

FOGORVOSI SZEMLE

Stomatologia Hungarica

A MAGYAR FOGORVOSOK EGYESÜLETÉNEK HIVATALOS KÖZLÖNYE

Alapította: Dr. Körmöczy Zoltán 1908-ban

108. évfolyam 1. sz. 2015. március

Főszerkesztő:

DR. FEJÉRDY PÁL

Szerkesztő:

DR. HERMANN PÉTER

A szerkesztőbizottság tagjai:

DR. BARABÁS JÓZSEF, DR. BÁNÓCZY JOLÁN,
DR. DOBÓ NAGY CSABA, DR. DIVINYI TAMÁS, DR. FÁBIÁN GÁBOR,
DR. FAZEKAS ANDRÁS, DR. FAZEKAS ÁRPÁD, DR. FÁBIÁN TIBOR,
DR. GERA ISTVÁN, DR. HEGEDÜS CSABA,
DR. KAÁN MIKLÓS, DR. KOCSIS S. GÁBOR, DR. MÁRTON ILDIKÓ,
DR. NAGY ÁKOS, DR. NAGY GÁBOR, DR. NAGY KATALIN,
DR. OROSZ MIHÁLY, DR. PIFFKÓ JÓZSEF,
DR. SCHIFF TAMÁS, DR. SCULEAN ANTON, DR. SPIELMAN ANDREW,
DR. TARJÁN ILDIKÓ, DR. TÓTH ZSUZSANNA,
DR. VARGA GÁBOR, DR. VÁGÓ PÉTER,
DR. WINDISCH PÉTER, DR. ZELLES TIVADAR

Szerkesztőség:

1088 Budapest, Szentkirályi u. 47.
Fogpótlástani Klinika
Tel./fax: 317-1094

Kiadja: A MAGYAR FOGORVOSOK EGYESÜLETE

Megrendelhető a Magyar Fogorvosok Egyesülete Titkárságán
(1088 Budapest, Szentkirályi u. 47.)

Előfizethető továbbá átutalással a Magyar Fogorvosok Egyesülete
11708001-20025782 sz. bankszámlájára is.

Terjesztéssel kapcsolatos információ, reklamáció:
tel.: 317-1622, fax/tel.: 317-1094

Külföldiek számára megrendelhető a terjesztőknél:

a Magyar Posta Rt. Levél- és Hírlapüzletági Igazgatóságnál
(1846 Budapest, Pf. 863), a Hírlapelőfizetési Irodákban (HELÍR)

(Budapest, VIII., Orczy tér 1.; levélcím: 1900 Budapest)
és vidéken a postahivatalokban. Előfizethető továbbá átutalással

a Magyar Posta Rt. Levél- és Hírlapüzletági Igazgatóság

119911011-02102799 sz. bankszámlájára is.

Terjesztéssel kapcsolatos információ, reklamáció
külföldi előfizetők számára tel.: 06-80-444-444,
270-227, fax: 270-4894;

Index: 25 292

HU-ISSN 0015-5314

Nyomta az Argumentum Kiadó nyomdaüzeme

TARTALOM

DR. LÁZÁR ISTVÁN, KUTTOR ANDREA,
GYÖRI ENIKŐ, VERES PÉTER, DR. FÁBIÁN ISTVÁN,
MANÓ SÁNDOR, DR. HEGEDÜS CSABA
Fogászatban alkalmazható aerogél alapú
bioaktív anyagok előállításának és sajátosságai 3

VÉGH DÁNIEL, BÁNYAI DOROTTYA, DR. UJPÁL MÁRTA
A diabetes mellitus
előfordulási gyakoriságának változása
a malignus szájüregi daganatos betegek körében
hosszútávú összehasonlító vizsgálat alapján 9

BAKÓ JÓZSEF, DR. KELEMEN MÁTÉ,
DR. SZALÓKI MELINDA, DR. VITÁLYOS GÉZA,
DR. RADICS TÜNDE, DR. HEGEDÜS CSABA
Fogsor alaplemezből kioldódó
allergének kötődésének vizsgálata
Fourier-Tranzsformációs
Felületi Plazmon Rezonancia (FT-SPR) módszerrel 13

DR. KISPÉLYI BARBARA, DR. ALTDORFER KÁROLY,
DR. FEHÉR ERZSÉBET
A nyelv nyálkahártya és mirigyek
innervációjának változása
korai és késői kíséreltes diabetes mellitusban 19

DR. MADLÉNA MELINDA, DR. FEJÉRDY PÁL,
IFJ. DR. KAÁN MIKLÓS, DR. HERMANN PÉTER
Temporomandibuláris ízület
és vertikális ortodonciai rendellenességek
előfordulási gyakorisága,
valamint azok összefüggései
nagy számú populáció szűrővizsgálata alapján 25

Útmutató a *Fogorvosi Szemle* szerzői számára 33

Dr. Gera István a Magyar Érdemrend Lovagkeresztje
kitüntetésben részesült 36



16. DEBRECENI FOGÁSZATI NAPOK

2015. ÁPRILIS 16-18.

Helyszín: Debrecen

Az alábbi szakképesítésekhez kötelező szinten tartó tanfolyam:

- ◆ konzerváló fogászat és fogpótlástan
- ◆ fog- és szájbetegségek
- ◆ fogszabályozás
- ◆ gyermekfogászat
- ◆ dento alveoláris sebészet
- ◆ parodontológia



Meghívott előadók: Agneta Linder-Aronson Karsten (Svédország), Anmold Kahla (India), Chung How Kau (Amerikai Egyesült Államok), Ivana Dubovska (Csehország), Michael Solomonyuk (Ukrajna), Nezar Watted (Izrael), Peter Proff (Németország), Susanne Wriedt (Németország)

A Magyar Orthodontusok Társaságának támogatásával

Debreceni Egyetem, Természettudományi Kar, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék*
 Debreceni Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Bioanyag-tani és Fogpótlástani Tanszék**
 Debreceni Egyetem, Ortopédiai Klinika***

Fogászatban alkalmazható aerogél alapú bioaktív anyagok előállítása és sajátosságai

DR. LÁZÁR ISTVÁN*, KUTTOR ANDREA**, GYÓRI ENIKŐ*, VERES PÉTER*,
 DR. FÁBIÁN ISTVÁN*, MANÓ SÁNDOR***, DR. HEGEDŰS CSABA**

Számos anyagot vizsgáltak az elmúlt időszakban, amelyeket a különböző eredetű csonthiányok pótlására fejlesztettek ki a fogászatban, illetve a szájsebészetben. Egy új szintetikus anyagcsalád az aerogél, amely különleges tulajdonságainak köszönhetően az utóbbi évtizedben az orvosbiológiai kutatásokban is egyre nagyobb szerepet kap. Jelen munka célja, hogy bemutatásra kerüljön a szilika aerogél előállítása, valamint jellemző tulajdonságai, mint például porozitásának, sűrűségének változása hőkezelések hatására. Eredményeink alapján a szilika aerogélek mint bioaktív mátrixok potenciálisan felhasználhatók a fogorvosi, szájsebészeti csontpótlásban is.

Kulcsszavak: aerogél, szilícium-dioxid, biokerámiák, csontpótlás

Bevezetés

A spontán módon nagyon lassan vagy egyáltalán nem gyógyuló csontdefektusoknál a hiányzó csontszövet pótlására az utóbbi évtizedekben egyre elterjedtebben használnak szintetikus vagy félszintetikus anyagokat [3]. A legismertebb és szélesebb körben használt szintetikus anyagok a hidroxipatit (HA) és a β -trikalcium-foszfát (TCP), amelyeken alapuló csontpótló anyagok felhasználásának tapasztalatairól hazai, és külföldi szerzők is beszámolnak [8, 18].

A legutóbbi két évtized kutatásai igazolták, hogy a vízoldható ortoszilikát ion esszenciális szerepet játszik a csontszövetek regenerációjában, a megfelelő csontsűrűség kialakulásában [7] azáltal, hogy stimulálja az I. típusú kollagén termelését és az osteoblast differenciálódást. A HA és/vagy TCP alapú csontpótló anyagokra is előnyös hatást gyakorolhat egy olyan mátrix, amely aktívan segíti a graftok átépülését [1, 5]. Erre a célra kiváló lehetőséget biztosítanak az utóbbi két évtized csúcstechnológiáiban alkalmazott anyagok, a szilika alapú aerogélek. Fiziológiai körülmények között bekövetkező, nagyon lassú oldódásukkal biztosítják a szükséges szilikátkoncentrációt, átjárható anyagukon keresztül pedig lehetővé teszik a szomszédos szövetek számára a szabad anyagcserét, a tápanyag-transzportot. Megfelelő technikával a benövéshez elengedhetetlenül szükséges makropórusok is kialakíthatók, amelyek jelentősen növelhetik az aerogél alapú biokerámiák aktivitását.

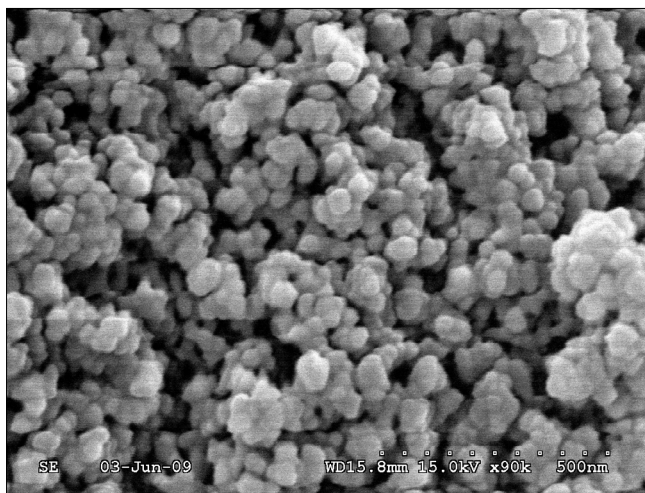
Az aerogélek légies megjelenésű, rendkívül kis sűrűségű szilárd anyagok. A leggyakrabban előállított aero-

gélek sűrűsége tipikusan a 0,05–0,1 g/cm³ tartományban van. Szintetikus úton, úgynevezett szol-gél eljárással, majd azt követően szuperkritikus szárítással állíthatók elő. Készülhetnek szervetlen oxidokból, természetes vagy mesterséges polimerekből, bioanyagokból, vagy ezek hibridjeiből, kompozitjaiból. Szerkezetükre jellemző, hogy a bennük található néhány tíz–száz molekula átmérőjű, nagy és egybefüggő mezopórus rendszert standard körülmények között levegő tölti ki (1. ábra).

Szilícium-dioxidból (szilika, SiO₂) készülnek a legismertebb és leggyakrabban alkalmazott aerogélek. Szilárd vázukban ugyanúgy Si–O–Si-kötések találhatók, mint a kvarcban, azzal a különbséggel, hogy míg a kvarc rácsszerkezete szabályos, minden irányban egymáshoz



1. ábra: Egy szilika aerogél monolit látható az egyik szerző (L. I.) tenyerén



2. ábra: Szilika aerogél törési felületének SEM képe 90000x nagyításban

kapcsolódó $[\text{SiO}_4]$ tetraéderekkel írható le, addig a szilika aerogél amorf struktúrájú, a $[\text{SiO}_4]$ tetraéderek sokkal kevésbé szoros elrendeződésűek. A szintézis kezdetén még szorosabban kapcsolódnak egymáshoz és úgynevezett primer globulákat képeznek, majd a primer globulák lazábban összekapcsolódó gömböcskéké, másodlagos globulákká rendeződnek. A másodlagos



3. ábra: Monolitikus szilika aerogél teherbírásának szemléltetése. A képen egy 2,6 g tömegű aerogélhasáb 9400 g tömeget, azaz saját tömegének mintegy 3600-szorosát tartja károsodás nélkül.

globulák mérete a kémiai reakció során fokozatosan növekszik, végül kialakul egy alkogél, amelynek szuperkritikus körülmények közötti szárításával jön létre az aerogél [6, 13]. Az aerogélek jellemző, globuláris finomszerkezete figyelhető meg a 2. ábrán látható pásztázó elektronmikroszkópos felvételen. A szilika aerogélek ellenálló képessége az egyenletes nyomóterheléssel szemben meglepően nagy (3. ábra), ugyanakkor ridegek, a monolitikus darabok igen törekenyek.

Egy a Debreceni Egyetemen kifejlesztett új technológia segítségével a szilika aerogél mátrix egyenletes eloszlásban magában foglalhat hidroxipatitot és kalciumfoszfátot. Ezek együttesen egy előnyös bioaktivitású, reszorbeábilis anyagot alkotnak, amely az eddigi, állatkísérleti modellel, valamint SAOS-2 sejtekkel nyert eredményeink szerint alkalmas lehet mesterséges csontpótlásra [9, 12, 14].

Az aerogélek jellemző és az utóbbi években legintenzívebben kutattott orvosi biológiai, illetve gyógyszerészeti felhasználásai elsősorban a szabályozott hatóanyag kibocsátású készítmények előállítására vonatkoznak [2, 15, 17]. Ilyen jellegű hibrid aerogél anyagok vizsgálata laboratóriumunkban jelenleg is folyamatban van [16]. A szilika alapú, funkcionizált aerogélek előnyösen alkalmazhatók ezen túlmenően töltőanyagként poli(-metilmetakrilát) megerősítésére [10], így a jövőben akár csontcementekben, fogtömésekben, vagy protézisekben is felhasználásra kerülhetnek.

Jelen munkánkban bemutatjuk, hogy mennyire széles határok között változtathatók egy aerogél alapú anyag alapvető fizikai tulajdonságai (például a fajlagos felülete, pórusmérete, porozitása) a megfelelően alkalmazott hőkezeléssel, amely a gyakorlatban lehetőséget teremt a céloknak megfelelő tulajdonságú aktív mátrix létrehozására.

Vizsgálati anyag és módszer

Reagensok és műszerek

Az aerogél minták szintéziséhez tetrametoxi-szilánt (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA), acetont, ammónia oldatot, és metanolt (Molar Chemicals, Budapest, Magyarország) alkalmaztunk. Oldószerként és reaktánsként kétszer ioncserélt és széniszűrt vizet használtunk. A kész aerogéleket jól záró mintatartó edényekben tároltuk. A szuperkritikus szárítást egy egyedi tervezésű, az MTA Atommagkutató Intézetben készített, nagynyomású (250 bar) tartályreaktorban valósítottuk meg. A minták hőkezelését FHP-12 típusú (Daihan Sci., Korea) programozható felfűtésű kemencében végeztük. A porozimetriás mérések a cseppfolyós nitrogén hőmérsékletén, Quantachrom NOVA 2200e (Boynton Beach, Florida, USA) típusú nitrogén adszorpciós poroziméterrel történtek, a térfogatok meghatározásához héliumos feltöltést, a vákuumos minta-előkészítéshez a készülék beépített egységét használtuk. A mérés után a minta tömegválto-

zását korrekcióba vettük. A pórusméret-eloszlások és a teljes pórustérfogat meghatározását NovaWin 11.0 szoftverrel végeztük.

Szilika aerogél előállítás

A szilika aerogélek előállítása általában alkoxi-szilánokból történik, bár ipari célokra ismert a vízüveget mint alapanyagot használó eljárás is [11, 13]. A szol-gél eljárásoknál alkalmazott szilán reagens a leggyakrabban tetrametoxi- vagy tetraetoxi-szilán. Ez utóbbi hidrolízise sokkal lassabban játszódik le, mint a metilszarmazéké, így a kívánatos kisebb toxicitása ellenére az in vivo állatkísérleteknél alkalmazott kompozit szerkezetek kialakítására jelenleg kevésbé alkalmas. A szilán reagensből megfelelő katalizátor és víz jelenlétében először kolloidális szilika szol részecskék alakulnak ki, majd ezek növekedésével, egyre szorosabb illeszkedésével létrejön az úgynevezett önhordó gélszerkezet. A gél szerkezetét a szilán reagens minősége, az alkalmazott oldószerkelet összetétele, a katalizátor minősége és mennyisége, a közeg kémhatása, valamint az egyéb jelen lévő komponensek, például felületaktív anyagok alapvetően befolyásolják, a megfelelő pH beállításával például többé vagy kevésbé elágazó $[\text{SiO}_4]_n$ -láncok alakíthatók ki. Az elágazásoktól függetlenül azonban minden esetben végső soron a másodlagos globulákból összeálló, egymással erős kovalens kémiai kötéssel kapcsolódó, „borsókószérű” szerkezet jön létre. A kémiai reakciók ekkor még nem fejeződnek be, azok teljessé tételét, a gél megerősítését az öregítési fázisban végzzük. Ez egy időben elhúzódó folyamat, ami jellemzően egy naptól akár több hétig tarthat. Másodlagos szilán reagenssel a szerkezetet ebben a fázisban kémiailag módosítjuk. A gélben található oldószerkeletet fokozatosan valamilyen vízmentes szerves oldószerre, tipikusan acetontra cseréljük. A nedves géleket végül szuperkritikus körülmények között, általában szuperkritikus állapotú széndioxiddal szárítjuk ki.

A szuperkritikus szárítás egy különleges eljárás, amely a nedves gél szerkezetének maradéktalan megőrzését teszi lehetővé. Levegőn történő, hagyományos szárítás esetén az oldószer felületi feszültségének összehúzó hatása miatt a gélszerű anyagok jelentős mértékben zsugorodnak, töredeznak, aprózódnak, végül úgynevezett xerogélek keletkeznek. A száradás során a gél szerkezete is megváltozik, porozitása, jellemző pórusmérete és pórustérfogata számottevően csökken.

Minden kémiailag tiszta, egy komponensű anyag fázisdiagramján megtalálható egy az anyagra jellemző, úgynevezett kritikus pont, amelyet a hozzá tartozó nyomással és hőmérséklettel jellemzünk. Egy folyadék hőmérsékletét a kritikus hőmérséklet fölé emelve megszűnik a határfelület a folyadék- és a gázfázis között, a teljes teret szuperkritikus állapotú közeg tölti ki, amelyet sűrűsége a folyadékhoz, hővezető képessége és diffúziósebessége a gázhoz tesz hasonlóvá. A megszűnő határfelület következtében megszűnik a felületi feszültség is, ezért az ilyen állapotban történő szárításkor nem ját-

szódik le a fentebb említett zsugorodás, a nedves gélek az eredeti szerkezetük megőrzésével száríthatók ki. Az eljárás bármilyen oldószer esetén használható, ma azonban a széndioxidot használjuk a leggyakrabban, mert nem tűzveszélyes, környezetbarát, könnyen regenerálható, kritikus pontja (73,8 bar, 30,9 °C) pedig technikailag viszonylag könnyen meghaladható.

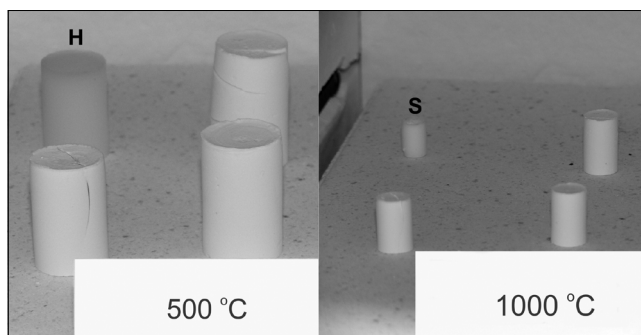
Az itt bemutatott aerogél szintéziséhez két oldatot készítettünk, amelyek összetétele a következő volt: „A” oldat: 12,0 ml metanol, 3,00 ml tetrametoxi-szilán, „B” oldat: 12,0 ml metanol, 3,00 ml desztillált víz, 2,00 ml 25%-os ammóniaoldat. A két oldat elegyítése után a reakcióelegyet hengeres műanyag formába öntöttük, ahol 8-10 perc alatt bekövetkezett a gélesedés és térhálósodás. Az így kapott önhordó gélt egy napig a formában öregítettük, majd oldószerkelet sorozata után 80 °C hőmérsékleten, 200 bar nyomáson, a már publikált eljárással aerogéllé szárítottuk [10]. Az így nyert aerogél nem porszerű állagú, hanem az eredeti géllal megegyező alakú és szerkezetű, monolitikus tömb formájában marad meg.

Hőkezelés

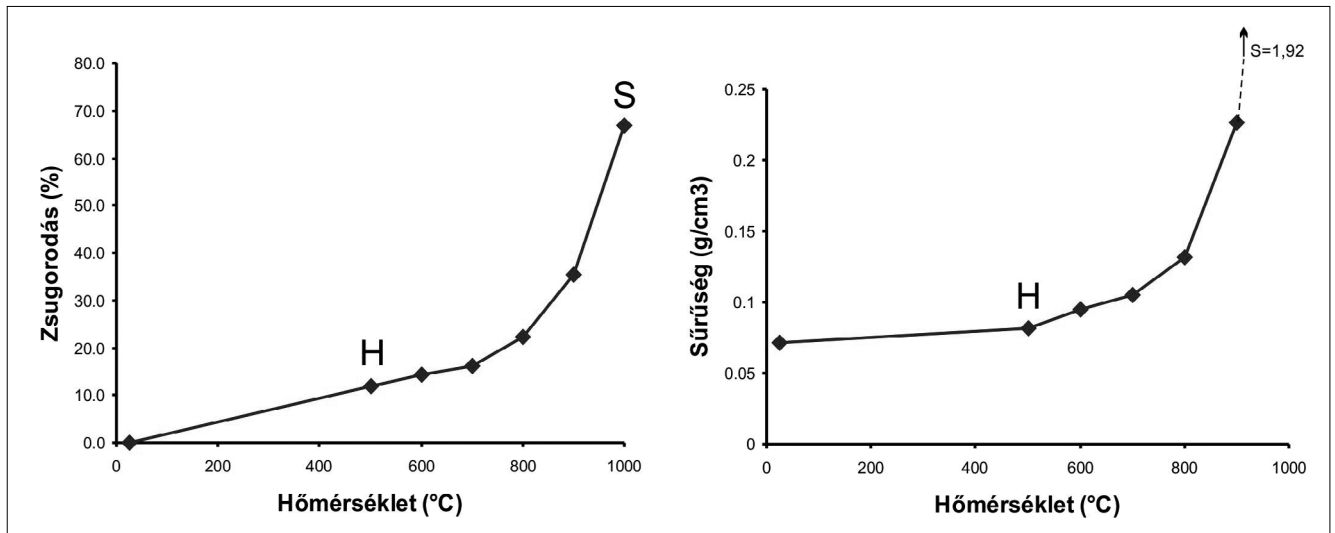
A kiszáritott aerogél minta hőkezelése atmoszférikus körülmények között történt, első lépésben 500 °C hőmérsékleten 8 óra alatt kiégettük az esetlegesen jelen lévő illékony és oxidálható komponenseket, majd a visszamaradó SiO_2 váz hőkezelését (szinterelését) 100 °C-os lépésekben, lépésenként 3 óra hőntartással végeztük. A mintadarab teljes lehűlése után meghatároztuk a geometriai méreteit, a tömegét, és kiszámítottuk a látszólagos sűrűségeket, illetve az eredeti mérethez képest bekövetkezett százalékos zsugorodási értékeket. Az egyes hőkezelési lépések során a szomszédos szilanolcsoportok utólagos kondenzációja, a megmaradó alkoxi- és szilanolcsoportok alkoholkondenzációja játszódik le, ami kis mértékű tömegvesztést eredményez.

Porozimetria

Az aerogélminta H és S állapotának porozitását nitrogén adszorpciós méréssel, 77,3 K hőmérsékleten ha-



4. ábra: Szilika aerogél (H, S) és további aerogél-TCP-HA kompozitok magas hőmérsékleten bekövetkező zsugorodásának szemléltetése. Az ábrán bal oldalon, hátul van az a natúr szilika aerogélmonolit (H), amelynek termikus viselkedése az S állapot eléréséig az 5. ábrán lévő grafikonokon látható.



