

# Az odontogén góc és a szisztémás betegségek

## *Irodalmi áttekintés*

Párkányi László dr.<sup>1</sup> ■ Vályi Péter dr.<sup>1</sup> ■ Nagy Katalin dr.<sup>2</sup> ■ Fráter Márk dr.<sup>3</sup>

Szegedi Tudományegyetem, Fogorvostudományi Kar, <sup>1</sup>Parodontológiai Tanszék, <sup>2</sup>Szájsebészeti Tanszék,  
<sup>3</sup>Konzerváló és Esztétikai Fogászati Tanszék, Szeged

Az irodalmi áttekintés célja, hogy ismertesse, jelenlegi tudásunk szerint mely megbetegedések és milyen módon hozhatók összefüggésbe az odontogén góccal. Rövid történeti bevezető után az odontogén góc távolba hatásának lehetséges útvonalait vázoljuk, majd rátérünk az egyes kórállapotok, úgymint a szív- és érrendszeri megbetegedések, a tüdőgyulladás, a diabetes mellitus, a metabolikus szindróma, a rheumatoid arthritis és a terhességi szövődmények tárgyalására. Áttekintésünk a két fő odontogén gócot, a parodontitist és a periapicalis periodontitist állítja a középpontba, különös tekintettel arra, hogy az utóbbit – noha ismert – az irodalom jóval ritkábban tárgyalja. Az áttekintés befejezéséért néhány szempontot is adunk a kivizsgáláshoz és a góctalanításhoz.

Orv Hetil. 2018; 159(11): 415–422.

**Kulcsszavak:** odontogén fertőzés, szövődmények, krónikus parodontitis, periapicalis periodontitis

## Odontogenic foci and systemic diseases

### *A review*

The aim of the present review is to provide an up-to-date picture of what we know about the connection between odontogenic foci and non-oral diseases. After a brief historical summary, we give an overview on how the odontogenic focus causes disease in distant areas of the body in general, and then we start the discussion of the particular conditions, such as cardiovascular diseases, pneumonia, diabetes mellitus, metabolic syndrome, rheumatoid arthritis and adverse pregnancy outcomes. The review is centered around the two main odontogenic foci: periodontitis and periapical periodontitis, the latter being a widely recognized but rarely discussed oral focus. Finally, we offer a few considerations that the practicing dentist may find useful when dealing with odontogenic foci.

**Keywords:** dental focal infection, complications, chronic periodontitis, periapical periodontitis

Párkányi L, Vályi P, Nagy K, Fráter M. [Odontogenic foci and systemic diseases. A review]. Orv Hetil. 2018; 159(11): 415–422.

(Beérkezett: 2017. november 27.; elfogadva: 2017. december 21.)

### Rövidítések

CRP = C-reaktív protein; PAAP = (platelet aggregation-associated protein); PMN = polimorfonukleáris; RA = rheumatoid arthritis

Az odontogén góc elmélete az ókorban született. Az egyik legelső írásos feljegyzés Hippokratésztől származik, aki úgy gondolta, hogy a száj betegségei hatással lehetnek a test más részeinek betegségeire [1].

Az első tudományos igényű összefoglalást 1891-ben adta közre az akkor Berlinben tevékenykedő *W. D. Miller*. Ebben rámutatott, hogy a mikroorganizmusok és termékeik a test szájüregtől távoli részeibe is eljuthatnak [2]. Ezt követően, 1911-ben vezette be *W. R. Hunter* brit belgyógyász az „oral sepsis” kifejezést [3]. A milleri elmélet jegyében *F. Billings* már azt vallotta, hogy a fertőzött fogak és a tonsillák számos fokális gyulladási állapotért tehetősek felelőssé, a rheumatoid arthritistől

kezdve a nephritisen át a myositisig; 1914-es közleményében már „focal infection”-ről szól, amely fogalom fel is váltotta az „oral sepsis” fogalmát. Ezt követően a gócteória iránti érdeklődés egy időre elhalt, de az utóbbi két évtizedben ismét feléledni látszik. Jelen összefoglalónkban kimondottan az odontogén góccal és az odontogén góchoz köthető nem fogászati megbetegedésekkel foglalkozunk.

Gócon egy körülírt, mikroorganizmusokkal fertőzött területet értünk, amely nem feltétlenül okoz klinikai tüneteket. Fokális fertőzés az olyan fertőzés, amely egy (többnyire) távoli gócból ered [4]. Az odontogén góccal közé tartoznak a parodontális gyulladáshoz vezető elváltozások, extractió seb, periapicalis elváltozás, fertőzött fogbél, retineált vagy impaktált fog, radix relicta, gyökértömött fog körül fennmaradt gyulladás [4].

Az irodalom hosszú ideje 3 fő útvonalat emel ki, amelyek keresztül a szájüregi góc távoli megbetegedést okozhat [5]. Ezek a következők:

**Metasztatikus fertőzés:** Szájüregi beavatkozások kapcsán, valamint odontogén gócból időszakosan (például parodontális tasak) baktériumok jutnak a véráramba. A szájüregi beavatkozásokkal együtt járó bacteraemia azonban egy egészséges páciensben általában átmeneti. Ugyanakkor ha a bacteraemia időszakosan fennáll, vagy az átmeneti bacteraemia során a baktériumoknak sikerül számukra kedvező helyen megtelepedni, bizonyos idő után szaporodni kezdenek, és fertőzést okozhatnak. Klasszikus példája ennek az, amikor a szívbillentyűk hibája miatti módosult anatómiai viszonyok teremtenek kedvező környezetet a baktériumok megtelepedéséhez (például mitralis prolapsusban), ami végül endocarditishoz vezet.

**Metasztatikus károsítás:** Ebben az esetben nem maguk a baktériumok okozzák a problémát, hanem a véráramba jutott exo- és endotoxinjaik. A bakteriális exotoxinok a legerősebb ismert mérgek közé tartoznak. Az endotoxinok a Gram-negatív baktériumok rendkívül erősen immunogén lipopoliszacharidjai. A subgingivalis biofilmben – különösen parodontitis esetén – igen nagy számban vannak jelen a Gram-negatív anaerob baktériumok, így belátható, hogy a biofilm nemcsak baktérium-, hanem toxinrezervoárként is funkcionál. Erre az útvonalra vezet vissza például a parodontitisszel összefüggő terhességi komplikációkat [6].

