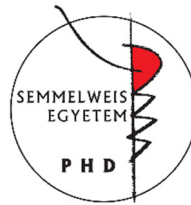


# **Az életminőség, a csont metabolizmus és a D-vitamin ellátottság vizsgálata infliximabbal kezelt Crohn-beteg gyermekekben**

Doktori tézisek

**dr. Szabó Dolóresz Ildikó**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Veres Gábor, az MTA doktora, egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Gecse Krisztina, Ph.D, egyetemi tanársegéd

Dr. Lőrinczy Katalin, Ph.D, szakorvosjelölt

Szigorlati bizottság elnöke:

Prof. Dr. Kulka Janina, Ph.D, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Lásztity Natália, Ph.D, részlegvezető adjunktus

Dr. Juhász Márk, Ph.D, egyetemi adjunktus

Budapest

2016



## Bevezetés

A krónikus gyulladással járó bélbetegségek (IBD) jelentősen megnehezítik a betegek életét, és kezelése kihívások elé állítja az orvosokat is. A betegségek pontos patogenezise még nem teljesen tisztázott, pedig az ide sorolható kórképek a Crohn-betegség (CD) és a colitis ulcerosa (UC) végleges gyógyítása az okok felderítése nélkül nem képzelhető el. A fenti kórképekre vonatkozó ismeretanyag folyamatosan bővül, egyre több hajlamosító tényezőről tudunk. Mai ismereteink szerint a betegségek kialakulásához genetikai hajlam, környezeti tényezők és abnormális immunválasz együttese szükséges. Az utóbbi években a gyermekkori IBD kezelésében új terápiás lehetőség jelent meg: az anti-tumor-necrosis- $\alpha$  (anti-TNF- $\alpha$ ), vagyis az infliximab (IFX) és adalimumab (ADA). Az IFX gyermekkori alkalmazásáról számos nemzetközi tanulmány számolt be, azonban hazai alkalmazásról még kevés a tapasztalat.

A CD krónikus, sokszor igen súlyos állapotot okozva jelentősen rontja a gyermekek életminőségét. Érthető, hogy nagy terhet jelent egy fiatal számára a betegség és az ezzel kapcsolatos mindennapi problémák, akár az iskolai teljesítménycsökkenés vagy a közösségbe való beilleszkedés nehézségei. Orvosként is kiemelten fontosnak tartjuk, hogy felmérjük, javítsuk betegeink életminőségét, ne csupán a laboratóriumi paraméterek normalizálására törekedjünk. Ezért munkánk első részének egyik kiemelt területét az életminőség alakulásának követése jelentette a súlyos állapotú, terápia rezisztens Crohn-beteg gyermekek körében, a hazánkban 2009 óta elérhető infliximab kezelés mellett. Továbbá követtük a klinikai paramétereket, és a betegségaktivitás alakulását is.

A CD nem csak a tápcsatornát érinti, hatással lehet a csontanyagcserére, csont ásványianyag-tartalmára, melynek zavartalan épülése kiemelten fontos gyermekkorban. A szkeletális rendszerben bekövetkező zavarok az egész életre komoly kihatással lehetnek. Mindemellett tanulmányok sora számol be a D-vitamin jelentős élettani funkcióiról, a csont anyagcseréjéről, a csont anyagcseréjéről. Ezért munkánk második felében az infliximab kezelésben részesülő, súlyos Crohn-beteg gyermekek csont anyagcseréjének és D-vitamin

ellátottságának felmérését tűztük ki célul. Bízunk benne, hogy eredményeinkkel hozzájárultunk a Crohn-beteg gyermekek életminőségének, csont anyagcseréjének még alaposabb megismeréséhez.

## **Célkitűzések**

Vizsgálatainkban felmértük az I. számú Gyermekgyógyászati Klinikán gondozás alatt álló Crohn-beteg gyermekek IFX kezelésének életminőségre, betegségaktivitásra (PCDAI), laboratóriumi paraméterekre kifejtett hatását. Továbbá megvizsgáltuk az egy éves IFX kezelés alatt a betegek csontanyagcseréjében, D-vitamin ellátottságában történő változásokat. Főbb kérdésselvetéseink, célkitűzéseink az alábbiak voltak:

### **1. Az életminőség és laboratóriumi paraméterek változása a hagyományos terápiára rezisztens, súlyos CD-ben szenvedő gyermekek egy éves IFX terápiája során.**

1. Hogyan változik a gyermekek életminősége (IMPACT-III) az egy éves IFX kezelés alatt?
2. Igazolható-e regressziós kapcsolat (autoregresszió, kereszt regresszió) az életminőség és egyes klinikai- és laboratóriumi paraméterek között?
3. Milyen a hazánkban először alkalmazott IMPACT-III kérdőív reliabilitása?
4. Hogyan változik a betegség aktivitását jellemző mutató (PCDAI) az egy éves IFX terápia során?
5. Hogyan változik az egy éves IFX kezelés során a CRP, albumin és thrombocyta szám?

