

**A GENETIKAI (ATG16L1, IL23R és NFKB)
ÉS KLINIKAI FAKTOROK SZEREPE A
GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK
PATOGENEZISÉBEN ÉS LEFOLYÁSÁBAN**

Doktori értekezés

Dr. Szamosi Tamás

Semmelweis Egyetem
Molekuláris Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Lakatos Péter László egyetemi adjunktus, Ph.D.

Hivatalos bírálók: Dr. Garami Miklós egyetemi docens, Ph.D.
Dr. Rosztóczy András, egyetemi adjunktus, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Bánhegyi Gábor egyetemi tanár, D.Sc.
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Kiss András egyetemi docens, Ph.D.
Dr. Rakonczai Zoltán tud. munkatárs, Ph.D.

Budapest
2012

Tartalomjegyzék	
1. Tartalomjegyzék	2
2. Rövidítések jegyzéke	4
3. Bevezetés: A gyulladásoos bélbetegségek áttekintése	5
3.1. Az IBD epidemiológiája	6
3.2. Az IBD kialakulása	9
3.2.1. Környezeti tényezők	10
3.2.2. A beteg hajlamosító tényezői („host faktorok”)	17
3.3 Az IBD klinikai megjelenése	26
3.3.1. Tünetek	26
3.3.2. Diagnosztika	28
3.3.3. Az IBD osztályozása	34
3.4. Az IBD kezelése	36
3.4.1. Az IBD kezelésében alkalmazott legfontosabb gyógyszercsoportok	37
3.4.2. Sebészti kezelés	46
3.4.3. Az IBD-s betegek gondozása	47
4. Célkitűzések	50
5. Módszerek	51
5.1. Vizsgált személyek és definíciók	51
5.2. Genetikai vizsgálati módszerek	56
5.2.1. DNS izolálás	56
5.2.2. NFKB mutációk vizsgálata	56
5.2.3. IL23R és ATG16L1 mutációk meghatározása	57
5.3. Statisztikai módszerek	59
6. Eredmények	60
6.1. Az IBD és a vizsgált génpolimorfizmusok kapcsolata	60
6.1.1. Az NFKBI-94ins/delATTG és az NFKBIA 3’UTR polimorfizmus	60
6.1.2. Az ATG16L1 és IL23 receptor (IL23R) gének szerepe	62
6.1.2.1. Az IBD kockázata és az IL23R Arg381Gln, illetve az ATG16L1 Thr300Ala mutációk közötti kapcsolat	62
6.1.2.2. Az IL23R Arg381Gln és ATG16L1 Thr300Ala variánsok kapcsolata a klinikai fenotípussal	63
6.1.2.3. Az IL23R Arg381Gln és ATG16L1 Thr300Ala variánsok kapcsolata a gyógyszeres kezelés hatékonyságával és a műtéti kezelés szükségességével	64
6.2. A környezeti tényezők, valamint a betegség fenotípusa, a gyógyszeres kezelés és a sebészti rizikó közötti komplex összefüggések vizsgálata	65
6.2.1. A dohányzás és az agresszív gyógyszeres kezelés (korai AZA/biológiai kezelés) kapcsolata a betegség lefolyásával, a szövődményes betegségforma megjelenésével és a reszekciós műtét kockázatával	65
6.2.1.1. A dohányzás gyakorisága IBD-ben és kapcsolata a klinikai fenotípussal	65
6.2.1.2. Az agresszív kezelés gyakorisága a gyulladásoos bélbetegekben, illetve kapcsolata a klinikai fenotípussal	65

6.2.1.3. A korai azathioprin/biológiai kezelés kapcsolata a szövődményes betegségforma kialakulásával CB-ben	67
6.2.1.4. A korai AZA illetve AZA/biológiai kezelés kapcsolata a reszekciós műtéti kezeléssel IBD-ben	70
7. Megbeszélés	76
7.1. A genetikai variációkkal végzett vizsgálataink értelmezése	76
7.1.1. <i>Az NFKB1 és NFKBIA polimorfizmusok jelentősége</i>	78
7.1.2. <i>A kórokozók felismerésében jelentős gének</i>	81
7.1.3. <i>Az autophagiában jelentős gének</i>	82
7.1.4. <i>A T_{h17} limfociták működésében és differenciációjában jelentős gének</i>	83
7.1.5. <i>Az epithelialis barriert és a nyálkahártya integritást szabályozó gének</i>	85
7.1.6. <i>A másodlagos immunválaszt szabályozó gének</i>	86
7.2. Összefüggések a dohányzás, valamint a betegség fenotípusa, a gyógyszeres kezelés és a sebészeti rizikó között.	89
8. Következtetések, új megállapítások	94
9. Összefoglalás	95
10. Summary (Angol nyelvű összefoglaló)	96
11. Irodalom	97
11.1 Felhasznált irodalom	97
11.2 Saját publikációk listája	126
11.2.1. <i>A tézisekhez közvetlenül kapcsolódó saját publikációk</i>	126
11.2.2. <i>A tézisekhez közvetlenül nem kapcsolódó saját publikációk</i>	127
12. Köszönetnyilvánítás	130

2. Rövidítésjegyzék

5-ASA: 5-aminoszalicilát	IBD: gyulladásoos bélbetegség
6-MP: 6-mercaptopurin	IBDQ: IBD questionnaire (kérdőív)
95%CI: 95% konfidencia intervallum	IBSEN: Inflammatory Bowel South-Eastern Norway
ADA: adalimumab	IC: indeterminált colitis
ANA: antinukleáris antitest	IFX: infliximab
ANCA: anti-neutrofil citoplazmatikus antitest	IIF: indirekt immunfluorescens
ANOVA: ANalysis Of VAriance (szóráselmzés)	IL: interleukin
anti-CBir1: flagellin ellenes antitest	IL23R: interleukin 23 receptor gén
Anti-I2: anti-Pseudomonas fluorescens antitest	IRGM: immunity-related GTP-áz család, M gén
ASCA: anti-Saccharomyces cerevisiae antitest	LRR: leucingazdag ismétlődés (leucine-rich repeat)
ATG16L: autophagy-related gene 16-like 1 gén	MAF: minor (variáns) allél frekvencia
AZA: azathioprin	MAGUK: membrán-asszociált glutamil kináz
bp: bázispár	MHC: fő hisztokompatibilitási komplex
CB: Crohn-betegség	MRI: mágneses rezonancia vizsgálat
CCNY: cyclin y gén	MTX: methotrexat
CDAI: Crohn-betegség aktivitási index	NFKB: nuklearis faktor kappa-B
CI: konfidencia intervallum	NFKBIA: nuklearis faktor kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha
CRP: C reaktív fehérje	NKX2-3: NK2 transkripcióos faktorhoz kapcsolódó, locus 3 gén
CT: computer tomographia	NOD2/CARD15: nukleotid oligomerizáció domain 2/ kaspáz aktiváció domain 1 5 gén
CU: colitis ulcerosa	NS: nem szignifikáns
DALM: dysplasia associated lesion or mass (diszpláziához csatlakozó lézió vagy terime)	NSAID: nem szteroid gyulladásgátló
DLG5: Drosophila Discs Large Homolog 5 gén	Omp: Eschericia coli külső membránjában található porin
ECCO: European Crohn's and Colitis Organisation (Európai Crohn és Colitis Társaság)	OCTN: organic cation/l-carnitine transporter
ECM1: extracellular matrix protein 1 gén	OR: Odds ratio = esély hányados
EIM: extraintesztinális manifesztáció	PCR: polimeráz láncreakció
ELISA: enzimvel kapcsolt immunoszorbens assay	PSC: primer sclerotizáló cholangitis
GALT: gut associated lymphoid tissue (bélhez kapcsolódó lymphoid szövet)	RFLP: restrikcióos fragment hosszúság polimorfizmus
GWAS: genom wide association scan (teljes genom asszociációos vizsgálat)	SLC: Solute carrier
HaeIII: Haemophilus aegyptius-ból nyert II-es típusú restrikcióos endonukleáz enzim	SNP: egyes nukleotid polimorfizmus
HERC2: HECT és RLD domain tartalmú E3 ubiquitin protein ligáz 2	STAT: signal transducer and activator of transcription
HET: heterozigóta	Th1: T helper 1
HIV: humán immundeficiencia vírus	Th2: T helper 2
HLA: humán leukocita antigén	TLR4: Toll like receptor 4 gén
HOM: homozigóta	TNF- α : tumor nekrozis faktor-alfa
HR: rizikó hányados	TNFSF15: tumor necrosis faktor (ligand) szupercsalád, 15-ös számú tag
HRQOL: health related quality of life (életminőség)	TPMT: tiopurin S-metiltranszferáz
HWE: Hardy-Weinberg equilibrium	Van91I: Listonella anguillarum RFL91-ből nyert konvencionális restrikcióos endonukleáz enzim
	vs: versus
	WT: vad típus

3. Bevezetés: A gyulladásoos bélbetegségek áttekintése

A gyulladásoos bélbetegségek akut és krónikus formáinak kialakulásában szerepet játszó kóroki tényezők nagy része régóta ismert. Míg az akut formák elsősorban különböző fertőzések, illetve táplálkozási tényezők következményei, addig a krónikus formák kialakulásának háttérében veleszületett és szerzett immunhiányos állapotok, egyéb, immunpatomechanizmusú kórképek (pl.: eosinophil gastroenteritis, graft-versus-host betegség, Behcet-kór), fertőzések (pl.: bakteriális, parazita, HIV), toxinok és számos más tényező is (pl.: hashajtó abúzus, diverziós colitis, irradiációs enterocolitis, intesztinális lymphomák) állhat. Az utóbbi évtizedekben egyre több közlemény foglalkozik a csak részben ismert patogenezisű krónikus gyulladásoos bélbetegségek vizsgálatával, melyeket az angol nyelvű szakirodalom „inflammatory bowel disease” (IBD) néven említ, magyarul pedig gyulladásoos bélbetegségeknek nevezünk. A gyulladásoos bélbetegség (IBD) fogalmát mind az értekezés címében, mind szövegében ilyen értelemben használom.

A gyulladásoos bélbetegségek multifaktoriális kórképek, melyek háttérében a genetikai heterogenitás mellett, avval szoros kapcsolatban számos környezeti tényezőt feltételeznek (1), így kialakulásukat kapcsolatba hozták többek között a diétával, a dohányzással, egyes fertőzésekkel vagy az appendicitis-szel is. Két jól körülhatárolható betegség sorolható ide a colitis ulcerosa (CU) és a Crohn-betegség (CB), melyek incidenciája (új betegek száma egy év alatt 100000 lakosra vetítve) az utóbbi évtizedekben néhány kelet-európai országban jelentősen nőtt (2). Az incidencia viszonylag gyors változásában a genetikai faktorok szerepe nem valószínű, azonban a genetikai háttér feltérképezése segítheti mindkét betegség kialakulásának megértését, javíthatja terápiás lehetőségeinket, így kutatása feltétlenül szükséges. Vízonylag kevés a rendelkezésre álló farmakogenetikai adat a gyulladásoos bélbetegségek kezelésében alkalmazott gyógyszerekkel kapcsolatban, ami az ilyen irányú komplex vizsgálatok folytatását is indokolja. Az incidencia gyors változása ugyanakkor felhívja a figyelmet a környezeti hatásokra, mint a dohányzás, melyek jelentős módosító szerepet játszhatnak a betegség kialakulásában és lefolyásában, emellett terápiás konzekvenciákkal is járhatnak.

3.1 Az IBD epidemiológiája

Incidencia, prevalencia

Az IBD a XX. század elején még alig ismert, ritka betegség volt. A század közepén vált gyakoribbá, elsősorban az észak-amerikai és a nyugat-európai fejlett gazdaságú, iparosodott országokban, míg Ázsiában (Japán kivételével), Afrikában, Közép- és Dél-Amerikában a kórkép ritkán fordult elő, epidemiológiai adatok erről a területről, ebben az időszakban alig állnak rendelkezésre. A CU gyakoriságának növekedése egy-két évtizeddel megelőzte a CB előfordulásának növekedését (3, 4). A CU incidenciája világszerte 1,0- 25,2, a CB-é 0,1 és 16,5 között volt, míg a CU prevalenciája (összes felismert beteg 1 év alatt 100,000 lakosra számítva) 6 és 246, a CB-é 3 és 199 között változott az irodalmi adatok alapján (5).

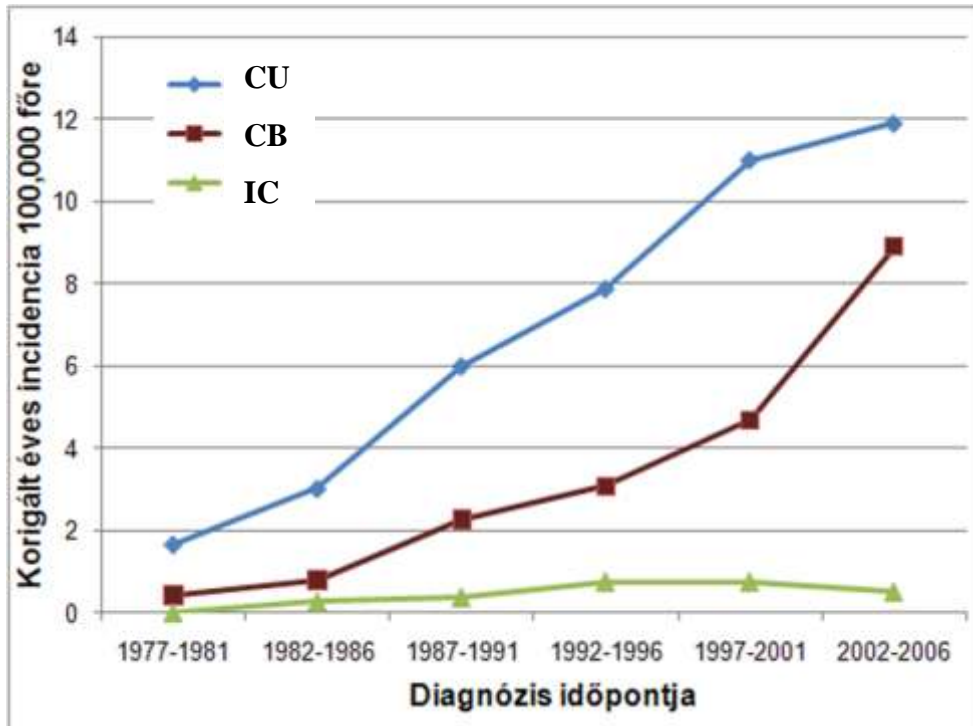
A 20. század utolsó évtizedeiben azonban kiegyenlítődés kezdődött (2). Az IBD előfordulása a magas incidenciájú területeken általában stagnált, az alacsonyabb incidenciájú területeken emelkedett (6). Az Európai Közösség országaiban 1991-1993. között végzett 20 észak- és dél-európai centrum részvételével elkészített tanulmány (7) szerint a CU átlagos incidenciája 10,4 volt, a CB-é 5,6. A tanulmány megállapította, hogy a korábbi jelentős észak-dél grádiens (1/4-5) csökkent, és a CB megközelítette a CU gyakoriságát.

Az összefoglaló közlemények a közelmúltban az észak-dél grádiens helyett a kelet-nyugat grádiens előtérbe kerülését vetették fel, ami különleges jelentőséget ad a kelet-európai adatoknak. A kelet-nyugat irányú esetleges földrajzi összefüggés vizsgálata egy európai szintű, multicentrikus, epidemiológiai adatbázis keretében jelenleg is zajlik (8).

A kelet-európai országok többségében az ezredforduló körül végzett, többnyire egy-egy centrum adatait feldolgozó tanulmányok állnak rendelkezésre, ahol az adatok lényegesen alacsonyabb incidenciára utalnak. Lengyelországban, Bialystok környékén a CU incidenciája 1,8, a CB-jé 0,1 volt (9), míg Romániában, egyéves felmérés során a CU incidenciája 0,97-nek, CB 0,5-nek bizonyult (10). Más kelet-európai adatok a nyugat-európai felmérésekhez hasonló IBD gyakoriságról számoltak be. Így pl. Rijeka

környékén (11), 300,000-es populációban, 2000-2004 között a CU incidenciáját 4,3-nek, a CB-jét 7,0-nek találták, illetve csaknem azonos adatokat közöltek a szomszédos Bosznia-Hercegovinából (CU: 5,6; CB: 4,2) is (12).

Hasonló tendencia mutatható ki hazánkban is (lásd **1. ábra**). A rendelkezésre álló magyar adatok alapján az életkorra korrigált átlagos éves incidenciá Veszprém megyében 2002-2006 között CU-ban 11,9, míg CB-ben 8,9 volt (13).



1. ábra. A CB, a CU és az indeterminált colitis (IC) életkorra korrigált átlagos éves incidenciájának változása Veszprém megyében, 1977–2006 (13).

A jelentős eltérésekben valószínűleg a különböző módszerek játszanak szerepet (prospektív vs. retrospektív, centrumhoz kötött vs. populációs szintű vizsgálatok, önkéntes vs. módszeres adatgyűjtés, stb.).

Korábban elfogadott tétel volt, hogy a nyugati országokban stagnál az IBD előfordulási gyakorisága. Ugyanakkor a Koppenhága körzetében gyűjtött dán adatok alapján 1962 és 1978 között a CU incidenciája 8,1 volt (14), amely 1991-1993 között 10,0-re (7), míg 2003-2005 között 13,4-re nőtt (15). CB-ben szintén növekedést tapasztaltak (az incidenciá az egyes időszakokban, sorrendben: 2,7; 6,6 és 8,6 volt), ami ellentmond a fenti feltételezésnek.

Az elmúlt években a világ több, olyan területéről jelentek meg az IBD előfordulásával foglalkozó epidemiológiai közlemények, ahonnan hasonló adatok még nem álltak rendelkezésre (16, 17, 18, 19, 20, 21). Az adatokból azok részletes elemzése nélkül is leszűrhető, hogy az IBD a világ minden részén előfordul, míg gyakorisága, különösen a CU-jé, növekszik. Ennek megfelelően például Indiában, Punjab államban (18) egy 51000 fős populációban végzett felmérés során a CU prevalenciáját 44,3/100000-nek, az éves incidenciát 6,02/100000-nek találták. Ezek az adatok nem sokkal alacsonyabbak, mint az európai értékek. Panamában a CU incidenciáját 1,2/100000-nek, Argentínában 2,2/100000-nek találták (16). Sajátos, hogy CB ugyanakkor ott alig fordult elő.

Az utóbbi évek adatai szerint a CB incidenciája egyes területeken, így pl. Új-Zélandon, Horvátországban és Észak- Franciaországban nem csupán megközelítette, hanem meg is haladta a CU incidenciáját (9, 17, 22).

Egyes számítások szerint századunkban, Európában évente 80-100 ezer új IBD-s esetre lehet számítani (5).

Életkori és nemi jellegzetességek az IBD epidemiológiájában

Az IBD mindkét nemben megközelítően azonos arányban fordul elő. Korábbi adatok alapján CB-ben enyhe női, CU-ban jelzett férfi túlsúly volt megfigyelhető, az újabb közlemények szerint azonban mindez csak a magas incidenciájú területekre igaz és a CU-ban tapasztalható férfi dominancia elsősorban az idősebb kori esetekre, illetve a distalis colitisekre vonatkozik (2, 5).

Az IBD jellegzetesen fiatal korban kezdődik, főleg a huszas-harmincas életévekben gyakori, de hatvan éves kor felett is megfigyelhető a gyakoriság egy második, kisebb mértékű növekedése. Utóbbi megfigyelést többnyire brit tanulmányokban mutatták ki, de máshol az adatok megerősítése nem sikerült (23). Időskorban manifesztálódó formái gyakran differenciáldiagnosztikai problémát jelentenek, melyeket egyesek későn felismert eseteknek, mások téves diagnózisnak tartanak (24).

Több irodalmi adat szól amellet, hogy a gyermekkorban először megjelenő IBD-s esetek száma nő, főként a CB lett gyakoribb (25, 26). Egy stockholmi

felmérésben a CB incidenciája gyermekekben 1990 és 2001 között több mint kétszerese (4,9) volt a CU-jénak (2,2). Más adatok szerint a gyermek- és serdülőkori esetek nagyobb száma a betegség korosztályoktól független, összesített incidenciájának növekedésével magyarázható (27).

Összefüggés a rasszal, illetve a szociális helyzettel

A régebbi tanulmányok szerint az IBD gyakoribb volt a fehér, mint a színes populációkban. Az újabb amerikai tanulmányok szerint afro-amerikaiakban a betegség gyakorisága megközelíti a fehér lakosságét, sőt a gyermekkori esetekben már nincs különbség, azonban a hispán és ázsiai lakosok közt továbbra is jelentősen ritkább a betegség. A latin-amerikai eredetű lakosságban a betegség megjelenése is eltérő (28).

A korai vizsgálatok egyértelműen azt mutatták, hogy az IBD gyakoribb a zsidó populációban. A későbbi felmérések szerint ez inkább csak a CB-ben, illetve csak a betegek egyes csoportjaiban igazolható.

Az európai roma populációról IBD vonatkozásában gyakorlatilag nem állnak rendelkezésre epidemiológiai adatok.

Angliában a Délkelet-Ázsiából bevándoroltak között sokkal gyorsabban nőtt a betegség incidenciája, mint a helyi lakosok között (29). Fentiek alapján úgy tűnik, az etnikai hovatartozás az IBD kialakulása szempontjából ma már nem tekinthető befolyásoló tényezőnek, a földrajzi és környezeti különbségek jelentősége nagyobb.

Amerikai adatok azonban továbbra is összefüggést mutattak ki az etnikai hovatartozás és az orvoshoz fordulás, illetve a terápiás adherencia között (30).

Korábbi irodalmi adatok alapján felmerült az összefüggés a gyulladósos bélbetegségek kialakulása és a városi környezet, a magasabb iskolázottság, illetve a magasabb jövedelemszint között, az újabb felmérések azonban nem támasztják alá a feltételezéseket (31).

3.2 Az IBD kialakulása

Az IBD polikauzális betegség. Mai tudásunk szerint kialakulásában az örökletes tényezők, a környezeti hatások és a szervezet (a bélnyálkahártya immunrendszere) által

azokra adott válaszreakciók kölcsönhatása játszik szerepet (1). Fentiek alapján mind genetikai, mind környezeti (mikrobiológiai, toxikológiai, stb.) tényezők fontosak lehetnek a betegségre való hajlam kialakításában, és feltehetően ezek határozzák meg a betegség lefolyását, valamint az alkalmazott kezelés hatékonyságát CB-ben és CU-ban egyaránt.

3.2.1. Környezeti tényezők

Mikrobiológiai tényezők

Évtizedek óta felmerül valamely kórokozó primer oki szerepe az IBD kialakulásában, de egyértelmű bizonyítékot találni eddig nem sikerült. Mai tudásunk szerint a betegség kialakulásában a normál vagy kommenzális bélflóra etiológiai szerepe jelentősebb.

Kórokozók lehetséges primer oki szerepe

Az IBD klinikai és kórszövettani hasonlóságokat mutat az infektív enterocolitisekkel, ezért a kórképek felfedezése óta felmerült azok esetleges fertőzőes eredete. Számos baktérium (az *Enterobacteriaceae* család tagjai – beleértve egyes *E. coli*, *Yersinia*, *Proteus*, *Shigella*, *Salmonella* törzsek, a *Clostridium*, a *Pseudomonas*, a *Chlamydia*, a *Helicobacter* vagy a *Streptococcus* nemzetség tagjai, a *Mycobacterium avium* spp. *paratuberculosis*, a *Listeria monocytogenes*, stb.)(32) és vírus (rota-, citomegalo-, Norwalk-, kanyaróvírus) primer oki szerepét feltételezték. A *Mycobacterium avium* spp. *paratuberculosis* lehetséges szerepét kiemelt figyelem övezte, azonban sem a kórokozó kimutatására végzett vizsgálatok (kórszövettani kép, tenyésztés, PCR, szerológia), sem az antituberculosicus terápiás kísérletek nem voltak meggyőzőek (33). Bizonyos mucosa-asszociált baktériumok lehetséges kóroki szerepe is felmerült (34), így pl. az adherens-invazív *E. coli* a CB-sek 43%-ában, míg kontroll személyek 17%-ában volt kimutatható. Egy másik tanulmányban (35) a *Clostridium* spp., *Ruminococcus torques* és *E. coli* gyakrabban fordult elő CB-s betegek nyálkahártya mintáiban, mint az egészségesekben. Az IBD-s betegek nyálkahártyájában talált *E. coli* törzsek sem filogenetikai, sem genomikai különbséget nem mutattak a húgyúti fertőzésekben

szerepet játszó társaikhoz képest (36, 37). Mindezek alapján továbbra is felmerül a mucosa-asszociált baktériumok kóroki szerepe CB esetén.

Egyes epidemiológiai tanulmányok felvetették a perinatális kanyaróvírus fertőzés, illetve a kanyaróoltás esetleges későbbi IBD-t (elsősorban CB-t) okozó hatását (38). Wakefield elmélete szerint a CB krónikus granulomatosus vasculitis, amely a kanyaróvírus endothelen belüli fennmaradására adott szervezeti reakció (39). Több későbbi vizsgálat azonban nem igazolta az összefüggést (40), így az eredmények ellentmondásosak.

A „cold chain” hipotézis (41) szerint a CB gyakoriságának növekedése összefüggést mutat a hűtőszekrények elterjedésével. Az elmélet lényege, hogy a hűtőszekrényben bizonyos hideg és nedvesség kedvelő, ún. psychrotroph baktériumok –1 és + 10 fok között is szaporodni tudnak, így a tárolt ételek fogyasztása kismértékű, de állandó bakteriális expozíciót okoz. A psychrotroph baktériumok közé tartoznak többek között egyes *Yersinia* speciesek, a *Listeria monocytogenes*, *Clostridium perfringens* és a *Bacillus cereus*.

A normál bélflóra szerepe (42, 43)

A bélrendszer nyálkahártya-asszociált immunrendszerének (GALT) egyszerre feladata, hogy adaptív immunválaszt alakítson ki a patogén organizmusokkal szemben, ugyanakkor fenntartsa a homeostasist az egyén és a kommenzális bélflóra között részben immuntolerancia kialakításával. Bizonyos körülmények között (pl. nyálkahártya barrier károsodása) ez a tolerancia azonban sérül.

Egy német tanulmány szerzői (44) képesek voltak a CB-ben, illetve CU-ban szenvedő betegek elkülönítésére és az aktivitás megítélésére a vastagbél nyák és széklet biostruktúrájának (összetétel és szerkezet) vizsgálata alapján. A *Faecalibacterium prausnitzii* eltűnt normál széklet leukocitaszám mellett az aktív CB-s betegekben. A baktérium székletben mért koncentrációja kapcsolatot mutatott a remisszió valószínűségével és hosszával.

A GALT szerepének további bizonyítéka, hogy állatkísérletekben, bizonyos citokinek (pl. IL-2, IL-10) termelésére képtelen, ún. „knockout” egerekben, normál környezetben spontán colitis fejlődik ki, míg csíramentes környezetben ez nem jön létre.

CB-ben a széklet útjának sebési elterelésével a distális szakaszban a betegség remisszióját lehet elérni (45). Több más vizsgálat is igazolta a bélflóra összetételének változását IBD-ben (a nyálkahártyához kapcsolódó baktériumok számának növekedését, a bakteriális diverzitás csökkenését, stb.), míg újabban a probiotikus terápiás kísérletek hívják fel a figyelmet az enterális flóra szerepére. Mai elképzelések szerint az IBD egyik oka a saját enterális mikroflórával szembeni tolerancia legalábbis részleges elvesztése.

Étrend

Számos ételt és táplálékösszetevőt hoztak korábban kapcsolatba az IBD kialakulásával, mint a finomított cukrokat, a mikropartikulumokat, az alacsony rosttartalmú, magas zsír- és cukortartalmú ún. „nyugati” étrendet. Az étrend szerepe az IBD kialakulásában azonban nehezen vizsgálható, így az eredmények ellentmondóak (46). A rendelkezésre álló tanulmányokban szinte kizárólag már diagnosztizált eseteket vizsgáltak, a retrospektív elemzések értékelhetősége pedig korlátozott.

A magas élelmi rosttartalmú étrend (zöldség, gyümölcs) rendszeres fogyasztása a tanulmányok egy része alapján véd az IBD mindkét formájának kialakulása ellen, azonban más tanulmányok nem igazolták az összefüggést. Számos vizsgálatban kimutatták a Crohn-betegek nagyobb cukor fogyasztását, de a kevesebb cukrot tartalmazó diéták előnyös hatását nem sikerült igazolni. A zsírok közül elsősorban a margarin fogyasztás volt sok tanulmány tárgya. Egyértelmű összefüggést nem tudtak bizonyítani, de úgy tűnik, hogy a megnövekedett zsírfogyasztás és különösen a többszörösen telítetlen omega-6 és omega-3 zsírsavak arányának előbbi irányába történő eltolódása magasabb CB incidenciával jár együtt. A számos egyéb vizsgált étrendi tényező vonatkozásában (tehentej, rostok, mikropartikulumok, ételízesítők, kávé stb.) az adatok ellentmondóak, illetve nem elégségesek érdemi következtetések levonására.

A FODMAD hipotézis (47) (Fermentable Oligo-, Di and Mono-saccharides And Polyols) szerint bizonyos jól fermentálódó, de rosszul felszívódó szénhidrátok (fruktóz, laktóz, fructanok, polyolok/sorbitol, mannitol, xilóz, galaktooligosaccharidok, stb.) eljutnak a distalis ileumba és a proximalis colonba, ahol gyorsan fermentálódnak,

bakteriális túlnövekedést idéznek elő, és erőteljesen fokozzák az intesztinális permeabilitást. Egyéb hajlamosító genetikus és környezeti tényezők jelenlétében ez növeli a CB kialakulási esélyét. Támogatja a hipotézist, hogy a „nyugatias” étrend nagy mennyiségben tartalmaz ilyen FODMAD élelmiszereket.

A magasabb kén és szulfát tartalmú fehérjék fokozott fogyasztásának szerepe is felmerült az IBD hátterében (48). A kénhidrogén toxikus hatással van a nyálkahártya sejtjeire, károsítja a barrier funkciót és a citokróm oxidációs rendszert, IBD-re emlékeztető elváltozásokat képes okozni. A bél tartalom kéntartalmának növelését különböző ételféleségek idézhetik elő, mint a vörös húsok, a sajtok, a tej, a tojás, a hal, a diók, a sörök és egyéb alkoholos italok, valamint egyes tartósítószeresek. A bél nyálkahártya védekező mechanizmusokat alakított ki a keletkező kénhidrogén ellen, melyben szerepe lehet a rövid szénláncú zsírsavaknak, prebiotikumoknak és probiotikumoknak is.

Dohányzás

A dohányzás fontos környezeti tényező IBD-ben. Igazoltnak tekinthető, hogy a dohányzás csökkenti a CU és növeli a CB kialakulásának az esélyét. Először 1982-ben figyelték meg, hogy a CU-s betegek között rendkívül kevés a dohányos (49). Két évvel később leírták, hogy a dohányosok körében a CB kialakulásának esélye nagyobb (50).

A dohányzás és az IBD kialakulása közötti kapcsolatot jelen fejezet keretében tárgyaljuk a betegség kialakulásában szerepet játszó környezeti tényezők jobb áttekinthetősége érdekében. Tekintettel arra azonban, hogy a dohányzással kapcsolatos saját vizsgálataink a dolgozat szerves részét képezik, a dohányzás és az IBD klinikai jellegzetességeivel, illetve kezelésével összefüggő megfigyeléseket a saját adatok értékelésével együtt a megbeszélésben tárgyaljuk.

A dohányzás és az IBD kialakulása közötti összefüggés

A **CU kialakulásának veszélye** a dohányosok között alacsonyabb, mint a nem dohányzók vagy a dohányzástól leszokottak között. Ezt alátámasztja a megfigyelés, mely szerint a CU-sok között szignifikánsan kevesebb (10-15%) dohányost találtak,

mint a hasonló korú és nemű egészséges populációban (51, 52). Több metaanalízis adatai is alátámasztották (53, 54), hogy a dohányzás csökkenti a CU kialakulási esélyét. Egy 2006-os közleményben az esély hányadost (továbbiakban OR) 0,58-nak találták, ahol a 95% konfidencia intervallum (továbbiakban CI) 0,45-0,75 volt. A korábban elhagyott dohányzás is növelte a kockázatot (OR: 1,79, CI: 1,37- 2,34). A dohányzást abbahagyó későbbi CU-s betegek 52%-ban az első 3 absztinens évben jelent meg a betegség (55, 56). Fenti megfigyeléseket populációs szintű adatgyűjtésekkel is alátámasztották (57, 58)

Ugyanakkor a gyermekkori dohányzás lényegesen növelte a CU kialakulási kockázatát (10 éves kor előtt OR: 7,02, 15 éves kor előtt 3,4) (59), ahogy az anya passzív dohányzása is. (60) Indeterminált colitisben kevés irodalmi adat áll rendelkezésre, de ezek alapján a dohányzás hatása hasonló a CU-ban tapasztaltakhoz (61).

Fentieknek részben ellentmondani látszik azonban Bernstein és munkatársai populációs alapú eset-kontroll tanulmánya (62), melyben a valaha dohányzott populációban is magasabb CU rizikót találtak (OR: 1,6 95% CI: 1,17-2,35).

A **CB kialakulásának veszélye** a dohányosok között nagyobb. CB-s betegekben magyar szerzők magasabbnak találták a jelenleg is dohányzók számát, mint a kontroll csoportban (45-55% vs. 30-40%) (63). Az élet során kialakuló CB kockázata magasabb volt dohányosokban, mint nem dohányzók között a CU kapcsán említett két metaanalízis adatai szerint (53, 54). A korábban dohányzó, de már leszokott populációban nagyobbak találtak a CB kockázatát, mint a korábban sosem dohányzók esetében (54). A kockázat a vizsgálat adatai alapján csak négy évvel a dohányzás elhagyása után szűnt meg.

A passzív dohányzásra vonatkozó adatok CB-ben ellentmondásosak (64). Egy tanulmány szerint CB-s betegek esetében gyakrabban volt kimutatható az anya terhesség alatti dohányzása (OR: 1,72, 95%CI: 1,1- 2,71) (59). Hasonlóképp a gyermekkori passzív dohányzás is fokozta a kockázatot (60).

Appendectomy

A múlt század nyolcvanas éveitől kezdve több epidemiológiai vizsgálat felhívta a figyelmet arra, hogy a CU-ban szenvedő betegek kórelőzményében ritka az appendectomy (65). Egy svéd eset-kontroll tanulmányban, az 50 évesnél fiatalabb korban elvégzett appendectomy után a CU kialakulásának relatív kockázatát alacsonyabbnak találták a kontroll csoporthoz képest. Nem perforált appendicitis esetén 0,76-nak (95%CI 0,65-0,9), perforált appendicitis esetén 0,58-nak (95%CI 0,38-0,87), mesenterialis lymphadenitis esetén 0,57-nek (95%CI 0,36-0,89) találták a relatív rizikót (66). Az adatok feldolgozása során a 20 évesnél fiatalabb életkorban végzett appendectomy védő szerepe szignifikáns volt. Amennyiben a műtét nem specifikus hasi fájdalom miatt történt, a rizikó nem különbözött az átlag lakosságétól. A svéd kohort adatait 2009-ben egy másik, dán vizsgálat kohortjával összevontan elemezve az így már több, mint 700000 beteg adatai alapján ismételtén megállapítható volt, hogy a 20 év alatti korosztályban gyulladáso jeleket mutató appendicitis miatt elvégzett appendectomy protektív hatású a CU későbbi kialakulásával szemben (67). A megfigyeléseket nem sokkal később spanyol szerzők is megerősítették (68).

Több tanulmányban ugyanakkor kimutatták, hogy appendectomy után a CB gyakoribb. Az appendicitis-szerű klinikai kép a CB következménye is lehet, mely differenciáldiagnosztikai problémát jelenthet, de ennek zavaró hatása ellen szól, egy svéd tanulmány (69), melyből kizárták azokat, akiknél egy évvel a diagnózis felállításán belül történt az appendectomy és a rizikónövelő hatás így is észlelhető volt.

Egyéb környezeti kockázati tényezők szerepe az IBD kialakulásában

A pszichés stressz szerepe

Mind a CU-át, mind a CB-t korábban pszichoszomatikus betegségnek tekintették. A genetikai és egyéb környezeti tényezőkkel kapcsolatos adatok bővülésével párhuzamosan a pszichológiai stressz szerepének jelentősége azonban háttérbe szorult. Ennek ellenére megállapítható, hogy a **pszichés stressz** előidézhetheti az IBD relapszusát. Kísérletes és klinikai adatok szerint különösen az elhúzódó pszichés stressz növeli a

relapszus kockázatát, de hasonló hatást mutattak ki a depresszióval és az adverz élethelyzetekkel kapcsolatban is (70, 71, 72). A pszichés stressz a megfigyelések alapján csökkentheti a colonban a nyáktermelést, fokozza a nyálkahártya permeabilitást és a bélmotilitást, illetve bizonyos, részleteiben nem ismert mechanizmusok, mint a hízósejtek aktiválása vagy a kortikotrop releasing faktor (CRF) elválasztás fokozása révén befolyásolja az immunrendszer működését (70, 73).

Egyes gyógyszerek szerepe

A **nem szteroid gyulladásgátló (NSAID)** szerek az IBD fellángolását idézhetik elő (74, 75). A betegség kezdete sokszor NSAID szedéssel egybeesik. Fenti megfigyelések háttérében a cyclooxygenase (COX)-1 enzim patofiziológiai szerepét feltételezték, de a kapcsolatot bizonyítani eddig nem sikerült. A COX-2 gátlók és az aspirin rövidtávon jól tolerálhatónak tűnnek, azonban aspirin tartós szedése mellett egy európai tanulmány felvetette a CB kialakulásának nagyobb kockázatát. (76)

Az **oralis fogamzásgátlók** szedése kis mértékben növeli a gyulladással járó bélbetegségek kialakulásának az esélyét. Egy 2008-as metaanalízis alapján (77) az aktuálisan fogamzásgátlókat szedő nők körében a CB kialakulásának összesített relatív kockázata 1,51 (95% CI: 1.17-1.96) volt, míg CU esetén a relatív kockázat 1,53-nak bizonyult (95% CI 1.21-1.94). A CB relatív rizikója összefüggést mutatott a fogamzásgátló szedésének tartamával, míg elhagyása a negatív hatás csökkenésével járt. A betegség lefolyására kifejtett esetleges hatásáról jelenleg nem áll elegendő adat rendelkezésre, de egyes szerzők a készítmények ösztrogén tartalmát tartják felelősnek az esetleges gyulladáskeltő hatásért (46). Ennek ellentmondani látszik azonban, hogy a fenti metaanalízisben az ösztrogén dózis csökkenése nem járt a CB relatív rizikójának csökkenésével (77).

