

Debreceni Egyetem OEC, Orvosi Mikrobiológiai Intézet, Debrecen\*  
 Debreceni Egyetem OEC, Fogorvostudományi Kar, Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Tanszék, Debrecen\*\*  
 Debreceni Egyetem OEC, Fogorvostudományi Kar, Konzerválófogászati Tanszék, Debrecen\*\*\*  
 Debreceni Egyetem OEC, Fogorvostudományi Kar, Parodontológiai Tanszék, Debrecen\*\*\*\*

## Herpeszvírusok előfordulása humán periodontitis apicalis mintákban

DR. HERNÁDI KATINKA,<sup>\*\*\*\*</sup> SZALMÁS ANITA,<sup>\*</sup> DR. MOGYORÓSI RICHÁRD,<sup>\*\*</sup> DR. CZOMPA LEVENTE,<sup>\*\*</sup>  
 DR. VERESS GYÖRGY,<sup>\*</sup> DR. CSOMA ESZTER,<sup>\*</sup> DR. MÁRTON ILDIKÓ,<sup>\*\*\*</sup> DR. KÓNYA JÓZSEF<sup>\*</sup>

Az apikális periodontium gyulladással járó folyamatait elsősorban a gyulladt vagy nekrotikus fogbélből a periapikális térbe kijutó endodonto-patogén baktériumok hozzák létre. Az utóbbi évek kutatásai alapján azonban felmerült egyes herpeszvírusok kóroki szerepe is. Szerzők kutatásuk során az Epstein-Barr vírus (EBV), a humán herpeszvírus 6 (HHV-6) és a humán cytomegalovírus (HCMV) prevalenciáját, aktivitását és tünetekkel való összefüggését vizsgálták 40 apikális periodontitisz mintában és 40 gyulladástól mentes pulpaszövetben. A virális DNS vizsgálata alapján EBV fertőzés 72,5%-ban, HHV-6 fertőzés 20%-ban, CMV fertőzés 10%-ban fordult elő a kóros mintákban. Az EBV fertőzések mintegy 2/3-a bizonyult aktívnek a virális mRNS vizsgálatok alapján, míg a HHV-6 és HCMV fertőzések látens állapotban voltak. Az EBV és a HHV-6 B altípusa által okozott fertőzések elsősorban a panaszos és nagyméretű periapikális léziókban fordulnak elő. Eredményeik alapján elmondható, hogy amennyiben egy nagyméretű periapikális lézióhoz aktív EBV fertőzés társul, akkor az nagy valószínűséggel (OR=8,80) panaszos klinikai manifesztációjú lesz.

Kulcsszavak: EBV, HHV-6, HCMV, periodontitis apicalis, PCR

### Bevezetés

A *periodontitis apicalis chronica* lényegében egy dinamikus egyensúlyi állapot, amely a külső irritáló tényezők és a szervezeti védelemmechanizmusok között jött létre. A krónikus gyulladás alapfeltétele a mérsékelt virulenciájú baktériumok folytonos kisméretű jelenléte, melyeket az immunrendszer nem képes lokálisan eliminálni, de továbbterjedésüket megakadályozza egy granulációs szövetből álló „határvonal” kialakításával [26, 28].

Az apikális periodontitist kevert mikrobiális flóra jellemzi, oportunisták Gram-negatív baktériumok dominanciájával. Számos korábbi kutatásnak sikerült herpeszvírusok jelenlétét is igazolni a periapikális kórfolyamatokban [12, 20, 21]. A *Herpesviridae* család tagjai jelentős fajspecifitást mutatnak, melyek közül az emberre nézve patogén fajokat humán herpeszvírusoknak nevezzük. A herpeszvírusok egyik meghatározó sajátossága, hogy képesek éveken keresztül látens állapotban perzisztálni a gazdaszervezetben és alkalmanként reaktiválódni. A herpeszvírus-reaktivációt kiválthatják mikrobiális koinfekciók, szövetségi sérülések, lázas állapot, emocionális stressz és egyéb relatív immunosuppressziót előidéző tényezők [4]. Számos tulajdonságban, így a virális látenciában is nagyfokú változatosság figyelhető meg a különböző humán herpeszvírusok között. Míg az *Alphaherpesvirinae*

alcsaládba tartozó herpes simplex vírus 1, 2 és a varicella zoster vírus az érzőideg ganglionokban képesek látens állapotban fennmaradni, addig a *Betaherpesvirinae* alcsaládba tartozó humán cytomegalovírus (HCMV) és a humán herpeszvírus 6 (HHV-6), illetve a *Gammaherpesvirinae* alcsaládba tartozó Epstein-Barr vírus (EBV) osztódásra képes szomatikus sejtekben, többek között egyes mononukleáris sejtekben okoznak látens fertőzést [17].

