

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

**A szájüregi laphámrák tercier prevenciójának mikrobiológiai és protetikai lehetőségei
a fogorvosi gyakorlatban**



Prof. Dr. Nagy Katalin

Szegedi Tudományegyetem
Fogorvostudományi Kar
Szájsebészeti Tanszék

SZEGED, 2017

TARTALOMJEGYZÉK

<i>A DOLGOZATHOZ FELHASZNÁLT IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK</i>	3
<i>RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE</i>	5
<i>CÉLKITŰZÉSEK</i>	6
<i>I. BEVEZETÉS</i>	6
I.1. A szájüregi daganatok előfordulása világszerte, Magyarországon, illetve a Szegedi Tudományegyetem Fogorvostudományi Karának ellátási területén	6
I.2. Az értekezés tartalmának és szerkezetének vázlata	9
<i>II. A TERCIER PREVENCIÓ MIKROBIOLÓGIAI MEGKÖZELÍTÉSE</i>	13
II.1. Tudományos előzmények a szájüregi daganatok és a szájüregi mikrobiota összefüggéseiről. Általános megállapítások	13
II.1.1. A szájüregi mikroflóra szerepe az alkoholfogyasztáshoz kapcsolható daganatképződésben.....	14
II.1.2. A szájüregi mikroflóra, mint a dohányzás okozta szájüregi daganatképződés egyik közvetítője .	16
II.1.3. Candidiasis és szájüregi daganatképződés	18
II.2. A tercier prevencióval kapcsolatos önálló kutatásaink céljai, elméleti megfontolások 20	
II.2.1. A szájüregi daganatfelszín, mint fokális góc jellemzése	20
II.2.2. A szájüregi daganatfelszínének kezelése aminfluoriddal a morbiditás csökkentése céljából	21
II.2.3. A sugárterápiát követő xerostomia és mucositis kezelése laktoperoxidáz-tartalmú gél és fogkrém együttes alkalmazásával.....	22
II.2.4. A Candida fajok lipáz- és proteáz-aktivitásának lehetséges szerepe a daganatfelszín inváziójában. Az ép és laphámrákos epitheliumot kolonizáló élesztőgombák.....	22
II.3. Saját vizsgálataink eredményei a tercier prevenció mikrobiológiai megközelítésének utatásában	23
II.3.1. A szájüregi daganatfelszín, mint fokális góc jellemzésének eredményei	23
II.3.2. A szájüregi daganatfelszínének kezelése aminfluoriddal a morbiditás csökkentése céljából	25
II.3.3. A sugárterápiát követő xerostomia és mucositis kezelése laktoperoxidáz-tartalmú gél és fogkrém együttes alkalmazásával. Szubjektív tünetek és nyugalmi nyáltermelés	26
II.3.4. A sugárterápiát követő xerostomia és mucositis kezelése laktoperoxidáz-tartalmú gél és fogkrém együttes alkalmazásával, hatása a mikrobiótára	26
II.3.5. A Candida fajok lipáz- és proteáz-aktivitásának lehetséges szerepe a daganatfelszín inváziójában. Az ép és laphámrákos epitheliumot kolonizáló élesztőgombák.....	29
II.4. A tercier prevenció mikrobiológiai megközelítése kapcsán végzett kutatási eredményeink összefoglalása	31

II.5. Módszerek.....	33
II.5.1. A fokális góckutatás módszertana	34
II.5.2. Az aminoszulfonid hatásának kutatásában alkalmazott módszerek	35
II.5.3. A sugárterápiát követő xerostomia és mucositis kezelésének és következményei vizsgálatának módszertana	35
II.5.4. A Candidakutatás módszertana	37
III. A TERCIER PREVENCIÓ PROTETIKAI LEHETŐSÉGEI	38
III.1. Intraorális felső állcsonti defektusok helyreállítása	39
III.2. Az alsó állcsont területére lokalizált intraorális defektusok helyreállítása.....	46
III.3. Extraorális arcdefektusok helyreállítása.....	50
III.3.1. Bevezető	50
III.3.2. Az arcepitézis elkészítése általában	52
III.3.3. Rögzítés és retenció	54
III.3.4. Anyagok.....	55
III.3.5. Színezés	56
III.3.6. A pótlások mikrobiológiája.....	57
III.3.7. Összegzés: extraorális protetika.....	58
III.3.8. Kitekintés: az anatómiai viszonyok javítása mint a sikeres protetikai beavatkozás alapja – a posztoperatív protetikai terápia jövőbeli lehetőségeiről.....	58
III.4. Gorlin-Goltz- szindrómában szenvedő beteg komplex szemléletű rehabilitációja.....	60
III.4.1. A Gorlin-Goltz- szindrómáról.....	60
III.4.2. Az eset leírása	61
III.5. A protetikai rehabilitáció hatása az életminőségre.....	63
III.5.1. Módszerek.....	64
III.5.1.1. A vizsgálatban résztvevő betegek	64
III.5.1.2. Az életminőség mérése	66
III.5.2. Eredmények	67
III.5.2.1. UW QoL	67
III.5.2.2. EORTC H&N 35 QOL	68
III.5.3. Összegzés.....	69
IV. AZ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA	71
V. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	73
IRODALOM.....	75
FÜGGELÉK.....	92

A DOLGOZATHOZ FELHASZNÁLT IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK¹

I. Nagy, K. N., Sonkodi, I., Szőke, I., Nagy, E., & Newman, H. N. (1998) The microflora associated with human oral carcinomas. *Oral Oncol*, 34: 304-308.

Q3

Független idézettség: 67

II. Nagy, K., Szőke, I., Sonkodi, I., Nagy, E., Mari, A., Szolnoky, G., & Newman, H. N. (2000) Inhibition of microflora associated with oral malignancy. *Oral Oncol*, 36: 32-36.

Q2

Független idézettség: 13

III. Nagy, K., Urbán, E., Fazekas, O., Thurzó, L., & Nagy, E. (2007) Controlled study of lactoperoxidase gel on oral flora and saliva in irradiated patients with oral cancer. *J Craniofac Surg*, 18: 1157-1164.

Q2

Független idézettség: 27

IV. Berkovits, C., Tóth, A., Szenzenstein, J., Deák, T., Urbán, E., Gácsér, A., & **Nagy, K.** (2016) Analysis of oral yeast microflora in patients with oral squamous cell carcinoma. *Springerplus*, 5: 1257.

Q1

Független idézettség: -

V. Nagy, K., Kiss, E., Erdei, C., Oberna, F., Fejérdy, P., Márton, K., Vajó, Z. (2008) Complex care by multiple medical and dental specialists of a patient with aggressive Gorlin-Goltz syndrome. *Postgrad Med J*, 84: 330-332.

Q1

Független idézettség: 2

¹ A szövegben a fejezetcímekhez fűzött lábjegyzet formájában jeleztük, az egyes közlemények mely szövegrészek alapját képezik. A közlemények teljes szövegét ld. a Függelékben.

VI. Nagy, J., Braunitzer, G., Antal, M., Berkovits, C., Novak, P., & **Nagy, K.** (2014) Quality of life in head and neck cancer patients after tumor therapy and subsequent rehabilitation: an exploratory study. *Quality of Life Research*, 23: 135-143.

Q1

Független idézettség: 8

VII. Urbán, I.A., Lozada, J.L., Jovanovic, S.A., Nagursky, H., **Nagy, K.** (2014) Vertical Ridge Augmentation with Titanium-Reinforced, Dense-PTFE Membranes and a Combination of Particulated Autogenous Bone and Anorganic Bovine Bone-Derived Mineral: A Prospective Case Series in 19 Patients. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 29: 185-193.

Q1

Független idézettség: 17

VIII. Urbán, I.A., Lozada, J.L., Jovanovic, S.A., **Nagy, K.** (2013a) Horizontal Guided Bone Regeneration in the Posterior Maxilla Using Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor: A Case Report, *Int J Perio Rest Dent*, 33: 421-426.

Q2

Független idézettség: 3

IX. Urbán, I.A., Nagursky, H., Lozada J.L., **Nagy, K.** (2013b) Horizontal Ridge Augmentation with a Collagen Membrane and a Combination of Particulated Autogenous Bone and Anorganic Bovine Bone-Derived Mineral: A Prospective Case Series in 25 Patients. *Int J Perio Rest Dent*, 33: 299-307.

Q2

Független idézettség: 23

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ASR-W	súlyozott korstandardizált incidenciaráta
BNO	Betegségek Nemzetközi Osztályozása
CAD/CAM	komputerizált tervezés és gyártás
CFU	kolóniaképző egység
COX-2	ciklooxygenáz-2 enzim
EORTC H&N35	Head and Neck module of the European Organization of Research and Treatment for Cancer Quality of Life Questionnaire
IACR	International Association of Cancer Registries
IARC	International Agency on Research of Cancer
IL-1, 2, stb.	interleukinok
KSH	Központi Statisztikai Hivatal
MALDI-TOF MS	Matrix-Assisted Laser Desorption / Ionization Time of Flight Mass Spectrometry
NAD	Nikotinamid Adenin Dinukleotid
NADH	NAD redukált formája
NF- κ B	Nukleáris Faktor- κ B, a DNS átírását befolyásoló fehérjekomplex
TNF- α	tumornekrózis faktor α
TSNA	dohányspecifikus nitrózamin
UW QoL	University of Washington Quality of Life Questionnaire
VAS	Vizuális Analóg Skála
WHO	World Health Organization/Egészségügyi Világszervezet
WRS	Whole Resting Saliva (nyugalmi nyáltermelés)

CÉLKITŰZÉSEK

- Munkám során célul tűztem ki a daganatos szájüregi mikroflóra leírását.
- Megvizsgáltam annak lehetőségeit, hogyan lehetséges a szájüregi laphámrák szövödményeinek csökkentése célzott antimikróbás kezelések alkalmazásával.
- Tanulmányoztam, hogy a célzott antimikrobiális kezelések segíthetik-e a következményes morbiditás kivédését.
- A protetikai rehabilitáció különböző modalitásainak alkalmazásával célul tűztem ki a daganatos betegek életminőségének javítását és ennek mérhető kimutatását.

I. BEVEZETÉS

I.1. A szájüregi daganatok előfordulása világszerte, Magyarországon, illetve a Szegedi Tudományegyetem Fogorvostudományi Karának ellátási területén

Általában igaz, hogy a rosszindulatú daganatos megbetegedések világszerte rendkívül fenyegető mértéket öltenek, bár prevalenciájuk és mortalitásuk nagyban függ a földrajzi elhelyezkedéstől és a daganattípustól.

A szájüregi daganatok (BNO C00-C14) a legsúlyosabb morbiditású és mortalitású daganatos megbetegedések közé tartoznak, ugyanakkor jelentős földrajzi meghatározottságot is mutatnak: gyakoribbak a fejlett országokban, mint a fejlődő országokban. Közép-Ázsia déli részén a szájüregben előforduló daganatokat a három leggyakoribb típus között tartják számon. Indiában a szájüregi daganatok életkor szerinti megoszlásra standardizált incidenciájának 100.000 lakosra vetített értéke 7,2 [WHO International Agency for Research on Cancer, 2012].

Az epidemiológiai jellemzők földrajzi meghatározottsága tekintetében figyelemre méltó, hogy Kelet-Európa több országában kiugró, Ausztrália, Japán, Új-Zéland és az USA esetén pedig mérsékeltebb növekedésről számoltak be az oro-pharyngealis daganatok előfordulási gyakoriságát illetően [Petersen, 2003; Stewart és mtsai., 2003]. A szájüregi daganatok különösen a férfiakat sújtják, körükben világviszonylatban ez a nyolcadik leggyakoribb daganattípus. Számos országban a férfiak esetében észlelt előfordulási gyakorisága 100.000 lakosra vetítve 1 és 10 között változik [World Health Organization, 2004].

Európában a szájüregi daganatokkal összefüggő halandóság legnagyobb mértékű emelkedését mindkét nem esetén Magyarországon jegyezték fel az 1990 és 1992 közti időszakban (+119% férfiak és +294% nők esetén) [La Vecchia és mtsai., 2000; La Vecchia és mtsai., 2004; La Vecchia és mtsai., 1997; Levi és mtsai., 1995], továbbá Magyarország az európai országok között első helyen áll, úgy a szájüregi daganatok morbiditása, mint mortalitása terén. Ez tükröződik a WHO GLOBOCAN 2012 felmérése által megállapított súlyozott korstandardizált incidenciarátákban (ASR-W) is:² Magyarország esetén ez az érték 9,7, míg a szomszédos országok közül például Szlovákia 6,5-es, Románia 5,4-es, Ausztria pedig mindössze 4,2-es értéket ér el. Az európai országok közül egyébként Görögország ASR-W értéke a legalacsonyabb (1,6), Magyarország pedig, a már említett 9,7-es értékkel (és 1,12-os kumulatív kockázattal) nem csupán közép-európai viszonylatban, hanem az egész európai régióban is első. Ugyanerre a tendenciára mutatnak rá a Nemzetközi Rákregiszter (IACR) és a Nemzeti Rákregiszter adatai is. Ennek a sajnálatosan figyelemre méltó pozíciónak a pontos oka egyelőre nem tisztázott teljes egészében és a jelenség feltehetően nem is magyarázható csupán néhány egyszerű és jól ismert faktoral, mint például a dohányzás vagy az excesszív alkoholfogyasztás (esetleg ezek kombinációja). Utóbbi faktorok kétségtelenül jelentősek a magyar népesség szájüregi daganatainak patogenezisében, ugyanakkor a nem dohányzó, excesszív alkoholfogyasztással nem jellemezhető idős nők és fiatal felnőttek növekvő reprezentáltsága a szájüregi daganatos betegek között, mindenképpen egy efféle leegyszerűsítő modell ellen szól [Suba és mtsai., 2009; Szabó, 1994, 1997].

Sajnálatos módon Magyarország nem csak európai összehasonlításban foglal el vezető helyet a szájüregi daganatok tekintetében. ASR-W értékünk túlszár India „mindössze” 7,2-es értékén, és a szájüregi daganatokkal leginkább sújtott országgént ismert Pakisztán standardizált rátája is csak egy tizeddel haladja meg Magyarországét, ami kétségtelenül riasztó adat.

A szájüregi daganatok fokozott megjelenését saját intézeteinkben, a Szegedi Tudományegyetem Fogorvostudományi Karán, valamint az Arc-, Állcsont-, és Szájsebészeti Klinikán is észleljük. Ezen intézetek regionális központok, ellátási területük a

² Ez az érték az adott betegség incidenciáját egy ún. standard világpopulációhoz képest fejezi ki, 100.000 főre vetítve figyelembe véve azt is, hogy az adott betegség egyes korcsoportokon belüli eloszlása nem egyenletes.

dél-alföldi régió, hozzávetőleg 1,2 millió lakossal (ez a lakosságszám a KSH adatai szerint fél évszázadra visszamenőleg ± 100000 fő ingadozással stabil). A szóban forgó betegpopulációt ellátó „Orális Medicina” szakrendelésünk 1960 óta vezet rendszeres nyilvántartást a szájüregi daganatokról, amelynek köszönhetően jól követhetők ezen daganatok gyakorisági tendenciái a dél-alföldi régióban. Jelen tézisnek nem célja a részletes epidemiológiai elemzés, ezért az 1. táblázatban csupán szemléltető jelleggel ismertetjük az 1960-2000 időszak incidencia-adatait, 5 éves bontásban. A táblázatból első ránézésre is kitűnik a meredeken emelkedő tendencia, mindhárom kategória (úm. benignus, malignus és rákelőző állapotok) esetében. Az áttekintett 40 éves periódusban, a jóindulatú elváltozások incidenciája 12-szeresére, a daganatelőző állapotok incidenciája 42-szeresére, a rosszindulatú daganatok incidenciája pedig 31-szeresére emelkedett, ezzel egyidejűleg pedig az onkológiai elváltozások aránya az összes szájbetegségeken belül töretlenül emelkedett. Ez a tendencia az ezredforduló után némileg mérséklődött, bár a rosszindulatú szájüregi elváltozások száma továbbra is aggasztó. A 2008 óta rendelkezésre álló egységes, digitális nyilvántartás szerint, az elmúlt 6 évben 1721 új malignus eset felvétele történt meg, ami éves átlagban a korábbi időszakok incidenciájának többszöröse. E tekintetben említésre méltó kvalitatív adat, hogy ezen új esetek mintegy 10%-át a szájfenék elülső részének rosszindulatú daganatai (C0400) teszik ki. Ennél fontosabb, hogy szövettanilag a szájüregi daganatok 90%-a laphámrákként azonosítható [Bagan és mtsai., 2010; Pires és mtsai., 2013], és ez alól Magyarország sem kivétel. Nem véletlen tehát, hogy jelen munkámban a laphámrákkal kapcsolatos lényegesebb eredményeimet összegzem, hiszen klinikusi és kutatói működésem során is természetesen ezzel a betegpopulációval kerültem leginkább kapcsolatba. Ebből következően ezen a területen sikerült olyan, gyakorlatilag hasznosítható eredményeket felmutatnom, amelyek segítségével a szájüregi laphámrák egyes szövődményei kivédhetők és a betegek életminősége is jelentősen javítható.

1. táblázat: Az onkológiai betegségek incidenciájának alakulása az orális medicina szakrendelés beteganyagában, az 1960 és 2010 közötti időszakban. A számok az újonnan diagnosztizált betegek számát jelzik, zárójelben az új diagnózisok teljes – minden szájüregi betegséget magában foglaló – számához viszonyított százalékos arány szerepel (Prof. Dr. Sonkodi István szíves engedélyével).

	Összes új beteg	Jóindulatú daganat	Rák előző állapot	Roszcindulatú daganat	Teljes onkológiai incidencia
1960	173	19 (10,98)	4 (2,30)	4 (2,30)	27 (15,61)
1965	256	26 (10,15)	11 (4,29)	6 (2,34)	43 (16,79)
1970	256	45 (17,58)	16 (6,25)	9 (3,51)	70 (27,34)
1975	395	46 (11,65)	64 (16,2)	87 (22,02)	197 (49,87)
1980	526	107 (20,34)	74 (14,06)	108 (20,53)	289 (54,94)
1985	716	149 (20,81)	115 (16,06)	177 (24,72)	441 (61,59)
1990	848	213 (25,12)	168 (19,81)	189 (22,29)	570 (67,21)
1995	858	251 (29,25)	109 (12,70)	163 (18,99)	523 (60,95)
2000	868	224 (25,80)	158 (18,20)	126 (14,52)	508 (58,52)
2005	1061	351 (33,00)	144 (13,57)	80 (7,57)	575 (54,19)
2010	1248	340 (27,24)	169 (13,54)	29 (2,32)	538 (43,11)

I.2. Az értekezés tartalmának és szerkezetének vázlata

Meggyőződésem szerint az orvosi munka a konkrét gyógyító tevékenységen túl állandó prevenciós tevékenység is kell, hogy legyen, amely szükség szerint a prevenció primer, szekunder vagy terciér szintjén bonyolódik [Detel és mtsai., 2015].

A primer prevenció az egyén vagy a közösség egészségügyi problémáit okozó potenciális tényezők elkerülésére vagy megszüntetésére szolgáló intézkedések összességét jelenti. Központjában az egészség általános védelme és támogatása áll. Noha a dolgozatban primer prevenciós munkámra részletesen nem térek ki, két szempont miatt mégis úgy gondolom, röviden említést érdemel. Egyfelől azért, mert vezetésemmel, hazai és nemzetközi szinten is újdonságként, a Szegedi Tudományegyetem Fogorvostudományi Karán elsőként került bevezetésre egy olyan új fogorvosképzési tantervi elem, amely a felnövekvő fogorvosgeneráció szerepére koncentrál a dohányzás, mint fő szájüregi daganatos etiológiai tényező visszaszorításában. Másfelől azért, mert kutatói érdeklődésem primer prevenciós munkám során fordult a szájüregi laphámrák mikrobiológiai szemléletű terciér prevenciója felé.

A szekunder prevenció feladata az egyes megbetegedések korai felismerése, ezáltal a gyógyítás és gyógyulás esélyének növelése. Bár klinikusi tevékenységem erre a szintre is kiterjed, az ide vonatkozó beavatkozási lehetőségeket tudományos igénnyel magam nem vizsgáltam.

Végül a terciér prevenció a már kialakult kórállapotban koncentrál a további állapotromlás kivédésére, illetve az érintett funkciók lehetőség szerinti optimalizálására. Kutatói és klinikusi munkám során munkatársaimmal végig arra törekedtem, hogy a gyakorlatba is átültethető, a betegek egészségét és életminőségét közvetlenül javító megoldásokat találjak. Mindkét megközelítésben elsődlegesen a terciér prevenciós szintre koncentráltam. A mikrobiológia területén a daganatos szájüregi mikroflóra leírásával és ennek birtokában célzott antimikrobás kezelésekkel törekedtem a szövődmények és a következményes morbiditás kivédésére, a rehabilitációval pedig a betegek életminőségének javítása volt a célom, a funkció és az esztétikum lehető legnagyobb mértékű helyreállításával.

A dolgozat felosztása is ezt a sorrendet követi: a II. fejezetben a vonatkozó irodalom áttekintése után a mikrobiológiai eredmények kerülnek ismertetésre. Elsőként tárgyalom a szájüregi laphámsejtes carcinoma mikroflórájának leírására végzett vizsgálatunkat (**I. sz. közlemény**), amely azóta igen gyakran hivatkozottá vált a téma irodalmában, mint az első átfogó vizsgálat, amely közvetlenül erre a kérdésre irányult. Ehhez a közleményhez kapcsolódva kerül tárgyalásra az a tanulmány is, amelynek során azt vizsgáltuk, hogy ulcerált szájüregi laphámsejtes léziók aminfluoriddal történő helyi antimikrobiális kezelése mennyiben képes befolyásolni a daganatfelszín mikroflóráját és az ehhez köthető szövődményeket (**II. sz. közlemény**). Megállapítottuk, hogy a daganatfelszín helyi aminfluoridos kezelése jelentős mértékben képes visszaszorítani a Gram-pozitív anaerob baktériumfajok és a *Candida albicans* általi kolonizációt, ami egyben klinikai és életminőségbeli javulást is eredményezett. Ebben a közleményünkben egyben javaslatként vetettük fel, hogy a szájüregi laphámsejtes karcinómák kezelésében azonnal a diagnózist követően el kellene kezdeni a daganatfelszín helyi antimikrobiális kezelését, függetlenül attól, hogy később milyen oki kezelés kerül alkalmazásra. Maguk az oki kezelések is járhatnak azonban egészségkárosító mellékhatásokkal. A szájüregi daganatok sugárkezelése például igen gyakran vezet postirradiációs mucositishez és a nyáltermelés csökkenéséhez,

ezek pedig egyfelől rontják a beteg életminőségét, másfelől további szövődményeknek szolgálhatnak alapul. Randomizált, kettős vak, placebókontrollált vizsgálatot végeztünk tehát arra nézve, hogy laktoperoxidáz- tartalmú gél és fogkrém együttes alkalmazásával kivédhetők, vagy legalább enyhíthetők-e a sugárkezelés ezen következményei (**III. sz. közlemény**). Vizsgálatunkkal igazoltuk, hogy ezzel a beavatkozással sikeresen befolyásolható a szájüregi mikrobiota, ebbe beleértve nem csupán a baktériumokat, hanem a *Candida albicans* is. Ennek megfelelően a betegek szubjektív tünetei is enyhültek, az életminőség javult. Végül a **IV. sz. közlemény** alapjául szolgáló vizsgálat során megvizsgáltuk, valóban van-e összefüggés a *Candida* fajok extracellularis enzimtermelése és a szájüregi daganatfelszín kolonizáló képessége között. Vizsgáltuk továbbá az ép és daganatos epithelium különbségét az ezeken megtelepedő élesztőgombák mennyisége és sokfélesége tekintetében. Korábbi eredményeinket kiegészítve és a szájüregi laphámrák mikroflórájának leírását tovább finomítva megállapítottuk, hogy a szájüregi laphámrák felszínén nemcsak általában nagyobb a mikrobiota változatossága, mint az egészséges epitheliumon, de az élesztőgombáknak is szélesebb spektruma lelhető fel, amellett, hogy a daganatos felszínen ezek mennyisége is szignifikánsan nagyobbak bizonyult. Az az irodalmi hipotézis, hogy az extracellularis enzimtermelés és a fokozottabb kolonizáció között összefüggés lenne, 180 izolátum vizsgálata alapján nem igazolódott [pl. Mohd és mtsai., 2010].

A dolgozat III. fejezetében először a szájüregi laphámsejtes karcinóma (elsődlegesen műtéti) kezelését követő protetikai rehabilitáció módszertanát mutatom be. Ezt követően ismertetem egy Gorlin-Goltz szindrómás beteg team-munkában végzett rehabilitációját, végül egy olyan vizsgálat eredményeit ismertetem, amelyben a kezelés alatt álló betegek életminőségének változását vizsgáltuk az alkalmazott protetikai terápia hatására (**V-VI. sz. közlemények**). Ennek a vizsgálatnak a jelentőségét az adta, hogy az irodalomban először tudtuk megmutatni: a gondosan végzett kombinált protetikai terápia (tehát pl. obturátor protézis és külső epitézisek együttes alkalmazása) egészséges, minden szempontból szignifikáns életminőség-javulást eredményez a betegeknél, annak ellenére, hogy az ezeket a beavatkozásokat szükségessé tévő léziók általában igen súlyos életminőség-romlással járnak.

A rehabilitációhoz szükséges csontos alap megteremtésére számos lehetőség kínálkozik. A csontkínálat növelésének módzatait (elsőként nem-daganatos betegek estében) sikerrel kiviteleztek, melyek reményt adhatnak, hogy a módszer a későbbiekben, megfelelő kritikával kiválasztott paciensek esetén (pl. a sugárterápia relatív kontraindikációját figyelembe véve), daganatos betegeinknél is sikeresek lehetnek (**VII-IX. sz. közlemény**).

II. A TERCIER PREVENCIÓ MIKROBIOLÓGIAI MEGKÖZELÍTÉSE

II.1. Tudományos előzmények a szájüregi daganatok és a szájüregi mikrobiota összefüggéseiről. Általános megállapítások.

