beteg compliance-t, rosszindulatú betegségek kezelésére elsősorban parenterálisan és magasabb dózisban, míg a többi indikációban többnyire per os alkalmazzák a biszfoszfonát terápiát. Orálisan adagolva a gasztrointesztinális rendszerből mindössze 1%-uk szívódik fel, míg intravénás adagolásnál körülbelül 50% kötődik a csont ásványi összetevőihöz, a maradék pedig a vesén keresztül választódik ki (28, 29).

1.2.3.2. RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) inhibitorok

1.2.3.2.1. Denosumab

A denosumab a humanizált monoklonális antitest típusú hatóanyagokhoz tartozik. A monoklonális antitestekre jellemző, hogy a termelésükhöz használt génrészlet megegyezik egy adott B-limfocita génszakaszával – ezért monoklonálisak. Így ugyanolyan immunglobulin képződik, mint amelyet a kiindulási sejt termelt. Ezek az

immunglobulinok IgG típusúak, és a betegségek egyre szélesebb körében, újabban már a csontanyagcsere befolyásolására is, jó eredménnyel használják őket. Mivel az eredetileg egér típusú génszakaszokat érdemben kiiktatták a fejlesztések során, így alkalmazásuk sokkal biztonságosabbá vált, kevesebb a súlyos allergiás reakció (30). A könnyebb elkülönítés okán a monoklonális antitest típusú hatóanyagok neve „mab”-ra végződik, míg a tirozin-kináz gátlóké „nib”-re.

A RANKL a kappa-B nukleáris faktor receptor aktivátor ligandja, és szerepe, hogy elősegítse az oszteoklasztok őssejtekből történő differenciálódását. A denosumab a RANKL-hoz specifikusan kötődő monoklonális antitest, ami az oszteoprotegerinhez hasonló hatást fejt ki – így csökkentve a csont reszopcióját. Ez a hatása a biszfoszfonátokénál erőteljesebb, hatására javul mind a kortikális, mind a trabekuláris csontszerkezet. Felezési ideje a biszfoszfonátokénál jóval rövidebb, mintegy 6 hónap után hatása megszűnik, így esetében érdemes megfontolni szájsebészeti beavatkozások előtt a kezelőorvossal egyeztetve a terápia felfüggesztését, amennyiben a beteg általános állapota megengedi. Ugyanakkor nincsenek evidenciák arra, hogy az ilyen „drug-holiday” csökkenti-e a MRONJ-os szövődmények számát (15, 31). Egyre több betegnél alkalmazzák, például biszfoszfonátok mellett kombinált terápiára is.

1.2.3.2.2. Romosozumab

A romosozumab egy új, IgG2 monoklonális humanizált antitest, amit a nők oszteoporózisos töréseinek megelőzésére alkalmaznak.

A WNT (wingles type) jelátviteli útvonal meghatározó szerepet játszik a csontok kialakulásában és reszorpciójában, a felnőtt csontváz kifejlődésében és újraépülésében. A szklerosztin gátolja a WNT rendszert, a romosozumab pedig a szklerosztinhoz kötődik, megakadályozva, hogy ezt a hatását kifejtse, növelve a csontfelépülést és a csont sűrűségét, és csökkentve a lebomlást.

Az antireszorptív szerek között jelenleg a leghatékonyabb vegyületnek számít új hatásmechanizmusa révén, egy vizsgálatban 1 évi adagolás után, melyet 1 év denosumab terápia követett 75%-kal csökkentette a csigolyatörések számát a csak denosumabbal kezeltékhez viszonyítva (32). Ugyanakkor jobban emeli a MRONJ kialakulásának

veszélyét, mint a csonttrikulásban alkalmazott biszfoszfonát terápia, ezért ezeket a betegeket fokozott figyelemben kell részesíteni a fogorvosi ellátás során (14, 33).

1.2.3.3. Tirozin kináz gátlók

A tirozin kináz gátlók ugyancsak az érképződés gátlásán keresztül fejtik ki hatásukat, ilyen vegyület a sorafenib és a sunitinib (34).

A csont átépülését gátló hatású gyógyszerek kutatása intenzív, egyre több pozitív hatásukat ismerjük meg, és ez előrevetíti annak valószínűségét, hogy a jövőben a mostaninál is több betegnél, sokféle indikációban és nagyobb dózisokban fogják őket alkalmazni.

1.2.4. Gyógyszer okozta állcsont elhalás (MRONJ)

1.2.4.1. A MRONJ leírása

A biszfoszfonát és a többi, csontátépülést gátló gyógyszeres terápia számos pozitív hatása mellett komoly mellékhatásokkal is kell számolni, így a csontok esetleges elhalásával. Az irodalmi adatok szerint ez a szövődmény szinte mindig az állcsontokban alakul ki, mégpedig kétszer gyakrabban a mandibulában, mint a maxillában (31), aminek a magyarázatát több tényező adja.

Egyrészt jelentősen csökken az állcsontok védekező képessége, aminek a romló vérellátáson kívül oka lehet az oszteoklasztok immunfunkcióinak sérülése is. Az oszteoklasztok felszínén a makrofágokhoz hasonlóan szabályzott immunreceptorokat mutattak ki, melyek révén a csont immunsejtjeiként működnek, és reagálnak a környezetükben kialakuló gyulladásos folyamatokra és traumákra. Így gátlásukkal lokális immunszupresszió alakul ki (35).

Ugyancsak hajlamosító tényező, hogy az állcsontok szerkezete, különösen a mandibula kompaktabb, átépülésük gyorsabb a többi csontnál fejlődéstani okok és a fogak által közvetített, a rágás során kialakuló különböző erőhatások miatt. Ezért kiemelten fontos a gazdag vérellátás számukra, melyet az újraépülést gátló kezelések rontanak.

További sajátosság, hogy a csontváz többi csontjától eltérően az állcsontokat csak egy vékony, könnyen megsérülő nyálkahártya borítja, így gyakran kerülnek közvetlen kapcsolatba a szájüreggel (fogeltávolítás, gyökérkezelés, implantátumok, rosszul fekvő fogsor), melynek flórája sok száz, részben patogén, részben fakultatívan patogén kórokozót tartalmaz. Ugyanez történik a fogágy gyulladás és sorvadása során (parodontális tasakok), amikor folyamatosan jutnak be kórokozók a csontba. Nyílt csontseb alakul ki fogeltávolítás és más szájsebészeti beavatkozás kapcsán, miközben a sterilitás nem biztosítható. Mindezen tényezők révén az állcsontok fokozottan ki vannak téve fertőzésnek.

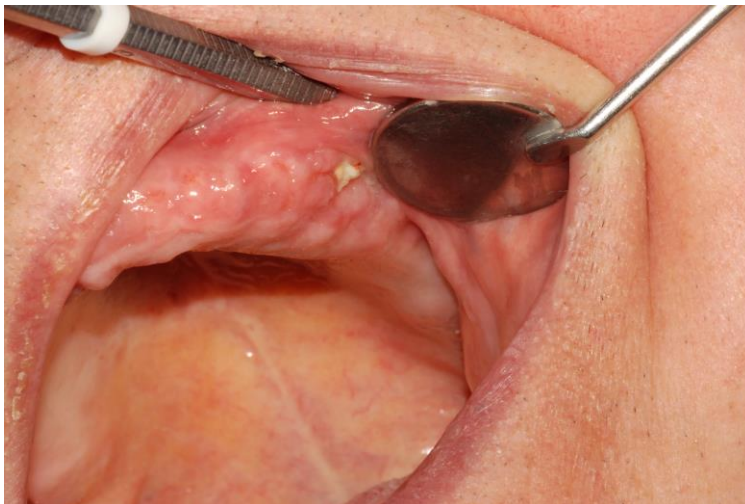
2003-ban Marx tett először említést biszfoszfonát kezelés kapcsán kialakult állcsont nekrozisról, és egy évvel később, 2004-ben megjelentek további közlemények, amelyek új betegségként definiálták. A beszámolók hatására a Novartis, a pamidronsav és a zoledronsav gyártója figyelmeztetést adott ki erre a lehetséges szövődményre vonatkozóan (5, 15, 36).

1.2.4.2. A MRONJ meghatározása

Az Amerikai Maxillofaciális és Szájsebész Társaság (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, AAOMS) Állcsont Nekrózis Nemzetközi Munkacsoportja (International Osteonecrosis of the Jaw Task Force) meghatározásának értelmében akkor beszélhetünk MRONJ-ról nem gyógyuló csontseb esetén, ha:

- A beteget kezelték vagy kezelik antireszorptív vagy angiogenezist gátló szerrel
- 8 héten túl fennálló, szondázható csontlézió vagy fisztula alakult ki a maxillofacialis régióban és
- nem kapott a beteg sugárterápiát erre a régióra, illetve kórtörténetében nem szerepel az állcsontok rosszindulatú daganata (14)

Kialakulásának hátterében leggyakrabban fogászati beavatkozás, mechanikai trauma, fogeredetű vagy parodontális gyulladás, implantátum áll. Az állcsontnekrozist az jellemzi, hogy a csontsejtek elpusztulnak, így a csont szeretlen állománya lebomlásnak indul. Az elhalt csontrészek szekveszterek formájában távoznak. (1. ábra)



1. ábra

A nekrotikus területről csont szekveszter távozik.(saját forrás)

Az elhalt csontban - különösen, ha létrejön a kommunikáció a szájüreggel - a megtelepedő vegyes mikrobiális flóra fertőzést hoz létre, mely egyre nagyobb területre terjed ki. A MRONJ-t megjelenése és tünettana alapján az AAOMS (14) több stádiumra osztotta (1.táblázat), és meghatározta a rizikóbetegek körét is. A tünetek széles skálán mozognak, a fájdalom hiányozhat, lehet mérsékelt vagy erős, denudált csontfelület vagy fisztula alakul ki, amely lehet intra- vagy extraorális.

Korai stádiumban (1. stádium) a fájdalom és a gyulladás tünetei hiányoznak, a szájüregben denudált csont látható. (2. ábra)



2. ábra

A mandibula gerince denudálódott, gyulladás nem látható. A betegnek nem voltak panaszai, az elváltozás a foghúzás után 1,5 hónappal alakult ki. (saját forrás)

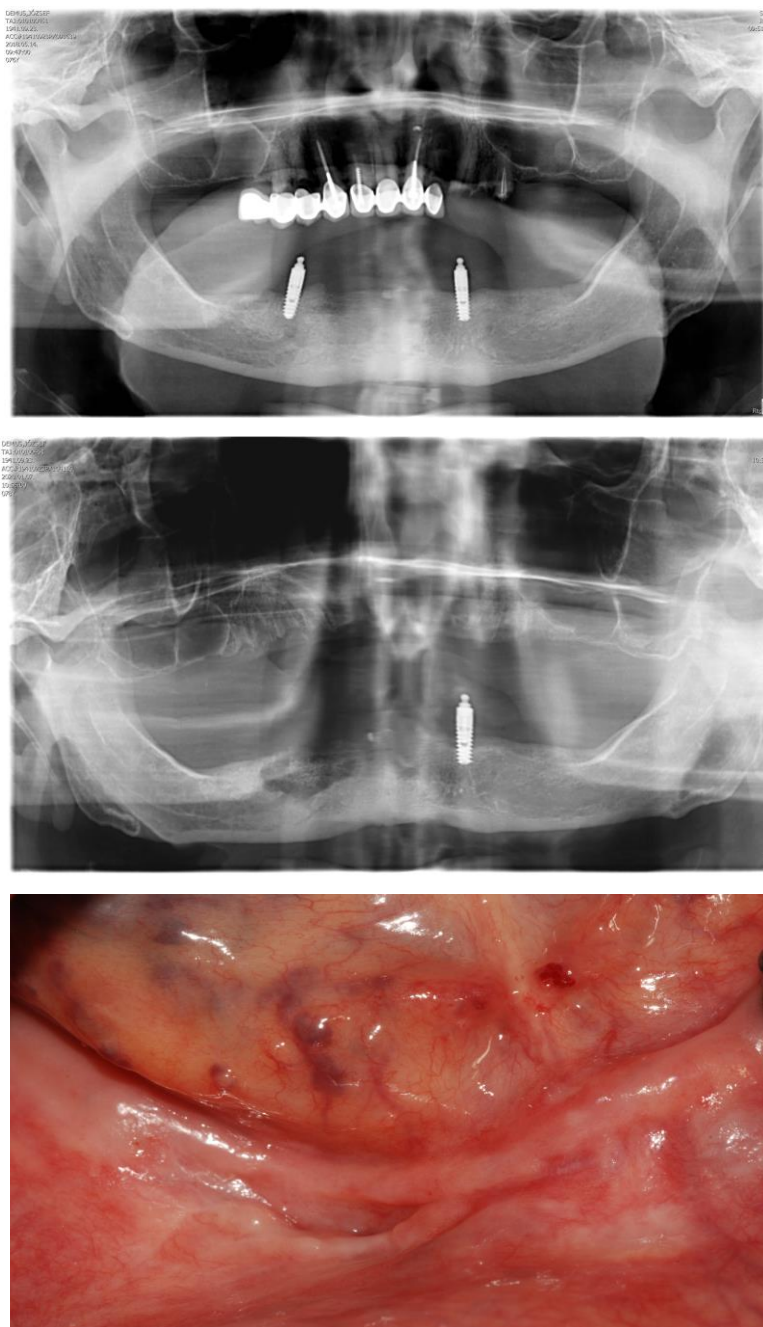
A folyamat továbbhaladásakor az orr- vagy arcüreg megnyílhat a szájüreg felé (3. ábra), az állcsontok állományának jelentős része tönkremehet, ami végül patológiás töréshez vezethet.



3. ábra

Évek óta fennálló MRONJ, az arcüreg kommunikált a szájüreggel, 3. stádium. (saját forrás)

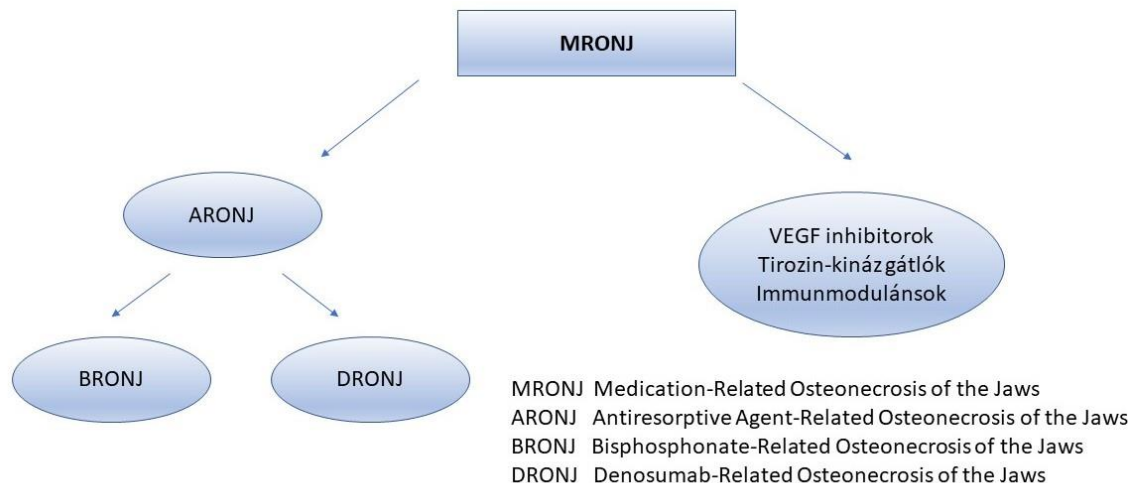
Az érintett területen lévő fogak vagy implantátumok meglazulnak, mellettük váladék ürül.



4. ábra

A meglazult implantátumot eltávolították a körülötte kialakult nekrosis miatt. Jól látható a panoráma felvételen (B) a mandibula nekrosis, illetve a szájfotón (C) az intraorális, folyamatosan váladékozó sipoly (2. stádium). (saját forrás)

A betegséget korábban biszfoszfonát okozta állcsont nekrozisnak (BRONJ) nevezték, de mivel a kórkép kialakulását egyre növekvő számban regisztrálták a biszfoszfonátokon kívül más, csont újraépülést és érképződést gátló terápiák kapcsán is, ezért az AAOMS 2009-ben kiadott módszertani levelének 2014-es frissítésében (15) javasolják az addigi BRONJ (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw) elnevezésnek MRONJ-ra (medication-related osteonecrosis of the jaw) változtatását. Alkalmazzák még a szakirodalomban a DRONJ (denosumab-related ONJ) és az ARONJ (antiresorptive agent-related ONJ) megnevezéseket is a nekrozist kiváltó kezelés típusától függően. A kialakult MRONJ-ok háttérében leggyakrabban továbbra is a biszfoszfonát kezelések állnak (31, 37). (5. ábra)



5. ábra.

Az állcsontok nekrozisát okozó gyógyszeres kezelések főbb típusai (38).

1.2.4.3. A MRONJ kialakulási rizikójának elemzése

A MRONJ eredete bár erősen kutatott, de nem teljesen tisztázott. Sokféle tényező szerepet játszhat, mint a csökkent remodelling, a vérellátás romlása, a gyakori csontsérülés, a csökkent fibroblaszt funkció (27, 39, 40). Fontos a beteg általános állapota is, a háttérben meghúzódó, és népbetegségnek számító cukorbetegség növeli a kockázatot (41). Abban egyetértés van a szerzők között, hogy az egyik kulcstényező a fertőzés (42-

45), melynek forrása a száj mikrobiológiai flórája. Többen felvetették az Actinomycesek oki szerepét is, mely baktériumok kiemelt alkotói a fogakon kialakuló biofilmeknek (46, 47).

A MRONJ rizikó függ az antireszorptív gyógyszerek adagolásának módjától, az indikációtól, a fennálló egyéb betegségektől és alkalmazott terápiáktól, az alkalmazott dózistól és a kezelés kezdetétől eltelt évek számától (38, 48).

Daganatos indikációban és intravénásan adagolva akár 100-szor gyakoribb lehet a MRONJ előfordulása, és ez az érték a gyógyszer használatával eltelt évek függvényében folyamatosan nő, ami átlagosan az AAOMS Task Force megállapítása szerint 18,6%-os gyakoriságot jelent (49). A legmagasabb arányt a zoledronsavval és denosumabbal kezelt csoportokban találták (14).

Egy friss vizsgálatban összehasonlították áttétes mell-daganatban és oszteoporózisban szenvedő nőknél a MRONJ előfordulását, ami a daganatos csoportban 3% volt, míg az oszteoporózis miatt kezeltéknél egy eset sem fordult elő, és az sem jelentett megemelkedett rizikót, ha foghúzás, implantáció vagy egyéb nagyobb kockázatot jelentő beavatkozás történt (50). A nemzetközi adatokat átlagolva oszteoporózisban 0%-tól 0,04%-nak találták a BRONJ előfordulását. 2 éven túli adagolásnál ez az érték 0,05%-tól 0,21%-os tartományra nőtt meg (51).

Egy korábbi tanulmányban 2010-től 2014-ig vizsgálták a BRONJ előfordulását Magyarországon, amit átlagosan 0,1%-nak találtak, szemben az Interdiszciplináris Fórum 1-2%-os becslésével (52). A biszfoszfonáttal kezelt betegek száma ebben az időszakban 236 207 volt. A vizsgálatban szereplő betegek közül 222 266-an nem malignus okból kapták a biszfoszfonátot, csak a betegek mintegy 6,5%-át kezelték malignus indikáció miatt. Arra az eredményre jutottak, hogy összességében, az oszteoporózis miatt kezelt betegek sokkal magasabb száma miatt több BRONJ-os eset háttérében állt oszteoporózis, mint daganat (52). Ez az eredmény eltér a Task Force által közreadott adattól, mely szerint a kialakult MRONJ 90%-ban daganatos kezelés szövődményeképpen jelentkezett (49).

Érdemes kiemelni, hogy már több, mint 10 éve is sok volt a kezelt beteg. Ha figyelembe vesszük, hogy azóta nőtt az indikációk száma, újabb csontátépülést gátló hatású szerek kerültek/nek forgalomba, valamint, hogy hosszú felezési idejük miatt a régebben felfüggesztett terápia után is magasabb rizikójúnak számítanak a korábban

biszfoszfonáttal kezelt betegek, akkor biztosnak tűnik, hogy az állcsontnekrózis szempontjából veszélyeztetett fogorvosi paciensekre továbbra is számítanunk kell a fogorvosi rendelésen (9).

A fogászati kezelés megtervezésekor célszerű megkülönböztetni MRONJ kialakulására alacsony és magas kockázatú betegeket, mivel ez meghatározza a fogászati ellátás menetét, illetve az alkalmazott prevenció formáját.

MRONJ kialakulására alacsony rizikójú beteg (14):

- nem-daganatos indikáció
- orális adagolás
- csak egyféle csont újraképződést gátló kezelés
- nincs egyéb gyógyszeres terápia – szteroidok, kemoterápia
- nincsenek kísérő betegségek (pl. diabetesz, immunológiai vagy vérképzőrendszeri)
- 3 évnél nem régebbi adagolás
- jó szájhigiéne

MRONJ kialakulására magas rizikójú betegek ((14, 41):

- daganatos indikáció
- parenterális adagolás, magasabb dózis
- zoledronsav, aledronsav terápia
- kombinációs terápia (pl. biszfoszfonát és VEGF inhibitor)
- egyéb, az immunvédekezést befolyásoló gyógyszeres terápia
- kísérő betegségek, csökkent immunvédekezés
- 3 évnél hosszabb adagolás
- rossz szájhigiéne

1.2.4.4. Megelőzés

A MRONJ megelőzésére igazán jó megoldásként csak azt lehet számba venni, ha a beteget az újraépülést gátló kezelés megkezdése előtt fogászatilag szanálják, motiválják, azaz felhívják figyelmét a jó szájhigiéne fontosságára. Fontos a 3 hónapos időszakokkal végzett gondozás, mert így az újonnan jelentkező fogászati problémák azonnal megoldhatók még enyhe formájukban. Ez az ideális helyzet különböző okoknál fogva, elsősorban a betegek nem igazán jó compliance-e miatt csak ritkán áll elő. Amennyiben nyálkahártya sérüléssel járó fogászati beavatkozásra van szükség, vagy kialakul fog- illetve parodontális eredetű gyulladás, akkor a beteg rizikójának nagyságát MRONJ kialakulására a fent felsorolt tényezők mérlegelésével lehet felmérni és a profilaxist, valamint a kezelés megtervezését ennek megfelelően végezni (45).

1.2.4.5. Terápia

A MRONJ jelenlegi terápiájára nincsenek általánosan elfogadott algoritmusok. Sebészi és gyógyszeres kezelések kombinációjából áll, valamint többféle kiegészítő terápiát is alkalmaznak, mint például magas nyomású (hyperbarikus) oxigént, illetve lézeres kezelést. Megjegyzendő, hogy a hyperbarikus oxigén illetve ózon terápia hatásosságát eddig nem igazolták.

Az AAOMS kidolgozott egy, a betegség stádiumaihoz igazított kezelési algoritmust, mely sebészi és konzervatív ellátásból áll (10. táblázat).

A kezelés a betegek jelentős részénél nem hoz végleges gyógyulást, a visszaesések száma magas. A MOTESZ által szervezett interdiszciplináris fórumán azt a megállapítást tette, hogy az alkalmazott eljárásokkal a BRONJ nem gyógyítható meg az esetek többségében maradéktalanul, folyamatos követésre és időnként megismételt ellátásra van szükség.

Az állcsontok nekrozisát nem csak gyógyszeres terápia kapcsán figyelték meg. A MRONJ és az oszteoradionekrozis (ORNJ) hasonló patológiájú és klinikai megjelenésű betegség eltérő eredettel (53). Ugyancsak kialakulhat nekrozis a cemento-osseous diszpláziához (COD) kapcsolódva, és a krónikus szklerotizáló oszteomiELITISZ, valamint az állcsontok aktinomikózisa talaján is. Ezen betegségek között sok rokon vonás fedezhető fel a nekrozis kialakulásához vezető tényezőkben, hasonló a kimutatott mikrobiológiai flóra, és hasonló terápiás eljárásokkal érhető el eredmény gyógyításukban.

A fertőzést, mint a betegséghez vezető okot, valamennyinél kulestényezőnek tekintik (42, 47, 54-57).