A mononukleáris sejtekben látens állapotban megmaradó herpeszvírusok a keringéssel a szervezet bármely területére eljuthatnak. Egy korábban ismert hipotézis szerint [23] a béta- ill. gammaherpeszvírusokkal látens állapotban fertőzött immunsejtek infiltrálódnak a gyulladt periapikális szövetek közé, ahol a gyulladással járó szövetkárosodás, illetve a lokális baktériumflóra hatására bekövetkezik a vírusok reaktiválódása. A reaktiválódott EBV és a HCMV fertőzések a citokin-profil megváltoztatásán keresztül önmaguk is jelentős szövetkárosító és immunosuppresszív hatást válthatnak ki, elősegítve a helyi bakteriális flóra virulenciájának felerősödését. Mindezen folyamatok eredményeként a krónikus periapikális gyulladás akut fellángolása következhet be. A „flare-up” jelenségen belül meghatározó momentum, hogy az aktív herpeszvírus-fertőzések többek között olyan mediátorok felszabadulását is előidézik, amelyek hyperalgesiát és

Érkezett: 2011. július 4.

Elfogadva: 2011. augusztus 23.

csontresorptiót váltanak ki a periapikális szövetekben [23, 25].

Az eddig közölt kutatási eredmények alapján az alfa-herpeszvírusok előfordulása periapikális kórfolyamatokban elenyésző [1, 6], ugyanakkor az EBV és a HCMV vírusinfekciók előfordulása a viszonylag tág intervallumban mozog [19, 20, 24, 30]. Ennek konkrét meghatározása érdekében szükségét éreztük egy újabb, magyarországi betegpopuláción elvégzett kutatásnak. Az eddigi tanulmányokban nem került sor HHV-6 vizsgálatára krónikus apikális periodontitiszben, így az általunk elvégzett kutatás az első, mely prevalencia adatokat szolgáltat a vírus előfordulásáról. Tanulmányunkban meghatároztuk az EBV, HCMV és HHV-6 fertőzések előfordulását a virális DNS-ek kimutatásával, ugyanakkor a vírusfertőzések aktivitását is vizsgáltuk a virális mRNS-ek detektálása révén.

### Anyag és módszer

Kutatásunk során 40 kóros és 40 kontroll-mintát vizsgáltunk. A kóros mintákat az apikális periodontitiszben szenvedő fogak periapikális léziói képezték, míg a kontroll mintákat gyulladásmentes fogak pulpszövege szolgáltatta. A vizsgálatban résztvevő betegek a Debreceni Egyetem Fogorvostudományi Karának Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Tanszékén részesültek ellátásban. A mintagyűjtés a Klinikai Etikai Bizottság jóváhagyásával történt (azonosítási szám: 2885-2008). A vizsgálatban részt vevő betegeket azonosítószámmal láttuk el, ezáltal módot teremtve a betegadatokat anonim kezelésére.

A vizsgálatból kizárásra kerültek a rossz általános állapotú, illetve súlyos szisztémás betegségben szenvedő betegek (az Amerikai Aneszteziológiai Társaság ajánlása alapján), valamint a parodontális gyulladásban érintett fogak (szondázási mélység > 4 mm). A kontroll-csoport esetében lényeges szempont volt, hogy az érintett fogak mentesek legyenek szuvas folyamatól, töméstől, repedéstől, illetve gyulladástól mind a fogból, mind a periodontális szövetek tekintetében.

Az apikális periodontitiszben szenvedő fogakat panaszos és panaszmentes csoportokba osztottuk. A panaszos fogakra akut fájdalom, ráharapási és kopogtatási érzékenység, illetve a gyökércsúcsi régió nyálkahártya felőli nyomásérzékenysége volt jellemző. A periapikális elváltozások további osztályozási szempontját képezte a lézió röntgenfelvételen látható nagysága, radiológiai átmérője. Ennek alapján elkülönítettünk 5 mm-es vagy annál nagyobb periapikális léziókat ( $\geq 5$  mm) és 5 mm-nél kisebb léziókat (< 5 mm).

