

A szájnyálkahártya humán papillomavírus és Epstein-Barr vírus fertőzéseinek előfordulási gyakorisága szájszárazságban és/vagy Sjögren-szindrómában szenvedő betegeknél

Tézisfüzet

Dr. Erdei Csilla

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola

Fogorvostudományi Tagozat



Témavezetők: Prof. Dr. Márton Krisztina, PhD, egyetemi tanár
Dr. Mensch Károly Frigyes, PhD, egyetemi adjunktus
Hivatalos bírálók: Dr. Kerekes-Máthé Bernadette, PhD, egyetemi docens
Dr. Végh Dániel Csaba, PhD, egyetemi adjunktus

A komplex vizsgabizottság elnöke:

Prof. Dr. Gera István, PhD, egyetemi tanár

A komplex vizsgabizottság tagjai:

Prof. Dr. Gerber Gábor, PhD, egyetemi tanár

Dr. Nagy Ákos, PhD, egyetemi docens

Budapest

2025

1. Bevezetés

A nyál összetett biológiai folyadék, amely alapvető szerepet játszik az orális és a szisztémás egészség fenntartásában. A nyál mennyiségi vagy minőségi zavara (nyálmirigy-hypofunkció és/vagy xerostomia) a nyálkahártya integritásának és a gazdaszervezet védelmi mechanizmusainak megbomlásához vezet, amelynek következményei között szerepelhet a dysphagia, a dysarthria, a candidiasis, a kiterjedt fogszuvasodás, valamint az életminőség jelentős romlása. A xerostomia a szájszárazság szubjektív érzete. Objektív klinikai állapottá – hyposalivatióvá – akkor válik, amikor a nyugalmi (nem stimulált) kevert nyál mennyisége 0,1 ml/perc vagy az alá csökken. A szájszárazság etiológiája multifaktoriális, magában foglalja az autoimmun betegségeket, az öregedést, a gyógyszeres kezelést, a sugárterápiát és a fertőző ágenseket. A virális kórokozók különös jelentőséggel bírnak, mivel közülük sok tropizmust mutat a nyálmirigy-szövet iránt, ürülhet a nyálba, és a szájüreget egyaránt rezervoárrá, valamint a transzmisszió közvetítőjévé alakíthatja. A humán papillomavírust (HPV) számos orális lézió kialakulásával hozzák összefüggésbe, továbbá kiemelt szerepe van az oropharyngealis laphámsejtes carcinomák patogenezisében. Az Epstein–Barr vírus (EBV) orális és szisztémás lymphoid, valamint epithelialis malignitásokkal hozható kapcsolatba, és több kórképben immunregulációs kofaktorként is feltételezik a részvételét. Emellett egyre több bizonyíték utal arra, hogy az EBV összefügghet a nyálmirigy-diszfunkcióval, többek között a Sjögren-szindrómával (SS) átfedő jellegzetességek révén. Noha a fenti összefüggések ismertek, a patomechanizmus számos aspektusa mindmáig tisztázatlan. A nyál antimikrobiális kapacitásának csökkenése és tisztító hatásának gyengülése elősegítheti a patogén organizmusok orális nyálkahártyán való kolonizációját, valamint a virális és bakteriális fertőzések gyakoribb előfordulását. A HPV és az EBV epithelialis sejteket képesek fertőzni, és a nyáltermelés csökkenése fokozhatja a nyálkahártya fogékonyságát ezen vírusokkal szemben. Nem tisztázott, hogy az orális HPV- és EBV-fertőzések prevalenciája emelkedett-e a xerostomiában vagy Sjögren-szindrómában szenvedő betegek körében azokban a populációkban, amelyek fokozott kockázatnak vannak kitéve a vírus-asszociált fej-nyaki daganatok tekintetében. Az sem ismert, hogy e vírusok hozzájárulnak-e a nyálmirigyek szövettani elváltozásaihoz vagy az autoimmun gyulladásos folyamatok elindításához. A HPV és az EBV jelenlétének szisztematikus vizsgálata a szájszárazsággal küzdő betegek orális

epitéliumában és nyálmirigyeiben így hozzájárulhat a patogenetikai összefüggések tisztázásához, elősegítheti a kockázati rétegezést azon régiókban, ahol magas a HPV-hez köthető oropharyngealis daganatok előfordulása, továbbá új diagnosztikai és terápiás lehetőségeket tárhat fel.

2. Célkitűzés

A jelen vizsgálat elsődleges célja annak felmérése volt, hogy xerostomiában és/vagy hyposalivatióban, illetve Sjögren-szindrómában (SS) szenvedő betegek teljes orális nyálkahártya-felszínéről kefebiopsziás mintavételi eljárással nyert hámsejtek vizsgálata során milyen gyakorisággal mutathatók ki humán papillomavírus (HPV)- és Epstein–Barr vírus (EBV)-fertőzések. További célként szolgált e betegek eredményeinek összehasonlítása egészséges kontrollcsoportokéval, valamint a vírusfertőzések és a fent említett klinikai állapotok közötti esetleges összefüggések feltárása. A kutatás emellett arra is irányult, hogy feltárja az orális nyálkahártya vírusfertőzéseinek és a kisnyálmirigyek biopsziás mintáiban megfigyelt szövettani eltéréseknek az összefüggéseit azonos betegcsoportokban.

1. Az első nullhipotézis szerint a HPV- és EBV-fertőzés előfordulása a xerostomiában és/vagy hyposalivatióban, illetve SS-ben szenvedő betegek orális epithelialis sejteiben nem gyakoribb, mint az egészséges kontrollokban.