Ismeretes, hogy a szájüreg a mikroorganizmusok rendkívül széles körének ad otthont, ideértve több mint 750 féle baktériumot is [Jenkinson és mtsai., 2005]. Jellemző, hogy ezek a szervezetek megjelenése a szájüregen belül topográfiai különbségeket mutat [Mager és mtsai., 2003], és, hogy jobbára kommenzalisták, tehát jelenlétük fiziológiás körülmények között a szájüregre semmilyen jelentős hatással nincs. Utóbbi szempontból tekintve érthető, hogy az a gondolat, miszerint a szájüregi mikroflóra esetleg oki tényezője lehet a szájüregi daganatok kialakulásának, illetve a daganatos betegek morbiditásának, történetileg meglehetősen későn jelent meg. Továbbá, ahogyan Hooper és munkatársai rámutatnak, a gondolat sokáig nem is kapta meg azt a figyelmet, amit visszatekintve megérdemelt volna [Hooper és mtsai., 2009]. Az utóbbi időben azonban egyre intenzívebb kutatások tárgyát képezi a szájüregi mikroorganizmusok és a daganatképződés (és daganatos kórlefolyás) kapcsolata, elsősorban azért, mert a hagyományosan elismert etiológiai faktorok (úm. alkoholfogyasztás, dohányzás) egyfelől az eseteknek csak egy részét magyarázzák [Morse és mtsai., 2007], azt pedig még kevésbé, hogy az incidencia miért növekszik rohamosan [Jepsen és mtsai., 2008; Llewellyn és mtsai., 2003]. A kutatásnak nyilvánvaló lendületet adott, hogy 1994-ben WHO-IARC a *Helicobacter pylori*t a gastrointestinalis rendszer vonatkozásában karcinogén organizmussá minősítette, amivel hivatalosan is elismertté vált, hogy az emberi szervezet daganatos megbetegedéseinek etiológiája mikrobiológiai jellegű is lehet [Bjorkholm és mtsai., 2003; Correa, 1995; Peek és mtsai., 2002]. Ezt követően számos egyéb baktériumfajról is sikerült kimutatni, hogy jelentős szerepük van különféle humán daganatok keletkezésében. A *Chlamydia trachomatis*nak az invazív méhnyakrák kialakulásában tulajdonítanak szerepet [Wallin és mtsai., 2002], a *Chlamydophila pneumoniae* fertőzöttséget malignus lymphomákkal és férfiak tüdőrákjával hozták összefüggésbe [Anttila és mtsai., 1998; Kocazeybek, 2003], míg a *Salmonella typhi* közrehatását az epehólyagrák kialakulásában feltételezik [Dutta és mtsai., 2000].

A kutatások előrehaladtával egyre világosabb, hogy ilyen kapcsolat a szájüregi daganatok esetében is fennáll, bár ebben az esetben még nagyon távol állunk egy konkrét

organizmus vagy organizmusok, mint kóroki tényezők egyértelmű azonosításától [Dimitroulis és mtsai., 1998]. A vírusok közül a humán papillomavírus szerepe a méhnyakrák és a tonsillák rákos elváltozása mellett ugyanakkor a szájüregi laphámrák kialakulásában is jól dokumentált [Pagano és mtsai., 2004; Parkin, 2006; Ryerson és mtsai., 2008].

Az utóbbi évek kutatásai alapján figyelemre méltó, hogy a mikrokörnyezet közrehatása és változásai hogyan magyarázhatják a már ismert kockázati tényezők (rossz szájhygiéné, dohányzás, túlzott alkoholfogyasztás) daganatkeltő hatását. A legmeggyőzőbb bizonyítékok az alkoholfogyasztással és a dohányzással kapcsolatban állnak rendelkezésünkre, amely etiológiai tényezők sajnálatos módon a magyar betegek esetében is súlyozottan vannak jelen. Az alábbiakban az ezen rizikófaktorok szájüregi mikrobiológiai vonatkozásaival kapcsolatos ismereteket összegezzük, saját kutatásaink ismertetésének bevezetéseként. Külön alfejezetben szólunk a szájüregi candidiasisról, mivel ez az állapot a kutatások tükrében egyre markánsabban mutatkozik a szájüregi daganatképződés egyik kiemelkedő tényezőjének, valamint azért is, hogy felvázoljuk a vonatkozó kutatásaink hátterét.

II.1.1. A szájüregi mikroflóra szerepe az alkoholfogyasztáshoz kapcsolható daganatképződésben

Az alkoholfogyasztással kapcsolatban több szerző is úgy érvelt, hogy a tiszta etil-alkohol önmagában nem daganatkeltő hatású, tehát a vegyület bizonyosan nem közvetlenül hat a rákos elváltozás kialakulásának irányába [Dimitroulis és mtsai., 1998; Homann és mtsai., 1997]. Ezzel szemben az etil-alkohol metabolitja, az acetaldehid, ismert karcinogén, és számos tanulmány mutatott rá, hogy a mikroflóra dehidrogenáz-aktivitása jelentős acetaldehid-termelést eredményez, ami magyarázhatná a szájüregi daganatképződés megnövekedett kockázatát [Kurkivuori és mtsai., 2007; Muto és mtsai., 2000; Salaspuro, 2003; Vakevainen és mtsai., 2002]. Az alkohol-dehidrogenázok az enzimek kiterjedt családját képviselik, melyek az alkoholt képesek aldehidekké oxidálni a NAD NADH-vá való egyidejű redukciója mellett [Jornvall és mtsai., 1995]. A jelen munka szempontjából leginkább releváns alkohol-dehidrogenáz család 6 különféle enzimosztályból áll, melyek mindegyike cink kofaktort igényel. Ez a hat osztály minimálisan 2, nyolc vagy több gén által kódolt izozimet foglal magában [Riveros-Rosas és mtsai., 1997]. A kifejezetten a

humán szájnyálkahártyában jelen lévő alkohol-dehidrogenáz IV. osztályba tartozó, két α alegységből álló dimer enzim [Dong és mtsai., 1996]. A feltételezést, miszerint az acetaldehid termelődése fontos szerepet játszik a karcinogenezisben, alátámasztja annak felismerése, hogy az alkohol-dehidrogenáz genotípusa korrelál a szájüregben, a gégében és a garatban kialakuló daganattal [Coutelle és mtsai., 1997; Harty és mtsai., 1997]. Hasonló megfigyelésekről számoltak be az aldehid-dehidrogenáz genetikai polymorfizmusa és a nyelvőcső laphámsejtes daganata kapcsán [Jornvall és mtsai., 1995].

Az alkohol-dehidrogenáz által katalizált acetaldehid-termelődés potenciálisan káros hatásait az aldehid ártalmatlan acetáttá való további oxidációja elvben kiküszöböli. Ugyanakkor az aldehid-dehidrogenáz aktivitása a fogínyben és a nyelvben rendkívül alacsonynak mutatkozik, ami egyfelől megerősíti az aldehidre, mint kóroki tényezőre vonatkozó feltételezést, másfelől felveti a kérdést, hogy mi tekintendő ezen epithelialis aldehid-dehidrogenáz endogén szubsztrátjának. Az egyik lehetőség a retinol, illetőleg a retinal. Az alkohol-dehidrogenáz bizonyos formáinak affinitása ismerten eltérő a különböző alkoholok (ún. etanol, metanol vagy az endogén retinol) iránt. Hasonlóképpen, az aldehid-dehidrogenáz egyes izoformái szubsztrátként a retinalt (az A-vitamin aldehidjét) helyezik előtérbe az acetaldehiddel szemben. A retinolnak az oralis epitheliumban ezen mechanizmussal esetlegesen kiváltott retinolsavvá alakulását ezidáig nem vizsgálták. A tisztázandó kérdések közül kiemelendő az, hogy az alkohol-dehidrogenáz és az aldehid-dehidrogenáz izoformái és aktivitási szintjei a szájnyálkahártya különböző területein eltérőek-e, amely kérdést a daganatok kialakulásának már említett regionális eltérései indokolják.

A vázolt magyarázat abba az elméleti vonulatba illeszkedik, amely a mikrobiális tényezők karcinogenezisben játszott szerepét a prokarcinogének karcinogénekké való átalakításában látja. Az elképzelés igen meggyőzően hangzik, azonban kritika is érte. Lopez-Lazaro [2016] például egyértelműen úgy foglal állást, hogy a helyi baktériumflóra nem képes karcinogén mértékben acetaldehidet termelni (ilyen mértékű termelés legfeljebb a májban történhet, és ilyen módon az acetaldehid szisztémás karcinogénként jön szóba), és ha helyi mechanizmust keresünk, azt sokkal inkább az etil-alkohol DNS-károsító hatásában kell keresnünk. A vita tehát nem lezárt, de erős érvek szólnak amellett, hogy a szájüregi mikroflóra többek között prokarcinogének helyi átalakításával járul hozzá a daganatok

kialakulásához. Emellett bizonyíték van arra is, hogy az alkoholizmus a daganatkialakulásnak kedvező irányba tolhatja el a szájüregi mikroflóra összetételét. Jellemző példa erre, hogy alkoholisták nyálából jelentősen nagyobb számban mutatható ki a *Streptococcus anginosus*, amely speciést az irodalom egyértelműen összefüggésbe hozza a nyelőcsődaganatok kialakulásával [Morita és mtsai., 2003; Morita és mtsai., 2005]. A megfelelő speciesek számbeli növekedése esetén ez természetesen kedvez a fentiekben részletezett prokarcinogéneket átalakító aktivitás intenzitásának is.

II.1.2. A szájüregi mikroflóra, mint a dohányzás okozta szájüregi daganatképződés egyik közvetítője

A dohányfüsttel kapcsolatban kétségtelen, hogy közvetlen daganatkeltő hatással is rendelkezik, ami a dohányfüst kémiai összetételének ismeretében egyáltalán nem is lehet meglepő. A dohányfüst több mint 4000 kémiai komponenst tartalmaz, amelyek egy része ismertén rákkeltő, mint például a policiklikus aromás szénhidrogének, a dohányspecifikus nitrózaminok (TSNA), a benzopirén és a fenol, más részük irritáló hatású (illetve a légutakat borító nyálkahártyára toxikus), mint a formaldehid vagy a nitrogén oxidjai, de a komponensek egy részének biológiai hatása egyáltalán nem is ismert [Church és mtsai., 1985; Lofroth, 1989; Stedman, 1968]. Ezek közül legeggyértelműbben a TSNA-k rákkeltő hatása igazolt [Preston-Martin, 1991]. Megjegyzendő, hogy az el nem égetett dohány is magas koncentrációban tartalmaz TSNA-kat [Nair és mtsai., 1996], ami a nem elégetéssel fogyasztott dohánytermékek (pl. tubák) daganatkeltő potenciálját magyarázza. Amint erre a későbbiekben még visszatérünk, a nitrózaminok a *Candida* fajok feltételezett daganatkeltő hatásának magyarázatában is központi szerepet kapnak.

Bár ebben a tekintetben nem beszélhetünk közvetlen mikrobiológiai kapcsolatról, röviden szólni kell arról is, hogy az abúzszerű dohányzást általában abúzszerű alkoholfogyasztás is kíséri, a két tényező pedig szinergisztikus módon hat az aerodigestív traktus felső szakaszának daganatos elfajulásai irányába [Pelucchi és mtsai., 2008]. A jelenségre magyarázattal szolgálhat az etanolnak az orális epithelialis permeabilitási gát lipid alkotórészeire kifejtett permeabilizáló hatása [Wertz és mtsai., 1996]. Viszonylag hosszú ideje ismert, és több ízben is megerősített megfigyelés, hogy etanol jelenlétében a

TSNA-k jóval hatékonyabban penetrálnak a szájnyálkahártyába [Senel és mtsai., 2001; Squier és mtsai., 1996].

A dohányzás kapcsán jól dokumentált a szájüregi és nasopharyngealis mikroflóra megváltozása [Brook, 2011; Colman és mtsai., 1976; Kubota és mtsai., 2011; Kumar és mtsai., 2011]. Ez a változás kedvezhet karcinogén hatású baktériumfajok megtelepedésének. Fujiki és munkatársai például a *Staphylococcus aureus* egy speciális, saját terminológiájuk szerint „kátrányrezisztens” változatának kapcsán demonstrálják, hogy a dohányfüst gátolhatja egyes baktériumfajok szaporodását, ami az ellenálló fajok egyedszámának felszaporodásával jár [Fujiki és mtsai., 2004]. A kátrányrezisztens *S. aureus* felszaporodása azért járhat megnövekedett daganatos kockázattal, mert a baktérium igen erős TNF- α induktor, ennek a citokinnek pedig jelentős szerepet tulajdonítanak a szájüregi daganatok keletkezésében [Jeng és mtsai., 2003]. Ismert, hogy a dohányfüst specifikusan parodontopatogén baktériumok megtelepedését is elősegíti [Kubota és mtsai., 2011], ami magyarázat arra, miért gyakoribb dohányosok körében a krónikus parodontitis [Bergstrom, 1989]. A krónikus parodontitis legismertebb és legjobban leírt kórokozója a *Porphyromonas gingivalis*, amely a COX-2 indukcióján túl olyan proinflammatorikus mediátorok termelését is kiváltja, mint a TNF- α , az IL-1, az IL-1 β , vagy az IL-8 [Andrian és mtsai., 2004; Kuramitsu és mtsai., 2002], ezzel kiváltva a gyulladásos reakciót. Azt pedig egyre növekvő számú bizonyíték támasztja alá, hogy a krónikus gyulladás ideális körülményeket kínál a daganatok keletkezése számára [Itzkowitz, 1997; Itzkowitz és mtsai., 1995; Itzkowitz és mtsai., 2004; Potack és mtsai., 2008; Shacter és mtsai., 2002; Whitcomb, 2004]. A szájüregi mikroflóra összetételének megváltozása tehát egyfelől a szervezet immunitásán keresztül járulhat hozzá a szájüregi daganatképződéshez. Szintén lényeges, hogy a gyulladás nem csupán a daganat kialakulásának lehet tényezője, hanem progressziójának is, amennyiben a daganat gyulladásos környezete aktív szerepet játszik a malignizálódott sejtek szelekciójában és expansziójában [Mignogna és mtsai., 2004]. Ugyanakkor úgy tűnik, bizonyos baktériumfajok ennél közvetlenebb módon is képesek a daganatképzés irányába hatni. A *P. gingivalis*ről ismert, hogy bizonyos körülmények között képes humán gingivalis fibroblasztok proliferációját elősegíteni, ami közvetlen, a gyulladás közbejötté nélküli daganatkeltő hatásra utal [Mihara és mtsai., 1993; Takemura és mtsai., 1998]. Ilyen közvetlen és potenciálisan karcinogén hatást más baktériumfajoknál

is leírtak. Az *Eschericia coli* olyan virulenciafaktorokat képes termelni, amelyek meggátolják az epithelialis sejtek apoptosist [Rippere-Lampe és mtsai., 2001], de a *Chlamydomphila pneumoniae*vel fertőzött epithelsejtek szintén ellenállnak a programozott sejthalálnak [Yang és mtsai., 2003].

Összefoglalva tehát mind az alkoholfogyasztás, mind a dohányzás egyértelműen rendelkeznek olyan mikrobiológiai hatásokkal, amelyek legalább részben magyarázzák ezen szokások rákkeltő hatását. A fentebb részletezett eredmények – elsősorban a gyulladás kapcsán – ugyanakkor rámutatnak, hogy a szájüregi mikroflóra kontrollja döntő lehet a terciér prevenció szempontjából is. Ez utóbbi gondolatból indultak ki a szájüregi daganatfelszín mikrobiológiai jellemzésére és mikrobiológiai szempontú kezelésére irányuló, alább részletezendő vizsgálataink. Mielőtt azonban azok ismertetésére sor kerülhetne, ki kell térnünk az oralis candidiasis kérdésére, mivel a szájüreg *Candida*-fertőzöttsége egyre hangsúlyosabban merül fel a szájüregi daganatok kapcsán, és ebben a kérdésben magunk is végeztünk vizsgálatokat.

II.1.3. Candidiasis és szájüregi daganatképződés

A *Candida* speciesek szerepe a különféle karcinómák kialakulásában és a daganatos megbetegedés kórlefolyásában ma már evidenciának tekinthető, azonban ez nem volt mindig így. Annak ellenére, hogy már az 1960-as évektől kezdve merültek fel adatok ilyen összefüggésre [Bánóczy és mtsai., 1976; Bánóczy és mtsai., 1972; Cernea és mtsai., 1965; A. Jepsen és mtsai., 1965; Roed-Petersen és mtsai., 1970], a téma kutatása csak az elmúlt két évtizedben vett lendületet. A karcinogenitás szempontjából a legfontosabb következtetésnek az tűnik, hogy a *Candida* fajok elsősorban a már meglévő premalignus léziók malignizálódása irányában hatnak [Mohd Bakri és mtsai., 2010], ahogyan egyébként azt Bánóczy Jolán már a fentebb idézett vizsgálataiban is felvetette. Mi magunk azzal tudtuk kivenni részünket a terület feltárásából, hogy később ismertetendő tanulmányunkban [Nagy és mtsai., 1998] elsőként mutattuk ki, hogy a *Candida* fajok a már kialakult szájüregi laphámsejtes karcinómák felszínének is jelentős mikrobiális tényezői, valamint vizsgáltuk azt is, hogy összefüggés van-e ezen fajok daganatfelszín kolonizáló képessége valamint proteáz- és lipáztermelése között [Berkovits és mtsai., 2016].

Számos eddig említett kórokozóhoz hasonlóan a *Candida* fajok jelentős része is kommenzalista a szájüregben, kórokozóvá elsősorban oportunizmus útján válnak, azaz akkor, ha a gazdaszervezet védekező mechanizmusai valamiért meggyengülnek [Marol és mtsai., 2008]. Úgy tűnik, ebből a szempontból a *Candida albicans*nak kiemelt szerepe van [Lipperheide és mtsai., 1996]. Az alábbiakban röviden azokat a jelenleg elfogadott feltételezéseket foglaljuk össze, amelyek a *C. albicans* karcinogén, ill. malignizálódást elősegítő hatását leginkább képesek magyarázni.

Az első kérdés, ami ebben a körben felvetődik, az, hogy a gomba hogyan kolonizálja az epitheliumot. Ezzel kapcsolatban az irodalomban kétféle hipotézissel találkozhatunk. Egyes szerzők feltételezik, hogy a *C. albicans* olyan enzimeket (főként aszpartát-proteázokat) termel, amelyek segítségével lebontja az epithelsejt felszíni komponenseit, így utat nyitva a hypháknak a sejt belseje felé, illetve a sejtek közé [Mohd Bakri és mtsai., 2010]. Ezt a hipotézist mi magunk is vizsgáltuk (ld. alább). Megfigyelték azt is, hogy a gomba a keratinocytákat az Als3 invazin segítségével képes álláb-szerű struktúrák kibocsátására készíteni, amelyek aztán behúzzák a sejt belsejébe [Phan és mtsai., 2007]. A kolonizáció ugyanakkor nem csupán a *C. albicans* aktivitásának függvénye, hiszen bizonyítást nyert, hogy azt a keratinocyta típusa és differenciáltságának foka is befolyásolja [Dalle és mtsai., 2010].

Magával a karcinogén hatással kapcsolatban ugyanazok a fő irányok merülnek fel, mint egyéb mikrobiális tényezők esetén, azaz, hogy a *C. albicans* közvetlenül termel karcinogén vegyületeket, prokarcinogéneket metabolizál karcinogénekké vagy krónikus gyulladást alakít ki. Természetesen ezek a hatások egymást nem zárják ki.

Szájüregi laphámrák kialakulását okozhatja a *C. albicans* nitrózaminok [Hooper és mtsai., 2009] és N-nitrozo-benzil-metilamin [Krogh és mtsai., 1987] közvetlen termelésével. A prokarcinogének metabolizmusát illetően visszautalunk az etil-alkoholnál írottakra, minthogy az irodalom a *C. albicans*nak főleg az etil-alkohol acetaldehiddé alakításában tulajdonít szerepet [Alnuaimi és mtsai., 2016; Mohd Bakri és mtsai., 2010].

Ami a krónikus gyulladást előidéző hatást illeti, magától értetődő, hogy a *C. albicans* a keratinocyták már leírt enzimatis roncsolása, és különösen az E-cadherin elbontása [Parnanen és mtsai., 2010] útján más kórokozók számára is fertőzési kaput nyit. Ilyen módon lehetővé válik a környező szövetek állandósuló gyulladása, ami a citokinek és

növekedési faktorok upregulációjához vezet, ez pedig elősegítheti a malignizálódást [Fantini és mtsai., 2008; Lax és mtsai., 2002]. Arról már szóltunk, hogy a tumor gyulladásos környezete aktívan hozzájárulhat a malignus sejtek expansiójához [Mignogna és mtsai., 2004], így az oralis candidiasis (illetve ennek kontrollja) a már meglévő rosszindulatú elváltozás sorsa szempontjából sem közömbös. Leírták azt is, hogy a *C. albicans* az epithelsejtek TNF- α -termelését stimulálja, így következményesen IL-8 expressziót vált ki [Orozco és mtsai., 2000]. Az IL-8-cal kapcsolatban széles körben ismert, hogy az apoptózist gátló hatása van [Osawa és mtsai., 2002], tehát kedvez a daganat expansiójának. A *C. albicans* közvetlen hatásának közvetítésében kulcsszerepet tulajdonítanak az NF- κ B transzkripciós faktornak, ami egyébként egybecseng azzal is, hogy a TNF- α az NF- κ B aktivációjával az endometriumban és hepatocytákban is képes az IL-8- expresszió fokozására [Osawa és mtsai., 2002; Sakamoto és mtsai., 2003].

II.2. A tercier prevencióval kapcsolatos önálló kutatásaink céljai, elméleti megfontolások

II.2.1. A szájüregi daganatfelszín, mint fokális góc jellemzése³

Az előzőekben rámutattunk, hogy a szájüregi mikrobióta a szájüregi daganatok (és különösen a laphámsejtes karcinóma) kialakulásának jelentős tényezője. A szájüregi daganatoknak azonban nem csupán a keletkezését, de a daganatos megbetegedés lefolyását, az esetleges szövődmények kialakulását is jelentősen befolyásolják mikrobiológiai tényezők. Mára ez evidenciának tekinthető, azonban kutatásaink kezdetén, az 1990-es évek végén ez még jóval inkább volt hipotézis, mint bizonyítékokkal alátámasztott tény, annak ellenére, hogy rendelkezésre álltak ilyen irányú megfigyelések [Carl, 1980; Donald, 1978; Liebermann és mtsai., 1990; Martin és mtsai., 1992; Robbins és mtsai., 1990].

Miközben a szájhigiéné és a kezelés utáni hatások szerepét kiterjedten vizsgálták, csekély figyelmet fordítottak magának az elváltozásnak a mikroflórájára, illetőleg az adott flóra szerepére a morbiditás alakulásában. Ezért határoztuk el, hogy kvalitatív és kvantitatív szempontból is elemezzük a szájüregi laphámrák mikroflóráját. Kutatásunkkal elsőként adtuk pontos jellemzését a szájüregben található laphámsejtes elfajulást kolonizáló

³ Nagy et al., 1998

mikroflórának, egyben rámutattunk ezen mikroflóra egészséges flórához viszonyított eltéréseire.

II.2.2. A szájüregi daganatfelszínek kezelése aminfluoriddal a morbiditás csökkentése céljából⁴

A fenti kutatási eredményeink rámutattak arra, hogy a laphámrák jelenléte a szájüregben jelentősen megváltoztatja a helyi mikroflórát, különös tekintettel a Candida fajok és a különféle anaerob baktériumfajok proliferációjára. Ez a helyi szövődményeken és a különféle életminőséget rontó hatásokon kívül (pl. halitosis) szisztémás következményekkel is járhat [Newman, 1996]. Mindebből logikusan következett, hogy kísérletet kell tenni a megváltozott mikroflóra befolyásolására, lehetőség szerint helyileg alkalmazott kezeléssel. Az orvosi beavatkozásoknak egyébként is nagymértékben kitett betegeket természetesen nem akartuk további klinikai kezelésekkal terhelni, ezért olyan megoldást kerestünk, amit a beteg mintegy természetes módon tud beépíteni a napirendjébe. Ezért esett választásunk a szájvíz, mint kezelési forma alkalmazására. Hozzá kell tenni, hogy vizsgálatunk idején a szájvizek kapcsán a szakirodalomban éppen potenciális rákkeltő hatásuk miatt volt szó [Elmore és mtsai., 1995], de azt már régebben is felvetették, hogy ez az alkoholtartalomra vezethető vissza, és leginkább akkor, ha a használó dohányzik is [Winn és mtsai., 1991]. A tervezett vizsgálat szempontjából ez természetesen egy nagyon lényeges megfontolás volt, hiszen a tipikusnak mondható magyar szájüregi laphámrákos beteg jobbára alkoholproblémákkal küzd és dohányzik is. Minthogy semmiképpen nem kívántuk betegeink állapotának iatrogén súlyosbodását előidézni, végül úgy döntöttünk, a felvetett kérdést egy alkoholmentes aminfluorid-tartalmú szájvíz segítségével vizsgáljuk meg. Az eredményesség értékeléséhez mikrobiológiai vizsgálatokat végeztünk, nyomon követtük betegeink klinikai állapotát és figyelembe vettük a szubjektív tüneteket is.

⁴ Nagy et al., 2000

II.2.3. A sugárterápiát követő xerostomia és mucositis kezelése laktoperoxidáz-tartalmú gél és fogkrém együttes alkalmazásával⁵

A szájüregi daganatos betegek mikroflórával összefüggésbe hozható morbiditásának maga a terápia is komplikáló tényezője lehet. Jellemzően példázza ezt a sugárterápia, amely terápiás modalitás – a nyálmirigyekre gyakorolt hatásán keresztül – szinte kivétel nélkül xerostomiát okoz [Dirix és mtsai., 2006], aminek következményeképpen postirradiációs mucositis alakul ki [Khan és mtsai., 2001; Saateshkumar és mtsai., 2009; Sonis és mtsai., 2004]. Mindez csak tovább rontja a betegek amúgy is megromlott életminőségét [Epstein és mtsai., 1992; Ohm, 2002; Silverman, 2003], hiszen a krónikus szájszárazság olyan mindennapi funkciókat is megnehezít, mint a rágás és a nyelés. A postirradiációs mucositis kezelésére számos próbálkozás történt, ide értve a pilokarpin- hidroklorid [Gornitsky és mtsai., 2004; Johnson és mtsai., 1993; Szabo, 1985] és az amifostin alkalmazását [Antonadou és mtsai., 2002], meglehetősen kevés sikerrel.

2007-ben új intervenciós lehetőségként jelent meg egy (gél és fogkrém formájában alkalmazható) glukóz-oxidázt, laktoperoxidázt, lizozimet és laktoferrint tartalmazó rendszer (Bioténe, Lacléde Incorporated Healthcare Products, Gardena, CA, USA). Randomizált, kettős vak, placebókontrollált vizsgálatban kívántunk választ kapni arra, mennyire hatékony ez az új rendszer sugárterápiában részesült daganatos betegeink esetében. Korábbi, fentebb részletezett vizsgálatainkhoz hasonlóan természetesen itt is elemeztük a szájüregi mikroflórát. Klinikai szempontból a nyugalmi nyáltermelés (WRS) változását és a betegek szubjektív komfortérzetét vizsgáltuk.

II.2.4. A Candida fajok lipáz- és proteáz-aktivitásának lehetséges szerepe a daganatfelszín inváziójában. Az ép és laphámrákos epitheliumot kolonizáló élesztőgombák.