A kóros betegmintákat az apikális periodontitiszben szenvedő fogak gyökércsúcsának sebészi eltávolítása során gyűjtöttük [12]. Az eltávolított szövetmintát steril Eppendorf-csőbe helyeztük, mely RNA/ater RNS stabilizáló reagenst tartalmazott, és  $-70^{\circ}\text{C}$ -on lefagyasztottuk. A vizsgálatban felhasznált kontroll-mintákat impaktált

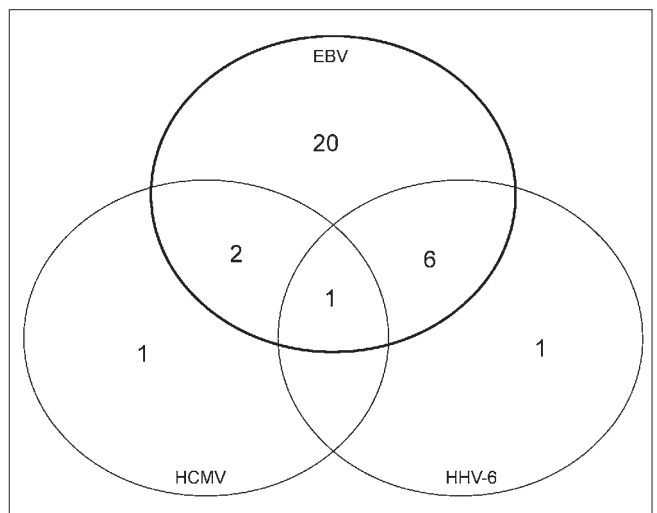
bölcsességfogakból eltávolított gyulladásmentes fogbéliszövet képezte. A kiemelt bölcsességfogot steril fiziológiás sóoldatot tartalmazó Falcon-csőbe helyeztük, és  $-70^{\circ}\text{C}$ -on lefagyasztottuk. A homogenizált kóros és kontroll mintákat két részre osztottuk: az egyik részt DNS izoláláshoz, a másikat RNS izoláláshoz használtuk fel. Az izolált DNS-ből nested PCR technikával azonosítottuk a virális genomot. A nested PCR két egymást követő PCR amplifikációs lépésből áll, az első körben keletkező PCR termékeket használjuk fel a második körben. A második „nested kör” primerjei beilleszkednek az első kör primerjei által felszaporított DNS szakaszokra, és tovább amplifikálják őket, így a PCR érzékenysége hatványozottan fokozódik. Az RNS mintákat először komplementer DNS-sé (cDNS) konvertáltuk random hexamereket tartalmazó reverz transzkripcióssal. A cDNS-ből nested PCR technikával azonosítottuk a virális mRNS expressziót.

Az EBV, HHV-6 és HCMV RNS, illetve DNS azonosítására használt külső és belső körös primerek szekvenciáit, valamint a PCR reakciók körülményeit illetően korábbi közlemények adatait használtuk fel [10, 12, 29, 30].

A kontroll- és a betegcsoportok közötti különbségek szignifikanciáját az esetek többségében Yates korrigált khi-négyszet statisztikai teszttel elemeztük. Amennyiben a  $2 \times 2$ -es kontingenciatablázat bármely cellájában a várt szórás érték kisebb, mint 5 volt, Fisher exact statisztikai tesztet végeztünk. Több változó együttes vizsgálatára logisztikus regressziós analízist végeztünk, melyben megadtuk a számított esélyhányadosok (OR) 95%-os megbízhatósági tartományát, illetve szignifikanciáját is.

### Eredmények

Az általunk vizsgált 40 periapikális lézió közül összesen 31-ben tudtunk herpeszvírus infekciót kimutatni. Az EBV jelenlétét magas számban (72,5%), a HHV-6 víru-



1. ábra. Herpeszvírus-infekciók (n=31) megoszlása az egyes periapikális léziók (n=40) között

sét mérsékelt számban (20%), míg a HCMV-t csak alacsony számban (10%) tudtuk azonosítani [8]. Ugyanakkor a három vizsgált herpeszvírus mindegyike csak elenyésző arányban (<2.5%) fordult elő a gyulladásmentes kontroll-mintákban. Az EBV előfordulása nemcsak a betegcsoport egészére nézve volt szignifikánsan gyakoribb az egészséges mintákhoz képest, hanem a panaszosság ill. a lézióméret alapján kialakított alcsoportok mindegyikében is (I. táblázat). Az EBV fertőzések mintegy 70%-ában aktív vírusfertőzésre ut-

alcsoporthoz is mutatkoztak előfordulásbeli különbségek, szignifikáns halmazódást azonban csak a növekvő léziómérettel párhuzamosan tudunk kimutatni (EBV DNS:  $p=0,02$ , EBNA-(2-3C) RNS:  $p=0,002$ ). „A növekvő lézióméret ugyanakkor szignifikáns összefüggésben állt a panaszos megnyilvánulással is (4/19 vs. 13/21,  $p=0,02$ )”-n. A továbbiakban ezért logisztikus regressziós analízissel vizsgáltuk meg az EBV infekciós markerek és a lézióméret együttes hajlamosító hatását. Az analízissel azt becsültük meg, hogy a felté-