1.2.5. Aktinomikózis

Az Actinomycesek az Actinomycetalesek rendjébe tartoznak, melynek tagjai a Mycobaktériumok és Nocardiaák nemzetsége is. 1845-ben azonosította először Bernhard von Langenbeck gombaként, innen származik a neve, ami ma is sokakat megtéveszt még az orvosi szakmán belül is. Nem gombák, hanem filamentózus, fakultatív anaerob, Gram pozitív, nem spóráképző baktériumok, amit bizonyít a baktériumokra jellemző felépítésű sejtfaluk és sejtszerveik, valamint az antibiotikumokra mutatott érzékenységük is. Megfigyelését nem Langenbeck, hanem James Israel tette közzé 1845-ben, és ő azonosította először emberi fertőzés okozójaként. Róla kapta az egyik leggyakrabban izolált Actinomyces törzs a nevét (*Actinomyces israelii*). Bollinger 1867-ben mutatta ki szarvasmarhákból, az úgynevezett „wooden tongue” vagy „lumpy jaw” háttérben. Innen kapta a törzs a nevét: *Actinomyces bovis*. Az állatok állkapcsa, elsősorban az alsó, megduzzadt és méhsejtszerű lett, megtelt gennyel. A folyamat gyakran áttört a bőrön, sűrű és ragadós váladék ürült belőle, és a betegség idővel az állatok elhullásához vezetett. A lumpy jaw kifejezést a szakirodalomban jelenleg is használják az emberi állkapocs aktinomikózisára. Végül Waksman 1960-ban azonosította Gram- pozitív baktériumként.

Az *Actinomyces* törzsek a szájüreg domináns, opportunisták lakói, részei a mikroflórának. Nagyon korán, már két hónapos korban a csecsemők egyharmadánál kimutatható, és ez az arány 1 éves korra 90%-ra nő. Csak ritka kivételként terjednek emberről – emberre, ilyen eset például a harapás. Szerepük jelentős a biofilmek létrehozásában, így számottevő tényezők a caries kialakulásában (58).

Fakultatív anaerobok vagy mikroaerophilek, az *A. meyeri* kivételével gombához hasonló fonalakat képeznek. Ezek a fonalak okozzák a sok félreértést, amikor gombás fertőzésnek nézik az *Actinomyces* telepeket. Fertőzést csak ritkán, speciális körülmények között hoznak létre, a szisztémás betegség extrém ritka. Fertőzés kialakulásához a szájüregben szükséges feltétel a nyálkahártya barrier sérülése (59-61), valamint szinergista baktériumok jelenléte. Ezek a szinergista vagy társbaktériumok hozzák létre lokálisan az *Actinomyces* fertőzéshez szükséges anaerob környezetet, a megnövekedett CO₂ nyomást, valamint az általuk kiválasztott toxinok és enzimek, mint például a hialuronidáz segítik a megtapadáshoz szükséges mikrokörnyezet kialakulását, és csökkentik a lokális

immunvédekezést. Mindezekért az aktinomikózist mint endogén, kötelezően szinergista, kevert fertőzőként sorolják be. Szinergista baktériumként leggyakrabban *Fusobacterium nucleatum*ot, *Parvimonas nigrát*, és *Streptococcus intermediát* azonosítottak, de sokszor társulnak *Campylobacter*ek, *Aggregatibacter*ek, *Eikenellák*, *Veilonellák* és *Prevotellák* is (33, 62-64).

Bár egyébként egészséges emberben is kialakulhat ritkán a fertőzés, de többnyire lokális vagy szisztémás immunhiány is szerepet játszik, mint például HIV betegség, malignus hematológiai betegség, szervtranszplantáció, oszteoradonekrózis, MRONJ (65). Aktinomikózisos betegeknél kórokozóként leggyakrabban az *Actinomyces israelii*, *Actinomyces oris*, *Actinomyces gerencseriae*, és *Actinomyces graevenitzii* törzseket azonosítják. A *Propionibacterium propionicum* (*Actinomyces propionicus*) az Actinomycesekhez tartozik, abban különbözik, hogy a glukóz anyagcsere végtermékeként nagy mennyiségben termel propion savat (61).

Az aktinomikózist ritka betegségnek tartják. Leggyakrabban a cervicofaciális régióban a lágyrészek fertőzése alakul ki, krónikus lefolyású, lassan fejlődő, granulomatózus elváltozás formájában. Egyértelműen endogén eredetű fertőzés, gyakorlatilag mindig a saját mikroflórából indul ki a betegség. Egy-egy nagy orvosi centrumban évente átlagosan egy diagnosztizált eset fordul elő. Kérdés azonban, hogy valóban ilyen ritka-e, vagy pedig az esetek egy részét a nem megfelelő vizsgálo eljárások miatt egyszerűen csak nem ismerik fel? A tünetek más betegségeket, például malignus daganatot vagy súlyos gombafertőzést utánozhatnak, ráadásul az actinomycesek esetében a mintavétel, szállítás és tenyésztés nehéz anaerob természetük miatt, így a mikrobiológiai vizsgálat nagyon gyakran ad álnegatív eredményt. Ezen okok miatt, és mert az orvosok sokszor nem gondolnak az eshetőségére, gyakran nem, vagy csak nagy késéssel diagnosztizálják, a jelentkező betegeknél mindössze 10%-át ismerik fel a fertőzésnek az első viziten (59, 66).

Súlyos, elhúzódó, sokszor maradandó károsodást okozó folyamat, amely azonban a helyes diagnózist követően a megfelelő terápiával jól gyógyítható. Lokalizációja alapján megkülönböztetünk fej-nyaki, bőr, mellkasi és hasi megjelenési formát, bőr, izom-csont aktinomikózist, valamint a központi idegrendszert, lágyrészeket érintő, illetve disszeminált betegséget. Sok eset háttérében különleges körülmények állnak, ilyen például a MRONJ vagy az ORNJ. Az esetek nagy részét, kb. 50%-ot a fej-nyaki régióban kialakult fertőzés teszi ki, ami nem meglepő, mert elsődleges lokalizációja az emberi

szervezetben a szájüreg, illetve a fogakat borító lepedék. Ezért a rossz szájhygiéné, továbbá a dohányzás és a tömény alkohol fogyasztása növeli a fertőzés kialakulásának kockázatát. Férfiakban 3x gyakrabban fordul elő, és elsősorban a fiattól középkorúig terjedő korosztályt érinti (33, 67, 68). Ez alól kivételek a MRONJ-hoz és az ORNJ-hez kapcsolódó esetek.

Az állcsontokon belül leggyakrabban a mandibula szögletben, illetve az alsó moláris régióban fordul elő. Bár az actinomyces törzsek jelen vannak a szájüregi nyálkahártya felszínén, de ahhoz, hogy kialakuljon az aktinomikózis, valamilyen behatolási kapu kell, amely a nyálkahártya barriert megsérti, vagy folyamatosan nyitva tart egy behatolási kaput, mint például a cisztaszűkítők (60, 69).

A fertőzés nem tiszteli az anatómiai határokat, érintheti a szájüregben a lágy szöveteket, de tovább terjedhet az állcsontokra, a sinusokra és a bőrre is, súlyos roncsolást okozva (60). Utánozhatja malignus daganat képét mind radiológiailag, mind klinikailag, vagy súlyos gombafertőzést. Ezért a biztos diagnózis felállításához vékonytű aspiráció, biopszia vétele, illetve a műtétből származó szövetek hisztológiai vizsgálata szükséges (70). Kórokozókénti azonosítása, mivel a szájflóra tagja, nem egyszerű, de a „kén szemcsék” és a sugaras elrendeződésű telepek jelenléte diagnosztikus értékű. A kén szemcsék actinomyces és más baktériumok elágazó struktúrájú szövedékéből állnak, melyeket gyulladásosejtek vesznek körül, és Gram-pozitívan festődnek (71, 72).

Klinikailag differenciál diagnosztikai feladat elkülönítése más granulomatózus jellegű betegségektől, mint a terciar szifilisz, blasztomikózis, aszpergillózis, hisztoplazmózis, lepra, tuberkulózis.

A mikrobiológiai tenyésztés nem megbízható eljárás a kimutatására, gyakran ad álnegatív eredményt, és valószínűleg ez az egyik fontos tényező az aktinomikózis aluldiagnosztizáltságában (11, 65, 71, 73). Helyette egyre több korszerű módszer áll rendelkezésre, mint a polimeráz láncreakció (PCR) technikák, DNS hibridizáció, gén szekvenálás, DNS analízis, melyek az egymással közeli rokonságban álló törzsek pontos meghatározására is lehetőséget adnak, és megerősíthető velük a hagyományos eljárások révén kapott pozitív eredmény (10, 11).

A szövettani vizsgálat törzs meghatározásra nem megfelelő, de nagy biztonsággal igazolható vele a fertőzés. A rutinszerűen alkalmazott HE festéssel nagy a hibalehetőség

(74), a filamentózus képleteket nem jól festi meg, ezért standardként a PAS, Gram és Grocott festéssel együtt kapott eredmény az elfogadott (72). Mikroszkópos vizsgálattal a mikroszkóp alatt jól látható „szulfur” szemcsék megjelenése szintén diagnosztikus értékű (72).

Egyre nagyobb tért hódítanak a törzs meghatározására is alkalmas, precíziós diagnosztikai módszerek, melyektől az Actinomyces fertőzések sokkal pontosabb és gyakoribb detektálása várható.

Ilyen új eljárás a mesterséges gépi intelligencia alkalmazása, melyet az állcsontok különböző eredetű oszteomielitiszének analízisére alkalmaztak, és 222 betegből 70 esetben (31,5%) mutatták ki valamelyik Actinomyces törzset. Ez a magas arány alapjaiban változtathatja meg az Actinomyceseknek az állcsontok oszteomielitiszében és nekrozisában játszott szerepéről alkotott képünket (75).

1.2.6. Az állcsontok oszteoradionekrózisa (Osteoradionecrosis of the Jaws, ORNJ)

Az ionizáló sugárzás az állcsontokat elsősorban a vérellátás romlásán keresztül károsítja. Ennek eredményeképpen csökken az oxigén nyomás a csontszövetben, és az így kialakuló környezet kedvez anaerob flóra kialakulásának. Happonen már 1983-ban felvetette, hogy az Actinomyces fertőzésnek szerepe lehet az oszteoradionekrózis kialakulásában (47, 76).

1.2.7. Krónikus diffúz szklerotizáló oszteomielitisz (CDSO)

Egyes szerzők korábban tévesen diffúz szklerotizáló oszteitisznek vagy krónikus diffúz szklerotizáló oszteomielitiszként jellemezték a cemento-osseous diszplázia (COD) okozta elváltozásokat (77). Azonban ez nem helyes, mivel jelentős különbségek ismerhetők fel: A CDSO az állcsont bármely részén megjelenhet szemben a COD-val, mely az állcsontok fogas területén fordul elő, valamint a CDSO gyulladással, fájdalommal és duzzanattal jár. Általában egyoldali folyamat, a processus alveolaris területét nem érinti. A canalis mandibulae a röntgenképen kiszélesedett. A vattaszerű, éles határok nélküli elváltozásban szabálytalan alakú radiodenz és radiolucens részek váltakoznak. Az érintett terület egyes részei nagyon hasonlíthatnak a COD képére – valószínűleg ez lehet az oka, hogy időnként összemossák a két elváltozást -, mert

helyenként határozott körvonalú, szklerotikus tömegek láthatók radiolucens kerettel körbevéve (78). A szklerotikus csontállomány a megnövekedett oszteoblaszt tevékenység eredménye. Kialakulásában szerepet játszhatnak az Actinomyces törzsek *Eikenella corrodens*-el és más baktériumokkal közösen létrehozott fertőzése (79).

1.2.8. Cemento-osseous diszplázia (COD)

A COD az állcsontok jóindulatú fibro-osseous elváltozása, melynek jellemzője, hogy a csont helyét fibrotikus, mineralizált gócot tartalmazó szövet foglalja el. Szövettanilag valamennyi alak hasonló megjelenésű, szerkezetét tekintve kötőszövetes-sejtes lézió, amely tartalmaz elmeszesedő elemeket is, pontosabban szabálytalan szerkezetű csontgerendákat és cementmassza gyöngyöket. Az elváltozás egyfajta érési folyamaton megy keresztül, majd az esetek döntő részében magától lezárul. Három fázist különböztetünk meg: a korai, oszteolitikus stádiumban az elváltozást sejtekben gazdag fibrotikus szövet tölti ki (13. ábra). Ennek a szakasznak a röntgenképe nagyon hasonlít a periapikális gyulladásra, bár figyelmesen vizsgálva a felvételt látható a periapikális rajzolat a gyökércsúcs körül, amennyiben egyébként élő fogról van szó (80) (21. ábra). A maturáció előrehaladásával cement szemcsék és szabálytalan trabekulák jelennek meg a lézióban, és ilyenkor az addig radiolucens elváltozás egyre denzebbé válik a röntgenképen - ezt nevezzük kevert stádiumnak (23. ábra). A végső, oszteoszklerotikus stádiumban a cement és csontstruktúrák összekapcsolódnak egymással, a sejtes elemek nagyrészt eltűnnek, a radiológiai képen pedig a tovább már nem növekvő, javarészt radiodenz elváltozást egy radiolucens szegély választja el a fog gyökerétől és a környező egészséges csontszövettől (80, 81). (22. ábra)

Leggyakrabban középkorú, afrikai nőknél diagnosztizálják (82, 83), bár hozzá kell tennünk, hogy valamennyi saját esetünk középkorú (kivéve a célszotan, rokonként vizsgált 19 éves nőbeteg), kaukázusi nő volt. Ennek az ellentmondásnak Magyarország demográfiai összetételén kívül oka lehet az is, hogy főleg a rosszabb egészségügyi ellátással rendelkező területeken fordulnak elő a nagyon előrehaladott, expanszív esetek (84), amiket könnyű felismerni, ezzel szemben az elváltozások döntő része kis kiterjedésű, panaszt nem okoz, így nem diagnosztizálják. A korai translucens alakoknál sokszor gyökérkezelést végeznek, a maturálódott elváltozásokat pedig cementomaként

azonosítják. Így bár kifejezetten ritka betegségként tartják, de saját tapasztalatainkból azt a következtetést vontuk le, hogy talán nem is olyan ritka az európai lakosság körében sem, és figyelembe kell venni, mint differenciál diagnosztikai problémát.

A családi halmozódás nagyon ritka, csak néhány esetet közöltek, az öröklődés autoszómális. Ezek az esetek sokszor korábban kezdődnek, súlyosabbak, és nem kötődnek a női nemhez vagy sötét bőrszínhez (85-90).

Panaszt – fájdalmat, paresztéziát – a COD csak ritkán okoz, ezt is elsősorban a florid forma, teendőt is ritkán igényel, a folyamat többnyire magától gyógyul. Mégis fontos felismerni a nem-expanzív alakokat is, egyrészt azért, mert összetéveszthető periapikális elváltozással, és így felesleges gyökérkezeléseket indukálhat (91), másrészt pedig jelentőségét az is adja, hogy a folyamat által érintett területbe eső fog extrakciója vagy elvégzett implantáció hajlamosít oszteomyelitisz vagy nekrozis kialakulására.

2. Célkitűzések:

Annak igazolása, hogy a MRONJ miatt műtött betegek szövettani mintáiban az Actinomycesek jelenléte magas arányban található, amennyiben az ezen baktériumok kimutatására alkalmas specifikus festési eljárást alkalmaznak, valamint, ha a patológusok figyelmét a beküldő orvosok felhívják arra, hogy a vizsgálat során keressék a baktérium által létrehozott telepeket. A mikrobiológiai tenyésztés szerepének tisztázása a minták elemzésében.

Kialakítani a COD esetében egy olyan új beosztást, amibe beilleszthetők a családi előfordulású esetek.

Vizsgálandó kérdések:

1. Milyen arányban fordul elő Actinomyces fertőzés MRONJ miatt műtött betegek szövettani mintáiban?
2. Van-e különbség a rutin, HE-nal és az Actinomycesekre validált 3-féle festéssel végzett szövettani vizsgálatok eredményei között az Actinomycesek tekintetében?
3. Van-e különbség akkor, ha a patológus a munkája során kiemelt figyelmet fordít az Actinomyces fertőzés jeleinek keresésére?
4. Milyen eltérések tapasztalhatók a mikrobiológiai tenyésztés és a szövettani vizsgálat eredményei között az Actinomycesek szempontjából?
5. A családi halmozódás fogalmának tisztázása a COD típusain belül és klinikai szemléletű klasszifikáció kialakítása.

3. Módszerek

3.1. MRONJ miatt műtött betegek mintáinak vizsgálata

3.1.1. Beteganyag

Megvizsgáltunk 117 olyan betegektől származó szövettani mintát, akiket a Semmelweis Egyetem Arc, Állcsont-, Szájsebészeti és Fogászati Klinikán, valamint az Orális Diagnosztikai Tanszéken műtöttek 2011 és 2020 között MRONJ diagnózisával. A vizsgált betegek mindegyike az AAOMS által készített, a MRONJ súlyossága alapján kialakított beosztás (1. táblázat) szerint a 2. és a 3. stádiumba tartozott.

A műtéteket antibiotikus védelemben végezték a műtét előtt 3 nappal elkezdve, majd folytatva a posztoperatív időszakban még 10 napon keresztül. Ahol mikrobiológiai eredmény rendelkezésre állt, ott célzott antibiotikus kezelést kezdtek, de az esetek többségében empirikus terápiát alkalmaztak, ami első választásként amoxicillin-klavulánsavat jelentett (875/125mg, 2x1). Azok a betegek, akik penicillinre allergiások voltak, clindamycint (300mg, 4x1) vagy doxycyclint (100mg, 2x1) kaptak (92). Javasolták emellett a terület hűtését és klórhexidines (0,2%) szájöblítést naponta 3x 1 héten keresztül, valamint felhívták a beteg figyelmét a jó szájhygiéne fontosságára.

83 beteg 117 MRONJ diagnózissal beküldött mintáját vizsgáltuk meg, melyek a 2011-től 2020-ig terjedő időszakból, a Semmelweis Egyetem 1. számú Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetének anyagából származtak. A munka során az eredeti szövettani diagnózishoz vezető kiértékelést „rutin vizsgálatnak”, míg a második, általunk végzett vizsgálat diagnózisát „újbbóli kiértékelésnek” neveztük. 3 mintát kizártunk a vizsgálatból az egyértelmű oszteonekrózis hiánya, 2 másikat pedig a vizsgálatához nem elég csontszövet tartalom miatt. Végül 112 mintát vontunk be a tanulmányba.

A betegek biszfoszfonátot kaptak daganatos betegség vagy oszteoporózis miatt, illetve néhányan ehhez kombinációban denosumabot is. A 112 mintából 101 esetben onkológiai betegség, míg 11 esetben oszteoporózis állt a háttérben.

3.1.2. A MRONJ stádiumai

1.táblázat. Az AAOMS által kidolgozott rendszer a MRONJ stádiumának megállapítására (14)

rizikó beteg	Nincs nekrotikus csont. A beteg orálisan vagy intravénásan antireszorptív terápiában részesült
0. stádium	Nincs nekrotikus csont, de a betegnek nem specifikus panaszai, valamint radiológiai elváltozásai vannak. Nem specifikus panaszok: fogászati okkal nem indokolható fogfájás, a temporomandibularis ízületbe sugárzó csontfájdalom, neurológiai eltérések, a sinus falának megvastagodása, gyulladás jelei
1. stádium	Exponálódott, nekrotikus csont vagy a csontból kiinduló fisztula. A beteg panaszmentes, és nincs jele fertőzésnek vagy gyulladásnak.
2. stádium	Exponálódott, nekrotikus csont vagy a csontból kiinduló fisztula. A betegnek vannak panaszai, és láthatók a fertőzés vagy gyulladás jelei.
3. stádium	Exponálódott, nekrotikus csont vagy a csontból kiinduló fisztula. A betegnek vannak panaszai, és láthatók a fertőzés vagy gyulladás jelei és ehhez járul még legalább egy tünet a következőkből: <ul style="list-style-type: none"> • az alveolaris régió túlterjedő csontnekrózis, ami elérheti a mandibula ramusát vagy alsó szegélyét, vagy a sinus maxillaet vagy a zygoma maxillaet • patológiás törés • extraorális fisztula • az arc- vagy az orrüreg felé kialakult kommunikáció • a mandibula alsó határáig vagy a sinus faláig terjedő oszteolízis

Valamennyi vizsgált minta a 2. és 3. stádiumba tartozó betegről származott.

3.1.3. Mikrobiológiai eredmények elemzése

Kigyűjtöttük az elérhető, kivett mintákból nyert mikrobiológiai eredményeket az egyetemi adatbázisból (MedSol). A 3 hónappal a műtét előtt, illetve után készült mikrobiológiai tenyésztések eredményeit vettük figyelembe, és összehasonlítottuk őket a szövettani eredményekkel. A szenzitivitás és a specificitás számításához egy 2x2 cellát tartalmazó táblázatot készítettünk, melyben az oszlopokban a referencia módszerként alkalmazott háromféle festés alapján kapott pozitív és negatív eredményeket, míg a sorokban a mikrobiológiai tenyésztés alapján kapott pozitív és negatív eredményeket tüntettük fel.

3.1.4. Szövettani vizsgálat

A vizsgálatba bevont valamennyi mintát MRONJ kapcsán kialakult oszteomiELITISZ és nekrosis sebészeti kezelése révén nyerték. A műtét után a beküldött mintát dekalcinálták, formalinban fixálták, paraffinba ágyazták és megfestették haematoxillin-eosinnal (HE).

Az Actinomyces fertőzés kimutatásának szövettani kritériumában szerepelt nekrotikus csontgerendák, baktérium aggregátumok matrixba ágyazva – azaz a szulfur szemcsék, és változó mértékű gyulladással járó reakció jelenléte. A szulfur szemcsék 0,1-1 mm-es, sárgás színű képződmények, melyek kb. 1 mikrométeres filamentumokból és fehérje-poliszaharid vázból állnak. Ezek a filamentumok HE-t használva nem jól festődnek. A szulfur szemcsék jelenléte önmagában nem bizonyítja az aktinomikózist, mivel más baktérium törzsek – például Staphylococcusok – vagy gombák is képesek hasonló szemcséket termelni.

Az újbóli kiértékelés során az Actinomycesek kimutatására nemzetközileg elismert háromféle festési eljárást alkalmaztunk a HE festésen kívül: Gram (BioOptica, Milano, Olaszország), periodsav-Schiff (PAS, Surgipath Schiff reagens, Leica Biosystems, Richmond, USA), és Grocott metenamin-ezüst (GMS, Biognost, Zágráb, Horvátország). Ez utóbbi festést Gömöri festésnek is hívják, és eredetileg gombák kimutatására fejlesztette ki Gömöri György.

A kiértékelés először Nicone Eclipse E600 POL mikroszkóppal történt, majd a legrepresentatívabb mintákat Panoramic digitális szkennelvel (3DHistech Kft.,

Magyarország) digitalizáltuk. A képgyűjtést a Case Viewer szoftver (3DHistech Kft., Magyarország) segítségével végeztük (dr Scheich Bálint).

Actinomycesre pozitívnak azokat a mintákat tekintettük, amelyek tartalmazták a jellegzetes baktérium kolóniákat, azaz a szulfur szemcséket, pozitivitást mutatva mindhárom festésre.

A minták eredeti vizsgálata az említett időszakban úgy történt, hogy a beérkezett anyagot rutinszerűen feldolgozták, és HE festés mellett az ügyeletes patológusok, szám szerint 14-en, vizsgálták meg. Csak olyan mintát dolgoztunk fel, amelynek a rutin kiértékelésnél a diagnózisa oszteonekrózis volt, és a beteg történetében antireszorptív kezelés szerepelt.

Az újbóli kiértékelést egy, az Actinomycesek kimutatására felkészült patológus az Actinomyces fertőzés jeleire fókuszálva végezte.

A vizsgálat típusa „vak” volt, a patológus nem ismerte az eredeti eredményeket, azaz, hogy a rutin kiértékelés kimutatta-e az Actinomycesek jelenlétét vagy sem, illetve nem ismerte a mikrobiológiai tenyésztés adatait sem. A vizsgáló megbízhatóságának ellenőrzésére másfél évvel később újra elvégezte ugyanezen minták kiértékelését hasonló feltételek mellett, az első újbóli kiértékelés eredményét elfedve. Az intraobszerver eredményt Cohen-féle kappával számoltuk, melynek értéke 0,93 volt, magas egyezést mutatva a két vizsgálat között. Az eredményt csak akkor tekintettük pozitívnak, ha ugyanazon mintának mindhárom festése pozitív lett.