A perinatalis tényezők szerepe

Számos perinatalis tényezőt vizsgáltak az IBD kialakulásával összefüggésben, többek között a koraszülöttség, a szülés körülményei (78), a család mérete, szociális helyzete vagy a testvérek születési sorrendje, az első életévben elszenvedett csecsemőkori

betegségek (79), a terhesség alatt fellépő anyai betegségek, az anyatejes táplálás (80) és annak hiánya, illetve a csecsemőkori védőoltások lehetséges szerepe is felmerült. Az eredmények mindegyik vizsgált tényező esetén ellentmondásosak. Az anyatejes táplálás az irodalmi adatok többsége alapján enyhe protektív hatással rendelkezik az IBD (elsősorban CB) kialakulása ellen (78), de rendelkezünk evvel ellentétes tartalmú adattal is. Koraszülöttekben leírták az élet során esetleg kialakuló IBD magasabb kockázatát (78). A perinatalis infekciók egyesek szerint fokozzák a későbbi IBD kialakulásának esélyét, mások szerint éppen a csecsemőkori fertőzések hiánya, a túlzott higiéné tekinthető kockázatonövelő tényezőnek („higiéné hipotézis”) (81). A csecsemőkori oltások (pl.: kanyaró, mumpsz-morbilli-rubeola, Bacillus Calmette-Guerin) és az IBD esetleges későbbi kialakulása közötti összefüggést felvető tanulmányok alapján az összefüggés nem bizonyítható, így az oltások továbbra is biztonságosnak tekinthetők.

3.2.2. A beteg hajlamosító tényezői („host faktorok”)

Genetikai tényezők

Az IBD előfordulásában korábban megfigyelt egyes népcsoportok közötti különbség, valamint az IBD-s betegek családtagjai közt igazolt magasabb IBD kockázat felvetette a genetikai tényezők esetleges szerepét a betegségek kialakulásában.

Az IBD kialakulásával kapcsolatos család- és ikervizsgálatok

Az IBD genetikai meghatározottságára utaló első bizonyítékokat a **családvizsgálatok** eredményei nyújtották. A populációs szintű vizsgálatok eredményei alapján az IBD-s betegek 5-29%-ában pozitív a családi anamnézis IBD-re nézve (85). A családi érintettség populációnként is változik, legkifejezettebb az ashkenazi zsidó népcsoportban. Elsőfokú rokonok esetén 10-20% az IBD kialakulásának az esélye (1). Több elsőfokú rokon érintettsége növeli a kockázatot. CB-ben erősebb a genetikai meghatározottság, mint CU-ban.

A genetikai meghatározottság relatív mérésére az **ikertanulmányok** alkalmasak. Egy kizárólag genetikai tényezőkkel determinált betegség esetén egypetűjű ikreknél a

fenotípus egyezése (konkordancia) csaknem 100% (a penetrancia és az expresszivitás mértékétől függően). Minél nagyobb azonban a környezeti tényezők szerepe, annál kisebb az egyezés mértéke. CB-ben az egypetűjű ikrek konkordanciája 30-40%, míg CU-ban 6-14%. Kétpetűjűeknél CB-ben 7-10%, CU-ban 3-4% az egyezés (85). Nem ikertestvérek esetén a testvérek érintettségének kockázata (λ_s) 13-42 CB-ben és 7-17 CU-ban az adott populáció prevalenciájához viszonyítva (85). Mindez alátámasztja a genetikai meghatározottság jelentőségét IBD-ben.

A családi halmozottság mellett azonban sokszor a betegség fenotípusa (betegség típusa, lokalizációja, viselkedése, a műtét szükségessége, extraintesztinális szövődmények, stb.) is hasonló az érintett családtagokban (87).

A többszörösen érintett családok 25-30%-ban mind a CB, mind a CU előfordul, emellett a betegek mintegy 10%-ában a fenotípus alapján a két betegség nem különíthető el egymástól egyértelműen (nem besorolható vagy indeterminált colitis), ami felveti a két betegség lehetséges közös genetikai alapjainak létezését is (85, 86).

A családvizsgálatok másik érdekes felvetése a **genetikai anticipáció**, azaz annak lehetősége, hogy az utódokon a betegség fiatalabb korban és súlyosabb formában jelentkezik. CB esetében ezt több tanulmányban ki tudták mutatni (átlagosan 15 év volt a különbség). Az újabb adatok azonban ennek inkább ellentmondanak, mind a családi, mind a sporadikus esetek korábbi életkorban történő megjelenésére utalnak, függetlenül a családi halmozottságtól (88).

Molekuláris genetikai vizsgálatok IBD-ben

Az utóbbi években a humán genom feltárása megnyitotta az utat a multifaktoriális, komplex betegségek patomechanizmusának génhibák felől történő kutatása előtt, így jelentősen nőtt az IBD patogenezisében esetleg szereplő génekkel kapcsolatos vizsgálatok száma is (2, 89, 90).

A gének bázissorrendjének elemzése során öröklődő genetikai variánsok kerültek felismerésre, melyek közül a populáció több mint 1%-ában előfordulókat polimorfizmusnak nevezzük. A genetikai variáció típusait a 1. táblázat foglalja össze. A variációk felsorolása a dolgozat lényegét képező genetikai vizsgálataink miatt szükséges, de közülük csak a leggyakrabban előforduló egypontos nukleotid

polimorfizmusok („single nucleotid polimorphism”=SNP) csoportjait tekintjük át az **1. táblázatban**, a fogalmak részletes tárgyalása a dolgozat kereteit meghaladja.

1. táblázat. A genetikai variáció típusai

Egy pontos nukleotid polimorfizmus („Single Nucleotid Polimorfism” = SNP) (Elhelyezkedés szerinti és funkcionális csoportosítás)
➤ Kódoló szakaszon kívül: <ul style="list-style-type: none"> • UTR (untranslated) – 3’ és 5’ • Intron • Hasítási hely (Splice site)
➤ Kódoló szakaszon belül (Coding) <ul style="list-style-type: none"> • Szinoním (silent = „csendes”) • Nem-szinoním: <ul style="list-style-type: none"> ○ missense, nonsense („értelmetlen”), frameshift („kereteltolódás”)
Indel (ins/del = inzerciók/deléciónok)
Változó számú tandem ismétlődés („Variable number of tandem repeat”=VNTR): <ul style="list-style-type: none"> ➤ Rövid (short variable tandem repeat=SVR)/mikroszatellita ➤ Közepes (Intermediate tandem repeat) ➤ Hosszú (Long tandem repeat)
Kromoszóma aberráció (kópiaszám variációk)(„Chromosome instability” = CIN)

A különböző genetikai variációk vizsgálata során az adott betegséggel összefüggő variánst tartalmazó DNS szakasz megtalálásában segítségünkre lehet, ha a gén egy már ismert génszakasz közelében helyezkedik el (marker), így nagy valószínűséggel együtt öröklődnek. Ilyenkor nagyszámú beteg és családtagjaik vizsgálatával megállapítható a betegséggel fennálló összefüggés („**linkage” analízis= kapcsoltság elemzés**) (91). Ha a vizsgált, beteg rokonokban a genetikai marker alléljainak több, mint 50%-a azonos, arra utal, hogy az adott szakaszon a betegséghez kapcsolódó gén helyezkedik el. A beteg rokonokban a közös allélok előfordulásának valószínűségét más módszerek mellett a véletlenhez viszonyított kockázat logaritmusával (LOD) becsülhetjük (85). A kapcsoltság elemzés hátránya, hogy nehéz az elegendő számú hozzátartozó bevonása, illetve a módszernek nincs elég statisztikai ereje a gyenge hatású gének azonosítására (92).

A kapcsoltan öröklődő szakaszon belül az érintett gén azonosítása a genetikai asszociáció vizsgálatával és további finom térképezéssel („fine mapping”) történhet. Allél asszociációról beszélünk, ha a szomszédos locusokon elhelyezkedő allélok többször mutathatók ki együtt, mint azt az egyes allélok frekvenciája alapján várnánk. A

jelenséget kapcsoltsági egyenlőtlenségnek („**linkage disequilibrium**”) nevezzük. Egy asszociációs vizsgálat statisztikai ereje függ a minta nagyságától, a betegséghez kapcsolódó allél frekvenciájától és erejétől, illetve a betegség populáción belüli előfordulási gyakoriságától (93).

Az IBD-vel kapcsolatba hozható SNP-k, illetve haplotípusblokkok (akár több ezer bázispárból álló, számos lókuszt tartalmazó, kapcsoltan öröklődő allélcsoport) azonosítása történhet populációs eset-kontroll asszociációs analízissel, egymással rokonságban nem álló betegek és ugyancsak nem rokon kontroll marker allél, illetve genotípus frekvenciájának összehasonlításával. Ilyenkor azonban etnikailag nem hasonló kontroll és betegcsoport esetén téves eredményt kapunk. Egy másik lehetséges vizsgálati módszer a családok több generációját átfogó, az érintett és nem érintett testvérek, illetve a heterozigóta szülők adatait elemző „transmission disequilibrium test” vizsgálat.

Az SNP-k azonosítása lehet véletlenszerű, vagy már ismert funkciójú génekről feltételezhetjük, hogy hajlamosító szerepük van az adott betegség kialakulásában („**candidate gene approach**”). A hipotézismentes, véletlenszerű keresés új módszere a teljes genom asszociációs vizsgálat („**genome wide association scan**”=GWAS), mely során előzetes feltételezés nélkül keresünk statisztikai bizonyítékot a betegségre való hajlam és nagyszámú genetikai variáció között. A nagyszámú marker tesztelése azonban növeli az álpozitív eredmények kockázatát, így a statisztikai vizsgálatok során szigorú kritériumok betartása és korrekciós lépések szükségesek a szignifikancia igazolásához (pl.: Bonferroni-korrekció).

Fenti módszerek segítségével számos, a homeostasisban jelentős mechanizmus és az IBD kialakulása közti kapcsolatot sikerült kimutatni, így a kórokozók felismerésében („**pattern recognition receptors**”), a Th17 lymphocyták differenciálódásában, az autophagiában, az epithelialis barrier integritásában és a másodlagos immunválasz szabályozásában szerepet játszó gének és az IBD kapcsolata volt igazolható. Az igazolt mechanizmusok egy része csak a CB-vel vagy a CU-vel hozható összefüggésbe, de a polimorfizmusok egy része mindkét betegséggel (94), sőt egyes genetikai tényezők más betegségekkel (pl.: 1-es típusú diabetes mellitus, glutén szenzitív enteropathia) is összefüggést mutatnak (85, 95).

Amennyiben egy genetikai vizsgálat szignifikáns különbséget igazol az adott génre nézve a kontroll csoporttal szemben, azt mondhatjuk, hogy az adott allél kapcsolatba hozható a betegséggel. A kapott eredmények gyakorlati értelmezését jelentős mértékben nehezíti, hogy az allépolimorfizmusok és a gének működése között sok esetben nincs egyértelmű kapcsolat.

Érdeemes megemlíteni, hogy az ikertanulmányok eredményei alapján az IBD kialakulásában az öröklődés szerepe nagyobbak becsülhető, mint azt az eddig felfedezett IBD-vel kapcsolatba hozható polimorfizmusok igazolták, ami alapján egyes szerzők alacsony allélfrekvenciájú, közepes penetranciájú, az eddigi genetikai módszerekkel nem igazolt további genetikai variációk létezését feltételezik („missing heritability”) (94).

A genetikai vizsgálatok a dolgozat szerves részét képezik, így az IBD-vel kapcsolatba hozott genetikai variációkat és jelentőségüket a saját adatok értékelésével együtt a megbeszélésben tárgyaljuk.

Epitheliális tényezők

Az **intesztinális epithel sejtek** alapvető szerepet játszanak az intesztinális homeostasis fenntartásában. A fizikális határfelület biztosításán túl felelősek a nyákszekréciónak és annak összetételéért, sőt ezen túl antigén prezentáló funkciót is ellátnak (96). Az intakt nyálkahártya barrier fontos tényezői az intercelluláris kapcsolatok (pl.: „tight junction”), valamint egyes specializált epithel sejtek, mint a kehelysejtek és a Paneth-sejtek (97). A kehelysejtek több más funkció mellett a nyáktermelésért felelősek, a Paneth-sejtek antimikrobiális hatású fehérjéket secretálnak, mint pl. az α -defensinek. Az **intesztinális nyák** fontos szerepet játszik a nyálkahártya védő funkcióinak fenntartásában. Fizikálisan gátolja a különböző antigének átjutását, emellett a külső tényezők elleni védekezésben fontos anyagokat tartalmaz (szekretoros (s) IgA, lysosim, α -1-antitrypsin, stb.).

Állatkísérletekben a CU-ban a nyákréteg elvékonyodik, a nyák összetétele megváltozik, glikoproteinjeiben mennyiségi és minőségi változások mutathatók ki. Az intesztinális epithelt folyamatosan ingerek érik (lumináris faktorok, mucosális faktorok, szisztémás hatások), melyek hatására a barrier funkció károsodhat. Ilyenkor a

nyálkahártya permeabilitása megváltozik, és különböző proinflammatorikus anyagok számára átjárhatóvá válik. A nyálkahártyában kialakult gyulladás citokinek és egyéb gyulladásos mediátorok megjelenéséhez, granulocyták migrációjához vezet, mely további károsodást okoz, ami az epitheliális permeabilitás további romlását eredményezi, így öfenntartó gyulladásos mechanizmus alakulhat ki (98).

A **mucosa fokozott sérülékenységének** számos oka lehet. UC-ban a colon distalis szakaszának dominanciája jelzi annak fokozott sérülékenységét. Az intesztinális epithelium energia és oxigén igénye nagy, így az energia-, illetve oxigénellátás bármilyen eredetű zavara az epithel károsodásához vezethet. IBD-ben az epithelsejtek turnover fokozott, zavar mutatható ki a proliferáció/apoptosis egyensúlyában. Az epithelialis tényezők primer szerepe azonban kérdéses, a megfigyelt elváltozások lehetnek a gyulladás következményei is (99).

Az IBD immunológiai vonatkozásai

Mai tudásunk szerint az IBD kialakulásában a genetikailag fogékony egyéneknél a környezeti tényezők (pl. dohányzás, fertőző ágensek) és a kommenzális bélflóra mellett a nyálkahártyához kapcsolt immunválasz szabályozási zavara játszik szerepet (100).

A bél immunrendszere a **szervezet legnagyobb immunszerve**, melynek egyszerre feladata védekezni az ártalmas mikrobák, illetve a túlzott antigéninvázió ellen (**protektív immunitás**) és megakadályozni a felesleges, túlzott immunválaszt (**immuntolerancia**). Az elsődleges immunválasz szigorúan szabályozott és meghatározza, hogy immuntolerancia vagy védekező reakció alakul-e ki. A normális bélflóra és az étrendi eredetű antigének kevésbé stimulálják az immunrendszert (97, 101, 102).

A veleszületett és a szerzett (adaptív) immunválasz szerepe IBD-ben (100)

Egészségesekben a veleszületett immunválasz szereplői közül az antigén prezentáló intesztinális dendritikus sejtek kezdeményezik és szabályozzák a tolerancia kialakulását, illetve szerepet játszanak a gyulladásos reakció elindításában. A folyamat beindításában jelentős a gyakran előforduló mikrobiális mintákat felismerő sejt felszíni receptorok

(„pattern recognition receptor”) szerepe. Az intesztinális makrofágok normál körülmények között a nyálkahártya biztosította mikrokörnyezetben nem gyulladós fenotípust vesznek fel. A külső tényezőkre (pl.: fertőző ágensek) adott adaptív immunválasz részben a B-sejtek immunglobulin termelésén keresztül, részben a T-sejtek alcsoportjai révén valósul meg. Ezek a sejtek antigén specifikus receptorokkal rendelkeznek. A gyulladást indukáló effektor T sejtek mellett az adaptív immunválasz szabályozásában központi szerepet töltenek be a CD4⁺ T helper (T_h) sejtek, melyek több funkcionális alcsoportja ismert. A T_{h1}-sejtekre az IFN γ , a T_{h2}-sejtek IL-4, IL-5 és IL13 termelés jellemző. Később került felfedezésre a T_h-sejtek harmadik csoportja, a T_{h17}-sejtek, melyekre IL-17 termelés jellemző. Egy másik jelentős T-sejt csoport a szuppresszív tulajdonságú regulátor T-sejtek csoportja (T_{reg}, T_{h3}), melyek az immunválasz monitorizálásában, illetve a túlzott és potenciálisan káros immunológiai aktivitás megelőzésében játszanak szerepet. A szabályozó szerepet betöltő T-sejt szubpopulációk mellett az túlzott immunválasz megelőzésében szerepet játszó másik alapvető mechanizmus az **apoptosis**, az aktivált T sejtek programozott sejthalála.

A bélrendszerben futó erek biztosítják az immunológiai folyamatokhoz szükséges megfelelő vérellátást és azok endotheliuma szabályozza a leukocyták migrációját a bélnyálkahártya felé. A leukocyta-migráció szabályozó elemei az adhaesiós molekulák (selectinek és integrinek), illetve a szekretált chemokinek.

IBD-ben a dendritikus sejtek aktiválódnak, mikrobiális receptoraik expressziója fokozódik és gyulladós citokineket termelnek (IL-12, IL-6). A szöveti makrofágok heterogének, fenotípusuk aktivált és szintén nagyobb mennyiségű pro-inflammatorikus hatású citokint (IL-1 α , IL-1 β , TNF- α) termelnek. Mai elképzelésünk szerint a veleszületett immunrendszer sejtjei az antigénprezentáció során a másodlagos nyirokszervekben (Peyer-plakkok, mesenterialis nyirokcsomók) befolyásolják a T_h-sejtek differenciálódását (97). CB-ben a CD14⁺ makrofágok száma és IL-23, illetve TNF- α termelése nagyobb mind a normális, mind CU-s szövetekhez képest, mely a T-sejtek IFN γ termelésének növekedéséhez vezet (103). CB-ben a klasszikus elképzelés szerint ennek megfelelően a T_{h1}-sejtek szerepe domináns, de újabb adatok alapján jelentős mértékű a T_{h17}-sejtek jelenléte és az IL-17 termelés is. CU-ban atípusos T_{h2}-válasz látható, de itt is megjelennek a T_{h17}-sejtek, bár kisebb számban, mint CB-ben.

A T_{H17} -sejtek a többitől független, részben reguláló, részben proinflammatorikus mechanizmus tényezői, mely az IL-17, IL-22, IL-26 és IL-23 citokinekkal jellemezhető. A T_{H17} -sejtek felelősek a gyulladás esetén a szövetekben a neutrofil granulocyták és a macrofágok aktiválódásáért (105, 106).

A T_{reg} sejtek szerepe kérdéses IBD-ben, de a $CD4^+CD25^+FoxP3^+$ és a $CD8^+ T_{reg}$ sejtek száma változik, funkciójuk pedig károsodhat a rendelkezésre álló adatok alapján (104). Az IBD mindkét formájában, de elsősorban CB esetén a mucosális T sejtek rezisztensek az apoptózisra, ugyanakkor proliferációs képességük fokozott. Mindez a T sejtek felhalmozódásához, és a gyulladásos folyamat fennmaradásához, tartóssá válásához vezethet.

A B-sejtek immunglobulin termelése is változik (IgG termelés jelentősen nagyobb, mint az IgA szekréció, CB-ben az IgG2, CU-ban az IgG1 dominál), de ennek patofiziológiai jelentősége nem egyértelmű. Egyre több adat támasztja azonban alá a különféle autoantigének, valamint mikrobiális alkotórészek ellen termelődő antitestek lehetséges patogenetikai szerepét. A serologiai markerek lehetséges klinikai jelentőségét a diagnosztikai részben tárgyaljuk.

A leukocyták akkumulációja az intesztinális szövetekben jellemző IBD-ben. Az érendothel adhaesiós molekuláinak száma ilyenkor növekszik, részben egyes gyulladásos citokinek (pl.: $TNF-\alpha$, IL-1) hatására (97).

IBD-ben tehát a nyálkahártya barrier sérülése és/vagy az immuntolerancia részleges elvesztése miatt valamely noxa elindít egy immunreakciót, az elégtelen szabályozási mechanizmusok miatt azonban az immunrendszer sem a folyamat leállítására, sem az antigének eliminálására nem képes, így az immunreakció és a következményes gyulladásos folyamat állandósul, és szövetkárosodást okoz.

Érdemes megemlíteni egy másik elképzelést, mely szerint a CB valójában a primer immundeficienciák egy formája. A teória szerint CB-ben a bélrendszer makrofágjaiban a citokinek lizoszomális degradációja fokozott, ami a nyálkahártyába jutó luminalis tényezőkre adott elégtelen immunválaszt eredményez. Ennek következtében a baktériumok és egyéb káros anyagok csökkent mértékben eliminálódnak a nyálkahártyából, ami T-sejt mediált granulomás gyulladás kialakulásához vezet. Az elképzelést támogatni látszik az egyes primer immundeficienciákban (Wiskott-Aldrich-szindróma, chronicus granulomás betegség,

IPEX-szindróma = „immundysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked-syndrome”) IBD-szerű klinikai kép megjelenhet (107, 108).

Az IBD patogenezisének egyik legfontosabb kérdése, hogy egyébként ártalmatlan antigén(ek) (kommenzális bélflóra, étrendi tényezők, stb.) elleni helytelen immunválaszról vagy jelenleg nem felismert antigén(ek) elleni megfelelő immunválaszról van-e szó.

Mivel az IBD immunológiai vonatkozásai nem képezik a dolgozat szorosán vett témáját, azok további, részletes tárgyalását nem folytatjuk, ahogy egyes nem immunológiai tényezők lehetséges szerepével (pl. növekedési faktorok, matrix metalloproteázok, reaktív oxigén metabolitok) sem foglalkozunk.

Összefoglalva az IBD multifaktoriális betegség. Mai tudásunk szerint genetikai szempontból fogékony egyénben, valamilyen enterális antigénre a bélrendszer nyálkahártyájában létrejövő, a normálistól eltérő immunválasz miatt alakul ki, mely során az immunrendszer szabályozási zavara öfenntartó gyulladáshoz és szöveti károsodáshoz vezet. A betegség etiológiájában az immuntolerancia kialakulásának zavara is feltételezhető. Az etiopatogenezisben az érintett szervezet genetikai-, epitheliális- és immunológiai tényezői, valamint környezeti tényezők és előbbieik kölcsönhatásai játszanak szerepet. Jelenleg nem ismerünk egyetlen, a betegség kialakulását magyarázó, önálló etiológiai tényezőt.

Az IBD etiopatogenezisének megértésében jelentős szerepet tölt be a hajlamosító genetikai variációk azonosítása és azok a betegség kialakulásában és lefolyásában betöltött szerepének megismerése. A környezeti tényezők közül a bélflóra és a dohányzás szerepe tűnik leginkább igazoltnak, de még ezek hatásának pontos mechanizmusai, illetve az egyes tényezők és a klinikai fenotípus, valamint a betegek kezelésre adott válaszával (sebészi beavatkozás szükségessége, gyógyszer hatékonyság) való esetleges összefüggései sem tisztázottak.

3.3. Az IBD klinikai megjelenése

3.3.1 Tünetek

Az IBD szisztémás kórkép (109). A klinikai kép előterében általában a béltünetek állnak, de a lefolyás során az intesztinális tünetek mellett extraintesztinális manifesztációk (EIM) kialakulásával is számolni kell.

CU-ban a tünetek nagymértékben függenek a betegség aktivitásától és az érintett bélszakasz hosszától. Distalis betegségben (proctitis/procto-sigmoiditis) lokális, bélel kapcsolatos tünetek uralják a képet. Minél kiterjedtebb a betegség, annál inkább számíthatunk szisztémás tünetekre.

Jellemző tünet az esetek többségében a véres, nyákos hasmenés, sokszor tenezmussal, urgenciával, hőemelkedéssel. A rectumra lokalizált betegségben sokszor nincs hasmenés, a keményebb székletet borítja véres nyák. Súlyosabb általános tünetek (fogyás, magasabb láz, anaemia) kiterjedt betegségben jellemzőek.

CB-ben a klinikai kép sokkal változatosabb. A vezető tünetek függenek a lokalizációtól, a betegség természetétől, de sokszor nem specifikusak, a betegség akár évekig okozhat larvált, mással is magyarázható tüneteket. Viszonylag gyakori a hasmenés (többnyire nem véres, gyakran visszatérő), a fogyás, a hasi fájdalom (görcsös, intermittáló vagy állandó) és az ismeretlen eredetű anaemia. A betegségre jellemző, de a betegek csak egy részében kialakuló tünet a fisztulaképződés, a tapintható hasi (leggyakrabban ileocecalis) rezisztencia és nyomásérzékenység, gyermek- és serdülőkorban a fejlődési visszamaradás, de gyakran akut, az appendicitis tüneteit utánzó klinikai képpel vagy bélelzáródás tüneteivel jelentkezhet a betegség.

Extraintesztinális manifesztációk

Mindkét kórformában előfordulnak extraintesztinális tünetek (EIM), melyek több szervrendszert is érinthetnek, további jelentős morbiditással járnak, és kedvezőtlen hatással vannak az életminőségre. EIM a betegek 20-25%-ában észlelhető, gyakrabban jelentkeznek CB-ben, mint CU-ban (110).

Jellegzetes a bőr és a nyálkahártya (erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, Sweet-szindróma, stomatitis aphthosa), a szemek (episcleritis, scleritis, uveitis /iritis, iridocyclitis/), illetve az ízületek (perifériás vagy axialis arthritis/artralgia, sacroileitis, spondylitis ankylopoetica) érintettsége. A társuló betegségek (pl.: primer sclerotizáló cholangitis, nem alkoholos steatohepatitis, anaemiák, thromboembóliás szövődmények, osteoporosis, malabszorpciós szindróma, vese- és epekövesség) tünetei is felhívhatják azonban a figyelmet az IBD fennállására (111, 112).

Intesztinális szövődmények

A CU lefolyása során súlyos vérzés, fulmináns colitis, toxicus megacolon, perforáció és colorectális rák jelentkezhet. A CU-ban megjelenő szűkületek mindig magukban hordozzák a malignitas kockázatát. Fulmináns colitis-szel indulhat a betegség, de az kialakulhat később is. A székletszám jelentős növekedése mellett, a széklet véres, diffúz hasi fájdalom, hasi érzékenység alakul ki, a bélhangok gyengülése, esetleg megszűnése már a kialakuló toxicus megacolonra utalhat. A beteg általános állapota jelzi a súlyos betegséget, hőemelkedés, vagy láz, hypovolaemia, elesett állapot, anaemia jellemző.

CB-ben a transmuralis gyulladás stenotizáló formában heges szűkületek (strictura), következményes subileus/ileus, penetráló formában tályogok kialakulásához, különböző külső és belső sipolyok képződéséhez vezethet. Utóbbiak létrejöhetnek az emésztőtraktus különböző szakaszai között, de a belek és az extraintesztinális szervek között (húgyhólyag, bőr, stb.) is. Ritkábban szabad hasüregi perforáció is kialakulhat. Leggyakrabban a terminális ileum falának jelentős megvastagodása a lumen fokozatos beszűkülésével, subileus/ileus kialakulásával, vagy fölötte sipoly(ok) képződésével jár. Az intesztinális malignitások kockázata is fokozott CB-ben.

A colorectális rák kockázata magasabb CU-ban, mint CB-ben. A rizikó a betegség kiterjedésével és fennállásával arányosan nő. Kiterjedt colitisben már hét év, baloldali colitisben 12-15 év után kimutatható a kockázat növekedése. A hosszú fennállás során a betegség többnyire már kiég, vagyis a korábban jellemző tünetek ilyenkor már enyhülnek. A vastagbél nyálkahártyában kialakuló különböző súlyosságú dysplasia, illetve a dysplasiával kapcsolatos körülírt elváltozások (DALM: dysplasia associated lesion or mass) jelezhetik a fokozott tumor veszélyt (113).

3.3.2 Diagnosztika

A CB és a CU diagnózisa komplex, a klinikai kép, a mikrobiológiai-, az endoszkópos- és a radiológiai vizsgálatok, valamint a kórszövettani lelet alkotta kritériumokon alapul (114).

A gyanú elsősorban a klinikai tünetek alapján merül fel. Mivel számos bélfertőzés hasonló klinikai képpel indul, illetve az IBD és kezelése hajlamosít az enterális infekciók kialakulására (pl: *Salmonella spp.*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*), a tünetek krónikus fennállása és a mikrobiológiai vizsgálatok (tenyésztések, toxin meghatározások, stb.) kiemelt jelentőségűek a differenciáldiagnosztikában.

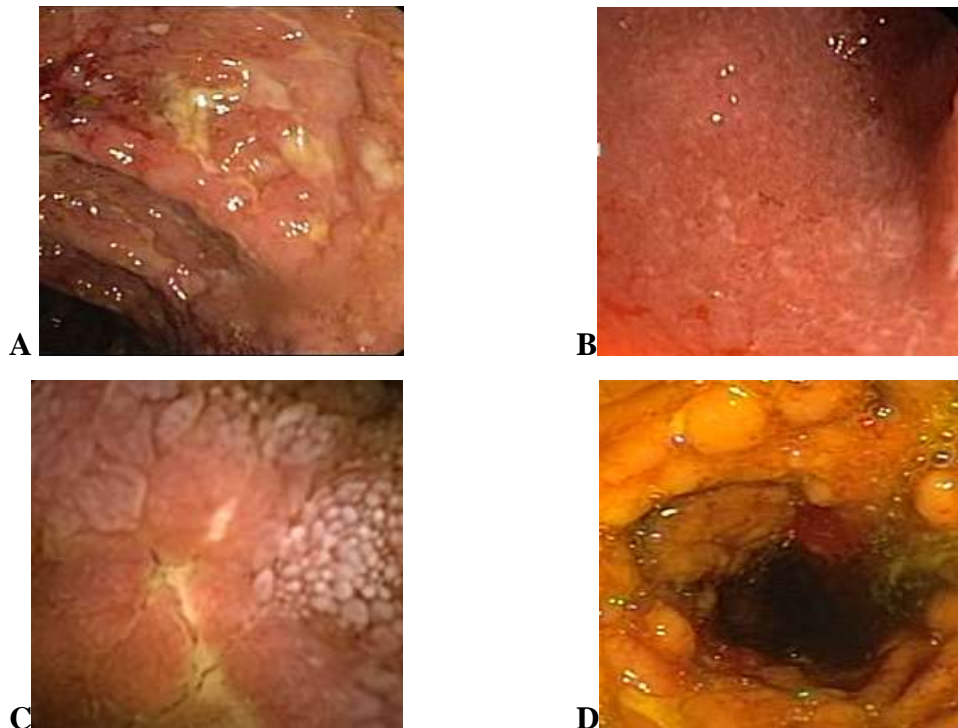
Endoszkópia

IBD-ben az endoszkópos kép jellegetes, de nem specifikus, mégis az endoszkópia a diagnózis felállításának alapvető módszere. Colonoscopia során, amennyiben lehetséges, szükséges a teljes vastagbél átvizsgálása, lehetőleg a terminalis ileum vizsgálatával, mert a lokalizáció, a kiterjedés ismerete a pontos diagnózishoz, a kezeléshez és a prognózis megítéléséhez nélkülözhetetlen. Súlyos betegségben azonban óvakodni kell az erőltetett vizsgálatról (pl.: toxicus megacolon, perforáció veszélye), ilyenkor a rectum vizsgálata is elég lehet a közelítő diagnózishoz, de a teljes colonoscopia a beteg állapotának javulását követően indokolt. Crohn-betegség gyanúja esetén a felső gasztrointesztinális traktus vizsgálata (gastroscopia) is szükséges. Az endoszkópos technika fejlődése lehetővé tette a vékonybél endoszkópos vizsgálatát is. Az utóbbi években növekvő számú közlemény támasztja alá a kapszulás- és a kettősballon enteroszkópia szerepét az IBD diagnosztikájában (115).

Az endoszkópia során **CU-ban**, a betegség **aktív** fázisában, enyhébb esetben a nyálkahártya granulált, sérülékeny („friability”), a vastagbél nyálkahártya erezettsége általában nem ismerhető fel, fibrin felrakódás, a folyamat súlyosbodásával kontakt, majd spontán vérzések, apró, felületes, illetve nagyobb, confluáló fekélyek figyelhetők meg. A rectum mindig beteg, innen proximal felé a vastagbél folyamatosan érintett. **Krónikus**, kiégett betegségben heges, atrophias nyálkahártyát, pseudopolypokat látunk,

kiterjedt, súlyos betegségben a colon gyakran csöszérű, megrövidült, a haustratio eltűnik. Keresni kell olyan elváltozásokat, melyek makroszkópos képe (DALM, plakkszerű elváltozások, szűkületek) felveti a potenciális malignizálódás lehetőségét. Az ismert, kiterjedt, évek óta (legalább 10 éve) fennálló betegségben szűrő jellegű colonoscopia végzése is szükséges, a vastagbélből vett sorozat biopsziával.

CB-ben a makroszkópos kép változatosabb, a folyamat segmentalis jellegű, a rectum gyakran megkímélt. Kezdetben aphthoid erosiókat, fekélyeket látunk. A beteg részek között a nyálkahártya ép, vagy csak enyhe eltéréseket mutat. A fekélyek összeolvadásából mély, hosszanti rhagadok alakulnak ki. A szélesebb hosszanti és keskenyebb haránt, lineáris fekélyek között szigetszerűen előtűremkedő nyálkahártya adja a CB-re jellegzetes utcakő-rajzolatot. Előrehaladott CB-ben gyakori a strictura, a lumen diffúz, vagy körülírt, aktív gyulladásos vagy heges szűkülete. A fisztulák jelenléte is CB-re jellemző, a perianalis régióban gyakrabban, az interintesztinális és egyéb belső sipolynyílások ritkábban láthatók endoszkópia során.



2. ábra: Az IBD endoszkópos képe: A: Crohn-colitis, B: colitis ulcerosa aktív stádium, C: vékonybél Crohn-betegség (kapszulas enteroscopia), D: vékonybél Crohn-betegség (colonoscopia) (saját anyag).

Képalkotó vizsgálatok

Sokszor olyankor is alkalmazhatók, amikor az endoszkópia valamilyen objektív akadály (pl. szűkület) miatt nem kivihető. A diagnózis alátámasztása mellett alkalmasak a progresszió követésére, egyes formái a bél környezetének megítélése révén fontos kiegészítő információkat adnak az endoszkópia eredményeihez. Mind a diagnózis felállításában, mind az esetleges szövődmények igazolásában nélkülözhetetlenek.

A hagyományos radiológiai módszerek közül a **natív hasi röntgennek** elsősorban az akut szövődmények felismerésében (ileus, perforáció, toxicus megacolon, stb.) van jelentősége.

Kontrasztanyaggal végzett hagyományos röntgen diagnosztika

Szerepe a képalkotó diagnosztika fejlődése mellett lassan csökken, de funkcionális vizsgálatként még ma is fontos kiegészítő információt nyújthat mind a CU, mind a CB diagnosztikájában. A kiterjedés pontosításában főként szűkületek esetén van szerepe, de CB-ben bizonyos szövődmények (szűkületek, sipolyok) azonosításában, többszörös műtétek után a megmaradt bélszakasz(ok) vizsgálatában, a lokalizáció tisztázásában jelentős. Gyakori formái a **kettős kontrasztos irrigoscopia**, a **szelektív enterographia** és a **nyeletéses felső passage vizsgálat**. Utóbbi két vizsgálat közül a szelektív enterographia érzékenyebb a vékonybél érintettség kimutatására, mind a korai elváltozások, mind a szövődmények tekintetében. Speciális forma a képerősítő alatt végzett **fistulographia**, de a septicus szövődmények kockázata miatt jelentősége a modern képalkotó technikák terjedésével csökken. A hagyományos radiológiai módszerek helyét egyre inkább a CT és az MRI diagnosztika kezdi átvenni az IBD diagnosztikájában.

Ultrahang vizsgálatok

Az ultrahang vizsgálatok minősége jelentős mértékben függ a technikai és személyi feltételektől, mely alkalmazhatóságukat szűkíti. A hagyományos ultrahang elsősorban CB-ben értékes vizsgáló módszer. 3-5 és 7,5 MHz-es tartományban működő, illetve

Doppler vizsgálatra is alkalmas készülékekkel az áttekintő hasi ultrahang során, zavaró tényezők hiányában, megítélhető a bélfal vastagsága, a mesenterium, a nyirokcsomók, a tályogok és conglomerátumok, ritkábban, gyakorlott kézben a szűkületek és a fistulák egy része is látótérbe hozható. A Doppler-vizsgálat lehetőséget ad a bél vascularizáltságának megítélésére. A magasabb frekvenciájú fejek alkalmasak lehetnek a perinealis régió és a terminalis ileum célzott vizsgálatára is. A rectalis ultrahang alkalmas a perianalis komplex fistulák, illetve az esetleges retentio (tályogképződés) megítélésére, hátránya a vizsgálat invazív jellege. Szűkületek esetén alkalmazhatósága limitált.

CT, MRI

IBD-ben a képalkotó diagnosztika alappillérei a **CT** és az **MR** vizsgálat. Előnyük, hogy az intraluminaris elváltozások mellett alkalmasak a bélfal és a bélen kívüli eltérések kimutatására is. A CT és az MR különösen értékes CB-ben a szövődmények felderítésére (tályogok, sipolyok, szűkületek, stb.), illetve az IBD-hez esetleg kapcsolódó malignus folyamatok „staging”-jében. A bélérintettség megítéléséhez nélkülözhetetlen valamilyen orális kontrasztanyag adása. A vékonybél pontosabb megítélését tápszonda levezetése után végzett CT- vagy MR-enteroclysis segítheti, de a vizsgálat invazív jellege a betegek számára nem mindig elfogadható. A kismedencei elváltozások vonatkozásában az MRI egyértelműen előnyösebb, mint a CT.