I. táblázat

EBV, HCMV és HHV-6 fertőzések DNS prevalenciája apikális periodontitisz és kontroll mintákban

	EBV	HCMV	HHV-6		
			összes	A altípus	B altípus
apikális periodontitisz minták (n=40)	29	4	8#	4	4
panaszos (n=17)	14*	1	5+	1	4"
panaszmentes (n=23)	15*	3	3	3	0
nagy lézióméret (n=21)	19*	3	5"	1	4
kis lézióméret (n=19)	10*	1	3	3	0
kontroll-minták (n=40)	1	0	1	1	0

\* $p<0,0001$ ; + $p<0,008$ ; #  $p<0,03$ ; „ $p<0,02$ 

Herpeszvírusok előfordulása a kontroll-mintákhoz viszonyítva.

ló az EBNA-(2-3C)-mRNS-t is sikerült kimutatnunk. A HHV-6 és a HCMV esetén a virális mRNS szintézis hiánya a fertőzés látens voltára utalt (II. táblázat). Az utóbbi két vírus elsősorban az EBV-vel együttesen fordult elő (1. ábra). HHV-6 monoinfekció mindössze egy mintában fordult elő, mely a vírus A altípusát hordozta, a fennmaradó 7 HHV-6 fertőzés mindegyike az EBV-vel koinfekcióban fordult elő. A HCMV esetében hasonló eloszlás volt észlelhető: egy monoinfekció és 3 EBV-koinfekció. Egy mintában hármassal EBV-HCMV-HHV-6 herpeszvírus-infekciót is sikerült azonosítani, amely klinikailag egy panaszmentes és kisméretű lézió volt. A mono- és a koinfekciót hordozó mintákban hasonló gyakorisággal fordult elő a panaszos klinikai manifesztáció (40,9% vs. 55,6%,  $p=0,73$ ), ezért a további statisztikai elemzésben mindegyik vírust külön-külön vizsgáltuk tekintet nélkül a koinfekciók jelenlétére.

Az EBV fertőzés vonatkozásában a DNS prevalencián túl a fertőzés lokális aktivációját mutató EBNA-(2-3C) mRNS is szignifikánsan gyakoribb volt a kóros mintákban a kontrollhoz képest. A periapikális léziók panaszosság, ill. méret szerinti osztályozását követően azt tapasztaltuk, hogy a kontrollokhoz képest mindegyik alcsoportban szignifikánsan gyakrabban tudtuk kimutatni az EBV fertőzés lokális aktiválódását (II. táblázat). Mindkét EBV infekciós marker esetén az egyes

telezett kockázati tényezők meglétekor hányszor nagyobb a panaszos megnyilvánulás esélye (III. táblázat). A panaszosság gyakoribbá válását azokhoz a betegekhez viszonyítottuk, akik panaszmentes és kisméretű léziókkal rendelkeztek. Az eredmények alapján a nagy lézióméret és az aktív EBV fertőzés együttes előfordulása szignifikáns mértékben, mintegy 8,8-szeres eséllyel (OR: 8,80) hajlamosított a lézió panaszos megnyilvánulására.

További betegadatokat összefüggését is vizsgáltuk a periapikális léziók klinikai megjelenésével és virológiai jellemzőivel. Nem találtunk összefüggést a páciensek neme, kora, az illető fog lokalizációja (alsó-felső, jobb-bal oldal) és típusa (metszők, szemfogak, kisörlők), valamint a lézióméret, a panaszosság, a virális DNS-ek és mRNS-ek előfordulása között.