2. A második nullhipotézis szerint a nyálkahártya HPV- vagy EBV-fertőzése nem okoz szövettani eltéréseket a nyálmirigyekben.

3. Módszerek

3.1. Beteg kiválasztás

A vizsgálatba összesen 60 beteget (54 nő és 6 férfi; átlagéletkor: $56,7 \pm 15,6$ év) vontunk be, akiket 2021 januárja és decembere között xerostomia és/vagy xerophthalmia tüneteivel utaltak a Semmelweis Egyetem Fogorvostudományi Karának Oktatási Centrumában működő „Szájszárazság Klinikai Munkacsoport” rendelésére, elsődlegesen a Sjögren-szindróma (SS) diagnózisának megerősítése céljából. Kontrollcsoportként 32 egészséges személy (29 nő és 3 férfi; átlagéletkor: $49,7 \pm 8,7$ év) szolgált.

A vizsgálati alanyokat különböző egészségügyi intézményekből és praxisokból irányították a fővárosból és Közép-Magyarországról, többek között az Országos Mozgásszervi és Rehabilitációs Intézetből, a Budai Irgalmasrendi Kórházból, a Semmelweis Egyetem több Klinikájáról (Szemészeti-, Belgyógyászati és Hematológiai-, valamint Bőrgyógyászati Klinika), továbbá a Medcover Eiffel Klinikáról, regionális fogászati alapellátásokból és háziorvosi rendelőkből. A betegek vezető panaszai között a szem- és/vagy szájszárazság, reumatológiai eredetű ízületi gyulladás, valamint arthralgia szerepeltek. A résztvevők többségénél legalább egy alapbetegség is fennállt (pl. hipertónia, kardiovaszkuláris betegség, diabetes mellitus), amely miatt gyógyszeres kezelésben részesültek. A SS diagnózisa a 2016-os ACR–EULAR klasszifikációs kritériumok alapján került megállapításra.

A vizsgálatból kizártuk azokat az egyéneket, akiknek anamnézisében sugárterápia, kemoterápia, immunszuppresszív kezelés vagy korábbi HPV-oltás szerepelt. Az egészséges kontrollszemélyeket életkor és nem szerint illesztettük a betegcsoportokhoz. Az egészsége kontrollok szisztémás betegségről nem számoltak be, gyógyszert nem szedtek a vizsgálat idején, és kizárólag rutinszerű fogászati ellátás céljából keresték fel az Oktatási Centrum fogászati klinikáit.

A vizsgálat etikai engedélyét a Semmelweis Egyetem Regionális Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága adta meg (SE RKEB 132/2020). Valamennyi résztvevő a megfelelő tájokoztatást követően beleegyezését adta a vizsgálatban való részvételhez, melyet aláírásával igazolt.

3.2. A szubjektív orofaciális sicca tünetek felmérése kérdőívvel

Az általános és fogászati anamnézis felvételét és a sztomatoonkológiai szűrővizsgálatot követően a résztvevők egy strukturált kérdőívet töltöttek ki, amely részletes információt gyűjtött a szubjektív orofaciális és szemészeti tünetekről. Az ACR–EULAR diagnosztikai követelményeinek megfelelően az 5 kérdésből álló kérdőív kifejezetten a száj- és szemszárazságra és az ezekhez kapcsolódó diszkomfortérzetre utaló jellegzetes tüneteket vizsgálta.

1. Van-e naponta jelentkező, több mint 3 hónapja fennálló szájszárazsága

2. Gyakran iszik folyadékot száraz ételek fogyasztásakor?
3. Van-e naponta jelentkező, tartósan panaszt okozó szemszárazsága, mely több, mint 3 hónapja tart?
4. Szokott szűrni a szeme, mintha homok lenne benne?
5. Naponta több mint 3 alkalommal használ műkönnyet?

Amennyiben a beteg a fenti kérdések bármelyikére igennel válaszolt, a vizsgálat az objektív tünetek értékelésével folytatódott.

3.3. Szemészeti vizsgálat

A szemészeti vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikáján végezték. A szemvizsgálat során fluoreszcein festékkel határozták meg a könnyfilm felszakadási idejét (break-up time, BUT), míg a Schirmer-teszt a könnytermelés mennyiségét és intenzitását mérte. A szemfelszín károsodásának kimutatására bengálvörös vagy lisszaminzöld festéket alkalmaztak, melyek segítségével jól láthatóvá váltak a sérült kötőhártya- és szaruhártyahámsejtek. Amennyiben a fenti vizsgálatok közül több eredménye is jelentősen eltért a normálértékektől, az a keratokonjunktivitis sicca vagy az SS fennállását valószínűsíti.

3.4. A nyugalmi kevert nyál mennyiségének mérése

A nyugalmi kevert nyál mennyiségét ötperces időtartam alatt gyűjtött nyálminták alapján határoztuk meg, előzetesen lemerített edényekbe, a vizsgálati személyek ülő testhelyzetében. A potenciális zavaró tényezők minimalizálása érdekében a betegeket arra kértük, hogy a vizsgálatot megelőző legalább két órában tartózkodjanak az étkezéstől, folyadékfogyasztástól, fogmosástól és dohányzástól. Továbbá arra kértük őket, hogy a vizsgálat során ne nyeljenek, ne mozgassák az ajkaikat és a nyelvüket, valamint maradjanak nyugodt, mozdulatlan testhelyzetben. A nyálgyűjtő edényeket a vizsgálat előtt és után is lemerítettük elektronikus mérleggel (Sartorius BA 110 S; Sartorius AG, Göttingen, Németország). A nyáláramlási sebességet ml/perc egységben fejeztük ki, amely a nyál vízhez hasonló sűrűsége miatt közelítőleg megfelel a gramm/perc értéknek. A „ $\leq 0,1$ ml/perc” szekréciónál alacsonyabb ráta a nyálmirigyek hypofunkciójára utalt.