### **2. A csontanyagcsere és szérumban D-vitamin szint változása az egy éves IFX terápia során.**

1. Hogyan változik a csontépítő és csontlebontó szérumban lévő szintje az egy éves IFX kezelés alatt?

2. Milyen a gondozott betegek csontsűrűsége? Változik-e az egy éves IFX kezelés alatt?
3. Milyen a gondozott betegek D-vitamin ellátottsága? Hogyan változik a szérumban D-vitamin szint az egy éves IFX kezelés hatására?
4. Látunk-e évszakonkénti eltérést a szérumban D-vitamin szintben a CD-ben szenvedő gyermekekben?
5. Változik-e az évszakai variabilitás az egy éves IFX terápia során?

## **Betegek és módszerek**

### **1. Az életminőség, betegségaktivitás, laboratóriumi paraméterek változásának követése**

#### **1.1 Betegek**

Prospektív vizsgálatainkat a Semmelweis Egyetem I. Számú Gyermekgyógyászati Klinikáján kezelt Crohn-beteg gyermekek körében végeztük. A vizsgálatba 51, a hagyományos terápiára (azathioprin, szisztémás szteroid) rezisztens, súlyos Crohn-beteg gyermeket vontunk be. A vizsgálatban részt vevő gyermekek 58,8 %-a lány (30/51), a betegek átlagéletkora 15,25 év volt (tartomány:11-18 év). A munkánk első részében vizsgált paraméterek mindegyike (életminőség: IMPACT-III, PCDAI, laboratóriumi paraméterek) 40 beteg esetében volt elérhető az összes vizsgálati időpontban. Az életminőség regressziós analíziséhez az 51 beteg eredményeit dolgoztuk fel.

#### **1.2 Terápiás protokoll, módszerek, felhasznált statisztikai eljárások**

A nemzetközi ajánlásnak és hazai kezelési protokollnak megfelelően minden gyermek 5 mg/kg dózisú intravénás IFX infúzióban részesült a kezelés indukciós szakaszában a 0. (kiindulási), a 2. és 6. héten, továbbá minden, a vizsgálatba bevont betegünkönél fenntartó IFX kezelést alkalmaztunk 8 hetenként egy éven át.

Munkánk során a vizsgált paramétereket az IFX terápia indulásakor (0. hét), a kezelés 6., 30. és 53. hetén rögzítettük.

### 1.2.1 *IMPACT-III*

A vizsgálatba bevont gyermekek életminőségének felmérésére és követésére Magyarországon először alkalmaztuk a hazai validálási eljárást követően az IMPACT-III kérdőívet. A specifikusan, IBD-ben szenvedő, 9 és 17 év közötti gyermekek számára kifejlesztett kérdőív 35 kérdésből áll. A lehetséges válaszok 1-től 5-ig pontozhatóak, így összesen 175 pont érhető el. Minél magasabb értéket kapunk, annál jobb a beteg életminősége. A kérdőívben feltett kérdések 6 kérdéscsoportba sorolhatók, mely lehetővé teszi a részterületek külön-külön való értékelését is (béltünetek, szisztémás tünetek, érzelmi funkció, szociális funkció, testkép, kezelésekhez, beavatkozásokhoz való viszonyulás).

### 1.2.2 *PCDAI*

A PCDAI egy maximum 100 pontos pontrendszer alapján méri fel a betegek állapotát. Az index számításához anamnesztikus adatok (hasi fájdalom, széklet szám és minőség, közérzet), laboratóriumi paraméterek (hematokrit, CRP, szérum albumin) és fizikális vizsgálattal (testsúlyváltozás, hossznövekedés üteme, hasi érzékenység, perianális elváltozás, extraintestinális manifesztációk) gyűjtött adatok szükségesek. Harminc pontnál nagyobb PCDAI érték felett tekintjük a betegséget súlyos fokúnak.