Az IBD-ben szenvedő betegekben a betegség krónikus jellegéből adódóan visszatérően szükséges képalkotó vizsgálatok végzése. Az utóbbi években felmerült a sorozatos CT vizsgálatok esetén kapott magasabb sugárdózis főleg a 30 év alatti korosztályra gyakorolt esetleges káros hatása (116), ami hozzájárult ahhoz, hogy az MR vizsgálat jelentősége tovább nőtt az IBD diagnosztikájában.

Egyéb képalkotó vizsgálatok

A ⁹⁹Tc-mal jelzett **leukocita szcintigráfia** nem invazív módszer az egyéb technikákkal nem kimutatható gyulladások azonosítására (117), bár használata az utóbbi időben

jelentősen háttérbe szorult. A hasúri abscessusok diagnosztikájában a ⁶⁷Ga-szcintigráfia segíthet.

A kórszövettani leletek jelentősége IBD-ben (113, 118)

A gyulladássos bélbetegségek diagnosztikájában a kórszövettani kép az esetek jelentős részében nem vezet diagnózishoz. A CB-ben viszonylag ritkán kimutatható el nem sajtosodó epitheloid granulomákon kívül IBD-re specifikus kórszövettani eltérés nincs. A kórszövettani lelet azonban megerősíti a diagnózist, amennyiben az kompatibilis a betegséggel. Ezzel együtt mind a makroszkópos, mind a mikroszkópos kép nagy jelentőségű a diagnózis felállításában, mivel segít az aktív, illetve remissziós fázis megítélésében. Hosszú ideje fennálló betegség esetén a colorectális rák fokozott kockázatát jelző elváltozások kimutatásában nélkülözhetetlen. A betegség aktivitása és a szövődmények megítélése azonban csak a klinikai adatok, a képalkotó vizsgálatok eredménye, a morfológia és a laboratóriumi adatok együttes értékelésével lehetséges.

A CU a rectum és a colon nyálkahártyájára (legfeljebb a submucosára) korlátozódik, evvel szemben a CB transzmurálisan beszűri a bélfalat. Aktív CU-ban a crypta abscessus jelenléte jellemző, de nem specifikus. Remissziós fázisban a crypták szerkezeti torzulása, a felszín tortuosus jellege a legjellemzőbb. CB-ben a jellegzetes, el nem sajtosodó epitheloid granulomát biopsziás anyagból csupán az esetek 20-25%-ában lehet kimutatni. A biopsziás képben látható legtöbb kórszövettani jellegzetesség inkább csak arányaiban tér el a CU-tól. A műtéti preparátumok információ tartalma a mélységi terjedés, illetve a segmentalis jelleg tekintetében nagyobb lehet.

Laboratóriumi leletek

A laboratóriumi markerek diagnosztikai értéke nem számottevő IBD-ben. A betegség különböző formáiban kimutatható autoantigének vagy egyes mikrobiális komponensek ellen termelődő antitestek lehetséges patogenetikai szerepe nem tisztázott. Az egyes antitestek prevalenciáját tekintve jelentős földrajzi eltérésekről számoltak be. Az IBD-ben jelentős konvencionális antitestek közül az anti-neutrofil citoplazmatikus antitestek (ANCA) egy heterogén autoantitest család. Közös jellemzőjük, hogy az antitestek a

neutrofilek (vagy olykor egyéb myeloid sejtek) primer granulumaiban található enzimek vagy egyéb citoplazmatikus fehérjék ellen irányulnak. Az IBD-hez gyakran társul ANCA több vonatkozásban is eltér a különböző szisztémás vasculitisek diagnosztikájában és követésében használt klasszikus ANCA-tól, ugyanakkor megtevesztő módon az irodalomban gyakran szintén perinukleáris p-ANCA elnevezéssel illetik. A vasculitis asszociált típusos P-ANCA antigénjével szemben ezen **atípusos pANCA** antigénje nem ismert pontosan (119). Az atípusos pANCA jelenléte elsősorban colitis ulcerosás betegekre jellemző (a betegek 50-80%), míg az észak-amerikai és a nyugat-európai Crohn-beteg populációban csak 10%-ban fordul elő (120), de előfordulhat más autoimmun kórképekben (pl.: autoimmun hepatitis, primer sclerotizáló cholangitis) is (121, 122).

CB-ben ezzel szemben inkább a különféle mikrobiális antigének ellen termelődő antitestek, mint pl. az anti-*Saccharomyces cerevisiae* elleni antitestek (**ASCA**) jellegzetesek (a betegek mintegy 50-70%) (123), míg colitis ulcerosás betegeknél (10-15%) és egészséges egyéneknél (0-5%) csak ritkán mutathatók ki (124, 120).

A meghatározható ellenanyagok száma az utóbbi években jelentősen nőtt (pl.: az *E. coli* külső membránjában található porin C transzporterfehérje ellen termelődő antitestek (**anti-OmpC**) (125), az anti-I2 és a flagellin ellen termelődő anti-CBir1, valamint a különféle szénhidrát epitópok elleni **anti-glikán** antitestek), de az antitestek meghatározása mérsékelt szenzitivitásuk és specifitásuk miatt jelenleg csak időskori és gyermekkori IBD diagnosztikájában bír mérsékelt gyakorlati jelentőséggel. Jelentőségük abban állhat, hogy megteremtik a betegek kvalitatív és kvantitatív szerológiai válasz alapján történő csoportosításának lehetőségét, így a diagnózis felállításakor a szerológiai markerek elemzése alapján elképzelhető a hosszabb távú prognózis megítélése, azonban ennek alátámasztásához további prospektív klinikai vizsgálatok szükségesek.

A hétköznapi gyakorlatban alkalmazott rutin laboratóriumi módszerek elsősorban a relapszusok azonosításában lehetnek hasznosak. A betegség aktivitását jelző laboratóriumi paraméterek közé tartozik a hsCRP, a süllyedés, a thrombocyta- és leukocytaszám, vagy a székletben megjelenő, a neutrofil leukocitákból származó fehérjék, mint a széklet lactoferrin, illetve calprotectin. A jelenleg rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján a CRP jelentősége kiemelkedő, de napról napra nő a lumenális

markerek jelentőségét alátámasztó vizsgálatok száma is. A CRP emelkedése nem specifikus IBD-re, CB-ben gyakran magas értéket figyelhetünk meg, míg CU-ban alig vagy egyáltalán nem emelkedik az esetek többségében. Általában megállapítható, hogy a súlyos állapotú betegekben gyakoribb a gyulladási markerek jelentős emelkedése (126). A CRP követése így adott beteg esetén nagy klinikai jelentőséggel bírhat. Emellett CB-ben a CRP elfogadható korrelációt mutat az endoscopos és szövetségi gyulladási aktivitással (127, 128).

Egy populációs alapú vizsgálatban (129) az IBSEN munkacsoport kimutatta, hogy a diagnóziskor, vagy a követés folyamán meghatározott CRP jól előre jelzi a középtávú kimenetelt. CB-ben összefüggést mutattak ki a szerzők a diagnóziskori CRP és a sebészeti rizikó között, ilealis lokalizáció esetén. A rizikó akkor volt emelkedett, ha a CRP értéke meghaladta az 53 mg/L-t (OR: 6,0, 95% CI: 1,1-31,9).

3.3.3 Az IBD osztályozása

Az IBD változatos megjelenése miatt a betegség klinikai osztályozására törekvés közel egyidős a betegség felfedezésével. Az egyes csoportok elkülönítése mind a tudományos kutatás, mind a gyakorlat szempontjából jelentőséggel bír.

Az IBD-nek a két fő betegségre (CU és CB) való felosztása során az esetek mintegy 10%-a nem sorolható be egyik típusba sem, ezeket indeterminált colitisnek nevezzük, de manapság elterjedt a nem besorolható colitis elnevezés is. A fogalmat először Price használta 1978-ban, a nem differenciálható, műtétre kerülő, fulmináns colitises betegek esetén (130).

Az IBD két fő formájának morfológiai és súlyossági osztályozására számos próbálkozás történt az évek alatt, melyek részletezése meghaladja a dolgozat kereteit, így csak a legelterjettebbeket tekintjük át.

A CU-t elsősorban a kiterjedés (proctitis, baloldali colitis és subtotalis, valamint pancolitis), a lefolyás (remittáló, krónikusan aktív), és a súlyosság (enyhe, közepes, súlyos) alapján osztályozzuk.

A CB osztályozására 1998-ban nemzetközi panel hozta létre, az ún. **bécsi klasszifikációt** (131), amely a kezdeti életkor (A1: 40 év alatt, A2: ≥ 40 év), a lokalizáció (L1: ileum, L2: colon, L3: ileocolicus, L4: felső gasztrointesztinális, vagyis

a terminalis ileumtól proximalis bélszakaszt érintő) és a klinikai viselkedés (B1: gyulladós [„nem stenotizáló, nem perforáló”], B2: stenotizáló, B3: perforáló) alapján képzett alcsoportokat. Ennek módosításával jött létre 2005-ben a **montreali** klasszifikáció (132), amely a CB ma is elterjedten használt osztályozási formája (lásd 2. táblázat).

2. táblázat A Crohn-betegség bécsi- és montreali-klasszifikációja

Bécsi osztályozás (1998)		Montreali osztályozás (2005)			
A: Életkor a betegség kezdetekor					
A1	≤40 év	A1	≤ 16 éves		
A2	>40 év	A2	17-40 év		
-	-	A3	>40 év		
L: Lokalizáció					
L1	Terminális ileum (TI)	L1	TI	L1+L4	TI+FGIT
L2	Colon (C)	L2	C	L2+L4	C+FGIT
L3	Ileocolon (IC)	L3	IC	L3+L4	IC+FGIT
L4	Felső GI traktus (FGIT)	L4	FGIT	-	-
B: Klinikai viselkedés					
B1	Nem stenotizáló, nem penetráló (NSNP)	B1	NSNP	B1p	NSNP+perianális
B2	Stenotizáló (S)	B2	S	B2p	S+perianális
B3	Penetráló (P)	B3	P	B3p	P+perianális

Jelmagyarázat: TI=terminális ileum, C=colon, FGIT=felső gasztrointesztinális traktus, NSNP= nem stenotizáló, nem penetráló, S=stenotizáló, P=penetráló, p=perianális

A **betegség súlyosságának** megítélésére CU-ban évtizedek óta alkalmazzák a Truelove és Witts által bevezetett klinikai indexet (133), amely a hasmenéses székletek száma, a láz, a tachycardia, az anaemia és a vörösvértest süllyedés alapján klasszifikálja a különböző súlyosságú eseteket. Újabban azonban inkább a Mayo-index terjedt el, mely a hasmenéses székletek számát, a rectalis vérzést, az endoszkópos képet és a kezelőorvos, a betegről alkotott általános megítélését veszi alapul (134). Használják emellett még a Rachmilewitz (135) által javasolt klinikai aktivitási indexet, melynek komponensei a hasi fájdalom, az extraintesztinális tünetek, a haemoglobin érték és a vizsgálónak a betegről alkotott általános megítélése.

CB-ben a súlyosság megítélésére alkotott számos klinikai index közül leginkább a Best és munkatársai (136) által kialakított Crohn's Disease Activity Index (CDAI) terjedt el. Egyszerűsége miatt azonban a klinikai gyakorlatban a Harvey-Bradshaw

index is jól használható, értéke jól korrelál a CDAI-val (137). Számos más klinikai, endoszkópos, kórszövettani, laboratóriumi és radiológiai index ismert. A különböző (klinikai, endoszkópos, stb.) indexek sokszor nem összehasonlíthatók, mivel más-más paramétereket vizsgálnak.

3.4. Az IBD kezelése

A betegség egyik formájának kiváltó oka sem ismert, így mai ismereteink szerint oki terápia nem lehetséges, ahogy gyógyító jellegű konzervatív terápia sem ismert. A kezelés jelentős mértékben empirikus alapokon nyugszik. A klinikai kutatás eredményeinek köszönhetően azonban az évtizedek óta eredményesen alkalmazott gyógyszerek hatásmechanizmusát egyre mélyebben ismerjük, emellett az utóbbi években kifejlesztett ún. „biológiai” szerek tudatosan, a patogenezis egyes, már megismert elemeit célozzák.

Az IBD mindkét formája általában élethossziglan tartó, részben gyógyszeres, részben tüneti, gyakran sebészi kezelést igényel. CU-ban a betegek 80-85%-ában lehet javulást elérni, a CB-ben a betegek 60-70%-ában (138, 139). A CU a célszerv, a vastagbél eltávolításával (total proctocolectomia) megszüntethető, de a betegek életminőségét javító korrekciós műtét (ileoanalís pouch kialakítása) esetén a pouch-ban is megjelenhet a gyulladás (pouchitis), emiatt a betegek egy részénél teljes gyógyulásról a szervvesztő műtét ellenére sem beszélhetünk. A kezelés lépcsőzetes, mivel igazodik a betegség súlyosságához, ugyanakkor egyéni, mert minden beteg reakciója más lehet.

A kezelés célja

A cél a remisszió elérése (indukció) és fenntartása, az életminőség javítása, a tünetek enyhítése, illetve megszüntetése, a szövődmények megelőzése és kezelése. A biológiai kezelés elterjedésével új terápiás célként az endoszkópos nyálkahártya gyulladás is megjelent, de ennek pontos értéke ma még nem ismert. **Remisszióról** beszélünk a klinikai tünetek (rectális vérzés, hasmenés, emelkedett gyulladásos laboratóriumi paraméterek, stb.) hiánya, illetve endoszkóposan a nyálkahártya gyógyulása esetén (utóbbi pontosabb definíciójával jelen dolgozatban nem foglalkozunk).

A kezelés megkezdése előtt mindkét kórformában ellenőrizni kell a diagnózis pontosságát, ismerni kell a betegség lokalizációját és súlyosságát, a korábbi gyógyszeres kezelések hatékonyságát, illetve tisztázni kell az anamnézisben szereplő műtéti kezelések következtében kialakult anatómiai helyzetet. Figyelembe kell venni az alapbetegségnek és a különböző beavatkozásoknak az életminőségre gyakorolt hatását, a beteg korát, társbetegségeit, fogamzóképes betegek esetén a terhességet vagy a tervezett gyermekvállalást, illetve a beteg szociális helyzetét. Az eredményes kezeléshez nélkülözhetetlen a jó orvos-beteg kapcsolat kialakítása, illetve a beteg és családjának tájékoztatása. A beteg kooperációja nélkül a kezelés krónikus jellege miatt eleve kudarcra van ítélve.

CU-ban a kezelést meghatározó két legfontosabb tényező az érintett bélszakasz hossza és a klinikai kép súlyossága. CB-ben a **kezelés megválasztását** a lokalizáció, a betegség természete és a klinikai kép súlyossága befolyásolja. A súlyosság megítélése komplex feladat, mivel a klinikai és az endoszkópos aktivitás CB-ben gyakran nem korrelál, de a megfelelő kezelés kialakításához szükséges van az esetleg jelenlévő szövödmények, a tápláltsági- és fizikai állapot figyelembe vételére is. A klinikai kép súlyosságának megítélésére a korábban részletezett aktivitási indexek standardizált formát nyújtanak.

3.4.1 Az IBD kezelésében alkalmazott legfontosabb gyógyszercsoportok

A sulphasalazin és az 5-aminoszalicilátok (5-ASA)

IBD-ben több mint 60 éve használt gyógyszercsoport. A sulfasalazint eredetileg reumatoid arthritisben alkalmazták, több más, az IBD-ben használatos készítményhez hasonlóan. Hatásuk lokális ezért a kezelés beállításának fontos szempontja, hogy a gyógyszer eljusson a kívánt hatás helyére. A hatásért elsősorban az 5-ASA komponens a felelős (140), bár a sulphasalazin esetében a sulfonamid komponens baktérium ellenes hatását is feltételezik. Orálisan adva az aminoszalicilát a vékonybél felső szakaszán felszívódik, és a májban metabolizálódik. A sulfasalazinnal a bélbaktériumok azoreduktáz enzime szabadítja fel az 5-aminoszalicilátot az azo- kötés bontásával. Az újabb készítményekből különböző farmakológiai eljárásokkal (pH-függő /akril gyanta/,

vagy fokozatosan felszabaduló módon /etilcellulóz mikrogranulatum/) biztosítják, hogy a hatásos komponens a beteg bélszakaszban szabaduljon fel. Új módszer az orális Multi Matrix System (MMX) technológia, mely esetén a hidrofil közegben elosztatott mesalazine lipofil matrixba kerül, amely így késlelteti a vegyület bomlását. Egy gyomorsav-álló polimer filmréteg gátolja a kezdeti hatóanyag-felszabadulást a 7-es pH eléréséig, így ez a védő filmréteg gyakorlatilag a terminalis ileum kezdeti szakaszán kezd feloldódni (140). Az orális alkalmazás elsősorban a felső gasztrointesztinális traktust, valamint a colont kiterjedten érintő gyulladással járó bélbetegségekben indokolt. A lokális mesalazin kúp formában a rectalis, klizma vagy enema formában a distalis sigma eredetű tünetek (véres széklet, tenezmus, bal alhasi fájdalom, stb.) csökkentésében előnyös. A sulfasalazin a colon gyulladásában hatásos, de gyakori mellékhatásai (15-20%) miatt nem mindig tolerálható. Ezek nagyobb része dóziszfüggően a sulfonamid komponenssel függ össze. Az újabb 5-ASA készítmények mellékhatásai ritkábbak (141). Terhességben mindkét készítmény adható (142), de a sulphasalazin csökkenti a spermiumszámot és előnytelenül befolyásolja a spermiumok mozgékonyágát, így férfiakban a tervezett gyermekvállalás előtt a készítmény 5-ASA-ra cserélése javasolt (143).

A sulphasalazin és az 5-ASA készítmények elsősorban CU enyhe és közepesen súlyos aktív eseteiben, valamint fenntartó kezelésében alkalmazhatók. Nem teljesen tisztázott a dózis, hatás összefüggése (144). A meta-analízisek adatai szerint (145) a mesalazin 1,5-4,0 g/napi dózisban hatékony az aktív CU kezelésére. A mesalazine-t a betegek jobban tolerálták, ugyanakkor klinikai javulást illetve remissziót indukáló hatását tekintve ugyanolyan hatékonyak bizonyultak, mint a sulfasalazine (OR = 0,83, 95% CI: 0,60-1,13).

A korábbi tanulmányok nagyobb része azt mutatta, hogy az újabb aminoszalicilátok dózisának emelésével növekszik a hatékonyság is, anélkül hogy a mellékhatások növekednének (146), az újabb vizsgálatok eredményei azonban ellentmondásosak. Az ASCEND I és az ASCEND II vizsgálatban (147) a nagyobb dózis (4,8 g mesalazin/nap, versus 2,4 g/nap) szignifikánsan nagyobb arányban és gyorsabban javította a tüneteket (székletszám, rectalis vérzés, stb.), a remisszió arányában azonban nem volt különbség. Egy másik multicentrikus vizsgálatban (148) viszont nem volt különbség a napi 1,5 g, 3,0 és 4,5 g mesalazin hatásában, vagyis egy

bizonyos adag fölött a terápiás eredmény már nem javul. A tanulmányok adatainak újbóli elemzése alapján úgy tűnik, hogy enyhe betegségben a kisebb dózisok is elégségesek, a nagyobb (4 g/nap) adagok előnye a közepesen súlyos betegekben jelentkezik. Súlyos, vagy fulmináns CU-ban adásuk másodlagos. Az aktív, enyhe-közepes súlyosságú CU indukciós és fenntartó kezelésében elérhető a késleltetett kibocsátású MMX mesalazine készítmény is (140), mely a napi egyszeri (1 vagy 2 g) alkalmazást teszi lehetővé.

Aktív, enyhe, illetve mérsékelt súlyos **CB-ben** az 5-ASA szerek előnyösebbek, mint a sulfasalazin (138). Indukció során alkalmazhatunk a betegség lokalizációjának megfelelő hatásmaximummal rendelkező készítményeket, de a CB fenntartó kezelésében mérsékelt eredmény várható e készítményektől. Egy meta-analízis (149) adatai megkérdőjelezték az aminoszalicilátok adásának indokoltságát CB-ben. Az eredmények ugyan azt mutatták, hogy a 4 g mesalazin kezelés hatékonyabb volt a placebónál aktív CB-ben, de a minimális különbség miatt az új ajánlásokban az aminoszalicilátok jelentős mértékben háttérbe szorultak CB-ben.

Szteroidok

A szteroidok nélkülözhetetlenek az IBD kezelésében. Elsősorban az **aktív betegség, középsúlyos és súlyos** formáiban indokolt az alkalmazásuk, amit a Cochrane csoport meta-analízisei is alátámasztanak (150). A szteroidok a remisszió fenntartására nem alkalmasak, de akut állapotrosszabbodás esetén, elsősorban fulmináns colitisben a gyógyszeres kezelés alapköve a nagy dózisu kortikoszteroid terápia.

A szteroidok adásakor a várhatóan hatásos, szükséges adaggal célszerű kezdeni, (lásd lejjebb) majd a terápiás hatás jelentkezése után a dózis lassan, fokozatosan csökkenthető. Distális betegségben adhatók lokálisan, bár hatásuk általában elmarad a helyileg adott aminoszalicilátokétól. A szteroidok rectálisan is jól felszívódnak, így a mellékhatás profil ilyen adagolási formában sem tér el a szisztémás adagolásnál tapasztaltaktól. Hátrányuk, hogy súlyos mellékhatásokat okoznak, melyek kellően hosszú (2-3 hónapos) adagolás után majdnem obligát módon megjelennek. Az ajánlott kezdő prednisolon dózis 40-60 mg/nap (vagy ezzel ekvivalens metilprednisolon), a terápiás hatás bekövetkezése után (általában 2-3 hét) fokozatosan csökkenteni kell heti 5,

majd 2, 5 mg-mal. A gyógyszer teljes elhagyását célszerű 8-10 hét alatt eléni (109, 110). A szteroid kezelés mellett a betegek egy része szteroid dependenssé vagy rezisztenssé válik. A szteroid függőséget nem tekinthetjük fenntartó hatásnak!

Az Európai Crohn-Colitis Társaság (ECCO) definíciója (118) szerint **szteroid refrakter** IBD-ről beszélünk, ha legalább 4 hetes, 0,75 mg/kg/nap prednisolon kezelés ellenére nincs klinikai javulás. **Szteroid dependenciáról** akkor beszélünk, ha három hónap alatt nem lehetséges 10 mg alá csökkenteni a napi prednisolon (vagy 3 mg alá a budesonid) adagot, illetve, ha a gyógyszer elhagyására mellett 3 hónapon belül visszaesés (relapszus) következik be. Dán adatok alapján CB-ben a betegek 20%-át találták szteroid refrakternek és 36%-át szteroid dependensnek (151). Több adat szól amellett, hogy amennyiben a remissziót szteroiddal értük el, nagyobb arányban számíthatunk függőségre, mint egyébként (152). A szteroidok alkalmazása során nagy valószínűséggel kell **mellékhatásokkal** (pl.: „holdvilág arc”, bőratrophia, fertőzés hajlam, osteoporosis, hypertonia, hirsutismus, menstruációs zavarok, stb.) számolnunk, melyek kialakulása elsősorban a kezelés időtartamával és az alkalmazott dózissal mutat összefüggést.

A **lokális szteroidok** hatékonysága az irodalmi adatok alapján megközelíti a hagyományos szteroidokét, ugyanakkor előnyös farmakológiai tulajdonságaik révén (pl.: kifejezett receptor affinitás, alacsony szisztémás biológiai hozzáférhetőség) mellékhatásaik kisebb arányban jelentkeznek, de kialakulásuk esetén érdemben nem térnek el a hagyományos szteroidok által okozottakétól (153). A klinikai gyakorlatban a legjobban bevált lokális hatású készítmény a **budesonid**. Oralisan adva a terminális ileumot és a jobb colonfelet érintő, mérsékelten súlyos CB-ben ajánlható. Crohn-colitisben hatékony budesonid készítmény jelenleg nem áll rendelkezésre. Mérsékelten súlyos distális CU-ban hatásos az enema vagy a rectalis hab. Tartós fenntartó kezelésre a budesonid sem ajánlható (138, 139).

Immunszuppresszív, immunmoduláns kezelés

Az immunszuppresszív kezelés jelentősége növekedett az utóbbi években. Különösen a CB középsúlyos és súlyos eseteiben, valamint szteroid dependens IBD esetekben korai alkalmazásukat javasolják (138, 139).

A legtöbb klinikai tapasztalat az **azathioprinnel** (AZA) áll rendelkezésre. Aktív metabolitja a 6-mercaptopurin (6-MP), mely az Európai Unió egyes tagállamaiban önálló készítményként is kapható. Szteroid kiváltó hatása igazolt. Hatásának kialakulása hosszút időt (3-6 hónap) vesz igénybe. A hatásos dózis aktív betegségben 2-2,5 mg/kg, fenntartó kezelésként 1,5-2,0 mg/kg (154). AZA adása 3-10%-ban súlyos mellékhatásokkal járhat (pl.: pancreatitis, leukopenia, májkárosodás), de összességében a mellékhatások előfordulási kockázata kisebb, mint szteroidok esetében. A pancreatitis elsősorban a kezelés kezdetén jellemző mellékhatás, a csontvelő károsodás azonban a kezelés során bármikor felléphet, így monitorozni kell.

Az AZA és a 6-MP CB-ben hatékonynak bizonyult aktív, gyulladásos és fisztulázó formában, a remisszió fenntartására és a szteroid csökkentésére. A remisszió fenntartó hatás mind gyógyszeresen, mind reszekciós műtéttel indukált remisszió esetén igazolt (155, 156). Az AZA kontrollált vizsgálatok, és egy meta-analízis (157) adatai alapján hatékony a perianalis fisztulák kezelésében, képes a partialis, sőt a teljes remisszió (a fisztulák bezárása) elérésére, valamint az esetek egy részében a fisztulák zárva tartására (fenntartó kezelésként). Ennek megfelelően adása indokolt súlyos relapszus esetén, szteroid refrakter, vagy szteroid függő betegségben a szteroid igény csökkentésére és perianalis érintettséggel járó CB bizonyos eseteiben. CU-ban adása főként krónikusan aktív betegségben és a mesalazin hatástalansága esetén a remisszió fenntartására indokolt. Mindkét betegségben 60-70%-ban számíthatunk tartós eredményre.

CB-ben szenvedő gyermekekben, illetve serdülőkben a 6-MP korai adása a betegség lefolyását is kedvezően befolyásolta (158). A legújabb adatok a korán kezdett terápia nagyobb hatékonyságát igazolják a felnőttkori betegségben is (154). AZA intolerancia esetén a 6-MP adása megpróbálható.

Az AZA terhesség, szoptatás alatt is adható. A kezelés tartamára vonatkozóan nincs egyértelmű ajánlás, az ezt vizsgáló tanulmányok legalább 4-5 éves kezelés jótékony hatását igazolták (159), így az élethossziglan történő adagolás lehetősége is felmerült. Újabb adatok szerint az 5 év után remisszióban lévő betegekben is fokozott a relapszus veszélye a gyógyszer elhagyása esetén (160). Az intravénás AZA adagolás nem váltotta be a kezdeti reményeket (161), így nem javasolt.

Az AZA metabolizációjának és az abban résztvevő enzimek (tiopurin S-metiltransferáz, inozin-trifoszfát pirofoszfátáz, xantin-oxidáz) farmakogenetikájának megismerése egyike a gyakorlati haszonnal járó farmakogenomikai vizsgálatoknak (162). A tiopurin-metiltransferázt (TPMT) kódoló genotípusok meghatározása az enzim aktivitására vonatkozó értékes információt ad azathioprin szedés esetén. Kb. a populáció 5%-ában figyelhető meg egy vagy több variáns allél, eddig összesen 10 különböző allélt írtak le (163). A gyakori *2,*2A,*3A és *3C variánsok a mutáns allélek több mint 90%-át adják. Amennyiben az enzimaktivitás-fenotípust vizsgáljuk a populáció kb. 0,3-0,5%-ában ez alacsony vagy teljesen hiányzik, míg 10%-ában intermediér szint mérhető. Tudni kell azonban, hogy a *TPMT* mutációk csupán a toxikus reakciók 10-27%-ával hozhatók kapcsolatba (164), a reakciók nagyobbik része attól független. Az eredmények csupán abban jelenthetnek segítséget, hogy a fokozott rizikóval rendelkező betegeket azonosítsuk.

Methotrexat

Kevés, de egyre gyarapodó klinikai adat áll rendelkezésre a szer alkalmazásával kapcsolatban. Hatása 2-4 hét alatt alakul ki. CB-ben, mind az aktív betegségben, mind a fenntartó kezelésben hatékonynak bizonyult (165, 166), CU-ban nem tűnik hatékonynak. Mellékhatásai miatt (pl.: csontvelő depresszió, hepatotoxicitás, pneumonitis) az azathioprinhoz hasonlóan rendszeres monitorizálás szükséges.

Cyclosporin

A fulmináns, i.v. szteroid kezelésre nem reagáló CU eseteiben, a műtéti kezelés alternatívája lehet folyamatos infúzióban adva (50-80 %-ban a sürgős colectomia elkerülhető volt). A cyclosporin hatásosságát súlyos, acut colitisben két kontrollált tanulmány bizonyítja (167, 168), de több vizsgálatban ezt nem tudták megerősíteni. Az ajánlott dózis az újabb közlések szerint 2 mg/kg/nap volt infúzióban. A cyclosporin adása ugyanakkor megfontolást igényel, részben a súlyos mellékhatások veszélye (nephro-, hepatotoxicitás, convulsiók, súlyos infekciók, stb.), részben a fenntartó kezelés bizonytalansága miatt. A gyógyszer adása mellett az idézett tanulmányokban az

azonnali colectomia nagyobb arányban volt elkerülhető, mint a csak szteroidot kapott betegek esetében, egy éven belül azonban a colectomia a betegek jelentős hányadában mégis szükségessé vált (169). Ennek veszélyét csökkenteni lehet, ha a beteg korábban nem kapott AZA-t, annak megkezdésével vagy 3 hónapig adott fenntartó orális cyclosporin adásával. Terápia rezisztens, valamint fisztulázó **CB-ben** a parenterális kezelést szintén hatékonynak találták, azonban az orális kezelésre való átállás után magas volt a recidíva arány (170).

A biológiai terápia IBD-ben

Anti-TNF α kezelés

A CB patogenezisében jelentős szerepet töltenek be a T_{h1}-sejtek által termelt citokinek, így például a TNF- α , amely komplex pro-inflammatorikus hatással rendelkezik. A TNF- α koncentráció csökkentésére több elméleti lehetőség van (termelésének különböző szinten történő gátlása, a TNF- α megkötése, receptor szinten való gátlás). Jelenleg a klinikai gyakorlatban a legelterjedtebb az anti-TNF- α monoclonalis antitesttel történő gátlás. Ilyen hatásmechanizmusú készítményből eddig három hatékonysága igazolódott nagyetszámú, randomizált klinikai vizsgálatokban, IBD-ben: az infliximab, az adalimumab és a certolizumab-pegol. Az infliximab egér-humán kimerá monoclonalis IgG1 antitest, az adalimumab humán IgG1 antitest, míg a certolizumab humanizált pegilált Fab antitest (utóbbi Magyarországon jelenleg nem törzskönyvezett, így további tárgyalásától eltekintünk). Mindegyik kezelés alkalmazását nehezíti a kezelés magas költsége, így alkalmazásukat országonként külön előírások szabályozzák.

Az **influximab** (IFX) kezelés indikációja CB-ben jelenleg a terápia rezisztens, aktív, luminalis (171) és a perianalis fisztulázó forma. Előbbiben a betegek kb. 2/3-ában számíthatunk terápiás eredményre, utóbbiban a betegek kb. 30-50%-a kerül remisszióba az ACCENT I és II vizsgálatok eredményei alapján (172, 173). Fenntartó kezelés javasolt a betegek többségében. Úgy tűnik, hogy egyidejű azathioprin kezeléssel az antigenitásból származó hatásvesztést és mellékhatásokat csökkenteni lehet (174). A mindennapi gyakorlatban (175) kb. a betegek 60%-ában figyelhető meg hosszútávú

kedvező hatás, ami csak részben tulajdonítható a biológiai terápiának. Az IFX emellett hatékonynak bizonyult CU-ban is (176) és gyermekkori CB-ben (177) is. A szokásos adag 5 mg/kg infúzióban, az indukciós kezelés három infúzióból áll, a 0., 2. és a 6. héten, a remisszió fenntartására a 8 hetente adott infúzió bizonyult optimálisnak. Korábban a kezelés egyértelmű kontraindikációjának számított a stenotizáló CB, de a TREAT (Therapy, Resource, Evaluation, Assessment and Tool) -regiszter újabb adatai alapján ma már ez nem jelent egyértelmű ellenjavallatot (178), interintesztinális fisztulák esetén azonban továbbra is a sebészi kezelés választása javasolt. A magyar IFX indukciós kezelésekről Miheller és munkatársai (179), illetve Veres és munkatársai (180) számoltak be felnőttekben és gyermekekben.

A másik hazánkban jelenleg elérhető készítmény az **adalimumab** (ADA). Hasonlóan az IFX-hoz, több nagyetszámú fázis III vizsgálatban bizonyította a hatékonyságát, így a CLASSIC 1 (Clinical Assessment of Adalimumab Safety and Efficacy Studied as Induction Therapy in Crohn's Disease) (181) indukciós vizsgálat után a CLASSIC2 és CHARM (CHARM: Crohn's trial of the fully Human antibody Adalimumab for Remission Maintenance) vizsgálatokban igazolták a szer hatékonyságát a fenntartó kezelésben (182, 183). A két szer eredményessége hasonló, egy éves kezelés során kb. 45%-os remissziós arány várható, 30-40%-os fisztula záródás mellett. A szekvenciális terápia lehetőségét veti fel, hogy az ADA a GAIN (Gauging Adalimumab Efficacy in Infliximab Nonresponders) vizsgálat adatai alapján IFX intolerancia és hatástalanság esetén is hatékony (184). A készítmény colitis ulcerosában is rendelkezik forgalmazási engedéllyel.

Az anti-TNF α kezelés veszélyei, mellékhatásai (185) közé tartoznak a gyakori, rendszerint opportunistá fertőzések (pl.: TBC, Candida fertőzések, herpes zooster, CMV colitis, stb.) illetve az antigenitással kapcsolatos rövid és hosszú távú mellékhatások. Utóbbiak legenyhébb formája az infúziós reakció, melynek tünetei a légszomj, a retrosternális panaszok, a palpitáció, a kipirulás, a láz, a kiütések és ritkábban az alacsony vérnyomás. Megjelenésére a betegek kb. 15-20%-ában kell számítanunk, melynek valószínűsége azathioprin (174), illetve metilprednizolon együttes adásával csökkenthető, utóbbiak együttes adása ugyanakkor növeli az fertőzések és ezen belül a súlyos fertőzések kockázatát (186). Az infekciós szövődmények száma a kombinált

szteroid/biológiai/immunszuppresszív kezelés mellett növekszik leginkább (186), és legalább tendenciaszerűen súlyosabbak biológiai kezelés esetén.

Az utóbbi években, a rheumatoid artritis kezelésében szerzett tapasztalatokhoz hasonlóan fokozatosan felismerésre került, hogy a ma IBD-ben elérhető mindegyik biológiai kezelés a betegség kezdetén (rövid betegség fennállás után) a leghatékonyabb (155, 187, 188). Az IBD gyógyszeres kezelésében a konvencionális immunszuppresszív szerek felhasználásának lehetőségei is újragondolás alatt állnak.

Az immunszuppresszív és a biológiai kezelés kombinációja esetén egy korábban igen ritka lymphoma forma, a hepato-splenicus-T sejtes lymphoma gyakoribb megjelenését regisztrálták, különösen a fiatal férfi betegcsoportban, de a betegség kialakulásának egyéni kockázata így is igen alacsony. Hasonló eseteket fiatal férfiaknál egyedül AZA kezelés esetén is (189) közöltek.

Egyéb biológiai kezelések

Az IBD patomechanizmusának egyre több elemét ismerjük meg, ami újabb és újabb célzott terápiás próbálkozások lehetőségével jár. Számos vizsgálat történt anti-TNF α (pl.: etanercept, certolizumab pegol, golimumab), adherencia gátló (pl.: natalizumab, vedolizumab) (190), illetve a T-sejt aktiváció egyes elemeit gátló hatású szerekkel (pl.: visilizumab, abatacept). Ezek részben klinikai kipróbálás alatt állnak, részben kellő hatékonyság hiányában, illetve a várható súlyos mellékhatások miatt jelenleg csak igen szoros megkötésekkel adhatók egyes országokban (pl natalizumab-USA, Svájc), vagy egyáltalán nincsenek forgalomban.

Antibiotikumok, probiotikumok

Az antibiotikus kezelés CU-ban csupán a fulmináns esetekben, valamint pouchitisben ajánlható (metronidazol, ciprofloxacín) (191, 192), egyébként nem ismeretes olyan adat, ami a hatásosságát bizonyítaná.

CB-ben számos adat bizonyítja a **metronidazol** hatékonyságát, főként a vastagbél érintő folyamatokban, valamint perianális betegségben. Gátolja a relapszust reszekció után. A tartós kezelés során mellékhatások jelentkezhetnek, melyek közül a

legsúlyosabb a perifériás neuropathia. Egyre több klinikai tapasztalat bizonyítja a **ciprofloxacin** eredményességét is aktív CB-ben (110, 138).

A gasztrointesztinális rendszer baktériumflórájának befolyásolását célzó eljárásokkal is történtek terápiás kísérletek IBD-ben. Közülük **probiotikumokkal** tudtak terápiás hatékonyságot kimutatni a krónikus pouchitis és a CU fenntartó kezelésében (193).

