

## Bevezetés

Munkánk alapvető célkitűzése volt, hogy a hazai adatokat nyerjünk a száj- és szemszáradás, valamint az azokkal kapcsolatos szubjektív panaszok gyakoriságáról. A szubjektív panaszokon túlmenően az orális egészség és a nyálszekréció összefüggéseit is vizsgáltuk. Jól ismert, hogy a nyál számos funkciója nagy szerepet játszik az orális egészség fenntartásában, és számos élettani funkció biztosításában, így pl. a rágás is. A műfogsort viselőknél kiemelt szerepet játszanak a palatinalis kisnyálmirigyek, a palatinalis nyálfilm biztosításával. Ezt a kérdést még nem ismerjük pontosan, és a gyakran hyposalivatióban szenvedő Sjögren szindrómás betegeknél ezt még nem vizsgálták. Egyéb autoimmun betegségben is gyakran jelentkezik a nyálettermelés csökkenése, mint pl. polymyositis, ahol ezen túlmenően a rágóizmok erejének is felléphet csökkenése, melyet eddig még vizsgáltak.

Szövetteni vizsgálataink részben a mirigyfunkció neuro-immunomodulációjára, részben az apoptózis mechanizmusára irányultak.

## Eredmények, megbeszélés

Az eddig publikált eredményeink két nagy csoportba sorolhatók: a klinikai vizsgálatok ( A ) és a szövetteni vizsgálatok kategóriájába ( B ). A nagyszámú adat feldolgozása részben még feldolgozás alatt áll, így pl. a mikrobiológiai vizsgálatoké is.

### A. Klinikai vizsgálatok

*I./1. A szem és szájszárazság prevalenciája, a társuló szubjektív panaszok és azok összefüggése a szekréciós adatokkal, valamint a fogazati, és a parodontalis status összefüggései*

Jelen vizsgálatunk egyik fő célja az volt, hogy megvizsgáljuk a szem- és szájszáradás gyakoriságát Magyarországon, és az ezekkel kapcsolatos szubjektív panaszok előfordulását, valamint, hogy a nyugalmi kevert nyál szekréciója is az előbbieket között valamilyen összefüggést találjunk.

Összesen 600 vizsgált személy adatait rögzítettük, akik kor és nem szerinti megoszlása a KSH aktuális adatainak megfelelő eloszlást követte, és rutin fogászati kezelésre jelentkeztek.

A használt kérdőív már validált, LM. Sreebny professzor által kidolgozott, és nemzetközileg használt kérdőív volt.

A vizsgált egyének 34%-a panaszolt szubjektív szájszárazságot, és 7,5%-ban nyilatkoztak egyéb, zavaró siccás tünetekről. A kérdezettek 11 %-a jelzett ezen túlmenően csökkent nyáleválasztást, 15 %-a pedig viszkózusabb nyálat. 13 % volt a dysphagia, és 7 % a glossopyrosis gyakorisága. Az egyéb siccás tünetek közül a nasalis szárazság 31 %-ban került említésre, míg a nők 14 %-a panaszkodott vaginalis szárazságra.

A kérdőívek alapján a kérdezettek 21%-a szenvedett szubjektív xerophthalmiában. A nyugalmi kevert nyál szekréciós rátája szignifikánsan magasabb volt férfiakban, mint nőkben, minden korcsoportban. A vizsgáltak 3,8 %-a szenvedett hyposalivatióban, azaz 0,1 mm/perc értéknél alacsonyabb nyugalmi, kevert nyálszekréciós rátát mutatott. A hyposalivatióban szenvedők DMFT értéke és szájhigiéniája (GBI és PI) szignifikánsan rosszabb volt, mint a kontrollcsoportban [ DMFT:  $21 \pm 8$ , ill.  $27,6 \pm 6$ ,  $p < 0,001$ ; GBI (Ainamo-Bay index; GI  $0,26 \pm 0,31$ , ill.  $0,5 \pm 0,38$ ,  $p < 0,001$ , PI,  $0,61 \pm 0,55$ , ill.  $0,78 \pm 0,57$ ,  $p < 0,05$ ]. A mély paradontalis tasakok (  $PPD \geq 5$  mm ) átlagos száma személyenként nem mutatott szignifikáns eltérést.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a populáció jelentős részét érintő hyposalivatio egyrészt fokozott veszélyt jelent a gingivitis és a caries incidenciára, de nem a paradontitis vonatkozásából.