**Metasztatikus gyulladás:** Oldható antigén kerül a véráramba, reakcióba lép a keringő specifikus antitestekkel, és makromolekuláris komplex keletkezik. Ezek a komplexek, lerakódásuk helyétől függően, különféle akut és krónikus gyulladáshoz vezető reakciókat idézhetnek elő. Ezt az útvonalat hozzák összefüggésbe például a parodontitis távoli szövődeményeként létrejövő uveitisszel [7]. Az *I. táblázatban* példákat adunk az egyes útvonalakkal összefüggésbe hozható nem szájüregi betegségekre [6, 7].

A továbbiakban részletesebben is megvizsgáljuk a parodontitisszel összefüggésbe hozható leggyakoribb következményes betegségeket – és kapcsolatukat a paro-

odontitisszel. Ezt követően külön szólunk a periapicalis periodontitisről, amely kimondottan a fogbél fertőzésére vezethető vissza.

## A parodontitis és a következményes megbetegedések kapcsolata

Az 1990-es évektől – komoly kutatások alapján – nagy mennyiségű közlemény jelent meg és jelenik meg napjainkban is, amelyek a fogágybetegségek és a szisztémás betegségek kapcsolatáról szolgálnak újabb bizonyítékokkal. A legtöbb esetben a fogágygyulladást tartják kóroki tényezőnek, de gingivitis esetében is találtak összefüggést a szájüregi gyulladás és szisztémás betegség között. Parodontitisen a fogak tartó- és támasztóapparátusának a gyulladását és destrukcióját okozó kórképeket értjük. Ez multifaktoriális kórkép, melynek legfontosabb oki tényezői a fogak felszínén kialakuló biofilmben, a dentogingivalis plakban élő parodontopathogen mikroorganizmusok, többnyire Gram-negatív, anaerob klasszikus parodontopathogen baktériumok (például *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella*-törzsek, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Fusobacterium*-fajok), a mikrobiológiai módszerek fejlődésének köszönhetően megismert újabb törzsek (*Filifactor alocis*), de fontos etiológiai tényezők a herpeszvírusok is. Egyes formák (például az agresszív parodontitis lokalizált és generalizált típusa) családi halmozódást mutatnak, genetikai predispozíció a nem specifikus immunrendszer más szisztémás betegségeiben nem manifesztálódó eltéréseiben, a PMN-leukocyták funkciózavaraiiban, a hiperreaktív monocyta-macrophag fenotípusban mutatkozik meg; ez utóbbi esetben az immunválasz emelkedett prosztaglandin-E2-, illetve interleukin-1 $\beta$ -felszabadulással jár.

A fogágy gyulladáshoz vezető útján háromféle úton okozhatnak távoli szervben elváltozásokat. *Bacteraemia* révén, amelynek során az érpályába kerülnek mikroorganizmusok az ulcerálódott tasakfalról vagy akár az ép sulcushámon keresztül, fogorvosi kezelések (fogkő-eltávolítás, fogeltávolítás, szájsebészeti beavatkozások, de akár parodontális szondázás stb.) alkalmával, de

**I. táblázat** | Példák a szájüregi fertőzések távolba hatásának lehetséges útjainak összefüggésbe hozható megbetegedésekre [6, 7]

Útvonal	Megbetegedés
Metasztatikus fertőzés átmeneti bacteraemiával	Szubakut infekzív endocarditis, akut bakteriális myocarditis, agytályog, Ludwig-angina, osteomyelitis
Metasztatikus károsítás mikrobiális toxinok útján	Akut myocardialis infarctus, idiopathiás trigeminusneuralgia, terhességi komplikációk
Metasztatikus gyulladás immunkomplekxképzéssel	Behçet-szindróma, uveitis, gyulladáshoz vezető bélbetegségek

a napi rutintevékenységek, így egyéni szájhygiéna (fogmosás, fogselyemhasználat), valamint intenzív rágás (rágógumi, keményebb táplálék) közben is. A második út a *gyulladás*: a sulcus ökológiájának megváltozása a fogágy területén helyi immunválaszt generál, melynek során a helyben keletkező proinflammatorikus citokinek (elsősorban IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ) a szisztémás keringésbe kerülnek, és akutfázis-fehérjék termelését generálják. A harmadik út az *immunválasz*: a baktériumok és toxinjaik ellen termelt antitestek a véráram útján távoli szervekben keresztreakciókat idézhetnek elő.

## A parodontitis kapcsolata a szív- és érrendszeri betegségekkel

A legrégebb idő óta az infekzív endocarditis kapcsán rendelkezünk ismerettel arról, hogy lehetséges etiológiai tényező a fogorvosi kezelések során bekövetkező bacteriaemia. Több kórkép is, de a szívbillentyűk defektusai különösen hajlamosítanak erre a szövődményre, ezért is végezzük az ismert billentyűhibás betegek szájsebészeti ellátását antibiotikus profilaxisban [8]. Itt a megváltozott anatómiai viszonyok kedveznek a parodontalis eredetű baktériumok megtelepedésének és szaporodásának, tehát a metasztatikus fertőzés mechanizmusának.