Egyéb nem sebészi terápiás próbálkozások IBD-ben

A béltraktus immunrendszere által adott T-sejt válasz befolyásolása volt a célja a vizsgálatnak, melyben *Trichuris suis* peték orális fogyasztását követően a négy vizsgált CB-ben szenvedő betegből három remisszióba került, míg a CU-ban szenvedő betegekben klinikai javulás volt látható (194). A bélparaziták esetleges terápiás alkalmazásának megítélésére azonban nagyszámú további vizsgálat elvégzése szükséges.

Elsősorban Ázsiában (Japánban) sikerült biztató eredményeket elérni lymphocytapheresis alkalmazásával, mind CB-ben, mind CU-ban, de az eredményeket európai vagy amerikai vizsgálatokban megerősíteni nem sikerült.

Biztatóak a kezdeti eredmények az autológ haematopoieticus őssejt transzplantációval. Egy fázis I vizsgálatban a 12 résztvevő terápia rezisztens CB-ben szenvedő beteg közül 11 tartós remisszióba került (CDAI < 150), csak egyikük esett vissza 15 hónap után (195). Azonban a terápia rutinszerű alkalmazásához mind annak hatékonyságát, mind biztonságosságát randomizált klinikai vizsgálatokban kell megerősíteni.

3.4.2. Sebészi kezelés

CU-ban a műtét indikációja a fulmináns colitis, a toxicus megacolon, a perforáció, a masszív vérzés, a szűkület és a colorectális carcinoma (abszolút indikáció), valamint a krónikusan aktív, terápia rezisztens betegség, a gyógyszeres terápia súlyos mellékhatása és egyes extraintesztinális szövődmények (relatív indikáció).

CB-ben a műtét elsősorban a szövődmények gyógyítására irányul, mint a tályog, a belső fistulák, a szűkület-obstructio, a perforáció, ritkábban a masszív vérzés, a fulmináns betegség és a kezelésnek ellenálló betegség. A műtét a betegek komplex kezelésének szerves része, nem tekinthető terápiás kudarcnak. A CB-ben szenvedők legalább 2/3-a bélreszekciós műtétre szorul a betegség lefolyása során, gyakran többszörös műtéti beavatkozás is szükséges. Reszekciós műtétek után az endoszkópos recidíva hamar megjelenhet, de 10-15 éven belül csaknem valamennyi betegnél bekövetkezik tünetekkel járó relapszus. A sikeres posztoperatív profilaxis még nem megoldott (196). Az 5-ASA készítményektől csak csekély haszon várható. Rövidtávon hatékony a metronidazol, hosszabb távon az azathioprin hatékonysága igazolt (AZA) (196, 197). Jelenleg is folyik klinikai vizsgálat, mely a biológiai terápia hatékonyságát hivatott meghatározni ebben a betegcsoportban. CB-ben a perianalis érintettség sikeres kezelése csak a sebész és a gasztroenterológus szoros együttműködésével képzelhető el.

Általánosságban elmondható, hogy a **CB kezelési stratégiája** jelentősen változott az elmúlt években és folyamatos változás alatt áll, melynek egyik fő oka az ú.n. biológiai szerek megjelenése. A bizonyítékokon alapuló orvoslás elvei szerint a régóta alkalmazott ú.n. hagyományos szerek indikációját és az IBD kezelésében betöltött helyét is újraértékelték. Változott a sebészi kezelés megítélése is (pl.: CB-ben, a perianalis régió érintettsége esetén). Fentiek alapján az utóbbi években több nemzeti és nemzetközi társaság új, a gyulladáshoz kapcsolódó betegségekre vonatkozó ajánlást adott ki (pl. az ECCO). A terápia lépcsőzetes, felépítő jellegű („**step up**”), a betegség súlyosságához igazodik. Szelektált esetekben a korai, agresszív kezelést hangsúlyozó „**top down**” kezelési stratégia is megjelent újabban, mely elsősorban súlyos betegségkezdet esetén jön szóba, és célja a betegség természetes lefolyásának megváltoztatása, a súlyos destrukciók kialakulásának megelőzése lenne.

3.4.3. Az IBD-s betegek gondozása

Az IBD ellátása komplex feladat. A gondozás alapvető feladatai megoszlának az ellátás egyes szintjei, az alapellátás és a szakellátás között (sokszor sebészeti és gasztroenterológiai egyaránt). A beteg fizikális állapotának követése, az infekciók diagnosztizálása, az alapvető szűrővizsgálatok és a laboratóriumi kontroll vizsgálatok

elvégzése az alapellátás feladata. A rendszeres gondozás során a laboratóriumi adatok ellenőrzése, az intesztinális- és extraintesztinális szövődmények felismerése, illetve követése, a kezelés beállítása és a mellékhatások monitorozása, immunszupprimált betegekben a vaccinatiók javaslatának felállítása a szakorvos feladata. A kórházi osztályok feladata részben a hospitalizációt igénylő diagnosztikus vizsgálatok elvégzése, részben állapotromlás esetén a beteg kezelése. A megfelelő orvos-beteg kapcsolat kialakítása, a pszichés vezetés, a beteg és családjának megfelelő tájékoztatása a betegség várható lefolyásáról, az esetleges szövődményekről, a kezelési lehetőségekről alapvető fontosságú a kórképben, az ellátás minden szintjén. Emellett szükséges az ellátásban résztvevő szakemberek közötti megfelelő kapcsolat is. A súlyosabb esetek ellátása felkészült centrumokban javasolt. Vizsgálatok bizonyítják, hogy az IBD-s betegek ellátására specializálódott centrumokban gondozott betegek szignifikánsan nagyobb százalékban kapják meg a terápiás protokollokban javasolt kezelést, a gyógyszereket adekvát dózisban szedik, valamint a szükséges szűrővizsgálatok is a betegek nagyobb hányadánál megtörténnek (198). A beteg tájékozottságát írásos anyagok segíthetik. A tájékoztatásban és a szociális elszigeteltség elkerülése érdekében nagy jelentőséggel bírnak a beteg-egyesületek is.

Adherencia, perzisztencia, compliance és az életminőség vizsgálata IBD-ben

Az **adherencia**, négy különböző, a terápia betartásával kapcsolatos fogalomból épül fel. Része a kezelés elfogadása (acceptance), az összhang a kezelés tekintetében orvos és beteg között (concordance), a kitartás a kezelés folytatása mellett (persistence) és az egyetértés (**compliance**). Krónikus betegségekben az adherencia egy bizonyos mértéke alatt a gyógyszeres terápiától nem várhatunk eredményt.

IBD-ben a hagyományos statisztikai mutatók (morbiditás, mortalitás, túlélés stb.) mellett egyre nagyobb jelentősége van az utóbbi években a betegséget, a diagnosztikus és terápiás módszereket a beteg szemszögéből vizsgáló eljárásoknak. Ezt fejezi ki az egészségi állapottal összefüggő életminőség, a „**health-related quality of life**” (**HRQOL**) fogalma. IBD-ben az életminőség vizsgálata kiterjedt szempontrendszer mérlegelését igényli. Az életminőség megítélése az erre a célra kidolgozott általános és betegségspecifikus kérdőívek segítségével lehetséges. Az IBD

vizsgálatára alkalmas életminőségi kérdőíveket (**IBDQ**) a világ számos országában használják, megfelelő validálás után. Az IBD negatívan befolyásolja az életminőséget, mely a betegség aktivitásával, súlyosságával általában egyenes arányban romlik. Colitis ulcerosában általában jobb az életminőség, mint Crohn-betegségben.

4. Célkitűzés

Vizsgálataink célja a krónikus gyulladásos bélbetegségek kórlefolását befolyásoló genetikai, környezeti és klinikai faktorok tanulmányozása volt magyar betegekben, különös tekintettel a molekuláris genetikai tényezők és a dohányzás hatásainak megítélésére. Kapcsolatot kerestünk egyfelől a genotípus, másfelől a dohányzás és a klinikai fenotípus között, valamint vizsgáltuk azok esetleges összefüggéseit az alkalmazott kezeléssel (sebészi beavatkozás szükségessége, gyógyszer hatékonyság).

Fentiek alapján dolgozatom részben egyes genetikai mutációk esetleges összefüggéseit vizsgálja a gyulladásos bélbetegség rizikójával, a klinikai fenotípussal, a gyógyszeres terápia kimenetelével és a reszekciós műtéti beavatkozások szükségességével, így

- az NFKBI -94ins/delATTG és az NFKBIA 3'UTR mutációk jelentőségét,
- valamint az ATG16L1 és IL23R mutációk jelentőségét a fenti összefüggésekben.

Másfelől a dolgozat a környezeti tényezők közül a dohányzás, valamint a betegség fenotípusa, a gyógyszeres kezelés és a sebészeti rizikó közötti komplex összefüggéseket tanulmányozza, különös tekintettel

- a dohányzás és az agresszív gyógyszeres kezelés szerepének vizsgálatára a szövődményes betegségforma megjelenése és a sebészeti igény előrejelzése szempontjából.

5. Módszerek

5.1. Vizsgált személyek és definíciók

Genetikai vizsgálatainkban 415 egymással nem rokon IBD-ben szenvedő beteg (CB/CU: 266/149, CB esetén az átlagos életkor $35,2 \pm 12,1$ év, a nemek aránya: 130 férfi, 136 nő, a diagnózistól eltelt idő, mint a betegség fennállásának időtartama $8,7 \pm 7,6$ év. CU esetén az az átlagos életkor $44,5 \pm 15,4$ év, a nemek aránya: 73 férfi, 76 nő, a betegség fennállásának időtartama $10,7 \pm 8,9$ év) mintáit vizsgáltuk. Kontroll csoportként 149 hasonló korú (72 férfi, 77 nő, átlagos életkor $37,9 \pm 10,9$ év) egészséges, emésztőszervi- vagy májbetegségben nem szenvedő budapesti, illetve szegedi véradók mintái szolgáltak. A betegek csak akkor kerülhettek bevonásra, ha a diagnózisukat legalább egy éve felállították a diagnosztikus hibák okozta esetleges tévedések elkerülése érdekében. CB-ben gyakran tekintettük a relapszusok számát, ha évente egynél több alkalommal jelentkeztek. A diagnózist a Lennard-Jones kritériumok (114) alapján állítottuk fel. Mind a betegek, mind az egészséges véradók adatait kérdőívek segítségével rögzítettük. A betegek klinikai adatai a 3. táblázatban olvashatók. A kérdőíveken rákérdeztünk az észlelt extraintesztinális manifesztációkra, mint a szemészeti szövődmények (uveitis, iridocyclitis), bőrgyógyászati betegségeket (erythema nodosum, pyoderma gangrenosum), perifériás vagy axiális izlúlei manifesztációk vagy a primer sclerotizáló cholangitis. A betegség fenotípusát a bécsi klasszifikáció (2. táblázat) alapján határoztuk meg (131). A beteg életkorát a diagnózis felállításakor, valamint CB-ben (2. táblázat) a felső gasztrointesztinális, illetve a perianalis érintettséget a montreali klasszifikáció alapján értékeltük, (132). Vizsgáltuk az esetleges családi halmozódást és a dohányzási szokásokat.

3. táblázat: A molekuláris genetikai vizsgálatokban résztvevő betegek klinikai adatai.

	CB (n=266)	CU (n=149)
Férfi/nő	130/136	73/76
Kor a diagnózis pillanatában (évek)	26.6 ± 10.4	34.1 ± 14.6
Családi IBD	31 (11.7%)	11 (7.3%)
Lokalizáció (n) CB-ben		-
L1	60	
L2	67	
L3	133	
L4	6	
Kiterjedés CU-ban (n)	-	
proctitis		8
bal oldali		85
pancolitis		56
A betegség viselkedése (n) CB-ben		-
B1	94	
B2	73	
B3	99	
Perianalis érintettség	97(36.5%)	-
Gyakori relapszus (CB)/ krónikus folyamatos aktivitás (CU)	118 (44.3%)	29 (19.5%)
Arthritis	108 (40.6%)	40 (26.8%)
Szteroid használat/rezisztencia	192 (72.2%) / 36 (18.7%)	82(55.0%) / 12 (14.6%)
Dohányzás (n) nincs	156	114
van	88	17
leszokott	22	18

Az IBD-ben alkalmazott kezelések vizsgálata során a dokumentáció áttekintése és a kérdőív adatai alapján vizsgáltuk az egyes gyógyszercsoportok alkalmazását és az azokra adott terápiás választ melyek adatait a 4. táblázatban foglaltuk össze. A szteroidra adott válasz, illetve rezisztencia meghatározását, valamint az AZA intoleranciát az ECCO által elfogadott és 2008-ban közölt kritériumok alapján (118) állapítottuk meg. Azathioprin (AZA) kezeltek tekintettük a beteget, ha több mint 1,5 mg/testsúlykg dózisban legalább 6 hónapig kapta az AZA tartalmú készítményt. Biológiai készítmény használatáról beszéltünk, ha a beteg legalább egy teljes anti-TNF α indukciós kezelést (IFX 5 mg/tstszúlykg, 0., 2. és 6. héten) kapott, megfelelő adagban. Az IFX indukciós kezelésre adott választ a kezelést követő 8. héten értékeltük. Részleges hatékonyságnak neveztük, ha a CDAI pontszám több mint 70 ponttal

csökkent és/vagy a drenált fisztulák száma legalább 50%-kal csökkent. Teljes remisszióról akkor beszélünk, ha a CDAI pont 150-nél kisebb, vagy az összes fisztula bezárult.

4. táblázat. A genetikai vizsgálatokba vont IBD-ben szenvedő betegek gyógyszeres kezelésére vonatkozó adatai

Használt kezelés	CB (n= 266)	CU (n= 149)
Szteroid/rezisztencia	192 (72, 2%)/36 (18,7%)	82 (55%)/12 (14, 6%)
Azathioprin	184 (69, 2%)	30 (20, 1%)
Reszekciós műtét (CB)/ Colectomia (CU)	115 (43, 2%)	5 (3, 3%)
Infliximab kezelés	47	0
Teljes remisszió	24	
Részleges remisszió	17	
Nincs hatás	6	

A dohányzás, mint környezeti faktor, valamint a betegség fenotípusa, a gyógyszeres kezelés és a sebészeti rizikó között esetleg fennálló komplex összefüggés vizsgálata során 681 gyulladássos bélbeteg adatait elemeztük (CD: 340, férfi/nő: 155/185, betegség fennállása: 9,4±7,5 év; UC: 341, férfi/nő:174/164, betegség fennállása: 11,5±9,7 év). A betegek klinikai adatait az 5. táblázatban foglaltuk össze.

5. táblázat. A dohányzás, mint környezeti faktor, valamint a betegség fenotípusa, a gyógyszeres kezelés és a sebészeti rizikó közötti komplex összefüggés elemzése céljából végzett vizsgálatokban résztvevő betegek klinikai adatai.

	CB (n=340)	CU (n=341)
férfi/nő	155/185	174/164
Kor (évek)	38.1 ± 13.2	45.2 ± 15.2
Kor a diagnózis pillanatában (évek)	28.7 ± 12.4	33.7 ± 14.0
A betegség tartama (évek)	9.4 ± 7.5	11.5 ± 9.7
Családi halmozódás	39 (11.4%)	38 (11.1%)
Lokalizáció (n) CB-ben		
L1	75	-
L2	99	
L3	161	
Mind+L4	22	
csak L4	5	
Legnagyobb kiterjedés (n) CU-ban		
proctitis	-	49
bal oldali		169
pancolitis		123
A betegség viselkedése a diagnózis pillanatában (n)		
B1	198	-
B2	65	
B3	77	
A viselkedés változása		
B1-ről B2/B3-ra	61 (30.8%)	-
Perianális érintettség	117 (34.4%)	-
Gyakori relapszus CB-ben/ krónikus folyamatos aktivitás CU-ban	126 (37.1%)	60 (17.6%)

A klinikai paraméterek feldolgozása során használt definíciók megegyeztek a genetikai vizsgálatoknál leírtakkal. A vizsgálatokba az intézményekben folyamatosan követett gyulladásos bélbetegeket vontunk be. Korai AZA használatról beszéltünk, ha az immunmodulátor kezelés legalább 6 hónappal megelőzte a sebészeti beavatkozást. A vizsgálatokban résztvevő központok mindennapi gyakorlatának megfelelően az AZA kezelés felfüggesztését akkor sem kezdeményeztük, ha a beteg hosszú ideig tartós remisszióba került. Dohányzónak tekintettük a beteget, ha legalább átlagosan heti 7 cigarettát elszívott, minimum 6 hónapon át (51, 199, 200, 201) a diagnózis felállításakor és/vagy a követés során a sebészeti beavatkozás előtt 1 éven belül. A vizsgálat idején érvényes hazai gyógyszerfelírási szabályok szerint az IBD-s betegek 6 havonkénti

követése kötelező volt a gondozó gastroenterológiai központban, így a beteg és orvosa között szoros kapcsolat alakulhatott ki. A betegek dohányzási szokásának és a dohányzási szokás megváltozásának a felmérése, a klinikai aktivitás, a betegség fenotípusa, a gyógyszeres kezelés és ezek változásának, illetve a sebészeti beavatkozás időpontjának és típusának rögzítése a betegek kontrollja során, folyamatosan történt. A dohányzás abbahagyásáról akkor beszéltünk, ha legalább egy éve tartott a teljes abstinencia. A vizsgálat alatt viszonylag kisszámú (16 CB-ben és 3 CU-ban szenvedő) beteg hagyta abba a dohányzást, és 2 Crohn-beteg kezdett dohányozni. Tekintettel arra, hogy egyes irodalmi adatok alapján (202, 203) a reoperációs arány az ex-dohányosokban és nem dohányzóknál nem különbözik, így ezeket a betegeket a reoperáció szempontjából a nem dohányzó betegekkel együtt értékeltük. A diagnóziskor az ex-dohányosokat hasonló okból szintén a nem dohányzó betegekkel együtt értékeltük. A klinikai adatokat retrospektív módon értékeltük ki.

A fenti vizsgálatokat az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának és a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának engedélyével végeztük.

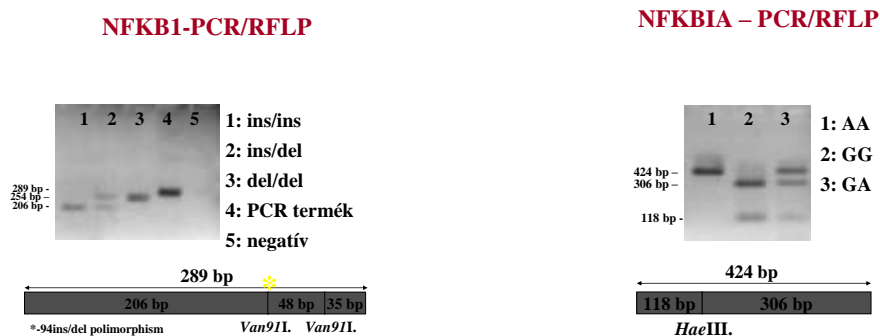
5.2. Genetikai vizsgálati módszerek

5.2.1. DNS izolálás

A betegek véréből genomikus DNS-t izoláltunk nagy tisztaságú PCR templát preparációs kittel a gyártó kezelési útmutatása szerint (Roche, Budaörs).

5.2.2. *NFKB* mutációk vizsgálata

Az *NFKB1* promoter (rs28362491) és az *NFKB1A* 3' UTR polimorfizmusát restrictió fragment hosszúság polimorfizmus (RFLP) módszerrel vizsgáltuk Karban és munkatársai, (203) illetve Klein és munkatársai (204) útmutatása alapján. Az *NFKB1* gén promoter régiójában levő -94ins/delATTG polimorfizmus meghatározására egy 289 bázispár (bp) hosszú PCR fragmentumot amplifikáltunk és *Van9II*-el emésztettük, aminek eredményeként -94delATTG jelenlétében két fragment (254 és 35), míg -94insATTG jelenlétében 3 fragment (206, 48 és 35 bp) keletkezett. Az *NFKB1A* gén 3'UTR (G/A) esetében egy 426 bp fragmentum volt amplifikálva és *HaeIII*-mal emésztve, amely csak a guanint tartalmazó allélt bontotta két fragmentre (308, 118 bp). Mindkét szekvencia variánsra vonatkozóan a kapott fragmenteket 2,5%-os agaróz gélen szeparáltuk és megfestettük etidium bromid festékkel (3. ábra).



A

B

3. ábra Az *NFKB1* promoter (rs28362491) polimorfizmusát vizsgáló (203), illetve az *NFKB1A* 3' UTR polimorfizmusát vizsgáló RFLP vizsgálat eredménye (204).

5.2.3. *IL23R* és *ATG16L1* mutációk meghatározása

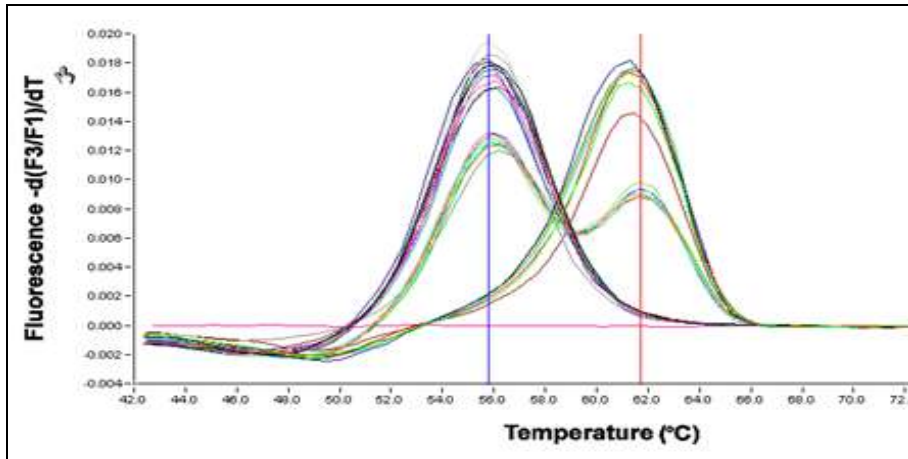
Az *IL23R* (rs11209026, R381Q, c.1227G>A) és *ATG16L1* (rs2241880, T300A, c.1338A>G) polimorfizmusok vizsgálatához a genotipizálást LightCycler (Roche diagnosztika) műszer segítségével végeztük saját magunk által beállított asszimmetrikus PCR alkalmazásával olvadáspont meghatározáson alapuló módszerrel. Az amplifikációs primerekhez és a hibridizációs próbák tervezéséhez LightCycler Probe Design softwaret (Roche Diagnosztika), illetve Primer 3 primer Design softwaret használtunk (205). Minden oligonukleotidot az Integrated DNA Technologies (Coralville USA) állított elő.

A következő amplifikációs primereket és hibridizációs próbákat használtuk:

IL23R-R381Q-F: 5'-CCC CAC CCT TTC TCC TTT GA-3' *IL23R-R381Q-R*: 5'-TTT GTA GAG AGT TTG GCAT GGG TA-3' *IL23R-R381Q-ANC*: 5'-/5Bo650-XN/-CAA AGA AAG AAT TGA CAA CAT AAC AGC AAA GAC GA-/3Phos/3' *IL23R-R381Q-SENS*: 5'-CCA GTT CGG AATGATCTGTAAATATCCCA-/36-FAM/-3': *ATG-T300A-F*:5'-GCA AGG TCG TCT TGG AGT CCT-3' *ATG-T300A-R*:5,'TGCCAG GCT CTG TCA CCA TA-3' *AG-T300A-ANC*:'-TGT CTC TTC CTT CCC AGT CCC C/6-FAM/-3', *ATG-T300A-SENS*: 5'-/5CY55/-GGA CAA TGT GGA TAC TCATCC-/3Phos/-3'.

A PCR-t rapid cycling módszerrel üveg kapillárisban végeztük. A reakció elegy 10 µl volumenben 50 ng genomikus DNS, 5 µl 2x PCR Master Mix (Promega) 0,7 egység Taq DNS polimeráz (Finnzyme, Espoo, Finnország), 1,5 mmol/l MgCl₂ és 2 pmol jelölt oligonukleotid (szenzor és anchor) jelenlétében volt. Az asszimmetrikus PCR-t jelöletlen amplifikációs oligonukleotidok kompozíciójában alkalmaztuk (1,5:5 pmol előre és vissza amplifikációs arány az *ATG16L* és 5:1,5 arány az *IL23R* esetében) (206). A következő ciklikus állapotok voltak: 2 perc 94 C° kezdeti denaturáció, ezt követően 70 denaturációs ciklus 94 fokon majd 55 fok 10 másodpercig az *ATG16L* és 50 fok 10 másodpercig az *IL23R* változatok esetében és kiterjesztés 70 fokra 15 másodpercig egy 20 fokos emelkedő aránnyal. Amplifikáció után olvadási görbe analízist végeztünk, a minták 45 fokra hűtését követően, fokozatos melegítés során 85 fokig 0,1 fok/mp rátával. A fluoreszcencia csökkenését állandóan monitorizáltuk. Az olvadási görbéket olvadási csúcsokba transzformáltuk a vad típusok és a variáns allélek

megkülönböztetése érdekében (4. ábra). Az eredményt két független megfigyelő olvasta le.



4. ábra. Az ATG16L1 T300A (A>G, rs 2241880) mutáció olvadáspont görbéje

A sensor oligonukleotid, amely a mutáció helyére illeszkedik, az „A” genotípussal komplementer, így a kialakuló kapcsolat erősebb, az „A” allél (ACT, Thr) olvadáspontja (62°C) magasabb lesz a „G” allél (56°C) (GCT, Ala) olvadáspontjánál. A negatív kontrollban (rózsaszín regisztrátum) megfelelő körülmények és végrehajtás esetén nincsenek csúcsok. A heterozigóta kontrollban 2 csúcsot találunk: az elsőt 56°C, a másodikat 62°C körül. T300/T300 típus – mindkét allél threonin: csak egy csúcs $T_m = 62^\circ\text{C}$ -on. T300/300A heterozigóta variáns (szürke regisztrátum)– egyik allélon threonin, másikon alanin: 2 csúcs 56°C és 62°C-on

5.3. Statisztikai módszerek

A minták normál eloszlását Shapiro Wilk's W teszttel ellenőriztük. A genetikai tanulmányoknál χ^2 -teszt segítségével vizsgáltuk a genotípus frekvenciák eltérését a Hardy-Weinberg egyensúlytól (szabadság fok: 1). Az IBD-ben szenvedő betegek alcsoportjai, illetve az IBD-ben szenvedő betegek és a kontrollok adatai közötti különbségek vizsgálatokor kétmintás t-próbát, illetve χ^2 tesztet, helyenként annak Yates korrekciójával használtuk, esélyhányadost (odds ratio = OR) és 95%-os megbízhatósági intervallumot (95%CI) számoltunk. A folyamatos tényezők varianciaanalízise során ANOVA-t használtunk post hoc Scheffe-teszt alkalmazásával, illetve skálátípusú változók esetén Pearson- vagy Spearman-féle rangkorrelációt számoltunk. A többszörös tesztelésből adódó esetleges hibák elkerülése érdekében Bonferroni korrekciót alkalmaztunk. A bináris tényezők multivariancia analízisét logisztikus regresszióval végeztük el, a különbségeket p értékben és OR-ben fejeztük ki. Ilyenkor minden esetben korrigáltuk a kapott értéket a betegségfennállás idejéhez. Az egyes faktorok összefüggését a betegség időbeni lefolyásával a fentiekben túl Kaplan-Meier analízisben, a különböző alcsoportok szignifikanciáját LogRank illetve Breslow tesztek segítségével vizsgáltuk. A túlélés független befolyásoló tényezőinek megítélésére „forward stepwise” Cox regresszió analízist használtunk (pl. az egyes klinikai faktorok és a sebészeti beavatkozás szükségességének összefüggését vizsgálva). A multivariancia analízisekbe azok a tényezők kerültek beválasztásra, melyek az univariációs analízisben $p < 0,1$ értéket adtak, emellett egyes előzetesen kiválasztott tényezők is bevonásra kerültek. Amennyiben nincs külön más kritérium jelezve, a $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak. A nyers adatokat átlag \pm szórás, medián (kvartilis) illetve n (%) formában adtuk meg.

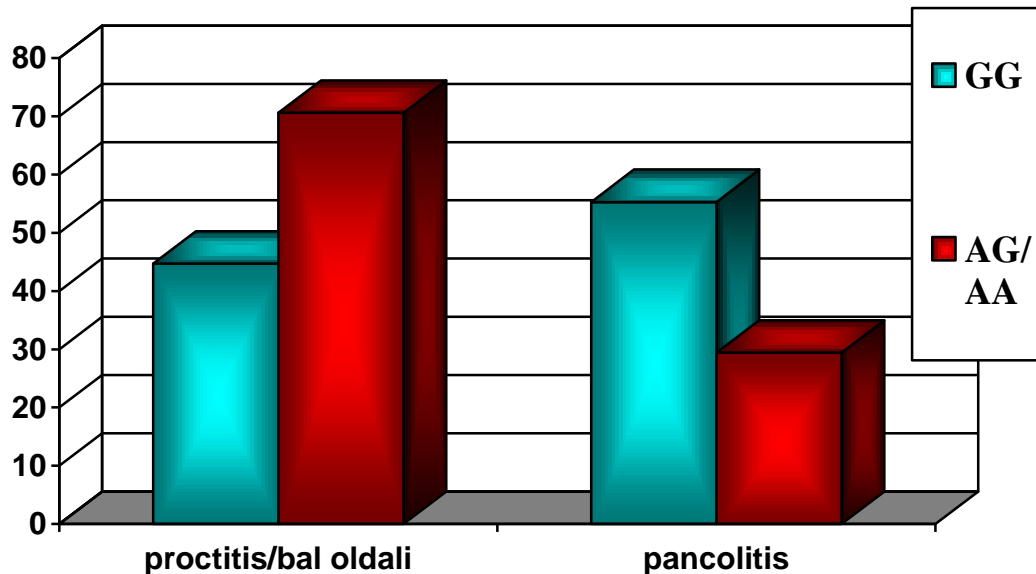
A statisztikai analízisek végzésére SPSS 13.0, illetve 15.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) szoftvert használtunk. A statisztikai adatok értelmezését statisztikus (Dr. Vargha Péter) segítette.

6. Eredmények

6.1. Az IBD és a vizsgált génpolimorfizmusok kapcsolata

6.1.1. Az *NFKBI-94ins/delATTG* és az *NFKBIA 3'UTR* polimorfizmus

A vizsgált polimorfizmusok Hardy-Weinberg egyenlőségben voltak (HWE $P=0,63-0,96$). Az *NFKBI-94ins/delATTG*, illetve az *NFKBIA 3'UTR* variánsok sem a genotípus, sem az allélfrekvencia tekintetében nem különböztek a CB-ben és a CU-ban szenvedő betegekben a kontrollokhöz (lásd 6. táblázat) vagy egymáshoz hasonlítva, emellett nem volt interakció az *NFKBI-94ins/delATTG* és az *NFKBIA 3'UTR* polimorfizmus között a magyar betegekben. **A CU-ban szenvedő betegekben az *NFKBIA 3'UTR* GG hordozása gyakoribb volt extenzív colitisben ($P= 0,003$, OR_{GG} vs AA/AG 2,97, CI95% 1,45- 6,08). A kapcsolat Bonferroni korrekció után is szignifikáns maradt (5. ábra).**



5. ábra Az *NFKBIA* (14q13) 3'UTR genotípusok a betegség kiterjedésének függvényében CU-ban ($p=0.003$ OR_{GG} vs AA/AG pancolitisben: 2.97, 95%CI:1.45-6.08)

CB-s betegekben az NFKBI -94ATTGdel allél hordozása gyakori relapszusokkal (54,3 a 31,3%-kal szemben $P < 0,0001$, OR 2,61, CI95% 1,57- 4,33), és fokozott arthritis rizikóval járt együtt, utóbbi kapcsolat azonban multivariancia analízis során nem igazolódott.

6. táblázat: Az NFKBI -94ins/delATTG és az NFKBIA 3'UTR genotípus és allél frekvencia UC, illetve CB- ben szenvedő betegekben és kontrollokban

Genotípus és allélfrekvencia	CB (n=266)	CU (n=149)	Kontroll
NFKBI -94i/dATTG genotípusok			
WW	115 (43,2%)	60 (40,3 %)	58 (38,9%)
WD	125 (47%)	70 (47%)	67 (45%)
DD	26 (9,8%)	19 (12,1%)	24 (16,1%)
P	0,16	0,60	
Allélek			
W	355 (66,7%)	190 (63,8%)	183 (61,4%)
D	177 (33,3%)	108 (36,2%)	115 (38,6 %)
P érték D allélre	0,13	0,50	
OR (95%CI)	0,79 (0,59-1,07)	0,89 (0,64-1,24)	
NFKBIA 3'UTR genotípusok			
GG	91 (34,2%)	47 (31,5%)	79 (53%)
AG	125 (47%)	75 (50,3%)	79 (53%)
AA	50 (18,8%)	27 (18,1%)	26 (17,4%)
P	0,49	0,89	
Allélek G	307 (57,7%)	169 (56,7%)	167 (56,1%)
A	225 (42,3%)	129 (43,3%)	131 (43,9%)
P érték A allélre	0,64	0,87	
OR (95%CI)	0,93 (0,7-1,24)	0,97 (0,7-1,35)	

W= -94 ins ATTG allél, D = -94 del ATTG allél

Fentiekén kívül megvizsgáltuk a CB-ben szenvedő betegekben az esetleges kapcsolatot az NFKBI -94ins/delATTG, illetve az NFKBIA 3'UTR variánsok hordozása és a szteroid, illetve infliximab kezelésre adott válasz, valamint a sebészeti beavatkozás szükségessége között. 47 egymással rokon kapcsolatban nem álló CB-s beteg (24 férfi, 23 nő, életkor $33,2 \pm 11,6$ év, a betegség fennállásának tartama $7,6 \pm 4,7$ év) infliximab kezelésben részesült. A betegség lokalizációja 2 esetben az ileum, 19 esetben a colon és 25 esetben az elhelyezkedés ileocecalis volt. 3 esetben felső gasztrointestinális elhelyezkedést is megfigyeltünk. A betegeknek 17 esetben

gyulladásos, 30 esetben penetráló fenotípusa volt. Perianális érintettséget 27 betegnél találtunk. Csaknem minden beteg kombinált immunszuppresszív kezelést (szteroid és AZA) kapott (szteroid 93,6%, AZA 93.6%). A polimorfizmus és 8 hetes infliximab kezelésre adott válasz, illetve a szteroid rezisztencia, valamint a műtétek szükségessége között összefüggés nem volt észlelhető. A reoperációs arány sem különbözött a polimorfizmusok tükrében.

6.1.2. Az *ATG16L1* és *IL23 receptor (IL23R)* gének szerepe

6.1.2.1. Az IBD kockázata és az *IL23R* Arg381Gln, illetve az *ATG16L1* Thr300Ala mutációk közötti kapcsolat

A vizsgált polimorfizmusok Hardy-Weinberg equilibriumban voltak (HWE $p = 0,38-0,95$). Az *IL23R* Arg381Gln és *ATG16L1* Thr300Ala genotípus és allélfrekvenciákat a **7. táblázatban** összefoglaltuk. **A genotípus frekvencia mind az *IL23R* Arg381Gln ($p = 0,018$), mind az *ATG16L1* Thr300Ala ($p = 0,027$) esetén szignifikánsan különbözött a CB-ben szenvedő betegek és a kontrollok között. Az *ATG16L1* 300Ala/Ala ($p = 0,037$) genotípus és a variáns Ala allél hordozása (58,1% vs. kontroll: 50,0%, OR: 1,39, 95% CI: 1,05-1,85) esetén fokozott volt a CB kockázata. A variáns *IL23R* allél ($p = 0,018$) evvel szemben protetívnek bizonyult a CB kockázata szempontjából. Homozigóta *IL23R* variáns allélt hordozó egyén nem fordult elő a vizsgált populációban.**

CU-ban az adatok hasonló tendenciát mutattak, de szignifikáns kapcsolat nem volt igazolható ($p = NS$). Nem volt kimutatható kapcsolat az *ATG16L1* Thr300Ala és a *IL23R* Arg381Gln polimorfizmusok között sem a magyar betegekben.

7. táblázat Az *ATG16L1* Thr300Ala és *IL23R* Arg381Gln genotípus és allélfrekvencia CB-ben, CU-ban és a kontroll egyéneknél.

	CD (n = 266)	UC (n = 149)	Kontroll (n = 149)
IL23R Arg381Gln			
381Gln/Arg	10 (3,8%)	8 (5,4%)	14 (9,4%)
OR _{381Gln_{hordozó}} vs. kontroll (95% CI)	0,38 (0,16-0,87)	0,55 (0,22-1,34)	
MAF	10 (1,87%)	8 (2,68%)	14 (4,69%)
OR vs. kontroll	0,39 95% CI: 0.17-0.89	0,56 95% CI: 0.23-1.35	
ATG16L1 Thr300Ala			
300Thr/Thr	49 (18,4%)	32 (21,5%)	33 (22,1%)
300Thr/Ala	125 (47,0%)	72 (48,3%)	83 (55,8%)
300Ala/Ala	92 (34,6%)	45 (30,2%)	33 (22,1%)
OR _{Ala/Ala vs Thr/Thr}	1,86 95% CI: 1,04-3,40	1,41 95% CI: 0,73-2,73	
OR _{Ala/Ala +Ala/Thr vs Thr/Thr}	1,26 95% CI: 0,77-2,10	1,04 95% CI: 0,60-1,81	
MAF	309 (58,1%)	166 (52,7%)	149 (50,0%)
OR vs. kontroll	1.39 95% CI: 1,05-1,85	1.26 95% CI: 0,91-1,74	

n (%), MAF= variáns allél frekvencia ("minor allele frequency")

6.1.2.2 Az *IL23R* Arg381Gln és *ATG16L1* Thr300Ala variánsok kapcsolata a klinikai fenotípussal

Statisztikailag szignifikáns kapcsolatot tudtunk kimutatni CB-ben az *IL23R* 381Gln allél hordozása és a gyulladásoos betegségforma között ($p = 0,037$, 8. táblázat). Az *ATG16L1* 300Ala allélre homozigóta betegekben a csak vastagbélre lokalizáló Crohn-betegség gyakorisága ($p = 0,036$, OR_{Ala/AlaAvastagbél}: 1,83, 95% CI: 1,04-3,25, 9. táblázat) mutatott szignifikáns eltérést. Egyéb statisztikailag szignifikáns fenotípus-genotípus kapcsolatot nem tudtunk kimutatni az IBD egyik formájában sem.