3.5. Kisnyálmirigy biopszia

Kisnyálmirigy-biopsziát összesen 46 esetben végeztünk Dézsi és mtsai, módszere alapján, helyi érzéstelenítést követően speciális biopsziás csipesz segítségével. A minták szövettani feldolgozására a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karának Patológiai és Kísérletes Rákkutató Intézetében került sor. A mintákat fixálást és hematoxilin-eozin festést követően 2–4 µm vastagságú metszetekben készítettük el, majd különböző nagyítások (40x–250x) mellett vizsgáltuk.

3.6. Exfoliált hámsejtek mintavétele az orális nyálkahártyáról

Az orális nyálkahártya levált hámsejteiből kefebiopsziás módszer segítségével mintát vettünk HPV- és EBV-kimutítás céljából a Mensch és munkatársai által leírt protokollt követve. A citológiai mintavételhez egy kifejezetten erre a célra kifejlesztett eszközt, a Cervical Rambrush Type 1 kefét alkalmaztuk (Jiangsu Yada Technology Group Co., Ltd., Yangzhou, Jiangsu, Kína). Minden kefe steril, egyszer használatos kiserelésben állt rendelkezésre, hossza 190 mm volt. A különböző orális régiók mintavételi sorrendjét az 1. ábra szemlélteti.



1. ábra A szájüreg reprezentatív területeiről végzett exfoliatív mintavétel sorrendje Mensch és mtsai módszertana alapján

3.7. HPV- és EBV-fertőzés kimutatása polimeráz láncreakcióval (PCR)

A minták feldolgozását és a HPV- illetve EBV-specifikus szekvenciák detektálását a Debreceni Egyetem Metagenomikai Intézetében végeztük. A HPV-fertőzés kimutatásához a citológiai kefével nyert levált hámsejteket ThinPrep Pap Test fiolákba helyeztük, amelyek PreservCyt oldatot tartalmaztak (Hologic Inc., Marlborough, Massachusetts, USA). A mintákat $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk az analízisig. A DNS-izolálás céljából a 20 mL mintavételi oldatot, amely a nyálkahártyasejteket tartalmazta, 2500 rpm fordulatszámra, 10 percen keresztül, szobahőmérsékleten centrifugáltuk. A felülszó eltávolítását követően a keletkező pelletet 200 μL foszfátpufferben (PBS) reszuszpendáltuk. Ebből a szuszpenzióból a DNS-t a Viral DNA/RNA Extraction Kit (BioTeke Corporation, Wuxi, Kína) segítségével, a BioTeke automata mágneses izoláló rendszer alkalmazásával, a gyártó protokolljának megfelelően izoláltuk. A kinyert DNS integritását β -globin PCR segítségével ellenőriztük. A HPV-specifikus szekvenciák kimutatását MY09/MY11–GP5+/GP6+ konszenzus nested PCR eljárással végeztük, amely az L1 nyílt leolvasási keret (ORF) erősen konzervált régióit célozza, és ~450 bázispár hosszúságú fragmentumokat amplifikál, amelyek a nyálkahártya-HPV típusokra jellemzőek. A HPV genotipizálása a MY09/11 és/vagy GP5+/6+ primerekkel amplifikált PCR-termékek szekvenálásával történt. Az amplifikációt Phusion High-Fidelity DNS polimerázzal (Thermo Scientific, Waltham, USA) hajtottuk végre. A PCR-termékek tisztítását a QIAquick Gel Extraction Kit-tel (Qiagen, Hilden, Németország) végeztük, majd a fragmentumokat kétirányban, duplikátumban szekvenáltuk a didezoxi láncterminációs módszerrel a MacroGen laboratóriumban (Amszterdam, Hollandia). A szekvenciaadatokat a Papillomavirus Episteme (PaVe) referencia-genomjaihoz hasonlítottuk (108), a CLC Main Workbench 7.9.1 szoftver (Qiagen, Aarhus, Dánia) segítségével. A HPV16-pozitivitást további típus-specifikus PCR-rel erősítettük meg, amely az E7 ORF régiót célozza, ez a leggyakoribb HPV-genotípus jellegzetes szakasza. Az EBV DNS jelenlétét a HPV-hez alkalmazott módszerhez hasonlóan, nested PCR-rel igazoltuk, amely a BamH1-W fragmentum belső ismétlődő régiójában található 97 bázispár hosszúságú szakaszt célozza. Az első PCR-körben az EBV-F (5'-GAGACCGAAGTGAAGGCCCT-3') és EBV-R (5'-ACAGCTCCTAAGAAGGCACC-

3') primerekkel 171 bp hosszúságú terméket amplifikáltunk. A második körben az EBV B-F (5'-GCCAGAGGTAAGTGGACTTT-3') és EBV B-R (5'-GAGGGGACCCTGAGACGGGT-3') primerek alkalmazásával 97 bp hosszúságú fragmentumot nyertünk. Az amplifikációs reakciókat 25 µL reakciótérfogatban végeztük, amely 1× DreamTaq Green Master Mixet (Thermo Scientific, Waltham, USA), 25 pmol minden primerből, valamint 2 µL templát DNS-t (0,1–0,3 µg) tartalmazott. A termociklus paraméterei mindkét PCR-körben a következők voltak: kezdeti denaturáció 94 °C-on 5 percig, majd 35 ciklusban 94 °C-on 30 másodperc, 58 °C-on 30 másodperc és 72 °C-on 30 másodperc, végül elongáció 72 °C-on 5 percig. Pozitív kontrollként az EBV-pozitív B95-8 sejtvonalból izolált DNS-t használtunk.