### 1.2.3 *Statisztikai módszerek*

A statisztikai számításokhoz Friedman- és Wilcoxon rang tesztet alkalmaztunk, post hoc elemzésként Bonferroni analízist végeztünk (IBM® SPSS®, Chicago, IL). A szignifikancia szintet 0,05-ban határoztuk meg. A PCDAI és IMPACT-III közötti korreláció vizsgálatára Sperman-féle rang korrelációs módszert alkalmaztunk.

Az IMPACT-III kérdőív reliabilitásának vizsgálatára a Cronbach- $\alpha$  értékét határoztuk meg (IBM®, SPSS® 20, Chicago, IL).

#### 1.2.4 *Autoregresszív cross-lagged analízis*

Az IMPACT-III és a PCDAI, illetve a laboratóriumi paraméterek közötti regressziós kapcsolat elemzésére az úgynevezett autoregresszív cross-lagged modellezést (ARCL) használtuk fel (Mplus 6.01<sup>®</sup>). Autoregresszióról beszélünk, ha egy adott T időpontban meghatározott változó előre jelezhető a T-1 időpontban mért érték segítségével. Amennyiben a modellünkben két vagy több változó egymásra hatását is vizsgáljuk, akkor kereszt regressziós analízist végezhetünk. Ahhoz, hogy az elemzést megfelelően tudjuk értékelni, szükséges a kialakított modellek jellemzése. A modellilleszkedés vizsgálatára megerősítő faktoranalízist (CFA: confirmatory factor analysis) használtunk, mely a strukturális egyenletekkel történő modellezés (SEM: structural equation modeling) egy típusa, amelynek fő célja a modelltesztelés. További mutatókként az RMSEA értékét (Root Mean Square Error of Approximation) a CFI (Comparative Fit Index) és a TLI értéket (Tucker Lewis Index) használtuk fel.

## **2. Csontanyagcsere, D-vitamin szint változásának követése**

### 2.1 Betegek

Munkánk második részének prospektív vizsgálatait szintén a Semmelweis Egyetem I. Számú Gyermekgyógyászati Klinikáján végeztük. A D-vitamin, csontanyagcsere-markerek és a csont ásványianyag-tartalmának változásait az egy éves IFX kezelés alatt 50, a hagyományos terápiára (azathioprin, szisztémás szteroid) rezisztens, súlyos Crohn-betegünkönél vizsgáltuk. A gyermekek átlagéletkora 14,8 év (tartomány: 8-18,6 év) volt, közülük 31 lánygyermek. A diagnózis felállítása és az első IFX infúzió között átlagosan 2,1 év telt el (tartomány: 0,1-7,9).

#### 2.1.1 *D-vitamin évszakos variabilitásának vizsgálata*

A D-vitamin évszakonkénti változásának vizsgálatára a fent ismertetett 50 beteg mellé további 25 IFX-szel kezelt Crohn-beteg gyermek került bevonásra. Így a nyári periódusban 39/75 (átlagéletkor:

14,6 év), míg a téli időszakban 36/75 (átlagéletkor 14,7 év) beteg eredményeit dolgoztuk fel.

### 2.1.2 *Kontrollcsoport*

Munkánk során kialakítottunk egy 34 betegből álló, IFX mentesen remisszióban lévő kontrollcsoportot CD-s gyermekekkel. Tizenkilenc (19/34; 55,8 %) fiúgyermek került bevonásra, átlagéletkoruk 14,5 év volt. A CD diagnózisától eltelt átlagos idő 3,15 év volt. A kontroll csoportban az IFX terápia kizáró tényező volt.

## 2.2 Terápiás protokoll, módszerek, felhasznált statisztikai eljárások

Az IFX kezelések a nemzetközi ajánlásnak és hazai kezelési protokollnak megfelelően zajlott, ahogyan már az korábban ismertetésre került.

A vizsgálatba bevont gyermekek 1000 U/nap D<sub>3</sub>-vitamin és 500 mg/nap kalcium szupplementációban részesültek az IFX kezelés teljes időtartama alatt, és a kezelés megkezdése előtt legalább 3 hónappal.

Munkánk során a vizsgált paramétereket az IFX terápia indulásakor (0. hét), a kezelés 6., 30. és 53. hetén rögzítettük.