8. táblázat Az *IL23R* Arg381Gln genotípus kapcsolata a betegség viselkedésével CB-ben

	Betegség viselkedése CB-ben	
	Gyulladásoos	Penetráló/Stenotizáló
Vad típus	85 (34%)	169 (66%)
Heterozigóta	7 (70%)	3 (30%)

n (%), $p = 0,037$, OR_{het}: 0,22, 95% CI: 0,06-0,87. CB: Crohn-betegség

9. táblázat Az ATG16L1 Thr300Ala genotípus kapcsolata a betegség lokalizációjával CB-ben

	Lokalizáció CB-ben	
	L1	L2
300Ala/Ala homozigóta	60 (66,7%)	30 (33,3%)
300Thr hordozó	132 (78,9%)	36 (21,1%)

n (%), $p = 0,036$, $OR_{Ala/Ala}$ vastagbél: 1,83, 95% CI: 1,04-3,25. L1: terminalis ileum L2: colon CB: Crohn-betegség

6.1.2.3 Az IL23R Arg381Gln és ATG16L1 Thr300Ala variánsok kapcsolata a gyógyszeres kezelés hatékonyságával és a műtéti kezelés szükségességével

Vizsgáltuk az esetleges kapcsolatot az *IL23R* Arg381Gln és *ATG16L1* Thr300Ala variáns allél jelenléte és az infliximab indukciós kezelésre adott klinikai válasz között. Az infliximab kezelték csoportja adatait az NFKBI -94ins/delATTG, illetve az NFKBIA 3'UTR polimorfizmusok vizsgálatánál részleteztük. A klinikai választ a 8. héten mérve **az ATG16L1 300 Thr variáns hordozása és az infliximab indukcióval szembeni terápia rezisztencia között tendenciaszerű kapcsolat volt kimutatható (10. táblázat)**. Nem tudtunk azonban kapcsolatot kimutatni a vizsgált mutációk és a szteroid rezisztencia, reszekciós műtéti igény, illetve a reoperációk gyakorisága között.

CU-ban sem volt összefüggés kimutatható az *IL23R* Arg381Gln és *ATG16L1* Thr300Ala variáns allél jelenléte és a szteroid kezelés/rezisztencia, az AZA kezelés gyakorisága, valamint a colectomia gyakorisága között.

10. táblázat Az ATG16L1 Thr300Ala kapcsolata az infliximab indukciós kezelésre adott klinikai válasszal

	Összesen (n = 266)	ATG16L1 300 Ala/Ala (n = 92)	ATG16L1 300 Thr hordozó (n = 174)
nem reagált/romlott	6	1*	5*
részleges javulás	24	12	12
remisszió	17	3	14

n, * $p = 0,06$ *ATG16L1* 300Ala/Ala homozigóta vs. Thr allélhordozó infliximab (IFX) dózis: 5mg/tskg, 0, 2 és 6. héten; részleges javulás: CDAI csökkenés ≥ 70 pont és/vagy $\geq 50\%$ csökkent a drenáló fistulák száma/hozama; remisszió: CDAI < 150 és/vagy fistulák drenálása megszűnt

A magyar betegeken végzett vizsgálatokban talált lényeges összefüggéseket a 9. fejezetben vastagítva jelöltem.

6.2 A környezeti tényezők, valamint a betegség fenotípusa, a gyógyszeres kezelés és a sebészeti rizikó közötti komplex összefüggések vizsgálata

6.2.1 A dohányzás és az agresszív gyógyszeres kezelés (korai AZA/biológiai kezelés) kapcsolata a betegség lefolyásával, a szövődményes betegségforma megjelenésével és sebészeti igénnyel

6.2.1.1 A dohányzás gyakorisága IBD-ben és kapcsolata a klinikai fenotípussal

CB-ben a vizsgált betegek 45,5%-a, míg CU-ban 15,8%-a dohányzott a diagnózis felállításakor. CB-ben a dohányzás kapcsolatot mutatott a betegség viselkedésének a megváltozásával (dohányzó betegeknél B1-ről B2/B3-ra: 38,6% vs. nem dohányzó: 25,2%, OR: 1,86, 95%CI: 1,02-3,46) és a reszekciós műtéti igénnyel (dohányzóknál: 52,9% vs. nem dohányzó: 41,2%, OR: 1,61, 95%CI: 1,04-2,48), míg a reoperációk gyakorisága nem volt különböző. A betegség fennállásának ideje ugyanakkor nem különbözött dohányzóknál ($9,2 \pm SD 7,2$ év) és nem dohányzóknál ($9,5 \pm SD 7,7$ év). A diagnózis pillanatában a dohányzás nem állt kapcsolatban a nemmel, a lokalizációval és a betegség viselkedésével.

CU-ban, ha a beteg a diagnóziskor dohányzott, az csökkentette a későbbi colectomia esélyét (0% vs. 6,6%). A klinikai képpel való kapcsolatot CU-ban nem tudtunk kimutatni (az adatokat nem mutatjuk).

6.2.1.2 Az agresszív kezelés gyakorisága a gyulladós bélbetegekben, illetve kapcsolata a klinikai fenotípussal

CB-ben a betegek 46,2%-a részesült azathioprin (AZA) kezelésben legalább 6 hónappal az első reszekciós sebészeti beavatkozást megelőzően, míg a teljes AZA expozíció 63,5% volt. Ezen túl a 36 beteg AZA intoleránsnak bizonyult (14,3%), őket az azathioprin kezelésben nem részesült betegekkel értékeltük együtt. Biológiai kezelésben (infliximab vagy adalimumab) az első sebészeti beavatkozást megelőzően csupán a betegek 10,9%-a, míg a teljes követés során a betegek 20,9%-a részesült. Az első

sebészeti beavatkozás előtt csupán 7 beteg részesült biológiai monoterápiában, míg a teljes követés során 13. CU-ban a betegek 21,2%-a részesült AZA kezelésben, biológiai kezelés alatt álló a vizsgálati populációban nem volt.

CB-ben a korai AZA illetve AZA/biológiai kezelés gyakoribb volt L3 lokalizációban (54,8% és 55,9% vs. 41% és 40,8%, $p = 0,001$ és $p < 0,001$). **A betegség súlyosbodását (B1- ről B2/3-ra változását) a korai AZA, illetve AZA/ biológiai kezelés alkalmazása után ritkábban észleltük** (23,3% és 23,1% vs. 38,9% és 40,0%, OR_{AZA} : 0,48, 95%CI: 0,29-0,88 és $OR_{AZA/biológiai}$: 0,45, 95%CI: 0,24-0,84).

A dohányzási szokásokat a korai AZA/biológiai kezeléssel együtt vizsgálva, a két tényező kombinációja kapcsolatot mutatott az ileocolicus lokalizációval (nem dohányzó, aki nem kap AZA/biológiai kezelést: 43,6%, vs. nem dohányzó, de kap AZA/biológiai kezelést: 51,6% vs. dohányzó, aki nem kap AZA/biológiai kezelést: 37% vs. dohányzó, aki AZA/biológiai kezelte: 58,3%, $p < 0,001$).

6.2.1.3 A korai azathioprin/biológiai kezelés kapcsolata a szövődményes betegségforma kialakulásával CB-ben

Univariációs analízis során kapcsolatot tudtunk kimutatni a CB szövődményes betegségformába progrediálása (B1-ről B2/B3-ra) és a betegség fennállási ideje, a perianális érintettség, a diagnózis pillanatában fennálló dohányzási szokások, a relapszusok száma, a szteroid igény, az AZA és AZA/biológiai kezelés illetve a reszekciós műtéti kezelés között (**11. táblázat**). Bár a szemészeti manifesztáció szintén kapcsolatot mutatott a lefolyás változásával (3,6% vs. 11,5% $p=0,033$) ez a megfigyelés Bonferroni korrekció elvégzése után már nem volt szignifikáns.

Lényegesen hosszabb volt a betegség időtartama azoknál a betegeknél, akiknél a lefolyás változott ($12,3 \pm 7,6$ év vs. $7,4 \pm 6,5$ év, $p < 0,001$).

11. táblázat A szövődményes betegségforma (B2/B3) kialakulásának kapcsolata egyes klinikai tényezőkkel a kezdetben gyulladásoos fenotípusú (B1) betegekben

Faktor	Szövődményes betegségforma nélkül n (%)	Szövődményes betegségforma későbbi kialakulása nélkül n (%)	<i>p</i> érték	OR	95%CI
Lokalizáció					
L1	19 (13,9%)	17 (27,9%)	0,04	-	-
L2	55 (40,1%)	18 (29,5%)			
L3	63 (46%)	25 (41%)			
L4	0	1 (1,6%)			
Perianális érintettség	30 (22,2%)	30 (49,2%)	<0,001	3,4	1,78-6,46
Gyakori relapszus	18 (13,1)	19 (31,1%)	0,003	3,0	1,43-6,23
Betegség fennállása (>10 év)	28 (20,4%)	35 (57,4%)	<0,001	5,3	2,7-10,1
Dohányzás	51 (37,2%)	32 (52,5%)	0,04	1,9	1,02-3,45
Szteroid kezelés	106 (77,4%)	59 (96,7%)	0,001	8,6	2,00-37,3
Korai AZA kezelés	79 (57,7%)	24 (39,3%)	0,017	0,48	0,26-0,88
Korai AZA/biológiai kezelés	83 (60,6%)	25 (41%)	0,01	0,45	0,24-0,84
Sebészeti beavatkozás	19 (13,9%)	37 (60,7%)	<0,001	9,6	4,72-19,4

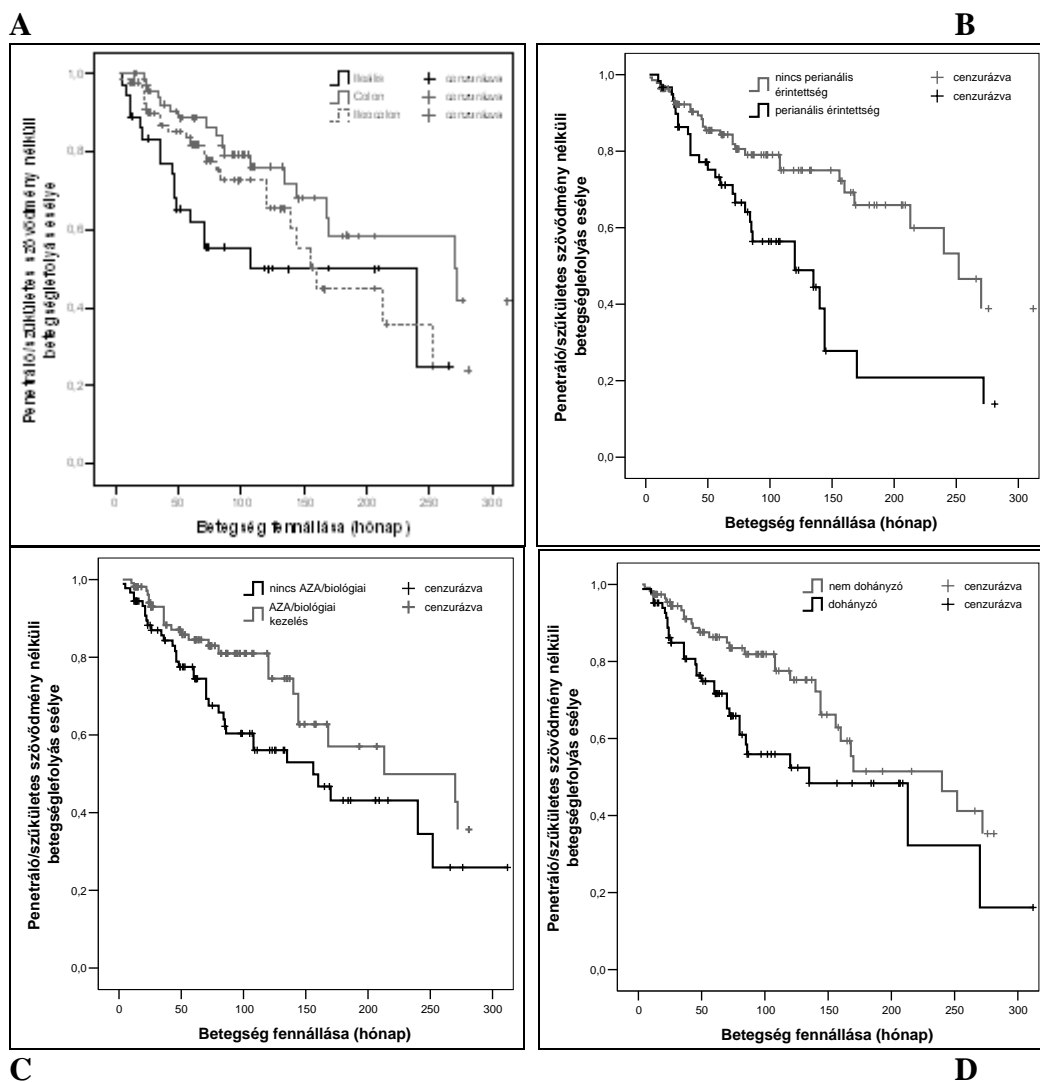
Logisztikus regresszió analízisben, ha a betegség fennállási idejét is, mint lehetséges tényezőt vizsgáltuk, csak a betegség fennállása, a perianális érintettség, a dohányzás, a szteroid kezelés és a korai AZA kezelés bizonyult független tényezőnek a szövődményes betegségforma megjelenése szempontjából (**12. táblázat**). Amennyiben a korai AZA kezelés helyett a modellben a korai AZA/biológiai kezelés (Coefficient: -1.221, $p = 0.002$, OR: 0.29, 95%CI: 1.34-0.64) szerepét vizsgáltuk, az igazoltan független tényezők nem változtak.

12. táblázat A klinikai tényezők és a szövődményes (B2/B3) fenotípus kialakulása közötti kapcsolat CB-ben logisztikus regresszió analízissel vizsgálva

Tényező	koefficiens	P érték	OR	95%CI
Lokalizáció	-0,385	0,130	-	-
Hosszabb betegségstartam (≤ 10 év vs. >10 év)	1,476	<0,001	4,37	2,04-9,38
Perianális érintettség	1,351	0,001	3,86	1,72-8,67
Gyakori relapszus	0,388	0,404	-	-
Dohányzás	1,015	0,009	2,76	1,29-5,89
Szteroid kezelés	2,089	0,01	8,07	1,64-39,7
Korai AZA kezelés	-1,055	0,006	0,35	0,16-074

A koefficiens az OR naturalis alapú logaritmusának felel meg; p érték: szignifikancia szint; OR: esély hányados; 95%CI: 95% konfidencia intervallum

Kaplan-Meier analízisben a lokalizáció, a perianális érintettség, a korai AZA illetve AZA/biológiai kezelés és a szteroid kezelés (LogRank $p = 0.004$ Breslow $p = 0.005$) is kapcsolatot mutatott a szövődményes forma megjelenéséig eltelt idővel (**6. ábra**).



6. ábra A betegség lokalizáció (A), a perianális érintettség (B), a korai AZA/biológiai kezelés (C) és a dohányzási szokások (D) kapcsolata a szövődményes (B2/B3) betegségforma kialakulásával CB-ben

(A, $p_{\text{LogRank}} = 0,02$, $p_{\text{Breslow}} = 0,003$; B, $p_{\text{LogRank}} = 0,001$, $p_{\text{Breslow}} = 0,014$; C, $p_{\text{LogRank}} = 0,027$, $p_{\text{Breslow}} = 0,023$; D, $p_{\text{LogRank}} = 0,012$, $p_{\text{Breslow}} = 0,006$)

Az egyes faktorok egymáshoz viszonyított szerepét ezen felül Cox-regressziós analízisben is vizsgáltuk (**13. táblázat**). Mindegyik vizsgált tényező függetlennek bizonyult. Az eredmények lényegében változatlanok voltak, amennyiben a korai AZA kezelést az AZA/biológiai kezeléssel helyettesítettük a fenti analízisben ($p = 0,002$, HR: 0,43, 95%CI: 0,25-0,73).

13. táblázat A klinikai tényezők és a szövődményes (B2/B3) fenotípus kialakulása közötti kapcsolat CB-ben Cox-regresszió analízisben

	<i>p</i>	HR	95% CI
Lokalizáció	0,001		
L1	0,023	2,13	1,11-4,08
L2	0,05	0,54	0,27-1,001
L3	Referencia		
Perianális érintettség			
Igen	<0,001	3,26	1,90-5,59
Nem	Referencia		
Szteroid kezelés			
Igen	0,006	7,48	1,79-31,2
Nem	Referencia		
Korai AZA kezelés			
Igen	0,005	0,46	0,27-0,79
Nem	Referencia		
Dohányzás			
Igen	0,032	1,79	1,05-3,05
Nem	Referencia		

AZA: azathioprin, HR: hazard ratio, kockázat hányados

6.2.1.4 A korai AZA illetve AZA/biológiai kezelés kapcsolata a reszekciós műtéti kezeléssel IBD-ben

A reszekciós műtéttel univariációs analízisben a lokalizáció, a betegség viselkedése, a dohányzási szokások és a korai AZA illetve AZA/biológiai kezelés (14. táblázat) mutatott kapcsolatot. **A korai AZA illetve AZA/biológiai kezelés protektívnek mutatkozott a reszekciós műtéti kezeléssel kapcsolatban.**

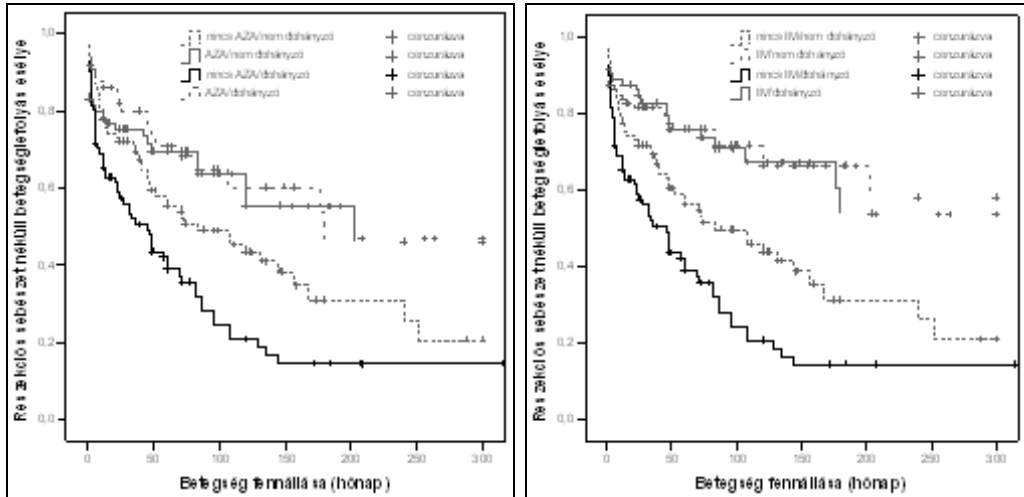
14. táblázat A klinikai faktorok kapcsolata a sebészeti igénnyel Crohn-betegekben

Klinikai tényező	Nincs műtét n (%)	Műtét történt n (%)	p érték	OR	CI95%
Lokalizáció					
L1	26 (14,4%)	49 (31,6%)	<0,001	-	-
L2	66 (36,7%)	33 (21,3%)			
L3	88 (48,9%)	73 (47,1%)			
Viselkedés					
B1	142 (78,1%)	56 (35,4%)	<0,001	-	-
B2	19 (10,4%)	46 (29,2%)			
B3	21 (11,5%)	56 (35,4%)			
Korai AZA* kezelés	111 (61,0%)	46 (29,1%)	<0,001	0,26	0,17-0,41
Korai AZA*/biológiai Kezelés	118 (64,8%)	46 (29,1%)	<0,001	0,22	0,14-0,35
Dohányzás	72 (39,6%)	81 (51,3%)	0,03	1,61	1,05-2,47
AZA*/biológiai kezelés és dohányzás					
- / -	43 (23,6%)	51 (32,3%)	<0,001		
- / +	21 (11,5%)	60 (38,0%)			
+ / -	67 (36,8%)	26 (16,5%)			
+ / +	51 (28,1%)	21 (13,2%)			

*AZA- azathioprin. OR: esélyhányados, CI95%: 95%-os konfidencia intervallum

A reoperációval a gyakori relapszusok (OR: 4,83, 95%CI: 2,17-11,8), a perianális érintettség (OR: 3,20, 95%CI: 1,59-6,43) és a betegség viselkedése a reoperáció időpontjában vizsgálva (reoperáció nélkül vs. reoperáció esetén B1: 15,9% vs 7,7% és B3: 55,1% vs 76,9%, $p = 0,02$) mutatott kapcsolatot, míg az AZA, AZA/biológiai kezelés és az első sebészeti beavatkozást követően indított új AZA illetve AZA/biológiai kezelés nem.

Kaplan-Meier analízis során mind a dohányzás (LogRank $p = 0,025$ és Breslow $p = 0,047$) mind a korai AZA kezelés ($p < 0,001$ mindkét esetben) kapcsolatot mutatott a sebészetig eltelt idővel. Kapcsolatot tudunk kimutatni a reszekciós műtét szükségessége, a korai AZA, illetve AZA/biológiai kezelés és a dohányzás kombinációja között (7. ábra) is.

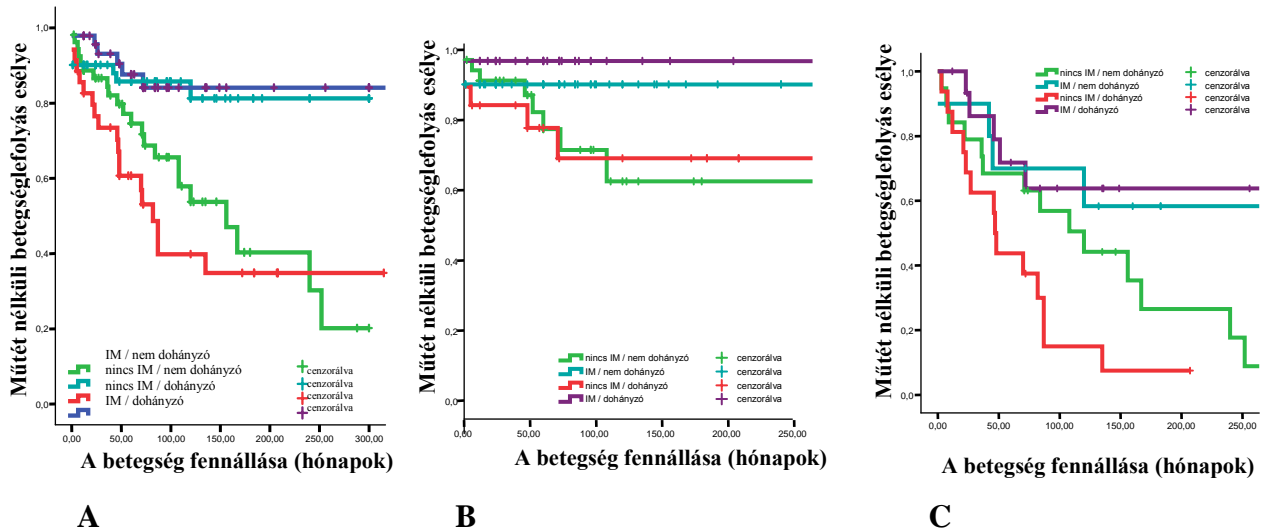


A

B

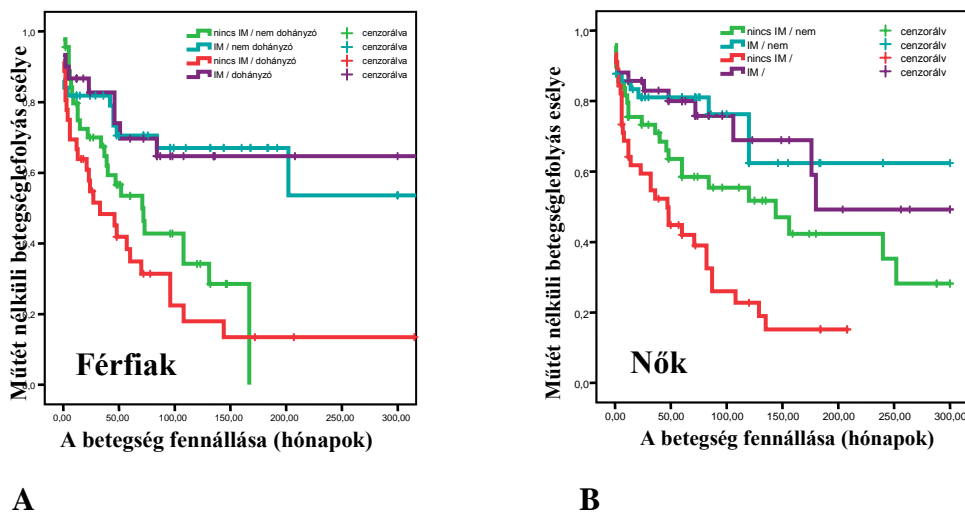
7. ábra: Az azathioprin (A) illetve azathioprin/biológiai kezelés (B) és a dohányzási szokások kapcsolata a reszekciós műtétek bekövetkezésével Kaplan-Meier analízisben (IM-azathioprin és/vagy biológiai kezelés; A, $p_{\text{LogRank}} < 0,001$, $p_{\text{Breslow}} = 0,001$, B, $p_{\text{LogRank}} < 0,001$, $p_{\text{Breslow}} < 0,001$)

Emellett kapcsolat volt kimutatható az első sebészetig eltelt idő és a betegség lokalizációja ($p < 0,001$ és $p = 0,002$), illetve viselkedése ($p < 0,001$ mindkét esetben) között is. Utóbbi esetén a korai AZA illetve AZA/biológiai kezelés feljebb leírt, a reszekciós műtéti kezeléssel szemben mutatott protektív hatása, mind a gyulladásos fenotípusban, mind a teljes vizsgált populációban érvényesült, azonban a fenotípus változást (B1-ből B2/B3-ba) mutató betegeknél a pozitív tendencia csak a követés későbbi időszakában volt látható (8. ábra).



8. ábra. A dohányzás, az AZA/biol. kezelés és reszekciós műtéti kezelés kapcsolata CB-ben B1 fenotípus esetén (A), illetve a betegség viselkedésének változásának függvényében (B: nincs változás) és (C: B1-ről B2/B3-ra változás esetén) Kaplan-Meier analízisben (pLogRank<0.001, pBreslow=0.012)

Nőkben az immunszuppresszív kezelés védőhatása jobban érvényesült (9. ábra).



9. ábra. A dohányzás, az AZA/biol. kezelés és a reszekciós műtéti kezelés kapcsolata CB-ben a nemek függvényében Kaplan-Meier analízisben (pLogRank<0.001, pBreslow<0.001)

Az egyes faktorok egymásra gyakorolt hatását ezen felül Cox-regresszió analízisben is vizsgáltuk (15. táblázat). A korai AZA/biológiai kezelés, a betegség

lokalizációja és viselkedése bizonyult független tényezőnek az első műtéti kezelés szempontjából. Az eredmények lényegében változatlanok voltak, amennyiben a korai AZA/biológiai kezelést az AZA kezeléssel helyettesítettük a fenti analízisben ($p = 0,001$).

15. táblázat A klinikai tényezők és az első sebészeti beavatkozás közötti kapcsolat Crohn-betegekben Cox-regresszió analízisben.

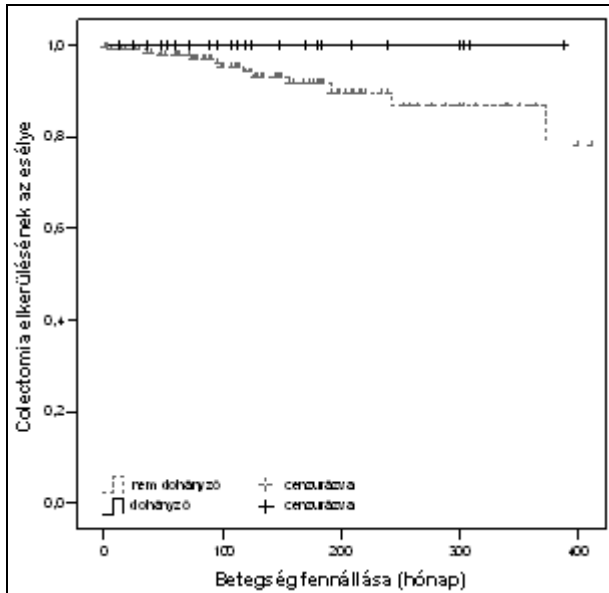
	<i>p</i>	HR	95%CI
Nem	0,671		
Lokalizáció	0,022		
L1	0,834	1,04	0,70-1,54
L2	0,012	0,58	0,38-0,89
L3	referencia		
Viselkedés	<0,001		
B1	referencia		
B2	<0,001	2,51	1,67-3,78
B3	<0,001	3,60	2,44-5,30
AZA*/biológiai kezelés és dohányzás	<0,001		
- / -	referencia		
+ / -	0,006	0,51	0,31-0,82
- / +	0,57	1,45	0,99-2,13
+ / +	0,004	0,45	0,26-0,78

AZA: azathioprin, HR: hazard ratio, kockázat hányados

Az univariációs analízis eredményéhez hasonlóan a gyakori relapszusok ($p = 0,001$, mind LogRank, mind Breslow tesztek esetén) és a perianális érintettség ($p = 0,007$, illetve $p = 0,048$) mutatott kapcsolatot a reoperációig eltelt idővel Kaplan-Meier analízisben, ugyanakkor a korai AZA illetve AZA/biológiai kezelés nem (ábrát az eredeti cikkben mutatjuk be).

CU-ban a colectomia nagyobb arányban volt szükséges a nem dohányzó betegekben (6,6% vs. 0%). A colectomia esélye és a többi, vizsgált klinikai tényező között nem találtunk kapcsolatot (az adatokat nem részletezem). A dohányzás preventív szerepét Kaplan-Meier analízisben is sikerült igazolni, a dohányzás csökkentette a colectomia esélyét LogRank ($p = 0,042$) és tendenciaszerűen Breslow tesztek ($p = 0,08$) elvégzése során is (**10. ábra**). Ugyanígy szignifikáns volt a kapcsolat a colectomia és a kiterjedt betegség lokalizáció között ($p < 0,001$ mindkét esetben). Cox-regresszió

analízisben mindkét tényező függetlennek bizonyult ($p_{\text{dohányzás}} = 0,02$ illetve $p_{\text{lokalizáció}} = 0,008$).



10. ábra. A dohányzás és a colectomia közötti összefüggés colitis ulcerosában

($p_{\text{LogRank}} = 0,042$, $p_{\text{Breslow}} = 0,08$)

7. Megbeszélés

Az IBD multifaktoriális betegség. Az utóbbi évek tudományos eredményei egyre nyilvánvalóbbá tették, hogy nem csupán a betegségek kialakulása, hanem annak egyénre jellemző megjelenése, lefolyása, terápiás befolyásolhatósága is multifaktoriális, azaz genetikai, környezeti és egyéb tényezők befolyása alatt áll.

Mai ismereteink szerint az IBD mindkét formája döntően progresszív lefolyású, vagyis beavatkozás nélkül általában az állapot romlásához, szövődmények kialakulásához vezet. Feltételezhetjük, hogy olyan prediktív tényezők megismerése, melyek segítenek a rossz prognózisú, a csonkító műtéti kezelés, illetve a gyógyszerek hatástalansága vagy mellékhatásai szempontjából különösen veszélyeztetett betegek korai felismerésében, érdemben befolyásolhatják a betegség természetes lefolyását, javíthatják betegeink kilátásait.

Vizsgálataink célja az volt, hogy az eddigi kutatások eredményeit felhasználva, magyar betegekben vizsgálva a krónikus gyulladós bélbetegségek kórlefordását befolyásoló genetikai, környezeti és klinikai tényezőket, kapcsolatot keressünk a genotípus, illetve a dohányzás és a klinikai fenotípus között, valamint azok esetleges összefüggéseit az alkalmazott kezeléssel (sebészi beavatkozás szükségessége, gyógyszer hatékonyság). Feltételeztük, hogy a szerzett ismereteket felhasználhatjuk az IBD súlyosabb lefordású formáinak korai azonosításában, ezáltal az időben megkezdett, erőteljesebb gyógyszeres kezeléssel nagyobb esélyünk lehet a szövődmények megelőzésére, a klinikai lefordás kedvező irányú módosítására.

7. 1. A genetikai variációkkal végzett vizsgálataink értelmezése

Az utóbbi évek technikai fejlődése lehetővé tette az IBD-re hajlamosító genetikai tényezők részletes vizsgálatát. A multifaktoriális betegségek teljes genomra kiterjedő vizsgálatának alapját a Weissenbach által közreadott, a teljes emberi genom 90%-áról informatív mikroszatellita marker pozíciókat tartalmazó géntérkép („linkage map”) teremtette meg (207). Korábban asszociációs vizsgálatok során számos, a gyulladós bélbetegségekkel kapcsolatba hozható DNS szakaszt azonosítottak. Az első sikert Hugot és munkatársai 1996-ban a 16. kromoszóma pericentromerikus D16S408

régiójában elhelyezkedő CB-re hajlamosító locus azonosításával érték el, amit **IBD1**-nek neveztek (208). Későbbi kapcsolttsági vizsgálatok több, az IBD-re hajlamosító locust azonosítottak, így az IBD1 mellett, a következő kromoszómák IBD-vel felmerülő kapcsolatáról állnak rendelkezésre irodalmi adatok: IBD2: 12q, IBD3: 6p, IBD4: 14q, IBD5: 5q és IBD6: 19q kromoszóma, de több tanulmány mutatott ki kapcsolatot az 1q, 3p, 3q, 4q, 7q, 10, 11q, 20p, 22 és X kromoszómákkal is (92, 209). Az IBD-vel kapcsolatba hozható locusok számának ugrásszerű növekedését hozta magával a „genome wide scan” (GWAS) vizsgálatok elterjedése, melynek elméleti alapjait a bevezetőben tárgyaltam. A vizsgálatok eredményei igazolták, hogy IBD-ben, elsősorban Crohn-betegségben az összetett klinikai kép hátterében rendkívül heterogén genetikai háttér áll. Ezt támasztotta alá az angol Wellcome Trust Case-Control konzorcium (WTCCC) 7 különböző betegségcsoporton, összesen 14000 beteg és 3000 kontroll egyén mintáin elvégzett GWAS vizsgálata is (210).

Említést érdemel, hogy az utóbbi időben, CB-ben szenvedő betegek mintáin végzett GWAS-ban (211) 71 genom szintű hajlamosító variáns azonosítottak, míg CU-ban egy nemrég készült metaanalízis a hajlamosító gének számát 47-re emelte (212). A legtöbb azonosított gén hatása a betegség kialakulására egyértelmű, de egyenként tekintve csekély (a kockázati hányados a GWAS vizsgálatokban 1-hez közeli) (92).

Az újabb vizsgálatokkal azonosított számos gén egy része funkciójuk alapján csoportokba sorolható, így a természetes immunitásban fontos mintázat felismerő receptorok (pl. *NOD2/CARD15*, *TLR4*, *CARD9*) mellett, a T_{H17} limfociták működését és differenciációját (pl. *IL-23R*, *JAK2*, *STAT3*, *CCR6*, *ICOSLG*), az autofágia folyamatát (pl. *ATG16L1*, *IRGM*, *ULK1*, *LRRK2*), az epithelialis barriert, illetve a nyálkahártya integritást (pl. *IBD5*, *DLG5*, *PTGER4*, *ITLN1*, *DMBT1*, *XBPI*), valamint a másodlagos immunválaszt szabályozó (pl HLA régiók, *TNFSF15/TL1A*, *IRF5*, *PTPN2*, *PTPN22*, *NKX2-3*, *IL-12B*, *IL-18RAP*, *MST1*) gének és az IBD kapcsolatát igazolták (92).

A genetikai vizsgálatok jelentősége így átértékelődött, nem egy, a betegség minden aspektusát magyarázó géncsoport azonosítása vagy adott egyén esetén a betegség kockázatának pontos meghatározása a cél, hanem a genetika és a genomika adta lehetőségek segítségével a betegség patomechanizmusának jobb megértése, esetleg új terápiás célpontok azonosítása a betegek egy szűk csoportjában. Ugyanakkor a pontos klinikai genotípus-fenotípus vizsgálatok jelentősége felértékelődött, mivel ilyen

formában a genetikai adatok továbbra is alkalmasak lehetnek a betegség lefolyásának előrejelzésére. Érdeemes megjegyezni, hogy a különböző polimorfizmusok és a klinikai megjelenés közötti összefüggésekben is megfigyelhetők földrajzi, populációs különbségek (213).

Saját vizsgálatainkban ezért a betegséggel való kapcsolat vizsgálatán túl a genotípus és a klinikai fenotípus közötti kapcsolat minél pontosabb elemzését tűztük ki célul, illetve a gyógyszeres kezelés kimenetelének és a műtéti rizikónak a lehetőség szerinti előrejelzését tettük a vizsgálatok középpontjába. Fentiek alapján a megbeszélésben nem törekedtünk az összes, a gyulladásos bélbetegségekkel kapcsolatba hozható génvariáns részletes ismertetésére, hanem a patogenezisben is alapvető mechanizmusok alapján csoportosítva mutatunk egyes genetikai variánsokat, és a dolgozat alapjául szolgáló vizsgálatainkban szereplő gének jelentőségét tekintjük át.

7.1.1 Az NF- κ B és NF- κ BIA polimorfizmusok jelentősége

Az NF- κ B transzkripciós faktor család az evolúció során jelentős mértékben konzerválódott, így megtalálható a phylum Cnidariától az emberig. Gerincesekben egy kivételével (RelB) a családba tartozó összes fehérje homo- vagy heterodimer képződésre képes. Aktivitásukat a gátló hatású I κ B fehérjék szigorúan szabályozzák. A sejtek többségében az NF- κ B látens, I κ B-hez kötött formában van jelen a citoplazmában. Aktiválódásuk több módon lehetséges, melynek kezdő lépése általában egy sejt felszíni vagy intracelluláris receptor (pl.: TNF α , TLR vagy NOD2) ligand kötése, ami a gátló fehérje proteosomális degradációjához vezet (pl. az I κ B-kináz komplex hatására), így az NF- κ B dimer képes bejutni a sejtmagba és ott bizonyos célgéneket aktiválni. Az esetek többségében az NF- κ B aktiválódása tranziens és ciklikus a gátló fehérje újraképződése és kötődése miatt (214). Az NF- κ B másodlagos hírvívő mechanizmust számos mikrobiális antigén és proinflammatorikus citokin képes aktiválni (215). Az *NFKB1* gén két izoformát kódol, a DNS-hez nem kapcsolódó, citoplazmatikus p105 proteint és a DNS-kötő p50 proteint. Az NF- κ B1 gén -94delATTG mutációja az NF- κ B transzkripciós mechanizmus gyengébb aktiválódásához vezet (203).