A szájüregi baktériumokra visszavezethető cardiovascularis megbetegedések okaként az irodalom az atherosclerosis és a koaguláció/antikoaguláció egyensúlyának a koaguláció irányába történő eltolódását jelöli meg. Az első megközelítés egy sajátos, hiperreaktív monocytáfenotípusra koncentrált. Ez a fenotípus, amennyiben a szájüregi baktériumok vagy endotoxinjaik megjelennek a véráramban, a normálfenotípushoz képest akár tízszeres mennyiségben termel gyulladáshoz vezető mediátorokat (például PGE<sub>2</sub>, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ). Ezt a fenotípust sikerült kimutatni a korai kezdettel és igen rossz prognózissal jellemezhető juvenilis parodontitisben. Ebben az esetben az említett fenotípussal rendelkező egyénekben a bacteriaemia, ha csak átmeneti is, eltúlzott immunválaszt indukál, és az ennek során felszabaduló anyagok károsítják az endotheliumot, idővel pedig atherosclerosis alakul ki. Ezek alapján azt lehet mondani, hogy a szövődményes esetek egy része genetikailag meghatározott. A fentebb említett gyulladáshoz vezető mediátorok egyben a fokozott koaguláció irányába is hatnak; az IL-1 $\beta$ -nak például nem csupán koaguláns hatása van, de egyben a fibrinolízist is gátolja. Az IL-1 és a TNF- $\alpha$  elősegíti a vérlemezkék aggregációját és adhézióját, illetve a koleszterin lerakódását/habos sejtek képződését is. A második megközelítés a patogénekre fókuszál. Herzberg és Meyer 1996-os tanulmányukban mutattak rá, hogy a *Streptococcus sanguis* és a *Porphyromonas gingivalis* – mint a parodontitis jellemző kórokozói – vérlemezke-aggregációt és végső soron thrombusképződést indukálnak [9], ami a felszínükön található kollagénszerű molekula, a PAAP (platelet aggregation-associated protein) hatása. Az elméletet feltétlenül alátámasztja Haraszthy és mtsai 2000-ben közölt tanulmánya

[10]: a szerzők 50, emberből származó atheromás plakot vizsgáltak, és a minták 44%-ából tudtak klasszikus parodontopathogen baktériumokat kimutatni, ami arra utal, hogy az esetek jó részében valóban ez a mechanizmus teremtheti meg a kapcsolatot a szájüregi góc és az érbetegség között. Egyfelől tehát a baktériumok közvetlenül is okozhatnak károsodást, másfelől jelentős szerepe van a kórokozók által folyamatosan kibocsátott lipopoliszacharidoknak. A keringésbe került lipopoliszacharidok közvetlenül is károsíthatják az endotheliumot, de azáltal is, hogy a nagyerekbe gyulladáshoz vezető mediátorokat kiválasztó immunsejteket vonzanak. Ezek a mediátorok az erek simaizomzatának proliferációját, zsíros elfajulást és intravasculáris koagulációt idéznek elő. Fontos felfedezés, hogy a *Porphyromonas gingivalis* elleni antitest (GroEL) és az autológ humán HSP60-hő sokkfehérje molekulaszerkezete hasonló, ezért *P. gingivalis*-fertőzés hatására fokozott antitesttermelés indul meg a HSP60 ellen, amely az endothelen, elsősorban a bifurkációk területén, autoimmun gyulladáshoz vezet. Ez a tény mind állatkísérletes modellben, mind humán vizsgálatok során bizonyítást nyert [11].

Itt kell még szólnunk a C-reaktív protein (CRP) feltételezett szerepéről. A parodontitis mint gyulladás fokozott CRP-szintézisre készítheti a májat. Kétségtelen, hogy a parodontitisben szenvedő betegek CRP-szintje emelkedett az egészséges kontrollokéhoz képest [12], és az is bizonyított, hogy parodontalis terápia hatására ebben jelentős csökkenés áll be.

Mindaddig leginkább az erek megbetegedéséről volt szó, illetve az atheromaképződésről, és azt láttuk, hogy ez főként az immunológiai környezet proinflammatorikussá válására vezethető vissza. Az atheromaképződés azonban további következményekkel is jár. Az atheroma jelenléte az intravasculáris koaguláció irányába hat, ez pedig helyi érelzáródáshoz vezethet, de előfordulhat az is, hogy a plakk részben vagy egészben leválik, és elsodródva thrombosis, a coronariaerek elzáródását vagy stroke-ot okoz.

Először Mattila és mtsai számoltak be arról, hogy az akut myocardialis infarctus és a rossz szájhygiéné között kapcsolat lehet [13]. DeStefano és mtsai prospektív vizsgálatuk során arra jutottak, hogy a parodontitisben szenvedők coronariabetegség-rizikója a parodontitisben nem szenvedők rizikójának több, mint a duplája [14]. Humphrey és mtsai metaanalízise jóval visszafogottabb, mindössze 25–30%-os kockázatnövekedésről számol be [15]. Hasonló következtetésre jutott Scannapieco és mtsai szisztematikus áttekintő tanulmánya is [16]. Mindent összevetve, a jelenleg elfogadott álláspont szerint a parodontitis a coronariabetegségek önálló rizikófaktora, még akkor is, ha egyes tanulmányok szerint egyáltalán nincs ilyen összefüggés [17]. A stroke-kal kapcsolatos tanulmányok egybehangzóan alátámasztják a kapcsolatot [18].

Bár kevés bizonyíték áll rendelkezésre arról, hogy a parodontalis terápia csökkenti a szív-ér rendszeri károsó-

dások kialakulását, mindenképpen meg kell említeni, hogy a fogágy elváltozásainak terápiájával számos olyan rizikófaktor csökkenthető, amely a cardiovascularis betegségek etiológiájában is kockázati tényező, és arról is kell szólnunk, hogy *Zhou és mtsai* antihipertenzív kezelés nélkül, intenzív parodontális kezelést követően mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás csökkenését, valamint az endothelialis mikropartikulák csökkenését dektálták [19].