5. ábra: Szilika aerogél százalékos zsugorodása és sűrűségnek változása az egymást követő szinterelési lépéseknél alkalmazott hőmérséklet függvényében. H jelzi az 500 °C-on hőkezelt, S pedig az 1000 °C-on szinterelt gélekhez tartozó adatokat. A jobb oldali grafikonon a jobb láthatóság kedvéért csupán jelezzük az S állapothoz tartozó értéket.

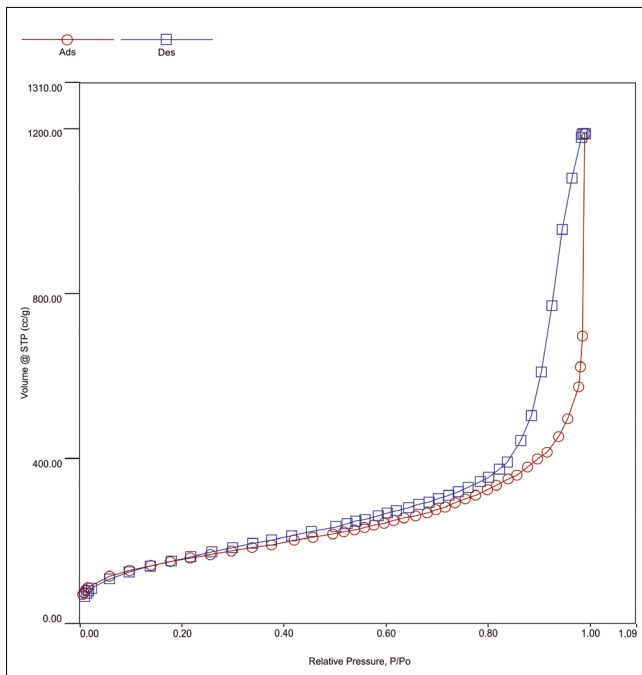
tároztuk meg, a mérés előtt a mintát nagy vákuumban, 200 °C hőmérsékleten 17 órán át kondicionáltuk.

Eredmény

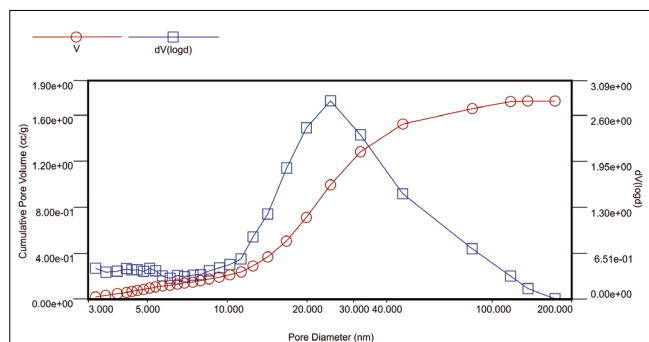
A 4. ábrán bemutatásra kerülő, H jelű aerogélminta repedésmentes, monolitikus szerkezetű volt, aminek elérése meglehetősen nehéz feladat. Még a szuperkriti-

kus szárítási fázisban is történik kémiai változás (kondenzáció), ami a belső és külső régiók esetenkénti egyenetlen zsugorodását, belső feszültség kialakulását okozza. A gél kémiai összetétele mellett jelentős hatást gyakorolnak a viselkedésre a jelenlévő más komponensek, így például a bioaktív adalékanyagok is. Ezek hidrolitikus és termikus viselkedése elősegítheti, vagy megakadályozhatja a repedések kialakulását. A 4. ábrán mindkét viselkedésre látható példa.

A magasabb hőmérsékleten bekövetkező zsugorodás miatt az aerogélminta mérete folyamatosan csökkent, 500 °C és 900 °C közötti tartományban a zsugorodás még viszonylag lassú, 900 °C-tól kezdődően azonban egyre nagyobb mértékű, ami a kb. 950 °C körül meginduló exoterm, felületcsökkenéssel egybekötött, lassú viszkózus folyásnak tulajdonítható. A hőkezelés során tömegvesztés is bekövetkezik, ami az egymás közelében lévő szilanolszoportok kondenzációs reakciójának eredménye. E két hatás együttesen nagyon jelentős sűrűsénövekedéshez vezet, az S minta esetén a látszólagos sűrűség értéke eléri az 1,92 g/cm³-t, ami közelíti a természetes kvarc 2,65 g/cm³-es sűrűségéhez. Nem meglepő tehát, hogy az S minta porozitása már kicsi, a benne lévő pórusok a mikropórusok ($d < 2$ nm) tartományába tartoznak. Az általunk alkalmazott mérési módszer – bár jelzi a mikropórusok jelenlétét – azok pontos térfogatának meghatározására nem alkalmas. A zsugorodási és sűrűségváltozást reprezentáló görbék az 5. ábrán találhatóak. Jól látható, hogy nagyon jelentős méretváltozás következik be magasabb hőmérsékleten, az aerogélminta az eredeti méretének mintegy 30%-ára zsugorodott 1000 °C hőmérsékleten, ugyanakkor a változás a görbe alapján jól tervezhető. Az S állapotban lévő minta keménysége már nagyon nagy, ami összefügg a sűrűség még intenzívebb növekedésével, míg a H állapotú minta nagyon sérülékeny.



6. ábra: A H állapothoz tartozó minta nitrogén adszorpciós és deszorpciós izotermái 77,3 K hőmérsékleten, a relatív nyomás függvényében. Mérés előtt a minta 0,1 mbar alatti nyomáson, 200 °C hőmérsékleten 17 óráig volt kondicionálva.



7. ábra: A H aerogél minta nitrogén adszorpciós izotermáiból BJH eljárással meghatározott pórusméret eloszlási diagramja (kék) és kumulatív pórustérfogata (piros) a pórusátmérő függvényében. A teljes pórustérfogat $1,72 \text{ cm}^3/\text{g}$, a jellemző pórusátmérő $24,5 \text{ nm}$.

A 6. és 7. ábrán a H jelzésű aerogél adszorpciós és deszorpciós izotermája látható, a hiszterézis hurok jelenléte kvalitatív módon is egyértelműen jelzi a mezopórusos szerkezetet. A jellemző pórusméret kb. $24,5 \text{ nm}$. Az 5 nm alatti régióban megfigyelhető emelkedés számottevő további pórustérfogatra utal, a számátlag pórusátmérő mintegy $3,19 \text{ nm}$. A BJH-módszerrel számított fajlagos felület nagyon nagy, $388 \text{ m}^2/\text{g}$, ami csak az aerogélekre, illetve az aktív szenekre jellemző tartományban van.

Az S állapotban lévő minta fajlagos felülete már annyira kicsi, hogy nitrogén adszorpcióval nem határozható meg, bár az adszorpciós és deszorpciós izotermák különbsége mutatja a mikropórusok jelenlétét. Kis molekulákkal szemben (pl. víz, CO_2) az ilyen pórusok belseje még hozzáférhető, a hidratált ionok, szerves molekulák többsége azonban már kizáródik azokból.

Megbeszélés

A bemutatásra került aerogélminta két hőkezelési állapotára csupán a két szélső értékét képviseli azoknak a rendkívül változatos mechanikai szilárdságú, porozitású és oldhatóságú mesterséges anyagoknak, amelyek szilika aerogél alapon előállíthatók. A H állapothoz tartozó aerogél mechanikailag sérülékeny, folyékony közeggel mechanikailag még nem kompatibilis, ugyanakkor rendkívüli adszorptív tulajdonságokkal rendelkezik. Az erre az állapotra meghatározott óriási fajlagos felület lehetőséget biztosít a gyakorlat számára egyes gyógyszer-hatóanyagok adszorpciójára, majd szabályozott dinamikájú kibocsátására, gyógyszerhordozóként történő felhasználásra. Az aerogél további hőkezelésével a fajlagos felület csökkenése mellett a szilárdság, terhelhetőség jelentős növekedése figyelhető meg. A $700\text{--}800 \text{ }^\circ\text{C}$ -on hőkezelt minták már kellően erősek ahhoz, hogy ellenálljanak a folyadékkal történő érintkezésnek, mechanikailag elegendően szilárdak a kényelmes kezelhetőséghez, ugyanakkor még nagyon jelentős porozitással bírnak. Az $1000 \text{ }^\circ\text{C}$ környezetében

keletkező, nagy sűrűségű, kerámiaszerű anyagok különösen teherviselő pozíciókban nyerhetnek felhasználást. Eredményeink összhangban vannak az irodalomban közöltekkel [4].

Az aerogélek nem csak önmagukban, hanem más bioaktív anyagokkal alkotott kompozitjaik formájában is elkészíthetők, az így létrejött anyagok egy lehetséges felhasználásáról a mesterséges csontpótlásban, illetve sejtenyésztéssel szemben mutatott viselkedéséről korábban már beszámoltunk. A hőkezelésen átesett szilika aerogél alapú anyagok felületének aktív módosítására, utólagos funkcionálására is lehetőség van. A felületekre például biomolekulák, fluoreszcens markerek köthetők ki, amelyek tovább gazdagítják a jövőben a felhasználási lehetőségeket.

A közleményünkben nem egy, a gyakorlatban kipróbált megoldást szerettünk volna bemutatni, sokkal inkább egy ígéretes, a jövőben prognosztizálhatóan orvosbiológiai felhasználásra is kerülő különleges anyagcsoportra, az aerogélekre és az azokban rejlő lehetőségekre szerettük volna felhívni a figyelmet.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0036 számú projekt és az OTKA K76834 pályázata támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

Irodalom

- ARCOS D, VALLET-REGI M: Sol-gel silica-based biomaterials and bone tissue regeneration. *Acta Biomater.* 2010; 6: 2874–2888.
- BETZ M, GARCÍA-GONZÁLEZ CA, SUBRAHMANYAM RP, SMIRNOVA I, KULOZIK U: Preparation of novel whey protein-based aerogels as drug carriers for life science applications. *J Supercrit Fluids.* 2012; 72: 111–119.
- CHEVALIER J, GREMILLARD L: Ceramics for medical applications: A picture for the next 20 years. *J Eur Ceram Soc.* 2009; 29: 1245–1255.
- FOLGAR C, FOLZ D, SUCHICITAL C, CLARK D: Microstructural evolution in silica aerogel. *J Non-Cryst Solids.* 2007; 353: 1483–1490.
- HING KA, REVELL PA, SMITH N, BUCKLAND T: Effect of silicon level on rate, quality and progression of bone healing within silicate-substituted porous hydroxyapatite scaffolds. *Biomaterials.* 2006; 27: 5014–5026.
- HÜSING N, SCHUBERT U: Aerogels-Airy Materials: Chemistry, Structure, and Properties. *Angew Chem Int Ed.* 1998; 37: 22–45.
- JUGDAOHSINGH R, TUCKER KL, QIAO N, CUPPLES LA, KIEL DP, POWELL JJ: Dietary silicon intake is positively associated with bone mineral density in men and premenopausal women of the Framingham Offspring cohort. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2004; 19: 297–307.
- KIVOVICS M: „Osteobiol” és a Magyarországon alkalmazott csontpótló anyagok. *Fogorv Sz.* 2013; 106: 33–38.
- KÜTTÖR A, SZALÓKI M, RENRE T, KERÉNYI F, BAKÓ J, FÁBIÁN I, LÁZÁR I, JENEI A, HEGEDŰS Cs: Preparation and application of highly porous aerogel-based bioactive materials in dentistry. *Front. Mater. Sci.* 2014, 8(1): 46–52.

10. LÁZÁR I, BERECZKI HF, MANÓ S, DARÓCZI L, DEÁK G, FÁBIÁN I, et al: Synthesis and study of new functionalized silica aerogel poly(methyl methacrylate) composites for biomedical use. *Polym Compos.* 2014; megjelenés alatt, DOI 10.1002/pc.22949.
11. MALEKI H, DURĀES L, PORTUGAL A: An overview on silica aerogels synthesis and different mechanical reinforcing strategies. *J Non-Cryst Solids.* 2014; 385: 55–74.
12. MANÓ S, FERENCZ G, LÁZÁR I, FÁBIÁN I, CSERNÁTONY Z: A Slooff-technika nanokompozit csontpótló anyaggal történő alkalmazhatóságának meghatározása biomechanikai vizsgálatokkal. *Biomech Hung.* 2013; 6: 64–72.
13. SOLEIMANI DORCHEH A, ABBASI MH: Silica aerogel; synthesis, properties and characterization. *J Mater Process Technol.* 2008; 199: 10–26.
14. SZABÓ BA, KISS L, MANÓ S, JÓNÁS Z, LÁZÁR I, FÁBIÁN I, et al: Szuperkritikus körülmények között előállított csontpótló aerogél kompozitok vizsgálata állatkísérleti modelleken. *Biomech Hung.* 2013; 6: 52–63.
15. ULKER Z, ERKEY C: An emerging platform for drug delivery: Aerogel based systems. *J Controlled Release.* 2014; 177: 51–63.
16. VERES P: Aerogél hibridek előállítása és vizsgálata, M.Sc. diplomamunka. Debreceni Egyetem, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék; 2014.
17. VERONOVSKI A, KNEZ Ž, NOVAK Z: Preparation of multi-membrane alginate aerogels used for drug delivery. *J Supercrit Fluids.* 2013; 79: 209–215.
18. WANG M: Developing bioactive composite materials for tissue replacement. *Biomaterials* 2003; 24: 2133–2151.

LÁZÁR I, KUTTOR A, GYŐRI E, VERES P, FÁBIÁN I, MANÓ S, HEGEDŰS Cs

Preparation and characteristics of aerogel-based bioactive materials used in dentistry

A variety of bioactive materials have been investigated as substitute materials for diseased or damaged bone tissues in dentistry. The aim of this study was to prepare mesoporous silica containing biomaterials by sol-gel technology. These materials may be combined with hydroxyapatite and β -tricalcium phosphate, as bioactive agents. The synthesis and testing of important physical parameters were performed. Based on these measurements, the silica aerogel can be an applicable material in the dental field in the future.

Keywords: aerogel, silicon-dioxide, bioceramics, bone grafting

Semmelweis Egyetem Fogorvostudományi Kar V. évfolyam, Budapest
 Semmelweis Egyetem Fogorvostudományi Kar IV. évfolyam, Budapest*
 Semmelweis Egyetem, Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinika, Budapest**

A diabetes mellitus előfordulási gyakoriságának változása a malignus szájüregi daganatos betegek körében hosszútávú összehasonlító vizsgálat alapján

VÉGH DÁNIEL, BÁNYAI DOROTTYA*, DR. UJPÁL MÁRTA**

A diabetes mellitus már világszerte népbetegségnek tekinthető, melynek prevalenciája hazánkban is eléri a 7%-ot. Számos irodalmi adat bizonyítja, hogy a cukorbetegség elősegítő tényező a rosszindulatú daganatok kialakulásában is.

Munkacsoportunk korábban a diabetes előfordulási gyakoriságát vizsgálta malignus szájüregi daganatos betegek körében. Jelen retrospektív kutatásunkban a cukorbetegség és a szénhidrát-anyagcsere zavar előfordulási gyakoriságát, valamint a szájüregi daganatok lokalizációját rögzítettük a klinikán 2012–2013-ban kezelt, szájüregi rákos betegcsoportban és eredményeinket összehasonlítottuk az 1998–1999-ben kapott adatokkal. Összehasonlító vizsgálatunkban a 267 szövettanilag igazolt szájüregi tumoros beteg között 59 esetben 22,1%-ban diabetes mellitust, és 32 esetben 12%-ban emelkedett vércukorszintet találtunk. A leggyakoribb tumor-lokalizáció a cukorbetegéknél az ajaktumor volt, ezt követték a nyelv és a gingiva carcinomái. A 14 évvel ezelőtti adatokkal összehasonlítva a lokalizáció tekintetében lényeges változást nem tapasztaltunk, viszont a diabetes előfordulási gyakorisága 17,6%-ról 22,1%-ra, az emelkedett vércukorszint 9,8%-ról 12%-ra, a kóros glukóz regulációval rendelkező szájüregi tumorosok aránya pedig 27,4%-ról 34,1%-ra emelkedett ($p > 0,05$). Ezen bevezető vizsgálatunkkal e két kiemelten fontos betegcsoport szoros kapcsolatát és a diabetes mellitus egyre szélesebb körű terjedését kívánjuk hangsúlyozni.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, szájüregi daganatok, szájüregi rákok lokalizációja, rizikófaktorok

Bevezetés

A diabetes mellitus (DM) napjainkban már népbetegségnek tekinthető, melynek prevalenciája világszerte egyre növekszik.

Ez a tendencia észlelhető hazánkban is, ahol a 2013-as adatok alapján a cukorbetegség már a felnőtt lakosság kb. 7%-át érinti, a korábbi 1999-es adatok 4-5%-val szemben [1, 2, 9, 23]. A diabetes mellitus szájüregi szövődésményei közül a fogágybetegség és a szájnyálkahártya elváltozások a leggyakoribbak, de nagyobb arányban fordul elő leukoplákia is ebben a betegcsoportban [15].

Munkacsoportunk 15 éve foglalkozik a cukorbetegség és a szájüregi daganatok összefüggéseinek vizsgálatával [20, 23, 24]. A nemzetközi irodalomban is – különösen az utóbbi években – egyre több olyan publikáció jelenik meg, amely bizonyítja, hogy a cukorbetegség elősegítő tényező a rosszindulatú daganatok, így az orális carcinomák kialakulása szempontjából és kedvezőtlenül befolyásolja a daganat progresszióját, valamint a túlélést [7, 10, 20, 25].

Korábbi epidemiológiai vizsgálataink egyike arra irányult, hogy milyen gyakorisággal fordul elő diabetes mel-

litus és emelkedett éhomi vércukorérték a szájüregi rákos betegek között.

Jelen munkánkban arra a kérdésre kerestük a választ, hogy ha emelkedett a DM prevalenciája a hazai lakosság körében, vajon változott-e a kóros glukóz regulációval rendelkező betegek aránya a rosszindulatú szájüregi daganatos betegek körében, változott-e a szájüregi daganatok lokalizációja, és az eredmények összehasonlítása alapján milyen következtetések vonhatók le.

Anyag és módszer

Retrospektív vizsgálatot végeztünk a Semmelweis Egyetem Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinika fekvőbeteg osztályán 2012. január 1-jétől 2013. december 31-ig kezelt, szövettanilag igazolt szájüregi malignus daganatos betegek körében. Az 1998. január 1-je és 1999. december 31-e közötti azonos helyen végzett korábbi eredmények rendelkezésünkre álltak, ezek képezték az összehasonlítás alapját.

Az első időszak alatt 318 (219 férfi és 99 nő), a második, 14 évvel későbbi időszakban 267 (187 férfi és 78 nő)

szövettanilag igazolt rosszindulatú daganatos beteg adatait dogoztuk fel.

Megvizsgáltuk a betegek éhgyomri vércukorértékét a klinikánkon vett vérminta alapján. Emelkedett vércukorértéket csak kontrollvizsgálattal igazolt esetben vetünk figyelembe. A vércukormérés minden alkalommal a SE I. Belgyógyászati Klinika Központi Laboratóriumában készült 717/912 Hitachi automatával.

A vércukorértékek alapján a WHO besorolás szerint a következő 3 csoportba soroltuk a betegeket:

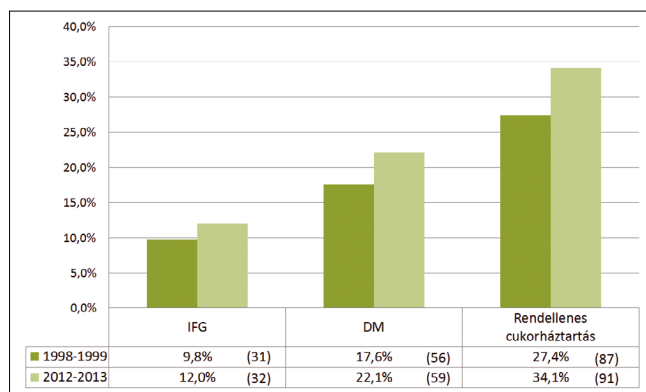
1. normális éhgyomri vércukorszint (6,1 mmol/l alatti)
2. emelkedett éhgyomri vércukorszint, szénhidrát-anyagcserezavar (IFG, impaired fasting glucose, 6,1–6,9 mmol/l)
3. diabetes mellitus (6,9 mmol/l feletti, illetve ismert, kezelt DM)

A statisztikai analízisben khi-négyzet próbát alkalmaztunk, a szignifikancia vizsgálatok 5%-os szinten történtek.

Eredmények

A 267 rosszindulatú daganatban szenvedő betegből 176 betegnél (65,9%) találtunk normális (6,1 mmol/l alatti) vércukorszintet, 32 esetben (12%) pedig emelkedett éhgyomri (6,1–6,9 mmol/l) vércukorszintet. Diabeteseznek 59 beteg (22,1%) tekinthető. Vizsgálataink alapján két év szájjüregi malignus tumoros beteganyagának 22,1%-a diabeteseznek, 12%-a pedig emelkedett éhgyomri vércukorszintű, tehát a vizsgált betegcsoport 34,1%-a rendellenes cukorháztartással rendelkezik. A diabeteseznek mindegyike a 2. típusú DM csoportba tartozott. A szájjüregi rákok 91%-a planocelluláris carcinoma, 8%-a adenocarcinoma, 1%-a mucoepidermoid carcinoma volt. A legtöbb malignus elváltozást az ajkakon találtuk (23 eset).

A korábbi vizsgálat szerint 318 rosszindulatú daganatban szenvedő betegből 231 betegnél (72,7%) találtunk normális vércukorszintet, és 31 esetben (9,8%) emelkedett éhgyomri vércukorszintet. A diabeteseznek aránya 17,6% volt (56 beteg). A vizsgált betegcsoport 27,4%-a



1. ábra: A diabetes mellitus és az IFG változása szájjüregi daganatos betegek körében

rendelkezett rendellenes cukorháztartással 14 évvel ezelőtt (1. ábra) és a daganatok 97%-a bizonyult szövettanilag planocelluláris carcinomának. A diabeteseznek körében a vizsgált periódusban ugyancsak az ajkákra volt a leggyakoribb (2. ábra).

Megbeszélés

A malignus tumorok és a DM világszerte komoly népességügyi problémát jelentenek. Különösen igaz ez hazánkra, mert az összes rosszindulatú daganatos halálozást és a szájjüregi daganatok mortalitását tekintve is vezető szerepünk van Európában [18].

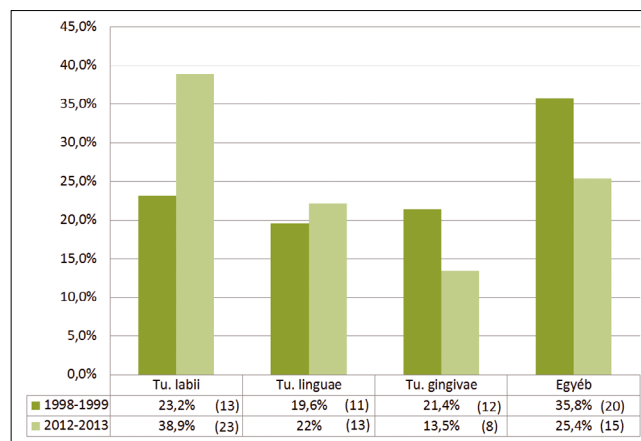
A szájjüregi laphámrákok rossz prognózisúak, az öt-éves túlélési arány még napjainkban sem mozdult el jelentősen az 50–55%-os értékről [13, 19].