### 2.2.1 *Csontanyagcsere markerek*

A csontanyagcsere változásainak nyomon követésére a szérumban osteocalcint (OC), mint a csontépítést jellemző markert, és az I-es típusú kollagén specifikus C-terminális telopeptidjét, a beta-crossLaps-et (bCL), mint a csontresorptiót jellemző marker értékét követtük a fent rögzített időpontokban. A mérések elektrolumineszcens immunoassay technikával történtek (Eleclys N-MID Osteocalcin, beta-CrossLaps kit, Roche®) a Semmelweis Egyetem Központi Laboratóriumában.

### 2.2.2 *D-vitamin*

A szérumban D-vitamin szint meghatározása chemilumineszcens immunoassay metodikával történt (25(OH)-Vitamin D, LIASON®, DiaSorin), mely során a 25(OH) D-vitamin kerül meghatározásra. Az Európai Endokrinológiai Társaság 2011-es ajánlásának megfelelően a 20 ng/ml vagy annál alacsonyabb szérumszintet tekintettük



hiányállapotnak, míg elégtelen D-vitamin szintnek a 21-29 ng/mL közötti értéket vettük.

A szérumban D-vitamin szezonális variabilitásának értékeléséhez nyári periódusként a március 21. és szeptember 21. közötti hónapokat, míg téli időszaknak a szeptember 22. és március 20. közötti periódust tekintettük.

### 2.2.3 Csont ásványianyag-tartalom mérése

A csont ásványianyag-tartalmának meghatározásához a teljes test és lumbális gerinc osteodenzitometriás (DEXA) mérései a Semmelweis Egyetem II. Számú Gyermekgyógyászati Klinikáján történtek. Minden mérés azonos készülékkel készült (QDR Discovery, model: Discovery A (S/N 83638), HOLOGIC, Inc., USA). Az irodalmi ajánlásnak megfelelően a -2-nél kisebb z-score értéket tekintettük csökkent csont ásványianyag-tartalomnak.

### 2.2.4 Statisztikai számítások

A statisztikai számításokhoz az SPSS® 22-es verzióját használtuk (IBM®, Somers, NY). Nem paraméteres statisztikai módszerként Friedman tesztet, míg paraméteres próbaként párosított T-tesztet alkalmaztunk. Statisztikai szignifikanciának a 0,05-nél kisebb p értéket tekintettük 95% fiducia intervallum (CI: megbízhatósági tartomány) mellett. Post-hoc elemzésként Bonferroni analízist végeztünk. A korreláció analízisekhez a Spearman korrelációs tesztet alkalmaztunk.

## Eredmények

### 3. Az életminőség és klinikai mutatók alakulása az egy éves IFX kezelés során

#### 3.1 IMPACT-III alakulása

A vizsgálatunkba bevont Crohn-beteg gyermekek egy éves IFX terápiája során az életminőség követésére használt IMPACT-III értéke szignifikánsan javult ( $\chi^2=58,101$ ;  $p<0,001$ ). Az IMPACT-III medián értéke 115 volt az IFX kezelés kezdetekor, ami a 6. hétre 142 pontra

javult ( $Z=-5,846$ ;  $p < 0,001$ ). A hosszú távú eredmények is szignifikánsan jobb életminőségi mutatót igazoltak az IFX kezelés megkezdésekor mérthez képest.

Az IMPACT-III kérdőív lehetőséget ad arra, hogy a válaszokat kérdéscsoportonként is értékeljük. A kezelés alatt mind a 6 domén értéke szignifikánsan javult a kiindulási (0. hét) eredményekhez képest ( $p < 0,01$ ). A legjelentősebb változást a szisztémás tünetekre vonatkozó kérdéscsoportban tapasztaltuk.

### 3.2 Autoregresszív cross-lagged analízis (autoregresszió, keresztregresszió)

Az életminőség és egyéb klinikai paraméterek közötti regressziós kapcsolat vizsgálatára négy ARCL modellt alakítottunk ki:

1. Modell: ARCL modell az IMPACT-III és a PCDAI között
2. Modell: ARCL modell az IMPACT-III és a CRP szint között
3. Modell: ARCL modell az IMPACT-III és a szérum albumin szint között
4. Modell: ARCL modell az IMPACT-III és a thrombocyta szám között

Az ARCL analízis eredményeinek helyes értelmezéséhez elengedhetetlen a létrehozott modellek jellemzése is, miszerint az IMPACT-III és PCDAI modell adatainak illeszkedése a legjobb,  $\chi^2=11,53$ , CFI=1,0, RMSEA= 0,0, míg a másik három modell esetében gyenge illeszkedés igazolódott. Az ARCL analízis során minden modellben szignifikáns autoregressziós kapcsolatot tapasztaltunk, kivéve a 0. és 6. heti PCDAI értékek között. A legerősebb autoregressziós kapcsolatot a 30. és az 53. hét között mutatkozott minden modellben.