## Bakteriális tüdőgyulladás

Annak ellenére, hogy a felső légutak szekrétumai a száj- és az orrüreg baktériumaival erősen szennyezettek, az alsó légutak és a tüdő fiziológias körülmények között mentes ezektől a kórokozóktól. Amennyiben az alsó légutak mégis fertőződnek, ez négyféle módon történhet meg: aspiráció útján, fertőző aeroszol belégzésével (cseppfertőzés), felső légúti fertőzés lefelé terjedésével és haematogen terjedéssel extrapulmonalis gócból. A bakteriális pneumóniát a leggyakrabban az oropharyngealis flóra aspirációja okozza [20]. Nem meglepő, hogy az intenzív terápiás ellátásban, amelynek során az immobilizáció a szájhygiéné (szükségszerű) elhanyagolásával társul, gyakori szövődmény a tüdőgyulladás, ugyanis az olyan klasszikus légzőszervi kórokozók, mint a *Streptococcus pneumoniae*, a *Mycoplasma pneumoniae* és a *Haemophilus influenzae*, készséggel telepsznek meg az oropharynx területén. Hospitalizált betegek körében az alsó légúti infekciók kialakulása háromszor gyakoribb parodontitis betegekben, míg az ápolási otthonokban ápoltak körében megfelelő szájhygiéné hiányában 3,6-szeres a pneumonia miatt bekövetkező elhalálozás kockázata azokhoz képest, akik szájhygiénés kezelésben részesülnek az ápolók részéről [21]. Ezzel kapcsolatban mutatnak rá metaanalízisükben *Shi és mtsai*, hogy klórhexidin-tartalmú szájvíz vagy gél alkalmazása akár 40%-kal csökkentheti ezen nosocomialis esetek számát [22].

## Diabetes mellitus

A diabetes és a krónikus parodontitis kapcsolatát már mintegy 50 éve kiterjedt kutatások övezik. Mára tudjuk, hogy a diabeteses betegekben nagyobb valószínűséggel fejlődik ki parodontitis, és amennyiben ez már fennáll, megnövekszik a diabeteses szövődmények rizikója [23]. Nagy populáción végzett vizsgálat a parodontitis következményeként létrejövő tapadásvesztés és a rosszul kontrollált diabetes mellitus között erősebb összefüggést mutatott, mint a jól kontrollált vércukorszinttel rendelkező páciensek esetében, ráadásul ez az összefüggés hiányzik a prediabeteses betegek esetében [24]. A parodontitisnek és az elhízásnak a 2-es típusú diabetes mellitusban játszott lehetséges kóroki szerepét *Borgnakke* foglalta össze [23]. A visceralis obesitas és a krónikus fogágygyulladásban felszaporodó proinflammatorikus citokinek közvetlenül – TNF- $\alpha$ - és IL-6-indukció

miatt a májban termelődő akutfázis-fehérjék révén –, illetve az indukált IL-6 önmagában is fokozza az inzulinrezisztenciát. A szisztémás gyulladás, illetve proinflammatorikus mediátor képződése a pancreas  $\beta$ -sejtjeit is károsítja. Az előzőekben vázolt mechanizmusok hyperglykaemiához (prediabetes), új 2-es típusú diabetes kialakulásához, a 2-es típusú diabetes metabolizmusának romlásához, a cukorbetegség szövődményeihez, esetleg gestatiós diabeteshez vezethetnek.

Természetesen nemcsak a parodontitis vezethet diabetes mellitushoz, hanem a rosszul kontrollált cukorbetegség is negatív hatással van a fogágybetegség kimenetelére. Egyre több bizonyíték szól amellett, hogy a diabetes szövődményeit a vér glükózsztíjének tartós megemelkedése miatt felszaporodó késői glikációs végtermékek okozzák. Kiemelendő itt a glikált hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), amelynek szintjét a gyakorlatban a diabetes kontrolláltságának mérőszámaként használjuk. Keletkezésének mértéke egyenesen arányos azzal az idővel, amíg a keringő hemoglobin emelkedett glükózsztíjnek van kitéve. Az irodalom nagyjából 7% körül határozza meg a HbA<sub>1c</sub> azon arányát, amely felett a diabetes szövődményeinek kockázata fokozott [24].

Könnyen érthető, hogy a parodontitis terápiája azáltal segíti a jobb glykaemiás kontrollt, hogy csökkenti az állandó szisztémás gyulladást, amely a fertőzött parodontiumra mint baktérium- és toxinrezervoárra vezethető viszza. Egy nemrég közölt metaanalízis arra mutat rá, hogy 2-es típusú diabetesben a parodontitis kezelését követően legalább három hónapig javul a glykaemiás kontroll [25]. Egy másik metaanalízis – ennek megfelelően – arra mutatott rá, hogy parodontológiai kezelés után mérhetően csökken a szérum HbA<sub>1c</sub>-tartalma [26]. A diabetezzel való kapcsolatát tekintve tehát a fertőzött parodontium egyszerre góc- és támadáspont, a parodontitis kezelése pedig egyidejűleg a diabetes kontrollját is segíti.

## Vesebetegségek

Ahogy már eddig is láttuk, a parodontális gyulladás, a kórokozók és termékeik érpályába jutása révén, testszer- te a gyulladásnak kedvező miliót hoz létre. Ez komplikálhatja a már meglévő vesebetegséget is, különösen a már dialízisre szoruló páciensek körében [27]. Arra is rendelkezünk bizonyítékkal, hogy a parodontális terápia ilyen esetben is jótékony hatású [28]. Ismert, hogy a parodontális terápia csökkenti az IL-18 plazmasztíjtét, amely proinflammatorikus citokin 2-es típusú diabetesben prediktív értékkel bír a nephropathia mint szövőd- mény kialakulására és lefolyására nézve is. Összefoglaló közleményében *Borgnakke* arra a következtetésre jut, hogy valóban lehetséges, hogy a parodontitis és a krónikus vesebetegségek összefüggenek, de szerinte erre még nem rendelkezünk kielégítő bizonyítékokkal [29]. A magunk részéről javasoljuk az érintett betegek esetében a fogágy állapotának rendszeres ellenőrzését és szükség esetén a megfelelő terápia alkalmazását.



## Metabolikus szindróma/elhízás

Metabolikus szindrómán olyan, obesitással, magas vérnyomással, csökkent glükóztoleranciával, hyperinsulinaemiával és dyslipidaemiával járó állapotot értünk, amely szívbetegségekre és diabetesre hajlamosít. Mivel a krónikus parodontitisre és a metabolikus szindrómára egyaránt jellemző a szisztémás gyulladás és az inzulinrezisztencia, felmerült – ahogy az előző részben utaltunk is rá –, hogy kórélettani hátterük legalább részben közös lehet. A többi komorbid állapothoz hasonlóan a kapcsolat itt is kétirányúnak tűnik: a metabolikus szindrómában szenvedőknél könnyebben alakul ki parodontitis, és a parodontitis is hajlamosítani látszik a metabolikus szindrómára. Azt viszont már csak a napi gyakorlat is visszaigazolja, hogy az elhízás rontja a parodontális terápia prognózisát. Éppen ezért, annak ellenére, hogy a két állapot összefüggését mélységeiben nem ismerjük, mindenképpen indokoltnak tűnik a metabolikus szindrómában szenvedők fokozott parodontológiai követése és gondozása.