A DM és a rosszindulatú daganatok kapcsolatát számos publikáció igazolja [7, 8, 14, 26].

A fej-, nyak és a szájjüregi daganatok is gyakoribbak diabeteseznek körében. A DM a szájjüregi carcinoma progresszióját is fokozza, tovább rontva az érintett betegcsoport amúgy is kedvezőtlen életkilátásait [19, 21].

A diabeteseznek zajló szöveti reakciók kedveznek a malignus daganatok terjedésének. A cukorbetegcsoport rapidabb tumorterjedését több tényező is befolyásolhatja [21]. A 2-es típusú DM-ban tartós hyperglycaemia hatására az oxidációs egyensúly megbomlik, szabadgyökök szaporodnak fel, melyeket a diabetes miatt csökkent aktivitású antioxidáns rendszer nem képes eliminálni [3].

Az oxidációs egyensúly megváltozása oxidációs stressz kialakulásához vezet, emiatt glikált végtermékek halmozódnak fel (advanced glycation and products, AGE), melyek fokozott mértékben szabadgyökök, citokinek és növekedési faktorok felszabadulását okozzák, és károsítják az extracelluláris mátrix struktúrákat [16]. E folyamatok a bazálmembrán permeabilitás növekedését, ezáltal a tumorok terjedését segítik elő. Bizonyított tény, hogy a mátrix metalloproteinázok szintje DM-ban emel-



2. ábra: A diabeteseznek szájjüregi tumorának lokalizáció szerinti csoportosítása

kedett, ami a tumorok lokális terjedésében, valamint az áttétképződésben játszik szerepet [6, 22].

A fokozottan glikált végtermékek emelik a RAGE (receptor for advanced glycation end products) expresszióját, amely a rákos sejtek inváziójának egyik szabályozója. Az orális carcinomák invazivitása szintén szoros összefüggést mutat a RAGE expressziójával [17]. A hyperglycaemia következtében a vér alakos elemeinek agglutinációja növekszik, amely mikroembolizációt, az ér lumenek megvastagodását, elzáródását, majd szöveti hypoxiát okoz [12]. A tumorsejtek anyagcseréje során felerősödnek az anabolikus utak nem oxidatív lépései, emiatt azok hypoxiás körülmények között is képesek szaporodni [5]. DM-ban az emelkedett szöveti- és plazma-glukózsint jelentősen hozzájárulhat a proliferáló daganatsejtek replikációjához szükséges ribóz képzéséhez [4]. A Glut-1 glukóztaszporter jelentős szerepet játszik a hyperglycaemia okozta szövetkárosodásban és a carcinomák terjedésében. A Glut-1 expresszió mértéke és a szájüregi rákok következtében történő daganatos halálozás között szignifikáns összefüggés található: magasabb Glut-1 szintnél a várható túlélés rövidebb [11].

Összehasonlító epidemiológiai vizsgálatunk igazolja, hogy 14 év múltán emelkedett a szájüregi rákos csoportban a diabetesesek aránya 17,6%-ról 22,1%-ra. Kisebbségi mértékben, de növekvő értéket mutat az emelkedett vércukorszintű (IFG) betegek száma is, 9,8%-ról 12%-ra. Összesítésben a kóros cukorháztartással rendelkezők aránya 27,4%-ról 34,1%-ra nőtt, mely különbség a szignifikancia határértékét megközelíti, de nem éri el ($p > 0,05$).

A tumorok lokalizációját tekintve nem találtunk lényegi változást, leggyakoribbnak az ajak tumorai bizonyultak jelen és korábbi vizsgálatunkban is. Érdekeség viszont, hogy korábbi, nagyobb betegszámmal végzett felmérésünkben, amikor 610 szájüregi daganatos beteg adatát dolgoztuk fel, a gingiva tumorok fordultak elő legtöbbször és az ajak elváltozásai a második helyre szorultak [21, 22].

Ismert tény, hogy a dohányzó, alkoholizáló szájüregi carcinomások körében a leggyakoribbak a szájfenék és a nyelv tumorai [18]. A cukorbeteg csoportban ez a lokalizáció változik, aminek okai az eltérő kialakulási mechanizmusra vezethetők vissza. DM-ban, főleg a kezeletlen esetekben, csökken a nyálsekreációs ráta, gyakori a következményes cheilitis, glossitis, melyek talaján malignus elfajulás alakulhat ki.

A gingiva tumorok gyakorisága diabetesben pedig valószínűleg a parodontium chronikus gyulladással kapcsolatos folyamatokra vezethető vissza, bár a szöveti anyagcsere-folyamatok egyes részletei még ma sem ismertek teljesen. A dohányzás a diabeteseseknél is további súlyosbító tényező.

Munkánkat bevezetőnek és figyelemkeltőnek szántuk. További vizsgálatokat tervezünk a témával kapcsolatban nagyobb beteganyagban. Eddigi eredményeinkkel hangsúlyozni szeretnénk a két betegségcsoport szoros kapcsolatát és népegészségügyi jelentőségét.

Irodalom

- ALBRECHT M, BÁNÓCZY J, DINYA E, et al: A szájnyálkahártya betegségek gyakorisága cukorbetegségben. *Fogorv Szle* 1996; 89: 385–394.
- ALBRECHT M: Fog-és szájbetegségek diabetes mellitusban. *Medicina* 2001; 5–71.
- BAYNES JW, THORPE SR: Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective in an old paradigm. *Diabetes* 1999; 48: 1–9.
- BOROS LG, CASCANTE M, LEE W-NP: Metabolic profiling of cell growth and death in cancer: applications in drug discovery. *Drug Discov Today* 2002; 7: 18–26.
- BRENNAN PA, MACKENZIE N, QUINTERO M: Hypoxia-inducible factor 1alpha in oral cancer. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 385–389.
- CHEN HH, CHEN IH, LIAO CT, WEI FC, LEE LY, HUANG SF: Preoperative circulating C-reactive protein levels predict pathological aggressiveness in oral squamous cell carcinoma: a retrospective clinical study. *Clin Otolaryngol* 2011; 36: 147–153.
- FAULDS MH, DAHLMAN-WRIGHT K: Metabolic diseases and cancer risk. *Curr Opin Oncol* 2012; 24: 58–61.
- GOUTZANIS L, VAIRAKTARIS E, YAPIJAKIS C, KAVANTZAS N, NKENKE E, DERKA S, et al: Diabetes may increase risk for oral cancer through the insulin receptor substrate-1 and focal adhesion kinase pathway. *Oral Oncol* 2007; 43: 165–173.
- http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf
- JANCSIK VA, GELENCSEI G, MAASZ G, SCHMIDT J, MOLNAR GA, WITTMANN I, et al: Salivary proteomic analysis of diabetic patients for possible oral squamous cell carcinoma biomarkers. *Pathol Oncol Res* 2014; 20: 591–595.
- KUNKEL M, REICHERT TE, BENZ P: Over expression of Glut-1 and increased metabolism in tumors are associated with poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 1015–1024.
- LORENZI M: Glucose toxicity in the vascular in the vascular complications of diabetes: the cellular perspective. *Diab Metab Rev* 1992; 8: 85–103.
- NEVILLE BW, DAY TA: Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 195–215.
- PANDEY A, FORTE V, ABDALLAH M, ALICKAY A, MAHMUD S, ASAD S, MCFARLANE SI: Diabetes mellitus and the risk of cancer. *Minerva Endocrinol* 2011; 36: 187–209.
- SAINI R, AL MAWERI SA, SAINI D, ISMAIL NM, ISMAIL AR: Oral mucosal lesions in non oral habit diabetic patients and association of diabetes mellitus with oral precancerous lesions. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 89: 320–326.
- SALAHUDEEN AK, KANJI V, RECKELHOFF JF: Pathogenesis of diabetic nephropathy: A radical approach. *Nephrol Dial Transpl* 1997; 12: 664–668.
- SCHMIDT AM, HORI O, CAO R: RAGE – a novel cellular receptor for advanced glycation end products. *Diabetes* 1996; 45: 77–80.
- SUBA ZS, MIHÁLYI SZ, TAKÁCS D, GYULAI-GAÁL SZ: Szájüregi rák: Morbus Hungaricus a 21. században. *Fogorv Szle* 2009; 102: 63–68.
- TSENG KS, LIN C, LIN YS, WENG SF: Risk of Head and Neck Cancer in Patients With Diabetes Mellitus: A Retrospective Cohort Study in Taiwan. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 140: 1–8.
- UJPÁL M, BARABÁS J, KOVALSZKY I, SZABÓ G, NÉMETH Z, GÁBRIS K, et al: A preliminary comparative study of the prognostic implications of type 2 diabetes mellitus for patients with primary gingival carcinoma treated with surgery and radiation therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 452–456.
- UJPÁL M, BARABÁS J, SZABÓ GY, BOGDÁN S, LŐRINCZ Á, SUBA ZS: A 2. típusú diabetes mellitus prognosztikai jelentősége a sebészileg kezelt és irradiált gingiva carcinomás betegekénél. *Fogorv Szle* 2007; 100: 99–102.
- UJPÁL M, MATOS O, BIBOK G, SOMOGYI A, SZABÓ G, SUBA Z: Diabetes and oral tumors in Hungary: epidemiological correlations. *Diabetes Care* 2004; 27: 770–774.

23. UJPÁL M, MATOS O, BIBOK G, SOMOGYI A, SZIGETI K, SZABÓ G, et al: Diabetes mellitus and tumors of the oral cavity – epidemiologic correlations. *Orv Hetil* 2004; 145: 755–759.
24. UJPÁL M, MATOS O, BIBOK GY, SZABÓ GY: A diabetes mellitus előfordulása malignus szájüregi daganatos betegekben. *Orv Hetil* 2002; 143: 2731–2733.
25. VAIRAKTARIS E, SPYRIDONIDOU S, GOUTZANIS L, VYLLIOTIS A, LAZARIS A, DONTA I, et al: Diabetes and oral oncogenesis. *Anticancer Res* 2007; 27: 4185–4193.
26. WU CH, WU TY, LI CC, LUI MT, CHANG KW, KAO SY: Impact of diabetes mellitus on the prognosis of patients with oral squamous cell carcinoma: a retrospective cohort study. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2175–2183.

VÉGH D, BÁNYAI D, UJPÁL M

The change of the incidence of diabetes mellitus in oral cancer patients based on long-term follow-up studies

Our research is focused on the incidence of diabetes mellitus and glucose metabolic disorders among oral cancer patients and the frequency of different oral localizations of cancer. Diabetes mellitus affects 7% of the Hungarian population.

This study uses data spanning 14 years, with 2 datasets of 1998–1999 and 2012–2013, collected first hand by the authors.

These datasets have led us to examine the blood glucose level in 267 patients with histologically confirmed malignant tumours in the oral cavity. Diabetes mellitus was found in 59 of them (22,1%), The blood glucose was elevated in 32 cases (12%). The most frequent tumor locations among the diabetic patients: labial, lingual and gingival tumors gingivae. Comparative epidemiological study demonstrates that in 2012–2013 dataset there was an increased observed percentage of people with diabetes mellitus [17,6% to 22,1%]. The percentage of patients with IFG (impaired fasting glucose) also increased from 9,8% to 12%. Overall the number of patients with glucose metabolic disorders climbed from 27,4% to 34,1%, ($p > 0,05$).

Our intention of this introductory analysis is to emphasize the close connection of these two very important disease groups, and the wider spread of diabetes mellitus.

Keywords: diabetes mellitus, oral carcinoma, locations of oral cancer, risk factors

Debreceni Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Bioanyagtan és Fogpótlástani Tanszék*
 Debreceni Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Arc-, Állcsont és Szájsebészeti Tanszék**
 Debreceni Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Gyermekfogászati és Fogszabályozási Tanszék***

Fogsor alaplemezből kioldódó allergének kötődésének vizsgálata Fourier-Transzformációs Felületi Plazmon Rezonancia (FT-SPR) módszerrel

BAKÓ JÓZSEF^{*}, DR. KELEMEN MÁTÉ^{**}, DR. SZALÓKI MELINDA^{*},
 DR. VITÁLYOS GÉZA^{***}, DR. RADICS TÜNDE^{*}, DR. HEGEDŰS CSABA^{*}

A fogászatban az új anyagrendszerek megjelenésével párhuzamosan egyre nagyobb ütemben növekszik a potenciálisan allergiás tünetek kiváltására alkalmas anyagok köre. Az adott allergénnek rendkívül kis mennyisége is képes allergiás reakció kiváltására, ezért kiemelt jelentősége van ezen antigénként szereplő anyagok (például: formaldehid, metakrilsav, benzoil-peroxid) fehérjékhez való kötődési lehetőségeinek vizsgálatának. Ezen sajátosságok vizsgálatára a Fourier-Transzformációs Felületi Plazmon Rezonancia Spektroszkópia (FT-SPR) jól alkalmazható eljárás. A módszer előnyei közé sorolható a kiemelkedő érzékenység, a jelölés nélküli detektálás képessége, valamint a valós idejű vizsgálatok kivitelezésének lehetősége.

Kísérleteink célja a formaldehid és metakrilsav mint a leggyakoribb fogászati allergének közé tartozó anyagok FT-SPR spektroszkópiás vizsgálata volt, kiemelt hangsúlyt fektetve koncentrációfüggő mérések elemzésére és kiértékelésére.

Méréseinket formaldehid és metakrilsav desztillált vizes hígítási soraival végeztük. Eredményeinkkel igazoltuk, hogy az eljárás elméletileg lehetővé teszi az SPR-chip fölött áramoltatott oldat koncentrációjának akár százalékos nagyságrendű megváltozásának detektálását is. A koncentrációfüggő vizsgálataink során bizonyítottuk, hogy a módszer kvantitatív meghatározásra is alkalmas. Kísérleteink alapján megállapítható az eljárás széleskörű alkalmazhatósága, amely nagyban megkönnyítheti a biomolekuláris kölcsönhatások jövőbeli feltérképezését és megértését.

Kulcsszavak: formaldehid, metakrilsav, allergén, Fourier-Transzformációs Felületi Plazmon Rezonancia Spektroszkópia (FT-SPR)

Bevezetés

A fogászat szakterületén széles körben használt polimer (fogsorok alaplemezei, kompozit tömőanyagok stb.) gyakran váltanak ki allergiás reakciókat a pácienseknél [1, 11]. A fogászatban leggyakrabban alkalmazott polimer a polimetil-metakrilát (PMMA), amely a metakrilsav metilészterének (metil-metakrilát – MMA) polimerje. A monomerek polimerré történő átalakulása azonban nem tökéletes, ezért MMA monomerek maradnak vissza, amelyek a polimerből kioldódhatnak [3, 13, 17]. Az MMA molekulák oxidációjakor formaldehid, hidrolízisekor pedig metakrilsav keletkezik [19]. Ezen molekulák citotoxikusak, emellett fokozott reaktivitásuknak köszönhetően a leggyakoribb fogászati allergének közé tartoznak [8, 9].

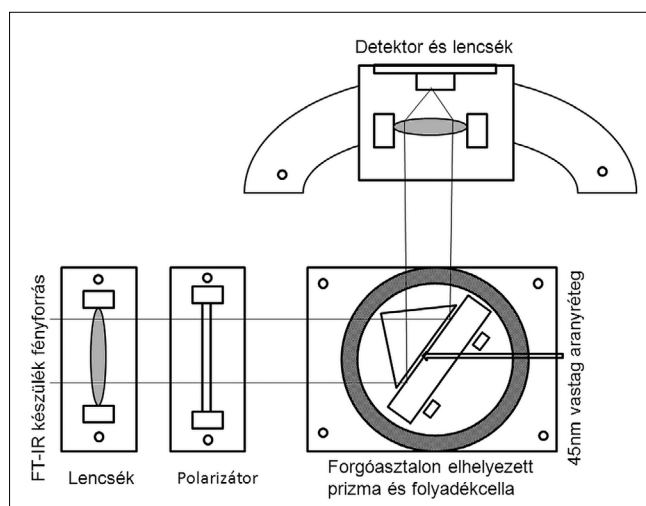
A Felületi Plazmon Rezonancia (SPR) spektroszkópia egy olyan detektálási módszer, amelynek segítségével egy a detektorként használt fémfelszín közvetlen közelében, a különböző kötéseket/kötődéseket kialakulásának hatására bekövetkező törésmutató-változást lehet nagy pontossággal nyomon követni. A módszer alapja

a felületi plazmon rezonanciajelenség, ami egy fém-dielektrikum határfelületen az úgynevezett vezetési elektronok mozgásához kapcsolódó elektronsűrűség-hullámok gerjesztésekor következik be. A mérés elvét az biztosítja, hogy ha egy adott fém felületére valamilyen anyag fizikai vagy kémiai úton kötődik, vagy arról leválik, illetve a fém körüli közeg törésmutatója megváltozik, az az adott fém elektronjainak állapotát megváltoztatja. A bekövetkezett változásokat ezzel a technikával különösen nagy érzékenységgel detektálhatjuk [5, 10, 12].

Hagyományos SPR Spektroszkóppal végzett mérések során a fény hullámhosszát állandó értéken tartva vizsgálják a visszavert fénysugár intenzitását a beesési szög változásának függvényében. Minimális reflektancia a rezonanciaszög esetén tapasztalható, amely maximális SPR-választ vált ki. Az FT-SPR Spektroszkópia lehetővé teszi, hogy az SPR-mérések FT-IR (Fourier-Transzformációs Infravörös Spektroszkópia) platformon, tehát ezen készülékkel egybeépítve kerüljenek kivitelezésre. Ezáltal az FT-IR tulajdonságai – úgymint a nagyfokú érzékenység, a multiplexitás és a változtatható hullámhossz – technikai

előnyt jelentenek a hagyományos SPR szögeltolódás-mérésekkel szemben. FT-SPR vizsgálatok esetén a beesési szöveget fix értéken tartva mérjük a reflektanciát, a fény közeli-infravörös spektrumában. Így kerülnek megállapításra a különböző hullámhossz-tartományokban megjelenő intenzitások, melyekből a kötődések kialakulására vagy bomlására lehet következtetni [6, 7].

A módszer segítségével a biomolekuláris kölcsönhatások kinetikája valós időben nyomon követhető, így a kialakuló vagy felbomló kötések és kötődések azonnal detektálásra kerülnek, azok méréséhez egyéb beavatkozás nem szükséges. Külön előnyös tulajdonság, hogy a molekulák kötődése sem igényel egyéb jelölési feladatot, hanem közvetlenül a kötődés kialakulása biztosítja a mérendő jelet, így az eljárás nagy érzékenysége még a gyenge felületi kölcsönhatások vizsgálatát is lehetővé teszi. Az FT-SPR Spektroszkópiát más bioanalitikai módszerekkel összehasonlítva (PM-RAIRS, QCM-D), alacsony koncentrációk detektá-



1.a) ábra: FT-SPR készülék sematikus ábrázolása (Kretschmann-elrendezés szerint)



1.b) ábra: Thermo Scientific FT-SPR készülék, SPRTM 100 modul (és a Nicolet™ 6700 FT-IR Spektroszkóp)

lására egyértelműen az általunk is használt módszer bizonyult a legnagyobb érzékenységűnek [4]. Az eljárás segítségével különböző biomolekulák speciálisan kezelt biomimetikus felszínhez való kötődését is monitorozhatjuk [2, 15]. Emellett alkalmas specifikus antigén-antitest-kötődések vizsgálatára [16], illetve különböző fehérjék funkcionizált polimerfelszínnel való kölcsönhatásának nyomon követésére is [14, 18].

Jelen kutatásunk célja a formaldehid és a metakrilsav – mint gyakori fogászati allergének – FT-SPR chiphez történő kötődésének vizsgálata, illetve a molekulákkal végzett koncentrációfüggő mérések elemzése és kiértékelése.

Anyag és módszer

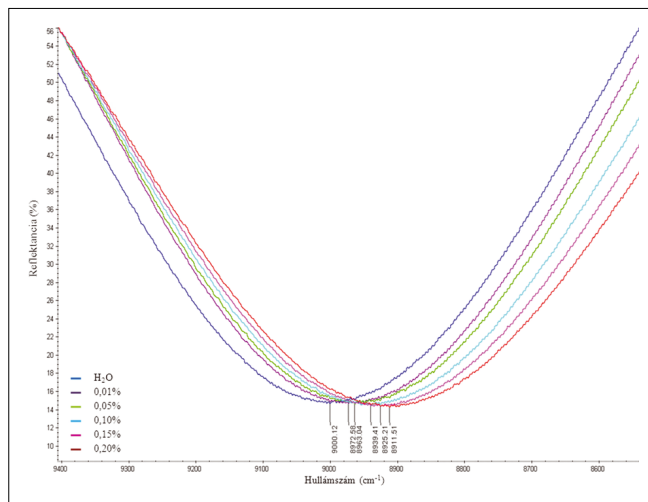
Kísérleteinket formaldehid és metakrilsav hígítási sorokkal végeztük. A Sigma-Aldrich Co. LLC. (St. Louis, MO, USA) által forgalmazott 37%-os töménységű formaldehid, illetve 99%-os töménységű metakrilsav-oldatokból 0,01%-os, 0,05%-os, 0,1%-os, 0,15%-os és 0,2%-os koncentrációjú oldatokat készítettünk, oldószerként desztillált vizet használva. A mérések során a háttér-spektrumokat desztillált víz segítségével vettük fel.

Méréseinket szobahőmérsékleten végeztük a Thermo Electron Corporation által kifejlesztett (Waltham, MA, USA) SPR™ 100 modul használatával, amelyet a Thermo Electron Corporation által gyártott (Waltham, MA, USA) Nicolet™ 6700 FT-IR Spektroszkóppal kapcsoltunk rendszerbe. Fehér fényt kibocsátó wolfram-halogén fényforrást alkalmaztunk kalciumfluorid (CaF₂) fényosztóval. A prizmahoz erősített aranyfilm vastagsága 45 nm volt. A chip felszínéhez egy folyadékcella volt rögzítve; a vizsgált minták szállítása Cole Palmer 110 típusú (EW-74905-04, Holliston, Ma, USA) fecskendő pumpa segítségével történt 0,5 ml/min sebességgel. Az általunk használt elrendezés elvi vázlatát, és maga a berendezés az 1. ábra a.) és b.) részén kerül bemutatásra. A visszavert fénysugarat egy InGaAs detektorra fókuszáltuk. A kapott adatok feldolgozásához a Thermo Fisher Scientific Inc. (Waltham, MA, USA) által kifejlesztett OMNIC™ szoftvercsomagot használtuk.

Minden egyes görbe 16 interferogram átlagolásának eredménye 8 cm⁻¹-es felbontás mellett, az adatpontok távolsága 0,964 cm⁻¹. Mindkét hígítási sorral végzett mérés során meghatároztuk a különböző töménységű oldatok egyéni spektrumait. Az egyéni spektrumok alapján meghatározott rezonanciahullámhossz-értékek segítségével az adott anyaghoz tartozó kalibrációs egyenes meghatározására került sor.