Összehasonlítottuk ugyanazon mintán belül a viabilis és nekrotikus csontrészeket az Actinomyces telepek megjelenése szempontjából.

3.1.5. Statisztikai analízis módszere

A statisztikai elemzéshez az SPSS Statistics 27 (IBM corp., USA) programot használtuk. A csoportösszehasonlításokat a McNemar-féle rokonminta változásteszt segítségével végeztük 95%-os konfidencia intervallummal.

Az intraobszerver egyezés vizsgálatánál az adatkészlet forrása az intraobservereredmeny.xlsx fájl volt (érkezett 2022.01.04), ahonnan ki kellett vonnunk az adatokat egy felhasználható struktúrába, a dnsc_data1.xlsx-be, amelyet azután bemeneti adatként használtunk. Az egyezést a Cohen-féle kappával számoltuk, amelynek

meghatároztuk a 95%-os konfidencia intervallumát. A konfidencia intervallum határait 0-ra vagy 1-re csonkoltuk, ha a határok 0 alatt vagy 1 felett voltak. A számításokat R-ben (R Core Team 2021, v4.1.1.1) végeztük a psych (Revelle 2021.2.1.9) csomag segítségével.

3.1.6. Etikai engedély

A vizsgálat tervét a Semmelweis Egyetem Regionális és Intézményi Tudományos és Kutatás Etikai Bizottsága hagyta jóvá (137/2020). Beteg beleegyező nyilatkozat és betegtájékoztató etikai jóváhagyására nem volt szükség, mivel a vizsgálat retrospektív volt (Semmelweis Egyetem Regionális és Intézményi Tudományos és Kutatás Etikai Bizottság 155/2012, Magyarország). A vizsgálat kialakítása összhangban volt az adatvédelmi előírásokkal és a Helsinki Nyilatkozattal.

3.2. COD eseteírás:

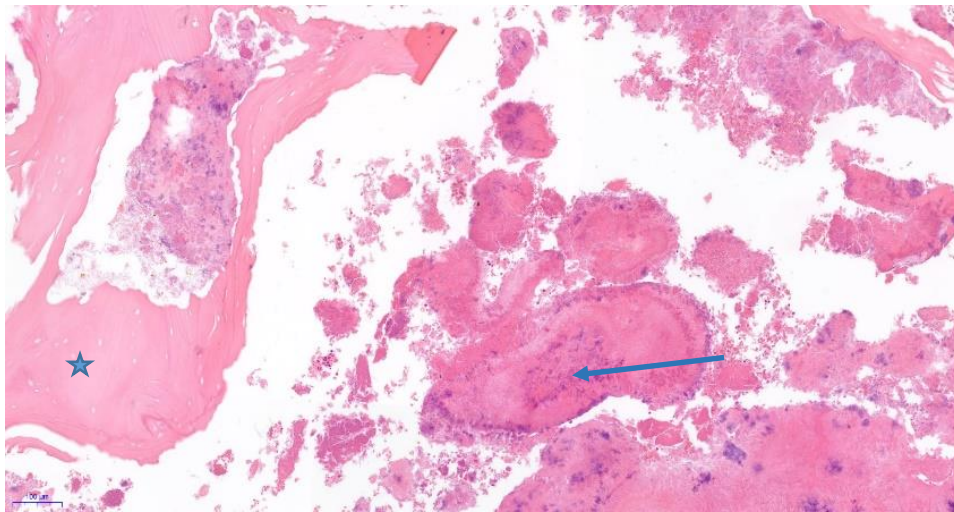
Az 50 éves fehér nőbeteg (1. beteg) az alsó állkapocs jobb oldalán érzett fájdalom, majd később kialakult zsibbadás miatt jelentkezett az Orális Diagnosztika Tanszéken. A paresztézia kezdetben csak a jobb alsó ajkat érintette, majd később kiterjedt a jobb oldalon az áll bőrére is. Az elkészített panoráma és CBCT felvételeken a mandibula jobb oldali moláris régiójában és a frontális területen a periapicalis csontrészeket érintő radiolucens elváltozások ábrázolódtak, melyekben helyenként denzebb területek voltak elkülöníthetők. Az érintett fogak panaszmentesek voltak, és a 46-os fog kivételével vitálisnak bizonyultak. Ez utóbbiban nagyméretű tömést láttunk, vitalításra utaló egyértelmű jeleket nem mutatott, és mivel nem lehetett kizárni a periapikális gyulladás lehetőségét, így gyökérkezelésre került sor. Ennek során vitális pulpa igazolódott. Mivel a 43-as fog körül az elváltozás már a kortikális állományra is ráterjedt (14. ábra), ezért műtétet végeztünk (dr Csomó Krisztián), melynek során az elváltozást eltávolítottuk. A szövettani eredmény igazolta a COD diagnózist (13. ábra). Az anatómiai lokalizáció és a többszörös előfordulás alapján a diagnózis florid COD volt.

A beteg lányáról, fiáról és édesanyjáról panoráma felvételeket készítettünk. A 19 éves lány (2. beteg) 42-es foga körül radiolucens elváltozás ábrázolódott, a fog vitális volt.

4. Eredmények

4.1. Actinomyces telepek vizsgálata a MRONJ-os szövettani mintákban

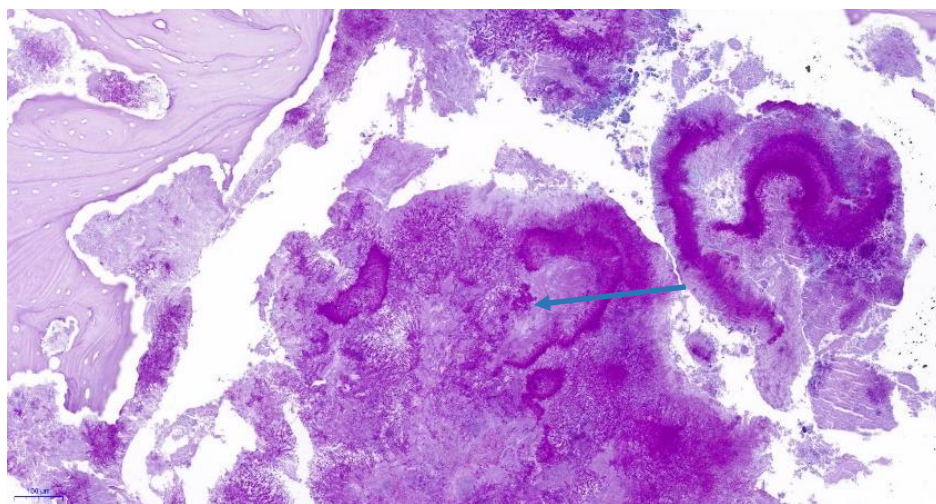
Az újból kiértékelt minták nekrotikus, sejtek nélküli csontgerendákat tartalmaztak, köztük baktérium aggregátumokkal. Körülöttük csak enyhe gyulladás jelei voltak észlelhetők, vagy sok esetben egyáltalán nem voltak gyulladásos jelenségek, és a csontszövet sem mutatott reaktív változásokat az esetek legnagyobb részében. A HE-nal festett mintán is sok esetben felismerhetőek voltak a bazofilen festődő, Actinomycesek által alkotott sugaras elrendezésű telepek (93) (6. ábra). Egyes esetekben gombafonalakat is látni lehetett. (10. ábra)



6. ábra

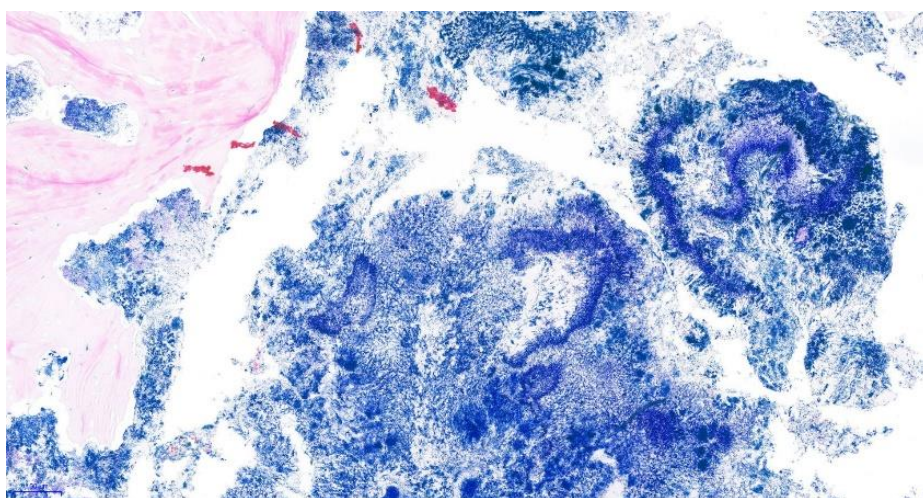
Az újbóli kiértékelésnél pozitívnak bizonyult HE-nal festett mintában jól látható az Actinomycesek által létrehozott telep (nyíl), valamint a nekrotikus csontgerenda (csillag). (A méretarányos sáv 100 μ m) (93).

Az Actinomyces fertőzés szövettani igazolására vagy a negatív eredmény kimondására a PAS, Gram és Grocott festés együttes alkalmazása az elfogadott. A 3., 4. és 5. ábrán látható ugyanazon minta 3 féle festése, és a sugarasan elrendeződő telepek karakterisztikus megjelenése (7,8,9. ábra).



7. ábra

MRONJ-os beteg csontból vett mintája PAS módszerrel festve. (A méretarányos sáv 100 μm .) (93).



8. ábra

MRONJ-os beteg csontból vett mintája Gram módszerrel festve. (A méretarányos sáv 100 μm .) (93).



9. ábra

MRONJ-os beteg csontból vett mintája Grocott módszerrel festve. (A méretarányos sáv 100 μm .) (93).

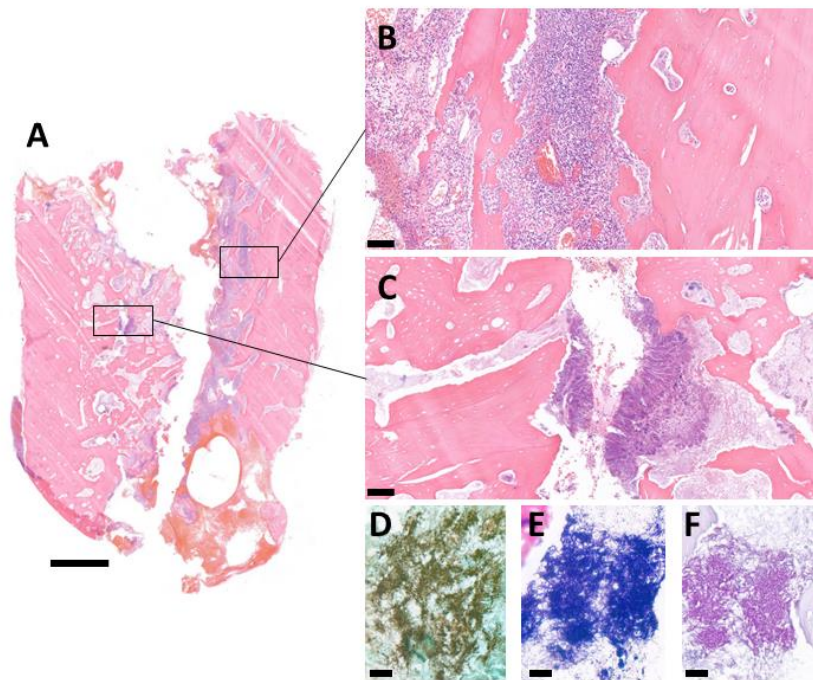


10. ábra

A Grocott festés esetében néhány mintánál gombafonalak is láthatók voltak. A méretarányos sáv 50 μm (93).

4.2. Élő és nekrotikus területek összehasonlítása a MRONJ-os mintákon

Kiválasztva azokat a mintákat, amelyekben élő és nekrotikus csontszövet is lehetett látni, összehasonlítottuk a két területet az Actinomycesek jelenléte szempontjából. Akkor tekintettük élőnek a csontot, ha a lakunákban élő oszteociták voltak. (11. ábra)

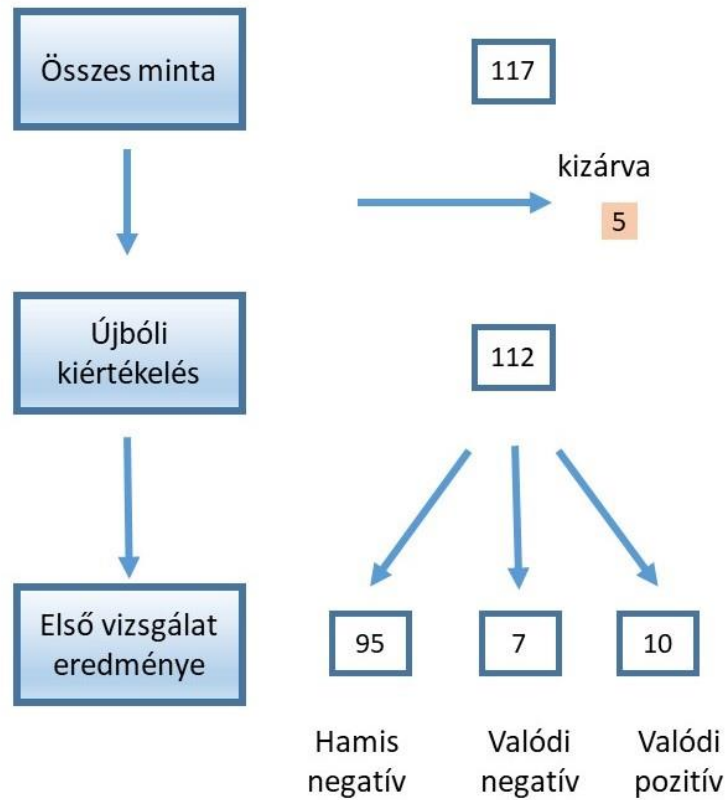


11. ábra

Állkapocs reszekciós minta teljes keresztmetszete. A minta egyik részében (B) csak gyulladáso jeleket mutató viabilis csont van, míg a másikban (C) Actinomyces kolóniákat tartalmazó nekrotikus terület. Alattuk Grocott (D), Gram (E) és PAS (F) festéssel is jól láthatók a telepek. (Méretszáv A 2mm; B,C 100 μ m; D,F 20 μ m) (93).

4.3. A MRONJ-os vizsgálat pozitív és negatív mintáinak aránya

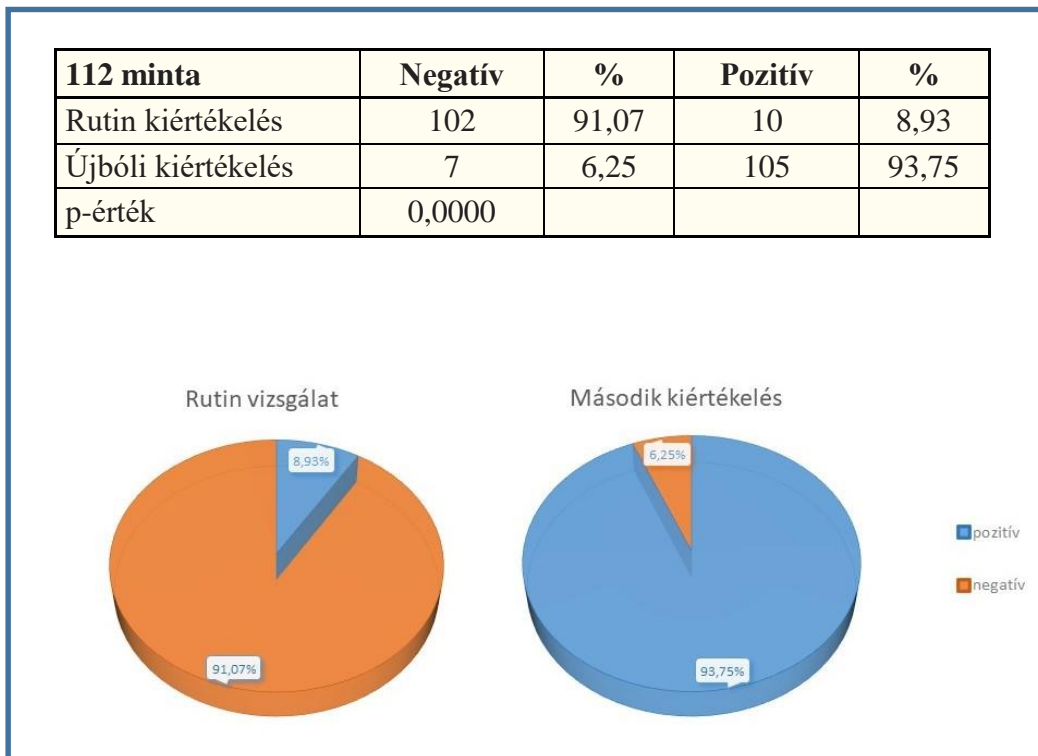
A vizsgálatba bevont 112 minta 85 beteghez tartozott. (12. ábra) A mintavétel utáni rutin eljárás eredményeképpen a vizsgálatba bevont 112 HE-nal festett mintából a hisztológiai vizsgálat során 102-ben (91,07%) nem találtak Actinomycest. A hármas (PAS, Gram és Grocott) festéssel végzett és kifejezetten az Actinomycesekre fókuszált újbóli kiértékelés eredményeképpen az eredetileg negatív 102 mintából 95 pozitívnak bizonyult, és csak 7 (6,25%) volt negatív. Mivel az eredeti vizsgálatban 10 (8,93%) esetben mutatták ki az Actinomyces telepek jelenlétét, és ennek a 10 esetnek mindegyikében igazolta az újbóli kiértékelés is ezt az eredményt, így végül 105 (93,75%) esetben bizonyosodott be a fertőzés. Az eredmény erősen szignifikáns volt ($p=0,0000$) (2. táblázat).



12. ábra

A rutin vizsgálat eredményének értékelése a második vizsgálat alapján: a rutin vizsgálat eredménye a 112 mintából 95 esetben hamis negatív eredményt adott.

2. táblázat. Actinomycesre pozitív és negatív minták arányának összehasonlítása a két kiértékelés során. Az eredeti kiértékelésnél a szövettani metszeteket HE-nal festették, és nem keresték az Actinomyces fertőzés jeleit. Az újbóli kiértékelés során az erre kiképzett patológus fókuszáltan, háromféleképpen, specifikusan festve értékelte ki a mintákat, melyeknek ennek eredményeképpen közel 94%-a pozitívnak bizonyult, míg az első, rutin kiértékelés során ez az érték nem egészen 9% volt (93).



4.4. Visszatérő MRONJ-os betegek aránya

Megvizsgáltuk a visszatérő betegek megoszlását tekintettel arra, hogy milyen indikáció miatt kapták az antireszorptív kezelést? Az oszteoporózis miatt kezelteknél ritkábban kellett újabb műtétet végezni, mint a daganatos csoportban. (3.táblázat). A 33 visszatérő beteg 91%-a a daganatos csoportból került ki.

3. táblázat. Oszteoporózis és daganatos háttérbetegség miatt antireszorptív terápiában részesített betegek megoszlása a visszatérő, többször műtöttek között. Az alapbetegségként oszteoporózis miatt kezelt betegeket ritkábban kellett újból műteni.

alapterbetegség	betegek száma	visszatérő betegek száma	visszatérő betegek aránya indikáción belül
oszteoporózis	11	3	27%
daganat	74	30	41%
összesen	85	33	39%

4.5. Mikrobiológiai eredmények

A mikrobiológiai tenyésztések eredményét kielemeztük azokban az esetekben, ahol azok elérhetőek voltak az adatbázis alapján. 39 esetből csak 2-ben (5,13%) mutatták ki az Actinomycest, és ezek a szövettani újbóli kiértékelés során is pozitívak lettek. A 39 mintából 2 minta volt negatív mind a mikrobiológiai, mind a hisztológiai vizsgálat alapján. A mikrobiológiai eredmények összehasonlítása a háromféle festéssel végzett újbóli kiértékeléssel magas specificitást és nagyon alacsony szenzitivitást eredményezett. A rutin mikrobiológiai vizsgálat negatív prediktív értéke 0,054 volt.

Az Actinomycesek izolálása céljából végzett mikrobiológiai vizsgálatok eredményessége alacsony, 10-20% között van az irodalmi adatok szerint, és ezt saját eredményeink is alátámasztották (56, 94).

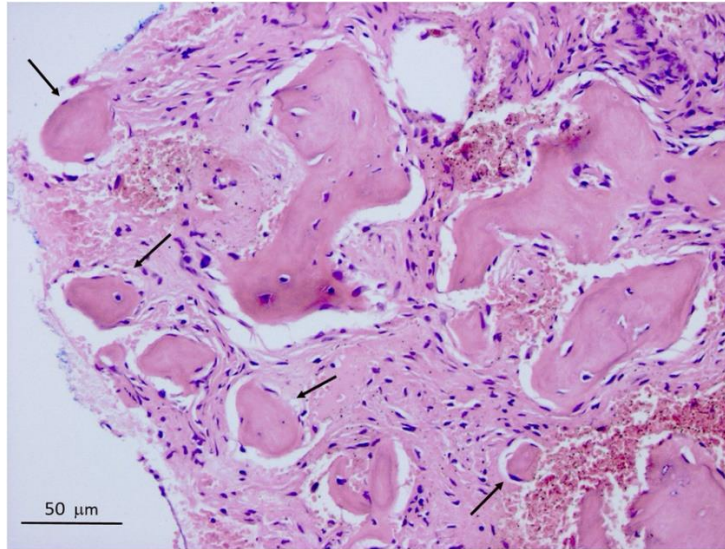
A két Actinomycesre pozitív kultúrából még Fusobaktérium, Prevotella, Eikenella és Enterobaktériumok is kitenyészttek, a többi 35, csak szövettanilag pozitív metszethez tartozó mikrobiológiai eredmények is hasonló összetételt mutattak a társbaktériumok szempontjából. (4. táblázat)

4. táblázat. A mintákból kitenyésztett baktériumok törzsek. Az előfordulás oszlopban látható, hogy az illető baktérium törzs hány mintából tenyésztett ki.

Baktérium törzs	előfordulás
Actinomyces odontolyticus	1
Acctinomyces meyeri	1
Fusobacterium nucleatum	10
Fusobacterium periodonticum	1
Prevotella orialis	3
Prevotella denticola	1
Prevotella nigrescens	5
Prevotella melaninogenica	2
Prevotella histicola	1
Prevotella buccae	2
Prevotella heparinolytica	1
Prevotella heparinolytica	1
Prevotella intermedia	1
Veilonella parvula	3
Veilonella atypica	3
Streptococcus salivarius	1
Streptococcus constellatus	4
Streptococcus oralis	1
Streptococcus anginosus	1
Streptococcus alfa-haemolizáló	1
Streptococcus mitis	1
Streptococcus parasanguinis	1
Parvimonas micra	5
Enterobacter cloacae	3
Enterococcus faecalis	1
Staphylococcus epidermidis	1
Staphylococcus aureus	1
Staphylococcus pasteurii	1
Staphylococcus hominis	1
Citrobacter freundii	1
Haemophylus parainfluenzae	1
Haemophylus haemolyticus	1
Klebsiella oxytoca	3
Klebsiella pneumoniae	4
Neisseria perflava	1
Eikenella corrodens	3
Pseudomonas aeruginosa	1
Propionibacterium granulosum	1
Propionibacterium acnes	1
Serratia marcescens	1
Strenotrophomonas maltophilia	1
Chryseobacterium gleum	1
Acidaminococcus intestini	1
Alloscardovia omnicolens	1
Dialister pneumosintes	2
Gemella morbillorum	1

4.6. COD eset eredményei

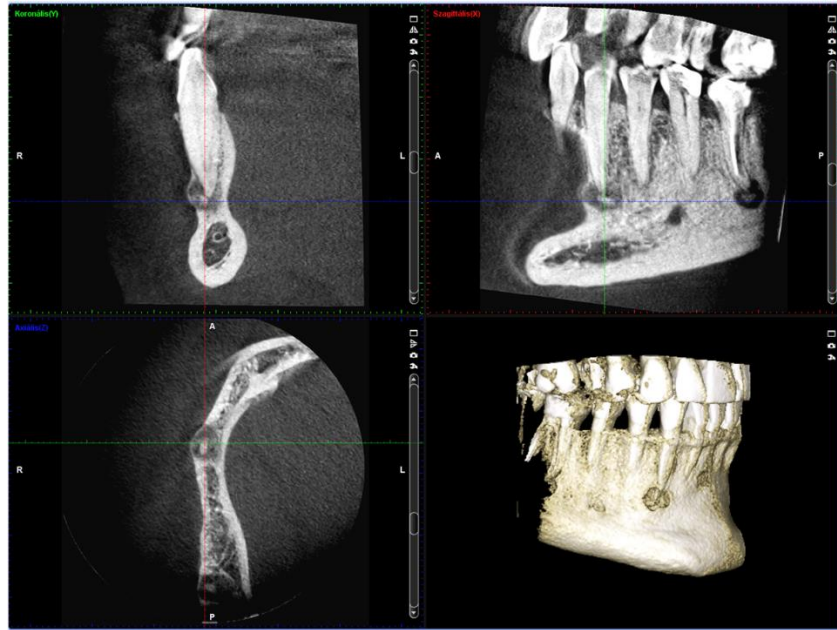
Az első beteg műtete során nyert minta szövettani vizsgálata COD-t igazolt. (13. ábra)



13. ábra

Acelluláris cementszerű képletek láthatók laza fibro-kollagénes környezetben (nyilak). A lamellás csontszerű képződmények nem mutatnak oszteoklasztos aktivitást. A szövettani diagnózis COD (HE x 400) (95).