## Rheumatoid arthritis

A rheumatoid arthritis (RA) gyulladós autoimmun betegség, amely több szervet és szervrendszert is érinthet. Jellemzője a csont és a porc pusztulásával járó állandó synovitis, amely miatt az ízületek funkcionalitása leromlik, mobilitásuk beszűkül. Az etiológia nem teljesen tisztázott, ugyanakkor egyre több bizonyíték támasztja alá, hogy a self-tolerancia elvesztésében fertőző ágenseknek – köztük parodontális baktériumoknak – is szerepük lehet. Epidemiológiai tanulmányok rendszeresen rámutatnak arra, hogy a parodontitis és a rheumatoid arthritis között kapcsolat áll fenn [30]. Figyelemre méltó, hogy refrakter rheumatoid arthritisben szenvedő betegek szérumból és synovialis folyadékából is jelentős koncentrációban mutattak ki parodontális baktériumokra specifikus antitesteket [31]. A *Porphyromonas gingivalis*-fertőzés és bizonyos proinflammatorikus mediátorok, így a TNF- $\alpha$  súlyosbítja vagy oki tényezője lehet a betegségnek [32]. Továbbá a fennálló parodontitis akadályozza az RA-páciensek eredményes kezelését TNF $\alpha$ -blokkolókkal.

Egy 2013-ban közölt összefoglaló közlemény arra a következtetésre jutott, hogy a parodontális terápia egyértelmű javulást eredményez a rheumatoid arthritises betegek RA-specifikus biokémiai mutatóiban [32].

## Terhességi szövődmények

Az elmúlt évtizedben egyre gyakrabban merült fel, hogy a parodontitis kedvezőtlen hatással lehet a terhesség kimenetelére. Az egyik lehetséges magyarázat az, hogy a parodontális pathogének az anya véréből a placentán át a magzatba kerülnek, és intrauterin fertőzést okoznak. Ehhez természetesen hozzájárul az, hogy a parodontális

pathogének, amint a korábbiakban már láttuk, a proinflammatorikus környezet kialakításában is közreműködnek. Parodontitisben számos gyulladáshoz mediátor plazmaszintje emelkedett, így a PGE<sub>2</sub> szintje is, amelyről pedig ismert, hogy emelkedett szintje növeli a koraszülés valószínűségét. *Radnai és mtsai* az általuk elvégzett esetkontroll vizsgálatban összefüggést találtak a krónikus parodontitis jelenléte és a koraszülés, valamint az alacsony születési súly között [33]. Ugyanakkor más vizsgálatok kétségbe vonják, hogy a parodontitis a koraszülés egyik kockázati tényezője lenne, pontosabban véleményük szerint a parodontális terápia nem védi ki a koraszülést és/vagy alacsony születési súlyt [34]. Jelenleg csak kisebb betegszámokon végzett vizsgálatok számolnak be a parodontális kezelés hatásosságáról, ennek megerősítésére nagyobb mintán végzett, jól megtervezett randomizált vizsgálatok lennének szükségesek. Bár a vizsgált tanulmányok heterogenitása magas, nemrég megjelent metaanalízisek is arra a következtetésre jutottak, hogy a parodontitisben szenvedő anyáknál 2–4-szer nagyobb valószínűséggel alakul ki praeeclampsia, és a fogágygyulladás ennek a kórképnek az egyik potenciális, független rizikófaktora [35].

## A periapicalis periodontitis mint góc

A gyökércsúcs körüli parodontium gyulladása valószínűleg igen gyakori állapot, bár konkrét statisztikákkal csak Spanyolország vonatkozásában rendelkezünk, ahol a népesség 34–61%-ában a fogazat 2,8–4,2%-át érinti [36], az életkor függvényében. A periapicalis gyulladás során a gyökércsúcs körüli csont felszívódik, helyébe gyulladós szövet lép, és a röntgenfelvételeken jól azonosítható, radiolucens laesio jön létre. Akut szimptomatikus esetben a fog kopogtatásakor, illetve a periapicalis szövetek betáptatásakor a beteg fájdalmat jelez, és periapicalis tályog is kialakulhat, de a periapicalis periodontitis a legtöbb esetben mégis „csendes”, tünetmentes lefolyású, krónikus állapot. Standard kezelése a fog endodontiai kezelése, közismertebb nevén a gyökérkezelés.

A megbetegedés oki tényezői a fogak gyökércsatorna-rendszerét kolonizáló baktériumok. Ezek igen sokféle oldható, erősen gyulladáskeltő terméket választanak ki, különös tekintettel a bakteriális lipopoliszacharidokra (ebben a tekintetben utalunk a már korábban elmondottakra). Ismert, hogy ezen komponensek interakciója a macrophagokon és a neutrophileken található toll-like receptor-4 molekulával masszív sejtes és humorális immunválaszt vált ki. Ez a válasz hosszú távon a periapicalis csont lebomlását és a parodontális ligamentumok destrukcióját okozza. A szövetek lebomlásának előrehaladtával az érintett terület citokinek és antitestek rezervoárjává is válik.