Eredmények

A 2. ábrán láthatók a formaldehid-oldatok FT-SPR egyéni spektrumai közös diagramon feltüntetve. Az egyes görbék balról jobbra haladva: desztillált víz,



2. ábra: Különböző koncentrációjú formaldehid-oldatok FT-SPR spektrumai

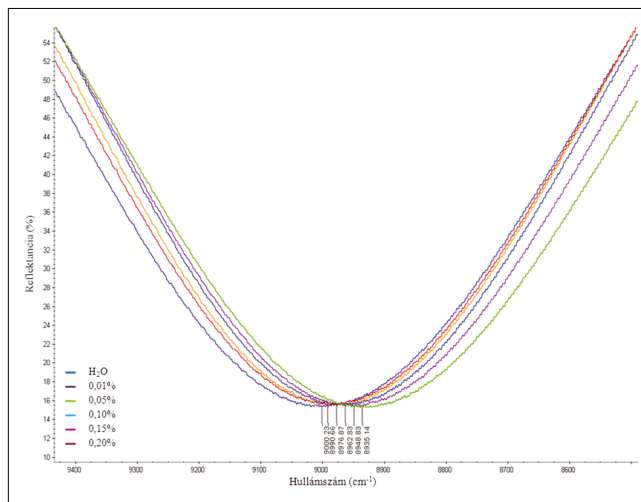
0,01%, 0,05%, 0,1%, 0,15%, 0,2%-os formaldehid-oldat. Az adatok az ábrán színskála segítségével is fel vannak tüntetve.

Minden egyes görbén megkereshető az a hullámszám-érték, amelyhez minimális reflektancia-érték (nagyságrendileg 15%) párosul. Ezen adatok a különböző oldatok esetén mérhető rezonanciahullámhossz-értékek. Az ábrákon is feltüntetett értékek a desztillált víztől a 0,2%-os töménységű formaldehid-oldat felé haladva: 9000,12 cm^{-1} , 8972,58 cm^{-1} , 8963,04 cm^{-1} , 8939,41 cm^{-1} , 8925,21 cm^{-1} , 8911,51 cm^{-1} .

A metakrilsav-oldat hígítási sorral végzett kísérletek az előző fejezetben leírtakhoz hasonlóan kerültek kivitelezésre. A 3. ábrán láthatók az oldatok egyéni FT-SPR spektrumai, az egyes görbék balról jobbra haladva: desztillált víz, 0,01%, 0,05%, 0,1%, 0,15% és 0,2%-os metakrilsav-oldat. A különböző elegyek esetében az adatok könnyebb beazonosíthatóságát az ábrán színskála is segíti.

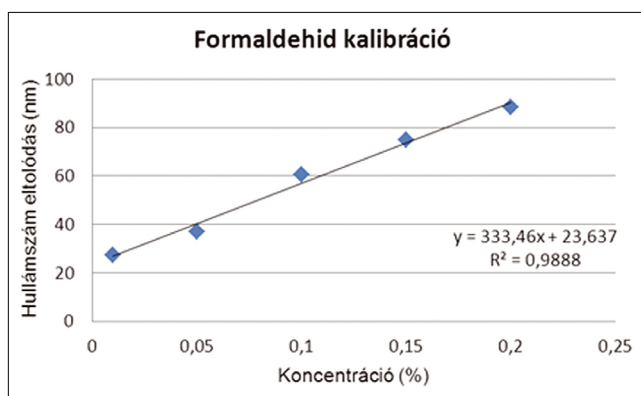
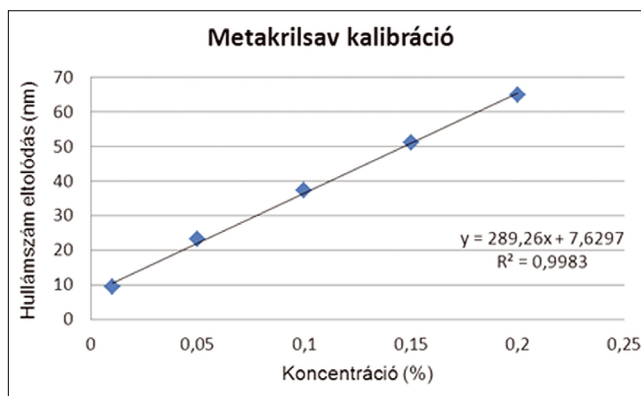
Ebben az esetben is megkereshető mindegyik görbén az a hullámszám-érték, amelyhez a már említett minimális visszaverő-képesség (metakrilsavval végzett mérések esetén körülbelül 16%) társul, ez az érték adja meg az adott koncentrációjú oldathoz tartozó rezonancia-hullámszámot. Az ábráról is leolvasható értékek desztillált víztől az egyre növekvő töménységű metakrilsav-oldatok felé haladva: 8990,66 cm^{-1} , 8976,87 cm^{-1} , 8962,83 cm^{-1} , 8948,83 cm^{-1} , 8935,14 cm^{-1} .

Mindkét hígítási sor esetében kiszámolható, hogy egy meghatározott koncentrációjú oldat áramoltatása milyen mértékben változtatja meg a rezonancia-hullámszámot a tiszta oldószernel mért értékhez képest. A különböző töménységű formaldehid-oldatoknál kalkulált változások egész értékekre kerekítve: 0,01%-os oldat esetén 27 cm^{-1} , 0,05%-os oldat esetén 37 cm^{-1} , 0,1%-os oldat esetén 61 cm^{-1} , 0,15%-os oldat esetén 75 cm^{-1} , 0,2%-os oldat esetén 88 cm^{-1} . Hasonlóképpen a metakrilsav hígítási



3. ábra: Különböző koncentrációjú metakrilsav-oldatok FT-SPR spektrumai

sor esetében számított eltolódások egész értékekre kerekítve: 0,01%-os oldat esetén 9 cm^{-1} , 0,05%-os oldat esetén 23 cm^{-1} , 0,1%-os oldat esetén 37 cm^{-1} , 0,15%-os oldat esetén 51 cm^{-1} , 0,2%-os oldat esetén 65 cm^{-1} . Minden egyes változás negatív irányba következett be, tehát valamennyi oldat esetében alacsonyabb rezonan-



4. ábra: Formaldehid- és metakrilsav-oldatok kalibrációs egyenesének meghatározása FT-SPR módszer segítségével

ciahullámhossz-értéket kaptunk az oldószerrel mért eredményhez képest. Az adatok alapján megállapítható, hogy minél töményebb oldatot áramoltatunk az aranyfilm fölött, annál nagyobb mértékben csökken a rezonancia-hullámszám. A bevezetőben leírtak alapján a törésmutató egyre nagyobb változása pedig egyre kifejezettebb változásokat idéz elő a fém külső elektronjainak állapotában, amelyet a rezonancia-hullámszám egyre jelentősebb eltolódásán keresztül detektálhatunk.

Megfigyelhető továbbá, hogy az általunk vizsgált anyagok esetében az adott oldatok rezonancia-hullámszám-változása lineáris arányosságban van a folyadékcellába kerülő oldat töménységével. Ez a megállapítás lehetővé teszi, hogy egy adott mintában lévő molekulát kvantitatív módon is kimutassunk. A kapott értékekből kalibrációs egyenes meghatározására nyílik lehetőségünk, amely alapján ismeretlen töménységű oldat koncentrációja egyszerűen kiszámolható. A kalibrációs egyenesek, valamint a pontok egyenes körüli szórása formaldehid, illetve metakrilsav-oldatok esetén a 4. ábrán láthatók.

Megbeszélés

Az FT-SPR mérési módszer specifikus kémiai kötések vizsgálatát is lehetővé teszi. Ezt kihasználva kétmolekulás receptor-ligandum vagy antigén-antitest kölcsönhatások reakciókinetikájának feltérképezése is lehetővé válik. Mindamellet, hogy néhány anyag közvetlenül kötődik az aranyfelszínhez, specifikus kötések vizsgálatához a legtöbb esetben az SPR-chip felületi módosítása szükséges. A felszíni rétegek kialakítása ugyanis könnyebben ellenőrizhető azáltal, hogy az aranyréteget először egy monomolekuláris réteggel borítjuk be, amely megfelelő funkció csoportokat biztosít a további kapcsolatok kialakításához. A legnépszerűbb szemlélet szerint először egy alkán-tiol komponensen keresztül úgynevezett „önszerveződő monoréteges struktúra” (self-assembled monolayer, SAM) kerül kialakításra: a tiolcsoport kötést létesít az aranyfelszínnel, míg a molekula másik végén lévő funkció csoport lehetőséget biztosít további anyagok kapcsolódásához. Az alkán-tiolok különböző funkció csoportokkal rendelkezhetnek, mint például amin- vagy karboxilcsoport. A SAM-ek tovább módosíthatók bifunkcionális kapcsoló molekulákkal, hogy különböző funkció molekulákkal fedett felületet képezzenek. A kialakított funkció csoportok kémiaiag köthető (immobilizálható) a specifikus kölcsönhatás egyik komponense, míg a másik oldat formájában áramoltatható a módosított felület felett. Amennyiben a két komponens stabil komplexet képez egymással, akkor a felületen a tömegkoncentráció – ezáltal a törésmutató – megnövekszik, és ez a változás jól detektálható [16, 18].

Az általunk vizsgált modellrendszer még nem az in vivo helyzetet szimulálja, hanem az említett fogászati allergének kötődését, vizsgálhatóságát kívánta tanulmá-

nyozni, ezért biológiai minták (például fehérjék) kötődési sajátosságainak meghatározására még nem alkalmas. Megfelelő chip kialakításával, az előző bekezdésben említett felületkezelés segítségével azonban specifikus kölcsönhatások vizsgálatára, így biológiai minták allergéntartalmának közvetlen meghatározására, allergének azonosítására, illetve allergiás reakciók részlépéseinek felderítésére is alkalmassá válhat. Napjainkban az ipar fejlődése számos különböző kémiaiag módosított – például karboximetil, polikarboxilát vagy tetraetilén-glikol felszínnel rendelkező – SPR-chipek használatát is lehetővé teszi. Ezáltal a vizsgált fogászati allergénekre – formaldehidre vagy akár metakrilsavra – specifikus vizsgálatok is lehetővé válhatnak, amelyek a jövőbeli kutatásaink elsődleges céljait képezik. Természetszerűleg az FT-SPR módszer specifikus szükségleteit figyelembe véve, a gyakorlati beavatkozások helyszínénél szolgáló rendelőkben az elterjedésére kevésbé lehet számítani. Nagy érzékenysége és flexibilis vizsgálati lehetőségeinek figyelembevételével viszont az allergia különböző részfolyamatainak felderítésében, illetve megfelelő módszerek kidolgozását követően akár az allergiás páciensek szűrésében is szerepe lehet. Egy előre meghatározott protokoll szerint gyűjtött/kezelt, például nyálmintát alapul véve, lehetőség nyílik egy a szervezetre nézve plusz terhelést nem jelentő vizsgálati típus kialakítására, melyet egy jól felszerelt diagnosztikai központban már könnyen, a meglévő módszerek mellett alkalmazhatnak. Mindemellet természetesen a mai modern készülékek és irányvonalak figyelembevételével akár az is elképzelhető, hogy a módszer érzékenységét, egy kisméretű, hordozható készülékbe történő integrálás útján használják ki. Ezáltal akár helyben megvalósítható mérések és vizsgálatok is kivitelezhetővé válhatnak, melyet megfelelő körülmények között akár helyben értékelni lehet, vagy a mért értékeket, az egyre szélesebb körű informatikai hálózatok terjedésével könnyedén szakértői elemzésre lehet továbbítani.

A vizsgálatok alapjául szolgálhat, hogy az általunk bemutatott eredmények alapján, 0,1%-os koncentráció-változását formaldehid-oldat esetén 61 cm^{-1} -es, metakrilsav oldat esetén 37 cm^{-1} -es változást idéz elő a rezonancia-hullámszámában. Figyelembe véve a tényt, hogy az FT-SPR spektroszkóp elméleti hullámszám-pontosága $0,01\text{ cm}^{-1}$, a készülék képes lehet egy adott vegyület akár százszázalékos nagyságrendű koncentráció változását is detektálni. Ez a tulajdonság lehetővé teszi egy adott oldatban lévő molekula kiemelkedő érzékenységgel kvalitatív meghatározását.

A módszer elvi alapjai megegyeznek a tradicionális SPR-technika elvi alapjaival, így a hagyományos SPR spektroszkópiában felmerülő nehézségek az általunk vizsgált eljárásnál is nehézséget jelentenek. A technikával kapcsolatban felmerülő nehézségek többek között: i) az SPR-jelenség vizsgálatára alkalmas, detektorként alkalmazható fémek limitált száma; ii) a törésmutató-érték hőmérséklet-függése; iii) a nem specifikus interakciók hatására is kialakuló SPR-válasz. A mérési kö-

rülmények pontos meghatározásával és a megfelelően gondos minta-előkészítéssel azonban minimalizálni lehet azokat a tényezőket, amelyek a vizsgálati szándéktól eltérően befolyásolják a kísérleti eredményeket.

Köszönetnyilvánítás

Bakó József publikációt megalapozó kutatása a TÁMOP-4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 azonosító számú Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése országos program című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg. A kutatócsoport többi tagjának munkája és infrastruktúrája a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0036 projekt támogatásával valósult meg.

Irodalom

- AHLGREN C, AXÉLL T, MÖLLER H, ISAKSSON M, LIEDHOLM R, BRUZE M: Contact allergies to potential allergens in patients with oral lichen lesions. *Clin Oral Investig.* 2014; 18(1): 227–237.
- BAKÓ J, KELEMEN M, HEGEDUS Cs: Analysis of benzoyl-peroxide and formaldehyde as dental allergens by FT-SPR method. *IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng.* 47 012001 DOI 10.1088/1757-899X/47/1/012001.
- BETTENCOURT AF, NEVES CB, DE ALMEIDA MS, PINHEIRO LM, OLIVEIRA SA, LOPES LP, CASTRO MF: Biodegradation of acrylic based resins: A review. *Dent Mater.* 2010; 26(5): 171–180.
- BOUJDAY S, MÉTHIVIER C, BECCARD B, PRADIER C-M: Innovative surface characterization techniques applied to immunosensor elaboration and test: Comparing the efficiency of Fourier transform–surface plasmon resonance, quartz crystal microbalance with dissipation measurements, and polarization modulation–reflection absorption infrared spectroscopy. *Anal Biochem.* 2009; 387(2): 194–201.
- BROCKMAN JM, NELSON BP, CORN RM: Surface plasmon resonance imaging measurements of ultrathin organic films. *Annu Rev Phys Chem.* 2000; 51: 41–63.
- CORN RM, WEIBEL SC: Fourier Transform Surface Plasmon Resonance. *Mid-infrared External Reflection Spectroscopy* 2002; 1057–1064.
- FRUTOS AG, WEIBEL SC, CORN RM: Near-Infrared Surface Plasmon Resonance Measurements of Ultrathin Films. 2. Fourier Transform SPR Spectroscopy. *Anal. Chem.* 1999; 71: 3935–3940.
- HASHIMOTO K-I, NAGANUMA K, YAMASHITA Y, IKEBE T, OZEKI S: A case of mucositis due to the allergy to self-curing resin. *Oral Science International*, 2014; 11(1): 37–39.
- KURATA S, MORISHITA K, KAWASE T, UMEMOTO K: Cytotoxic effects of acrylic acid, methacrylic acid, their corresponding saturated carboxylic acids, HEMA, and hydroquinone on fibroblasts derived from human pulp. *Dent Mater J.* 2012; 31(2): 219–225.
- LIEDBERG B, NYLANDER C, LUNDSTRÖM I: Biosensing with surface plasmon resonance—how it all started. *Biosens Bioelectron.* 1995; 10(8): I–IX.
- LYAPINA M, DENCHEVA M, KRASTEVA A, TZEKOVA M, KISSELOVA-YANEVA A: Concomitant contact allergy to formaldehyde and methacrylic monomers in students of dental medicine and dental patients. *Int J Occup Med Environ Health.* 2014; 27(5): 797–807.
- PFEIFER, P, ALDINGER, U, SCHWOTZER, G, DIEKMANN, S, STEINRÜCKE, P: Real time sensing of specific molecular binding using surface plasmon resonance spectroscopy Sensors and Actuators B. *Chemical.* 1999; 54(1): 166–175.
- SOFOU A, TSOUPIS I, EMMANOULI J, KARAYANNIS M: HPLC determination of residual monomers released from heat-cured acrylic resins. *Anal Bioanal Chem.* 2005; 381(7): 1336–1346.
- SZALOKI M, VITALYOS G, HARSFALVI J, HEGEDUS Cs: Binding of leachable components of polymethyl methacrylate (PMMA) and peptide on modified SPR chip. *IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng.* 47 012002 DOI 10.1088/1757-899X/47/1/012002.
- TAN GK, DINNES DL, BUTLER LN, COOPER-WHITE JJ: Interactions between meniscal cells and a self assembled biomimetic surface composed of hyaluronic acid, chitosan and meniscal extracellular matrix molecules. *Biomaterials.* 2010; 31(23): 6104–6118.
- THÉBAULT P, BOUJDAY S, SÉNÉCHAL H, PRADIER CM: Investigation of an allergen adsorption on amine- and acid-terminated thiol layers: influence on their affinity to specific antibodies. *J Phys Chem B.* 2010; 114(32): 10612–10619.
- VALLITTU PK, MIETTINEN V, ALAKUIJALA P: Residual monomer content and its release into water from denture base materials. *Dent Mater.* 1995; 11(6): 338–342.
- WEI J, YAN L, HU X, CHEN X, HUANG Y, JING X: Non-specific and specific interactions on functionalized polymer surface studied by FT-SPR. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2011; 83(2): 220–228.
- YAP AU, LEE HK, SABAPATHY R: Release of methacrylic acid from dental composites. *Dent Mater.* 2000; 16(3): 172–179.

BAKÓ J, KELEMEN M, SZALÓKI M, VITÁLYOS G, RADICS T, HEGEDŰS C

Analysis of the binding properties of leachable components of base plate by Fourier-Transform Surface Plasmon Resonance (FT-SPR) method

In parallel with the emergence of new dental materials the number of allergic diseases is continuously increasing. Extremely small quantities of the allergens are capable to inducing an allergic reaction. Therefore it is particularly important to examine these materials as antigens and investigate their binding properties to proteins (e.g. formaldehyde, methacrylic acid, benzoyl-peroxide...). The Fourier Transform Surface Plasmon Resonance Spectroscopy (FT-SPR) is a suitable examination method for this type of procedure. FT-SPR measurement is performed at a fixed angle of incident light, and reflectivity is measured over a range of wavelength in the near infrared. The advantages of this method are the outstanding sensitivity, the label-free detection capability and the possibility of the real-time testing procedure.

Formaldehyde and methacrylic acid are among the most common dental allergens. In our study we examined these molecules by FT-SPR spectroscopy. The aim of this work was to investigate the suitability of this method to the detection of these materials, with special focuses on the analysis and evaluation concentration-dependent measurements.

Different concentrations (0,01%–0,2%) of formaldehyde and methacrylic acid solutions were measured. The individual spectra were measured for all of the solutions, and calibration curves were calculated for the materials for the possibility of the determination of an unknown concentration. The results confirmed that the method is theoretically capable to detect hundred-thousandths scale concentration-changes in the solution flowing above the SPR-chip. The concentration-dependent studies had proved that the method capable to measure directly these materials and can provide appropriate calibration for quantitative determination. These experiments show the broad applicability of the FT-SPR method, which can greatly facilitate the mapping and understanding of biomolecular interactions in the future.

Keywords: formaldehyde, methacrylic acid, allergens, Fourier Transform Surface Plasmon Resonance Spectroscopy (FT-SPR)



FOGPÓTLÁSTANI NAPOK

Pécs, 2015. szeptember 24–26.

**Magyar Fogorvosok Egyesületének Fogpótlástani Társasága
XXI. kongresszus és továbbképző tanfolyam**

**Az érem két oldala: Aktuális témakörök a fogpótlásban
a fogorvos és a fogtechnikus szemszögéből**

*Továbbképző tanfolyam fogorvosok és fogtechnikusok számára
2015. szeptember 24.*

Implantációs és digitális fogpótlásban a 21. században

*A Magyar Fogorvosok Egyesületének
Fogpótlástani Társaságának XXI. kongresszusa
2015. szeptember 25.*

A fogpótlásban korszerű anyagai és technikái

*Továbbképző tanfolyam fogorvosok számára
2015. szeptember 26.*

*Prof. Dr. Hegedűs Csaba, elnök
MFE Fogpótlástani Társasága*

WWW.PCONGRESS.HU

Részletes tájékoztató és jelentkezési lap a Társaság honlapjáról: <http://dental.med.unideb.hu/mft/fel.html>
és a www.pcongress.hu honlapról (Tel./Fax: +36 72 327 572, e-mail: erika.kulcsar@pcongress.hu)

Semmelweis Egyetem Fogpótlástani Klinika, Fogorvostudományi Kar*
Semmelweis Egyetem Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet, Általános Orvostudományi Kar**

A nyelv nyálkahártya és mirigyek innervációjának változása korai és késői kísérletes diabetes mellitusban

DR. KISPÉLYI BARBARA*, DR. ALTDORFER KÁROLY**, DR. FEHÉR ERZSÉBET**

A nyelv nyálkahártya és mirigyek innervációjának változása korai és késői kísérletes diabetes mellitusban. Különböző szervekben egyes neuropeptideket tartalmazó idegrostok és immunkompetens sejtek mennyisége megváltozik diabetes mellitusban (DM). Jelen munkánkban kísérletes DM során a nyelv nyálkahártyájában és annak mirigyjeiben lévő idegelemek változásait vizsgáltuk immunhisztokémiai módszerrel. Két héttel a DM kialakulása után minden általunk vizsgált neuropeptid tartalmú idegrost mennyisége szignifikánsan megemelkedett mind a nyálkahártyában, mind a mucinózus és szerózus mirigyekben. Az immunkompetens gyulladásosejtek (limfocita, plazmasejt és hízósejt) száma is szignifikánsan megnőtt. Ezen sejtek egy része szintén pozitív reakciót mutatott P anyagra és neuropeptid Y-ra. Egyes esetben a P-anyag pozitív idegrostok nagyon közeli kapcsolatban figyelhetők meg a P immunreaktív immunsejtek mellett. Négy héttel a DM kezelés után az immunjelzett idegrostok mennyisége lecsökkent a kététes kezeléshez képest, de a peripherin jelzett idegrostok mennyisége még így is magasabb, mint a kontroll állatban. Az immunsejtek és idegrostok közeli kapcsolata jelentős szerepet játszhat a nyelv nyálkahártya és mirigyek működésének, homeosztázisának fenntartásában, a gyulladás kialakulásában és eliminálásában.

Kulcsszavak: P anyag, Neuropeptid Y, nyelv nyálkahártya, neuroimmunomoduláció

A diabetes mellitus (DM) kóros anyagcserével és hiperglikémiával járó szindróma, a világ lakosságának szignifikáns részét érinti. A legutóbbi epidemiológiai vizsgálatok kimutatták, hogy 2011-ben a világon több mint 360 millió ember szenved DM-ben, és ez a szám az előrejelzések alapján 2030-ra elérheti az 532 milliót is [10]. A betegség hosszan tartó fennállása számos olyan tünettel jár (például hiperglikémia, retinopátia, nefropátia), ami megváltoztatja az életminőséget. Az erős fájdalom miatt különösen kellemetlen a cukorbeteg neuropátiájának szerepe. Diabeteses betegek gondozása során a gyakorló orvosok gyakran találkoznak különböző fog- és szájpánaszokkal. Az utóbbi évek statisztikai vizsgálatai megállapították, hogy a diabetes mellitusszal összefüggésben számos szájbetegség gyakrabban fordul elő: glossitis [2, 42], paradontitis, szájégés és az ízlelés zavara, leukoplakia, lichen oris planus és tumorok [29, 34, 41], valamint megemelkedik a szájüregi gombás fertőzések száma is [4]. Az objektív tünetek közül gyakori a diffúz eritéma, különösen a nyelven [43]. A nyelv megnagyobbodott, sok esetben fehéresen bevont, *Candida albicans* fertőzés jeleként. A diabeteses betegek szájüregi tumorának lokalizációját vizsgálva kimutatták, hogy a nyelvdaganatban (19,6%) és ajakdaganatban (23,2%) szenvedő betegek száma a legmagasabb [40]. Albrecht és munkatársai [2] szerint a legtöbb leukoplakiás eset a diabeteses anyagcsere-

zavar manifesztálódását követő második évben, gyakrabban az inzulinnal kezelt cukorbetegekben figyelhető meg. Az akut hiperglikémia következtében csökken a nyálban lévő mucin- és glükózkoncentráció, károsodik az antibakteriális anyagok mennyisége. Nagy számú beteganyagon kimutatták, hogy a malignus tumorok kialakulása szignifikánsan nagyobb a dohányzó cukros betegeknél [4]. Számos vizsgálat foglalkozik a diabeteses gyulladásban és a sebgyógyulásban betöltött szerepével is [14, 32].