Amint arról a bevezetőben már részletesen szóltunk, a Candida fajok kapcsolata a szájüregi daganatképződéssel igen jól dokumentált, úgy a daganatképződés, mint a már meglévő daganat fertőzőes komplikációi kapcsán. A fentebb ismertetett vizsgálataink során mi magunk is rendre azt figyeltük meg, hogy ezek a fajok jellemzően túlszaporodnak a szájüregi laphámrákok felszínén. A kapcsolat azonban igen sokféle, és számos olyan kérdés

⁵ Nagy et al. 2007

van, ami még mindig élénk vita tárgyát képezi. Ezek egyike, hogy ezek a fajok milyen módon valósítják meg a daganatfelszín invázióját. Alább ismertetendő tanulmányunkban azt az ide vonatkozó feltételezést vizsgáltuk, hogy a *C. albicans* olyan enzimeket (főként aszpartát-proteázokat) termel, amelyek segítségével lebontja az epithelsejt felszíni komponenseit, így utat nyitva a hypháknak a sejt belseje felé, illetve a sejtek közé [Mohd Bakri és mtsai., 2010], hiszen az jól ismert, hogy a hidrolitikus enzimek termelése a *Candida* fajok jelentős virulenciafaktora [Monod és mtsai., 2002; Németh és mtsai., 2013; Stehr és mtsai., 2004; Trofa és mtsai., 2009]. Arra kerestünk tehát választ, hogy az izolálható *Candida* speciesek, illetve törzsek lipáz-, ill. proteáztermelése összefüggést mutat-e azzal, hogy mekkora sikerrel kolonizálják az epitheliumot. Természetesen ezzel áttételesen arra is választ kerestünk, hogy lehetséges-e, hogy az enzimtermelés jellege az a különbség, ami meghatározza, mely *Candida* fajok, ill. törzsek jelenléte predesztinál szájüregi laphámrák kialakulására. Ezzel egyidejűleg meg kívántuk határozni az egészséges szájüregi epithelium és a laphámrák élesztőgomba-kolonizáció szempontjából mutatott különbségeit.

II.3. Saját vizsgálataink eredményei a tercier prevenció mikrobiológiai megközelítésének utatásában

II.3.1. A szájüregi daganatfelszín, mint fokális góc jellemzésének eredményei

Az anaerob baktériumok telepképző egységeinek medián számértéke (CFU/ml) a tumoros területeken lényegesen magasabb volt ($1,6 \times 10^8$), mint egészséges (kontroll) nyálkahártya esetén ($3,0 \times 10^7$; $p = 0,0001$, Wilcoxon-teszt); ugyanezt a szignifikáns különbséget tapasztaltuk a tumoros területeken fellelhető aerob fajoknál ($1,51 \times 10^8$) a kontrollhoz viszonyítva ($2,8 \times 10^7$; $p = 0,0008$, Wilcoxon-teszt). A tumoros területeken megemelkedett számban izolált fajok a következő nemzetségekhez tartoztak: *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Actinomyces* és *Clostridium* (anaerob), valamint *Haemophilus*, *Enterobacteriaceae* és *Streptococcus* (aerob). A 21 vizsgált tumoros terület közül nyolcnál észleltük *Candida albicans* előfordulását, amely a kontroll területeken egyszer sem fordult elő.

Megállapítottuk, hogy a szájüregi rák felszíni biofilmjeiről vett mintákban ugyanazon beteg esetén sokkal több aerob és anaerob fajt sikerült tenyészteni, mint az egészséges

nyálkahártya felszínéről vett mintákban. Fontos figyelembe venni a *Candida albicans* species megjelenését a mintákban. Az eredmények összegzését ld. a 2. és 3. táblázatban.

2. táblázat: Tumorfelszínről és egészséges oldali nyálkahártyáról izolált aerob baktérium fajok 21 beteg esetében. A számok azt jelzik, hány esetben (hány betegnél) kerültek ezek a törzsek észlelésre. Kiegészítésként megjegyzendő, hogy 8 daganatfelszínről *Candida albicans* is kimutatható volt, de minthogy ez nem baktériumfaj, a táblázatba nem foglaltuk bele.

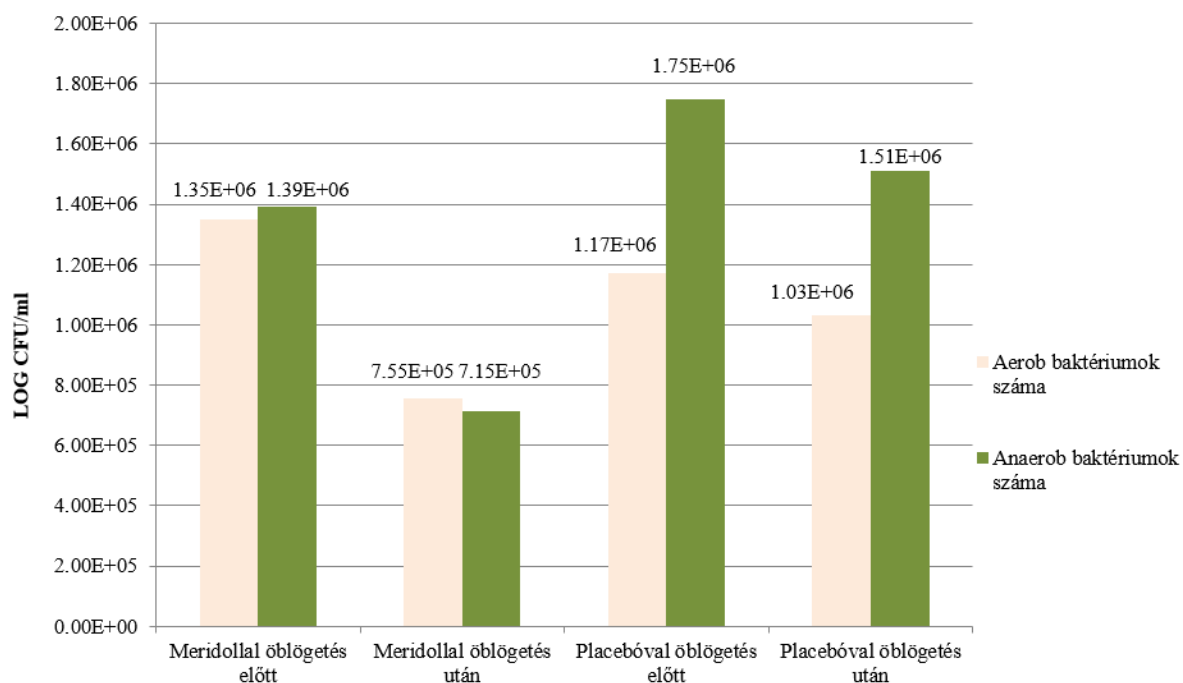
Species	Tumor	Kontroll
Gram-pozitív		
<i>Streptococcus α</i> -haemolyticus	21	21
<i>Streptococcus β</i> -haemolyticus	3	0
<i>Staphylococcus</i> spp. (koaguláz neg.)	15	15
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	12	9
<i>Corynebacterium</i> spp.	5	7
Gram-negatív		
<i>Haemophilus influenzae</i>	14	11
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	3	4
<i>Haemophilus haemolyticus</i>	1	1
<i>Serratia liquefaciens</i>	3	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	0
<i>Escherichia coli</i>	1	1
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0
<i>Pseudomonas</i> spp.	1	1
<i>Neisseria</i> spp.	13	20
<i>Branhamella</i> spp.	2	3

3. táblázat: Tumorfelszínről és egészséges oldali nyálkahártyáról izolált anaerob baktérium fajok 21 beteg esetében. A számok azt jelzik, hány esetben (hány betegnél) kerültek ezek a fajok észlelésre.

Species	Tumor	Kontroll
Gram-pozitív		
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	21	20
<i>Lactobacillus</i> spp.	12	8
<i>Actinomyces</i> spp.	11	1
<i>Propionibacterium</i> spp.	9	1
<i>Clostridium</i> spp.	5	1
Gram-negatív		
<i>Veillonella</i> spp.	18	9
<i>Fusobacterium</i> spp.	14	1
<i>Prevotella</i> spp.	11	2
<i>Porphyromonas</i> spp.	9	0
<i>Bacteroides ureolyticus/gracilis</i>	8	2
<i>Capnocytophaga</i> spp.	1	0

II.3.2. A szájüregi daganatfelszínek kezelése aminfluoriddal a morbiditás csökkentése céljából

Eredményként megállapítjuk, hogy aminfluoriddal végrehajtott öblögetést követően a telepkepző egységek medián számértéke (CFU/ml) szignifikánsan alacsonyabb volt mind az aerob, mind az anaerob fajok esetén, mint az öblögetést megelőzően. (Aerob fajok esetén öblögetés előtt: $1,35 \times 10^6$, öblögetés után: $7,15 \times 10^5$, $p=0,025$; anaerob fajok esetén öblögetés előtt: $1,39 \times 10^6$, öblögetés után: $7,15 \times 10^5$, $p=0,011$, Wilcoxon-teszt) Placebóval való öblögetés esetén semmilyen különbséget nem észleltünk (Aerob fajok medián számértéke öblögetés előtt: $1,17 \times 10^6$, öblögetés után: $1,03 \times 10^5$, n.s.; anaerob fajoknál öblögetés előtt: $1,75 \times 10^6$, öblögetés után: $1,51 \times 10^6$; n.s., Wilcoxon-teszt). A klinikai vizsgálat nem mutatott nyálkahártya-irritációt, a szájvizet a betegek jól tolerálták, ezen felül az égő érzés és a halitosis csökkenéséről számoltak be. A mikrobiológiai eredmények összegzését ld. az 1. ábrán.



1. ábra: Az aerob és anaerob baktériumok száma (CFU/ml) Meridollal illetve placebóval történt öblögetést követően.

II.3.3. A sugárterápiát követő xerostomia és mucositis kezelése laktoperoxidáz-tartalmú gél és fogkrém együttes alkalmazásával. Szubjektív tünetek és nyugalmi nyáltermelés.

A vizuális analóg skála kezdeti pontszáma a tesztcsoportban átlagosan 3,7 ($\pm 1,2$) volt, a kontrollcsoportban pedig 4,3 ($\pm 1,0$). 4 héttel a sugárterápia befejeztét követően a pontszám a tesztcsoportban átlagosan 6,7 ($\pm 1,8$), a kontrollcsoportban pedig 5,0 ($\pm 1,1$) volt. Az emelkedett pontszámok javuló komfortérzést mutatnak, míg azonban a tesztcsoportban kivétel nélkül 2-5 pontnyi javulás volt megfigyelhető, a kontrollok között ketten 3 pontnyi romlásról számoltak be, hárman pedig egyáltalán nem tapasztaltak változást. Ennek megfelelően javulás tekintetében a Wilcoxon-teszt a két csoport között szignifikáns különbséget igazolt, a tesztcsoport javára ($p < 0,01$).

A nyugalmi nyáltermelés a következőképpen alakult: a tesztcsoportban kiinduláskor átlagosan 0,21 ($\pm 0,11$) egység volt, a kontrollcsoportban pedig 0,35 ($\pm 0,08$) egység. A sugárterápia befejezését követő negyedik héten a tesztcsoport minden tagjánál javulás volt megfigyelhető. A nyugalmi nyáltermelés ekkor 0,34 ($\pm 0,06$) egységnek adódott, míg a kontrollok körében nem figyeltünk meg változást, az érték itt 0,35 ($\pm 0,07$) egység volt. A Wilcoxon-teszt alapján a javulásban a két csoport közt szignifikáns volt a különbség, a tesztcsoport előnyét jelezve ($p < 0,001$). Megjegyzendő, hogy a tesztcsoport esetében az eltérés csekélynek tűnhet, amennyiben csak az egységekben kifejezett értékeket vesszük figyelembe, azonban a százalékos eltéréseket vizsgálva világossá válik, hogy jelentős különbségekről van szó. Egy beteg például 0,00 egységnyi nyugalmi kiindulási értékből javult 0,24 egységig, de az 50-100%-os javulás sem volt ritka.

II.3.4. A sugárterápiát követő xerostomia és mucositis kezelése laktoperoxidáz-tartalmú gél és fogkrém együttes alkalmazásával, hatása a mikrobiótára

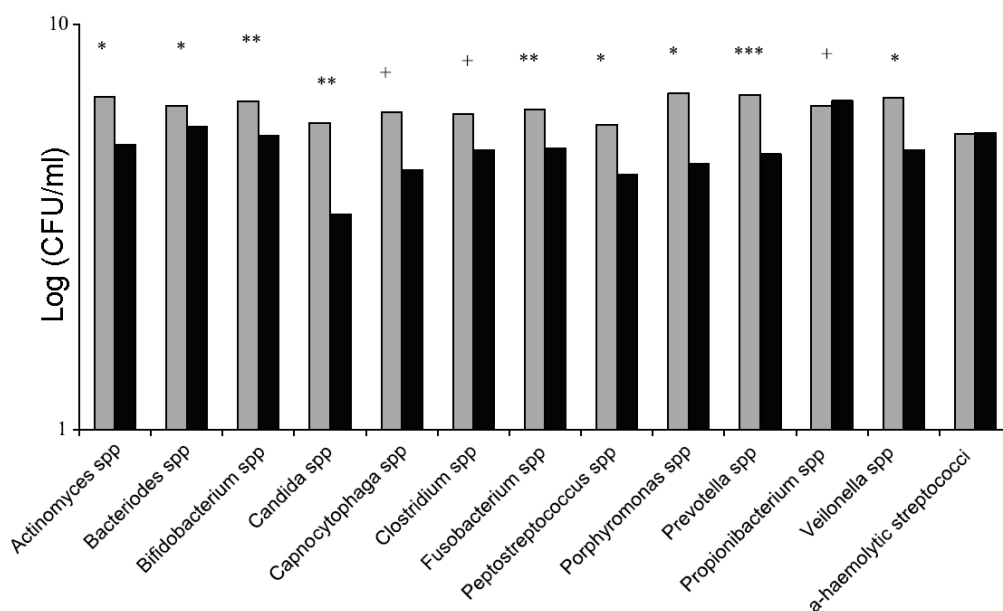
Azok az aerob baktérium- és gombafajok, amelyek a 4 hetes periódus kezdetén és végén is kitenyészthetők voltak a tesztcsoportból és a kontrollokból is, a következők voltak: különféle alfa-hemolizáló streptococcusok, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Enterococcus faecalis*. A *Haemophilus influenzae*-ről ugyanez csak a tesztcsoportban volt elmondható. A laktoperoxidáz-tartalmú rendszer alkalmazásával ugyanakkor teljes egészében eltűntek a következő fajok: *Klebsiella pneumoniae*, különféle Neisseriák,

Pseudomonas aeruginosa, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*. A kontrollok esetében a *K. pneumoniae*, a *P. aeruginosa*, a *S. epidermidis* továbbra is kitenyészthető maradt, hasonlóképpen a *Staphylococcus hominis*hez. Szintén a kontrollokban új fajok is megjelentek, többek között a *Candida parapsilosis*, valamint G szerotípusú *Streptococcus*ok. Csoportfüggetlen eredmény, hogy az alfa-hemolizáló *Streptococcus*okra a tesztkezelés gyakorlatilag semmiféle hatással nem volt.

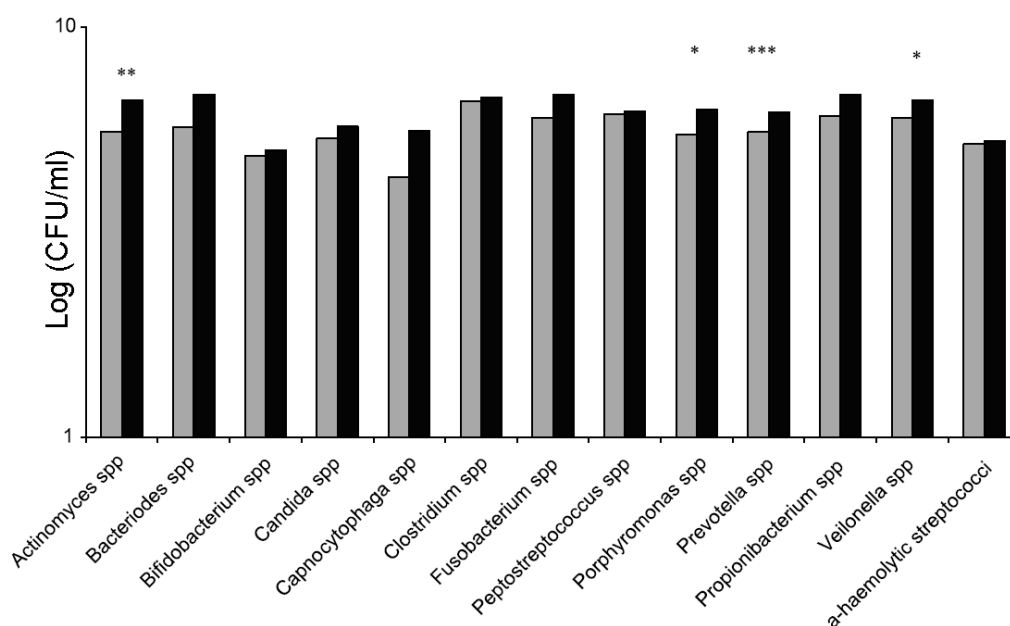
Az anaerob fajokat illetően: a tesztcsoportban a kezelés előtt és után is tenyészthetőek volt az *Actinomyces israelii*, az *Actinomyces viscosus*, az *Eubacterium linosum*, és a *Fusobacterium necrophorum*. Ellenben, a 4 hetes kezelés nyomán többé már nem volt igazolható a *Clostridium glycolicum*, a *Finegoldia magna*, a *Bacteroides fragilis*, a *Fusobacterium nucleatum*, a *Peptostreptococcus anaerobius* és a *Propionibacterium granulosum* jelenléte. Érdekes és nehezen magyarázható viszont új fajok, úm. az *Aggregatibacter mycetemcomitans*, a *Bacteroides capillosus*, a *Bacteroides ureolyticus* és a *Clostridium bifermentans* megjelenése. Ilyen utóbb megjelent fajokat a kontrollcsoportnál is megfigyeltünk, ezek a következők voltak: *A. viscosus*, *Anaerococcus prevotii*, *Eubacterium linosum*, *F. nucleatum*, *Fusobacterium varium*.

Rendkívül fontos eredmény, hogy a tesztcsoportban a *C. albicans* kivétel nélkül drasztikus csökkenést mutatott (2 logaritmus egységtől a kimutathatatlanig), miközben a kontrollcsoportban éppen ellenkező, növekvő tendenciát találtunk.

Azon fajok egyedszámának alakulását, amelyek a kontrollokban és a tesztcsoportban is kitenyészthetőek voltak, a 4 hetes kezelés előtt és után is, a 2. és a 3. sz. ábrákon foglaltuk össze.



2. ábra: Orális flóra a tesztcsoportban a 4 hetes beavatkozás előtt (szürke) és után (fekete). Az ábrán a kontrollcsoporttal közös fajokat tüntettük fel. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$



3. ábra: Orális flóra a kontrollcsoportban a 4 hetes beavatkozás előtt (szürke) és után (fekete). Az ábrán a kontrollcsoporttal közös fajokat tüntettük fel. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Az egyes csoportok baktériumflórájának részletes jellemzése (kiinduláskor és a tesztkezelés végén) megtalálható a hivatkozott közleményünkben, hasonlóképpen az olyan

fajok leírásához, amelyeket csak kevés számú (néha csupán egy) résztvevőben mutattunk ki. Itt annyit tartunk fontosnak kiemteni, hogy a 4 hetes tesztkezelés az aerob és anaerob fajokat egyaránt sikerrel szorította vissza, ahogyan az opportunistá *C. albicans* is, miközben a kontrollcsoportnál szinte ellentétes tendenciát figyeltünk meg.

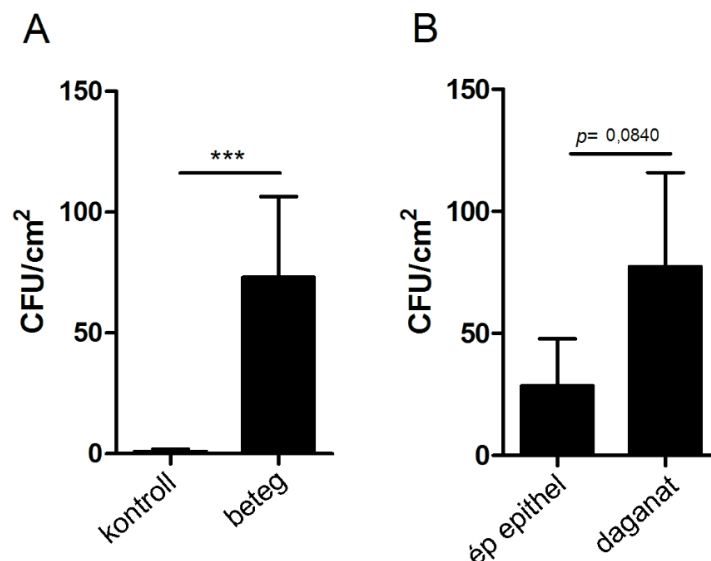
II.3.5. A *Candida* fajok lipáz- és proteáz-aktivitásának lehetséges szerepe a daganatfelszín inváziójában. Az ép és laphámrákos epitheliumot kolonizáló élesztőgombák.

A 20 beteg közül 18 személy (90%) szájüregéből voltak élesztőgombák izolálhatók, az egészséges kontrollok közül ez mindössze 12 személy (30%) esetében sikerült. Ez első látásra is jelzi, hogy a betegek esetén a gombakolonizáció sokkal jelentősebb, amit a statisztikai próba is igazolt ($p < 0.0001$, Fisher's exact). Ennek összefoglalását ld. az 4. sz. táblázatban.

4. táblázat: Élesztőgombák izolálhatósága a betegek és a kontrollok mintáiból. *Ld. a Függelék

Csoport		Pozitív, n (%)	Negatív, n (%)
Kontroll (n=40)	eredeti minta	3 (7,5)	37 (92,5)
	szubkultúra*	12 (30)	28 (70)
Beteg (n=20)	eredeti minta	10 (50)	10 (50)
	szubkultúra*	18 (90)	2 (10)

Azonban nem csupán több esetben voltak élesztőgombák izolálhatók a betegek csoportjában, de a kolóniaképző egységek jóval számosabbnak is bizonyultak a kontrollokhoz viszonyítva (átlagosan $73,08 \pm 33,39$ CFU/ cm², szemben a kontrolloknál számolt $1,10 \pm 0,78$ CFU/cm²-rel, ld. a 4. ábra **A** részét). A statisztikai próba alapján igen szignifikáns különbség igazolódott ($p < 0,001$, Mann-Whitney U). Összehasonlítást végeztünk ugyanazon betegek daganatos és egészséges epitheliuma között is (4. ábra **B** rész). A daganatos oldalon átlagosan $77,38 \pm 38,53$ CFU/cm² kolóniaképző egységet számláltunk, szemben az egészséges oldalon számlálható mindössze $28,58 \pm 19,18$ CFU/cm² értékkel. A különbség itt, a látszólag nagy eltérés ellenére, nem bizonyult szignifikánsnak ($p = 0,084$).



4. ábra: Élesztőgombák a daganatos és az egészséges mucosán. **A.** a betegek és a kontrollok összehasonlítása (átlag± SEM) *** $p < 0.001$ (Mann-Whitney U). **B.** betegek egészséges és daganatos epitheliumának összehasonlítása (a p-érték a Wilcoxon-próbával került meghatározásra).

A MALDI-TOF eredményeit az 5. táblázatban foglaltuk össze. Általában elmondható, hogy a betegek és a kontrollok esetében is a legjellemzőbb a *Candida* fajok jelenléte volt. A betegek mintái azonban jóval változatosabb képet mutattak a fellelhető genusok tekintetében.

5. táblázat: Élesztőgomba-genusok a daganatos és egészséges (kontroll) mintákban

Genus	Izolátumok száma (%)	
	kontroll (n=12)	beteg (n=22)
<i>Candida</i>	10 (83,3)	15 (68,2)
<i>Rhodotorula</i>	-	2 (9,1)
<i>Saccharomyces</i>	-	2 (9,1)
<i>Kloeckera</i>	-	1 (4,5)
egyéb (pontosan nem azonosított)	2 (16,7)	2 (9,1)

Az extracellularis lipáz- és proteáz-aktivitás meghatározására véletlenszerűen választottunk ki 40, a kontroll csoporthoz tartozó *Candida* izolátumot és 140, a daganatos

nyálkahártyához köthető *Candida* izolátumot. Az eredmények nem igazoltak szignifikáns különbséget (6. táblázat).

6. táblázat: Az egészséges és a beteg nyálkahártyáról nyert izolátumok extracelluláris enzimatis aktivitása

		lip+	lip-	prot+	prot-	lip+/prot+	lip+/prot-	lip-/prot+	lip-/prot-
Kontroll (N=40)	N	13	27	15	25	6	7	9	18
	%	32,5	67,5	37,5	62,5	15	17,5	22,5	45
Beteg (N=140)	N	53	87	66	74	37	16	29	58
	%	37,86	62,14	47,14	52,86	26,43	11,43	20,71	41,43

II.4. A terciér prevenció mikrobiológiai megközelítése kapcsán végzett kutatási eredményeink összefoglalása

A jelen kutatás a fokális gócok jelentőségét hangsúlyozva kimutatta, hogy a rákos elváltozás is nagymértékben növelheti a szájüregi daganatban szenvedők helyi és szisztémás fertőzésének kockázatát. Ez az eredmény csak még határozottabban aláhúzza azt az elvet, hogy az optimális szájhygiénia fenntartása elengedhetetlen azon betegek esetén, akiket kemoterápiára vagy sugárkezelésre jegyezték elő, mely kezelések gyengítik a kezelendő beteg védekező reakcióját [Mealey és mtsai. 1994; Wright 1990; Blaha és Reeve 1994; Semba és mtsai. 1994]. A különféle, már korábban is ismert fertőzésforrások kapcsán (úm. plakk, fogkő, tasak) egyértelmű gondolat volt a helyileg alkalmazott antimikrobiális készítmények használata [Ferretti és mtsai. 1990; Redleaf és Bauer 1994]. Saját eredményeink viszont arra mutattak rá, hogy a beteg morbiditásának csökkentése érdekében minden egyéb szájüregi terület mellett a már elfekélyesedett elváltozást is közvetlen antimikrobiális kezelésben kell részesíteni. Az ezt követő vizsgálatunkban megállapítottuk, hogy a 7 napon át tartó – naponta háromszori – aminfluoriddal végrehajtott öblögetés a placebóval végzett öblögetéshez viszonyítva számottevően redukálta a daganatfelszín mikroflóráját.

A kutatás eredményei arra engedtek következtetni, hogy helyi antimikrobiális kezeléssel elérhető a szájüreg bizonyos mértékű fertőtlenítése, különösen Gram-negatív anaerob fajok és *Candida albicans* esetén.

A rutinszerű szájhigiénia mellett az öblögetés önmagában is képes volt mérsékelni a morbiditást. Kutatásunk eredményei arra utaltak, hogy minden egyéb szájüregi terület mellett, a már makroszkópos felületi elváltozást mutató daganatfelszín antimikrobiális kezelésben lehet és kell részesíteni a beteg morbiditásának csökkentése és az életminőség javítása érdekében.