## II. Célzott betegcsoportok vizsgálata

### 1.Sjögren szindróma

A Sjögren szindróma (SS) olyan krónikus, autoimmun betegség, mely főleg az exocrin mirigyeket érinti (autoimmun exocrinopathia). A könny- és nyálmirigyek károsodott funkciója szem és a száj szárazságának érzetét eredményezheti. Azonban kimutatták, hogy a szájszárazság szubjektív érzete, a xerostomia, nem mindig korrelál az elválasztott nyál térfogatával. A csökkent nyáleválasztás a kellemetlen szubjektív panaszokon kívül számos orális megbetegedésben is közrejátszik. Ezért célunk a Sjögren szindrómában szenvedő komplex klinikai vizsgálata, beleértve az orális status átfogó értékelését. Ezen túlmenően külön mértük a palatinalis kisnyálmirigyek szekréciós rátájának mértékét, mert a palatinalis nyálfilm szerepet játszik a teljes fogsorok stabilitásának megvalósításában, és erre utaló irodalmi adatot nem találunk, Sjögren szindrómás betegekben, akik fogazati statusa általában rossz.( Ezen kívül a xerostomia érzésével is összefüggésbe hozták ezt a paramétert).

Átfogó klinikai vizsgálatot végeztünk 49 primer Sjögren szindrómában szenvedő betegen (melyek teljesítették az Amerikai-Európai Konszenzus Csoport kritériumait). A szájnyálkahártya elváltozások nem bizonyultak specifikusnak, a palatum erythemas léziója volt a leggyakoribb elváltozás a kontrollokéval szemben, mivel a legtöbb paciens kivehető fogsort viselt, ez gombás fertőzésre utalhat. A nyelv atrophíája és fissuraltsága volt a jellemző a beteg csoportban, mely megegyezik az irodalmi adatokkal.(1.kép)



1.kép

A parodontális indexek vonatkozásában a szondási mélység, és az ínyvérzési index esetében is szignifikánsan magasabb értékeket mértünk a Sjögren szindrómás csoportban ( $2.28 \pm 1.09$  mm, vs  $1.82 \pm 0.73$  mm; 20.% vs. 10.5%). Ugyancsak a szuvas, hiányzó, tömött fogak vonatkozásában (DMF-T index) szignifikánsan magasabb értéket mértünk a Sjögren szindrómás betegek csoportjában, mint a kontrollban ( $27.1 \pm 6.12$ , illetve  $23.0 \pm 6.99$ ). A DMF-T érték és a parodontális szondázási mélység pozitív korrelációt mutatott az anti SS-A és/vagy anti SS-B autoantitest pozitívással.

A nyálszekréció vonatkozásában a nyugalmi, teljes nyálszekréció csökkenése volt mérhető a Sjögren szindrómás betegek vonatkozásában, ezzel szemben a palatinalis szekréció nem volt különböző a két csoportban ( $1.57 \pm 1.02$  és  $1.35 \pm 2.5 \mu\text{l}^{-2} \text{min}^{-1}$ , n.s.).

Jelen vizsgálatunk eredményei alapján feltételezhető, hogy a Sjögren szindrómás betegekben gyakori szubjektív szájszáradás érzése a nyugalmi teljes nyálelválasztás csökkenésének következménye, és nincs összefüggésben a palatinalis, viszkosus nyál szekréciójával. A DMFT-T és a parodontális szondázási mélység pozitív korrelációja az autoantitestek pozitívításával arra utalhat, hogy a Sjögren szindrómás betegek orális egészsége az autoimmun folyamattal mutat összefüggést.

## II. 2. Polymyositis, dermatomyositis (PM/DM)

A idiopathicus gyulladáisos myopathiak (IIM) a szisztémás autoimmun betegségek heterogén csoportját képezik. Az eltérő immunológiai és a histológiai képtől függetlenül az ebbe a csoportba tartozó kórképeknél alapvetően közös jellemző a krónikus izomgyengeség és az izmokban kimutatható mononuclearis sejtes infiltratio. Az irodalomban kevés adat található az IIM-es betegek orofacialis tüneteiről, és nem találtunk adatot a szekréciós ráta, valamint a

rágóerő változásáról, pedig mindkét tényező alapvető az orális egészség és a rágóképesség szempontjából.

Vizsgálatunk célja ezért a orofaciális tünetek átfogó vizsgálata volt polymyositisben (PM) és dermatomyositisben (DM) szenvedő betegekben.