Az idegrendszer patológiás körülmények között nemcsak a gyulladás kezdeményezésében és fenntartásában játszik szerepet, hanem annak csökkentésében és eliminálásában is. A neuropeptideknek különösen nagy szerepet tulajdonítanak ebben a folyamatban. Az idegrendszer és immunrendszer mindkét irányú kapcsolatában különböző anyagok vesznek részt: neurotranszmitterek, neuropeptidek és citokinek. Gyulladás hatására ezen anyagok mindkét rendszer sejtjeiből (ideg-, immunsejtek) felszabadulhatnak és befolyásolják a gyulladást. Az immunrendszer szabályozásában legjelentősebb az érző idegrostokból felszabaduló Substance P (SP), calcitonin gene-related peptid (CGRP), valamint a lokális idegelemekből felszabaduló vasoaktív intesztinalis peptid (VIP) és a neuropeptid Y (NPY). Gyulladás hatására ezen neuropeptidek mennyisége megemelkedik, és hatásukra fokozódik a gyulladáso-

sejtek számának növekedése, különösen a hízósejteké, így hatásukra fokozódik az erek permeabilitása is [26]. Kísérletes DM-vizsgálatok is alátámasztották, hogy a korai streptozotocin DM (StDM) hatására a gyulladásosejtek és az idegrostok száma megemelkedik [5, 11, 16], míg 14 nappal a kezelés után csökken a gyulladás és a plazma-extravazáció, és degenerált idegrostok jelennek meg a különböző szervekben [27, 28, 31]. Számos vizsgálat foglalkozik a szájüregi képletek vérellátásának változásával DM-ben [20, 30]. Ugyanakkor csak nagyon kevés közlemény foglalkozik a nyelv nyálkahártya és nyálmirigyek idegelemeinek és immunsejtjeinek kvantitatív elemzésével.

Az előző vizsgálataink megállapították, hogy egyes neuropeptideket (SP, NPY) tartalmazó idegrostok és immunkompetens sejtek mennyisége szignifikánsan megemelkedett DM-ben az izlelőbimbókban. Arra a kérdésre azonban nem kaptunk egyértelmű választ, hogy ez a változás az összes idegrostra vonatkozik-e. Továbbá nem vizsgáltuk a nyelvben lévő mirigyek beidegzésének változását. Ezért ezen munkánkban a korábban használt primér szérumok mellett peripherin (PER) antitesttel is vizsgáltuk a nyelv nyálkahártya és mirigyek innervációját. A peripherin a perifériás idegrendszerben lévő axonok neurofilamentumainak alegysége [44] és olyan panneurális (összes idegrost) jelző, amely az állati és humán perifériás idegek kimutatására alkalmas [19].

Anyag és módszer

Az idegelemek vizsgálatára kísérleteinket 30 darab, 120–150 g testsúlyú, him albínó Wistar patkányon végeztük. Az állatkísérletek megfelelnek a „Revised Guide for the Care and Use of Laboratory Animals”-nek (ILAR 1996) és a Magyar Állatvédő Törvénynek (1998, Magyarország), valamint a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottsága is engedélyezte ezeket. A diabetes mellitus kiváltásához az állat farki vénájába egyszer 65 mg/testtömeg kg Streptozotocint (Zanosar, Upjohn Company, Kalamazoo MI 49001, USA) adtunk. A kontroll állatok 0,25 ml fizioiogiás só oldatot kaptak. A DM kialakulását a testtömeg csökkenésből, polyureából és glukózureából állapítottuk meg. A farki vénából vett vércukorszint >16 mmol/l esetén az állatot cukorbetegnek nyilvánítottuk. A kontroll állatok (10 db) ugyanolyan súlyúak voltak, mint a vizsgálat kezdetén a diabeteses csoport. A streptozotocin hatását 2 és 4 hét után vizsgáltuk. 2 (10 db) és 4 (10 db) héttel a kezelés után az állatokat véglegesen elaltattuk és perfundáltuk. Kivettük a nyelvgyököt, majd fagyasztó mikrotómmal metszeteket készítettünk.

A kivett mintákat fixáltuk, majd a primer szérummal való inkubálás után avidin-biotin-komplex segítségével peroxidáz reakciót végeztünk. Primer szérumok: a korábban használt SP, VIP, NPY, CGRP, tumor nekrozis faktor α (TNF- α), nukleár faktor κ B (NF- κ B) mellett az összes idegrost kimutatására egér monoklonális peri-

pherin antitestet is használtunk (5 db) (Novo Castra, katalógus szám: P21935). Az anyagok egy részéből elektronmikroszkópos metszeteket is készítettünk, ahol az idegrostokat és az immunkompetens sejteket analizáltuk, valamint vizsgáltuk azok morfológiai kapcsolatait.

A jelzett idegrostok kimutatására avidin-biotin-peroxidáz (Vectastain ABC, Vector Laboratories, Peterborough, UK) technikát (1 órára), valamint diamino-benzidint (DAB Vector, 0,025%, 3,3-diamino-benzidin, 0,0015% H₂O₂, 0,05 M Tris-HCl puffer, pH = 7,5) alkalmaztunk 8-10 percre. Nikkellel intenzifikáltunk, majd a végén a metszeteket a zselatinózott tárgylemezre térítve Depex-szel fedtük le.

A hízósejtek vizualizálásához a 0,1%-os toluidinkék festéket (Sigma) vagy hisztaminellenes primer antiszérumot használtunk.

A fénymikroszkópos metszeteken megszámláltuk a különböző immunjelzett képleteket, majd statisztikailag értékeltük. Az immunreaktív (IR) idegrostokat 15–2000 μ m² szövet területen számláltuk meg és a kapott eredményeket egységnyi területre (100 μ m²) vonatkoztattuk. A számoláshoz az egész metszetet vizsgáltuk fénymikroszkóppal 40 szerez nagyításban. Minden egyes vizsgált anyagból kb. 15–25 fényképet készítettünk, majd digitalizáltuk és számítógépes szoftverrel (IMAN (béta) 2,0 MFA, Budapest, Hungary) analizáltuk.

Statisztikai módszer

Az eredmények statisztikai értékeléséhez két minta esetén a Student-féle kétmintás t-próbát, több minta összehasonlítása esetén a variancia analízist (ANOVA) használtuk post hoc Bonferroni és páratlan Student-féle kétmintás t-próba összehasonlításokkal. A $p < 0,05$ esetén az eredményt szignifikánsnak tekintettük.

Eredmények

Az IR idegrostok a patkány nyelvgyök minden rétegében megtalálhatók különböző mennyiségben. Néhány IR rost a mucinózus és a szerózus mirigyvéggkamrák (Weber mirigy) körül is láthatók (1., 2., 3. ábrák). Az IR idegrostok főleg a hámban és a hám alatt található (4., 5., 6. ábrák). Nagyon kevés hízósejt található ezen metszetekben, és hízósejt és IR idegrost kapcsolatot (3 μ m-en belül) szintén ritkán tudtuk megfigyelni.

Diabetes mellitusban az IR idegrostok mennyisége megváltozott a kontrollhoz képest a nyelvgyökben. Két héttel a diabetes mellitus kialakulása után az IR idegrostok száma szignifikánsan megemelkedett. Nagyon sűrű SP és PER IR idegrost-hálózatot találtunk a papilla vallatae subepithelialis területén és magában a hámban is (5. ábra). Egyes metszetben az IR idegsejtek száma is megemelkedett. A mucinózus mirigyvéggkamrák körül is emelkedett az IR idegrostok mennyisége (2. ábra).

Azonban négyhetes diabetes esetén minden általunk

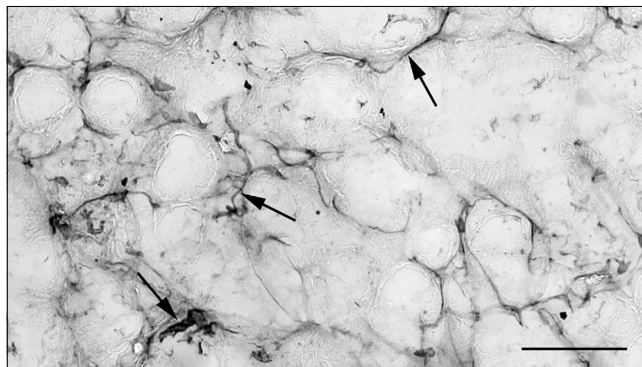
vizsgált IR idegrost száma csökkent a nyelv összterületén, mennyiségük hasonló a kontroll állatokhoz viszonyítva. A SP és NPY IR idegrostok mennyisége még kevesebb, mint a kontroll nyelvben. A PER pozitív idegrostok mennyiségének változását mutatja a diagram a nyelv nyálkahártyájában és annak mirigyeiben (7. ábra). A változás hasonlóan szignifikáns, mint a korábban vizsgált SP és NPY IR idegrostok változása. A SP, NPY és TH IR idegrostok vastagsága láthatóan megnövekedett.

Streptozotocinnal való kezelés után a nyelv lamina propria területe diffúzan infiltrálódott gyulladásos sejtekkel (limfociták, plazmasejtek és hízósejtek). Toluidinkékkel való festés kimutatta, hogy a nyelvgyök minden rétegében található hízósejtek. A gyulladás területén az immunkompetens sejtszám-emelkedés mellett néhány sejt immunreaktivitást is mutatott SP-re és NPY-ra (5. ábra). A sejtek egy része kicsi, kerek 6–10 mm nagyságú sejt (limfociták), más része nagy, ovális, 15–20 mm nagyságú (plazmasejtek valamint hízósejtek) sejt. Kéthetes diabeteses állatoknál a hízósejtek száma szignifikánsan megnövekedett ($p < 0,05$) a nyelv összterületét figyelembe véve. Legnagyobb mennyiségük azonban közvetlenül a hám alatt a lamina propriában figyelhető meg, ezen belül is főleg az erek körül. Az IR idegrostok és a hízósejtek közötti kapcsolatok mennyisége szignifikánsan megemelkedett, különösen a SP pozitív idegrost–hízósejt kapcsolata, ahol a növekedés még szignifikánsabb ($p < 0,01$) volt (8. ábra).

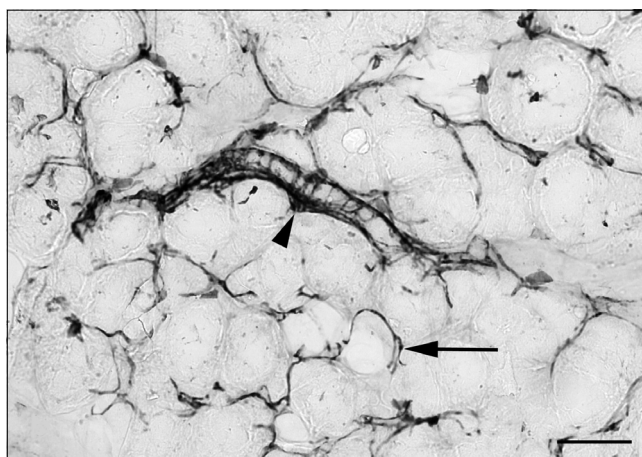
Megbeszélés

Hosszan tartó hiperglikémia hatására károsodik a szájüreg nyálkahártyája és csökken a betegek nyáltermelése. Gyakran a nyál összetételében is változás alakul ki, következményként különböző szájüregi fertőzések léphetnek fel és csökken az ízézés is [6, 29].

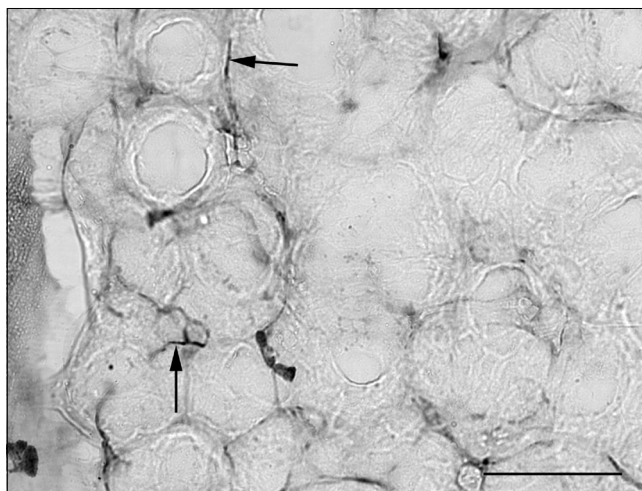
A neuropeptid tartalmú idegrostok mennyisége és lokalizációja megváltozik diabetes hatására, melyet számos szerző különböző szövetben és speciesben demonstrált, beleértve a gasztrointesztinális traktust, bőrt, ereket, a központi és a perifériás idegrendszert. A leírt elváltozások a peptid tartalmú idegrostok mennyiségére vonatkozóan eltérőek [23, 24, 27]. Az adott szövet beidegzésétől és funkciók sajátosságaitól függően a neuropeptidek szintje és az IR idegrostok mennyisége növekedett, csökkent vagy nem változott [1, 39, 42]. A korai kísérletes DM-ben a gyulladásos folyamatok hatására a SP és NPY IR idegrostok száma megemelkedik, míg hosszan tartó betegség hatására szignifikánsan csökken a nyelv minden rétegében [5, 25], hasonlóan változik a PER IR idegrostok mennyisége is. A bőr beidegzésében résztvevő CGRP és protein gene product (PGP 9,5) IR idegrostok száma hosszan tartó betegség hatására szignifikánsan csökkent [9]. A nyálmirigyek beidegzésében bekövetkezett változások hatással vannak a nyáltermelésre. SP növeli a nyál-



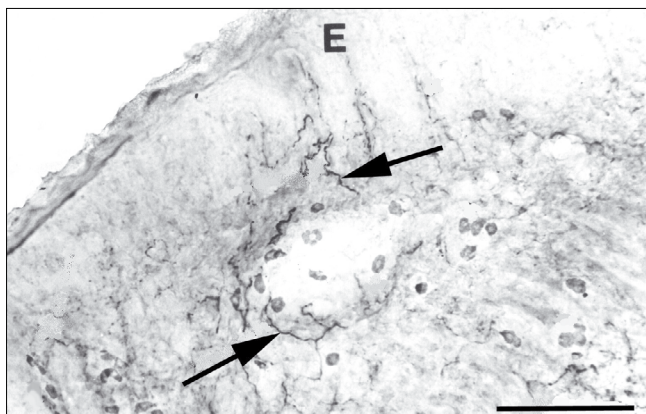
1. ábra: Glandula radialis linguae kontroll állatból. Nyílak jelzik a VIP tartalmú idegrostokat a mirigyállományban. Lépték = 100 μ m



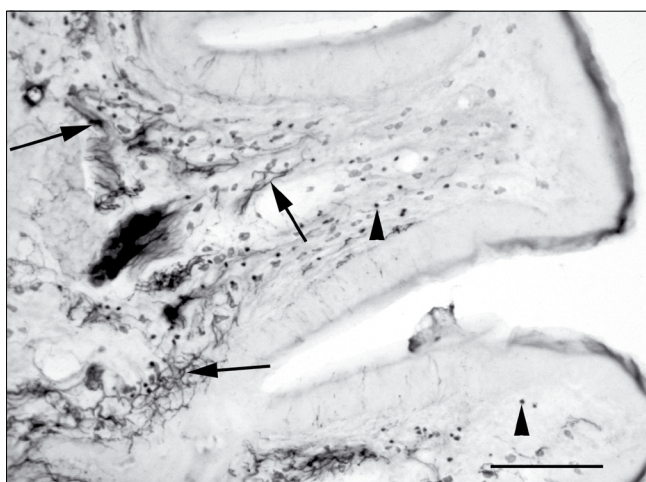
2. ábra: 2 hetes streptozotocin diabetes mellitusos állat nyelvgyök mirigyállománya. Nyíl jelzi a mucinosus acinus körüli NPY IR idegrostot. Nyílhegy mutatja a perivascularisan található NPY pozitív idegrostokat. Lépték = 100 μ m



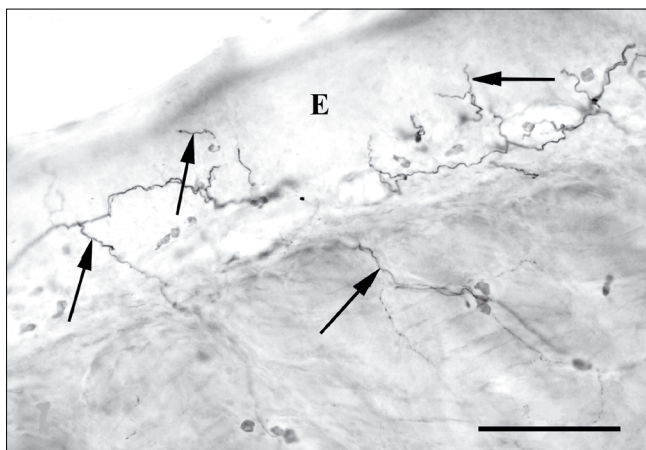
3. ábra: 4 hetes streptozotocin diabetes mellitusos állat mucinosus mirigyállománya. Nyíl mutatja a peripherin immunoreaktív idegrostot a kivezető csövek közelében. Lépték = 100 μ m



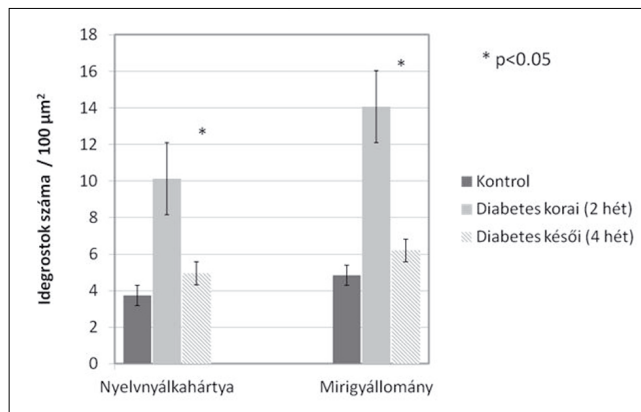
4. ábra: A P anyag tartalmú idegrostokat nyilak mutatják a kontroll állat nyelv nyálkahártyájában.
Lépték = 100 μm



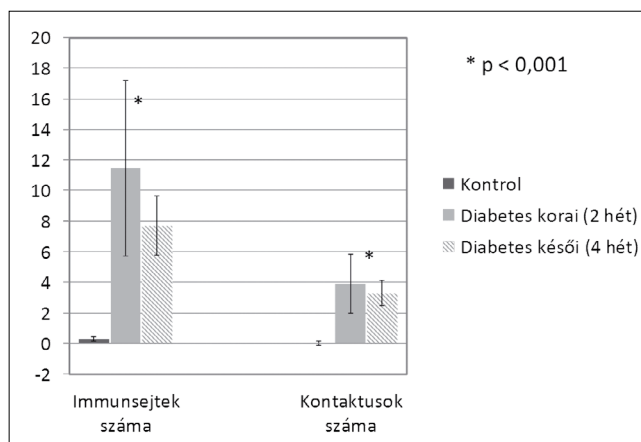
5. ábra: 2 hetes streptozotocin kezelés utáni nyálkahártya. Nyilak jelzik a P anyag tartalmú idegrostokat a papilla vallata nyálkahártyájában. Nyílhegyek mutatják a szintén P anyag immunpozitív limfocitákat.
Lépték = 100 μm



6. ábra: A peripherin (PER) pozitív idegrostokat nyíl jelzi a nyelv nyálkahártyájában 4 hetes diabetes mellitusos állatban. (E = hám) Lépték = 100 μm



7. ábra: PER IR idegrostok mennyisége a nyelv nyálkahártyájában és mirigýállományában.
* p < 0,05



8. ábra: SP IR immunsejtek és közvetlen anatómiai kapcsolatok az SP pozitív idegrostokkal két- és négyhetes diabetes mellitusban.
* p < 0,001

termelést kísérletes állatokban. Mivel korábban elektronmikroszkóposan bizonyítottuk a nyelvben a lokálisan záródó reflex jelenlétét (intralingualis reflex) [3], így az IR idegrostok csökkenése feltételezhetően erősen csökkenti a nyáltermelést. Egyrészt azért, hogy kevesebb érző (SP) rost hat a helyi ganglionok idegsejtjeire, másrészt a mirigyekben lévő szekretomotoros idegrostok (VIP, NPY) mennyisége is csökkent. A nyáltermelésben és a gyulladásos sejtek mennyiségében bekövetkezett változások szerepet játszhatnak a kariesek és a parodontális gyulladásos folyamatok kialakulásában is [22, 36]. Korábbi vizsgálatunk kimutatta, hogy a korai inzulinkezelés kivédheti az IR idegrostokban bekövetkező káros változásokat, visszaáll az ízlélobimbókat beidegző idegrostok eredeti mennyisége, kivédheti a csökkent érzést, csökkentheti a neuropátiát és a visszaállíthatja a normál nyáleválasztást [21].

Ma már tényként elfogadott, hogy az idegrendszer és az immunrendszer sejtei között kétirányú információcseré van [12, 15]. Az immunsejtet érő idegi hatásokat közvetítő információs utak a feltevések szerint

több pályán és szerveződési szinten biztosítják e kétirányú kommunikációt. A legutóbbi munkánk eredményei is azt bizonyítják, hogy DM hatására szignifikánsan megemelkedik az SP idegrostok és a különböző immunsejtek száma, valamint az idegrostok és immunsejtek morfológiai kapcsolata. Különös jelentősége van ezen idegi kontaktusnak, az idegrendszer és az immunrendszer közvetlen érintkezésének, mivel a két rendszer disztansz szinaptikus kapcsolat révén gyorsan tud egymásra hatni. Neuropeptidok képesek modulálni a limfoid sejtek aktivitását, beleértve differenciálódásukat, migrációjukat, proliferációjukat, citotoxicitásukat és a mediátorok felszabadulását. Az immunsejtek viszont expozíciójuk hatására neuropeptidok receptorait, és bizonyos stimulusok hatására neuropeptidokat is termelnek. Az általuk termelt citokinek más sejtek aktivációjához, proliferációjához, differenciációjához vezetnek. Ezen sejtek számos pro-inflammatorikus és anti-inflammatorikus hatású citokinek bocsátanak ki a környezetükbe, utóbbiak igyekeznek a gyulladást eliminálni, a sebeket meggyógyítani [18, 33, 37]. DM hatására krónikusan megemelkedik a pro-inflammatorikus citokinek száma, például IL-1, IL-6, TNF- α [7, 38]. Duarte és munkatársai [13] legújabb összehasonlító vizsgálatai kimutatták, hogy a gingivális sulcus folyadékban lévő cito- és kemokinek mennyisége szignifikánsan nagyobb volt a DM betegeknél, még az egészséges fogaknál is, összehasonlítva a nem diabeteses betegekkkel. A legutóbbi irodalmi adatok azt is bizonyítják, hogy kapszaicin kezelés hatására, ami csökkenti a P anyag mennyiségét a szövetekben, vagy P anyag antagonistákkal sikerült a kolitises betegeket gyógyítani és lecsökkent a TNF α szekréciója a nyálkahártya hízósejtjeiből [8, 17, 35]. Így a cukorbetegség szájüregei sebeinek, gyulladásainál az általánosan elfogadott terápia mellett szóba jöhet a jövőben a megemelkedett neuropeptidok és citokinek gátlása is, így például SP antagonisták, vagy TNF α ellenanyag alkalmazása.