3.8. Statisztikai vizsgálat

Az adatokat minden vizsgálati csoport esetében átlag ± szórás formájában adtuk meg. A változók eloszlásának vizsgálatára Kolmogorov–Smirnov-próbát alkalmaztunk. Az életkori különbségeket kétmintás t-próbával, míg a nyugalmi teljes nyáláramlási ráták eltéréseit Mann–Whitney U-próbával elemeztük. A HPV- és EBV-fertőzési arányok összehasonlítását az egészséges kontrollcsoport (1. csoport), a xerostomiás betegek (2. csoport), a hyposalivatiós betegek (3. csoport), valamint a Sjögren-szindrómás betegek (4. csoport) között Pearson-féle X^2 próbával és szükség esetén Fisher-féle egzakt próbával végeztük. A statisztikai feldolgozás az SPSS szoftverrel történt (verzió 15.0, SPSS Inc.). Szignifikanciahatárnak $p < 0,05$ értéket tekintettünk. A statisztikai erő számítását a G*Power 3.1.9.2 szoftverrel végeztük (Heinrich Heine Egyetem, Düsseldorf, Németország).

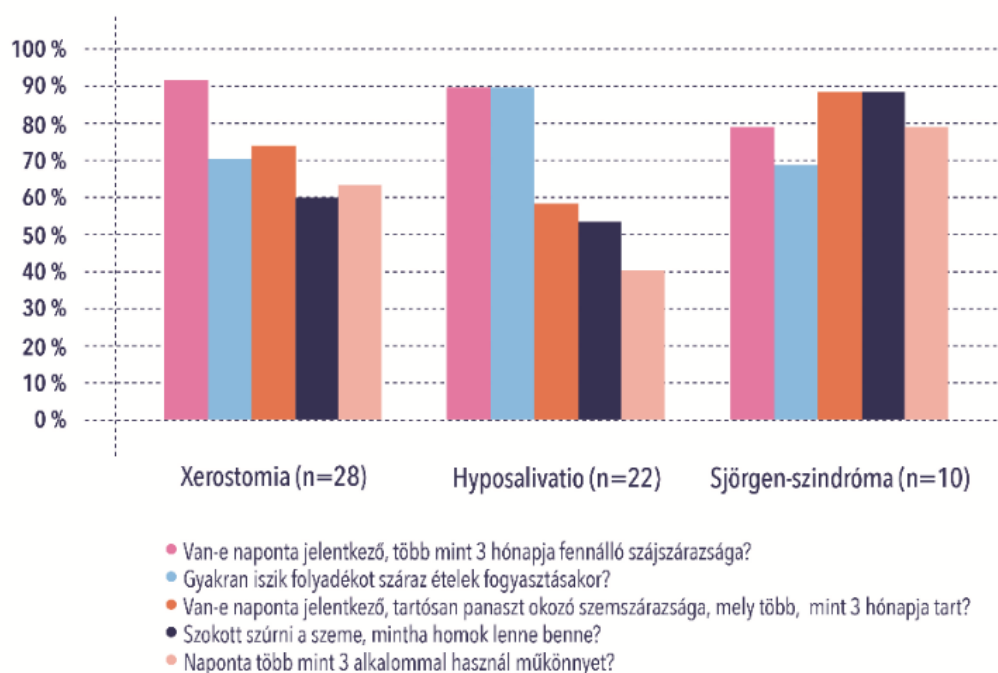
4. Eredmények

4.1. A szubjektív orofaciális sicca tüneteket felmérő kérdőíves vizsgálat eredményei

A vizsgálatban az ACR–EULAR klasszifikációs kritériumokban is alkalmazott, öt kérdésből álló sicca-tüneteket értékelő kérdőívre adott válaszok a következő eredményeket mutatták a betegcsoportokban. A xerostomiás csoportban (n=28) a betegek 92,86%-a (n=26) igennel válaszolt arra a kérdésre, hogy „Van-e naponta jelentkező, több mint 3 hónapja fennálló szájszárazsága?”, míg 7,14% (n=2) nemleges választ adott. A hyposalivatiós csoportban (n=22) a válaszadók 90,90%-a (n=20) válaszolt igennel,

9,10%-uk (n=2) pedig nemmel. A Sjögren-szindrómás csoportban (n=10) 80% (n=8) számolt be három hónapot meghaladó tartós szájszárazságról, míg 20% (n=2) nem tapasztalt ilyen panaszt.