Karban és munkatársai (203) összefüggést találtak a 4-es kromoszomán a 4q24 locuson elhelyezkedő NF- κ B családba tartozó fehérjét kódoló NFKB1 gén -94delATTG promoter polimorfizmusa és a CU megjelenése között. Ez az allél gyakoribb volt az USA-ban vizsgált populációban. A szerzők nem végeztek genotípus-fenotípus analízist. Ezt követően egy holland vizsgálat (216) megerősítette, hogy a -94delATTG allél szignifikánsan gyakoribb a CU esetében, de CB esetében a kapcsolat nem volt igazolható. Svéd kutatók (217) szerint az NFKB1 -94delATTG hordozása szignifikánsan növelte a sporadikusan előforduló colorectalis rák előfordulását, ami kiemeli az allél hordozók megfigyelésének jelentőségét.

Az *NFKBIA* gén a 14q13 kromoszómán helyezkedik el. Az általa kódolt fehérje, az NF- κ B inhibitor- α szabályozza (csökkenti) az NFKB1 aktivitását. A fehérjét kódoló gén a 14q13 kromoszómán helyezkedik el, az IBD4 locus közelében (218). Egy német tanulmányban kimutatták az NFKBIA 3'UTR AA genotípus és a CB kapcsolatot (204). Úgy találták, hogy az AA genotípus növeli a CB rizikóját különösen akkor, ha a beteg nem NOD2/CARD15 hordozó, az eredményeket azonban egy új-zélandi munkacsoport vizsgálatai nem erősítették meg (219).

Vizsgálatunk volt az első kelet-európai tanulmány az NFKB1 és az NFKBIA polimorfizmusok prevalenciájáról. Adataink a fenti feltételezett kapcsolatot nem támasztották alá. Eredményeink szerint az NFKB1 és az NFKBIA polimorfizmusok nem játszanak jelentős szerepet a CU, illetve a CB kialakulásában a magyar populációban.

A CB-ben szenvedő betegek között az NFKB1 homozigóta hordozók kisebb gyakorisággal fordultak elő. Általában e genotípus előfordulása hazánkban relatíve alacsonyabb, mint más országokban, míg az NFKBIA 3'UTR variáns allélfrekvencia mérsékelten magasabb volt a magyar kontrollokban. Hasonló eredményre jutott egy német és egy spanyol munkacsoport is, emellett Glas és munkatársai nem tudtak epistaticus hatást kimutatni a -94ins/delATTG polimorfizmus és az IKBL vagy a CARD15/NOD2 génekkel, sem CU-ban sem CB-ben (220, 221, 222).

Eredményeink alapján az NFKBIA 3'UTR genotípus gyakorisága CU és CB esetén csaknem azonos volt a kontrolloknál talált gyakorisággal. Vizsgálatunkban nem találtunk kapcsolatot Crohn-betegekben a diagnózis megállapításakor észlelt életkor,

illetve kórlefolyás és az NFkB1 vizsgált polimorfizmusa között, de a relapszusok gyakoriságát a gén hordozása befolyásolta.

Borm és munkatársai (216) adatai szerint a -94 ATTG delécióra homozigóta CU-s betegekben a betegség fiatalabbak korban indult és a kontrolloknál lényegesen gyakrabban szenvedtek extenzív colitisben. Adataik szerint a perforációval járó betegekben a -94delATTG variáns gyakrabban fordult elő, azonban a vizsgálat értékelhetőségét az alacsony esetszám befolyásolta. Vizsgálataink a fenti megfigyeléseket sem erősítették meg, ugyanakkor adataink az extenzív colitis és az NFKBIA 3'UTR GG genotípus kapcsolatát támasztották alá. A rizikót jelentő G allél hordozásával párhuzamosan nőtt a kiterjedt érintettség aránya (AA genotípus 18,5%-a, AG genotípus 33,3%-a vs. GG genotípus 55,3%-a), azonban adataink értékét az alacsony esetszám csökkenti. A már korábban említett svéd tanulmányban a GG genotípus a sporadikus colorectalis daganatos betegekben rosszabb túléléssel társult.

Tekintettel arra, hogy a TNF α az egyik lehetséges aktiváló tényezője, felmerül az elméleti lehetősége, hogy az NF-kB család tagjait érintő polimorfizmusok változtathatják az anti-TNF antitestkezelés hatékonyságát. Emellett a szteroidok is legalább részben az NF-kB transzkripció mechanizmus gátlásával érik el hatásukat, így felmerült a lehetőség, hogy a vizsgált két polimorfizmus kapcsolatban áll fenti terápiák hatékonyságával, azonban vizsgálatunkban nem találtunk kapcsolatot az NFkB1 -94ins/delATTG és az NFKBIA 3'UTR variánsok jelenléte, valamint a szteroid és az infliximab kezelés hatékonysága, illetve a sebészi beavatkozás szükségessége között. Továbbá a -94del variáns hordozása nem befolyásolta a colectomia, vagy a cyclosporin kezelés szükségességét, ami megerősíti mások (222) korábbi tapasztalatait.

Eredményeinket felhasználták egy 2011. márciusában megjelent metaanalízisben is, melyben az NFkB1 -94ins/delATTG polimorfizmus kapcsolatát vizsgálták 12 autoimmun és gyulladásos betegséggel, 17 vizsgálat, 7312 beteg és 6193 kontroll adatait összegezve. A metaanalízis szignifikáns asszociációt igazolt a polimorfizmus és az autoimmun, illetve gyulladásos betegségek között az ázsiai populációban, de nem találtak összefüggést a kaukázusi populációban, míg az alcsoportok elemzése során egyik populációban sem találtak összefüggést az IBD és a mutáció jelenléte között. Bár a vizsgálat értékét csökkenti az ázsiai betegek viszonylag alacsony száma a bevont

kaukázusi populációkhoz képest és az egyes vizsgálatok közötti heterogenitás, azonban eredményei így is alátámasztja korábbi megfigyeléseinket (223).

7.1.2. A kórokozók felismerésében jelentős gének

Az IBD genetikai kutatásában mindeddig legjelentősebb felfedezést 2001-ben három munkacsoport egymástól függetlenül tette avval, hogy azonosította az IBD-1 régióban a Crohn-betegség bizonyos hányadában gyanúsítható, bakteriális citoszol receptor gént kódoló gént, a *NOD2/CARD15*-öt (224). A *NOD2/CARD15* a Gram-negatív és Gram-pozitív baktériumok peptidoglikán részeinek bontása során keletkező egyes gyakran előforduló mikrobiális minták (muramyl dipeptid és lipopoliszacharidok) felismeréséért felelős receptor intracellulárisan. Döntően a monocytákban, kisebb részben a dendritikus sejteken, Paneth sejteken és az intestinalis epithel sejteken expresszálódik, és lipopoliszacharidokkal való stimulálás után NF- κ B aktivátor hatású. A bakteriális lipopoliszacharidok kötéséért a C terminalis „leucin rich repeat” (LRR) domain felel. Eddig CB-gel három fő mutációját (egy „frameshift”, insertiós mutációt [3020insC, SNP13], és két „missense” mutációt [R702W-SNP8, és G908R-SNP12]) hozták kapcsolatba, melyek számszerűleg az összes variáns kb. 80%-át adják (92). Az NK- κ B aktivációt az LRR régió szabályozza, ennek deléciója elméletileg folyamatos stimulálást, kontrollálatlan gyulladást eredményezhet, ugyanakkor lehetséges, hogy a *NOD2/CARD15* részt vesz a Paneth sejtek szekretoros granulómáinak degranulációjában is. Utóbbi jelentőségét az adja, hogy a Paneth-sejtek granuluma nagy mennyiségű defensint tartalmaznak melyek hiánya állatkísérletekben a bakteriális fertőzésekkel szemben csökkent védekezőképességet okozott, így ennek a mechanizmusnak is szerepe lehet az IBD kialakulásában. A *NOD2/CARD15* mai ismereteink szerint a legerősebb hatású, a CB-gel összefüggésbe hozható genetikai tényező. Jelentőségét azonban csökkenti, hogy az egészséges kaukázusi populációban is gyakran kimutatható (225), de itt kell megjegyezni, hogy a *NOD2* mutációt hordozó egyéneknél, IBD nélkül is fokozott intestinalis permeabilitás mutatható ki (226). A genotípus-fenotípus kapcsolatokat tekintetében elsősorban az ilealis, stenotizáló formákkal hozható összefüggésbe. A *NOD2/CARD15* CB-ben igazolt szerepe irányította a figyelmet az IBD patogenezisében a természetes immunitás jelentőségére.

Az extracelluláris mikrobiális tényezők felismerésében szerepet játszó „Toll-like receptor 4 (*TLR4*)” és az IBD mindkét formája között korábban sikerült kapcsolatot kimutatni (227), melyet későbbi vizsgálatok csak részben erősítettek meg. Az utóbbi időben két független metaanalízis is alátámasztotta (228) az Asp299Gly polimorfizmus CB-gel fennálló kapcsolót, ennek ellenére valódi szerepe kérdéses.

7.1.3. Az autophagiában jelentős gének

Az autofágia fogalma összetett folyamatokat jelöl, mely során a sejtek citoplazmájának egy része lysosomal degradáción esik át. A mechanizmus képes egyes kórokozók eltávolítására is az intracelluláris térből, ekkor xenophagiáról beszélünk. Mind a TLR-, mind a „NOD-like” receptorok mediálta válaszreakció kapcsolatban áll az autophagiával (92). Ugyanakkor az autofágia elősegíti a citoszol antigénjeinek prezentációját az MHC II receptorokkal rendelkező sejtek felé, ezáltal szerepe van az adaptív immunválasz modulálásában.

Először egy német munkacsoport (229) GWAS technikával azonosította az **autophagy-related gene like 1 (*ATG16L1*)** gént, melynek felvetették esetleges szerepét a CB kialakulásában, de CU esetében hasonló hatást kimutatni nem tudtak.

A szerzők (229) 735 IBD beteg 19,779 SNP vizsgálata során azonosítottak egy, a Crohn-betegséggel szoros kapcsolatot mutató locust (2q37.1), az *ATG16L1* gén rs2241880, T300A polimorfizmusát (OR_{HET} : 1,35-1,45, OR_{HOM} 1,71-1,77). A variáns kapcsolatát a Crohn-betegséggel később meta-analízis (230, 231) is igazolta, melyben a már az általunk közölt magyar adatok is szerepeltek; 24 illetve 25 tanulmány metaanalízise során a fenti variáns heterozigóta hordozása esetén a rizikó 1,33-1,39-nek, homozigóta formában 1,87-nek adódott. A SNP kapcsolatot nem mutatott a *NOD2/CARD15* és *IL23R* génnekkel.

Szisztematikus fentotípus-genotípus analízist csak néhány tanulmányban végeztek, melyek egyikében a variáns allél homozigóta előfordulása az ilealis érintettséggel volt kapcsolatban (OR : 2,2). Ez volt az egyetlen tanulmány, amelyben a variáns allél és a CU között is gyenge kapcsolat volt kimutatható ($p = 0,026$). Crohn-betegségben a variáns allél kapcsolatot mutatott a betegség fiatalabb korban

bekövetkező indulásával is. Későbbi vizsgálatokban azonban nem sikerült szignifikáns fenotípus-genotípus kapcsolatot kimutatni.

Saját anyagunkban, magyar betegekben a variáns allél jelenléte (OR: 1,39), illetve homozigóta hordozása (OR: 1,86) egyaránt kapcsolatot mutatott a Crohn-betegség rizikójával, míg CU-val nem. Az *ATG16L1* AA homozigóta előfordulása esetén gyakoribb volt a csak vastagbél lokalizáció. Egy későbbi meta-analízisben a kapcsolat a lokalizációval az elérhető adatok alapján nem volt egyértelmű (231).

Az *ATG16L1* fontos tényező a természetes immunitásban, az autofágia folyamatában (92). Kísérletes körülmények között, RNS slicing során a *Salmonella Typhimurium* által kiváltott autofágia megváltozását figyelték meg az *ATG16L1* blokkolása esetén (233). Mindezek alapján felmerült, hogy a különböző gyulladáscsökkentő kezelések hatékonysága kapcsolatban lehet a fenti génvariánssal. Saját adataink alapján azonban az *ATG16L1* T300A variánsa nem volt kapcsolatban a gyógyszeres (szteroid/infliximab) kezelés hatékonyságával, illetve a reszekciós műtéti kezelés kockázatával. Mi sem találtunk összefüggést a mutáció és a CU között.

További két, az autofágia mechanizmusában szerepet játszó gén, az „immunity-related GTPase family, M” (*IRGM*), illetve a „Leucin-rich repeat kinase2 (LRRK2) kapcsolata merült fel az IBD kockázatával. Utóbbi funkciójáról keveset tudunk. Az *IRGM* az immunitás asszociált guanozin trifoszfátáz (IRG) enzimet kódolja. Az IRG-k elsősorban az intracelluláris baktériumokkal szembeni védelemben játszanak szerepet (92). Az *IRGM* variánsok kapcsolatát Crohn-betegséggel több független GWAS vizsgálat is felvetette (229, 234). UC-vel nem volt igazolható a kapcsolat. A variáns allél a betegség rizikóját kb. 1,36-1,38x-osra (234) növelte.

7.1.4. A T_{h17} limfociták működésében és differenciációjában jelentős gének

Szintén a GWAS technika alkalmazásával azonosították az IBD patogenezisének legújabb építőkövét jelentő Th17/IL23 útvonalat (235). Ez a szabályozó mechanizmus a T-sejtekhez kötött adaptív immunválasz kialakításában játszik kulcsfontosságú szerepet. A T_{h17}-sejtek differenciálódását a TGFβ az IL-6 és az IL-23 mediálja. Ezek a sejtek fontos szerepet játszanak a krónikus gyulladós és autoimmun folyamatok fenntartásában állatkísérletben, és az IL-23 kulcsszerepet játszik a bél gyulladós

folyamataiban. A sejtek IL-17A és F-et, IL-22-t és IL21-et termelnek. Az IL-23 szerepe nem elsősorban a naív T-sejtek differenciálódásának megindításában, mint inkább a már differenciált T_{H17} -sejtpopuláció stabilizálásában van, ugyanakkor aktiválja a veleszületett immunválaszt is.

. Az IL-23 az IL-12 család tagja, egyre több adat bizonyítja, hogy jelentős szerepe van a T_{H1} válasz szabályozásában. Saját receptorán, az IL-23R-on keresztül a JAK2 autophosphorilációját indukálja, amit a STAT3 homodimerizációja követ, majd a STAT3-homodimer jut be a sejtmagba, mint transzkripciós faktor (92).

Az **IL-23R** gén és az IBD közötti kapcsolatot először igazoló vizsgálatban a 1p31 kromoszómán elhelyezkedő *IL-23R* gén több polimorfizmusa, ezen belül egy ritka variánsa (p.Arg381Gln) és az IBD mindkét formája között kimutattak kapcsolatot (235). Az R381, az 5. aminosav, a citoplazmatikus alegységben helyezkedik el, a legtöbb faj esetén az aminosav pozíciója megtartott. Az általunk is vizsgált 381Gln (rs11209026, c.1142G>A, R381Q) variáns allél esetén a CB kockázata jelentősen csökkent (OR: 0,26) (235). A Gln allél szignifikánsan ritkább volt a Crohn-betegekben (1,9% vs. 7%) a kontrollhoz képest. Több későbbi vizsgálat is megerősítette az eredményeket, illetve UC-vel is sikerült kapcsolatot kimutatni (OR CD: 0,19-0,65 és UC: 0,33-0,78) (236, 237). Az Arg381Gln és más, ritka polimorfizmusok klinikai jelentősége még pontosan nem ismert.

Egy további német tanulmányban, egy másik, intronban elhelyezkedő IL-23R SNP (rs1004819) mutatta a legerősebb kapcsolatot a Crohn-betegséggel, nem volt ugyanakkor kapcsolat a *NOD2/CARD15*-tel illetve a *SLC22A4/A5*-tel.

Vizsgálatunkban az *IL23R* 381Gln genotípus és allélfrekvenciája hasonló volt a kaukázusi populációban észelt és közölt allélfrekvenciához IBD-ben (235, 236, 237). A ritka 381Gln allél gyakorisága 3,8% volt a magyar Crohn-betegekben, míg 9,4% a kontrollban. UC-ben a különbség nem volt szignifikáns. Genotípus-fenotípus vizsgálat részletesen a német vizsgálatban történt (238). Az rs1004819 az ileális érintettséggel (OR: 4,24, $p = 0,004$) és a szűkületes betegséggel (OR: 1,99, $p = 0,045$) mutatott összefüggést. Tanulmányunkhoz hasonlóan ebben a német vizsgálatban sem volt kapcsolat az R381Q variáns és az életkor, a lokalizáció, az EIM-ek, a perianális érintettség között. A saját vizsgálatunkban a variáns 381Gln allél ugyanakkor a szövödménymentes, nem szűkületes-nem penetráló betegségviselkedéssel mutatott

kapcsolatot. A betegség fennállása a variáns allél hordozókban és vad típus esetén hasonló volt (vad típus: 8,7 év vs. hordozó: 8,4 év). Multivariancia analízisre azonban a hordozó betegek kis száma miatt nem volt lehetőség. Ezzel szemben nem találtunk kapcsolatot a variáns allél jelenléte és az immunszuppresszív/biológiai kezelésre adott klinikai válasz, illetve a reszekciós műtéti igény között. A másik, korábban idézett vizsgálatban ugyanakkor a szerzők nem találtak összefüggést a fenotípus és a genotípus között.(237) Ugyanígy nem volt kapcsolat a betegség kiterjedése és a variáns allél hordozása között UC-ben sem.

7.1.5. Az epithelialis barriert és a nyálkahártya integritást szabályozó gének (92)

A kapcsoltsági vizsgálatok az 5q31 locust (itt helyezkednek el többek közt olyan T-helper2 interleukinok, mint az IL-3, 4, 5, 9, 13 vagy az IRF-1 [interferon reguláló faktor]) azonosították, mint CB-re hajlamosító régiót, melyet IBD5-nek nevezünk. A betegség rizikóját az itt található hajlamosító haplotípus a *NOD2/CARD15*-hez képest kisebb mértékben emelte, de *NOD2/CARD15* jelenlétében a hatás additív volt, de egymástól függetlenül is kapcsolatot mutattak a betegséggel. Német betegekben a haplotípus az UC-vel is kapcsolatban volt. Az IBD5 régióban (5q31) elhelyezkedő, a carnitin és más organikus kationok kétirányú membrántranszportjáért felelős organikus kation transzporter (*OCTN*) 1 és 2 gén-t (*SLC22A4/A5*) is azonosítottak. Az *SLC22A4* 1672T (L503F)/ *SLC22A5* 207C genotípus homozigóta formában 3,4-5,1x-esre, míg heterozigóta formában kb. 2-2,5x-esre fokozta a CD rizikóját.

Egy belga-francia analízis az 5p13.1 kromoszómán egy olyan szakaszon tudott a CB-gel kapcsolt polimorfizmust azonosítani, melyben átíródó gén korábban nem került leírásra („gene desert”). Az elemzés olyan szárny-szekvenciát („flanking gene”) igazolt, a PTGER4 (prostaglandin receptor EP4), melyet korábban az asthmával is kapcsolatba hoztak.

A 10q23-on elhelyezkedő, az epithelialis integritás, a sejt-sejt közötti kapcsolatok (vinexin-vinculin komplex és beta-catenin kötés) fenntartásában fontos, membrán-asszociált glutamil kináz (MAGUK) családba tartozó fehérjét kódoló *DLG5* (*Drosophila Discs Large Homolog 5*) szerepét CB-ben szintén felvetették, de a kapcsolat a mai napig nem tisztázott, az irodalmi adatok ellentmondásosak.

Végül, szintén GWAS vizsgálatban felmerült a 1q21.2 kromoszómán elhelyezkedő, extracellular matrix protein 1 (*ECMI*) gén és az CU kapcsolata. Ez volt az első önálló CU-ra hajlamosító gén, melynek kapcsolatát CB-gel igazolni nem sikerült.

7.1.6. A másodlagos immunválaszt szabályozó gének

Olyan, az immunválasz szabályozásában alapvető fontosságú gének és az IBD között igazoltak összefüggést, mint a 6-os kromoszóma rövid karján elhelyezkedő MHC (main histocompatibility complex), emberben HLA (human leukocyte antigen) komplex. A régióban található gének száma meghaladja a százat, jellemző a nagyfokú polimorfizmus, azaz minden génnek számos allél variációja ismert. Különböző HLA allélek gyakoribb, illetve ritkább előfordulásáról számoltak be CU-ban illetve CB-ben. Az eltéréseket értelmezése nehéz, lehetnek protektívek vagy hajlamosítóak az adott génre nézve, de gyakran nem reprodukálhatók, másrészt az etnikai hovatartozás jelentős mértékben befolyásolhatja az eredményeket, így például ázsiai populációkban, CU-ban még a legújabb GWAS technikával is a HLA asszociációk tűnnek a legfontosabb befolyásoló géneknek (213).

Ellentmondóak az adatok az egyes citokinokat és azok receptorait kódoló génekkel kapcsolatban is. Német GWAS adatok szerint (211), az *IL-10* szerepe fontosnak tűnik CU-ban. Az etnikai különbségek jelentősége mellett szól, hogy egy japán munkacsoport beszámolt a *TNFSF15* polimorfizmusok és a Crohn-betegség kialakulási hajlama közti kapcsolatról az egyik első GWAS vizsgálatban (213). Az IL-23-mal kapcsolatos adatokat, saját eredményeinkkel közösen külön fejezetben tárgyaltam.

Szintén a másodlagos immunválaszt befolyásoló, az IBD-vel összefüggésbe hozott gén a 10q24 kromoszómán elhelyezkedő *NKX2-3* (NK2 transcription factor related, locus 3). A rs10883365 SNP és a Crohn-betegség közötti kapcsolatot többek között egy holland-belga vizsgálat vetette fel (239) Később a génvariáns CU-val való kapcsolata is felmerült, de szerepéről a bélbetegségekben viszonylag kevés adat ismert (92).

Weersma és munkatársai (239) már a genetikai vizsgálatok felhasználásának a lehetőségét vetítették előre tanulmányukban. A szerzők a genetikai kockázatot becsülték

egyes mutációk (*IL23R*, *ATG16L1*, *IRGM*, *NKX2-3*, *1q24*, *5p13*, *HERC2*, *CCNY*, 10q21 és a *NOD2/CARD15*) együttes értékelése alapján. A variáns allélek száma a CB kockázatával lépcsőzetes összefüggést mutatott. Bizonyos genetikai kombinációk viszonylag jelentős mértékben fokozhatják elsősorban a CB kockázatát, amennyiben egyszerre, egy egyénben manifesztálódnak, azonban ilyen kombinált elváltozások csak kisszámú betegben figyelhetők meg.

A klinikai diagnózist a jövőben vélhetően inkább a genetikai variánsok mellett, bizonyos környezeti (pl.: a dohányzás) tényezők és laboratóriumi markerek szerepét is figyelembe vevő komplex kockázatbecslés segítheti.

Érdekes felvetés a Crohn-betegek genetikai tényezők alapján történő osztályozása. Hasonló, a genetikai ismereteket a klinikai gyakorlatban is felhasználó módszerek már elterjedtek egyes haematológiai betegségek kezelésében (citogenetikai vizsgálatok). A genetikai markerek alapján képzett betegcsoportok kapcsolata a klinikai fenotípussal azonban egyelőre nem tisztázott (240).

Összegezve elmondhatjuk, hogy az utóbbi években az IBD-vel kapcsolatos genetikai ismeretek fejlődése megváltoztatta a betegségről alkotott képünket. CB-ben a genetikai tényezők szerepe nagyobb a CU-ban találnál. Crohn-betegségben a *NOD2/CARD15*, *IL23R* és *ATG16L1* gének kimutatása alapjaiban módosította a betegség etiopatogenezisééről korábban alkotott elképzeléseket, ráirányította a figyelmet a természetes immunitás szerepére a betegség etiopatogenezisében. Bizonyítottnak tekinthető, hogy a betegségre való hajlam az esetek egy részében genetikusan meghatározott. Az öröklődés poligénes.

Saját vizsgálatainkban a magyar betegek a kaukázusi populációhoz hasonló genetikai háttérrel rendelkeztek.

Kapcsolatot mutattunk ki az *ATG16L1* és az *IL23R* variánsok, illetve a Crohn-betegség között, ugyanakkor nem találtunk kapcsolatot az *NFKB1* és *NFKBIA* variánsok és az IBD egyik formája között sem.

A genotípus-fenotípus kapcsolatok feltérképezésében az autofágia mechanizmusában fontos *ATG16L1* gén a magyar betegekben a vastagbél lokalizációval mutattak összefüggést. Az *NFKBIA* 3'UTR GG genotípus jelenléte a pancolitis kialakulásának magasabb kockázatával társult a magyar IBD-ben szenvedő betegekben. A nemzetközi adatok mindkét esetben ellentmondásosak.

Az *NFKB1* -94ins/delATTG, az *NFKBIA* 3'UTR, az *ATG16L1* és az *IL23R* gének különböző variánsainak egyike sem mutatott összefüggést a gyógyszeres (szteroid/azathioprin/infliximab) kezelésre adott válasszal vagy a bélreszekcióval járó sebészi kezelés szükségességével magyar IBD-ben szenvedő betegekben. Az *IL23R* 381Q allél hordozása a Crohn-betegség gyulladós formájával mutatott összefüggést vizsgálatunkban.

További, komplex, a genotípust és a fenotípust együtt vizsgáló, a farmakogenetikai vonatkozásokról szerzett ismereteinket bővítő vizsgálatokra van azonban szükség, ahol a környezeti faktorok, a betegség lefolyás és a terápiás stratégia együttes ismerete mellett keresünk kapcsolatot a kimenetel és a genetikai tényezők között.

Néhány éven belül elképzelhető, hogy a genetikai ismeretek, vélhetően más tényezékkől együtt alkalmazva, felhasználhatóvá válnak klinikailag kérdéses esetekben a diagnosztikában, a betegség pontosabb osztályozásában és a mainál célzottabb kezelés megválasztásában is.

7.2 Összefüggések a dohányzás, valamint a betegség fenotípusa, a gyógyszeres kezelés és a sebészeti rizikó között.

A klinikai tényezők az irodalmi adatok alapján elsősorban a betegség közép- és hosszútávú lefolyásával mutatnak kapcsolatot. A betegség kezdeti klinikai jellegzetességei közül Crohn-betegekben a 40 év alatti életkor (OR: 2,1 95%CI: 1,3–3,6), a diagnózist követően röviddel szükségessé vált szteroidkezelés (OR: 3,1 95% CI: 2,2– 4,4), és a perianális érintettség jelenléte (OR: 1,8, 95% CI: 1,2–2,8) mutat összefüggést a szövődményes betegségforma kialakulásával (241), egy kiemelt IBD centrum adatai alapján. Később az adatokat új-zélandi szerzők (242) populációs szintű vizsgálatban is részben megerősítették. Bár a diagnóziskor a betegek >70%-ában a tisztán gyulladással-szövődménymentes betegségforma volt jelen, a betegség lefolyása során a szövődményes betegek aránya gyorsan emelkedett. A szövődmények megjelenése gyakoribb volt a vékonybél lokalizáció ($p < 0,001$), illetve perianális érintettség esetén (HR: 1,62, $p < 0,001$). A fentiekkel összhangban, saját vizsgálatunkban a perianális érintettség jelenléte a későbbi szövődményes viselkedés megjelenésének esélyét 3-4x-re emelte. A kockázat alacsonyabb volt vastagbél lokalizáció esetén (HR: 0,54, $p=0,05$), míg az ileális lokalizáció (HR: 2,13, $p=0,023$) multivariációs Cox-regresszió analízisben emelte azt.

Egy másik, belga centrumban végzett vizsgálat is a perianális léziókat, a szteroidkezelés szükségességét a betegség első fellángolásakor, az ileum és a colon érintettségének együttes jelenlétét, valamint a diagnóziskor észlelt 40 év alatti életkort találta prediktív tényezőnek a szövődményes betegség kialakulása szempontjából a diagnózist követő első 5 évben (243). Ugyanebben a tanulmányban a szűkületek jelenléte (HR: 2,11, 95% CI: 1,39-3,20), valamint a kezdeti fogyás (>5 kg) (HR: 1.67, 95% CI: 1.14-2.45) a diagnózis felállításakor független rizikótényezőnek bizonyult a szerzők által a közleményben részletesen definiált „súlyos betegség” kialakulására.

Crohn-betegségben a klinikai végpontok tekintetében a reszekciós sebészeti beavatkozás, vagyis a csonkító műtét tekinthető az egyik legkeményebb végpontnak. A sebészeti beavatkozás igényét a klinikai tényezők közül a vékonybél-érintettség és a szűkületek jelenléte növelte egy hosszútávú követéses vizsgálatban (244). A norvég IBSEN munkacsoport adatait szerint az előbbiekkal összhangban a terminális ileum

érintettsége ($p < 0,001$), a szűkületek jelenléte ($p = 0,004$), a penetráló betegségforma ($p < 0,001$) és a 40 év alatti életkor ($p < 0,03$) egyaránt független rizikófaktornak bizonyult a későbbi sebészeti beavatkozások szempontjából (245). Saját vizsgálatunkban a klinikai tényezők közül Cox regressziós analízisben az ileum érintettsége ($p = 0,02$) és a szövődményes betegségforma ($p < 0,001$) mutatott kapcsolatot az első sebészeti beavatkozásig eltelt idővel. A perianális érintettség ($p = 0,001$, OR: 3,2), a gyakori klinikai relapszus ($p < 0,001$, OR: 4,8) és a reoperáció előtt észlelt penetráló fenotípus ($p = 0,02$) a reoperáció fokozott kockázatával állt összefüggésben.

Crohn-betegekben a **dohányzás** régóta jól ismert környezeti kockázati tényező a betegség kialakulása szempontjából. A dohányzás dóziszfüggően növeli a Crohn-betegség kialakulásának az esélyét (63). Ez a kockázat nőkben valószínűleg még kifejezettebb. Cosnes (51) és munkatársai 1784 felnőtt IBD beteg (978 colitis ulcerosa, 118 indeterminate colitis, és 688 Crohn-colitis) adatai alapján kimutatták, hogy dohányzó colitis ulcerosás férfiakban a betegség 9 évvel később indult, a dohányzás csökkentette az immunszuppresszív kezelés szükségességét, míg nőkben ezek a kedvező hatások nem voltak kimutathatók. CB-ben vastagbél érintettség esetén, dohányos nőkben fiatalabb korban indult a betegség, a dohányzás növelte az immunszuppresszív kezelés szükségességét, míg férfiakban nem. A dohányzásnak a colitis ulcerosára vonatkozó előnyös hatása tehát csak férfiakban volt kimutatható, míg Crohn-betegségben a káros hatás főként nőkben jelentkezett. A dohányzás egyes szerzők szerint hozzájárul a betegek nonadherenciájához a gyógyszeres kezelés során, azonban mások vizsgálatai nem igazolták az összefüggést (246, 247).

A pontos hatásmechanizmus, amely révén a dohányzás befolyásolja az IBD kialakulását és lefolyását nem ismert. A nyáktermelés, a bélmotilitás, a permeabilitás és a keringés megváltozása egyaránt szerepet játszhat, de a dohányzás az antigén mediálta T-sejt proliferáció gátlásával gátolja az immunrendszer működését. Gátló hatású a Th2 sejtek működésére, de nincs hatása a Th1 sejtekre, ami magyarázhatja az eltérő hatást a két betegségben. Az IL-1b, IL-8 és TNF- α termelődése dohányosokban szintén lecsökken a nemdohányzókkal összehasonlítva.

Crohn-betegségben dohányzóknál gyakoribb az ilealis lokalizáció, a szövődményes (stenotizáló, vagy penetráló) betegség (248), a dohányzás súlyosbítja a betegség lefolyását, rontja a gyógyszeres kezelések eredményét, gyakrabban szükséges

immunszuppresszív kezelés és bélreszekciós sebészi beavatkozás, és növeli a reoperáció valószínűségét. A dohányzás elhagyása viszont kedvező hatású lehet a betegség lefolyására (201). Egy újabb meta-analízis is alátámasztja (249), hogy a dohányosokban már a diagnóziskor is gyakoribb a szövődményes betegségforma. Egyes adatok szerint nagyobb a valószínűsége a szövődmények későbbi kialakulásának is (szűkület- fisztula) (249), és a relapszusok is gyakoribbak (250). A reszekcióval járó sebészeti beavatkozások kockázata is magasabb (202). A szteroid és immunszuppresszáns kezelés igényét is magasabbnak találták a dohányzó betegekben (251). Nem minden tanulmány igazolta azonban a dohányzás kedvezőtlen hatását. Aldhous és munkatársai (200) közleménye szerint, a dohányzás káros hatása nem volt minden tekintetben bizonyítható. Bár az aktuálisan dohányzók között gyakoribb volt a vékonybél lokalizáció, a dohányzási szokások nem mutattak kapcsolatot a szövődményes betegségforma kialakulásának rizikójával, a perianális érintettséggel, illetve az első sebészeti beavatkozásig eltelt idővel ebben a vizsgálatban.

Saját tanulmányunkban mind a betegség fennállására illesztett logisztikus regressziós analízisben, mind többváltozós Cox-regressziós analízisben igazoltuk a dohányzás független kapcsolatát a szövődményes betegségfolyással, a szűkületes és/vagy penetráló szövődmény (HR: 1,79, $p=0,032$) kialakulásával.

Fontos megemlíteni, hogy Cosnes és munkatársai adatai alapján (199), az immunszuppresszív kezelés részlegesen (pl. sebészeti beavatkozások száma) kivédheti a dohányzás káros következményeit. A betegség hosszútávú kimenetelének a meghatározása szempontjából a korai agresszív kezelési stratégia jelentőségét támasztják alá saját eredményeink is. Multivariancia analízisben igazoltuk, hogy a korai azathioprin (AZA)/biológiai kezeléssel mind a szövődményes betegségforma kialakulásának esélye (HR: 0,46, $p=0,005$), mind a sebészeti beavatkozás rizikója (HR: 0,45-0,52, $p<0,001$) csökkenthető, a dohányzó és nem dohányzó csoportban egyaránt. A korai immunszuppresszív/biológiai kezelés a dohányzás káros hatását Crohn-betegségben adataink szerint tehát kivédte. Vizsgálatunkban ezt a hatást jelzetten kifejezettebbnek láttuk nők esetében.

CU-ban kevesebb adat áll rendelkezésre a klinikai prediktív tényezők tekintetében. Mind a korábbi, mind az újabb populációs vizsgálatok szerint (252) is az egyik legfontosabb prediktív tényező a betegség kiterjedése. Az utóbbi vizsgálatban, a

diagnózis pillanatában észlelt magasabb életkor (>50 év) esetén a colectomia rizikója kisebb volt (HR: 0,28). A tízéves követés során, a betegek 30%-ánál (69/228) észlelték a szerzők a lokalizáció változását, a proctitis vagy bal oldali colitis progresszióját extenzív colitisbe. A gyermekkori colitis ulcerosa lefolyása agresszívebb. A betegség lefolyása során a lokalizáció a betegek 49%-ában vált kiterjedtebbé egy 6,5 éves populációs-alapú kohorszvizsgálatban (253). A colectomiák kumulatív aránya az első évben 8%, a harmadik évben 15%, az ötödik évben 20% volt. Meg kell azonban jegyezni, hogy a különböző vizsgálatokban szereplő colectomia arány nagy földrajzi-etnikai különbségeket mutat. A mediterrán térségben és a kelet-európai régióban, így Magyarországon is jelentősen alacsonyabb időarányos colectomiás arányról számoltak be (254).

A Crohn-betegekkel ellentétben, dohányosokban az UC lefolyása kedvezőbb volt, mint a nem dohányzók között. A kórházi felvételek, a colectomiák és az orális szteroid kezelés aránya alacsonyabb volt a dohányzók között, illetve a dohányzó betegek általában idősebbek voltak a diagnózis felállításakor, bár ezeket az adatokat nem minden vizsgálat tudta igazolni. Egy populációs alapú kohorszvizsgálatban (255), a relapszusok száma alacsonyabb volt (HR: 0,8; 95%CI: 0,6-0,9) a dohányzóknál mint a nem dohányzók között, ugyanakkor a relapszusok száma magasabb volt nőkben. A dohányzás elhagyása viszont úgy tűnik, hogy legalább is rövid távon súlyosbíthatja a lefolyást (256). Továbbá, több tanulmányban és egy meta-analízis adatai szerint is, a colectomia rizikója is kisebb (OR: 0,57; 95%CI: 0,38–0,85) az aktuálisan is dohányzó betegekben (251). Saját vizsgálatunkban a dohányzás mind univariációs analízisben ($p = 0,05$), mind Kaplan-Meier analízisben ($p_{\text{LogRank}} = 0,042$, $p_{\text{Breslow}} = 0,08$) kapcsolatot mutatott a colectomia rizikójával. A korábbi adatokkal összhangban, a betegség kiterjedése kapcsolatban volt a colectomia rizikójával (proctitis: 0%, bal-oldali colitis: 2,4%, extenzív colitis: 12,2%, $p < 0,001$). Cox-regressziós analízisben mind a dohányzás, mind a betegség kiterjedése független prediktív tényezőnek bizonyult a colectomia rizikó szempontjából.