A modellekben megvizsgáltuk a keresztregressziós kapcsolatokat is. A 2.,3. és 4. modellben keresztregressziós kapcsolatokat is igazoltunk, azonban szem előtt kell tartani, hogy e modellek illeszkedése gyenge.

### 3.3 Az IMPACT-III kérdőív reliabilitás elemzése

Az IMPACT-III kérdőív reliabilitásának vizsgálatára meghatároztuk a Cronbach- $\alpha$  értékét, mely alapján kiváló a kérdőív reliabilitása, magas belső állandósággal bír. A belső konzisztencia vizsgálatára az úgynevezett item-totál együtt járást használtuk, mely szerint 3 kérdés kapcsán láttunk gyengébb mutatókat, azonban ezek nem befolyásolták érdemben a kérdőív megbízhatóságát

### 3.4 PCDAI alakulása az infliximab kezelések során

A PCDAI mutató jelentősen javult az IFX kezelés hatására mind a rövid-, mind a hosszú távú eredményeink értékelése alapján. A kiindulási értékhez képest szignifikáns csökkenést tapasztaltunk az egy éves kezelési periódus alatt ( $\chi^2=59,492$ ;  $p < 0,001$ ) a PCDAI értékében.

A betegek aktivitási indexének (PCDAI) értékelése alapján a gyermekek több mint fele remisszióban volt mind az indukciós (6-hét:58,8%), mind a fenntartó kezelés alatti felmérési időpontokban (30. hét:65,1 %, 53. hét 61,9 %).

### 3.5 A laboratóriumi paraméterek alakulása az egy éves infliximab terápia során

Szignifikáns csökkenést tapasztaltunk a CRP, thrombocyta szám és albumin szérumszintjében az IFX kezelés alatt ( $p < 0,001$ ).

## 4. A csontanyagcsere és szérum D-vitamin szint változása az egy éves IFX terápia során

### 4.1 A csontmarkerek alakulása az IFX terápia alatt

Az OC szérumszintje szignifikánsan emelkedett az IFX terápia során ( $\chi^2=18,61$ ;  $p < 0,001$ ). A post hoc analízis eredményei szerint azonban az 53. héten nem mutatkozott szignifikáns változás (medián=37,67) a kezdeti értékhez képest.

Az ugyancsak a csontmetabolizmus markereként használt szérum bCL szérumszintjében nem tapasztaltunk szignifikáns változást az egy éves IFX terápia alatt ( $p=0,105$ ).

#### 4.2 A csont ásványianyag-tartalmának vizsgálata Crohn-beteg gyermekekben, és annak változása az egy éves IFX terápia mellett

Az IFX terápia megkezdése előtt végzett osteodensitometriás mérés eredmények alapján a vizsgálatba bevont betegek 18,3 %-ában (9/50) igazolódott a korhoz és nemhez viszonyított csökkent csont ásványianyag-tartalom (BMD z-score < -2,0), mely nem változott számottevően az egy éves IFX kezelés végére (20 %; 6/29; lumbalis BMD z-score p=0,985; teljes test BMD z-score p=0,155).

#### 4.3 D-vitamin szérumszint meghatározása Crohn-beteg gyermekekben, alakulása az egy éves IFX terápia során

Az IFX terápia indulásakor a D-vitamin szérumszint medián értéke 18,3 ng/ml volt, mely az egy éves kezelés végére nem mutatott szignifikáns változást (medián=21,95 ng /ml; p=0,099). A terápia indulásakor a betegek 57,4 %-nál igazolódott D-vitamin hiány, ami az egy éves kezelés végére 40 %-ra csökkent. Az 53. héten végzett felmérés szerint a betegek 22 %-nál igazolódott 29 ng/ml feletti D-vitamin szérumszint az iniciális 18 %-hoz képest.

Bár a hosszú távú eredmények alapján a D-vitamin szérumszint nem változott számottevően, ugyanakkor a rövidtávú adatok szignifikáns javulást igazoltak az IFX kezelés 6. hetére (p=0,015).