A besugárzást követő csökkent nyáleválasztás és mucositis a szájüregi daganatok sugárterápiájának sajnálatos módon szinte kötelező velejárója. Ez többféle módon is rontja a betegek amúgy sem magas szintű életminőségét, de mindenképpen kedvez az opportunist fertőzések kialakulásának, főként, hogy – amint arra korábbi tanulmányunkban már rámutattunk – a laphámrákon kialakuló biofilmben bőségesen találhatók opportunist kórokozók.

Tanulmányunkban mikrobiológiai elemzéssel alátámasztva mutattuk meg, hogy az akkor újtásnak számító laktoperoxidáz-tartalmú személyi orálhigiénés termékek „kúraszerű” használata a sugárterápiát követően szignifikánsan csökkenti a potenciális kórokozók számát, különösen ide értve a *Candida* fajok (és főként a *C. albicans*) számbeli csökkenését. Ezen felül a protokoll szignifikáns javulást hozott a besugárzás után igen jelentős problémaként mutatkozó szájszárazság terén is. Mindezeket egybevetve megmutattuk, hogy a bemutatott antimikrobiális protokollal lehetséges a sugárterápia káros utóhatásait szignifikánsan mérsékelni.

A *Candida* fajok jelentősége többször felmerült kutatásaink során. Az élesztőgombákkal kapcsolatos tanulmányunk fő kérdése az volt, hogy a laphámrákos szájüregi epitheliumot kolonizáló *Candidák* extracellularis hidrolitikus enzimtermelése markánsan eltér-e az egészséges (kontroll) epitheliumból izolálható *Candidák* enzimtermelésétől. Az eredmények tükrében azt kell mondanunk, hogy ilyen markáns eltérés nincs. Ilyen értelemben eredményeink gyengítik azt a hipotézist, hogy ezen gombák hidrolitikus enzimtermelése lenne a meghatározó abból a szempontból, hogy az általuk kolonizált epithelium megindul-e a rákos elfajulás irányába.

A magunk részéről plauzibilisebbnek tartjuk azt a hipotézist, miszerint a Candidiasis inkább következménye, mintsem oka a daganatképződésnek. Ez természetesen egészen mechanisztikusan is magyarázható (ti., hogy a daganatfelszín fizikailag sem képes ellenállni az invázióknak), de más faktorokat is figyelembe kell venni. Ezek közül itt röviden

az immunológiai tolerancia valószínűsíthető szerepét emelném ki. Ismert, hogy a veeszületett immunitás a kommenzalista gombák túlszaporodását aktívan, intra- és extracelluláris mechanizmusok segítségével is gátolja, másfelől viszont a kommenzalistákkal való ismételt kontaktus toleranciát indukál, ami minimalizálja a gazdaszervezet gyulladásos reakciók miatti sérülését [Romani, 2011]. Az immunológiai tolerancia kialakulásában részt vevő számos faktor között kiemelt szerepe van az IL-10-nek [Akbari és mtsai., 2001; Akdis és mtsai., 2014]. Több tanulmány is rámutat, hogy krónikus candidiasisban ennek az interleukinnak az emelkedett szintje figyelhető meg [Lilic és mtsai., 2003; Rani és mtsai., 2016], illetve állatmodellben a IL- 10 a candidiasis súlyosbodását idézte elő [Tonnetti és mtsai., 1995]. Szintén állatmodellben nyert bizonyítást, hogy az IL-10 alacsonyabb szintje protektív a szisztémás candidiasissal szemben [Tavares és mtsai., 2000]. Ennél is fontosabb, hogy szájüregi laphámrákos betegek nyálában szintén emelkedett IL-10- szintet találtak, valamint, ha a tumorsejtekben IL-10 expressziója nagymértékűnek bizonyult, az a betegség rossz prognózisát vetítette előre [Aziz és mtsai., 2015; Chen és mtsai., 2013]. Ezeket összevetve valószínűsíthetjük, hogy a neopláziás epitheliumban egy olyan immunológiai környezet jön létre, amely a veeszületett immunitás korlátozásával segíti elő a kommenzalisták – köztük a Candida fajok és más élesztőgombák – proliferációját.

Ami a vizsgálat pozitív eredményeit illeti: igazoltuk, hogy a daganatos betegek szájüregi epitheliumát kolonizáló élesztőgombák nem csupán számukban haladják meg szignifikánsan az egészséges kontrollok esetében megfigyelt értékeket (ez megerősítette korábbi ismereteinket), de változatosságukban is, amellet, hogy a Candidák mindenképpen dominálnak ebben a változatosságban.

II.5. Módszerek

A dolgozat ezen fejezetében a vizsgálatban résztvevő betegek kiválasztási szempontjai, a vizsgálati protokollok, illetve az alkalmazott statisztikai próbák kerülnek leírásra. A mikrobiológiai és molekuláris biológiai módszerek részletes leírása, az alkalmazott reagensek, készülékek, stb. felsorolása a Függelékben csatolt közlemények metodikai fejezeteiben található meg.

II.5.1. A fokális góckutatás módszertana

A vizsgálatban huszonegy, 52,8 év átlagéletkorú beteg (20 férfi, 1 nő)⁶ vett részt, akik a Szegedi Tudományegyetem orális medicina szakrendelésének gondozásában álltak. Ezen betegeknek szövettanilag is igazolt elszarusodó laphámhsejtes karcinómája volt, amelyet ulceratio is kísért. A betegek kiválasztásánál a Langdon-féle STNMP-klasszifikációt alkalmaztuk [Langdon és mtsai., 1977]. A megvizsgált elváltozások a daganat mérete (T) és a nyirokcsomó állapota (N) tekintetében különböztek, de távoli áttét egy esetben sem jelent meg (7. táblázat). A huszonegy résztvevő közül húsz számolt be arról, hogy naponta fogyaszt alkoholt, és ugyanennyien állították, hogy naponta több mint 10 szál cigarettát szívnak el.

7. táblázat: A vizsgálatba bevont páciensek tumorklasszifikációja Langdon szerint.

Sorszám	Életkor	Nem	Dohányzás	Alkohol	Tumorklasszifikáció				
					S	T	N	M	P
1	38	férfi	+	+	S3	T2	N0	M0	P3b
2	47	férfi	+	+	S6	T2	N1	M0	P3c
3	67	férfi	+	+	S3	T2	N1	M0	P3b
4	64	férfi	+	+	S6	T2	N1	M0	P3c
5	75	férfi	+	+	S3	T2	N0	M0	P3b
6	57	férfi	+	+	S6	T3	N2	M0	P3b
7	48	férfi	+	+	S3	T3	N1	M0	P3b
8	51	férfi	+	+	S3	T2	N0	M0	P3c
9	37	férfi	+	+	S3	T2	N2	M0	P3b
10	58	férfi	+	+	S6	T2	N0	M0	P3d
11	49	nő	-	-	S7	T2	N0	M0	P3b
12	53	férfi	+	+	S6	T2	N1	M0	P3d
13	42	férfi	+	+	S6	T2	N0	M0	P3b
14	53	férfi	+	+	S6	T1	N0	M0	P3b
15	70	férfi	+	+	S3	T2	N2	M0	P3b
16	47	férfi	+	+	S3	T2	N1	M0	P3c
17	55	férfi	+	+	S6	T2	N0	M0	P3c
18	56	férfi	+	+	S6	T2	N1	M0	P3b
19	53	férfi	+	+	S6	T3	N2	M0	P3b
20	44	férfi	+	+	S3	T2	N2	M0	P3b
21	60	férfi	+	+	S4	T2	N0	M0	P3d

A statisztikai elemzéshez a daganatos és az egészséges oldal mediánértékeit hasonlítottuk össze a Wilcoxon-próba segítségével, kézi számítással. Főszabály szerint a csoportok közötti eltérést $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

⁶ A vizsgálati protokollt minden klinikai vizsgálatunk esetében jóváhagyta a Szegedi Tudományegyetem illetékes etikai bizottsága. A részvétel minden esetben önkéntes, írásos, informált beleegyezésen alapult.

II.5.2. Az aminoszulfid hatásának kutatásában alkalmazott módszerek

A vizsgálatban 10, 47,6 év átlagéletkorú beteg (8 férfi, 2 nő) vett részt. Kiválasztásuk ebben az esetben is a Langdon-féle STNMP- klasszifikáció szerint történt [Langdon és mtsai., 1977]. Ezen betegeknek szövettanilag is igazolt elszarusodó laphámhsejtes karcinómája volt, amelyet ulceratio is kísért. Kilenc esetben a lézió a sublingualis régióban volt található, egy esetben a mandibula processus alveolarisán. A vizsgálatot megelőző 6 hónapban ezen betegek egyike sem részesült antibiotikus vagy immunszuppresszív kezelésben, besugárzásban vagy kemoterápiában. A betegek közül nyolc súlyos fokú alkoholfogyasztással volt jellemezhető (>6 egység elfogyasztott alkohol/nap)⁷, és igen erősen dohányoztak is (>10 szál cigaretta/nap). A két fennmaradó beteg alkoholfogyasztása közepes mértékű volt (2-5 egység/nap), egyikük soha nem dohányzott, a másik beteg pedig 3 évvel a vizsgálatokat megelőzően leszokott.

A betegeket véletlenszerűen két csoportra osztottuk. A csoportok 7 napon át szájöblítőt használtak: a tesztcsoport (n=5) Meridolt (aminoszulfid), a kontrollcsoport (n=5) placebót (sóoldat) használt az öblögetéshez. A résztvevőket úgy instruáltuk, hogy a kapott öblögetőszerrel naponta háromszor végezzenek öblögetést.

A II.5.1 alatt bemutatott vizsgálathoz hasonlóan a statisztikai elemzéshez a daganatos és az egészséges oldal mediánértékeit hasonlítottuk össze a Wilcoxon-próba segítségével, kézi számítással. Főszabály szerint a csoportok közötti eltérést $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

II.5.3. A sugárterápiát követő xerostomia és mucositis kezelésének és következményei vizsgálatának módszertana

A vizsgálatban 30 beteg vett részt (7 nő, 23 férfi, életkor: 37-77 év). A részvétel feltétele volt, hogy a beteg korábban nem részesült daganatterápiában, antibiotikumot a vizsgálatot megelőző 6 hónapban nem szedett, legalább 3 saját foggal rendelkezett és a sugárkezelés

⁷ Egység: Standard Unit- az az alkoholmennyiség, amelyet egészséges ember mája egy óra alatt eliminál (~8-12 g alkohol, kb. 2 cl égetett szeszital, 1 dl bor vagy 3 dl sör)

során kapott összes sugárdózis nem haladta meg a 70 Gy mennyiséget (heti maximum 10 Gy dózisban). A besugárzás minden betegünk esetében érintette a nagy nyálmirigyeket, és a sugárterápia következtében kimondott xerostomia és mucositis lépett fel.

A betegeket véletlenszerűen osztottuk teszt- (laktoperoxidáz-tartalmú gél+ fogkrém) és kontroll (karboximetilcellulóz gél + hagyományos fluoridos fogkrém) csoportokba. A fogkrémek és gélek alkalmazását már a sugárkezeléssel egyidejűleg megkezdjük, miután a betegek standard orálhigiénés oktatásban részesültek (a módosított Bass-technika szerint) és standard, puha sörtéjű fogkefékkel láttuk el őket. A használati protokoll mindkét csoportban azonos volt: a fogkrémmel a betegek naponta háromszor mostak fogat, a gél pedig naponta ötször alkalmazták, és ezt a protokollt a radioterápia befejezése után 4 hétig folytatták.

A véletlenszerűen kialakított csoportok életkora és a kapott sugárdózis is közelítőleg azonosnak bizonyult (ld. a 8. táblázatot).

A nyugalmi nyáltermelést skálával ellátott mintagyűjtő hengerek segítségével vizsgáltuk, Sreebny és mtsai. (1996) módszere alapján. A szubjektív tüneteket kérdőív és vizuális analóg skála segítségével mértük fel.

A statisztikai elemzés céljára mindkét esetben a Wilcoxon-tesztet alkalmaztuk. A két csoport között szignifikáns eltérésről főszabály szerint $p < 0,05$ esetén beszéltünk.

8. táblázat: A résztvevők kora, a kapott sugárdózis, szubjektív komfortérzet és nyugalmi nyáltermelés csoport szerinti bontásban. VAS: a vizuális analóg skála pontszáma, WRS: nyugalmi nyáltermelés egységekben kifejezve

	Tesztcsoport		Kontrollcsoport	
	Átlag	SD	Átlag	SD
Kor (évek)	58,2	8,3	57,9	9,3
Sugárdózis (Gy)	67,7	3,5	67,1	4,5
VAS kiinduláskor	3,7	1,2	4,3	1,0
VAS 4 hét után	6,7	1,8	5,0	1,1
WRS kiinduláskor	0,21	0,11	0,35	0,08
WRS 4 hét után	0,34	0,06	0,35	0,07

II.5.4. A Candidakutatás módszertana

A vizsgálatban résztvevő betegek, vizsgálati protokoll

A vizsgálatban összesen 60 fő vett részt. Ebből 20 szájüregi laphámsejtes karcinómával diagnosztizált beteg volt, 40 fő egészséges kontroll. A betegek (14 férfi és 6 nő) medián életkora 61,95 év (44-86 év) volt. A kontrollok (22 férfi, 18 nő) medián életkora 67,62 év (49-82 év) volt. A betegeket és kontrollokat a Szegedi Tudományegyetem Fogorvostudományi Kar Szájsebészeti Tanszékének és az Általános Orvostudományi Kar Arc-, Állcsont-, és Szájsebészeti Klinikájának betegei közül toboroztuk.

A betegek beválasztásának feltétele az volt, hogy esetükben a vizsgálat idejéig kezeletlen, szövettanilag igazolt szájüregi laphámsejtes karcinóma álljon fenn. A kontrollokat olyan páciensek közül választottuk, akik mentesek voltak a szájüregi mucosa bármilyen jellegű kóros elváltozásától. Ezek a betegek főleg fogeltávolítás vagy kontroll céljából érkeztek.

Az elváltozások elhelyezkedési gyakorisága a következő képet mutatta: carcinoma linguae (n=5), carcinoma fundi oris (n=4), carcinoma hypopharingis (n=3), carcinoma radice linguae (n=2), carcinoma labii inferioris vestibularis (n=2), carcinoma labii superioris vestibularis (n=1), carcinoma gingivae (n=1), carcinoma mandibulae ging. (n=1), carcinoma fundi oris et gingivae (n=1).

Az adatokat a GraphPad Prism 5.0 (GraphPad, CA, USA) szoftver segítségével elemeztük. Az elemzés céljának megfelelően és a statisztikai előfeltételek teljesülése esetén a Fisher's exact tesztet, a Mann-Whitney U tesztet vagy a Wilcoxon-próbát alkalmaztuk. Főszabály szerint a csoportok közötti eltérést $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

III. A TERCIER PREVENCIÓ PROTETIKAI LEHETŐSÉGEI⁸

Az előzőekből kitűnik, hogy antimikrobás kezeléssel, a megfelelő szerekkel végzett megfelelő kezelések előírásával akár a gyakorló fogorvos is segíthet a szájüregi rákos betegeknél abban, hogy a daganatterápiát megelőzően és a terápia folyamán állapota ne súlyosbodjon fertőzés következtében. Minthogy pedig a szájüregi daganatok terápiáját rendszeres esetben állandó fogorvosi kontrollnak is kell kísérnie, ez – a kutatási eredmények ismeretében – végső soron kötelesség is. Ezzel azonban a fogorvos munkája nem ér véget, hiszen a kezelés nyomán előálló végállapot még akkor is további problémákat vethet fel, ha egyébként sikeres és szövődménymentes volt.

Az utóbbi évtizedekben, szájüregi rák kezelésében elért igen jelentős eredmények következtében jelentősen emelkedett a túlélési ráta [Hassanein és mtsai., 2005]. Ugyanakkor a túlélés időtartama önmagában véve kevésbé alkalmas az eredményesség mérésére, hiszen a rák és annak kezelése továbbra is gyakran jár mérhetetlen szenvedéssel, még a túlélők körében is [Kazi és mtsai., 2010; Morton és mtsai., 2003]. A túlélés idejének és a túlélők számának növekedése, ráirányítja a figyelmet a túlélés minőségének, azaz az életminőségnek a kérdésére.

Az életminőséget különböző csoportok eltérő módon definiálják. A WHO az életminőséget 1947-ben „teljes fizikai, mentális és szociális jóllétként, nem csupán a betegség hiányaként” határozta meg [Torres-Carranza és mtsai., 2008]. Napjainkban a WHO az életminőséget a következőképpen definiálja „az egyén életben elfoglalt helyzetének percepciója, életének kulturális és értékrendszerei összefüggésében, céljainak, várakozásainak, normáinak és bizonytalanságainak viszonylatában” [Kazi és mtsai., 2008; Sayed és mtsai., 2009].

A fej-nyak régió daganatai és ezek kezelése súlyosan ronthatják a beteg életminőségét [Jones és mtsai., 1992; Rogers és mtsai., 1999]. Különösen a maxillofacialis régió sebészeti terápiájára jellemző, hogy annak folytán az esztétikumot és a funkcionalitást is súlyosan lerontó defektusok maradnak vissza [Kudo és mtsai., 1978; Ren és mtsai., 2014; Sakamoto és mtsai., 2016; Watson és mtsai., 1984], amelyek néha olyan mértékben rontják az egyén

⁸ Az ebben a részben közreadott fényképek az általam kezelt betegeket ábrázolják. Tudományos célú felhasználásukhoz az érintett betegek írásbeli beleegyezésüket adták.

életminőségét, hogy akár öngyilkossághoz is vezethetnek [Baile és mtsai., 1992]. Esztétikai szempontból az arcot torzító elváltozások különösen nagy pszichés terhet jelentenek [Dropkin, 1999], de a rágásra, nyelésre, beszédre való akár csak részleges képtelenség sem kevésbé károsak a beteg életminőségére [Huryn és mtsai., 1989; Kornblith és mtsai., 1996]. Az intra- és extraoralis protetikai rehabilitáció célja éppen az, hogy a keletkezett esztétikai és funkcionális deficitek helyreállításával megakadályozza, vagy legalább csökkentse ezt a minőségromlást.

Jelenleg Magyarországon a szájüregi rákban szenvedő betegeknek mintegy 70%-a részesül műtéti kezelésben, közülük sokan számottevő gonddal szembesülnek a fogak, az állkapocs, a szem, az orr vagy a fül bizonyos részeinek elvesztése miatt. Súlyosbítja a helyzetet, hogy sok esetben a társadalom sem megértően és elfogadóan reagál az érintettek betegségből adódó megváltozására. Ezt még tovább komplikálhatja az a sajnálatos tény, hogy sokszor még a beteg családja is elutasítással reagál ezekre a változásokra.

Az alsó és felső állcsontot, a nyelvet és a szomszédos struktúrákat érintő rosszindulatú daganatok sebészi kezelése után fennmaradó defektusok nemcsak a protetikai helyreállítást végző orvos számára jelentenek kihívást, hiszen -lehetőségeihez képest- már a sebésznek törekednie kell arra, hogy a műtét utáni defektus minél alkalmasabb legyen a helyreállításra [El Fattah és mtsai., 2012].

A veleszületett rendellenességgel élő beteggel szemben a szerzett alakváltozást átélő személyek emlékezetében erősen él arcuk trauma/daganat előtti képe. A betegre gyakran hatással van az alapbetegség miatti bizonytalan jövőkép, különösen rosszindulatú betegségek esetén. Ezek a tényezők jobbra jelentősen befolyásolják a betegek hangulatát, és a protézis miatti megváltozott arcképhez való alkalmazkodás külön feladat. Míg az egész életükben veleszületett archibával élők gyakran örömmel fogadják a csekélyebb mértékű javulást is, a szerzett archiányok utáni restauráció elfogadása sokszor komoly nehézségekbe ütközik.

Az alábbiakban először a posztoperatív protetikai rehabilitáció módszereinek ismertetésére kerül sor, azután pedig egy saját klinikai tanulmányunkon keresztül kívánom bemutatni, milyen mértékben képes az ilyen módszerekkel elvégzett rehabilitáció javítani a műtéten átesett betegek életminőségét.

III.1. Intraorális felső állcsonti defektusok helyreállítása

Azok a daganatok, amelyek a felső állcsont rezekciójával járnak, a szájpadon és a környező lágyszövetben defektusokat hoznak létre. Ezek a kemény- vagy lágyszájpad apró perforációitól az igen tetemes szövethiányig (részleges vagy teljes maxillectomia) terjedhetnek. Teljes maxillectomia esetén a felső állcsont akár a középvonallig terjedően eltávolításra kerülhet. Ezt a felső ajkon ejtett metszéssel oldják meg, ami lehetővé teszi a maxillához való hozzáférést. A részleges maxillectomia kisebb területet érint, így ezek a külső bőr érintetlenül hagyásával kivitelezhetők, mely a végső esztétikai eredményt pozitívan befolyásolja. A kimetszésekben a lágyszájpad változó mértékben érintett, a szükséges tumormentes határvonalaktól (bemetszési szélektől) függően.

Az intraoralis felső állcsonti rehabilitáció leggyakoribb eszköze az obturátor fogprotézis, ami többek között a maxilla daganatainak eltávolítása során keletkező szájpaddefektusok zárására, és az elvesztett fogak pótlására szolgál [Parr és mtsai., 1981]. Történetét tekintve meglehetősen régi eszköz, első alkalmazása a fogorvoslás atyjának tekintett Pierre Fauchard nevéhez fűződik, aki szifilisz kapcsán kialakult szájpaddefektusok zárására használta [Lynch és mtsai., 2005]. A defektus kiterjedtségétől és elhelyezkedésétől függően az obturátor lehet tisztán maxillaris, tisztán pharyngealis, és maxillopharyngealis is [Andrades és mtsai., 2011]. A legjobb eredmények saját tapasztalatunk és az irodalom szerint is akkor érhetők el, ha a defektus tisztán csontos területet érint [Bohle és mtsai., 2005]. Az eszköz alkalmazásával azonnal megoldódik a következményes fogazati hiány és a hipernazalitás problémája, aminek köszönhetően a beteg beszéde ismét az egészséges állapothoz hasonlóan érthetővé válik [Bohle és mtsai., 2005; Rieger és mtsai., 2002; Yoshida és mtsai., 2000]. További előnyként említi az irodalom azt is, hogy az obturátor eltávolítható, ezért a defektus a betegkövetés folyamán bármikor megtekinthető [Triana és mtsai., 2000]. Ezek kétségtelenül nagy előnyök, de a valóság az, hogy hátrányok is mutatkoznak: a protézis viselése még a legpontosabb és leggondosabb kivitelezés mellett is diszkomfort-érzetet kelthet, ezen felül gyakran kell tisztítani (ami szintén nem javítja a viselés komfortját). Ha a defektus igen kiterjedt, a kielégítő retenció sem mindig biztosítható, ilyenkor pedig gyakran van szükség utólagos módosításokra. Az eszköz alkalmazása továbbá gyakran jár xerostomiával, valamint higiénés problémák is felmerülhetnek, és ezek önmagukban is befolyásolhatják a beteg életminőségét [Depprich

és mtsai., 2011]. Mindezekből úgy tűnhet, hogy az obturátor protézis hátrányai objektíve túlsúlyban vannak az előnyökhöz képest, a valóság ugyanakkor az, hogy ez az egyensúly nagyban függ a betegek megfelelő kiválasztásától. Az obturátor alkalmazása leginkább azoknál a betegeknél jön szóba, akik előzőleg nem estek át radioterápián (hiszen a következményes xerostomia miatt a protézis csak további szövődményekhez vezetne), és kis-közepes méretű lateralis vagy posterior palatomaxillaris defektusuk jó retenciót valószínűsít. Ezen felül előny, ha a betegnek maradt saját fogazata, hiszen ez természetes lehetőséget kínál az elhorgonyzásra. Klinikai klasszifikáció tekintetében az mondható el, hogy optimális, ha a defektus nem haladja meg a Brown-féle klasszifikáció 2a osztályát (ld. 9. táblázat).

9. táblázat: A maxillectomiát követő defektusok Brown-féle klasszifikációja [Brown és mtsai., 2000]⁹

Vertikális komponens	
Osztály	
1	Maxillectomia oro-antralis fistula nélkül
2	Az orbita érintettsége nélkül
3	Az orbita függelékkeit érintve, enucleatio nélkül
4	Orbitalis enucleatióval vagy exenteratióval
Horizontális komponens	
Betűjel	
a	Unilateralis resectio, ami a fogmeder és a kemény szájpad legfeljebb felét érinti, nem érinti az orrsövényt, és nem lépi át a középvonalat
b	Bilateralis resectió, ami átlép a középvonalon és magába foglalja az orrsövényt is
c	A kemény szájpad és a processus alveolaris maxillaris teljes resectiója

Bár jelen dolgozatnak nem témája, röviden mégis szólni kell arról, hogy amikor az obturatio nem lehetséges vagy ellenjavallt, sebészi megoldások is szóba jönnek, elsősorban mikrovaszkularizált szabadlebenyes rekonstrukció formájában. A lebeny származhat a musculus temporalisból (fasciával vagy anélkül), lehet fasciocutan vagy osteocutan radialis

⁹ Saját fordítás az eredeti közlemény alapján

alkarlebeny [Andrades és mtsai., 2011]. Természetesen ezeknek az eljárásoknak is megvannak a maguk alkalmazhatósági korlátai, limitáló tényezőknek leginkább itt is a defektus mérete bizonyul. Egyes szerzők szerint a sebészi rekonstrukciónak vannak bizonyos életminőséget érintő előnyei az obturációval szemben [Rogers és mtsai., 2003], ennek ellenére az obturator, a megfelelő feltételek fennállása esetén továbbra is az első választás marad a daganatok műtéti megoldása nyomán visszamaradó defektusok ellátása területén. Annál is inkább, mivel (ahogyan azt később saját tanulmányunkkal is alátámasztom) a posztoperatív állapothoz képest a protetikai megoldás is szignifikánsan és egészlegesen javítja az életminőséget. Az alábbi oldalakon saját beteganyagomból vett példákkal szemléltetem az obturator protézis alkalmazását, alkalmazhatóságát, és a vele elérhető esztétikai eredményt (5., 6., és 7. ábrák).



A



B



C

5. ábra: Maradék fogazat nélküli maxilladefektus protetikai rehabilitációja.
A: postoperatív státusz. B: lenyomat a defektusról. C: Az elkészült végleges obturátor-protézis.

**A****B****C****D**

6. ábra: Maradék fogazattal rendelkező, daganat miatt operált páciens protetikai rehabilitációja.
A: állapot a műtét után. B: obturátorral kombinált részleges fogpótlás. C: a pótlás behelyezése utáni állapot.
D: a kifejezetten esztétikus végeredmény.



7. ábra: Állapot a protetikai beavatkozást megelőzően (felső sor), és azt követően (alsó sor). Látható a lehetőségekhez mérten, a protetikai rehabilitáció esztétikailag kedvező végeredményre vezetett.

III.2. Az alsó állcsont területére lokalizált intraorális defektusok helyreállítása

A mandibula rosszindulatú daganatai miatt műtött betegek rehabilitációja sokkal összetettebb problémát jelent, mint a maxilla-defektusoktól szenvedőké, már csak azért is, mert a mandibula mozgó képlet, aminek következtében a maxillánál jóval bonyolultabb funkcionalitással bír. Ezen felül a mandibulának része a condylus, amelynek rekonstrukciója külön kihívást jelent.