Annak ellenére, hogy a periapicalis gyulladás elsődleges célja, hogy a kórokozók terjedését limitálja, a hatások – akárcsak a krónikus parodontitis esetében – legtöbbször nem maradnak lokalizáltak. A felszabaduló gyulla-

dás termékek ebben az esetben is bekerülhetnek a véráramba, krónikus szisztémás gyulladást okozó állapotot előidézve, illetve fenntartva. A C-reaktív proteint és a fibrinogént pozitív akutfázis-fehérjékként tartjuk számon, mivel az akutfázis-reakció során emelkedik a koncentrációjuk. Ennek megfelelően ezeket szisztémás gyulladást markereként is használjuk. Vita tárgyát képezi, hogy periapicalis periodontitisben van-e ilyen emelkedés. Összefoglaló közleményünkben *Gomes és mtsai* arra a következtetésre jutnak, hogy egészséges kontrollokhoz hasonlítva emelkedett ezen markerek és az immunglobulinok (IgM, IgG) koncentrációja is [37]. Ugyanakkor tény, hogy a témával meglehetősen kevés tanulmány foglalkozott, így az eredmények magyarázatához célszerű kellő óvatossággal közelíteni.

### A periapicalis periodontitis mint góc összefüggése más betegségekkel

Ahogy arról már szóltunk, nem ritka, hogy atheroscleroticus plakkból vagy érbiopsziával vett mintából származó kórokozók tenyésztethetők ki, a periodontitis kapcsolatát a szív- és érrendszeri betegségekkel pedig számos közlemény vizsgálta. Ehhez képest a periapicalis periodontitisnek mint gócnak a pontos szerepe viszonylag ismeretlen, annak ellenére, hogy ez az összefüggés szakmai körökben közhelynek számít. Ráadásul az irodalom nem mentes az ellentmondásoktól sem. *Pasqualini és mtsai* – igen alapos statisztikai módszertannal látalmazva – úgy találták, van összefüggés a periapicalis periodontitis és a cardiovascularis megbetegedések között [38], ami összhangban van *Caplan és mtsai* eredményeivel [39]. *Cotti és Mercurio* hasonló következtetésre jutnak, és hozzátézik, hogy a fogból (és a periapicalis periodontium) fertőzése elsősorban az érendothelium kezdeti sértése útján járul hozzá a későbbi atheroscleroticus plakk kialakulásához [40]. Ezekkel szemben *Frisk és mtsai* úgy vélik, hogy az összefüggés nem áll fenn [41].

A klasszikus endodontális kórokozók közül a *Porphyromonas endodontalis* képes az érendothel és a simaizom inváziójára, ami kapocs lehet a fogból és a gyökércsúcs körüli fertőzések és a cardiovascularis szövődmények között. *Liljestrand és mtsai* összefüggést igazoltak a coronariaerek megbetegedése és a periapicalis periodontitis között, ez az összefüggés ráadásul független volt a tágabb értelemben vett periodontitistól és rizikófaktóraitól [42]. *Petersen és mtsai* kimutatták, hogy a kezeletlen periapicalis periodontitis a hasi aorta atherosclerosisának megnövekedett kockázatával jár [43]. Egy nemrég megjelent retrospektív tanulmány a Baltimore Longitudinal Study of Ageing (Baltimore-i Longitudinális Öregedési Felmérés) résztvevőire utalva írta le, hogy az endodontiai góc növeli a cardiovascularis események kockázatát [44]. Az összefüggés a periapicalis periodontitis kezeletlen eseteiben erősebb, ami ismét csak a kórokozók szerepére mutat rá. Úgy tűnik tehát, hogy az összefüggés valóban fennáll, ám a téma első szisztematikus összefoglaló

közleménye még csak nemrég jelent meg [45], és a szerzők rámutatnak, hogy az ok-okozati összefüggés megállapításához szükséges Bradford Hill-kritériumok egyelőre nem teljesülnek.

Kérdésként merülhet fel, hogy azokban az esetekben, amikor a gyökérkezelés megtörtént, de a periapicalis gyulladás még mindig fennáll, kell-e tartani az általános egészséget érintő szövődményekről. Azért is fontos foglalkozni ezzel a kérdéssel, mert a gyökérkezelt fogak akár 20%-ánál kell számolnunk a periapicalis laesio perzisztálásával.

Az endodontiai laesiók háromféleképpen reagálhatnak a kezelésre: gyógyulnak, változatlanul perzisztálnak, vagy rosszabbodnak. A gyógyulás meglehetősen hosszú időt vehet igénybe. Az érvényes iránymutatások szerint, ha egy gyökértömött fog periapicalis laesiója még négy év után is észlelhető, további kezelésre van szükség [46]. *Orstavik és mtsai* 126 endodontiaileg kezelt foggyökéren vizsgálták a már kezelés előtt is fennálló periapicalis laesio gyógyulását. Eredményeik szerint a laesiók 75,4%-a a négyéves utánkövetés ideje alatt teljesen meggyógyult, az esetek 12,7%-ában viszont „határozott, de nem teljes” gyógyulást figyeltek meg [47]. Ez lényegében azt jelenti, hogy bár valóban gyakori, hogy a laesio perzisztál, az ilyen laesiók nagy része összezsugorodik, és a kezelés annak ellenére is sikeresnek tekinthető, hogy nem ment végbe *ad integrum* gyógyulás. Az a feltételezés, hogy minden perzisztáló laesio egyben folytatódólagosan fennálló gyulladást okoz, természetesen veti fel az azt a lehetőséget, hogy az ilyen laesio más szerveket érintő megbetegedések kockázatát is hordozza. Erre azonban a periapicalis periodontitis esetében jelenleg igen kevés bizonyítékot tudunk felmutatni. Az Amerikai Endodontológus Akadémia (American Academy of Endodontists) 2012-ben adott ki tájékoztatást, amelyben az összefüggés bizonyíthatatlansága mellett foglalt állást [48]. Az Európai Endodontiai Társaság (European Society of Endodontology) 2014-ben gyűlésen vitatta meg a kérdést, és kategorikus következtetésre jutott: azok a gyökérkezelésen átesett fogak, amelyek gyökércsúcsa körül némi radiolucens laesio marad vissza, nem tekintendőek terápiás szempontból kudarcnak, ahogyan a szisztémás egészséget veszélyeztető tényezőnek sem [49].