A kontroll csoportként bevont, IFX kezelésben nem részesülő Crohn-beteg gyermekek 25 %-ában szintén D-vitamin hiány igazolódott, míg a betegek 21 %-ában mértünk 29 ng/ml feletti D-vitamin szérumkoncentrációt. Összevetve a kontrollcsoport eredményeit az IFX-szel kezelt betegcsoporttal, nem igazolódott számottevő különbség a vizsgálat kezdetekor mért (p=0,093) és a kezelés végén (p=0,042) remisszióba került betegek D-vitamin értékében.

#### 4.4 A D-vitamin szérumszint évszakonkénti variabilitásának vizsgálata

Az évszakok D-vitamin ellátottságra kifejtett hatásának felmérésére megvizsgáltuk a nyári-, illetve a téli időszakban a betegek D-vitamin szérumszintjét. Vizsgálatunkban szignifikáns különbség mutatkozott a nyáron, illetve a télen induló IFX terápia (0. hét) során mért szérum D-vitamin szintben ( $p=0,039$ ). Azonban az egy éves kezelést követően már nem volt szignifikáns különbség a két csoport között.

A betegek 48,6 %-ában D-vitamin hiány, 28,6 %-ában pedig elégtelen D-vitamin szint igazolódott a nyári periódusban induló kezelési csoportban. A téli időszakban induló kezelések körében még kedvezőtlenebb arányokat tapasztaltunk, ugyanis a betegek 69 %-ában D-vitamin hiány, míg 19 %-ában elégtelen D-vitamin szintet detektáltunk. Az egy éves kezelés végére mindkét csoportban javulás látszott a D-vitamin szérumszintekben.

## Következtetések

Vizsgálataink alapján az alábbi megállapításokat tehetjük:

1. Vizsgálatunkban igazoltuk a hagyományos terápiára rezisztens, súlyos Crohn-beteg gyermekek életminőségének javulását az egy éves IFX terápia során, melynek mérésére hazánkban először használtuk fel az IMPACT-III kérdőívet. Számításaink szerint a kérdőív kiváló reliabilitási mutatóval bír, mely hasonló, a nemzetközi irodalomban tapasztaltakhoz.
2. Az IMPACT-III kérdőív, a PCDAI és a laboratóriumi paraméterek (CRP, szérum albumin, thrombocyta szám) autoregresszív cross-lagged (ARCL) analízise során minden modellben autoregressziót figyeltünk meg. A legerősebb kapcsolatot az IFX kezelés 30. és 53. hete között tapasztaltuk. Az ARCL második, harmadik és negyedik modelljében az IMPACT-III és a laboratóriumi paraméterek közötti keresztregressziós kapcsolat is mutatkozott, azonban ezt a gyenge modellilleszkedés miatt fenntartással kell kezelnünk. Crohn-betegek vagy biológiai terápiával kapcsolatos ARCL analízisekről nincs tudomásunk.
3. Szignifikáns javulást igazoltunk betegeink állapotában a protokollnak megfelelően alkalmazott, egy éves IFX terápia mellett a PCDAI értékét alapul véve. A PCDAI alapján ( $\leq 12,5$  pont) a betegeink több mint fele remisszióban volt az IFX kezelés mellett minden vizsgálati időpontban, mely illeszkedik a nemzetközi irodalomban tapasztaltakhoz.
4. A betegeink közel ötödében csökkent csont ásványianyagtartalmat igazoltunk az IFX terápia megkezdésekor. Az egy éves IFX kezelést követően betegeink csontsűrűsége nem változott számottevően.
5. A csontépítés markereként használható OC szérumszintje szignifikánsan javult az egy éves IFX kezelés során. Azonban a

post-hoc analízis nem igazolt jelentős különbséget az 53. héten történt mérések a kiindulási értékhez képest. A csontresorptio szérummarkereként felhasznált bCL szintjében nem igazoltunk szignifikáns változás.

6. Betegeink több mint felében súlyos D-vitamin hiányt igazoltunk, mely nem javult számottevően az egy éves IFX kezelés végére.
7. A téli és nyári időszakban induló IFX kezelések között különbséget igazoltunk a D-vitamin szérumszintben. Az irodalomból is ismert évszaki hatás azonban megszűnt az IFX kezelés mellett.