A nyelv és az alsó állcsont rezekciójának következményei közé tartoznak: a romló artikuláció, a nehezített nyelés, a mandibula deviációja mozgások során, a nyáleválasztás problémái, valamint – nem ritkán – kozmetikai, esztétikai jellegű változások. Sajnálatos módon ezek a társas funkcióikat érintő tényezők csak ritkán állíthatók vissza a műtétet megelőző szintre.

A nyelv elülső kétharmadán és a szájfenéken keletkező daganatok gyakran a csont és a lágy szövet kiterjedt rezekcióját teszik szükségessé. A nyelés képessége ennek következtében csökken, de az idő múltával, a betegek többsége meglehetősen jól alkalmazkodik az új helyzethez, és újra megtanul nyelni. A csökkent mobilitás, a motoros és szenzoros beidegzés csökkenésével együtt számos beszédhang hibás artikulációjához vezet. A nyelv működése akkor romlik kevésbé, ha a kimetszett részt musclocutan (bőr-izom) lebennyel pótolják. A lebeny helyreállítja a nyelv tömegét, megelőzi az alsó állkapocs deviációját, és lehetővé teszi a helyreállított nyelv hatékonyabb érintkezését a lágyszájpad struktúrákkal. A szabad lebenyekkel helyreállított nyelv potenciálisan a normálshoz közeli beszédképességet tesz lehetővé, emellett kevésbé hajlamos a hegesezésre és a mozgás-korlátozottságra [Borbély és mtsai., 1987; Kásler és mtsai., 1993; Kovács és mtsai., 1994].

A nyelv és az alsó állkapocs resectiója gyakran elzárja a lingualis és buccalis áthajlás bizonyos részeit, így elvesz a secretio utólagos gyűjtésére és elvezetésére szolgáló terület. Emellett, a kimetszési oldalon gyakran elmarad az alsó ajak motoros és szenzoros beidegzése, ami a beszédképzés, az evés és a nyáaltermelés súlyos zavarát vonja maga után.

A szájfenék daganatainak eltávolítása súlyos alaktorzulással és működési zavarokkal jár. A fibulából nyert szabad lebenyek közvetlenül az elvesztett kemény- és lágy szövetek

helyreállítására használhatók, melynek eredményeként, a betegek többségénél, kiváló működés és elfogadható megjelenés tapasztalható [Kásler és mtsai., 2008].

A szájfenék elülső részének eltávolítása miatt, a romló nyelvműködésből adódóan, egyéb komplikációk is adódhatnak, melyek jellege és mértéke arányos a kimetszett szövet nagyságával és a műtéti zárás minőségével. A legtöbb esetben a motoros vezérlés nem szenved zavart, a működési hiányosságok a nyelvi mobilitás fokától függően alakulnak.

Míg maxillaris defektusok esetén a protetikai megoldások elsődleges megoldásként is szóba jönnek, a mandibula defektusainak helyreállításában még mindig a szabad vaszkularizált fibulalebeny számít az aranystandardnek [Chim és mtsai., 2010], tehát egy sebészi megoldás, amelyre a protetikai helyreállítás csak ráépül. Ellenben a maxilla defektusaival, itt a dentális rehabilitáció élesen elkülönül: ez a protetikai ellátás tulajdonképpen feladata. Használatosak még az osteocutan crista iliaca lebeny [Urken és mtsai., 1994], a scapularis osteocutan lebeny [Swartz és mtsai., 1986] és a radialis osteocutan lebeny [Weinzweig és mtsai., 1994]. Lemezbeépítéssel is történtek próbálkozások, de ezek sok szövődménnyel jártak, igen alacsony százalékban vezettek sikerre, ez utóbbin pedig a sugárterápia csak rontott [Mariani és mtsai., 2006; Maurer és mtsai., 2010]. A nem vaszkularizált csontgraft alkalmazása szintén a komplikációk jelentős esélye miatt nem javallt [van Gemert és mtsai., 2009].

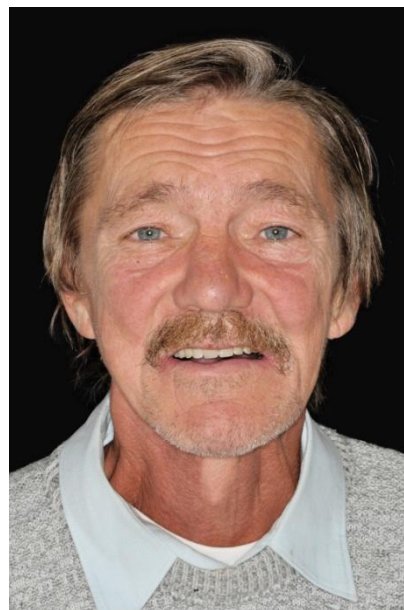
Ami a dentális rehabilitációt, tehát a tényleges protetikai munkát illeti, ezen a területen a legmegbízhatóbb megoldást az összeintegrált implantátumok, illetve az ezeken elhorgonyozott protézisek jelentik [Chim és mtsai., 2010]. Ahogyan a dentális implantáció területén általában, itt is vita tárgyát képezi az implantátumok behelyezésének ideális időpontja. Az azonnali behelyezés nyilvánvaló előnye az operátor szempontjából a jobb hozzáférés. Objektív előny, hogy az implantátumok helyzetét így elvileg sokkal pontosabban lehet az antagonista fogazathoz viszonyítani, de meg kell jegyezni, hogy az irodalomban van ezzel teljesen ellenkező vélemény is [Gurlek és mtsai., 1998]. Az azonnali behelyezéssel szükségtelenné válik egy második műtét, ami által a dentális rehabilitáció sokkal gyorsabban elérheti célját, és a társas visszailleszkedés is gyorsabban végbemehet [Chang és mtsai., 1998]. Szólnak persze érvek a késleltetett behelyezés mellett is. Természetes módon ilyen a bizonytalan prognózis, és az, hogy közvetlenül a lebenyműtét után a terület keringési viszonyai nem mindig kielégítőek.

Ide tartozik még az a meglehetősen nehéz kérdés, hogy az implantátumok behelyezése a sugárterápiához képest mikor ideális, tekintve, hogy a sugárterápiának a csontra is hatása van. Korábban volt olyan – a korai behelyezést favorizáló – vélemény, ami szerint a rekonstrukciós műtét és a besugárzás közötti periódus éppen elégséges időablakot jelent az oszeointegráció számára [Urken és mtsai., 1989]. Mások éppen arra hívták fel a figyelmet, hogy ezekben az esetekben jóval nagyobb az esély, hogy az implantáció sikertelen lesz, tekintettel az oszteoradionekrózis lehetőségére is [Roumanas és mtsai., 1997; Schmelzeisen és mtsai., 1996]. Kísérletesen bizonyított továbbá, hogy az implantátum: csont interface kialakulására az előzetes irradiáció hátrányosan hat [Hum és mtsai., 1990]. A vita ugyan nem eldöntött, de éppen ezért, és mert a besugárzás előtt behelyezett implantátumok túlélése sokkal rosszabbnak bizonyul [Sclaroff és mtsai., 1994; Teoh és mtsai., 2005], a magunk részéről a késleltetett behelyezés mellett foglalunk állást, azzal, hogy egy később szükségessé váló korrekciós műtét és a lehetséges szövődmények semmivel sem jelentenek kisebb hátrányt a beteg számára annál, mintha a dentális rehabilitáció később fejeződik be – főként, ha utóbbi lehetőség jóval kevesebb egészségi kockázattal jár. A besugárzás utáni implantációnál a mandibula esetén minimum 24, maxilla esetén 12-18 hónap várakozási idő javasolt, lehetőség szerint Granström által 1992-ben leírt hiperbárikus oxigénterápiával kiegészítve adása ajánlott [Granstrom és mtsai., 1992].

Az alábbi ábrákon (8. és 9. ábra) egy mandibularesección átesett betegem protetikai ellátását szemléltetem. A kiindulási állapotban a maxilla teljesen fogatlan volt, a mandibulának maradványa állt rendelkezésre.

**A****B****C**

8. ábra: Mandibula-rezekciót követő rehabilitáció implantátumon rögzülő pótlással. A: a maxillában teljes foghiány. B: implantátumok a mandibula maradványában. C: a behelyezett pótlás.



9. ábra: A 14. ábrán bemutatott beteg a rehabilitációt megelőzően (balra), és azt követően (jobbra).

III.3. Extraorális arcdefektusok helyreállítása

III.3.1. Bevezető

Az extraoralis rehabilitáció fizikai helyreállításon túlmenő céljai a testkép helyreállítása, a szociális funkció elősegítése és a pszichés károsodás kivédése [Dropkin, 1999; Nagy és mtsai., 1997]. A fej-nyak régió daganatainak és ezek kezelésének kapcsán leggyakrabban elvesztett testrészek az orr, a szemek és a fülek. A pótlások rögzítése történhet adhezív anyagok alkalmazásával, az adott terület anatómiai adottságainak kihasználásával, de erre a célra is jól használhatók az összeintegrált implantátumok [McKinstry, 1995].

Az arcon keletkező vagy az arcra is áttérjedő neoplazmák műtéti eltávolítása következtében olyan defektusok alakulhatnak ki, amelyek közvetlen sebészeti rekonstrukcióval nem minden esetben kezelhetők. Az ilyen defektusok súlyosan befolyásolhatják a betegek testképét és önbecsülését. Ilyen esetekben egy átmeneti kivethető arcprotézis használata jelentheti a gyors, alternatív kezelési megoldást. Ilyenkor a beteg társas kapcsolatait kényelmesebben tarthatja fenn, miközben az archiba a szövet gyógyulásának megfigyelése céljából könnyen hozzáférhetővé válik, mialatt a beteg a végső rehabilitációs megoldásra vár.

Ritka esetekben a sebész a beteg saját szövetének felhasználásával, egy ülésben tudja végrehajtani a rekonstrukciót úgy, hogy a beavatkozás esztétikailag kielégítő eredménnyel járjon. Ez a megoldás főleg kisebb kiterjedésű defektusok esetén igazolható, hiszen az arc rendkívül bonyolult szerkezete miatt nagyobb kiterjedésű rekonstrukciók saját szövettel történő megoldását esztétikusan kivitelezni szinte lehetetlen. Az ilyen próbálkozások eredménye esetenként kimondottan lesújtó lehet (10. ábra).



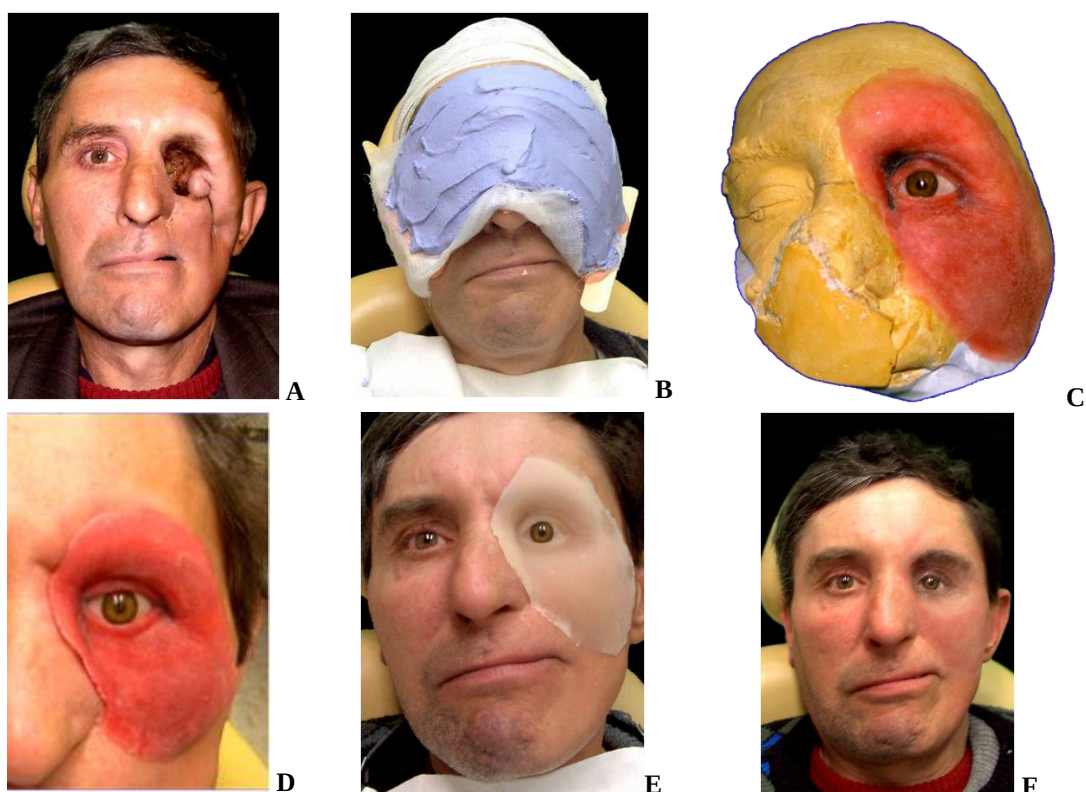
10. ábra: A saját szövettel történő pótlás nem ad megfelelő esztétikai eredményt.

A legtöbb sebész még akkor is legalább egy évnyi várakozást javasol, ha a műtéti rekonstrukciót kivitelezhetőnek véli. Ráadásul a kiterjedt defektusok műtéti helyreállítása technikailag bonyolult, ismételt beavatkozásokat és kórházi kezelést tesz szükségessé: egy orr helyreállítása adott esetben akár 49 hónapot és 15 műtéti beavatkozást is szükségessé tehet [Burget és mtsai., 2007]. A sugárkezelés itt is komplikáló tényező, ugyanis a besugárzott terület szövetei alkalmatlanok a plasztikai beavatkozásokra.

Azt tehát már ezen a ponton le lehet szögezni, hogy a protetikai megoldások külső pótlások esetében mindenképpen előnyben részesítendőek a sebészi megoldással szemben, amennyiben nagyobb kiterjedésű defektusról van szó, annak ellenére, hogy a protetikai megoldásoknak is megvannak a maguk korlátai. Itt is fontos, hogy ha protetikai megoldásra kerül a sor, a sebésznek ezzel már a defektus kialakításakor számolnia kell [Lemon és mtsai., 2005]. Az alábbiakban az arcepitézisek elkészítésének néhány elméleti és gyakorlati kérdését tekintem át annak érdekében, hogy a később ismerttetendő életminőség-vizsgálat háttérében álló beavatkozásokat az olvasó világosan átláthassa. Ennek a résznek a kissé nagyobb terjedelmét az indokolja, hogy maga a terület is jóval bonyolultabb, mint az intraorális rehabilitáció kérdésköre, hiszen itt – jól látható pótlásról lévén szó – jóval több esztétikai megfontolás merül fel.

III.3.2. Az arcepitézis elkészítése általában

Amennyiben az epitézist összeintegrált implantátumon kívánjuk rögzíteni (ld. III.3.3.), a páciens az epitézis kialakításának kezdetekor már rendelkezik az implantátumokkal (12. ábra A). Első lépésben részletes fotódokumentációt készítünk az egész arcról, nem csupán a pótolni kívánt területről. Ezt precíziós lenyomatvétel követi. A lenyomat segítségével a mintát kiöntjük, majd a mintán viaszból megmintázzuk a pótolni kívánt területet- ehhez nagy segítséget nyújtanak a fényképek, de néha a páciens személyes jelenlétére is szükség van. A viaszmintát ezt követően belepróbáljuk a defektusba, és a valós viszonyokhoz optimalizáljuk, korrigáljuk. Ezt követi a minta beágyazása és a bőr színének leginkább megfelelő szilikon-elasztomerből történő préselése (ld. III.3.4 és III.3.5.). Az elkészült epitézist in situ festjük, hogy a lehető legélethűbb eredményt érjük el, végül a kiválasztott módon rögzítjük és a pácienset instruáljuk a viselés és karbantartás tekintetében. A folyamat lépéseit a 11. ábra mutatja be.



11. ábra: az epitézis elkészítése (konvencionális rögzítés). A: kiindulási állapot. B: precíziós lenyomatvétel. C: viasz minta az öntvényben. D: a viasz minta bepróbálása. E: a kész szilikon elasztomer pótlás festés előtt. F: a végeredmény – a pótlás behelyezés és festés után.

Olyan esetekben, amikor a teljes orr vagy az orbita eltávolítására lehet számítani, ajánlott már a műtét előtt is lenyomatot venni, hiszen ez nagymértékben elősegíti az eredeti anatómiai viszonyok utólagos protetikai rekonstrukcióját.

Megjegyzendő, hogy bár ma még az arcepitézisek elkészítését dominánsan lenyomatvétellel alapozzuk, egyre inkább teret nyer a CAD/CAM -alapú pótláskészítés, illetve legújabbban a 3 dimenziós nyomtatás. Az így készült pótlások minősége, precizitása sok esetben felülmúlja a lenyomatvételezéssel készítetteket, és nem elhanyagolható tényező az sem, hogy ezek az eljárások jóval gyorsabbak [Rengier és mtsai., 2010; Sykes és mtsai., 2004]. Az, hogy ezek az eljárások egyelőre mégsem általánosak, nagyban köszönhető jelentős költségigényüknek.

III.3.3. Rögzítés és retenció

Az, hogy hogyan rögzítjük az arc területén alkalmazott epitézist, kiemelkedő fontosságú kérdés, hiszen ez fogja meghatározni a retenciót (azaz a pótlás stabilitását), és ezen keresztül azt, hogy a pótlás viselése mennyire hat ki a beteg életminőségére. Történetileg négy különböző rögzítési módot ismerünk, ezek pedig az anatómiai rögzítés (a műtét után fennmaradt anatómiai viszonyok kihasználásával), a mechanikai rögzítés (pl. mágnessel vagy szemüvegkerethez rögzítve), a kémiai rögzítés (adhezív alkalmazásával), és a sebészi rögzítés (implantátumon történő elhorgonyzás) [Karthikeyan, 2014]. Az első három megoldást soroljuk a konvencionális rögzítések körébe, míg az implantátumok alkalmazása a rögzítés korszerű alternatívája. A konvencionális rögzítések egyike sem kínál teljesen kielégítő végeredményt, a betegek gyakran számolnak be arról, hogy az ilyen módon rögzített epitézis naponta akár többször is elmozdul, kilazul [Alvi és mtsai., 2002; Sencimen és mtsai., 2008]. Ezen felül az adhezív bőrirritációt okozhat [Dahl és mtsai., 2000; Haug és mtsai., 1995], és az adhezívek kötőerejének problémája sem teljesen megoldott [Kiat-Amnuay és mtsai., 2001]. Mindezen problémák miatt nem meglepő, hogy lehetőség szerint a betegek is az összeintegrált implantátumon rögzített epitézist választják, illetve ezzel a megoldással a legelégedettebbek (ld. 12. ábra). A negatív előnyök mellett az implantátumon rögzített epitézis pozitív előnyei közé tartoznak az egyszerűbb felhelyezhetőség, a komfortosabb viselés, és a sokkal egyszerűbb tisztíthatóság [Jensen és mtsai., 1992; Karayazgan és mtsai., 2007; Toljanic és mtsai., 2005]. Ha kiterjedt szövettömeg eltávolítására van szükség és számolni kell a daganat kiújulásával, sokkal inkább javallható az összeintegrált implantátumokon rögzített arcprotézisek alkalmazása. Egyfelől ezek olyan esztétikai színvonalat kínálnak, ami jelenleg még a legprecízebb plasztikai sebészeti beavatkozás mellett is elérhetetlen, másfelől lehetőség nyílik a műtét helyének folyamatos megfigyelésére.

Az implantátumokat a tervezett arcprotézis szabta keretek között, az anatómiai adottságok, illetve a csontpótlás lehetőségeinek figyelembevételével kell elhelyezni. A legtöbb beteg esetén ajánlatos a jövőbeni protézisről viasmásolatot formázni és a műtési sablon elkészítéséhez ezt a másolatot felhasználni. A sablont sterilizálás után, mintaként kell a műtét során használni az implantátum megfelelő helyzetének és a biztosítására.

Az implantátumok helyzetét és számát előre meg kell határozni. Nagy és kiterjedt defektusok esetén CT és háromdimenziós modellek készítése segíthet a lehetséges csontkínálat és a lényeges környéki struktúrák kiértékelésében. Az implantátumokat körülvevő lágy szövetek egészsége könnyebben fenntartható, ha ezek a szövetek vékonyak (5 mm-nél vékonyabbak) és a környéki periosteumhoz kapcsolódnak. Ha a bőr szőrtüszőket, vagy korábbi rekonstrukciós eljárásokból visszamaradt heges szövetet foglal magában, ezeket el kell távolítani és bőrgraftokkal kell pótolni.

Természetesen az implantációs megközelítésnek is vannak korlátai: rendelkezünk megfigyelésekkel arra nézve, hogy a bőrrel érintkező implantátumok hajlamosabbak a fertőződésre [Abu-Serriah és mtsai., 2001], de a gyakorlatban ez igen ritkán jelent komoly problémát. Az viszont egészen bizonyos, hogy sugárterápia ezekben az esetekben is szignifikánsan rontja a sikeres implantáció esélyét [Abu-Serriah és mtsai., 2003; Ihde és mtsai., 2009].



12.ábra: **A:** az orbita eltávolítása utáni gyógyult defektus az implantátumokkal. **B:** a fedésre használt pótlás. **C:** végeredmény festés után.

III.3.4. Anyagok

Az irodalom összesen 68 féle jellemzővel írja le az ideális maxillofacialis protetikai anyagot [Andres és mtsai., 1992; Ariani és mtsai., 2013]. Ennek értelmében – természetesen csak néhány jellemzőt kiemelve – az anyagnak biológiai szempontból

inertnek, tartósnak és színtartónak, olcsónak kell lennie, de lehetőség szerint olyannak is, hogy felhasználásával a protézis újragyártás nélkül is javítható legyen. A számos követelmény közül, ha nem is mindnek, de a legtöbbnek a szilikon elasztomerek felelnek meg, aminek köszönhetően arc-epítések készítéséhez világszerte ezek váltak az elsőként választott anyaggá [Ariani és mtsai., 2013]. Az utóbbi időben történtek kísérletek egy új anyag, a klórozott polietilén bevezetésére, de ez nem bizonyult szignifikánsan jobbnak a szilikon elasztomereknél, így ez utóbbiak még mindig az aranystandardnek tekinthetők.

Természetesen a szilikon elasztomerek sem „tökéletes” anyagok: protetikai hátrányaik között leggyakrabban limitált tartósságukat, nehézkes javíthatóságukat, spontán bomlásukat és elszíneződésre való hajlamukat említik [Gary és mtsai., 1998].

III.3.5. Színezés

Amint láttuk, az epítésekhez használt anyagokkal szemben alapkövetelmény, hogy legyenek színtartóak, de ugyanígy alapkövetelmény, hogy színük megfelelő legyen, hiszen ez az élethűség szempontjából kulcskérdés.

Szilikon elasztomerek színezésének alapmódszere, hogy az egyébként transzluens elasztomerhez pigmentet adunk. Ennek feltétele, hogy a pigment a polimerben diszpergálható legyen és ne befolyásolja a polimer tulajdonságait. Az ezen a módon kialakított, már elfogadható árnyalat később külső színezéssel tovább finomítható (ld. 11. ábra). A szilikon elasztomer epítések már említett színeződési hajlamát egyébként a színezésükre használt pigmentek okozzák, és egyelőre ez a probléma sem megoldott.

A megfelelő szín kiválasztása egyébként igen nehéz, már csak azért is, mert az emberi szem eltérő színtartományokban mutatott eltérő árnyalatérzékenysége mellett [Paravina és mtsai., 2009] a szín szubjektív érzéklet is. Előfordulhat tehát, hogy az az árnyalat, amit a klinikus megfelelőnek talál, a beteg számára nem elfogadható. A legjobb, ha a szín kiválasztásába a beteget a lehető legnagyobb mértékig bevonjuk, hogy ezt a hatást minimalizáljuk. A protetikai színezés elősegítésére egyébként számos technológiai újítást alkalmaznak (pl. spektrofotométereket, száloptikás berendezéseket), de a helyzeten ezek sem sokat javítottak [Bicchierini és mtsai., 2005], aminek megfelelően Ariani és mtsai. (2013) le is vonják a következtetést, miszerint ebben a kérdésben még mindig a klinikus

tapasztalata a döntő tényező. A színezés folyamata (sokszor több óra) egyébként kiváló alkalmat ad a pácienssel (esetleg családjával) való kötetlen, pozitív beszélgetések lefolytatására, mintegy előkészítve és megkönnyítve a viselés kezdeti, igen sok alkalmazkodást és elfogadást igénylő fázisát.

III.3.6. A pótlások mikrobiológiája

Annak ellenére, hogy intuitíve a mikrobiológiai vonatkozásokat jóval könnyebben asszociáljuk az intraorális pótlásokkal, bizonyított, hogy a külső pótláshoz alkalmazott szilikon elastomer felszín is terepe lehet a mikroorganizmusok elszaporodásának. Így például szobahőmérsékleten polimerizált szilikon elastomeren a *Candida albicans* megtelepszik [Kurtulmus és mtsai., 2010], Taylor és mtsai. (2003) pedig rámutatnak, hogy a gombakolonizáció szerepet játszhat az anyag minőségének romlásában.

Igen érdekes Pigno és munkatársai tanulmánya [Pigno és mtsai., 1994], amelyben azt vizsgálták, a szilikon elastomer előregedésében és elszíneződésében mennyiben játszhatnak szerepet mikrobiális tényezők és, hogy ezt meg lehet-e gombaölő szerekekkel előzni. Azt találták, hogy (orrpótlás esetén) a *Penicillium* genus jelenléte összefüggésbe hozható volt az elszíneződéssel. Nystatin alkalmazásával nem tudták elejét venni a gombák növekedésének az elastomer felszínen, míg klotrimazol hatásos volt. A gombák gátlása az elastomer szerkezetének nagyobb stabilitásához és hosszabb várható élettartamhoz vezetett.

Bár klinikailag valóban ritkán okoz problémát, a rögzítéshez használt implantátumok nyilvánvalóan felületet kínálnak különféle mikroorganizmusok megtelepedéséhez. Az esetenként előforduló implantátum körüli bőrfertőzésekhez köthető kolonizáció igen változatos képet mutat: *S. aureus* és Gram- negatív pálcák éppen úgy kitenyészthetők az itt képződő biofilmből, mint a különféle élesztőgombák [Abu-Serriah és mtsai., 2000]. Ha pedig a fertőzés már kialakult, lehetőség szerint specifikus antibiotikus kezelést kell alkalmazni [Ariani és mtsai., 2013].

Gyakorlati fontosságú, és a betegek számára is könnyen belátható probléma, hogy a felépítmény és az ép környezet érintkezése környékén a szellőzés gyenge, a nedvesség könnyen megszorul, emiatt pedig ez a terület könnyen funkcionálhat kórokozók

rezervoárjaként. Ezt a képet csak súlyosbítja, ha a nem precíz illeszkedés vagy egy elcsiszolatlan él miatt a felépítmény időről-időre megsérti a környező szöveteket.