A tanulmányban 34, PM/DM beteg vett részt, melyek valamennyien teljesítették a Bohan és Peter-féle kritériumokat. Az immunológiai kivizsgálás mellett átfogó stomatológiai vizsgálatot végeztünk. Ez utóbbi a szubjektív panaszok rögzítésén túl magába foglalja a szájnyálkahártya inspectióját, a sialometriát, a labialis nyálmirigyek biopsziáját, és fogazat valamint a parodontium állapotának rögzítését, melyet teljes intraoralis és panoráma felvételekkel egészítettünk ki. Az előbbieken túlmenően értékeltük még a temporomandibularis ízület ( TM ízület )funkcióját, és a rágóizmok erejét, párhuzamosan a kezek szorítóerejével. A lágyszövetek vizsgálatánál a teleangiectasia volt a leggyakoribb tünet. (2.kép)



2.kép

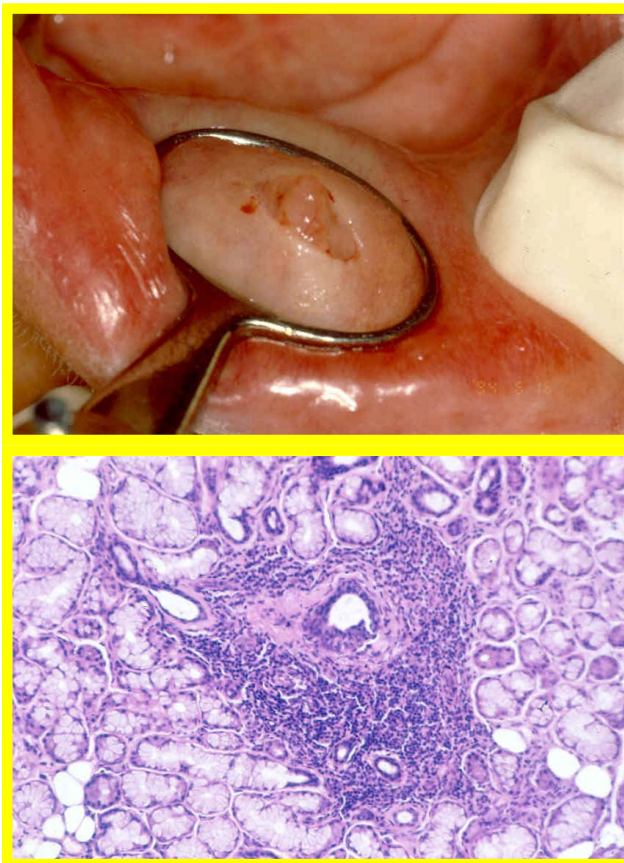
A vizsgált csoportban 9 beteg panaszkodott szubjektív xerostomiáról és 11-ben találtunk hyposalivatiót (nyugalmi, kevert nyál szekréciója  $\leq 0.1$  ml/min ).

Az IIM-ben szenvedő betegek szignifikánsan magasabb DMF-T értéket mutattak mint a kontrollok ( $24.06 \pm 7.04$ , ill.  $19.54 \pm 8.93$ ;  $p = 0.002$ ), a maradék fogak száma is alacsonyabb volt a betegek csoportjában. A szájhigiene szintén rosszabb volt a betegcsoportban, a plakk és gingivalis indexek szignifikánsan magasabbak voltak, bár a mélyebb parodontalis szövetek

károsodása nem mutatott eltérést a két csoportban. A rágóerő az első molarisok régiójában mérve szignifikánsan alacsonyabb volt a betegcsoportban, mindkét oldalon mérve, a kéz szorító ereje pedig a bal kéz esetében mutatkozott gyengébbnek a betegcsoportban.

Eredményeink alapján azt állíthatjuk, hogy az IIM betegek esetében a jellemző szájnyalkahártya elváltozás a teleangiectasia volt, a fokozott caries incidencia (emelkedett DMF-T szám) valószínűleg a hyposalivacionak tudható be. A rágóizmok és a felső végtagok szorítóerejének vizsgálata azt mutatja, hogy a rágóizmok gyengesége a betegség korábbi jele lehet, mint a végtagoké.

#### B. Szövetteni vizsgálatok

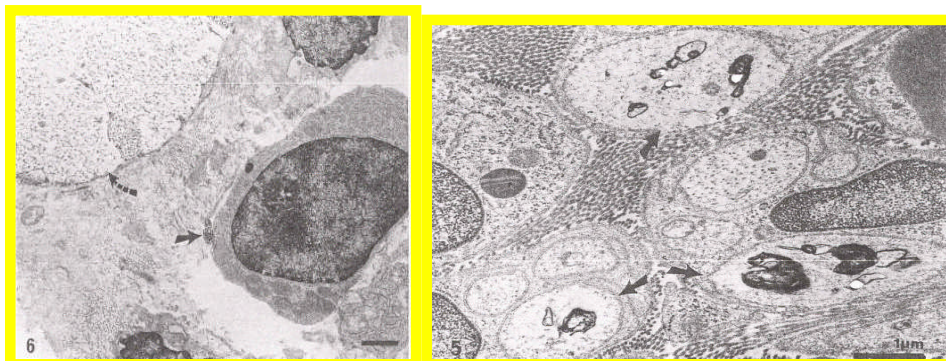


3.kép Labialis nyálmirigy biopsia, alul lymphocyt focus

Korábban már leírták a Sjögren szindrómában a siccás tüneteket megelőző szenzoros neuropathiát, melynek eredete tisztázatlan. Ezért vizsgáltuk humán labialis