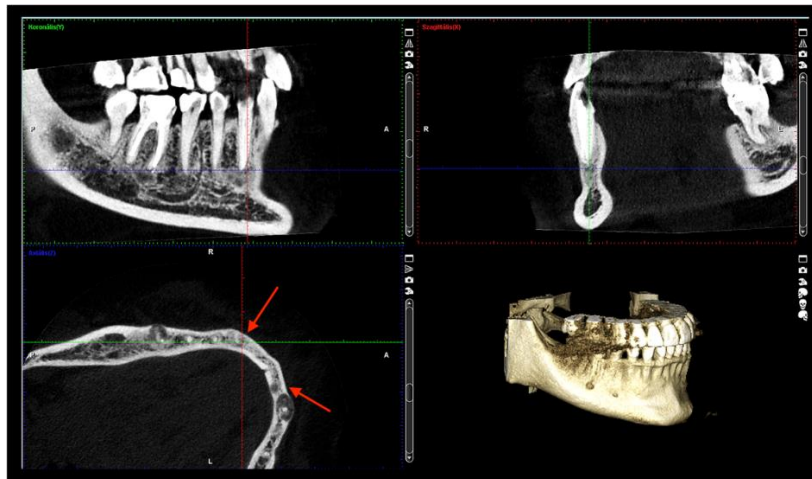
A CT felvétel megerősítette a panoráma képen (23. ábra) is látható, COD-ként diagnosztizált elváltozásokat. (14.ábra)



14. ábra

A 43-as fog körül kialakult elváltozás betejedt a kortikális csontba és elvékonyította azt (95).

18 hónappal a műtét után követésképpen CBCT felvételt készítettünk, amin jól látszott, hogy 43-as fog körül a periapicalis terület regenerálódott. (15. ábra)



15. ábra

A 43-as fognál az állcsont buccalis kortikális része regenerálódott, duzzanata megszűnt. A korábbi patológiás területet új csont tölti ki, amely lakunákat és szélesebb trabekulákat mutat (95).

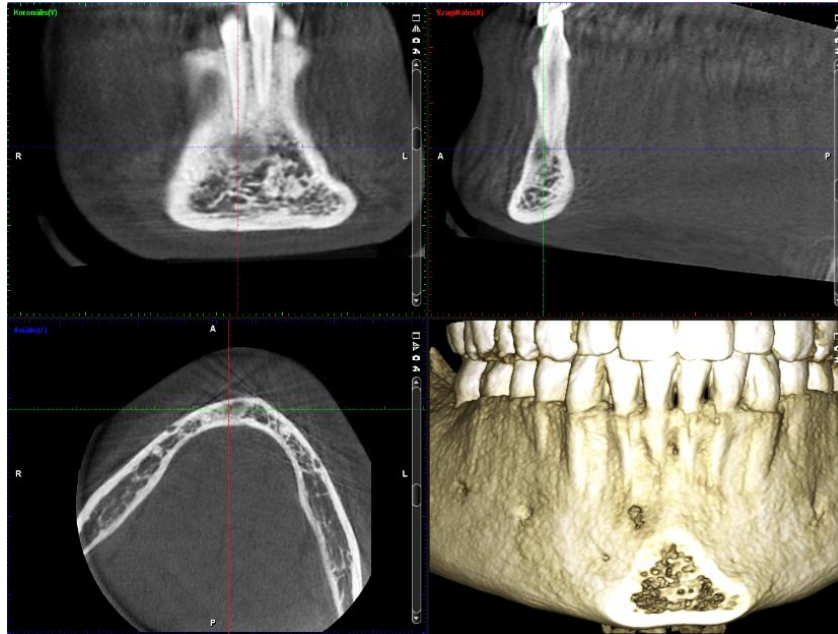
A családi halmozódás vizsgálatára behívtuk a beteg édesanyját, fiát és lányát. Az édesanya teljesen fogatlan volt, COD-re utaló jelet az állcsontokon nem lehetett látni, és szintén nem láttunk elváltozást a 13 éves fiú esetében sem. Ő rendszeresen járt a továbbiakban fogorvosi kezelésekre, a dolgozat írásáig COD nem alakult ki.

A beteg 19 éves lánya a vizsgálat időpontjában panaszmentes volt, de korábban többször érzett a mandibula jobb oldalán, néha a fülébe is sugárzó fájdalmat. Fogászati okot a fájdalom indokaként nem találtak, és az idővel fokozatosan meg is szűnt. Az elvégzett panoráma felvétel és az annak eredménye alapján rendelt CBCT vizsgálat a 42-es fog periapicalis területén a kortikális csontszövetbe is betérjedő radiolucens elváltozást mutatott. A fog vitális volt. A fertőzés veszélye miatt és mert a betegnek panasza nem volt, biopsziát nem vettünk, a radiológiai eredmények alapján fokális COD-t állapítottunk meg. (16, 17. ábra) Itt érdemes kiemelni, hogy a diagnózishoz az vezetett, hogy kifejezetten kerestük a COD jelenlétét, egyébként a panoráma felvétel alapján valószínűleg rejtve maradt volna. Ez a tény is arra utal, hogy bár ritka betegségként írják le, talán gyakoribb, csak sok a diagnosztizálatlan eset.



16. ábra

Radiolucens elváltozás a mandibulában a 42-es fog gyökércsúcsa körül (95).



17. ábra

A 2. beteg CBCT felvételén a kortikálisba is betejedő radiolucens elváltozás látható (95).

5. Megbeszélés

5.1. Az állcsontok gyógyszer okozta nekrozisának (MRONJ) vizsgálata

5.1.1. A MRONJ kialakulásának okai

A MRONJ az életet nem veszélyeztető, de az életminőséget jelentősen rontó, nehezen kezelhető, recidívára hajlamos betegség. Végleges gyógyulás a jelenlegi terápiákkal csak a betegek egy részénél érhető el, ezt saját vizsgálatunk is alátámasztotta. Kialakulásának pontos oka nem tisztázott, multikauzális betegség, melyben vezető szerepet játszik a megváltozott csont remodelling, a szisztémás és lokális immunvédekezés romlása, fertőzés, a csökkent vérellátás, trauma, a betegnél fennálló egyéb betegségek (diabetesz, veseelégtelenség), valamint az alapbetegségre alkalmazott terápiák (sugárterápia, szteroid kezelés, ösztrogén inhibitorok) (39, 40, 46).

Az esetek döntő részében a csontot borító nyálkahártya integritásának sérülése után kezdődik a folyamat, és ahol ez közvetlenül nem is mutatható ki, ott is felmerül a mikrotrauma lehetősége. Az állcsontok fokozottan hajlamosak fertőzésekre, mivel a csont a szervezetben egyedülálló módon, normális körülmények között is kapcsolatba kerülhet a szájflórával a parodontiumon keresztül. Nyílt csontseb alakul ki fogeltávolítás és más szájsebészeti beavatkozás kapcsán, miközben sterilitás nem biztosítható (27, 59, 96).

A MRONJ patofiziológiájáról a legismertebb elmélet az, hogy az állcsontokban az átépülés intenzívebb, mint a csontváz egyéb részein, ezért a remodelling gátlása révén a hatás is itt a nagyobb, és könnyebben alakul ki nekrozis. Ennek az elméletnek ellentmond azonban, hogy a maxilla forgalma intenzívebb, mint a mandibuláé, mégis, a MRONJ kialakulása 2x gyakrabban fordul elő ez utóbbiban, valamint annak a csontszcintigráfias vizsgálatnak az eredménye is, amely az állcsontok átépülésének gátlását vizsgálta biszfoszfonát terápia következtében, és nem talált jelentős csökkenést (97). Állatkísérletek azt mutatták, hogy a biszfoszfonátok nem kötődtek jobban a mandibulához, és nem is fejtettek ki ott nagyobb gátló hatást, mint a csontváz egyéb részein. Önmagában az oszteoklasztok hiánya vagy csökkent tevékenysége inkább oszteopetrózishoz, nem nekrozishoz vezetne, radiológiai vizsgálattal pedig inkább oszteoszklerózisra utaló jelek láthatók már a MRONJ 0. stádiumától kezdve (98). Az is feltűnő, hogy ismertek más, a csontforgalom csökkenésével járó kórképek is, mint például

a mellékpajzsmirigyek csökkent működése, de ezek mégsem járnak csontnekrózis kialakulásával (96). Másrészt az állcsontok nekrozisa, bár ritkán, de kialakulhat antireszorptív kezelés nélkül is, fertőzés, immunhiányos állapot, diabetesz vagy trauma következtében.

Mindezek alapján feltehető, hogy a csont turnover gátlása nem az egyetlen, és talán nem is a legfontosabb tényező, ami a MRONJ kialakulásához vezet (97).

Az okok közé sorolják, hogy a biszfoszfonát kezelés toxikus hatást fejt ki a szájüreg szöveteire is. Mivel – különösen a nitrogén tartalmú biszfoszfonátok – dózistól és időtől függően károsítják a sebgyógyulásban és fertőzés elleni védekezésben fontos szerepű fibroblasztokat, az orális hámsejteket és a keratinocytákat és csökkentik ezen sejtek proliferációját, megkönnyítik így fertőzés kialakulását. Megjegyzendő, hogy egy vizsgálat eredménye szerint a zoledronsav a mandibula őssejtjein kívül a pulpa, a periodontalis ligamentum és a csontvelő őssejtjeinek ciklusát is gátolta, csökkentve a sejtek differenciációját és a sebgyógyulást, az endotelsejtek gátlásán keresztül pedig az érépződést (99, 100).

A biszfoszfonátok gátolják dózis- és időfüggően a makrofágok kötődését és növelik a sejthalált, ilyen módon is fokozva a lokális immunhiányt (37). Kortikoszteroidok együttes alkalmazása és a D vitamin hiánya további rizikó faktort jelent (14).

5.1.2. A bakteriális biofilm kialakulása és szerepe

A szerzők döntő többsége egyetért abban, hogy a MRONJ-hoz vezető út legfontosabb tényezője az állcsontokat érő fertőzés, melyhez a talajt a fenti faktorok, azaz a sebgyógyulás, az immunvédekezés és az érépződés gátlása, valamint a baktériumok fokozott tapadási képessége a biszfoszfonáttal bevont csontfelszínhez, és a folyamatban szerepet játszó egyes fajok biofilm alkotó képessége teremti meg (37).

Biofilmnek egy felülethez kötődő, kialakult szerkezetű mikroba populációt nevezünk. A résztvevő törzsek egymással jelző molekulákon keresztül, és esetenként génátvitellel kommunikálnak, fajon belül és fajon kívül is. Mivel a szomszédos sejtek szinergista hatásúak lehetnek, ezért lehetséges, hogy kevésbé érzékenyként viselkednek az antibiotikumokkal szemben, mint azt genetikailag várhatnánk, képessé válnak ugyanis a másik törzs által termelt semlegesítő enzimekkel hatástalanítani azt. A folyamat neve,

amiben a baktériumok kiválasztják, érzékelik és szállítják a jelzőmolekulákat, kvórum-érzékelő (quorum-sensing, QS) rendszer. A QS rendszerek szabályozzák az extracelluláris mátrix termelését, a baktériumok felülethez történő kötődését, a felületaktív anyagok kiválasztását, a környezet kialakítását, és még sok egyéb tényezőt (101).

A sejtek közötti átviteli mechanizmusok egyik formája oligopeptideken keresztül megy végbe. Ez a jel rendkívül specifikus, és elsősorban a Gram-pozitív baktériumok használják.

A második jelátviteli rendszer elsősorban a Gram-negatív baktériumokra jellemző, a kommunikáció a homoszerin-lakton (AHL) rendszeren fut, és specificitása mérsékelt.

A harmadik sejt-sejt jelátviteli rendszer a LuxS/ autoinducer 2 (AI-2) vonal, mely nem specifikus, és nem tud precíz információkat közvetíteni. Az AI-2 egy olyan jelátvivő molekula, amely sok Gram-pozitív és Gram negatív baktériumban megtalálható, és kimutatták, hogy pl. a *Prevotella gingivalis* detektálni tudja az *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* által kibocsátott AI-2-t, lehetővé téve így a biofilmen belül a fajok közötti kommunikációt. Az AI-2, melyet például a Streptococcusok is kiválasztanak, szerepet kap a baktériumok metabolizmusában és jelentős génexpressziós hatása van egészen kis koncentrációban is. Fontos szerepet kap a Streptococcusok és Actinomycesek mutualista társulása során. A baktériumok közötti jelátviteli rendszer jelentősen befolyásolja a baktériumok virulenciáját, amint ez az Actinomycesek esetében is tapasztalható - jelentős például a különbség az Actinomyces planktoni illetve telepes formái között az antibiotikum érzékenység szempontjából.

A fogakon kialakuló biofilmet a pelliculához tapadó Streptococcusok, Actinomycesek (*A. oris*, *A. naeslundii*) és néhány egyéb baktérium törzs kezdi el kialakítani, megfelelő kötőhelyet létrehozva további fajok számára, majd Veillonellákkal, Fusobaktériumokkal, Prevotellákkal és más törzsekkel együtt növekednek. Ahogy a biofilm komplexitása nő, úgy alakulnak ki benne mikrokörnyezetek. Például a *Streptococcus viridans* laktátot termel, ami az *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* és a *Veillonella atypica* számára felhasználható az energiatermeléshez. Az *Actinomyces oris* a Streptococcus által a környezetbe juttatott H₂O₂ termelését érzékelve egy katalázt kezd termelni, ami kötődik a humán szérumfehérjéhez csökkentve annak hatékonyságát, védelmet biztosítva így számára (102).

5.1.3. Az Actinomycesek szerepének értékelése a MRONJ klinikai képében

Gyökérkezelés kapcsán a gyökércsatornában és a gyökércsúcs körül is kialakulhat bakteriális biofilm, aminek egyik összetevőjeként az Actinomyceseket és Propionibaktériumokat azonosították. Az Actinomycesek jelen voltak a vizsgált esetek mintegy egyharmadában az elsődleges és a másodlagos intraradikuláris fertőzésekben, és forrásai voltak számos állcsont fertőzésnek még megfelelő gyökértömés készítése esetén is. Így a fog körüli gyulladások kiindulópontjai lehetnek MRONJ kialakulásának, amint az a gyakorlatból ismert is (76, 103, 104) Esteves és társai periapikális gyulladásokból származó mintákat vizsgáltak HE, PAS, Gram és Grocott festéssel, és 218 mintából 64-ben találtak Actinomyces telepeket. 7 esetben tünetekkel járó aktinomikózis alakult ki az állcsontban, és ezekben az esetekben a konzervatív terápia minden alkalommal sikertelen volt a 12 hónap követés alatt, a fogakat végül el kellett távolítani (105).

Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a nagyon ritkának tartott Actinomyces fertőzés az állcsontokban talán sokkal gyakrabban fordul el, mint eddig gondoltuk.

A szakirodalmat tanulmányozva feltűnik, hogy míg a szerzők egy csoportja jelentős tényezőként tekint a MRONJ patogenezisében az Actinomycesekre, addig mások, beleértve egy 2021-es umbrella review-t is, amely 25 szisztematikus review-t dolgoz fel (106), meg sem említik előfordulását, és az okokat máshol keresik.

Azokban a publikációkban, ahol ezek a kórokozók említésre kerülnek, szintén nagy az eltérés gyakoriságuknak, a MRONJ kialakulásában és lefolyásában általuk játszott szerepüknek és a csontba történő bejutásuk módjának megítélésében.

Az Actinomyceseknek a MRONJ kapcsán történt észlelése nagyon eltér egymástól, 100%-tól 0%-ig terjedőnek találták a különböző vizsgálatokban (46).

Munkánkban azokat az okokat kerestük, amelyek ennyire eltérő értékekhez vezetnek. Vizsgálatunkat annak a kérdésnek a tisztázására végeztük, hogy a szövettani eredményeken belül a pozitív diagnózisok arányának mennyire meghatározója a mikrobiológiai és szövettani eljárások helyes megválasztása, a vizsgálatot végző patológus fókuszált figyelme a kórokozó esetleges jelenlétére és információkkal történő megfelelő ellátása?

5.1.4. Az Actinomyces telepek előfordulása a betegek mintáiban

Tudomásunk szerint mostanáig ilyen vizsgálatot nem végeztek, amelyben újra megfestették és kiértékeltek volna az egyszer már vizsgált MRONJ-os betegektől származó mintákat, és az eredményeket azután összehasonlították volna a korábbi diagnózissal.

Egy 10 éves periódusban MRONJ diagnózissal beérkező összes, a nem megfelelő kizárása után szám szerint 112 szövettani mintát újból kiértékeltek azzal a céllal, hogy megvizsgáljuk, milyen arányban mutatható ki bennük Actinomyces, és utána összehasonlítottuk a kapott eredményt az első, a beérkezéskor rutinszerűen, különböző patológusok által felállított diagnózissal. Valamennyi beteg az AAOMS által kialakított beosztás szerint a 2. és 3., azaz előrehaladott stádiumba tartozott.

Az első alkalommal a beküldő dokumentumokban az orvosok MRONJ-ra kérdeztek rá, illetve a patológusok mindig keresték rosszindulatú betegség előfordulásának jeleit is, és a diagnózisban ennek eredményére többnyire kitértek. Aktinomikózisra a beküldő orvosok nem kérdeztek rá, és a patológusok nem keresték fókuszáltan, szemben az újbóli kiértékeléssel, aminek célja éppen ennek a fertőzésnek a kimutatása volt. Ezt a vizsgálatot erre tréningezett patológus végezte a baktérium kimutatására elfogadott háromféle, a módszer fejezetben részletezett festéssel.

Az így kapott eredmény 93,75%-ban igazolt Actinomyces fertőzést szemben a rutin vizsgálatban kapott 8,93%-kal, (2. táblázat) és ezt alátámasztotta a majdnem teljes egyezést mutató, másfél évvel később, vakon elvégzett intraobszerver analízis is.

Elmondhatjuk tehát, hogy vizsgálatunk azon tanulmányok megállapítását igazolja, amelyekben nagyon magas, 90-100%-os gyakorisággal találták meg az Actinomyces fertőzés bizonyítékait (46).

5.1.5. A patológusok fókuszának befolyása az eredményre

Vizsgálatunk járulékos eredményeképpen a Semmelweis Egyetem 1. számú Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetébe 2019 és 2021 között a MRONJ miatt műtött betegek

szövetteni metszeteinek rutin kiértékelése alapján szignifikánsan megnőtt a pozitív diagnózisok száma, melyet több esetben a validált 3 féle festéssel is igazoltak. (5. táblázat)

5. táblázat. 2019 és 2021 között MRONJ miatt műtött betegek a beküldéskor rutinszerűen kielemezett mintáinak eredményei.

vizsgálat eredménye	betegek száma
Actinomycest kimutattak a mintából	32
Actinomycest nem találtak a mintában	5
Actinomyces fertőzést nem említik	6
összesen	43

A vizsgált 43 mintából a korábbi időszakokkal nagyrészt megegyező patológus gárda a rutin vizsgálat során a 43 mintából 32-t értékelt pozitívnak, ez 74,4%-os találatot jelent a korábbi 8,93%-kal szemben, ami ugyan még mindig elmarad az általunk talált 93,75%-hoz képest, de így is jelentős előrelépést jelent. Figyelemre méltó változás az is, hogy az 5 negatív eredménynél is keresték az Actinomyces fertőzés jeleit, így ezek valódi negatívként értékelhetők, és csak 6 olyan eset volt, ahol nem tesznek a baktériumról említést, vagyis nem egyértelmű, hogy negatív leletekről van-e szó, vagy nem nézték, hogy a baktérium jelen van-e? (5. táblázat) Tehát vizsgálatunk eredményének a patológusok általi megismerése azt eredményezte, hogy a továbbiakban külön figyelmet fordítottak az Actinomyces fertőzés igazolására, ami önmagában több, mint nyolcszorosára növelte a találatok számát.

Ez a változás igazolja azt a megfigyelést, hogy a patológus megfelelő fókusza alapvetően befolyásolhatja a kapott diagnózist.

Eredményeink alátámasztották azt a feltételezésünket, hogy az irodalomban fellelhető adatok közötti szignifikáns eltérések háttérben metodológiai problémák húzódnak meg. A csak HE festés alkalmazása és az azt kiértékelő patológus nem megfelelő tájékoztatása véletlenszerűvé teszi a kórokozó megtalálását a szövettani metszetben.

Feltehető, hogy azon szerzőknél is jelentősen nőne a pozitív diagnózisok száma, akik alacsony gyakoriságot találtak, amennyiben újra elvégeznék a vizsgálatot az általunk alkalmazott paraméterek alkalmazásával.

Az Actinomycesek lehetséges szerepe a MRONJ patogenezisében és klinikumában nem eldöntött kérdés (27, 44, 103, 104, 107). Vannak, akik szerint oki tényező, mások szerint a kimutatott baktériumok csak besodródtak, és sokan nem veszik számba a MRONJ lehetséges okai között (108). A besodródásos elméletet cáfolta a vizsgálat, amelyet Store végzett az állcsontokat is ért sugárterápia következtében kialakult oszteoradionekrózis kapcsán. A mintákat pontosan meghatározott helyről, steril eszközzel, a mandibula teljes keresztmetszetét tartalmazóan vette mucoperiosteummal fedetten, így valószínűtlen volt, hogy a valamennyi mintából, pontosabban a csontszövetből kimutatott Actinomyces baktériumok kontamináció révén kerültek volna be (104).

5.1.6. A MRONJ és az aktinomikózis kapcsolatának elemzése

Egyre több szerző veti fel a hisztológiai vizsgálattal talált magas gyakoriság alapján, hogy az Actinomyces fertőzés meghatározó lehet a MRONJ patogenezisében (13, 46, 47, 72, 103, 107). Russmueller például 89%-os előfordulást talált a minták elemzésével, és úgy gondolja, hogy az Actinomycesek szerepe meghatározó, és ennek a szerepnek a megértése megváltoztathatja a MRONJ-ről alkotott ismereteinket. Cerrato egy 2020-ban közzétett szisztematikus review-ban arra a következtetésre jutott, hogy a MRONJ-nak és az Actinomycesek által okozott oszteomielitisznek közös lehet az eredete, kiemelve azt, hogy a korábban közölt riportok egy részében az alacsony prevalencia metodológiai problémával függhet össze (46, 72). De Ceulaer sokat idézett cikke ennél tovább megy, azt a következtetést vonja le elemzéséből, hogy a BRONJ nem más, mint az állcsontok Actinomyces okozta oszteomielitise.

Hansen fordítva közelítette meg a kérdést, azokat a betegeket válogatta ki az adatbázisukból, akiket szövettanilag igazoltan az állcsontok aktinomikózisával diagnosztizáltak. A betegek kórtörténetét kielemezve azt találta, hogy 58,7%-nak BRONJ, míg 35,6%-nak ORNJ volt a háttérben, és csak 6,7% esetében nem találtak oszteoporózisra, tumoros betegségre kapott antireszorptív vagy sugárkezelést. Ez azt

jelenti, hogy az állcsontok aktinomikózisának háttérében döntő arányban MRONJ vagy pedig ORNJ állt (109).