## Saját publikációk jegyzéke

### A doktori értekezés témájához kapcsolódó közlemények:

Szabó D, Hosszú E, Arató A, Müller KE, Béres N, Lakatos PL, Papp M, Dezsőfi A, Szabó AJ, Szűcs D, Veres G. Seasonal variability of vitamin-D and bone metabolism in infliximab-treated pediatric patients with Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 47:(8) pp. 652-657. (2015) IF:2,963

Szabó D, Kökönyei G, Arató A, Dezsőfi A, Molnár K, Müller KE, Lakatos PL, Papp M, Lovász BD, Golovics PA, Cseh Á, Veres G. Autoregressive cross-lagged models of IMPACT-III and Pediatric Crohn's Disease Activity indexes during one year infliximab therapy in pediatric patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 8: pp. 747-755. (2014) IF: 6,234

Szabó D, Arató A, Dezsőfi A, Molnár K, Müller KE, Veres G. Rövid távú infliximab kezelés hatása Crohn-beteg gyermekekben. *Gyermekgyógyászat* 62:(6) pp. 297-301. (2011) IF:0

Veres G, Szabo D, Varkonyi A, Tari B, Polgar M, B Kovacs J, Horvath A, Tomsits E, Tokodi I, Bodanszky H, Dezsofi A, Szakos E, Vass N, Ruszinko V, Kovacs M, Muller KE, Arato A. Crohn-beteg gyermekek infliximabkezelésének kezdeti tapasztalatai hazánkban [Analysis of infliximab treated pediatric patients with Crohn disease in Hungary]. *Orvosi Hetilap* 151:(5) pp. 179-183. (2010) IF:0

Veres G, Szabó D, Müller KE, Molnár K, Dezsőfi A, Arató A. Infliximab treatment and quality of life in pediatric patients with Crohn's disease using validated questionnaire (IMPACT-III). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 50:(suppl.2) p. E117. (2010) IF:0

A doktori értekezés témájához kapcsolódó első szerzős közlemények összesített Impact faktora: 9,2.



## **A doktori értekezés témájához nem kapcsolódó közlemények**

Beres NJ, Szabo D, Kocsis D, Szucs D, Kiss Z, Muller KE, Lendvai G, Kiss A, Arato A, Sziksz E, Vannay A, Szabo AJ, Veres G. Role of Altered Expression of miR-146a, miR-155, and miR-122 in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 22:(2) pp. 327-335. (2016) IF: 4.464

Szabó D, Dezsőfi A. Az epesavszintézis veleszületett zavarai. *Gyermekgyógyászat* 67:(1) pp. 16-17. (2016)

Szabó D. A vérlemezkék többrétű szerepe a gyulladós bélbetegségben: klinikai megközelítés. *Gyermekgyógyászat* 67:(1) p. 58. (2016)

Giczi D, Cseh Á, Szabó D, Müller KE, Arató A, Csepregi N, Veres G. A kalprotektin szerepe a gyermekkori gyulladós bélbetegségek (IBD) diagnosztikájában. *Gyermekgyógyászat* 66:(1) pp. 19-22. (2015) IF:0

Pernecki A, Szabó D, Andorka Cs, Schaff Zs, Dezsőfi A. 1-3-6-9? *Gyermekgyógyászat* 66:(3) pp. 143-144. (2015) IF:0

Béres N J, Szabó D, Arató A, Kiss A, Lendvai G, Veres G. MicroRNS-ek vizsgálata Crohn-beteg gyermekekben. *Gyermekgyógyászat* 65:(3) p. 196. (2014) IF:0

Kocsis D, Beres N, Veres G, Szabo D, Muller K E, Arato A, Juhasz M. A coeliakia genetikai es epigenetikai vonatkozásai. *Orvosi Hetilap* 155:(3) pp. 83-88. (2014) IF:0

Kriván G, Szabó D, Kállay K, Benyó G, Kassa Cs, Sinkó J, Goda V, Arató A, Veres G. Sikeres autológ haemopoeticus őssejt-transzplantáció gyermekkori, súlyos, terápiarezisztens Crohn-betegségben: Az első hazai beteg esetének ismertetése. *Orvosi Hetilap* 155:(20) pp. 789-792. (2014) IF:0

Béres N J, Sziksz E, VannayÁ, Szabó D, Pap D, Veres-Székely A, Arató A, Szabó A J, Veres G. Role of the Microbiome in Celiac Disease. *International Journal of Celiac Disease* 2:(4) pp. 150-153. (2014)

Szabó D, Dezsőfi A. Beszámoló az ESPGHAN Hepatológia Nyári Iskolájáról - az emelkedett transzaminázszint helyes értelmezése. *Gyermekgyógyászat* 65:(6) pp. 431-432. (2014)