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy saját munkánkban hosszútávú klinikai követéses vizsgálatban beszámoltunk arról, hogy a betegség kezdeti fenotípusa (kiterjedés/viselkedés), az időben megkezdett agresszív kezelési stratégia és egyes környezeti faktorok (pl. dohányzás) független módon

befolyásolják a bélreszekciós műtétek hosszútávú kockázatát Crohn-betegségben és a colectomia kockázatát colitis ulcerosában. Hasonló összefüggést tapasztaltunk a betegség progressziójával (viselkedésének változásával) kapcsolatban Crohn-betegségben. A fenti összefüggéseket a kezelési stratégiával együtt komplex módon előttünk még nem vizsgálták. Munkánkban elsőként igazoltuk, hogy az azathioprin alapú, korán megkezdett, agresszív gyógyszeres kezelés független faktorként befolyásolja a fenti kemény végpontokat Crohn-betegségben, és a reszekciós műtéti kockázat szempontjából képes volt kivédeni a dohányzás kedvezőtlen hatását.

Korábbi irodalmi adatokkal összhangban, a magyar betegekben is az ileális lokalizáció és a perianális érintettség esetén gyakoribb volt a szövődményes (stenotizáló/penetráló) fenotípusok megjelenése, emellett a szövődményes betegségforma a műtéti kezelés szükségességének nagyobb kockázatával társult.

Colitis ulcerosában, multivariancia analízisben, a dohányzás és a betegség kiterjedése független prediktív tényezőnek bizonyult a colectomia kockázata szempontjából.

A klinikai markerek és környezeti tényezők egyéb hajlamosító tényezőkkel, mint pl. a molekuláris genetikai markerekkel együtt vizsgálva segítséget nyújthat a gyakorló klinikusok számára a gyulladáisos bélbetegek követése során a várható relapszusok, illetve a hosszútávú lefolyás előrejelzésében. Reményeink szerint vizsgálataink is hozzájárulnak ahhoz, hogy a jövőben, már a diagnózis felállításakor egyénre szabott, hosszútávú kezelési és betegkövetési stratégiát alkalmazhassunk.

8. Következtetések, új megállapítások

Jelen értekezésben az alábbi új megállapításokat tettem:

1. Kapcsolatot mutattunk ki az *ATG16L1*, az *IL23R* variánsok és a Crohn-betegség között magyar betegekben.
2. Az *NFKB1 -94ins/delATTG*, az *NFKBIA 3'UTR*, az *ATG16L1* és az *IL23R* gének különböző variánsainak egyike sem mutatott összefüggést a gyógyszeres (szteroid-azathioprin-infliximab) kezelésre adott válasszal vagy a bélreszekcióval járó sebészi kezelés szükségességével magyar IBD-ben szenvedő betegekben.
3. Az *NFKBIA 3'UTR* GG genotípus jelenléte a pancolitis kialakulásának magasabb kockázatával társult a magyar IBD-ben szenvedő betegekben.
4. Az autofágia mechanizmusában fontos *ATG16L1* gén a magyar betegekben a vastagbél lokalizációval mutatott összefüggést.
5. Az *IL23R* 381Q allél hordozása a Crohn-betegség gyulladós formájával mutatott összefüggést vizsgálatainkban.
6. Hosszútávú klinikai követéses vizsgálatban beszámoltunk arról, hogy a betegség kezdeti klinikai jellemzői (kiterjedés-viselkedés), a gyógyszeres kezelési stratégia és egyes környezeti faktorok (pl. dohányzás) független módon befolyásolják a hosszútávú sebészeti rizikót Crohn-betegségben és colitis ulcerosában, illetve a betegség viselkedésének a megváltozását Crohn-betegségben.
7. Munkánkban elsőként igazoltuk, hogy az azathioprin alapú korán megkezdett, agresszív gyógyszeres kezelés független faktorként befolyásolja a reszekciós műtét kockázatát Crohn-betegségben, és legalábbis a sebészeti rizikó szempontjából képes volt kivédeni a dohányzás kedvezőtlen hatását.
8. Korábbi adatokkal összehangban, a magyar betegekben is az ileális és perianális érintettség esetén volt gyakoribb a szövődményes betegségforma kialakulása, és a fentiek mellett a stenotizáló/penetráló betegségforma járt együtt nagyobb reszekciós műtéti kockázattal.
9. Colitis ulcerosában multivariancia analízisben, a dohányzás és a betegség kiterjedése független prediktív tényezőnek bizonyult a colectomia rizikó szempontjából.

9. Összefoglalás

Az IBD multifaktoriális betegség, mely során a genetikailag fogékony egyénben, valamilyen enterális antigén a bélrendszer nyálkahártyájában a normálistól eltérő immunválaszt kelt, ami önfenntartó gyulladással reagál, szöveti károsodáshoz vezet. Vizsgálataink célja az IBD kórlefordulását befolyásoló genetikai, környezeti és klinikai faktorok tanulmányozása volt magyar betegekben. Vizsgáltuk egyes molekuláris genetikai tényezőket, illetve a dohányzás komplex kapcsolatát a gyulladással, a bélbetegség kialakulási kockázatával, a klinikai fenotípussal, a gyógyszeres terápia kimenetelével és a reszekciós műtéti beavatkozások szükségességével. Vizsgálataink során kapcsolatot mutattunk ki az *ATG16L1*, illetve az *IL23R* gének polimorfizmusai és a Crohn-betegség között, míg az *NFKB1 -94ins/delATTG* és az *NFKBIA 3'UTR* polimorfizmusok esetén nem volt igazolható kapcsolat IBD-vel. Nem találtunk összefüggést a vizsgált gének variánsai és a gyógyszeres (szteroid-AZA-IFX) kezelésre adott válasz, illetve a bélreszekcióval járó sebészeti kezelés szükségessége között sem. Az *NFKBIA 3'UTR* GG genotípus jelenléte a pancolitis kialakulásának magasabb kockázatával társult, míg az *ATG16L1* gén a vastagbél lokalizációval, az *IL23R 381Q* allél hordozása pedig a CB gyulladással mutatott összefüggést. Klinikai követéses vizsgálatainkban a sebészeti rizikó szempontjából független kockázati tényezőnek találtuk a diagnózis időpontjában fennálló klinikai fenotípust (kiterjedésviselkedés), a gyógyszeres kezelési stratégiát, a dohányzást, illetve CB-ben a betegség viselkedésének progresszióját. A fenti összefüggéseket a kezelési stratégiával együtt komplex módon előttünk még nem vizsgálták. Elsőként igazoltuk, hogy az AZA alapú korán megkezdett, agresszív, gyógyszeres kezelés független tényezőként befolyásolja a reszekciós műtéti igényt, és CB-ben képes kivédeni a dohányzás, a sebészeti beavatkozások szükségességére gyakorolt kedvezőtlen hatását. Ez a tendencia nőkben erősebben érvényesült. Korábbi adatokkal összhangban az ileális és perianális érintettség magyar betegekben is a szövődményes betegségforma nagyobb kockázatával jár. CU-ban multivariancia analízisben a dohányzás és a betegség kiterjedése független prediktív tényezőnek bizonyult a colectomia rizikó szempontjából. Fenti tényezők komplex vizsgálata segíthet a gyakorló klinikusok számára a gyulladással járó bélbetegségek követése során a várható relapszusok, illetve a prognózis előrejelzésében.

10. Summary

IBD is a multifactorial disease. In a genetically susceptible individual, due to intraluminal factors the mucosal immune system develops an exaggerated immune response, which leads to the release of proinflammatory molecules and tissue damage. Our aim was to investigate the contribution of genetic, environmental and clinical factors to the development and disease course of IBD in Hungarian patients. We studied the relationship between specific genetic factors, smoking and the risk of developing IBD, disease phenotype at diagnosis, efficacy of drug therapy and risk of bowel resection. We confirmed that *ATG16L1*, and *IL23R* are susceptibility loci for Crohn's disease (CD) in Hungarian patients, in contrast we did not find any association with *NFKB1-94ins/delATTG* and *NFKB1A 3'UTR* polymorphisms and IBD susceptibility. Variant alleles did not predict response to medical therapy (steroid-azathioprine-infliximab), or need for surgery. The *NFKB1A 3'UTR* GG genotype was associated with higher risk of extensive disease in ulcerative colitis, while in CD *ATG16L1* gene was associated with colonic disease, and *IL23R 381Q* allele was associated with inflammatory behavior. In our clinical studies we found, that disease phenotype at diagnosis (location/behavior), response to medical therapy, smoking and change in disease behavior are independently associated with the risk of bowel resection in a novel complex analysis including treatment strategies. Our data suggest that early azathioprine therapy reduces the risk for the first operation in CD and can prevent the negative effect of smoking on the risk of bowel resection (the effect tended to be more prominent in women). In accordance with previous publications perianal and ileal disease were associated with more severe disease course. In ulcerative colitis, disease extent and smoking were found to be independent predictors of colectomy in a multivariate analysis. In the future, the complex analysis of genetic, environmental and clinical factors assist clinicians in everyday practice to predict relapses and to establish a more reliable prognosis.

11. Irodalom

11.1 Felhasznált irodalom

- 1) Lakatos PL, Fischer S, Lakatos L, Gal I, Papp J. (2006) Current concept on the pathogenesis of inflammatory bowel disease - crosstalk between genetic and microbial factors, pathogenic bacteria and altered bacterial sensing or changes in mucosal integrity take „toll” ? *World J Gastroenterol*, 12: 1829-41
- 2) Lakatos PL. (2006) Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol*, 12: 6102-8
- 3) Stonnington CM, Phillips SF, Melton LJ 3rd, Zinsmeister AR. (1987) Chronic ulcerative colitis: incidence and prevalence in a community. *Gut*, 28: 402-409.
- 4) Sedlack RE, Nobrega FT, Kurland LT, Sauer WG. (1972) Inflammatory colon disease in Rochester, Minnesota 1935-1964. *Gastroenterology*, 62:935-941.
- 5) Loftus EV Jr. (2004) Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influence. *Gastroenterology*, 127:1504-1517.
- 6) Loftus CG, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ 3rd, Sandborn WJ. (2007) Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis*, 13:254-261
- 7) Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, and the EC-IBD Study Group. (1996) Incidence of inflammatory disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). *Gut*, 39:690-697.
- 8) Burisch J, Cukovic-Cavka S, Kaimakliotis I, Shonová O, Andersen V, Dahlerup JF, Elkjaer M, Langholz E, Pedersen N, Salupere R, Kolho KL, Manninen P, Lakatos PL, Shuhaibar M, Odes S, Martinato M, Mihu I, Magro F, Belousova E, Fernandez A, Almer S, Halfvarson J, Hart A, Munkholm P. (2011) Construction and validation of a web-based epidemiological database for inflammatory bowel diseases in Europe: An Epicom study. *JCC*, 5(4):342-349

- 9) Wierska-Drapalo A, Jaroszewicz J, Flisiak R, Propokowicz D. (2005) Epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in North-Eastern Poland. *World J Gastroenterol*, 11:2630-2633.
- 10) Gheorghe C, Pascu O, Gheorghe L, Iacob R, Dumitru E, Tantau M, Vadan R, Goldis A, Balan G, Iacob S, Dobru D, Saftoiu A. (2004) Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 16:153-159.
- 11) Sincic BM, Vucelic B, Persic M, Brncic N, Erzen DJ, Radakovic B, Micovic V, Stimac D. (2006) Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-Goranska county, Croatia, 2000-2004. *Scand J Gastroenterol*, 41:437-444.
- 12) Salkic NN, Pavlovic-Calic N, Gegic A, Jovanovic P, Gasic M. (2010) Ulcerative colitis in the Tuzla region of Bosnia and Herzegovina between 1995 and 2006: epidemiological and clinical characteristics. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 22:346-353.
- 13) Lakatos L, Kiss LS, David Gy, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Lakatos PL. (2011) Incidence, Disease Phenotype at Diagnosis, and Early Disease Course in Inflammatory Bowel Diseases in Western Hungary, 2002–2006. *Inflamm Bowel Dis*, 17:2558–2565.
- 14) Binder A, Both H, Hansen PK, Kreiner S, Torp-Pedersen K. (1982) Incidence and prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-1970. *Gastroenterology*, 83:563-568.
- 15) Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjaer M, Bak Andersen I, Wewer V, Nørregaard P, Moesgaard F, Bendtsen F, Munkholm P. (2006) Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and county, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol*, 101:1274-1282.
- 16) Linares de la Cal JA, Canton C, Hermida C, Pérez-Miranda M, Maté-Jiménez J. (1999) Estimated incidence of inflammatory bowel disease in Argentina and Panama (1987-1993). *Rev Esp Enferm Dig*, 91:277-286.
- 17) Gearry RB, Richardson A, Frampton CM, Collett JA, Burt MJ, Chapman BA, Barclay ML. (2006) High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. *Inflamm Bowel Dis*, 12:936-943.

- 18) Sood A, Midha V, Sood N, Bhathia AS, Avasthi G. (2003) Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Punjab, North India. *Gut*, 52:1587-1590.
- 19) Lee YM, Fock KMK, See SJ, Ng TM, Khor C, Teo EK. (2000) Racial differences in the prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Singapore. *J Gastroenterol Hepatol*, 15:622-625.
- 20) Wright JP, Froggatt J, O'Keefe EA, Ackerman S, Watermeyer S, Louw J, Adams G, Girdwood AH, Burns DG, Marks IN. (1986) The epidemiology of inflammatory bowel disease in Cape Town 1980-1984. *S Afr Med J*, 70:10-15.
- 21) Ahuja V, Tandon RK. (2010) Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area: a comparison with developed countries and regional differences. *J Dig Dis*, 11:134-147.
- 22) Molinié F, Gower-Rousseau C, Yzet T, Merle V, Grandbastien B, Marti R, Lerebours E, Dupas JL, Colombel JF, Salomez JL, Cortot A. (2004) Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France. *Gut*, 53:843-848.
- 23) Kyle J. (1992) Crohn's disease in the Northeastern and Northern Isles of Scotland: an epidemiological review. *Gastroenterology*, 103:392-399.
- 24) del Val JH. (2011) Old-age inflammatory bowel disease onset: a different problem? *World J Gastroenterol*, 17(22):2734-9.
- 25) Abramson O, Durant M, Mow W, Finley A, Kodali P, Wong A, Tavares V, McCroskey E, Liu L, Lewis JD, Allison JE, Flowers N, Hutfless S, Velayos FS, Perry GS, Cannon R, Herrinton LJ. (2010) Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. *Pediatr*, 157:233-239.
- 26) Hildebrand H, Finkel Y, Grahnquist L, Lindholm J, Ekborn A, Askling J. (2003) Changing pattern of paediatric inflammatory bowel disease in Northern Stockholm 1990-2001. *Gut*, 52:1432-1434.
- 27) Braegger CP, Ballabeni P, Rogler D, Vavricka SR, Friedt M, Pittet V, Swiss IBD Cohort Study Group. (2011) Epidemiology of inflammatory bowel disease: is there a shift towards onset at a younger age? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 53(2):141-4.

- 28) Basu D, Lopez I, Kulkarni A, Sellin JH. (2005) Impact of race and ethnicity on inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 100:2254-2261.
- 29) Carr I, Mayberry JF. (1999) The effects of migration on ulcerative colitis: a three-year prospective study among Europeans and first- and second-generation South Asians in Leicester (1991-1994). *Am J Gastroenterol*, 94:2918-2922.
- 30) Nguyen GC, LaVeist TA, Harris ML, Wang MH, Datta LW, Brant SR. (2010) Racial disparities in utilization of specialist care and medications in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 105 (10):2202-8.
- 31) Bernstein CN, Kraut A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N, Walld R. (2001) The relationship between inflammatory bowel disease and socioeconomic variables. *Am J Gastroenterol*, 96:2117-2125.
- 32) Man SM, Kaakoush NO, Mitchell HM. (2011) The role of bacteria and pattern-recognition receptors in Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 8(3):152-68.
- 33) Marteau P, Seksik P, Shanahan F. (2003) Manipulation of the bacterial flora in inflammatory bowel disease. *Best Res Clin Gastroenterol* 17:47-61.
- 34) Martin HM, Campbell BJ, Hart CA, Rhodes JM. (2004) Enhanced *Escherichia coli* adherence and invasion in Crohn's disease and colon cancer. *Gastroenterology*, 127:685-693.
- 35) Martinez-Medina M, Aldeguer X, Gonzalez-Huix F, Acero D, Garcia-Gill LJ. (2006) Abnormal microbiota composition in the ileocolonic mucosa of Crohn's disease patients as revealed by polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis. *Inflamm Bowel Dis*, 12:1136-45.
- 36) Sepehri S, Kotlowski R, Bernstein CN. (2009) Phylogenetic analysis of inflammatory bowel disease associated *Escherichia coli* and the FimH virulence determinant. *Inflamm Bowel Dis*, 15:1737-1745.
- 37) Vejborg RM, Hancock V, Petersen AM. (2011) Comparative genomics of *Escherichia coli* isolated from patients with inflammatory bowel disease. *BMC Genomics*, 12:316.
- 38) Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Loftus EV Jr, Poland GA, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. (2000) Early measles virus infection is

- associated with the development of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 95:1480-1485.
- 39) Wakefield AJ, Ekobom A, Dhillon AP, Pittilo RM, Ponder RE. (1995) Crohn's disease: pathogenesis and persistent virus infection. *Gastroenterology*, 108:911-916.
 - 40) Bernstein CN, Rawsthorne P, Blanchard JF. (2007) Population-based case-control study of measles, mumps, and rubella and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 13(6):759-62.
 - 41) Hugot JP, Alberti C, Berrebi D, Bingen E, Cézard JP. (2003) Crohn's disease: the cold chain hypothesis. *Lancet*, 362:2012-2015.
 - 42) Sartor RB. (1995) Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 25:475-507.
 - 43) Eberl G, Lochner M. (2009) The development of intestinal lymphoid tissues at the interface of self and microbiota. *Mucosal Immunology*, 2:478-485.
 - 44) Swidsinski A, Loening-Baucke V, Vaneechoutte M, Doerffel Y. (2008) Active Crohn's disease and ulcerative colitis can be specifically diagnosed and monitored based on the biostructure of the fecal flora. *Inflamm Bowel Dis*, 14:147-161.
 - 45) D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, Baert F, Penninckx F, Rutgaerts P. (1998) Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology*, 114:262-267.
 - 46) Molodecky NA, Kaplan GG. (2010) Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*, 6(5):339-346
 - 47) Gibson PR, Shepherd SJ. (2005) Personal view: food for thought – western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. The FODMAP hypothesis. *Aliment Pharmacol Ther*, 21:1399-1409.
 - 48) Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, Phillips E, Gregory W, Barton JR, Welfare MR. (2004) Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut*, 53:1479-1484.
 - 49) Harries AD, Baird A, Rhodes J. (1982) Non smoking a feature of ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 284:706

- 50) Somerville KW, Logan RF, Edmond M, Langman MJ. (1984) Smoking and Crohn's disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 289:954-956
- 51) Cosnes J, Nion-Larmurier I, Afchain P, Beaugerie I, Gedndre JP. (2004) Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2:41-48
- 52) Srivasta ED, Newcombe RG, Rhodes J, Avramidis P, Mayberry JF. (1993) Smoking and ulcerative colitis: a community study. *Int J Colorectal Dis*, 8: 71-74
- 53) Mahid SS, Minor Ks, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. (2006) Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*, 81:1462-1471
- 54) Calkins BM. (1989) A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*, 34:1841-1854.
- 55) Motley RJ, Rodes J, Ford GA, Wilkinson SP Chesner IM, Asquith P, Hellier MD, Mayberry JF. (1987) Time relationship between cessation of smoking and onset of ulcerative colitis. *Digestion*, 37: 125-127
- 56) Boyko EJ, Koepsell TD, Perera DR, Inui TS. (1987) Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers. *N Engl J Med*, 316: 707-710.
- 57) Penny WJ, Penny E Mayberry JF, Rhodes J. (1985) Prevalence of inflammatory bowel disease amongst Mormons in Britain and Ireland. *Soc Sci Med*, 21:287-90
- 58) Tysk C Jarnerot G. (1992) Has smoking changed the epidemiology of ulcerative colitis? *Scand J Gastroenterol*, 27:508-12
- 59) Mahid SS, Minor KS, Stromberg AJ, Galandiuk S. (2007) Active and passive smoking in childhood is related to the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 13: 431-438
- 60) Lashner BA, Shaheen NJ, Hanauer SB, Kirschner BS. (1993) Passive smoking is associated with an increased risk of developing inflammatory bowel disease in children. *Am J Gastroenterol*, 88:356-359
- 61) Meucci G, BortoliA, Riccioli FA, Girelli CM, Radaelli F, RivoltaR, Tittarella M. (1999) Frequency and clinical evolution of indeterminate colitis: a retrospective multicentre study in northern Italy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 11:909-913

- 62) Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. (2006) A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol*, 101:993-1002.
- 63) Lakatos L, Mester G, Erdélyi Z, Balogh M, Szipocs I, Kamarás B, Lakatos PL. (2004) Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977-2001. *World J Gastroenterol*, 10:404-409.
- 64) Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. (1990) Inflammatory bowel disease and tobacco smoke- a case control study. *Gut*, 31:1377-1381.
- 65) Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EA. (2002) Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. *Inflamm Bowel Dis*, 8:277-286.
- 66) Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. (2001) Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 344:808-814.
- 67) Frisch M, Pedersen BV, Andersson RE. (2009) Appendicitis, mesenteric lymphadenitis, and subsequent risk of ulcerative colitis: cohort studies in Sweden and Denmark. *Br Med J*, 338:b716.
- 68) López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Pérez-Fernández MT, Fernandez-Font JM, Boixeda de Miquel D, Fernandez-Rodriguez CM. (2010) Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: A Spanish case-control study. *Scand J Gastroenterol*, 45:1464-1471.
- 69) Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. (2003) Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 124:40-46.
- 70) Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Andreoli A, Luzi C, Arcà M, Berto E, Milite G, Marcheggiano A. (2000) Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study in patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol*, 95:1213-1220.
- 71) Bitton A, Sewitch MJ, Peppercorn MA, deB Edwardes MD, Shah S, Ramsil B, Locke SE. (2003) Psychosocial determinants of relapse in ulcerative colitis: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol*, 98:2203-8.

- 72) Mardini HE, Kip KE, Wilson JW. (2004) Crohn's disease: a two-year prospective study of the association between psychological distress and disease activity. *Dig Dis Sci*, 49:492–7.
- 73) Mawdsley JE, Rampton DS. (2005) Psychological stress in ibd: new insights into pathogenic and therapeutic implications *Gut*, 54:1481–1491.
- 74) Felder JB, Korelitz BI. (2000) Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol*, 95:1949-1954.
- 75) Feagins LA, Cryer BL. (2010) Do non-steroidal anti-inflammatory drugs cause exacerbations of inflammatory bowel disease? *Dig Dis Sci*, 55:226-232.
- 76) Chan SS, Luben R, Bergmann MM, Boeing H, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, Kaaks R, Kennedy H, Khaw KT, Riboli E, Hart AR. (2011) Aspirin in the aetiology of Crohn's disease and ulcerative colitis: a European prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*, 34(6):649-55.
- 77) Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis TP. (2008) The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 103:2394-2400.
- 78) Sonntag B, Stolze B, Heinecke A, Luegering A, Heidemann J, Lebedz P, Rijcken E, Kiesel L, Domschke W, Kucharzik T, Maaser C. (2007) Preterm birth but not mode of delivery is associated with an increased risk of developing inflammatory bowel disease later in life. *Inflamm Bowel Dis*, 13: 1385–1390.
- 79) Thompson MP, Montgomery SM, Wadsworth ME, Pounder RE, Wakefield AJ. (2000) Early determinants of inflammatory bowel disease: Use of two national longitudinal birth cohorts. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 12: 25-30.
- 80) Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. (2004) Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 80:1342–1352.
- 81) Amre DK, Lambrette P, Law L, Krupoves A, Chotard V, Costea F, Grimard G, Israel D, Mack D, Seidman EG. (2006) Investigating the hygiene hypothesis as a risk factor in pediatric onset Crohn's disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol*, 101:1005- 1011.

- 82) Visekruna A, Joeris T, Seidel D, Kroesen A, Loddenkemper C, Zeitz M, Kaufman SH, Schmidt-Ullrich R, Steinhof U. (2006) Proteasome-mediated degradation of IkappaBalpha and processing of p105 in Crohn disease and ulcerative colitis. *J Clin Invest*, 116 3195-3203.
- 83) Farmer MA, Sundberg JP, Bristol IJ, Churchill GA, Li R, Elson Co, Churchill GA, Li R, Elson Co, Leiter EH. (2001) A major quantitative trait locus on chromosome 3 controls colitis severity in IL-10-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci, USA* 98 13820-5.
- 84) Hampe J, Schreiber S, Shaw SH, Lau KF, Bridger S, Macpherson AJ, Cardon LR, Sakul H, Harris TJ, Buckler A, Hall J, Stokkers P, van Deventer SJ, Nürnberg P, Mirza MM, Lee JC, Lennard-Jones JE, Mathew CG, Curran ME. (1999) A genomewide analysis provides evidence for novel linkages in inflammatory bowel disease in a large European cohort. *Am J Hum Genet*, 64:808-16.
- 85) Cooney R, Jewell D. (2009) The genetic basis of inflammatory bowel disease. *Dig Dis*, 27:428-442.
- 86) Zhang H, Massey D, Tremelling M, Parkes M. (2008) Genetics of inflammatory bowel disease: clues to pathogenesis. *British Medical Bulletin*, 87:17-30.
- 87) Halfvarson J, Jess T, Bodin L, Jarnerot G, Munkholm P, Binder V, Tysk C. (2007) Longitudinal concordance for clinical characteristics in a Swedish-Danish twin population with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 13:1536-1544.
- 88) Lakatos PL, Szalay F, Tulassay Z, Kovacs A, Gasztonyi B, Papp J, Lakatos L; Hungarian IBD Study Group. (2005) Clinical presentation of Crohn's disease: Association between familial disease, smoking, disease phenotype, extraintestinal manifestations and need for surgery. *Hepatogastroenterology*, 52:817-22.
- 89) Russel MG. (2000) Changes in the incidence of inflammatory bowel disease what does it mean? *Eur J Intern Med*, 11, 191-6.
- 90) Cashman KD, Shanathan F. (2003) Is nutrition an etiological factor for inflammatory bowel disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 15, 607-13.
- 91) Kosztolányi Gy. (2005) A medicina lehetőségeinek bővülése biotechnológiai módszerek alkalmazásával. *LAM*, 15(10):745-749.

- 92) van Limbergen J, Wilson JC, Satsangi J. (2009) The genetics of Crohn's disease. *Annu Rev Genom Human Genet*, 10:89-116.
- 93) Trinh TT, Rioux JD. (2005) Understanding association and causality in the genetic studies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 29(6):2016-2110.
- 94) Satsangi J, Kennedy NA, Henderson P, Wilson DC, Nimmo ER. (2011) Exploring the hidden heritability of inflammatory bowel disease. *Gut*, 60:1747-48.
- 95) Lees CW, Barrett JC, Parkes M, Satsangi J. (2011) New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut*, 60:1739-1753
- 96) Roda G, Sartini A, Zambon E, Calafiore A, Marocchi M, Caponi A, Belluzzi A, Roda E. (2010) Intestinal epithelial cells in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*, 16:4264-71.
- 97) Abraham C, Cho JH. (2009) Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med*, 361(21):2066-2078.
- 98) Gibson PR. (1997) Ulcerative colitis: an epithelial disease? *Ball Clin Gastroenterol*, 11:17-33.
- 99) McGuckin MA, Eri R, Simms LA, Florin TH, Radford Smith G. (2009) Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*, 15(1):100-13.
- 100) Schirbel A, Fiocchi C. (2010) Inflammatory bowel disease: established and evolving considerations on its etiopathogenesis and therapy. *J Dig Dis*, 11:266-276.
- 101) Fiocchi C. (1998) Inflammatory bowel disease: Etiology and pathogenesis. *Gastroenterology*, 115:182-505.
- 102) Kobozev I, Karlsson F, Grisham MB. (2010) Gut-associated lymphoid tissue, T cell trafficking, and chronic intestinal inflammation. *Ann N Y Acad Sci*, 1207(Suppl 1):E86-93
- 103) Kamada N, Hisamatsu T, Okamoto S, Chinen H, Kobayashi T, Sato T, Sakuraba A, Kitazume MT, Sugita A, Koganei K, Akagawa KS, Hibi T. (2008) Unique CD14 intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn's disease via IL23/IFN-gamma axis. *J Clin Invest*, 118:2269-80.

- 104) Fantini MC, Monteleone G, MacDonald TT. (2007) New players in the cytokine orchestra of inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis*, 13:1419-23.
- 105) Strober W, Zhang F, Kitani A, Fuss I, Fichtner-Feidl S. (2010) Proinflammatory cytokines underlying the inflammation of Crohn's disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 26:310-7.
- 106) Brand S. (2009) Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut*, 58:1152-1167.
- 107) Casanova JL, Abel L. (2009) Revisiting Crohn's disease as a primary immunodeficiency of macrophages. *J Exp Med*, 206(9):1839-1843.
- 108) Glocker E, Grimbacher B. (2012) Inflammatory bowel disease: is it a primary immunodeficiency? *Cell Mol Life Sci* 69(1):41-8.
- 109) Lakatos L, Lakatos PL. (2007) A gyulladósos bélbetegségek gyógyszeres kezelése: Colitis ulcerosa. *Orv Hetil*, 148:1163-70
- 110) Lakatos L, Lakatos PL. (2007) A gyulladósos bélbetegségek gyógyszeres kezelése: Crohn-betegség. *Orv Hetil*, 148:1107-14
- 111) Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel JF, Sandborn WJ. (2011) Long-term Complications, Extraintestinal Manifestations, and Mortality in Adult Crohn's Disease in Population-Based Cohorts. *Inflamm Bowel Dis*, 17:471–478.
- 112) Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, Rogler G, Schoepfer AM. (2011) Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*, 106(1):110-9.
- 113) van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, Ochsenkühn T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinkas L, Mantzaris G, Travis S, Stange E. (2010) The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohn Colitis*, 4:7-27
- 114) Lennard-Jones, JE. (1989) Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*, 24(suppl 170),2-6.

- 115) Lakatos PL, Horvath HC, Zubek L, Pak G, Pak P, Fuszek P, Nagypal A, Papp J. (2010) Double-balloon endoscopy for small intestinal disease: a single-center experience in Hungary. *Med Sci Monit*, 16:MT22-27.
- 116) Brenner DJ, Hall EJ. (2007) Computed Tomography — An Increasing Source of Radiation Exposure. *N Engl J Med*, 357:2277-2284.
- 117) Molnár T, Papós M, Gyulai Cs Ambrus E, Kardos L, Nagy F, Palkó A, Pávics L, Lonovics J. (2001) Clinical value of Technetium-99m-HMPAO-labeled leukocyte scintigraphy and spiral computed tomography in active Crohn's disease. *Am J Gastroenterology*, 96:1517-1521.
- 118) Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Ambrus E, Kardos L, Nagy F, Palkó A, Pávics L, Lonovics J. (2008) European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohn Colitis*, 2:1-23.
- 119) Terjung B, Spengler U, Sauerbruch T, Worman HJ. (2000) "Atypical p-ANCA" in IBD and hepatobiliary disorders react with a 50-kilodalton nuclear envelope protein of neutrophils and myeloid cell lines. *Gastroenterology*, 119: 310-322.
- 120) Papp M, Norman GL, Altorjay I, Lakatos PL. (2007) Utility of serological markers in inflammatory bowel diseases: Gadget or magic? *World J Gastroenterol*, 13: 2028-36.
- 121) Terjung B, Bogsch F, Klein R, Söhne J, Reichel C, Wasmuth JC, Beuers U, Sauerbruch T, Spengler U. (2004) Diagnostic accuracy of atypical p-ANCA in autoimmune hepatitis using ROC- and multivariate regression analysis. *Eur J Med Res*, 9: 439-448.
- 122) Terjung B, Worman HJ. (2001) Anti-neutrophil antibodies in primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 15: 629-642.
- 123) Bossuyt X (2006): Serologic markers in inflammatory bowel disease. *Clin Chem*, 52: 171-181.
- 124) Peeters M, Joossens S, Vermeire S, Vlietinck R, Bossuyt X, Rutgeerts P. (2001) Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 96: 730-734.

- 125) Zholudev A, Zurakowski D, Young W, Leichtner A, Bousvaros A. (2004) Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. *Am J Gastroenterol*, 99:2235-41.
- 126) Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, Hodgson HJ, Chadwick VS, Petrie A, Pepys MB. (1982) Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest*, 12:351-359.
- 127) Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. (2005) Correlation of C-reactive protein (CRP) with clinical, radiographic, and endoscopic activity in inflammatory bowel disease (IBD). *Inflamm Bowel Dis*, 11:707-712.
- 128) Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummeler M, Vavricka SR, Bruegger LE, Seibold F. (2010) Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol*, 105:162-169.
- 129) Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, Moum B; IBSEN Study Group. (2008) C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut*, 57:1518-1523.
- 130) Price AB. (1978) Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease-„colitis indeterminate”. *J Clin Pathol*, 31:567-577.
- 131) Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. (2001) Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*, 49:777-782.
- 132) Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus Jr EV, Peña AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhart AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. (2005) Toward an integrated clinical, molecular, and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*, 19(Suppl): 5A-36A.

- 133) Truelove SS, Witts LJ. (1955) Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J*, 2:1041.
- 134) Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. (2005) Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 8;353(23):2462-76.
- 135) Rachmilewitz D. (1989) Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulfasalazine in the management of active ulcerative colitis: a randomized trial. *Br Med J*, 298:82-86.
- 136) Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. (1976) Development of the Crohn's disease activity index. *Gastroenterology*, 70:439-444.
- 137) Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts J. (2010) Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 8(4):357-63.
- 138) Dignas A, van Assche G, Lindsey JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). (2010) The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohn Colitis*, 4:28-62.
- 139) Travis SPL, Stange E, Lemann M, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). (2008) European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohn Colitis*, 2:24-62.
- 140) Lakatos PL. (2009) Use of new once-daily 5-aminosalicylic acid preparations in the treatment of ulcerative colitis: Is there anything new under the sun? *World J Gastroenterol*, 15:1799-804.
- 141) Ransford RAJ, Langman MJS. (2002) Sulfasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction: reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut*, 51:536-539.

- 142) Citrin OD, Park YH, Veerasuntharam G, Polachek H, Bologna M, Pastuszak A, Koren G. (1998) The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study *Gastroenterology*, 114:23-28.
- 143) Chatzinoff M, Guarino JM, Corson SL, Batzer FR, Friedman LS. (1988) Sulfasalazine-induced abnormal sperm penetration assay reversed on changing to 5-aminosalicylic acid enemas. *Dig Dis Sci*, 33(1):108-10.
- 144) Hanauer SB. (2006) Review article: high-dose aminosalicylates to induce and maintain remissions in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 24(Suppl.3):37-40.
- 145) Sutherland L, MacDonald JK. (2006) Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 19;(2):CD000543.
- 146) Hanauer SB, Schwartz J, Robinson M, Roufail W, Arora S, Cello J, Safdi M. (1993) Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial. Pentasa Study Group. *Am J Gastroenterol*, 88:1188-1197.
- 147) Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A., Archambault A, Yacyshyn B, Yeh C, Smith-Hall N. (2005) Delayed-release oral mesalamine at 4,8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND trial. *Am J Gastroenterol*, 100:2478-2485.
- 148) Kruis W, Bar-Meir S, Feher J, Archambault A, Yacyshyn B, Yeh C, Smith-Hall N. for the International Salofalk Pellets Study Group. (2003) The optimal dose of 5-aminosalicylic-acid in active ulcerative colitis: a dose-finding study with newly developed mesalamine. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 1:36-43.
- 149) Hanauer SB, Strömberg U. (2004) Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2:379-388.
- 150) Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. (2008) Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 16;(2):D006792
- 151) Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. (1994) Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*, 35:360-362.
- 152) Hanauer SB, Sandborn WJ. (2001) Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*, 96:635-643.

- 153) Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM. (2008) Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 16;(3):CD000296.
- 154) Miheller P, Lakatos PL. (2010) Thiopurines in Crohn's disease, is there something new? *Expert Opin Drug Metabol Toxicol*, 6:1505-14.
- 155) D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, De Vos M, van Deventer S, Stitt L, Donner A, Vermeire S, Van de Mierop FJ, Coche JC, vander Woude J, Ochsenkühn T, van Bodegraven AA, Van Hooitegem PP, Lambrecht GL, Mana F, Rutgeerts P, Feagan BG, Hommes D. Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holl and Gut Club. (2008) Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*, 371:660-667.
- 156) D'Haens GR, Vermeire S, Van Assche G, Noman M, Aerden I, Van Olmen G, Rutgeerts P. (2008) Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial. *Gastroenterology*, 135:1123-1129.
- 157) Korelitz BI, Adler DJ, Mendelsohn RA, Sacknoff AL. (1993) Long-term experience with 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 88: 1198-1205.
- 158) Markowitz J, Grancher K, Kohn S, Lesser M, Daum F. (2000) A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisolone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*, 119: 895-902.
- 159) Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. (2002) The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut*, 50:485-489.
- 160) Treton X, Bouhnik Y, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, Cosnes J, Lemann M; Groupe D'Etude Thérapeutique Des Affections Inflammatoires Du Tube Digestif (GETAID). (2009) Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 7:80-85.
- 161) Sandborn WJ, Tremaine WJ, Wolf DC, Targan SR, Sninsky CA, Sutherland LR, Hanauer SB, McDonald JW, Feagan BG, Fedorak RN, Isaacs KL, Pike MG, Mays DC, Lipsky JJ, Gordon S, Kleoudis CS, Murdock RH Jr. (1999) Lack of

- effect of intravenous administration on time to respond to azathioprine for steroid-treated Crohn's disease. *Gastroenterology*, 117:527-535.
- 162) Hawwa AF, Millership JS, Collier PS, Vandebroek K, McCarthy A, Dempsey S, Cairns C, Collins J, Rodgers C, McElnay JC. (2008) Pharmacogenomic studies of the anticancer and immunosuppressive thiopurines mercaptopurine and azathioprine. *Br J Clin Pharmacol*, 66(4):517-528.
- 163) Krynetski EY, Evans WE. (2000) Genetic polymorphism of thiopurine S-methyltransferase molecular mechanisms and clinical importance. *Pharmacology*, 61:136-46.
- 164) Kader HA, Wenner WJ Jr, Telega GW, Maller ES, Baldassano RN. (2000) Normal thiopurine methyltransferase level do not eliminate 6-mercaptopurine or azathioprine toxicity in children with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*, 30:409-13.
- 165) Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Gillies R, Hopkins M. (1995) Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*, 332: 292-297.
- 166) Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Koval J, Wong CJ, Hopkins M, Hanauer SB. (2000) A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. *N Engl J Med*, 342:1627-1632.
- 167) Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, Michelassi F, Hanauer S. (1994) Cyclosporine in severe ulcerative colitis, refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*, 330:1841-1845.
- 168) Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, Arts J, D'Hoore A, Penninckx F, Rutgeerts P. (2003) Randomized, double blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 125: 1025-1031.
- 169) Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. (2005) Cyclosporin A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochran Database Syst Rev*, 25;(1):CD004277.