### Az odontogén góc a mindennapi gyakorlatban: góckutatás és góctalanítás

A fentebb részletezett „nagy” kórképeket a gyakorlatban igen ritkán vezetjük vissza az odontogén gócihoz, talán csak akkor, ha terápiarezisztens esetről van szó. A fogorvosi gyakorlatban a leggyakrabban akkor találkozunk a góccal gyanúval, amikor a belgyógyász vagy háziorvos ismeretlen háttérű CRP-emelkedés, hajhullás vagy bőrtünetek miatt utalja be a beteget góckutatásra. Ezek valóban olyan tünetek, amelyek odontogén góccal utalhatnak, ráadásul jóval a súlyos szövődmények előtt, így az ilyen tüneteket mutató beteg fogorvosi kivizsgálása és – pozi-

tív esetben – góctalanítása mindenképpen indokolt. A kivizsgálás tekintetében a magunk részéről a következőket tartjuk elengedhetetlenek:

1. OPT (ortopantomográfia)-röntgenfelvétel („panoramaröntgen”) készítése.
2. Teljes sztomatookológiai szűrés és teljes parodontális vizsgálat.
3. Vitalitás/szenzibilitás vizsgálat minden fog esetében, és a „kérdéses, bizonytalan” fogak esetében perkuszziós vizsgálat és az áthajlás manuális vizsgálata.
4. Gyökértömött fogakról, valamint a „kérdéses” fogakról jó minőségű periapicalis röntgenfelvétel készítése, mely a továbbra is bizonytalanok ítélt fogak esetében kiegészíthető CBCT- (cone beam computed tomography, kúpugaras CT-) felvétellel (lehetőség szerint speciális, csak az érintett és a szomszédos fogakat tartalmazó, minél nagyobb felbontású háromdimenziós felvétellel).

A góctalanítás szempontjából kiemelt említést érdemelnek azok az esetek, amelyekben a góc eltávolításának az oka nem valamely tünet, hanem egy alapbetegség tervezett terápiája. Klasszikus esete a sugárterápiát és/vagy kemoterápiát megelőző góctalanítás, illetve amikor a beteg mobilitása korlátozott, így a rendszeres fogorvosi gondozás nem lehetséges. Ezekben az esetekben radikálisabb góctalanítást végzünk, ami együtt jár a nem egyértelműen megítélhető góccok feltétlen gócként történő kezelésével.

Emellett fontos megemlíteni azt a bizonyított tényt, hogy szájüregi daganattal rendelkező páciensekben az egészséges nyálkahártyafelszínen, illetve a kontralaterális, tumor által érintett oldal nyálkahártyáján fellelhető biofilm jelentős minőségi és mennyiségi különbséget mutat, és összetételük a gyulladós felszíneken jellemző fajok túlsúlyát mutatja. A szájüregi daganatfelszín tehát ebben az értelemben szintén gócként szerepelhet, mely indokolja a kemo- és/vagy sugárterápiában részesülő páciensek szájhygiéniájának – a lehetőségekhez képest – optimális állapotban tartását, kiegészítve az érintett felszínen alkalmazott antimikrobás szerek alkalmazásával [50].

## Következtetések

Amint láthatjuk, a gócelmélet jelentős fejlődésen ment át a hippokratészi kezdetek óta, és ma már világosan értjük, hogyan lehetséges, hogy a test egy részének betegsége a test más részeire is hat. Igazolódott az is, hogy a fogból és a fogágy gyulladós állapotai gócként funkcionálhatnak, és körvonalazódott azon nem szájüregi betegségek köre is, amelyek megalapozottan hozhatók összefüggésbe a szájüregi gyulladással. A gyakorló háziorvos és belgyógyász számára mindebből az a fontos, hogy egyfelől figyelje a jellegzetes, szájüregi gócra utaló tüneteket (például ekcéma, foltos hajhullás), másfelől, hogy a fentebb tárgyalt betegségekben is mindig gondoljon az odontogén góc lehetőségére, hiszen a góc kiiktatása kivédheti az alapbetegség súlyosbodását.

*Anyagi támogatás:* A dolgozat megírása anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* P. L.: A parodontológiai rész megírása. V. P.: A parodontológiai rész lektorálása. N. K.: Az általános rész és a bevezetés elkészítése. F. M.: A cikk „ötletadója”, az endodontiai rész elkészítése, a kézirat formázása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Pallasch TJ, Wahl MJ. The focal infection theory: appraisal and reappraisal. J Calif Dent Assoc. 2000; 28: 194–200.
- [2] Miller W. The human mouth as a focus of infection. Dent Cosm. 1891; 33: 689–713.
- [3] Hunter WR. The role of sepsis and antisepsis in medicine. Lancet 1911; 1: 79–86.
- [4] Newman HN. Focal infection. J Dent Res. 1996; 75: 1912–1919.
- [5] Gorzó I. Dental focal infection. Literature review. [A fogeredetű góc. Irodalmi áttekintés] Fogorv Szle 2003; 96: 3–8. [Hungarian]
- [6] Babu NC, Gomes AJ. Systemic manifestations of oral diseases. J Oral Maxillofac Pathol. 2011; 15: 144–147.
- [7] Okuda K, Ebihara Y. Relationships between chronic oral infectious diseases and systemic diseases. Bull Tokyo Dent Coll. 1998; 39: 165–174.
- [8] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2017; 135: e1159–e1195.
- [9] Herzberg MC, Meyer MW. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. J Periodontol. 1996; 67(10 Suppl): 1138–1142.
- [10] Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, et al. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. J Periodontol. 2000; 71: 1554–1560.
- [11] Bartova J, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, et al. Periodontitis as a risk factor of atherosclerosis. J Immunol Res. 2014; 2014: 636893.
- [12] Ebersole JL, Machen RL, Steffen MJ, et al. Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. Clin Exp Immunol. 1997; 107: 347–352.
- [13] Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. BMJ 1989; 298: 779–781.
- [14] DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, et al. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. BMJ 1993; 306: 688–691.
- [15] Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, et al. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. J Gen Intern Med. 2008; 23: 2079–2086.
- [16] Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review. Ann Periodontol. 2003; 8: 38–53.
- [17] Hujoi PP, Drangsholt M, Spiekerman C, et al. Pre-existing cardiovascular disease and periodontitis: a follow-up study. J Dent Res. 2002; 81: 186–191.
- [18] Grau AJ, Becher H, Ziegler CM, et al. Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. Stroke 2004; 35: 496–501.
- [19] Zhou QB, Xia WH, Ren J, et al. Effect of intensive periodontal therapy on blood pressure and endothelial microparticles in pa-