HHV-6 fertőzés szignifikánsan gyakrabban ( $p=0,03$ ) fordult elő a periapikális léziókban a kontroll-mintákhoz képest (I. táblázat). A panaszos, ill. a nagyméretű léziókra szűkítve is szignifikánsan gyakoribb volt a vírus előfordulása az egészséges mintákhoz képest. Logisztikus regressziós analízissel a HHV-6 infekció szignifikáns összefüggésben állt a panaszos megnyilvánulással ( $p=0,008$ ), ill. a nagy léziómérettel ( $p=0,02$ ). A jelenség háttérben megfigyelhető a HHV-6 altípusok jellegzetes eloszlása: mind a négy HHV-6B infek-

II. táblázat

## Az EBV, HCMV és HHV-6 fertőzések aktivitása

	EBV EBNA mRNS	HCMV pp65 mRNS	HHV-6 IE mRNS
apikális periodontitisz minták (n=40)	20*	–	–
panaszos (n=17)	12*	–	–
panaszmentes (n=23)	8#	–	–
nagy lézióméret (n=21)	16*	–	–
kis lézióméret (n=19)	4+	–	–
kontroll-minták (n=40)	1	–	–

\*p&lt;0,0001; #p&lt;0,001; +p&lt;0,05

Herpeszvírusok előfordulása a kontrollmintákhoz viszonyítva. – : nem mutatható ki.

ció nagyméretű panaszos lézióban fordult elő. HHV-6 mRNS expressziót nem tudtunk kimutatni egyetlen kóros, illetve kontroll mintában sem (II. táblázat).

Négy periapikális mintában tudtunk HCMV DNS-t detektálni, ugyanakkor egyetlen kontroll-mintában sem. A panaszmentes léziókban gyakrabban fordult elő HCMV DNS, mint panaszosokban, de a különbség nem volt szignifikáns mértékű. A léziók radiológiai méretét figyelembe véve gyakrabban tudtunk detektálni HCMV

DNS-t a nagyméretű léziókban, mint a kisméretűekben. HCMV mRNS-t nem tudtunk kimutatni egyetlen kóros, illetve kontroll-mintában sem (II. táblázat).

## Megbeszélés

Számos korábbi közleményben bemutatták az Epstein-Barr vírus aktív részvételét apikális periodontitiszben,

III. táblázat

## A kockázati tényezők kumulatív hatásának vizsgálata logisztikus regressziós analízissel a periapikális léziók panaszos manifesztációjára

kombinált változók n		panaszos n (%)	esélyhányados OR (CI <sub>95%</sub> )#	p érték
lézióméret	EBNA mRNS			
<5mm	nincs	15	3 (20%)	1,0 (ref)*
<5mm	van			
vagy		9	3 (33%)	1,99 (0,31–13,06)
≥5mm	nincs			
≥5mm	van	16	11 (69%)	8,80 (1,69–45,76)
lézióméret	EBV DNS			
<5mm	nincs	9	3 (33%)	1.0 (ref)*
<5mm	van			
vagy		12	1 (8%)	0,18 (0,015–2,15)
≥5mm	nincs			
≥5mm	van	19	13 (68%)	4,33 (0,80–23,49)

#95 % megbízhatósági tartomány, (ref)\* referencia, melyhez a viszonyítás történik.

Herpeszvírusok előfordulása.

részen az EBNA-(2-3C) mRNS detektálásán keresztül [18–21, 24], részben pedig az LMP fehérjék immunhisztokémiai kimutatásával [22]. Mindkét marker jelenléte olyan irányú EBV aktiválódást jelez, amelyre a B-limfocita gazdasejt fokozott proliferációja és citokin termelése jellemző, melyek közül kiemelendő a tumor nekrozis faktor-alfa (TNF- $\alpha$ ), a transzformáló növekedési faktor-béta (TGF- $\beta$ ) és az interleukin-10 (IL-10) [16]. TNF- $\alpha$  fokozza a csontfelszívódást és erőteljes hiperalgéziát képes indukálni [9, 15]. TGF- $\beta$  gyengíti az antivirális immunvédekezést többek között a limfocita proliferáció, citotoxikus T-sejt funkciók és a toll-like receptorok (TLR) szignalizációjának gátlásán keresztül. Az IL-10 gátolja a makrofágok aktiválódását, valamint a makrofágok és dendritikus sejtek antigén-prezentációját [5].

Eredményeik egybehangzanak a korábbi kutatásokkal, amelyek szerint aktív EBV infekció a periapikális gyulladások jelentős részében kimutatható [18–21, 24], ugyanakkor arra is utalnak, hogy az esetek mintegy harmadában nem aktiválódik.