- 170) Egan LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. (1998) Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulising Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am J Gastroenterol*, 93:442-448.
- 171) Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. (1997) A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor α for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 337:1029-1035.
- 172) Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ. (2004) Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*, 350:876-885.
- 173) Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P; ACCENT I Study Group. (2002) Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 359:1541-1549.
- 174) Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, Ternant D, Watier H, Paintaud G, Rutgeerts P. (2008) Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology*, 134:1861-1868.
- 175) Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Hanauer SB, Sandborn WJ. (2009) Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut*, 58:492-500.
- 176) Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. (2005) Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 353:2462-2476.
- 177) Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, Liu G, Travers S, Heuschkel R, Markowitz J, Cohen S, Winter H, Veereman-Wauters G, Ferry G, Baldassano R; REACH Study Group. (2007) Induction and

- maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*, 132:863-873.
- 178) Lichtenstein GR, Olson A, Travers S, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Hanauer SB, Sandborn WJ. (2006) Factors associated with the development of intestinal strictures or obstructions in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 101:1030-8.
- 179) Miheller P, Lakatos PL, Horváth G, Molnár T, Szamosi T, Czeglédi Z, Salamon A, Czimmer J, Rumi G, Palatka K, Papp M, Jakab Z, Szabó A, Gelley A, Lakatos L, Barta Z, Balázs C, Rácz I, Zeher M, Döbrönte Z, Altorjay I, Hunyady B, Simon L, Papp J, Banai J, Nagy F, Lonovics J, Ujszászy L, Muzes G, Herszényi L, Tulassay Z. (2009) Efficacy and safety of infliximab induction therapy in Crohn's Disease in Central Europe-a Hungarian nationwide observational study. *BMC Gastroenterol*, 9:66.
- 180) Veres G, Szabó D, Várkonyi A, Tari B, Polgár M, Kovács J, Horváth A, Tomsits E, Tokodi I, Bodánszky H, Dezsöfi A, Szakos E, Vass N, Ruzinkó V, Kovács M, Müller KE, Arató A. (2010) Crohn-beteg gyermekek infliximabkezelésének kezdeti tapasztalatai hazánkban. *Orv Hetil*, 151:179-183.
- 181) Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, Panaccione R, Wolf D, Pollack P. (2006) Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC I trial. *Gastroenterology*, 130:323-333.
- 182) Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, Panaccione R, Wolf D, Kent JD, Bittle B, Li J, Pollack PF. (2007) Adalimumab for Maintenance Treatment of Crohn's Disease: Results of the CLASSIC II Trial. *Gut*, 56:1232-1239.
- 183) Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. (2007) Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*, 132:52-65.
- 184) Loftus EV Jr, Johnson SJ, Wang ST, Wu E, Mulani PM, Chao J. (2011) Risk-benefit analysis of adalimumab versus traditional non-biologic therapies for patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 17:127-140.

- 185) Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML, Sandborn WJ. (2006) Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 4:621-630
- 186) Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, Colombel JF, Egan LJ. (2008) Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 134: 929-936.
- 187) Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P; SONIC Study Group. (2010) Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 15;362:1383-1395.
- 188) Schreiber S, Colombel JF, Bloomfield R, Nikol Schölmerich J, Panés J, Sandborn WJ. (2010) Increased response and remission rates in short-duration Crohn's disease with subcutaneous certolizumab pegol: an analysis of PRECISE 2 randomized maintenance trial data. *Am J Gastroenterol*, 105:1574-1582.
- 189) Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, Porter D, Blonski WC, Wasik M, Sampat S, Mendizabal M, Lin MV, Lichtenstein GR. (2011) A Systematic Review of Factors That Contribute to Hepatosplenic T-Cell Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 9:36-41.
- 190) Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, Lashner BA, Panaccione R, Present DH, Spehlmann ME, Rutgeerts PJ, Tulassay Z, Volfova M, Wolf DC, Hernandez C, Bornstein J, Sandborn WJ; International Efficacy of Natalizumab in Crohn's Disease Response and Remission (ENCORE) Trial Group. (2007) Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology*, 132:1672-1683.
- 191) Mahadevan U, WJ Sandborn. (2003) Diagnosis and management of pouchitis. *Gastroenterology*, 124:1636-1650.
- 192) Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, Poggioli G, Miglioli M, Campieri M. (2000) Oral bacteriotherapy as

- maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*, 119:305-309.
- 193) Summers RW, Elliott DE, Urban JF, Thompson RA, Weinstock JV. (2003) *Trichuris suis* seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 98:2034-2041.
- 194) Yamamoto-Furusho JK. (2007) Innovative therapeutics for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 13:1893-1896
- 195) Lakatos L, Lakatos PL. (2010) A Crohn-betegség posztoperatív kiújulása és a megelőzés lehetőségei. *Orv Hetil*, 151: 870-877
- 196) Rutgeerts P. (2003) Strategies in the prevention of post-operative recurrence in Crohn's disease. *Best Pract Reas Clin Gastroenterol*, 17:63-73.
- 197) Kappelman MD, Palmer L, Boyle BM, Rubin DT. (2010) Quality of Care in Inflammatory Bowel Disease: A Review and Discussion. *Inflamm Bowel Dis*, 16:125-133
- 198) Cottone M, Rosseli M, Orlando A, Oliva I, Puleo A, Cappello M Traina M, Tonelli F, Pagliaro L. (1994) Smoking habits and recurrences of Crohn's disease *Gastroenterology*, 106:643-8
- 199) Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Cointrec Y, Gendre JP. (1996) Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 110:424-31
- 200) Aldhous MC, Drummond HE, Anderson E, Smith LA, Amott ID, Satsangi J. (2007) Does cigarette smoking influence the phenotype of Crohn's disease? Analysis used the Montreal classification. *Am J Gastroenterol*, 102:577-88
- 201) Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. (2001) Smoking cessation and the course of Crohn's disease an intervention study. *Gastroenterology*, 120: 1093-1099
- 202) Reese GE, Nanidis T, Borysiewicz C, Yamamoto T, Orchard T, Tekkis PP. (2008) The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies *Int J Colorectal Dis*, 23:1213-21
- 203) Karban AS, Okazaki T, Panhuysen CI Gallegos T, Potter JJ, Bailey-Wilson JE, Silverberg MS, Duerr RH, Cho JH, Gregersen PK, Wu Y, Achkar JP, Dassopoulos T, Mezey E, Bayless TM, Novet FJ, Brant SR. (2004) Functional

- annotation of a novel NFKBI promoter polymorphism that increases risk for ulcerative colitis. *Hum Mol Genet*, 13:35-45
- 204) Klein W, Tromm A, Folwaczny C, Hagedorn M, Duerig N, Epplen JT, Schmiegel GH, Griga T. (2004) A polymorphism of the NFKBIA gene is associated with Crohn's disease patients lacking a predisposing allele of the CARD15 gene. *Int J Colorectal Dis*, 19:153-6.
- 205) Rozen S, Skaletsky HJ. Primer 3 on the WWW for general users and for biologist programmers. In: Krawetz S, Misener S (szerk.), *Bioinformatics methods and protocols: Methods in molecular biology* Humana Press, Totowa, NJ, 2000: 365-86
- 206) Szilvási A, Andrikovics H, Kalmár I, Bors A, Tordai A. (2005) Assymetric PCR increases efficiency of melting peak analysis on the LightCycler. *Clin Biochem*, 38:727-30.
- 207) Weissenbach J, Gyapay G, Dib C, Vignal A, Morissette J, Millasseau P, Vaysseix G, Lathrop M. (1992) A second generation linkage map of the humane genom. *Nature*, 359:794-801.
- 208) Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugerie L, Naom I, Dupas JL, Van Gossum A, Orholm M, Bonaiti-Pellie C, Weissenbach J, Mathew CG, Lennard-Jones JE, Cortot A, Colombel JF, Thomas G. (1996) Mapping for susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature*, 379:821-823.
- 209) Ahmad T, Tamboli CP, Jewell D, Colombel JF. (2004) Clinical Relevance of Advances in Genetics and Pharmacogenetics of IBD. *Gastroenterology*, 126: 1533-1549.
- 210) The Wellcome Trust Case Control Consortium. (2007) Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*, 447:661-678.
- 211) Franke A, McGovern DP, Barrett JC, Wang K, Radford-Smith GL, Ahmad T, Lees CW, Balschun T, Lee J, Roberts R, Anderson CA, Bis JC, Bumpstead S, Ellinghaus D, Festen EM, Georges M, Green T, Haritunians T, Jostins L, Latiano A, Mathew CG, Montgomery GW, Prescott NJ, Raychaudhuri S, Rotter JI, Schumm P, Sharma Y, Simms LA, Taylor KD, Whiteman D, Wijmenga C,

- Baldassano RN, Barclay M, Bayless TM, Brand S, Büning C, Cohen A, Colombel JF, Cottone M, Stronati L, Denson T, De Vos M, D'Inca R, Dubinsky M, Edwards C, Florin T, Franchimont D, Garry R, Glas J, Van Gossum A, Guthery SL, Halfvarson J, Verspaget HW, Hugot JP, Karban A, Laukens D, Lawrance I, Lemann M, Levine A, Libioulle C, Louis E, Mowat C, Newman W, Panés J, Phillips A, Proctor DD, Regueiro M, Russell R, Rutgeerts P, Sanderson J, Sans M, Seibold F, Steinhart AH, Stokkers PC, Torkvist L, Kullak-Ublick G, Wilson D, Walters T, Targan SR, Brant SR, Rioux JD, D'Amato M, Weersma RK, Kugathasan S, Griffiths AM, Mansfield JC, Vermeire S, Duerr RH, Silverberg MS, Satsangi J, Schreiber S, Cho JH, Annese V, Hakonarson H, Daly MJ, Parkes M. (2010) Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet.* 42(12):1118-25.
- 212) Anderson CA, Boucher G, Lees CW, Franke A, D'Amato M, Taylor KD, Lee JC, Goyette P, Imielinski M, Latiano A, Lagacé C, Scott R, Amininejad L, Bumpstead S, Baidoo L, Baldassano RN, Barclay M, Bayless TM, Brand S, Büning C, Colombel JF, Denson LA, De Vos M, Dubinsky M, Edwards C, Ellinghaus D, Fehrmann RS, Floyd JA, Florin T, Franchimont D, Franke L, Georges M, Glas J, Glazer NL, Guthery SL, Haritunians T, Hayward NK, Hugot JP, Jobin G, Laukens D, Lawrance I, Lémann M, Levine A, Libioulle C, Louis E, McGovern DP, Milla M, Montgomery GW, Morley KI, Mowat C, Ng A, Newman W, Ophoff RA, Papi L, Palmieri O, Peyrin-Biroulet L, Panés J, Phillips A, Prescott NJ, Proctor DD, Roberts R, Russell R, Rutgeerts P, Sanderson J, Sans M, Schumm P, Seibold F, Sharma Y, Simms LA, Seielstad M, Steinhart AH, Targan SR, van den Berg LH, Vatn M, Verspaget H, Walters T, Wijmenga C, Wilson DC, Westra HJ, Xavier RJ, Zhao ZZ, Ponsioen CY, Andersen V, Torkvist L, Gazouli M, Anagnou NP, Karlsen TH, Kupcinskis L, Sventoraityte J, Mansfield JC, Kugathasan S, Silverberg MS, Halfvarson J, Rotter JI, Mathew CG, Griffiths AM, Garry R, Ahmad T, Brant SR, Chamailard M, Satsangi J, Cho JH, Schreiber S, Daly MJ, Barrett JC, Parkes M, Annese V, Hakonarson H, Radford-Smith G, Duerr RH, Vermeire S, Weersma RK, Rioux JD. (2011) Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis

- risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet*, 43(3):246-52.
- 213) Ng SC, Tsoi KKF, Kamm MA, Xia B, Wu J, Chan FKL, Sung JJY. (2012) Genetics of inflammatory bowel disease in Asia: systemic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*, 18(6): 1164–1176.
- 214) Gilmore TD. (2006) Introduction to NF- κ B: players, pathways, perspectives. *Oncogene*, 25:6680-6684.
- 215) Wullaert A. (2010) Role of NF- κ B activation in intestinal immune homeostasis. *Int J Med. Microbiol*, 300:49-56.
- 216) Borm ME, van Bodgraven AA, Mulder CJ, Kraal G, Bouma G. (2005) A NFKBI promoter polymorphism is involved in susceptibility to ulcerative colitis *Int J Immunogenet*, 32:401-5
- 217) Lewander A Butchi AK Gao J, He LJ Lindblom AArbman G Carstensen J, ZhangZY, Sun XF; Swedish Low-Risk Colorectal Cancer Study Group. Swedish low-risk colorectal cancer study group. (2007) Polymorphism in the promoter region of the NFKBI gene increases the risk of sporadic colorectal cancer in Swedish but not in Chinese population *Scand J Gastroenterol*, 42:1332-8.
- 218) Duerr RH, Barmada MM, Zhang L, Pfützer R, Weeks DE. (2000) High density genome scan in Crohn disease shows confirmed linkage to chromosome 14q11-12. *Am J Hum Genet*, 66:1857-62.
- 219) Hong J, Leung E, Fraser AG, Merriman TR, Vishnu P, Krissansen GW. (2007) Polymorphism in NFKBIA and ICAM-1 genes in New Zealand Causasian Crohn's disease patients. *J Gastroenterol Hepatol*, 22:1666-70.
- 220) Oliver J, Gomez-Garcia M, Paco L, Lopez-Nevot MA, Pinero A, CorroF Martín L, Brieva JA, Nieto A, Martín J.A. (2005) A functional polymorphism of the NFKBI promoter is not associated with ulcerative colitis in a Spanish population. *Inflamm Bowel Dis*, 11:576-9.
- 221) Glas J, Török HP, Tonenchi L, Müller-Myhsok B, Mussack T, Wetzke M Klein W, Epplen JT, Griga T, Schiemann U, Lohse P, Seiderer J, Schnitzler F, Brand S, Ochsenkühn T, Folwaczny M, Folwaczny C. (2006) Role of the NFKBI-94ins/delATTG promoter polymorphism in IBD and potential interactions with

- polymorphism in the CARD15/NOD2, IKBL and IL-IRN genes. *Inflamm Bowel Dis*, 12:606-11.
- 222) Mirza MM, Fisher SA, Onnie C, Lewis CM, Mathew CG, Sanderson J, Forbes A. (2005) No association of the NFKBI promoter polymorphism with ulcerative colitis in a British case control cohort *Gut*, 54:1205-6.
- 223) Zou YF, Wang F, Feng XL, Tao JH, Zhu JM, Pan FM, Su H. (2011) Association of NFKB1 -94ins/delATTG promoter polymorphism with susceptibility to autoimmune and inflammatory diseases: a meta-analysis. *Tissue Antigens*, 77(1):9-17.
- 224) Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel JF, Sahbatou M, Thomas G. (2001) Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 411:599-603.
- 225) Hugot JP, Zaccaria I, Cavanaugh J, Yang H, Vermeire S, Lappalainen M, Schreiber S, Annese V, Jewell DP, Fowler EV, Brant SR, Silverberg MS, Cho J, Rioux JD, Satsangi J, Parkes M; for the IBD International Genetics Consortium. (2007) Prevalence of CARD15/NOD2 mutations in Caucasian healthy people. *Am J Gastroenterol*, 102:1259-67.
- 226) Buhner S, Buning C, Genschel J, Kling K, Herrmann D, Dignass A, Kuechler I, Krueger S, Schmidt HH, Lochs H. (2006) Genetic basis for increased intestinal permeability in families with Crohn's disease: role of CARD15 3020insC mutation? *Gut*, 55:342-347.
- 227) Franchimont D, Vermeire S, El Housni H, Pierik M, Van Steen K, Gustot T, Quertinmont E, Abramowicz M, Van Gossum A, Devière J, Rutgeerts P. (2004) Deficient host-bacteria interactions in inflammatory bowel disease? The toll-like receptor (TLR)-4 Asp299gly polymorphism is associated with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut*, 53:987-992.
- 228) De Jager PL, Franchimont D, Waliszewska A, Bitton A, Cohen A, Langelier D, Belaiche J, Vermeire S, Farwell L, Goris A, Libioulle C, Jani N, Dassopoulos T, Bromfield GP, Dubois B, Cho JH, Brant SR, Duerr RH, Yang H, Rotter JJ, Silverberg MS, Steinhardt AH, Daly MJ, Podolsky DK, Louis E, Hafler DA,

- Rioux JD; Quebec IBD Genetics Consortium; NIDDK IBD Genetics Consortium. (2007) The roll of the Toll-receptor pathway in susceptibility in inflammatory bowel diasese. *Genes Immun*, 8:387-397.
- 229) Hampe J, Franke A, Rosenstiel P, Till A, Teuber M, Huse K, Albrecht M, Mayr G, De La Vega FM, Briggs J, Günther S, Prescott NJ, Onnie CM, Häsler R, Sipos B, Fölsch UR, Lengauer T, Platzer M, Mathew CG, Krawczak M, Schreiber S. (2007) A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet*, 39:207-211.
- 230) Zhang HF, Qiu LX, Chen Y, Zhu WL, Mao C, Zhu LG, Zheng MH, Wang Y, Lei L, Shi J. (2009) ATG16L1 T300A polymorphism and Crohn's disease susceptibility: evidence from 13,022 cases and 17,532 controls. *Hum Genet*, 125:627-631.
- 231) Cotterill L, Payne D, Levinson S, McLaughlin J, Wesley E, Feeney M, Durbin H, Lal S, Makin A, Campbell S, Roberts SA, O'Neill C, Edwards C, Newman WG. (2010) Replication and meta-analysis of 13,000 cases defines the risk for interleukin-23 receptor and autophagy-related 16-like 1 variants in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol*, 24:297-302.
- 232) Prescott NJ, Fisher SA, Franke A, Hampe J, Onnie CM, Soars D, Bagnall R, Mirza MM, Sanderson J, Forbes A, Mansfield JC, Lewis CM, Schreiber S, Mathew CG. (2007) A nonsynonymous SNP in ATG16L1 predisposes to ileal Crohn's disease and is independent of CARD15 and IBD5 *Gastroenterology*, 132 1665-71
- 233) Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, Silverberg MS, Goyette P, Huett A, Green T, Kuballa P, Barmada MM, Datta LW, Shugart YY, Griffiths AM, Targan SR, Ippoliti AF, Bernard EJ, Mei L, Nicolae DL, Regueiro M, Schumm LP, Steinhardt AH, Rotter JI, Duerr RH, Cho JH, Daly MJ, Brant SR. (2007) Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease patogenezis. *Nat Genet*, 39:596–604.
- 234) Parkes M, Barrett JC, Prescott NJ, Tremelling M, Anderson CA, Fisher SA, Roberts RG, Nimmo ER, Cummings FR, Soars D, Drummond H, Lees CW,

- Khawaja SA, Bagnall R, Burke DA, Todhunter CE, Ahmad T, Onnie CM, McArdle W, Strachan D, Bethel G, Bryan C, Lewis CM, Deloukas P, Forbes A, Sanderson J, Jewell DP, Satsangi J, Mansfield JC; Wellcome Trust Case Control Consortium, Cardon L, Mathew CG. (2007) Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet*, 39:830–832
- 235) Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, RiouxID, Silverberg MS, Daly MJ Steinhart AH, Abraham C, Regueiro M, Griffiths A, Dassopoulos T, Bitton A, Yang H, Targan S, Datta LW, Kistner EO, Schumm LP, Lee AT, Gregersen PK, Barmada MM, Rotter JI, Nicolae DL, Cho JH. (2006) A genome-wide association study identifies IL-23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*, 314 1461-3
- 236) Weersma RK, Zhernakova A, Nolte IM, Lefebvre C, Rioux JD, Mulder F, van Dullemen HM, Kleibeuker JH, Wijmenga C, Dijkstra G. (2008) ATG16L1 and IL-23R are associated with inflammatory Bowel Disease but not with celiac disease in The Netherlands. *Am J Gastroenterol*, 103:621-7.
- 237) Tremelling M, Cummings F, Fisher SA, Mansfield J, Gwilliam R, Keniry A, Nimmo ER, Drummond H, Onnie CM, Prescott NJ, Sanderson J, Bredin F, Berzuini C, Forbes A, Lewis CM, Cardon L, Deloukas P, Jewell D, Mathew CG, Parkes M, Satsangi J. (2007) IL-23R variation determines susceptibility but not disease phenotype in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 132:1657-64.
- 238) Glas J, Seiderer J, Wetzke M, Konrad A, Török HP, Schmechel S Tonenchi L, Grassl C, Dambacher J, Pfennig S, Maier K, Griga T, Klein W, Epplen JT, Schiemann U, Folwaczny C, Lohse P, Göke B, Ochsenkühn T, Müller-Myhsok B, Folwaczny M, Mussack T, Brand S. (2007) rs1004819 is the main disease associated IL-23R variant in German Crohn's disease patients: combined analysis of IL23R, CARD15 and OCTN/2 variants. *PLoS ONE*, 2:e819
- 239) Weersma RK, Stokkers PC, Cleynen I, Wolfkamp SC, Henckaerts L, Schreiber S, Dijkstra G, Franke A, Nolte IM, Rutgeerts P, Wijmenga C, Vermeire S. (2009) Confirmation of multiple Crohn's disease susceptibility loci in a large Dutch-Belgian cohort. *Am J Gastroenterol*, 104:630-638.

- 240) Cleynen I, Mahachie John JM, Henckaerts L, Van Moerkercke W, Rutgeerts P, Van Steen K, Vermeire S. (2010) Molecular reclassification of Crohn's disease by cluster analysis of genetic variants. *PLoS One*, 23:5:e12952.
- 241) Beaugerie I, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. (2006) Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 130:650-6.
- 242) Tarrant KM, Barclay ML, Frampton CM, Gearry RB. Perianal disease predicts changes in Crohn's disease phenotype results of a population-based study of inflammatory bowel disease phenotype *Am J Gastroenterol*, 2008;103:3082-93.
- 243) Loly C, Belaiche J, Lopus E. (2008) Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*, 43:948-54.
- 244) Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, Hesselink-Van de Kruijs MA, Clissen M, Engels LG, Van Deursen C, Hameeteman WH, Wolters FL, Russel MG, Stockbrügger RW. (2009) Influence on phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 104:371-83.
- 245) Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, Moum B, Lygren I; IBSEN Study Group. (2007) Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 5:1430-1438.
- 246) Nahon S, Lahmek P, Saas C, Durance C, Olympie A, Lesgourgues B, Gendre JP. (2011) Socioeconomic and psychological factors associated with nonadherence to treatment in inflammatory bowel disease patients: results of the ISSEO survey. *Inflamm Bowel Dis*. 17:1270-6.
- 247) Cerveny P, Bortlik M, Vlcek J, Kubena A, Lukás M. (2007) Non-adherence to treatment in inflammatory bowel disease in Czech Republic. *J Crohns Colitis*. 1:77-81.
- 248) Picco MF, Bayless TM. (2003) Tobacco consumption and disease duration are associated with fistulising and stricturing behaviors in the first 8 years of Crohn's disease *Am J Gastroenterol* 98: 363-368
- 249) Mahid S, Minor KS, Stevens PL, Galandiuk S. (2007) The role of smoking in Crohn's disease as defined by clinical variables *Dig Dis Sci*, 52:2897-903.

- 250) Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Cuintrec Y, Gendre JP. (1999) Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 13:1403-1411.
- 251) Cosnes J. (2004) Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanism and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 18: 481-496.
- 252) Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, Bernklev T, Henriksen M, Sauar J, Vatn MH, Moum B; IBSEN Study Group. (2009) Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*, 44:431-440.
- 253) Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Tilloy E, Brazier F, Merle V, Dupas JL, Savoye G, Baldé M, Marti R, Lerebours E, Cortot A, Salomez JL, Turck D, Colombel JF. (2009) The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*, 104:2080-2088.
- 254) Lakatos PL, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Kiss LS, Lakatos L. (2011) IBD in the elderly population: Results from a population-based study in Western Hungary, 1977-2008. *J Crohns Colitis*, 5:5-13.
- 255) Høie O, Wolters F, Riis L, Aamodt G, Solberg C, Bernklev T, Odes S, Mouzas IA, Beltrami M, Langholz E, Stockbrügger R, Vatn M, Moum B; European Collaborative Study Group of Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). (2007) Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort. *Am J Gastroenterol*, 102:1692-1701.
- 256) Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J. (2001) Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 96:2113-2116.

11.2. Saját publikációk listája

Lektorált cikk: 19

Kumulatív impact factor absztraktok nélkül: 38,545

Citáció SCI-Scopus alapján: 322

Ebből független citáció: 259

11.2.1 A tézisekhez közvetlenül kapcsolódó saját publikációk

1. **Szamosi T**, Banai J, Lakatos L, Czegledi Z, David G, Schafer E, Pandur T, Erdelyi Z, Gemela O, Papp M, Papp J, Lakatos PL. (2010) Early azathioprine/biological therapy is associated with decreased risk for first surgery and delays time to surgery but not reoperation in both smokers and non-smokers with Crohn's disease, while smoking prevents colectomy in UC. **Eur J Gastroenterol Hepatol** 22:872-9. IF: 1,598 cit: 14/7
2. Lakatos PL, Czegledi Z, **Szamosi T**, Banai J, David G, Zsigmond F, Pandur T, Erdelyi Z, Gemela O, Papp J, Lakatos L. (2009) Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of disease behavior change in patients with Crohn's disease. **World J Gastroenterol** 15:3504-10 IF: 2,092 cit: 15/11
3. **Szamosi T**, Lakatos PL, Hungarian IBD Study Group, Szilvasi A, Lakatos L, Kovacs A, Molnar T, Altorjay I, Papp M, Szabo O, Satori A, Tulassay Z, Miheller P, Horvath HC, Papp J, Tordai A, Andrikovics H. (2009) NFKBIA 3'UTR and NFKB1 -94ins/delATTG variants in Hungarian IBD patients are not associated with disease susceptibility, response to medical therapy or need for surgery; the 3'UTR variant is associated with extensive colitis. **Dig Dis Sci** 54:351-9. IF: 1,838 cit: 4/4
4. **Lakatos PL, Szamosi T (joint first authors)**, Szilvasi A, Molnar E, Lakatos L, Kovacs A, Molnar T, Altorjay I, Papp M, Tulassay Z Miheller P, Papp J, Hungarian IBD Study Group, Tordai A, Andrikovics H. (2008) ATG16L1 and IL-23 receptor (IL-23R) genes are associated with disease susceptibility in Hungarian CD patients. **Dig Liver Dis** 40:867-73 IF: 2,577, cit 23/22

5. Lakatos PL, **Szamosi T**, Lakatos L. (2007) Smoking in inflammatory bowel diseases: Good, bad or ugly? **World J Gastroenterol** 13:6134-9. (Editorial)

cit 40/36

11.2.2 A tézisekhez közvetlenül nem kapcsolódó saját publikációk

1. Horvath G., Farkas K., Hollósi R., Nagy F., Szepes Z., Papp M., Palatka K., Miheller P., Lakatos L., **Szamosi T.**, Nyari T., Wittmann T., Molnar T. (2012): Is there any association between impaired health-related quality of life and non-adherence to medical therapy in inflammatory bowel disease? *Scand J Gastroenterol.* 47(11):1298-303 IF 2,019
2. Gyökeres T., Rusznyák K., Visnyei Zs., Schafer E., **Szamosi T.**, Banai J. (2012): Minőségi indikátor bevezetése egy magyar gasztroenterológiai endoszkópos laboratórium munkájába. **Orv. Hetil.** 153:(29)1142-1152.
3. Kiss LS, **Szamosi T**, Molnar T, Miheller P, Lakatos L, Vincze A, Palatka K, Barta Z, Gasztonyi B, Salamon A, Horvath G, Tóth GT, Farkas K, Banai J, Tulassay Z, Nagy F, Szenes M, Veres G, Lovasz BA, Vegh Z, Golovics PA, Szathmari M, Papp M, Lakatos PL. (2011) Early clinical remission and normalization of CRP are the strongest predictors of efficacy, mucosal healing, and dose escalation during the first year of adalimumab therapy in Crohn's disease. **Aliment Pharmacol Ther** 34:911-922. IF: 3,769
4. Kiss LS, **Szamosi T**, Molnár T, Miheller P, Lakatos L, Vincze A, Palatka K, Bartha Z, Gasztonyi B, Salamon A, Horvath G, Toth TG, Farkas K, Czeglédi Z, Banai J, Tulassay Z, Nagy F, Lovasz BD, Vegh Z, Golovics PA, Papp M, Lakatos PL. (2011) A hatékonyság, a mucosalis gyógyulás és a dózisintenzifikálás prediktorai az adalimumabterápia első évében lúminális és fistulázó Crohn-betegségben szenvedő betegekben. Magyarországi adatok. **Orv Hetil** 152:1433-42
5. Lakatos PL, Czeglédi Z, David G, Kispal Z, Kiss LS, Palatka K, Kristof T, Nagy F, Salamon A, Demeter P, Miheller P, **Szamosi T**, Banai J, Papp M, Bene L, Kovacs A, Racz I, Lakatos L. (2010) Association of adherence to therapy and complementary and alternative medicine use with demographic factors and

- disease phenotype in patients with inflammatory bowel disease. **J Crohn Colitis** 4:283-90. IF: 2,628, cit:1/1
6. Lakatos L, Czegledi Z, David G, Kispal Z, Kiss LS, Palatka K, Kristof T, Molnár T, Salamon A, Demeter P, Miheller P, **Szamosi T**, Banai J, Papp M, Bene L, Kovacs A, Racz I, Lakatos PL. (2010) A terápiás adherencia, valamint a komplementer és alternatív gyógymódok használata gyulladásoos bélbeteggekben. **Orv Hetil** 151:250-8.
 7. Miheller P, Lakatos PL, Horváth G, Molnár T, **Szamosi T**, Ceglédi Z, Salamon A, Czimmer J, Rumi G, Palatka K, Papp M, Jakab Z, Szabó A, Gelley A, Lakatos L, Barta Z, Balázs C, Rácz I, Zeher M, Döbrönte Z, Altorjay I, Hunyady B, Simon L, Papp J, Banai J, Nagy F, Lonovits J, Újszászy L, Muzes G, Herszényi L, Tulassay Z. (2009) Efficacy and safety of infliximab induction therapy in Crohn's Disease in Central Europe - a Hungarian nationwide observational study. **BMC Gastroenterology** 9:66 IF: 1,886 cit: 6/5
 8. Lakatos PL, Altorjay I, **Szamosi T**, Palatka K, Vitalis Z, Tumpek J, Sipka S, Udvardy M, Dinya T, Lakatos L, Kovacs A, Molnar T, Tulassay Z, Miheller P, Barta Z, Stocker W, Papp J, Veres G, Papp M for the Hungarian IBD Study Group. (2009) Pancreatic autoantibodies are associated with reactivity to microbial antibodies, penetrating disease behavior, perianal disease and extraintestinal manifestations, but not with NOD2/CARD15 or TLR4 genotype in a Hungarian IBD cohort. **Inflamm Bowel Dis** 15:365-74 IF: 4,643 cit: 9/6
 9. Lakatos PL, Altorjay I, Mándi Y, Lakatos L, Tumpek J, Kovacs A, Molnar T, Tulassay Z, Miheller P, Palatka K, **Szamosi T**, Fischer S, Papp J, the Hungarian IBD Study Group, Papp M. (2008) Interaction between seroreactivity to microbial antigens and genetics in Crohn's disease: is there a role for defensins? **Tissue Antigens** 71:552-9. IF:2,076, cit 12/11
 10. Papp M, Altorjay I, Dotan N, Palatka K, Foldi I, Judit Tumpek J, Sipka S, Udvardy M, Dinya T, Lakatos L, Kovacs A, Molnar T, Tulassay Z, Miheller P, Norman GL, **Szamosi T**, Papp J, Hungarian IBD Study Group, Lakatos PL. (2008) New serological markers for inflammatory bowel disease are associated with earlier age at onset, complicated disease behavior, risk for surgery, and

- NOD2/CARD15 genotype in a Hungarian IBD cohort. **Am J Gastroenterol** 103:665-81. IF:6,444, cit 37/22
11. Kocsis AK, Lakatos PL, Somogyvari F, Fuszek P, Papp J, Fischer S, **Szamosi T**, Lakatos L, Kovacs A, Hofner P, Mandi Y. (2008) Association of β -defensin 1 Single Nucleotide Polymorphisms with Crohn's disease. **Scand J Gastroenterol** 43:299-307 IF:1,980, cit: 23/21
12. Szamosi T; Roth E; **Szamosi T Jr**; Tomsits E; Tordai A; Szabo T. (2004) Hyperhomocysteinemia; enzyme polymorphism and thiobarbituric Acid reactive system in children with high coronary risk family history. **J Am Coll Nutr.** 23(5):386-90 IF:2;802
13. Veres A; Szamosi T; Ablonczy M; **Szamosi T Jr**; Singh M; Karádi I; Romics L; Füst G; Prohászka Z. (2002) Complement activating antibodies against the human 60 kDa heat shock protein as a new independent family risk factor of coronary heart disease. **Eur J Clin Invest.** 32(6):405-10 IF:2;193, cit: 24/21
14. Szamosi T; Murber A; **Szamosi T Jr**; Tory V; Kosztolicz A; Sztankits K. (1999) Atherosclerosis risk factors in children of high risk families. **Acta Physiol Hung.** 86(3-4):185-90.

12. Köszönetnyilvánítás

Kifejezett hálával tartozom **Dr. Lakatos Péter László** egyetemi adjunktusnak, aki mindvégig széleskörű szakmaisággal és teljes odaadással segítette munkámat. Szeretnék köszönetet mondani **Dr. Banai János** egyetemi tanárnak, aki kezdeti próbálkozásaimtól a mai napig nagy türelemmel tanított és pályafutásom során mindvégig támogatott, hasznos tanácsokkal látott el.

Köszönöm a Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika igazgatóinak, **Dr. de Chatel Rudolf**, **Dr. Farsang Csaba** és **Dr. Szathmári Miklós** egyetemi tanároknak, hogy tudományos munkánk elvégzéséhez háttérrel és lehetőséget biztosítottak.

Köszönöm **Dr. Lakatos László** és **Dr. Nagy Ferenc** tanár uraknak, hogy támogatásukkal és lelkesítésükkel hozzájárultak a dolgozat megírásához.

Külön kiemelt köszönetemet szeretném kifejezni idősebb **Dr. Szamosi Tamásnak**, édesapámnak, akitől megtanulhattam az orvosi pálya szeretetét és tiszteletét, a betegek iránti odafigyelést. Mindvégig példaként állt előttem szakmai elkötelezettsége, innovatív gondolkodása és kitartása. Köszönöm, hogy sokat tanítottál és szülőként, barátként és orvosként is egyengetted utamat.

Külön köszönetemet szeretném kifejezni **Dr. Tordai Attilának**, **Dr. Andrikovics Hajnalkának** és **Dr. Papp Máriának**, akik támogatásukkal és kutatómunkájukkal nagymértékben hozzájárultak az értekezés megszületéséhez.

Hálás vagyok **Dr. Mandl József** egyetemi tanárnak, hogy a Semmelweis Egyetem Doktori Iskolájába értekezésemet befogadta, annak elkészülését támogatta.

Szeretnék külön köszönetet mondani **Dr. Czeglédi Zsófiának** és **Dr. Tolmácsi Balázsnak**, akik megtiszteltek barátságukkal és éveken át támogattak kórházi és tudományos tevékenységemben, amivel jelentős mértékben hozzájárult a dolgozat megszületéséhez.

Szeretnék köszönetet mondani **minden volt és jelenlegi kollégámnak**, külön is kiemelve az Magyar Honvédség Honvédkórházának Gasztroenterológiai Osztályán dolgozó kollegáimat (**Dr. Bogsch Bora, Dr. Csizmazia Ildikó, Dr. Dunkel Kinga, Dr. Gyökeres Tibor, Dr. Nadas Béla, Dr. Rábai Kálmán, Dr. Rusznyák Krisztina, Dr. Schafer Eszter, Dr. Szász Norbert, Dr. Tolvaj Gyula, Dr. Varsányi Mariann, Dr. Visnyei Zsolt, Dr. Zsigmond Ferenc**), az endoscopos asszisztenseket (**Bagi Gabriella, Bognár Ilona, Kandikó Krisztina, Kecskés Szilvia, Kövérné Szvatek Andrea, Tiszóczki Éva, Nagy Anita**), asszisztensnőinket, **Bányácsi Patriciát, Molnár Ildikót** és **Pápay Istvánnét**, valamint informatikus kollégámat **Lovász Zoltánt**. Köszönöm, hogy elfogadtak munkatársuknak és köszönöm a bizalmat, az irántam tanúsított türelmet, megértést, a sok tanítást és segítséget, amit Tőlük kaptam. Köszönetet mondok minden osztályos nővérünknek és a laboratóriumi asszisztenseknek, akik munkájukkal hozzájárultak a vizsgálatok elvégzéséhez.

Végül, de nem utolsó sorban kiemelt köszönetem szeretném kifejezni szüleimnek **Dr. Szamosi Tamásné**nak, édesanyámnak, és **Dr. Szamosi Tamás**nak szeretetükért, nevelőmunkájukért. Feleségemnek, **Eszter**nek aki kitartott mellettem és szeretetével, határtalan türelmével és nyugodtságával a biztos háttérrel adta munkámhoz. Külön köszönöm lányom **Zsófia Anna** szeretetét és megértését, mellyel, ha nehezen is, de elviselte édesapja távolmaradását. Köszönöm Testvéremnek, Unokaöcsémnek és Unokahúgomnak, hogy egy csodálatos családban élhetek és szeretetükre minden körülmények között számíthattam, számíthatok.