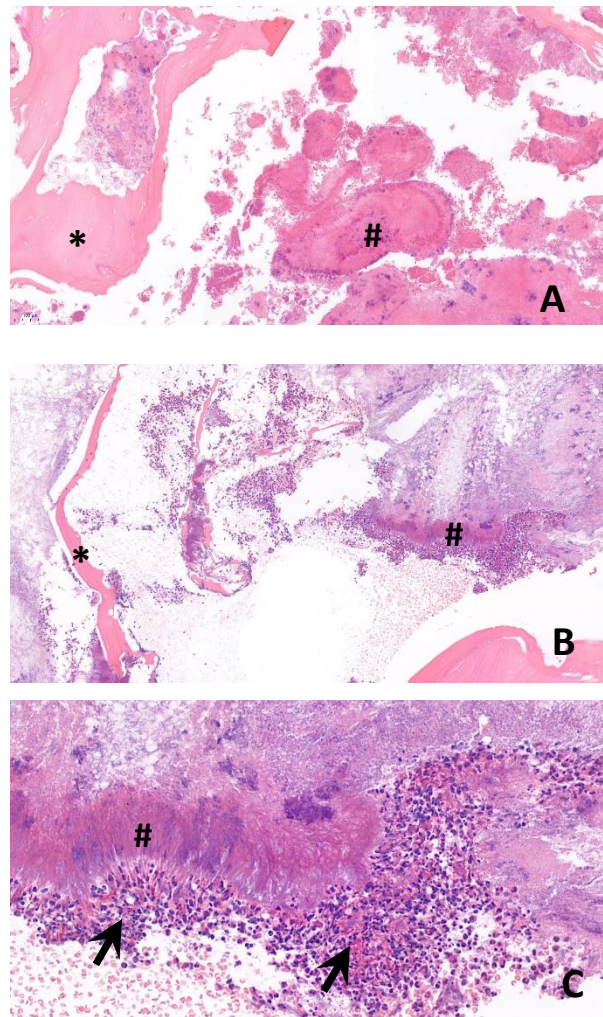
Radiológiai jelek alapján arra lehet következtetni, hogy a nekrozishoz vezető elváltozások már korai stádiumban, és tünetmentesen kialakulnak a csontban (84). Ez az állapot sokáig fennmaradhat, és akkor válik tünetessé, ha valamilyen módon fertőzés jut el az érintett területhez. Az általunk vizsgált olyan szövettani metszetek esetében, ahol élő és nekrotikus terület is látható volt, azt tapasztaltuk, hogy a viabilis területen gyulladáso reakció alakult ki, Actinomyces telepek azonban nem, ezeket csak a már elhalt szövetrészekben lehetett megtalálni. Hasonló eredményre jutott Zirk is, aki az elhalt szövetek eltávolítása után célzott mintát vett a nekrotikus csontból és a lágyszövetekből, és azt találta, hogy az egészséges csonttal szomszédos területeken kevesebb Actinomyces mutatható ki, ezek elsősorban a nekrotikus csontban és a submucosus területeken találhatók.

Mindezen megfigyelések alapján úgy gondoljuk, hogy az Actinomyces fertőzés nem kiváltó oka az állcsont nekrozisnak, később fertőzi meg a baktérium a csont védekezésre képtelen, elhalt részét. Ott létrejönnek az Actinomyces telepek a társbaktériumokkal, és kialakul a MRONJ 2. és 3. stádiuma. Összehasonlítva a MRONJ ezen stádiumát az állcsontok aktinomikózisával, nagyon sok hasonlóságot találunk. (6. táblázat)

6. táblázat. Az állcsontok aktinomikózisa és a MRONJ főbb jellemzőinek összehasonlítása

	Állcsont aktinomikózisa	MRONJ
rizikó tényezők	Nyálkahártya sérülés, fertőzött fog, gyökérkezelés, krónikus parodontitisz, lokális vagy szisztémás immunhiány (56)	Nyálkahártya sérülés, fertőzött fog, gyökérkezelés, krónikus parodontitisz, lokális vagy szisztémás immunhiány (14)
előfordulás	Gyakrabban fordul elő a mandibulában (110).	Gyakrabban fordul elő a mandibulában (111).
klinikai kép	Krónikus, perzisztáló, purulens, tömött tapintatú, lokalizált folyamat, amely az érintett szövetek nekrozisához vezet. Gyakran alakul ki intra- vagy extraorális fisztula. Az anatómiai határokat nem tartja tiszteletben. Hajlamos recidivára (94)	Krónikus, perzisztáló, <i>sokszor</i> purulens, tömött tapintatú, lokalizált folyamat, amely az állcsontok nekrozisához vezet. Intra- vagy extraorális fisztula alakul ki. Az esetek egy részében az anatómiai határokat nem tartja tiszteletben. Hajlamos recidivára (14).
hisztológia	Az érintett szövetekben hisztológiai vizsgálattal kimutathatók az Actinomyces telepek, amelyeket általában gyulladáshoz vezető udvar vesz körül (73).	Az érintett szövetekben hisztológiai vizsgálattal kimutathatók az Actinomyces telepek, <i>amelyek körül gyenge vagy semmilyen gyulladáshoz vezető reakció sem látható</i> (11).
mikrobiológia	Aerob és anaerob társbaktériumok tenyésztethetők ki a lézióból (69).	Aerob és anaerob társbaktériumok tenyésztethetők ki a lézióból (112)
kezelés	Kombinált: sebészi és antibiotikum 6-12 hónapon keresztül, magas nyomású oxigén kezelés (113)	Kombinált: sebészi és antibiotikum 6-12 hónapon keresztül, magas nyomású oxigén kezelés, <i>lágylézis, lokális növekedési faktor</i> (14)
radiológia	oszteolitikus és oszteoszklerotikus területek (66)	oszteolitikus és oszteoszklerotikus területek (98)

Összevetve MRONJ-os beteg szövettani mintáját Actinomyces okozta oszteomielitisz képeivel, különbséget csak a gyulladás mértékében látunk (18. ábra). Ez megmagyarázható azzal, hogy míg a MRONJ esetében a fertőzés a már sérült, immunvédekezésre kevésbé vagy nem képes csontot éri, addig az aktinomikózis esetén élő csontszövet fertőződik meg, mely reagálni tud a fertőzésre.



18. ábra

A MRONJ és a mandibula aktinomikózisának szövettani megjelenése. (A) MRONJ minta szöveti képe, nekrotikus csontgerendákkal (*) és jellegzetes Actinomyces tőkékkel (#), HE-nal festett metszeten. Mandibula aktinomikózis szöveti képe, HE-nal festett metszeten. (B) A nekrotikus csontgerendák (*) és jellegzetes Actinomyces tőkék (#) mellett kifejezettebb neutrophil granulocytás infiltrátum (C, nyíl) is megfigyelhető (Méretszáv: 80 μ m). (saját forrás)

Állatkísérletben az Actinomyces israelii szuszpenziójában lévő sejteket gyorsan fagocitálták a gazdatest polimorfonukleáris leukocitái in vitro körülmények között. In vivo azonban a baktériumok száma növekedni kezdett, jellegzetes, elágazó, filamentózus telepet képeztek, amely extracelluláris matrixba volt ágyazva, és hatékonyan megvédte a

baktériumokat a fagocitózistól, valamint fenntartotta a granulom belsejében az anerob körülményeket. Tehát az *A. israelii* patogenitását annak a képességének is köszönheti, hogy képes telepeket képezni, és fordítva, a telepek létrejötte patogén baktériumok jelenlétére utal (114). Ez tehát ellentmond annak az elképzelésnek, hogy a kimutatott *Actinomyces* baktériumok csak besodródtak, de kóroki szerepük ne lenne.

Mindezek alapján úgy gondoljuk, hogy függetlenül attól, hogy hogyan kerültek be az *Actinomyces*ek a nekrotikus csontoz, illetve, hogy volt-e részük a MRONJ kialakulásában, a betegség további progressziójában és a kezeléseket utáni visszaesések gyakoriságában szerepet játszhatnak. Mivel a MRONJ előrehaladott stádiumainak tünettana, lefolyása, terápiára adott válasza nagyrészt megegyezik az aktinomikóziséval, elképzelhető, hogy ekkor már valójában a nekrozis talaján kifejlődött állsont aktinomikózissal állunk szemben (107).

5.1.7. Mikrobiológiai eredmények értékelése

Bár a tapasztalatok szerint a tenyésztés nem alkalmas eljárás az *Actinomyces*ek kimutatására, de sok vizsgálatban mégis csak mikrobiológiai tenyésztést végeztek a kivett nekrotikus csontszövetből, és ezekben mindig alacsony gyakorisággal sikerült az baktériumot kimutatni. Sokan így azt a következtést vonták le, hogy a baktériumnak nincs érdemleges szerepe a MRONJ-ban.

A PCR teszt a tenyésztéssel szemben érzékeny, specifikus módszer, nem szükséges hozzá anaerob körülmények megteremtése, gyors és alkalmas az egyes *Actinomyces* fajok elkülönítésére. Egy vizsgálatban összehasonlították a PCR technika és a tenyésztés eredményességét, és míg a tenyésztéssel egyetlen pozitív eredményt sem kaptak a 200 mintából, addig a PCR 8 esetben pozitív volt (10). A jövőben érdemes lenne megfontolni, hogy az *Actinomyces*ek kimutatására ezt a módszert használjuk a tenyésztés helyett MRONJ esetében.

Az álnegatív eredmény több tényezővel is magyarázható, a nem megfelelő helyről vett mintától a nem megfelelő transzport közegbe történő leoltáson át a nem anaerob környezetben történő vagy nem elég hosszú (csontfertőzés esetében ez 3 hét) inkubálásig. Ugyancsak jelentősen rontja az eredményt, hogy a MRONJ miatt műtött betegeknél már a műtét előtt elkezdik az antibiotikum terápiát – (amint ez a vizsgálatunkban szereplő

betegség esetében is történt), és ez az aktinomikózist lefolyását ugyan nem befolyásolja, de a baktérium kimutathatóságát csökkenti a vett mintából (115). A tenyésztéshez véres agar vagy agy-szív táptalajt használnak, és 5%-os CO₂ atmoszférára és 37C^o-os hőmérsékletre van szükség. Figyelembe kell venni a társbaktériumokat is, mint például Staphylococcusokat, Streptococcusokat, melyek a tenyésztés során túlnőhetnek az Actinomyceseket, hamis negatív eredményhez vezetve (74, 76).

Fontos tényező a mikrobiológus pontos információval történő ellátása és a vizsgálat irányának kijelölése a kísérő dokumentumban, ami szintén nem mindig történik meg hiánytalanul.

Annak igazolására, hogy a mikrobiológiai eredmény gyakran akkor sem pozitív, amikor a szövettani vizsgálat kimutatja az Actinomyces fertőzést, összehasonlítottuk a szövettani mintákhoz tartozó mikrobiológiai eredményeket azokban az esetekben, ahol ezek rendelkezésünkre álltak. Ez 39 esetben volt lehetséges, és mindössze kétféleképpen sikerült kitenyészteni Actinomyceset, és ezt a két esetet alátámasztotta a hisztológia is. Ez 5,13%-os találatot jelent, szemben a hisztológiával kapott 93,75%-kal. A kimutatott egyéb baktérium törzsek Prevotellák, Veillonellák, Eikenellák, Fusobacteriumok, Staphylococcusok, Streptococcusok, Klebsiellák voltak, melyek megfelelnek az aktinomikózisos beteg mintájának vizsgálatok leggyakrabban kimutatott társbaktériumoknak.

Ez az eredmény igazolja azt az ismert tényt, hogy a tenyésztés nem alkalmas módszer az aktinomikózis kimutatására (a pozitív eredmény azonban diagnosztikus értékű), és az így kapott eredményeket kritikával kell kezelni. A modern, például PCR, génexpressziós vizsgálatok mellett végzett szövettani vizsgálat a megfelelő eljárás a diagnózis felállítására.

5.1.8. Megelőzés

A rizikó szempontjából a legfontosabb meghatározó az, hogy a beteg malignus betegség vagy oszteoporózis miatt kapja-e a kezelést, illetve, hogy milyen régen? Az általunk vizsgált 85 eset is azt támasztja alá, hogy magasabb rizikóval elsősorban daganatos háttérbetegség esetén kell számolni, a visszatérők 91%-a közülük került ki. (3. táblázat)

Mindkét csoportnál fontos a beteg figyelmét a kockázatokra felhívni, és elérni a lehető legjobb szájhigiéniét. Nem malignus betegséggel a háttérben a fogászati operációs terv megváltoztatására nincs szükség, de nagy figyelmet kell fordítani a sebellátásra. Javasolt a napi többszöri klórhexidines szájoöblítés, amit a beavatkozás előtt 2-3 héttel már érdemes elkezdni (14).

Malignus betegséggel a háttérben lehetőleg kerülni kell a sebészeti beavatkozásokat, fogeltávolítás helyett megfontolandók a gyökérmegtartó technikák. Gyökérkezelésnél nagy figyelemmel kell lenni a gyökércsatorna folyamatos fertőtlenítésére és az apex megóvására. Implantátum készítése kontraindikált (14).

Magyarországon a Magyar Orvostudományi Társaságok Szövetségének ajánlása szerint invazív kezelés esetén az alapbetegségre való tekintet nélkül antibiotikum védelemben kell a rizikó betegeket részesíteni, amit a beavatkozás előtt 1-2 nappal meg kell kezdeni, és legalább a seb záródásáig folytatni kell. Elsőként amoxicillin-klavulánsavat kell választani, amennyiben a beteg nem allergiás a penicillinre, naponta 2x1g adagban, per os. Penicillin allergia esetén klindamicin választható, napi 4x300mg adagban (116).

Biszfoszfonátok esetében a hatóanyag nagyon hosszú felezési ideje miatt nincs értelme a kezelés felfüggesztésének. Mivel nincsenek arra egyértelmű bizonyítékok, hogy a „drug holiday”-nek lenne rizikó csökkentő hatása a MRONJ szempontjából, ez kérdéses a többi gyógyszercsoport esetében is, figyelembe véve az alapbetegségből eredő, a gyógyszer leállítása miatt megnövekvő kockázatot (15).

5.1.9. Terápia

Nem csak a MRONJ kialakulásához vezető, a lefolyást és a prognózist befolyásoló tényezők megítélésében hiányzik a konszenzus a szakirodalomban, de ennek következtében nincsenek egységes terápiás irányelvek sem.

A MRONJ patogenezisével, diagnosztikájával, kezelésével kapcsolatos kérdésekben a nemzetközileg alapkőnek tekintett, AAOMS irányelv 2022-es frissítése nagy hangsúlyt helyez a sebészi kezelés részletes ajánlására, de a konzervatív, antibiotikummal végzett kezeléstről csak nagyon kevés szót ejt, és nem vonja le az arra vonatkozó következtetést, hogy az antibiotikus terápia típusának és hosszának megválasztásakor figyelembe kellene venni a nekrotikus csontban jelenlévő Actinomyces telepeket, illetve a vegyes

baktériumflóra által felépített biofilmet. Valójában az alkalmazandó antibiotikumok fajtáit csak felsorolja, dózisukra és alkalmazásuk időtartamára - összhangban a korábbi kiadásokkal - egyáltalán nem ad útmutatást. Javasolják az antibiotikus illetve antiseptikus hatású szájöblítők használatát a szisztémásan alkalmazott antibiotikumok mellett, felvetik a teriparatid adásának lehetőségét egyes esetekben, valamint lokális növekedési faktor, lágy lézer és hiperbarikus oxigén alkalmazását a sebészi kezelés kiegészítőjeként (14)(7. táblázat).

7. táblázat. Az AAOMS Task Force által a MRONJ stádiuma alapján kidolgozott kezelési ajánlás (15).

MRONJ stádium	Kezelési stratégia
rizikó beteg	Nincs szükség kezelésre, beteg motiválása
0. stádium	Fájdalom kontroll és antibiotikum szisztémásan alkalmazva
1. stádium	0. stádium + antibakteriális szájöblítés, követés negyedévenkénti időszakokban, biszfoszfonát kezelés indikációjának felülvizsgálata
2. stádium	1. stádium + sebészi kezelés
3. stádium	2. stádium + szükség esetén állcsont rezekció a hosszabb távú palliatív infekció- és fájdalom kontroll céljából

Az ezen elvek alapján ellátott betegeknél az elhúzódóan zajló betegség és a visszaesések aránya magas, saját vizsgálatunkban a 85 betegből a vizsgált időtartam alatt 33-at többször részesítettek sebészi kezelésben.

A célzott antibiotikus terápia megtervezésénél a nekrotikus csonton létrejött biofilmben résztvevő kórokozók megbetegítő képessége és terápiás válasza tekintetében a teljes közösséget kell figyelembe vennünk. Az új szekvenálási technikák egyre több lehetőséget nyújtanak a génextpresszió vizsgálatára, aminek révén a vegyes fajú mikroba közösségek tulajdonságai alapján lehet a megfelelő antibiotikumokat és azok alkalmazási idejét megválasztani (102).

Véleményünk szerint a MRONJ gyógyszeres terápiáját, amennyiben a szövettani lelet Actinomyces telepeket mutatott ki, érdemes az aktinomikózisra javasoltak szerint folytatni.

Az Actinomycesekre szerencsére nem jellemző hosszas kezelés után sem a kialakuló penicillin rezisztencia. Virulenciájukat azonban a biofilmben résztvevő társbaktériumokon kívül más tényezők is módosíthatják. Az általuk létrehozott telepeken belüli speciális körülmények, illetve az azokat körülvevő óriásmolekulákból álló fibrotikus védőfal nem csak a szervezet védekező mechanizmusaitól óvja meg őket, de a beta-laktamáz molekulák behatolását is nagyon megnehezíti és lelassítja (102, 117).

Az aktinomikózis kezelésére nem állnak rendelkezésre randomizált, kontrollált tanulmányok, ezért a kezelés kisebb vizsgálatok, esettanulmányok eredményein alapul. Az antibiotikum magasabb dózisára azért van szükség, hogy a baktérium környezetében el lehessen érni a terápiás koncentrációt.

Bár alapvetően penicillinre érzékenyek, de mégis hosszú, kezdetben lehetőleg parenterális terápiára van szükség az eredményesség eléréséhez. Az antibiotikumok kiválasztásánál figyelembe kell venni a társbaktériumok érzékenységét is, és esetenként ennek megfelelő kombinációt célszerű alkalmazni.

Javasolt antibiotikus terápiás séma aktinomikózis kezelésére, amit szükség szerint egy vagy több sebészi kezelés egészít ki (60):

Intravénás penicillin G (10-től 20 millió egységig naponta, 6 óránként adva). Választható alternatíva lehet ceftriaxon (1-2g naponta), ami járóbeteg esetében könnyebben adagolható. A kezdeti, parenterális terápiát 6 héten keresztül javasolt folytatni.

Ez a séma a súlyos szervi aktinomikózisok kezelésére javasolt, a szájüregi eseteknél – ezeket enyhébbnek minősítik – elegendő lehet az orális adagolás. Kezdetben 3-4 hétig amoxicillin-klavulánsav vagy ampicillin-szulbaktám, amit penicillin V-vel (2-4g naponta) 4 alkalomra elosztva javasolt folytatni, akár 9-12 hónapon keresztül, vagy, ha a beteg még nem gyógyult meg teljesen, tovább is. A kevésbé súlyos fertőzések, ahová a szájüregi fertőzések is tartoznak, átlagosan 4-6 hónapon keresztül igénylik az antibiotikumot. Amennyiben a beteg immunszupprimált, például kemoterápiában részesül, ez az időtartam jelentősen meghosszabbodhat. A kezelést a tünetek megszűnése után még 1-2 hónapig tanácsos folytatni. A V penicillin nagy előnye, hogy még az ilyen

hosszútávú alkalmazásánál is jelentősen kevesebb mellékhatás fordul elő a beta-laktamáz gátlóval kombinált készítményekhez képest. A másik javasolt lehetőség amoxicillin (1,5-3g) naponta, 3-4 adagra osztva.

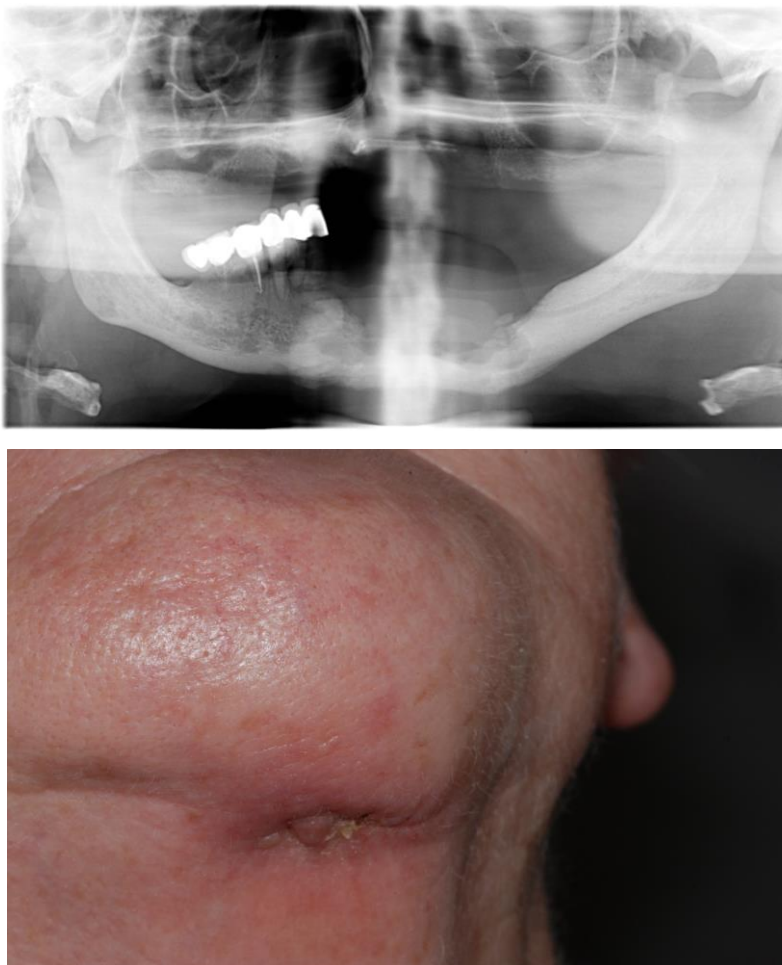
Penicillinre allergiás betegnél alternatíva lehet a már említett ceftriaxon, doxycyclin (100mg) 12 óránként, mint az enyhébbnek minősített, penicillinre allergiás esetekben elsőként választandó szer, továbbá erythromycin (2000 mg) naponta, 6 óránként adagolva, azithromycin, és carbapenemek. Ezeknél a gyógyszereknél a beteg rendszeres ellenőrzése kiemelten fontos az esetleges mellékhatások miatt.

Figyelni kell arra, hogy az Actinomycesek teljesen rezisztensek például metronidazolra, ceftazidimre, és természetesen az antifungális szerekre is. In vitro a clindamycin és a fluorokinolonok is mutatnak némi aktivitást az Actinomycesek ellen, de hatékonyságukra nincs bizonyíték.

A mikrobiológiai tenyésztés eredménye bár az Actinomycesek szempontjából nem mérvadó, de segít a társbaktériumok vonatkozásában a célzott antibiotikum terápia kidolgozásában. A kezelés hosszát a társbaktériumok esetében az aktuális mikrobiológiai eredmények és a klinikai tünetek szabják meg, de sokkal rövidebb, mint az Actinomycesek ellen folytatott. Azaz a kezelés idejének nagy része alatt alapesetben elég az orális V penicillin adagolása, ami a betegnek általában nem okoz mellékhatásokat. A recepteken fel kell tüntetni a speciális terápiára vonatkozó megjegyzést, különben visszautasítják a megfelelő mennyiségű gyógyszer kiadását a gyógyszerárban.

5.1.10. Esetbemutatás:

Az alapbetegségként emlődaganatban szenvedő beteget másfél éve fennálló MRONJ miatt többször műtötték az Arc-Állcsont-Szájsebészeti és Fogászati Klinikán (dr Szentpéteri Szófia), de a folyamat progrediált. A szövettan nagy mennyiségű Actinomyces telepet igazolt a műtéti mintából. A radiológiai kép alapján felmerült a mandibula rezekciója, amit a beteg elutasított (19. ábra). Így az utolsó szekvesztrektómia után kezdett 2 hét amoxicillin-klavulánsav kezelést lokális klórhexidines szájöblítés mellett napi 3 millió egység V penicillinnel folytattuk az onkológus orvos egyetértésével, amely terápia a dolgozat írása alatt is tart. A beteg a biszfoszfonát kezelést daganatos betegségének csontáttétei miatt folyamatosan, a kemoterápiát pedig időszakosan kapja.