Irodalom

1. ADEGATHE E: Distribution of calcitonin-gene-related peptide, neuropeptide-Y, vasoactive intestinal polypeptide, cholecystokinin-8, substance P and islet peptides in the pancreas of normal and diabetic rats. *Neuropeptides* 1999; 33: 227–235.
2. ALBRECHT M: Fog- és szájbetegségek diabetes mellitusban. Medicina könyvkiadó, Budapest, 2001.
3. ALTDORFER K, ZELLES T, PONGOR É, FEHÉR E: Morphological evidence of local reflex arc in the rat's tongue. *Acta Physiol Hung* 2012, 99, 479–488.
4. BASTOS AS, LEITE AR, SPIN-NETO R, NASSAR PO, MAUSSACO EM, ORRICO SR: Diabetes mellitus and oral mucosa alteration: prevalence and risk factors. *Diabetes Res Clin Pract* 2011, 92, 100–105.
5. BATBAYAR B, ZELLES T, VÉR Á, FEHÉR E: Plasticity of the different neuropeptide-containing nerve fibres in the tongue of the diabetic rat. *J Periph Nerv Syst* 2004, 9, 215–223.
6. BELL GW, LARGE DM, BARCLAY SC: Oral health care in diabetes mellitus *SADJ* 2000, 55, 58–65.
7. BOGDANSKI P, PUPEK-MUSIALIK D, DYTFFELD J, JAGODZINSKI PP, JABLECKA A, KUJAWA A, MUSIALIK K: Influence of insulin therapy on expression of chemokine receptor CCR5 and selected inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007, 45, 563–567.
8. CASTAGLIUOLO I, KEATES ACM, QIU BM, KELLY CP, NIKULASSON S, LEEMAM SA, POTHOUKAKIS C: Increased substance P responses in dorsal root ganglia and intestinal macrophages during *Clostridium difficile* toxin A enteritis in rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94, 4788–4793.
9. CHRISTIANSON JA, RIEKHOF JT, WRIGHT DA: Restorative effects of neurotrophin treatment on diabetes-induced cutaneous axon loss in mice. *Exp Neurol* 2003, 179, 188–199.
10. Diabetes Atlas. *International Diabetes Federation. 5th edition. IDF, Brussels, Belgium, 2011.*
11. DIMEL LT, BREWSTER WJ, FERNYHOUGH P, TOMLINSON DR: Expression of neuropeptides in experimental diabetes; effects of treatment with nerve growth factor or brain-derived neurotrophic factor. *Molecular Brain Res* 1994; 21: 171–175.
12. DOWNING JE, MIYAN JA: Neural immunoregulation: emerging roles for nerves in immune homeostasis and disease. *Immunol Today* 2000; 21: 281–289.
13. DUERTA PM, BEZERRA JP, MIRANDA TS, FERES M, CAMBRONE L, SHADDOX LM: Local levels of inflammatory mediators in uncontrolled type 2 diabetic subjects with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2013 Oct 6. DOI 10.1111/JCPE.12179.
14. ELENKOV U: Neurohormonal-cytokine interactions: implications for inflammation, common human diseases and well-being. *Neurochem Int* 2008, 52, 40–51.
15. ELENKOV IJ, WILDER RL, CHROUSOS GP, VIZI ES: The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 595–638.
16. FEHÉR E, PONGOR É, ALTDORFER K, KÓBORI L, LENGYEL G: Neuroimmunomodulation in human autoimmune liver disease. *Cell Tissue Res* 354, 543–550, 2013.
17. GAD M, PEDERSEN AE, KRISTENSEN NN, FERNANDEZ CF, CLAESSEON MH: Blockade of the neurokinin 1 receptor and capsaicin-induced ablation of the enteric afferent protect SCID mice against T cell-induced chronic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009, 15, 1174–1182.
18. GUEST CB, PARK MJ, JOHNSON DR, FREUND GG: The implication of proinflammatory cytokines in type 2 diabetes. *Front Biosci* 2008, 13, 5187–5194.
19. GANNS E, SCHRÖDL F, NEUHUBER W, BREHMER A: Investigation of general and cytoskeletal markers to estimate numbers and proportions of neurons in the human intestine. *Histol Histopathol* 2006, 21, 41–51.
20. GYÖRFFY A, FAZEKAS Á, FEHÉR E, ENDER F, ROSIVALL L: Effects of streptozotocin-induced diabetes on neurogenic inflammation of gingivomucosal tissue in rat. *J Periodont Res* 1996, 31, 249–255.
21. HEVÉR H, ALTDORFER K, ZELLES T, BATBAYAR B, FEHÉR E: Ízlelőbimbók beidegzésének változása diabetes mellitusban patkányban. *Orv Hetil* 2013; 154, 443–448.
22. KHADER YS, DAUOD AS, EL-QADERI SS, ALKAFJEI A, BATAYHA WQJ: Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2006, 20, 59–25.
23. MARFURT CF, ECHTENKAMP SF: The effect of diabetes on neuropeptide content in the rat cornea and iris. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36, 1100–1106.
24. KARANTH SS, SPINGALL DR, FRANCAVILLA S, MIRRLEES DJ, POLAK JM: Early increase in CGRP and VIP-immunoreactive nerves in the skin of streptozotocin-induced diabetic rats. *Histochemistry* 1990; 94, 659–666.
25. KISPÉLYI B, LOHINAI Z., ALTDORFER K, FEHÉR E: Neuropeptide analysis on oral mucosa of diabetic rats. *Neuroimmunomodulation* 2014; 21, 213–220.
26. LUGER TA: Neuromediators – a crucial component of the skin immune system. *J Dermatol Sci* 2002, 30, 87–93.

27. MILNER P, APPENZELLER O, QUALLS C, BURNSTOCK G: Differential vulnerability of neuropeptides in nerves of the vasa nervorum to streptozotocin-induced diabetes. *Brain Res* 1992; 574: 56–62.
28. MOORE HN, FREW ID: Peripheral vascular lesion in diabetes mellitus. *Br Med J* 1965; 2: 19–23.
29. NEGRATO CA, TARZIA O: Buccal alterations in diabetes mellitus. *Diabetology and Metabolic Syndrome* 2010; 2: 3 DOI 10.1186/1758-5996-2-3.
30. PARKER RC, RAPLEY JW, ISLEY W, SPENCER P, KILLOW WI: Gingival cervicular blood flow for assessment of blood glucose in diabetic patients. *J. Periodontol* 1993; 4, 666–672.
31. PARKHOUSE N, LE QUESME PM: Impaired neurogenic vascular response in patients with diabetes and neuropathic for lesions. *New Engl J Med* 1988; 318: 1306–1309.
32. PRADHAN L, NABZDYK C, ANDERSEN N, LOGREFO FW, VEVES A: Inflammation and neuropeptides: The connection in diabetic wound healing. *Expert Rev Mol Med* 2013; 1:e2. DOI 10.1017/S1462399409000945.
33. RICHES DWH: *Macrophage involvement in wound repair, remodeling and fibrosis*. 2nd edition, London: Plenum New York, 1996.
34. SAINI R, AL-MAWERI SA, SAINI D, ISMAIL NM, ISMAIL AR: Oral mucosal lesions in non oral habit diabetic patients and association of diabetes mellitus with oral precancerous lesions. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 89: 320–326.
35. SONEA JM, PALMAER MV, AKILII D, HARP JA: Treatment with neurokinin-1 receptor antagonist reduces severity of inflammatory bowel disease induced by *Cryptosporidium parvum*. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9: 333–340.
36. SOUTHERLAND JH, TAYLOR G, OFFENBACHER S: Diabetes and periodontal infection: making the connection. *Clin Diabetes* 2005; 23: 171–178.
37. SUNDERKOTTER C, STEINBRINK K, GOEBELER M, BHARDWAJ R, SORG C: Macrophages and angiogenesis. *J Leukoc Biol* 1994; 55: 410–422.
38. TILG H, MOSCHEN AR: Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med* 2008; 14: 222–231.
39. TROGER J, HUMPEL C, KREMSEB B, KRALINGER M, TEUCHNER B, KUNZE C, PHILIPP W, KIESELBACH G: The effect of streptozotocin-induced diabetes mellitus on substance P and calcitonin gene-related peptide expression in the rat trigeminal ganglion. *Brain Res* 1999; 842: 84–91.
40. ÚJPÁL M, MATOS O, BIBOK G, SZABÓ G: A diabetes mellitus előfordulása malignus szájüregi daganatos betegekben. *Orv Hetil* 2002; 143: 2731–2733.
41. ÚJPÁL M, MATOS O, BIBOK G, SOMOGYI A, SZABÓ G, SUBA Z: Diabetes and oral tumors in Hungary. *Diabetes care* 2004; 27: 770–774.
42. WILLARS GB, CALCUTT NA, COMPTON AM, TOMLINSON DR, KEEN P: Substance P levels in peripheral nerve, skin atrial myocardium and gastrointestinal tract of rats with long term diabetes mellitus. Effect of aldose reductase inhibition. *J Neurol Sci* 1989; 91: 153–164.
43. WISOCKI GP, DALEY TD: Benign migratory glossitis in patients with juvenile diabetes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 63: 68–70.
44. YUAN A, SASAKI T, KUMAR A, PETERHOFF CM, RAO MV, LIEM RK, JULIEN JP, NIXON A: Peripherin is a subunit of peripheral nerve neurofilament: implications for differential vulnerability of CNS and PNS axons. *J Neurosci* 2012; 32: 8501–8508.

KISPÉLYI B, ALTDORFER K, FEHÉR E

Changes of the innervation in the mucous membrane and glands of the tongue in diabetes mellitus

The number of the different neuropeptides-containing nerve fibres and immunocompetent cells was changed in diabetes mellitus (DM) in different organs. In this work we investigated the effect of DM on quantitation of the nerve fibres using immunohistochemistry. After two weeks of the DM the quantity of the different nerve fibres increased significantly both in the mucous membrane and glands of the tongue. The number of the immunocompetent cells (lymphocytes, plasma cells, mast cells) increased as well significantly. Some of these cells showed also immunoreactivity for substance P and neuropeptide Y. A few substance P cells were in very close relation to the SP immunoreactive nerve fibres. After four weeks of DM the number of the nerve fibres was decreased compared to the 2 weeks treatment, however, the number of them was higher compared to the control. The close relation between the nerve fibres and immunocells might play a crucial role in maintaining the homeostasis the mucous membrane and glands of the tongue as well as in the increasing inflammation and elimination of it.

Key words: Substance P, Neuropeptid Y, mucous membrane of the tongue, neuroimmunomodulation

Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi Kar
Gyermekfogászati és Fogszabályozási Klinika*
Fogpótlástani Klinika**

Temporomandibuláris ízületi és vertikális ortodonciai rendellenességek előfordulási gyakorisága, valamint azok összefüggései nagyszámú populáció szűrővizsgálata alapján

DR. MADLÉNA MELINDA*, DR. FEJÉRDY PÁL**, IFJ. DR. KAÁN MIKLÓS*, DR. HERMANN PÉTER**

Felmérésünkben 4606 önkéntes személy (2923 nő, 1683 férfi) vett részt. A TM ízület kóros működésére jellemző panaszokat, tüneteket anamnézis és fizikális vizsgálat segítségével írtuk le, korcsoportok, nemek és régiók szerint értékeltük. Az ortodonciai eltérések közül a *mélyharapást*, valamint a *nyitottharapást* regisztráltuk. A TM ízület kóros működésére utaló tünet közel 41 százalékban fordult elő, leggyakrabban a 35–44 éveseknél. A ízület kattánásának, vagy krepitációjának gyakorisága szignifikánsan nagyobb volt nőknél, mint férfiaknál. A legtöbb ízületi elváltozásra utaló tünet a Dél-Dunántúlon, a legkevesebb a Közép-Dunántúlon volt tapasztalható, közöttük a deviáció/deflexió gyakoriságában szignifikáns különbség mutatkozott. A mélyharapás a 35–44 éveseknél volt leggyakrabban regisztrálható, férfiaknál magasabb arányban, mint a nőknél. A legfiatalabb és a két legidősebb korcsoportot kivéve szignifikáns összefüggést tapasztaltunk a mélyharapás és az ízületi fájdalom, valamint a mélyharapás és az ízületi hangjelenség előfordulása között. Mélyharapás a Dél-Dunántúlon, nyitottharapás a Dél-Alföldön fordult elő leggyakrabban. Konklúzió: célzott egészségügyi programok szükségesek a meglévő állapotok javítására.

Kulcsszavak: epidemiológia, temporomandibuláris ízület, mélyharapás, nyitottharapás

A temporomandibuláris (TM) ízület kóros elváltozásai bármely életkorban előfordulhatnak. A klinikai tünetek nemenként nem mutatnak eltérést, előfordulási gyakoriságuk azonban a korábbi vizsgálatok szerint hétszer nagyobb nőknél, mint férfiaknál, bár ezek nem mindig járnak objektív, kimutatható ízületi elváltozásokkal [8]. A TM ízületre irányuló epidemiológiai vizsgálatok módszerei nagyon különbözőek lehetnek (korcsoportok, vizsgálati módszerek, feldolgozás szempontjai stb.), ezért legtöbbször nem, vagy csak nehezen hasonlíthatók össze.

A TM ízület elváltozásainak etiológiája multifaktoriális, számos tényező által befolyásolt. A legfontosabbak ezek közül az anatómiai rendellenességek, az okklúzális anomáliák, a foghiánnyal, pszichológiai vagy szisztémás megbetegedésekkel (pl. rheumatoid arthritis) kapcsolatos tényezők, de befolyásoló faktorként szerepelhetnek a traumák, a parafunkciók, viselkedési, szociális, emocionális és pszichés tényezők [3, 8, 17, 39]. A TMI elváltozások kialakulása összefügghet az instabil okklúzióval, a fogazati státusszal (a foghiányok és a pótltság jellegzetességeivel), az ortodonciai anomáliákkal, illetve ortodonciai vagy ortognát sebészeti beavatkozásokkal is [1, 30, 34, 35].

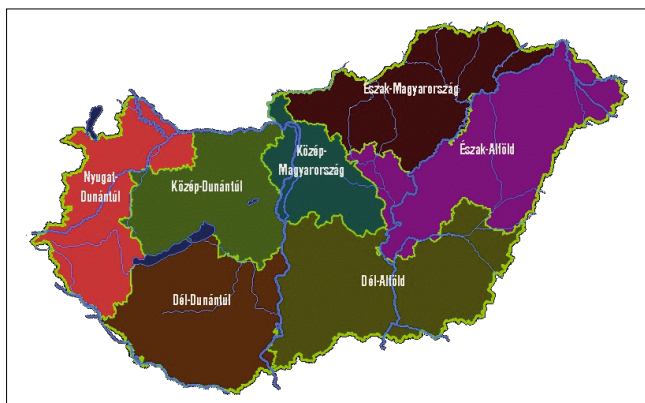
A TM ízületi elváltozások leggyakoribb klinikai tünetei közé tartoznak az orofaciális fájdalom, az ízületi hangjelenség, a mandibula korlátozott mozgása, nyo-

másérzékenység az ízületben és az ezzel összefüggő izmokban, a mandibula deviációja vagy deflexiója szájnnyitáskor. A TM ízület elváltozásai okozhatnak rágási nehézséget, fejfájást is. A TM ízület kóros működésére utaló tünetek a populáció átlagosan 20–75%-ában kimutathatók, kezelésükre azonban ezen pácienseknek csupán 2-4%-a jelenik meg orvosnál [8]. A TM ízület megbetegedéseit, az ennek következtében kialakuló tüneteket hazai előfordulását felnőttek körében, 55 év feletti korcsoportban Heinrich és munkatársai (1995), 15–65 éveseknél Ember (1986), illetve Ember és munkatársai (1987), 18 és 31 év közötti fogorvostan-hallgatókon pedig Szentpétery és munkatársai (1986) vizsgálták [10, 12, 18, 36].

Jelen munkánkban célunk az volt, hogy meghatározzuk a TM ízület betegségeivel kapcsolatos kóros tünetek és a vertikális ortodonciai rendellenességek előfordulási gyakoriságát, valamint ezek összefüggéseit a hazai felnőtt populációban, nagyszámú populáció vizsgálata alapján.

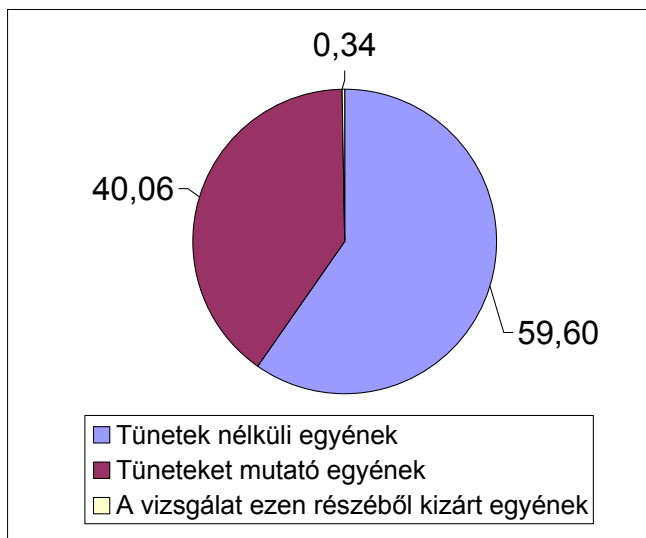
Anyag és módszer

A Semmelweis Egyetem Fogpótlástani Klinikája 2003–2004-ben epidemiológiai felmérést szervezett a hazai felnőtt lakosság körében. A felmérésben a Röntgenernyő és Fényképszűrő Állomások által végzett tudósú-



1. ábra: Statisztikai régiók megoszlása Magyarországon

résekhez kapcsolódóan 4606, beleegyező nyilatkozatot tevő, önkéntes személy (2923 nő és 1683 férfi) vett részt, átlag életkoruk $46,37 \pm 7,89$ év (férfiak: $44,41 \pm 17,14$; nők: $48,09 \pm 18,36$ év) volt. A vizsgált populációt korcsoportokra osztva értékeltük, ezek a következők: 19 évesek, illetve ennél fiatalabb nagykorúak, 20–24 évesek, 25–34 évesek, 35–44 évesek, 45–64 évesek, 65–74 évesek és 75 évesek vagy ennél idősebbek. A vizsgálati helyszínek a reprezentativitás érdekében felölték az ország összes régióját (1. ábra), a fővárost, a nagyvárosok lakosságát és a vonzáskörzetükben élő lakosságot egyaránt. A vizsgálatok során kapott információkat az erre a célra készített számítógépes program segítségével a helyszínen rögzítettük. A vizsgálati helyszínek sokfélesége – főváros, nagyvárosok, kistelepülések – miatt az adatok bizonyos demográfiai-topográfiai aránytalanságot mutattak volna, ezért úgynevezett „súlyozás”-sal kerültek meghatározásra [6], így a feldolgozott információkat a régiókban lakók számarányainak megfelelően tudtuk figyelembe venni. A felmérés során a TM ízület jellemzőin kívül rögzítettük a kariológiai és parodontológiai státuszt, a táplálkozási



2. ábra: A TM ízület elváltozására utaló tünetek gyakorisága felnőtt korú populációban (%)

és szájhigiénés szokásokat, a szájnyálkahártya elváltozásokat és a protetikai jellemzőket is. Ezeket az információkat más helyeken már közöltük [14, 15, 20, 21, 27–29, 38].

A TM ízület kóros működésére jellemző tüneteket az anamnézis és fizikális vizsgálat segítségével írtuk le. A következő tüneteket értékeltük: *fájdalom, ízületi hangjelenség, nyomásérzékenység, a mandibula korlátozott mozgása valamint deviációja* (WHO, 1997) [43]. A tüneteket két csoportra osztva, a következők szerint regisztráltuk:

Szubjektív tünetek: *fájdalom* (jobb oldali ízületben, bal oldali ízületben); *nyomásérzékenység* (jobb oldali ízületben, bal oldali ízületben)

Objektív tünetek: *ízületi hangjelenség* (*kattanás, krepitáció*) (jobb oldali, bal oldali ízületben); *deviáció / deflexió* (2 mm felett); *korlátozott mozgás* [mérése: megtartott fogaztnál a középső felső metszőfog és az alsó metszőfogak incisális élei közötti távolság (nőknél: < 35 mm, férfiaknál < 40 mm szájnyitás nyithatóság csökkentnek mondható), teljes fogatlanság esetén a gerincél-vonalak középső pontjai közötti távolság [(felnőttnél csökkentnek mondható, ha < 50 mm); részleges fogatlanság esetén a metszőfog éle és a gerincél-vonal középső pontja közötti távolság (nőknél: < 40 mm, férfiaknál < 45 mm szájnyitás nyithatóság csökkentnek mondható; oldalmozgás, propulzió esetén < 8 mm a mozgás korlátozottnak tekinthető)].

Az ortodontiai eltérések vizsgálatokor a vertikális eltéréseket, a *mélyharapás* (a felső metszőfogak 2 mm-nél nagyobb mértékben fedik az alsó metszőfogak koronáját), valamint a *nyitottharapás* (az alsó és felső fogív fogai az elülső vagy oldalsó régióban nem érintkeznek egymással) előfordulását regisztráltuk.

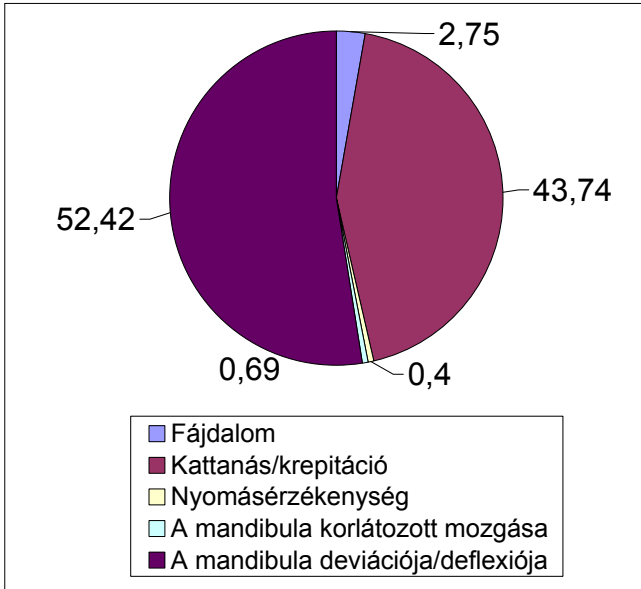
A vizsgálatok előtt a vizsgálatot végzőknél a kalibráció a WHO (1997) ajánlása szerint történt [43].

Az adatok feldolgozása SPSS for Windows 13.0 programcsomaggal, leíró statisztikai módszerek és T próba alkalmazásával történt. Az eredmények számszerű megjelölésekor a súlyozott értékek kerülnek közlésre.