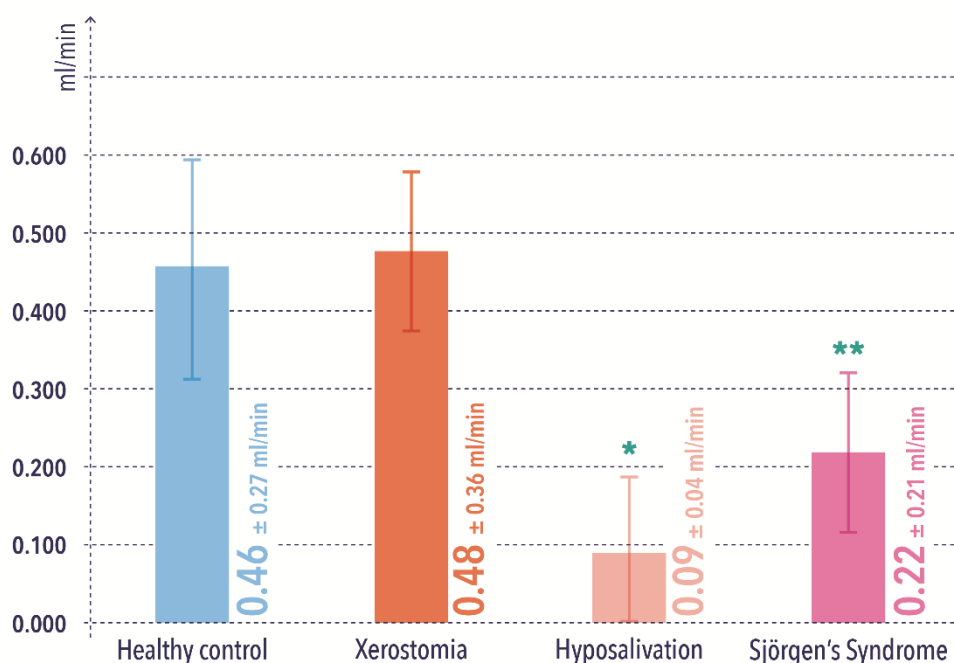
Az 1. kérdésre a xerostomiás betegek 71,43%-a, a hyposalivatiós betegek 90,90%-a, míg a Sjögren-szindrómások 70%-a válaszolt igennel. A nemleges válaszok aránya rendre 28,57%, 9,10% és 30% volt. A 2. kérdés esetében a xerostomiás csoportban 75% adott igenlő, 25% pedig nemleges választ; a hyposalivatiós betegeknél 59,10% felelt igennel és 40,90% nemmel; míg a Sjögren-szindrómás csoportban 90% jelezte tartós szemszárazság fennállását, 10% pedig nem. A 3. kérdésre a xerostomiás csoportban 60,72% válaszolt igennel és 39,28% nemmel, a hyposalivatiós betegek körében 54,54% adott igenlő, 45,46% pedig nemleges választ, míg a Sjögren-szindrómásoknál 90% számolt be a tünet fennállásáról, 10% pedig nem. A 4. kérdésre a xerostomiás betegek 64,28%-a, a hyposalivatiós csoport 40,90%-a, míg a Sjögren-szindrómások 80%-a válaszolt igennel. Az 5. kérdésre a xerostomiás betegek 64,28%-a, a hyposalivatiós csoport 40,90%-a, míg a Sjögren-szindrómások 80%-a válaszolt igennel. Az egyes betegcsoportok által adott igenlő válaszok arányát a **2. ábra** szemlélteti.



2. ábra. Az ACR–EULAR kritériumok alapján feltett öt kérdésre adott „igen” válaszok aránya.

4.2. Sialometriai eredmények

A betegek körében a nyugalmi kevert nyál mennyisége $0,29 \pm 0,31$ ml/perc volt, míg az egészséges kontrollcsoportban magasabb érték, $0,46 \pm 0,27$ ml/perc adódott. Szignifikánsan alacsonyabb volt a nyugalmi kevert nyál mennyisége a hyposalivatio csoportban (3. csoport), ahol az átlagos érték $0,09 \pm 0,04$ ml/perc volt ($p < 0,05$), valamint a Sjögren-szindrómás (SS) csoportban (4. csoport), ahol az átlag $0,22 \pm 0,21$ ml/perc volt ($p < 0,006$), összehasonlítva az egészséges kontrollcsoporttal (1. csoport) (**3. ábra**).

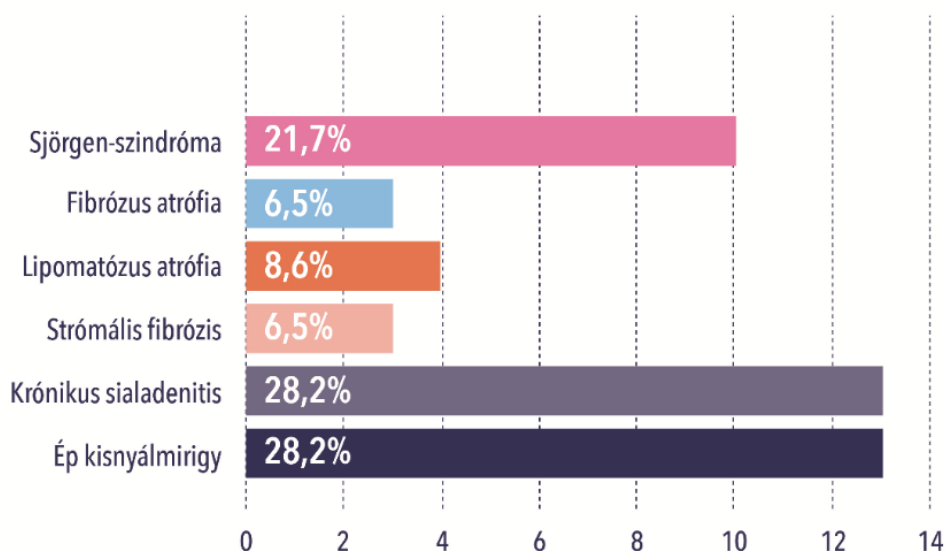


3. ábra. A nyugalmi kevert nyál mennyisége a szájszárazságban és/vagy primer Sjögren-szindrómában szenvedő betegek esetében ($n = 60$), összehasonlítva az egészséges kontrollcsoporttal ($n = 32$).