19. ábra

A submandibularis területen folyamatosan váladékozó extraorális sipoly látható, az állcsont duzzadt, a bőr gyulladt. (saját forrás)

A két hónap után végzett kontrollnál az állcsonton lévő deszkakemény elváltozás puhább tapintatú lett, az extraorális sipoly bezárult, a gyulladás és a panaszok csökkentek. (20. ábra)



20. ábra

A sipoly bezárult, a gyulladás és a duzzanat csökkent (saját forrás)

A MRONJ kezelésére nincsen egységes terápiás protokoll, különös tekintettel arra, hogy patofiziológiája még nem teljesen tisztázott, abban azonban konszenzus van, hogy kialakulásában nagy a fertőzés jelentősége. A MRONJ-os szövettani mintákból nagy gyakorisággal mutatható ki *Actinomyces* telepek jelenléte, így elképzelhető, hogy a MRONJ előrehaladottabb stádiuma megfelel az állcsontok aktinomikózisának. A MRONJ hosszútávú, *Actinomyces*-re célzott antibiotikum kezelésének hatásosságát bizonyítandó a jövőben vizsgálatok végzésére lenne szükség.

5.2. A cemento-osseous diszplázia családi előfordulása

5.2.1. A COD klinikai, szövettani és radiológiai jellemzői

A COD egy olyan ritka, a periodontális ligamentumokból eredő (118, 119) nem daganatos, tokkal nem rendelkező, sejtes-fibrózus, kalcifikált részeket tartalmazó, (benign fibro-osseous lesions, BFO), radiolucens és/vagy radiodenz elváltozás, mely az állcsontok egy vagy több kvadránsában, és azon belül a processus alveolarisban és a szivacsos csontállományban alakulhat ki. Az érintett fogak megtartják vitalitásukat (120), és a folyamat sokszor magától lezárul a csont szklerotizálásával (77).

Patogenezise nem ismert, több lehetőség is felmerült, úgy, mint az alveoláris csont sérülése az érintett területen, túlzott megterhelés, hibás csont remodelling, hormonális zavar, vagy genetikai ok, amely az apikális ligamentumok cementoblaszt prekursor őssejtjeinek szaporodását idézi elő. Erre utal az is, hogy a lézió gyógyulásakor kialakuló denz szövet felépítése a cementéhez hasonló (121, 122).

Családi halmozódása ritka, és a fogalom nem igazán tisztázott. A WHO kiadványa familiarisnak a külön betegségnek tekintett familiaris gigantiform cementomát nevezi (FGC), a COD többi alakjánál a családi halmozódást nem említi. (123). Ugyanakkor több közlemény is beszámol olyan esetekről, melyeket familiarisnak neveznek, de nem felelnek meg az FGC kritériumainak (86, 124). Elemzésünkben saját esetünk kapcsán áttekintettük a COD nevezékτανát, és igyekeztünk tisztázni a familiaritás fogalmát a betegség különböző megjelenési alakjaira értelmezve.

5.2.2. Differenciál diagnosztika

Differenciál diagnosztika szempontjából elsősorban a periodontális gyulladással folytatott folyamatoktól történő megkülönböztetése nagyon fontos, elkerülendő a közleményekben is említett téves megítélése miatti felesleges gyökérkezeléseket (78, 80, 95). Saját anyagunkban is volt olyan beteg, akinek a röntgenkép alapján korábban több frontfogát is trepanálták annak ellenére, hogy nem voltak panaszai, és a későbbiekben igazolódott a COD diagnózisa szövettani vizsgálattal.

Megkülönböztetése a korai Paget kórtól szintén nem egyszerű, mert annak mikroszkópos képe a COD jellemzőit mutatja. Egy vizsgálatban 5 Paget kóros esetből kettőnél a kezdeti diagnózis COD volt, és csak a további vizsgálatok eredménye vezetett el a helyes megállapításhoz (125). A cemento-ossifying fibromának szintén megegyező a szövettani képe, de azt a környezetétől tok választja el, és ilyen módon jól elkülönül a környező egészséges csontszövettől. A fibrózus diszplázia esetében a mineralizált állomány más szerkezetű, az állcsont fokozatosan növekszik jelentős arc asszimetriát okozva, és hibás okklúzió is kialakul (WHO) Gardner szindrómában más csontokban is enosztózisok ábrázolódnak, fogcsoportok nem törnek át és polipózissal járhat együtt (79). Differenciál-diagnosztikai gondot okozhat még a cementoblasztoma, de ez mindig kapcsolódik a gyökér felszínéhez és valódi daganat. A szklerotizáló oszteomyelitisz diffúz kiterjedésű és gyulladással jeleket mutat a COD-val szemben (123).

5.2.3. A COD nevezéktana

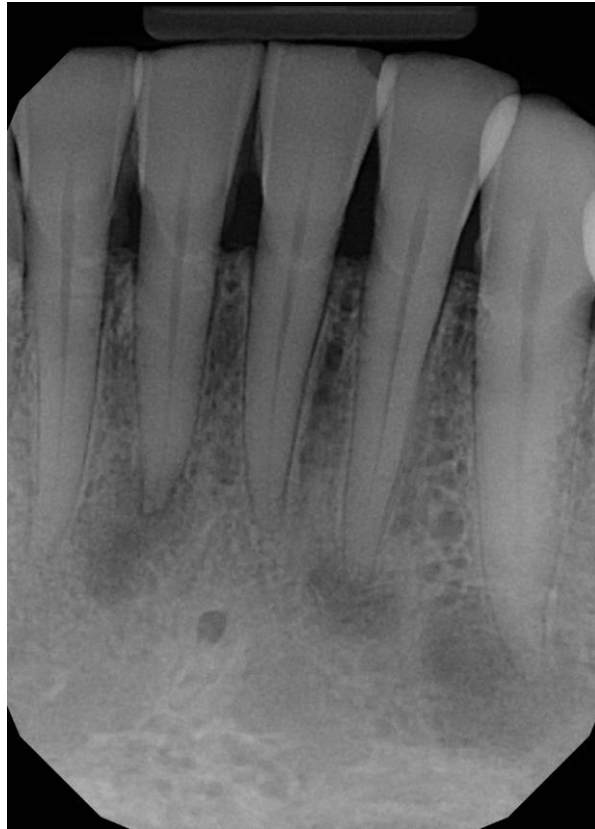
A COD neve - osseous diszplázia, cemental diszplázia, cementoma -, valamint altípusainak felosztása és elnevezése többször változott a WHO különböző kiadványaiban az idők során annak függvényében, hogy mire fektették elsősorban a hangsúlyt, az elváltozás eredetére vagy a klinikai megjelenésére. Az utolsó, 4. kiadásban a fibro- és condro-osseous léziókhöz sorolták, a jóindulatú fogeredetű daganatok és kapcsolódó léziók fejezetén belül (123). A megelőző, 2005-ös kiadásban (126) elhagyták a „cemento” szót a nevéből azzal az indoklással, hogy a cement- és a csontszövet csak eredetében és a foggyökérhez való kapcsolatában különbözik egymástól. Vagyis a léziókn belül található koncentrikus felépítésű, mineralizált képződményt cementként, míg a hosszúkást csont trabekulaként azonosítjuk (80, 119, 127, 128). A WHO 4. kiadásában a „cemento” előtag visszakerült az elnevezésbe, hogy kiemeljék az elváltozás fog eredetét, ami pontosabban meghatározva a parodontális szalagok differenciálatlan fibroblasztjait jelenti. A COD három formáját különbözteti meg a kiadvány: periapicalis, fokális és florid.

A WHO 2005-ös kiadásában a negyedik forma a familiaris gigantiform cementoma (FGC) volt, mely a 2017-es kiadásban már önálló betegségként szerepel.

5.2.4. A COD megjelenési formái

A legfrissebb, jelenleg alkalmazott beosztás szerint három formát különböztetünk meg alapvetően az anatómiai elhelyezkedés alapján, nevezetesen a periapicalis (PCD), fokális (FOD) és florid (FCOD) cemento-osseous diszpláziát (123) (24. ábra). (Az irodalomban különböző rövidítéseket alkalmaznak a szerzők, pl. az FCOD előfordul mind a florid, mind a fokális forma rövidítéseként. Dolgozatomban a szerzők által leggyakrabban használtakat alkalmaztam.)

PCD: A frontfogak gyökércsúcsi régiójában fordul elő, elsősorban a mandibulában. Egy vagy több fogat érint és általában tünetmentes, a fogak vitálisak maradnak. Többnyire véletlen lelet röntgenfelvétel kapcsán, de gyakran felesleges gyökérkezeléshez vezet téves diagnózis révén. (21. ábra)



21. ábra

PCD: A frontfogak gyökércsúcsa körül radiolucens területek láthatóak. A fogak vitálisak, a periapikális rajzolat követhető (95).

FOD: Egy foghoz kapcsolódik az elváltozás, és az általánosan alkalmazott értelmezés szerint a moláris vagy premoláris régióban. Meg kell jegyezni, hogy a WHO leírás csak annyit tartalmaz, hogy a fokális típus egy fogon kialakult elváltozást jelent, és nem tér ki arra, hogy ez melyik régióban alakult ki. (22. ábra) Az FOD általában nem hajlamos expanszióra, bár írtak le expanszív fokális eseteket is (70, 129). Ez is arra mutat, hogy a fokális megjelenés lehet akár a florid változat korai megjelenési alakja is (79, 130, 131).



22. ábra

FOD. A 45-ös fogon látható elváltozás a folyamat lezárulását mutatja. Gyakorlatilag teljes egészében mineralizált szövet tölti ki vékony transzlucens karimával körbevéve. Az érintett fog vitális, követhető a periapicalis rajzolat is (nyíl). (saját forrás)

FCOD: A megnevezés bevezetése Melrosehoz (77) fűződik, aki 1976-ban írta le az elváltozást. Az állcsontok bármely kvadránsában előfordulhat, néha expanszív növekedésű, ritkán az állcsont torzulását eredményezheti. A fogak az esetek nagy részében vitálisak maradnak. Az expanszív formához oszteomyelitisz szövődhet (132). Az expanszív, nagy kiterjedésű változatot nagyon nehéz megkülönböztetni a familiaris gigantiform cementomától, valószínűleg ugyanannak a betegségnek különböző stádiumairól lehet szó. Előfordulása többnyire sporadikus, de leírták a családi halmozódását is (89, 122). (23. ábra)



23. ábra

Az első beteg panoráma felvétele. Az elváltozás az alsó frontfogakon kívül a 46-os fogon is kialakult. Míg a frontfogakon a korai stádium látható (radiolucens), addig a 46-os fognál az érettebb alak, amikor is a közepén lévő radiodenz képződményt radiolucens terület veszi körül (95).

FGC: Korábban a COD-hez sorolták, de a WHO legutóbbi kiadása önálló betegségként tárgyalja. (24. ábra) Nevével ellentétben nem feltétlenül családi halmozódású, leírtak sporadikus eseteket is. Szöveti jellemzői (133) és klinikai viselkedése megegyezik az expanszív FCOD-val, műtét után recidivára hajlamos. Komoly deformitást okozhat (134). A megkülönböztetés alapja az FCOD-hez viszonyítva mindössze az, hogy FGC-nek a korán kezdődő, expanszív alakot nevezik.

A COD típusainak felosztása sok zavarra ad okot (ez többek között a rövidítések nagyon változatos és egymást sokszor átfedő használatában is tetten érhető), aminek oka az anatómiai szemléletű klasszifikáció lehet, ami nem tükrözi az elváltozás valódi természetét. A „periapikális” elnevezés azért is problémás Noffke szerint, mert valamennyi típus a periapikális régióból indul ki. Ugyanakkor bár a lézió epicentruma a periapikális régióban van, de sosem kapcsolódik a gyökér felszínéhez, ezért javasolta a cementum szó ismételt elhagyását (135). Ha egy moláris fogon van elváltozás, akkor fokálisnak hívjuk, míg ha már kettőn, akkor floridnak, bár a beteg szempontjából a kettő

között érdemi különbség nincs, és szövettanilag is megegyeznek. Ugyanez a helyzet a periapikális és a fokális lézió esetében, ugyanaz az elváltozás különböző lokalizációban, ráadásul a periapikális akkor sem számít floridnak, ha több fogon van jelen. (136). A fogalmi zavart jól mutatja, hogy található olyan közlemény is, amelyben saját esetét különlegesnek találja a szerző a fokális és a florid forma együttes előfordulása miatt! Ráadásul több szerző is felveti, hogy a florid forma is egy elváltozással indulhat, azaz a periapikális illetve fokális típus alakul floriddá (95, 137, 138). Ennek az állításnak az igazolásához a betegek több évtizedes követése szükséges, ami, figyelembe véve az alacsony esetszámot és az esetek jelentős részének elmaradott régiókban történő előfordulását, sok nehézségbe ütközik.

5.2.5. Családi halmozódás

Ugyancsak zavart okozhat a familiáris előtag jelenlegi használati módja, mert egyes szerzőknél ezzel egyszerűen a COD családi halmozódására utalnak, míg a WHO a familiáris gigantiform cementomát érti alatta. Fontos megjegyezni, hogy a közleményekben leírt expanzív növekedésre hajlamos COD esetek döntő részben nem voltak familiáris előfordulásúak, beleértve az FGC eseteket is. Az irodalomban fellelhető kevés elemzésben a családi halmozódást csak az FCOD és az FGC esetében írták le.

Ettől eltérően saját esetünkben anyánál és lányánál alakult ki COD, az anyánál florid (23. ábra), míg a lánynál fokális (16. ábra) megjelenéssel. Felmerül a kérdés, hogy esetükben pontosan mivel is állunk szemben: megjelenhet-e családi halmozódással a fokális forma is, vagy a fokális forma, amennyiben időközben nem gyógyul a folyamat, florid alakká fejlődhet-e? Hogy a lány esetében idővel floriddá válik-e az elváltozás, azt csak hosszú követés döntheti majd el.

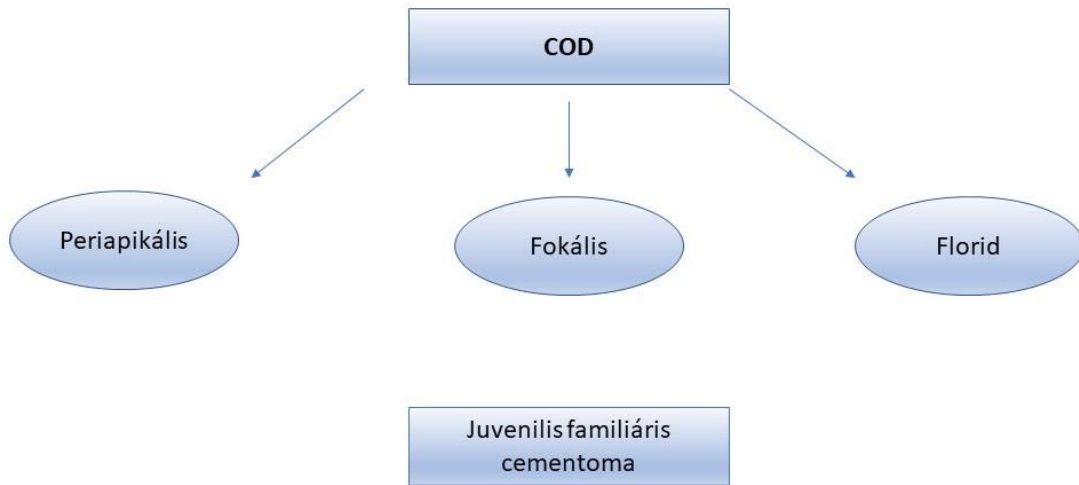
A FGC elkülönítése az expanzív FCOD-tól klinikailag nem egyszerű, a gyermekkorban és mindkét nemből kezdődő alakot FGC-ként azonosítják, míg az FCOD inkább a középkorú afrikai nőknél fordul elő, valamint az FGC-hez gyakrabban társul spontán kialakuló oszteomielitisz (122). A fogak mindkét esetben diszlokálódhatnak. Több szerző szerint az FGC és az expanzív FCOD ugyanannak a betegségnek a különböző fejlődési és időbeni megjelenési formája. Noffke javasolta ennek értelmében az FGC elnevezés megváltoztatását expansive osseous dysplasiára (EOD). (25. ábra) Ezt a névváltoztatást

azért is indokolt tartjuk, mert a „cementoma” elnevezés a cement jóindulatú daganatára utal, ezért a nemzetközi terminológia igyekszik elhagyni, kivéve azokat az eseteket, amikor az elváltozás közvetlenül kötődik a gyökérfelszint borító cementhez (135). Ráadásul, a fent említettek szerint, az FCOD és az FGC között nincs szövettani különbség, így indokolatlan az egyiket diszpláziának, míg a másikat cementomának nevezni.

5.2.6. Klasszifikáció

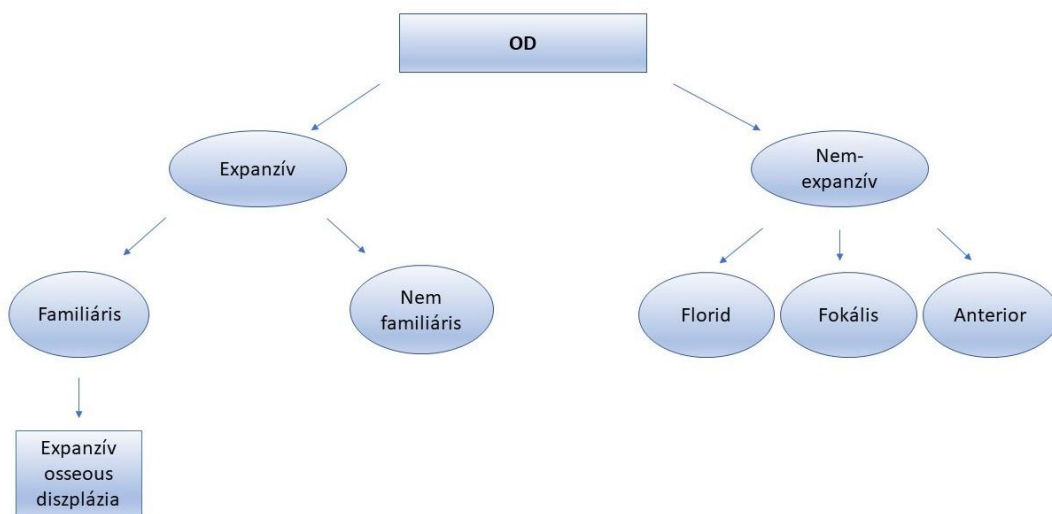
Mindezek alapján Noffkeval részben egyetértésben olyan új felosztás lenne véleményünk szerint célszerű, mely figyelembe veszi az elváltozás klinikai viselkedését, és segíti a kezelési terv kialakítását. Noffke a következő felosztást javasolta: expanzív (EOD), illetve nem-expanzív növekedésű (non-EOD), és a nem-expanzív csoporton belül florid, fokális és anterior mandibuláris. (25. ábra)

Mivel az oszteomiELITISZ és a csontnekrozis, azaz a legfontosabb esetleges szövődmények kialakulásának veszélyét elsősorban az expanzív formáknál írták le, és műtéti beavatkozás is ezekben az esetekben lehet szükséges, ezért saját beosztásunkban megtartanánk a Noffke által javasolthoz képest kissé eltérő névvel az ECOD – non-ECOD, illetve a familiaris – nem familiaris felosztást, de elhagynánk a periapikális (anterior) megnevezést a fentiek értelmében, és csak fokális illetve florid, azaz egyes és többes megjelenésű alakot különböztetnénk meg. Az FGC név helyett az expanzív cemento-osseous diszpláziát (ECOD) javasolnánk használni, korai kezdet esetén a juvenilis megnevezéssel kiegészítve. Az anatómiai elhelyezkedés, azaz hogy az elváltozás a frontfogak területén vagy a moláris régióban jelenik-e meg, nem hordoz klinikai relevanciát. A familiaris csoportba az – esetünkhöz hasonlóan - bizonyítottan familiarisan öröklődő COD esetek tartoznának (26. ábra).



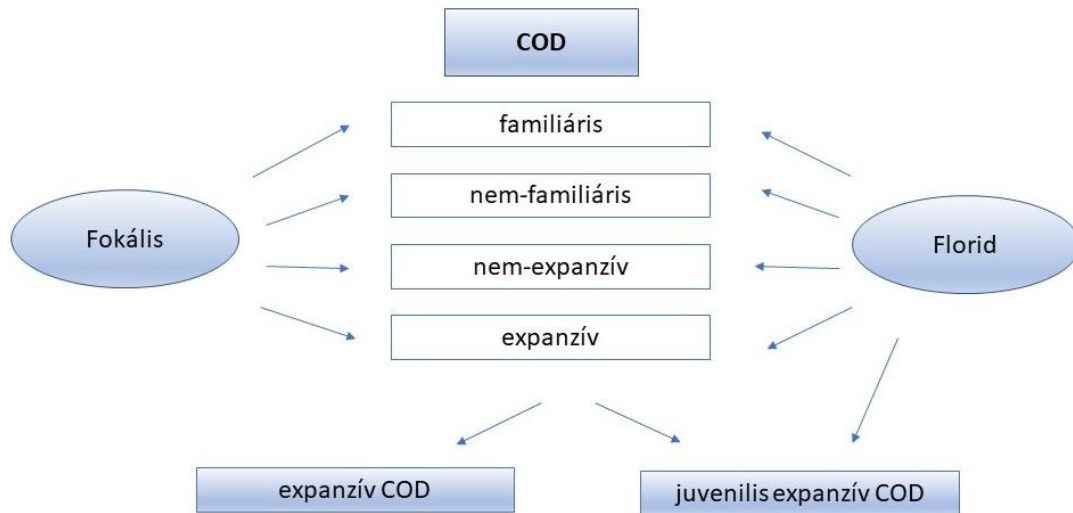
24. ábra

A COD WHO szerinti jelenleg érvényes klasszifikációja (123).



25. ábra

A Noffke által javasolt beosztásban a meghatározó az elváltozás expanszióra való hajlama. Az FGC-t nem tekinti önálló betegségnek, a COD névből pedig elhagyja a „cemento” előtagot (135).



26. ábra

Az általunk javasolt beosztásban csak egyszeres vagy többszörös elváltozást különböztetünk meg anatómiai elhelyezkedés nélkül. Az FGC-t a florid elváltozásokhoz soroltuk.

Kezelní csak az expanzív eseteket szükséges, elsősorban műtéttel, melynek során eltávolítják az érintett csontszöveteket és kozmetikailag is restaurálják az állcsontokat. További terápiais lehetőségként és a recidívák meggátlására, mivel az oszteoklaszt aktivitás gátlása elősegíti az elváltozás maturációját, érdemes számításba venni a biszfoszfonát kezelés lehetőségét is a jövőben. (135).

5.2.7. A COD eredetű nekrozis

A COD önmagában is ritka betegség, főleg esetleírások találhatók róla az irodalomban, és ezen belül is nagyon kevés közlemény foglalkozik a COD-val szövődő fertőzésekkel érdemben, mely az esetek nagy részében krónikus diffúz szklerotizáló oszteomielitisz és/vagy nekrozis képét ölti (139-142). Kato 2019-es review-jában saját eseteiken kívül 30 közleményt átnézve összesen 112 betegről számol be, és ezen kívül még néhány további közlemény is található fertőzéssel szövődő esetekről (140, 143). A fertőzés, illetve a következményesen létrejött nekrozis kialakulásának leggyakoribb oka fogászati beavatkozás, fogeltávolítás vagy implantáció az érintett területbe. A második

leggyakoribb ok a nem megfelelően fekvő lemezes fogpótlás alatt elvékonyodó nyálkahártya, valamint a lemezes fogpótlás hatására sorvadó processus alveolaris (144), melynek eredményeképpen a csökkent ellenálló képességű, fibrotikusan vagy szklerotikusan átalakult szövetek kapcsolatba kerülnek a szájüreggel. A COD második és harmadik stádiumában a fokozott mineralizáció és a csontszerkezet megváltozása miatt csökken a csont vérellátása, és ezen tényezők révén a másodlagos fertőzésekkel szembeni ellenálló képessége is (145, 146). A nem-expanzív viselkedésű, azaz állcsont deformitást nem okozó COD is beterjedhet a kortikális csontba, illetve perforálhatja azt, elősegítve baktériumok bejutását, és így nekrosis létrejöttét.