Összességében azt lehet mondani, hogy a mikrobiológiai faktor külső pótlások esetén is fennáll, és potenciális szövődményforrást is jelent. Ugyanakkor, amennyiben a beteget megfelelően instruáljuk a pótlásra vonatkozó higiéniét illetően, és amennyiben a beteg az instrukciókat be is tartja, ez a kockázati faktor könnyen a minimumra redukálható.

III.3.7. Összegzés: extraorális protetika

Egyértelműen kimondható, hogy a szájüregi daganat miatt az arcot is ronsoló, csontkító műtéten átesett beteg rehabilitációjának legjobb megoldása a protetikai pótlás. Segítségével olyan esztétikai színvonalú végeredmény érhető el, amit még a legprecízebb plasztikai műtéti beavatkozástól sem várhatnánk. Természetesen a betegnek még emellett is hozzá kell szoknia ahhoz, hogy a pótlás a kimetszett szöveteket csakis kozmetikailag helyettesíti, illetőleg a pótlást integrálnia kell testképébe. Ebben pedig igen nagy segítséget jelent a jól elkészített pótlás élethűsége, ami miatt a közösségbe való reintegráció azonnal megkezdődhet. Végző soron a testséma és a társas funkció helyreállítása a szájüregi rák kapcsán végzett extraorális protetikai beavatkozások fő céljának tekinthető. Ilyen módon ez a fajta rehabilitáció az életminőség egy igen jelentős szegmensét célozza meg.

Az alábbiakban, rövid kitekintés után, először egy konkrét eseten keresztül mutatom meg, miként alkalmazom a gyakorlatban a fent ismertetett elveket, majd egy olyan tanulmányunk ismertetésére térek át, amelyet annak felmérésére végeztünk, hogyan befolyásolja az intra- és extraorális protetikai rehabilitáció a szájüregi laphámrák miatt műtéti kezelésben részesült betegeink életminőségét.

III.3.8. Kitekintés: az anatómiai viszonyok javítása, mint a sikeres protetikai beavatkozás alapja – a posztoperatív protetikai terápia jövőbeli lehetőségeiről¹⁰

A fej-nyak tájék daganatainak műtéti terápiáját követő állapotot gyakran kiterjedt lágy- és keményszöveti hiány jellemzi, mely nem kedvez a protetikai rehabilitációnak, ugyanis

¹⁰ Urbán et al. 2013a, Urbán et al. 2013b, Urbán et al. 2014

annak sikeressége nagymértékben függ a tervezett protézis alapjául szolgáló csontkínálattól. Különösen implantátummal rögzülő protézisek esetében fontos, hogy az implantátum behelyezéséhez kellő csont-állomány álljon rendelkezésre, mely növeli a protézis stabilitását, és ezáltal viselőjének jelentős életminőség-javulást eredményez. A nem megfelelő csontkínálat gyakori probléma a fogászati implantációban, függetlenül az implantáció indikációjától. Ennek megoldására két fő megközelítés létezik. Az egyik a speciális, keskeny vagy rövid implantátumok alkalmazása [Klein, Schiegnitz & Al-Nawas, 2014; Karthikeyan, Desai & Singh, 2012], de ezek csak a csonthiány bizonyos mértékéig alkalmazhatók. Ez a megközelítés tehát az implantátumot igazítja a csontkínálathoz. A másik megközelítés a csontpótlás, mely a csontkínálatot bővíti olyan mértékben, hogy az implantáció lehetségessé váljon. A csontpótlás során műtéti úton csontnövekedést stimuláló anyagokat juttatunk az állcsont megfelelő területére, általában valamely mátrix beépítése mellett, így a csontkínálat bővülése a morfológia remodellálásával is társul. Saját, ilyen irányú kutatásaink során, nem posztoperatív protetikai indikációval, horizontális és vertikális csontpótlást is végeztünk humán rekombináns vérlemezke-eredetű növekedési faktoral, illetve csontpótló keverékekkel. A keveréket szarvasmarhacsontból kivont ásványi anyagok és autogén csont őrlménye alkották. Mátrixként nem felszívódó titánmegerősítésű, nagy sűrűségű politetrafluor-etilént (nem felszívódó) és kollagénmembránt (felszívódó) is alkalmaztunk. Minden esetben olyan mennyiségű és minőségű csonthoz jutottunk, ami biztonságos implantációt tett lehetővé, és az azóta eltelt 4 év tapasztalatai azt mutatják, hogy az implantátumok túlélése nem marad el a hagyományos (csontpótlás nélküli) esetekben megfigyelttől. Ezt természetesen az irodalom már bőven dokumentálta, saját megfigyeléseink csak további bizonyítékot szolgáltatnak arra, hogy a csontpótlás rendkívül hatékony és biztonságos módszer a hiányzó csonttömeg létrehozására.

Nem szabad figyelmen kívül hagyni az orvostudomány újabb, interdiszciplináris együttműködésben létrejött vívmányait. Témánk szempontjából a legérdekesebbek a biológiailag lebomló, mikro és nano mérettartományban nyomtatott mátrixok, amelyeket az utóbbi időben izom és csont remodellálására is sikerrel alkalmaztak [Pei és mtsai., 2014; Zsedényi és mtsai., 2017]. Ilyen mérettartományban már bizonyosan kellő finomsággal kialakítható a kívánt morfológia, az tehát, hogy akár kiterjedt csonthiányokat (vagy egyéb

szövetek hiányát) ilyen módon pótoljunk, akár végleges megoldásként, akár a protetika segítségével, valós lehetőségként tűnik fel.

A fent említett kutatásba, első lépésként, egészséges pacienseket vontunk be, így eredményeink rájuk vonatkoznak. Terveink között szerepel a későbbiekben a daganatos kórelőzményű paciensek beválogatása is, természetesen megfelelő kritikával (Isd. sugárterápia, mint kockázati tényező). Ennek gyakorlati megvalósítás még seregnyi kérdést vet fel, de a tudomány jelen állása szerint úgy tűnik, ez egy reális jövőkép a kiterjedt szövethiányok pótlása területén.

III.4. Gorlin-Goltz- szindrómában szenvedő beteg komplex szemléletű rehabilitációja¹¹

III.4.1. A Gorlin-Goltz- szindrómáról

A Gorlin-Goltz-szindróma (naevoid basalsejtes carcinoma szindróma) egy olyan genetikailag meghatározott, multiszisztémás, daganatképződésre hajlamosító betegség, amelynek vezető tünetei a multiplex basaliomák, az állcsontok odontogén keratocisztái és az ektópiás – főként intracranialis – kalcifikáció. A képet jellemzően a bordák hiánya vagy rendellenesen fejlődött (bifid) bordák egészítik ki, de a társult fejlődési rendellenességek ennél jóval változatosabb képet mutatnak [Gorlin & Goltz, 1960]. Gyakorisága változó, és földrajzi eltéréseket mutat, Indiában például kifejezetten ritka [Mehta, Raval, Patadiya, & Tarsariya, 2014]. Átlagos prevalenciáját 1:500.000-re becsülik [Rupprecht et al., 2007]. Magyarországra nézve igen nehéz pontos adatokat fellelni. A betegség genetikai hátterét a 9. kromoszóma hosszú karján lokalizált PTCH1 tumorsuppresszor gén mindkét alléljának mutációja adja [Farndon, Del Mastro, Evans, & Kilpatrick, 1992].

A szindróma főként a műtéti ellátása nyomán esetenként visszamaradó komplex kemény- és lágyszöveti hiányok miatt igényel gondos, team-szemléletű ellátást. Az alábbiakban egy olyan eset ellátását ismertetem röviden, amely az ország három ellátóhelyének (Simmelweis Egyetem, Szegedi Tudományegyetem, Szent Rókus Kórház) együttműködésével valósult meg. A teamben saját feladatom a protetikai rehabilitáció megtervezése és megvalósítása volt.

¹¹ Nagy et al., 2008

III.4.2. Az eset leírása

A 37 éves férfibeteg panaszai 7 éve álltak fenn, amikor 2001-ben a budapesti Szent Rókus Kórházban jelentkezett. Korábban orrának és arcának bőréből plasztikai sebészeti beavatkozás során több naevoid basalsejtes léziót is kimetszettek, de ezek rendre kiújultak, ezért keresett további segítséget. (13. ábra). A szövettani vizsgálat basaliomát igazolt, az állapot pedig egyebekben is megfelelt a Gorlin-Goltz-szindróma diagnosztikus kritériumainak, amennyiben a léziók először 30 éves kor alatt jelentkeztek, a szövettan alapsejtes karcinómát igazolt, és állcsont-ciszta is igazolható volt. A beteg ekkor nem egyezett bele a részleges orreltávolításba, ezért 66 Gy dózisú telekobalt-besugárzást alkalmaztunk. 2004-ben újabb recidiva következett, ekkor a fizikális és képalkotó vizsgálatok (CT, MRI) együttesen egy nagyméretű, nodularis, kifeléelyesedő léziót igazoltak, amely az orrot, a felső ajkat, és a maxilla processus alveolarisát is beszűrte. Ezen felül multiplex naevoid léziók voltak fellelhetők a bal retroauricularis régióban és a bal supraclavicularis árokban. A visszatérő állcsont-ciszták miatt a beteg majdnem az összes fogát elvesztette.



13. ábra: Állapot az első észleléskor (2001).

2004-ben végül a beteg beleegyezett a műtéti megoldásba: eltávolításra került az orr, az arc bőrének egy része, a felső ajak és a maxilla processus alveolarisának egy része. A retroauricularis és supraclavicularis léziók szintén eltávolításra kerültek. Amint az a 14. ábrán látszik, a műtét meglehetősen kiterjedt szövethiányt hagyott hátra.



14. ábra: Kiterjedt szövethiány az infiltrált szövetek kimetszését követően.

Noha az operáció sikeres volt, a betegnek új külső megjelenése miatt súlyos pszichés problémái adódtak. A megoldást részben a pszichoterápia, részben a rehabilitáció jelentette.

Az első műtét után a szövetek tenziója még nem tette lehetővé a felső pótlás behelyezését, ugyanakkor a felső ajak szövetkínálata ekkor már nem tett lehetővé további . A hegesezés ezen felül a száj normál zárását is lehetetlenné tette. Ez a helyzet további műtéti megoldást tett szükségessé, mielőtt a protetikai rehabilitáció megkezdődhetett volna.

A felső vestibulum helyreállításához Abbé-plasztikát alkalmaztunk, az alsó ajakból nyert háromrétegű lebennyel.

A hiányzó maxillaris struktúrák pótlására fémalapú, kapcsos kivehető pótlást készítettünk. A mandibula hiányzó részeit ötagú fémkerámia híddal pótoltuk, amelyet kapcsos kivehető részleges pótlással kombináltunk. Az orr pótlására akril epitézis készült, amelyet kezdetben speciális adhezív segítségével rögzítettünk, a végleges rögzítést pedig

osseointegrált implantátumokon történő elhorgonyzással oldottuk meg. Az 15. ábra az első műtétet követő 1 éves állapotot mutatja.



15. ábra: Állapot az egy éves utánkövetéskor.

A rehabilitáció nem csupán funkcionális szempontból bizonyult sikeresnek, de a páciens pszichés jóllétét is nagyban javította, bár akkoriban ezt objektív mérőeszközökkel felmérni nem tudtuk. A továbbiakban egy olyan – jóval későbbi – tanulmányunkat mutatom be, amelynek kapcsán hitelt érdemlően bizonyítottuk, hogy a szájüreget érintő daganatok miatt végrehajtott intra- és extraoralis műtéteket követően az életminőség protetikai rehabilitáció segítségével szignifikánsan javítható.

III.5. A protetikai rehabilitáció hatása az életminőségre¹²

A fentiekben ismertettem a szájüregi daganatos megbetegedések műtéti kezelését követő rehabilitáció lehetőségeit és szempontjait, valamint korábban már szoltam arról is, hogy a rehabilitáció életminőség-javító hatása általában ismert [Kende és mtsai., 2008; Szabó és mtsai., 2006] Ugyanakkor arról is szoltam, hogy egyes protetikai megoldásoknak – így különösen az obturátor protézisnek – olyan hátrányai is lehetnek, amelyek potenciálisan negatív hatásúak az életminőségre nézve. Ilyenek pl. a nem megfelelő retenció esetén

¹² Nagy et al., 2014

jelentkező diszkomfort, folyadékok orron keresztüli regurgitációja, vagy a rendszeres tisztítás szükségessége. Szintén nem mellékes szempont, hogy a maxillofacialis protéziseket átlagosan másfél-két évente újra kell készíteni [Karakoca és mtsai., 2010].

Emiatt vetődött fel munkacsoportunkban annak gondolata, hogy a betegek beszámolóin túl valamilyen objektív módon is meg kellene mérni, hogyan befolyásolja a protetikai helyreállítás az életminőséget. Ezen belül is két állapotot kívántunk összehasonlítani: a daganateltávolító műtétet követő gyógyulás utáni és a rehabilitáció utáni állapotokat. A kezdőpont megválasztásának indoka az volt, hogy a betegek szájüregében, arcán kialakult defektus ekkor a legnagyobb kiterjedésű (és pontenciálisan a leginkább akadályozó), ugyanakkor a gyógyulás kellemetlen velejárói már nem befolyásolják az életminőség szubjektív megítélését.

Vizsgálatunkkal lényegében objektív választ szerettünk volna kapni arra, hogy a rákos elváltozás eltávolítására irányuló műtét után visszamaradó defektusok helyreállításának a protetikai megoldások a beteg szempontjából szubjektíve is megfelelő eszközei-e, és ha igen, ezekkel milyen mértékű életminőség-javulás érhető el.

III.5.1. Módszerek

III.5.1.1. A vizsgálatban résztvevő betegek

1994 és 2010 között 92 beteg részesült sebészi tumorterápiát követő protetikai rehabilitációban a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi és Fogorvostudományi Karán.¹³ Közülük tizenketten nem kívántak részt venni a vizsgálatban, így a kiindulási minta 80 fős volt. Ebből a 80 főből 21-en időközben elhunytak (a minta 26,3%-a), ami utánkövetésüket lehetetlenné tette, mindazonáltal – mivel a mintához kétségtelenül hozzátartoztak – demográfiai és epidemiológiai adataikat felhasználtuk. Az életminőség-vizsgálatokhoz természetesen csak a túlélők vonatkozó adataival számoltunk.

A betegekkel kapcsolatban a következő információkat rögzítettük: életkor a kezelés idején, nem, dohányzás, alkoholfogyasztás, tumorlokalizáció, terápia, az alkalmazott rehabilitáció típusa. A betegek átlagos életkora 53,86 év volt (9-74 év életkori tartományban). A kormegoszlásban igen domináns volt az 50 és 70 év közötti tartomány, ez

¹³ A megfogalmazás indoka, hogy a Fogorvostudományi Kar 2007-ben vált önálló karrá, korábban az Általános Orvostudományi Kar egysége volt.

tette ki a teljes minta 56%-át. A férfiak nőkhoz viszonyított aránya a mintán belül 2:1-nek adódott (53 férfi, 27 nő). A dohányzás és az alkoholfogyasztás igen jellemző volt a mintára (75% és 56%, az említés sorrendjében). Ezeket az adatokat a 10. sz. táblázatban összegeztük.

10. táblázat: A teljes vizsgált populáció alapvető epidemiológiai jellemzői

		n (%)
Nem	férfi	53 (66,25%)
	nő	27 (33,75%)
Kor a kezelés idején (években)	<40	9 (11,25%)
	40-49.9	18 (22,5%)
	50-59.9	26 (32,5%)
	60-69.9	19 (23,75%)
	>70	8 (10%)
Dohányzás	igen	60 (75%)
	nem	20 (25%)
Alkoholfogyasztás	igen	45 (56,25%)
	nem	35 (43,75%)
Mortalitás		21 (26,25%)

A minta onkológiai jellemzőit a 11. sz. táblázat tartalmazza. A daganat kialakulásának leggyakoribb helye a maxillaris és mandibularis gingiva volt, ezt a szájfenék, majd a nyelv követte. Külső defektust a daganat 5 esetben okozott. A terápiás modalitásokat illetően látható, hogy a leggyakoribb terápia a műtét + radioterápia kombináció volt.

11. táblázat: A populáció onkológiai jellemzői

Kategória		n (%)
Tumorlokalizáció	Maxillaris és mandibularis gingiva	36 (61,02)
	Nyelv	6 (10,17)
	Szájfenék	12 (20,34)
	Arc (szem, fül, orr)	3-1-1 (5,08-1,7-1,7)
Kezelés típusa	Műtét	15 (25,4)
	Radioterápia	2 (3,39)
	Műtét radioterápiával	35 (59,32)
	Műtét kemoterápiával	2 (3,39)
	Műtét, besugárzás és kemoterápia	5 (8,47)

Az alkalmazott protetikai megoldásokat a 12. táblázat mutatja be. Annak megfelelően, hogy a betegek közül igen sokan részesültek besugárzásban (ld. erről a maxilla

defektusainak rehabilitációjánál írottakat), az obturátor protézist visszafogottan alkalmaztuk, sokkal inkább használtunk konvencionálisnak mondható fogpótlási megoldásokat, úgymint teljes kivehető protézis (hagyományos vagy implantátumon elhorgonyozott). Epitézisek kisebb számban készültek, tekintve, hogy a defektus kevesebb esetben érintette a szemeket, orrot vagy füleket.

12. táblázat: Az alkalmazott protetikai módszerek. Az összesített elemszám azért magasabb, mint a betegek összes száma, mert előfordult, hogy egy beteg többféle protetikai ellátásban is részesült.

Típus	n (%)
Obturátor protézis	14 (12,5%)
Teljes kivehető protézis (alsó és/vagy felső)	32 (28,57%)
Implantátumon elhorgonyozott kivehető protézis	23 (20,54%)
Kombinált protézis	28 (25%)
Híd (rögzített protézis)	3 (2,7%)
Szem epitézis	7 (6,25%)
Orr epitézis	2 (1,8%)
Fül epitézis	3 (2,7%)
Teljes szám	112 (100%)

A vizsgálatba való bekerülés feltétele volt a daganat miatti rehabilitáción túlmenően az is, hogy az adott páciens szóban és írásban is folyékonyan kommunikáljon magyar nyelven. Mivel a korábbi vizsgálatok tanúsága szerint a betegségek véletlenszerű egybeesése ebben a helyzetben számottevő mértékben befolyásolja az életminőség alakulását, a fej-nyaki rák mellett egyéb krónikus betegségben is szenvedő betegeket kizártuk a vizsgálatból.

III.5.1.2. Az életminőség mérése

Az életminőségben bekövetkező változások értékelésére két, széles körben elterjedt, rövid kérdőívet, a Washingtoni Egyetem Életminőség (UW QoL) kérdőívét és a European Organization for Research and Treatment of Cancer daganatspecifikus életminőség-kérdőívének Fej-Nyak modulját (EORTC H&N 35) használtuk. Azért erre a két kérdőívre esett a választás, mert ilyen módon nyerhettünk információt az életminőség, mint spektrum legszélesebb kiterjedésében. A Washingtoni Egyetem Életminőség kérdőíve több kérdést tartalmaz a betegek pszicho-szociális jóllétére vonatkozóan, ugyanakkor az Európai Rákkutatási és Kezelési Szervezet Életminőség kérdőívének Fej-Nyak modulja részletesebben foglalkozik fej-nyaki rákban szenvedők esetén a fizikai tumorhoz és a kezeléshez kapcsolódó tünetekkel. Egy további fontos szempont, hogy a kérdőívek rövidek,

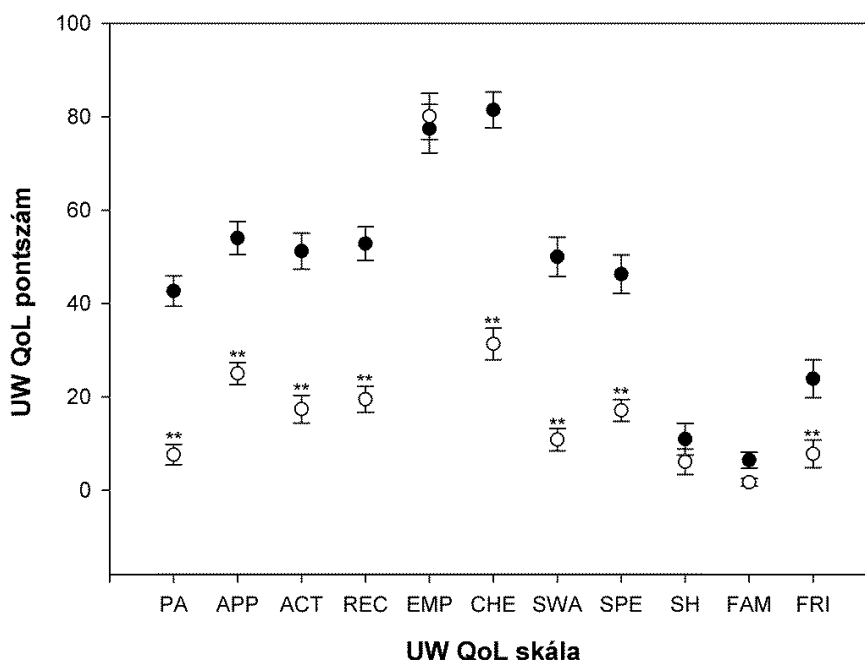
ennélfogva a rákbetegek jól tolerálják őket. Összefoglalva: ezen eszközök kombinálásával az életminőség mindkét fő aspektusáról a páciensek számára is jól tolerálható módon tudtunk adatokat gyűjteni.

A kérdőíveket a betegek két alkalommal töltötték ki: először a tumorterápia után, de még a rehabilitáció előtt (a rehabilitációra való megérkezéskor), majd másodszor a rehabilitáció valamely konkrét módszerének az alkalmazása után 6 hónappal. Az életminőségre vonatkozó adatokat folyamatosan, a szociodemográfiai adatokat pedig kórlapokból gyűjtöttük össze.

III.5.2. Eredmények

III.5.2.1. UW QoL

Az eredmények grafikus ábrázolása a 13. ábrán látható. A műtét után a betegek legsúlyosabb problémáknak a rágást, a személyes megjelenés megváltozását és a rekreációra való képesség megváltozását ítélték. A rehabilitációt követő hatodik hónapban mindezek szignifikáns javulást mutattak ($p < 0,001$). A legdrámaibb javulást a rágás területén figyeltük meg. A munkahelyi viszonyok/munkaképesség nem mutattak jelentős változást- ez a kérdés a rehabilitáció előtt és utána is jelentős probléma ($p = 0,875$).

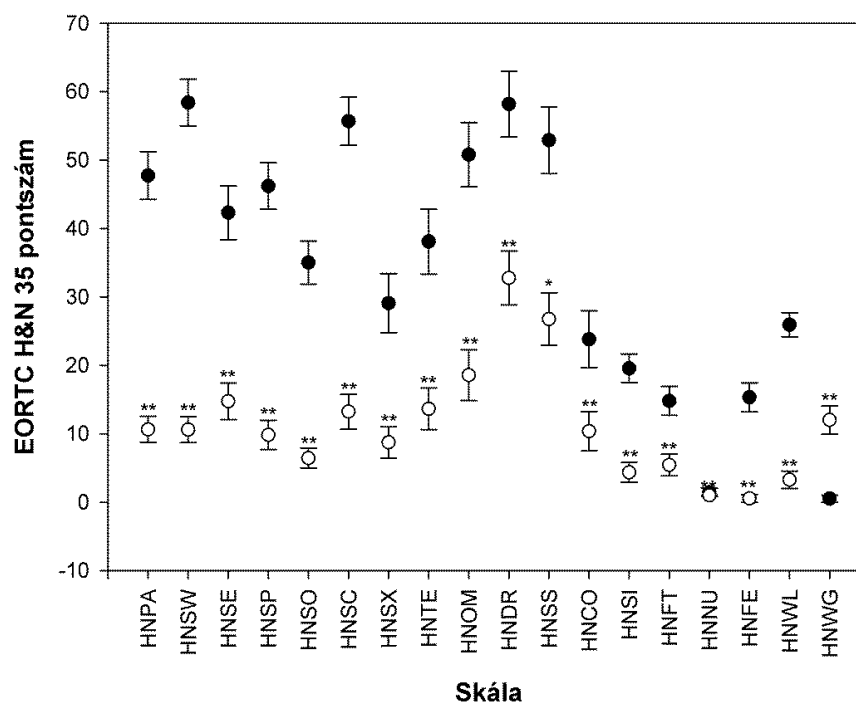


13. ábra: Javulás az UW QoL egyes skáláin. Fekete: kezelés után, rehabilitáció előtt. Fehér: rehabilitáció után. Az adatokat átlag $\pm$ SEM formában ábrázoltuk. **: $p < 0,001$. Az alacsonyabb pontszámok jobb állapotot jeleznek. Rövidítések: PA: fájdalom. APP: a személyes megjelenés zavaró változása. ACT: aktivitásszint. REC: rekreáció. EMP: munkahelyi viszonyok. CHE: rágás. SWA: nyelés. SPE: beszéd. SH: vállmozgás. FAM: családi viszonyok. FRI: baráti kapcsolatok.

A családi viszonyok stabilan jók maradtak- ezek már a rehabilitáció előtt sem jelentettek gondot. Hasonlóképpen: a rehabilitáció a váll funkcionálisát sem befolyásolta (ez a rehabilitáció jellege miatt természetesen várható volt). A barátokkal való kapcsolatban ugyanakkor szignifikáns javulás állt be ($p < 0,05$), hasonlóképpen a fájdalomhoz ($p < 0,001$), az aktivitás átlagos szintjéhez ($p < 0,001$), a nyeléshez ($p < 0,001$), és a beszédhez ($p < 0,001$). A fájdalomskálán mutatott 35 pontos javulás kiemelkedő.

III.5.2.2. EORTC H&N 35 QOL

Az eredmények grafikus ábrázolása a 14. ábrán látható. A műtét után a betegek fő problémája a nyelés volt, ezt követte a szájszárazság, a társas kapcsolatok nehezítettsége, a tapadós nyál, a szájnýtás és a fájdalom. 6 hónappal a rehabilitációt követően a betegek erősen szignifikáns javulásról számoltak be mindezen területeken ($p < 0,001$).



14. ábra: Javulás az EORTC H&N 35 egyes skáláin. Fekete: kezelés után, rehabilitáció előtt. Fehér: rehabilitáció után. Az adatokat átlag $\pm$ SEM formában ábrázoltuk. **: $p < 0,001$; * $p < 0,05$. Az alacsonyabb pontszámok jobb állapotot jeleznek. Rövidítések: HNSA: fájdalom. HNSW: nyelés. HNSE: érzékek (ízlelés, szaglás). HNSP: beszéd. HNSO: étkezés társaságban. HNSC: társas kapcsolatok. HNSX: szexualitás HNTE: fogazati problémák. HNOM: szájnyitás. HNDR: szájszárazság. HNSS: tapadós nyál. HNSO: köhögés. HNSI: betegségérzet. HNSK: fájdalomcsillapítók szükségessége. HNNU: étrendkiegészítők szükségessége. HNFE: cső használata táplálkozáshoz. HNWL: súlyvesztés. HNWG: súlygyarapodás.