A korábbi kutatások egy része a periapikális léziókat panaszosságuk szerint is vizsgálta és szignifikáns összefüggést mutatott ki az EBNA-2 mRNS előfordulása és a lézió panaszossága között [19, 24]. *Sabieti és mtsai* a lézióméretet is vizsgálták, és eredményeik szerint a panaszosság és a nagy lézióméret külön-külön szignifikáns összefüggésben állt az aktív EBV fertőzéssel [20, 21]. Tanulmányunkban, amely nemzetközi viszonylatban is nagyvolumenűnek számít, először páronként elemeztük az összefüggést az aktív EBV infekció, a lézióméret és panaszosság között. A lézióméret külön-külön szignifikáns összefüggésben állt a másik két tényezővel, míg az EBV infekció és a panaszosság között statisztikai módszertől függően változott az összefüggés erőssége. Mivel a fenti tényezők nem voltak egymástól függetlenek, ezért a következő lépésben az EBV infekciós markerek és a lézióméret együttes hatását vizsgáltuk (*III. táblázat*), és azt tapasztaltuk, hogy amennyiben egy nagyméretű lézióhoz aktiválódott EBV infekció társul, úgy az nagy valószínűséggel panaszos klinikai manifesztációjú lesz. Az EBV fertőzés aktiválódásának patogenetikai jelentőségét az is alátámasztja, hogy ezt az összefüggést csak az aktiválódást jelző mRNS adatokból lehetett kimutatni, míg az aktiválódás szempontjából indifferens EBV DNS adatok alapján nem.

Eredményeink az egészséges pulpaszövetre nézve is szolgáltatnak prevalencia-adatokat, amelyek szerint az EBV DNS és az EBNA-(2-3C) mRNS előfordulása elhanyagolható mértékű gyulladásmentes fogbél-szövetben. Ezen adatok, valamint egy korábbi kutatás [12] hasonló eredményei alapján feltételezhető, hogy a beszűrődő B-limfociták révén jut be az EBV fertőzés a periapikális gyulladásba. Ez a feltételezés egyben azt is jelenti, hogy a herpeszvírusok megjelenése a periapikális szövetekben a bakteriális fertőzés talaján kialakult gyulladásnak köszönhető. Azonban a her-

peszvírussal fertőzött mononukleáris sejtek citokin aktiválásuk révén jelentősen hozzájárulnak a gyulladás progressziójához és az akut fellángolásokhoz. Az EBV fertőzött B-limfociták citokinaktivitását fentebb említettük. A HHV-6 infekció közvetlen immunzsuppresszív hatást fejt ki azáltal, hogy elsődleges gazdasejtjeire, a CD4+ citotoxikus T-sejtekre citopátiás hatást fejt ki. Emellett a HHV-6 fertőzött gazdasejtekre csökkent IL-2, IL-12 és  $\gamma$ -IFN termelés és fokozott TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8 és IL-15 produkció is jellemző [1, 13].

A HHV-6 fertőzést számos esetben mutattak ki marginális periodontitisz esetén [2, 3, 11, 14], de a vírus krónikus apikális periodontitiszben való előfordulásáról nem lelhető fel adat az irodalomban. Eredményeik alapján elmondható, hogy az egyes HHV-6 altípusok jellegzetes eloszlást mutattak a különböző léziók között: a HHV-6A főként kisméretű és panaszmentes léziókban, illetve egy kontroll-mintában fordul elő, míg a HHV-6B szignifikánsan gyakrabban fordult elő nagyméretű és panaszos léziókban [7]. Az EBV-hez hasonlóan a HHV-6-ot is csupán elhanyagolhatóan alacsony számban tudtuk egészséges pulpaszövetben detektálni. Az a tény, hogy nem tudtunk HHV-6 mRNS-t kimutatni egyetlen mintában sem, arra enged következtetni, hogy látens állapotú HHV-6 infekció volt jelen a periapikális gyulladásokban. Fontos azonban megjegyezni, hogy a látens HHV-6 fertőzés is jelentős morfológiai és funkcionális változásokat képes kiváltani a gazdasejtekben a citokin és kemokin szignalizáció befolyásolása révén [1, 13].

A HCMV aktivitása a különböző populációkban kétpólusú eloszlást mutat. Az irodalmi adatok egy része magasabb, mintegy 40% és 79,4% közötti mRNS expressziót detektált apikális periodontitiszben [19, 20, 24, 30], míg más közleményekben 0% és 29,3% közötti értékeket mértek [12, 27]. Eredményeink az alacsony HCMV aktivitású populációkéval mutatnak hasonlóságot. A vírus prevalenciáját mindössze egy korábbi közlemény vizsgálta, mely eredményeinkhez (10%) hasonló adatokról számolt be: a kóros minták 15,9%-ában tudta kimutatni a vírust [12].