Ruggiero egy BRONJ-al kapcsolatos reviewban említést tesz arról, hogy a kontroll csoportban a vizsgált 3 év alatt mindössze 4 esetben tapasztalták az állcsontokban oszteonekrosis kialakulását, ebből három esetben a betegek besugárzást kaptak az érintett régióra, egy esetben viszont florid COD állt a háttérben (147).

A fent említett kevés riporton belül is csak néhányban tesznek említést a COD-vel szövődő oszteomyelitisz vagy nekrosis miatt végzett műtétek során nyert mintákból kimutatott kórokozóról, de közülük többen is jelzik a szövettani minták alapján az Actinomycesek jelenlétét és felvetik esetleges kóroki szerepét (57, 139, 142).

Egy tanulmányban 22, COD-hez társuló állcsont nekrosis esetet dolgoztak fel klinikopatológiai szempontok alapján, különös figyelemmel az esetek szövettani jellemzői iránt. Azt találták, hogy az oszteonekrosis az esetek többségében kötődött a diszpláziás területhez, mineralizált masszába ágyazott acelluláris cement gömbök és csont trabekulák voltak láthatók, helyenként fibrotikus szövet részletekkel, melyeket gyulladásszerű sejtek infiltráltak. A csontban a trabekulák felszínén az esetek 100%-ában, hasonlóan a MRONJ-hoz, reszorpciós üregeket láttak, melyeknek létrejötte véleményük szerint valószínűleg a baktérium kolonizációnak tulajdonítható, mivel mindössze 3 esetben találtak aktív oszteoklasztokat. Valamennyi esetben jelen voltak a baktérium kolóniák és elkülönítettek néhány metszeten fonalas szerkezetű, Aspergillusként vagy Fusariumként azonosított gombaszerű képleteket is. A szerzők kiemelten érdekes leletnek tartották, hogy a minták 20%-ban Actinomyces telepeket találtak (142).

A COD-hez társuló állcsont oszteonekrosis (CODRONJ) elkülönítését a MRONJ-tól az anamnézisen kívül az eltérő radiológiai és szövettani kép teszi lehetővé, nevezetesen, a radiológiai képen látható, COD-re jellemző vegyes denzitás, és a szövettani metszetekben

az elváltozás belsejében felismerhető cementgömbök és csont trabekulákra emlékeztető képletek (142).

A szerzők tapasztalatai szerint a kezelés során a szekveszterek sebészi eltávolítása után hosszú antibiotikum kúra szükséges a gyógyuláshoz az esetek egy részében, melynek egyik oka lehet véleményük szerint, hogy az alkalmazott antibiotikum csak nehezen jut be a diszpláziás területre annak rossz vérellátása miatt, illetve a kialakult biofilm (145, 146, 148). Felvetődik a MRONJ-al kapcsolatos tapasztalatok alapján azonban az a lehetőség is, hogy talán azért szükséges hosszú kezelés, mert olyan baktérium is alkotórésze lehet a biofilmnek, mint például valamelyik Actinomyces törzs, melynek eliminálásához sajátosságai folytán hosszú kezelés szükséges.

A CODRONJ kialakulásának körülményei és klinikai képe sok szempontból hasonlít a MRONJ-hoz és az aktinomikózishoz. A CODRONJ és a MRONJ esetében előbb valószínűleg kialakul a tünetmentes nekrozis, melynek eredete eltérő ugyan, de ezután a további lefolyás nagy hasonlatosságot mutat, és ez igaz az aktinomikózisra is. A tünetek (exponálódott csont, váladékozás, szekveszterek, arc asszimmetria) a nyálkahártya sérülése után vagy fogászati fertőzés kapcsán alakulnak ki. Jelen vannak a baktérium kolóniáknak tulajdonítható reszorpciós üregek a csontfelszínen, és gyakran kimutathatók az Actinomyces telepek. Mindhárom betegségénél javasolt a kombinációs, sebészi és antibiotikus terápia, mely utóbbinál szükség lehet a szokásosnál hosszabb adagolásra (148) (6. táblázat).

Elképzeltető, hogy a közös pont a MRONJ és a CODRONJ között a lokálisan csökkent immunvédekezésű és nekrotikus területeket tartalmazó csontszövetben kialakuló Actinomyces fertőzés lehet, mely származhat a szájüregből a sérült nyálkahártya barrieren keresztül vagy fertőzött fogból kiinduló lézióból (142).

Munkámban áttekintettem a fibrózus csontelváltozásokhoz tartozó ritka kórkép, a cemento-osseous diszplázia (COD) nomenklaturáját, melyre kidolgoztunk a jelenlegi anatómiai szemléletű és sok zavarra okot adó rendszerezés helyett egy klinikai fókuszú, a lehetséges fertőzés kockázatának felmérését és a terápia kiválasztását jobban segítő új klasszifikációt. A COD következtében szövődményként ritkán kialakulhat állcsont nekrozis, melynek vizsgálatok az érintett csontszövetet kolonizáló Actinomyces telepeket is mutattak ki az esetek egy részében. Ezek patológiai szerepét a betegség

lefolyásában és a belőle fakadó terápiás konzekvenciákat a MRONJ-hoz hasonlóan érdemes mérlegelni.

6. Következtetések

1. A MRONJ miatt műtött betegek esetében a megfelelő szövettani eljárások alkalmazásával a minták több, mint 94%-ában kimutatható volt az Actinomyces fertőzés. A rutinszerűen alkalmazott HE festés nem mutatja ki teljes biztonsággal az Actinomyces telepeket, ezért az e célra általánosan elfogadott PAS, Gram és Grocott festéssel is ki kell egészíteni a kiértékelést.
2. A vizsgálatot végző patológus felkészültsége, valamint, hogy a mintával kapcsolatos releváns információknak birtokában van-e, nagymértékben befolyásolja az Actinomycesek kimutatásának hatékonyságát, ezért a beküldő dokumentumokban célszerű rákérdezni az Actinomyces fertőzés jelenlétére.
3. A MRONJ miatt műtött betegek mintáinak döntő részéből Actinomyces telepek voltak kimutathatók. Mivel a baktérium ezen megjelenési formája a planktoni alakkal szemben patogenitásra utal, így feltételezhető, hogy szerepet játszik a MRONJ krónikus lefolyásában.
4. Nagyon hasonló a 2. és 3. stádiumú MRONJ szövettani képe és lefolyása az aktinomikózishoz, így megfontolandó lehet a lehetőség, hogy ebben a stádiumban már nem az állcsontok aktinomikózisével állunk-e szemben?
5. Mivel nem áll rendelkezésre egységes terápiás ajánlás a MRONJ-os betegek antibakteriális kezelésére és valószínűsíthető az Actinomycesek szerepe a MRONJ lefolyásában, valamint, mert a jelenlegi kezelések magas visszaesési rátával járnak, javasoljuk az aktinomikózisra kialakított protokollok alkalmazását azokban az esetekben, ahol bizonyított az Actinomyces fertőzés.
6. A mikrobiológiai tenyésztésekkel a baktérium sajátosságai és a biofilm képződés miatt csak nagyon kevés esetben volt kimutatható az Actinomyces összehasonlítva az ugyanannak a betegnek az anyagából készült szövettani metszetekkel, ezért célszerű lenne inkább PCR technika alkalmazása.
7. A COD jelenlegi klasszifikációja az anatómiai megjelenés alapján osztja fel az elváltozást. Mivel ez a beosztás a klinikai viselkedésre nem utal, és nem nyújt segítséget a terápiás eljárások kiválasztásához, ezért szükség lenne egy új klasszifikáció alkalmazására.
8. Zavart okoz a familiáris jelző jelenlegi használata, mert ezt a WHO beosztás az FGC-nek tartja fenn, de az eddig ismert florid esetleírásokon túl saját esetünk alapján a fokális COD típusnál is előfordul familiáris halmozódás, ezért minden

olyan esetben alkalmazni lehetne, ahol kimutatható a betegek között a rokoni kapcsolat.

9. Mivel a legfontosabb jellemző a terápia szükségessége szempontjából az expanzióra való hajlam, ezért olyan klasszifikációra teszünk javaslatot, ami figyelembe veszi ezt a tulajdonságot, és kezeli a familiaritás problémáját is.
10. Elemzésünk nyomán a COD-hoz kapcsolódó oszteonekrózis esetében is felmerül a MRONJ-hoz hasonlóan annak lehetősége, hogy valójában a talaján kialakult állsont aktinomikózissal állunk szemben.

Új eredmények

1. Elsőként végeztünk olyan vizsgálatot, amelyben újra kiértékeljük a MRONJ miatt műtött betegek - rutin kiértékelésen már átesett – szövettani mintáit Actinomycesek kimutatására validált 3 féle festéssel. A vizsgálat alapján az Actinomycesek 93,7%-os gyakorisággal voltak kimutathatók.
2. A rutin, HE festéssel végzett kiértékelésnél 8.9%-ban mutatták ki a patológusok az Actinomyces telepeket ugyanezen mintákban, tehát a HE festés nem bizonyult megbízhatónak ebben az esetben.
3. A vizsgálat eredményének hatására a patológusok jobban fókuszáltak az Actinomyces telepek kimutatására, ami a pozitív leletek jelentős mértékű növekedését hozta. Beigazolódott az a feltételezés, hogy a patológusok kiemelt figyelme jelentősen javítja a találati pontosságot.
4. Összehasonlítottuk az ugyanazon mintákhoz tartozó mikrobiológiai és hisztológiai eredményeket. Igazoltuk, hogy az Actinomycesek kimutatására a hagyományos mikrobiológiai tenyésztés nem megfelelő eljárás.
5. Kielemeztük a nekrotikus területekből kitenyésztett baktériumtörzsekre vonatkozó adatokat a MRONJ-os betegektől származó mintákban, és megállapítottuk, hogy összetételük hasonlóságot mutat a szájüregi biofilmeket alkotó törzsekkel.
6. Megállapítottuk, hogy a COD jelenlegi klasszifikációja nem fedi le az esetek egy részét, családi halmozódás a COD fokális formájánál is előfordul.

7. Összefoglalás

A MRONJ az oszteoporózis és más, csontokat érintő betegség, valamint a daganatok csontáttéteinek csont átépülést gátló kezelése következtében kialakuló súlyos szövődmény, mely az állcsontok nekrozisával jár. A betegség pontos patogenezise nem ismert, de abban egyetértés van a kutatók között, hogy az állcsontot érő fertőzésnek kiemelt szerepe van a betegség létrejöttében és lefolyásában. Sok szerző felvetette az Actinomycesek oki, vagy a betegség lefolyását súlyosbító szerepét, mások azonban alacsony előfordulást találtak, vagy nem is vizsgálták a baktérium jelenlétét a nekrotikus szövetekben, így szerepét a betegségben nem tartják relevánsnak.

Vizsgálatunk igazolta azt a feltételezést, hogy az irodalomban fellelhető adatok közötti szignifikáns eltérések háttérben metodológiai problémák húzódnak meg. A csak HE festés alkalmazása és a mintát kiértékelő patológus nem megfelelő tájékoztatása véletlenszerűvé teszi a kórokozó megtalálását. Feltehető ennek alapján, hogy azon szerzők eredményei is jelentősen változnának, akik alacsony gyakoriságot találtak, amennyiben újra elvégeznék a minták elemzését az általunk alkalmazott paraméterek használatával, és megfelelően kiképzett és tájékoztatott patológusok részvételével. Az általunk az esetek nagy többségében kimutatott Actinomyces telepek arra utalnak, hogy a nekrotikus területen kialakuló bakteriális biofilm egyik fontos alkotói, a baktériumok telepek formájában történő megjelenése pedig patogén szerepükre utal. Ez alapvetően befolyásolhatja a betegség lefolyását és a relapszusok gyakoriságát. Így a MRONJ előrehaladott stádiuma felveti azt a kérdést, hogy vajon nem az állcsontok aktinomikózisával állunk-e ekkor már szemben? Ezen megfontolás alapján véleményünk szerint kezelésénél célszerű olyan hosszútávú terápiás sémát alkalmazni, amely alkalmas ennek a fertőzésnek a gyógyítására. A mikrobiológiai tenyésztés nem lehet alapja az Actinomyces fertőzés gyakoriságának megítélésének és a diagnózis felállításának, de a terápia kialakításánál fontos szerepe van a társbaktériumok vonatkozásában.

A COD jelenlegi beosztása nem fedi le a családi halmozódású esetek egy részét, és nem ad megfelelő útmutatást a gyulladással szövődmények elkerülését szolgáló terápiás eljárások megválasztásához. Javasoljuk a klasszifikáció átalakítását a betegek kezelését jobban segítő, az anatómiai helyett a klinikai szemléletre súlyt helyező felosztásra.

8. Summary

MRONJ is a serious complication of the remodelling inhibitor treatment of osteoporosis, other bone diseases and tumour metastases, and manifested by necrosis of the jaw bones. The exact pathogenesis of the disease is not known, but there is a consensus among researchers that the infection of the jawbone plays a major role in the development and course of the disease. Many authors have suggested a causative role of *Actinomyces* or that it makes the course of the disease more severe, but others have found a low prevalence or have not even investigated the presence of the bacterium in the necrotic tissues and therefore do not consider its role in the disease to be relevant.

Our study confirmed the hypothesis that the significant differences between the data in the literature may be due to methodological problems. The use of HE staining only and inadequate information to the pathologist evaluating the specimen may causes the finding of the pathogen random. It can be assumed that it would significantly alter the results of authors who found low prevalence if they were re-analysed the samples applied the parameters we used with the participation of properly trained and informed pathologists.

The presence of *Actinomyces* colonies in the vast majority of cases suggests that *Actinomyces* strains are an important component of the bacterial biofilm in the necrotic area, and the aggregate appearance of the bacteria suggests their pathogenic role. This can have a significant impact on the course of the disease and the frequency of relapses.

Thus, the advanced stage of MRONJ raises the question of whether it is not the actinomycosis of the jawbone? In our opinion on the basis of this consideration, it would be advisable to adopt a long term therapeutic regimen suitable for the treatment of this infection. Microbiological culture should not be used as a basis for assessing the prevalence of *Actinomyces* infection and establishing the diagnosis, but it has an important role in the planning of therapy for co-infections.

The current classification of COD does not cover all cases and does not provide adequate support for the choice of therapeutic procedures to avoid the inflammatory side effects. We recommend to change the classification to a new one that better facilitates the selection of the patient's treatment and emphasises the clinical rather than the anatomical approach.

9. Irodalomjegyzék

1. Amphansap T, Nitiwarangkul L. (2015) One-year mortality rate after osteoporotic hip fractures and associated risk factors in Police General Hospital. *Osteoporosis and Sarcopenia*, 1: 75-79.
2. Johnell O, Kanis JA. (2006) An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*, 17: 1726-1733.
3. Li CC, Hsu JC, Liang FW, Chang YF, Chiu CJ, Wu CH. (2022) The association between osteoporosis medications and lowered all-cause mortality after hip or vertebral fracture in older and oldest-old adults: a nationwide population-based study. *Aging (Albany NY)*, 14: 2239-2251.
4. Salari N, Ghasemi H, Mohammadi L, Behzadi Mh, Rabieenia E, Shohaimi S, Mohammadi M. (2021) The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 16: 609.
5. Marx RE. (2003) Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*, 61: 1115-1117.
6. Galis B, Zajko J, Hirjak D, Vanko L, Kupcova I, Jurkemik J, Gengelova P, Mikuskova K, Halmova K, Riznic M, Czako L. (2017) Is the prevalence of the medication-related osteonecrosis of the jaws underestimated, evaluation in oncological and non-oncological disease. *Bratisl Lek Listy*, 118: 724-731.
7. Janovszky AV, T., Szabó A., Piffkó J. (2014) Aktuális terndek a gyógyszer indukálta állcsontnekrózis korai fekimérése és kezelési stratégiája területén. *Orv Hetil*, 155.
8. Srivastava A, Noguera Gonzalez GM, Geng Y, Won AM, Cabanillas ME, Naing A, Myers JN, Li Y, Chambers MS. (2021) Prevalence of medication related osteonecrosis of the jaw in patients treated with sequential antiresorptive drugs: systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*, 29: 2305-2317.
9. Wróbel K, Sikora M, Chęciński M, Jas M, Chlubek D. (2021) Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—A Continuing Issue. *Applied Sciences*, 11: 7781.
10. Kaya Akyüzlü D, Demirezen S, Hascelik G, Gülmez D, Beksac M. (2013) Comparison of PCR, culturing and Pap smear microscopy for accurate diagnosis of genital *Actinomyces*. *Journal of medical microbiology*, 62.

11. Panya S, Fliefel R, Probst F, Tröltzsch M, Ehrenfeld M, Schubert S, Otto S. (2017) Role of microbiological culture and polymerase chain reaction (PCR) of actinomyces in medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Craniomaxillofac Surg*, 45: 357-363.
12. Rucci N. (2008) Molecular biology of bone remodelling. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 5: 49-56.
13. Lee CYS, Pien FD, Suzuki JB. (2011) Identification and Treatment of Bisphosphonate-Associated Actinomycotic Osteonecrosis of the Jaws. *Implant Dentistry*, 20.
14. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. (2022) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg*, 80: 920-943.
15. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F. (2014) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*, 72: 1938-1956.
16. Dong SL, Jiao Y, Yang HL. (2021) Effectiveness of bisphosphonates on bone mineral density in osteopenic postmenopausal women: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*, 100: e26715.
17. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. (1997) World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int*, 7: 407-413.
18. Rosengren BE, Karlsson MK. (2014) The annual number of hip fractures in Sweden will double from year 2002 to 2050. *Acta Orthopaedica*, 85: 234-237.
19. Holen I, Coleman RE. (2010) Bisphosphonates as treatment of bone metastases. *Curr Pharm Des*, 16: 1262-1271.
20. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. (2008) Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clinic proceedings*, 83: 1032-1045.
21. Metwally T, Burke A, Tsai JY, Collins MT, Boyce AM. (2016) Fibrous Dysplasia and Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg*, 74: 1983-1999.

22. Murase Y, Kishimoto K, Yoshida S, Kunisada Y, Kadoya K, Ibaragi S, Sasaki A. (2020) Surgical resection for advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with fibrous dysplasia: a case report. *J Surg Case Rep*, 2020: rjaa061.
23. Costa FW, Chaves FN, Nogueira AS, Rodrigues Carvalho FS, Pereira KM, Kurita LM, Rodrigues RR, Fonteles CS. (2014) Clinical aspects, imaging features, and considerations on bisphosphonate-related osteonecrosis risk in a pediatric patient with osteogenesis imperfecta. *Case Rep Dent*, 2014: 384292.
24. Gupta N, Aggarwal A, Ramteke P, Soneja M. (2020) Mandibular osteomyelitis due to *Actinomyces* spp. *BMJ Case Rep*, 13.
25. Guo Z, Cui W, Que L, Li C, Tang X, Liu J. (2020) Pharmacogenetics of medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 49: 298-309.
26. Jung SY, Suh HS, Park JW, Kwon JW. (2019) Drug holiday patterns and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Dis*, 25: 471-480.
27. Kos M, Brusco D, Kuebler J, Engelke W. (2010) Clinical comparison of patients with osteonecrosis of the jaws, with and without a history of bisphosphonates administration. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 39: 1097-1102.
28. Guay DR. (2005) Ibandronate: a new oral bisphosphonate for postmenopausal osteoporosis. *Consult Pharm*, 20: 1036-1055.
29. Lewiecki EM, Miller PD. (2007) Renal safety of intravenous bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Drug Saf*, 6: 663-672.
30. Kiss E, Kuluncsics Z, Kiss Z, Poór G. (2010) [Biotechnological advances in monoclonal antibody therapy: the RANK ligand inhibitor antibody]. *Orv Hetil*, 151: 2137-2144.
31. Shibahara T. (2019) Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ): A Twist of Fate in the Bone. *Tohoku J Exp Med*, 247: 75-86.
32. Lim SY, Bolster MB. (2017) Profile of romosozumab and its potential in the management of osteoporosis. *Drug design, development and therapy*, 11: 1221-1231.
33. Kim SD, Kim DS, Choi KU, Cho KS. (2018) Nasal Cavity Actinomycosis Mimicking Rhinolith. *J Craniofac Surg*, 29: e255-e257.

34. Lombard T, Neirinckx V, Rogister B, Gilon Y, Wislet S. (2016) Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Insights into Molecular Mechanisms and Cellular Therapeutic Approaches. *Stem Cells Int*, 2016: 8768162.
35. Wu Y, Humphrey MB, Nakamura MC. (2008) Osteoclasts—the innate immune cells of the bone. *Autoimmunity*, 41: 183-194.
36. Wang Q, Liu J, Qi S, Liao X, Liu D, Pan J. (2018) Clinical analysis of medication related osteonecrosis of the jaws: A growing severe complication in China. *Journal of Dental Sciences*, 13: 190-197.
37. Hoefert S, Sade Hoefert C, Munz A, Schmitz I, Grimm M, Yuan A, Northoff H, Reinert S, Alexander D. (2016) Effect of bisphosphonates on macrophagic THP-1 cell survival in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 121: 222-232.
38. Vereb T, Janovszky A, Mucsi M, Piffko J, Seres L. (2020) Aktualitások a gyógyszer okozta állcsontelhalás primer és szekunder prevenciójának stratégiájában az evidenciák és a nemzetközi ajánlások tükrében. *Orvosi Hetilap*, 161: 214-223.
39. Domah F, Shah N, Domah J, Shah R. (2018) Medication-related osteonecrosis of the jaw – a current review. *Oral Surgery*, 11: 250-258.
40. Mulcahy LE, Curtin CM, McCoy RJ, O'Brien FJ, Taylor D, Lee TC, Duffy GP. (2015) The effect of bisphosphonate treatment on the biochemical and cellular events during bone remodelling in response to microinjury stimulation. *Eur Cell Mater*, 30: 271-281.
41. Kammerhofer G, Somogyi KS, Biczó Z, Végh D, Ujjpál M, Vaszilkó MT, Bányai D, Füzes A, Végh Á, Joób-Fancsaly Á, Németh Z. (2022) A gyógyszer okozta állcsontnekrózis és a vércukorszint kapcsolata. *Orv Hetil*, 163: 599-605.
42. Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. (2006) Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med*, 35: 155-160.
43. Hinson A, Smith C, Siegel E, Stack B. (2014) Is Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw an Infection? A Histological and Microbiological Ten-Year Summary. *International journal of dentistry*, 2014: 452737.

44. Koerdt S, Dax S, Grimaldi H, Ristow O, Kuebler AC, Reuther T. (2014) Histomorphologic characteristics of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Pathol Med*, 43: 448-453.
45. Patel V, McLeod NM, Rogers SN, Brennan PA. (2011) Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw--a literature review of UK policies versus international policies on bisphosphonates, risk factors and prevention. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 49: 251-257.
46. Cerrato A, Zanette G, Boccuto M, Angelini A, Valente M, Bacci C. (2020) Actinomyces and MRONJ: A retrospective study and a literature review. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, doi:<https://doi.org/10.1016/j.jormas.2020.07.012>.
47. Hansen T, Kunkel M, Kirkpatrick CJ, Weber A. (2006) Actinomyces in infected osteoradionecrosis—underestimated? *Human Pathology*, 37: 61-67.
48. Anavi-Lev K, Anavi Y, Chaushu G, Alon DM, Gal G, Kaplan I. (2013) Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: clinico-pathological investigation and histomorphometric analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 115: 660-666.
49. Khan A, Morrison A, Cheung A, Hashem W, Compston J. (2016) Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. *Osteoporos Int*, 27: 853-859.
50. Soares AL, Simon S, Gebrim LH, Nazário ACP, Lazaretti-Castro M. (2020) Prevalence and risk factors of medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic and breast cancer patients: a cross-sectional study. *Support Care Cancer*, 28: 2265-2271.
51. Kim G-M, Moon S-Y, You J-S, Kim G-Y, Oh J-S. (2022) Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Literature Review. *Journal of Oral Medicine and Pain*, 47: 1-9.
52. Veszelyné Kotán E, Bartha-Lieb T, Parisek Z, Meskó A, Vaszilko M, Hankó B. (2019) Database analysis of the risk factors of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in Hungarian patients. *BMJ Open*, 9: e025600.
53. Ibrahim N, Apandi NIM, Shuhardi SA, Ramli R. (2022) Actinomyces sp. Presence in the Bone Specimens of Patients with Osteonecrosis of the Jaw: The Histopathological Analysis and Clinical Implication. *Antibiotics*, 11: 1067.