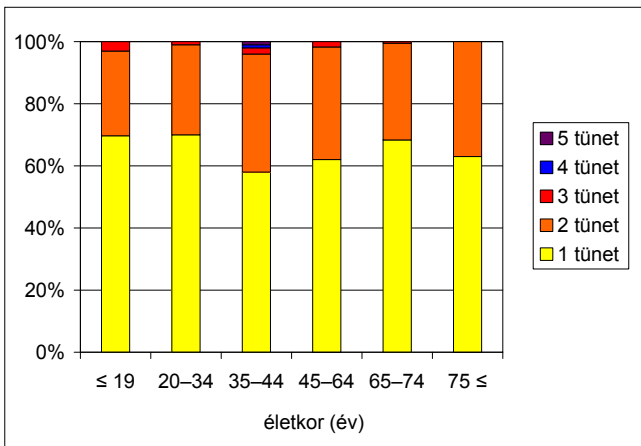
Eredmények

A megvizsgáltak közel 41 százalékában fordult elő a TM ízület kóros működésére utaló tünet (2. ábra). A tünetek gyakoriságának vonatkozásában legtöbbször a mandibula deviációja vagy deflexiója (az összes tünettől rendelkező résztvevő 52,42%-a) és az ízületi hangjelenség (az összes tünettől rendelkező résztvevő 43,74%-a) volt kimutatható (3. ábra). Az elváltozást mutató vizsgálati alanyok 67,26 százaléka rendelkezett egy tünettől (többségüknél ez az ízületi hangjelenség volt), 31,38 százalékuk egyszerre kettővel, és csupán 1,25 százalékuknál jelentkezett három, 0,05–0,05 százalékuknál négy, illetve öt regisztrált tünet egyidejűleg.

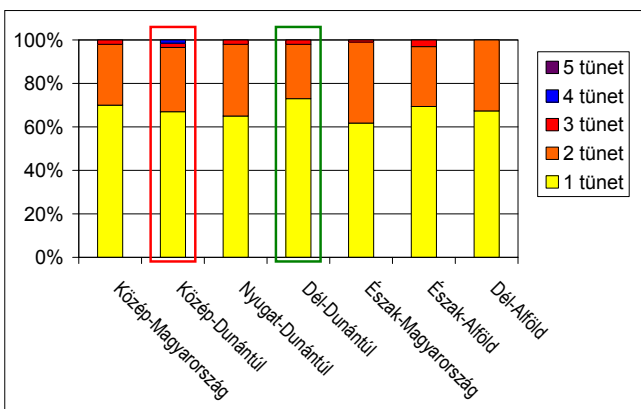
Az **életkor** szerinti értékeléskor szűrővizsgálatunkban a 35–44 éves korosztály körében fordult elő a leg-



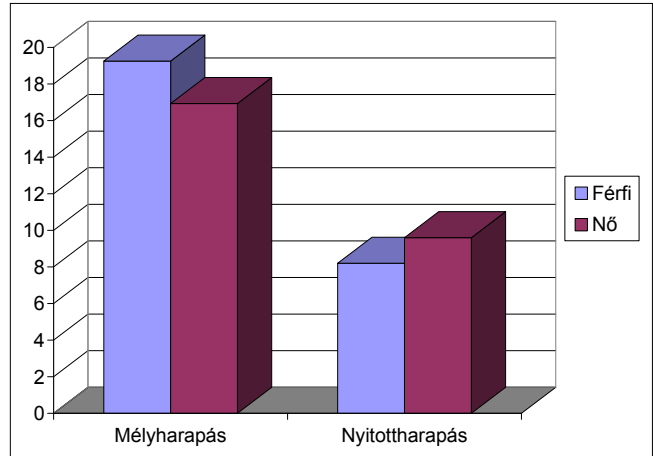
3. ábra: TM ízületi tünetek előfordulási gyakoriságának százalékos megoszlása a betegség által érintett felnőtt korú populációban



4. ábra: A TM ízületi tünet százalékos előfordulása életkor szerinti csoportosításban a betegség által érintett felnőtt korú populációban



5. ábra: A TM ízületi tünetek százalékos előfordulása régióként, a betegség által érintett felnőtt korú populációban



6. ábra: Vertikális ortodonciai eltérések előfordulása nemeként, felnőtt korú populációban (%)

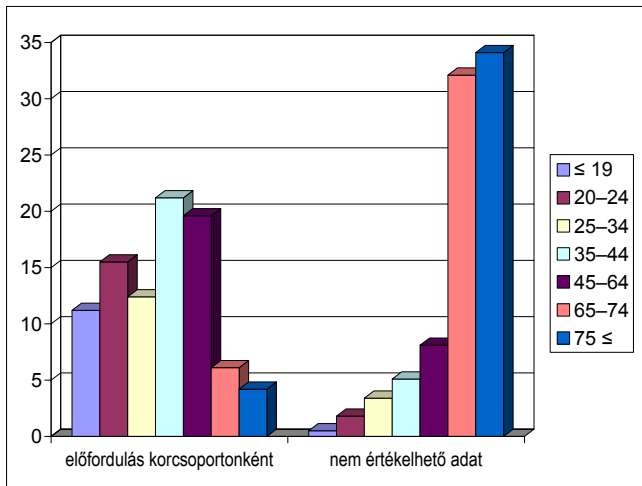
gyakrabban a TM ízület kóros működésére utaló tünet (45,19%), ami többnyire a mandibula deviációja / deflexiója, vagy az ízület kattanása / krepitációja (az előbbiek 31,15%, az utóbbiak 27,14%) volt. Ugyancsak ebben a korosztályban panaszkodtak legmagasabb számban a betegek egyszerre több tünetről (4. ábra).

A **nemek** szerint megvizsgálva, a TM ízület elváltozásra utaló kóros tünetek közül mindegyik nőknél fordult elő nagyobb gyakorisággal. TM ízület kattanásának, vagy krepitációjának gyakorisága szignifikánsan nagyobb volt nőknél (27,19%), mint férfiaknál: (14,64%) ($p < 0,05$), a többi tünet gyakoriságában a különbség nem volt szignifikáns ($p > 0,05$).

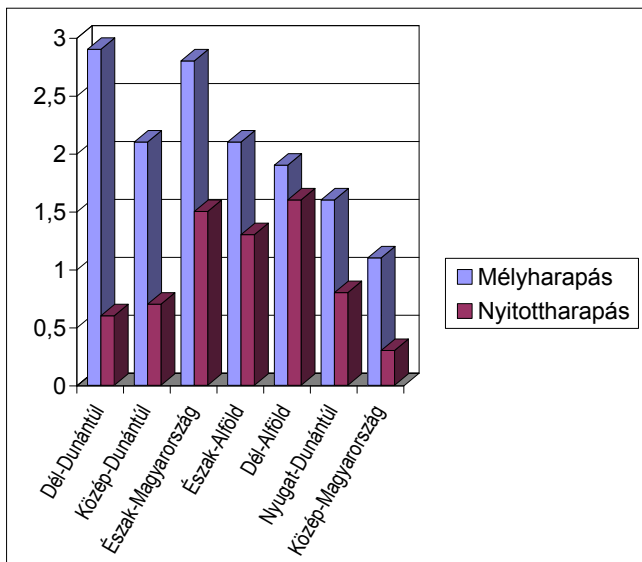
A **régiók** vonatkozásában a dél-dunántúli régióban fordult elő a leggyakrabban a TM ízület elváltozására utaló tünet (44,70%), ami leginkább (42,42%) állcsúcs deviáció / deflexió volt, ízületi hangjelenség 27,27%-ban volt regisztrálható. A két említett tünet együttesen 31%-ban fordult elő. A legkevesebb elváltozás a közép-dunántúli régióban volt tapasztalható, itt a deviáció / deflexió 19,27%-ban, hangjelenség pedig 21,07%-ban, a két tünet együtt 20,0%-ban fordult elő. A két régió között a deviáció / deflexió gyakoriságának vonatkozásában szignifikáns különbség mutatkozott ($p < 0,05$).

A dél-dunántúli régióban (tehát ahol a legtöbb elváltozás lett feljegyezve) mutatkozott a legtöbb egy tünettel jelentkező beteg, míg a kevés elváltozást mutató közép-dunántúli régióban magasabb a több tünettel rendelkezők száma (5. ábra).

A vizsgált populációban a vertikális eltérések közül a mélyharapás a férfiaknál magasabb arányban fordult elő, mint a nőknél, de a nemek közötti eltérés ebben a tekintetben nem volt szignifikáns ($p > 0,05$) (6. ábra). A legfiatalabb és a két legidősebb korcsoportot kivéve a teljes populációban szignifikáns összefüggést lehetett kimutatni a mélyharapás és az ízületi fájdalom, valamint a mélyharapás és az ízületi hangjelenség előfordulása között ($p < 0,05$). Az életkorok tekintetében a mélyharapás a 35–44 éveseknél volt leggyakrabban



7. ábra: A mélyharapás előfordulása korcsoportonként (%)



8. ábra: A mélyharapás és nyitottharapás előfordulása régióként (%)

regisztrálható (7. ábra). Régiók vonatkozásában mélyharapás a dél-dunántúli régióban, nyitottharapás a Dél-Alföldön fordult elő leggyakrabban (8. ábra).

Megbeszélés

A hazai felnőttkorú populáció szájegészségi állapotával kapcsolatos reprezentatív szűrővizsgálat kariológiai, parodontológiai, bizonyos fogpótlástani jellemzői, szájnyalhártya-elváltozások gyakoriságára, táplálkozási és szájhigiénés szokásokra vonatkozó eredményei korábbi közleményekben ismertetésre kerültek [14, 15, 20, 21, 27–29, 38]. Jelen közleményben a TM ízület kóros működésére utaló tünetek és a vertikális ortodonciai rendellenességek gyakoriságát, illetve ezek összefüggéseit foglaljuk össze.

Heinrich és munkatársai (1995) Győrben és környé-

kén 55 év feletti populációban klinikailag vizsgálták a rágóapparátus működését [18]. Tapasztalataik szerint a TM ízület elváltozása 90%-ban nem regisztrálható, 55–64 éveseknél 6,4%, 65–74 éveseknél 6,2%; 74 éven felülieknél 9,5%-ban fordul elő ízületi hangjelenség, mely a leggyakoribb szimptóma. Fájdalom 0,4%-ban volt regisztrálható ebben a vizsgálatban.

Ember 1986-ban 15–65 éveseken végzett TM ízületi vizsgálatokat. Eredményei azt mutatják, hogy a vizsgált populáció 68%-ban panaszmentes volt. Ugyanakkor a klinikai funkciók analízis eredményeként 91,7%-ban objektíven észlelték a TM ízületi diszfunkciók szindróma tüneteit [10]. Ezekben a vizsgálatokban a nemek között nem volt különbség, bár Ember és Szabados (1985) korábbi vizsgálatai szerint diszfunkció gyanújával beküldött nőbetegeken 3× nagyobb gyakorisággal észlelhető diszfunkció kórképe [11]. Mundt és munkatársai (2005) 35–74 évesek vizsgálatok értékelték a nemek között tapasztalható különbségeket: nőknél nem tapasztaltak szignifikáns összefüggést az okkluzális jellemzők (foghiányok) és a TM ízületi diszfunkció jelei között [31]. Szentpétery és munkatársai (1986) 18 és 31 év közötti fogorvostan-hallgatók vizsgálatok szintén nem találtak különbséget a TM ízületi diszfunkció előfordulásában a nemek között. Anamnesztikusan a vizsgált személyek többsége panaszmentes volt, ugyanakkor klinikai vizsgálattal csupán 2-3 százalékuknál nem találtak objektív tüneteket [36]. Jelen felmérésünkben az objektív tünetek (ízületi hangjelenség, deviáció / deflexió, korlátozott mozgás) előfordulása lényegesen magasabb volt a teljes populációra vonatkoztatva és a kóros tünetek mind-egyike nőknél fordult elő gyakrabban.

Ember és munkatársai (1987) 15–65 évesek vizsgálatok a TM ízületi diszfunkció tüneteinek előfordulásában azt tapasztalták, hogy 20–40 éveseknél a tünetek nagyobb gyakorisággal fordulnak elő, mint a többi korcsoportokban [12]. Jelen vizsgálataink szerint a 35–44 éves korosztály érintett leginkább a kóros ízületi tünetek előfordulásában, ami arra utal, hogy az elmúlt csaknem két évtizedben (a vizsgálatokat 2003–2004-ben végeztük) a tünetek magasabb előfordulási aránya az életkor vonatkozásában kissé eltolódott.

Jelen vizsgálatainkban megfigyelhető, hogy kevesebb TM ízületi elváltozás mutatkozott a fiatalabb és az idősebb korcsoportoknál, akiknél többnyire még mérsékelt hiányos (esetleg hiánytalan) a fogazat [27, 29], illetve akiknél már nem nagy valószínűséggel készíthető kizárólag rögzített fogpótlás. A legtöbb tünet a 35–44 éveseknél jelentkezett, akik főleg rögzített fogpótlást viseltek, illetve mérsékelt hiányos fogazatuk volt, ezért főleg rögzített fogpótlást viseltek. Ez az okklúziós egységek nem megfelelő működésére vezethető vissza, aminek fő okai lehetnek: az ellátatlan foghiány, illetve a rögzített fogpótlások nagyobb aránya és/vagy az okklúziós felszínek nem megfelelő kialakítása [13]. A rögzített fogpótlások rágófelszínének anyaga többnyire fém vagy kerámia, amelynek helyes vagy helytelen kialakítása befolyással van az ízület működésére.

A részleges lemezes fogpótlások megjelenésével ismét csökken a TM ízület elváltozások előfordulása; mivel ilyenkor a rágófelszín (a lemezes fogpótlás révén) részben akrilát – ez az egyéni rágópályáknak megfelelően – „bekophat”, így kevésbé terhelődik a TM ízület.

A foghiány mértéke a kor előrehaladtával növekedést mutat [18, 27, 29]. A foghiány okozta traumás okklúzió a fogak számának csökkenésével az ízület relatíve csökkent terhelését eredményezheti, így az idősebb korosztályban – ahol gyakoribb a nagymértékű vagy teljes fogatlanság – kevesebb elváltozás regisztrálható.

Vizsgálati eredményeink megegyeznek List és Dworin (1996) megállapításaival, miszerint a TM ízület okozta fájdalom gyakoribb nőknél, mint férfiaknál, és főleg 30–40 éves kor körül jellemző [24]. A nemenkénti megoszlás vonatkozásában jelen vizsgálatainkban is a nők esetében tapasztalható nagyobb százalékban TM ízületi elváltozásra utaló tünet, ami – az előzőek értelmében – feltehetőleg a magasabb számban előforduló rögzített fogpótlásokkal hozható összefüggésbe [13].

A TM ízület megbetegedések multifaktoriálisak, de alapvetően pszichológiai tényezőkkel (elsősorban a depresszióval és a szomatizációval) hozhatók összefüggésbe. Vágó (1989 a, b, c) szerint a TM ízületi diszfunkció kialakulásában a parafunkciós és pszichés tényezők a szignifikáns etiológiai faktorok, amelyeket a hibás okklúzió és az általános egészségi állapot döntően befolyásol [40–42]. Slade és munkatársai (2007) szintén a pszichológiai faktorok jelentős szerepét hangsúlyozzák, Ember és Szabados (1985) megállapításaihoz hasonlóan [11, 35]. Ember (1976), valamint Ember és munkatársai (1987) összefüggést találtak a diszfunkció foka, a maradófogak számának csökkenése, az okklúziós zavar, a parafunkció és a bruxizmus között [9, 12]. Carlsson és munkatársai (2002), valamint Pergamallan és munkatársai (2003) a bruxizmust és egyéb orális parafunkciókat szintén veszélyeztető faktorként írták le a TM ízületi panaszok kialakulásában, sőt a parafunkciók száma és a TM ízületi panaszok súlyossága között is szignifikáns összefüggést írtak le [4, 32]. Az okklúziós eltérések és a TM ízület kóros működése közötti összefüggések vizsgálatokor Selaimen és munkatársai (2007) szerint a szemfogvezetés hiánya, illetve a disztálharapás jelentős szerepet játszik a TM ízülettel kapcsolatos kóros tünetek kialakulásában [34]. A harapási eltéréseket korábban hazánkban Szilágyi és munkatársai (1997), Czukor (1994), Gábris és munkatársai (2006) vizsgálták fiatalabb, illetve nem reprezentatív betegcsoportokban [5, 16, 37]. A TM ízületi tünetekkel párhuzamosan csupán Szilágyi és munkatársai (1997) végeztek vizsgálatokat az ortodonciai eltérések előfordulását illetően Turner-szindrómás betegcsoportban, az összefüggések vizsgálata nélkül. Drangsholt és LeResche (1999) szerint az ortodonciai eltérések inkább csak veszélyeztető faktorként szerepelnek [7]. Az ortodonciai anomáliák és a TM ízületi panaszok összefüggésével kapcsolatban a vizsgálatok többsége keresztmetszeti volt, amelyekben a szerzők arra

a következtetésre jutottak, hogy az extrém esetektől eltekintve nincs szignifikáns összefüggés a malokklúzió és a TM ízületi panaszok között [22, 30]. Az eltérések közül – mértékétől függően – a mélyharapás játszhat jelentősebb szerepet a TM ízületi panaszok kialakulásában. A mélyharapás és az ízületi panaszok közötti összefüggést számos szerző vizsgálta [19, 23, 26, 33]. A nagyfokú mélyharapás a rágóapparátuson keresztül fejtheti ki hatását, ha az adaptációs képességet meghaladja. Mivel az adaptációs képesség egyénenként is változó, az elváltozás hatása is különböző [2, 25]. Jelen vizsgálatunkban, ellentétben a korábbi vizsgálatok megállapításaival, szignifikáns összefüggés mutatkozott az ízületi fájdalom, valamint az ízületi hangjelenség és a mélyharapás között. A mélyharapás előfordulása leggyakoribbnak a dél-dunántúli régióban mutatkozott, ahol a legtöbb ízületi elváltozást lehetett regisztrálni. Bár ugyanebben a régióban mutatkozott a legtöbb egy tünettől rendelkező egyén, a leírtak alapján úgy tűnik, ez a régió bizonyos összefüggések vonatkozásaiban rosszabb képet mutat a többinél. A TM ízület kóros elváltozásaival összefüggést mutató mélyharapás a 35–44 éves korcsoportban magas előfordulást mutatott, ami az említett mélyharapás és ízületi tünetek közötti összefüggést is alátámasztja, mivel ebben a korcsoportban volt kimutatható a legtöbb ízületi tünet. Ugyanakkor – feltehetőleg a fogpótlás, illetve a fogpótlás hiánya miatt – a nem értékelhető adatok száma a korrallal növekszik. Az említett összefüggéseken kívül közleményünk rámutat a pszichoszociális vonatkozások TM ízületi problémákkal kapcsolatos jelentőségére is, mely különösen a középkorú nők esetében lehet figyelemre méltó.

Vizsgálataink eredményei alapján elmondható, hogy olyan célzott programok tervezésére van szükség, melyek mind a fogpótlások mennyiségi és minőségi javulását, mind az időben és megfelelő módon végzett fogszabályozó kezelések, valamint a pszichológiai vonatkozások jelentőségét hangsúlyozva, a meglévő állapotokat jelentősen javíthatják. Vizsgálati eredményeink ugyanakkor későbbi összehasonlítások alapjául is szolgálhatnak a lakosság TM ízületi elváltozásokkal potenciálisan összefüggő egészségi állapotának longitudinális értékeléséhez.

Irodalom

1. ABRAHAMSSON C, EKBERG EC, HENRIKSON T, BONDEMARK L: Alterations of temporomandibular disorders before and after orthognathic surgery. *Angle Orthod* 2007, 77: 729–734.
2. ANDERS C, HARZER W, ECKGARD L: Axiographic evaluation of mandibular mobility in children with Angle Class II/2 malocclusion (deep overbite). *J Orofac Orthop* 2000, 61: 45–53.
3. ANGYAL J, KESZTHELYI G: A temporomandibuláris ízület érintettsége rheumatoid arthritis esetén. *Fogorv Szle* 2001, 94: 151–155.
4. CARLSSON GE, EGERMARK I, MAGNUSSON T: Predictors of signs and symptoms of temporomandibular disorders: A 20 year follow up study from childhood to adulthood. *Acta Odontol Scand* 2002, 60: 180–185.