III.5.3. Összegzés

Az életminőség maxillofacialis rehabilitációt követő változásaival ugyan számos tanulmány foglalkozik, de – tudomásunk szerint – saját kutatásunk hasonlította össze először mind intraoralis, mind extraoralis rehabilitációban részesülő fej-nyaki rákban szenvedők kezelés utáni és rehabilitáció utáni életminőségét. Hazai viszonylatban tanulmányunk mindenképpen hiánypótló volt. Az eredmények alátámasztják azt a feltételezést, miszerint fej-nyaki rákban szenvedők kezelés utáni maxillofacialis rehabilitációja nemcsak a kieső fizikai készségeket képes helyreállítani, de mélyreható, pozitív változásokat idéz elő a betegek életminőségének egészét tekintve is.

Ez természetesen nem azt jelenti, hogy a beteg teljesen panaszmentes lesz, sőt, azt sem, hogy bármely panasz teljesen és véglegesen eltűnik. A panaszok megmaradnak a rehabilitáció után is, azonban jóval enyhébb mértékűek. Vagyis annak ellenére, hogy a

betegek továbbra is aggódnak például a rehabilitáció utáni külső megjelenésükkel kapcsolatosan (ez a három legfontosabb aggály egyike), ezeket az aggályokat sokkal elviselhetőbbnek érzik, mint rehabilitáció előtt.

Kiemelendő, hogy a legnagyobb mértékű javulást éppen azoknál a szempontoknál észleltük, amelyek rehabilitáció előtt a leginkább befolyásolták az életminőséget.

Szembeötlő eredmény, hogy noha a családtagokkal és a barátokkal való kapcsolatukat rehabilitáció előtt sem értékelték alacsonyan, a betegek a rehabilitáció után egyértelmű javulásról számoltak be ebben a dimenzióban is. Feltételezésünk szerint nem a környezet vált sokkal elfogadóbbá és támogatóbbá (ennek szintje eleve magas volt), hanem a betegek tudták sokkal jobban értékelni az elfogadást és a támogatást, miután hozzájutottak az arcpótláshoz vagy a műfogsorhoz, szívesebben integrálódtak társaságukba. A beszédkésztségben bekövetkező javulás alapvetően fontos szerepet játszhat. Ugyan a fájdalom már a rehabilitációt megelőzően sem volt túlzottan lényeges tényező, rehabilitáció után átlagosan 30,71 pontos javulást mértünk, ami mindenképpen igen lényeges terápiás eredménynek tekintendő, különösen azért, mert a fájdalom szorosan összefügg a bármilyen tevékenységre való képességgel. Rákos betegek esetén a jobb életminőség szempontjából alapvető fontosságú a fájdalom csökkenése. Eredményeink tanúsága szerint a maxillofacialis rehabilitáció számottevően hozzájárulhat ennek a dimenzióknak a javításához is.

Jóllehet, a vizsgálat feltáró jellegű volt és csak korlátozott lehetőséget nyújtott explicit ok-okozati következtetések megfogalmazására, álláspontunk szerint a kezelés utáni intra- és extraoralis rehabilitáció mérhetően és szignifikánsan javítja az életminőséget ebben a betegpopulációban. Ebből kiindulva úgy véljük, hogy fej-nyaki daganatok esetén az életminőség és annak rehabilitáció útján történő javítása kiemelt figyelmet érdemel, hiszen láthatóan relatíve egyszerű módot kínál arra, hogy a betegek életminőségében masszív javulást érjünk el.

IV. AZ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

A jelen dolgozat alapjául szolgáló kutatások legfontosabb eredményeinek összegzésül az alábbiakat kívánom kiemelni.

Elsőként végeztünk átfogó mikrobiológiai vizsgálatot annak érdekében, hogy jellemezzük a szájüregi laphámrák felszínét, mint fokális gócot. Megállapítottuk, hogy az aerob és anaerob baktériumfajok változatossága, illetve az egyes fajok telepkepző egységeinek száma szignifikánsan nagyobb a tumoros területet borító biofilmben, mint az egészséges nyálkahártyán. Kimutattuk, hogy a laphámrákos felszínen a *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Actinomyces* és *Clostridium* (anaerob), valamint a *Haemophilus*, *Enterobacteriaceae* és *Streptococcus* (aerob) speciesek a baktériumflóra meghatározó elemei. Rámutattunk, hogy a *Candida albicans* az egészséges kontroll területeken egy esetben sem fordult elő, míg a vizsgált daganatfelszínek mintegy 40%-án jelen volt. Ez a tanulmányunk mára az irodalomban meghatározó hivatkozási alappá vált.

Eredményeink felvetették, hogy a szájüregi laphámrák szövődményeinek mérséklése/visszaszorítása szempontjából lényeges lehet a daganatfelszín közvetlen antimikrobiális kezelése. Ennek érdekében az aminfluoriddal történő kúraszerű öblögetését hatását vizsgáltuk, és megállapítottuk, hogy helyi antimikrobiális kezeléssel elérhető a szájüreg bizonyos mértékű fertőtlenítése, különösen Gram-negatív anaerob fajok és *Candida albicans* esetén. A terápia a betegek szubjektív és objektív tüneteit is jelentősen enyhítette.

Mikrobiológiai elemzéssel alátámasztva mutattuk meg, hogy a vonatkozó tanulmány elkészítése idején újítnak számító laktoperoxidáz-tartalmú személyi orálhigiénés termékek kúraszerű használata a sugárterápiát követően szignifikánsan csökkenti a potenciális kórokozók számát, különösen ide értve a *Candida* fajok (és főként a *C. albicans*) számbeli csökkenését. Az alkalmazott protokoll szignifikáns javulást hozott a besugárzás után igen jelentős problémaként mutatkozó szájszárazság terén is. Megállapítottuk, hogy a bemutatott antimikrobiális protokollal lehetséges a sugárterápia káros utóhatásait szignifikánsan mérsékelni.

A Candida fajok szerepe kutatásaink során újra és újra előkerült. Vonatkozó tanulmányunkban igazoltuk, hogy a daganatos betegek szájüregi epitheliumát kolonizáló élesztőgombák nem csupán számukban haladják meg szignifikánsan az egészséges kontrollok esetében megfigyelt értékeket (ez megerősítette korábbi ismereteinket), de változatosságukban is, amellett, hogy a Candidák mindenképpen dominálnak ebben a változatosságban. Vizsgáltuk és – vizsgálataink korlátai között – cáfoltuk azt a hipotézist, miszerint a Candidák lipáz- és proteáztermelése lenne a meghatározó abból a szempontból, hogy az általuk kolonizált epithelium megindul-e a rákos elfajulás irányába.

Végül igazoltuk, hogy a fej-nyak régió daganatai miatt műtéten átesett betegek életminősége megfelelő protetikai rehabilitáció hatására az életminőség egészét tekintve szignifikánsan javul.

V. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Egy doktori értekezés megszületése sohasem egy kutató egyedüli érdeme.

Köszönet illeti mindazon hazai és nemzetközi kollégáimat, akik bevezettek, illetve segítettek végighaladni a kutatás rögös útjain.

Köszönet illeti *Dobozy és Kemény Professzor Urakat*, valamint *Nagy Erzsébet Professzor Asszonyt*, akik bevezettek a tudomány világába és évtizedek múlva is érezhettem támogató segítségüket.

A mikrobiológiai kutatások kivitelezésében nagy segítségemre volt *Urbán Edit Tanárnő*, köszönet érte.

Meghatározóak voltak külföldi kollégáim (*Beumer, Newman, Silverman, és Squier Professzorok*), aki tanulmányútjaim alatt és azt követően is mindig segítő jobbot nyújtottak.

Köszönöm tanáraimnak, *Szabó, Kovács és Mari Professzor Uraknak*, hogy pályám egésze alatt folyamatos biztatásukkal segítették fejlődésemet. *Sonkodi Professzor Úr* nemcsak tanárom és kutató-társam volt, de a kutatásom anyagát képező betegcsoporttal szembeni elkötelezettsége és alázata örök példaképemmé tette Őt.

Hálával gondolok *Barabás Katalin Tanárnőre*, akinek csak baráti támogatása volt erősebb a szakmai segítségnyújtásnál. Meghatározó személyiségével és biztatásával egyengette utamat *Benedek György Professzor Úr*, köszönet érte.

Braunitzer Gábor tanított meg arra, hogy a tudomány egy fogorvos számára is izgalmas, érdekes és elérhető lehet.

Buzás Krisztina Tanárnő folyamatos tudományos és baráti segítsége nélkülözhetetlen volt a dolgozat kialakulásához, melyért igen hálás vagyok.

Jancsó Professzor Úr és Minárovits Professzor Úr segítő megjegyzései nagyban hozzájárultak dolgozatom színvonalának emeléséhez.

A munka egésze nem születhetett volna meg a Szegedi Tudományegyetem Fogorvostudományi Kar minden oktatójának, kutatójának és dolgozójának segítségével; bár őket név szerint nem említem, de munkájukért örökké hálás leszek.

Tudományos és orvosi munkásságom eredményét a számomra két legfontosabb embernek ajánlom, Édesanyámnak, aki súlyos betegen is mellettem áll, és fiamnak, aki elviselte, hogy a szabadidő gondtalan, közös eltöltése helyett a tudományt, a könyvet és az írást választottam.

IRODALOM

Abu-Serriah, M. M., Bagg, J., McGowan, D. A., et al. (2000) The microflora associated with extra-oral endosseous craniofacial implants: a cross-sectional study. *IJOMS*, 29: 344-350.

Abu-Serriah, M. M., McGowan, D. A., Moos, K. F., et al. (2001) Outcome of extra-oral craniofacial endosseous implants. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 39: 269-275.

Abu-Serriah, M. M., McGowan, D. A., Moos, K. F., et al. (2003) Extra-oral craniofacial endosseous implants and radiotherapy. *IJOMS*, 32: 585-592.

Akbari, O., DeKruyff, R. H., & Umetsu, D. T. (2001) Pulmonary dendritic cells producing IL-10 mediate tolerance induced by respiratory exposure to antigen. *Nat Immunol*, 2: 725-731.

Akdis, C. A., & Akdis, M. (2014) Mechanisms of immune tolerance to allergens: role of IL-10 and Tregs. *J Clin Invest*, 124: 4678-4680.

Alnuaimi, A. D., Ramdzan, A. N., Wiesenfeld, D., et al. (2016) Candida virulence and ethanol-derived acetaldehyde production in oral cancer and non-cancer subjects. *Oral Dis*, 22: 805-814.

Alvi, R., McPhail, J., & Hancock, K. (2002) Closed-field titanium magnets for the retention of complex craniofacial prostheses. *British Journal of Plastic Surgery*, 55: 668-670.

Andrades, P., Militsakh, O., Hanasono, M. M., et al. (2011) Current strategies in reconstruction of maxillectomy defects. *Archives of Otolaryngology - Head Neck Surg*, 137: 806-812.

Andres, C. J., Haug, S. P., Brown, D. T., et al. (1992) Effects of environmental factors on maxillofacial elastomers: Part II--Report of survey. *J Prosth Dent*, 68: 519-522.

Andrian, E., Grenier, D., & Rouabhia, M. (2004) In vitro models of tissue penetration and destruction by *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun*, 72: 4689-4698.

Antonadou, D., Pepelassi, M., Synodinou, M., et al. (2002) Prophylactic use of amifostine to prevent radiochemotherapy-induced mucositis and xerostomia in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 52: 739-747.

Anttila, T. I., Lehtinen, T., Leinonen, M., et al. (1998) Serological evidence of an association between chlamydial infections and malignant lymphomas. *Br J Haematol*, 103: 150-156.

Ariani, N., Visser, A., van Oort, R. P., et al. (2013) Current state of craniofacial prosthetic rehabilitation. *Int J Prosthodont*, 26: 57-67.

- Aziz, S., Ahmed, S. S., Ali, A., et al. (2015) Salivary Immunosuppressive Cytokines IL-10 and IL-13 Are Significantly Elevated in Oral Squamous Cell Carcinoma Patients. *Cancer Invest*, 33: 318-328.
- Bagan, J., Sarrion, G., & Jimenez, Y. (2010) Oral cancer: clinical features. *Oral Onc*, 46: 414-417.
- Baile, W., Gilbertini, M., & Scott, L. (1992) Depression and tumour stage in cancer of the head and neck. *Psychoonc*, 1: 15-24.
- Bánóczy, J., & Csiba, A. (1976) Occurrence of epithelial dysplasia in oral leukoplakia. Analysis and follow-up study of 12 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 42: 766-774.
- Bánóczy, J., & Sugár, L. (1972) Longitudinal studies in oral leukoplakias. *J Oral Pathol*, 1: 265-272.
- Bergstrom, J. (1989) Cigarette smoking as risk factor in chronic periodontal disease. *Community Dent Oral Epidemiol*, 17: 245-247.
- Berkovits, C., Toth, A., Szenzenstein, J., et al. (2016) Analysis of oral yeast microflora in patients with oral squamous cell carcinoma. *Springerplus*, 5: 1257.
- Bicchierini, M., Davalli, A., Sacchetti, R., et al. (2005) Colorimetric analysis of silicone cosmetic prostheses for upper-limb amputees. *J Rehab Res Dev*, 42: 655-664.
- Bjorkholm, B., Falk, P., Engstrand, L., et al. (2003) Helicobacter pylori: resurrection of the cancer link. *J Intern Med*, 253: 102-119.
- Blaha, P. J., & Reeve, C. M. (1994) Periodontal treatment for patients with cancer. *Curr Opin Periodontol*: 64-70.
- Bohle, G., 3rd, Rieger, J., Huryn, J., et al. (2005) Efficacy of speech aid prostheses for acquired defects of the soft palate and velopharyngeal inadequacy--clinical assessments and cephalometric analysis: a Memorial Sloan-Kettering Study. *Head Neck*, 27: 195-207.
- Borbély, L., & Kovács, A. (1987) Anatomical bases of musculocutaneous skin flaps (preliminary report). *Acta Chirurgica Hungarica*, 28: 315-319.
- Brook, I. (2011) The impact of smoking on oral and nasopharyngeal bacterial flora. *J Dent Res*, 90: 704-710.
- Brown, J. S., Rogers, S. N., McNally, D. N., et al. (2000) A modified classification for the maxillectomy defect. *Head Neck*, 22: 17-26.

Burget, G. C., & Walton, R. L. (2007) Optimal use of microvascular free flaps, cartilage grafts, and a paramedian forehead flap for aesthetic reconstruction of the nose and adjacent facial units. *Plast Reconstr Surg*, 120: 1171-1207; discussion 1208-1116.

Carl, W. (1980) Dental management and prosthetic rehabilitation of patients with head and neck cancer. *Head Neck Surg*, 3: 27-42.

Cernea, P., Crepy, C., Kuffer, R., et al. (1965) [Little Known Aspects of Oral Candidiasis. The Candidiasis with Multiple Foci of the Oral Cavity]. *Revue Stomatol*, 66: 103-138.

Chang, Y. M., Santamaria, E., Wei, F. C., et al. (1998) Primary insertion of osseointegrated dental implants into fibula osteoseptocutaneous free flap for mandible reconstruction. *Plast Reconstr Surg*, 102: 680-688.

Chen, C. J., Sung, W. W., Su, T. C., et al. (2013) High expression of interleukin 10 might predict poor prognosis in early stage oral squamous cell carcinoma patients. *Clin Chim Acta*, 415: 25-30.

Chim, H., Salgado, C. J., Mardini, S., et al. (2010) Reconstruction of mandibular defects. *Sem Plast Surg*, 24: 188-197.

Church, D. F., & Pryor, W. A. (1985) Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ Health Perspect*, 64: 111-126.

Colman, G., Beighton, D., Chalk, A. J., et al. (1976) Cigarette smoking and the microbial flora of the mouth. *Aust Dent J*, 21: 111-118.

Correa, P. (1995) Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol*, 19 Suppl 1: S37-43.

Coutelle, C., Ward, P. J., Fleury, B., et al. (1997) Laryngeal and oropharyngeal cancer, and alcohol dehydrogenase 3 and glutathione S-transferase M1 polymorphisms. *Hum Genet*, 99: 319-325.

Dahl, J. E., & Polyzois, G. L. (2000) Irritation test of tissue adhesives for facial prostheses. *J Prosth Dent*, 84: 453-457.

Dalle, F., Wachtler, B., L'Ollivier, C., et al. (2010) Cellular interactions of Candida albicans with human oral epithelial cells and enterocytes. *Cell Microbiol*, 12: 248-271.

Depprich, R., Naujoks, C., Lind, D., et al. (2011) Evaluation of the quality of life of patients with maxillofacial defects after prosthodontic therapy with obturator prostheses. *IJOMS*, 40: 71-79.

Detel, R., Gulliford, M., Quarraisha, A., & Tan, C. (Eds.). (2015). Oxford Textbook of Public Health (6th ed.). Oxford: Oxford University Press.

- Dimitroulis, G., & Avery, B. (1998). *Oral cancer: A synopsis of pathology and management*. Oxford: Reed Educational and Professional Publishing.
- Dirix, P., Nuyts, S., & Van den Bogaert, W. (2006) Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a literature review. *Cancer*, 107: 2525-2534.
- Donald, P. J. (1978) Complications of combined therapy in head and neck carcinomas. *Arch Otolaryngol*, 104: 329-332.
- Dong, Y. J., Peng, T. K., & Yin, S. J. (1996) Expression and activities of class IV alcohol dehydrogenase and class III aldehyde dehydrogenase in human mouth. *Alcohol*, 13: 257-262.
- Dropkin, M. J. (1999) Body image and quality of life after head and neck cancer surgery. *Cancer Pract*, 7: 309-313.
- Dutta, U., Garg, P. K., Kumar, R., et al. (2000) Typhoid carriers among patients with gallstones are at increased risk for carcinoma of the gallbladder. *Am J Gastroenterol*, 95: 784-787.
- El Fattah, H., Zaghloul, A., Pedemonte, E., et al. (2012) Pre-Prosthetic surgical alterations in maxillectomy to enhance the prosthetic prognoses as part of rehabilitation of oral cancer patient. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 17: e262–e270.
- Elmore, J. G., & Horwitz, R. I. (1995) Oral cancer and mouthwash use: evaluation of the epidemiologic evidence. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 113: 253-261.
- Epstein, J. B., & Scully, C. (1992) The role of saliva in oral health and the causes and effects of xerostomia. *J Can Dent Assoc*, 58: 217-221.
- Fantini, M. C., & Pallone, F. (2008) Cytokines: from gut inflammation to colorectal cancer. *Curr Drug Targets*, 9: 375-380.
- Farndon, P. A., Del Mastro, R. G., Evans, D. G., & Kilpatrick, M. W. (1992) Location of gene for Gorlin syndrome. *Lancet*, 339: 581-582.
- Ferretti, G. A., Raybould, T. P., Brown, A. T., et al. (1990) Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy- and radiotherapy-induced stomatitis: a randomized double-blind trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 69: 331-338.
- Fujiki, H., Takeuchi, H., Nishitani, N., et al. (2004) Carcinogenic potential of tobacco tar-resistant *Staphylococcus aureus* in buccal cavity. *J Cancer Res Clin Oncol*, 130: 301-305.
- Gary, J. J., & Smith, C. T. (1998) Pigments and their application in maxillofacial elastomers: a literature review. *J Prosth Dent*, 80: 204-208.

Gorlin, R. J., & Goltz, R. W. (1960) Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib. A syndrome. *N Engl J Med*, 262: 908-912.

Gornitsky, M., Shenouda, G., Sultanem, K., et al. (2004) Double-blind randomized, placebo-controlled study of pilocarpine to salvage salivary gland function during radiotherapy of patients with head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 98: 45-52.

Granstrom, G., Jacobsson, M., & Tjellstrom, A. (1992) Titanium implants in irradiated tissue: benefits from hyperbaric oxygen. *IJOMS*, 7: 15-25.

Gurlek, A., Miller, M. J., Jacob, R. F., et al. (1998) Functional results of dental restoration with osseointegrated implants after mandible reconstruction. *Plastic and Reconstruct Surg*, 101: 650-655; discussion 656-659.

Harty, L. C., Caporaso, N. E., Hayes, R. B., et al. (1997) Alcohol dehydrogenase 3 genotype and risk of oral cavity and pharyngeal cancers. *J Natl Cancer Inst*, 89: 1698-1705.

Hassanein, K. A., Musgrove, B. T., & Bradbury, E. (2005) Psychological outcome of patients following treatment of oral cancer and its relation with functional status and coping mechanisms. *J Craniomaxillofac Surg*, 33: 404-409.

Haug, S. P., Richard, G. E., Margiotti, E., et al. (1995) An in vivo evaluation of adhesives used in extraoral maxillofacial prostheses. *J Prosthodont*, 4: 11-15.

Homann, N., Jousimies-Somer, H., Jokelainen, K., et al. (1997) High acetaldehyde levels in saliva after ethanol consumption: methodological aspects and pathogenetic implications. *Carcinogenesis*, 18: 1739-1743.

Hooper, S. J., Wilson, M. J., & Crean, S. J. (2009) Exploring the link between microorganisms and oral cancer: a systematic review of the literature. *Head Neck*, 31: 1228-1239.

Hum, S., & Larsen, P. (1990). The effect of radiation at the titanium/bone interface. In W. Laney & D. Tolman (Eds.), *Tissue integration in oral, orthopedic and maxillofacial reconstruction*. Chicago: Quintessence.

Huryn, J. M., & Piro, J. D. (1989) The maxillary immediate surgical obturator prosthesis. *J Prosth Dent*, 61: 343-347.

Ihde, S., Kopp, S., Gundlach, K., et al. (2009) Effects of radiation therapy on craniofacial and dental implants: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 107: 56-65.

Itzkowitz, S. H. (1997) Inflammatory bowel disease and cancer. *Gastroenterol Clin North Am*, 26: 129-139.

Itzkowitz, S. H., & Yio, X. (2004) Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 287: G7-17.

Itzkowitz, S. H., Greenwald, B., & Meltzer, S. J. (1995) Colon carcinogenesis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 1: 142-158.

Jeng, J. H., Wang, Y. J., Chiang, B. L., et al. (2003) Roles of keratinocyte inflammation in oral cancer: regulating the prostaglandin E2, interleukin-6 and TNF-alpha production of oral epithelial cells by areca nut extract and arecoline. *Carcinogenesis*, 24: 1301-1315.

Jenkinson, H. F., & Lamont, R. J. (2005) Oral microbial communities in sickness and in health. *Trends Microbiol*, 13: 589-595.

Jensen, O. T., Brownd, C., & Blacker, J. (1992) Nasofacial prostheses supported by osseointegrated implants. *Int J Oral Maxillofac Impl*, 7: 203-211.

Jepsen, A., & Winther, J. E. (1965) Mycotic Infection in Oral Leukoplakia. *Acta Odontol Scand*, 23: 239-256.

Jepsen, S., & Closmann, J. (2008) The insidious nature and presentation of oral squamous cell carcinoma in the low-risk population. *Gen Dent*, 56: 78-82; quiz 83-74, 111-112.

Johnson, J. T., Ferretti, G. A., Nethery, W. J., et al. (1993) Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *N Engl J Med*, 329: 390-395.

Jones, E., Lund, V. J., Howard, D. J., et al. (1992) Quality of life of patients treated surgically for head and neck cancer. *Journal of Laryngology and Otology*, 106: 238-242.

Jornvall, H., & Hoog, J. O. (1995) Nomenclature of alcohol dehydrogenases. *Alcohol Alcohol*, 30: 153-161.

Karakoca, S., Aydin, C., Yilmaz, H., et al. (2010) Retrospective study of treatment outcomes with implant-retained extraoral prostheses: survival rates and prosthetic complications. *J Prosth Dent*, 103: 118-126.

Karayazgan, B., Gunay, Y., Atay, A., et al. (2007) Facial defects restored with extraoral implant-supported prostheses. *J Craniofac Surg*, 18: 1086-1090.

Karthikeyan, I., Desai, S. R., & Singh, R. (2012) Short implants: A systematic review. *J Indian Soc Periodontol*, 16: 302-312.

Karthikeyan, I. (2014) A Review on Prosthetic Rehabilitation of Maxillofacial Region. *Anaplastology*, 3: 1-5.

Kásler, M., & Bánhidý, F. (1993) Preliminary evaluation of the use of the pectoralis major (PM) myocutaneous flap. *Eur J Surg Onc*, 19: 587-591.

Kásler, M., Remenár, E., & Boér, A. (2008) Our clinical experience with fibula free flap. *Magy Onkol*, 52: 279-281.

Kazi, R., Johnson, C., Prasad, V., et al. (2008) Quality of life outcome measures following partial glossectomy: assessment using the UW-QOL scale. *J Cancer Res Ther*, 4: 116-120.

Kazi, R., Sayed, S., & Dwivedi, R. C. (2010) Clinical importance of quality of life measures in head and neck cancer. *Ind J Cancer*, 47: 237-238.

Kende, D., Szabó, G., Marada, G., et al. (2008) [Impact of prosthetic care on oral health related quality of life]. *Fogorv Sz*, 101: 49-57.

Kende, D., Szabó, G., Marada, G., et al. (2008) [Impact of prosthetic care on oral health related quality of life]. *Fogorv Sz*, 101: 49-57.

Khan, S. A., & Wingard, J. R. (2001) Infection and mucosal injury in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst Monogr*: 31-36.

Kiat-Amnuay, S., Gettleman, L., Khan, Z., et al. (2001) Effect of adhesive retention of maxillofacial prostheses. Part 2: Time and reapplication effects. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 85: 438-441.

Klein, M. O., Schiegnitz, E., & Al-Nawas, B. (2014) Systematic review on success of narrow-diameter dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 29 Suppl: 43-54.

Kocazeybek, B. (2003) Chronic Chlamydomphila pneumoniae infection in lung cancer, a risk factor: a case-control study. *J Med Microbiol*, 52: 721-726.

Kornblith, A. B., Zlotolow, I. M., Gooen, J., et al. (1996) Quality of life of maxillectomy patients using an obturator prosthesis. *Head Neck*, 18: 323-334.

Kovács, A., Kiss, G., Fehér, A., et al. (1994) Radial forearm flap in maxillo-facial surgery. *Acta Chirurgica Hungarica*, 34: 365-374.

Krogh, P., Hald, B., & Holmstrup, P. (1987) Possible mycological etiology of oral mucosal cancer: catalytic potential of infecting *Candida albicans* and other yeasts in production of N-nitrosobenzylmethylamine. *Carcinogenesis*, 8: 1543-1548.

Kubota, M., Tanno-Nakanishi, M., Yamada, S., et al. (2011) Effect of smoking on subgingival microflora of patients with periodontitis in Japan. *BMC Oral Health*, 11: 1.

Kudo, K., & Fujioka, Y. (1978) Review of bone grafting for reconstruction of discontinuity defects of the mandible. *J Oral Surg*, 36: 791-793.