Szignifikánsan csökkent nyugalmi kevert nyálmennyiséget észleltünk mind a hyposalivatio csoportban ($p < 0,001$), mind a Sjögren-szindrómás csoportban (** $p < 0,006$) az egészséges kontrollcsoporthoz viszonyítva.*

4.3. A kisnyálmirigy-biopszia szövettani eredményei

A teljes betegkohorsz közűl 46 személynél történt alsó ajak kisnyálmirigy-biopszia a primer Sjögren-szindróma diagnózisának alátámasztására. A szövettani vizsgálat 13 esetben (28,2%) normális (intakt) kisnyálmirigy-szövetet mutatott. Krónikus sialadenitis 13 esetben (28,2%) került azonosításra, míg stromális fibrosis, illetve fibrúzus atrófia egyaránt 3 esetben (6,5%) volt megfigyelhető. Lipomatózus atrófia 4 esetben (8,6%) fordult elő. Sjögren-szindróma szövettani diagnózisa 10 betegnél (21,7%) igazolódott (7. ábra). HPV-fertőzés nem mutatott szignifikánsan magasabb előfordulási arányt a kisnyálmirigyek szövettani elváltozásaival összefüggésben. A szövettani leletek megoszlását a **4. ábra** szemlélteti.



4. ábra A kisnyálmirigy-biopsziás minták szövettani diagnózisainak megoszlása

A leggyakrabban megfigyelt elváltozás a krónikus sialadenitis volt. Sjögren-szindrómára jellemző pozitív focus score az esetek 21%-ában került azonosításra.

4.4. A HPV-fertőzés prevalenciája a különböző betegcsoportokban

Valamennyi DNS-minta esetében kimutatott β -globin-szekvenciák igazolták a megfelelő DNS-minőséget és a PCR-inhibitorok hiányát, így minden minta alkalmasnak bizonyult további virológiai analízisre. A szájszárazság tüneteivel jelentkező 60 beteg közűl öt esetben (8,3%) mutattak ki HPV-specifikus szekvenciákat. A xerostomia csoportban egy betegnél HPV 16 igazolódott típus-specifikus PCR-rel, amelynél általános primer (GP)

pozitivitás is fennállt. HPV genotipizálása Sanger-szekvenálással két további esetben erősítette meg HPV 11, illetve HPV 33 jelenlétét. HPV 11-et a hyposalivatio csoport egyik betegében detektáltak (MY/GP pozitivitás), míg HPV 33-at egy xerostomiás betegnél (GP pozitivitás). A HPV 16 és HPV 33 magas kockázatú genotípusoknak, míg a HPV 11 alacsony kockázatúnak minősül. További két minta (3,3%) gyenge HPV-pozitivitást mutatott, azonban az alacsony víruskópiaszám miatt a genotipizálás sem vírus-specifikus PCR-rel, sem Sanger-szekvenálással nem volt lehetséges. Figyelemre méltó, hogy a Sjögren-szindrómás csoportban egyetlen esetben sem mutattak ki HPV-fertőzést. Az egészséges kontrollcsoportban egyetlen egyénnél (3,1%) igazolódott HPV 16 jelenléte. A statisztikai elemzés nem mutatott szignifikáns különbséget sem a beteg alcsoportok között, sem az egészséges kontrollokkal összevetve (Fisher-féle egzakt próba, lásd 10. táblázat). Azok a minták, amelyekben a vírus alacsony kópiaszáma miatt a genotipizálás nem volt lehetséges, gyengén pozitívnak, de nem tipizálhatónak kerültek besorolásra. Valamennyi vizsgált minta pozitív eredményt adott a β -globin-specifikus PCR-ben, ezzel megerősítve a minták integritását.

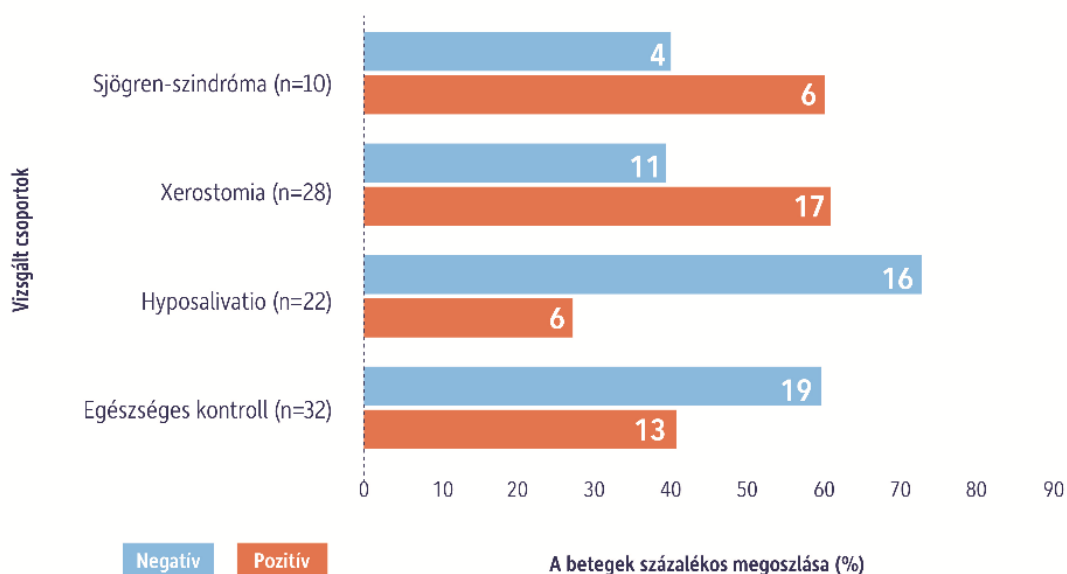
4.5. Az EBV-fertőzések prevalenciája a különböző betegcsoportokban