5. CZUKOR J: WHO epidemiológiai vizsgálatok Magyarország 1985-ben és 1991-ben. *Fogorv Szle* 1994, 87: 223–235.
6. DINYA E: *Biometria az orvosi gyakorlatban*. Medicina, Budapest, 2001, 171–204.
7. DRANGSHOLT M, LE RESHCE L: Temporomandibular disorder pain. In *Epidemiology of pain*. Crombie IK, Croft PR, Linton SJ, LeResche L, von Korff M (szerk.) Seattle, ISP PRESS 17–18.
8. DURHAM J: Temporomandibular disorders (TMD): an overview. *Oral Surg* 2008, 1: 60–68.
9. EMBER E: A parafunkció káros következményei. *Fogorv Szle* 1976, 69: 167–171.
10. EMBER E: A TMI diszfunkciós szindróma epidemiológiai vizsgálata. *Fogorv Szle* 1986, 79: 355–359.
11. EMBER E és SZABADOS P: A myoarthropathia pszichoszomatikus szemlélete. *Fogorv Szle* 1985, 78: 234–238.
12. EMBER E, VÁGÓ P, BAGI I, ECSÉDI D, PUSZTAI J: A temporomandibuláris diszfunkció epidemiológiai vizsgálatának újabb vonatkozásai magyarországi populációban. *Fogorv Szle* 1987, 80: 139–144.
13. FEJÉRDY P: A gerosztomatológia népegészségügyi vonatkozásai. In: *Gerosztomatológia* (szerk.: Fejérdy P, Nagy G, Orosz M), Semmelweis Kiadó, Budapest, 2007, 1–224.
14. FEJÉRDY P, TOLLAS Ö L, FEJÉRDY L, BORBÉLY J, HERMANN P: Fix fogművek jellemzőinek alakulása országos felmérések alapján. *Fogorv Szle* 2007, 100: 279–288.
15. FEJÉRDY P, BORBÉLY J, SCHMIDT J, JÁHN M, HERMANN P: Részleges lemezes fogpótlások jellemzői és hatásuk a maradékfogazatra két szűrővizsgálat összehasonlított eredményei alapján. *Fogorv Szle* 2008, 101: 3–11.
16. GÁBRIS K, MÁRTON S, MADLÉNA M: Prevalence of malocclusion in Hungarian adolescents. *European J Orthod* 2006, 28: 467–470.
17. GREENE CS: The etiology of temporomandibular disorders: Implication for treatment. *J Orofac Pain* 2001, 15: 93–105.
18. HEINRICH R, KÜNZEL W, VÁGÓ P, ORSCHEL H, GUCKLER A: Egy magyar nagyváros (Győr) időskorú lakosságának protetikai státusza, szájnyalakártya és állkapocsízületi kezelési szükséglete (II.). *Fogorv Szle* 1995, 88: 187–193.
19. HIRSCH C, JOHN MT, DRANGSHOLT MT, MANCL LA: Relationship between overbite/overjet and clicking or crepitus of the temporomandibular joint. *J Orofac Pain* 2005, 19: 218–225.
20. HERMANN P, GERA I, FEJÉRDY P, MADLÉNA M: Periodontal health of an adult population in Hungary: findings of a national survey. *J Clin Periodontol* 2009, 36: 449–457.
21. JÁHN M, SCHMIDT J, FEJÉRDY L, TOLLAS Ö L, FEJÉRDY P, MADLÉNA M: Szájnyálkahártya elváltozások előfordulási gyakorisága Magyarországon. *Fogorv Szle* 2007, 100: 59–63.
22. JOHN MT, HIRSCH C, DRANGSHOLT MT, MANCL LA, SETZ JM: Overbite and overjet are not related to self-report of temporomandibular disorder symptoms. *J Dent Res* 2002, 81: 164–169.
23. LIEBERMAN MA, GAZIT E, FUCHS C, LILOS P: Mandibular dysfunction in 10–18 year old schoolchildren as related to morphological malocclusion. *J Am Dent Assoc* 1985, 124: 115–121.
24. LIST T, DWORKIN SF: Comparing TMD diagnosis and clinical findings at Swedish and US TMD centers using research diagnostic criteria for temporomandibular disorders. *J Orofac Pain* 1996, 10: 240–253.
25. LOWE AA: Correlations between orofacial muscle activity and craniofacial morphology in sample of control and anterior open-bite subjects. *Am J Orthod* 1980, 78: 89–98.
26. LUTHER F: TMD and occlusion part II. Damned if we don't? Functional occlusal problems: TMD epidemiology in a wider context. Online article: *Brit dent J* 2007; 202: E3 DOI 10.1038/bdj.2006.123
27. MADLÉNA M, HERMANN P, JÁHN M, FEJÉRDY P: Caries prevalence of Hungarian adults before joining to the European Union. *Caries Res* 2005, 39: 288–288.
28. MADLÉNA M, HERMANN P, TOLLAS Ö, GERLE J, FEJÉRDY P: Felnőtt korúak táplálkozási, szájhygiénés és fogorvoshoz járási szokásai kérdőíves felmérés alapján. *Fogorv Szle* 2007, 100: 91–97.
29. MADLÉNA M, HERMANN P, JÁHN M, FEJÉRDY P: Caries prevalence and tooth loss in Hungarian adult population: results of a national survey. *BMC Public Health* 2008, 8: 364–371.
30. MOHLIN B, AXELSSON S, PAULIN G, BONDEMARK L, BRATTSTRÖM V, HANSEN K, HOLM AK: TMD in relation to malocclusion and orthodontic treatment. *Angle Orthod* 2007, 77: 542–548.
31. MUNDT T, MACK F, SCHWAHN C, BERNHARDT O, KOCHER T, JOHN U, BIFFAR R: Gender differences in associations between occlusal support and signs of temporomandibular disorders: results of the population based study of health in Pomerania (SHIP). *Int J Prosthodont* 2005, 18: 232–239.
32. PERGAMALLAN A, RUDY TE, ZAKI HS, GRECO CM: The association between wear facets and severity of facial pain in patients with temporomandibular disorder. *J Prosthet Dent* 2003, 90: 194–200.
33. PULLINGER AG, SELIGMAN DA: Overbite and overjet characteristics of refined diagnostic groups of temporomandibular disorder patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1991, 100: 401–4015.
34. SELAIMEN CMP, JERONYMO JCM, BRILHANTE DP, LIMA EM, GROSSI PK, GROSSI ML: Occlusal risk factors for temporomandibular disorders. *Angle Orthod* 2007, 77: 471–477.
35. SLADE GD, DIATCHENKO L, OHRBACH R, MAIXNER W: Orthodontic treatment, genetic factors, and risk of temporomandibular disorder. *Seminars in Orthodontics* 2008, 14: 146–156.
36. SZENTPÉTERY A, FAZEKAS A, RUDAS K: A temporomandibuláris fájdalom – diszfunkciós szindróma epidemiológiai vizsgálata fogorvosstanhallgatókon. *Fogorv Szle* 1986, 79: 193–197.
37. SZILÁGYI A, KESZTHELYI G, NAGY G, CSEH A, MADLÉNA M: A Turner szindróma stomatológiai vonatkozásai II. Orthodontiai rendellenességek és a temporomandibuláris ízület néhány jellemzője. *Fogorv Szle* 1997, 90: 235–240.
38. TOLLAS ÖL, SOMOGYI E, MADLÉNA M, FEJÉRDY P: A disztálisan szabadvégű rögzített fogpótlások néhány jellemzője két, reprezentatív szűrővizsgálat alapján. *Fogorv Szle* 2008, 101: 29–32.
39. ÚJPÁL M, BOGDÁN S, FÜLÖP E, BARABÁS J: Rheumatoid arthritis következtében kialakult temporomandibuláris ízületi ankylosis ritka esete. *Fogorv Szle* 2007, 100: 23–26.
40. VÁGÓ P: Az állkapocsízületi diszfunkció kóroktanának vizsgálata I. Keresztmetszeti vizsgálat. *Fogorv Szle* 1989a, 82: 203–206.
41. VÁGÓ P: Az állkapocsízületi diszfunkció kóroktanának vizsgálata II. Statisztikai módszer. *Fogorv Szle* 1989b, 82: 237–241.
42. VÁGÓ P: Az állkapocsízületi diszfunkció kóroktanának vizsgálata III. Eredmények elemzése. *Fogorv Szle* 1989c, 82: 269–272.
43. WHO: Oral Health Surveys: Basic Methods 4th edition. Geneva, 1997.

MADLÉNA M, FEJÉRDY P, IFJ. KAÁN M, HERMANN P

Frequency of signs and symptoms of temporomandibular joint disorders, vertical orthodontic anomalies and their relationships based on screening of a large population

Altogether 4606 volunteers (2923 women, 1683 men) participated in the representative national epidemiological study to screen the alterations of temporomandibular joint (TMJ). The characteristic clinical signs and subjective complaints according to TMJ were evaluated by the medical history and physical examination. Regarding the orthodontic anomalies the vertical abnormalities (deep bite and open bite) were clinically registered. Clinical signs showing the functional problems of TMJ were found in 45.19% of the examined population, mainly in the group of 35–44 year olds. The frequency of clicking and crepitation of TMJ was significantly higher in women comparing with men ($p < 0.05$). The highest rate of clinical signs of TMJ disorders was found in the South Transdanubian Region, the lowest one in the Middle Transdanubian region, between these regions it was a significant difference regarding the frequency of deviation/deflexion ($p < 0.05$). From the vertical abnormalities deep bite was occurred most frequently in the 35–44 ys old age group. The prevalence of deep bite was higher among males than females in the whole examined population, but the difference was not statistically significant. Significant relationship was detected between deep bite and TMJ pain, deep bite and noises in the joint in the majority of the population. The most frequent anomaly in the Southern-Transdanubian Region was deep bite, while the open bite was occurred most frequently in south middle part of Hungary. Conclusion: the Hungarian population needs well organized specific programs to improve the oral health including TMJ and orthodontic relations.

Keywords: epidemiology, temporomandibular joint, deep bite, open bite

A Magyar Fogorvosok Egyesülete
a **FDI támogatásával kreditpontos továbbképzést** rendez
2015. május 22-én

a Semmelweis Egyetem Fogorvostudományi Kar Oktatási Centrumában
(Budapest, VIII. kerület, Szentkirályi u. 47.),
az Árkövy előadóteremben.

A tudományos program után kerül sor a **MFE tisztújító közgyűlésére** is.

Program:

1. **Prof. Pierre Farge** (Lyon University, Franciaország): *New Technologies in modern Endodontics*
2. **Ass. Prof. Hande Sar Sancakli** (Törökország): *Updates in Restorative Materials*
3. Az előadások után az FDI és a Morita támogatásával 20 fős 2-2,5 órás **endodontiai workshopra** kerül sor Root ZX II OTR kézidarab használatával.

A Magyar Fogorvosok Egyesületének küldöttközgyűlése 2012 szeptemberében Pécsen, az Árkövy Vándorgyűlés alkalmával választotta meg jelenlegi vezetőségünket és elnökségünket. Az MFE Alapszabályának megfelelően három év elteltével köszön le a vezetőség és az elnökség, és kerül sor a **tisztújító küldött közgyűlésre**.

MEGHÍVÓ

A Magyar Fogorvosok Egyesülete **vezetőség- és elnökségválasztó Küldöttgyűlést** hív össze az MFE és az FDI közös szervezésű továbbképzése idejére. Várjuk küldötteinket

2015. május 22-én, pénteken 12:00-kor Budapesten, a Semmelweis Egyetem Fogorvostudományi Kar, Oktatási Centrumban (1088 Bp. Szentkirályi u. 47.).

Napirendi pontok:

1. Elnöki köszöntő
2. Főtitkári beszámoló
3. Pénztáros beszámolója
4. Seal szerződések
5. Számvizsgáló Bizottság jelentése
6. Az új vezetőség megválasztása.
A Jelölő Bizottság elnöke Prof. Dr. Tarján Ildikó
7. Az új vezetőség ülése, az új elnökség megválasztása

Ha a közgyűlés nem határozatképes, a Küldöttgyűlés 2015. május 22-én, pénteken 12:15-kor lesz változatlan helyszínen.

2015. február 4.

Üdvözlettel:

A MFE LEKÖSZÖNŐ ELNÖKSÉGE

ÚTMUTATÓ A FOGORVOSI SZEMLE SZERZŐI SZÁMÁRA

A *Fogorvosi Szemle* a Magyar Fogorvosok Egyesületének (MFE) hivatalos lapja, mely a magyar fogorvosok szakmai képzését és továbbképzését kívánja szolgálni a magyar és nemzetközi fogászati kutatások eredményeinek ismertetésével.

Közlésre elfogad

Összefoglaló referátumokat (a szerkesztőség felkérésére, illetve előzetes egyeztetés alapján), eredeti közleményeket (önálló elméleti vagy klinikai tudományos munkákról), esetismertetéseket betegeken tett megfigyelésekről, valamint közöl szakmai állásfoglalásokat, könyvismertetéseket, tudományos rendezvényekről szóló beszámolókat, illetve közli az MFE híreit is.

A kéziratokat elektronikus formában rögzítve, illetve elektronikus úton kérjük beküldeni.

E-mail cím: gecse.veronika@dent.semmelweis-univ.hu
Telefonszám: +36/1-266-7006

Az elfogadás feltételei

A szerkesztőséghez beadott közleményhez mellékelni kell a *Nyilatkozatot*, amelyben a szerzők kijelentik, hogy a közléshez hozzájárulnak, és aláírásukkal igazolják, hogy az abban közöltek saját kutatásuk eredményei. A *Nyilatkozatot* a közlemény minden szerzőjének saját aláírásával kell ellátnia. Kérjük csatolni a munkahely(ek) vezetőjének aláírással ellátott engedélyét is. A *Nyilatkozatot* postai úton kell eljuttatni Szerkesztőségünkbe. (A *Nyilatkozat* formanyomtatvány letölthető: www.mfe-hda.hu)

A kéziratok beérkezése után a szerkesztőség e-mailban visszaigazolást küld a levelező szerzőnek, a kézirat-hoz rendelt iktatószám feltüntetésével. Ezt követően a közleményt továbbítjuk szaklektorokhoz szakmai és formai értékelésre. A lektori véleményt a szerzőnek elektronikus úton visszaküldjük, ha a közlemény ennek alapján átdolgozást igényel. Ez esetben kérjük az átdolgozást mielőbb elvégezni, és a javított szöveget visszaküldeni. A közlemény elfogadásáról a szerkesztőség e-mailben értesíti a levelező szerzőt.

Megjelentetés

A beérkezett közleményt a lektorálás és a szerkesztés után megjelentetjük a *Fogorvosi Szemle* valamelyik következő lapszámában. Amennyiben több közlemény készül el, mint amennyit egy lapszámában meg tudunk jelentetni, a közlemények beérkezési sorrendje határozza meg a megjelenést, illetve a Szerkesztőség dönt a közlemény másik számbeli elhelyezéséről. A *Fogorvosi Szemle* frissen megjelent lapszámait online, nyílt hozzáféréssel is megjelennek az MFE honlapján: <http://www.mfe-hda.hu/szemle/> A lapszámok letöltéséhez ezen az oldalon kell bejelentkezni: <http://issuu.com/mfehda/docs>

Egyéb folyóiratban történő közlés

Más magyar folyóirathoz benyújtott, vagy ott megjelent közleményt a szerkesztőség nem fogad el. Nemzetközi folyóiratban történt közlés a folyóiratunkban való megjelentetésnek nem akadálya, az előbbi tény azonban a közleményt kísérelő levélben közölni kell.

Nemzetközi irányelvek

A kéziratoknak formailag az 1978-ban Vancouverben megtartott konferencia által felállított szabályoknak (Recommendation for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals), illetve azok mindenkori frissítéseinek (http://www.icmje.org/urm_main.html) kell megfelelniük, melyeket a nemzetközi és a hazai vezető folyóiratok jelenleg is megkívánnak. Ezeket az alábbiakban ismertetjük.

Emberi jogok tiszteletben tartása

A kéziratoknak tartalmilag meg kell felelniük a Helsinki Deklaráció etikai irányelveinek, melyeket a World Medical Association határozott meg. A fényképeken, ahol felismerhető lenne, a beteg szemét el kell takarni, tiszteletben tartva a beteg személyiségi jogait.

Formai követelmények

A kéziratokat magyar nyelven kell beküldeni, Word dokumentumként szerkesztve. „Times New Roman” 12-es betűtípussal, 2-es sorközzel, A/4-es formátumban, 80 leütéssel, 25 sorral egy oldalon. Mellékelve az ábrajegyzéket, amely a pontos kép- és ábrásorrendet és a képaláírásokat is tartalmazza, illetve a képeket és ábrákat is.

A küldéssel és a formai követelményekkel kapcsolatos kérdéseiket a gecse.veronika@dent.semmelweis-univ.hu e-mail címen várjuk.

Terjedelem

Összefoglaló referátum esetén 10-12 (irodalmi hivatkozások száma maximálisan 40 db), eredeti közleményről 6-8 (irodalmi hivatkozások száma maximálisan 30 db), kazuisztikánál 4-5 oldal lehetséges (irodalmi hivatkozások száma maximálisan 15 db).

A kézirat elrendezése

Címdatal: A kézirat első oldalának első bekezdésében adja meg a levelező (kapcsolattartó) szerző elérhetőségét: pontos cím, telefon és e-mail cím is. – A következő bekezdésben fel kell sorolni a szerzők munkahelyeit. – Alatta a közlemény címe szerepeljen. – A következő bekezdésben a szerzők(k) neve (Dr. feltüntetéssel, de egyéb titulus megjelölése nélkül). – Ha többszerzős a közlemény, és nem azonos a szerzők munkahelye, akkor a név után csillag jelzést (utalást) kell tenni, ami a munkahelyeknél is feltüntetve jelölje azt, ki, hol dolgozik. (Kérjük, hogy a *, **, *** stb. jelzést használja.) A gépelésnél ne használjon sem vastag (bold), sem nagybetűt (verzál)!

Magyar nyelvű összefoglalás: A munkahely(ek), a szerző(k), a cím(ek) felsorolása után következzen a rövid magyar nyelvű összefoglalás (maximum 150 szóban), amely tartalmazza a közlemény lényegét, a vizsgálat célját, anyagát, módszerét, eredményeit (számszerű adatokat), a következtetéseket.

Kulcsszavak: Az összefoglalástól egy üres sorral elválasztva adjon meg 4-5, az írásra jellemző kulcsszót.

Az érdemi rész tagolása

Bevezetés: Problémafelvetés, irodalmi előzmények.

Vizsgálati anyag és módszer: Pontos tájékoztatás szükséges, másutt már megjelent módszerekre csupán hivatkozni kell.

Eredmények: Világos és korrekt közlése táblázatok vagy ábrák segítségével.

Megbeszélés: Az eredmények értékelése az irodalmi adatok tükrében, az új megállapítások kiemelése.

Angol nyelvű összefoglalás: A szerzők neve Dr. nélkül, vezetéknev kiírva, keresztnév kezdőbetűi pont nélkül (pl. Kovács B), a közlemény címe angolul, majd kb. 1 oldalban (200-250 szóban), a magyar nyelvű összefoglaláshoz hasonló szerkezetben, de részletesebben, a közlemény tagolásának megfelelően az absztrakt tartalma oly módon, hogy a nemzetközi nyilvánosságban kutató olvasó ebből megértse a lényegét.

Angol nyelvű kulcsszavak: Az angol összefoglalótól szintén egy üres sorral elválasztva 5-8 szóval adja meg. Kérjük, hogy a nemzetközi nyilvánosság miatt az NLM (National Library of Medicine) MeSH (Medical Subject Headings) rendszerét használják a kulcsszavak megadásánál. Részletes információ az NLM MeSH-ről: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>

A szövegrészben számozással jelölje az ábrák, illetve táblázatok elhelyezését (lásd: *Ábrajegyzék*).

Irodalom

Ebben a részben csak azok a művek szerepelhetnek, amelyekre a közleményben név szerint vagy szögletes zárójelben, számmal utalás történik. A felsorolt referenciák csak már megjelent, vagy közlésre elfogadott cikkek lehetnek. Az irodalomjegyzéket az első szerző neve szerint ábécé sorrendben kell megadni arab számokkal történő számozással, külön bekezdésben kezdve az egyes munkákat. Az irodalomjegyzékben hat szerzőig minden szerző nevét ki kell írni, ennél több szerzőt „és mtsai.”-ként kell említeni, angol nyelvű irodalom esetén „et al.” legyen a rövidítés. A folyóiratok nevének rövidítése az NLM folyóirat-katalógus alapján történik, a szerzők és egyéb ada-

tok a Vancouver-rendszer szerint írandók. A szerzők nevét kapitálchen (kiskapitális), a kötet- és a folyóirat címét minden esetben dőlt (kurzív, italic) betűből kérjük írni. A folyóiratnál a lapszámot nem kell jelölni.

A szerzők keresztnéve után nem kell pont, felsorolásnál vesszővel választjuk el, az utolsónál kettőspont szerepeljen.

Példák:

Folyóirat

SZABÓ GY, JANKÓ L, CSERE T: A hosszan tartó vizes tárolás hatása a protézis alaplemezeyanyag egyes mechanikai tulajdonságaira. *Fogorv Szle* 2000: 239–243.

Könyvfejezet

GERA I: A fogágybetegség. In BÁNÓCZY J, NYÁRASDY I: (szerk.): *Preventív fogászat*. Medicina, Budapest, 1999; 121–192. [Ha nem az első kiadás, ennek jelölése: pl. 2. kiad., vagy 3rd ed.]

O'MULANE D: Caries decline in Europe. In STÖSSER L (ed.): *Kariesdynamik und Kariesrisiko*. (3rd ed.) Quintessenz, Berlin, 1998; 10–23.

Könyv

Bánóczy J, Nyárasdy I: *Preventív fogászat*. Medicina, Budapest, 1999; 121–152.

SCULLY C, CAWSON RA: *Medical probleme in dentistry*. (2nd ed.) Wright, Bristol, 1993; 25–45.

Internet

A honlap megjelölése és az adatszerzés dátumának feltüntetése is szükséges.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals> (2014.02.12.)

Szóbeli előadásra hivatkozás nem fogadható el, mivel ellenőrizhetetlen. Előadással kapcsolatban csak lektorált folyóiratban közölt „idézhető absztrakt”-ra lehet hivatkozni.

Táblázatok, ábrák, grafikonok

Táblázatok: Külön fájlban (lehetőség szerint excel vagy word) kell elkészíteni és római számmal felsorolni. Kérjük szerzőinket, hogy a táblázatkészítéshez mindenképpen táblázatkészítő eszközt válasszanak, és kerüljék a „kézi” táblázatkészítést.

Ábrák: Az ábrák száma – a szöveggel arányosan – lehetőleg 6-8-nál ne legyen több! Az ábrák számozásánál, kérjük, arab számokat használjanak.

A képek: Lehetőleg külön fájlként kérjük leadni a képeket. (Nehézséget és gyakran minőségromlást okoz a word dokumentumba illesztett kép.) – Lehetőleg TIFF formátumú képet küldjön, kevésbé JPG-t vagy egyebet, mert azok minőségvesztést okoznak. – Fontos, hogy a hasáb-szélesnek szánt kép vízszintesen legalább 1100 pixeles (képpontos) legyen, míg az egész oldal széles képhez már vízszintesen 2750 pixel széles kép szükséges. – Sajnos az internetről letöltött képek jó része JPG, azaz veszteséges tömörítésű kép, továbbá kevés pixelből állnak, így gyakran csak 2-3 cm-es képek nyomtatásához alkalmasak.

Ábrajegyzék: A táblázatok és ábrák számát, sorrendjét, és címét külön word dokumentumban kérjük megadni.

Grafikonok: Az ábráknál ismertetett módon készítsük el, külön fájlban. Lehet excelben vagy wordben készített grafikon is.

Köszönetnyilvánítás

A közlemény végén szerepeljen.

Helyesírás

A Magyar Tudományos Akadémia által jóváhagyott mindenkori szabályzatok és állásfoglalások az irányadók.

Rövidítések

A rövidítéseket – a szaknyelvben megszokott formában – a szövegben az első megjelenés helyén, a rövidítendő kifejezés után, zárójelben használják először.

A hiányosan, illetve nem megfelelő formátumban beküldött közleményeket szerkesztőségünk nem tudja elfogadni.

Dr. Gera István a Magyar Érdemrend Lovagkeresztje kitüntetésben részesült

Áder János, Magyarország köztársasági elnöke megbízásából Balog Zoltán, az emberi erőforrások minisztere 2015. március 13-án, Dr. Gera István, a Semmelweis Egyetem Fogorvostudományi Kar Parodontológiai Klinika egyetemi tanára részére „kiemelkedő oktatói, kutatói és gyógyító munkája, a hazai parodontológus szakorvos képzés kiépítését szolgáló erőfeszítései, valamint példamutató tudományos és szakmapolitikai tevékenysége elismeréseként” Magyar Érdemrend Lovagkereszt polgári tagozat kitüntetését adományozott.

Dr. Gera István a Semmelweis Egyetem Fogorvostudományi Karán szerzett fogorvos doktori diplomát 1972-ben. Végzés után rögtön a Szájsebészeti és Fogászati Klinika Szájbetegségek Osztályára került, ahol a szájbetegségek gyógyítása volt a fő szakterülete. 1983 és 85 között két évet töltött az Egyesült Államokban, ahova még kétszer vendégoktatóként 4-4 hónapra visszatért a modern parodontológia tanulmányozására. Kandidátusi értekezését 1990-ben védte meg, 1996-ban szerzett habilitációs minősítést. Nevéhez fűződik a modern parodontológia magyarországi bevezetése, vezetésével alakult meg 1997-ben a Parodontológiai Klinika, amelynek 2014-ig igazgatója volt. 1992 és 1998 között volt a Fogorvostudományi Kar dékánhelyettese, 2004-től 2010-ig a Kar dékánja. A Fogorvostudományi Karon

az angol nyelvű oktatás megalakulásától a mai napig az angol képzés felelőse. Az Egyetem Tanácsának, majd később a Szenátusnak több cikluson keresztül tagja, képviselve a Fogorvostudományi Kart. A Magyar Parodontológiai Társaságban 1995 óta tölt be titkári, illetve elnöki feladatokat. A Magyar Fogorvosok Egyesületének 1997 és 2009 között főtitkára, 2009-től a mai napig elnöke. A Magyar Akkreditációs Bizottság Plénium Tagja 2007 és 2012 között, ezen időszak alatt 2010 és 2012 között a MAB Orvostudományi Bizottságának elnöke volt. A Nemzetközi Fogorvos Szövetség, az FDI Continuing Education Programme akkreditált előadója 2009-től.

A Parodontológia tankönyv szerzője és szerkesztője, amely tankönyv nemcsak a fogorvostan-hallgatók, hanem a gyakorló fogorvosok számára egyaránt jelent útmutatást a fogágybetegség diagnosztikája és terápiája során.

Nemzetközi szervezetekben – az FDI és a Council of European Dentists – Magyarország képviselője.

Nemcsak a Kar, hanem az egész magyar fogorvos társadalom meghatározó személyisége, aki mind szakmai, mind pedig szakmapolitikai kérdésekben felkészültségével megkerülhetetlen szereplője a hozott döntések előkészítésének. A kitüntetéshez gratulálunk!

Dr. Hermann Péter
egyetemi tanár, dékán