kisnyálmirigyekben különböző neuropeptid tartalmú idegvégződések, és immunkompetens sejtek mennyiségét immunhisztokémiai-és cytológiai vizsgálatokkal. Az immunreakciót mutató elemek (IR) száma változó volt, mind a Sjögren szindrómás betegek, mint a kontroll csoportban. A Sjögren szindrómás mintákba a P anyag (SP), az Y neuropeptid (NPY), galanin (GAL) immunreaktív idegvégződések száma csökkent, míg a vasoactiv gastrointestinalis peptid (VIP), tirozin béta- hidroxiláz (THS) tartalmúaké nőtt a kontrollhoz képest. Az immunkompetens sejteket vizsgálva a kontrollokban nem találtunk, míg a Sjögrenes csoportban nagyszámú SP és NPY reaktív sejtet mutattunk ki. Ezek döntően mastocyták, plazmasejtek, és néhány esetben lymphocyták voltak.(4. kép)

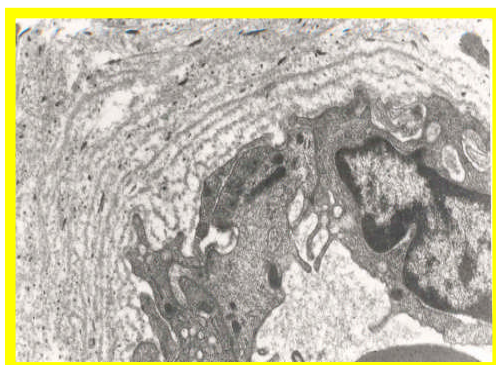
Fentiek alapján megállapíthatjuk, hogy a vizsgált neuropeptidek szerepet játszhatnak a Sjögren szindrómában leírt szenzoros neuropathia kialakulásában, aktiválva a nociceptiv és szimpatikus rostokat. Egyes endogén neuropeptidek (SP, NPY) bizonyos körülmények között (pl. autoimmun kórképek, mint Sjögren szindróma) termelődnek. Így a neuroimmunomodulációban részt véve hozzájárulhatnak az atrophiahoz, apoptosishoz és necrosishoz.



4.kép

## 2. Kisnyálmirigyek EM vizsgálata PM/DM betegek esetében

A legjellemzőbb az interstitialis lymphocytas infiltratio volt, de a focus score csak egy esetben volt pozitív, ezenkívül gyakori volt a fibrosis is (12 esetben). Az ultrastructuralis vizsgálatok a vascularis basal membranok megvastagodását, és lamellaris szerkezetét mutatták.(5. kép)



5.kép

## 3. Az apoptosis vizsgálata

A rendelkezésre álló humán nyálmirigy minták csekély száma miatt patkányból származó nyálmirigyekben tanulmányoztuk az apoptosist. Az autoimmun betegségek egy részében, (pl. Sjögren szindróma) gyakran előfordul a parotisok duzzanata, melynek pontos pathomechnismusa nem ismert. Állatkísérletekben a klasszikus isoproterenol okozta hypertrophiát szokták vizsgálni. Zelles T. és mtsai a szójával való táplálással váltottak ki ehhez hasonló hypertrophiát/hyperplasiát, melyért a szója tripszin inhibitor által felszabadított endogén cholecystokinin a felelős. A mirigyek méretét a proliferáció és az apoptosis eredője határozza .

A caspase-3 kulcsszerepet játszik az apoptosisban, ezért ennek aktivitását mértük szójával táplált patkányok submandibularis és parotis mirigyeiben. Az első nap után mindkét mirigy esetében minimális csökkenés volt kimutatható, majd a harmadik, negyedik napon szignifikáns növekedést észleltünk a parotisokban, míg ezzel szemben a submandibularis mirigyekben az aktivitás változatlan maradt. Megállapíthatjuk, hogy a patkány parotis



esetében a szerv méretének szabályozása hasonló az isoproterenol indukálta hypertrophia/hyperplasia mechanizmusához, míg a submandibularis mirigy esetében az apoptózis nem játszik szerepet. Az előbbieket alapján a szója táplálással létrehozott parotis hypertrophia/hyperplasia modell további vizsgálata az apoptózis irányában hasznos információkat nyújthat a későbbiekben humán parotisok hypertrophiájának pontosabb megismeréséhez.