Epstein–Barr vírus (EBV) DNS-t a szájszárazság tüneteivel jelentkező és/vagy Sjögren-szindrómával diagnosztizált betegek közül 29 esetben (48,3%) mutattak ki a szájnyalakahártyából vett mintákban. Ezek közül 17 a xerostomia csoportba, 6 a hyposalivatio csoportba, míg további 6 a Sjögren-szindrómás csoportba tartozott. Az egészséges kontrollcsoportban az EBV-specifikus szekvenciák 32 egyén közül 14-ben (43,8%) voltak jelen. Az EBV-pozitivitás megoszlását a betegcsoportok között, valamint annak kapcsolatát a kisnyálmirigy-biopsziák során igazolt hisztopatológiai elváltozásokkal (HAs) az **1. táblázat** és az **5. ábra** szemlélteti. Pearson-féle X^2 próbával végzett statisztikai elemzés nem mutatott szignifikáns különbséget sem a betegcsoportok között, sem az egészséges kontrollokkal összehasonlítva az EBV-fertőzés prevalenciáját illetően. Sem a xerostomia, sem a hyposalivatio, sem pedig a Sjögren-szindróma jelenléte nem mutatott szignifikánsan magasabb gyakoriságot a HPV- vagy EBV-pozitívnak bizonyult betegek nyálmirigy-biopsziás mintáiban észlelt elváltozások tekintetében.

1. táblázat A HPV- és EBV-fertőzések százalékos előfordulása az egészséges kontrollcsoportban és a különböző betegcsoportokban.

Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség egyik betegcsoport és az egészséges kontrollcsoport között sem a HPV- vagy EBV-fertőzések prevalenciáját illetően a szájnyalkahártya hámsejtjeiből származó mintákban.

Vizsgált személyek (n=92)	A szövettani elváltozások aránya a nem-HPV és a nem-EBV pozitív esetekben (n=47)	A HPV-pozitív esetek száma és aránya (n=6)	A HPV - genotípusok (esetek száma)	A szövettani elváltozások aránya a HPV-pozitív esetek nyálmirigy-mintáiban (n=5)	Az EBV-pozitív esetek száma és aránya (n=43)	A szövettani elváltozások aránya az EBV-pozitív esetek nyálmirigy-mintáiban (n=43)
Egészséges kontroll (n=32)	-	1 (3.12%)	HPV-16+ (1)	-	14 (43.7%)	-
Xerostomia (n=28)	atrófia:7 (28%) krónikus sialadenitis: 2 (8%)	3 (10.7%)	HPV-16+ (1) HPV-11 MY+, GP+ (1) HPV-33 GP+ (1)	atrófia:1 (33%) krónikus sialadenitis:1 (33%)	17 (60.7%)	atrófia:3 (17.6%)
Hyposalivatio (n=22)	atrófia:4 (21.0%) krónikus sialadenitis: 5 (26.3%)	atrófia: 2 (9,09%)	MY+, GP+ (2)	0	6 (28.5%)	fibrosis:2 (33,3%) atrófia:1 (16.6%) krónikus sialadenitis:1 (16.6%)
Sjögren-szindróma (n=10)	pozitív focus score:10 (100%)	0	-	-	6 (54.5%)	pozitív focus score: 6 (100%)



5. ábra. Az Epstein–Barr vírusfertőzés prevalenciája a szájszárazságban szenvedő és/vagy Sjögren-szindrómás betegcsoportokban, valamint az egészséges kontrollcsoportban. *Sem a betegcsoportok közötti pozitivitási arányokban, sem a betegcsoportok és az egészséges kontrollcsoport közötti összehasonlításban nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az EBV-prevalencia tekintetében.*