Összefoglalásként elmondható, hogy az EBV volt a leggyakoribb herpeszvírus a vizsgált periapikális léziókban, melyet a HHV-6 és végül a HCMV követett. Megfigyelésünk, mely szerint az aktív EBV fertőzések és a látens HHV-6B infekciók főként panaszos és nagyméretű periapikális léziókban fordultak elő, támogatja azt a feltételezést, mely szerint az EBV és a HHV-6 fertőzések szerepet játszhatnak a krónikus periapikális gyulladások akut fellángolásában [7, 8].

#### Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését a TÁMOP 4.2.1./B-09/1/KONV-2010-0007 számú projekt támogatta.

A projekt az Új Magyarország Fejlesztési Terven keresztül az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap és az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

## Irodalom

1. ARENA A, LIBERTO MC, IANNELLO D, CAPOZZA AB, FOCA A: Altered cytokine production after human herpes virus type 6 infection. *New Microbiol* 1999; 22: 293–300.
2. CASSAI E, GALVAN M, TROMBELLI L, ROTOLA A: HHV-6, HHV-7, HHV-8 in gingival biopsies from chronic adult periodontitis patients. A case-control study. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 184–191.
3. CONTRERAS A, NOWZARI H, SLOTS J: Herpesviruses in periodontal pocket and gingival tissue specimens. *Oral Microbiol Immunol* 2000; 15: 15–18.
4. KIEFF E, RICKINSON AB: Epstein-Barr virus and its replication. In: KNIPE DM, HOWLEY PM, (szerk.): *Fields' Virology*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001; 2511–2573.
5. HAHN CL, LIEWEHR FR: Innate immune responses of the dental pulp to caries. *J Endod* 2007; 33: 643–651.
6. HELING I, MORAG-HEZRONI M, MARVA E, HOCHMAN N, ZAKAY-RONES Z, MORAG A: Is herpes simplex virus associated with pulp/periapical inflammation? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91: 359–361.
7. HERNÁDI K, CSOMA E, ÁDÁM B, SZALMÁS A, GYÖNGYÖSI E, VERESS GY ÉS MTSAI: Association of human herpesvirus 6 (HHV-6) subtypes with symptomatic apical periodontitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011 in press.
8. HERNÁDI K, SZALMÁS A, MOGYORÓSI R, CZOMPA L, VERESS GY, CSOMA E ÉS MTSAI: Prevalence and activity of Epstein-Barr virus and human cytomegalovirus in symptomatic and asymptomatic apical periodontitis lesions. *J Endod* 2010; 36: 1485–1489.
9. KAWASHIMA N, STASHENKO P: Expression of bone-resorptive and regulatory cytokines in murine periapical inflammation. *Arch Oral Biol* 1999; 44: 55–66.
10. KIS A, FEHÉR E, GÁLL T, TAR I, BODA R, TÓTH ED, MÉHES G ÉS MTSAI: Epstein-Barr virus prevalence in oral squamous cell cancer and in potentially malignant oral disorders in an eastern Hungarian population. *Eur J Oral Sci* 2009; 117: 536–540.
11. KLEMENCE P, SKALERIC U, ARTNIK B, NOGRASEK P: Prevalence of some herpesviruses in gingival crevicular fluid. *J Clin Virol* 2005; 34: 147–152.
12. LI H, CHEN V, CHEN Y, BAUMGARTNER JC, MACHIDA CA: Herpesviruses in endodontic pathoses: association of Epstein-Barr virus with irreversible pulpitis and apical periodontitis. *J Endod* 2009; 35: 23–29.
13. LUSO P: HHV-6 and the immune system: mechanisms of immunomodulation and viral escape. *J Clin Virol* 2006; 37 Suppl 1: S4–10.
14. MARDIROSSIAN A, CONTRERAS A, NAVAZESH M, NOWZARI H, SLOTS J: Herpesviruses 6, 7 and 8 in HIV- and non-HIV-associated periodontitis. *J Periodontal Res* 2000; 35: 278–284.
15. RITTNER HL, MACHELSKA H, STEIN C: Leukocytes in the regulation of pain and analgesia. *J Leukoc Biol* 2005; 78: 1215–1222.
16. ROCHFORD R, CANNON MJ, SABBE RE, ADUSUMILLI K, PICCHIO G, GLYNN JM ÉS MTSAI: Common and idiosyncratic patterns of cytokine gene expression by Epstein-Barr virus transformed human B cell lines. *Viral Immunol* 1997; 10: 183–195.
17. ROZGONYI F, KÓNYA J: *Orális mikrobiológia, immunitástan, diagnosztika és infektókontroll*. Medicina, Budapest, 2007; 154–160.
18. SABETI M, SIMON JH, NOWZARI H, SLOTS J: Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus active infection in periapical lesions of teeth with intact crowns. *J Endod* 2003; 29: 321–323.
19. SABETI M, SIMON JH, SLOTS J: Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus are associated with symptomatic periapical pathosis. *Oral Microbiol Immunol* 2003; 18: 327–328.
20. SABETI M, SLOTS J: Herpesviral-bacterial coinfection in periapical pathosis. *J Endod* 2004; 30: 69–72.
21. SABETI M, VALLES Y, NOWZARI H, SIMON JH, KERMANI-ARAB V, SLOTS J: Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus DNA transcription in endodontic symptomatic lesions. *Oral Microbiol Immunol* 2003; 18: 104–108.
22. SABOIA-DANTAS CJ, COUTIN DE TOLEDO LF, SAMPAIO-FILHO HR, SIQUEIRA JF: Herpesviruses in asymptomatic apical periodontitis lesions: an immunohistochemical approach. *Oral Microbiol Immunol* 2007; 22: 320–325.
23. SLOTS J, CONTRERAS A: Herpesviruses: an unifying causative factor in periodontitis? *Oral Microbiol Immunol* 2000; 15: 277–280.
24. SLOTS J, NOWZARI H, SABETI M: Cytomegalovirus infection in symptomatic periapical pathosis. *Int Endod J* 2004; 37: 519–524.
25. SLOTS J, SAYGUN I, SABETI M, KUBAR A: Epstein-Barr virus in oral diseases. *J Periodontal Res* 2006; 41: 235–244.
26. STASHENKO P, WANG C-Y, TANI-ISHII N, YU SM: Pathogenesis of induced rat periapical lesions. *Oral Radio Endod* 1994; 78: 494–502.
27. SUNDE PT, OLSEN I, ENERSEN M, BEISKE K, GRINDE B: Human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in apical and marginal periodontitis: a role in pathology? *J Med Virol* 2008; 80: 1007–1011.
28. WALTON RE, ARJMAND K: Histological evaluation of the presence of bacteria in induced periapical lesions in monkeys. *J Endod* 1992; 18: 216–221.
29. YALCIN S, KARPUZOGLU T, SUYELMANLAR G, MUTLU G, MUKAI T, YAMAMOTO T ÉS MTSAI: Human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 infections in renal transplant recipients and healthy adults in Turkey. *Arch Virol* 1994; 136: 183–190.
30. YAZDI KA, SABETI M, JABALAMELI F, EMANEINI M, KOLAHDOUZAN SA, SLOTS J: Relationship between human cytomegalovirus transcription and symptomatic apical periodontitis in Iran. *Oral Microbiol Immunol* 2008; 23: 510–514.