54. Akashi M, Wanifuchi S, Iwata E, Takeda D, Kusumoto J, Furudo S, Komori T. (2018) Differences between osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg*, 22: 59-63.
55. Naik NH, Russo TA. (2009) Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: the role of actinomyces. *Clin Infect Dis*, 49: 1729-1732.
56. Sezer B, Akdeniz BG, Günbay S, Hilmioğlu-Polat S, Başdemir G. (2017) Actinomycosis osteomyelitis of the jaws: Report of four cases and a review of the literature. *Journal of dental sciences*, 12: 301-307.
57. Smith MH, Harms PW, Newton DW, Lebar B, Edwards SP, Aronoff DM. (2011) Mandibular Actinomyces osteomyelitis complicating florid cemento-osseous dysplasia: case report. *BMC Oral Health*, 11: 21.
58. Sarkonen N, Könönen E, Summanen P, Könönen M, Jousimies-Somer H. (2001) Phenotypic identification of Actinomyces and related species isolated from human sources. *J Clin Microbiol*, 39: 3955-3961.
59. Belmont MJ, Behar PM, Wax MK. (1999) Atypical presentations of actinomycosis. *Head Neck*, 21: 264-268.
60. Brook I. (2008) Actinomycosis: diagnosis and management. *South Med J*, 101: 1019-1023.
61. Könönen E, Wade WG. (2015) Actinomyces and related organisms in human infections. *Clin Microbiol Rev*, 28: 419-442.
62. Bortoluzzi P, Nazzaro G, Giacalone S, Veraldi S. (2020) Cervicofacial actinomycosis: a report of 14 patients observed at the Dermatology Unit of the University of Milan, Italy. *Int J Dermatol*, doi:10.1111/ijd.14934.
63. Cho JJ, Shupak RP. (2020) Cervicofacial actinomycosis of the mandible in a paediatric patient. *BMJ Case Rep*, 13.
64. Pulverer G, Schütt-Gerowitt H, Schaal KP. (2003) Human cervicofacial actinomycoses: microbiological data for 1997 cases. *Clin Infect Dis*, 37: 490-497.
65. Stájer A, Ibrahim B, Gajdács M, Urbán E, Baráth Z. (2020) Diagnosis and Management of Cervicofacial Actinomycosis: Lessons from Two Distinct Clinical Cases. *Antibiotics (Basel)*, 9.
66. Sasaki Y, Kaneda T, Uyeda JW, Okada H, Sekiya K, Suemitsu M, Sakai O. (2014) Actinomycosis in the mandible: CT and MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol*, 35: 390-394.

67. Könönen E, Wade WG. (2015) *Actinomyces* and Related Organisms in Human Infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 28: 419.
68. Mallmann L, Boff R, Koth V, Salum F, Figueiredo M, Cherubini K. (2020) Cervicofacial actinomycosis: important considerations on a mimicking disease. *Revista Estomatológica Herediana*, 30: 126-133.
69. Gajdács M, Urbán E, Terhes G. (2019) Microbiological and Clinical Aspects of Cervicofacial *Actinomyces* Infections: An Overview. *Dent J (Basel)*, 7.
70. Bulut G, Bayram Y, Bulut MD, Garça MF, Bayram İ. (2017) Mandibular *Actinomyces* Infection Mimicking a Malignancy: Case Report. *Turk Patoloji Derg*, 33: 256-258.
71. Marx RE, Carlson ER, Smith BR, Toraya N. (1994) Isolation of *Actinomyces* species and *Eikenella corrodens* from patients with chronic diffuse sclerosing osteomyelitis. *J Oral Maxillofac Surg*, 52: 26-33; discussion 33-24.
72. Russmueller G, Seemann R, Weiss K, Stadler V, Speiss M, Perisanidis C, Fuereder T, Willinger B, Sulzbacher I, Steininger C. (2016) The association of medication-related osteonecrosis of the jaw with *Actinomyces* spp. infection. *Sci Rep*, 6: 31604.
73. Curi MM, Dib LL, Kowalski LP, Landman G, Mangini C. (2000) Opportunistic actinomycosis in osteoradionecrosis of the jaws in patients affected by head and neck cancer: incidence and clinical significance. *Oral Oncology*, 36: 294-299.
74. Lo Muzio L, Favia G, Lacaita M, De Lillo A, Scully C, Napoli A, Lo Russo L, Maiorano E. (2014) The contribution of histopathological examination to the diagnosis of cervico-facial actinomycosis: a retrospective analysis of 68 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 33: 1915-1918.
75. Choi S-G, Lee E-Y, Lee O-J, Kim S, Kang J-Y, Lim JS. (2022) Prediction models for early diagnosis of actinomycotic osteomyelitis of the jaw using machine learning techniques: a preliminary study. *BMC Oral Health*, 22: 164.
76. Happonen RP, Viander M, Pelliniemi L, Aitasalo K. (1983) *Actinomyces israelii* in osteoradionecrosis of the jaws. Histopathologic and immunocytochemical study of five cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 55: 580-588.

77. Melrose RJ, Abrams AM, Mills BG. (1976) Florid osseous dysplasia. A clinical-pathologic study of thirty-four cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 41: 62-82.
78. Smith S, Patel K, Hoskinson AE. (1998) Periapical cemental dysplasia: a case of misdiagnosis. *Br Dent J*, 185: 122-123.
79. Singer S, Creanga A, Vyas R, Mupparapu M. (2017) Florid expansile cemento-osseous dysplasia of the jaws: Cone beam computed tomography study and review of the literature. *Journal of Orofacial Sciences*, 9: 114-117.
80. Daviet-Noual V, Ejeil AL, Gossioime C, Moreau N, Salmon B. (2017) Differentiating early stage florid osseous dysplasia from periapical endodontic lesions: a radiological-based diagnostic algorithm. *BMC Oral Health*, 17: 161.
81. Salvi AS, Patankar S, Desai K, Wankhedkar D. (2020) Focal cemento-osseous dysplasia: A case report with a review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol*, 24: S15-s18.
82. MacDonald-Jankowski DS. (2003) Florid cemento-osseous dysplasia: a systematic review. *Dentomaxillofac Radiol*, 32: 141-149.
83. Owosho AA, Potluri A, Bilodeau EA. (2013) Osseous dysplasia (cemento-osseous dysplasia) of the jaw bones in western Pennsylvania patients: analysis of 35 cases. *Pa Dent J (Harrisb)*, 80: 25-29.
84. Noffke CE, Raubenheimer EJ. (2011) Expansive osseous dysplasia: report of 9 lesions in an African population sample and a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 111: e35-41.
85. Coleman H, Altini M, Kieser J, Nissenbaum M. (1996) Familial florid cemento-osseous dysplasia--a case report and review of the literature. *J Dent Assoc S Afr*, 51: 766-770.
86. Hatori MI, I. Tachikawa, T. Nagumo, M. (2003) Familial Florid Cemento-osseous Dysplasia. *Asian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 15: 135-137.
87. Kucukkurt S, Rzayev S, Baris E, Atac MS. (2016) Familial florid osseous dysplasia: a report with review of the literature. *BMJ Case Reports*, 2016: bcr2015214162.
88. Sedano HO, Kuba R, Gorlin RJ. (1982) Autosomal dominant cemental dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 54: 642-646.
89. Toffanin A, Benetti R, Manconi R. (2000) Familial florid cemento-osseous dysplasia: a case report. *J Oral Maxillofac Surg*, 58: 1440-1446.

90. Young SK, Markowitz NR, Sullivan S, Seale TW, Hirschi R. (1989) Familial gigantiform cementoma: Classification and presentation of a large pedigree. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 68: 740-747.
91. Chaw S, Zhang A, Oh D, Selim D, Monsour P, Samuels J. (2019) Cemento-osseous dysplasia: Re-visited.
92. Szentpéteri S, Restár L, Németh Z, Vaszilkó M. (2020) [Prognostic factors of the medication-related osteonecrosis of the jaw]. *Orv Hetil*, 161: 283-289.
93. Brody A, Scheich B, Dobo-Nagy C. (2022) Targeted histological evaluation shows high incidence of actinomyces infection in medication-related osteonecrosis of the jaws. *Scientific reports*, 12: 3406-3406.
94. Nagler R, Peled M, Laufer D. (1997) Cervicofacial actinomycosis: a diagnostic challenge. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 83: 652-656.
95. Brody A, Zalatnai A, Csomo K, Belik A, Dobo-Nagy C. (2019) Difficulties in the diagnosis of periapical translucencies and in the classification of cemento-osseous dysplasia. *BMC Oral Health*, 19: 139.
96. Katsarelis H, Shah NP, Dhariwal DK, Pazianas M. (2015) Infection and medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res*, 94: 534-539.
97. Ristow O, Gerngroß C, Schwaiger M, Hohlweg-Majert B, Kehl V, Jansen H, Hahnefeld L, Otto S, Pautke C. (2014) Is bone turnover of jawbone and its possible over suppression by bisphosphonates of etiologic importance in pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis? *J Oral Maxillofac Surg*, 72: 903-910.
98. Cardoso CL, Barros CA, Curra C, Fernandes LMPdSR, Franzolin SdOB, Júnior JSF, De Antoni CC, Curi MM. (2017) Radiographic Findings in Patients with Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *International journal of dentistry*, 2017: 3190301-3190301.
99. Pourgonabadi S, Mousavi SH, Tayarani-Najaran Z, Ghorbani A. (2018) Effect of zoledronate, a third-generation bisphosphonate, on proliferation and apoptosis of human dental pulp stem cells. *Can J Physiol Pharmacol*, 96: 137-144.
100. Srivichit B, Thonusin C, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. (2022) Impacts of bisphosphonates on the bone and its surrounding tissues: mechanistic insights into medication-related osteonecrosis of the jaw. *Archives of Toxicology*, 96: 1227-1255.

101. Kumar SKS, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW, Sedghizadeh PP. (2010) The Role of Microbial Biofilms in Osteonecrosis of the Jaw Associated with Bisphosphonate Therapy. *Current Osteoporosis Reports*, 8: 40-48.
102. Parashar A, Parashar S, Zingade A, Gupta S, Sanikop S. (2015) Interspecies communication in oral biofilm: An ocean of information. *Oral Science International*, 12: 37-42.
103. Schipmann S, Metzler P, Rössle M, Zemann W, von Jackowski J, Obwegeser JA, Grätz KW, Jacobsen C. (2013) Osteopathology associated with bone resorption inhibitors - which role does *Actinomyces* play? A presentation of 51 cases with systematic review of the literature. *J Oral Pathol Med*, 42: 587-593.
104. Støre G, Eribe ER, Olsen I. (2005) DNA-DNA hybridization demonstrates multiple bacteria in osteoradionecrosis. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 34: 193-196.
105. Esteves LS, Henriques Á CG, Silva CÁ VME, Cangussu MCT, Ramos EAG, Estrela C, Santos JND. (2017) Actinomycosis is not Frequent in the Periapex But is a Persistent Lesion. *Braz Dent J*, 28: 688-693.
106. Sacco R, Woolley J, Yates J, Calasans-Maia MD, Akintola O, Patel V. (2021) The role of antiresorptive drugs and medication-related osteonecrosis of the jaw in nononcologic immunosuppressed patients: A systematic review. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 26: 23-23.
107. De Ceulaer J, Tacconelli E, Vandecasteele SJ. (2014) *Actinomyces* osteomyelitis in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): the missing link? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 33: 1873-1880.
108. Zirk M, Wenzel C, Buller J, Zöller JE, Zinser M, Peters F. (2019) Microbial diversity in infections of patients with medication-related osteonecrosis of the jaw. *Clin Oral Investig*, 23: 2143-2151.
109. Hansen T, Kunkel M, Springer E, Walter C, Weber A, Siegel E, Kirkpatrick CJ. (2007) Actinomycosis of the jaws--histopathological study of 45 patients shows significant involvement in bisphosphonate-associated osteonecrosis and infected osteoradionecrosis. *Virchows Arch*, 451: 1009-1017.
110. Sharma S, Hashmi MF, Valentino ID. Actinomycosis. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC., Treasure Island (FL), 2022.

111. Kang MH, Lee DK, Kim CW, Song IS, Jun SH. (2018) Clinical characteristics and recurrence-related factors of medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*, 44: 225-231.
112. Hallmer F, Bjørnland T, Andersson G, Becktor JP, Kristoffersen AK, Enersen M. (2017) Bacterial diversity in medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 123: 436-444.
113. Ayoade F, Olayiwola A, Li A. (2018) "Holes" in the Jaw-A Report of Two Cases of Periapical Actinomycosis. *Diseases*, 6.
114. Figdor D, Sjögren U, Sörlin S, Sundqvist G, Nair PN. (1992) Pathogenicity of *Actinomyces israelii* and *Arachnia propionica*: experimental infection in guinea pigs and phagocytosis and intracellular killing by human polymorphonuclear leukocytes in vitro. *Oral Microbiol Immunol*, 7: 129-136.
115. Valour F, Sénéchal A, Dupieux C, Karsenty J, Lustig S, Breton P, Gleizal A, Boussel L, Laurent F, Braun E, Chidiac C, Ader F, Ferry T. (2014) Actinomycosis: etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management. *Infect Drug Resist*, 7: 183-197.
116. Szövetség MOéE. (2014) A biszfoszfonátok által indukált állcsont oszteinekrózisok megelőzése és kezelése II. *Fogorv Szle*, 107.
117. Hall CW, Mah T-F. (2017) Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiology Reviews*, 41: 276-301.
118. Hamner JE, 3rd, Scofield HH, Cornyn J. (1968) Benign fibro-osseous jaw lesions of periodontal membrane origin. An analysis of 249 cases. *Cancer*, 22: 861-878.
119. Waldron CA. (1993) Fibro-osseous lesions of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*, 51: 828-835.
120. Speight PM, Takata T. (2018) New tumour entities in the 4th edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck tumours: odontogenic and maxillofacial bone tumours. *Virchows Arch*, 472: 331-339.
121. Günhan Ö, Kahraman D, Yalçın ÜK. (2021) The possible pathogenesis of cemento-osseous dysplasia: A case series and discussion. *Advances in Oral and Maxillofacial Surgery*, 3: 100105.

122. Nel C, Yakoob Z, Schouwstra CM, van Heerden WF. (2021) Familial florid cemento-osseous dysplasia: a report of three cases and review of the literature. *Dentomaxillofac Radiol*, 50: 20190486.
123. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JE, Takata T, Slootweg PJ. WHO Classification of Head and Neck Tumours, Lyon, 2017: Chapter 8. 204-260.
124. Thorawat A, Kalkur C, Naikmasur VG, Tarakji B. (2015) Familial florid Cemento-osseous dysplasia – case report and review of literature. *Clinical Case Reports*, 3: 1034-1037.
125. Carrillo R, Morales A, Rodriguez-Peralto JL, Lizama J, Eslava J. (1991) Benign fibro-osseous lesions in Paget's disease of the jaws. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol*, 71: 588-592.
126. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours WHO Classification of Tumours. IARC, Lyon, 2005: 323-324.
127. Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M. (1993) The World Health Organization histological typing of odontogenic tumours. Introducing the second edition. *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology*, 29: 169-171.
128. Waldron CA, Giansanti JS. (1973) Benign fibro-osseous lesions of the jaws: A clinical-radiologic-histologic review of sixty-five cases: Part II. Benign fibro-osseous lesions of periodontal ligament origin. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 35: 340-350.
129. Gumusok M, Alkurt M, Hamurcu K, Kilavuz D, Baris E, Simsek B. (2014) Focal cemento-osseous dysplasia. *Journal of Oral and Maxillofacial Radiology*, 2: 92-94.
130. Farah CS, Matias MAT. (2021) Natural history of florid osseous dysplasia of the jaws with important clinical implications. *Aust Endod J*, 47: 684-689.
131. Raubenheimer EJ, Noffke CE, Boy SC. (2016) Osseous Dysplasia with Gross Jaw Expansion: A Review of 18 Lesions. *Head Neck Pathol*, 10: 437-443.
132. Wolf J, Hietanen J, Sane J. (1989) Florid cemento-osseous dysplasia (gigantiform cementoma) in a Caucasian woman. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 27: 46-52.
133. Drazic R, Minic AJ. (1999) Focal cemento-osseous dysplasia in the maxilla mimicking periapical granuloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 88: 87-89.

134. Abdelsayed RA, Eversole LR, Singh BS, Scarbrough FE. (2001) Gigantiform cementoma: clinicopathologic presentation of 3 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 91: 438-444.
135. Noffke C, Macdonald D. (2012) Fibro-osseous disease: Harmonizing terminology with biology. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 114: 388-392.
136. Eversole R, Su L, ElMofty S. (2008) Benign fibro-osseous lesions of the craniofacial complex. A review. *Head and neck pathology*, 2: 177-202.
137. Bulut EU, Acikgoz A, Ozan B, Zengin AZ, Gunhan O. (2012) Expansive focal cemento-osseous dysplasia. *J Contemp Dent Pract*, 13: 115-118.
138. Summerlin DJ, Tomich CE. (1994) Focal cemento-osseous dysplasia: A clinicopathologic study of 221 cases. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol*, 78: 611-620.
139. Singer SR, Mupparapu M, Rinaggio J. (2005) Florid cemento-osseous dysplasia and chronic diffuse osteomyelitis Report of a simultaneous presentation and review of the literature. *J Am Dent Assoc*, 136: 927-931.
140. Kato C, Nunes LFM, Chalub L, Etges A, Silva TA, Mesquita RA. (2018) Retrospective Study of 383 Cases of Fibro-Osseous Lesions of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg*, 76: 2348-2359.
141. Kato H, Nomura J, Matsumura Y, Yanase S, Ito T, Tagawa T. (2014) A case of florid osseous dysplasia associated with chronic sclerosing osteomyelitis requiring segmental resection. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*, 26: 158-162.
142. Bastos YVP, Carlos R, Oliveira PT, Pires BC, Cangussu MCT, Xavier FCA, Koga-Ito CY, Manieri PR, Souza AS, Júnior BC, Ramalho LMP, Cury PR, Santos JND. (2022) Florid cemento-osseous dysplasia-related osteonecrosis: A series of cases. *Ann Diagn Pathol*, 60: 152009.
143. Tamoh Fokam S, Kwedi GK, Messanga CB. (2022) Infected florid cemento-osseous dysplasia: About one clinical observation. *Advances in Oral and Maxillofacial Surgery*, 7: 100298.
144. Groot RH, van Merkesteyn JP, Bras J. (1996) Diffuse sclerosing osteomyelitis and florid osseous dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 81: 333-342.

145. Mufeed A, Mangalath U, George A, Hafiz A. (2015) Infected florid osseous dysplasia: clinical and imaging follow-up. *BMJ case reports*, 2015: bcr2014209099.
146. Fenerty S, Shaw W, Verma R, Syed AB, Kuklani R, Yang J, Ali S. (2017) Florid cemento-osseous dysplasia: review of an uncommon fibro-osseous lesion of the jaw with important clinical implications. *Skeletal Radiol*, 46: 581-590.
147. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. (2004) Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg*, 62: 527-534.
148. Kato C, de Arruda JAA, Mendes PA, Neiva IM, Abreu LG, Moreno A, Silva TA, Souza LN, Mesquita RA. (2020) Infected Cemento-Osseous Dysplasia: Analysis of 66 Cases and Literature Review. *Head Neck Pathol*, 14: 173-182.

10. Saját publikációk jegyzéke

Összes impakt faktor: 14,476

I. Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények:

Brody A, Scheich B, Dobo-Nagy C. (2022) Targeted histological evaluation shows high incidence of actinomyces infection in medication-related osteonecrosis of the jaws. Sci Rep, 12: 3406-3406. Scopus Multidisciplinary

SJR indikátor: D1

IF: 4,996

Brody A, Zalatnai A, Csomo K, Belik A, Dobo-Nagy C. (2019) Difficulties in the diagnosis of periapical translucencies and in the classification of cemento-osseous dysplasia. BMC Oral Health, 19: 139. Scopus -Dentistry (miscellaneous)

SJR indikátor: Q1

IF: 1,911

Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények összesített impakt faktor értéke:6,907

II. Egyéb - nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények:

Brody A, Dobo-Nagy, Cs, Mensch K. Oltyan Zs, Csomor J, Pacurar M, Dobai A. (2021) High-Grade B-Cell Lymphoma Not Otherwise Specified (HGBL, NOS) in the Maxillary Sinus Mimicking Periapical Inflammation. Appl Sci, 19: 8803

IF: 2,838

Mensch K, Nagy G, Nagy Á, Bródy, A. (2019) A szájüreg leggyakoribb bakteriális eredetű kórképeinek jellegzetességei, diagnosztikája és kezelése. Orv Hetil, 19: 739-746.

IF: 0,497

Vas V, Kovács T, Körmendi Sz, Bródy A, Kudlik Gy, Szeder B, Mező D, Kállai D, Koprivanacz K, Merő Balázs L et al. (2019) Significance of the Tks4 scaffold protein in bone tissue homeostasis. *Sci Rep*, 1: 5781

IF: 3,998

Bródy A, Czeglédy Á, Dombi Cs. (2016) Magasabb kockázatú betegek a fogorvosi rendelőben. *Magyar Fogorvos A MOK Fogorvosi tagozatának lapja*, 25: 6-10.

Bródy A, Czeglédy Á, Gera I, Dombi Cs. (2015) Szájüregi gombás fertőzések a mindennapi praxisban. *Magyar Fogorvos A MOK Fogorvosi tagozatának lapja*, 24 :16-23.

Bródy A, Czeglédy Á, Dombi Cs. (2015) Szisztémás betegségekhez kapcsolódó szájüregi gombafertőzések a fogorvosi gyakorlatban. *Magyar Fogorvos A MOK Fogorvosi tagozatának lapja*, 24 : 66-72.

Dombi Cs, Czeglédy Á, Bródy A, Gera I. (2013) Diagnosztika és terápia a mindennapi fogorvosi praxisban: orális lichen planus. *Magyar Fogorvos A MOK Fogorvosi tagozatának lapja*, 22 : 186-189.

Dombi Cs, Bródy A, Czeglédy Á. (2013) Diagnosztika és terápia a mindennapi fogorvosi praxisban: Gyakrabban előforduló bakteriális fertőzések a szájnyálkahártyán. *Magyar Fogorvos A MOK Fogorvosi tagozatának lapja*, 22 : 224-228.

Kertész P, Banoczy J, Ritlop B, Brody A, Peter, M. (1989) The determination of urinary fluoride/cratinine ratio (Q) in monitoring fluoride intake. *Acta Physiol Hung*, 74 : 209-214.

IF:0,236

Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények összesített impakt faktor értéke:7,569

11. Köszönetnyilvánítás

- Különleges köszönet illeti Dr. Dobó Nagy Csaba Professzor Urat, aki témavezetőmként végtelenül sok segítséggel és szakmai tudásával támogatott, ösztönzött, és lehetővé tette, hogy ez a munka megszülessen.
- Köszönöm Dr. Matolcsy András Professzor Úrnak, hogy lehetőséget adott az általa vezetett intézetben a kutató munka elvégzésére.
- Hálával tartozom a dolgozat alapjául szolgáló cikkeink valamennyi szerzőtársának, hogy pótolhatatlan munkájukkal és szakértelmükkel hozzájárultak azok megszületéséhez.
- Köszönetet mondok Dr. Szabó Bence Adjunktus Úrnak, akitől minden alkalommal nagyon sok segítséget és tanácsot kaptam, amikor erre szükségem volt.
- Köszönettel tartozom Dr. Gresz Veronika Docens Asszonynak, akihez mindig fordulhattam segítségért idegen nyelvű munkáimmal.
- Köszönöm az Orális Diagnosztika Tanszéken kollégáimnak és minden munkatársamnak, különösen Dr. Oltyán Zsuzsának, Dr. Mensch Károlynak és dr. Horváth Dánielnek, hogy végig mellettem álltak és támogattak segítségükkel.
- Köszönöm a Semmelweis Egyetem Doktori Iskolájának és Könyvtárának dolgozóinak, hogy mindig fordulhattam hozzájuk kérdéseimmel, és szakértelemmel és türelemmel segítettek.
- És köszönöm családomnak, hogy türelemmel viselték, hogy kevesebb időm jutott rájuk, és mindig biztattak, ha arra szükségem volt.