- tients with prehypertension and periodontitis: a randomized controlled trial. *J Periodontol.* 2017; 88: 711–722.
- [20] Bonten MJ, Gaillard CA, van Tiel FH, et al. The stomach is not a source for colonization of the upper respiratory tract and pneumonia in ICU patients. *Chest* 1994; 105: 878–884.
- [21] Gomes-Filho IS, Santos CM, Cruz SS, et al. Periodontitis and nosocomial lower respiratory tract infection: preliminary findings. *J Clin Periodontol.* 2009; 36: 380–387.
- [22] Shi Z, Xie H, Wang P, et al. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (8): CD008367.
- [23] Borgnakke WS, Ylostalo PV, Taylor GW, et al. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Periodontol.* 2013; 84(4 Suppl): S135–S152.
- [24] Kowall B, Holtfreter B, Völzke H, et al. Pre-diabetes and well-controlled diabetes are not associated with periodontal disease: the SHIP Trend Study. *J Clin Periodontol.* 2015; 42: 422–430.
- [25] Teeuw WJ, Gerdes VE, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010; 33: 421–427.
- [26] Darre L, Vergnes JN, Gourdy P, et al. Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: A meta-analysis of interventional studies. *Diabetes Metab.* 2008; 34: 497–506.
- [27] Kuo LC, Polson AM, Kang T. Associations between periodontal diseases and systemic diseases: a review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. *Public Health* 2008; 122: 417–433.
- [28] Siribamrungwong M, Puangpanngam K. Treatment of periodontal diseases reduces chronic systemic inflammation in maintenance hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2012; 34: 171–175.
- [29] Borgnakke WS. Periodontitis may be associated with chronic kidney disease, but current evidence is insufficient. *J Evid Based Dent Pract.* 2013; 13: 88–90.
- [30] Pischon N, Pischon T, Kroger J, et al. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol.* 2008; 79: 979–986.
- [31] Martinez-Martinez RE, Abud-Mendoza C, Patino-Marin N, et al. Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients. *J Clin Periodontol.* 2009; 36: 1004–1010.
- [32] Kaur S, White S, Bartold PM. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Dent Res.* 2013; 92: 399–408.
- [33] Radnai M, Gorzó I, Urbán E, et al. Possible association between mother's periodontal status and preterm delivery. *J Clin Periodontol.* 2006; 33: 791–796.
- [34] Macones GA, Parry S, Nelson DB, et al. Treatment of localized periodontal disease in pregnancy does not reduce the occurrence of preterm birth: results from the Periodontal Infections and Prematurity Study (PIPS). *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202: 147.e1–e8.
- [35] Sgolastra F, Petrucci A, Severino M, et al. Relationship between periodontitis and pre-eclampsia: a meta-analysis. *PLoS ONE* 2013; 8: e71387.
- [36] Lopez-Lopez J, Jane-Salas E, Estrugo-Devesa A, et al. Frequency and distribution of root-filled teeth and apical periodontitis in an adult population of Barcelona, Spain. *Int Dent J.* 2012; 62: 40–46.
- [37] Gomes MS, Blattner TC, Sant'Ana Filho M, et al. Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis. *J Endod.* 2013; 39: 1205–1217.
- [38] Pasqualini D, Bergandi L, Palumbo L, et al. Association among oral health, apical periodontitis, CD14 polymorphisms, and coronary heart disease in middle-aged adults. *J Endod.* 2012; 38: 1570–1577.
- [39] Caplan DJ, Chasen JB, Krall EA, et al. Lesions of endodontic origin and risk of coronary heart disease. *J Dent Res.* 2006; 85: 996–1000.
- [40] Cotti E, Mercurio G. Apical periodontitis and cardiovascular diseases: previous findings and ongoing research. *Int Endod J.* 2015; 48: 926–932.
- [41] Frisk F, Hakeberg M, Ahlqwist M, et al. Endodontic variables and coronary heart disease. *Acta Odontol Scand.* 2003; 61: 257–262.
- [42] Liljestrand JM, Mäntylä P, Paju S, et al. Association of endodontic lesions with coronary artery disease. *J Dent Res.* 2016; 95: 1358–1365.
- [43] Petersen J, Glassl EM, Nasser P, et al. The association of chronic apical periodontitis and endodontic therapy with atherosclerosis. *Clin Oral Investig.* 2014; 18: 1813–1823.
- [44] Gomes MS, Hugo FN, Hilgert JB, et al. Apical periodontitis and incident cardiovascular events in the Baltimore Longitudinal Study of Ageing. *Int Endod J.* 2016; 49: 334–342.
- [45] Berlin-Broner Y, Febbraio M, Levin L. Association between apical periodontitis and cardiovascular diseases: a systematic review of the literature. *Int Endod J.* 2017; 50: 847–859.
- [46] Yu VS, Messer HH, Shen L, et al. Lesion progression in post-treatment persistent endodontic lesions. *J Endod.* 2012; 38: 1316–1321.
- [47] Orstavik D, Kerekes K, Eriksen HM. The periapical index: a scoring system for radiographic assessment of apical periodontitis. *Endod Dent Traumatol.* 1986; 2: 20–34.
- [48] AAE Fact Sheet: Focal Infection Theory. American Academy of Endodontists, Chicago, IL, 2012.
- [49] Kvist T, van der Sluis L. Report of the first ESE research meeting – 17th October 2014, Amsterdam, the Netherlands: The relationship between endodontic infections and their treatment with systemic diseases. *Int Endod J.* 2015; 48: 913–915.
- [50] Nagy K, Szőke I, Sonkodi I, et al. Inhibition of microflora associated with oral malignancy. *Oral Oncol.* 2000; 36: 32–36.

(Fráter Márk dr.,  
Szeged, Fürj utca 12/B, 6726  
e-mail: meddentist.fm@gmail.com)

„Tempus omnia revelat.” (Tartullianus)  
(Az idő mindent felderíti.)