5. Következtetések

Ez az első olyan vizsgálat, amely a HPV- és EBV-fertőzés jelenlétét elemezte az orális mucosalis sejtekben xerostomiában, hyposalivatióban és/vagy Sjögren-szindrómában (SS) szenvedő betegek körében. A HPV- és EBV-virális DNS kimutatható volt a betegek jelentős hányadában; ugyanakkor az orális epitheliális HPV- és EBV-fertőzés prevalenciája nem különbözött szignifikánsan az egészséges orális nyálkahártyával rendelkező kontrollszemélyekétől. Ennek megfelelően az első nullhipotézis, miszerint a HPV- és EBV-fertőzés nem fordul elő gyakrabban a xerostomiás, hyposalivatiós és/vagy SS-ben szenvedő betegek orális epitheliális sejteiben, mint az egészséges kontrollok esetében, megerősíthető. Eredményeink arra utalnak, hogy a HPV- vagy EBV-fertőzés orális mucosalis epitheliális sejtekben önmagában nem játszik lényegi szerepet sem az izolált nyálmirigy-károsodás, sem a Sjögren-szindróma kialakulásában. A második nullhipotézis, miszerint a HPV- vagy EBV-fertőzés nem okoz hisztopatológiai eltéréseket a nyálmirigyekben, szintén megerősíthető. Kiemelendő azonban, hogy vizsgálatunkban a virális DNS-t az orális mucosalis epitheliális sejtekben mutattuk ki, nem pedig a nyálmirigy-szövetmintákban vagy a lymphocytákban. Eredményeink tehát nem zárják ki annak lehetőségét, hogy a HPV- vagy EBV-fertőzés hozzájárulhat a nyálmirigy-károsodáshoz, illetve autoimmun kórképek – köztük az SS – kialakulásához. Ennek eldöntéséhez további nyálmirigy-biopsziás hisztopatológiai vizsgálatok szükségesek, amelyek a jelen tanulmány folytatásaként tervezhetők. Az orális HPV-szűrés ugyanakkor a vizsgálat non-invazív jellege miatt könnyen beilleszthető a rutinszerű sztomatoonkológiai vizsgálatokba. Továbbá, a PCR – amely már standard eszköz a laboratóriumi diagnosztikában – különösen hatékony módszer lehet az orális HPV kimutatására, tekintettel arra, hogy az orális mintákban általában alacsonyabb a virális DNS kópiaszám, mint a genitális régióból származó minták esetében.

A vizsgálat új megállapításai a következők:

1. A csökkent nyáleválasztás nem jár együtt az orális HPV-fertőzés megnövekedett prevalenciájával.
2. A magas kockázatú HPV 16 jelenléte – amely klinikailag jelentős az oropharyngealis karcinogenezis szempontjából – nem gyakoribb a csökkent nyáaltermeléssel rendelkező egyének körében.
3. A csökkent nyáleválasztás nem eredményezett magasabb orális EBV-fertőzési arányt.
4. Xerostomiás betegekben az orális HPV-fertőzés nem társult a kisnyálmirigy-biopsziás minták hisztopatológiai eltéréseivel, ami arra utal, hogy e fertőzés nem jelent kockázati tényezőt a mirigykárosodás vagy a szájszárazság kialakulásában.
5. Hasonlóképpen, az orális EBV-fertőzés sem járt együtt hisztológiai eltérésekkel szájszárazságban szenvedő betegek kisnyálmirigy-szöveteiben.
6. Sem a xerostomia, sem a hyposalivatio, sem pedig az SS jelenléte nem társult szignifikánsan gyakoribb nyálmirigy-biopsziás elváltozásokkal a HPV- vagy EBV-pozitív egyének körében. Ezek a klinikai jelenségek ezért valószínűleg nem állnak közvetlen összefüggésben a HPV- vagy EBV-fertőzésekkel az orális mucosalis epitheliális sejtekben, mivel hasonló hisztopatológiai eltéréseket gyakran észleltünk a vírusnegatív betegekben is.

6. Saját publikációk jegyzéke

6.1. Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények

Dézi A, Erdei C, Demeter T, Kovács A, Nagy G, Mensch K, Németh O, Hermann P, Tóth Gy, Füst Á, Kiss E, Köhidai L, Zalatnay A, Márton K Prevalence of Sjögren's Syndrome in Patients with Dry Mouth in the Region of Central Hungary ORAL DISEASES 2022 Paper: DOI: 10.1111/odi.14264, 9 p. (2022) **IF: 2,9**

Erdei C, Heizer Á, Mensch K, Szarka, K, Kiss E, Márton K Oral Mucosal Human Papillomavirus and Epstein-Bar Virus Rates in Patients with Dry Mouth and/or Sjögren's Syndrome in a Hungarian Cohort ORAL HEALTH & PREVENTIVE DENTISTRY 22: 1 pp. 443-452., 10 p. (2024) **IF: 1,4**

6.2 Az értekezés alapját nem képező közlemények

Nagy K, Kiss E, **Erdei C,** Oberna F, Fejerdy P, Marton K, Vajo Z: Complex care by multiple medical and dental specialists of a patient with aggressive Gorlin-Goltz syndrome POSTGRADUATE MEDICAL JOURNAL 84 : 992 pp. 330-332. , 3 p. (2008)

IF: 3,6

Demeter T, Penzes M, Kovacs A, Karolyhazi K, **Erdei C,** Nimigean V R, Nimigean V, Dézi A, Szekely M, Marton K Smoking Related Major- and Minor Salivary Gland Flow Rates, Xerostomia and Other Sicca Symptoms in Hungary REVISTA DE CHIMIE 71: 4 pp. 373-383. (2020)

Dézi A, **Erdei C,** Demeter T, Kovács A, Márton K. Histopathological Sample Preparation with Unique Biopsy Forceps in The Diagnosis of Sjögren's Syndrome. J DENT ORAL HEALTH 8: 1-5. (2021)

Tóth Gy, **Erdei C,** Dézi A, Németh O, Kovács A, Kiss E, Márton K: A B12-vitamin, vas, folsav, a homocisztein, valamint a D3-vitamin szérum szintek lehetséges összefüggései szájszárazságban és/vagy Sjögren-szindrómában szenvedő hazai betegpopulációban, ORVOSI HETILAP 165: 4 pp. 147-154., 8 p. (2024) **IF: 0,8**

Bérczy K, **Erdei C,** Rajnai H, G; Joób-Fancsaly Á, Kovács N The importance of interdisciplinary collaboration in advanced therapy of odontogenic cysts: A 31 Month Follow-Up Case Report, HELIYON 10 : 20 Paper: e37587 , 9 p. (2024) **IF: 3,4**