Kumar, P. S., Matthews, C. R., Joshi, V., et al. (2011) Tobacco smoking affects bacterial acquisition and colonization in oral biofilms. *Infect Immun*, 79: 4730-4738.

- Kuramitsu, H. K., Miyakawa, H., Qi, M., et al. (2002) Cellular responses to oral pathogens. *Ann Periodontol*, 7: 90-94.
- Kurkivuori, J., Salaspuro, V., Kaihovaara, P., et al. (2007) Acetaldehyde production from ethanol by oral streptococci. *Oral Oncol*, 43: 181-186.
- Kurtulmus, H., Kumbuloglu, O., Ozcan, M., et al. (2010) Candida albicans adherence on silicone elastomers: effect of polymerisation duration and exposure to simulated saliva and nasal secretion. *Dent Mater*, 26: 76-82.
- La Vecchia, C., Levi, F., & Franceschi, S. (2000) Epidemiology of cancer with a focus on Europe. *J Epidemiol Biostat*, 5: 31-47.
- La Vecchia, C., Lucchini, F., Negri, E., et al. (2004) Trends in oral cancer mortality in Europe. *Oral Oncol*, 40: 433-439.
- La Vecchia, C., Tavani, A., Franceschi, S., et al. (1997) Epidemiology and prevention of oral cancer. *Oral Oncol*, 33: 302-312.
- Langdon, J. D., Rapidis, A. D., Harvey, P. W., et al. (1977) STNMP - a new classification for oral cancer. *Br J Oral Surg*, 15: 49-54.
- Lax, A. J., & Thomas, W. (2002) How bacteria could cause cancer: one step at a time. *Trends Microbiol*, 10: 293-299.
- Lemon, J. C., Kiat-amnuay, S., Gettleman, L., et al. (2005) Facial prosthetic rehabilitation: preprosthetic surgical techniques and biomaterials. *Curr Opin Otolaryng Head Neck Surg*, 13: 255-262.
- Levi, F., La Vecchia, C., Lucchini, F., et al. (1995) Cancer mortality in Europe, 1990-92. *Eur J Cancer Prev*, 4: 389-417.
- Liebermann, B., Röthig, W., & Schmidt, K. (1990) Zur bakteriellen Besiedlung von Karzinomen der Mundschleimhaut. *Dtsch Z Mundkiefer Gesicht Chir*, 14: 325-329.
- Lilic, D., Gravenor, I., Robson, N., et al. (2003) Deregulated production of protective cytokines in response to Candida albicans infection in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *Infect Immun*, 71: 5690-5699.
- Lipperheide, V., Quindos, G., Jimenez, Y., et al. (1996) Candida biotypes in patients with oral leukoplakia and lichen planus. Candida biotypes in leukoplakia and lichen planus. *Mycopathologia*, 134: 75-82.
- Llewellyn, C. D., Linklater, K., Bell, J., et al. (2003) Squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients aged 45 years and under: a descriptive analysis of 116 cases diagnosed in the South East of England from 1990 to 1997. *Oral Oncol*, 39: 106-114.

- Lofroth, G. (1989) Environmental tobacco smoke: overview of chemical composition and genotoxic components. *Mutat Res*, 222: 73-80.
- Lopez-Lazaro, M. (2016) A local mechanism by which alcohol consumption causes cancer. *Oral Oncol*, 62: 149-152.
- Lynch, C. D., MacGillycuddy, C. T., & O'Sullivan, V. R. (2005) Pierre Fauchard and his role in the development of obturators. *Br Dent J*, 199: 603-605.
- Mager, D. L., Ximenez-Fyvie, L. A., Haffajee, A. D., et al. (2003) Distribution of selected bacterial species on intraoral surfaces. *J Clin Periodontol*, 30: 644-654.
- Mariani, P. B., Kowalski, L. P., & Magrin, J. (2006) Reconstruction of large defects postmandibulectomy for oral cancer using plates and myocutaneous flaps: a long-term follow-up. *IJOMS*, 35: 427-432.
- Marol, S., & Yucesoy, M. (2008) Molecular epidemiology of *Candida* species isolated from clinical specimens of intensive care unit patients. *Mycoses*, 51: 40-49.
- Martin, M. V., & van Saene, H. K. (1992) The role of oral microorganisms in cancer therapy. *Curr Opin Dent*, 2: 81-84.
- Maurer, P., Eckert, A. W., Kriwalsky, M. S., et al. (2010) Scope and limitations of methods of mandibular reconstruction: a long-term follow-up. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 48: 100-104.
- McKinstry, R. (1995). Fundamentals of facial prosthetics. USA: ABI Professional Publications.
- Mealey, B. L., Semba, S. E., & Hallmon, W. W. (1994) The head and neck radiotherapy patient: Part 2--Management of oral complications. *Compendium*, 15: 442, 444, 446-452 passim; quiz 458.
- Mehta, D., Raval, N., Patadiya, H., & Tarsariya, V. (2014) Gorlin-goltz syndrome. *Ann Med Health Sci Res*, 4: 279-282.
- Mignogna, M. D., Fedele, S., Lo Russo, L., et al. (2004) Immune activation and chronic inflammation as the cause of malignancy in oral lichen planus: is there any evidence ? *Oral Oncol*, 40: 120-130.
- Mihara, J., Miyazawa, Y., & Holt, S. C. (1993) Modulation of growth and function of human gingival fibroblasts by fibroblast-activating factor derived from *Porphyromonas gingivalis* W50. *Infect Immun*, 61: 596-601.
- Mohamed, J. B., Alam, M. N., Salman, A., & Chandrasekaran, S. C. (2012) Narrow diameter implant in posterior region. *J Indian Soc Periodontol*, 16: 610-613.

- Mohd Bakri, M., Mohd Hussaini, H., Rachel Holmes, A., et al. (2010) Revisiting the association between candidal infection and carcinoma, particularly oral squamous cell carcinoma. *J Oral Microbiol*, 2.
- Monod, M., & Borg-von, Z. M. (2002) Secreted aspartic proteases as virulence factors of *Candida* species. *Biol Chem*, 383: 1087-1093.
- Morita, E., Narikiyo, M., Yano, A., et al. (2003) Different frequencies of *Streptococcus anginosus* infection in oral cancer and esophageal cancer. *Cancer Sci*, 94: 492-496.
- Morita, E., Narikiyo, M., Yokoyama, A., et al. (2005) Predominant presence of *Streptococcus anginosus* in the saliva of alcoholics. *Oral Microbiol Immunol*, 20: 362-365.
- Morse, D. E., Psoter, W. J., Cleveland, D., et al. (2007) Smoking and drinking in relation to oral cancer and oral epithelial dysplasia. *Cancer Causes Control*, 18: 919-929.
- Morton, R. P., & Izzard, M. E. (2003) Quality-of-life outcomes in head and neck cancer patients. *World J Surg*, 27: 884-889.
- Muto, M., Hitomi, Y., Ohtsu, A., et al. (2000) Acetaldehyde production by non-pathogenic *Neisseria* in human oral microflora: implications for carcinogenesis in upper aerodigestive tract. *Int J Cancer*, 88: 342-350.
- Nagy, K. N., Sonkodi, I., Szoke, I., et al. (1998) The microflora associated with human oral carcinomas. *Oral Oncol*, 34: 304-308.
- Nagy, K., Pethő, Z., Borbély, L., et al. (1997) [Rehabilitation of patients with head and neck tumors, with special attention to psychotherapy]. *Fogorv Sz*, 90: 55-59.
- Nair, J., Ohshima, H., Nair, U. J., et al. (1996) Endogenous formation of nitrosamines and oxidative DNA-damaging agents in tobacco users. *Crit Rev Toxicol*, 26: 149-161.
- Németh, T., Tóth, A., Szenzenstein, J., et al. (2013) Characterization of virulence properties in the *C. parapsilosis* sensu lato species. *PLoS One*, 8: e68704.
- Newman, H. N. (1996) Focal infection. *J Dent Res*, 75: 1912-1919.
- Ohm, K. (2002) The role of oral sequelae in health-related quality of life of cancer patients. *Support Care Cancer*, 10: 656-658.
- Orozco, A. S., Zhou, X., & Filler, S. G. (2000) Mechanisms of the proinflammatory response of endothelial cells to *Candida albicans* infection. *Infect Immun*, 68: 1134-1141.
- Osawa, Y., Nagaki, M., Banno, Y., et al. (2002) Tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 production via NF-kappaB and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathways inhibits cell apoptosis in human hepatocytes. *Infect Immun*, 70: 6294-6301.

- Pagano, J. S., Blaser, M., Buendia, M. A., et al. (2004) Infectious agents and cancer: criteria for a causal relation. *Semin Cancer Biol*, 14: 453-471.
- Paravina, R. D., Majkic, G., Del Mar Perez, M., et al. (2009) Color difference thresholds of maxillofacial skin replications. *Journal of Prosthodontics*, 18: 618-625.
- Parkin, D. M. (2006) The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*, 118: 3030-3044.
- Parnanen, P., Meurman, J. H., Samaranayake, L., et al. (2010) Human oral keratinocyte E-cadherin degradation by *Candida albicans* and *Candida glabrata*. *J Oral Pathol Med*, 39: 275-278.
- Parr, G. R., Goldman, B. M., & Rahn, A. O. (1981) Maxillofacial prosthetic principles in the surgical planning for facial defects. *J Prosth Dent*, 46: 323-329.
- Peek, R. M., Jr., & Blaser, M. J. (2002) *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer*, 2: 28-37.
- Pei, G. X., Qin, Y. X., Hutmacher, D. W., & Zhang, Z. Y. (2014) Bone tissue engineering: cell motility, vascularization, micro-nano scaffolding, and remodeling. *Biomed Res Int*, 286978. doi: 10.1155/2014/286978
- Pelucchi, C., Gallus, S., Garavello, W., et al. (2008) Alcohol and tobacco use, and cancer risk for upper aerodigestive tract and liver. *Eur J Cancer Prev*, 17: 340-344.
- Petersen, P. E. (2003) The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century--the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dent Oral Epidemiol*, 31 Suppl 1: 3-23.
- Phan, Q. T., Myers, C. L., Fu, Y., et al. (2007) Als3 is a *Candida albicans* invasin that binds to cadherins and induces endocytosis by host cells. *PLoS Biol*, 5: e64.
- Pigno, M. A., Goldschmidt, M. C., & Lemon, J. C. (1994) The efficacy of antifungal agents incorporated into a facial prosthetic silicone elastomer. *J Prosth Dent*, 71: 295-300.
- Pires, F. R., Ramos, A. B., Oliveira, J. B., et al. (2013) Oral squamous cell carcinoma: clinicopathological features from 346 cases from a single oral pathology service during an 8-year period. *J Appl Oral Sci*, 21: 460-467.
- Potack, J., & Itzkowitz, S. H. (2008) Colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut Liver*, 2: 61-73.
- Preston-Martin, S. (1991) Evaluation of the evidence that tobacco-specific nitrosamines (TSNA) cause cancer in humans. *Crit Rev Toxicol*, 21: 295-298.

- Rani, M., Das, S., Ramachandran, V. G., et al. (2016) Interleukin-10 as an indicator of chronic course of oral candidiasis in diabetics: an in vitro study. *Int J Diabetes Dev Ctries*, 36: 120-124.
- Redleaf, M. I., & Bauer, C. A. (1994) Topical antiseptic mouthwash in oncological surgery of the oral cavity and oropharynx. *J Laryngol Otol*, 108: 973-979.
- Ren, Z. H., Wu, H. J., Wang, K., et al. (2014) Anterolateral thigh myocutaneous flaps as the preferred flaps for reconstruction of oral and maxillofacial defects. *J Craniomaxillofac Surg*, 42: 1583-1589.
- Rengier, F., Mehndiratta, A., von Tengg-Kobligh, H., et al. (2010) 3D printing based on imaging data: review of medical applications. *Int J Comp Ass Rad Surg*, 5: 335-341.
- Rieger, J., Wolfaardt, J., Seikaly, H., et al. (2002) Speech outcomes in patients rehabilitated with maxillary obturator prostheses after maxillectomy: a prospective study. *Int J Prosthodont*, 15: 139-144.
- Rippere-Lampe, K. E., Lang, M., Ceri, H., et al. (2001) Cytotoxic necrotizing factor type 1-positive *Escherichia coli* causes increased inflammation and tissue damage to the prostate in a rat prostatitis model. *Infect Immun*, 69: 6515-6519.
- Riveros-Rosas, H., Julian-Sanchez, A., & Pina, E. (1997) Enzymology of ethanol and acetaldehyde metabolism in mammals. *Arch Med Res*, 28: 453-471.
- Robbins, K. T., Favrot, S., Hanna, D., et al. (1990) Risk of wound infection in patients with head and neck cancer. *Head Neck*, 12: 143-148.
- Roed-Petersen, B., Renstrup, G., & Pindborg, J. J. (1970) *Candida* in oral leukoplakias. A histologic and exfoliative cytologic study. *Scand J Dent Res*, 78: 323-328.
- Rogers, S. N., Hannah, L., Lowe, D., et al. (1999) Quality of life 5-10 years after primary surgery for oral and oro-pharyngeal cancer. *J Craniomaxillofac Surg*, 27: 187-191.
- Rogers, S. N., Lowe, D., McNally, D., et al. (2003) Health-related quality of life after maxillectomy: a comparison between prosthetic obturation and free flap. *J Oral Maxillofac Surg*, 61: 174-181.
- Romani, L. (2011) Immunity to fungal infections. *Nat Rev Immunol*, 11: 275-288.
- Roumanas, E. D., Markowitz, B. L., Lorant, J. A., et al. (1997) Reconstructed mandibular defects: fibula free flaps and osseointegrated implants. *Plast Reconstr Surg*, 99: 356-365.
- Rupprecht, M., Mensing, C. H., Barvencik, F., Ittrich, H., Heiland, M., Rueger, J. M.,

- Pogoda, P. (2007) [Skeletal and dermatological manifestations of the nevoid Basal cell carcinoma syndrome (Gorlin-Goltz syndrome). Results of 8 patients in 12 years]. *Rofo*, 179: 618-626.
- Ryerson, A. B., Peters, E. S., Coughlin, S. S., et al. (2008) Burden of potentially human papillomavirus-associated cancers of the oropharynx and oral cavity in the US, 1998-2003. *Cancer*, 113: 2901-2909.
- Saateshkumar, P. S., Balan, A., Sankar, A., et al. (2009) Radiation induced oral mucositis. *Indian J Palliat Care*, 15: 95-102.
- Sakamoto, Y., Harada, T., Horie, S., et al. (2003) Tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin-8 (IL-8) expression in endometriotic stromal cells, probably through nuclear factor-kappa B activation: gonadotropin-releasing hormone agonist treatment reduced IL-8 expression. *J Clin Endocrinol Metab*, 88: 730-735.
- Sakamoto, Y., Yanamoto, S., Ota, Y., et al. (2016) Magnitude of Myocutaneous Flaps and Factors Associated With Loss of Volume in Oral Cancer Reconstructive Surgery. *J Oral Maxillofac Surg*, 74: 644-649.
- Salaspuro, M. P. (2003) Acetaldehyde, microbes, and cancer of the digestive tract. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 40: 183-208.
- Sayed, S. I., Elmiyeh, B., Rhys-Evans, P., et al. (2009) Quality of life and outcomes research in head and neck cancer: a review of the state of the discipline and likely future directions. *Cancer Treat Rev*, 35: 397-402.
- Schmelzeisen, R., Neukam, F. W., Shirota, T., et al. (1996) Postoperative function after implant insertion in vascularized bone grafts in maxilla and mandible. *Plast Reconstr Surg*, 97: 719-725.
- Sclaroff, A., Haughey, B., Gay, W. D., et al. (1994) Immediate mandibular reconstruction and placement of dental implants. At the time of ablative surgery. *Oral Surg, Oral Med, Oral Path*, 78: 711-717.
- Semba, S. E., Mealey, B. L., & Hallmon, W. W. (1994) Dentistry and the cancer patient: Part 2--Oral health management of the chemotherapy patient. *Compendium*, 15: 1378, 1380-1377; quiz 1388.
- Sencimen, M., Bal, H. E., Demirogullari, M., et al. (2008) Auricular episthesis retained by an attachment system (2 case reports). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 105: e28-34.
- Senel, S., Kremer, M., Nagy, K., et al. (2001) Delivery of bioactive peptides and proteins across oral (buccal) mucosa. *Curr Pharm Biotechnol*, 2: 175-186.

Shacter, E., & Weitzman, S. A. (2002) Chronic inflammation and cancer. *Oncology (Williston Park)*, 16: 217-226, 229; discussion 230-212.

Silverman, S. (2003). *Oral cancer*. Hamilton, Ontario: BC Decker, Inc.

Sonis, S. T., Elting, L. S., Keefe, D., et al. (2004) Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*, 100: 1995-2025.

Spijkervet, F. K., van Saene, H. K., Panders, A. K., et al. (1989) Effect of chlorhexidine rinsing on the oropharyngeal ecology in patients with head and neck cancer who have irradiation mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 67: 154-161.

Squier, C., & Wertz, P. (1996). Structure and Function of Oral Mucosa and Implications for Drug Delivery. In M. Rathbone & J. Hadgraft (Eds.), *Oral Mucosal Drug Delivery* (pp. 56-69). New York: Dekker.

Sreebny, L., & Zhu, W. X. (1996) Whole saliva and the diagnosis of Sjogren's syndrome: an evaluation of patients who complain of dry mouth and dry eyes. Part 1: Screening tests. *Gerodontology*, 13: 35-43.

Stedman, R. L. (1968) The chemical composition of tobacco and tobacco smoke. *Chem Rev*, 68: 153-207.

Stehr, F., Felk, A., Gacser, A., et al. (2004) Expression analysis of the *Candida albicans* lipase gene family during experimental infections and in patient samples. *FEMS Yeast Res*, 4: 401-408.

Stewart, B., & Kleihues, P. (Eds.). (2003). *World Cancer Report*. Lyon: WHO International Agency for Research on Cancer.

Suba, Z., Mihalyi, S., Takacs, D., et al. (2009) [Oral cancer: morbus Hungaricus in the 21st century]. *Fogorv Sz*, 102: 63-68.

Swartz, W. M., Banis, J. C., Newton, E. D., et al. (1986) The osteocutaneous scapular flap for mandibular and maxillary reconstruction. *Plast Reconstr Surg*, 77: 530-545.

Sykes, L. M., Parrott, A. M., Owen, C. P., et al. (2004) Applications of rapid prototyping technology in maxillofacial prosthetics. *Int J Prosthodont*, 17: 454-459.

Szabo, G. (1985) [Treatment of xerostomia with pilocarpine. Based on 15 years' experience and treatment of 500 patients]. *Fogorv Sz*, 78: 65-69.

Szabó, G. (1994) Szájüregi rákok. *Egészség*, 2: 6-8.

Szabó, G. (1997) Rák a szájüregben. *Egészség*, 3: 9-10.

Szabó, G., Kende, D., Marada, G., et al. (2006) [Quality of life and prosthodontics]. *Fogorv Sz*, 99: 91-98.

Szabó, G., Kende, D., Marada, G., et al. (2006) [Quality of life and prosthodontics]. *Fogorv Sz*, 99: 91-98.

Takemura, A., Matsuda, N., Kimura, S., et al. (1998) Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide modulates the responsiveness of human periodontal ligament fibroblasts to platelet-derived growth factor. *J Periodontal Res*, 33: 400-407.

Tavares, D., Ferreira, P., & Arala-Chaves, M. (2000) Increased resistance to systemic candidiasis in athymic or interleukin-10-depleted mice. *J Infect Dis*, 182: 266-273.

Taylor, R. L., Liauw, C. M., & Maryan, C. (2003) The effect of resin/crosslinker ratio on the mechanical properties and fungal deterioration of a maxillofacial silicone elastomer. *J Mat Sci Mat Med*, 14: 497-502.

Teoh, K. H., Huryn, J. M., Patel, S., et al. (2005) Implant prosthodontic rehabilitation of fibula free-flap reconstructed mandibles: a Memorial Sloan-Kettering Cancer Center review of prognostic factors and implant outcomes. *Int J Oral Maxillofac Impl*, 20: 738-746.

Toljanic, J. A., Eckert, S. E., Roumanas, E., et al. (2005) Osseointegrated craniofacial implants in the rehabilitation of orbital defects: an update of a retrospective experience in the United States. *J Prosth Dent*, 94: 177-182.

Tonnetti, L., Spaccapelo, R., Cenci, E., et al. (1995) Interleukin-4 and -10 exacerbate candidiasis in mice. *Eur J Immunol*, 25: 1559-1565.

Torres-Carranza, E., Infante-Cossio, P., Hernandez-Guisado, J. M., et al. (2008) Assessment of quality of life in oral cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 13: E735-741.

Triana, R. J., Jr., Uglesic, V., Virag, M., et al. (2000) Microvascular free flap reconstructive options in patients with partial and total maxillectomy defects. *Arch Fac Plast Surg*, 2: 91-101.

Trofa, D., Agovino, M., Stehr, F., et al. (2009) Acetylsalicylic acid (aspirin) reduces damage to reconstituted human tissues infected with Candida species by inhibiting extracellular fungal lipases. *Microbes Infect*, 11: 1131-1139.

Urken, M. L., Buchbinder, D., Weinberg, H., et al. (1989) Primary placement of osseointegrated implants in microvascular mandibular reconstruction. *Otolaryng Head Neck Surg*, 101: 56-73.

Urken, M. L., Weinberg, H., Buchbinder, D., et al. (1994) Microvascular free flaps in head and neck reconstruction. Report of 200 cases and review of complications. *Arch Otolaryng Head Neck Surg*, 120: 633-640.

- Vakevainen, S., Mentula, S., Nuutinen, H., et al. (2002) Ethanol-derived microbial production of carcinogenic acetaldehyde in achlorhydric atrophic gastritis. *Scand J Gastroenterol*, 37: 648-655.
- van Gemert, J. T., van Es, R. J., Van Cann, E. M., et al. (2009) Nonvascularized bone grafts for segmental reconstruction of the mandible--a reappraisal. *J Oral Maxillofac Surg*, 67: 1446-1452.
- Wallin, K. L., Wiklund, F., Luostarinen, T., et al. (2002) A population-based prospective study of Chlamydia trachomatis infection and cervical carcinoma. *Int J Cancer*, 101: 371-374.
- Watson, R. M., Welfare, R. D., & Islami, A. (1984) The difficulties of prosthetic management of edentulous cases with hemi-mandibulectomy following cancer treatment. *J Oral Rehab*, 11: 201-214.
- Weinzweig, N., Jones, N. F., Shestak, K. C., et al. (1994) Oromandibular reconstruction using a keel-shaped modification of the radial forearm osteocutaneous flap. *Ann Plastic Surg*, 33: 359-369; discussion 369-370.
- Wertz, P., & Squier, C. (1996). Biochemical Basis of the Permeability Barrier in Skin and Oral Mucosa. In M. Rathbone & J. Hadgraft (Eds.), *Oral Mucosal Drug Delivery* (Vol. 145-163). New York: Dekker.
- Whitcomb, D. C. (2004) Inflammation and Cancer V. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 287: G315-319.
- WHO International Agency for Research on Cancer. (2012). GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Geneva: WHO.
- Winn, D. M., Blot, W. J., McLaughlin, J. K., et al. (1991) Mouthwash use and oral conditions in the risk of oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res*, 51: 3044-3047.
- World Health Organization. (2004). The World Health Report 2004: changing history. Geneva: WHO.
- Wright, W. E. (1990) Pretreatment oral health care interventions for radiation patients. *NCI Monogr*: 57-59.
- Yang, J., Hooper, W. C., Phillips, D. J., et al. (2003) Induction of proinflammatory cytokines in human lung epithelial cells during Chlamydia pneumoniae infection. *Infect Immun*, 71: 614-620.
- Yoshida, H., Furuya, Y., Shimodaira, K., et al. (2000) Spectral characteristics of hypernasality in maxillectomy patients. *J Oral Rehab*, 27: 723-730.

Zsedenyi, A., Farkas, B., Abdelrasoul, G. N., Romano, I., Gyukity-Sebestyen, E., Nagy, K., Buzas, K. (2017) Gold nanoparticle-filled biodegradable photopolymer scaffolds induced muscle remodeling: in vitro and in vivo findings. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 72:625-630.

FÜGGELÉK

I.

Nagy, K. N., Sonkodi, I., Szőke, I., Nagy, E., & Newman, H. N. (1998) The microflora associated with human oral carcinomas. *Oral Oncol*, 34: 304-308.

Q3

Független idézettség: 67

II.

Nagy, K., Szóke, I., Sonkodi, I., Nagy, E., Mari, A., Szolnoky, G., & Newman, H. N. (2000) Inhibition of microflora associated with oral malignancy. *Oral Oncol*, 36: 32-36.

Q2

Független idézettség: 13

III.

Nagy, K., Urbán, E., Fazekas, O., Thurzó, L., & Nagy, E. (2007) Controlled study of lactoperoxidase gel on oral flora and saliva in irradiated patients with oral cancer. *J Craniofac Surg*, 18: 1157-1164.

Q2

Független idézettség: 27

IV.

Berkovits, C., Tóth, A., Szenzenstein, J., Deák, T., Urbán, E., Gácsér, A., & **Nagy, K.**
(2016) Analysis of oral yeast microflora in patients with oral squamous cell carcinoma.
Springerplus, 5: 1257.

Q1

Független idézettség: -

V.

Nagy, K, Kiss, E., Erdei, C., Oberna, F., Fejérdy, P., Márton, K., Vajó, Z. (2008) Complex care by multiple medical and dental specialists of a patient with aggressive Gorlin-Goltz syndrome. *Postgrad Med J*, 84: 330-332.

Q1

Független idézettség: 2

VI.

Nagy, J., Braunitzer, G., Antal, M., Berkovits, C., Novak, P., & **Nagy, K.** (2014) Quality of life in head and neck cancer patients after tumor therapy and subsequent rehabilitation: an exploratory study. *Quality of Life Research*, 23: 135-143.

Q1

Független idézettség: 8

VII.

Urbán, I.A., Lozada, J.L., Jovanovic, S.A., Nagursky, H., **Nagy, K.** (2014) Vertical Ridge Augmentation with Titanium-Reinforced, Dense-PTFE Membranes and a Combination of Particulated Autogenous Bone and Anorganic Bovine Bone-Derived Mineral: A Prospective Case Series in 19 Patients. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 29: 185-193.

Q1

Független idézettség: 17

VIII.

Urbán, I.A., Lozada, J.L., Jovanovic, S.A., **Nagy, K.** (2013a) Horizontal Guided Bone Regeneration in the Posterior Maxilla Using Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor: A Case Report, *Int J Perio Rest Dent*, 33: 421-426.

Q2

Független idézettség: 3

IX.

Urbán, I.A., Nagursky, H., Lozada J.L., **Nagy, K.** (2013b) Horizontal Ridge Augmentation with a Collagen Membrane and a Combination of Particulated Autogenous Bone and Anorganic Bovine Bone-Derived Mineral: A Prospective Case Series in 25 Patients. *Int J Perio Rest Dent*, 33: 299-307.

Q2

Független idézettség: 23