Sziksz E, Molnar K, Lippai R, Pap D, Onody A, Veres-Szekely A, Voros P, Szabo D, Gyorffy H, Veres G, Tulassay T, Vannay A, Arato A. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and thymic stromal lymphopoietin are involved in the pathophysiology of childhood coeliac disease. *Virchows Archiv* 465:(4) pp. 385-393. (2014)

Szűcs D, Várkonyi Á, Béres N, Szabó D, Boros K, Arató A, Veres G. Mikro-RNS-ek diagnosztikai jelentősége gyulladásoos bélbetegségben. *Gyermekgyógyászat* 65:(3) pp. 160-164. (2014)

Béres N J, Szabó D, Veres G. Mikro-RNS potenciális szerepe a kutatásban és a klinikumban. *Gyermekgyógyászat* 64:(4) pp. 165-166. (2013)

Hajósi-Kalcakosz Sz, Müller K E, Rudas G, Szabó D, Cseh Á, Arató A, Veres G. A mágneses rezonancia vizsgálat (MRI) alsó endoszkópiával történő összehasonlító elemzése gyermekkori gyulladásoos bélbetegségben. *Gyermekgyógyászat* 64:(2) pp. 80-84. (2013)

Kovacs M, Papp M, Lakatos PL, Jacobsen S, Nemes E, Polgar M, Solyom E, Bodi P, Horvath A, Molnar K, Szabo D, Cseh A, Muller KE, Dezsófi A, Arató A, Veres G. Low mannose-binding lectin (MBL) is associated with paediatric inflammatory bowel diseases and ileal involvement in patients with Crohn disease. *J Crohns Colitis* 7:(2) pp. 134-141. (2013) IF: 3,562

Müller KE, Lakatos PL, Arató A, Kovács JB, Várkonyi A, Szűcs D, Szakos E, Solyom E, Kovács M, Polgár M, Nemes E, Guthy I, Tokodi I, Tóth G, Horváth A, Tárnok A, Csozánzski N, Balogh M, Vass N, Bódi P, Dezsófi A, Gárdos L, Micskey E, Papp M, Cseh A, Szabó D, Vörös P, Hungarian IBD Registry Group (HUPIR), Veres G. Incidence; Paris Classification and follow-up in a nationwide; incident cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 57:(5) pp. 576-582. (2013) IF: 2,873

Müller K E, Szabó D, Béres N, Boros K, Veres G. A csecsemőkori hematochezia. *Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle* 18:(1) pp. 33-35. (2013) IF:0

Szabó D, Arató A, Béres N, Veres G. Epigenetika: a géneken túli öröklődés. Micro RNS, hiszton modifikáció és DNS metiláció. *Gyermekgyógyászat* 64:(3) pp. 112-113. (2013) IF:0

Szabó D, Veres G. Crohn-betegség vagy valami más? Pyogen granuloma! *Gyermekgyógyászat* 64:(1) p. 7. (2013) IF:0

Kovacs M, Muller KE, Arato A, Lakatos PL, Kovacs JB, Varkonyi A, Solyom E, Polgar M, Nemes E, Guthy I, Tokodi I, Toth G, Horvath A, Tarnok A, Tomsits E, Csozászky N, Balogh M, Vass N, Bodi P, Dezsofi A, Gardos L, Micskey E, Papp M, Szucs D, Cseh A, Molnar K, Szabo D, Veres G, the Hungarian IBD Registry Group (HUPIR). Diagnostic yield of upper endoscopy in paediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. Subanalysis of the HUPIR registry. *J Crohns Colitis* 6:(1) pp. 86-94. (2012) IF: 3,385

Kovacs M, Lakatos PL, Papp M, Jacobsen S, Nemes E, Polgar M, Solyom E, Bodi P, Horvath A, Muller KE, Molnar K, Szabo D, Cseh A, Dezsofi A, Arato A, Veres G. Pancreatic autoantibodies and autoantibodies against goblet cells in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 55:(4) pp. 429-435. (2012) IF: 2,196

Veres G, Putz R, Szabo D, Molnar K, Bodanszky H, Dezsofi A, Arato A. Infliximabrezisztens Crohn-beteg gyermek adalimumabkezelése [Adalimumab treatment in infliximab-resistant pediatric patient with Crohn's disease] *Orvosi Hetilap* 150:(40) pp. 1858-1860. (2009) IF:0