DR. HERNÁDI K, SZALMÁS A, DR. MOGYORÓSI R, DR. CZOMPA L,  
DR. VERESS GY, DR. CSOMA E, DR. MÁRTON I, DR. KÓNYA J:

### The prevalence of herpesviruses in human apical periodontitis samples

Apical periodontitis is primarily initiated by the endodonto-pathogen bacteria spreading from the inflamed or necrotic pulp tissues to the periapical area. Nevertheless, findings within the past years have established a pathogenic role of human herpesviruses such as Epstein-Barr virus (EBV) and human cytomegalovirus (HCMV) in periapical inflammations. The authors analysed the prevalence, activity and disease association of EBV, HCMV and human herpesvirus 6 (HHV-6) in 40 apical periodontitis samples and 40 healthy pulp controls. Based on the viral DNA results, EBV (29/40) was the most frequent herpesvirus in apical periodontitis, followed by HHV-6 (8/40) and HCMV (4/40). According to the mRNA results approximately two-third of the EBV DNA-positive lesions had active EBV infections. However, the HHV-6 and the HCMV infections seemed to be of latent state. Our findings suggest that EBV and HHV-6B infections primarily occurred in large sized and symptomatic periapical lesions. The co-occurrence of large lesion size and active EBV infection was strongly associated (OR=8.80) with the symptomatic manifestation of apical periodontitis.

Key words: EBV, HHV-6, HCMV, apical periodontitis, PCR